

《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、本剤投与前後で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掻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。

1. 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-ピロリン酸が集積することは周知の通りであるが², 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) 第一ラジオアイソトープ研究所製, 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 (☎ 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
2 岩手医科大学	第二内科	中田智明 後藤真彦 飯村攻
3 群馬大学	放射線科	高橋恒男 柳澤融
4 土浦協同病院	臨床検査医学	中居賢司
5 千葉市立海浜病院	放射線科	佐々木康人 井上登美夫 織内昇 館野円
(千葉大学)	第二内科	飯塚利夫 鈴木忠
6 東京大学	循環器内科	藤原秀臣 鈴木毅 田中千博 雨宮浩
7 心臓血管研究所	放射線科	青沼和隆 家坂義人
8 東京医科大学	内科	山田善重
9 東京医大	放射線科	坂田昌一
八王子医療センター	第三内科	清水正比古
10 北里大学	放射線科	大嶽達 渡辺俊明 飯尾正宏
11 湘南鎌倉病院	内科	加藤和三 田中健
12 静岡県立総合病院	第二内科	宮下岳夫 永井義一 池部伸彦 笠井龍太郎
13 信州大学	放射線科	鈴木孝成
14 岐阜大学	循環器科	渡辺健一 武藤健一
15 県立岐阜病院	核医学科	山崎章
16 金沢大学	放射線科	石井勝己 依田一重
17 舞鶴共済病院	循環器科	野呂忠慈
18 京都大学	循環器科	新井英和
19 三菱京都病院	循環器科	星野恒雄 吉田裕
20 武田病院	核医学科	望月守 武澤充 松本恭徳 宮本唯男
21 国立循環器病センター	放射線科	中西文子 春日敏夫
22 兵庫医科大学	第三内科	治田精一 星野和夫
23 川崎医科大学	放射線科	今枝孟義
24 松山赤十字病院	第二内科	後藤紘司 八木安生 松尾仁司
25 小倉記念病院	循環器科	渡辺佐知郎 岡田邦博 中嶋憲一 滝淳一
26 久留米大学	核医学科	久田欣一 分校久志 安原修一郎
	放射線科	石瀬昌三 多々見良三
	第三内科	佐野禎彦 松森昭 山田武彦 森島繁
	核医学科	河合忠一 遠藤啓吾 米倉義晴 玉木長良
		小西淳二 大谷弘
		阪原晴海
	心臓内科	吉田章
	放射線科	井上幹也
	循環器科	不藤哲郎 田巻俊一
	放射線科	上野克也
	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
	核医学科	福地稔
	第一内科	成瀬均 森田雅人 岩崎忠昭
	核医学科	森田浩一 福永仁夫
	循環器内科	忠岡信一郎
	循環器科	福山尚哉 樋口誠司
	循環器科	延吉正清 比企一見 木村一生
	放射線科	森田孝二
	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

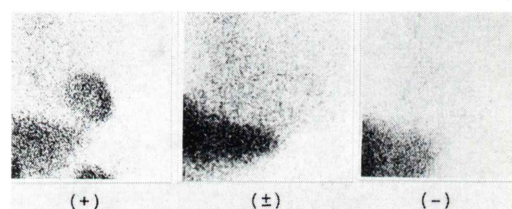


Fig. 1 Typical planar myocardial images with ¹¹¹In-Antimyosin Fab judged as (+), (±) and (-).

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(-), 骨髄像以上の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。これらの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 例において掻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。掻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)	Judgments	Planar image Positive rates % (N)	SPECT image Positive rates % (N)
1	Anterior (P-122) (S-108)	(+) (±) (-)	77.0% (94) 17.2% (21) 5.7% (7)	86.1% (93) 11.1% (12) 2.8% (3)
2	Inferior (P-100) (S-83)	(+) (±) (-)	75.0% (75) 10.0% (10) 15.0% (15)	71.1% (59) 21.7% (18) 7.2% (6)
3	Lateral (P-11) (S-9)	(+) (±) (-)	90.9% (10) 9.1% (1) 0	88.9% (8) 11.1% (1) 0
4	Others (P-11) (S-9)	(+) (±) (-)	72.7% (8) 27.3% (3) 0	88.9% (8) 11.1% (1) 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

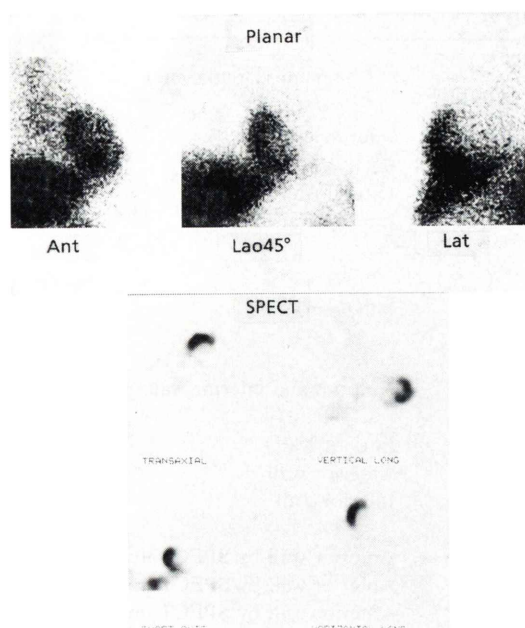


Fig. 2 ¹¹¹In-Antimyosin Fab myocardial images of a patient 9 days after the onset of anterior myocardial infarction.

