

## 《原 著》

# 心・血管系イメージング用新放射性医薬品テクネチウムヒト 血清アルブミン D ( $^{99m}\text{Tc}$ ) 注射液の臨床的有用性の評価 —多施設による検討—

鳥塚 莞爾 <sup>1,*</sup>	玉木 長良 <sup>2, **, †</sup>	米倉 義晴 <sup>2, **</sup>	西澤 貞彦 <sup>2</sup>
佐々木康人 <sup>3, **</sup>	井上登美夫 <sup>3</sup>	飯尾 正宏 <sup>4</sup>	大嶽 達 <sup>4</sup>
久保 敦司 <sup>5</sup>	塚谷 泰司 <sup>5</sup>	日下部きよ子 <sup>6</sup>	牧 正子 <sup>6</sup>
森下 健 <sup>7</sup>	河村 康明 <sup>7</sup>	石井 勝己 <sup>8</sup>	坂井 文彦 <sup>8</sup>
松田 博史 <sup>9</sup>	関 宏恭 <sup>9</sup>	石井 靖 <sup>10</sup>	中島 鉄夫 <sup>10</sup>
鈴木 煉康 <sup>11</sup>	山崎 俊江 <sup>11</sup>	杉原 洋樹 <sup>12, **</sup>	中川 雅夫 <sup>12</sup>
越智 宏暢 <sup>13, **</sup>	広田 一仁 <sup>13</sup>	浜田 辰巳 <sup>14</sup>	馬淵 順久 <sup>14</sup>
西村 恒彦 <sup>15, **</sup>	林田 孝平 <sup>15</sup>	成田 充啓 <sup>16, **</sup>	宇佐美暢久 <sup>16</sup>
國重 宏 <sup>17</sup>	片平 敏雄 <sup>17</sup>	福地 稔 <sup>18, **</sup>	石村 順治 <sup>18</sup>
池窪 勝治 <sup>19</sup>	日野 恵 <sup>19</sup>	大塚 信昭 <sup>20</sup>	森田 陸司 <sup>20</sup>
山田 雅文 <sup>21</sup>	濱本 研 <sup>21</sup>		

**要旨** 新しい血液プールイメージング剤であるテクネチウムヒト血清アルブミン D ( $^{99m}\text{Tc}$ ) 注射液の心疾患、大血管病変、末梢循環障害および脳疾患における臨床的有用性について、多施設による検討を行った。本試験の対象となった417例のうち除外例を除く404例について本剤の有効性を解析した。施設担当医師の判定(担当医判定)による本検査の有病正診率は71% (219/307) であった。読影判定を客観的に行うために組織された委員会による局在病変の有無に関する判定は、73% (296/403) の例で担当医判定とおおむね一致した。他の血液プールイメージング剤と心プール像の画質を比較すると、本剤の画質は  $^{99m}\text{Tc-HSA}$  キットより優れる傾向がみられ、 $^{99m}\text{Tc-RBC}$  とは同程度であった。本剤を用いた検査の有用性は全体の99% (400/404) の症例において認められた。本剤は1回の静注で良好な画像と有効な情報が得られ、心・脳・血管系の核医学検査に有用な放射性医薬品であると考えられた。

## I. はじめに

心 RI アンギオグラフィは、非侵襲的かつ簡便な心機能測定法として汎用され、心疾患を診断す

る上で不可欠なものとなっている。現在、心 RI アンギオグラフィ用製剤として、 $^{99m}\text{Tc}$  標識人血清アルブミン<sup>1)</sup> (以下、 $^{99m}\text{Tc-HSA}$ ) および in vivo 標識法による  $^{99m}\text{Tc}$  標識赤血球<sup>2)</sup> (以下、 $^{99m}\text{Tc}$ -

<sup>1</sup> 福井医科大学 <sup>2</sup> 京都大学核医学科 <sup>3</sup> 群馬大学核医学講座 <sup>4</sup> 東京大学放射線科 <sup>5</sup> 慶應義塾大学放射線科 <sup>6</sup> 東京女子医科大学放射線科 <sup>7</sup> 東邦大学第一内科 <sup>8</sup> 北里大学放射線科・内科 <sup>9</sup> 金沢大学核医学科 <sup>10</sup> 福井医科大学放射線科 <sup>11</sup> 滋賀医科大学放射線科 <sup>12</sup> 京都府立医科大学第二内科 <sup>13</sup> 大阪市立大学第一内科・核医学研究室 <sup>14</sup> 近畿大学放射線科 <sup>15</sup> 国立循環器病センター放射線診療部 <sup>16</sup> 住友病院内科 <sup>17</sup> 松下記念病院第三内科 <sup>18</sup> 兵庫医科大学核医学科 <sup>19</sup> 神戸市立中央市民

病院核医学科 <sup>20</sup> 川崎医科大学核医学科 <sup>21</sup> 愛媛大学放射線科

\* 治験総括医師 \*\* 検討委員会委員

† 論文執筆者

受付：63年6月27日

最終稿受付：63年6月27日

別刷請求先：京都市左京区聖護院川原町54 (〒606)

京都大学医学部核医学科

玉木 長良

RBC) が汎用されている。しかし、<sup>99m</sup>Tc-HSA については放射化学的純度が劣り、また、体内安定性が十分でないため血中保持の点で問題がある<sup>3~7)</sup>。<sup>99m</sup>Tc-RBC については血中保持の点では優れるものの2回の静注を必要とし、また、標識条件・手技および患者側の因子によって標識率の低下を生じる<sup>8~15)</sup>など、両剤については問題点が指摘されている。

テクネチウムヒト血清アルブミンD(<sup>99m</sup>Tc)注射液(以下、本剤)は以上の欠点を克服すべく、<sup>99m</sup>Tc標識に二官能基キレート剤であるDTPAを導入して開発された製剤であり<sup>16)</sup>、動物実験でその優れた体内安定性が示されている<sup>17)</sup>。これらの報告ならびに前臨床試験の成績に基づき、第1相臨床試験が実施され、本剤の安全性と良好な体内動態が示唆された<sup>18)</sup>。次いで、第2相臨床試験が実施され、本剤の高い安全性と優れた体内動態が示されるとともに、心疾患のみならず大血管病変、末梢循環障害および脳疾患の診断にも有効であることが示唆された。

以上の経緯に基づいて、昭和62年6月から5か月間にわたり、全国20機関(Table 1)の共同研究として本剤の第3相臨床試験を行い、心疾患、大血管病変、末梢循環障害、脳疾患などの診断における本剤の有効性および安全性について検討したので報告する。

