

《原 著》

¹¹¹In-Antimyosin Fabを用いた心筋 シンチグラフィの臨床応用

—多施設による共同研究—

河合 忠一* 松森 昭* 西村 恒彦** 遠藤 啓吾***

要旨 全国 26 施設において、¹¹¹In-Antimyosin Fab (以下本剤と略す) による心筋シンチグラフィを、心筋梗塞 255 例 (術後梗塞 11 例を含む)、心筋炎 34 例、心筋症 57 例など計 380 例を対象に実施し、その臨床的有用性の評価を行った。

皮内テストで陰性を確認した後、本剤を 74 MBq (2 mCi) 静注し、2 日後に Planar および SPECT の撮像を施行した。また、本剤投与前後の血清中の抗マウス抗体の有無を検討した。

380 例中 3 例に本剤投与に起因すると考えられた軽度の発熱および搔痒感を伴う皮膚発赤の自他覚症状がみられたのみで安全性は高いことが明かとなった。

心筋梗塞 244 例 (術後梗塞 11 例を除く) の検討では、前壁・下壁・側壁などいずれの部位でも 75% 以上の陽性描出を認めた。発症から 8 週後までの症例で 77% 以上に梗塞部位に一致して陽性描出を認めた。

心筋炎 34 例の検討では、心筋生検で急性期所見の確認できた症例で高い検出率を呈した。拡張型および肥大型心筋症 57 例の検討では心筋細胞障害の存在を示唆する可能性を示した。

本剤による心筋シンチグラフィは急性期のみならず亜急性期の心筋梗塞、心筋炎や心筋症における心筋細胞障害検出の非侵襲的診断法として極めて有用な検査法であると考えられた。

I. はじめに

心筋細胞の障害により細胞膜が崩壊し、露出したミオシンに抗ミオシン抗体が特異的に結合することは、Khaw ら¹⁾が 1976 年に ¹²⁵I で標識したポリクローナル抗体 (¹²⁵I-Antimyosin-F(ab')₂) を用いて証明している。心筋梗塞巣に ^{99m}Tc-ピロリ酸が集積することは周知の通りであるが、心筋壊死部の周辺にも集積し、過大評価することも判

明してきた^{2,3)}。²⁰¹TlCl では心筋壊死巣のみならず、心筋虚血部にも欠損像として描出されることから、心筋壊死巣に特異性の高い診断薬が望まれていた。近年、Khaw らによって抗ミオシンモノクローナル抗体 (R11D10) が開発され、その Fab フラグメントを ¹¹¹In で標識した ¹¹¹In-Antimyosin Fab は心筋壊死巣に高い集積を示すことが明らかとなった⁴⁾。Antimyosin Fab を用いた心筋シンチグラフィは、急性心筋梗塞^{3,5-16)}、心筋炎^{9,10,12,17-20)} や心臓移植後の拒絶反応^{18,21-24)} の診断や心筋症の予後判定^{25,26)} に有用であることが示唆されている。

今回われわれは、全国 26 施設からなる研究会を組織し (Table 1), 本邦において利用可能になった ¹¹¹In-Antimyosin Fab ((株)第一ラジオアイソotope 研究所製、治験薬コード:D-8601, Antimyosin

* 京都大学医学部・第三内科

** 国立循環器病センター・放射線診療部

*** 京都大学医学部・核医学科

受付: 2 年 9 月 7 日

最終稿受付: 2 年 10 月 26 日

別刷請求先: 京都市左京区聖護院川原町 54 (番 606)

京都大学医学部第三内科

松森 昭

Table 1 Co-research workers

| 施設名 | 所 属 | 研究者名(敬称略) | | |
|----------------------|--------|-----------|-------|-------------|
| 1 札幌医科大学 | 放射線科 | 久保田昌宏 | 津田 隆俊 | 森田 和夫 |
| | 第二内科 | 中田 智明 | 後藤 真彦 | 飯村 攻 |
| 2 岩手医科大学 | 放射線科 | 高橋 恒男 | 柳澤 融 | |
| | 臨床検査医学 | 中居 賢司 | | |
| 3 群馬大学 | 放射線科 | 佐々木康人 | 井上登美夫 | 織内 昇 館野 圭 |
| | 第二内科 | 飯塚 利夫 | 鈴木 忠 | |
| 4 土浦協同病院 | 循環器内科 | 藤原 秀臣 | 徳永 納 | 田中 千博 雨宮 浩 |
| | | 青沼 和隆 | 家坂 義人 | |
| 5 千葉市立海浜病院 (千葉大学) | 内 科 | 山田 善重 | | |
| | 放射線科 | 坂田 昌一 | | |
| | 第三内科 | 清水正比古 | | |
| 6 東京大学 | 放射線科 | 大嶽 達 | 渡辺 俊明 | 飯尾 正宏 |
| 7 心臓血管研究所 | 内 科 | 加藤 和三 | 田中 健 | |
| 8 東京医科大学 | 第二内科 | 宮下 岳夫 | 永井 義一 | 池部 伸彦 笠井龍太郎 |
| | 放射線科 | 鈴木 孝成 | | |
| 9 東京医大 八王子医療センター | 循環器科 | 渡辺 健一 | 武藤 健一 | |
| | 核医学科 | 山崎 章 | | |
| 10 北里大学 | 放射線科 | 石井 勝己 | 依田 一重 | |
| | 循環器科 | 野呂 忠慈 | | |
| 11 湘南鎌倉病院 | 循環器科 | 新井 英和 | | |
| 12 静岡県立総合病院 | 循環器科 | 星野 恒雄 | 吉田 裕 | |
| | 核医学科 | 望月 守 | 武澤 充 | 松本 恭徳 |
| 13 信州大学 | 放射線科 | 中西 文子 | 春日 敏夫 | 官本 唯男 |
| | 第三内科 | 治田 精一 | 星野 和夫 | |
| 14 岐阜大学 | 放射線科 | 今枝 孟義 | | |
| | 第二内科 | 後藤 純司 | 八木 安生 | |
| 15 県立岐阜病院 | 循環器科 | 渡辺佐知郎 | 岡田 邦博 | 松尾 仁司 |
| 16 金沢大学 | 核医学科 | 久田 欣一 | 分校 久志 | 中嶋 憲一 滝 淳一 |
| 17 舞鶴共済病院 | 循環器科 | 石瀬 昌三 | 多々見良三 | 安原修一郎 |
| | 放射線科 | 佐野 穎彦 | | |
| 18 京都大学 | 第三内科 | 河合 忠一 | 松森 昭 | 山田 武彦 森島 繁 |
| | 核医学科 | 小西 淳二 | 遠藤 啓吾 | 米倉 義晴 |
| | | 阪原 晴海 | 弘 | 玉木 長良 |
| 19 三菱京都病院 | 心臓内科 | 吉田 章 | | |
| | 放射線科 | 井上 幹也 | | |
| 20 武田病院 | 循環器科 | 不藤 哲郎 | 田巻 俊一 | |
| | 放射線科 | 上野 克也 | | |
| 21 国立循環器病センター | 放射線診療部 | 西村 恒彦 | 植原 敏勇 | 三谷 勇雄 |
| | 心臓内科 | 土師 一夫 | 永田 正毅 | |
| | 心臓外科 | 平田 隆彦 | | |
| 22 兵庫医科大学 | 核医学科 | 福地 稔 | | |
| | 第一内科 | 成瀬 均 | 森田 雅人 | 岩崎 忠昭 |
| 23 川崎医科大学 | 核医学科 | 森田 浩一 | 福永 仁夫 | |
| | 循環器内科 | 忠岡信一郎 | | |
| 24 松山赤十字病院 | 循環器科 | 福山 尚哉 | 樋口 誠司 | |
| 25 小倉記念病院 | 循環器科 | 延吉 正清 | 比企 一晃 | 木村 一生 |
| | 放射線科 | 森田 孝二 | | |
| 26 久留米大学 | 第三内科 | 戸嶋 裕徳 | 古賀 義則 | 木原 和生 和田 豊郁 |
| | 放射線科 | 森田誠一郎 | 石橋 正敏 | |

