

《原 著》

新しい心筋血流イメージング剤 ^{99m}Tc -PPN1011 の
安全性と臨床的有用性の検討

—多施設による第 II 相臨床試験報告—

佐々木康人* 西村 恒彦** 久保 敦司*** 西川 潤一*
分校 久志**** 玉木 長良***** 大嶽 達*

要旨 虚血性心疾患患者 52 例を対象に、新しい心筋血流イメージング剤 ^{99m}Tc -PPN1011 を安静時および運動負荷時の 2 回、同日ないし 1 日以上の間隔をあけて静注し、安全性および至適投与量・撮像方法について検討するとともに、臨床上的有用性について評価した。投与した全例で本剤に起因すると思われる副作用は認められず、臨床本剤の安全性に問題はないと考えられた。1 回あたり 185 MBq 以上の投与量で、投与後 10 分以降 3 時間まで良好な画質の像が得られた。安静試験と運動負荷試験は、同日でも、1 日以上間隔をあけて行っても、さらにどちらを先に行ってもその有効性に有意な差は認められず、いずれも診断上有効な情報が得られた。同一症例で ^{201}Tl 心筋シンチグラフィと比較したところ、シンチグラム所見は安静像で 76.2% (337/442 セグメント)、負荷像で 74.2% (328/442 セグメント) の一致をみた。以上の成績を総合的に評価した結果、本剤は、心筋血流イメージング剤として有用であると考えられた。

(核医学 30: 25-40, 1993)

I. はじめに

近年、 ^{99m}Tc 標識心筋血流イメージング剤の臨床応用が可能となり、 ^{99m}Tc -hexakis methoxy isobutyl isonitrile (MIBI) および ^{99m}Tc -tricyclohexane dione dioximemethylborone (teboroxime) がそれぞれ Cardiolite, Cardiotec として商品化され、わが国でも臨床治験結果が報告されている¹⁻⁷⁾。

一方、phosphino ligands を基礎とする化合物も検討されてきたが⁸⁾、その中で、心筋内取り込みが速やかで、かつ長時間心筋内にとどまる bisdiethoxyethyl phosphinoethane (P53, Tetro-

fosmin) が製品化され、 ^{99m}Tc -PPN1011 (アマシヤムインターナショナル社製、以下本剤) として欧米および日本でほぼ同時に臨床治験が開始された^{9,10)}。

本剤の英国および本邦における第 I 相臨床試験の結果¹¹⁾ から、安全性および体内動態に問題は認められなかった。心筋への取り込みはイメージングに十分であり、高画質の心筋像が得られた。そこで、今回 12 施設 (Table 1) において虚血性心疾患患者を対象とした第 II 相臨床試験を実施し、安全性、投与量・撮像方法および心筋血流イメージング剤としての有用性について検討したので報告する。

II. 方 法

1. 対 象

虚血性心疾患患者 52 例を対象とした。患者の年齢は 22~76 歳 (平均 60.6±9.9 歳) で男性 45 例、女性 7 例であった。症例の内訳は狭心症 18 例、陳

* 東京大学医学部放射線科

** 大阪大学医学部トレーサ情報解析 (核医学)

*** 慶應義塾大学医学部放射線科

**** 金沢大学医学部核医学科

***** 京都大学医学部核医学科

受付: 4 年 8 月 10 日

最終稿受付: 4 年 9 月 22 日

別刷請求先: 東京都文京区本郷 7-3-1 (☎113)

東京大学医学部放射線科

佐々木 康 人

旧性心筋梗塞18例, 急性心筋梗塞6例, 陳旧性心筋梗塞+狭心症6例, 心筋症, 狭心症+心筋症, 無症候性心筋虚血, 切迫梗塞が各1例であった。

なお, 対象の疾患名は各施設での診断基準により分類した。各患者に対して試験開始前に本治験の目的, 内容等について十分な説明を行い, 文書または口頭による同意を得た。

2. 治験薬および投与薬剤の調製

本剤は1バイアル中に Fig. 1 に示す成分を含む凍結乾燥粉末であり, 用時 ^{99m}Tc ジェネレータ溶出液(添加量として280~1,110 MBq/2~5 ml を

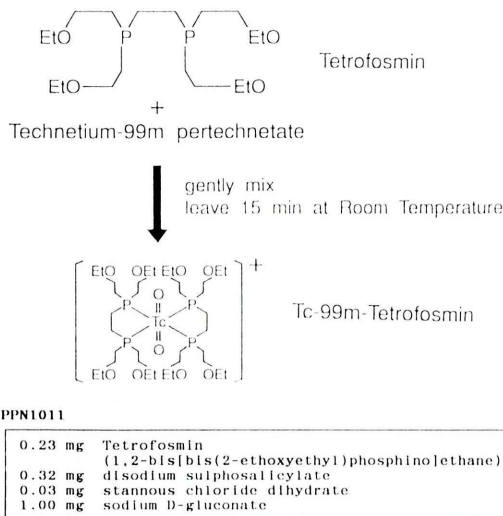


Fig. 1 Structure, ingredients and labeling procedure of PPN1011.

基準とした)を添加後, 室温(15~25°C)で15分間放置した後6時間以内に使用した。

3. 投与量および投与方法

原則として投与1回ごとに本剤1バイアルを使用することとし, 調製した本剤を安静時および運動負荷時の2回投与した。運動負荷の方法は各施設の基準に従い実施した。

2回の投与量および投与方法は次のA法あるいはB法のいずれかにより行い, 安静および運動負荷試験の順序については各施設の担当医師の判断によった。

A法: 2回の投与間隔を1日以上あけ, 原則として1回の投与量を280~740 MBqとした。

B法: 2回の投与を同一日に行うこととし, 投与間隔は3時間以上とした。投与量は原則として1回目は280~370 MBq, 2回目は555~740 MBqとした。

A法, B法ともに2回の投与量の合計は1,110 MBq以下を基準とした。

4. 心筋シンチグラフィの撮像

安静時および運動負荷時とも, 次の手順で各心筋シンチグラフィを撮像した。

(1) 心筋 SPECT 像

各投与後の前期(30~60分前後)および後期(90~180分前後)の2回, SPECT像を撮像した。撮像条件(収集時間, 方向, 回転角度等)は各施設で日常 ^{201}Tl 心筋SPECTに用いる方法に準じて担当医師が適当と判断した方法を用いた。再構

Table 1 Participating centers in the phase II clinical trial

機関番号	実施医療機関名	責任医師名	担当医師名
1	北海道大学医学部附属病院	教授 古館 正従	古館 正従
2	群馬大学医学部附属病院	教授 遠藤 啓吾	井上登美夫
3	慶應義塾大学病院	教授 橋本 省三	久保 敦司
4	東京大学医学部附属病院	教授 佐々木康人	西川 潤一
5	北里大学病院	教授 石井 勝己	石井 勝己
6	名古屋大学医学部附属病院	教授 佐久間貞行	伊藤 健吾
7	金沢大学医学部附属病院	教授 久田 欣一	分校 久志
8	京都大学医学部附属病院	教授 小西 淳二	玉木 長良
9	国立循環器病センター	医長 西村 恒彦	植原 敏勇
10	愛媛大学医学部附属病院	教授 濱本 研	棚田 修二
11	九州大学医学部附属病院	教授 増田 康治	一矢 有一
12	鹿児島大学医学部附属病院	教授 中條 政敬	中別府良昭

