

《原 著》

心筋脂肪酸代謝イメージング剤 β -メチル-p-(^{123}I)- ヨードフェニルペンタデカン酸の第2相臨床試験

——投与量および適応疾患の検討——

鳥塚 莞爾* 米倉 義晴** 西村 恒彦*** 玉木 長良**
植原 敏勇***

要旨 各種心疾患 197 例を対象に心筋脂肪酸代謝イメージング剤 β -メチル-p-(^{123}I)-ヨードフェニルペンタデカン酸の第2相臨床試験を実施した。早期像と後期像を比較すると、虚血性心疾患 91 例中 88% にて本剤の経時的な心筋内分布の変化はみられず、一方、肥大型心筋症では 55 例中 45% において“Washout”または“Fill-in”などの分布の変化がみられた。 ^{201}Tl と比較された 165 例中 56% において本剤の方が ^{201}Tl より著しい集積低下を示し、 ^{201}Tl の方が集積低下が著しかった症例は 4% のみであった。前者の乖離は特に亜急性期（発症後 15～30 日）の心筋梗塞（83%）や肥大型心筋症（73%）で高頻度に見られた。全解析対象 194 例中 93% で良好な心筋 SPECT 像が得られたが、心筋症では虚血性心疾患に比し画質が不良であった。投与量は 111 MBq を標準とした 74～148 MBq が適当であると考えられた。本剤は安全性に問題はなく、心筋脂肪酸代謝の評価に有用な放射性医薬品であることが示された。

（核医学 29: 305-317, 1992）

I. はじめに

β -メチル-p-(^{123}I)-ヨードフェニルペンタデカン酸(^{123}I -BMIPP)注射液〔化学名：15-(p-ヨードフェニル)-3(R,S)-メチルペンタデカン酸〕（以下、本剤）は、SPECT を用いて局所心筋脂肪酸代謝を評価する目的で開発された放射性医薬品である¹⁾。

本剤の安全性と体内薬物動態の検討を目的とした第1相臨床試験の結果、本剤は安全性に特に問題はなく、明瞭な心筋像が得られ、心筋脂肪酸代謝イメージング剤としての有用性が示唆された²⁾。われわれはこの成績を基に、平成2年5月～8月

に Table 1 に示す全国9機関の共同研究として本剤の第2相臨床試験を実施し、各種心疾患を対象に本剤の安全性および有効性を評価し、適応疾患の検討を行うとともに、投与量の設定について検討したので報告する。

II. 対象および方法

1. 対 象

心疾患患者を対象とした。ただし、18歳未満または65歳を超える患者、肝臓または腎臓に高度な機能障害を有する患者、重篤な合併症を有する患者、アレルギー既往を有する患者、妊婦または妊娠している可能性のある婦人および授乳中の婦人、その他、安全性あるいは有効性の判定上、本試験の対象として不適当であると担当医師が判断した患者は除外することとした。

本試験の実施に際しては各医療機関の治験審査委員会の承認を得た後に実施し、また、被験者または代理人に対し、本試験および本剤について十

* 福井医科大学

** 京都大学医学部核医学科

*** 国立循環器病センター放射線診療部

受付：3年9月19日

最終稿受付：3年9月19日

別刷請求先：福井県吉田郡松岡町下合月23（☎910-11）

福井医科大学学長

鳥 塚 莞 爾

分説明したうえで、本試験への参加について文書または口頭で自由意志による同意を得た。

2. 試験薬剤

本剤 (開発コード: NMB15, 日本メジフィジックス社製) は 1 バイアル (1.5 ml) 中, ヨウ素-123 として検定時において 111 MBq の 15-(p-ヨードフェニル)-3(R,S)-メチルペンタデカン酸 0.6 mg を含む注射剤である。

3. 投与量および投与方法

2 時間以上の絶食状態で、血管を確保した後、本剤 74~148 MBq を静脈内投与することとした。

4. 核医学検査

早期像および後期像として本剤投与後 20 分および 3~4 時間に、心筋のプラナー像 (少なくとも前面像) および SPECT 像を得た。

5. 安全性の検討

本剤投与前および早期像撮像後に、血圧、脈拍数を測定した。また、本剤投与前および投与後 (それぞれ 1 週間以内を目処) に以下の臨床検査を行った。

- ・血液学的検査: 赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球数, 白血球像
- ・血液生化学的検査: 総蛋白, アルブミン, Al-P, GOT, GPT, LDH, 総コレステロール, 中性脂

Table 1 Institutions collaborating in the trial

防衛医科大学校病院	第一内科
東京大学医学部附属病院	放射線科
東邦大学医学部附属大森病院	第一内科
金沢大学医学部附属病院	核医学科
浜松医科大学附属病院	第三内科
	放射線科
京都大学医学部附属病院 ¹⁾	核医学科
神戸市立中央市民病院	核医学科
	循環器内科
国立循環器病センター ²⁾	放射線診療部
	心臓内科
久留米大学病院	第三内科
	放射線科

治験総括医師: 鳥塚莞爾

事務局: 米倉義晴¹⁾, 西村恒彦²⁾

判定委員: 米倉義晴, 西村恒彦, 玉木長良¹⁾, 植原敏勇²⁾

肪, 総ビリルビン, 尿素窒素, クレアチニン

- ・尿検査: 糖, 蛋白, ウロビリノーゲン, ビリルビン, ケトン体

担当医師は本剤投与後に自・他覚症状の変化または臨床検査値の異常変動が認められた場合には、本剤との関連性を「1. 関係なし」, 「2. 関係ないと思われる」, 「3. 関係があるかもしれない」, 「4. 多分関係あり」および「5. 明らかに関係あり」の 5 段階で判定した。また、自・他覚症状の変化や臨床検査値の異常変動に基づいて本剤の安全性について「安全」, 「安全とはいえない」および「安全でない」の 3 段階で判定した。