Table 2 Study patients

| Subjects | Sex | N | Mean Age \pm SD | (Range) |
|---|--------|-----|-------------------|---------|
| 1. Myocardial infarction (including perioperative myocardial infarction) | Male | 201 | 60.2 \pm 11.0 | (21-89) |
| | Female | 54 | 67.7 \pm 8.9 | (45-87) |
| | Total | 255 | 61.8 \pm 11.0 | (21-89) |
| 2. Myocarditis | Male | 21 | 48.3 \pm 17.3 | (21-78) |
| | Female | 13 | 44.1 \pm 14.9 | (18-62) |
| | Total | 34 | 46.7 \pm 16.3 | (18-78) |
| 3. Dilated and hypertrophic cardiomyopathy | Male | 43 | 52.6 \pm 11.1 | (24-78) |
| | Female | 14 | 52.3 \pm 11.7 | (35-78) |
| | Total | 57 | 52.5 \pm 11.1 | (24-78) |
| 4. Other specific heart muscle diseases | Male | 9 | 45.1 \pm 15.1 | (23-72) |
| | Female | 3 | 40.0 \pm 16.8 | (27-59) |
| | Total | 12 | 43.8 \pm 14.9 | (23-72) |
| 5. Angina pectoris (including unstable angina pectoris) | Male | 2 | 65.5 \pm 2.1 | (64-67) |
| | Female | 4 | 51.5 \pm 7.9 | (42-59) |
| | Total | 6 | 56.2 \pm 9.5 | (42-67) |
| 6. Other cardiac diseases | Male | 11 | 54.6 \pm 12.0 | (32-72) |
| | Female | 5 | 53.6 \pm 14.3 | (39-73) |
| | Total | 16 | 54.3 \pm 12.3 | (32-73) |
| | Male | 287 | 57.5 \pm 12.5 | (21-89) |
| | Female | 93 | 59.7 \pm 14.5 | (18-87) |
| | Total | 380 | 58.1 \pm 13.0 | (18-89) |

Fab は Centocor 製) による心筋シンチグラフィの臨床的有用性について検討したので報告する。

II. 対 象

1989 年 6 月から 10 月までの 5 か月間に、本剤 (¹¹¹In-Antimyosin Fab) による心筋シンチグラフィを施行した 380 例を対象とした。内訳は心筋梗塞 255 例、心筋炎 34 例、心筋症 57 例、その他の特定心筋疾患 12 例、狭心症 6 例およびその他の心疾患 16 例である (Table 2)。

対象患者もしくは保護者(特に同意能力を欠く場合)には、本試験の実施に先立ち本試験の内容について説明を行い、試験を途中で中止できることも伝えた上で、口頭もしくは文書により同意を得、同意日と同意取得者を調査表に記入することとした。

III. 方 法

被験者に本剤の未標識体 0.05 mg (0.1ml) を用いて皮内テストを行い、15 分後に陰性であること

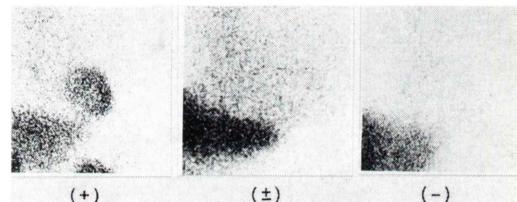


Fig. 1 Typical planar myocardial images with ¹¹¹In-Antimyosin Fab judged as (+), (±) and (-).

を確認した後、本剤(タンパク量として 0.5 mg) 74 MBq (2 mCi) を肘静脈から緩徐に注入し、生理食塩液でフラッシュした。原則として、本剤静注 48 時間後に心臓領域の胸部前面像、左前斜位 45° 像および左前斜位 70° 像もしくは左側面像を撮像した。可能な症例においては single photon emission computed tomography (SPECT) イメージングも実施した。

本剤の心筋集積度は、心筋 Planar および SPECT 像にて陽性 (+)、判定保留 (±) および陰性 (-) の 3 段階とした。Planar 像における本剤の心筋集積の程度を Fig. 1 に示す。骨髄像の描出と同程度

もしくはそれ以下のものを判定保留(±)および陰性(-), 骨髄像以上的心筋集積度であるものを陽性(+)とした。心プール像と考えられるものは除外した。陽性率は(+)の心筋集積度のみから算出した。これら的心筋集積度の判定は、2グループ7人の医師の視覚的判定により行った。なお、Planar像を撮像した症例に必ずしもSPECT像を撮像したわけではないので、本文中の陽性率の評価は、Planar像についてのみ行った。

本剤投与後の自他覚症状の有無に加え、身体所見(体温、血圧、心拍数、呼吸数)、血液、生化学、尿検査などを調査した。また、本剤はマウスモノクローナル抗体を含有する製剤であることから、投与前、投与後3週間、8週間後を目安に採血を行い、抗マウス抗体(human antimouse antibody, HAMA)の検出をELISA法^{27,28)}により行った。cut-off値はCentocorでの健常人175人の検討より波長492 nmでの吸光度0.3を採用した。cut-off値以上の値を示す検体について吸収試験による確認を行い、50%以上の吸収を呈するものを陽性と判定した。

IV. 結 果

1) 安全性

380例の本剤投与後に、2例において発熱および1例において搔痒感を伴う皮膚発赤と発熱の自他覚症状が認められ、本剤投与との関連が考えられた(Table 3)が、いずれも一過性の症状で軽度のものであった。搔痒感を伴う皮膚発赤と発熱が認められた症例については蕁麻疹の既往があった。身体所見、その他の検査所見などについては、本剤に起因する異常は認められなかった。

