

《原 著》

¹¹¹In-標識抗ミオシンモノクローナル抗体-Fab イメージングの臨床応用 (第4報): 急性心筋梗塞における再灌流の影響

山田 武彦* 松森 昭* 玉木 長良** 鷹津 良樹*
渡辺 祐司** 米倉 義晴** 遠藤 啓吾** 小西 淳二**
吉田 章*** 田巻 俊一**** 河合 忠一*

要旨 心筋壊死を忠実に描出する、¹¹¹In-抗ミオシンモノクローナル抗体イメージングにおいて、急性心筋梗塞における再灌流の影響を検討した。急性心筋梗塞 30 例のうち、16 例で急性期に冠動脈内血栓溶解療法または経皮的冠動脈拡張術が行われ、再開通が認められた。イメージングは 28 例 (93%) で陽性であったが、発症後ごく早期に再灌流に成功し、その後 CPK の上昇を認めなかった 1 例では陰性であった。急性期に再灌流が成功したが、CPK の上昇を認めた症例では全例で陽性であった。プラナー像 3 方向にて心筋を 15 セグメントに分け、陽性部分の合計を梗塞サイズとし、再灌流施行群と再灌流非施行群とで比較した結果では、有意差はなかった。抗ミオシン抗体の取り込みをスコア化して比較したところ、再灌流施行群で再灌流非施行群に比し、有意に高値を示した。以上より、冠血流がイメージングに影響を及ぼすことが示唆された。

I. はじめに

心筋梗塞・心筋炎における心筋壊死の新しい診断法として、¹¹¹In-標識抗ミオシンモノクローナル抗体-Fab (¹¹¹In-抗ミオシン抗体) を応用した心筋イメージングが開発され^{1,2)}、われわれはその有用性を報告してきた³⁻⁶⁾。一方、近年、急性心筋梗塞においては、冠動脈内血栓溶解療法⁷⁾ (intra-coronary thrombolysis; ICT) や経皮的冠動脈拡張術⁸⁾ (percutaneous transluminal coronary angioplasty; PTCA) による冠動脈の再灌流により、

積極的に治療がなされ成果をあげているが、発症から早期に再灌流しなければ梗塞サイズを減らすことはできないとも報告されている^{9,10)}。今回、われわれは急性心筋梗塞を対象に、¹¹¹In-抗ミオシン抗体イメージングにおける急性期再灌流の影響を検討した。

II. 対象と方法

対象：急性心筋梗塞 30 例 (男性 26 例，女性 4 例) を対象とした。平均年齢は 60.7 ± 11.1 (31~81) 歳であった。うち、2 例では今回の梗塞とは異なる冠動脈領域に陳旧性心筋梗塞を合併していた。16 例で急性期に、ICT または PTCA、または両者による再灌流が行われ、冠動脈造影上再開通を認めた。

¹¹¹In-抗ミオシン抗体イメージング：病院内治療委員会の定めた所に基づき、被験者には文書にて同意を得た。¹¹¹In-抗ミオシンモノクローナル抗体-Fab は既報³⁻⁶⁾のごとく、第一ラジオアイソ

* 京都大学医学部第三内科学教室

** 同 核医学教室

*** 三菱京都病院

**** 武田病院

受付：元年 9 月 8 日

最終稿受付：元年 11 月 27 日

別刷請求先：京都市左京区聖護院川原町 54 (☎ 606)

京都大学医学部第三内科

山田 武彦

トープ社製のものを用いた。イメージングは心筋梗塞発症から平均 9.9 ± 9.8 日目に行われた。

非標識抗ミオシン抗体で皮内テストを行い、陰性を確かめた後、74 MBq (2 mCi) の ^{111}In -抗ミオシン抗体を静注し、48時間後にプラナー像3方向(正面像, 左前斜位45度, 左側面)を撮像した。陽性の場合さらに回転型ガンマカメラによる single photon emission computed tomography (SPECT) を施行した。イメージングの際には、エネルギーピークを 247 KeV と 173 KeV を 20% ずつ弁別して撮像した⁴⁾。

^{111}In -抗ミオシン抗体陽性セグメント (AM-セグメント) : プラナー像3方向にて、心筋部分を15セグメントに分けた (Fig. 1)。陽性と判定したセグメントの合計を AM-セグメントとし、梗塞サイズの指標とした。

^{111}In -抗ミオシン抗体スコア (AM-スコア) : プラナー像にて、心臓部の取り込みを肝臓の取り込みとの比較により AM-スコアとして半定量化し、0~+4 のいずれかのスコアをつけた (Table 1 および Fig. 2)。AM-スコアが +2 以上を ^{111}In -抗ミオシン抗体イメージング陽性とした。

