

《原 著》

 ^{99m}Tc -MIBI の第 I 相臨床試験

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** 半田俊之介** 鳥塚 莞爾***

要旨 健康人ボランティア 6 名を対象に、 ^{99m}Tc -MIBI の第 I 相臨床試験を実施した。

本剤投与後に軽度の一過性異常味覚が発現したが、身体所見、臨床検査値には本剤に起因すると思われる異常変動を認めず、安全性の高い製剤であると考えられた。また、本剤の吸収線量は、最も高い大腸下部でも 1.1 mGy/37 MBq であり、十分許容範囲内であった。

本剤の血中消失は速やかであるが、一方心筋への集積は投与後直ちに始まり、安静時投与 5 分後で平均 1.4%dose、運動負荷時投与 5 分後では平均 1.8%dose を示し、その後も心筋によく保持された。心/肺比および心/肝比はともに良好であり、Planar 像、SPECT 像ともに高画質な心筋画像が得られた。本剤は心筋血流シンチグラフィ製剤として有用と考えられた。

I. はじめに

非侵襲的に心筋の血流状態を評価する核医学的方法としては、塩化タリウム ($^{201}\text{TlCl}$) を用いた心筋シンチグラフィが汎用されている¹⁾。しかし、 ^{201}Tl からの放出 X 線エネルギーが低いこと、また、比較的半減期が長いために投与量を抑える必要があるなど、その物理的特性による限界が指摘されている。

一方、テクネチウム (^{99m}Tc) は、その γ 線エネルギーがイメージングに適しており、また、短半減期であるために標識用核種としては理想的であり、 ^{99m}Tc で標識された心筋血流イメージング製剤の開発が望まれていた。

1982 年、Jones らによる ^{99m}Tc -イソニトリル錯体の開発²⁾ によりその端緒が開かれた。

本錯体は、キレート全体が $^{201}\text{TlCl}$ と同様に 1 価の陽イオンになるようにデザインされた脂溶性錯体であり、高い心筋集積性を示したが、それと同時に肺や肝へも高い集積性を示したために臨床応用には問題があった³⁻⁵⁾。

今回開発された ^{99m}Tc -Hexakis (2-methoxy-2-isobutyl isonitrile) (^{99m}Tc -MIBI) は、これら一連のイソニトリル錯体の中から、心筋集積性に優れ、心/肺比、心/肝比が高い化合物として選択されたものである⁶⁾。すでに欧米において臨床試験が進められ、安全性および臨床的有用性が確認されている⁷⁻⁹⁾。

そこで、本邦においても使用可能となった、 ^{99m}Tc -MIBI の第 I 相臨床試験を平成元年 2 月に本院にて実施し、基本的な安全性や体内薬物動態を検討するとともに、吸収線量の算出も行ったので報告する。

II. 対象および方法

1. 対 象

医師による事前検査(診察、心電図、血液検査、尿検査)により、身体所見に異常のないことが確認された健康人男性ボランティア 6 名を対象とし

* 慶應義塾大学病院放射線科

** 同 内科

*** 福井医科大学学長

受付: 3 年 5 月 13 日

最終稿受付: 3 年 6 月 28 日

別刷請求先: 東京都新宿区信濃町 35 (〒160)

慶應義塾大学病院放射線科

久 保 敦 司

た。また、本試験開始に際しては、その目的、内容等を十分説明し、文書による同意を得た。

対象の平均年齢は 32.8 ± 8.6 歳、平均体重は 67.3 ± 7.5 kg であった。

2. 調査薬剤および標識方法

調査薬剤は、Tetrakis (2-methoxy-2-isobutyl isonitrile) Cu(I)BF_4 1.0 mg を含有する用時調製用の凍結乾燥品バイアルからなるコールドキット (治験薬コード: D-8404, 第一ラジオアイソトープ研究所およびデュポンジャパンリミテッド, 輸入先: デュポン社) である。用時, 日局「過テクネチウム酸ナトリウム ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) 注射液」1~3 ml をバイアル内に注入し, バイアルの内部圧を常圧に戻した後, あらかじめ 97°C に加熱したヒーティングブロック (加熱装置) にセットし 15 分間加熱した。次いで 15 分間室温に放置し, 冷却することにより, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Hexakis (2-methoxy-2-isobutyl

isonitrile) ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI/以下, 本剤と略す) を得た。

3. 投与方法

1 バイアル内容を 370 MBq (10 mCi) または 740 MBq (20 mCi) の $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ で標識し, その全量を肘静脈内に投与し, 次いで適量の生理食塩液でフラッシュした。6 名の対象のうち 3 名が安静時に, 残る 3 名が運動負荷時に本剤が投与された。なお, 全例ともに空腹時に本剤が投与された。運動負荷は自転車エルゴメータによる多段階負荷により行い, 心拍数が年齢別最大予測心拍数の 90% 以上になった時に本剤を投与した。標識後直ちに薄層クロマトグラフィを用いて本剤の純度を確認した。Table 1 に本剤の投与量および放射化学的純度を示す。