2) 心筋梗塞

部位別分類した成績をTable 4に示す。前壁・下壁・側壁梗塞のいずれもが75%以上の陽性率であった。

前壁梗塞および下壁梗塞の症例をFigs. 2~4に示す。Fig. 2は発症から9日目の前壁梗塞例である。Planar像では、前壁部位に一致して本剤の強い集積が認められる。心尖部以外の集積はお

Table 3 Adverse effects

| | | | |
|---|-----------------------|------------------|---|
| 1 | 64 Y, Male (MI) | allergy fever | The patient has history of hypersensitivity; he developed flare and itching. Body temperature elevated to 37.9°C 8 hours later |
| 2 | 51 Y, Female (DCM) | fever | Body temperature elevated from 35.2°C to 36.4°C 3.5 hours later |
| 3 | 26 Y, Female (MI) | fever | Body temperature elevated to 36.8°C 4 hours later |

MI: myocardial infarction, DCM: dilated cardiomyopathy

Table 4 Results in patients with myocardial infarction classified by the affected site

| Site (N) | Judg- ments | Planar image Positive rates % (N) | SPECT image Positive rates % (N) |
|-------------|-----------------|---|--|
| 1 | Anterior (+) | 77.0% (94) | 86.1% (93) |
| | (±) | 17.2% (21) | 11.1% (12) |
| | (-) | 5.7% (7) | 2.8% (3) |
| 2 | Inferior (+) | 75.0% (75) | 71.1% (59) |
| | (±) | 10.0% (10) | 21.7% (18) |
| | (-) | 15.0% (15) | 7.2% (6) |
| 3 | Lateral (+) | 90.9% (10) | 88.9% (8) |
| | (±) | 9.1% (1) | 11.1% (1) |
| | (-) | 0 | 0 |
| 4 | Others (+) | 72.7% (8) | 88.9% (8) |
| | (±) | 27.3% (3) | 11.1% (1) |
| | (-) | 0 | 0 |

P: No. of Planar images, S: No. of SPECT images

そらくShine through現象と思われ、前面像以外に左前斜位45°像や左前斜位70°像もしくは左側面像により鑑別可能である。SPECT像では、心尖部から中隔にかけて本剤の集積を認める。

Fig. 3は発症から6日目の下壁梗塞例である。下壁部位に本剤の集積を認める。Fig. 4は前壁中隔梗塞例で、発症から3日目の本剤のPlanar像と4日目の²⁰¹TlClのPlanar像である。本剤が前壁および中隔に集積しているのに対し、²⁰¹TlClは前壁で欠損、中隔で欠損～集積低下を示している。

発症から撮像までの時期別に分類した成績をTable 5に示す。0~2週間の群での陽性率が低いのは、陰性例12例中10例が下壁梗塞であり、肝臓への集積が影響したためと考えられる。発症

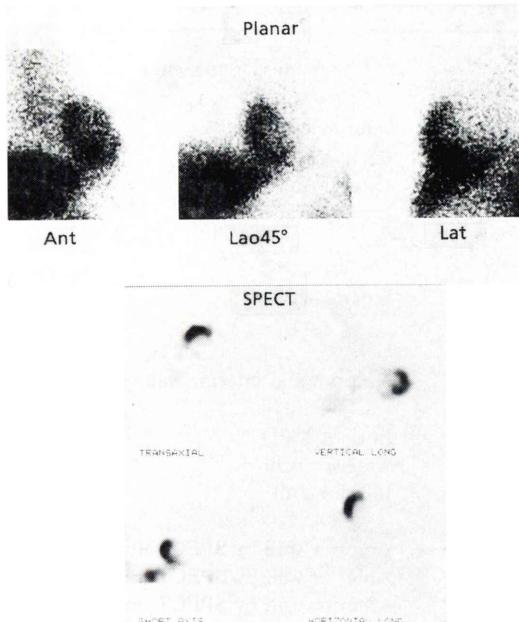


Fig. 2 ^{111}In -Antimyosin Fab myocardial images of a patient 9 days after the onset of anterior myocardial infarction.

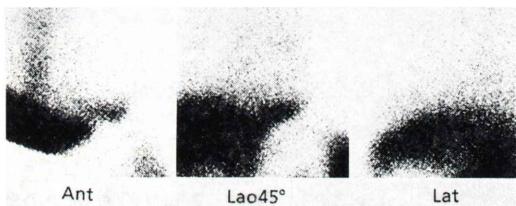


Fig. 3 ^{111}In -Antimyosin Fab myocardial images of a patient 6 days after the onset of inferior myocardial infarction.

0~2週間以内の心筋梗塞群(下壁梗塞を除く)での陽性Segment数はpeak-CPK値と相關した(相関係数0.44)。

本剤は発症後4~8週の群(ほとんどが4~6週後の症例である)においても急性期と同程度の強い心筋障害部への集積がみられた。また、8週以後の陳旧期においても弱いながら心筋への集積がみられるものが約半数あった。

Fig. 5~7に症例を呈示する。Fig.5は発症17日目の前壁中隔梗塞である。前記の急性期の症例と同程度の本剤の集積が認められる。Fig.6は発

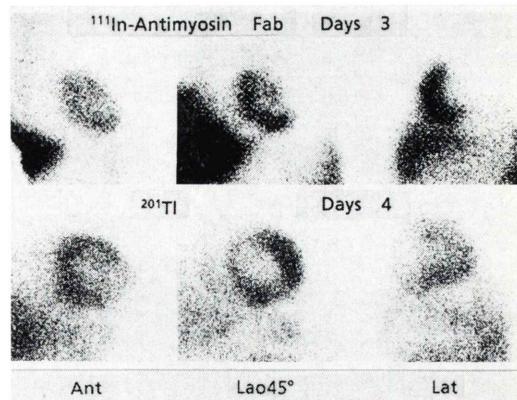


Fig. 4 ^{111}In -Antimyosin Fab (days 3) and ^{201}Tl (days 4) myocardial images in a patient with anteroseptal myocardial infarction.