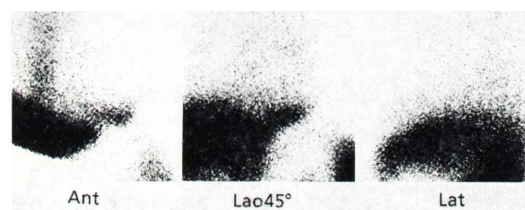


Fig. 3 ¹¹¹In-Antimyosin Fab myocardial images of a patient 6 days after the onset of inferior myocardial infarction.

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 値と相関した（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

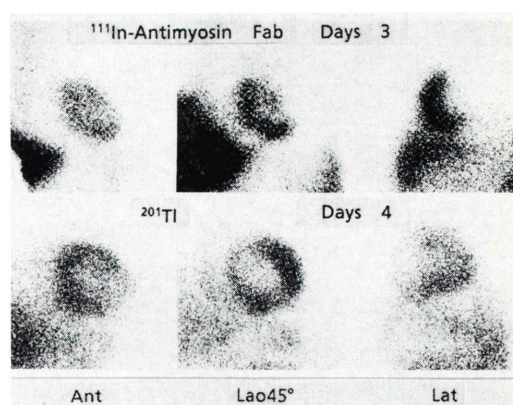


Fig. 4 ¹¹¹In-Antimyosin Fab (days 3) and ²⁰¹Tl (days 4) myocardial images in a patient with anteroseptal myocardial infarction.

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)
(P-119)	(±)	12.6 % (15)	21.9 % (21)
(S-96)	(-)	10.1 % (12)	3.1 % (3)
2-4 weeks	(+)	81.7 % (58)	87.5 % (56)
(P-71)	(±)	12.7 % (9)	6.3 % (4)
(S-64)	(-)	5.6 % (4)	6.3 % (4)
4-8 weeks	(+)	90.9 % (20)	85.7 % (18)
(P-22)	(±)	9.1 % (2)	14.3 % (3)
(S-21)	(-)	0	0
8 weeks-20 years	(+)	54.8 % (17)	77.8 % (21)
(P-31)	(±)	29.0 % (9)	18.5 % (5)
(S-27)	(-)	16.1 % (5)	3.7 % (1)

Except one case of unknown age of onset

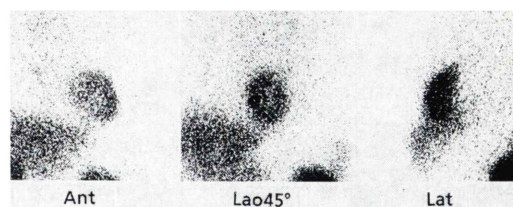


Fig. 5 ¹¹¹In-Antimyosin Fab myocardial images of a patient 17 days after the onset of anteroseptal myocardial infarction.

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

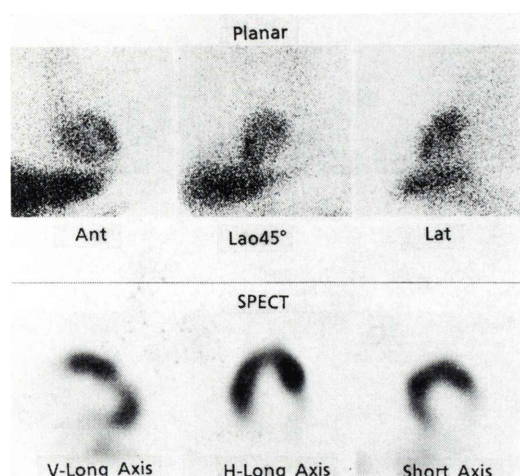


Fig. 6 ¹¹¹In-Antimyosin Fab myocardial images of a patient 30 days after the onset of anteroseptal myocardial infarction.