4. 試験方法

本試験の調査項目および調査スケジュールを Table 2 に示す。

1) 安全性

本剤の投与前後における自他覚症状, 身体所見, 各種臨床検査値を調査し, その正常, 異常を判定し, 総合的に安全性を評価した。ただし, 異常が認められた場合には, 本剤との因果関係についてコメントした。

身体所見は, 体温, 血圧, 心拍数および呼吸数を, 臨床検査は, i) 一般血液検査として, 白血球数, 赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット値およ

Table 1 Data in subjects

	No.	Age	Weight (kg)	Dosage MBq (mCi)	Radio-chemical purity (%)
Rest	1	36	59	349.3 (9.44)	97.9
	2	37	75	718.2 (19.41)	97.7
	3	41	62	352.2 (9.52)	98.2
Stress	4	39	78	328.9 (8.89)	97.8
	5	22	66	714.8 (19.32)	97.1
	6	22	64	390.7 (10.56)	98.1
Mean		32.8	67.3	—	97.8

Table 2 Study schedule and items

Study items	Pre-Inj.	Time after injection						
		min			1 hr	2 hrs	4 hrs	24 hrs
		5	10	30				
Signs and Symptoms	○	○		○	○	○	○	○
Vital sign	○	○		○	○	○	○	○
Blood examination	○							○
Urine examination	○							○
Blood sampling	*	—————			○	○	○	○
Urine sampling		—————→ ————→ ————→						
Whole body imaging		○			○	○	○	○
SPECT imaging				○		○		
Planar imaging					○	○		

* 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 30 min after injection

び血小板数を, ii) 血液生化学検査として, Na, K, Cl, Ca, 総蛋白, 総コレステロール, GOT, GPT, LDH, ALP, γ -GTP, 総ビリルビン, BUN, およびクレアチンを, iii) 尿検査として, 蛋白, 糖, ウロビリノーゲンおよび pH を測定した.

2) 体内薬物動態

本剤の血中放射能濃度の推移, 尿中排泄および体内分布を Table 2 に示したスケジュールで検査した.

血中放射能濃度の推移は, 本剤投与後の所定の時間ごとにヘパリンまたは EDTA 採血し, 得られた血液 1 ml 当たりの放射能をアロカ社製ガンマカウンター ARC-300 で測定し, 投与放射能に対する血中放射能 (%Dose/l) として求めた. 同様に, 尿中排泄は, 本剤投与後の各時間分画ごとに蓄尿した尿量を測定後, 各分画 1 ml 当たりの放射能を測定し, 投与放射能に対する累積排泄量 (%Dose) として求めた.

体内分布の検討には, 本剤投与後の所定の時間に撮像された前面および後面の全身イメージング像をもとに, 主要各臓器に設定された関心領域 (ROI) における放射能の投与放射能に対する割合 (%Dose) を求めた. また, 心臓, 肺および肝におけるピクセル当たりの平均カウントを求め, 心/肺比と心/肝比の経時変化を調べた. さらに, 本剤の心筋シンチグラフィ製剤としての基本的な有効性を調べるために, 心筋イメージングも行った. 心断層イメージング (以下, SPECT 像) は, 右前斜位 30° から左後斜位 60° まで 180° 回転し, 1 方向 15 秒収集で 60 方向からの撮像を行った. 心プラナーイメージング (以下, Planar 像) は 1 方向 3 分収集で, 前面, 左前斜位 45° および左側面の 3 方向より撮像を行った.

全身イメージングには, 低エネルギー汎用平行多孔形コリメータを装着した東芝製ガンマカメラ GCA-90B を, また, 心筋イメージングには, 低エネルギー汎用平行多孔形コリメータを装着した東芝製ガンマカメラ GCA-901A および GCA-401-5 を用い, 各データの処理には, 上記装置にオンラインで接続した東芝製コンピュータ GMS-550U

を用いた. なお, 全身像のスキャン速度は, 5 分から 4 時間後像までが 30 cm/分, 24 時間後像が 10 cm/分とした.

3) 被曝線量

体内分布の結果をもとに, 安静時投与と運動負荷時投与における吸収線量を, MIRD 法¹⁰⁻¹³⁾ により算出した.

III. 結 果

1. 安全性

1) 自他覚症状

6 名中 3 名が本剤投与直後に, 1 名が投与 1 分後に, 金属様の酸味 (異常味覚) を感じたことを訴えたがいずれも一過性であり, その他の症状は認めなかった.

2) 身体所見

本剤投与前後における身体所見の結果を Table 3 に示す. 全例ともに本剤に起因すると思われる異常変動を認めなかった.