## II. 対象および方法

### 1. 対象疾患および対象症例の選択

#### (1) 対象疾患

本試験は以下の疾患が疑われた患者を対象とした。

心疾患、大血管病変、末梢循環障害、脳疾患、その他、本剤によるシンチグラフィが有用であると思われる疾患。

#### (2) 対象症例

他の検査で上記疾患が確診または疑診された患者を対象とした。ただし、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、担当医が本試験の対象として好ましくないと判断

Table 1 Institutions collaborating in the trial

Department of Nuclear Medicine, Gunma University
Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo
Department of Radiology, School of Medicine, Keio University
Department of Radiology, Tokyo Women's Medical College
First Department of Internal Medicine, Toho University
Department of Radiology and Department of Internal Medicine, Kitasato University School of Medicine
Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Kanazawa University
Department of Radiology, Fukui Medical School
Department of Radiology, Shiga University of Medical Science
Department of Nuclear Medicine, Kyoto University
Second Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine
Department of First Internal Medicine and Division of Nuclear Medicine, Osaka City University
Department of Radiology, Kinki University
Department of Radiology, National Cardiovascular Center
Department of Internal Medicine, Sumitomo Hospital
Third Department of Internal Medicine, Matsushita Memorial Hospital
Department of Nuclear Medicine, Hyogo College of Medicine
Division of Nuclear Medicine, Kobe City General Hospital
Division of Nuclear Medicine, Kawasaki Medical School
Department of Radiology, Ehime University School of Medicine

した患者は対象から除外することとした。

心疾患においては、本試験実施前後(1か月程度)に<sup>99m</sup>Tc-HSAあるいは<sup>99m</sup>Tc-RBCとの比較を、可能な症例について行うこととした。

### 2. 被験者の同意

本剤の投与に先立って、被験者またはその家族に対して本剤についての十分な説明を行い、文書または口頭で同意を得た。

### 3. 治験薬剤

本剤は、テクネチウム-99mを人血清アルブミン-ジエチレントリアミン五酢酸-テクネチウム

の形で含む水性の注射剤（日本メディフィジックス社製）である。1バイアル中、人血清アルブミンとして 10 mg およびテクネチウム-99m を 20 mCi（検定日時において）含有する。

#### 4. 投与方法

原則として本剤 10~30 mCi を静脈内に投与した。

#### 5. 皮内テスト

本剤の投与が 2 回目以降になる例など、担当医が必要と認めた患者に対しては、本剤の投与に先立って非標識ヒト血清アルブミン D（人血清アルブミンとして 100  $\mu\text{g}$ ）を用いて皮内テストを行った。

#### 6. 撮像方法

原則として本剤投与直後より連続動態画像を、その後平衡時画像を撮像し、必要に応じてデータ収集を行い、各種画像処理を行った。詳細は各施設の日常検査方法に従うこととした。

#### 7. 観察項目および臨床検査値

##### （1）投与前後の調査・観察項目

本剤の投与前に、病歴、合併症、併用薬、アレルギー既往の有無などについて調査した。また、投与前後の被験者の臨床症状の変化を観察した。

##### （2）臨床検査

以下の臨床検査が投与前後（それぞれ 1 週間以内）に行われている場合は、その結果を記録することとした。

###### ●血液学的検査として、

赤血球数、白血球数、白血球分画、血小板数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値。

###### ●血液生化学的検査として、

ブドウ糖、総コレステロール、中性脂肪、総蛋白、アルブミン、尿素窒素、尿酸、クレアチニン、総ビリルビン、直接ビリルビン、GOT、GPT、 $\gamma$ -GTP、LDH、Al-P。

###### ●尿検査（定性）として、

pH、ブドウ糖、蛋白、潜血、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン。

なお、本剤投与後に異常変動を認めた場合には可能な限り追跡調査を行った。

#### 8. 担当医による判定（担当医判定）

##### （1）局在病変の診断

担当医は症例ごとに得られた動態画像、平衡時画像等から局在病変の有無について評価し、以下の基準に従って 4 段階で判定した。

●局在病変あり

●局在病変ありの疑い

●局在病変なしの疑い

●局在病変なし

##### （2）有効性の判定

症例ごとに本剤を用いたシンチグラフィの有効性を以下の基準に従って 4 段階で判定した。

++：きわめて有効（患者にとって他検査では得

難い貴重な情報が容易に得られた）

+：有効（患者にとって被曝や煩雑さなどを考慮に入れてもなおそれを上回る十分有効な情報が得られた）

±：やや有効（患者にとって被曝や煩雑さなどを考慮に入れてもそれを補うだけの情報が得られた）

-：無効（被曝や煩雑さ、その他を考慮に入れるとそれに見合うだけの情報が得られなかった）

また、「やや有効」以上の判定を下した場合は、その理由を以下の項目の中から選択した。

a：機能評価に有効であった

b：初期診断に有効であった

c：治療方針の決定に有効であった

d：経過観察に有効であった

e：診断のための情報が追加された

##### （3）安全性の判定

本剤投与前後の被験者の臨床症状の変化、臨床検査値の変動などから、本剤の安全性を以下の基準に従って判定した。

++：安全

±：安全とはいえない

-：安全でない

##### （4）有用性の判定

上記の有効性および安全性の判定に基づき、本

剤の総合的な有用性を以下の基準を目安として判定した。

++ : きわめて有用 (安全で有効性++)

+: 有用 (安全で有効性+)

±: やや有用 (安全で有効性±)

-: 有用でない (安全性が±または-, あるいは有効性が-)

### 9. 検討委員会による判定 (委員会判定)

読影判定の統一化と客観的な評価を目的として検討委員会を組織し、以下の検討および判定を行った。

#### (1) 問題症例の検討

試験プロトコールに合致しない症例等の問題症例について、解析対象として採用するか否かを協議の上、判定した。

#### (2) 局在病変の有無の判定

担当医から提出されたシンチグラム等について施設名および担当医の所見を伏せて新たに読影評価し、局在病変の有無を判定した。すなわち、委員は2名で1組（計4組）となり、疾患群ごとに割りつけられた自施設以外の症例を、担当医から提出された他の画像診断所見および患者背景等を参考に読影した。判定基準は担当医の場合と同じ4段階(8(1))とし、2名で協議の上、合意した判定結果を1名が記録した。

