



Title	131I-Antifibrinogen の悪性腫瘍診断への応用に関する研究
Author(s)	高木, 英年
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1967, 26(10), p. 1281-1298
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18257
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

特別掲載

^{131}I -Antifibrinogen の悪性腫瘍診断への応用に関する研究

久留米大学医学部放射線医学教室 (主任 尾関己一郎教授)

高 木 英 年

(昭和41年12月8日受付)

On the Application of ^{131}I -Antifibrinogen to the Diagnosis of Malignant Tumors

by

Hidetoshi Takaki

The Department of Roentgenology, Kurume University School of Medicine

(Director: Prof. M. Ozeki, M.D.)

For the purpose of diagnosing malignant tumors of RI the present experiment was carried out. In the first, ^{131}I -Antirabbit-fowl-fibrinogen antibody was prepared for the fundamental experiment. As the malignant tumors a Brown-Pearce tumor and a myxoma virus tumor in the rabbit were used, and as the benign ones a fibroma virus tumor in the rabbit was employed. A scintigram was recorded at regular intervals of 6, 12, 24, 48, 72, 96 hours after injection of RI respectively, in the case of malignant tumors and at regular intervals of 6, 12, 24, 48 hours in the case of benign tumors.

After killing and dissecting other animals employed in the same experiment at the above intervals, the RI-content per 0.5 gm of various organs [lung, liver, kidney, spleen, marrow, blood, the site of tumor and muscles (equivalent in each case)] was measured. Having obtained results with this, the present author then proceeded to prepare ^{131}I -Antihuman-rabbit-fibrinogen antibody with a view to apply it to the human body.

Before its application to the human, however, an animal experiment was made as a preliminary one in the same way as shown in the above-mentioned experiment. After administrating this antifibrinogen to the rabbits with the myxoma virus tumor the RI-content of each organ were measured. On scintigrams, this antifibrinogen exhibited the same favorable results, though some what delayed in time as compared with the ^{131}I -Anti rabbit-fowl-fibrinogen antibody. Thus, its application to the human body was started.

In patients with cancer of the lung, lymphosarcoma and brain tumor, a scintigram was performed daily for 5 days from the following day after injection of RI. The results obtained are as follows:

I. Cases in which ^{131}I -Antirabbit-fowl-fibrinogen antibody was employed.

1) Brown-Pearce Tumor

Twenty-four hours after injection of agents a scintigram proved positive and after 48 hours the best scintigram was delineated, which corresponded well to the RI-content of each organ. What is more, even after 96 hours a scintigram proved positive, though not clearly.

2) Myxoma Virus Tumor

Forty-eight hours after injection of agents the best scintigram was confirmed. The RI-content of each organ at the same interval of time also presented the most intensive accumulation on the site of tumor

at the 48th hour which was in accord with the description of scintigrams.

3) Fibroma Virus Tumor

On scintigram, a weakly positive pattern was noted 24 hours after injection of RI, which became obscure after 48 hours. Though the accumulation in the tumor, like a scintigram, was most striking at the 48th hour, the RI-content of each organ was on the whole small in amount, which explained that the corresponding tumor is of a mild type.

II. Cases in which ^{131}I -Antihuman-rabbit-fibrinogen antibody was employed.

1) Myxoma Virus Tumor

On the contrary to the cases in which ^{131}I -Antirabbit-fowl-fibrinogen antibody was employed, the best scintigram was obtained 72 hours after injection of RI. According to the measurement of the RI-content of each organ, the most marked accumulation on the tumor can be seen at the 72nd hour.

2) Cancer of the Lung

In any cases examined a positive image of scintigram was confirmed after three days, corresponding to the X-ray image of tumor given by a post anterior projection.

3) Lymphosarcoma

This is a case in which a thumbhead-sized lymphatic gland was palpable in the right inguinal region. Three days after injection of agents a positive image of scintigram was noted in the same site. On histological diagnosis it proved to be a lymphosarcoma.

4) Brain Tumor

Brain scan was carried out on suspicion of metastasis of the lung cancer to the brain. On scintigrams, a weak hot nodule was observed in the right temporal basis 3 days after injection of RI and after about one month brain scan performed with RHISA was able to demonstrate it clearly.

III. From these results, it was found that ^{131}I -Antifibrinogen is localized in the malignant tumor. In conclusion, since we have also gained some success in the clinical cases, further study and improvement may probably make this procedure widely applicable to the tumor of every kind.

I 緒言

ラヂオアイソトープ (RI と略す) の医学への応用はあらゆる分野に於て最近躍進的に盛んになりつつあるが、悪性腫瘍診断への応用はいまだその緒についたばかりと云はざるを得ない。ほとんどあらゆる臓器に広く利用されているレ線診断は本来病変の陰影を現はすに過ぎないもので、その陰影の性状から鑑別診断が可能であるが、これにも限度がある。RI 診断は RI 又はその標識化合物 (今後単に RI として一括する) の腫瘍親和性を利用し、腫瘍に撰択的に撮取される RI を外部から測定するものであるから、腫瘍の種類あるいは悪性度に従つて撮取される RI が異なるか又は撮取量が異なれば、質的診断が本格的に行える利点を有している。この様に RI 診断はレ線検査の

はたし得ない質的診断の可能性を有し、将来の期待される診断法であるが、まだこの様な理想的な RI は発見されていない。この理想の RI を求めて多くの研究がなされているが、教室でもその見解の下に、一連の研究が行はれつつあり尾関¹⁾²⁾³⁾ 塚本⁴⁾⁵⁾⁶⁾ 小樋⁷⁾ によつて順次報告されている。

RI の臨床診断に現在広く用いられているものはシンチグラム (正確には面スキヤニング) である。シンチグラム (Scintigram) による癌の診断は RI の腫瘍親和性を利用し、腫瘍に撰択的に撮取された RI を外部よりスキヤンし、腫瘍像を陽性像 (hot nodule) として得るのが理想であるが、あらゆる腫瘍に応用されうる理想的な RI はまだなく、現在では脳腫瘍、骨腫瘍に限られている。改善の策として現在広く行はれているのは、臓器

そのものに親和性を有する R I を利用し、臓器のシンチグラム像を描き、腫瘍像が欠損像 (cold nodule) として描出される方法であるが、これではレ線写真と同一の現象で不充分である。

一般のあらゆる悪性腫瘍に親和性を有しシンチグラムで陽性像の得られる R I、特に良性、悪性の鑑別能を持つ理想的な R I の一つとして登場したものが ^{131}I -フィブリノーゲン抗体である。これに関連した報告としては、最初に Bale & Spar (1960)⁹⁾¹⁰⁾らが、 ^{131}I -フィブリン抗体が吉田肉腫その他30種に及ぶ動物腫瘍に特異的に局在することを明らかにし、治療に用いることを示唆している。その1年後 (1961) Schmidt¹¹⁾は ^{131}I -フィブリノーゲンをうい吉田肉腫など5種の動物腫瘍の局在をシンチグラムにて描記しえている。

教室でもこれらの R I を調製し追試が行はれた。 ^{131}I -フィブリノーゲンについては吉田肉腫、Brown Pearce, Myxoma をういわれわれのカラーシンチグラム (久留米式多重シンチグラム方式による) にて明らかな腫瘍陽性像をえて診断に用いることが尾関¹²⁾⁵⁾⁶⁾により報告されている。 ^{131}I -フィブリン抗体については小樋⁸⁾が Brown Pearce, Myxoma, Fibroma をういカラーシンチグラムを行つたところ、悪性腫瘍である前二者では腫瘍部に明らかな陽性像を示し、120時間まで確認し得るが、良性の后者 (Fibroma) では24時間てわずかに陽性像が現はれたのみにて、72時間以後は全く認められず、良性悪性の鑑別が可能なことを報告している。

これらの R I は腫瘍診断の理想に近い R I の1群と考え、その人体への応用を志し、教室で引続き種々予備的な検討、実験が行はれていたところ、最近1963年にいたり前記 Bale & Spar¹²⁾らが ^{131}I -フィブリノーゲン抗体の人体への応用を発表した。彼らは 400~500 μCi (R I 抗体 5—15ml) を18例の脳腫瘍患者にうい、シンチグラムによつて12例に腫瘍の陽性像を得ている。フィブリノーゲン抗体は透析滅菌が可能で人体応用の容易なことがわかつたので、尾関教授はこれの臨床的応用に関する研究を私に命ぜられた。先ず基礎

実験、予備実験を行い、一部臨床応用をも試み、一応の成果を得たので、ここに報告し諸賢の比判をあおぐ次第である。尚この研究の一部は尾関¹²⁾⁵⁾⁶⁾によつて紹介されている。

II 測定装置

この研究に使用した測定装置は大別して、シンチグラム記録用としてのシンチスキャナー、動物実験試料測定のためのウエル型シンチレーションカウンタ、及びシンチグラム像 Re-Scan 用の I TV 装置である。

1. シンチスキャナーはカラーシンチグラム及びフォトシンチグラムを併用しておこなつた。カラーシンチグラムは島津製作所製 S C C 5 型 (検出器, Na I 結晶 2 吋) に多重シンチグラム装置を附加したものである。本装置は吾々の教室で開発したもので、尾関¹²⁾により度々発表されているので詳細は省略するが、吾々のカラーシンチグラムの特長は、同時に分解像である Section Scintigram が同時に得られること、カラーのコピーが随時いつでも印刷出来ることである。尚吾々のカラーシンチグラムは Activity の弱い方から Section 1, 2, 3, 4 と呼び、色はこの順に黒、緑、赤、紫で示すことにしている。

フォトシンチグラムは島津製作所製 S C C 30 型 (検出器, Na I 結晶 3 吋) を使用して記録した。

2. ウエル型カウンタは島津製作所の UTc-4 型を使用して計測を行つた。

3. Re-Scan 装置は、所謂 Closed circuit TV, System 即ちフォトシンチグラム像を vidicon camera に受けて、一旦電流に変換して、ここで Monitor のブラウン管上の影像に最良の Contrast を与える様に調製する。ブラウン管上の影像は任意の黒化度が得られるのでフォトシンチグラムの解析上非常に有効である。