6. 有効性および投与量の検討

本剤の有効性および投与量については、検討項目に従って担当医師による判定 (以下、担当医判定), ならびに、統一的な判定基準でより客観的な判定を行うために組織された事務局判定会議による判定 (以下、事務局判定) を基に検討を行った。

(1) シンチグラム所見 (担当医判定および事務局判定)

本剤の早期像および後期像の所見 (集積程度) について、Fig. 1 に示す心筋セグメントごとに「集積増加」, 「正常」, 「集積低下」および「欠損」の 4 段階で判定した。

(2) 本剤の心筋内分布の変化 (事務局判定)

本剤の早期像および後期像の所見をセグメントごとに比較し、上記 4 段階の心筋集積程度の判定結果が、後期像において相対的に低下したものを“Washout”, 増加したものを“Fill-in”, また、同段階であったものを“分布変化なし”と判定した。

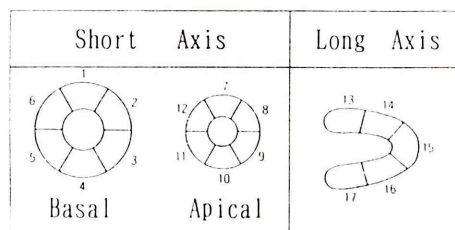


Fig. 1 Schemes of the segments for grading myocardial uptake of ¹²³I-BMIPP and ²⁰¹Tl in SPECT.

(3) ^{201}Tl との比較 (事務局判定)

本剤とはほぼ同時期に ^{201}Tl によるシンチグラフィが施行されている場合には、 ^{201}Tl の所見を本剤と同じ基準で判定したうえで、本剤と ^{201}Tl の早期像所見を各セグメントごとに比較し乖離の有無を判定した。ただし、本剤を安静時に、 ^{201}Tl を負荷時に検査した場合には、本剤の早期像と ^{201}Tl の再分布像を比較した。

両薬剤の所見の乖離については、各セグメント所見を比較して、「B型：本剤の方が集積低下が著しい」、「T型： ^{201}Tl の方が集積低下が著しい」、「E型：両薬剤の集積程度が等しい」および「M型：B型およびT型が一症例の中に混在する」の4型に分類した。

(4) 画質判定 (事務局判定)

本剤の早期 SPECT 像の画質について、「Excellent」、「Good」、「Fair」および「Poor」の4段階ならびに「判定不能」で判定した。

(5) 有効性の判定 (担当医判定)

本剤による検査の有効性を「きわめて有効：診断のためにきわめて有効な情報が得られた」、「有効：診断のために有効な情報が得られた」、「やや有効：診断のためにあまり有効な情報は得られなかった」、および「無効：診断のために有効な情報は全く得られなかった」の4段階ならびに「判定不能：本剤以外の要因で有効性は判定不能」で判定した。

「きわめて有効」または「有効」と判定した場合にはその理由について、「a. 心筋代謝を反映した情報が得られた」、「b. 病態をよく反映した所見であると考えられた」、「c. 臨床症状と一致した所見であると考えられた」、「d. viability の判定に有効と考えられた」、「e. 診断のための情報が追加された」および「f. 心筋の形態の把握に有効であった」の中から選択した。

(6) 投与量の多寡についての判定 (担当医判定)

担当医師は本剤の画質等から、本剤の投与量の多寡について、「過多：カウントが過多で、投与量を減らしてもよいと考えられた」、「適当：カウントが適当で読影に支障がなかった」、「過少：カ

ウントが不足しているため読影が困難であった」の3段階で判定した。

なお、投与量の検討については、上記の担当医判定による投与量の多寡に加えて、投与量ごとの画質および有効性等を総合的に考慮して行った。

(7) 有用性の判定 (担当医判定)

本剤の有効性と安全性を総合して、本剤の有用性を「きわめて有用」、「有用」、「やや有用」および「有用でない」の4段階ならびに「判定不能」で判定した。

(8) 統計解析

疾患群間の所見出現率の比較には Fisher の直接確率計算または χ^2 検定を用いた。疾患群間の画質の比較には Kruskal-Wallis 検定を用いた。投与量と画質および有効性との関連性の検討には Spearman の順位相関係数検定を用いた。有意水準は5%とした。

III. 成績

1. 解析対象

本試験で本剤が投与された症例は193例であり、そのうち4例は本剤が2回投与され、のべ投与症例数は197例であった（以下の症例数についてはのべ症例数で記す）。

症例の内訳を Table 2 に示す。心筋梗塞の分類は発症後の日数により、急性心筋梗塞（以下、AMI）については発症後14日以内および15～30日、また、陈旧性心筋梗塞（以下、OMI）については発症後31～90日および91日以上に分類した。心筋症は肥大型心筋症（以下、HCM）および拡張型心筋症（以下、DCM）に分類した。なお、複数の心疾患が合併している場合には、AMI、OMI、狭心症および心筋症の順に優先させ、いずれかの心疾患に分類した。その他の心疾患は、二次性心筋症4例、心筋炎3例、弁膜性心疾患2例、胸痛症候群2例、ならびに虚血性心疾患、心室中隔欠損症、Syndrome X および不整脈の各1例であった。安全性については本剤が投与された197例全例について検討した。有効性の解析対象については、年齢による除外基準は65歳を超える患者となっ

Table 2 Number of cases analyzed in the ^{123}I -BMIPP study

Disease	Total number of cases	Analyzed for clinical efficacy			Comparison with ^{201}Tl ^{2,3)}
		Rest study	Exercise study	Subtotal	
AMI (-D14)	19	19	0	19 (10%)	15
(D15-D30)	12 ¹⁾	10	1	11 (6%)	8
OMI (D31-D90)	20	16	4	20 (10%)	20
(D91-)	31 ¹⁾	27	3	30 (15%)	24
Angina pectoris	26 ¹⁾	21	4	25 (13%)	19
Subtotal	108	93	12	105 (54%)	86
HCM	55	55	0	55 (28%)	50
DCM	19	19	0	19 (10%)	15
Subtotal	74	74	0	74 (38%)	65
Others	15	15	0	15 (8%)	14
Total	197	182	12	194 (100%)	165

¹⁾ Three cases over 75 y.o. were excluded from the analysis of clinical efficacy.