#### (3) 心疾患症例における画質の判定

本剤と<sup>99m</sup>Tc-HSAまたは<sup>99m</sup>Tc-RBCとの比較が実施された症例について、両者の平衡時画像の画質を個別に判定した。すなわち、薬剤名および施設名が伏せられ、自施設の症例が当たらないよう無作為に割りつけられた平衡時画像の画質を、上述の4組の委員が以下の基準に従って判定した。

- Excellent : バックグラウンドがきわめて低く、血液プールの境界が鮮明である
- Good : バックグラウンドが低く、血液プールが明瞭に描出されている
- Fair : バックグラウンドがやや高く、血液プールの境界がやや不鮮明
- Poor : 甲状腺等が強く描出され、バッ

Table 2 Numbers of cases analyzed and excluded from the study of <sup>99m</sup>Tc-DTPA-HSA

Handling of cases	No. of cases
Total No. of cases administered	417
Excluded cases	13
1) Normal cases	3
2) Impossible to evaluate scintigrams because other radiopharmaceutical was administered prior to <sup>99m</sup> Tc-DTPA-HSA	5
3) Inappropriate imaging procedure	4
4) Inappropriate data processing	1
Cases analyzed for clinical efficacy	404
Cases analyzed for safety	417

Table 3 Patient population by disease

Disease	No. of cases
Heart diseases	236
Ischemic heart disease	113
Congenital heart disease	26
Arrhythmia	24
Valvular heart disease	20
Cardiomyopathy	19
Hypertensive heart disease	13
Cor pulmonale	8
Others	13
Large vessel diseases	26
Aortic aneurysm	17
Aortic occlusion/stenosis	6
Caval occlusion/stenosis	3
Peripheral circulation disorders	54
Arterial occlusion/stenosis	20
Venous occlusion/stenosis	7
Varicocele	20
Others	7
Brain diseases	68
Ischemic brain disease	42
Subarachnoid hemorrhage	7
Brain tumor	5
Others	14
Others	20
Total	404

クグラウンドが高く、血液プールの境界が不鮮明  
なお、判定に先立って委員全員により、基準の統一を図った。

## 10. データ解析の方法

局在病変の有無の判定基準(8(1))の「あり」および「ありの疑い」を判定陽性、「なしの疑い」および「なし」を判定陰性とした。担当医が他の検査所見等により病変の確診ありとした症例(以下、確診例)を対象に、判定陽性の割合(以下、有病正診率)の検討を行った。また、全症例を対象に、担当医判定と委員会判定が一致した割合(以下、一致率)の検討も行った。

画質判定の統計学的処理には、Wilcoxon の符号順位検定(対応のある検定)を用いた。

## III. 成 績

### 1. 解析対象例

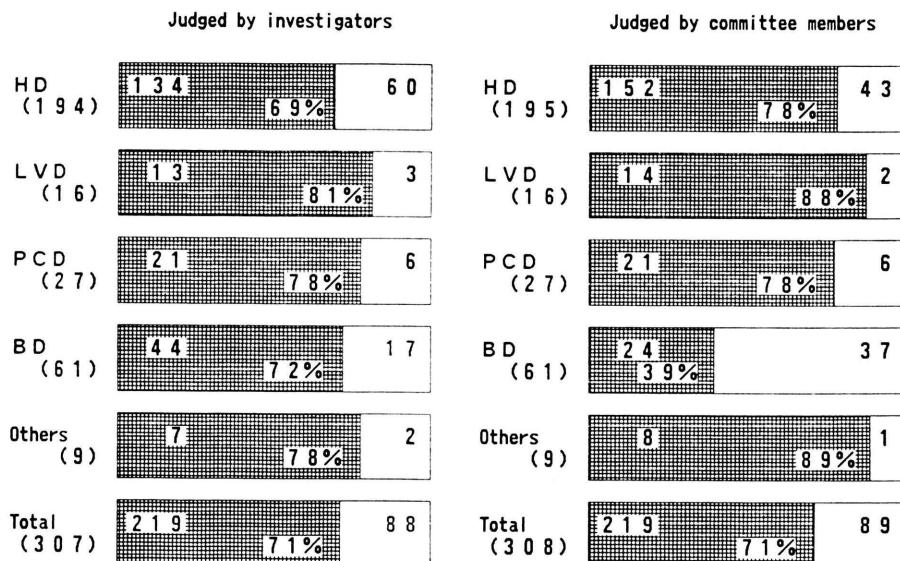
本臨床試験において、399症例に本剤が投与されたが、このうち16例は2回の、1例は3回の投与を受けており、延べ投与症例数は417例であった。検討委員会において、Table 2に示す13例が

除外され、残る404症例について有効性の解析を行った。

解析対象の性別内訳は男性275例および女性129例であり、年齢は1か月~90歳、平均51歳であった。疾患の内訳をTable 3に示した。これらの疾患を心疾患、大血管病変、末梢循環障害、脳疾患の疾患群およびその他に分け、検討を行った。解析対象例のうち、確診例は308例で、その内訳は、心疾患195例、大血管病変16例、末梢循環障害27例、脳疾患61例、およびその他9例であった。

解析対象例中、施設コンピュータの不調のため機能指標の算出ができず、担当医が局在病変を判定不能とした房室ブロック(確診例)の1例があったため、局在病変に関する担当医判定による検討に限り、解析対象は403例とした。

安全性の検討は、本剤が投与された417例全例を対象として行った。



Figures without percent symbol represent the number of cases.

HD: Heart diseases

LVD: Large vessel diseases

PCD: Peripheral circulation disorders

BD: Brain diseases

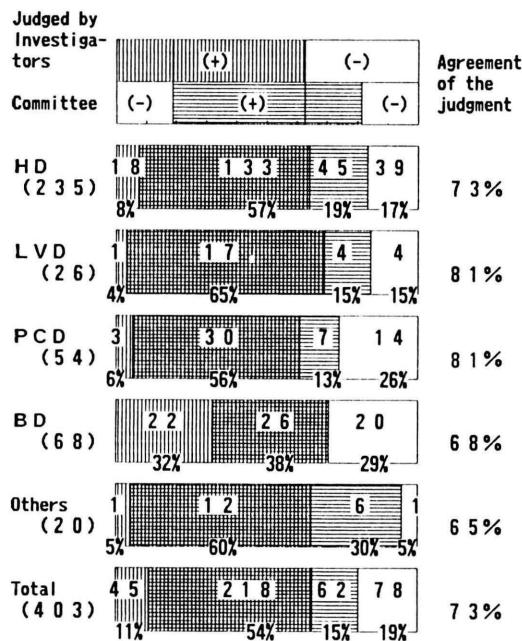
Fig. 1 Sensitivity of scintigraphy using  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-HSA based on abnormal findings (judged by investigators and committee members).