III 基礎的研究

前記の如く、私の最終目的は ^{131}I 抗人兎フィブリノーゲン抗体による悪性腫瘍診断の臨床的応用にあるが、その前に基礎実験として動物悪性腫瘍についてその診断的価値、或いは根拠を明らかにしておく方がよいと思ひ、本実験を行つた。

今迄にこれに関連して教室で行った ^{131}I フィブリノーゲン (尾関)¹⁵⁾⁶⁾ ^{131}I フィブリン抗体 (小樋)⁸⁾ についての実験はいづれもシンチグラムで明らかな腫瘍像を得ることに成功している。私の場合 ^{131}I フィブリノーゲン抗体で前二者とは少し異なり、未だ教室では動物実験も行はれていないので、先ずその実験から手がけた。 ^{131}I フィブリノーゲン抗体の研究に於ては、診断を実施する担癌動物をAとすれば、Aの血清を抗原とし他の動物Bを免疫して得られた抗A Bフィブリノーゲン抗体を ^{131}I で標識しAに注射して診断を行うわけであるから、人間に用いる場合には抗人Bフィブリノーゲン抗体でなければならない。私はこのBに兎を用いたので抗人兎フィブリノーゲン抗体を作ったわけである。これを人体に應用する前に予備実験として動物実験を行うことにしたが、之を動物実験に用いる場合はこのままでは前記の如く抗原、抗体関係の事情が少し異なるので、このほかに兎専用の抗体として、Bを鶏とし、抗兎鶏フィブリノーゲン抗体をも作り、 ^{131}I フィブリノーゲン抗体の診断的価値を知るための動物実験を行った。先ずこの方から述べることにする。

A ^{131}I -抗兎鶏フィブリノーゲン抗体による実験

1. 実験腫瘍

動物実験には腫瘍は悪性腫瘍として Brown-Pearce, Myxoma 良性腫瘍として Fibroma を用いた。之等は家兎に接種可能で、シンチグラムを行うのに好都合だからである。

a) Brown Pearce Tumor

Brown pearce Tumor は日本大学板橋病院第2外科の厚意に依り分譲して頂いたものである。この Tumor は1923年 W.H. Brown と L. Pearce¹³⁾に依り初めて発表され、悪性度高く高度転位を示すものである。組織学的には基底細胞型腫瘍に属している。本腫瘍は梅毒スピロヘータの接種を受けた家兎鞏丸の下疳痕部より発生したもので鞏丸に良く接種される特性を有し、保存は鞏丸移植で行はれる。私の実験ではR Iを用いるので、各臓器からのR Iの影響をさけるために移植場所

を右大腿部に撰定した。接種のためには先ず腫瘍浮游液を作る必要がある。腫瘍浮游液は腫瘍移植後20日前後の鞏丸腫瘍を無菌的に取り出し nekrose を来たしていない部分のみをえらび細切りにし、約2倍の生理的食塩水に溶かし粥状となしたものである。この腫瘍浮游液を0.5より1ml 右大腿部皮下及び筋肉に移植し、約2週間位で母指頭大の発赤硬結をみた時に実験に使用した。尚この Tumor は高度転移をするにも拘わらず、腫瘍浮游液を作り鞏丸に移植する場合に技術を要し、滅菌の問題、細切りにした腫瘍と生理的食塩水の混合の問題などかなりの難点を残している。

b) Myxoma Virus Tumor

この Myxoma Virus Tumor は次の Fibroma Virus Tumor と同様久留米大学医学部微生物学教室に保存されていたものを分与して頂いたものである。成熟家兎の背部を剃毛し、その皮内に分与されたウイルス材料を1カ所0.2ml 宛約10カ所程接種し、5日位後に皮膚に生じた腫瘍を無菌的に取り出し Deepfreezer (-20°C) に保存し、実験の都度滅菌全剛砂を加えて乳鉢で充分にすりつぶし、生理的食塩水で10%乳剤とし、3000 r.p.m. 5分間遠心沈澱した上清を試料とした。尚この Virus は1898年に Saranelli¹⁴⁾に依り発見され、Rivers¹⁵⁾に依つて Virus 性疾患であることが確認された動物悪性腫瘍 Virus の一つで、家兎皮内に接種後3~5日位で移植部位に炎症を認め、日数の経過と共に眼結膜の炎症が認められ、鼻汁、流涙がおこり食欲不振、下痢などの全身症状を伴い、全身の皮下組織が犯され接種後早ければ1週間、遅くとも2週間の生存はみられなかつた。移植場所は(a)の場合と同様右大腿部に行い移植後3~5日位で腫瘍の大きさが母指頭大になる頃をみはからい実験に供した。

c) Fibroma Virus Tumor

本腫瘍は1932年 Shope¹⁶⁾に依つて初めて報告された良性の Virus Tumor である。この場合も前記の Myxoma Virus と同様に Virus 材料を家兎皮内の数カ所に1箇所0.2ml 宛皮内接種し、1週間後に皮膚に生じた Tumor を無菌的に採取

して約-20°Cに保存し、用に臨んで金剛砂を加えて乳鉢で充分磨潰して生塩水で10%乳剤とし、3000r.p.m. 5分間遠心沈澱した上清を試料として実験に供した。尚本乳剤の0.2ml についてのLD50は 10^{-5} で前記 Myxoma では約 10^{-7} である。

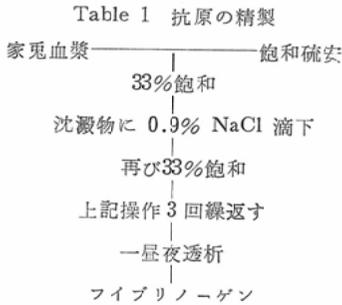
2. 実験方法

a) ¹³¹I 抗兔鶏フィブリノーゲン抗体調製法

i) 抗原の精製

抗原の精製法は原理的には Bale & Spar⁹⁾の方法に従ったが、一部不明の点もあるので原田¹⁷⁾の方法をも参考にした。

家兎よりの採血に当つては血液凝固阻止の意味で、ヘパリン5ml 宛静注し其の直後採血を行い、その血漿を得た。次にこの血漿に室温下にて静かに飽和硫酸アンモンを滴下しながらよく攪拌し33%飽和になる様にする。ここで白濁硫酸アンモン加血漿を得る事が出来るが、この血漿を15分間

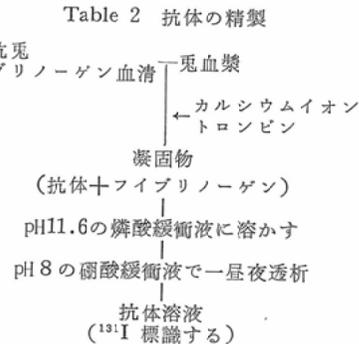


3000r.p.m. にて遠心し上清を除去、次にこの沈澱物に原血漿の半量の0.9% NaCl を加えよく溶解させた。この溶解稀釈液に再び33%飽和になる様に飽和硫酸アンモンを加える。そして以上の様な操作を3回繰返し得た沈澱物を0.9% NaCl で溶かし一昼夜透析した。この様にして得られた沈澱物(つまり Fibrinogen)は抗血清作成の為に毎週3回1カ月間にわたり家鶏に1ml 宛静注し、注射を初めて40日目より試血開始、抗体価が充分あがつたのを確め全採血を行った。その概要を表にまとめたものが Table 1 である。

ii) 抗体の精製

此の精製法は Bale & Spar⁹⁾の原法に依つた。まず上記抗血清25ml にpH 8の硼酸緩衝液 112.5

ml 2%の塩化カルシウム液45ml 及び0.85%の生理食塩水1ml 当り40単位を溶解したトロンビン溶液56.25ml を混合した。この混合液を(a) 16本の大遠心管に分入す、其の後にこの各遠心管に家兎血漿14ml ずつを攪拌し乍ら加え3~5分間で凝固物を得る。(b) この凝固物を60ml の硼酸緩衝液で均質化して摂氏2°Cの条件下で15000r.p.m. で15分間遠心し沈澱を作成す。実はこの沈澱が抗体+フィブリノーゲンの形で存在するものである。(c) この沈澱を室温で攪拌しながら5分間でpH11.6の磷酸緩衝液に溶かす。(d) この溶液を2°C, 13000r.p.m. で15分間遠心施行、(e) 上清を採集し中和剤溶液でpH 8に調整、この溶液を沈澱物除去の為に3000r.p.m. で15分間遠心、(f) この抗体溶液をpH 8の硼酸緩衝液10l で一昼夜透析し、この出来上つた抗体溶液は-20°Cで凍結貯蔵し実験の都度 ¹³¹I 標識物として使用した。この抗体の精製法の概要を表にまとめたものが Table 2 である。



iii) 沃度標識法

¹³¹I で抗体を標識する場合ある程度の血清蛋白の変性を来たすと云われ、これは標識方法に依つても変性の程度は異なると思われる。この血清標識方法には Cohen¹⁸⁾ Francis¹⁹⁾ Straessle²⁰⁾, Pressman²¹⁾などの方法がある。

イ) Cohen の方法

¹³¹I 約2 mCi に対し略々等量の0.10N沃化カリの中に0.095N沃度を溶かした液を加え氷室に入れておく、30分後にこの溶液に予め10ml の血清に5ml の0.1N硼酸と0.1N硼酸ソーダの等量混合物を加えたものを混ぜ合わせ、再び30分間