3) 臨床検査値

運動負荷時投与の 1 例において, 尿検査の蛋白値が (-) から (+) に変動したが, 本剤投与によるものとは考えられず, その他の検査値にも異常がなかったことから特に問題はないと思われた. 残る 5 例においても, 本剤投与前後における臨床検査値の正異の変動を調べたが, 本剤に起因すると思われる異常変動を認めなかった.

2. 体内薬物動態

1) 血中放射能濃度の推移

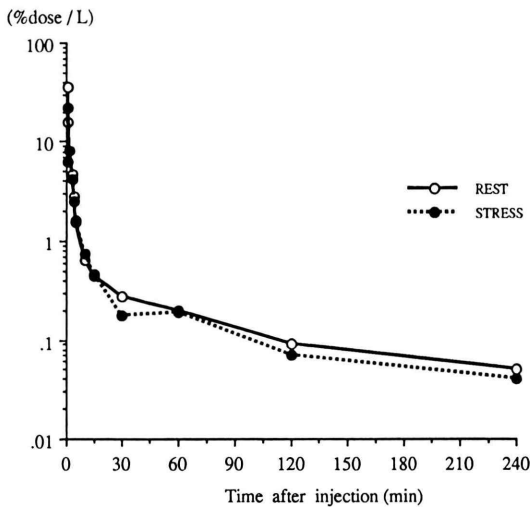
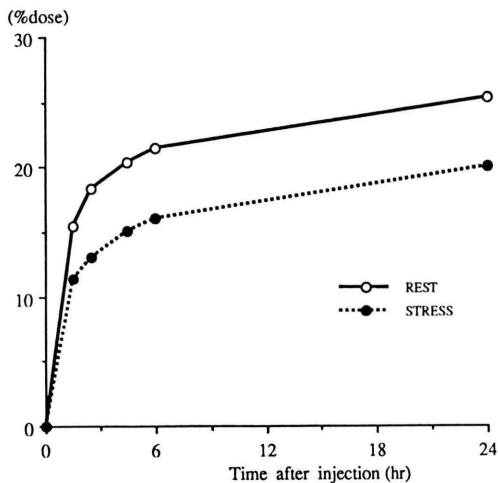
安静時および運動負荷時投与各 3 例における本剤の血中放射能濃度の推移を Fig. 1 に示す. 本剤の血中からの消失は, 二相性の消失曲線で示された. 投与 5 分後までの消失の速やかな初期相における消失半減時間の平均は, 安静時投与で 0.8 分, 運動負荷時投与で 1.2 分であり, 両者間に有意な差を認めなかった. また, 本剤投与後 5 分以降 6 時間までの消失の穏やかな後期相における消失半減時間の平均は, 安静時投与で 50.9 分, 運動負荷時投与で 60.3 分であり, 初期相と同様に両者間に有意な差を認めなかった.

Table 3 Vital sign before and after the injection of ^{99m}Tc-MIBI (mean±s.d.)

Time	Body temperature (°C)		Systolic pressure (mmHg)		Diastolic pressure (mmHg)		Heart rate (/min)		Respiration rate (/min)	
	Rest	Stress	Rest	Stress	Rest	Stress	Rest	Stress	Rest	Stress
Pre-Inj.	36.1±0.6	35.3±1.1	115.7±2.5	119.0±9.8	75.7±2.5	55.7±13.2	68.0±10.0	54.0±6.6	17.0±4.4	16.7±4.2
5 min	36.3±0.3	35.5±1.0	116.0±3.5	116.3±10.7	80.3±3.2	69.3±10.3	66.7±13.4	72.0±20.1	16.7±1.2	17.0±0.0
30 min	36.4±0.4	36.5±0.5	112.3±6.8	116.3±10.0	75.3±3.2	66.0±12.5	63.7±13.3	63.7±20.1	16.0±4.0	17.0±4.5
1 hr	36.2±0.3	36.3±0.2	117.0±8.5	113.0±14.0	77.0±7.0	73.0±6.2	64.7±3.2	59.3±13.5	15.3±1.2	17.0±3.5
2 hrs	36.4±0.5	35.6±0.3	119.7±8.1	119.0±2.0	81.0±7.0	75.7±2.5	67.0±7.0	55.3±11.5	15.7±2.1	17.0±5.0
4 hrs	36.2±0.7	35.5±0.6	116.0±8.7	118.0±13.0	78.7±8.6	70.7±14.0	79.3±13.3	62.3±9.2	16.7±4.2	17.0±4.6
24 hrs	35.8±0.2	35.0±0.5	127.7±14.0	108.3±5.9	76.7±7.2	69.7±8.4	82.3±5.5	65.7±7.5	17.3±1.2	17.0±1.2

Table 4 ^{99m}Tc-MIBI human biodistribution (%dose mean±s.d.)

