

《ノート》

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5報)

—反復検査における画像の変化, 安全性の検討—

Clinical Trial of ¹¹¹In-Antimyosin Antibody Imaging:
(5) Follow-up Study and its Safety

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

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

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

I. はじめに

インジウム 111 標識抗ミオシンモノクローナル抗体 (以下, ¹¹¹In-AM-MoAb) を応用した心筋イメージングは, 心筋壊死の新しい診断法として心筋梗塞, 心筋炎, 拡張型心筋症などの疾患においてその有用性が報告されている¹⁻¹³⁾. われわれは, 心筋梗塞においては急性期だけでなく, 発症後2週間~数か月後においてもかなりの症例で陽性像を呈することを報告したが⁸⁻¹²⁾, 心筋梗塞における同一症例での繰り返し検査については報告されていない. 一方, AM-MoAb は, ヒトから得た心筋ミオシンをマウスに免疫し, 作製されたマウス型抗体であるため¹⁴⁾, ヒトにとっては異種蛋白

であり, MoAb のヒトへの繰り返し投与により, アナフィラキシーショックなどの過敏性症状が出現する可能性がある. 今回われわれは, 心筋梗塞8例, 心筋炎1例において ¹¹¹In-AM-MoAb を再投与し, 心筋イメージングを撮像する機会を得, 画像の変化と予後との関係につき検討した. 繰り返し投与の安全性を検討するために2回のイメージングの前後で enzyme-linked immunosorbent assay (以下, ELISA) 法による患者血清中の, 抗マウス抗体価(human anti-mouse antibody; 以下, HAMA) を測定した.

II. 対象と方法

対象と撮像時期: 心筋梗塞8例, 心筋炎1例(全例男性)を対象とした(case 5を除き, 既報8, 9)の症例の一部である. 平均年齢は 56.3±10.9(33-72)歳であった(Table 1).

Key words: Antimyosin monoclonal antibody; Myocardial imaging; Heart-to-lung ratio; Human anti-mouse antibody.

* 京都大学医学部第三内科学教室

** 同 核医学教室

受付: 2年2月21日

最終稿受付: 2年4月24日

別刷請求先: 京都市左京区聖護院川原町 54 (☎ 606)

京都大学医学部第三内科

山田 武彦

イメージングの時期は、9例全体では第1回が発症から 48.2 ± 84.9 日(3日~9か月)、第2回が発症から 11.2 ± 3.8 か月(3か月~1年6か月)に行った。その内、心筋梗塞においては、第1回イメージングは心筋梗塞8例中5例が急性期に(発症後平均 12.0 ± 7.6 日; 3~24日)、3例が陳旧期に(発症後 4.0 ± 4.4 月; 1~9か月)行った。また、心筋炎1例は発症後2週間と11か月に行った。

$^{111}\text{In-AM-MoAb}$ イメージング: 病院内治験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。 $^{111}\text{In-AM-MoAb}$ は第一アイソトープ社製のものをを用いた⁶⁻¹³⁾。非標識 AM-MoAb ($0.05 \text{ mg}/0.1 \text{ ml}$) にて皮内テストを行い、陰性を確かめた後、 74 MBq ($2 \text{ mCi}/2 \text{ ml}$) の $^{111}\text{In-AM-MoAb}$ を緩徐に静注した。投与前後で自覚症状の有無、血圧、心拍数、呼吸数、体温をチェックした。イメージングは中エネルギー用コリメータを装着したガンマカメラ(日立製 Gamma View 150DT) にて、48時間後にプラナー像3方向(正面像、左前斜位45度、左側面、各7分間収集)を撮像した。プラナー像における心臓部への取り込みは既報のごとく、視覚的に AM-スコアとして、肝臓部の取り込みとの比較により 0~+4 のいずれかのスコアを付け、AM-スコアが+2以上をイメージング陽性とした¹⁰⁾ (Table 2)。また、

さらに回転型ガンマカメラによる single photon emission computed tomography (以下, SPECT) を施行した(32方向、各30秒収集)。データ収集は、エネルギーピークを 247 KeV と 173 KeV を 20% ずつ弁別し、データ処理装置 HARP II (日立製) に収納した。シンチグラムの読影は、臨床データを知らされていない二人の医師で行った。