Table 5 Results in patients with myocardial infarction classified by the onset-scan interval

| Onset-scan interval | Judgments | Planar images Positive rates % (N) | SPECT images Positive rates % (N) |
|----------------------|---|------------------------------------|-----------------------------------|
| 0~2 weeks | (+) | 77.3% (92) | 75.0% (72) |
| | (±) | 12.6% (15) | 21.9% (21) |
| | (-) | 10.1% (12) | 3.1% (3) |
| 2~4 weeks | (+) | 81.7% (58) | 87.5% (56) |
| | (±) | 12.7% (9) | 6.3% (4) |
| | (-) | 5.6% (4) | 6.3% (4) |
| 4~8 weeks | (+) | 90.9% (20) | 85.7% (18) |
| | (±) | 9.1% (2) | 14.3% (3) |
| | (-) | 0 | 0 |
| 8 weeks~ 20 years | (+) | 54.8% (17) | 77.8% (21) |
| | (±) | 29.0% (9) | 18.5% (5) |
| | (-) | 16.1% (5) | 3.7% (1) |
| | Except one case of unknown age of onset | | |

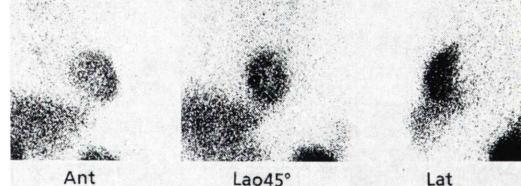


Fig. 5 ^{111}In -Antimyosin Fab myocardial images of a patient 17 days after the onset of anteroseptal myocardial infarction.

Table 6 Results in patients with myocardial reinfarction

| No. | Site | | Interval | Judgment | | Comment (Uptake site) |
|-----|-----------|-----------|----------|----------|-------|---|
| | This time | Last time | | Planar | SPECT | |
| 1 | Inf | Ant | 4 Y | (+) | (+) | Inferior wall |
| 2 | Ant | Ant | 1 Y | (+) | (+) | — |
| 3 | Sub | Inf | 12 Y | (+) | (+) | Lateral wall |
| 4 | Inf | Ant | 5 Y | (+) | (+) | Inferior wall |
| 5 | Inf | Ant | 1 Y | (±) | (±) | — |
| 6 | Ant | Ant | unknown | (±) | (±) | — |
| 7 | Lat | Inf | 1 Y | (+) | (±) | Lateral wall |
| 8 | Ant | unknown | 2 M | (+) | (+) | — |
| 9 | Inf | Inf | 7 M | (+) | (+) | — |
| 10 | Ant | Inf | 8 Y | (+) | (+) | Anterior and inferior walls |
| 11 | Ant | Ant | 9 Y | (+) | (+) | — |
| 12 | Inf | Ant | 5 Y | (+) | (+) | Inferior wall |
| 13 | Ant | Inf | 2 Y | (+) | (+) | Anterior wall |
| 14 | Inf | Ant | 2 Y | (+) | (±) | Inferior wall |
| 15 | Inf | Inf | 1 Y | (+) | (±) | — |
| 16 | Ant | Inf | unknown | (+) | (+) | Anterior wall by SPECT images |
| 17 | Ant | Inf | 4 Y | (+) | (+) | Anterior wall by SPECT images |
| 18 | Ant | Inf | 7 Y | (+) | (+) | Anterior wall by SPECT images |
| 19 | Ant | Ant | 1 Y | (±) | (+) | — |
| 20 | Inf | Ant | 10 Y | (+) | (+) | Anterior and inferior walls by SPECT images |
| 21 | Inf | Ant | 4 Y | (+) | (+) | Inferior wall |
| 22 | Inf | Ant | 4 Y | (+) | ND | Inferior wall |
| 23 | Inf | Inf | 18 Y | (+) | ND | — |
| 24 | Inf | Inf | 4 Y | (±) | (+) | — |

ND: not done, Ant: Anterior wall, Inf: Inferior wall, Lat: Lateral wall, Sub: Subendomyocardial.

Planar images 83.3% (20/24) SPECT images 77.3% (17/22)

症30日目の前壁中隔梗塞の本剤のPlanar像とSPECT像である。Planar像では、急性期の典型例に比し梗塞巣への集積は軽度であるが、明かな陽性像を呈している。SPECT像の短軸像では前壁から中隔に本剤が集積していることがわかる。Fig. 7は発症37日目の前壁梗塞例のPlanar像とSPECT像であり、やはり梗塞巣への強い集積が認められる。

再発症例の成績をTable 6に示す。初発と再発での発症部位の異なる場合で、判定が陽性の症例についてコメントを付した。おおむね再発の梗塞巣に一致して本剤が集積したものの、初発の古い梗塞巣にも集積する症例も認めた。なお、再発群全体での陽性率は83.3% (20/24) であった。

複数回投与例の成績をTable 7に示す。投与間

隔は2か月～1年であった。2回目投与例での判定で陽性のものが多いが、1回目の強い心筋への集積と比べて、弱い集積を示すものがほとんどであった。Fig. 8は複数回投与が行われた前壁梗塞例である。2回目(10か月後)での判定は陽性であるが、1回目の強い心筋への集積と比べて、明かに集積の程度は弱いことがわかる。

術後梗塞例(Table 8)では確診例3例中2例において陽性像が認められ、疑診例8例には陽性像を認めなかった。

3) 心筋炎

心筋炎の症例については、A)心筋生検により急性期所見を認めたもの(診断確定群)、B)心筋生検未施行もしくは心筋生検を施行したがhealed stageと考えられたもの、およびC)心筋炎の可能

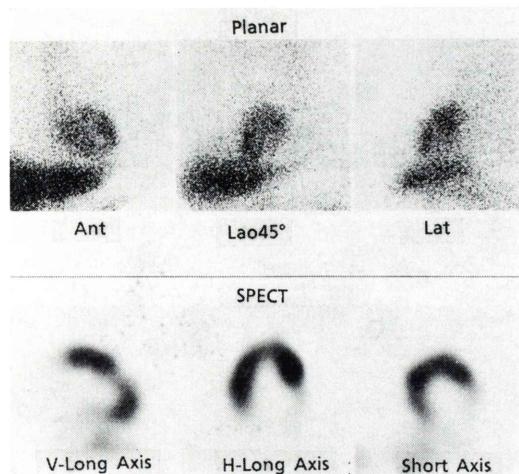


Fig. 6 ^{111}In -Antimyosin Fab myocardial images of a patient 30 days after the onset of anteroapical myocardial infarction.

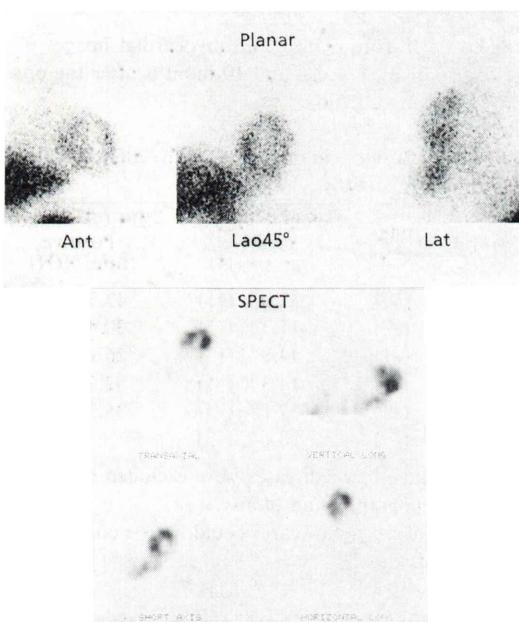


Fig. 7 ^{111}In -Antimyosin Fab myocardial images of a patient 37 days after the onset of anterior myocardial infarction.