Time	Heart		Lungs		Liver		Gallbladder		Kidneys		Bladder		Legs (Muscle)	
	Rest	Stress	Rest	Stress	Rest	Stress	Rest	Stress	Rest	Stress	Rest	Stress	Rest	Stress
5 min	1.4±0.4	1.8±0.1	1.5±0.9	1.2±0.7	8.4±0.6	2.9±0.6	1.4±0.7	0.7±0.8	9.5±1.1	8.0±2.8	7.0±0.8	1.5±1.3	15.0±2.1	30.8±5.3
1 hr	1.2±0.3	1.6±0.1	0.3±0.1	0.8±0.6	2.3±0.9	1.7±0.3	6.6±5.9	1.3±1.0	6.5±0.7	4.3±1.1	10.5±0.5	6.8±1.5	14.7±2.1	31.4±5.8
2 hrs	1.1±0.3	1.5±0.1	0.4±0.2	0.7±0.4	0.9±0.2	0.3±0.3	3.7±5.7	1.7±0.8	5.3±0.9	3.4±1.2	5.3±5.9	3.0±3.9	14.9±1.3	32.2±6.4
4 hrs	0.9±0.2	1.2±0.1	0.3±0.3	0.3±0.5	0.6±0.5	0.1±0.2	1.0±1.4	0.4±0.4	4.1±2.0	2.4±0.9	2.4±2.3	0.9±0.3	15.7±2.1	32.8±5.3
24 hrs	0.1±0.1	0.2±0.1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	0.1±0.1	0.1±0.2	0.2±0.3	N.D.	0.09±0.2	N.D.	15.6±1.3	32.3±1.4

Fig. 1 Blood clearance of ^{99m}Tc -MIBI.Fig. 2 Urinary excretion of ^{99m}Tc -MIBI.

2) 尿中排泄

安静時および運動負荷時投与各 3 例における本剤の尿中排泄率を Fig. 2 に示す。

本剤投与後 2.5 時間までの投与量に対する尿中累積排泄率の平均は、安静時投与で 18.3%dose、運動負荷時投与で 13.1%dose であった。本剤はその後穏やかに排泄され、24 時間まででは安静時投与で 25.4%dose、運動負荷時投与で 20.0%dose が排泄された。

3) 体内分布

安静時および運動負荷時投与各 3 例における本剤の主要各臓器における経時的放射能の変化を Table 4 に示し、さらに、全身イメージング像を Fig. 3 に呈示する。

本剤の心臓における投与量に対する摂取率は、安静時投与後 5 分で平均 1.4%dose、運動負荷時投与では平均 1.8%dose であった。また、本剤投与後 2 時間でも安静時投与で平均 1.1%dose、運動負荷時投与では平均 1.5%dose であり、時間経過による消失は緩やかであり、心臓によく保持された。一方、本剤の肝における摂取率は、安静時投与後 5 分で平均 8.4%dose、運動負荷時投与では平均 2.9%dose であった。また、本剤投与後 2 時間では安静時投与で平均 0.9%dose、運動負荷時投与では平均 0.3%dose であり、時間経過とともに消失した。心臓および肝からの消失半減期は、安静時投与でそれぞれ平均 8.5 時間および 1.0 時間、運動負荷時投与ではそれぞれ平均 7.6 時間および 0.9 時間であった。

全身イメージング像においても本剤投与後 5 分で心筋が描出されており、その後もよく保持された。また、本剤は筋肉全般にも取り込まれ、心筋と同様にその滞留性は高く、かつ、運動負荷時投与でその傾向が強かった。そのほか、排泄経路としての腎臓、膀胱の描出のほかに、肝胆道系の排泄経路も強く描出された。

4) 心/肺比と心/肝比の経時的変化

安静時および運動負荷時投与各 3 例における本剤の心/肺比と心/肝比の経時的変化を Table 5 に示す。相対的に運動負荷時投与で高い値になっているが、心/肺比は投与 5 分後で安静時、負荷時ともにすでに 2.00 以上の値を示した。心/肝比も投与 5 分後の安静時で平均 0.67 とやや低いものの、負荷時では 1.00 以上であり、その後も経時的に増加し、投与 60 分後には、安静時投与でも 1.00 以上となった。

