

第33回米国核医学会総会報告

油野民雄 小泉 潔 中嶋憲一 滝 淳一 横山邦彦
渡辺直人 高山輝彦 寺田一志 利波紀久

第33回米国核医学会総会は1986年6月22日から25日までの4日間 Washington D.C. で Stanley, J. Goldsmith 会長のもとで開催された。毎年応募演題数は増加していたが今年は昨年20%増の1,305題と飛躍的に増え、発表の機会が与えられたのは口演460題、展示285題と57%の厳しい選択であった。取り上げられた session で増加した分野は放射性医薬品、中枢神経、炎症と免疫、心血管、消化器、腫瘍、骨・関節、等であり、減少したのはポジトロン、機器であった。

我が国からの発表は口演13題、展示29題の5.7%を占めていた。発表の選択に際してはかなり厳密に行われるようだが、以前に比べて口演と展示の質的差は余り無いような印象を受けた。幸い教室から多数が出席したのでそれぞれ見聞した内で興味深かった発表について簡略に記して戴くことにした。内容に重複するところがあるが各自の印象をそのまま掲載しました。参考になれば幸いです。私の興味のある骨では Gd-153 を線源とした dual-photon absorptiometry (二重線束骨塩分析法) を用いた臨床報告が殆どであった。従来用いられていた single photon absorptiometry は軟部組織の吸収補正ができないために前腕部のみの測定で臨床的価値に限界が指摘されていたが、Gd-153 は 44 KeV の Europium X 線と 100 KeV のガンマ線を放出するので軟部組織の吸収補正が可能のため腰椎と大腿骨近位部の測定に用いられ骨折の危険度が非常に正確に診断できることが確認され現在米国では非常な勢いで普及しつつある。

正確さと再現性に勝れ、骨髄成分や類骨組織によって影響されにくく、被曝線量も少ないので実用的臨床診断法として高く評価されている。

装置そのものは比較的簡単なものであるがソフトは非常に完備されている。我が国でも検出装置としてシンチカメラを用いて試みられているが、専用機は琉球大学放射線科で最近稼働したと聞いている。米国ではかなり安価に入手できる装置であるが我が国では未だ高価である。しかし、骨塩定量には不可欠な装置になるとの印象を受けた。(利波)

今回、私が主として拝聴したのは、肝臓を含めた消化器核医学、放射免疫検出を主体とした腫瘍核医学および泌尿器核医学であるが、かねてから関心のある泌尿器核医学を中心にまとめてみたい。

今回の発表では、体外衝撃波腎結石破碎術による腎機能変化、腎血管性高血圧診断におけるカプトプリル投与、新しい腎診断用放射性医薬品、および腎移植後の拒絶反応検出(サイクロスポリン投与時等)の評価に関する演題が話題の中心であった。

腎結石の新しい治療法である外科的侵襲のない体外衝撃波破碎術で腎結石を治療直後、一過性に腎機能が低下するものの、3週後には腎機能が元に回復することである。一方、2~3年前よりカプトプリル(アンジオテンシン変換酵素抑制薬)投与の腎血管性高血圧評価の有用性が報告され、特に^{99m}Tc-DTPAによる糸球体濾過機能の低下が目されているが、従来の報告が主としてカプトプリルの

Report of SNM 33rd annual meeting in 1986

Tamio Aburano, Kiyoshi Koizumi, Kenichi Nakajima, Junichi Taki, Kunihiko Yokoyama,
Naoto Watanabe, Teruhiko Takayama, Kazushi Terada, Norihisa Tonami

Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Kanazawa University
金沢大学医学部核医学科 〒920 金沢市宝町13-1

一定期間持続投与による腎機能変化を評価したものであるのに対し、今回、一回投与後の腎機能変化を評価した発表が見られたのが注目された。このようなカプトプリル投与後の腎機能変化を診断に用いるには、持続投与よりも、一回投与の方が实际的であろう。また腎移植に関する話題の中で、サイクロスポリン投与中腎機能低下が見られた場合、サイクロスポリン毒性が急性拒絶によるかの鑑別が問題となるが、¹¹¹In-血小板イメージは両者の鑑別にやはり有用とのことである。その他、生体腎移植の場合、HLA 適合度の悪い場合でも、移植患者に術前輸血 (donor specific) を施行すれば、移植腎生着率が向上することが知られている。その際、移植後の検査上、血流正常、¹³¹I-ヒップランの腎摂取良好、排泄遅延が、拒絶反応の新しい所見として発表され注目された。しかし、この所見は従来 ATN に特異的なものとされており、今後の臨床評価上問題が残るようである。(油野)

