

《原 著》

¹¹¹In-標識抗ミオシンモノクローナル抗体-Fab イメージングの臨床応用(第1報)

—体内挙動と撮像時期の検討—

玉木 長良* 山田 武彦** 松森 昭** 藤田 透*
渡辺 祐司* 米倉 義晴* 遠藤 啓吾* 小西 淳二*
河合 忠一**

要旨 心疾患 20 例に ¹¹¹In-抗ミオシンモノクローナル抗体-Fab 74 MBq (2 mCi) を静注し、その安全性と体内挙動および撮像時期について検討した。いずれの例にも本剤に起因すると考えられる副作用は認められず、皮内テストも陰性であり、その安全性が確認された。被曝線量は腎臓で 3.6 rad、全身で 0.36 rad であり、許容範囲内であった。血中消失曲線は二相性で、T 1/2 はおのおの 6.3 時間、25.8 時間であり、24 時間後に 21%、48 時間後に 11% 残存した。尿中排泄はおのおの 30%、37% であった。本剤投与 24 時間後に撮像した 4 例は、いずれも心内腔の放射能が高く、障害心筋部への異常集積の有無の判定が困難であったが、48 時間後にはほとんどの例で判定可能であった。ただし 2 例は 48 時間後にも心内腔の放射能が高く、72 時間後の撮像が必要となった。そのうち 1 例では、48 時間後に施行した SPECT が心内腔の放射能の残存と心筋への異常集積との鑑別に役立った。本剤は障害心筋を陽性描出する優れた方法であるが、血中消失が遅いため、48 時間後の撮像が必要であり、SPECT の併用も役立つと考えられた。

I. はじめに

障害心筋部を陽性に描出する手法は、病変を直接描出できる方法として循環器画像診断法の中でも重要な役割を演じる。この陽性描出法として ^{99m}Tc-標識ピロリン酸などの燐酸化合物が用いられてきたが¹⁾、主に梗塞巣とその周囲のカルシウムの沈着した領域に集積すると言われ、必ずしも心筋壊死部を忠実に反映するものではなかった²⁾。

Khaw ら³⁾により開発された RI 標識抗ミオシンモノクローナル抗体は、壊死に陥った心筋細胞において細胞膜が破壊され、露出したミオシンと

結合するため、心筋壊死部を陽性に描出することができる^{2~10)}。近年、本邦においても ¹¹¹In-標識抗ミオシンモノクローナル抗体-Fab (以下 ¹¹¹In-抗ミオシン抗体) の治験が施行されるようになり、本法の有用性が報告されている^{11,12)}。今回は本剤の基礎的検討として、臨床例での本剤の体内挙動と至適撮像時間について検討を行ったので報告する。

II. 対象と方法

心筋梗塞 13 例、狭心症 3 例および心筋炎 4 例(疑診例も含む)の計 20 例を対象とした。病院内治験委員会の定めたところに基づき、被験者にはあらかじめ検査の内容について口頭で説明をし、文書にて同意を得た。

抗ミオシンモノクローナル抗体 (Centcor 社製) は、抗ミオシンモノクローナル抗体 (R11D10) をペパイン処理にて Fab 分画とし、DTPA と結合

* 京都大学医学部放射線核医学科

** 同 第三内科

受付：元年 1 月 19 日

最終稿受付：元年 3 月 13 日

別刷請求先：京都市左京区聖護院川原町 54 (番 606)
京都大学医学部附属病院放射線核医学科

玉木 長良

させ¹¹¹Inで標識したものを用いた(第一ラジオアイソトープ研究所提供)。

まず被験者にDTPA-抗ミオシンモノクローナル抗体-Fabで皮内テストを行い、皮内テストの陰性を確認したあと、¹¹¹In-抗ミオシン抗体 74 MBq(2 mCi)(2 ml)を30~60秒かけてゆっくり静注し、生理食塩水約10mlでフラッシュした。投与前後で自覚症状の有無を確認し、血圧、脈拍、呼吸数、体温等の身体所見を測定した。

