

## 《原 著》

# <sup>111</sup>In-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3報)

—<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸イメージングとの対比検討—

玉木 長良\* 山田 武彦\*\* 松森 昭\*\* 藤田 透\*

大谷 弘\* 渡辺 祐司\* 米倉 義晴\* 遠藤 啓吾\*

小西 淳二\* 河合 忠一\*\*

**要旨** <sup>111</sup>In-抗ミオシン抗体(AM)による心筋病変の検出能を<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸(PYP)と対比検討した。心筋梗塞13例、心筋炎3例の計16例に、PYPを静注3時間後にPYP像を撮像した後、AMを静注し48時間後にAM像を得、両者を比較した。心筋梗塞13例中AMで梗塞部位が陽性になったのは11例(85%)で、PYPではその中のわずか3例(23%)しか陽性描出されなかった。両者で陽性となったのは発症から8日までの急性心筋梗塞の3例であったが、発症1~2週間の5例ではAMですべて陽性に描出されたのに対し、PYPでは1例のみしか陽性とならなかった。また発症2週間以後の6例では、AMは4例(67%)で陽性であったが、PYPでは全例陰性であった。一方、心筋炎の3例では、AMがその2例で陽性像を呈したのに対し、PYPは陽性描出されなかった。以上よりAMは急性期だけでなくPYPでもはや陰性化した亜急性期の心筋病変をも陽性描出できる優れた手法と考えられた。

## I. はじめに

抗ミオシン抗体が細胞膜の崩壊した筋原線維内の心筋ミオシンに結合することを応用し、標識抗ミオシン抗体による心筋壊死病変の映像化が試みられてきた<sup>1,2)</sup>。とりわけハイブリドーマによるモノクローナル抗体産生の技術の進歩に伴い、<sup>111</sup>In-標識抗ミオシンモノクローナル抗体-Fab(抗ミオシン抗体)を用いた心筋梗塞や心筋炎の評価に応用されるようになった<sup>3~6)</sup>。本邦においても抗ミオシン抗体の臨床検査が進められ<sup>7~9)</sup>、本剤が急性期だけではなく、亜急性期の心筋梗塞病変にも集積することを報告した<sup>9,10)</sup>。一方、Khaw

らは急性心筋梗塞巣について、この抗ミオシン抗体イメージングと<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸イメージングによる心筋集積の広がりについて対比検討している<sup>11,12)</sup>。しかし、種々の心筋病変についての両者の検出能の差については、未だ十分な検討はなされていない。そこで心筋梗塞および心筋炎患者に同時期に二つのトレーサーを静注し、病変部の検出能について比較検討したので報告する。

## II. 対象と方法

本院入院中の患者で、抗ミオシン抗体I, II相の検査の対象例のうち、<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸イメージングも同時期に施行し得た心筋梗塞13例と心筋炎3例の計16例を対象とした。なお病院内検査委員会の定めた所に基づき、被験者には文書にて同意を得た。

抗ミオシン抗体は既報のごとく、<sup>111</sup>In標識された第一ラジオアイソトープ社製のものを用いた<sup>7~9)</sup>。一方、<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸は2mgのスズ