今回は、モノクローナル抗体 (以下 MoAb) に関する演題は順当な増加を示しており、Oncology の 6 セッションのうち半分は MoAb の演題で占められ、さらに Immunology や Radiopharmaceutical のセッションでも取り上げられていた。これらの oral presentation の他、continuing education での講演、poster presentation さらにメーカーからの展示等を見聞し、その印象を記す。

MoAb の臨床投与例は着実に増加しており、今回はヨーロッパ諸国からの報告が多く見られた。ただし用いられている抗体は従来からの抗 CEA 抗体や抗 CA 19-9 抗体が多かった。新しいものとして、ganglioside GD 2 に対する抗体 (神経芽細胞腫、骨肉腫、悪性黒色腫の描出) や従来腫瘍マーカーとして使われていた抗 CA 125 抗体 (卵巣癌の描出) が見られた。いずれも描出率としてはいい数字を出しているが、SPECT でかろうじて描出される程度と言うのもあり、必ずしも良い結果とは言えない。投与経路は静注に限らず、Lymphoimmunoscintigraphy も報告されていたが、これは false positive が多い印象であった。腹腔内投与の報告では播種性転移に関してはきれいに描出されていた。

radioimmunotherapy に関しては、I-131 標識

T 101 投与により皮膚 T 細胞性リンパ腫の皮膚病変がきれいになった例や、I-131 標識 Lym-1 投与により腹腔内のリンパ腫が縮小した例など非常に印象的ではあったが、いずれもかなり予備的な段階であり、その他 Bi-212 や Y-90 標識 MoAb による動物実験の報告とともに、今後の検討が期待される。

以上のような臨床応用の報告に比しはなばなしきはないが、抗マウス抗体 (HAMA) 形成による体内分布の変化や投与された MoAb の代謝状態に関する報告などは免疫学的な興味をわかせるものであった。

いずれにしても、標識抗体の腫瘍親和性に関しては現状では必ずしも満足の行くものではなく、その点で MoAb の標識法の改良に関する報告、たとえば脱ヨード化を受けにくくなるヨード標識法や血中クリアランスの速くなる様な In-111 標識法などは期待が持てそうであった。また recombinant の手法を用いた MoAb 自体の改良、いわゆる tetradoma といわれるような細胞などによる bifunctional antibody の作製などのアプローチが試みられている点今後の発展が充分期待される。(小泉)

単クローン抗体を用いた核医学的診断ならびに治療での領域を概観すると、1) 他の臨床診断法との比較を含めた診断の検討、2) 治療可能性の検討、3) 新たな標識・精製法の開発、4) 脱ヨード化や ¹¹¹In 標識抗体の肝摂取機構の解明へのアプローチが本年の核医学会における大きな傾向であった。実用化をめざす発展途上のこの領域で、既に多々議論されてきた問題意識に基づくものである。まず 1) に関しては、静注以外に皮下および腹腔内投与の数をまとめた報告があり、中でも転移の様式により至適の投与経路も異なるとの Colcher (NIH) らの発表が注目された。ヨーロッパ各国 (西独、スイス、英、伊) より他の診断法との比較検討のデータが多く出されたのが興味深い。CT 等機器の再現性の確立された方法と比較する際、Radioimmunoscintigraphy の再現性すなわち標識抗体の品質管理を厳格にするべきである。特にヨード標識抗体の場合、標識後の抗体活性を正確に定量した上で比較しなければ、何を評価しているのかわからない事態となるにも拘らず、その検討がないまま方法論だけの優劣を