5) 心筋イメージング

全例において SPECT 像、Planar 像ともに明瞭に心筋が描出された。また、370 MBq (10 mCi) 投

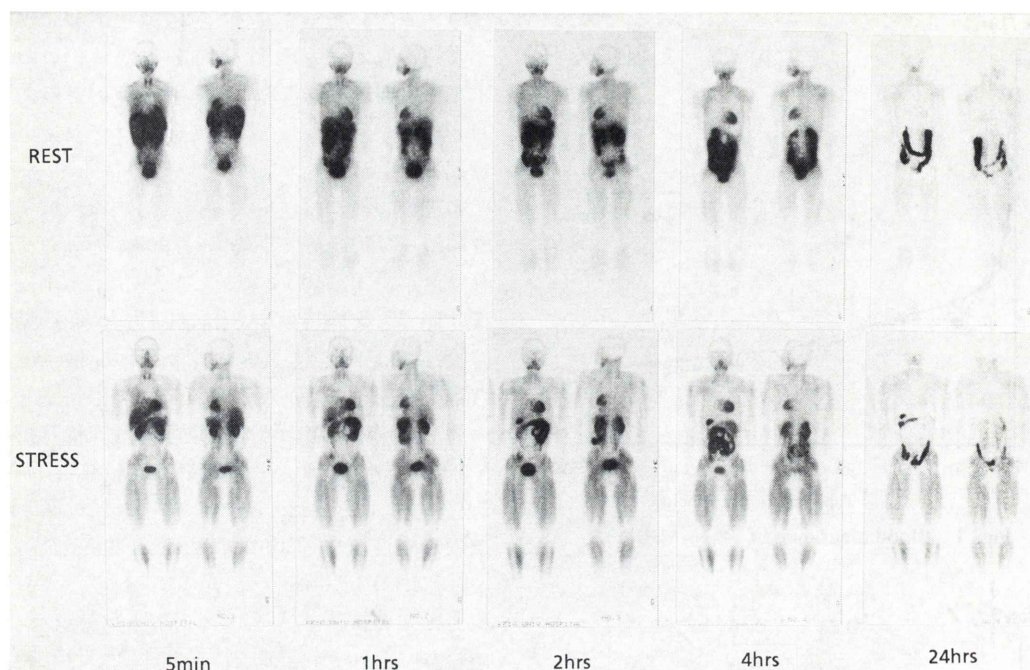


Fig. 3 Sequential whole-body images at 5 minutes, 1, 2, 4 and 24 hours after the injection of ^{99m}Tc -MIBI at rest and stress. (anterior and posterior views)

Table 5 Heart to lung and heart to liver ratios for ^{99m}Tc -MIBI (mean \pm s.d.)

Time (min)	Heart/Lung		Heart/Liver	
	Rest	Stress	Rest	Stress
5	2.04 \pm 0.13	2.34 \pm 0.45	0.67 \pm 0.31	1.16 \pm 0.31
60	2.49 \pm 0.09	2.52 \pm 0.56	1.11 \pm 0.30	1.67 \pm 0.29
120	2.61 \pm 0.11	2.74 \pm 0.54	1.71 \pm 0.37	2.55 \pm 0.61

与 740 MBq (20 mCi) 投与間で視覚的には画質に大きな差はなかった。ただし、投与後 30 分の撮像で得られた画像で、本剤の肝および胃壁への集積が心筋下壁と重なることがあった。Fig. 4 および Fig. 5 に安静時投与の一例を示す。

6) 被曝線量

体内分布の結果をもとに、安静時投与と運動負荷時投与における吸収線量を、MIRD 法により算出した。その結果を Table 6 に示す。最も吸収線量の高い臓器は大腸下部で、安静時投与で

Table 6 Absorbed radiation doses estimated for ^{99m}Tc -MIBI

Organ	Rest		Stress	
	rad/mCi	mGy/37 MBq	rad/mCi	mGy/37 MBq
Thyroid	0.013	0.13	0.010	0.10
Heart	0.034	0.34	0.021	0.21
Lung	0.0045	0.045	0.0056	0.056
Liver	0.014	0.14	0.0094	0.094
Gallbladder	0.056	0.56	0.019	0.19
Spleen	0.011	0.11	0.0088	0.088
Kidney	0.062	0.62	0.041	0.41
Small intestine	0.084	0.84	0.072	0.72
Upper large intestine	0.092	0.92	0.065	0.65
Lower large intestine	0.11	1.1	0.072	0.72
Bladder wall	0.073	0.73	0.065	0.65
Testes	0.0049	0.049	0.0057	0.057
Muscle	0.0080	0.080	0.011	0.11
Red marrow	0.014	0.14	0.013	0.13
Total body	0.0089	0.089	0.0097	0.097

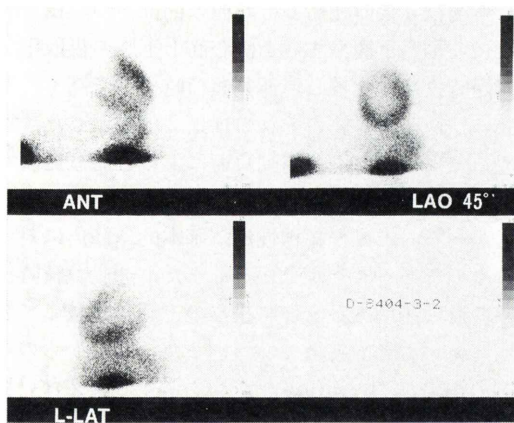


Fig. 4 Myocardial planar images at 2 hours after the injection of ^{99m}Tc -MIBI at rest.