\* 京都大学医学部放射線核医学科

\*\* 同 第三内科

受付：元年5月24日

最終稿受付：元年7月4日

別刷請求先：京都市左京区聖護院川原町54（☎ 606）

京都大学医学部放射線核医学科

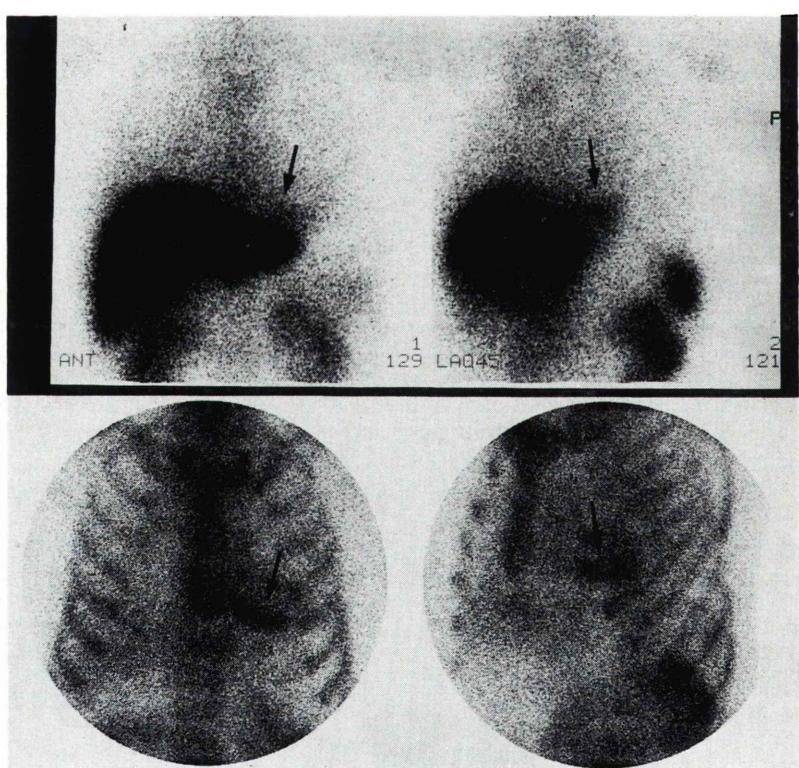
玉木長良

を含むピロリン酸 10 mg に 740 MBq (20 mCi) の  $^{99m}\text{Tc}$  を標識したものを用いた。

まず被験者に DTPA-抗ミオシン抗体 F ab で皮内テストを行い、皮内テストの陰性を確認した。まず、 $^{99m}\text{Tc}$ -ピロリン酸を静注し、3時間後より前面像、左前斜位45度、70度および左側面像の4方向を5~7分間ずつ撮像した。 $^{99m}\text{Tc}$ -ピロリン酸心筋イメージング施行後、抗ミオシン抗体を静注した。48時間後に前述のごとく4方向より7分間ずつ撮像した<sup>7~9)</sup>。なお各シンチグラフィーにて心筋部に異常集積の疑われた場合には、回転型ガンマカメラによるSPECTの撮像も行った。この場合、 $^{99m}\text{Tc}$ -ピロリン酸イメージングでは180度方向(30秒×32ステップ)<sup>13,14)</sup>、抗ミオシン抗体イメージングでは360度方向(30秒×64ステップ)の収集とし<sup>7~9)</sup>、心臓の軸に直交する短軸、長

**Table 1** Results of  $^{111}\text{In}$ -antimyosin antibody (AM) and  $^{99m}\text{Tc}$ -pyrophosphate (PYP) in 14 patients with myocardial infarction

Patient No.	Age	Sex	ECG location	Onset-injection	AM	PYP
1	52	M	inferior	3 days	+	+
2	61	M	inferior	7 days	+	+
3	82	F	lateral	8 days	+	+
4	63	M	anterior	10 days	+	-
5	63	M	inferior	10 days	+	-
6	72	M	inferior	12 days	+	-
7	65	M	lateral	14 days	+	-
8	55	M	inferior	1 month	+	-
			anterior	8.5 years	-	-
9	60	M	anterior	1 month	-	-
10	51	M	anterior	2 months	+	-
11	43	M	anterior	2 months	-	-
12	51	M	lateral	4 months	+	-
			anterior	8 months	-	-
13	59	M	anterior	9 months	+	-



**Fig. 1**  $^{111}\text{In}$ -antimyosin antibody images (top) and  $^{99m}\text{Tc}$ -pyrophosphate images (bottom) of a patient with acute inferior myocardial infarction with 3 days after the onset of infarction. Abnormal uptake in inferior wall is noted on both images (arrows).