心肺比 (heart-to-lung ratio; 以下 HLR) 算出; van Vlies らの方法にならい、HARP II を用い、左前斜位 45 度プラナー像にて、 $^{111}\text{In-AM-MoAb}$ の取り込みの存在する心臓部と、左肺に関心領域を設定し、1ピクセルあたりのカウント数の比を算出した³⁾。

HAMA 抗体価測定方法: ELISA 法にて患者血

Table 2 Myocardial uptake classified by liver uptake (Antimyosin score)

AM-score	+/-	
0	-	No uptake
+1	-	faint uptake
+2	+	definite uptake less than liver uptake
+3	+	definite uptake equal to liver uptake
+4	+	definite uptake more than liver uptake

+/-; positive/negative

Table 1 Time interval of onset to imaging in 9 patients with myocardial infarction or myocarditis

Pts.	Age	Diagnosis at 1st-AM	max CPK	1st-AM onset-iv	2nd-AM onset-iv
1 HN	52	MI (Inf)	1,609	3 D	1 Y
2 MS	63	MI (Ant)	2,451	10 D	10 M
3 KK	63	MI (Inf)	4,160	10 D	11 M
4 HM	72	MI (Inf)	1,160	12 D	1 Y
5 OT	59	MI (Ant)	4,756	24 D	3 M
6 TS	55	MI (Inf)	1,949	1 M	1 Y
7 SK	51	MI (Ant)	unknown	2 M	1 Y
8 SS	59	MI (Ant)	3,402	9 M	1 Y+6 M
9 HT	33	Myocarditis	489	14 D	11 M
mean				$48 \pm 85 \text{ D}$	$11 \pm 4 \text{ M}$

AM; antimyosin antibody imaging, max CPK; maximum creatine phosphokinase, iv; intravenous injection of $^{111}\text{In-antimyosin antibody-Fab}$, MI; myocardial infarction, Ant; anterior, Inf; inferior, D; day, M; month, Y; year

清中の HAMA 抗体価を測定した (第一アイソトープ研究所)。以下にその概略を述べる。ポリスチレンマイクロプレート上で AM-MoAb を固相化し、段階希釈血清、ペルオキシダーゼ標識山羊抗ヒト IgG の順に反応を進め最後に o-フェニレンジアミンを加え、吸光度計で波長 492 nm における吸光度 (optical density; 以下, OD 値) を測定した。HAMA 陽性の値としては欧米で採用された OD 値, 0.30 を適用した²⁾。陽性と診断された検体は、抗原を加えた吸収試験を行い、抗原を加えないコントロールに比し 50% 以上吸収された場合の希釈倍数にて抗体価を表した。検体は各イメージングの直前, 3 週間後, 8 週間後をめやすに採血した。

II. 結 果

¹¹¹In-AM-MoAb イメージング: 第 1 回イメージングでは心筋梗塞 8 例 (前壁梗塞 4 例, 下壁梗塞 4 例) 全例 (100%) で、心電図や冠動脈造影所見と一致した心臓部位に、AM-スコアが +2 以上の限局性の ¹¹¹In-AM-MoAb の取り込みを認めた。急性心筋炎 1 例では左室へのび慢性の高度の取り込みを認めた。第 2 回イメージングでは心筋梗塞 8 例中 4 例および心筋炎では、AM-スコアが 0 ないし +1 と心臓部への有意な取り込みは見られなかったが、心筋梗塞 4 例 (50%) では第 1 回イメー

ジングに対応した心臓部位に AM-スコアが +2 の有意な取り込みを認めた (Table 3)。そのうちの 3 例は胸痛発作が再出現し、待機的に冠動脈バイパス手術 (case 4) または経皮的冠動脈拡張術 (percutaneous transluminal coronary angioplasty; PTCA) (case 6, case 8) を行った症例であったが、その時点では CPK の上昇は伴っていない。以下に症例を提示する。

Figure 1 は激しい胸痛にて発症した急性前壁心筋梗塞 (case 2)。発症後 10 日の第 1 回目のイメージングでは左室前壁に限局性の取り込み (AM-スコア; +3) を認めた (Fig. 1 上段; 既報, 文献 8), 9)。その後、再発作等なく、10 か月後に第 2 回目のイメージングを行った。心筋への取り込み (AM-スコア; +2) は明らかに減少し (Fig. 1 下段), HLR は 1.86 から 1.49 に減少した。