性があるものの 3 段階に分類し、成績を Table 9 に示した。本剤の陽性率は A) 群 71.4%, B) 群 42.9%, C) 群 0% であった。

発症から撮像までの期間で分類した成績を

Table 7 Results in restudy of patients with myocardial infarction

| No. | Site | Interval | Judgment | | Previous judgment |
|-----|-----------|----------|----------|----------|-------------------|
| | | | Planar | SPECT | |
| 1 | Anterior | 2 M | (±) | (+) | (-) |
| 2 | Anterior* | 2 M | (+) | (+) | (+) |
| 3 | Anterior | 10 M | (+) | Not done | (+) |
| 4 | Anterior | 9 M | (+) | (+) | (+) |
| 5 | Anterior | 11 M | (+) | (+) | (+) |
| 6 | Anterior | 10 M | (+) | (+) | (+) |
| 7 | Inferior | 1 Y | (±) | (±) | (+) |
| 8 | Inferior | 11 M | (+) | (±) | (+) |
| 9 | Inferior | 11 M | (+) | (+) | (+) |
| 10 | Inferior | 9 M | (±) | (+) | (+) |

*: human antimouse antibody developed temporarily after reinjection.

No. 1 and 2 were restudy cases in phase III clinical trial period. No. 3-10 were restudy cases in phase II and III clinical trial period.

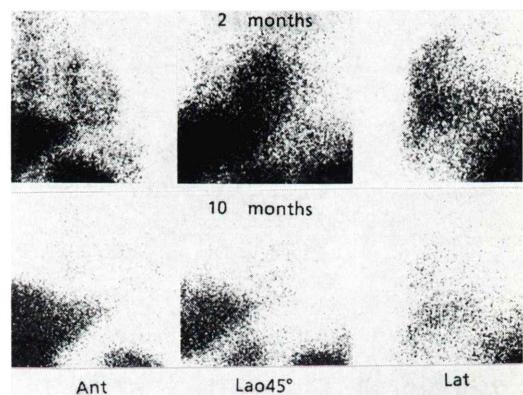


Fig. 8 ^{111}In -Antimyosin Fab myocardial images of a patient 2 and 10 months after the onset of anterior myocardial infarction.

Table 10 に示した。症例数が少ないが、発症から 8 週後までは 50~60% の陽性率であった。

Fig. 9 は心筋生検で診断の確定された症例の急性期(発症から 2 週後)および 10 か月後の Planar 像である。本症例は良好な臨床経過をとり、著明な改善を示した例である。急性期の Planar 像では、左室全体に diffuse に強い集積がみられたのに対し、10 か月後の Planar 像が陰性に転じたことは、本剤が病変の治癒判定に有用であることを強く示唆しているものと考えられた。

Table 8 Results in patients with perioperative myocardial infarction

| Judgments | Planar images Positive rates % (N) | SPECT images Positive rates % (N) |
|-----------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| (+) | 18.2% (2) | 27.3% (3) |
| (±) | 18.2% (2) | 9.1% (1) |
| (-) | 63.6% (7) | 63.6% (7) |

Table 9 Results in patients with myocarditis classified by diagnostic criteria

| Groups | Judgments | Planar images Positive rates % (N) | SPECT images Positive rates % (N) |
|--------|-----------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| A | (+) | 71.4% (5) | 100% (4) |
| (P-7) | (±) | 0 | 0 |
| (S-4) | (-) | 28.6% (2) | 0 |
| B | (+) | 42.9% (9) | 46.7% (7) |
| (P-21) | (±) | 9.5% (2) | 33.3% (5) |
| (S-15) | (-) | 47.6% (10) | 20.0% (3) |
| C | (+) | 0 | 0 |
| (P-6) | (±) | 50.0% (3) | 25.0% (1) |
| (S-4) | (-) | 50.0% (3) | 75.0% (3) |

A: diagnosed as acute myocarditis by biopsy, B: biopsy was not done or healed myocarditis by biopsy, C: possibly myocarditis.

Table 10 Results in patients with myocarditis classified by the onset-scan interval

| Onset-scan | Judgments | Planar images Positive rates % (N) | SPECT images Positive rates % (N) |
|------------|-----------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| -2 weeks | (+) | 60.0% (3) | 60.0% (3) |
| (P-5) | (±) | 0 | 20.0% (1) |
| (S-5) | (-) | 40.0% (2) | 20.0% (1) |
| 2-4 weeks | (+) | 50.0% (1) | 0 |
| (P-2) | (±) | 0 | 0 |
| (S-0) | (-) | 50.0% (1) | 0 |
| 4-8 weeks | (+) | 60.0% (3) | 50.0% (2) |
| (P-5) | (±) | 0 | 0 |
| (S-4) | (-) | 40.0% (2) | 50.0% (2) |
| 8 weeks- | (+) | 35.3% (6) | 57.1% (4) |
| (P-17) | (±) | 17.6% (3) | 14.3% (1) |
| (S-7) | (-) | 47.1% (8) | 28.6% (2) |

4) 心筋症

拡張型心筋症 36 例の成績を Table 11 に示した。冠動脈造影所見や心筋生検所見などで他の虚血性疾患などが否定される群とそうでない群に分類した。虚血性疾患が否定される群では 37.9% の陽

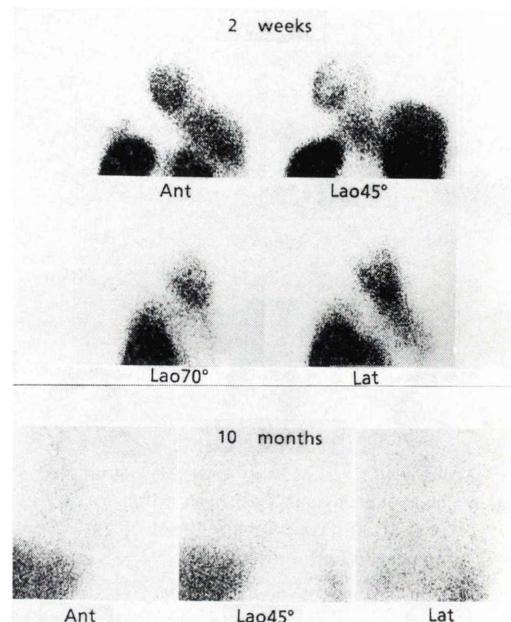


Fig. 9 ^{111}In -Antimyosin Fab myocardial images of a patient 2 weeks and 10 months after the onset of myocarditis.