云々するのは時期尚早の感をいだく。しかし、これらの検討に一喜一憂しながらでないと前へ進んでいかなぬのも事実であり、翻って考えれば、少なからず人々に比較の意欲をおこさせる程度にこの領域が成長してきた証とうけとめたい。2) の治療面では、Spies (Northwestern 大学) および DeNardo (U.C. Davis) のグループより出された成績は、いずれも甚だ少数の症例の検討 (n=5) であるが、完全寛解とは言えなくとも万人が効果ありと認めるに足るのであり、喜ばしい限りである。更に、外部照射に対し内部照射の持つ原理的優位性を示唆した Neacy (George Washington 大学) の報告は、腫瘍の多様性 (Heterogeneity) ゆえに即断は難しいが、地味ながら今後の検討に注目したい。やはり治療の狙い目は、内部照射であっても放射線高感受性群の腫瘍が第一であろう。3) 診断用・治療用いくつかの新たな展開が見られた。より安定なヨード標識法 (Wilbur, NeoRx) やキレートによる ^{99m}Tc 標識抗体作製 N_2S_2 (Fritzberg, NeoRx), Metallothionein (Burchiel, New Mexico 大学 Hadjian, duPont) Carboxyethyl - phenylglyoxal - dithiosemicarbazone (遠藤, 京都大学) は ^{99m}Tc の持つ物理的特性を考えれば望ましい方向であるが、少なくとも 12~24 時間以内に人体内で至適な腫瘍対他臓器比 (特に肝, 腎) を達成し得るか否かが次の難関である。化学的スペーサーを用い血液・肝・腎の取り込みを速やかに低下させる Paik (George Washington 大学) らの試みは、今後少なからぬ反響を生む独創的仕事と思われる。Goodwin (VA Med. Ctr.) と Hybritech グループによる bifunctional antibody もアプローチの仕方は違うものの、バックグラウンドの軽減をめざすという目標は同じでありユニークな試みである。また抗体の精製法として、ハイドロキシアパタイトを HPLC に組込んで用いた横山 (NIH), Hochschwender (Hybritech) らの報告は、今後の簡便で迅速な精製法の一つのスタンダードとなりうる期待を抱かせた。治療用としては ^{90}Y (Hybritech グループ), ^{212}Bi (Gansow らのグループ) が ^{131}I の次世代として宣伝されているが、全身の線量分布計算がおざなりにされる様では主客転倒と考える。特にキレート化抗体を用いた場合、肝・骨髄への取り込みが上昇するため、投与量を最終的に規定するものは骨

髄線量と考えられる。耐容線量まで投与した際、腫瘍には一体どの標識法を用いた核種が最も有効に治療線量をおくれるのだろうかという素朴な疑問には、未だ理論的解答が示されていない。実証的解答は clinical trial によってのみ出されるのであろうが。4) ヨード標識抗体の一つの弱点は体内で生ずる脱ヨード化であると言われて久しいがその実態の解明には未だ至っていない。DeNardo (U.C. Davis) らのヨード標識抗体の投与をうけた患者尿中の検討によれば、ヨードの存在様式は遊離のヨードではなく、ペプチド結合のヨードである (monoiodotyrosine ないしは diiodotyrosine の様式)。肝・腎・甲状腺での代謝や antigen modulation との関連等未知の部分も多々あるが、この検討は少なくとも脱ヨード化がヨード原子と tyrosine 環の間で生じるのではなく、tyrosine 残基ないしはそれを含めたいくつかのペプチドの部分において分離が生ずることを示唆する。In 標識抗体の開発当初より議論されてきた、ヨード標識抗体に比べて著しく高い肝への摂取機構に関し、Sands (duPont) らが、肝への摂取はマクロファージ (クッパー細胞) によるものではなく、肝細胞そのものが取り込むことを示した。また、Shochat (Immunomedics) や Rusckowski (Mas. Med. Ctr. 大学) の ^{111}In 標識抗体の肝内での存在様式の報告と合わせ、標識操作 (キレート抱合) によるものではなく、抗体そのものが肝へ取り込まれており、むしろヨード標識抗体は脱ヨード化のためそれを低く見積もっていた事実を傍証したわけで、称賛に値する仕事といえる。

臨床的見地から Radioimmunosintigraphy, Radioimmunotherapy を考えた場合、human anti-mouse antibody (HAMA) の問題は避けて通れないにも拘わらず、少なくとも今回の核医学会ではその検討は甚だ少ない (Reynolds, NIH など 3 題)。HAMA の生成を除く方向のアプローチがなされない限り、この領域の実用化は未だ遠いと感じるのは筆者だけであろうか。