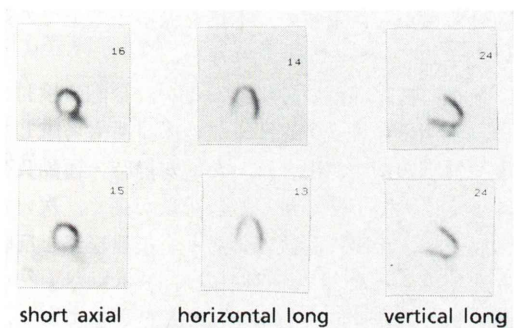


Fig. 5 Myocardial SPECT images at 0.5 hours (top) and 1.5 hours (bottom) after the injection of ^{99m}Tc -MIBI at rest.

1.1 mGy/37 MBq, 運動負荷時投与で 0.72 mGy/37 MBq であった。

IV. 考 察

本剤は待望された ^{99m}Tc -標識心筋血流製剤であり、すでに欧米においては臨床試験を終え、その優れた特性が明らかにされている⁷⁻⁹⁾。

すなわち、 ^{99m}Tc -標識製剤の特徴である低被曝線量・高画質であることに加えて、その心筋集積性と滞留性の高さが証明されている。

安全性に関しても、本剤投与直後に一過性の金属様異常味覚が時に発現すること以外副作用はなく、身体所見、各種臨床検査値においても問題はなかったと報告されている⁷⁾。

今回は第 I 相臨床試験ということもあり、安全性の検討が第一義的になされた。特に欧米において観察されている異常味覚については注意深く観察されたが、本剤の投与を受けた 6 名中 4 名に、欧米と同一症状と思われる一過性の異常味覚の発現が認められた。しかしながら、その症状は軽く、本剤投与前後に行われた身体所見、臨床検査値には何ら異常を認めなかったことより、本剤は安全性の高い製剤であると考えられた。

第二に、本剤の基礎的な体内薬物動態を知ることも大切な検討項目であった。Fig. 1 に示したように、本剤の血中消失は速く、その消失曲線は二相性を示した。この結果は、Wackers ら⁷⁾ の行った第 I 相臨床試験結果とほぼ同様の傾向を示し、大きな違いはなかった。本剤投与 5 分後までの初期相における消失は、循環血液中へ拡散した本剤の諸臓器への集積と、早期排泄を反映していると考えられ、それ以降の後期相における緩やかな消失は、諸臓器に集積したのち遊離した本剤が、血中に現れつつ排泄される相を反映していると考えられた。

本剤は、冠血流により心筋各部位に運ばれ、受動拡散により心筋細胞内に入り、細胞中の蛋白と結合することにより、長時間心筋に保持されると報告されている¹⁴⁾。実際、心筋への集積は投与後直ちに始まり、5 分後の安静時投与で平均 1.4% dose、運動負荷時投与で平均 1.8% dose と高い値を示した。投与 2 時間後でも、それぞれ平均 1.1% dose および平均 1.5% dose と心筋によく保持され、本剤の大きな特徴である心筋滞留性の高さが示された。

ところで、現在汎用されている $^{201}\text{TlCl}$ は、投与量の 4% 前後が心筋に集積すると報告されており¹⁵⁾、本剤のそれよりいくぶん高い値となっている。しかしながら、前述したように本剤は ^{99m}Tc -標識製剤であるために、低被曝線量下で大量投与が可能であり、放出される γ 線エネルギーもイメージングに適していることから、 $^{201}\text{TlCl}$ より低い心筋集積量でも十分使用可能であると考えられる。

一方、心筋イメージングに影響を与える肺およ

び肝における本剤の集積は、経時的に比較的速く減少した。投与 5 分後の心／肺比は安静時、運動負荷時ともに 2.00 以上と高く、心／肝比も投与 60 分とともに 1.00 以上となった。

本剤投与後の撮像可能時間、つまり至適撮像開始時間の設定は、本剤の使用性にも関わる重要な問題である。今回の検討からは、投与後 60 分以降が良いように思われるが、しかし、全身イメージング像からも分かるように、投与後 5 分でも十分に心筋が描出されていること、さらに心／肺比も 2.00 以上と高いことから、投与後 30 分程度でも十分撮像可能であろう。

本剤投与 30 分後に撮像した SPECT 像では、肝への本剤の集積が心筋下壁に重なる場合があったが、画質的には特に問題はなく良好な画像であった。また、60 分以降に撮像した Planar 像・SPECT 像は、画質的には 30 分後に撮像したものと際違った違いはなく、どちらも良好であり鮮明な画像であった。一部の対象で胃壁への集積が見られたが、フリーの $^{99m}\text{TcO}_4^-$ が胃壁に集積することから、生体内に投与された本剤が、何らかの要因で代謝、分解されて生じた $^{99m}\text{TcO}_4^-$ が胃壁に集積したものと思われる。ただし、本剤そのものが胃壁に集積した可能性もあり、今後の検討が必要と思われる。

以上、これらの撮像結果は、本剤の撮像開始時間を投与後 30 分としても十分可能であることを証明するものと思われた。ただし、投与後 60 分以降では、心／肝比が高くなるため、さらにコントラストが良くなり、心筋画像の鮮明度が上昇する傾向が認められたことより、検査スケジュールに併せて撮像時間を選べば良いであろう。