Figure 2 は激しい胸痛にて発症した急性下壁心筋梗塞 (case 6)。発症後 1 か月の第 1 回目のイメージングでは肝臓に接して、左室下壁に高い取り込み (AM-スコア; +3) を認めた (Fig. 2 上段)。数か月後に胸痛発作が再び出現し、冠動脈造影を行ったところ、急性期に PTCA を施行した右冠動脈に再狭窄をきたしていたため、PTCA を再度施行した。1 年後の第 2 回目のイメージングでは左室下壁に持続性の取り込み (AM-スコア; +2) を認めた。HLR は第 1 回目のイメージングで

Table 3 Results of 1st and 2nd antimyosin antibody imagings and HAMA assay

Pts.	1st-AM			HAMA assay		2nd-AM			HAMA assay	
	AM-score	+/-	HLR	pre-iv	post-iv	AM-score	+/-	HLR	pre-iv	post-iv
1 HN	+3	+	2.34	—	—	0	—	1.23	—	—
2 MS	+3	+	1.86	—	—	+2	+	1.49	—	—
3 KK	+3	+	2.68	—	—	+1	—	1.54	—	—
4 HM	+2	+	1.57	—	—	+2	+	1.54	—	—
5 OT	+3	+	2.38	—	—	+2	+	1.98	—	+
6 TS	+3	+	2.85	—	—	+2	+	1.91	—	—
7 SK	+3	+	1.93	—	—	+1	—	1.44	—	—
8 SS	+2	+	1.63	—	—	+1	—	1.38	—	—
9 HT	+4	+	3.13	—	—	0	—	1.44	—	—
mean			2.26±0.55					1.55±0.24		

AM; antimyosin antibody imaging, HAMA; human anti-mouse antibody, HLR; heart-to-lung ratio, iv; intravenous injection of ¹¹¹In-antimyosin antibody-Fab, +/-; positive/negative

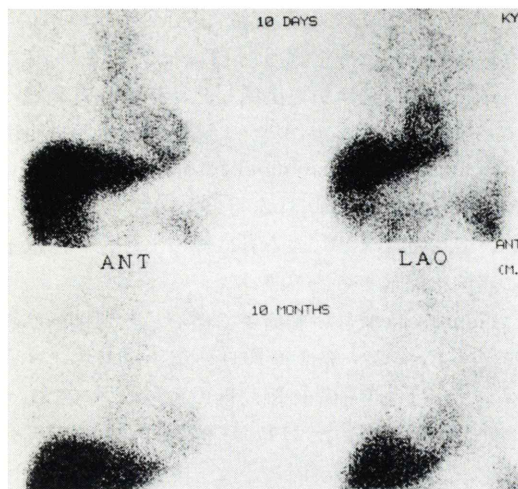


Fig. 1 ^{111}In -antimyosin monoclonal antibody imaging in the 1st study (10 days from the onset; upper 2 images) as previously reported in references 8 and 9, and in the 2nd study (10 months from the onset; lower 2 images) in the patient with anterior myocardial infarction (Case No. 2). Definite myocardial uptake is seen at the anterior wall in the 1st study, while only faint myocardial uptake is seen at the corresponding region in the 2nd study. ANT; anterior, LAO; left anterior oblique 45°

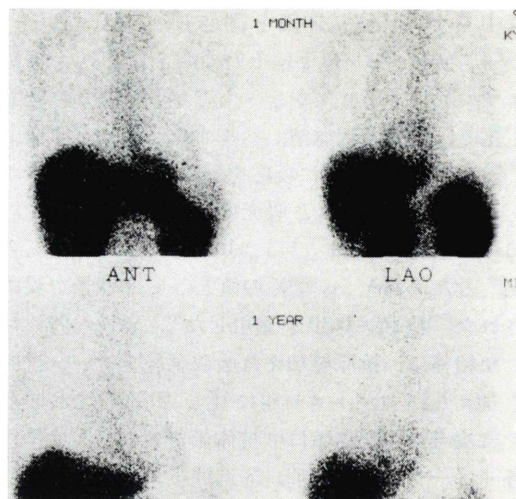


Fig. 2 ^{111}In -antimyosin monoclonal antibody imaging in the 1st study (1 month from the onset; upper 2 images) and in the 2nd study (1 year from the onset; lower 2 images) in the patient with inferior myocardial infarction (Case No. 6). Definite myocardial uptake is seen at the inferior wall in the 1st study, while only faint myocardial uptake is seen in the corresponding region in the 2nd study. ANT; anterior, LAO; left anterior oblique 45°