最後に、学会 2 日目の教育セッションで行われた Neumann (NIH) の講演は、この領域の臨床面の現状を手際良く総括しそのエレガントなプレゼンテーションと合わせて、学会最終日のハイライトトークの抗体の部分に補って余りある誠にすばらしいものであったことを付記しておく。(横山)

最も注目されたのは、Spices の group の T 101 を用いた Cutaneous T cell lymphoma 患者への治療応用で、 ^{131}I 標識 T 101 投与後の患者の改善状態が示されたことであった。さらに、DeNardo の group は、Lym-1 を用いた B cell lymphoma 患者への臨床応用にて ^{131}I -Lym-1 投与後 CT 上で follow up したところ、tumor の大きさは漸減縮小し、最終的には、著明な効果を認めたとのことでした。以上いずれも ^{131}I 標識の monoclonal 抗体を用いた臨床応用例でしたが、対象となった腫瘍は、いずれも radiosensitive な腫瘍という側面が、ある程度の治療効果は期待できるわけですが、他の腫瘍に関しては、治療という意味では、monoclonal 抗体の利用は、なお多くの検討が必要であるとの印象を受けた。そういう意味では、NIH の group の発表は興味深いものでした。一つには体内投与方法の問題で、静脈内投与と腹腔内投与の比較検討があり腹膜上の腫瘍では静脈内投与に比して、腹腔内投与の方が集積性の点では極めて有利であったということである。また ^{131}I 標識抗体と ^{111}In 標識抗体の体内分布における差異の検討があり、診断薬としての ^{111}In 標識抗体が治療薬としての ^{131}I 標識抗体のトレーサードーズになりうるかという問題も含めての問題提起があった。 ^{131}I 標識抗体の体内における脱ヨード化が差異として明らかに認められたということでした。(渡辺)

核医学が進歩する大きな因子として、放射性医薬品の開発、核医学機器の進歩、コンピュータ技術の進歩があげられる。米国核医学会は核医学の最新の動向、情報を得る機会として毎年注目されるが、今年特に活気があったと感ずる理由のひとつはやはり放射性医薬品の開発であろう。心筋シンチグラフィ用 Tc-99m 製剤は今年の発表をみると、これなら Tl-201 に代わって使えそうとの印象をうけた。実用性・核種としてのエネルギー、半減期、投与量のいずれも Tl-201 より優れており、SPECT の利用、注射時に心機能検査ができることも有利である。Tc-99m-isonitrile の一つである TBI で問題となった肝の集積も、CPI, MIBI ではクリアランスが

早く、心筋/肺比も良好であった。ただ Tl-201 でみられた再分布現象が Tc-99m 製剤では見られないため、この点では不利となるが、反復投与により実用上は他の利点を考慮すれば致命的な欠点とはなりそうにない。MIBI は商品化の段階にはいるとのことであったが、この他にも Tc-99m SQ 30217 などいくつか有望な薬が報告されておりこの周辺の開発はこれからかなり進みそうであり楽しみである。脳血流検査のための I-123 IMP はきれいなデータが出されていたがここでも Tc-99m-HMPAO 登場で Tc-99m 製剤への移行が始まりそうである。脂肪酸はこれまで代謝を反映するといわれながらもひとつ Tl-201 に勝るデータがなかったが、丁度ポジトロンで血流が低下していてもグルコース代謝が増加していれば心筋は生きているという予後予測に使えるのと同様に、脂肪酸でも血流と代謝の不一致が意義をもつとの報告があり、代謝が single photon 核種を用いて SPECT でも評価できそうなのは心強い。話が薬に偏ってしまったが、心臓領域でも診断から予後予測まで核医学の臨床応用は盛んで、米国での層の厚さを感じた。ソフトウェアにおいては、Tl-201 の心筋極座標マップによる診断やその改良、因子分析のユニークな応用などが見られた。リセプターの画像化も多くの興味深い発表があったが、喫煙者ではセロトニンリセプターが心筋から減り肺に集積するようになるという面白い報告がなされた。最後に蛇足ながら、ちょうど滞米中ニューヨークの公的機関、施設で喫煙が禁止されるとの新聞報道があった。日本では未だに喫煙者がいるのは残念なことであるが、意識の高さに感心した。(中嶋、滝)