²⁾ ^{201}Tl study was not performed in two cases.

³⁾ Seven cases of AMI and 20 of other than AMI were excluded because the intervals between ^{123}I -BMIPP and ^{201}Tl studies exceeded seven and 90 days, respectively.

AMI (-D14) and AMI (D15-D30): acute myocardial infarction within 14 days and 15 to 30 days after the onset, respectively. OMI (D31-D90) and OMI (D91-): old myocardial infarction from 31 to 90 days and more than 90 days after the onset, respectively. HCM: hypertrophic cardiomyopathy. DCM: dilated cardiomyopathy.

ていたが、血管造影などの侵襲的な検査が75歳程度まで実施されていることから、有効性（画質判定、投与量の多寡の判定を含む）の検討では、75歳を超える3症例のみを解析対象から除外した。したがって、本剤の有効性の解析対象症例は194例、内訳は男性153例、女性41例であり、年齢は18～75歳、平均54±13歳であった。投与量については、本剤74 MBq, 111 MBq, 148 MBqおよび222 MBqが解析対象のそれぞれ、10例、174例、7例および3例に投与された。

^{201}Tl シンチグラフィは解析対象194例中192例で施行されたが、本剤と ^{201}Tl との検査間隔がAMIでは7日、AMI以外の心疾患では90日を超えるそれぞれ7症例および20症例については、両薬剤の検査間隔が大きく、病態が著しく変化している可能性があるため、両薬剤の比較検討の対象から除外した。したがって、 ^{201}Tl と本剤の比較は165例で行った。本剤による検査は182例において安静時に行われ、虚血性心疾患（以下、IHD）の12例においては運動負荷時に行われた。

なお、有効性についてはプラナー像よりもSPECT像の方がより詳細に評価できるため、SPECT像所見に基づき解析を行った。

2. 担当医判定と事務局判定の比較

本剤および ^{201}Tl の所見について、担当医判定と事務局判定との再現性を検討するために、本剤の早期SPECT像2,397セグメントおよび ^{201}Tl 早期SPECT像2,465セグメントにおける所見について両判定を比較した。セグメント所見「集積増加」～「欠損」の4段階の判定結果が、両判定で完全に一致したセグメントを「完全一致」、1段階異なるものを「部分一致」また、2段階以上異なるものを「不一致」とすると、完全一致は本剤および ^{201}Tl でそれぞれ、75.2%および72.1%、部分一致は21.9%および24.9%、不一致は3.0%および3.1%となり、両薬剤ともセグメント所見の担当医判定と事務局判定の再現性は良好であった。

以上のように両薬剤の心筋セグメント所見の担当医判定と事務局判定の一致率が高かったこと、

Table 3 Changes in myocardial distribution of ¹²³I-BMIPP from early to late images in the rest studies

Disease	Unchanged		Changed			Unjudged	Total
	Normal	Low or high uptake	Washout	Fill-in	Washout and Fill-in		
AMI (-D14)	1 (6%)	17 (94%)	0	0	0	0	18
(D15-D30)	1 (10%)	8 (80%)	1 (10%)	0	0	0	10
OMI (D31-D90)	1 (6%)	13 (81%)	0	1 (6%)	0	1	16
(D91-)	0	19 (73%)	0	5 (19%)	1 (4%)	1	26
Angina pectoris	7 (33%)	13 (62%)	1 (5%)	0	0	0	21
Subtotal	10 (11%)	70 (77%)	2 (2%)	6 (7%)	1 (1%)	2	91
HCM	2 (4%)	22 (40%)	14 (25%)	6 (11%)	5 (9%)	6	55
DCM	0	14 (74%)	1 (5%)	3 (16%)	0	1	19
Subtotal	2 (3%)	36 (49%)	15 (20%)	9 (12%)	5 (7%)	7	74
Others	4 (27%)	6 (40%)	1 (7%)	3 (20%)	1 (7%)	0	15
Total	16 (9%)	112 (62%)	18 (10%)	18 (10%)	7 (4%)	9	180

Unchanged/Normal: Tracer distribution was unchanged and remained normal.

Unchanged/Low or High uptake: Tracer distribution was unchanged, showing low or high uptake.

Changed/Washout, Fill-in: Segmental activities decreased or increased in the late images.

The other abbreviations are the same as in Table 2.

Table 4 Changes in myocardial distribution of ¹²³I-BMIPP from early to late images in the exercise studies

Disease	Unchanged		Changed		Washout and Fill-in	Total
	Normal	Low uptake	Washout	Fill-in		
AMI (-D14)	0	0	0	0	0	0
(D15-D30)	0	1 (100%)	0	0	0	1
OMI (D31-D90)	0	3 (75%)	1 (25%)	0	0	4
(D91-)	0	3 (100%)	0	0	0	3
Angina pectoris	1 (25%)	2 (50%)	0	1 (25%)	0	4
Total	1 (8%)	9 (75%)	1 (8%)	1 (8%)	0	12

Abbreviations are the same as in Tables 2 and 3.