成画像は少なくとも短軸断層像および長軸面垂直断層像について作成した。

(2) 心筋プラナー像

前期・後期の SPECT 撮像の間 (90 分前後) に 1 回、少なくとも前面像について撮像した。

(3) 心動態像

可能な症例に対し投与直後から心動態像の撮像や心機能測定を行った。

5. 安全性に関する調査項目

(1) 自他覚症状

1 回目、2 回目のそれぞれの投与の前後で注意深く観察し、何らかの異常が認められた場合は速やかに適切な処置を行うこととした。

(2) 身体所見

1 回目投与前、1 回目および 2 回目投与後それぞれ 30 分と 2 時間、さらに 2 回目試験終了後の 6 点で脈拍、呼吸数、体温、血圧を測定した。

(3) 臨床検査値

試験開始前および試験終了後 2 週間以内の 2 回採血および採尿を行い、以下に示す各項目について測定した。

一般血液学検査：赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値

血液生化学検査：GPT, GOT, ALP, LDH, CPK, γ -GTP, 総ビリルビン、総蛋白、総コレステロール、BUN、クレアチニン、Na, K, Ca, Cl

尿検査：蛋白、糖、ウロビリノーゲン、潜血反応

6. 各施設での評価方法

(1) 安全性

自他覚症状に何らかの異常を認めた場合は異常の程度・経緯・転帰について調査を行い、本剤との因果関係について判定した。また、各測定項目について投与前後で異常な変動がみられた場合は、被験者の背景等から本剤との因果関係を判定することとし、必要な場合は追跡調査を行い確認した。

各施設の治験担当医師は、上記自他覚症状・身体所見・各臨床検査値の測定結果および本剤との因果関係について総合的に評価し、本剤による副作用か否かを判定し、安全性について以下の 5 段階で判定した。

1. 副作用なく、臨床上問題ない
2. 軽度の副作用がみられたが、臨床上問題ない
3. 副作用がみられ、問題あり
4. 副作用がみられ、非常に問題あり
5. 副作用かどうか判定不能

(2) 投与量および撮像開始時間

各治験担当医師が、画像診断を行う上で、患者への被曝および検査の効率も考慮して投与量が適当であったかどうかについて、1. 不足、2. やや不足、3. 適量、4. やや過量、5. 過量の 5 段階で判定した。

また、本剤による前期と後期の SPECT 像を比較し、画質および診断能の点から、撮像開始に適切な時間について検討した。

(3) 心筋血流イメージング剤としての有効性

本剤による SPECT 像で得られた所見から、異常所見の有無について視覚的に判定し、異常集積の程度とその部位を判定した。

本剤による検査所見および他検査から得られた情報等を参考にして、本剤の有効性を「1. きわめて有効」、「2. かなり有効」、「3. やや有効」、「4. 無効」の 4 段階および「5. 判定不能」の 5 段階で評価した。

(4) 有用性の評価

安全性および有効性について総合的に評価し、本剤の有用性について、「1. きわめて有用」、「2. かなり有用」、「3. やや有用」、「4. 有用とはいえない」、「5. 使用すべきでない」および「6. 判定不能」と評価した。

7. 判定委員会での評価方法

多施設による第 II 相臨床試験の成績については、一定の判定基準で検討するため 5 人の核医学を専門とする医師で構成する判定委員会を設け、その結果の信頼性を検討した。各施設の全ての安全性に関するデータについて検討し、解析対象としての採否を決定した後、得られた SPECT 像の画質の判定結果を投与量別および撮像時間別に評価することにより、適切な投与量および撮像方法について客観的に評価した。

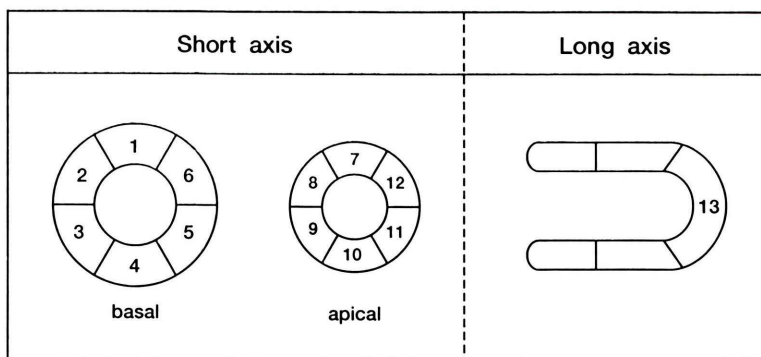


Fig. 2 Diagram of left ventricular myocardial segments.

(1) 画像の評価

各施設より提出された全ての症例の SPECT 像 (安静および運動負荷それぞれの前期像と後期像) を、2 名ずつ 2 組の判定委員が分担して評価した。画質および集積所見等について各組 2 名の判定委員が討議して評価を行った。画像の評価に際しては、各症例の背景 (疾患名、投与量、撮像時間等) の情報は伏せて行った。

まず各画像を無作為に提示し、その画質について、「1. Excellent」「2. Good」「3. Fair」「4. Poor」「5. Equivocal」の 5 段階で判定した。引き続きそれぞれの短軸断層像の心基部付近と心尖部付近のスライスの各 6 領域、さらに長軸面垂直断層像の心尖部 1 領域の計 13 領域 (Fig. 2) について放射能集積の程度と範囲を決定した。集積所見は各領域ごとに次の 1~4 の基準により視覚的に判定した。さらに、安静像および運動負荷像の集積程度の違いを観察してその変化を次の a~f の基準で判定し、fill-in の有無とその程度を検討した。さらに前期像と後期像についても同様に fill-in の有無・程度を判定した。

○集積所見

1. 正常
2. 集積低下
3. 欠損
4. 判定不能

○集積の変化

- a. 完全 fill-in
- b. 不完全 fill-in
- c. 部分 fill-in
- d. 逆 fill-in
- e. 判定不能

また、各投与後の前期像および後期像について

その画質の優劣を撮像時期の情報なしで比較し、その結果を「前期像>後期像 (前期像の方が優れている)」「前期像=後期像 (同等)」「前期像<後期像 (後期像の方が優れている)」の 3 段階で判定し、その集積結果を撮像開始時間の適否判定の参考とした。

同一症例で ^{201}Tl 像が得られているものは運動負荷像、再分布像について解析した。

(2) 安全性の検討

自覚症状の変化または臨床検査値の異常変動 (増悪) が認められた症例については、患者の背景、治療薬剤、他の検査所見等の情報を参考に本剤との関連性について検討した。

8. 判定結果の集計および解析

(1) 至適投与量および撮像開始時間の評価

判定委員会における画質の判定結果を投与量 (D) の範囲別に 5 群 ($D < 280 \text{ MBq}$, $280 \leq D < 370 \text{ MBq}$, $370 \leq D < 555$, $555 \leq D < 740 \text{ MBq}$, $D \geq 740 \text{ MBq}$) で集計、解析した。また、撮像開始時間については前期・後期の 2 群で集計して比較し、各担当医師による判定の集計結果も参考にして適切な撮像開始時間を検討した。