一方、3例については¹¹¹In-抗ミオシン抗体投与5分、1時間、6時間、24時間および48時間後にヘパリン採血を行い、各時間での放射能(μCi/ml)を測定した。また48時間までの尿中排泄も測定した。

これら3例については、本剤投与5分、6時間、24時間、48時間後の4回全身像を前後方向で撮像した。一方、全例48時間後に心臓領域の前後像、左前斜位45度、70度、左側面の4方向を7分間ずつ撮像した。また一部の症例には投与24時間後(4例)、72時間後(2例)にも撮像を行った。これらの二次元像で陽性または偽陽性の例には、すべて回転型ガンマカメラによるエミッションCT(SPECT)を施行した。

用いた装置は日立製Gamma View 150DTに中エネルギー用コリメータを装着したもので、エネルギーは247 keVと173 keVを20%ずつ弁別して収集し、データ処理装置Harp IIに収納した。なおSPECTは同装置を用いて、30秒ずつ64方向360度よりデータ収集した。SPECT収集データより6mm間隔の体軸横断層像を再構成した後、心臓の長軸に沿った短軸断層像、長軸断層像を作成した。

得られた全身像より、データ処理装置を用いて各時間での全身カウントおよび心臓、肝臓、脾臓および腎臓に関心領域を設定し、各臓器での放射能を測定した。一方心臓の画像については、4方向の二次元像とSPECT像を二人の医師が読影し、心筋に限局した集積のあるものを陽性とし、合議のうえで判定した。なおおののの値は平均±標準偏差で表示した。

III. 結 果

1. 安全性

¹¹¹In-抗ミオシン抗体投与後に発熱、悪寒、発疹等の自覚症状を生じた例は1例もなかった。また本剤に起因すると考えられる血液・生化学的検査所見の異常もみられなかった。さらには本剤投与前の皮内テストで陽性となった例はなく、本剤の安全性が確認された。

2. 血液放射能の経時的変化

3例における本剤投与後の平均血中放射能の経時的变化をFig.1に示す。投与5分後の血中放射能を100%とすると、1時間後には87±4%、6時間後には50±9%、24時間後に21±6%、48時間後に11±3%となった。その消失曲線は二相性となり、2コンパートメントモデルより求めたT1/2はおのの6.3±1.4時間と25.8±2.3時間であった。

3. 尿中排泄

3例における本剤の平均尿中排泄率をFig.1に示す。本剤投与6時間、24時間および48時間までの平均累積尿中排泄率はおのの16±7%、30±11%および37±12%であった。

4. 主要臓器の放射能分布

心筋梗塞の既往のない狭心症例に本剤を投与し、経時的に撮像した前後面の全身像をFig.2に示す。本剤投与6時間後でも血液プールの放射能が高く、24時間後でも同様であった。肝臓と腎臓の放射能は、投与直後から次第に増大する傾向がみられた。これらの前後像より、各時点における心臓、肝臓、脾臓、腎臓の平均放射能を全身投与量に対する割合(%ID)で表した(Fig.3)。心臓の放射能は投与直後では10.5±1.4%と高く、6時間後(7.0±1.7%)、24時間後(4.6±1.6%)および48時間後(3.0±0.8%)と漸減した。この経時的变化は血中放射能の消失曲線と類似しており、主に心内腔の放射能の減衰を反映したものと考えられた。腎臓の放射能は、投与直後では4.7±0.7%と低値を示したが、6時間後(6.4±1.7%)、24時間後(8.5±2.7%)および48時間後(6.8±1.1%)では高い