および全医療機関の成績を統一的な基準で判定するために、以後の心筋セグメント所見に基づく解析は、事務局判定により行った。

3. 本剤の心筋内分布の変化

安静時に本剤による検査（以下、本検査）が施行された182例中180例（後期像が撮像されなかった2例を除く）、および負荷時に本検査が実施された12例において、各症例における本剤の早期像と後期像を比較し、本剤の心筋内分布の変化を検討した（Table 3 および Table 4）。分布の変化についておのおのの代表的な症例を Fig. 2 に示す。

安静時において本剤が投与された IHD 91 例中 80 例 (88%) において、本剤の心筋内分布の変化はみられず、“Washout” または “Fill-in” がみられた症例は 9 例 (10%) のみであった。一方、心筋症においては HCM の 55 例中、“Washout” または “Fill-in” がみられた症例は 25 例 (45%) と IHD に比し高頻度であった ($p < 0.01$)。また、後期像の画質が悪く後期像所見が判定されずに分布の変化が「判定不能」とされた症例が、IHD および心筋症でそれぞれ 2 例および 7 例あった。運動負荷は IHD においてのみ検討されたが、

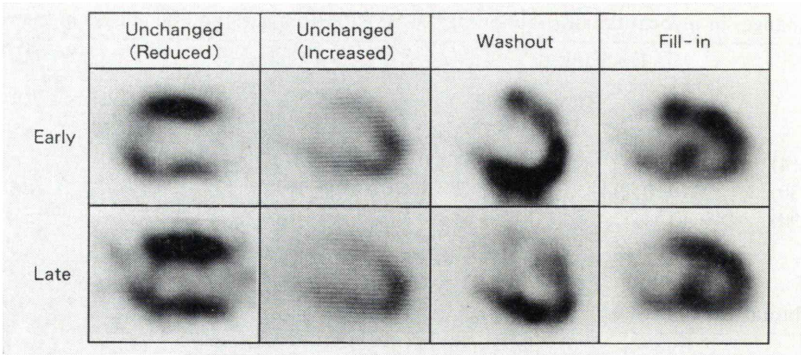


Fig. 2 Typical myocardial images of early SPECT and late SPECT (vertical long) with ¹²³I-BMIPP demonstrating unchanged (reduced and increased), washout and fill-in.

Table 5 Types of mismatch between early rest images in ¹²³I-BMIPP studies and ²⁰¹Tl studies

Disease	Type of mismatch					Total
	Type B	Type M	Type E	Type T	Unjudged	
AMI (-D14)	7 (47%)	0	7 (47%)	1 (7%)	0	15
(D15-D30)	5 (83%)	0	1 (17%)	0	0	6
OMI (D31-D90)	5 (45%)	0	5 (45%)	0	1 (9%)	11
(D91-)	6 (46%)	0	7 (54%)	0	0	13
Angina pectoris	1 (33%)	0	2 (67%)	0	0	3
Subtotal	24 (50%)	0	22 (46%)	1 (2%)	1 (2%)	48
HCM	33 (73%)	2 (4%)	6 (13%)	3 (7%)	1 (2%)	45
DCM	5 (45%)	0	6 (55%)	0	0	11
Subtotal	38 (68%)	2 (4%)	12 (21%)	3 (5%)	1 (2%)	56
Others	2 (20%)	1 (10%)	7 (70%)	0	0	10
Total	64 (56%)	3 (3%)	41 (36%)	4 (4%)	2 (2%)	114

Type B: ¹²³I-BMIPP showed a more profound decrease in uptake than ²⁰¹Tl.

Type M: Types B and T were recognized in the same patient.

Type E: ¹²³I-BMIPP showed the same findings as ²⁰¹Tl.

Type T: ²⁰¹Tl showed a more profound decrease in uptake than ¹²³I-BMIPP.

The other abbreviations are the same as in Tables 2 and 3.

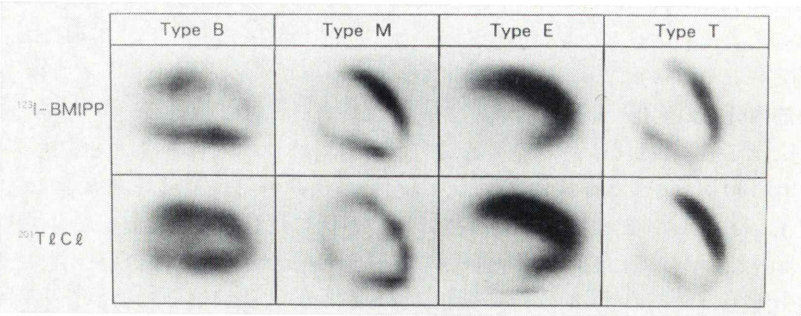


Fig. 3 Typical SPECT (vertical long) images of ¹²³I-BMIPP and ²⁰¹Tl demonstrating the mismatch between the two tracers in myocardial distribution.

“Washout”または“Fill-in”がみられた症例はIHDの12例中2例(17%)であった(Table 4).

4. ²⁰¹Tl との比較

本剤および²⁰¹Tlともに安静時に検査された114例において、両薬剤の早期SPECT像を比較し、乖離のタイプがB型、M型、E型およびT型を呈した症例の割合をTable 5に、また、その代表例をFig. 3に示す。B型を呈した症例の割合は、AMIでは、発症後14日以内および15~30日の症例でそれぞれ15例中7例(47%)および6例中5例(83%)と、有意ではないものの後者が高率であった。

OMIにおいてB型を呈した症例は、発症後31~90日および90日を超える症例で、それぞれ11例中5例(45%)および13例中6例(46%)であり、発症後の日数による乖離のタイプの出現頻度に差はみられなかった。

一方、心筋症ではB型を呈した症例の割合は、DCMでは11例中5例(45%)であったが、HCMでは45例中33例(73%)と有意でないもののHCMで高率であった。

本剤の安静時早期像と²⁰¹Tl 負荷再分布像を比較した43例における乖離のタイプをTable 6に示す。いずれの疾患群においても症例数は少ない

Table 6 Types of mismatch between early images of ¹²³I-BMIPP rest studies and late images of ²⁰¹Tl exercise studies

Disease	Type of mismatch					Total
	Type B	Type M	Type E	Type T	Unjudged	
AMI (-D14)	0	0	0	0	0	0
(D15-D30)	0	0	2 (100%)	0	0	2
OMI (D31-D90)	3 (60%)	0	1 (20%)	1 (20%)	0	5
(D91-)	3 (30%)	0	6 (60%)	0	1 (10%)	10
Angina pectoris	1 (8%)	0	10 (77%)	2 (15%)	0	13
Subtotal	7 (23%)	0	19 (63%)	3 (10%)	1 (3%)	30
HCM	3 (60%)	0	1 (20%)	1 (20%)	0	5
DCM	2 (50%)	0	2 (50%)	0	0	4
Subtotal	5 (56%)	0	3 (33%)	1 (11%)	0	9
Others	0	0	1 (25%)	3 (75%)	0	4
Total	12 (28%)	0	23 (53%)	7 (16%)	1 (2%)	43

Abbreviations are the same as in Tables 2 and 5.