(2) 有効性の評価

各施設の担当医師による判定結果を集計し、「きわめて有効」、「かなり有効」の判定を有効例とした。また、判定結果を投与間隔による 2 群 (A 法と B 法)、検査手順による 2 群 (安静→負荷群および負荷→安静群) に分けて集計・比較し有効性

の差異につき検討した。

(3) 画像の解析

判定委員会および各施設の担当医師による全ての画像のセグメントごとの評価結果を集計し、その一致率を算出検討した。同一症例で ^{201}Tl 像が得られた症例ではその評価結果との比較も行い、一致率を算出した。さらに異常検出率について、 ^{201}Tl との比較も行った。各画像について、集積の低下あるいは欠損が1セグメント以上認められた場合を異常検出とした。

以上の各データの比較は、Kruskal-Wallis の順位和検定を用いて行い、有意水準は5%以下とした。

III. 結 果

1. 試験手順および対象例数

本試験に参加した12施設で実施された計52症例のうち、51例に対してそれぞれ2回の投与（安静時および運動負荷時）が行われた。内訳はA法30例、B法21例で、投与の手順は安静→運動負荷が14例（A法）と9例（B法）、運動負荷→安静が16例（A法）と12例（B法）であった。また、1例は患者の状態から運動負荷をかけることが不適当と判断されたため、安静試験のみ行った。したがって、安全性以外の評価については、2回の投与を行った51例を対象とした。

2. 安全性の評価

(1) 自他覚症状・身体所見

本剤の投与後に自他覚症状として動悸の訴えが1例報告されたが、程度は軽微で特に何の処置の必要もなく、まもなく自然回復しており临床上問題は無いと判定された。この症例の2回目の投与では異常は認められず、担当医師により本剤との関連性はないらしいと判定された。

身体所見で異常のみられたものは2例で、内容は徐脈と血圧の上昇であった。徐脈のみられた1例は抗不整脈薬投与によるもので、血圧上昇傾向を示した1例は降圧剤の服用中止が原因と考えられ、いずれも本剤との関連性はないらしいと判定された。

投与前後に臨床検査の測定値に何らかの変動がみられた症例があったが、本剤投与以外の理由（合併症、冠動脈造影等他検査の影響、投与前の異常値が正常値に変動等）が明らかであり、いずれも本剤との関連性はないらしいと判定された。

これら異常所見のみられた症例については判定委員会でも検討を行ったが、本剤との因果関係は否定され、安全性については問題ないことが確認された。

以上の結果、調査を行ったいずれの項目でも本剤との関連性を示唆する異常所見は認められず、評価の対象とした全例について、副作用はなく、临床上問題ないと判定された。

3. 投与量および撮像時間の検討

(1) 至適投与量の検討

A法の2回の投与（60件）と、B法の初回投与（21件）の計81件のデータを評価対象として、画質と投与量の関係を検討した（B法の2回目の投与後の画像には1回目の投与による影響が考えられるため至適投与量の検討対象から除外した）。1回の投与量の幅は185～851 MBqで、64件（79%）が370～740 MBqの範囲にあった。

各投与量群別に集計した結果、全て Excellent あるいは Good の画像が得られた。投与量を5段階に分類して比較した結果 $185 \text{ MBq} \leq D < 740 \text{ MBq}$ の範囲では画質に有意差は認められなかったが、 $185 \leq D < 370 \text{ MBq}$ に比べて 740 MBq 以上の投与量では有意に良好であった。

以上の結果を、各症例に対する担当医師の投与量の適否についての判定結果も参考にして検討し、1回の投与量としては 185 MBq 以上で十分良質な画像が得られることが示された。ただし、検査時間を短縮して患者の負担を軽減する必要がある場合は、 370 MBq 以上の投与が望ましく、1日2回投与する場合、患者に無益な被曝を与えないためにも、1回の投与量は 740 MBq を超えないことが望ましいと判断した。

(2) 投与後撮像開始時間の検討

A法、B法とも投与後10～60分の前期および90～210分の後期に撮像したシンチグラムおのお

Table 2 Evaluation of clinical efficacy (n=51)

Judgment	No. of cases	Reason of the judgment of efficacy	No. of cases
Quite effective	16	for localization of legion	37
Effective	29	for exclusion of pathology	7
Fairly effective	6	for decision of operative and therapeutic indication	3
Ineffective	0	for assessment of tissue viability	11
Equivocal	0	for assessment of therapeutic effect	1

Table 3 Evaluation of clinical efficacy
Comparison of different administration protocol

Judgement	Protocol A	Protocol B
Quite effective	9	7
Effective	18	11
Fairly effective	3	3
Ineffective	0	0
Equivocal	0	0
Total	30	21

protocol A: two injections on the different day
protocol B: two injections on the same day

Comparison of different study procedures; n=21

Judgment	Study 1	Study 2
Quite effective	4	3
Effective	4	7
Fairly effective	1	2
Ineffective	0	0
Equivocal	0	0
Total	9	12

study 1: rest → exercise

study 2: exercise → rest

の102枚について、判定委員会の画質の判定結果を集計したところ、全て Excellent あるいは Good の画像が得られ、また、前期像と後期像で有意差はみられなかった。画質の優劣の判定結果では54件(52.9%)で同等、42件(41.2%)で後期像の方がよい、6件(5.9%)で前期像の方がよいと判定された。

次に各施設での前期像と後期像の画質および診断能の比較では評価の対象とした51例のうち、画質で27例、診断能で33例が同等と判定された。画質では後期像の方が若干よい傾向がみられたが、診断能では両者に有意差はなかった。

また、前期像と後期像で集積の変化について検討したところ、102組のうち93組(91.2%)では両

者の所見に変化はなかった。残り9組では、一部領域で集積低下の程度に若干差がみられたが、一定の傾向はなかった。

以上の判定を検討した結果、投与後90～210分の後期像でよりよい画質の像が得られる傾向が示唆されたが、10～60分の前期像でも十分良好な画像が得られ、診断に供し得ることが明らかとなった。

4. 有効性の評価

各施設の有効性の判定結果を Table 2 左に示す。「きわめて有効」あるいは「かなり有効」と判定されたのは45例(88.2%)で「やや有効」は6例(11.8%)であり、「無効」あるいは「判定不能」と判定された症例はなかった。

有効と判定した理由(複数回答のため合計回答数59件)は、Table 2 右に示すように、「病変の局在診断に有効」が37件(62.7%)と最も多く、その他「Viabilityの判定に有効」、「病変の除外診断に有効」、「手術適応、治療方針決定に有効」等であり、全例で臨床上有用な情報が得られた。

また、投与間隔別に A 法30例と B 法21例について、さらに B 法の21例での検査手順(安静→負荷、負荷→安静)の差異による有効性を比較したところ(Table 3)、両者に有意の差は認められなかった。したがって、安静試験と運動負荷試験は、同じ日に引き続いて実施しても、日を変えて実施しても、また、どちらの順序で実施しても本剤による心筋血流シンチグラフィは臨床上有効であると考えられた。