軸断層像を再構成した。

シンチグラムの読影は二人の医師で行い、心筋に局限した集積のあるものを陽性とし、合議の上で判定した<sup>8)</sup>。

### III. 結 果

#### 1. 心筋梗塞例での検討

13例の心筋梗塞症(15病変)における<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸と抗ミオシン抗体の心筋イメージングの結果をTable 1に示す。抗ミオシン抗体では11例(85%), 12病変(80%)で心筋への陽性集積がみられたが、<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸ではわずか3例(23%), 3病変(20%)しか陽性集積が得られなかった。これを発症から検査(静注)までの時間との関係をみると、発症8日以内の急性心筋梗塞3例は両検査にて陽性集積がみられたが、抗ミオシン抗体

では発症2週間後まで全例陽性集積を示したのに對し、<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸では発症8日以降の例では陽性集積は得られなかった。抗ミオシン抗体では発症2週間以上の6例(8病変)の中でも4例(67%), 4病変(50%)に陽性集積がみられ、最長では発症9か月後の陳旧性心筋梗塞で陽性集積像が得られた(Table 1)。

Figure 1に発症3日目の急性下壁梗塞症(症例1)の抗ミオシン抗体像と<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸像を示す。両画像とも下壁への集積が描出されている。抗ミオシン抗体では肝臓、<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸では骨への生理的集積がみられ、特に本例のような下壁梗塞例では抗ミオシン抗体の肝への集積が病変部への集積と重なり、読影の障害になることが多かった。Fig. 2に発症10日目の前壁梗塞症(症例4)の抗ミオシン抗体像と<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸像を

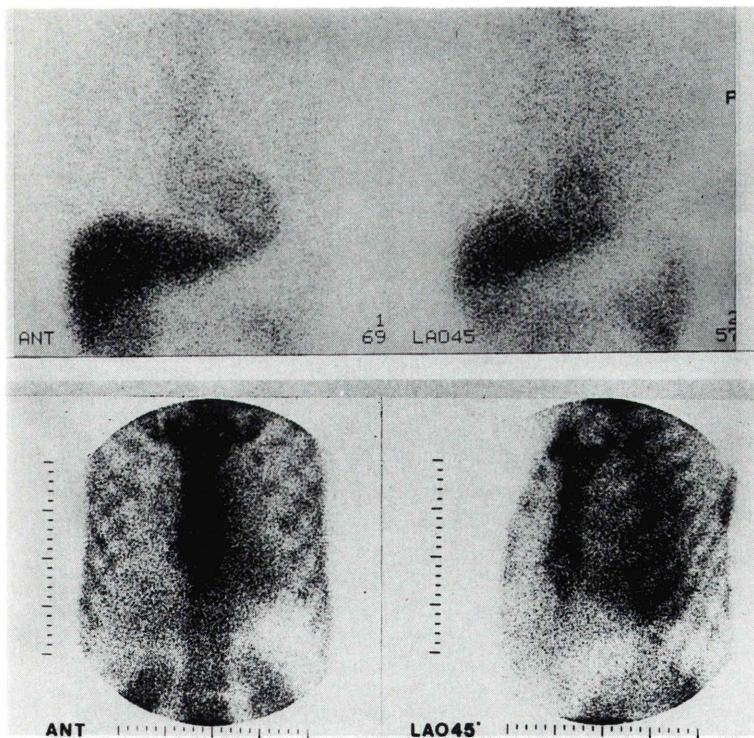


Fig. 2 <sup>111</sup>In-antimyosin antibody images (top) and <sup>99m</sup>Tc-pyrophosphate images (bottom) of a patient with anterior wall myocardial infarction with 10 days after the onset. <sup>111</sup>In-antimyosin images demonstrate abnormal uptake in anterior and septal regions which is not observed on <sup>99m</sup>Tc-pyrophosphate images.