氷室に入れ、その後この混合液に過剰のチオ硫酸ソーダを加え、氷室内で生理的食塩水で透析する。

ロ) Francis の方法

血清 2 ml に 0.4 ml の 5 N 水酸化アンモニウムを加えておく、一方 2 mg の沃化カリと 1 mg の沃度酸カリを含む液 1.2 ml に 2 滴の N 塩酸を加えた液を作り、之を ^{131}I 0.5 mCi 溶液に加える。そして初めの血清にこの混合溶液を 1 滴宛はげしく攪拌し乍ら加える。30 分後に pH 7.5 になる様 N 醋酸を加える。その後この混合液にチオ硫酸ソーダを加え氷室内で生理的食塩水にて透析する。

ハ) Straessle の方法

血清 4 cc を磷酸ソーダ緩衝液で 12~24 時間透析し之に 0.3 ml の炭酸塩-重炭酸塩緩衝液を加える (之を I 液とする)。次に ^{131}I 1 mCi に 0.54 mg の沃化カリと 0.54 mg の沃度酸カリを含む溶液 0.1 cc に N 塩酸 1 滴を加えた液を加える (之を II 液とす)。そしてこの I 液に II 液を強く攪拌し乍ら 1 滴ずつ加える。更に 0.54 mg の沃化カリ及び 0.54 mg の沃度酸カリを含む液 0.1 ml に N 塩酸 1 滴を加えた液を 37°C の孵卵器に 2 時間入れ、その後氷室内で生理的食塩水で透析する。

ニ) Pressman の方法

0.01 M-KI 0.3 ml に 500 μCi の ^{131}I を加えよく攪拌し 1 M の NaNO_2 を 3 滴加え、更に 2.5 N の HCl を 0.6 ml 加えると黄褐色に着色する。これに抗体溶液 6 ml を静かに攪拌し乍ら加えよく混和させる。その 5 分間後に 2.5 N の NaOH で pH 8 に調整する (この時着色が消失する)。この溶液を 5°C 10 l の硼酸緩衝液で一昼夜透析する、これは最後に結合していない ^{131}I を取り除く為である。

以上 (イ) (ロ) (ハ) (ニ) の四方法それぞれの特徴が有るが、私が実際実験に用いたのは教室で従来行っている (小樋)⁸⁾ Pressman の方法である。

バ) 実施方法

実験動物は成熟家兎を使用し、尚腫瘍は前記の如く Brown-Pearce Tumor, Myxoma Virus

Tumor, Fibroma Virus Tumor の三種を用いた。R I の内臓への分布及び Tumor の Metastase を考慮して、これ等の腫瘍を右大腿部に接種した。使用した各腫瘍の発育の度合はそれぞれ幾らかの差異を認める。悪性腫瘍の Brown-Pearce Tumor, Myxoma Virus Tumor の場合は腫瘍が母指頭大に発育した時に使用し (腫瘍接種後 Brown-Pearce は約 2 週間, Myxoma Virus Tumor は 3~5 日)。又良性腫瘍の Fibroma Virus Tumor は悪性腫瘍に比し発育の進度が遅く、且つながく放置すれば Tumor の退化することを考え合わせ腫瘍接種後約 1 週間位のものを使用した。これらの担癌動物に ^{131}I 標識 Antifibrinogen を 120 μCi 宛耳静脈より注射し、悪性腫瘍に於ては注射後 6 時間より 12 時間, 24 時間, 48 時間, 72 時間, 96 時間目迄、良性腫瘍では 6 時間, 12 時間, 24 時間, 48 時間, 72 時間目迄シンチグラムを実施し、R I の腫瘍部への局在を確めると共に逐次上記時間に同一実験群の他の動物を屠殺解剖し、ウエル型カウンターにて R I の血中濃度、各臓器 (肝臓, 肺臓, 腎臓, 脾臓, 骨髄) 腫瘍部及び対照として腫瘍移植部と反対側の筋肉の R I 分布を測定し時間的推移を観察した。

3. 実験結果

ア) Brown-Pearce Tumor

まず Scintigram の描記結果を時間的にみると、6 時間では全身に R I 分布を認め腫瘍部に於て陽性像を示す。24 時間後には Fig. 1 の如く、いわゆるパングランドは減少するが腹腔内にはまだかなりの Up-take をみとめる。更に 48 時間後では Fig. 2 の如く R I の排出が全般的にみられ腫瘍部に著明なシンチグラム陽性像を示す。72 時間, 96 時間と時間の経過と共に Fig. 3 (72 時間目) の如く 48 時間をピークとして腫瘍部の Up-take も減少するが、シンチグラム像上識別困難な程ではない。

尚上記時間毎に同一実験の他の動物を屠殺解剖し、血液及び各臓器、腫瘍部、対照部の筋肉を取り出し、其の各々の 0.5 gr を細切した後生理的食塩水 2 ml に浮遊懸濁させウエル型カウンター

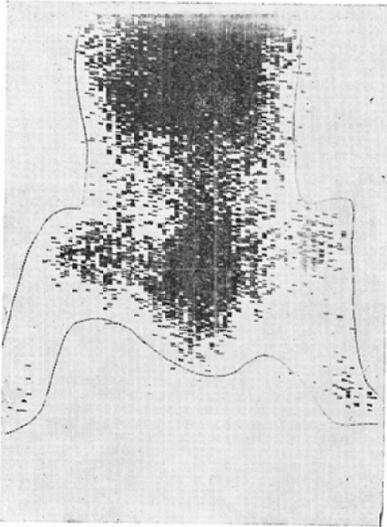


Fig. 1 ¹³¹I-Antirabbit-fowl-fibrinogen antibody 24h. after the injection (Brown-Pearce tumor)

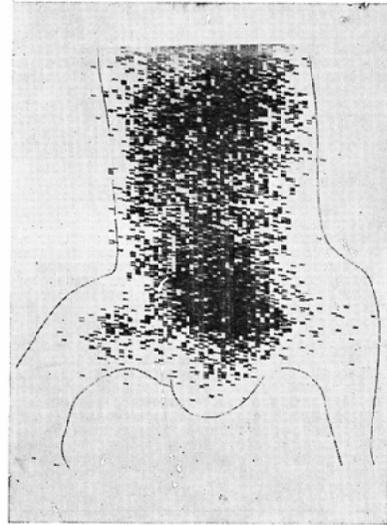


Fig. 3 ¹³¹I-Antirabbit-fowl-firbrinogen antibody 72 h. after the injection (Brown-Pearce tumor)

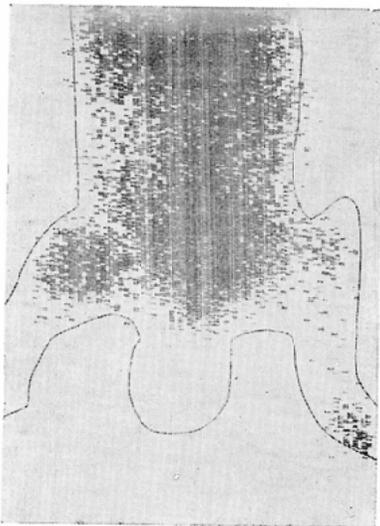


Fig. 2 ¹³¹I-Antirabbit-fowl-fibrinogen antibody 48 h. after the injection (Brown-Pearce tumor)

Table 3 Distribution of ¹³¹I-Antirabbit-fowl fibrinogen antibody in the rabbit with Brown-Pearce tumor. (unit: 10⁻¹ μCi)

Organ	Time					
	6	12	24	48	72	96
Blood	4.021	3.272	2.463	1.961	1.021	0.662
Marrow	2.511	2.211	2.191	1.912	0.822	0.710
Tumor	1.392	1.497	1.547	2.212	1.123	0.812
Liver	1.321	1.304	1.264	0.499	0.458	0.446
Lung	1.301	1.298	1.224	1.075	0.406	0.402
Kidney	1.432	1.487	1.401	1.308	0.660	0.584
Spleen	0.712	0.692	0.612	0.477	0.231	0.164
Muscle (Contrast)	0.189	0.192	0.221	0.095	0.059	0.032

にて測定した。各臓器の測定結果は Table 3 の如くで、それをわかりやすい様にカーブで示したものが Fig. 4 である。腫瘍部、血液、骨髓が他の臓器に比し高い Activity を示しているが、腫瘍部の最も高い Activity を示しているのは注射後 48 時間で腹腔内臓器中 Activity の最も高い腎臓の

約 1.6 倍、又最低の Activity である対照部 (筋肉) の約 23 倍である。腫瘍以外で Activity の最も高い血液と腫瘍部との Activity の時間的推移を比較すれば、注射後 6 時間頃より血液にかなり高い R I 含有量を見るが、時間の推移と共に下降してゆく。これに反し腫瘍部では 24 時間頃より順次増加し 48 時間で最高の摂取率を示し、其の後ならかな下降曲線を描いている。この様に 48 時間目に腫瘍部の摂取率が血液よりも高くなっているのはシンチグラムの結果とよく一致するものであ

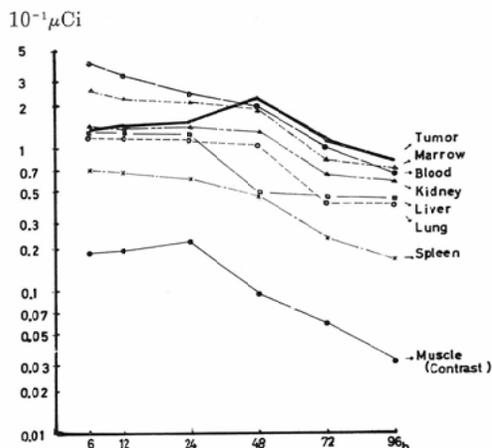


Fig. 4 Concentration curves of ^{131}I -Antirabbit-fowl-fibrinogen antibody in the rabbit with Brown-Pearce tumor.