Table 7 Image quality of early SPECT with ¹²³I-BMIPP in the disease (evaluated by the committee)

Disease	Image quality				Total
	Excellent	Good	Fair	Poor	
IHD					
Rest study	72 (77%)	17 (18%)	2 (2%)	2 (2%)	93
Exercise study	3 (25%)	7 (58%)	2 (17%)	0	12
Subtotal	75 (71%)	24 (23%)	4 (4%)	2 (2%)	105
Cardiomyopathy	44 (59%)	24 (32%)	4 (5%)	2 (3%)	74
Others	10 (67%)	5 (33%)	0	0	15
Total	129 (66%)	53 (27%)	8 (4%)	4 (2%)	194

IHD: Ischemic heart diseases.

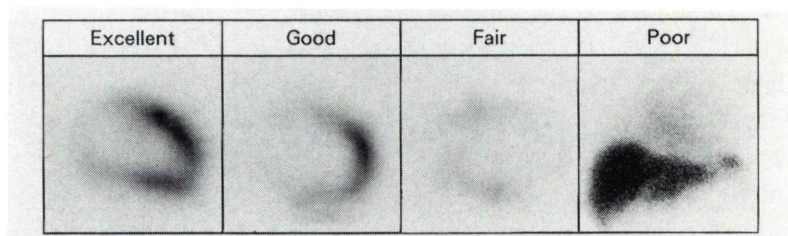


Fig. 4 Typical myocardial images of early SPECT (vertical long) with ^{123}I -BMIPP judged as "Excellent", "Good" and "Fair", and an anterior planar image judged as "Poor".

Table 8 Evaluation of dose of ^{123}I -BMIPP by the investigators

Injected dose		Evaluation				Total
		Excess	Appropriate	Insufficient	Unjudged	
Group I	<111 MBq	0	9 (90%)	1 (10%)	0	10
Group II	111 MBq	0	157 (90%)	15 (9%)	2 (1%)	174
Group III	>111 MBq	0	10 (60%)	0	0	10
Total		0	176 (91%)	16 (8%)	2 (1%)	194

Table 9 Image quality of early SPECT with ^{123}I -BMIPP in terms of the injected dose (evaluated by the committee)

Injected dose		Image quality				Total
		Excellent	Good	Fair	Poor	
Group I	<111 MBq	6 (60%)	4 (40%)	0	0	10
Group II	111 MBq	117 (67%)	45 (26%)	8 (5%)	4 (2%)	174
Group III	>111 MBq	6 (60%)	4 (40%)	0	0	10
Total		129 (66%)	53 (27%)	8 (4%)	4 (2%)	194

が、安静時で両薬剤を比較した場合 (Table 5) に比し B 型が少なく、逆に T 型が多かった。

5. 画質判定

事務局による画質判定結果を Table 7 に、また 4 段階の画質の代表的な早期 SPECT 像を Fig. 4 に示す。心疾患全体で「Excellent」または「Good」(以下、「Good」以上)と判定された症例は 194 例中 182 例 (94%) と高率であった。しかし、IHD において負荷時に検査された症例は、安静時のものに比べ画質が劣った ($p < 0.001$)。また、心筋症では安静時に検査された IHD の症例に比し全体的に画質が劣った ($p < 0.05$)。

6. 投与量の検討

(1) 投与量の多寡の判定 (担当医判定)

担当医師による本剤の投与量の多寡の判定結果

を Table 8 に示す。いずれの群でも「過多」と判定された症例はなく、「適当」と判定された症例は 111 MBq を下回る投与量群 (以下、I 群) および 111 MBq 群 (以下、II 群) ではそれぞれ 90% であり、111 MBq を上回る群 (以下、III 群) では全例が「適当」と判定された。II 群で「過少」と判定された 15 症例中 5 例は虚血性心疾患で運動負荷時に本剤が投与された症例であり、7 例は心筋症であった。また「判定不能」とされた症例 2 例はいずれも本剤の心筋集積がほとんどみられなかった症例であった。

(2) 投与量と画質

事務局による本剤の早期 SPECT 像の画質判定結果を投与量別に Table 9 に示す。

「Good」以上と判定された症例は、I 群および

Table 10 Clinical efficacy of ¹²³I-BMIPP in terms of the injected dose
(evaluated by the investigators)

Injected dose	Efficacy					Total
	Very effective	Effective	Fairly effective	Not effective	Unjudged	
Group I <111 MBq	1 (10%)	9 (90%)	0	0	0	10
Group II 111 MBq	46 (26%)	123 (71%)	1 (1%)	0	4 (2%)	174
Group III >111 MBq	1 (10%)	9 (90%)	0	0	0	10
Total	48 (25%)	141 (73%)	1 (1%)	0	4 (2%)	194

Table 11 Clinical efficacy of ¹²³I-BMIPP in terms of the disease
(evaluated by the investigators)

Disease	Efficacy					Total
	Very effective	Effective	Fairly effective	Not effective	Unjudged	
AMI (-D14)	9 (47%)	10 (53%)	0	0	0	19
(D15-D30)	4 (36%)	7 (64%)	0	0	0	11
OMI (D31-D90)	6 (30%)	14 (70%)	0	0	0	20
(D91-)	4 (13%)	25 (83%)	0	0	1 (3%)	30
Angina pectoris	2 (8%)	22 (88%)	0	0	1 (4%)	25
Subtotal	25 (24%)	78 (74%)	0	0	2 (2%)	105
HCM	20 (36%)	32 (58%)	1 (2%)	0	2 (4%)	55
DCM	2 (11%)	17 (89%)	0	0	0	19
Subtotal	22 (30%)	49 (66%)	1 (1%)	0	2 (3%)	74
Others	1 (7%)	14 (93%)	0	0	0	15
Total	48 (25%)	141 (73%)	1 (1%)	0	4 (2%)	194

Abbreviations are the same as in Table 2.