$^{201}\text{TlCl}$ は、投与後直ちに撮像を開始しなければならないが、本剤は前述のように撮像開始時間にある程度幅がもてるために、使用性の面でも優れていると考えられた。今回の試験では、再分布現象の検討は行っていないが、本剤には $^{201}\text{TlCl}$ に見られているような再分布はないと報告されており^{16,17)}、撮像開始時間の違いにより得られる像が異なるという心配は少ないと思われる。

本剤投与後の心筋とその他の部位への集積とその後の挙動を観察すると、心筋と下肢の摂取率が安静時投与に比較して運動負荷時投与で高く、下肢の摂取率は心筋のそれのほぼ 2 倍を示した。このことは明らかに、運動負荷による心筋冠血流と下肢動脈血流の増加を反映したものであろう。したがって、本剤の集積性は、基本的に筋肉に対するものであることが分かる。また、運動負荷時投与の肝の摂取率が安静時投与のそれに比較して著明に低いことも特徴である。また、心筋からの本剤の消失が、心筋イメージングに差し支えない程度に周囲の部位と比べ十分緩やかであるのに対して、下肢からの消失はほとんど認められなかった。このことは、絶えず働き続ける心筋と投与後特に運動しなかった下肢の、本剤を保持する上での違いを示しているのかもしれない。

最後に被曝線量の評価であるが、今回の検討では、本剤投与後 2.5 時間までの尿排泄も考慮した上で被曝線量の算出を行った。安静時・運動負荷時ともに大腸下部が最も吸収線量が高く、次いで大腸上部、小腸、膀胱壁であり、排泄経路を反映した値であった。これらの値は、Wackers ら⁷⁾ の報告値とほぼ同じかもしくはやや低い値であり、他の ^{99m}Tc 製剤と同様、臨床的に問題はないと考えられた。

このように本剤は、低被曝線量・高画質であることに加え、心筋への早期集積性と高い滞留性を有する製剤であり、撮像開始時間にも $^{201}\text{TlCl}$ がない自由度があることが確認された。今回の試験では検討していないが、 ^{99m}Tc -標識製剤である本剤の特性を生かした初回循環時の心 RI アンギオグラフィの施行^{18,19)} や心電図同期イメージング^{20,21)} も種々報告されており、心筋血流のみならず心機能の同時評価も十分可能であると考えられる。

今回は健常人を対象とした第 I 相臨床試験であったが、今後、心疾患患者を対象にした臨床試験を進めることで、本剤の優れた特性がさらに確認されていくことと思われる。

V. 結 語

1. 健康人男性ボランティア 6 名を対象に、安静時および運動負荷時に本剤を投与し、安全性、体内薬物動態および被曝線量を検討した。
2. 本剤投与直後に一過性の異常味覚が発現したが、その症状は軽く、その他の検査値には異常を認めなかったことより、安全性の高い製剤であると考えられた。
3. 本剤の心筋への集積は投与後ただちに始まり、5 分後の安静時投与で平均 1.4%dose、運動負荷時では平均 1.8%dose を示し、その後も心筋によく保持され、心筋滞留性の高さが示された。
4. 本剤の心筋イメージング像は、Planar 像・SPECT 像ともに鮮明かつ高画質であり、臨床的にも有効であることが示唆された。
5. 本剤の健康人における吸収線量は、一般的な核医学検査の範囲内であり、特に問題はないと考えられた。