Table 11 Results in patients with dilated cardiomyopathy

| Groups | Judgments | Planar images Positive rates % (N) | SPECT images Positive rates % (N) |
|--------|-----------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| A | (+) | 37.9% (11) | 43.5% (10) |
| (P-29) | (±) | 17.2% (5) | 30.4% (7) |
| (S-23) | (-) | 44.8% (13) | 26.1% (6) |
| B | (+) | 14.3% (1) | 42.9% (2) |
| (P-7) | (±) | 57.1% (4) | 35.7% (3) |
| (S-5) | (-) | 28.6% (2) | 0 |

A: ischemic heart diseases were excluded by coronary angiography and biopsy.

B: ischemic heart diseases could not be completely excluded.

性率であり、虚血性心疾患が否定できない群では 14.3% であった。

Fig. 10 は複数回投与例で、2 回目の投与の時点での心不全がかなり増強していた症例である。再検査時、集積がさらに高度になって病変の進展の評価に有用であった。

肥大型心筋症 21 例 (2 例については SPECT 像のみ撮像) の成績を Table 12 に示した。非対称性

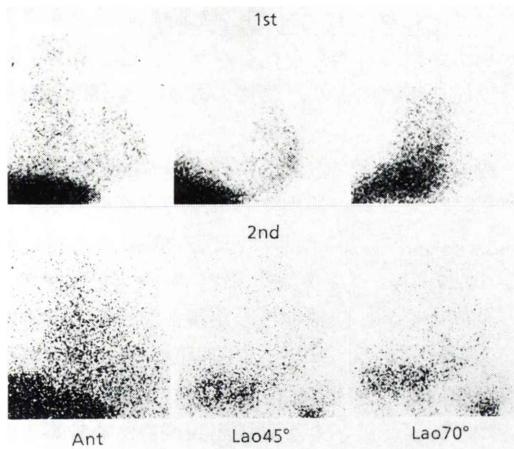


Fig. 10 ¹¹¹In-Antimyosin Fab myocardial images of restudy of a patient with dilated cardiomyopathy.

Table 12 Results in patients with hypertrophic cardiomyopathy

| Groups | Judgements | Planar images Positive rates % (N) | SPECT images Positive rates % (N) |
|--------|------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| A | (+) | 80.0% (8) | 100% (9) |
| (P-10) | (±) | 10.0% (1) | 0 |
| (2-9) | (-) | 10.0% (1) | 0 |
| B | (+) | 100% (7) | 87.5% (7) |
| (P-9) | (±) | 0 | 14.3% (1) |
| (S-8) | (-) | 0 | 0 |

A: with asymmetric septal hypertrophy (n=11), in one case, only SPECT images were obtained (Planar image was not performed).

B: without asymmetric septal hypertrophy (n=10), in one case, only SPECT images were obtained (Planar image was not performed).

中隔肥厚を有する群とそうでない群に分類した。いずれの群でも高い陽性率を示した。

5) その他の特定心筋疾患

12例中、産褥性心筋症1例、アドリアマイシンによる心筋障害2例およびサルコイドーシス1例の4例 33.3% で陽性像が得られた。

6) 狹心症・その他の疾患

狭心症6例中1例(不安定型以外)、その他の疾患16例中3例(心不全など)で陽性像が得られた。

7) 抗マウス抗体

収集できた血清検体数は、投与前 346 本、投与

Table 13 Optical density of human antimouse antibody (HAMA) positive patients

| | Case 1 | ×50 OD | ×150 OD | ×450 OD |
|------------------|--------|-----------|------------|------------|
| Pre-injection | 0.318 | 0.113 | | |
| Post-injection | | | | |
| 4 weeks | 0.244 | | | |
| 6 weeks | 0.277 | | | |
| 8 weeks | 0.183 | | | |
| 10 weeks | 0.171 | | | |
| 12 weeks | 0.205 | | | |
| 16 weeks | 0.204 | | | |
| Case 2 | | | | |
| Pre-injection | | | Not done | |
| Post-injection | | | | |
| 3 weeks | 1.054 | 0.392 | 0.123 | |
| 9 weeks | 0.322 | 0.118 | | |
| 12 weeks | 0.188 | | | |
| Case 3 | | | | |
| Pre-injection | 0.270 | | | |
| Post-injection | | | | |
| 4 weeks | 0.413 | 0.158 | | |
| Case 4 | | | | |
| Pre-injection | 0.101 | | | |
| Post-injection | | | | |
| 8 weeks | 0.461 | 0.165 | | |
| Case 5 | | | | |
| Pre-injection | 0.121 | | | |
| Post-injection | | | | |
| 4 weeks | 0.305 | 0.075 | | |
| Case 6 | | | | |
| Pre-injection | 0.1350 | 0.4050 | 0.1250 | |
| Post-injection | | | | |
| 2 weeks | 0.917 | 0.355 | 0.125 | |
| 6 weeks | 0.503 | 0.212 | | |
| Case 7 | | | | |
| Pre-injection | 0.249 | | | |
| Post-injection | | | | |
| 3 weeks | 0.211 | | | |
| 6 weeks | 0.190 | | | |
| 8 weeks | 0.229 | | | |
| Post-reinjection | | | | |
| 3 weeks | 0.696 | 0.346 | 0.124 | |
| 6 weeks | 0.477 | 0.214 | | |
| 9 weeks | 0.284 | | | |

から3週後253本、投与4週から10週後248本、投与11週から27週後59本の合計920本であった。投与前後に検体を収集できたのは315例、投与前の検体のみのもの31例、投与後のものの21例、投与前後とも未収集のもの11例であった。

陽性に判定された7例の内訳をTable 13に示す。case 2-7は投与後に力価の上昇した群であり、case 1は投与前の時点での吸光度0.318と判定境界値を呈した症例である。なお、case 7は2回投与後に一過性に力価上昇を呈した症例である。

V. 考 察

1) 安全性

本剤はマウスモノクローナル抗体を含有する製剤であることから、投与にあたってその安全性の確認が重要であった。今回、皮内テストが陰性であることを確認した上で本剤を投与した。380例中3例において本剤投与との関連が考えられる発熱や搔痒感を伴う皮膚発赤の軽度の自他覚症状が認められた。搔痒感を伴う皮膚発赤と発熱が認められた症例は蕁麻疹の既往があった。欧米では578例の投与において²⁹⁾本剤との関連があると考えられるものは9例が報告されている。内訳は注射部位の痛みが6件、本剤投与後7.5時間後に発熱1件、知覚異常1件および味覚異常1件である。欧米での成績と合わせて考えるに、本剤はときに発熱を生じることが推測された。