III 群でいずれも 10 例全例, また, II 群では 174 例中 162 例 (93%) であった。「Fair」または「Poor」と判定された症例はいずれも II 群であり, 投与量と画質の間に相関はみられなかった。

(3) 投与量と有効性

本剤の有効性の判定結果を投与量別に Table 10 に示す。「きわめて有効」または「有効」(以下, 「有効」以上)と判定された症例は I 群および III 群でいずれも 10 例全例, また II 群では 174 例中 169 例 (97%) であった。II 群の 1 例で「やや有効」と判定されたが, 本例は HCM で心筋描出が不良であった例であった。また, 「判定不能」とされた症例が 4 例あったが, このうち 3 例は本剤の心筋集積がほとんどみられなかった症例であり, 他の 1 例は運動負荷が実施され本剤の心筋集積が

きわめて低かった心筋梗塞例であった。「無効」と判定された症例はなかった。投与量と有効性の間には相関はみられなかった。

7. 有効性の検討

担当医師による有効性の判定結果を疾患別に Table 11 に示す。「有効」以上と判定された症例は IHD, 心筋症およびその他の心疾患群でそれぞれ 105 例中 103 例 (98%), 74 例中 71 例 (96%) および 15 例全例であった。「やや有効」と判定された 1 例および「判定不能」とされた 4 例はいずれも前項で述べた症例である。

「有効」以上と判定された 189 例において, 有効と判定した理由 (複数回答) を Table 12 に示す。「心筋代謝を反映した情報が得られた」および「病態をよく反映した所見であると考えられた」

Table 12 Reasons for evaluating ^{123}I -BMIPP studies as "Very effective" or "Effective" (evaluated by the investigators)

Disease	Reason						Total
	(a)	(b)	(c)	(d)	(e)	(f)	
IHD	39 (38%)	35 (34%)	8 (8%)	28 (27%)	1 (1%)	0	103
Cardiomyopathy	52 (73%)	27 (38%)	2 (3%)	3 (4%)	5 (7%)	3 (4%)	71
Others	7 (47%)	8 (53%)	2 (13%)	0	2 (13%)	0	15
Total	98 (52%)	70 (37%)	12 (6%)	31 (16%)	8 (4%)	3 (2%)	189

- Reasons: (a) Information reflecting the myocardial metabolism was obtained.
 (b) Information reflecting the pathophysiology was obtained.
 (c) Scintigraphic findings correlated with the clinical symptoms.
 (d) Scintigraphic findings were effective for evaluating myocardial viability.
 (e) Additional information for diagnosis was obtained.
 (f) Scintigraphic findings were effective for evaluating morphology of myocardium.

などの理由がいずれの疾患群においても多く、また、IHD 群では「viability の判定に有効と考えられた」とされた症例も 27% と多かった。

8. 安全性の検討

本剤が投与されたのべ 197 例のうち 122 例で、本剤の投与前および投与後 14 日以内に臨床検査が施行された。本剤に起因すると考えられる臨床検査値の異常変動はみられなかった。自・他覚症状の変化については、197 例中 1 例で本剤投与の約 30 秒後に口内甘味感が発現したが、投与後約 2 分で消失し、特に安全性には問題はないと考えられた。また、本剤投与直後より気分不良となり早期像終了後（約 1 時間後）に嘔吐し、臥床 15 分で軽快した症例が 1 例あった。本症例は検査前よりうつ状態にあり、これらの症状は精神的な要因が関与していると考えられ、本剤との関係は担当医師により「2：関係ないと思われる」と判定された。

本剤の安全性については、これら 2 例を含め、本剤が投与された 197 例全例において担当医師により「安全」と判定された。

9. 有用性の検討

解析対象 194 例における、担当医師による本剤の有用性の判定結果は、「きわめて有用」、「有用」および「やや有用」がそれぞれ 48 例 (25%)、141 例 (73%) および 1 例 (1%) であり、「有用でない」と判定された症例はなかった。4 例において「判

定不能」とされたが、これらの症例はいずれも前述した心筋集積のきわめて少ない症例であった。

なお、本剤による早期像あるいは後期ブレンダー像にてシンチレーションカメラの視野内に甲状腺があった 105 症例において、甲状腺が描出された症例はなかった。

IV. 考 察

1. 本剤の分布の変化

早期像および後期像のセグメント所見から本剤の心筋内の分布の変化を検討したところ (Table 3)、安静時では IHD において 88% とほとんどの症例では分布の変化はみられず、「Washout」または「Fill-in」がみられた症例はわずか 10% であったことから、本剤の投与後早期の相対的な心筋内分布は、IHD においては比較的長時間保たれると考えられた。一方、心筋症では分布の変化がみられた症例の割合は IHD と比較して多く、特に HCM では「Washout」または「Fill-in」が 45% と多くの症例においてみられたことが特徴的であった。