る。

上記の如く Brown-Pearce Tumor に於ては、R I 静脈注射後48時間で最高の値を示し且つ最良のシンチグラム像を得る事が出来、時間の経過と共に腫瘍部の Up-take の減少はみるが、識別困難な程ではなく、シンチグラム上診断的価値のあるものと考えられる。

b) Myxoma Virus Tumor

R I 静注後各時間に実施した担癌動物のシンチグラム像を観察してみるに、6時間目より腫瘍部にシンチグラム陽性像を示すも、体内各臓器の R I 分布程度が高いため鮮明でないが、24時間後のシンチグラム(Color Scintigram)をみれば (Fig. 5, 本文末尾掲載)、腫瘍部の広汎な緑色の打点の中にわずかではあるが赤色及び紫色の打点がありかなり強いシンチグラム陽性像とみなすことが出来る。48時間後では Fig. 6 (本文末尾掲載)の如く腫瘍部の面積が大きく其の中の赤色の打点、及び最高の Activity を示している紫色の打点が多く著明なシンチグラム陽性像を示す。尚72時間後では (Fig. 7, 本文末尾掲載)、体内の R I 含有量は全般的に減少するが、腫瘍部の Up-take 減少の割合は比較的少いために、シンチグラム像では尚陽性像をみる事が出来た。

シンチグラム実施時間と同一時間に於ける血液

及び各臓器、組織の R I 含有量を Brown-Pearce Tumor と同様な方法で観察した。各時間に於ける各臓器 0.5gr あたりの R I 含有量は Table 4 の如くで、これをわかりやすくするためカーブで示したものが Fig. 8 である。R I 注射後48時間で腫瘍部に非常に高い Activity を示し、この時間に於ける R I 含有量は血液の2倍弱、腹腔内臓器中 Activity の一番高い腎臓の約4倍、又 Activity の一番低い対照部(筋肉)の38倍である。腫瘍以外で Activity の最も高い血液と腫瘍部の Activity の時間的推移を比較すれば、血中の R I 含有量は、時間の経過と共にゆるやかな下降曲線を取るが、腫瘍部曲線に於ては R I 投与後12時間より急

Table 4 Distribution of ^{131}I -Antirabbit-fowl-fibrinogen antibody in the rabbit with Myxoma virus tumor. (unit: $10^{-1} \mu\text{Ci}$)

Time	6	12	24	48	72	96
Blood	3.272	2.003	1.962	1.664	1.463	0.780
Marrow	3.096	1.622	1.354	1.298	0.998	0.876
Tumor	1.103	1.097	1.478	3.081	1.465	1.092
Liver	1.176	0.924	0.789	0.583	0.468	0.457
Lung	0.986	0.987	0.729	0.709	0.701	0.693
Kidney	1.472	1.358	1.097	0.854	0.458	0.447
Spleen	0.973	0.956	0.480	0.388	0.191	0.187
Muscle (Contrast)	0.041	0.056	0.081	0.080	0.073	0.061

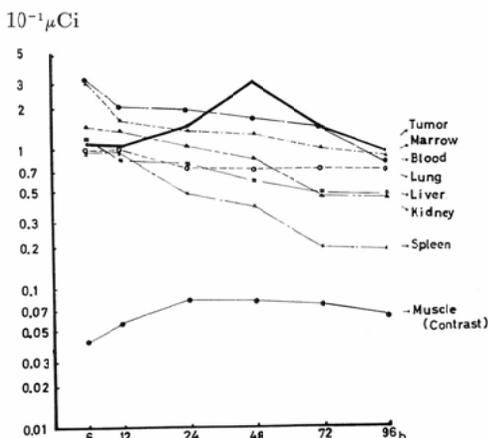


Fig. 8 Concentration curves of ^{131}I -Antirabbit-fowl-fibrinogen antibody in the rabbit with Myxoma virus tumor.

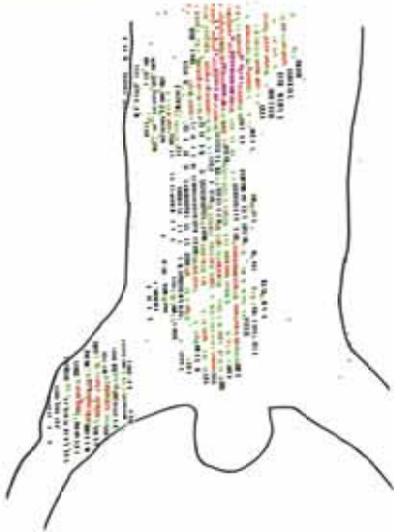


Fig. 5

¹³¹I-Anti-Rabbit-Fowl-Fibrinogen antibody 24h.
after the injection in the rabbit with
Myxoma virus tumor.

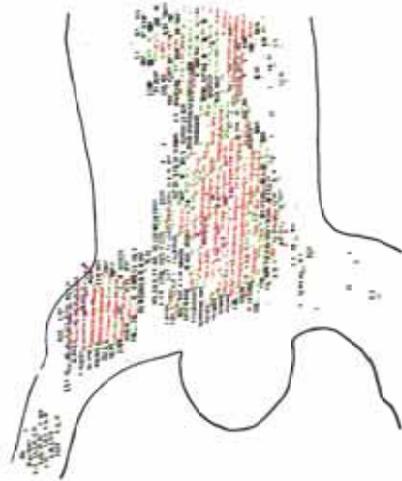


Fig. 6

¹³¹I-Anti-Rabbit-Fowl-Fibrinogen antibody 48h.
after the injection in the rabbit with
Myxoma virus tumor.

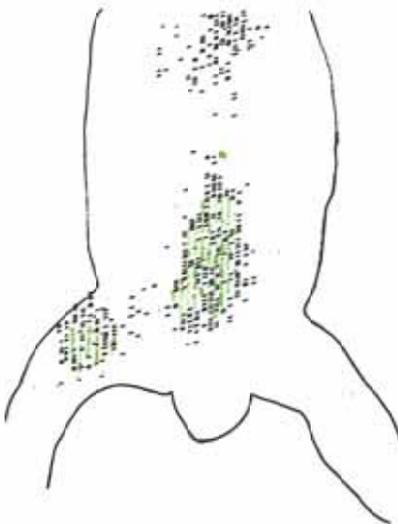


Fig. 7

¹³¹I-Anti-Rabbit-Fowl-Fibrinogen antibody 72h.
after the injection in the rabbit with
Myxoma virus tumor.



Fig. 18
Color scintigram shows a suspected right
bronchial cancer, illustrated in Fig. 16.



Fig. 19
Section scintigram (Channel No. 3 & 4,)
extracted from Fig. 18 higher uptake re-
gion of the color scintigram is well
defined to the suspicious tumor that corre-
sponded with Fig. 16.



Fig. 22
Scintigram shows a lymphosarcoma in the
inguinal region: Patient, T. M., 31 years
old male.

激な上昇曲線をたどり48時間にて最高値を示し血液より高くなる。

上記の結果より Scintigram の描記と R I 含有量の時間的推移とは良く一致し診断的価値を認めると共に、Myxoma Virus Tumor に於ては24時間より96時間迄の間にシンチグラムを実施する事が出来るが、特に48時間で最も良い描記を得ることがわかつた。

c) Fibroma Virus Tumor

先ずシンチグラムでは Fig. 9 の如く、R I 注入後24時間で淡い腫瘍部陽性像を示しているが、48時間後では Fig. 10 の如く、いわゆる体部のバックグラウンドの減少と共に腫瘍部の Activity も減少し、シンチグラムでは殆んど確認出来ない状態である。

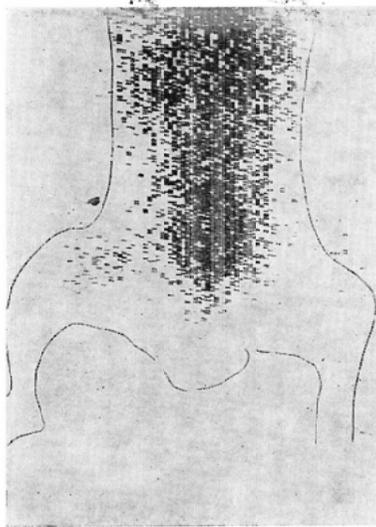


Fig. 9 ¹³¹I-Antirabbit-fowl-fibrinogen antibody 24 h. after the injection(Fibroma virus tumor)

各臓器の R I 含有量は Table 5 の如くで之をカーブで示したものが Fig.11 である。良性腫瘍の為か、腫瘍部そのものに於ける集積の度合よりも、対照部を除く各臓器の Activity の方が高い事が注目される。要するに各臓器そのものに於ける R I 含有量は前記二種類の悪性腫瘍とそれほど変わらないが、腫瘍自体の摂取率に良性腫瘍と悪性腫瘍の差が出て来たものと思われる。腫瘍曲線は24時

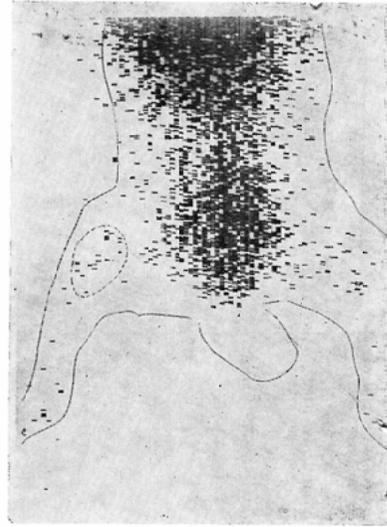


Fig. 10 ¹³¹I-Antirabbit-fowl-fibrinogen antibody 48 h. after the injection(Fibroma virus tumor)

Table 5 Distribution of ¹³¹I-Antirabbit-fowl-fibrinogen antibody in the rabbit with Fibroma virus tumor. (unit: 10⁻¹ μCi)