5. 有用性の評価

評価対象の51例に対し、臨床使用上の安全性および心筋血流シンチグラフィ剤としての有効性から本剤の有用性を総合的に判定した結果、「きわ

Table 4 Agreement of the evaluation between investigators and committee: segmental analysis

		<u>Exercise image</u>			
		<u>Evaluation by committee</u>			
		1	2	3	<u>Scoring system</u>
<u>Evaluation by investigators</u>	1	429	40	7	1 : normal
	2	51	55	17	2 : reduced
	3	15	19	30	3 : defect

Complete agreement 514/663 (77.5 %)

Partial agreement 550/663 (83.0 %)

Table 5 Comparison of PPN1011 with ²⁰¹Tl imaging: segmental analysis

		<u>Rest image</u>			<u>Exercise image</u>			
		<u>PPN1011</u>						
		1	2	3	1	2	3	<u>Scoring system</u>
<u>²⁰¹Tl</u>	1	279	16	1	257	16	1	1 : normal
	2	51	45	8	42	41	8	2 : reduced
	3	14	15	13	27	20	30	3 : defect

Complete agreement : 337/442 (76.2 %)

Partial agreement : 360/442 (81.4 %)

328/442 (74.2 %)

356/442 (84.4 %)

めて有用」15例(29.4%),「かなり有用」28例(54.9%),「やや有用」8例(15.7%)であり,84.3%で有用であると判定された。

6. 画像の判定結果

(1) 判定委員会と担当医の判定の比較

有効性の評価対象51例の運動負荷 SPECT 像について判定委員会と担当医のセグメントごとの判定結果と両者の一致率を Table 4 に示す。判定委員会では被験者の性別,年齢,疾患名や他検査所見等の参考データを全て伏せて評価したが,各担当医師による評価結果とは約 78% の良好な一致率を示した。読影の基準が異なることを考慮し,

一段階以内の判定差を一致とする部分一致率を算出したところ,83%と高い一致率が得られた。

(2) ²⁰¹Tl シンチグラフィとの比較

本剤の運動負荷像および安静像と,同一症例の²⁰¹Tl 運動負荷像および再分布像についてセグメントごとの判定結果を比較した (Table 5)。判定委員会では被験者の背景や他の検査所見等の情報は与えられていないにもかかわらず約 74~76% の完全一致率を示した。

(3) 異常検出率

判定委員会における本剤の判定結果での異常検出率は,心筋梗塞 24 例で 91.7%,狭心症 17 例で

Table 6 Comparison of positive ratio

	1) Comparison with committee and investigators		2) Comparison with PPN1011 and ²⁰¹ Tl	
	Committee	Investigators	PPN1011	²⁰¹ Tl
MI	22/24 (91.7%)	23/24 (95.8%)	17/18 (94.4%)	17/18 (94.4%)
AP	14/17 (82.4%)	14/17 (82.4%)	10/11 (90.9%)	11/11 (100%)
MI+EAP	6/6 (100%)	6/6 (100%)	4/4 (100%)	4/4 (100%)
Others*	3/4 (75%)	3/4 (75%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)
Total	45/51 (88.2%)	46/51 (90.2%)	32/34 (94.1%)	33/34 (97.1%)

MI: Myocardial infarction, AP: Angina pectoris

*: Cardiomyopathy, Asymptomatic ischemia, Impending infarction

82.4%, 梗塞+狭心症 6 例では 100%, その他 4 例では 75% であった。この結果は各施設の担当医の異常検出率とよく一致した (Table 6 左)。

²⁰¹Tl 像が得られた 34 例では心筋梗塞は本剤, ²⁰¹Tl とも 94.4% の検出率であり, 狭心症では本剤の 90.9% に対し ²⁰¹Tl で 100% で, 全体としての異常検出率は本剤 94.1%, ²⁰¹Tl 97.1% であった (Table 6 右)。

7. 症例報告

今回の治験で異常所見を示した典型的な症例と SPECT 像を提示する。

(1) A 法における狭心症の症例 (Fig. 3)

症例 1: 65 歳 男性 狭心症

安静時胸痛にて入院。冠動脈造影にて左前下行枝 #6 90%, #7 90% の狭窄を示した。

本剤による安静 SPECT 像で著明な欠損は認められないのに対し, 運動負荷像で心尖部を中心に明瞭な欠損が認められ, 前期像, 後期像ともほぼ同様であった。本剤による上記所見は運動負荷 ²⁰¹Tl SPECT の遅延像と早期像とそれぞれよく一致した。

以上, 本症例では ²⁰¹Tl と同様に, 運動負荷像で示された欠損部位が安静像で正常化する典型的な所見が示され, 狭心症の評価に有効と考えられた。

(2) A 法における心筋梗塞の症例 (Fig. 4)

症例 2: 63 歳 男性 陈旧性心筋梗塞

労作時胸痛により来院, 冠動脈造影 (CAG) にて左前下行枝 #7 100% 狭窄, 左回旋枝 #13 90%

狭窄が認められた。左室駆出率は 62% であった。

本剤による運動負荷 SPECT 像で前壁, 中隔, 心尖部に欠損を認め, 前期像と後期像で差は認められなかった。このうち心尖部から前壁にかけては安静時に fill-in が認められた。一方運動負荷 ²⁰¹Tl SPECT 早期像で前壁, 中隔, 心尖部に欠損を認め遅延像で変化はみられず再分布現象なしと判定された。両薬剤で負荷, 安静の集積所見に差のない前壁上部に比し前壁下部から心尖部では安静時に病変の描出に違いがみられた。

(3) B 法における狭心症の症例 (Fig. 5)

症例 3: 74 歳 男性 狭心症

運動時前胸部痛にて入院し, CAG で左前下行枝 #6 75% 狭窄, 左回旋枝 #11 90%, #12 75% 狭窄が認められた。

本剤による運動負荷 SPECT 像で前壁および後側壁に明瞭な欠損を認めるが, 安静像で欠損が不明瞭となり fill-in (+) と判定された。

(4) B 法における心筋梗塞の症例 (Fig. 6)

症例 4: 72 歳 男性 心筋梗塞

胸痛発作で入院し心筋梗塞と診断された。CAG にて右冠動脈 #3 に 99% 狭窄が認められた。運動負荷試験後約 3 時間で安静試験を実施した。

負荷像における下後壁部欠損は安静時にも fill-in はほとんどみられず梗塞部に viability のないことが示唆された。

(5) 心機能評価の例 (Fig. 7)