これらの知見は、IHD と心筋症における本剤の心筋への取り込みとその心筋保持に関する機序を考察する上で興味深い知見であると考えられた。

なお、運動負荷時における本剤の分布の変化は IHD のみで検討されたが、安静時と同様に分布の変化のみられた症例の割合は少なかった (Table 4)。

2. 本剤と ^{201}Tl との比較

^{123}I -BMIPP は脂肪酸として心筋細胞内に取り込まれた後、トリグリセリド合成への変換過程をたどり脂質プールに移行すると考えられている³⁾。また、 ^{123}I -BMIPP の心筋集積は心筋細胞内のトリグリセリド含有量⁴⁾、ATP 濃度⁵⁾ およびミトコンドリア機能⁶⁾ の変化を反映することが示唆されている。さらに、イヌによる急性虚血—再開通モデルにおいて、 ^{201}Tl とは異なる ^{123}I -BMIPP の分布がみられることが知られている^{7,8)}。

本剤の集積低下の程度が ^{201}Tl より著しいB型の乖離を示した症例が発症後15～30日のAMIにおいて、14日以内のAMIやOMIよりも高頻度に見られた。この理由として以下のような可能性が考えられる。心筋梗塞発症直後においては、冠動脈閉塞に伴い血流と同程度に脂肪酸代謝が障害されるため、両薬剤の心筋分布は比較的一致する。亜急性期（発症後15～30日）には側副路や血管新生により血流は徐々に回復するが、脂肪酸代謝の改善が血流改善より遅れるために、本剤の集積低下の程度が ^{201}Tl に比し著しくなりB型が多くなる。虚血がある程度持続した場合でも心筋がviableであれば、徐々に代謝が改善して血流と本剤の心筋内分布が一致し、また、持続する高度の虚血に曝され、心筋壊死が進行した場合にも両薬剤の心筋内分布が一致すると考えられる。発症後1か月以上経過したOMIにおいてE型を呈した症例が亜急性期のAMIより多かったのは、このような血流と脂肪酸代謝のcouplingがおこるためと推察される。

HCMではDCMに比し、B型の乖離が多く、 ^{201}Tl の集積増加部位で本剤が正常または集積低下を示した症例もみられた。その理由として、 ^{201}Tl ではHCMにおける心筋肥大に伴い集積が増加したような所見が得られるが、本剤では心筋細胞の変性や細胞膜障害による血流に先行して生じたエネルギー基質の利用の変化や、ミトコンドリア機能障害によるATP産生低下などによって取り込み低下が生じたと考えられる⁹⁻¹¹⁾。また、DCMでは心筋細胞の変性や間質の線維化がかな

り進行した状態にあり、脂肪酸代謝のみならず血流までも同程度に障害を受けるために、両薬剤の心筋内分布が一致したものと推測された。

3. 画質判定

本剤早期SPECT像の画質は有効性の解析対象例の93%で「Excellent」または「Good」と判定され、大部分の症例において本剤により画質の良好なシンチグラムが得られると考えられた。

IHDにおいて安静時に比し負荷時で画質の低下がみられた。この理由として、運動負荷により血中の乳酸レベルが増加し、エネルギー基質としての脂肪酸の利用率が低下したのに伴い、本剤の取り込みが低下した可能性が考えられた。

また、心筋症ではIHDに比し、画質が劣った。本剤の心筋内の分布変化の検討において、HCMでは他の疾患群に比し“Washout”がみられる症例の割合が多かったことも考慮すると、HCMでは本剤の取り込み過程および心筋内保持機構がともに障害されている可能性が示唆され、本症の病態を考える上で興味深い知見であると考えられた。

「Poor」と判定された症例のうち、心筋への集積がほとんど認められなかった症例が3例あった。これらの症例における病態、投与薬剤、血中脂肪酸、ブドウ糖およびインスリンについて検討したところ、1例において遊離脂肪酸が高値であったが他の2例は正常範囲であり、3症例に共通した所見は特にみられなかった。また、本試験において、血中脂肪酸、ブドウ糖およびインスリンがそれぞれ167例、184例および145例で測定されたが、いずれの測定値についても画質との相関関係はみられなかった。

4. 投与量の検討

投与量については、投与量の多寡、有効性および画質の3項目の判定結果を基に検討した。111MBqを投与された例が最も多く、いずれの項目についても111MBqの投与量で全般的に良好な成績が得られた。成績不良であった症例については前述のとおり、投与量よりも、これらの症例における投与時の状態、心筋の脂肪酸利用率または病態の方がより大きな影響を及ぼしている可能性

が考えられた。また、222 MBq 投与例でも「過多」と判定された例はなかったが、111 MBq 投与例の 97% の症例、および 148 MBq 投与例の全例で良好な成績が得られたことから、日常検査における投与量は 148 MBq 以下が妥当であると判断された。以上から、本剤の投与量は 111 MBq を標準とした 74~148 MBq の範囲が適当であり、患者の投与時の状態や年齢および体重などを考慮し適宜増減することが適当であると考えられた。

5. 有効性の検討

IHD および心筋症を含め今回検討した様々な心疾患群の半数またはそれ以上の症例において、本剤により ^{201}Tl とは異なる所見が得られ、心筋血流とは異なった代謝を反映した情報が得られることが示唆された。また、本剤はいずれの心疾患群でも 96% 以上の症例で「有効」以上と判定され、本剤の高い有効性が示唆された。「やや有効」と判定された 1 例および「判定不能」とされた 4 例はいずれも前述の心筋集積が著しく低下した症例であった。

6. 適応疾患の検討

本剤は疾患別にみても IHD および心筋症ではそれぞれ、98% および 96% の症例で「有効」以上とされ、また、その他の心疾患においても、疾患別の症例数は少ないものの、15 例全例で「有効」以上と判定された。したがって、本剤は IHD および心筋症のみならず、心疾患全般において心筋代謝や病態の把握に有効であることが示唆された。

7. 安全性の検討

本剤が投与された 197 例中 1 例において本剤投与後に軽度の口内甘味感が出現したが、安全性に特に問題はなかった。その他の症例においては、本剤に起因すると考えられる自・他覚症状の変化および臨床検査値の異常変動はみられず、本剤の安全性は 197 例全例で担当医により「安全」と判定され、本剤の安全性については特に問題ないと考えられた。