文 献

- 1) Strauss HW, Boucher CA: Myocardial perfusion studies: lessons from a decade of clinical use. *Radiology* **160**: 577-584, 1986
- 2) Jones AG, Davison A, Abrams MJ, et al: Investigations on a new class of technetium cations. *J Nucl Med* **23**: 16-17, 1982 (abstract)
- 3) Holman BL, Jones AG, Lister James J, et al: A new Tc-99m-labeled myocardial imaging agent hexakis (t-butyl isonitrile)-technetium (I) (^{99m}Tc-TBI): Initial experience in the human. *J Nucl Med* **25**: 1350-1355, 1984
- 4) Sands H, Delano ML, Gallagher BM: Uptake of Hexakis (t-Butylisonitrile) Technetium (I) and Hexakis (Isopropylisonitrile) Technetium (I) by Neonatal Rat Myocytes and Human Erythrocytes. *J Nucl Med* **27**: 404-408, 1986
- 5) Gerundini P, Savi A, Gilardi MC, et al: Evaluation in Dogs and Humans of Three Potential Technetium-99m Myocardial Perfusion Agents. *J Nucl Med* **27**: 409-416, 1986
- 6) Dupras G, Taillefer R, Arcsenault A, et al: Myocardial Perfusion Agents: Compared Biodistribution of 201-Thallium, Tc-99m-Tertiary Butyl Isonitrile (TBI) and Tc-99m-Methoxy Isobutyl Isonitrile (MIBI). *J Nucl Med* **28**: 654-655, 1987 (abstract)
- 7) Wackers FJ, Berman DS, Maddahi J, et al: Technetium-99m Hexakis 2-Methoxyisobutyl Isonitrile: Human Biodistribution, Dosimetry, Safety, and Preliminary Comparison to Thallium-201 for Myocardial Perfusion Imaging. *J Nucl Med* **30**: 301-311, 1989
- 8) Kiat H, Maddahi J, Berman DS, et al: Comparison of technetium 99m methoxy isobutyl isonitrile and thallium 201 for evaluation of coronary artery disease by planar and tomographic methods. *Am Heart J* **117**: 1-11, 1989
- 9) Maisey MN, Lowry A, Bischof-Delaloye A, et al: European multi-center comparison of thallium 201 and technetium 99m methoxyisobutyl isonitrile in ischaemic heart disease. *Eur J Nucl Med* **16**: 869-872, 1990
- 10) MIRD Pamphlet No. 5: *J Nucl Med* (Suppl. 3), 1969
- 11) MIRD Pamphlet No. 10: New York, 1975, Society of Nuclear Medicine
- 12) MIRD Pamphlet No. 11: New York, 1975, Society of Nuclear Medicine
- 13) MIRD Pamphlet No. 13: *J Nucl Med* **22**: 65-71, 1981
- 14) Mousa SA, Maina M, Brown BA, et al: Retention of RP-30 in the heart may be due to binding to a cytosolic protein. *J Nucl Med* **28**: 619-620, 1987
- 15) Svensson S-E, Lomsky M, Strauss HW, et al: Non-invasive determination of cardiac output in man at rest and during exercise. *Clin Physiol* **2**: 467-477, 1982
- 16) Okada RD, Glover D, Gaffney T, et al: Myocardial kinetics of technetium-99m-hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl-isonitrile. *Circulation* **77**: 491-498, 1988
- 17) Maublant JC, Gachon P, Moins N, et al: Hexakis (2-Methoxyisobutyl isonitrile) Technetium-99m and Thallium-201 Chloride: Uptake and Release in Cultured Myocardial Cells. *J Nucl Med* **29**: 48-54, 1988
- 18) Baillet GY, Mena IG, Kuperus JH, et al: Simultaneous Technetium-99m MIBI Angiography and Myocardial Perfusion Imaging. *J Nucl Med* **30**: 38-44, 1989
- 19) Villanueva-Meyer J, Mena I, Narahara KA, et al: Simultaneous Assessment of Left Ventricular Wall Motion and Myocardial Perfusion with Technetium-99m-Methoxy Isobutyl Isonitrile at Stress and Rest in Patients with Angina: Comparison with Thallium-201 SPECT. *J Nucl Med* **31**: 457-463, 1990
- 20) Grucker D, Florentz P, Oswald T, et al: Myocardial gated tomoscintigraphy with ^{99m}Tc-methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI): regional and

- temporal activity curve analysis. Nucl Med Comm
10: 723-732, 1989
- 21) Marcassa C, Marzullo P, Parodi O, et al: A New
Method for Noninvasive Quantitation of Segmental

Myocardial Wall Thickening Using Technetium-
99m 2-Methoxy-isobutyl-isonitrile Scintigraphy—
Results in Normal Subjects. J Nucl Med 31: 173-
177, 1990

Summary

Phase I Clinical Study on ^{99m}Tc -MIBI

Atsushi KUBO*, Kayoko NAKAMURA*, Toshikazu SANMIYA*,
Shozo SHIMIZU*, Shozo HASHIMOTO*, Shiro IWANAGA**,
Shunnosuke HANDA** and Kanji TORIZUKA***

*Department of Radiology, **Department of Internal Medicine, Keio University Hospital, Tokyo

***Fukui Medical School, Fukui

A phase I clinical study on ^{99m}Tc -hexakis 2-methoxy isobutylisonitrile (^{99m}Tc -MIBI) was carried out in 6 normal volunteers. There was no significant change in vital signs and laboratory parameters attributing to the reagent other than complaint of slight and transient metallic taste immediately after the injection in 4 volunteers. The highest dosimetry was calculated as 1.1 mGy/37 MBq at lower large intestine, which was within the acceptable range. ^{99m}Tc -MIBI was rapidly cleared from the blood and accumulated in the heart immediately after the injection with 1.4%

dose and 1.8% dose at 5 min at rest and at stress, respectively. The retention of radioactivity in the heart well continued for at least several hours. The heart-to-lung ratio was over 2.00 at 5 min and heart-to-liver ratio was over 1.00 at 60 min. Myocardial planar and SPECT images were obtained with high quality.

In conclusion, ^{99m}Tc -MIBI is a useful myocardial perfusion imaging agent.

Key words: ^{99m}Tc -MIBI, Heart, Myocardial perfusion.