投与時に多結晶型ガンマカメラ (SIM400) を用いファーストパス法で心機能測定を実施した後,

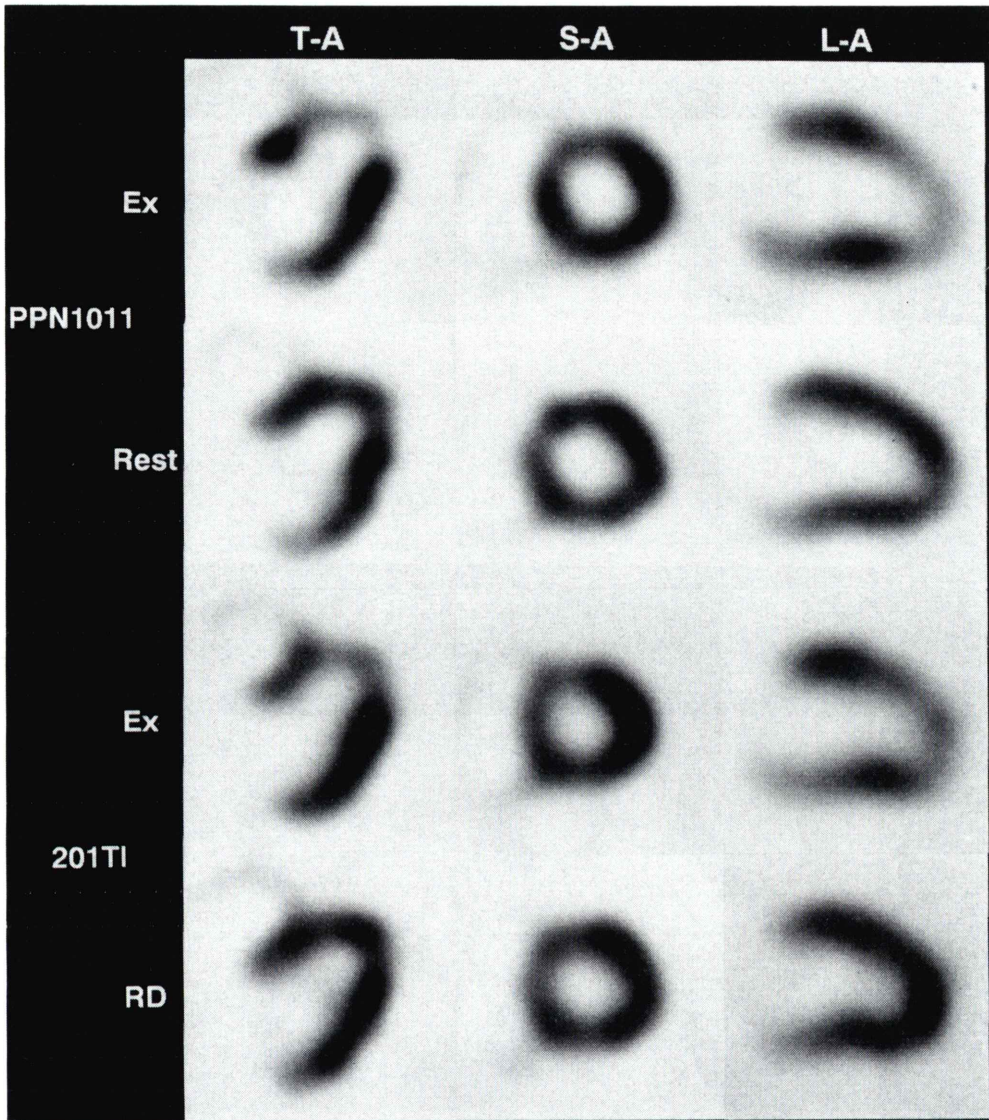


Fig. 3 ^{99m}Tc -PPN1011 and ^{201}Tl SPECT images in a patient with apical angina pectoris (method A).

SPECT 撮像を行い、心機能と心筋血流を同時に評価した症例を示す。

症例：42歳 男性 狭心症

胸痛にて入院し、CAGで左前下行枝 #6 90% 狭窄を認めた。輪郭画像にて心尖部を中心に壁運動の低下がみられ、左室容積曲線より求めた安静時の左室駆出率 (LVEF) は 63.4% で、運動負荷

時には拡張期左室容積の増加と収縮期左室容積の減少はみられず LVEF は 41.6% と低下した。運動負荷 SPECT 像では心尖部から前壁中隔にかけて著明な欠損がみられ、安静像では欠損は消失していた。 ^{201}Tl SPECT 像と比べると下後壁部の放射能集積減少の少ない鮮明な画像が得られた。

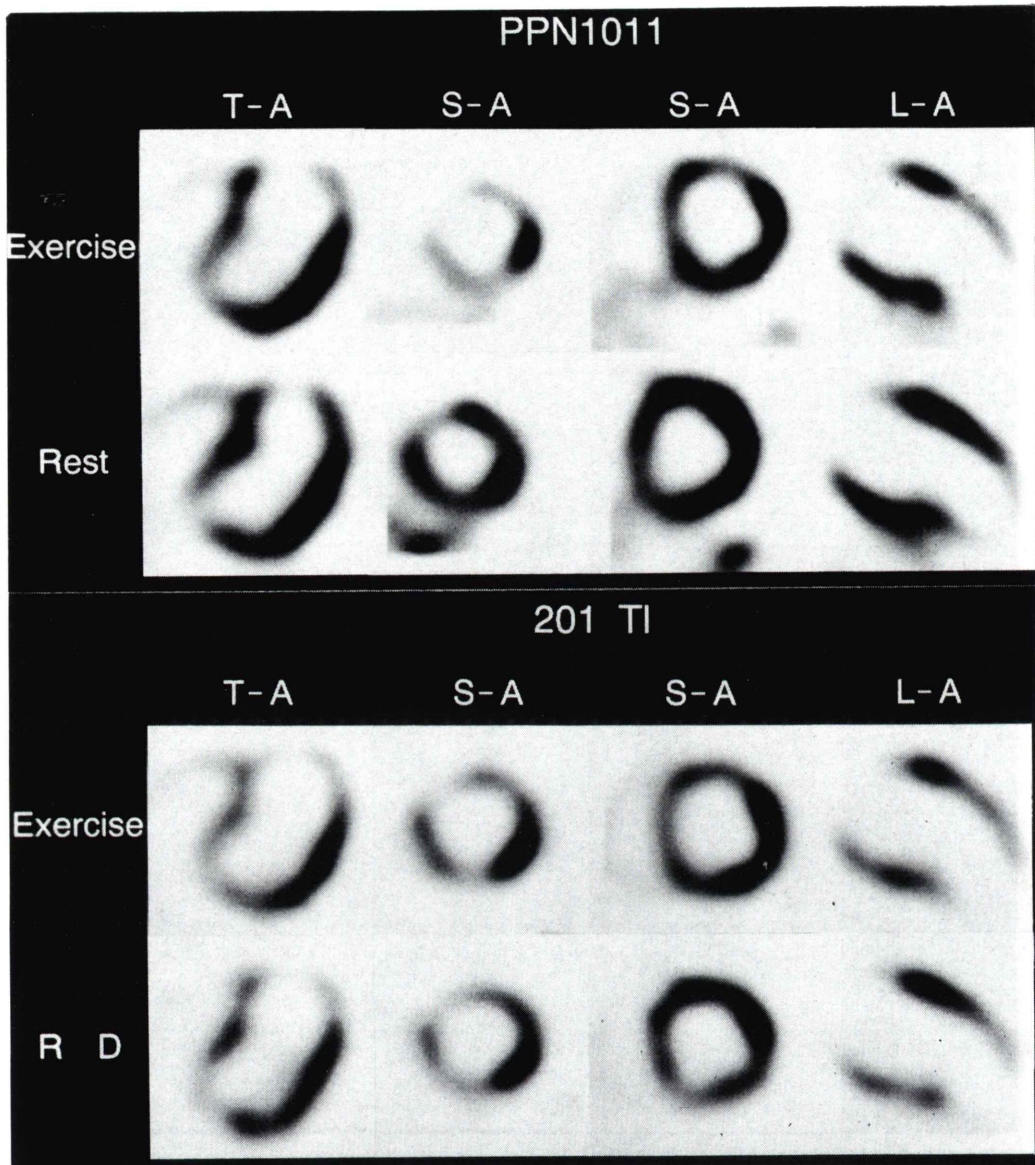


Fig. 4 Comparison of ^{99m}Tc -PPN1011 and ^{201}Tl SPECT images in a patient with myocardial infarction (method A).