投与後に本剤に起因すると思われる身体所見・検査所見などについては、何ら本剤に起因する異常は認められなかった。以上のことより、本剤はときに軽度の自他覚症状がみられたのみで、安全性の高いものと考えられた。

2) 心筋梗塞

今回の検討では急性期のみならず、陳旧期の症例をも対象としたが、本剤はこれまで報告されている急性期以外にも、血清酵素値(CPKなど)が正常化した症例や^{99m}Tc-ピロリン酸シンチグラフィが陰性である4~8週経過した症例でも急性期と同様に心筋への集積がみられた。また、弱いながらも陳旧期にも心筋への集積がみられた。この

ことは、患者の症状が安定した時期に検査を行える利点があると考えられる。また、急性期像と陳旧期像の比較により、病態の評価にも有用と思われる。

欧米では発症から2~3日以内の症例を対象とした検討で、高い検出率および特異度の成績を報告している^{5~7)}。今回われわれの成績からは、発症10日前後でも心筋細胞障害のシンチグラフィが可能であること、陳旧期での集積が急性期よりも弱いことなどから、本剤の集積程度およびその拡がりが重症度や予後判定に役立つことが示唆された。

^{99m}Tc-ピロリン酸は骨描出剤のため骨影との重なりが読影上問題であるのに対し、本剤では下壁梗塞例における肝のバックグランドが検出率を低下させることが問題であろう。このような症例では²⁰¹TlClの併用も有用な手段と思われる。

本剤と²⁰¹TlClを同時に検査した症例では、本剤の集積部位と²⁰¹TlClの欠損部位の大きさが異なる症例や両者がoverlapする症例が報告されている¹³⁾。このことは、正常心筋細胞および障害心筋細胞が混在していることを示しているのかもしれない。2核種同時収集については、クロストークの問題などが残るが、対比データとしては興味あるもので¹³⁾、今後さらに検討すべきであろう。

3) 心筋炎

心筋炎の診断においては、現在心筋生検が唯一の確定診断法であるが、今回の成績でも示したように、心筋生検で急性期所見を呈した症例での陽性率が高いことや、経過の良好な症例の回復期では陰性像であることから、本剤を用いた心筋シンチグラフィは、心筋細胞障害の存在の有無、経過、予後の評価の新しい非侵襲的検査法として非常に期待される。

4) 心筋症

左室腔の拡張や心機能低下の著明な拡張型心筋症や拡張相を示す肥大型心筋症において、本剤の強い集積がみられ、持続的な心筋細胞障害の存在を示唆した。また、強い集積を呈した症例で、その後死亡した症例もあり、予後判定の指標となる可能性も考えられた。心筋症では本剤がびまん性

に集積することが多いが、このことは心筋梗塞のところでも述べたように、広範囲において正常心筋細胞と障害心筋細胞が混在していることを反映しているのかもしれない。

5) その他の特定心筋疾患

今回の検討では例数が少ないが、アドリアマイシンによる心筋障害などの特定心筋疾患においても陽性像を呈する症例がみられたことは、本剤が薬剤による障害を受けた心筋細胞にも集積することを示している³⁰⁾。

6) 抗マウス抗体

本剤はマウスモノクローナル抗体を含有する製剤であることから、臨床応用に際しその安全性の確認が重要である。今回の検討では、本剤投与前、投与3週後および投与8週後をめどに検体を収集し、ELISA法により抗マウス抗体を検出した。検体を収集できた367例中7例に陽性が認められた。しかしながら、これら7例はいずれも自他覚症状などの異常所見は全くみられなかった。

欧米の報告では抗マウス抗体の出現例は無く^{6,29)}、3~4回の繰り返し投与例においても抗マウス抗体の出現およびアナフィラキシーショックは認められていない^{6,29)}。今回陽性例のうち1例については投与前の時点で境界域の陽性であった。また1例は2回目投与後に一過性に陽性を呈し³¹⁾、欧米での成績とは異なるものであった。本剤投与による陽性症例については、繰り返し投与の際には慎重を要するものと考えられた。

今後さらに抗マウス抗体の測定方法やその意義も含めて検討を行い、詳細を別途報告する予定であるが、本剤による抗マウス抗体の検出の最初の報告である。

欧米の検討では急性期の症例のみを対象としているが、陳旧性心筋梗塞においても、比較的高い陽性率が得られたことが今回の共同研究において明かとなった。陳旧期にも本剤が心筋に集積する機序としては、壊死には至らなかったが心筋細胞とくに細胞膜に異常をきたし、本剤が集積することが考えられる。このことは、慢性期の心筋炎や心筋症において、本剤の集積がかなり進行性の病

変を有すると考えられる症例で認められ、ongoingな変性、あるいは壊死に近い状態を反映していることを示唆している。詳細な機序については、今後の検討が必要と思われる。

VI. まとめ

皮内テストで陰性を確認した後に、本剤(¹¹¹In-Antimyosin Fab) 74 MBq (2 mCi) 投与し、48時間後に心筋シンチグラフィを施行した。

1) 安全性

380例中3例に本剤に起因すると考えられた発熱、血管痛および搔痒感を伴う皮膚発赤などの軽度の自他覚症状がみられたのみで、本剤の安全性は高いものと考えられた。

2) 心筋梗塞

部位別ではいずれも75%以上の陽性率が得られた。ただし、下壁梗塞例では肝臓への非特異的な集積により判読が困難な例もあった。

発症8週後までの症例の77%以上で陽性像が示されたが、8週以降の症例でも弱い集積を認めるものが約半数例みられた。

再発群では古い梗塞巣に集積する症例も認められた。

2回投与例では、大半の症例が前回の集積よりかなり弱い集積を示した。

3) 心筋疾患

心筋炎では、心筋生検で急性期所見を認めた症例で最も高い陽性率が得られ、亜急性期まで高い陽性率を示した。

拡張型心筋症では、37.9%の陽性率が得られたことより、持続的な心筋細胞障害の存在が示唆された。また、心機能低下の著明な症例ほどより強い集積性を示す傾向がみられた。

肥大型心筋症では、高い陽性率を示したが、ことに左室腔の拡張のある症例で強い集積を示す傾向があり、心筋細胞障害の存在の有無や経過・予後の評価に有用である可能性が示唆された。

その他の特定心筋疾患でも33.3%の陽性率が得られた。

4) 抗マウス抗体

7例(1.9%)に抗マウス抗体の力値上昇を認めた。本剤投与による陽性症例においては、複数回投与の際には慎重を要するものと考えられた。

VII. 結 語

- 1) 本剤(¹¹¹In-Antimyosin Fab)投与380例中3例に本剤に起因すると考えられた軽度の自他覚症状がときにみられたのみで、安全性が高いことが明かとなった。
- 2) 本剤は、心筋梗塞および心筋炎の急性期～亜急性期の病巣の局在診断に有用であった。
- 3) 本剤は、心筋症などの心筋細胞障害の評価の有用性が示唆された。