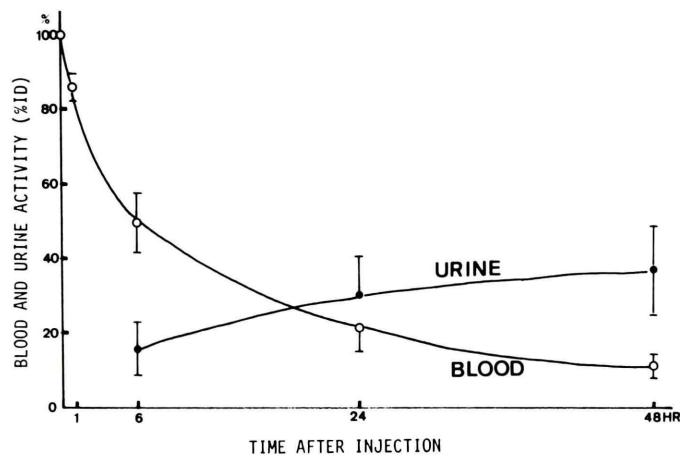


Fig. 1 Sequential changes of the blood activity and the urinary excretion after injection of ^{111}In -antimyosin.

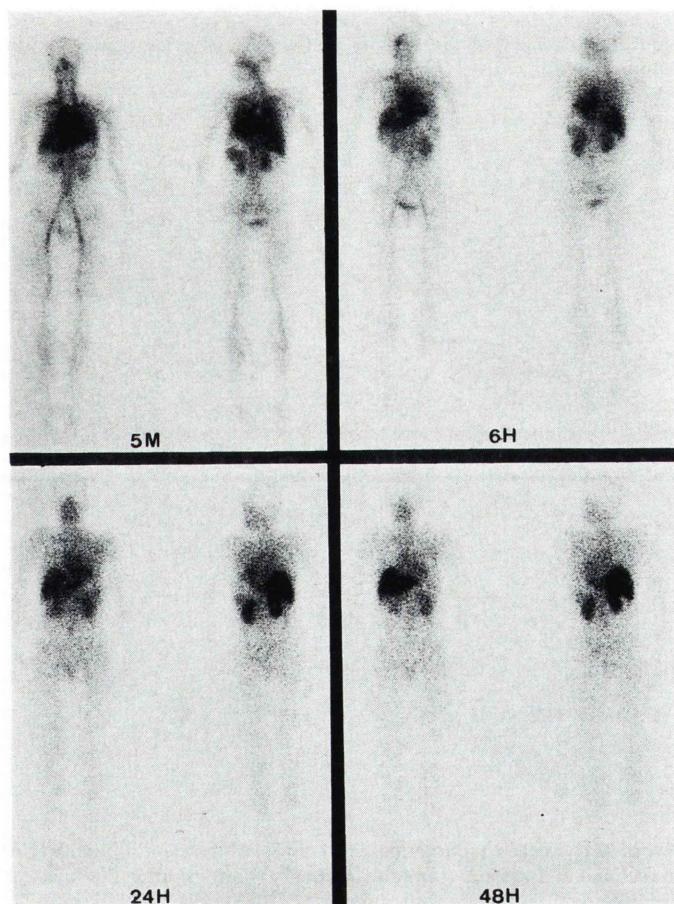


Fig. 2 Sequential whole-body images at 5 minutes, 6 hours, 24 hours and 48 hours after the injection of ^{111}In -antimyosin (anterior and posterior views).

