

《原 著》

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

——多施設による第 III 相臨床試験——

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 355 例の心疾患患者を対象として、新しい心筋血流イメージング剤 ^{99m}Tc -Tetrofosmin (PPN1011) の臨床的有用性の評価を目的に多施設共同第 III 相臨床試験を行った。1 日法、2 日法ともに本剤による心筋 SPECT 像は ^{201}Tl 像よりも良質の画像が得られる頻度が高かった。また、投与後 10–30 分からの撮像も十分可能であった。本剤投与に関連性があると思われる副作用は認められず安全性が確認された。本剤の SPECT による異常検出率は 84.0% で同一症例の ^{201}Tl SPECT では 88.4% であった。画像所見は本剤と ^{201}Tl で約 88% の一致率を示し、心筋血流を反映した所見と考えられた。冠動脈造影所見との比較でも約 74% の病変で一致を示した。本剤は簡便に標識できる ^{99m}Tc 製剤のため緊急時の対応も可能であり、急性期の血行再建術前後での血流の改善の評価も可能であった。これらの成績を総合して評価された本剤の臨床的有用性は 93.2% (331/355) に認められ、心筋血流イメージング剤として有用と考えられた。

(核医学 30: 257–271, 1993)

I. はじめに

1,2-bis[bis(2-ethoxyethyl)phosphino]ethane (Tetrofosmin) は英国 Amersham International 社で開発された ^{99m}Tc 標識用心筋血流イメージング剤で PPN1011 としてキット化された。本剤の特徴としては ^{99m}Tc の標識がきわめて簡便で随時性が高いこと、バックグラウンドとなる臓器からの消失が早く、投与後早期からの撮像が可能なこと、かつ心筋からのクリアランス ($T_{1/2}$: 4–5 時間) が遅いため、投与後時間をおいた後の撮像も可能な

こと等があげられる。また、高画質の像が得られ、患者の被曝線量も軽減できる点が ^{99m}Tc 製剤の利点と考えられる^{1,2)}。

国内および欧州での第 I 相、第 II 相試験の結果^{1–7)} から本剤の安全性、有効性および有用性が確認されたので今回、全国 30 施設 (Table 1) による多施設共同第 III 相臨床試験を平成 4 年 1 月～5 月に実施した。今回の検討には、現在臨床的に広く使われている Single Photon Emission Computed Tomography (以下、SPECT と略す) を主として用いた。また、対照薬として $^{201}\text{TlCl}$ (以下 ^{201}Tl) との比較検討を実施した。

II. 対象および方法

1. 対 象

355 例の心疾患患者を対象として試験を行った。疾患の内訳は心筋梗塞 132 例、狭心症 129 例、陳旧性心筋梗塞と狭心症合併例 38 例、心筋症 37 例等であった (Table 2)。この 355 例のうち 241 例に

* 東京大学医学部放射線科

** 大阪大学医学部トレーサ解析学

*** 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 10 月 9 日

最終稿受付: 4 年 12 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

Table 1 Participating centers in the trial

施設名	所属	責任者	施設名	所属	責任者
北海道大学医学部	核医学科	古館 正従	県立岐阜病院	循環器科	渡辺 佐知郎
北光循環器病院	循環器科	木住野 皓	金沢大学医学部 ⁵⁾	核医学科	久田 欣一
新潟大学医学部	放射線科	小田野行男	京都大学医学部 ⁴⁾	核医学科	小西 淳二
群馬大学医学部	核医学科	遠藤 啓吾	京都府立医科大学	第二内科	中川 雅夫
埼玉医科大学総合医療センター	放射線科	町田喜久雄	大阪医科大学	放射線科	楢林 勇
東京大学医学部 ¹⁾	放射線科	佐々木康人	大阪市立大学医学部	核医学科	越智 宏暢
慶應義塾大学医学部 ³⁾	放射線科	橋本 省三	国立循環器病センター ²⁾	放射線診療部	西村 恒彦
北里大学医学部	放射線科	石井 勝己	姫路循環器病センター	循環器科	矢坂 義則
日本医科大学	放射線科	恵畑 欣一	川崎医科大学	放射線科	福永 仁夫
東京女子医科大学	放射線科	重田 帝子	松江赤十字病院	循環器科	中村 展招
榊原記念病院	循環器科	北原 公一	愛媛大学医学部	放射線科	濱本 研
湘南鎌倉病院	循環器科	新井 英和	九州大学医学部	放射線科	増田 康治
東海大学医学部	放射線科	鈴木 豊	熊本大学医学部	放射線科	高橋 睦正
名古屋大学医学部	放射線科	佐久間貞行	鹿児島大学医学部	放射線科	中條 政敬
岐阜大学医学部	放射線科	今枝 孟義	宮崎医科大学	放射線科	渡邊 克司