## 2. 有病正診率

疾患群別の有病正診率を Fig. 1 に示した。担当医判定では全体の有病正診率は 71% で、疾患群別ではおおむね 70~80% であった。委員会判定における有病正診率は、全体で 71% であり、脳疾患では 39%，他の疾患群では 78~88% であった。

## 3. 局在病変の有無に関する担当医判定と委員会判定との比較

局在病変の有無に関する担当医と委員会による判定を比較した結果を Fig. 2 に示した。判定の一致率は、全体では 73% (296/403) であった。判定陽性の割合は、担当医判定より委員会判定がやや高かった。疾患群別の一致率は、心疾患では



Figures without percent symbol represent the number of cases.

HD: Heart diseases

LVD: Large vessel diseases

PCD: Peripheral circulation disorders

BD: Brain diseases

(+): Positive cases

(-): Negative cases

Fig. 2 Comparison of the detectability of the abnormal findings (judged by investigators and committee members).

73%，大血管病変では 81%，末梢循環障害では 81%，脳疾患では 68% であった。判定陽性の割合は、脳疾患群を除いて委員会判定の方が高く、この傾向は特に心疾患群において顕著であった。

## 4. 画質の判定(委員会)

### (1) $^{99m}\text{Tc-HSA}$ との比較

本剤と  $^{99m}\text{Tc-HSA}$  の検査が 40 日以内の間隔で施行された心疾患の症例について、委員会判定による平衡時心プール像の画質評価を同一患者について比較した (Table 4)。両者の画質判定が等しかった例は、全体の 63% (20/32) であったが、本剤の方が優れていた例の割合は 28% (9/32),  $^{99m}\text{Tc-HSA}$  の方が優れていた例の割合は 9% (3/32) であり、本剤は  $^{99m}\text{Tc-HSA}$  に比し、画質に優れる傾向を示した ( $p < 0.1$ )。

両者の画質に差がみられた 1 例を Fig. 3 に示した。

### (2) $^{99m}\text{Tc-RBC}$ との比較

本剤と  $^{99m}\text{Tc-RBC}$  の検査が 40 日以内の間隔で施行された心疾患の症例について、委員会判定による平衡時心プール像の画質評価を同一の患者について比較した (Table 5)。両者の画質が同等であった例は全体の 73% (8/11), 本剤が優れていた例は 27% (3/11) であり、 $^{99m}\text{Tc-RBC}$  が優れていた例はなかったが、両剤間の画質に差は認められなかった。

Table 4 Comparison of blood pool image qualities obtained with  $^{99m}\text{Tc-DTPA-HSA}$  and  $^{99m}\text{Tc-HSA}$  in 32 patients with heart disease (judged by committee members)

	HSA			
	Excellent	Good	Fair	Poor
DTPA-HSA				
Excellent	4	2	2	0
Good	2	15	5	0
Fair	0	1	1	0
Poor	0	0	0	0
	Excellent	Good	Fair	Poor
DTPA-HSA	8	22	2	0
HSA	6	18	8	0

Wilcoxon signed rank-sum test  $p < 0.1$

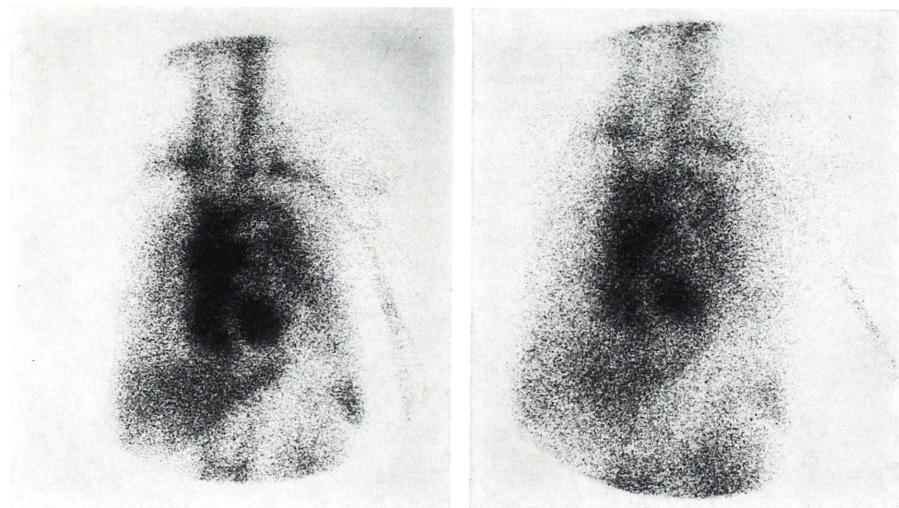


Fig. 3 Comparison of blood pool images using  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-HSA (left) and  $^{99m}\text{Tc}$ -HSA (right) in a patient with old myocardial infarction.

**Table 5** Comparison of blood pool image qualities obtained with  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-HSA and  $^{99m}\text{Tc}$ -RBC in 11 patients with heart disease (judged by committee members)

	RBC					
	Excellent	Good	Fair	Poor		
<b>DTPA-HSA</b>						
Excellent	1	0	1	1		
Good	0	7	1	0		
Fair	0	0	0	0		
Poor	0	0	0	0		
		Excellent	Good	Fair	Poor	
DTPA-HSA			3	8	0	0
RBC			1	7	2	1

Wilcoxon signed rank-sum test N.S.