以上のように本剤は有効性が高く安全性にも特

に問題はないことから、心疾患の診断に有用性の高い薬剤であると考えられた。

V. まとめ

1. 心疾患 197 例を対象に本剤の安全性、有効性および投与量の検討を行った。

2. 安静時検査において、IHD では本剤の相対的早期心筋内分布は比較的長時間保たれたが、心筋症、特に HCM では比較的多くの症例で“Washout”や“Fill-in”がみられた。

3. いずれの心疾患群においても本剤では約半数の症例で ^{201}Tl より著しい本剤の集積低下がみられ、特に亜急性期の AMI や HCM で高頻度であった。

4. 本剤の投与量は 111 MBq を標準とした 74~148 MBq が適当であると考えられた。

5. 全症例の 97% で「有効」以上と判定され、また、本剤が投与された 197 例全例で「安全」と判定された。

6. 本剤は有効性が高く安全性にも特に問題がないことから、各種心疾患において ^{201}Tl とは異なる心筋脂肪酸代謝を反映した情報が得られる有用な診断薬剤であることが示唆された。

謝辞：終わりに、本試験にご参加、ご協力いただいた各施設の先生方に深謝いたします。

文 献

- 1) Goodman MM, Kirsch G, Knapp FF Jr: Synthesis and evaluation of radioiodinated terminal p-iodophenyl-substituted α - and β -methyl branched fatty acids. *J Med Chem* 27: 390-397, 1984
- 2) 鳥塚莞爾, 米倉義晴, 玉木長良, 他: 心筋脂肪酸代謝イメージング剤 β -メチル-p-(^{123}I)-ヨードフェニルペンタデカン酸の第 1 相臨床試験. *核医学* 28: 681-690, 1991
- 3) Knapp FF Jr, Ambrose KR, Goodman MM: New radioiodinated methyl-branched fatty acids for cardiac studies. *Eur J Nucl Med* 12: S39-S44, 1986
- 4) 藤林靖久, 米倉義晴, 川井恵一, 他: I-123-BMIPP の心筋機能診断薬としての臨床的有用性に関する基礎検討——脂肪酸代謝阻害剤による影響——. *核医学* 25: 1131-1135, 1988
- 5) Fujibayashi Y, Yonekura Y, Takemura Y, et al:

- Myocardial accumulation of iodinated beta-methyl-branched fatty acid analogue, Iodine-125-15-(p-iodophenyl)-3-(R,S)methylpentadecanoic acid (BMIPP), in relation to ATP concentration. *J Nucl Med* **31**: 1818-1822, 1990
- 6) 緒方雅彦: ^{125}I -BMIPP による心筋ミトコンドリア機能評価——アドリアマイシン心筋障害ラットを用いて——. *核医学* **26**: 69-76, 1989
 - 7) Miller DD, Gill JB, Livni E, et al: Fatty acid analogue accumulation: A marker of myocyte viability in ischemic-reperfused myocardium. *Circ Res* **63**: 681-692, 1988
 - 8) Nishimura T, Sago M, Kihara K, et al: Fatty acid myocardial imaging using ^{123}I - β -methyl-iodophenyl pentadecanoic acid (BMIPP): comparison of myocardial perfusion and fatty acid utilization in canine myocardial infarction (Occlusion and reperfusion model). *Eur J Nucl Med* **15**: 341-345, 1989
 - 9) Yonekura Y, Brill AB, Som P, et al: Regional myocardial substrate uptake in hypertensive rats: A quantitative autoradiographic measurement. *Science* **227**: 1494-1496, 1985
 - 10) Kurata C, Kobayashi A, Yamazaki N: Dual tracer autoradiographic study with thallium-201 and radioiodinated fatty acid in cardiomyopathic hamsters. *J Nucl Med* **30**: 80-87, 1989
 - 11) 西村恒彦, 佐合正義: 心筋症ハムスター (Bio 14.6) におけるヨード脂肪酸およびタリウム心筋内分布の対比. *核医学* **26**: 897-900, 1989

Summary

Phase 2 Study of β -Methyl-p-(^{123}I)-Iodophenyl-Pentadecanoic Acid, a Myocardial Imaging Agent for Evaluating Myocardial Fatty Acid Metabolism

Kanji TORIZUKA*, Yoshiharu YONEKURA**, Tsunehiko NISHIMURA***, Nagara TAMAKI** and Toshiisa UEHARA***

*Fukui Medical School

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

***Department of Radiology, National Cardiovascular Center

A phase 2 study of β -methyl-p-(^{123}I)-iodophenyl-pentadecanoic acid (^{123}I -BMIPP), a myocardial imaging agent developed for evaluating myocardial fatty acid metabolism, was performed in 197 patients with various heart diseases. The myocardial distribution of ^{123}I -BMIPP did not change from early to late images in 88% of 91 patients with ischemic heart disease (IHD), while washout and/or fill-in were observed in 45% of 55 patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM). In comparison with ^{201}Tl in 165 patients with various heart diseases, the decrease in uptake was more profound with BMIPP in 56% and with ^{201}Tl in only 4%. ^{123}I -BMIPP showed more severely decreased uptake in 83% of the patients with sub-

acute myocardial infarction (15 to 30 days after the onset) and in 73% of the patients with HCM. High-quality SPECT images were obtained with ^{123}I -BMIPP in 93% of 194 patients analyzed. However, the image quality in cardiomyopathy was inferior to that in IHD. The optimal injection dose range and standard dose of ^{123}I -BMIPP were considered to be 74-148 MBq and 111 MBq, respectively. These findings suggest that ^{123}I -BMIPP myocardial imaging is safe and useful for evaluating myocardial fatty acid metabolism in various heart diseases.

Key words: β -methyl-p-iodophenyl-pentadecanoic acid (^{123}I -BMIPP), Myocardial fatty acid metabolism, Phase 2 study, Heart disease.