Time	6	12	24	48	72
Blood	1.512	1.473	1.314	1.284	0.841
Marrow	1.213	1.204	1.197	1.142	0.812
Tumor	0.165	0.187	0.253	0.201	0.163
Liver	0.871	0.766	0.627	0.453	0.411
Lung	0.981	0.795	0.649	0.554	0.532
Kidney	0.832	0.801	0.786	0.661	0.461
Spleen	0.387	0.356	0.324	0.233	0.212
Muscle (Contrast)	0.143	0.173	0.193	0.087	0.070

間で最高値を示し、48時間、72時間と徐々に下降した曲線を描き、シンチグラムで24時間目にわずかに腫瘍陽性像が認められることとよく一致する。

上記動物実験の各種類の腫瘍に対する ¹³¹I フイブリノーゲン抗体の摂取の状態は良性の腫瘍に於ては摂取率は低く、停留する時間も体内全般の R I の推移に応じて短いが、之に反して悪性腫瘍においては摂取率が高く、腫瘍内に停留する時間は長く、体内全般の R I が減少して来た時においても、腫瘍にはまだかなりの量の摂取がみとめられる。之等のことからこの ¹³¹I 抗兎鶏フイブリ

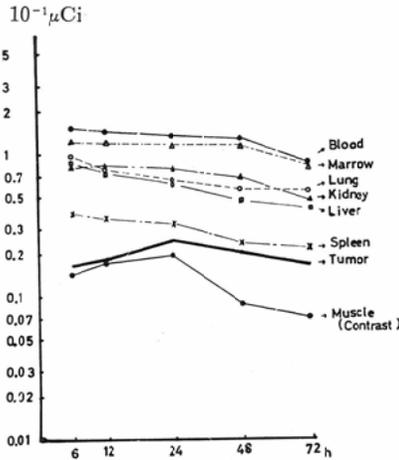


Fig. 11 Concentration curves of ¹³¹I-Antirabbit-fowl-fibrinogen antibody in the rabbit with Fibroma virus tumor.

ノーゲン抗体はシンチグラムによる悪性腫瘍の診断に充分用いられる可能性があり、且つ良性腫瘍との鑑別にも有用なことが推定される。

B ¹³¹I-抗人兔フィブリノーゲン抗体による実験

1 実験腫瘍

前にも述べた様に、本抗体は本来人に用るべきもので動物用ではなく、人体に応用する前の予備実験であるので、用ふる実験腫瘍は¹³¹I-抗兔鶏フィブリノーゲン抗体の実験で最もよくシンチグラム描記の出来た Myxoma Virus Tumor—種類とした。

2 実験方法

a ¹³¹I 抗人兔フィブリノーゲン抗体調製法

抗原、抗体の調製法は、前記¹³¹I-抗兔鶏フィブリノーゲン抗体の場合に於ける兔血清を人血清と、免疫動物の鶏を兔におきかえたのみで全く同一であるので省略する。

b 実施方法

実験の実施方法も¹³¹I-抗兔鶏フィブリノーゲン抗体の場合と全く同様であるが、後記の如くシンチグラムによる局在診断の際最高の局在を示したのが72時間で、前の場合より1日おそかつたので、実験日数を1日延ばし120時間迄としたことが異なるのみである。

3 実験結果

各時間毎の Scintigram 像を観察すれば、R I 投与後24時間目 (Fig. 12) には腫瘍部に陽性像を示すが、体内各臓器の R I 含有量が高いためか、鮮明な像を得ることは出来なかつた。48時間後には各臓器の R I 集積の減少が全般的にみられるが、腫瘍部に於ける R I の集積はそれ程減少しないため Fig. 13 の如く著明なシンチグラム陽性像を

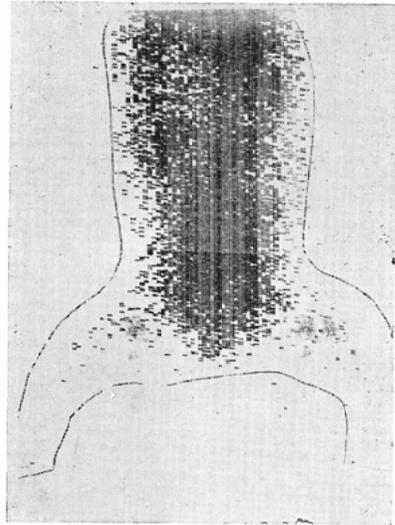


Fig. 12 ¹³¹I-Anti human-rabbit-fibrinogen antibody 24 h. after the injection in the rabbit with myxoma virus tumor.

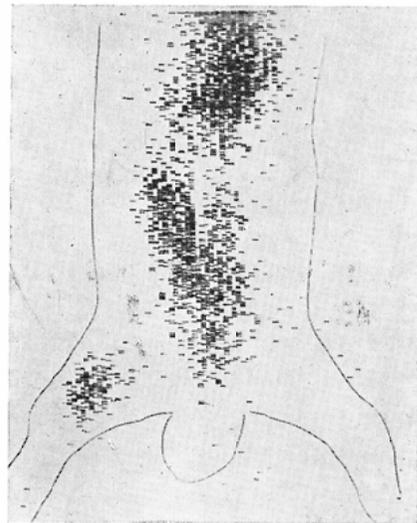


Fig. 13 ¹³¹I-Anti human-rabbit-fibrinogen antibody 48 h. after the injection in the rabbit with myxoma virus tumor.

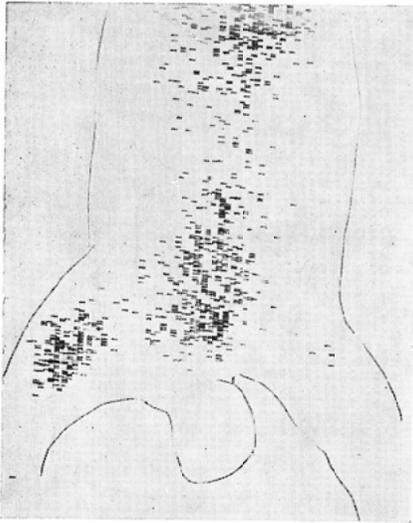


Fig. 14 ¹³¹I-Antihuman-rabbit-fibrinogen antibody 72 h. after the injection in the rabbit with myxoma virus tumor.

示し、その傾向は72時間目 (Fig. 14) には更に強くなっている。96時間後では腫瘍部の Up-take も減少するため、シンチグラム像も鮮明度が減じている。尚同一実験の他の動物を屠殺解剖し各臓器及び血液の R I 含有量をウエル型カウンターにて測定した。この方法は前記 ¹³¹I-抗兎鶏フィブリノーゲン抗体の場合と同様におこなつた。尚各臓器 0.5gr 中の Activity を測定した結果は Table 6 で、その経時的变化をカーブで示したものが Fig. 15 である。抗人兎フィブリノーゲン抗体を使用した今回の実験は、抗兎鶏フィブリノーゲン抗体を用いた場合よりも R I の摂取率が全般的に低くな

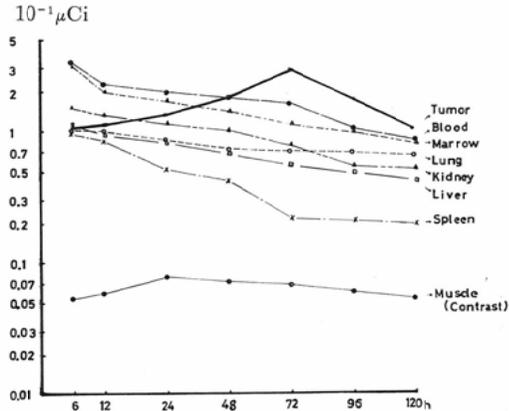


Fig. 15 Concentration curves of ¹³¹I-Antihuman-rabbit-fibrinogen antibody in the rabbit with myxoma virus tumor.

っているが、各臓器の R I 含有量の経時的变化の状態は殆んど変わらない。血液と腫瘍部の Activity の経時的变化を比較すれば、48時間目迄は血液にかなり高い R I 含有量がみられ、腫瘍部の R I 摂取率は徐々に高くなり72時間目をピークとして其の後下降している。血液より腫瘍部の方が Activity の高いのはこの72時間目でシンチグラムの結果とよく一致している。この腫瘍摂取率は ¹³¹I-抗兎鶏フィブリノーゲン抗体を用いた場合は48時間目にて最高値を示している点が異なっている。

従つて上記の如くシンチグラム描記と各臓器の分布は良く一致し、動物においては、R I 投与後72時間で良好のシンチグラム像を得ることが出来たが、¹³¹I 抗兎鶏フィブリノーゲン抗体と比較す

Table 6 Distribution of ¹³¹I-Antihuman-rabbit-fibrinogen antibody in the rabbit with myxoma virus tumor. (unit: 10⁻¹ μCi)

Time \ Organ	6	12	24	48	72	96	120
Blood	3.421	2.351	2.091	1.832	1.639	1.072	0.847
Marrow	3.187	2.009	1.723	1.459	1.227	0.987	0.786
Tumor	1.043	1.129	1.357	1.821	2.987	1.736	1.024
Liver	1.103	0.932	0.802	0.681	0.543	0.478	0.401
Lung	1.072	0.990	0.853	0.731	0.701	0.691	0.653
Kidney	1.532	1.378	1.121	1.028	0.784	0.532	0.502
Spleen	0.962	0.837	0.506	0.418	0.218	0.203	0.190
Muscle (contrast)	0.052	0.059	0.078	0.070	0.068	0.059	0.051

れば、 ^{131}I -抗人兔フィブリノーゲン抗体を使用した今回の実験では、各臓器への摂取率が一般的にやや低く、腫瘍への集積が遅延する傾向がみられる。これは ^{131}I 抗人兔フィブリノーゲン抗体を兔に注射したので本来動物に用いるために作った ^{131}I 抗兎鶏フィブリノーゲン抗体を兔に注射した場合と、免疫関係がやや異なるためと思はれる。併しこの場合にも腫瘍には対照より著明に高く摂取され、シンチグラムでも明らかな陽性像の得られることは興味あることであり、且つ人体腫瘍へ応用して診断の効果をあげ得ることを示唆するものである。即ち ^{131}I -抗人兔フィブリノーゲン抗体を臨床的にシンチグラム診断へ応用するための予備実験としては一応成功したものと云える。