$^{99m}\text{Tc}$ -RBC の画質が Poor と判定された 1 例は、心プール辺縁は確認できるがバックグラウンドがやや高く、甲状腺が強く描出されており、標識不良と考えられた。この例の本剤と  $^{99m}\text{Tc}$ -RBC による画像を Fig. 4 に示した。

### 5. 担当医による有効性の判定

担当医が本剤による検査の有効性を判定した結果を疾患群別に Fig. 5 に示した。全体では「有効」以上の判定の割合は 81% (327/404), 「やや有

効」以上は 99% (400/404) であった。心疾患および末梢循環障害の群では「有効」以上の判定が、それぞれ 84% (199/236) および 94% (51/54) と高率であり、「やや有効」以上の判定は両群とも 100% であった。脳疾患群では「やや有効」以上は 100% であったが、「有効」以上は 66% (45/68) とやや低率であった。大血管病変では「有効」以上の症例が 85% (22/26) と高率であったが、「無効」とされた例が 2 例 (8%) あった。これらの例は 2 例とも内部が血栓で占められた大動脈瘤の症例であり、本検査では異常を指摘できなかった。その他の群で「無効」とされた 2 例はいずれも肝癌の症例で、本剤を用いた動態画像で明らかな異常を指摘できなかった。

「やや有効」以上の判定であった 400 例について、担当医が有効であると判定した理由（複数回答）を Table 6 に示した。心疾患群では「機能評価に有効であった」とされた例が 85% (201/236) と高率であった。大血管病変および末梢循環障害の群については、それぞれ 50% (12/24) および 54% (29/54) の症例が「初期診断に有効であった」とされた。脳疾患群では「機能評価に有効であった」とおよび「経過観察に有効であった」とされた

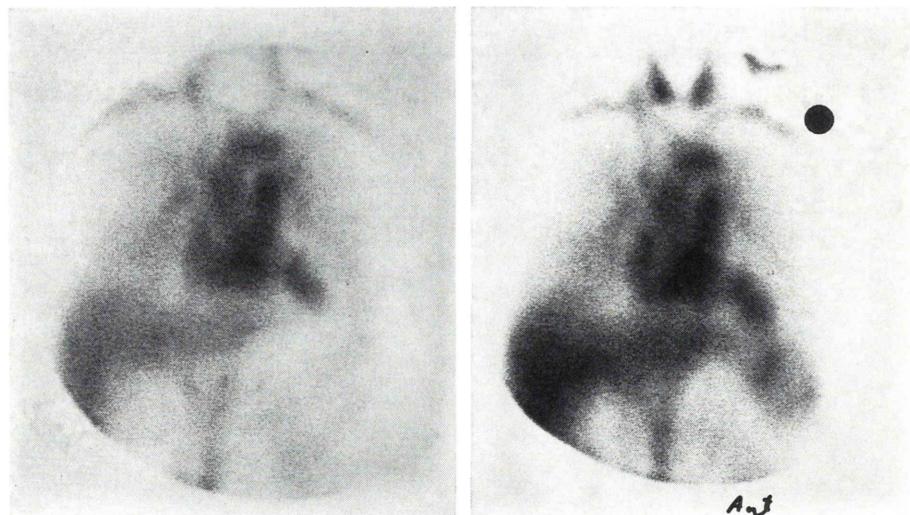
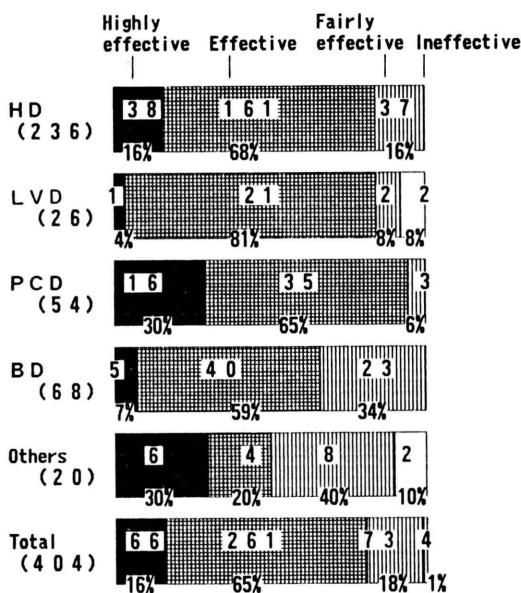


Fig. 4 Comparison of blood pool images using  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-HSA (left) and  $^{99m}\text{Tc}$ -RBC (right) in a patient with old myocardial infarction.



Figures without percent symbol represent the number of cases.

HD: Heart diseases

LVD: Large vessel diseases

PCD: Peripheral circulation disorders

BD: Brain diseases

Fig. 5 Clinical efficacy of scintigraphy using  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-HSA (judged by investigators).

例の割合が多く、それぞれ 37% (25/68) および 38% (26/68) に相当した。

#### 6. 担当医による安全性の判定

本剤を投与した全例 (417 例) において、担当医の安全性に対する判定は「安全」であり (Table 7)，また、本剤に起因すると考えられる臨床症状の変化および臨床検査値の異常は認められなかつた。

複数回投与例 15 例を含む 75 例について皮内テストが行われたが、判定は全例陰性であった。

#### 7. 担当医による有用性の判定

担当医が本剤による検査の有用性を判定した結果は、Table 8 に示すように、404 例中、「きわめて有用」 75 例 (19%)、「有用」以上 337 例 (83%)、「やや有用」以上 400 例 (99%) であった。「有用でない」と判定された 4 例は、いずれも有効性の判定において「無効」とされた症例であった。

## IV. 考 察

RI アンギオグラフィに用いる放射性医薬品は、血管外への漏出が無視し得るものでなければならぬ。現在この目的には、キット剤型の  $^{99m}\text{Tc}$  標識人血清アルブミン<sup>1)</sup> および in vivo 標識の  $^{99m}\text{Tc}$  標識赤血球<sup>2)</sup> が多く用いられる。

Table 6 Reasons for clinical efficacy evaluations of "Highly effective", "Effective" and "Fairly effective" (judged by investigators)

Application*	Heart diseases	Large vessel diseases	Peripheral circulation disorders	Brain diseases	Others	Total
a) Effective for functional evaluation	201 (85%)	6 (25%)	4 (7%)	25 (37%)	0	236 (59%)
b) Effective for initial diagnosis	11 (5%)	12 (50%)	29 (54%)	6 (9%)	10 (56%)	68 (17%)
c) Effective for determination of the therapy	11 (5%)	0	0	4 (6%)	2 (11%)	17 (4%)
d) Effective for the follow-up	49 (21%)	3 (13%)	8 (15%)	26 (38%)	1 (6%)	87 (22%)
e) Additional diagnostic information could be obtained	21 (9%)	6 (25%)	13 (24%)	28 (41%)	5 (28%)	73 (18%)
No. of cases evaluated	236	24	54	68	18	400

\*One or more reasons were chosen for one case

Table 7 Safety of  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-HSA (judged by investigators)

Safe	417
Not quite safe	0
Unsafe	0
Total	417

Table 8 Usefulness of scintigraphy using  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA-HSA (judged by investigators)