2.85 と高く、第 2 回目でも 1.91 と高値であった。

Figure 3 は感冒様症状に続いて、胸痛、完全房室ブロックをきたした心筋炎の症例で (case 9)、発症後 14 日目に第 1 回目のイメージングを行い、左室全体にび慢性の高度の取り込み (AM-スコア; +4) を認めた (Fig. 3 上段; 既報, 文献 8), 9)). 臨床経過は順調で、11 か月後に第 2 回目のイメージングを行ったところ、心筋への取り込みは認められなかった (AM-スコア; 0) (Fig. 3 下段)。

2 回の ^{111}In -AM-MoAb イメージングにおける、HLR の推移を Fig. 4 にまとめた。平均 HLR は第 1 回の 2.26 ± 0.55 から第 2 回の 1.55 ± 0.24 へ減少した。心筋梗塞 8 例では 2.16 ± 0.48 から 1.56 ± 0.26 へ減少し、心筋炎 1 例では 3.13 から 1.44 へと最も減少率が大であった。

HAMA 抗体価測定結果: 9 例中 8 例は 2 回のイメージングの前後、いずれの血清も HAMA は

陰性であったが、2 回のイメージングの間隔が 2 か月と最も短い 1 例 (case 5) で 2 回目のイメージングの後に短期間の一過性上昇 (3 週間後 150 倍, 6 週間後 50 倍, 12 週間後陰性) を認めた (Table 3)。

全例で、2 回の ^{111}In -AM-MoAb 投与の前後で自覚症状、血圧、心拍数、呼吸数、体温に変化を認めなかった。

III. 考 案

^{111}In -AM-MoAb は抗原抗体反応により壊死心筋に特異的に結合するため、そのイメージングへの応用は心筋壊死部の描出法としてすぐれている。同じ心筋壊死部陽性描出法である $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピロリン酸に比し、病理学的な心筋壊死部との相関が良いと報告されている¹⁵⁾。またわれわれは、心筋梗塞において、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピロリン酸が発症後約 10 日までしか陽性像を呈しないのに対し、 ^{111}In -AM-MoAb

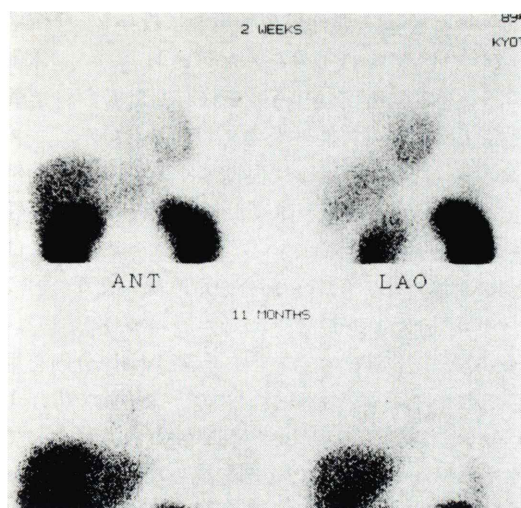


Fig. 3 ^{111}In -antimyosin monoclonal antibody imaging in the 1st study (2 weeks from the onset; upper 2 images) as previously reported in references 8 and 9 and in the 2nd study (11 months from the onset; lower 2 images) in the patient with myocarditis (Case No. 9). Diffuse myocardial uptake is seen in the 1st study, while no myocardial uptake is seen in the 2nd study. ANT; anterior, LAO; left anterior oblique 45°