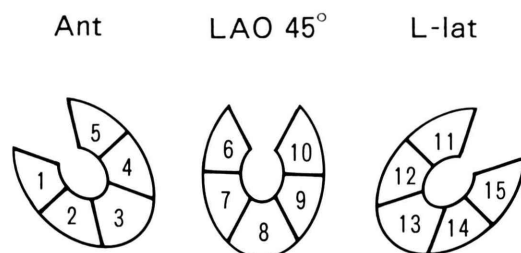


Fig. 1 ^{111}In -antimyosin antibody image in anterior (left) and left anterior oblique 45° (middle) and left lateral (right) views. Each image was divided into 5 segments. AM-segment was determined by summation of positive segments at each angle.

Table 1 Antimyosin score of cardiac uptake classified in comparison with liver uptake of radioactivity

Antimyosin score (AM-score)	
0	no uptake
1+	faint uptake
2+	definite uptake less than liver uptake
3+	definite uptake equal to liver uptake
4+	definite uptake more than liver uptake

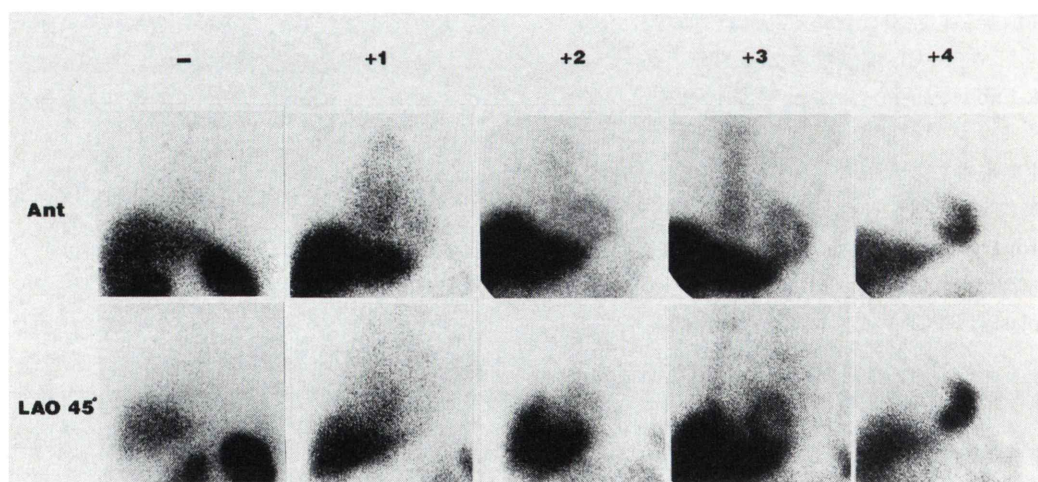


Fig. 2 ^{111}In -antimyosin antibody images in anterior (top) and left anterior oblique 45° (bottom) views in 5 patients. From left to right, AM-score 0; no uptake, AM-score 1; faint uptake, AM-score 2; cardiac uptake less than liver, AM-score 2; cardiac uptake equal to liver, AM-score 4; cardiac uptake more than liver.

シンチグラムの読影は、臨床データを知らされていない2人の医師で行った。

III. 結 果

急性心筋梗塞30例の内訳を再灌流群と非再灌流群に分け、Table 2に示す。16例で再灌流が行われたが、発症から再灌流までの時間 (time to reflow) は平均 3.8 ± 1.5 時間であった。両群で、性別、年齢、心筋梗塞発症部位には有意差を認めなかったが、ピーク CPK 値は、再灌流群で有意に高値を示し ($p < 0.01$)、発症からピーク CPK までの時間は再灌流群で有意に短時間であった ($p < 0.01$)。

次に ¹¹¹In-抗ミオシン抗体イメージングの結果について、Table 3に再灌流群と非再灌流群に分けて示す。イメージングは28例 (93%) で陽性であった。

¹¹¹In-抗ミオシン抗体陽性セグメント (AM-セグメント) による心筋梗塞サイズの比較では、再灌流群で 7.2 ± 2.9 、非再灌流群で 6.9 ± 3.4 と、両者で有意な差はみられなかった。

¹¹¹In-抗ミオシン抗体スコア (AM-スコア) の平均は再灌流群で 2.6 ± 0.7 、非再灌流群で 2.0 ± 0.4 と、前者で有意に高値を示した ($p < 0.05$)。Table