(1) Highly useful	75	(19%)
(2) Useful	262	(65%)
(3) Fairly useful	63	(16%)
(4) Useless	4	(1%)
Total	404	
(1)+(2)	337	(83%)
(1)+(2)+(3)	400	(99%)

テクネチウムヒト血清アルブミン D ( $^{99m}\text{Tc}$ ) 注射液は、テクネチウムと HSA とを二官能基キレートであるジエチレントリアミン五酢酸 (DTPA) を介して結合させる<sup>16)</sup>ことにより、標識の安定性を高めることを目的として開発された、RI アンギオグラフィ用の新しい放射性医薬品である。今回、RI アンギオグラフィの有用性が確立されている心疾患においては、本剤と  $^{99m}\text{Tc}$ -HSA および  $^{99m}\text{Tc}$ -RBC とを比較し、さらに、大血管病変、

末梢循環障害、脳疾患等における本剤の有用性を検討するために、第3相臨床試験を実施した。

### 1. 心疾患

心疾患群における有病正診率は、担当医判定の 69% に対して委員会判定では 78% であり、両者の一致率は 73% であった。この理由は、以下のように考察される。すなわち、担当医は軽度の EF (ejection fraction) の低下・心室肥大などがあっても特異的な所見とは考えず、局在病変としての異常を認めない場合もあったが、委員会においては、できるだけ主観を排除するために軽度の異常も陽性と判定される傾向があると推測された。

本剤と  $^{99m}\text{Tc}$ -HSA の画質を同一患者で比較検討した結果、本剤が優れる傾向を示した。本試験では経時的な検討を行っていないが、 $^{99m}\text{Tc}$ -HSA のヒトでの血中保持率は経時に著しく低下することが知られており、投与 30 分後で 59~76%，60 分後で 50~69% の値が報告されている<sup>4)</sup>。一方、本剤の血中保持率は、投与 60 分後では 95%，3 時間後でも 82% と高い<sup>18)</sup>。したがって、負荷試験などで検査時間が長くなる場合に、画質、定量性において  $^{99m}\text{Tc}$ -HSA を凌ぐことが推察される。

$^{99m}\text{Tc}$ -REC は血中保持の点で非常に優れており、ヒトにおける血中消失半減期は 29 時間前後と

報告されている<sup>19)</sup>。しかし、体内で赤血球とテクネチウムが結合するのに時間を要し<sup>7,20)</sup>、投与量に対する標識率は83~89%と必ずしも高くなない<sup>7~9,11,20)</sup>。また、スズ(II)の投与量や静注の時間間隔によって<sup>8~11)</sup>、さらには、ヘパリン<sup>12)</sup>・ヨード造影剤<sup>15)</sup>・ある種の降圧剤および強心剤<sup>14)</sup>の影響で、標識率が低下することも報告されている。本剤は<sup>99m</sup>Tc-RBCとほぼ同等の体内安定性を持ちながら<sup>18)</sup>、標識率は常に95%以上に保たれている。さらに、既調製注射液であるため<sup>99m</sup>Tc-RBCのような煩雑さや待ち時間がなく、どこおりなく検査を進められる利点をも有している。

<sup>99m</sup>Tc-RBCとの比較では、比較し得た全例において本剤の画質は<sup>99m</sup>Tc-RBCと同等以上であった。何らかの要因で<sup>99m</sup>Tc-RBCによる画像が十分でない場合でも、本剤で良好な画像が得られる可能性が示唆される。

第1相および第2相臨床試験の成績から、本剤は、<sup>99m</sup>Tc-RBCと比較して肝臓および肺野の放射能がやや高く、脾臓への集積は少ないことが示されているが、この分布の差は赤血球とアルブミンの体内動態・分布の差を反映する所見と推測される。肝臓および肺のパックグラウンドの上昇は心プール像の読影の妨げとなり得るが、実際には肝・肺の描出は淡く、読影上まったく問題はなかった。

心疾患においては、84%の例が「きわめて有効」あるいは「有効」と判定され、「無効」とされた例はなかった。有効性の判定理由は、「機能評価に有効であった」とされた例が85%を占め、非侵襲的に心機能を測定できる本検査の有効性が示唆された。

## 2. 大血管病変

大血管病変群における有病正診率は、担当医判定が81%、委員会判定が88%であり、大血管病変に対して本検査は鋭敏であった。

大血管病変については、「有効」以上および「やや有効」以上の判定は、それぞれ全体の85%および92%を占めた。有効性の判定理由は「初期診断に有効であった」と「機能評価に有効で

あった」とされた例がそれぞれ50%および25%を占め、初期診断の形態把握に、また、病変部の血流評価に、本検査が有効であった。

## 3. 末梢循環障害

末梢循環障害群における有病正診率は、担当医判定、委員会判定ともに78%であり、本検査は末梢循環障害に対しても鋭敏であった。

RIアンギオグラフィは、非侵襲的に末梢血管の形態・機能の両面をとらえることができる。末梢循環障害について、「有効」以上と判定された割合は94%ときわめて高く、しかも「無効」とされた例は存在しなかった。有効性の判定理由は「初期診断に有効であった」とされたものが半数以上であり、初期診断時の血行動態・血管走行の評価に本検査が有効であることが示唆された。

## 4. 脳疾患

本剤を用いた脳RIアンギオグラフィの目的は、動態画像における主幹脳動脈の血行異常や脳内の部位占拠性病変の検出、および、平衡時画像における局所脳血液量分布（正確には血漿量分布）の観察である。したがって、血液脳閂門の破壊を描出する従来の脳シンチグラフィとは、平衡時画像の意義が異なる。脳血液量は、脳血流量の重要な調節因子である脳血管床の容積を表すので、局所脳血液量の測定は、脳循環動態を把握し、脳循環予備能を評価する上で役立つであろう<sup>21~23)</sup>。

脳疾患における有病正診率は、担当医判定の72%に対して委員会判定では39%であった。一致率は68%であったが、判定が一致しなかった例は、すべて担当医所見が陽性で、委員会所見が陰性であった。理由のひとつとして、担当医と委員会とで読影した画像自体に差があることが考えられた。担当医は必要に応じてディスプレイに表示したカラーイメージを見て判定するが、委員会では白黒の複写フィルムを用いて判定している。平衡時SPECT像の読影判定は、微妙な左右差を判定することも多く、コントラストの明瞭なカラー表示が有利である。一方、平衡時画像についての標準的な読影判定基準が確立しておらず、客観的な評価が困難である。この点、担当医は患者