以上より、本剤による心筋シンチグラフィは急性期のみならず亜急性期における心筋梗塞、心筋炎および心筋症における心筋細胞障害検出の非侵襲的診断法として極めて有用な検査法であると考えられた。

本研究はD-8601第III相臨床試験として行われたものである。

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, Strauss HW, Moore R, et al: Myocardial damage delineated by indium-111 antimyosin Fab and technetium-99m pyrophosphate. *J Nucl Med* **28**: 76-82, 1987
- 3) 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**: 136-142, 1990
- 4) Khaw BA, Mattis JA, Melincoff G, et al: Monoclonal antibody to cardiac myosin: Imaging of experimental myocardial infarction. *Hybridoma* **3**: 11-23, 1984
- 5) 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
- 6) Johnson LL, Seldin DW, Becker LC, et al: Antimyosin imaging in acute transmural myocardial infarctions: Results of a multicenter clinical trial. *J Am Coll Cardiol* **13**: 27-35, 1989
- 7) Volpini M, Giubbini R, Gei P, et al: Diagnosis of acute myocardial infarction by indium-111 antimyosin antibodies and correlation with the traditional techniques for the evaluation of extent and localization. *Am J Cardiol* **63**: 7-13, 1989
- 8) Matsumori A, Yamada T, Tamaki N, et al: Persistent uptake of indium-111 antimyosin monoclonal antibody in patients with myocardial infarction. *Am Heart J* **120**: 1026-1030, 1990
- 9) Matsumori A, Yamada T, Tamaki N, et al: In-111 monoclonal antimyosin antibody imaging: Imaging of myocardial infarction and myocarditis. *Jpn Circ J* **54**: 333-338, 1990
- 10) 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ーの臨床応用. 医学のあゆみ **148**: 277-278, 1989
- 11) 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
- 12) 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) 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) 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抗体 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
- 15) 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抗体 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**: 133-137, 1990
- 16) 成瀬 均, 森田雅人, 板野綠子, 他: 急性心筋梗塞における In-111 標識抗ミオシンモノクローナル抗体心筋シンチグラフィ. 核医学 **27**: 661-665, 1990
- 17) 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
- 18) Carrio I, Berna L, Ballester M, et al: Indium-111 antimyosin scintigraphy to assess myocardial damage in patients with suspected myocarditis and cardiac rejection. *J Nucl Med* **29**: 1893-1900, 1988
- 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, Kawai C, et al: Pharmacokinetics of indium-111-labeled antimyosin monoclonal antibody in murine experimental viral myocarditis. *J Am Coll Cardiol* **16**: 1280-1286, 1990
- 21) Frist W, Yasuda T, Segall G, et al: Noninvasive detection of human cardiac transplant rejection with indium-111 antimyosin (Fab) imaging. *Circulation* **76** (suppl V): V-81-V-85, 1987
- 22) Ballester M, Carrio I, Abadal 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
- 23) Nishimura T, Sada M, Sasaki H, et al: Assessment of severity of cardiac rejection in heterotopic heart transplantation using indium-111 antimyosin and magnetic resonance imaging. *Cardiovasc Res* **22**: 108-112, 1988
- 24) Nishimura T, Sada M, Sasaki H, et al: Identification of cardiac rejection in heterotopic heart transplantation using ¹¹¹In-antimyosin. *Eur J Nucl Med* **13**: 343-347, 1987
- 25) 西村恒彦, 永田正毅, 植原敏勇, 他: ¹¹¹In-Antimyosin Fab を用いた心筋症における心筋障害の評価. *核医学* **27**: 619-627, 1990
- 26) 松森 昭, 山田武彦, 玉木長良, 他: 心筋症・心筋炎における ¹¹¹In-標識抗ミオシンモノクローナル抗体シンチグラフィ. *核医学* **27**: 1129-1134, 1990
- 27) Curtet C, Maurel C, Douillard JY et al: Enzyme-linked immunosorbent assay to monitor colorectal carcinoma patients treated with a monoclonal antibody (17-1A). *J Immunol Methods* **83**: 193-199, 1985
- 28) Brown JM, Dean RT, Kaplan P, et al: Absence of human antimouse antibody (HAMA) response in patients given antimyosin Fab-DTPA monoclonal antibody. *J Nucl Med* **29**: 851, 1988
- 29) Centocor's data of multicenter clinical trial (Phase III).
- 30) Yamada T, Matsumori A, Tamaki N, et al: Detection of adriamycin cardiotoxicity with indium-111 labeled antimyosin monoclonal antibody imaging. *Jpn Circ J* in press
- 31) 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. *核医学* **27**: 765-772, 1990

Summary

¹¹¹In-Antimyosin Fab Scintigraphy in Cardiovascular Diseases: (Multicenter Clinical Trial)

Chuichi KAWAI*, Akira MATSUMORI*, Tsunehiko NISHIMURA**
and Keigo ENDO***

**Third Division, Department of Internal Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan*

***Department of Radiology, National Cardiovascular Center, Suita, Japan*

****Department of Nuclear Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan*

In a multicenter study, a total of 380 patients with myocardial infarction, myocarditis and cardiomyopathy underwent ¹¹¹In-Antimyosin Fab myocardial imaging. ¹¹¹In-Antimyosin Fab was administered intravenously and myocardial images were obtained 48 hours later. Only 3 patients developed mild adverse effects. Human antimouse antibodies were detected in 7 patients.

Positive scans in patients with myocardial infarction were seen in 92/119 (77%) within 2 weeks after the onset of myocardial infarction, in 58/71 (82%) at 3–4 weeks, in 20/22 (91%) at 4–8 weeks and 17/31 (55%) thereafter. The location of myocardial damage delineated by ¹¹¹In-Antimyosin Fab imaging was concordant with the infarct location by ECG and coronary angiography. In

patients with myocarditis, ¹¹¹In-Antimyosin Fab uptake was positive in 7/12 (58%) within 8 weeks and 6/17 (35%) thereafter. Positive ¹¹¹In-Antimyosin Fab scans were seen in 12/36 (33%) in dilated cardiomyopathy and in 17/19 (89%) in hypertrophic cardiomyopathy.

Although the mechanism of persistently positive ¹¹¹In-Antimyosin Fab images in the subacute to chronic stage of myocardial infarction and myocarditis remains to be clarified, ¹¹¹In-Antimyosin Fab may be useful for the detection of the diseases and in evaluating the prognosis of patients with cardiomyopathy.

Key words: ¹¹¹In-Antimyosin Fab, myocardial infarction, myocarditis, cardiomyopathy, scintigraphy.