Table 2 Clinical data in 30 patients with AMI with or without reperfusion

	ICT/PTCA	non-ICT/PTCA	p value
N	16	14	
Sex (M/F)	14/2	12/2	NS
Age (yrs)	59.9 ± 11.9	61.6 ± 10.5	NS
Location (Ant/Inf/Lat)	7/8/1	6/5/3	NS
Peak CPK (IU/L)	$4,792 \pm 4,010$	$1,722 \pm 1,173$	$p < 0.01$
Time to peak CPK (hrs)	12.9 ± 4.8	22.4 ± 6.1	$p < 0.01$

ICT: intra-coronary thrombolysis
PTCA: percutaneous transluminal coronary angioplasty
M: male F: female NS: not significant
Ant: anterior Inf: inferior Lat: lateral
CPK: creatine phosphokinase

4にその内訳を示す。また、Table 5に再灌流までの時間を2時間ごとに分け、AM-スコアの結果を示した。このうち再灌流までの時間が90分の1例でCPKの上昇を認めず、イメージングは陰性であったが、残りの再灌流施行後CPKの上昇を認めた症例では全例で陽性であった。

Table 3 Results of ¹¹¹In-antimyosin antibody imaging in 30 patients with AMI with or without reperfusion

	ICT/PTCA	non-ICT/PTCA	p value
N	16	14	
Antimyosin scan (+/-)	15/1	13/1	NS
Time to AM (days)	9.3 ± 10.3	10.6 ± 8.7	NS
AM-segment	7.2 ± 2.9	6.9 ± 3.4	NS
AM-score	2.6 ± 0.7	2.0 ± 0.4	$p < 0.05$

ICT: intra-coronary thrombolysis

PTCA: percutaneous transluminal coronary angioplasty

AM: ¹¹¹In-antimyosin imaging

Table 4 Results of ¹¹¹In-antimyosin antibody score (AM-score) in 30 patients with AMI with or without reperfusion

	No.	AM-score				
		Negative		Positive		
		0	+1	+2	+3	+4
Patients	30	1	0	8	5	2
ICT/PTCA	16	1	0	8	5	2
non-ICT/ PTCA	14	0	1	11	2	0

ICT: intra-coronary thrombolysis

PTCA: percutaneous transluminal coronary angioplasty

Table 5 Results of ¹¹¹In-antimyosin antibody score (AM-score) classified by the time to reflow in patients with AMI with reperfusion

Time to reflow	AM-score				
	0	+1	+2	+3	+4
<2 hours	1				
2 hours-4 hours			4	2	
4 hours-6 hours			4	2	2
6 hours<				1	

IV. 考 案

^{111}In -抗ミオシン抗体イメージングにおける、再灌流の影響につき検討した。ごく早期に再灌流に成功し、CPK の上昇を伴わなかった(すなわち心筋壊死を防げたと思われる)症例で陰性であったことから、再灌流の効果判定が可能であると思われる。欧米の諸家の報告によれば、急性心筋梗塞での再灌流は2時間ないし3時間以内に行わなければ梗塞サイズの減少、壁運動の改善等で有意な改善は期待できないといわれている^{9,10)}が、われわれの結果では1例を除き、再灌流が2時間以上であったが、その全例でCPK の上昇を伴い、かつイメージングが陽性であった。再灌流群と非再灌流群との比較では、ピーク CPK が前者で有意に高値を示し、再灌流の時間が有意に短縮した。このことはこれまでの報告^{11,12)}と一致し、再灌流による影響と思われ、 ^{111}In -抗ミオシン抗体陽性セグメントが両群で有意差を認めず、梗塞サイズの差を反映したものではないと思われる。梗塞サイズの計測には SPECT による解析が望ましいが、その場合、SPECT 像での辺縁の決定など種種の問題もある。したがって、今回の解析はプラナー像の解析にとどめたが、SPECT を用いた検討は今後の課題としたい。

次に、 ^{111}In -抗ミオシン抗体の心筋への取り込みを定量的に評価する試みについて検討した。われわれはマウスの実験的ウイルス性心筋炎モデルにおいて、 ^{111}In -抗ミオシン抗体の心筋への取り込みについて検討した¹³⁾。組織学的に心筋壊死の著明なウイルス接種後7日目の病理標本にて、病変の広がりスコア化したところ、 ^{111}In -抗ミオシン抗体の取り込みは病変の広がりとのよい相関を示した。ただし、心筋炎においては冠血流は保たれており、心筋梗塞における ^{111}In -抗ミオシン抗体の取り込みと同様には論じられない。Vlies ら¹⁴⁾は、急性心筋梗塞の発症から4時間以内の急性期に血栓溶解剤を全身投与し、 ^{111}In -抗ミオシン抗体イメージングを行ったが、左前斜位45度プラナー像にて心筋の陽性部分の取り込みと、左肺の取