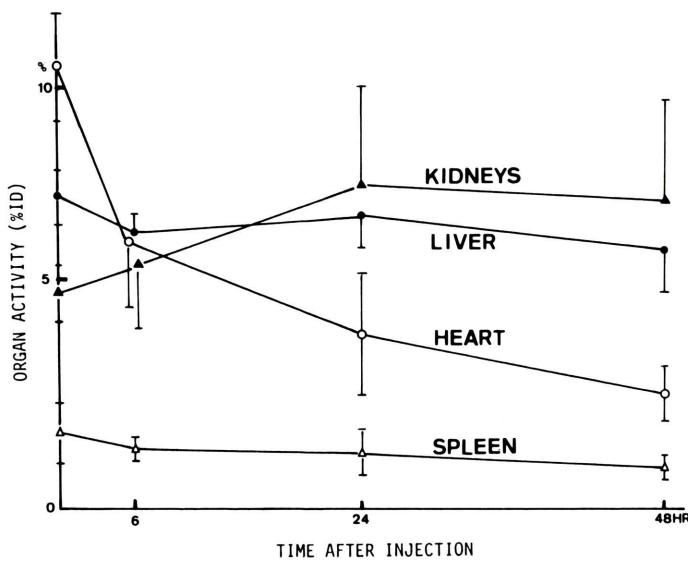


Fig. 3 Sequential changes of the activity in the various organs after the injection of ^{111}In -antimyosin.

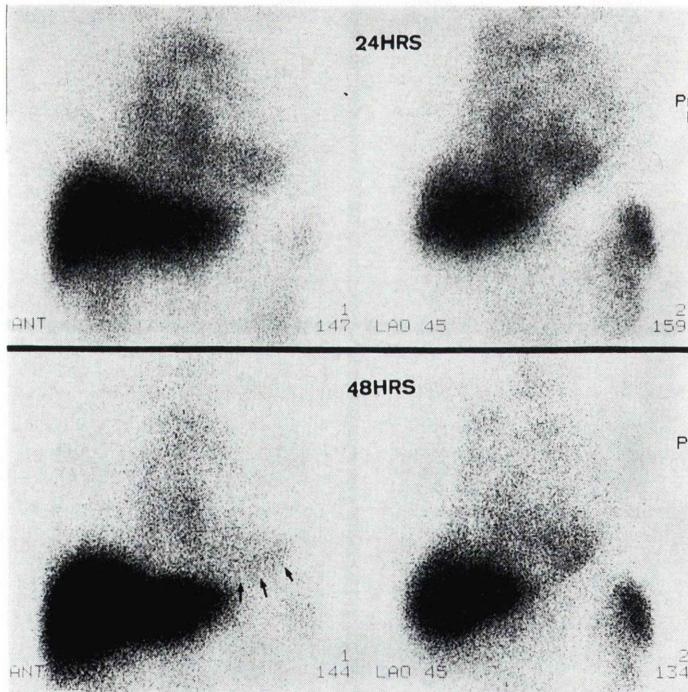


Fig. 4 Myocardial images in anterior (left) and left anterior oblique (LAO) (right) projections at 24 hours (top) and 48 hours (bottom) after the injection of ^{111}In -antimyosin of a patient with inferior wall myocardial infarction. The 48 hour images showed myocardial uptake in inferior wall (arrows) which was not visualized at 24 hours due to high residual blood-activity.