IV. 考 察

心筋血流分布を反映する放射性トレーサとして従来、 $^{131}\text{CsCl}$, ^{43}KCl , $^{201}\text{TlCl}$ が使用されてきた¹²⁾。特に過去20年間にわたり $^{201}\text{TlCl}$ による心筋血流シンチグラフィが虚血性心疾患診療に果た

してきた役割は大きい。一方、物理的性質、緊急時入手の制限、サイクロトロンで作られるため高価であるなど ^{201}Tl の欠点も早くから認識され、物理的性質がシンチカメラによるイメージングに適し、大量投与可能な ^{99m}Tc 標識心筋シンチグラフィ用薬剤の開発研究が長年にわたり進められて

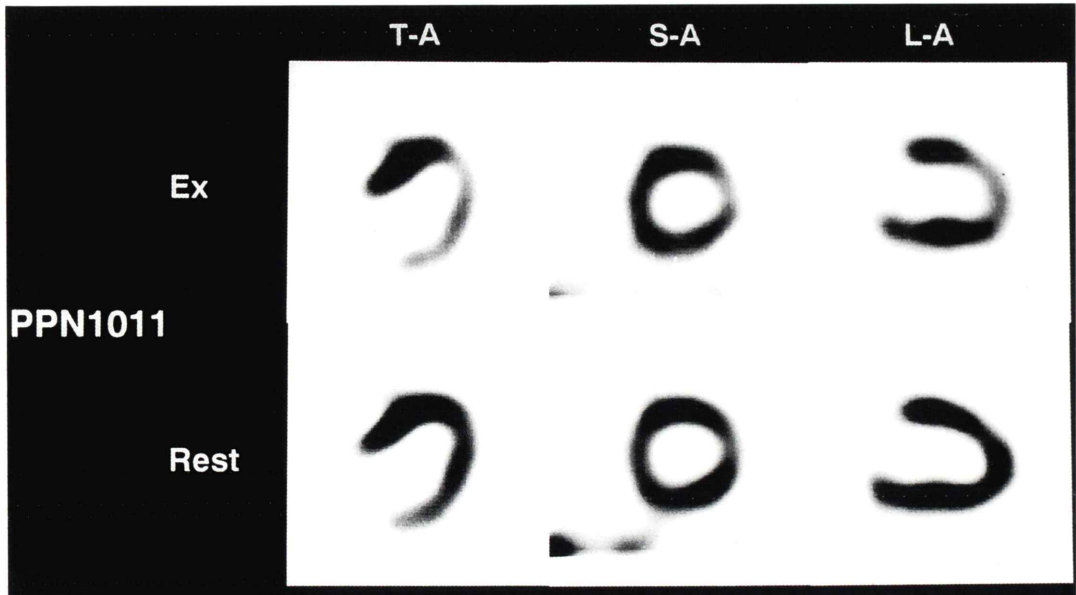


Fig. 5 ^{99m}Tc -PPN1011 images at exercise and rest in a patient with angina pectoris (method B).



Fig. 6 ^{99m}Tc -PPN1011 images at exercise and rest in a patient with myocardial infarction (method B).

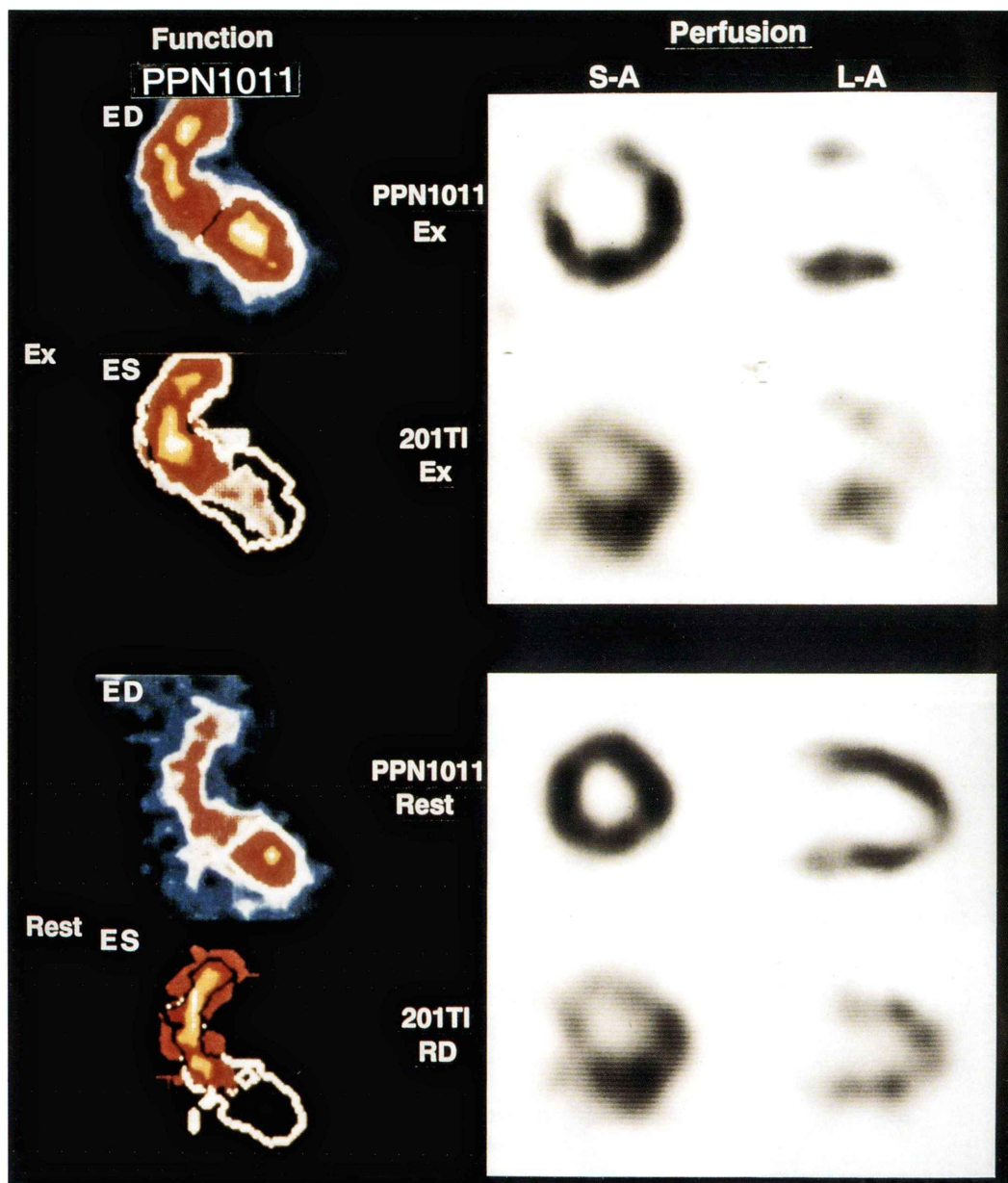


Fig. 7 ^{99m}Tc -PPN1011 first-pass and SPECT images at exercise and rest in a patient with angina pectoris (method A).