示す。抗ミオシン抗体では前壁への陽性集積が明瞭に描出されているが、<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸では心臓部に淡い瀰漫性の集積を認めるのみで、心筋への明らかな陽性集積は認められなかった。

## 2. 心筋炎での検討

3例の心筋炎患者の抗ミオシン抗体と<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸心筋イメージングの結果をTable 2に示す。

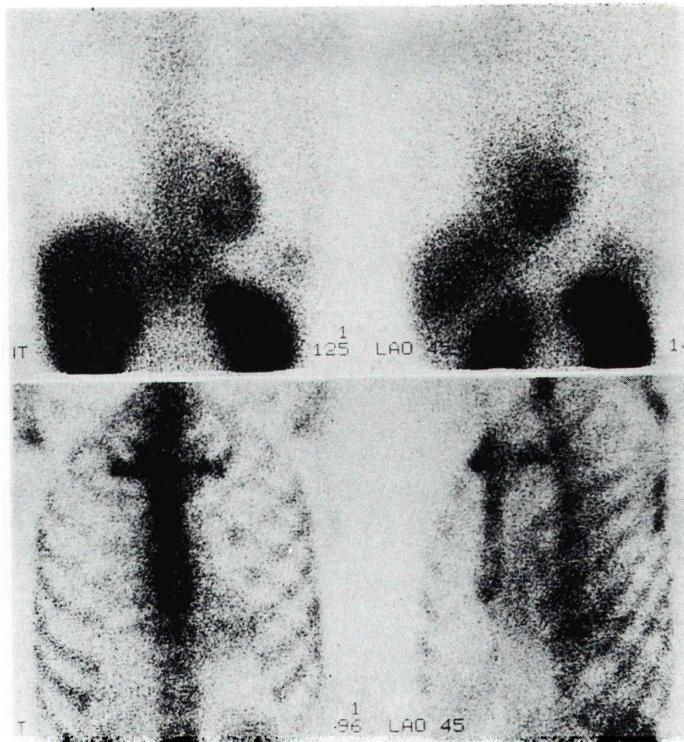
**Table 2 Results of <sup>111</sup>In-antimyosin antibody (AM) and <sup>99m</sup>Tc-pyrophosphate (PYP) in 3 patients with myocarditis**

Patient No.	Age	Sex	Biopsy	Onset-injection	AM	PYP
1	33	M	acute myocarditis	14 days	+	-
2	52	F	not done	1 month	+	-
3	60	F	healed myocarditis	unknown	-	-

す。抗ミオシン抗体では2例(67%)で陽性集積像を呈したが、<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸では1例も陽性集積像は得られなかった。Fig. 3に急性心筋炎例の抗ミオシン抗体像と<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸像を示す。抗ミオシン抗体は左室心筋全体に瀰漫性の陽性集積を認めたのに対し、<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸では心筋への集積が全くみられなかった。

## IV. 考 案

抗ミオシン抗体は細胞膜の破壊された障害心筋を特異的に描出できる優れた放射性医薬品であり、急性心筋梗塞や心筋炎の評価に利用されようとしている<sup>3~6)</sup>。本剤の臨床的評価を行う際に、従来より心筋壊死の評価に用いられてきた<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸心筋イメージングの結果と対比検討する必要がある。



**Fig. 3** <sup>111</sup>In-antimyosin antibody images (top) and <sup>99m</sup>Tc-pyrophosphate images (bottom) of a patient with myocarditis. <sup>111</sup>In-antimyosin images demonstrate diffuse abnormal uptake in the left ventricular myocardium which is not shown on <sup>99m</sup>Tc-pyrophosphate images.

今回の検討では発症1週間以内の急性心筋梗塞では抗ミオシン抗体、<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸とも病変部が陽性描出されたが、発症8日以降の心筋梗塞では<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸で陰性化したにもかかわらず、抗ミオシン抗体ではその大部分で陽性描出された。すなわち抗ミオシン抗体では<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸で陽性描出されない亜急性心筋梗塞病変にも陽性集積することが示唆された。この点で抗ミオシン抗体では心筋梗塞患者の比較的安定した時期にRI検査室に運搬し、心筋病変の検出やその範囲を評価することができ、適用範囲が広がったと言える。これは、<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸が急性壊死病変に動員されるCa複合体と同様の挙動をして集積するため、急性期の壊死病変のみを描出することに由来し<sup>15,16)</sup>、他方、抗ミオシン抗体は細胞膜が障害され露出した筋原線維と結合するため<sup>1,2)</sup>、抗原となる障害された筋原線維が残存する比較的長期間にわたり陽性描出される<sup>9)</sup>ことに起因すると考えられる。