6月25日午後3時より始まった Wagner 教授のハイライトでは、持ち時間90分のうちほぼ半分を脳で占め、心臓は1/4位であった。それは、ここ数年みられる傾向である心臓の演題の減少と脳の演題の増加を反映している。今年の学会の特徴として Tc-99m への傾向が一段と強化されたことで、たとえば脳では ^{123}I -IMP にかわって $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO の発表が増加した。心臓では、 ^{201}Tl のかわりに $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TBI や $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -CPI, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI などを用いて心筋血流を評価する試みがなされた。また、 ^{131}I -OIH にとってかわる可能性のある $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -

MAG₃などの報告があった。日本では¹²³I-IMPの治験が終り、これから臨床的使用の段階であるというのに、それにとってかわる可能性のある薬品がすでに検討されているのは放射性医薬品の進歩の激しさを示すものであり、かつ驚異である。日本も放射性薬品など基礎的分野に力を入れないと、世界のトップからますます差をつけられることになる。腎臓の分野では、口演16題、ポスター展示9題の合計25題のうち、腎移植に関するもの7題、腎血管性高血圧およびカプトプリルに関するもの7題とこの2つで過半数を占めていた。腎移植時の急性拒絶反応が¹¹¹In-血小板シンチグラフィによって臨床診断のつく少なくとも1日前には診断可能である、という報告があった。また、最近流行の因子分析の考えを用いて移植腎の血流を評価しようとする試みが2題あった。また、衝撃波による腎結石の治療前後の腎機能に関するものが3題みられたが、一時的に腎機能が低下することはあっても最終的にはERPF、T_{1/2}などに有意差がない、ということであった。

開催地ワシントン D.C. は、4月の桜祭り、7月4日の独立記念日の花火大会などが有名であるが、アメリカ屈指の観光地ということでもあり観光客であふれていた。ホワイトハウスや、キャピトル、ワシントン記念塔のほか12の博物館から成るスミソニアン、インスティテューションが有名である。これには、国立美術館のほか恐竜の骨格標本などの自然史博物館、ライト兄弟の飛行機などの航空宇宙館、CT スキャン、U.S. NMR の初代作品の展示やサイクロトロン、ペータトロンなどの発達の歴史が展示されている歴史技術館などが含まれているが5日間の滞在で、かつ講演の合間をぬって見物ではとても時間が足りなかった。再訪してゆっくり見物したい。(高山)

今回の SNM、中枢神経系のトピックスは何といっても脳血流用剤としての^{99m}Tc-HM-PnAOであ

ろう。臨床治験的な報告が多い中、以下の3報告が興味深く思われた。

1) 動物実験においてアンチピリンやマイクロスフェアと HM-PnAO を比較した報告…… HM-PnAO は長時間にわたって脳よりの洗い出しがみられないと従来より報告されているが、この報告ではマイクロスフェアと比較した場合に HM-PnAO の洗い出しを示唆する現象がみられたという。

2) 正常人において HM-PnAO の動態を3コンパートメントモデルで解析し、4ケの速度定数・組織と血流の分配係数および初回摂取率を求めた報告……この報告によれば HM-PnAO の脳組織への結合は可逆的なものであり、分配係数も0.4という低い値になるという。

3) 脳梗塞患者で15分後と5時間後の健側と患側の集積比が低下しており、所謂患側での再分布という現象がみられたという報告。

1) 3) は HM-PnAO でも脳組織よりの洗い出しがみられたという報告であるが、しかし特に3) で注意しなければならないのは^{99m}Tc-HM-PnAO の標識率が80~85%位にすぎないということである。すなわち他の15~20% は正常組織ではBBBを通過しないが、BBBの破綻があれば従来の脳シンチグラフィの如く病変を陽性描出する可能性がある。換言すればBBB破綻部ではdelayed imageにて脳血流スキヤン+従来の脳シンチグラフィとなっている可能性がある。静注後早期では血液プールの関与も考慮せねばならぬであろう。2) に関しては他のコンパートメントモデルによる解析とも比較する必要があり HM-PnAO で脳血流の絶対値が得られるかという問題にもつながり非常に注目される場所である。ともあれ、HM-PnAO が脳血流用剤として2~3年後に広く普及するのは間違いのないと思われる。その際¹²³I-IMP は血流情報以外の組織のviabilityをみることが出来るという点で生き残る可能性があると思われる。(寺田)