IV 臨床的応用

^{131}I -抗人兔フィブリノーゲン抗体の調製は相当の日数を要する上に最初は失敗も多く、何回かの動物予備実験を繰り返したのちに前記の如く成功するにいたつたので、はじめて患者に用いることにしたわけであるから、未だ臨床例も少ないが一応実用への目安がついたものとして報告する次第である。人体へ応用するための ^{131}I -抗人兔フィブリノーゲン抗体は動物の場合と異なり特に無菌であることが要求される。透析滅菌及び、無菌操作を必要とする ^{131}I の標識はダイナボット社に依頼した。

A) 前処置

抗人兔フィブリノーゲン抗体は人体には一種の異種蛋白であるので、Bale & Spar¹²⁾等は之を人体に應用するに当っては、前以つて各個人別に皮内反応テストを行い、アナフィラキシー反応発生の予防処置としている。吾々もこれにならい前以つて ^{131}I 抗人兔フィブリノーゲン抗体を 0.5cc ツベルクリン注射器にて皮内に注射し、皮内反応の有無を検し、反応のないことを確かめて本注射を行っている。今までの全例数において、発赤、硬結、悪感などの症状をみなかつたばかりか患者自身より何等の訴えも聞かなかつた。又総ての患者に分解 ^{131}I の甲状腺への集中を防ぐ為に検査実施3ないし5日前より Lugol 氏液を15滴から30

滴位毎日飲用させた。

B) 実施方法

上記アナフィラキシー反応のないことを確かめた上、 ^{131}I 標識の抗人兔フィブリノーゲン抗体を約 400から 500 μCi 宛肘静脈より徐々に注入し、翌日より毎日5日間 Scintigram を実施した。前記の如くまだ症例は少なく統計的なことは云えないが、成功した症例を報告する。症例は主に肺癌であるが、リンパ肉腫、脳腫瘍も1例づつある。

C) 症例

症例1 患者は54才の男子。主訴は咳嗽、喀痰、胸部レ線背腹撮影 (Fig. 16) では、右下肺野にアテクターゼを認めるのみであるが、同時に行つた気管枝造影では Fig. 17の如く右下葉主気管枝の閉塞を認め右気管枝癌と診断した症例である。

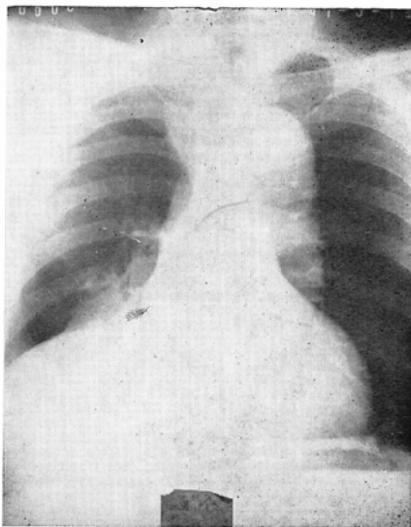


Fig. 16 P-a X-ray finding: T.Z., 54 years old male. Suspected right bronchial cancer.

この ^{131}I -フィブリノーゲン抗体による Color Scintigram は (Fig. 18, 本文末尾に掲載), に示す如くで、右肺門部に限局した緑色の打点を認めその中に赤色の打点の存在が鮮明である。この赤色の打点を即ち Section 3, 4 を別に示したものが Fig. 19 (本文末尾に掲載) であり、この赤の打点の部分がレ線写真の腫瘍位置と一致している。この Scintigram は R I 注入後約3日後のもの

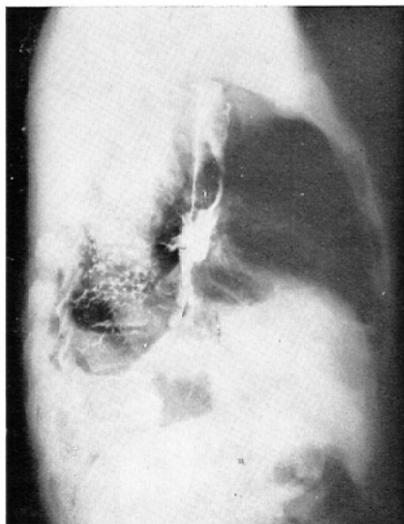


Fig. 17 Lateral view of the same patient in Fig. 16 by L-r bronchography.

で、他の時期に比し最もよく表現し得ている。

症例2 患者は63才の男子。主訴は胸痛、喀痰、るいそう、胸部レ線写真にて Fig. 20の如く右下肺野に鮮明な蟹足型の腫瘍陰影をみとめる。同様にR I注射後翌日より毎日5日間 Scintigramを行つた。この Scintigram も3日後のものが最も腫瘍部位へのR I集積を認める。Fig. 21にそれ

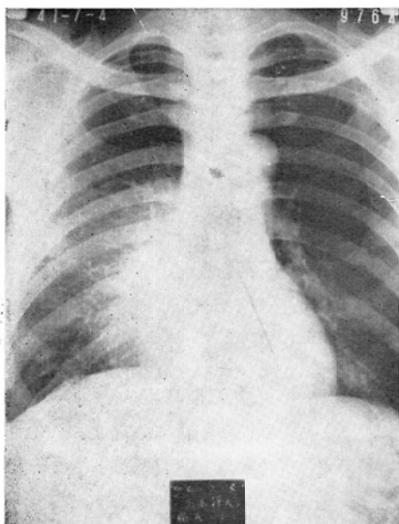


Fig. 20 P-a X-ray finding; Lung cancer, S.Y., 63 years old, male. Tumor image is visualized in lower part of the lung.

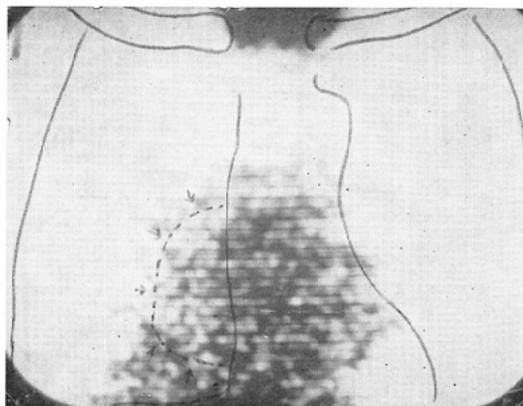


Fig. 21 Scintigram of the same patient in Fig. 20, contrast is enhancing by ITV-rescan system.

を示すが、これは Re-scanを行つたものである。尚日を追うにつれていわゆる体バックラウンドは減少するが、同時に腫瘍部位の Up-Take も低下し腫瘍部位を認め難くなる。

症例3 患者は31才の男子。主訴は各所リンパ節の腫張、呼吸困難、頸部のリンパ節を摘出し組織検査の結果リンパ肉腫と診断され ^{60}Co 治療の為来院したものである。触診にて右単徑部に母指頭大のリンパ腺腫脹を数個認めるのでその部のカラーシンチグラムを行つた。Fig. 22 (本文末尾に掲載)の如く右単徑部に一致して、緑色及び赤色の集積したシンチグラム陽性像を認めた。尚右下腹部に認められる陽性像は、その折には外部から触診出来なかつたが、後にはこの陽性像に一致して腫瘤をふれる様になつた。中央下部の像は膀胱である。

症例4 患者は48才の男子。主訴は頭重感、眩暈、約4年前に肺癌の手術をしているため脳転移を疑い本R Iによるシンチグラムを行つた。Fig. (23 a, b)の如く、右 Temporal basis に極めて少ないけれども一応異常なR I摂取が疑われたので、R Iの完全な消失を待つ意味で約1カ月後RHISAにてシンチグラムを行つたところ (Fig. 24 a, b)のごとく同一場所に陽性像をみとめることが出来た。 ^{131}I -抗人兎フィブリノーゲン抗体の場合より1カ月を経過しているの、或いは腫瘍

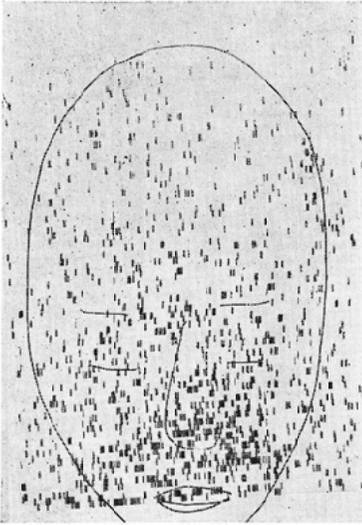


Fig. 23-a Anterior projection of brain scanning with ^{131}I -AntiHuman-Rabbit-Fibrinogen antibody. (Metastatic adenocarcinoma; T.K. 49 years old male)

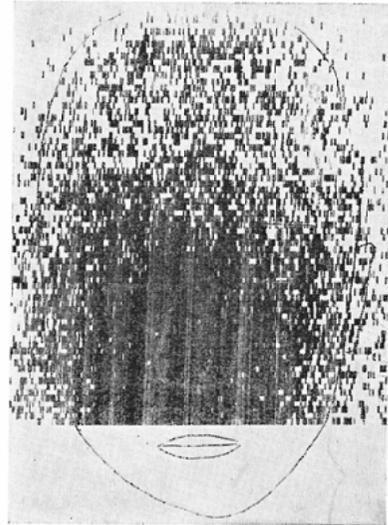


Fig. 24-a Anterior projection of brain scanning with RIHSA, A comparative study of ^{131}I labeled antibody and RIHSA on the same patient as illustrated in Fig. 23

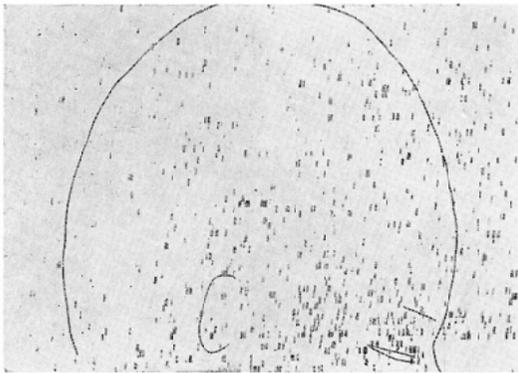


Fig. 23-b Lateral projection.