イメージングが、発症後2週間～数か月の亜急性期～陳旧期でも陽性となる症例が存在することを報告し⁸⁻¹²⁾、亜急性期については西村らも報告している¹³⁾。欧米の心筋梗塞における ^{111}In -AM-MoAb イメージングの報告は、発症後数日以内の急性期に限られていたため¹⁻³⁾、同一症例で発症後繰り返し ^{111}In -AM-MoAbを投与した報告は未だない。今回のわれわれの検討では、心筋梗塞8例のイメージング陽性率は100%から50%に低下し、HLRも 2.16 ± 0.48 から第2回の 1.56 ± 0.26 へ減少した。胸痛発作が再発、あるいは再狭窄をきたした症例ではHLRの減少が少なく、長期予後の悪い症例における、持続的心筋障害の検出に有用である可能性が示唆された。van Vliesらは急性心筋梗塞21例に、発症後1日目に ^{111}In -AM-MoAbを投与し、イメージングにおけるHLRを算出したが、その平均HLRは 2.13 ± 0.56 (1.35-3.60)であった³⁾。彼らは超音波心断層エコー法に

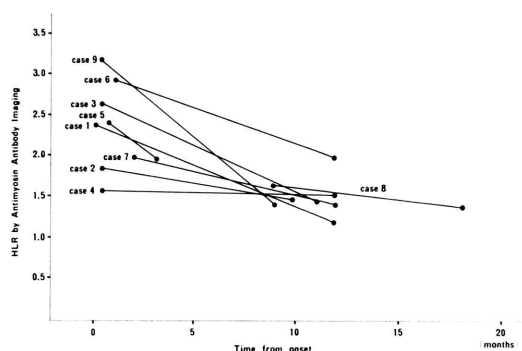


Fig. 4 Plots of heart-to-lung ratio (HLR) by ^{111}In -antimyosin monoclonal antibody imaging in 9 patients. All patients showed decreased HLR in the 2nd study.

より、左室壁運動を心筋梗塞発症時とCCU退出時(発症後7～9日後)とで比較したところ、イメージングでHLRが低値をとった症例の方が壁運動の改善が見られたとし、短期的予後と関連して報告している。

^{111}In -AM-MoAb イメージングの反復検査については、Ballester-Rodesらが心臓移植後の患者に繰り返し行い、 ^{111}In -AM-MoAbの心筋への取り込み(HLR)の推移と、右室心筋生検での病理組織所見がよい相関をとったと報告した¹⁶⁾。彼らは、HLRが高値になった場合、移植心における拒絶反応の進行が疑われたとした。次に、Haberらは、発症後1年以内の拡張型心筋症36例において、 ^{111}In -AM-MoAb イメージングを6か月の期間において2回行った¹⁷⁾。彼らは、同時に行った左室造影での左室駆出率が10%以上改善した症例は、1回目のイメージングで陽性だった症例に多く、また、2回目のイメージングが陰性化する傾向にあったと報告し、それらが急性心筋炎であった可能性が強いとした。急性心筋炎では ^{111}In -AM-MoAbの取り込みが高率にみられることが報告されている⁴⁾。われわれの症例でも、急性期に左室にび慢性の ^{111}In -AM-MoAbの取り込みを認めたが、臨床経過は順調で、1年後の再検査では取り込みは見られなかった。一般的に急性心筋炎は予後良好であり、正常の心機能に復することが多

いが、中には持続的に炎症が進行し、拡張型心筋症類似の病変へと進展することもあると考えられている¹⁸⁾。¹¹¹In-AM-MoAb の取り込みが持続性的の場合、後者を考える必要がある。われわれは心筋炎の実験モデルにおいて ¹²⁵I 標識 AM-MoAb の心筋への取り込みを検討したところ、組織学的に心筋壊死、炎症細胞浸潤の著明な急性期のみならず、線維化が明らかとなる亜急性期にも ¹²⁵I 標識 AM-MoAb の有意な取り込みを認めた¹⁹⁾。一方、Obrador らは拡張型心筋症の 70% で ¹¹¹In-AM-MoAb イメージングが陽性であったと報告している⁵⁾。¹¹¹In-AM-MoAb イメージングによる経時的観察は、原因不明の心不全症例の病因を考える上でも有用と思われる。

次に、われわれは実験的心筋炎モデルにおいて、¹¹¹In-AM-MoAb の心筋への取り込みが病変の程度とよい相関を示すことを報告したが²⁰⁾、臨床的には、HLR を用いて ¹¹¹In-AM-MoAb の心筋への取り込みを定量化する試みがなされている。算出方法としては、プラナー像の正面像を用いる施設^{5,13,16)}と左前斜位45度像を用いる施設³⁾とあるが、前者はおもに心筋炎や拡張型心筋症など、び慢性の取り込みを対象としており、心筋梗塞における限局性の取り込みに対しては左前斜位45度像を用いた方が（とくに下壁梗塞において）良好のデータが得られた。