Table 7 Imaging properties of ^{201}Tl , ^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc -Teboroxime

	^{201}Tl	^{99m}Tc -MIBI	^{99m}Tc -Teboroxime
Preparation	No preparation	100°C, 10 min Cooling, 15 min	100°C, 15 min Cooling, 15 min
Begin imaging	5 min	1 h	1 min
Complete exercise-rest study (h)	3-4	3-4	1.5
Myocardial counts	Adequate	High	Transiently high
SPECT imaging	Good	Excellent	Possible (quickly)
Gated SPECT	No	Yes	No
First pass	No	Yes	Yes
Redistribution	Yes	Minimal	Undetectable

きた^{13,14)}。

^{99m}Tc 標識心筋血流シンチグラフィ用薬剤としては、 ^{99m}Tc -MIBI と ^{99m}Tc -teboroxime が 1990 年末に米国 FDA の認可を得て商品化され、わが国でも第 III 相臨床試験がすでに終了した¹⁻⁷⁾。MIBI, Teboroxime による心筋血流シンチグラフィ実施に当たったの特徴を ^{201}Tl との比較でまとめると Table 7 のようになる。

第 3 の ^{99m}Tc 標識心筋血流イメージング用薬剤として開発された本剤は V 価の ^{99m}Tc 化合物であり、第 I 相臨床試験で明らかなおり¹¹⁾、静注後速やかに心筋に摂取され、心筋内に長時間留まるとともに、肝、肺からの消失が早いことが特徴である。すなわち MIBI と似た放射性薬剤といえることができる。MIBI と比較して本剤に特徴的な点は第 1 に標識操作で加熱、冷却を必要とせず、 ^{99m}Tc パーテクネートと混合後室温で 15 分放置するきわめて簡便な標識法であり、第 2 に心筋への集積が MIBI 以上に速やかで、かつ、肝、肺からのクリアランスが早いこと MIBI よりもやや早目に検査を開始できることがあげられる。第 I 相臨床試験で投与 10 分後でも比較的良好な心筋血流像が得られたが、今回の検討では 30~60 分に得た前期像と 90~180 分に撮像した後期像で画質に優劣のないことが確認された^{15,16)}。このことは急性心筋梗塞の診断において僅かながら MIBI より有利な点といえる。

今回の検討では、本剤に起因すると思われる異常は自覚症状、身体所見、各種臨床検査ともに認められず、本剤の安全性には問題がないことが

示された。欧米でもすでに心疾患患者に対する第 II 相臨床試験が終了しているが、問題となる副作用は報告されていない¹⁷⁻²⁰⁾。したがって、さらに多数の患者による臨床試験を行うに際し問題ないと考えられた。

判定委員会での画質の評価から至適投与量は 1 回の投与量として 185 MBq 以上で全て Good²⁾ 以上の良好な画像が得られた。患者に対する被曝を考慮した場合、撮像可能な範囲で、できる限り投与量を少なくすることが望ましいが、収集時間等を短縮して患者の負担を軽減することも考えれば、370~740 MBq が最適であると考えられた。また、投与後比較的早期より撮像を開始する場合は 185~370 MBq でも十分良質な画像が得られた。

本剤は MIBI 同様、再分布現象がほとんどないので、安静時と負荷時検査を実施するには 2 回投与する必要がある。今回の検討結果では安静試験と運動負荷試験を同日約 3 時間の間隔で行っても 1 日以上の間隔をおいて行っても、また、安静試験と運動負荷試験のいずれを先に行っても、その画像および診断上の有効性に有意な差はみられなかった。

MIBI を用いて Taillefer ら²¹⁻²³⁾ は 1 日で負荷試験と安静試験が可能であることを示した。負荷→安静か安静→負荷かについても検討がなされている。負荷試験で異常がなければ安静試験は行わないで済ませる点は前者の利点である。しかし、1 回目の注射は少量で実施するので診断に重要な負荷イメージが十分良質とならず心電図ゲート法による

心プールシンチグラフィにも不利であるとの評価もある²⁴⁾。この問題はさらに症例を集めて検討する必要がある。

本剤と ^{201}Tl の画像所見のセグメントごとの解析で約 77% の完全一致をみたことは患者情報を伏せた画像のみの判定であることと本剤と ^{201}Tl の画像は別々の日に評価された背景を考慮すれば本剤による心筋 SPECT の診断能が十分 ^{201}Tl に匹敵することを示している。ただし、今回の検討では CAG 施行例が比較的少なく、両者の比較はできなかった。また、 ^{201}Tl シンチグラムと判定が異なる症例についても興味をもたれるが、その詳細な検討は今後の課題としたい。

V. まとめ

国内12施設において心疾患患者52例を対象に、本剤を安静時および運動負荷時の2回投与して試験を行い、安全性および心筋血流シンチグラフィ剤としての有効性について検討した結果、以下の知見を得た。

(1) いずれの症例でも、投与前後の自覚症状、身体所見および臨床検査値には本剤に起因すると思われる異常は認められず、臨床上の安全性に問題のないことが確認された。

(2) 投与後約10分～3時間での撮像開始が可能で、さらに1回あたり185 MBq以上の投与量で良好な心筋血流像が得られた。検査時間の短縮と患者に対する被曝の両方を考慮し、本剤の投与量は185～740 MBq、最適投与量は370～740 MBqの範囲に設定した。

(3) 投与間隔あるいは検査手順にかかわらず、全てで良好な心筋血流像が得られ、また、その有効性に有意な差はみられず、本試験で行ったいずれの方法でも十分診断に有効な情報が得られた。

(4) 同一症例で得られた ^{201}Tl シンチグラムとほぼ同様の所見が得られ、各種心疾患の診断に有効で、本剤の画像はほとんどが ^{201}Tl より鮮明であった。