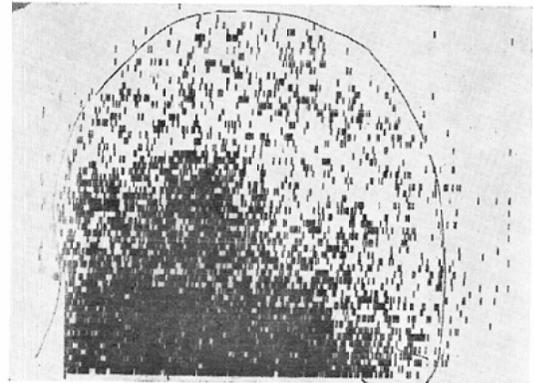


Fig. 24-b Lateral projection

が発育しR I 摂取が多くなったのかもしれない。

V 総括並びに考案

原理的には抗原抗体反応を利用すれば腫瘍組織にのみ特異的に抗癌抗体を局在させることが出来ると考えられる。これが出来ればその抗体をR I で標識したものを生体に投与し、癌組織に集った所を外部から測定することによつて癌の局在診断が可能ならずである。この試みは1953年に Pressman²²⁾1956年に Korngold²³⁾, Day²⁴⁾等によつて行われたが、腫瘍組織の同種乳剤を抗原として用いていたため、腫瘍組織の Stroma に存在する抗原

に対しても抗体が産生され、いわゆる Cross-reaction をおこし、正常組織にも抗体が集まると云う結果を生み、腫瘍組織にのみ特異的に集まる抗体を作ることは失敗に終つた。今のところ癌組織にのみ反応する抗体を生産するための抗原を作ることは成功していないし、又存在するものであるか否かもわかつていない。

そこで Bale & Spar⁹⁾ (1960)らは別の観点からこれを解決しようと試みた。彼らは腫瘍の発育につれて、類炎症性変化がおり毛細管の透過性が亢進し、そのために血管外に透過したフィブリノ

ーゲンに傷害組織の生成物 (Thromboplastin や Necrocin) が働いて凝固機転を促進し、やがては毛細管に線維素血栓が形成されると云う現象に着目し、この類炎症性変化を利用してフィブリン抗体を動物悪性腫瘍に特異的に局在させることを試みた。彼等は最初 R I による悪性腫瘍の診断を志しフィブリン抗体を吉田肉腫, Hepatoma 7974, 犬の自然発生 Synovial Sarcoma, Fibroma などの30種に及ぶ腫瘍について実験し、特異的に腫瘍部に局在することを確かめ R I 治療に用い得ることを示さしている。

又別に Schmidt¹⁰⁾¹¹⁾(1961) らは単に ¹³¹I-フィブリンノーゲンについて動物悪性腫瘍の診断を試みている。彼等は ¹³¹I-フィブリンノーゲンに腫瘍乳剤を附加したのをを用いシンチグラムを行い、Yosida-Sarcoma Murphy-Struma Lymphosarcoma は投与後24時間、Walker Karzinosarcoma, Jensen-Sarcoma では、48~72時間で最高の腫瘍陽性像を得たと報告している。

わが国では教室の尾関¹⁾が1962年に ¹³¹I-フィブリンノーゲンを調製し吉田肉腫, Brown-Pearce, Myxoma Virus Tumor, に応用して、シンチグラム (Multiscintigram System による Color scintigram) にて明らかな腫瘍陽性像を描記し得たことを報告しているのが最初である。そのため教室では小樋⁸⁾が¹³¹I-フィブリン抗体による動物悪性腫瘍の診断に関する研究を行い、Brown-Pearce Tumor, Myxoma Virus Tumorにてはシンチグラム上投与後48時間目に著明な腫瘍陽性像を得るが、良性腫瘍である Fibroma Virus Tumor には24時間目にわずかに認め得るのみにて、良性、悪性の鑑別に役立ち得ることを報告している。

その後教室ではこれらの人体応用への準備をすすめていた所、1963年に Bale & Spar¹²⁾が ¹³¹I-フィブリンノーゲン抗体の人体への応用を発表するにいたつた。そこで尾関教授から私にその追試をする様に命ぜられたわけである。

抗原抗体の調整法は Bale & Spar⁹⁾の原理に基づいて行つた。唯抗原の作製には原田¹⁷⁾の方法も参考にしたが抗体の精製は全く Bale & Spar の原法

に従つた。次に ¹³¹I の標識方法は Cohen¹⁸⁾ Francis¹⁹⁾ Strassle²⁰⁾ Pressman²¹⁾ の4種があるが血清蛋白を ¹³¹I に依つて標識する場合、ある程度血清蛋白の変性を来たす²⁵⁾といわれる。従つて各標識法により変性の程度が異ると思われるが、¹³¹I が標識後の血清蛋白分層単位蛋白量当りに均等に分布する割合²⁶⁾は Pressman の方法が一番良好である。このことと教室の先輩が使用している事とを考え合わせ、私の場合も Pressman の方法を採用した。然しこの標識は実験を行う上の一段階であるので、これ等の標識法の差異についての詳細な検討は次の機会にゆづることにする。

基礎的な実験として先ず ¹³¹I-抗兎鶏フィブリンノーゲン抗体による実験を行つた悪性腫瘍である。Brown-Pearce Tumor, 及びMyxoma-Virus Tumor に於ては、そのスキヤニングの結果 R I の腫瘍部への局在は48時間で最高となり、明瞭なシンチグラム像を得た。然も同一時間に他の実験動物を屠殺し各臓器及び腫瘍部の R I 含有量をウエル型カウンターによつて測定した値と良く一致していた。即ち、腫瘍部の R I 含有量は48時間目に最高となり血液及び他の臓器より高くなつた。この場合24時間にもかなりの集積を認め、48時間より後は R I の集積は時間と共に減少するが、その減少速度が他臓器より腫瘍部の方が遅いために、72時間、96時間にては腫瘍像を認め得る。良性腫瘍の Fibroma では Activity が非常に低く24時間目のみにかろうじてシンチグラム陽性像が認められる程度で、臓器 R I 集積測定結果でも腫瘍部は他臓器より R I 集積が高くなる時期は認められなかつた。このことは悪性腫瘍と良性腫瘍で ¹³¹I 標識のアンチフィブリンノーゲン抗体の腫瘍への集積に大きな差異のあることを示し、腫瘍の良性、悪性の質的診断の可能性を示唆するものである。この結果は教室の小樋⁸⁾の ¹³¹I-フィブリン抗体による実験結果と同様である。それと同時に単なる炎症疾患に摂取されるか否か炎症の種類により差異があるか等の検討も今後の課題として確めてみる積りである。最後に臨床応用の問題であるが、¹³¹I-フィブリンノーゲンは同種乳剤を加えなければなら

ないし、無菌的操作が困難で問題点がある。然し¹³¹I-抗人兎フィブリノーゲン抗体はその様な問題点がなく Bale & Spar¹²⁾が脳腫瘍の他の悪性腫瘍の診断に用いて成功しているのを始めとし、コロンビア大学の Edward B. Schlesinger²⁷⁾及び Strong Memorial Hospital の Greenlaw と Rubin²⁷⁾のもとでも推測される脳腫瘍又は他の悪性疾患、特に Sarcoma でシンチグラム描記に成功している。私は予備実験として¹³¹I-抗人兎フィブリノーゲン抗体を動物悪性腫瘍(Myxoma)に用いた所、シンチグラムにても臓器 R I 集積測定に於ても前記¹³¹I-抗兎鶏フィブリノーゲン抗体の場合と同様の結果を得た。唯腫瘍への R I 集積時間がやや遅く72時間目が最高で、シンチグラムもこの時が最良であつた点が異なるのみである。

そこで次に最終目的である人体への応用を試みた。主に肺癌で一部リンパ肉腫、脳腫瘍も試みた。人体へ用いる場合は無菌操作を必要とするので、¹³¹I の標識はダイナボット研究所へ依頼した。所がここで一番問題となるのは静脈注射を行う場合に、用いる¹³¹I 抗人兎フィブリノーゲン抗体が異種蛋白である為アナフィラキシーなどのショック症状を起す懸念のあることである。吾々も Bale & Spar¹²⁾の方法に従つて実施前に皮内反応テストをおこなつた。今迄に行つた肺癌、リンパ肉腫、脳腫瘍患者など総てに異常なショック症状などはみなかつたものの、やはり今後の課題として血漿蛋白及び蛋白代謝グループに就いて更に深い研究が必要である。R I の量は Edward B. Schlesinger²⁷⁾と同様、400~500 μ Ci 静脈注射し、24時間後より5日間、毎日シンチグラムの描記を行つた。肺癌5例、リンパ肉腫1例、脳腫瘍1例に実施した所、肺癌の2例は失敗したが他は腫瘍部に一致してシンチグラム陽性像をみとめることが出来た。抗体を得る為の免疫操作に時間を要するのと、人体応用迄の基礎的実験を主体としたので、まだ臨床例は少なく統計的なことは云えないが、人体応用の手引きとしては一応成功したものと云えよう。今後前に記した色々の問題点を解決しながら、臨床例を増し、¹³¹I-フィブリノーゲ