り込みをバックグラウンドとみなして両者の比(CDI: count density index)をとり、心筋への取り込みの定量化を試みている。CCU 入室時と退室時を比較して断層心エコー図上、壁運動の改善がみられた症例では、改善がみられなかった症例よりも CDI が小さく、CDI により再灌流の効果判定ができる可能性を報告したが、側副血行路を含め、冠動脈造影からの検討は行われていない。これに対し、Johnson ら¹⁶⁾は、まずイヌの実験的心筋梗塞において、冠動脈を2時間完全閉塞させた後再灌流した群(早期再灌流群)と6時間完全閉塞させた後再灌流した群(後期再灌流群)とで、 ^{111}In -抗ミオシン抗体投与後24時間のイメージ上の取り込みと、屠殺後の TTC (Triphenyl tetrazolium chloride) 染色による心筋壊死部とを比較検討し、早期再灌流群の方が後期再灌流群よりも心筋壊死部は約半分であるにもかかわらず、イメージング上の ^{111}In -抗ミオシン抗体の取り込みは約1.6倍高かったとしている。また、彼ら^{16,17)}は臨床例の検討で、心筋梗塞の急性期に再灌流を行った8例全例で高い取り込みを認め、再灌流を行わなかった13例では5例でしか高い取り込みを認めなかったとしている。さらに、責任冠動脈に側副血行路が発達していない完全閉塞例での ^{111}In -抗ミオシン抗体の取り込みは、側副血行路が発達していた例よりも心筋への取り込みが有意に少なかったとし、取り込みの程度が再灌流の指標になる可能性を示唆した。われわれの結果では、再灌流施行群と再灌流非施行群とで心筋梗塞サイズに有意差なく、 ^{111}In -抗ミオシン抗体の取り込み(AM-スコア)は再灌流施行群で有意に高く、Johnson らの報告を支持するものであり、 ^{111}In -抗ミオシン抗体イメージングにおいても、冠血流の影響を考慮に入れる必要性が示唆された。

急性期の再灌流により同位元素の取り込みが増加する現象は、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピロリン酸シンチグラフィにおいても報告されており、再灌流による心筋障害(reperfusion-injury)との関連が報告されている¹⁸⁾。われわれ⁶⁾は ^{111}In -抗ミオシン抗体イメージングが、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピロリン酸イメージングで陽性

率が低い, 急性心筋梗塞発症後約10日以降でも高率に陽性となることを報告しており, ¹¹¹In-抗ミオシン抗体イメージングが亜急性期においても再灌流の影響を反映する可能性が示唆された。

今後, ¹¹¹In-抗ミオシン抗体イメージングによる心筋壊死の判定と長期予後との検討が必要である。

V. 結 語

急性心筋梗塞における再灌流が, ¹¹¹In-抗ミオシン抗体イメージングに及ぼす影響を検討した。ごく早期に再灌流が行われ, CPK の上昇を認めなかった症例ではイメージングは陰性であったが, 再灌流施行後 CPK の上昇を認めた症例では全例で陽性であった。イメージング上の心筋梗塞サイズは再灌流施行群と再灌流非施行群で差はなかったが, 再灌流施行群では再灌流非施行群よりも心臓部への取り込みが高い傾向を認め, 冠血流の¹¹¹In-抗ミオシン抗体イメージングに対する影響が示唆された。