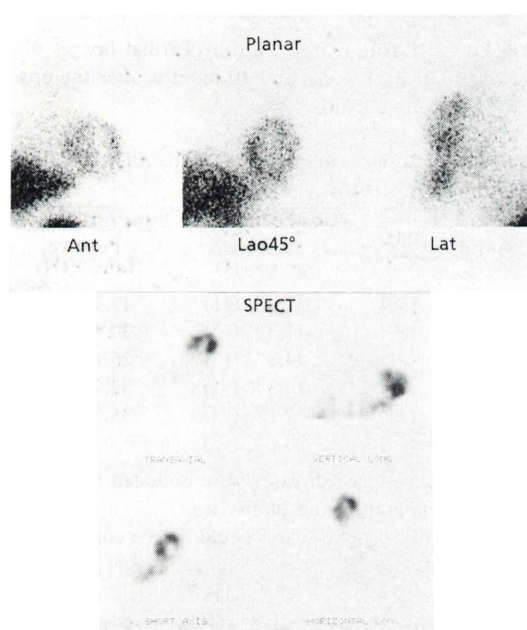


Fig. 7 ¹¹¹In-Antimyosin Fab myocardial images of a patient 37 days after the onset of anterior myocardial infarction.

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.

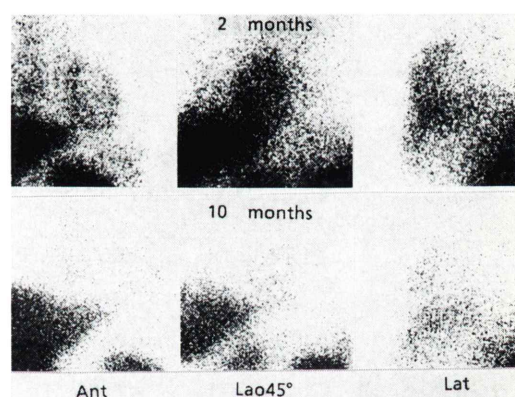


Fig. 8 ¹¹¹In-Antimyosin Fab myocardial images of a patient 2 and 10 months after the onset of anterior myocardial infarction.

Table 10 に示した。症例数が少ないが、発症から 8 週間までは 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 週間) 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)

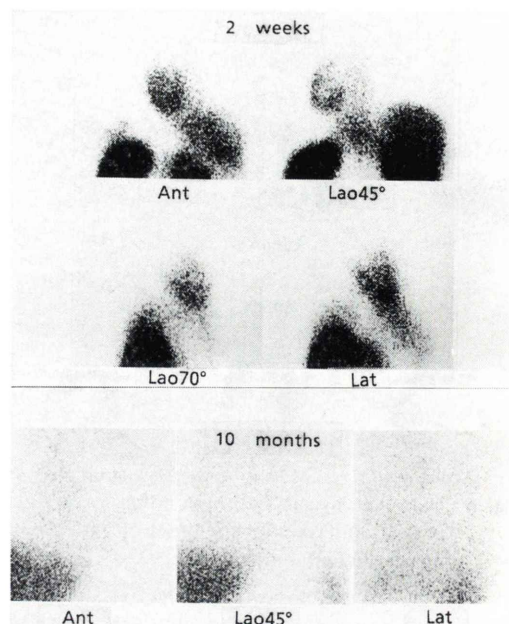
A: diagnosed as acute myocarditis by biopsy, B: biopsy was not done or healed myocarditis by biopsy, C: possibly myocarditis.

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

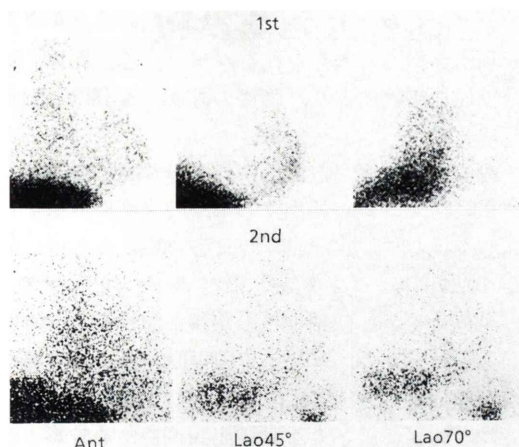


Fig. 10 ¹¹¹In-Antimyosin Fab myocardial images of restudy of a patient with dilated cardiomyopathy.

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) 狭心症・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 anti-body (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	× 1,350 OD	× 4,050 OD	× 12,150 OD
Pre-injection	0.085		
Post-injection			
2 weeks	0.917	0.355	0.125
6 weeks	0.503	0.212	
Case 7	× 50 OD	× 150 OD	× 450 OD
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, 投与後のみのもの 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掻痒感を伴う皮膚発赤の軽度の自他覚症状が認められた。掻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なこと, 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や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製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, 今回の成績でも呈示したように, 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週間後および投与8週間後をめぐりに検体を収集し、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、血管痛および掻痒感を伴う皮膚発赤などの軽度の自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週間までの症例の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価上昇を認めた。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 (^{111}In -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: ^{111}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: ^{111}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
- 12) 松森 昭, 山田武彦, 玉木長良, 他: ^{111}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
- 13) 西村恒彦, 三谷勇雄, 岡 尚嗣, 他: ^{111}In -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: ^{111}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) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -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: ^{111}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 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, 板野緑子, 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.