以上、本剤による心筋シンチグラフィの心疾患診断上の有用性が示されたことから、さらに多数

の心疾患患者を対象とした臨床試験で詳細に有用性を検討する必要があると判断された。

文 献

- 久保敦司, 中村佳代子, 三宮敏和, 清水正三, 橋本省三, 岩永史郎: $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ の第 I 相臨床試験. 核医学 28: 1133-1142, 1991
- 鳥塚莞爾, 久保敦司, 西村恒彦, 玉木長良: $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ の臨床的有用性の評価——第 III 相施設協同試験——. 核医学 28: 1447-1462, 1991
- 大嶽 達, 渡辺俊明, 小坂 昇, 百瀬敏光, 西川潤一, 佐々木康人, 他: $^{99\text{m}}\text{Tc-SQ30217}$ 心筋イメージングの臨床応用. 核医学 28: 71-82, 1991
- 中嶋憲一, 滝 淳一, 分校久志, 谷口 充, 秀毛範至, 久慈一英: $^{99\text{m}}\text{Tc Teboroxime SPECT}$ による心筋血流評価とそのクリアランス. 核医学 29: 485-493, 1992
- 汲田伸一郎, 西村恒彦, 植原敏勇, 下永田剛: $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ を用いた心機能評価——GATED PLANAR IMAGE による検討——. 核医学 28: 591-597, 1991
- 久慈一英, 中嶋憲一, 滝 淳一, 谷口 充, 分校久志, 利波紀久: $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ と $^{99\text{m}}\text{Tc-Teboroxime}$ の心筋 SPECT 画像上の特徴. 核医学 29: 183-191, 1992
- 高橋範雄, 玉木長良, 大谷 弘, 進藤 真, 河本雅秀, 米倉義晴: 虚血性心疾患に対する $^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ の診断能の評価—— ^{201}Tl との比較検討——. 核医学 28: 1021-1027, 1991
- Nishiyama H, Deutsch E, Adolph RJ, Sodd VJ, Libson K, Saenger EL, et al: Basal Kinetic Studies of Tc-99m DMPE as a Myocardial Imaging Agent in the Dog. J Nucl Med 23: 1093-1101, 1982
- Kelly JD, Higley B, Arche CM, Latham IA, Webbon P, Edwards PG, et al: New Functional Diphosphine Complexes of Tc-99m for Myocardial Perfusion Imaging. J Nucl Med 30: 773, 1989 (Abstract)
- Lahiri A, Higley B, Crawley JCW, Chiu KW, Edwards B, Smith T, et al: Novel Functionalized Diphosphine Complexes of Tc-99m for Myocardial Imaging in man. J Nucl Med 30: 818, 1989 (Abstract)
- 久保敦司, 中村佳代子, 橋本 順, 三宮敏和, 岩永史郎, 橋本省三: 新しい心筋イメージング剤 $^{99\text{m}}\text{Tc-PPN1011}$ の第 I 相臨床試験. 核医学 29: 1165-1176, 1992
- 佐々木康人, 館野 円, 岡部昭文: 心筋シンチグラフィ 山村雄一, 吉利和監修, 最新内科学大系 29 循環器疾患 I 循環器能検査法, 東京, 中山書店, 1990, pp. 226-235
- 佐々木康人, 大嶽 達, 館野 円: 核医学による心筋イメージングの現況. 各種放射性医薬品の現況と

その評価. 映像情報 **22**: 1290-1294, 1990

- 14) Nunn AD: Radiopharmaceuticals for imaging myocardial perfusion. *Seminars in Nucl Med* **10**: 110-118, 1990
- 15) Braat SH, Lahiri A, Itti R, Rigo P: Comparison of defect size 5 and 240 mins after injection of tetrofosmin at peak exercise. *J Nucl Med* **33**: 874, 1992 (Abstract)
- 16) Sridhara BS, Braat S, Itti R, Rigo P, Cload P, Lahiri A: Early and Late Myocardial Imaging with a new Technetium-99m Diphosphine (PPN1011) in Coronary Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* **19**: 202A, 1992 (Abstract)
- 17) Leclercq B, Larock MP, Braat S, Lahiri A, Itti R, Rigo P: CLINICAL EFFICACY OF TETROFOSMIN, A NEW TC-LABELLED MYOCARDIAL IMAGING AGENT. *J Nucl Med* **33**: 874, 1992 (Abstract)
- 18) Jain D, Mattera JA, Sinuss A, McMahon M, Zaret BL, Wackers Th FJ, et al: Biokinetics of Tc-99m-TETROFOSMIN, A NEW MYOCARDIAL IMAGING AGENT: IMPLICATIONS FOR ONE DAY IMAGING PROTOCOL. *J Nucl Med* **33**: 874, 1992 (Abstract)
- 19) Rigo P, Braat S, Itti R, Larock MP, Bontemps L, Sridhara BS, et al: Myocardial Imaging with Technetium 99m P53, Comparison with Thallium in Suspected Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* **19**: 202A, 1992 (Abstract)
- 20) Sridhara BS, Itti R, Braat S, Rigo P, Cload P, Raval U, et al: Myocardial Imaging Characteristics of Technetium-99m Tetrofosmin for Evaluation of Coronary Heart Disease. *J Nucl Med* **33**: 875, 1992 (Abstract)
- 21) Taillefer R: Technetium-99m sestamibi myocardial imaging: Same-day rest-stress studies and dipyridamole. *Am J Cardiol* **66**: 80E-84E, 1990
- 22) Taillefer R, Laflamme L, Dupras G, Picard M, Phaneuf DC, Léveillé J, et al: Myocardial perfusion imaging with ^{99m}Tc -methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI): Comparison of short and long time intervals between rest and stress injection. *Eur J Nucl Med* **13**: 515-522, 1988
- 23) Buell U, Dupont F, Uebis R, Kaiser HJ, Kleinhans E, Reske SN, et al: ^{99m}Tc -methoxy-isobutyl-isonitrile SPECT to evaluate a perfusion index from regional myocardial uptake after exercise and at rest: Results of a four-hour protocol in patients with coronary heart disease and in controls. *Nucl Med Commun* **11**: 77-94, 1990
- 24) Taillefer R, Gagnon A, Laflamme L, Grégoire J, Léveillé J, Phaneuf DC: Same day injections of Tc-99m methoxy isobutyl isonitrile (hexamibi) for myocardial tomographic imaging: Comparison between rest-stress and stress-rest injection sequence. *Eur J Nucl Med* **15**: 113-117, 1989

Summary

Evaluation of the Safety and Clinical Usefulness of a New Myocardial Imaging Agent, ^{99m}Tc -PPN1011 —Multicenter Phase II Clinical Trial Report—

Yasuhito SASAKI*, Tsunehiko NISHIMURA**, Atsushi KUBO***,
Junichi NISHIKAWA*, Hisashi BUNKO****, Nagara TAMAKI*****
and Tohru OHTAKE*

**Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo*

***Department of Tracer Analysis, School of Medicine, Osaka University*

****Department of Radiology, School of Medicine, Keio University*

*****Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Kanazawa University*

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

A new myocardial perfusion imaging agent, ^{99m}Tc -1,2-bis[bis(2-ethoxyethyl phosphino)ethane (^{99m}Tc -PPN1011) was administered to 52 patients with various heart diseases each at rest and peak exercise on different days (Method A) and on the same day (Method B). The safety, optimal dosage, imaging procedures and the clinical usefulness were evaluated. No drug related adverse reactions were found. Image quality was considered adequate for diagnosis with as little as 185 MBq per injection, though the optimal dose range was 370–740 MBq. SPECT images were obtainable as early as 10 min, also until 3 hours after injection. There

were no significant differences in clinical efficacy between method A and B, as well as sequential tests at rest and exercise. ^{99m}Tc -PPN1011 and ^{201}Tl images in the same patient were compared segment by segment. Image quality of ^{99m}Tc -PPN1011 was significantly superior to that of ^{201}Tl . Analysis of images indicated that both agent were similar in diagnostic efficacy. It was concluded that ^{99m}Tc -PPN1011 is useful for myocardial perfusion imaging.

Key words: Myocardial perfusion, ^{99m}Tc -PPN1011, Phase II Clinical Trial, ^{201}Tl .