一方、心筋炎の3例についても、抗ミオシン抗体で2例に陽性描出されたのに対し、<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸では1例も陽性描出されなかった。文献的にも心筋炎の診断に抗ミオシン抗体が役立つとの報告はあるが<sup>6)</sup>、<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸についてはその報告がほとんどない<sup>17)</sup>。これについても心筋梗塞の場合と同様の理由が考えられ、心筋炎の診断の疑われた時期にはすでに<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸の集積する急性期を過ぎ、亜急性期に移行しているためと考えられる。

松森らは実験的心筋炎モデルにおいて<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸が発症1週間以内の急性期に高い集積を示すのに対し、抗ミオシン抗体ではむしろ発症2~4週間後の亜急性期に高い集積を示すことを報告しており<sup>15,16)</sup>、今回の臨床成績と良く一致している。一方、Khawらは心筋梗塞モデルや急性心筋梗塞患者での抗ミオシン抗体と<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸との集積を比較し、<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸の集積が抗ミオシン抗体に比べて大きく、梗塞巣とその周囲の虚血巣に集積したものと考察している<sup>10,11)</sup>。今回の成績では、両者とも陽性集積した

例が3例しかなかったため、集積の広がりについての検討はできず、今後の課題と考えられる。

両者の画像を比べると、Fig. 1のように下壁梗塞例では抗ミオシン抗体の肝臓への生理的集積が高く、病巣との重なりが問題となる。この点でSPECTの撮像は必須かもしれない<sup>8,9)</sup>。また、<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸に比べて静注後撮像までの時間が長いことや、エネルギーが高く、物理的半減期が長いため投与量に制限があることなどを考慮すると、急性心筋梗塞症においては<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸の方が簡便でかつ画質もやや優れる印象を受けた。したがって、抗ミオシン抗体が臨床的に有用なのは、急性期から亜急性期に移行した心筋梗塞病変や心筋炎の画像診断と言える。また、<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸では病変部と骨への生理的集積との重なりで読影困難な場合、骨への集積のない抗ミオシン抗体は優れていると言える。

今回の検討では、まず<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸の撮像の直後に抗ミオシン抗体を投与して48時間後に撮像した。これにより、抗ミオシン抗体の撮像の際に<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸のカウントの影響は全く無視でき、お互いのcrosstalkは全くない状態で両画像を比較することができる。今後は同一患者で繰り返し検査し、発症時期と陽性描出との関係を再検討する予定である。

## V. 結 語

心筋梗塞および心筋炎の評価に抗ミオシン抗体を用い、その結果を従来から用いられている<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸と対比した。抗ミオシン抗体は急性心筋梗塞巣だけでなく、<sup>99m</sup>Tc-ピロリン酸で陽性描出されない発症8日以降の梗塞病変や心筋炎の病巣にも集積し、病変を陽性描出できる優れた手法と考えられた。

## 文 献

- 1) Khaw BA, Beller GA, Haber E, et al: Localization of cardiac myosin-specific antibody in myocardial infarction. J Clin Invest **58**: 439-446, 1976
- 2) Khaw BA, Scott J, Fallon JT, et al: Myocardial injury: quantitation by cell sorting initiated with