以下にモノクローナル抗体の繰り返し投与の安全性について検討を加える。MoAb 作製技術の確立²¹⁾は、希望する抗原に対する均一な抗体の大量生産を可能とし、それまで限られたポリクローナル抗体を用いて行われていた radioimmunodetection（抗体を用いたイメージング）を飛躍的に発展させた。また、腫瘍の分野では画像診断に加えて、細胞障害性の放射性同位元素、抗ガン剤、毒素などを結合させた MoAb を治療に応用している。一方、多くの MoAb はマウス型抗体であるため、ヒトにとっては異種蛋白である。とくに治療目的などで大量の MoAb を whole IgG の形で投与した場合や、繰り返し投与した場合、HAMA が高頻度に血中に出現する。Koizumi らは 20 mg

の whole IgG を悪性黒色腫患者に投与し、7 例中 5 例に HAMA の上昇をみた²²⁾。HAMA 抗体価が高い患者に再度 MoAb を投与した場合、過敏性症状の出現の可能性が考えられる。Courtenay-Luck らは、MoAb の反復投与により 10 例中 1 例で type III（免疫複合体による血清病）の過敏性症状の出現を報告している²³⁾。ヒトへの投与には whole IgG よりも、Fc 部分を取り除いた F(ab')₂ や Fab 分画の方がヒトに対する抗原性が低く、HAMA も出現しにくい²⁴⁾。実際、Fab 分画を用いる欧米での本イメージングの臨床治験では、1 回ないし複数回の ¹¹¹In-AM-MoAb 投与によっても HAMA が上昇した症例を認めなかったとされる^{2,25,26)}。わが国の臨床治験 I/II 相での当院および関連病院における結果では、1 回の ¹¹¹In-AM-MoAb 投与で 44 例中 2 例 (4.6%) で HAMA 抗体価の一過性上昇を認めた。今回の繰り返し投与を行った 9 症例では、2 回のイメージングの間が 2 か月と最も短い 1 例で HAMA 抗体価の一過性上昇を認めたが、低抗体価であり、ごく短期間で陰性化した。なお、この患者では 2 回目の皮内テストも陰性であった。イメージング前後で身体所見その他に異常をみたものはいなかった。今後、画像診断および治療における MoAb の臨床応用が進むにしたがって、3 回以上の反復検査に対する安全性のチェックについてはさらに検討が必要であろう。

IV. 結 語

¹¹¹In-AM-MoAb の反復投与を行い、心筋細胞壊死のイメージングが発症からの時期によりどう変化するかを検討した。第 1 回目のイメージングに比し、第 2 回目のイメージングで陽性率、心筋への取り込み (HLR) とともに減少した。心筋梗塞 8 例のうち、4 例では持続性の取り込みを認めたが、そのうちの 3 例は胸痛が再出現した症例であった。心筋炎では急性期の高度の取り込みが 11 か月後には消失した。2 回目の ¹¹¹In-AM-MoAb 投与後、抗マウス抗体の出現は 9 例中 1 例で認めたが、一過性であり、全例で自覚所見、身体所見等