背景や他の検査所見に詳しいため、より積極的な判定が可能であったと推察される。

脳疾患について、「有効」以上の判定は 66% とやや低かったが、「無効」と判定された例は存在しなかった。有効性の判定理由は、「機能評価に有効」および「経過観察に有効」とされた例が多く、それぞれ 37% および 38% であった。本検査では、脳血液量分布の変化を非侵襲的に観察することが可能であり、体内安定性の高い本剤は血液脳閥門の破壊されている患者にも使用可能で、脳循環動態の把握・術後の経過観察に利用価値が高いと考えられた。

## 5. 安全性

本剤が投与された 417 例全例において、本剤に起因すると考えられる副作用および臨床検査値異常は認められず、担当医により「安全」であると判定された。

## 6. 有用性

担当医による有用性の判定の結果、解析対象例 404 例中 337 例 (83%) が「きわめて有用」あるいは「有用」とされており、「有用でない」とされた例は 4 例 (1%) であった。

以上の結果から、本剤は心疾患・大血管病変・末梢循環障害・脳疾患における血行動態および血液分布の画像化による核医学検査に有用であることが示唆された。

## V. まとめ

心疾患・大血管病変・末梢循環障害・脳疾患など 417 例を対象として、テクネチウムヒト血清アルブミン D ( $^{99m}\text{Tc}$ ) 注射液の第 3 相臨床試験を実施し、有効性および安全性を検討した結果、以下の結論を得た。

- 1) 全体での有病正診率は、担当医判定で 71%、委員会判定でも 71% であった。脳疾患群を除いては委員会判定の有病正診率が高値であった。
- 2) 局在病変の有無についての担当医判定と委員会判定の一致率は、全体で 73% と高く、疾患群別には 68~81% であった。
- 3) 心疾患における画質判定の結果、本剤の画

質は  $^{99m}\text{Tc}$ -HSA より優れる傾向がみられ、 $^{99m}\text{Tc}$ -RBC とは同等であった。

- 4) 全体の 81% の症例において本剤は「きわめて有用」あるいは「有効」と判定された。「無効」の判定の割合は 1% であった。
- 5) 全例において本剤に起因する副作用は認められず、本剤の高い安全性が示された。
- 6) 全体の 83% の例で「きわめて有用」あるいは「有用」であり、高い有用性を示した。
- 7) 本剤は標識操作を必要とせず、1 回の静注で良好な画像と有効な情報が得られ、心・脳・血管系の核医学検査に有用な製剤であると考えられた。

## 文 献

- 1) Eckelman WC, Meinken G, Richards P, et al:  $^{99m}\text{Tc}$ -human serum albumin. J Nucl Med **12**: 707-710, 1971
- 2) Pavel DG, Zimmer AM, Patterson VN: In vivo labeling of red blood cells with  $^{99m}\text{Tc}$ : A new approach to blood pool visualisation. J Nucl Med **18**: 305-308, 1977
- 3) Muller T: Quality control of commercial  $^{99m}\text{Tc}$ -human serum albumin kits. Eur J Nucl Med **10**: 551-553, 1985
- 4) Miller AM, Hannon WJ, Sapru RP, et al: An evaluation of six kits of technetium-99m human serum albumin injection for cardiac blood pool imaging. Eur J Nucl Med **4**: 91-94, 1979
- 5) Atkins HL, Kopper JF, Ansari AN, et al: A comparison of  $^{99m}\text{Tc}$ -labeled human serum albumin and in vitro labeled red blood cells for blood pool studies. Clin Nucl Med **5**: 166-169, 1980
- 6) Thrall JH, Freitas JE, Swanson D, et al: Clinical comparison of cardiac blood pool visualization with technetium-99m red blood cells labeled in vivo and with technetium-99m human serum albumin. J Nucl Med **19**: 796-803, 1978
- 7) Neumann P, Schicha H, Schurunbrand P, et al: Visualizing cardiac blood pool: Comparison of three labeling methods. Eur J Nucl Med **8**: 463-466, 1983
- 8) Hamilton RG, Alderson PO: A comparative evaluation of techniques for rapid and efficient in vivo labeling of red cells with  $[^{99m}\text{Tc}]$ perotechnetate. J Nucl Med **18**: 1008-1011, 1977
- 9) Kato M: In vivo labeling of red blood cells with  $\text{Tc-99m}$  with stannous pyridoxylideneamines. J Nucl Med **20**: 1071-1074, 1979

- 10) 林田孝平, 西村恒彦, 植原敏勇, 他: *In vivo* 標識<sup>99m</sup>Tc-赤血球における標識率の検討—RI アンジオグラフィにおける応用—. 核医学 **18**: 495-501, 1981
- 11) 平木辰之助, 片山昌春, 安東逸子, 他: 塩化第一スズを用いた<sup>99m</sup>Tcによる *In vivo* 赤血球標識法の基礎的研究. 核医学 **19**: 399-408, 1982
- 12) Hegge FN, Hamilton GW, Larson SM, et al: Cardiac chamber imaging: A comparison of red blood cells labeled with Tc-99m *in vitro* and *in vivo*. J Nucl Med **19**: 129-134, 1978
- 13) 楠橋晋一, 湯田逸雄, 中村 実, 他: *In vivo* 標識<sup>99m</sup>Tc-赤血球の標識率を異常に低下させる誘因の検討—特に, 3 方活栓中に残留する Sn-PYP 溶液が及ぼす影響—. 核医学 **23**: 505-511, 1986
- 14) Lee HB, Wexler JP, Scharf SC, et al: Pharmacologic alterations in Tc-99m binding by red blood cells: Concise communication. J Nucl Med **24**: 397-401, 1983
- 15) Tatum JL, Burke TS, Hirsch JI, et al: Pitfall to modified *in vivo* method of technetium-99m red blood cell labeling Iodinated Contrast Media. Clin Nucl Med **8**: 585-587, 1983
- 16) Hnatowich DJ, Layne WW, Childs RL: The preparation and labeling of DTPA-coupled albu-  
min. Int J Appl Radiat Isot **33**: 327-332, 1982
- 17) 白神宜史, 松本康浩, 山内優子, 他: 心ペールスキヤニング剤<sup>99m</sup>Tc-DTPA-HSA {テクネチウムヒト血清アルブミン D (<sup>99m</sup>Tc)} 注射液の開発. 核医学 **24**: 475-478, 1987
- 18) 玉木長良, 米倉義晴, 藤田 透, 他: テクネチウムヒト血清アルブミン D (<sup>99m</sup>Tc) 注射液の第1相臨床試験. 核医学 **25**: 579-588, 1988
- 19) Larson SM, Hamilton GW, Richards P, et al: Kit-labeled technetium-99m red blood cells (Tc-99m-RBC's) for clinical cardiac chamber imaging. Eur J Nucl Med **3**: 227-231, 1978
- 20) Zimmer AM, Pavel DG, Karesh SM: Technical parameters of *in vivo* red blood cell labeling with technetium-99m. Nucl Med **18**: 241-245, 1979
- 21) Gibbs JM, Wise RJS, Leenders KL, et al: Evaluation of cerebral perfusion reserve in patients with carotid-artery occlusion. Lancet **8372**: 310-314, 1984
- 22) Knapp WH, Kummer R, Kubler W, et al: Imaging of cerebral flow-to-volume distribution using SPECT. J Nucl Med **27**: 465-470, 1986
- 23) 宍戸文男, 村上和夫, 犬上 篤, 他: 脳血管障害における局所脳循環代謝の変化—ポジトロン CT による検討—. 核医学 **23**: 123-134, 1986