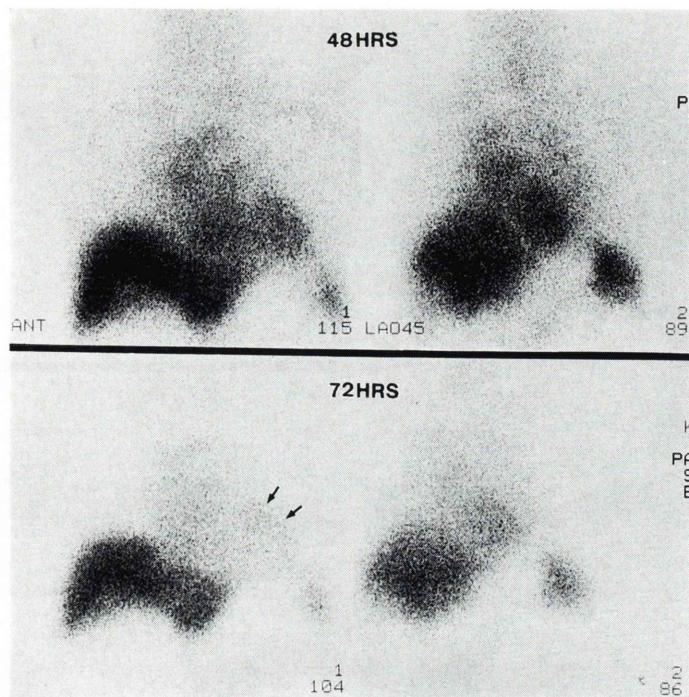


Fig. 5 Myocardial images in anterior (left) and left anterior oblique (LAO) (right) projections at 48 hours (top) and 72 hours (bottom) after the injection of ¹¹¹In-antimyosin of a patient with anterior wall myocardial infarction. The 72 hour images showed faint but discrete uptake in anterior wall (arrows) which was not seen at 48 hours.

値を示した。また肝臓の放射能は投与直後では 8.2 ± 0.7 と高く、6時間後 ($7.3 \pm 0.5\%$)、24時間後 ($7.7 \pm 0.9\%$) および 48時間後 ($6.8 \pm 1.1\%$) まで高値であった。一方脾臓の放射能は投与直後より 48時間まで 2% 以下と低値であった。

5. 被曝線量

以上の体内薬物動態の結果に基づき、内部被曝線量を MIRD 法¹³⁾により算出した。腎臓の被曝線量は 3.6 ± 0.9 rad/74 MBq と最も高く、ついで脾臓 1.6 ± 0.3 rad、肝臓 1.2 ± 0.1 rad となり、全身の被曝線量は 0.36 ± 0.05 rad/74 MBq であった。

6. 障害心筋部への集積の判定

¹¹¹In-抗ミオシン抗体投与 24時間後に撮像した 4例では、いずれも心内腔の放射能が高く、障害心筋部への集積の有無の判定が困難であった。一方、48時間後の心筋像では、20例中 18例 (90%) で障害心筋部への集積の有無を判定することができた。ただし残る 2例は、心内腔の放射能の残存

が強く、障害心筋部への集積の判定が困難であった。この 2例にはさらに 72時間後の撮像を行い、障害心筋部への集積の判定が可能となった。このうち 1例は合併症として腎不全があり、他の 1例は血液・生化学的検査所見の異常はなかったが、82歳と高齢であった。

7. 症例呈示

【症例 1】 72歳男性：約 1か月前から狭心発作があり、ニトログリセリン舌下で治まっていたが、13日前に 1時間以上持続する胸痛があり、急性心筋梗塞の診断で緊急入院した。心電図上 II, III, aVF に Q 波を示す下壁梗塞と診断された。¹¹¹In-抗ミオシン抗体を静注し、24時間後と 48時間後にガンマカメラにて撮像した (Fig. 4)。24時間後には心内腔に残存する血液放射能が高く、障害心筋部に局在した病変の検出はできなかったが、48時間後には下壁に限局した病変部への集積が描出された。