文 献

- 1) Khaw BA, Mattis JA, Melincoff G, et al: Monoclonal antibody to cardiac myosin: Imaging of experimental myocardial infarction. *Hybridoma* 3: 11-23, 1984
- 2) Khaw BA, Yasuda T, Gold HK, et al: Acute myocardial infarct imaging with indium-111-labeled monoclonal antimyosin Fab. *J Nucl Med* 28: 1671-1677, 1987
- 3) 松森 昭, 山田武彦, 岡田幾太郎, 他: ¹¹¹In-標識抗ミオシンモノクローナル抗体による心筋シンチグラフィの臨床応用. *医学のあゆみ* 148: 277-278, 1989
- 4) 玉木長良, 山田武彦, 松森 昭, 他: ¹¹¹In-標識抗体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
- 5) 松森 昭, 山田武彦, 玉木長良, 他: ¹¹¹In-標識抗体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
- 6) 玉木長良, 山田武彦, 松森 昭, 他: ¹¹¹In-標識抗体イメージングの臨床応用 (第3報)——^{99m}Tc-ピロリン酸イメージングとの対比検討——. *核医学* 26: 1199-1205, 1989
- 7) Rentrop P, Blanke H, Karsch KR, et al: Acute myocardial infarction: Intracoronary application of nitroglycerin and streptokinase. *Clin Cardiol* 2: 354-363, 1979
- 8) Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR: Percutaneous transluminal coronary angioplasty: Application for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 53: 117C-121C, 1984
- 9) Sheehan FH, Mathey DG, Schofer J, et al: Factors that determine recovery of left ventricular function after thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 71: 1121-1128, 1985
- 10) Mathey DG, Sheehan FH, Schofer J, et al: Time from onset of symptoms to thrombolytic therapy: A major determinant of myocardial salvage in patients with acute transmural infarction. *JACC* 6: 518-525, 1985
- 11) Vatner SF, Baig H, Manders T, et al: Effects of coronary artery reperfusion on myocardial infarct size calculated from creatine kinase. *J Clin Invest* 61: 1048-1056, 1978
- 12) Blanke H, von Hardenberg D, Cohen M, et al: Patterns of creatine kinase release during acute myocardial infarction after nonsurgical reperfusion: Comparison with conventional treatment and correlation with infarct size. *JACC* 3: 675-680, 1984
- 13) Yamada T, Matsumori A, Okada I, et al: Indium-111 labeled antimyosin monoclonal antibody scintigraphy in myocarditis: Experimental and clinical studies. *Jpn Circ J* 53: 871, 1989
- 14) van Vlies B, Bass J, Visser CA, et al: Predictive value of indium-111 antimyosin uptake for improvement of left ventricular wall motion after thrombolysis in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 64: 167-171, 1989
- 15) Johnson LL, Lerrick KS, Coromilas J, et al: Measurement of infarct size and percentage myocardium infarcted in a dog preparation with single photon-emission computed tomography, thallium-201, and indium 111-monoclonal antimyosin Fab. *Circulation* 76: 181-190, 1987
- 16) Johnson LL, Seldin DW, Becker LC, et al: Antimyosin imaging in acute transmural myocardial infarctions: Results of a multicenter clinical trial. *JACC* 13: 27-35, 1989
- 17) Johnson LL, Seldin DW: The role of antimyosin antibodies in acute myocardial infarction. *Semin Nucl Med* 19: 238-246, 1989
- 18) Wheelan K, Wolfe C, Corbett J, et al: Early positive technetium-99m stannous pyrophosphate images as a marker of reperfusion after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 56: 252-256, 1985

Summary

Clinical Trial of ^{111}In -Antimyosin Antibody Imaging: (4) Effect of Reperfusion in Acute Myocardial Infarction

Takehiko YAMADA*, Akira MATSUMORI*, Nagara TAMAKI**, Toshiki TAKATSU*,
Yuji WATANABE**, Yoshiharu YONEKURA**, Keigo ENDO**, Junji KONISHI**,
Akira YOSHIDA***, Shunichi TAMAKI**** and Chuichi KAWAI*

**The Third Division, Department of Internal Medicine,*

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

****Mitsubishi Kyoto Hospital*

*****Takeda Hospital*

Effects of reperfusion by intra-coronary thrombolysis (ICT) or percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) on the myocardial imaging using ^{111}In -labeled antimyosin monoclonal antibody Fab (In-AM) were studied.

Reperfusion by ICT or PTCA was done in 16 patients (reperfusion group) and recanalization was seen in 14. Positive images were obtained in 28 of 30 patients (93%) with acute myocardial infarction (onset to imaging: 9.9 ± 9.8 days). Among the reperfusion group, one patient in whom PTCA was done early after the onset of chest pain and CPK did not elevate showed no significant uptake of radioactivity at cardiac region, while other 15 patients with elevation of CPK demonstrated positive images.

Planar images (anterior, left anterior oblique 45° , left lateral) were divided into 15 segments and

infarct size (antimyosin-segment) was determined by sum of positive segments on each image. There were no significance between the infarct size in the reperfusion group (7.2 ± 2.9) and that in the non-reperfusion group (6.9 ± 3.4).

Intensity of the accumulation of radioactivity in each image was classified into 5 grades by comparison with uptake of the liver (antimyosin-score). Reperfusion group demonstrated high intensity compared with non-reperfusion group (2.6 ± 0.7 vs. 2.0 ± 0.4 ; $p < 0.05$).

Thus, In-AM imaging may be influenced by coronary blood flow, which should be taken into consideration in the interpretation of In-AM imaging.

Key words: Indium-111 antimyosin, Acute myocardial infarction, Reperfusion, Percutaneous transluminal coronary angioplasty.