## Summary

### A Multi-Center Clinical Trial on $^{99m}$ Tc-DTPA-HSA, a New Radiopharmaceutical for Cardiovascular System Imaging

Kanji TORIZUKA<sup>1</sup>, Nagara TAMAKI<sup>2</sup>, Yoshiharu YONEKURA<sup>2</sup>, Sadahiko NISHIZAWA<sup>2</sup>, Yasuto SASAKI<sup>3</sup>, Tomio INOUE<sup>3</sup>, Masahiro IIO<sup>4</sup>, Tohru OHTAKE<sup>4</sup>, Atsushi KUBO<sup>5</sup>, Yasushi TSUKATANI<sup>5</sup>, Kiyoko KUSAKABE<sup>6</sup>, Masako MAKI<sup>6</sup>, Takeshi MORISHITA<sup>7</sup>, Yasuaki KAWAMURA<sup>7</sup>, Katsumi ISHII<sup>8</sup>, Fumihiko SAKAI<sup>8</sup>, Hiroshi MATSUDA<sup>9</sup>, Hiroyasu SEKI<sup>9</sup>, Yasushi ISHII<sup>10</sup>, Tetsuo NAKASHIMA<sup>10</sup>, Teruyasu SUZUKI<sup>11</sup>, Toshie YAMASAKI<sup>11</sup>, Hiroki SUGIHARA<sup>12</sup>, Masao NAKAGAWA<sup>12</sup>, Hironobu OCHI<sup>13</sup>, Kazuyoshi HIROTA<sup>13</sup>, Tatsumi HAMADA<sup>14</sup>, Nobuhisa MABUCHI<sup>14</sup>, Tsunehiko NISHIMURA<sup>15</sup>, Kohei HAYASHIDA<sup>15</sup>, Michihiro NARITA<sup>16</sup>, Masahisa USAMI<sup>16</sup>, Hiroshi KUNISHIGE<sup>17</sup>, Toshio KATAHIRA<sup>17</sup>, Minoru FUKUCHI<sup>18</sup>, Junji ISHIMURA<sup>18</sup>, Katsuji IKEKUBO<sup>19</sup>, Megumu HINO<sup>19</sup>, Nobuaki OTSUKA<sup>20</sup>, Rikushi MORITA<sup>20</sup>, Masafumi YAMADA<sup>21</sup> and Ken HAMAMOTO<sup>21</sup>

<sup>1</sup>Fukui Medical School

<sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine, Kyoto University, School of Medicine

<sup>3</sup>Department of Nuclear Medicine, Gunma University, School of Medicine

<sup>4</sup>Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

<sup>5</sup>Department of Radiology, School of Medicine, Keio University

<sup>6</sup>Department of Radiology, Tokyo Women's Medical College

<sup>7</sup>First Department of Internal Medicine, Toho University, School of Medicine

<sup>8</sup>Department of Radiology and Department of Internal Medicine, Kitasato University, School of Medicine

<sup>9</sup>Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Kanazawa University

<sup>10</sup>Department of Radiology, Fukui Medical School

<sup>11</sup>Department of Radiology, Shiga University of Medical Science

<sup>12</sup>Second Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine

<sup>13</sup>Department of First Internal Medicine and Division of Nuclear Medicine,

Osaka City University, School of Medicine

<sup>14</sup>Department of Radiology, Kinki University, School of Medicine

<sup>15</sup>Department of Radiology, National Cardiovascular Center

<sup>16</sup>Department of Internal Medicine, Sumitomo Hospital

<sup>17</sup>Third Department of Internal Medicine, Matsushita Memorial Hospital

<sup>18</sup>Department of Nuclear Medicine, Hyogo College of Medicine

<sup>19</sup>Division of Nuclear Medicine, Kobe City General Hospital

<sup>20</sup>Division of Nuclear Medicine, Kawasaki Medical School

<sup>21</sup>Department of Radiology, Ehime University, School of Medicine

A multi-center clinical trial on technetium-99m-DTPA-human serum albumin ( $^{99m}$ Tc-DTPA-HSA), a new radiopharmaceutical for cardiovascular system imaging, was carried out in 417 patients with heart diseases, large vessel diseases, peripheral circulation disorders, brain diseases and others. The sensitivity of  $^{99m}$ Tc-DTPA-HSA scintigraphy judged by investigators was 71% (219/307). The scintigraphic findings objectively judged by the committee agreed with the evaluation of each investigator in 73% of the total cases. In comparison with other blood pool imaging agents,

the image quality with  $^{99m}$ Tc-DTPA-HSA tended to be superior to that with  $^{99m}$ Tc-HSA ( $p<0.1$ ) and be comparable to that with  $^{99m}$ Tc-RBC.  $^{99m}$ Tc-DTPA-HSA was judged to be useful in 99% of the cases by the investigators. It is surmised that  $^{99m}$ Tc-DTPA-HSA is a useful radiopharmaceutical for cardiovascular system imaging with only a single injection.

**Key words:** Technetium-99m DTPA-human serum albumin, Heart diseases, Large vessel diseases, Peripheral circulation disorders, Brain diseases.