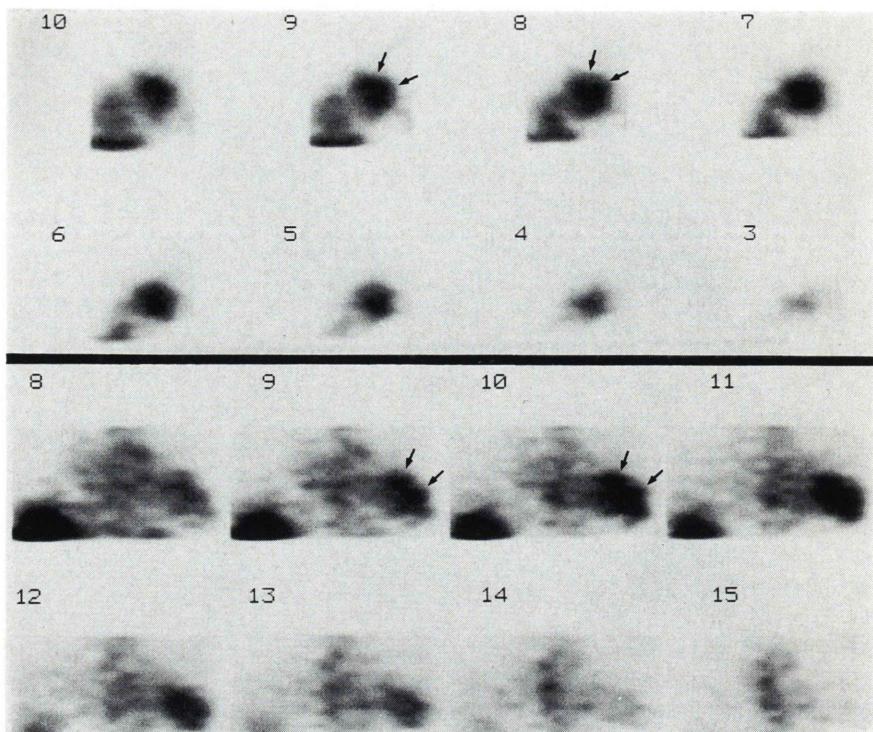


Fig. 6 A series of short-axis slices (top) and vertical long-axis slices (bottom) at 48 hours after the injection of the same patient as described in Fig. 5. Note discrete myocardial uptake in the anterior region in these tomographic images (arrows).

【症例2】 65歳男性：15年前より高血圧と腎機能低下を指摘されていた。3年前より血液透析の治療を行っていた。約4週間前に前胸部痛があり、急性心筋梗塞の診断のもとに入院となる。¹¹¹In-抗ミオシン抗体静注48時間後と72時間後の2回撮像を行った(Fig. 5)。48時間後には心内腔に残存した放射能が高く、心筋への局在病変はみられなかった。しかし72時間後に再検すると、前側壁に淡い集積がみられ、陽性と考えられた。同例に¹¹¹In-抗ミオシン抗体投与48時間後にSPECTを撮像した。Fig. 6はその短軸断層像と垂直長軸断層像を示す。心内腔への放射能とともに前側壁に限局する集積像も描出され、陽性と考えられた。

IV. 考 察

¹¹¹In-抗ミオシン抗体は、心筋細胞膜が破壊さ

れ露出したミオシンに結合することを利用して、心筋壊死部を特異的に描出できる優れた放射能医薬品である。本剤を用いた心筋シンチグラフィは急性心筋梗塞^{2~4,9)}だけでなく、心筋炎^{5,6)}、さらには心臓移植の拒絶反応の有無^{7,8)}など幅広い応用が考えられる。本剤は米国において開発され、臨床治験が進められているが⁹⁾、近年本邦においても臨床治験がスタートした^{11,12)}。その第一段階としてその安全性の確認、血液：尿中排泄での放射能の経時的変化および腫瘍臓器での放射能分布、さらには至適撮像時期についての基礎的検討を行うことはきわめて重要である。

本剤は異種蛋白を用いているため、その安全性の確認が大切である。本剤の投与前の皮内テストは全例陰性であり、また本剤に起因すると考えられる自覚的・他覚的異常所見もなく、血液生化学的変化もみられなかった。しかし今回の検討では

同一患者に再投与した例はなく、繰り返し検査が要求される場合には細心の注意が必要であろう。ただし米国では再投与例の抗ミオシン抗体に対する抗体の測定を行い、その安全性が確認されており¹⁴⁾、本邦においてもこの点の確認が必要と考えられる。

本剤 74 MBq (2 mCi) 投与の際の被曝線量は、腎臓で 3.6 rad、全身で 0.36 rad と限度内であると考えられた。静注後の血中消失は、Khaw ら¹⁰⁾の報告と同様、Fab 分画を用いているにもかかわらず比較的緩慢であり、したがって心筋と心内腔に残存した放射能を区別するには投与後撮像までにかなりの時間を費やすなければならない。これは本剤に限らず抗体イメージングに共通する問題のようである。このため、¹¹¹In などの半減期の長い核種を用いなければならず、被曝線量の点から放射能の大量投与は不可能である。