- antimyosin fluorescent spheres. *Science* **217**: 1050–1053, 1982
- 3) 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
  - 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) Johnson LL, Seldin DW, Becker LC, et al: Anti-myosin imaging in acute transmural infarctions: results of a multicenter clinical trial. *J Am Coll Cardiol* **13**: 27–35, 1989
  - 6) 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
  - 7) 松森 昭, 山田武彦, 岡田幾太, 他:  $^{111}\text{In}$ -標識抗ミオシンモノクローナル抗体による心筋シンチグラフィーの臨床応用. 医学のあゆみ **148**: 277–278, 1989
  - 8) 玉木長良, 山田武彦, 松森 昭, 他:  $^{111}\text{In}$ -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—. 核医学 **26**: 715–722, 1989
  - 9) 松森 昭, 山田武彦, 玉木長良, 他:  $^{111}\text{In}$ -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
  - 10) Tamaki N, Yamada T, Matsumori A, et al: Comparative study of In-111 antimyosin antibody and Tc-99m pyrophosphate imaging for detecting different stages of myocardial infarction. *J Nucl Med* **30**: 862, 1989 (abstr)
  - 11) Khaw BA, Gold HK, Yasuda T, et al: Scintigraphic quantification of myocardial necrosis in patients after intravenous injection of myosin-specific antibody. *Circulation* **74**: 501–508, 1986
  - 12) 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
  - 13) 玉木長良, 向井孝夫, 石井 靖, 他: 回転型 gammaカメラの心臓イメージングへの応用(第5報) — $^{99m}\text{Tc}$  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
  - 14) Tamaki N, Mukai T, Ishii Y, et al: Clinical evaluation of  $^{99m}\text{Tc}$ -pyrophosphate myocardial emission computed tomography: Comparison with planar imaging. *Eur J Nucl Med* **9**: 106–111, 1984
  - 15) Parkey RW, Bonte FJ, Buja LM, et al: Myocardial imaging with technetium-99m phosphates. *Semin Nucl Med* **7**: 15–25, 1977
  - 16) Buja LM, Parkey RW, Dees JH, et al: Morphologic correlates of technetium-99m stannous pyrophosphate imaging in acute myocardial infarcts in dogs. *Circulation* **52**: 596–672, 1975
  - 17) 岡 久雄, 渡部良次, 柳沢才子, 他:  $^{99m}\text{Tc}$ -diphosphonateによる心筋シンチグラムで陽性像を呈した Coxsackie B<sub>3</sub> ウィルス性心筋炎の1例. 心臓 **11**: 723–728, 1979
  - 18) Matsumori A, Kadota K, Kawai C: Technetium-99m pyrophosphate uptake in experimental viral perimyocarditis: Sequential study of myocardial uptake and pathologic correlates. *Circulation* **61**: 802–807, 1980
  - 19) 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

## Summary

### **Clinical Trial of $^{111}\text{In}$ -Antimyosin Antibody Imaging: (3) Comparison with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pyrophosphate Imaging**

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

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

Clinical value of  $^{111}\text{In}$ -antimyosin monoclonal antibody F ab (AM) was compared with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pyrophosphate (PYP) in 13 patients with myocardial infarction and 3 patients with myocarditis. Following PYP injection, PYP imaging was performed 3 hours later. Immediately after PYP imaging, AM was administrated and AM images were obtained 48 hours later. Abnormal accumulation in the infarcted myocardium was observed in 11 patients (85%) on AM images but only in 3 patients (23%) on PYP images. All patients within 8 days after the onset of infarction showed abnormal uptake on both images. Of 5 patients with 1 to 2 weeks after the onset of infarction, abnormal uptake was observed in all of them on AM images

but only in one of them on PYP imaging. Furthermore, of 6 patients with more than 2 weeks after the onset, AM imaging showed abnormal uptake in 4 (67%) but PYP imaging did not show abnormal uptake in any of them. Similarly. Of 3 patients with myocarditis, diffuse uptake in the myocardium was observed in 2 of them on AM images but none of them showed abnormal uptake on PYP images. We conclude that AM imaging is a useful means for identifying not only acute stages but also subacute stages of myocardial necrosis where PYP imaging did not show any abnormality.

**Key words:** Indium-111 antimyosin, Technetium-99m pyrophosphate, Myocardial infarction, Myocarditis.