ン抗体の悪性腫瘍早期診断の応用性確立のために研究を続けていく積りである。

VI 結語

¹³¹I-フィブリノーゲン抗体による悪性腫瘍の診断を目的とし本研究を行つた。先ず基礎的研究として動物実験を行い、充分検討の後臨床応用を試みた。動物実験には家兎腫瘍を用いたので先ず¹³¹I 標識抗兎鶏フィブリノーゲン抗体を調製し、悪性腫瘍である Brown-Pearce Tumor, Myxoma Virus Tumor, 及び良性腫瘍である Fibroma Virus Tumor を接種された家兎に R I 静注後、6, 12, 24, 48, 72, 96時間について、体外よりスキヤニングを行い、且つ同一実験群の他の家兎を上記各時間毎に屠殺解剖し血液、腫瘍部、骨髄、肝、肺、脾、腎、筋肉(対照部)の各臓器組織の R I 摂取率を測定した。次に¹³¹I-標識抗人兎フィブリノーゲン抗体を調製し臨床応用へ移つた。人体に用いる前に Myxoma Virus Tumor について上記実験と同様の方法で予備実験をも行つた。臨床的応用としては主に肺癌患者を選んだが、他疾患の数例にも実施した。これらの結果は次の如くである。

I ¹³¹I 標識抗兎鶏フィブリノーゲン抗体

(1) 悪性腫瘍

Brown-Pearce Tumor, Myxoma Virus Tumor 共に、シンチグラムでは R I 投与後48時間目に著明な腫瘍部陽性像を得ることが出来た。尚屠殺解剖後の各臓器組織の R I 摂取率結果は、腫瘍部への摂取率が48時間で最高値を示し他臓器よりはるかに高く、シンチグラムの場合とよく一致した。併し両腫瘍間では Myxoma の方がやや高く、Brown-Pearce では筋肉(対照部)の約23倍、Myxoma では約38倍であつた。尚 R I 投与後72及び96時間目に於いても腫瘍部にかなりのシンチグラム陽性像をみとめた。

(2) 良性腫瘍

Fibroma Virus Tumor の場合は R I 投与後24時間目に淡い腫瘍部陽性像を示すのみにて、48時間後には殆んど確認出来なかつた。又各臓器の R I 摂取率に於ても腫瘍部そのものよりも、対照部

を除く各臓器の Activity の方が高かった。これは Fibroma が良性のためであつて、これらの事実から ^{131}I -抗兎鶏フィブリノーゲン抗体を利用すれば、腫瘍の良性、悪性の鑑別が可能なが推測される。

II ^{131}I -標識抗人兎フィブリノーゲン抗体

(1) 予備実験

兎の Myxoma Virus Tumor を用い前記と同一の方法で予備実験を行い、悪性腫瘍の摂取率を確かめた上で臨床応用へ移ることにした。予備実験の結果は、 ^{131}I -抗兎鶏フィブリノーゲン抗体の場合と大体同様であるが、腫瘍部への集積が遅延する傾向がみられ、72時間後に腫瘍部の R I 集積が最も強く著明なシンチグラム陽性像を得た。又各臓器の R I 摂取率も ^{131}I -抗兎鶏フィブリノーゲン抗体の場合よりも全般的に低いが、72時間目に最高で腫瘍部と対称部の差は大きく約42倍であつた。この様に前記の動物実験と少し異なるのは兎に抗人フィブリノーゲンをを用いたためと思われる。

(2) 臨床応用

以上の様に基礎実験及び予備実験に成功したので、次には ^{131}I 抗人兎フィブリノーゲン抗体の臨床応用を試みた。肺癌5例と他の2症例に500 μCi 投与後翌日より毎日5日間シンチグラムを行ったが、肺癌の2例、リンパ肉腫、及び脳腫瘍の各1例に腫瘍部に一致してシンチグラム陽性像を得ることが出来た。最も明瞭であつたのは予備実験の場合と同様3日目であつた。

III 以上の結果より ^{131}I -フィブリノーゲン抗体は悪性腫瘍に局在し、シンチグラムによる診断が可能なが判明した。尚臨床例に於ても一応の成功をおさめたが、まだ必ずしも充分とは云えないので今後抗体の精製、標識方法などに検討、改良を加え臨床応用の価値を高める積りである。

(稿を終るに臨み終始御指導、御鞭撻並に身に余りある御校閲を賜つた恩師尾関己一郎教授に深く感謝の意を捧げ、又御指導、御助言を頂いた微生物学教室中村昌弘教授及び、吾教室の小野、森山両助教授、古川助手に感謝の意を表す。)

本稿の要旨は、日本医学放射線学会第3回臨床シンポ

ジウム部会及び第6回核医学総会に於て発表した。

本研究は、文部省、昭和41年度(機関研究、課題番号9159号)の科学研究費補助金に負う所が多く深甚の謝意を表す。

文 献

- 1) 尾関己一郎：放射同位元素の診断的応用、日本医放会雑誌、22, 448, (1962).
- 2) 尾関己一郎：R I による脳腫瘍診断の価値と症例 臨床放射線、9, 937, (1964).
- 3) Ozeki, M. et al.: The Basis of Multiscintigram system and its clinical Applications, Kurume Medical Journal, 11, 149, (1965).
- 4) Ozeki, M.: Progress in Radioisotope Scanning-Part I, The colored scintigram (Multiscintigram system), XI th International Congress of Radiology, International Congress Series No. 89, 15, 1965.
- 5) 尾関己一郎：シンチグラムの癌診断への応用 臨床科学2, 753, (1966).
- 6) 尾関己一郎：ラジオアイソトープの悪性腫瘍診断への応用、内科、18, 1268 (1966).
- 7) 塚本実： ^{32}P 阻止腺による悪性腫瘍診断の基礎的研究、日本医放会誌、22, 9, (1962).
- 8) 小樋剛： ^{131}I -Fibrin 抗体による悪性腫瘍の診断、日本医放会誌、22, 1031, (1963).
- 9) Bale, W.F., Spar, I.L., and Good Land, R.L.: Experimental radiation therapy of tumor with ^{131}I -carrying antibodies to fibrin. Cancer Reseach, 20, 1488, (1960).
- 10) Pressman, D., and Sternberg, L.A.: Relative rates of iodination of serum components and the effects of iodination antibody activity. J. Am. Cancer Soc., 72, 2226, (1950).
- 11) Schmidt, F., Liss, E., Ernst, H.: Model experiments with transplanted tumors for the localization diagnosis of malignant tumors by means of radioisotopes. Strahlentherapie, 114, 415, (1961).
- 12) Bale, W.F., and Spar, I.L. and Goodland, R.L.: Reseach directed toward the use of ^{131}I -labeled fibrinogen and antibody to fibrin in the localization and treatment of tumors. US Atom Comm. Univ. Rochester, 612—661, 2062, (1963).
- 13) Brown, W.H., and Pearce, L.: Studies based on malignant tumor of the rabbit. I. The spontaneous tumor and associated abnormalities. J. Exper. M., 37, 601, (1923).
- 14) Sanarelli, G.: Das myxomatogene Virus Beitrag zum studium der Krankheitsreger ausserhalb des Sichtbaren vorläufige Mitteil-

- ilung. *Z. Bakteriol.*, 23, 865, (1898).
- 15) Rivers, T.M.: Infections myxomatosis of rabbits: Observations on the pathological changes induced by virus myxomatosum(Sannarelle). *J. Exp. Med.*, 51, 965, (1930).
 - 16) Shope, R.E.: A transmissible tumor like condition in rabbits. *J. Exp. Med.*, 56, 793, (1932).
 - 17) 原田六郎: 線維素原の免疫学的特異性に関する研究, *日法誌*, 14: 173, (1960).
 - 18) Cohen, S.: Determination of antibody through the use of I^{131} -label; Experiments with equine diphtheria antitoxin. *J. Immunol.*, 67, 339, (1951).
 - 19) Francis, G.E., Mulligan, W., and Wormall, A.: A labelling of proteins with iodine-131 sulphur-35 andphosphorus-32. *Nature*, 167, 748, (1951).
 - 20) Hughes, W.L. Jr., and Strassle, R.: Preparation and properties of serum and plasma proteins. XXIV Iodination of human serum albumin. *J. Am.Chem. Soc.*, 72, 452, (1950).
 - 21) Pressman, D.: The zone of localization of antibodies, III The specific localization of antibodies to rat kidney. *Cancer*, 2, 697, (1949).
 - 22) Pressman, D., and Korngold, L.: The in vivo localization of anti wagner osteogenic sarcoma antibody. *Cancer*, 6, 619, (1953).
 - 23) Korngold, L., and Pressman, D.: The localization of antilymphosarcoma antibody in the murphy rat lymphosarcoma. *Cancer Research*, 14, 96, (1956).
 - 24) Day, E.D., Planisek, J., Korngold, L., and Pressman, D.: Tumor localization antibodies purified from antisera against murphy rat lymphosarcoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 17, 517, (1956).
 - 25) 松尾美泰: 血漿蛋白質の turn over 測定法とその生理的ならびに臨床的意義, *日本臨床*, 17, 625, (1960).
 - 26) 福田勉: 標準蛋白血清分層の代謝に関する研究, *福岡医学雑誌*, 50, 4127, (1959).
 - 27) Spar, I.L., Bale, W.F., Goodland, R.L., and Izzo, M.J.: Preparation of purified I^{131} -labeled antibody which reacts with human fibrin. Preliminary tracerstudies on tumor patients. *Cancer Research*, 24, 286, (1964).
 - 28) Helmkamp, R.W., Goodant, R.L., Bale, W.E., Spar, I.L., and Mutschler, L.E.: High specific activity iodination of globulin iodine monochloride. *Cancer Research*, 20, 1945, (1960).
 - 29) Melcher, L.R., and Massouredis, S.P.: The in vivo stability of the I^{131} -protein label of rabbit antibody in guinea pigs asdetermined by quantitative precipitin reaction. *J. Immunol.*, 67, 393, (1951).