米国の報告では、¹¹¹In-抗ミオシン抗体投与 24~48 時間後に撮像を行っている^{5,9,10)}。著者らも投与 48 時間後を中心とし、一部の症例に 24 時間後の撮像を追加したが、投与 24 時間後にはいずれも心内腔に残存する放射能が高く、障害心筋部への集積の有無の判定は困難であった。これは 4 例とも集積がないか、あっても比較的弱い症例であったためとも考えられ、強い集積を伴う例では 24 時間後でも病変部の検出は可能かもしれない。一方、投与 48 時間後の撮像では、心内腔の放射能も軽減し、大部分の症例で障害心筋部への集積の有無の判定が可能となった。しかし 2 例ではなお心内腔に残存する放射能が強く、読影の妨げとなつた。このような例には 72 時間後の撮像を追加するか、SPECT による断層表示法を用いて障害心筋部への集積の有無を心内腔に残存する放射能と分離して読影するのが有効と考えられた。今回は検討していないが、この利点は本剤投与 24 時間後の場合にも有効かもしれない。著者らは^{99m}Tc-標識ピロリン酸心筋シンチグラフィにおいても、心臓部に瀰漫性に集積を認める場合の SPECT の有用性を報告しており^{15,16)}、¹¹¹In-抗ミオシン抗体においても同様の利点があると考えられる。また

本剤は^{99m}Tc-ピロリン酸のような骨への生理的集積がない代わり、肝臓への集積が強く、下壁への集積と肝臓との重なりを避けるためにも SPECT は有用と考えられた。

このように¹¹¹In-抗ミオシン抗体は静注後撮像まで約 2 日間を要し、急性心筋梗塞の診断に利用するにはかなり制約のある手法であるが、抗ミオシン抗体の障害心筋部への集積機序が明らかであり、心筋壊死巣を忠実に反映しており、この点では今後の幅広い臨床応用が期待される。本剤の種種の臨床応用については引き続き報告する予定である。

V. 結 語

¹¹¹In-抗ミオシン抗体の臨床応用を行い、その基礎的検討を行った。その安全性は確認され、被曝線量も限度内であった。投与 24 時間後まで心内腔の放射能が高く、障害心筋部への集積の有無の判定は困難であり、48 時間後の撮像が適当であった。ただし 48 時間後でも心内腔の放射能が高い場合には、さらに 72 時間後の撮像か SPECT による断層表示が必要と考えられた。

文 献

- 1) Parkey RW, Bonte FJ, Meyer SL, et al: A new method for radionuclide imaging of acute myocardial infarction in humans. *Circulation* **50**: 540-549, 1974
- 2) Khaw BA, Strauss HW, Moore R, et al: Myocardial damage delineated by indium-111 antimyosin Fab and technetium-99m pyrophosphate. *J Nucl Med* **18**: 76-82, 1987
- 3) Khaw BA, Beller GA, Haber E, et al: Localization of cardiac myosin-specific antibody in myocardial infarction. *J Clin Invest* **58**: 439-446, 1976
- 4) Johnson LL, Lerrick KS, Coromilas J, et al: Measurement of infarct size and percentage myocardial infarcted in a dog preparation with single photon-emission computed tomography, thallium-201, and indium 111-monoclonal antimyosin Fab. *Circulation* **76**: 181-190, 1987
- 5) Yasuda T, Palacios IF, Dec GW, et al: Indium 111-monoclonal antimyosin antibody imaging in the diagnosis of acute myocarditis. *Circulation* **76**: 306-311, 1987