に異常を認めなかった。

¹¹¹In-AM-MoAb の反復投与は安全に行われ、心筋壊死の治癒や予後判定に有用であると考えられた。

文 献

- 1) 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
- 2) Johnson LL, Seldin DW, Becker LC, et al: Antimyosin imaging in acute transmural myocardial infarctions: Results of a multicenter clinical trial. *JACC* **13**: 27-35, 1989
- 3) van Vlies B, Bass J, Visser CA, et al: Predictive value of indium-111 antimyosin uptake for improvement of left ventricular wall motion after thrombolysis in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* **64**: 167-171, 1989
- 4) 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
- 5) Obrador D, Ballester M, Carrió I, et al: High prevalence of myocardial monoclonal antimyosin antibody uptake in patients with chronic idiopathic dilated cardiomyopathy. *JACC* **13**: 1289-1293, 1989
- 6) 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チグラフィの臨床応用. *医学のあゆみ* **148**: 277-278, 1989
- 7) 玉木長良, 山田武彦, 松森 昭, 他: ¹¹¹In-標識抗ミオシンモノクローナル-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
- 8) 松森 昭, 山田武彦, 玉木長良, 他: ¹¹¹In-標識抗ミオシンモノクローナル-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
- 9) 玉木長良, 山田武彦, 松森 昭, 他: ¹¹¹In-標識抗ミオシンモノクローナル-Fab イメージングの臨床応用 (第3報): ^{99m}Tc-ピロリン酸イメージングとの対比検討. *核医学* **26**: 1199-1205, 1989
- 10) 山田武彦, 松森 昭, 玉木長良, 他: ¹¹¹In-標識抗ミオシンモノクローナル-Fab イメージングの臨床応用 (第4報): 急性心筋梗塞における再灌流の影響. *核医学* **27**: 133-138, 1990
- 11) Matsumori A, Yamada T, Tamaki N, et al: ¹¹¹In monoclonal antimyosin antibody imaging: Imaging of myocardial infarction and myocarditis. *Jpn Circ J* **54**: 333-338, 1990
- 12) Tamaki N, Yamada T, Matsumori A, et al: Indium-111 antimyosin antibody imaging for detecting different stages of myocardial infarction: Comparison with technetium-99m-pyrophosphate imaging. *J Nucl Med* **31**: 136-146, 1990
- 13) 西村恒彦, 三谷勇雄, 岡 尚嗣, 他: ¹¹¹In-antimyosin Fab を用いた心筋イメージングによる心筋壊死の評価. *核医学* **26**: 1149-1159, 1989
- 14) Khaw BA, Mattis JA, Melincoff G, et al: Monoclonal antibody to cardiac myosin: Imaging of experimental myocardial infarction. *Hybridoma* **3**: 11-23, 1984
- 15) Khaw BA, Strauss W, Moore R, et al: Myocardial damage delineated by indium-111 antimyosin Fab and technetium-99m pyrophosphate. *J Nucl Med* **28**: 76-82, 1987
- 16) Ballester-Rodés M, Carrió-Gasset I, Abadal-Berini L, et al: Patterns of evolution of myocyte damage after human heart transplantation detected by indium-111 monoclonal antimyosin. *Am J Cardiol* **62**: 623-627, 1988
- 17) Haber E, Yasuda T, Palacios IF, et al: "Antimyosin scintigraphy in the diagnosis of acute myocarditis" in Pathogenesis of myocarditis and cardiomyopathy. Kawai C, Abelmann WH, eds, Matsumori A, ass. ed. University of Tokyo press, Tokyo, 1987, pp 277-280
- 18) Kawai C, Matsumori A, Fujiwara H: Myocarditis and cardiomyopathy. *Ann Rev Med* **38**: 221-239, 1987
- 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
- 20) Yamada T, Matsumori A, Watanabe Y, et al: Pharmacokinetics of indium-111-labeled antimyosin monoclonal antibody in murine experimental viral myocarditis. *JACC* in press
- 21) Köler G, Milstein C: Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* **256**: 495-497, 1975
- 22) Koizumi M, Endo K, Watanabe Y, et al: Immunoscintigraphy and pharmacokinetics of indium-111-labeled ZME-018 monoclonal antibody in patients with malignant melanoma. *Jpn J Cancer Res (Gann)* **79**: 973-981, 1988
- 23) Courtenay-Luck NS, Epenetos AA, Moore R, et al: Development of primary and secondary immune response to mouse monoclonal antibodies used in the diagnosis and therapy of malignant neoplasms. *Cancer Res* **46**: 6489-6493, 1986
- 24) Khaw BA, Yasuda T, Palacios J, et al: "Diagnosis of acute myocarditis with radiolabeled monoclonal antibody: Immunoscintigraphic evaluation." In

- New Concepts in Viral Heart Disease, H.-P. Schultheiß, ed, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1988, pp 363–373
- 25) Nicol PD, Yasuda T, Locke E, et al: Multiple intravenous administration of IN-111-labeled anti-myosin Fab: Determination of antimurine Fab response in patients with myocarditis. J Nucl Med **29**: 939, 1988
- 26) Brown JM, Dean RT, Kaplan P, et al: Absence of antimouse antibody (HAMA) response in patients given antimyosin Fab-DTPA monoclonal antibody. J Nucl Med **29**: 851, 1988