- 6) Matsumori A, Ohkusa T, Matoba Y, et al: Myocardial uptake of antimyosin monoclonal antibody in a murine model of viral myocarditis. *Circulation* **79**: 400-405, 1989
- 7) Addonizio LJ, Michler RE, Marboe C, et al: Imaging of cardiac allograft rejection in dogs using indium-111 monoclonal antimyosin Fab. *J Am Coll Cardiol* **9**: 555-564, 1987
- 8) Nishimura T, Sada M, Yutani C, et al: Identification of cardiac rejection in heterotopic heart transplantation using ¹¹¹In-antimyosin. *Eur J Nucl Med* **13**: 343-347, 1987
- 9) Berger H, Lahiri A, Leppo J, et al: Antimyosin imaging in patients with chest pain: initial results of phase III multicenter trial. *J Nucl Med* **29**: 805, 1988 (abstr)
- 10) Khaw BA, Yasuda T, Gold HK, et al: Acute myocardial infarct imaging with indium-111-labeled monoclonal antimyosin Fab. *J Nucl Med* **28**: 1671-1678, 1987
- 11) 松森 昭, 山田武彦, 岡田幾太郎, 他: ¹¹¹In-標識抗ミオシンモノクローナル抗体による心筋シングラフィーの臨床応用. *医学のあゆみ* **148**: 277-278, 1989
- 12) 松森 昭, 山田武彦, 玉木長良: ¹¹¹In-標識抗ミオシンモノクローナル抗体-Fabイメージングの臨床応用(第2報)——心筋梗塞・心筋炎の画像診断——. *核医学* **26**: 723-731, 1989
- 13) MIRD Pamphlet No. 11: *J Nucl Med* **22**: 65-71, 1981
- 14) Nicol PD, Yasuda T, Locke E, et al: Multiple intravenous administration of antimurine Fab response in patients with myocarditis. *J Nucl Med* **29**: 939, 1988 (abstr)
- 15) Tamaki N, Mukai T, Ishii Y, et al: Clinical evaluation of ^{99m}Tc-pyrophosphate myocardial emission computed tomography: comparison with planar imaging. *Eur J Nucl Med* **9**: 106-111, 1984
- 16) 玉木長良, 向井孝夫, 石井 靖, 他: 回転型ガンマカメラの心臓イメージングへの応用. (第5報) ^{99m}Tcピロリン酸心筋ECTによる急性心筋梗塞の局在診断. *核医学* **19**: 1179-1187, 1982

Summary

Clinical Trial of ¹¹¹In-Antimyosin Antibody Imaging: (1) Assessment of Tracer Kinetics and Imaging Time

Nagara TAMAKI*, Takehiko YAMADA**, Akira MATSUMORI**,
Toru FUJITA*, Yuji WATANABE*, Yoshiharu YONEKURA*,
Keigo ENDO*, Junji KONISHI* and Chuichi KAWAI**

*Department of Nuclear Medicine, **The Third Division, Department of Internal Medicine,
Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto

The human clinical trial of ¹¹¹In-antimyosin antibody was performed in 20 patients with various cardiac disorders to assess its safety and tracer kinetics and to determine the optimal imaging time. There were no side effects derived from this tracer after its administration. The skin test and the antimurine antibody were both negative in any patient. The radiation dose to the kidney (3.6 rad) and to the whole body (0.36 rad) was acceptable. The half life of the blood clearance was 6.3 hours (fast component) and 25.8 hours (slow component) with the relatively high retention of blood activity at 24 hours (21%) and at 48 hours (11%). The planar images at 24 hours after the tracer administration in 4 patients showed high residual blood-pool activity without delineating significant

myocardial uptake, while the images at 48 hours clearly demonstrated the presence or absence of discrete myocardial uptake. However, 2 patients showed significant residual blood-pool activity at 48 hours after the injection which needed 72 hour delayed scan in order to identify the myocardial uptake. In one patient, the single-photon tomography (SPECT) was useful to delineate the myocardial uptake from the residual blood-pool activity at 48 hours after the injection.

Although this tracer provides an elegant technique for identifying myocardial necrosis, it needs 48 hours delayed scan and/or SPECT imaging because of relatively slow blood clearance.

Key words: ¹¹¹In-antimyosin, Myocardial infarction, Myocarditis, Tracer kinetics.