治験総括医師：佐々木康人¹⁾判定委員：西村恒彦²⁾，久保敦司³⁾，西川潤一¹⁾，玉木長良⁴⁾幹事：西村恒彦²⁾，久保敦司³⁾，西川潤一¹⁾，玉木長良⁴⁾，分校久志⁵⁾，大嶽 達¹⁾

Table 2 Patient population

Disease	No. of cases
Old myocardial infarction (OMI)	105
Acute myocardial infarction (AMI)	27
Effort angina pectoris (EAP)	100
Resting angina pectoris (RAP)	29
OMI + EAP	38
Hypertrophic cardiomyopathy (HCM)	25
Dilated cardiomyopathy (DCM)	12
Valvular disease	4
Others	15
Total	355

は運動負荷時と安静時の2回の検査を同日に行い、90例には両検査を1日以上の間隔をおいて行った。また、9例では運動負荷が困難なため安静時試験を2回行い、15例については安静時1回のみの試験が行われた。

²⁰¹Tl による心筋 SPECT との比較検討は運動負荷 227 例、安静または再分布 243 例について行った。運動負荷量は狭心痛の有無、ST 変化、年齢別目標心拍数到達あるいは double product (血圧×脈拍数) が同程度であることを基準とした。

対象患者の性別・年齢の内訳は男性 281 例、女性 74 例で年齢は 23～81 歳、平均 60.2±10 歳であった。

対象患者には試験開始前に本試験の目的、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 Tetrofosmin を 0.23 mg 含むコールドキット (凍結乾燥粉末, Amersham International 社, 輸入元: アマシヤム薬品株式会社) であり、用時「過テクネチウム酸ナトリウム (^{99m}Tc) 注射液」280～1,110 MBq/2～5 ml を加えて、室温で 15 分間放置して ^{99m}Tc-Tetrofosmin (以下、本剤) を調製した。

3. 投与方法

同一患者に安静時、運動負荷時の2回投与を行い、投与の間隔は A 法では 1 日以上、B 法では約 3 時間とした。投与 1 回ごとに本剤 1 バイアルを使用し、調製後 6 時間以内に静注した。

安静時、運動負荷時とも 1 回の投与量は A 法は約 185～740 MBq とし、B 法は 1 回目約 185～370 MBq、2 回目約 555～740 MBq とした。2 回の検査に使用する総投与量は 1,110 MBq 以下とした。

運動負荷の方法、投与後のフラッシュの有無は各施設の通常の方法に従った。

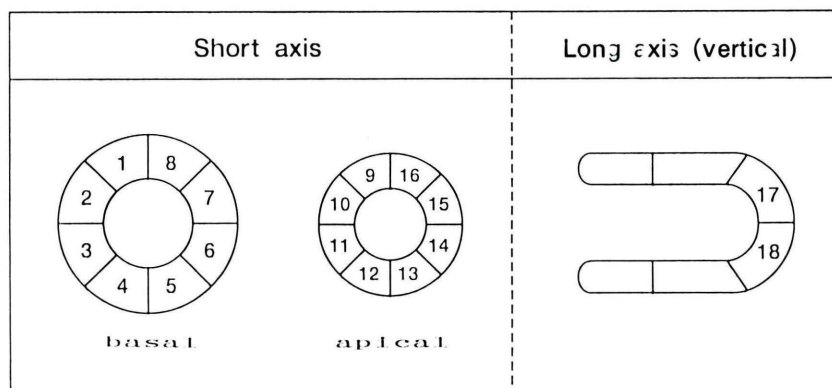


Fig. 1 Diagram of left ventricular myocardial segments.

4. 心筋シンチグラフィ撮像法

(1) 心筋 SPECT 像

本剤または ^{201}Tl 投与後に撮像した。データ収集はシンチカメラを 180° または 360° 回転して行い、収集時間等撮像方法については各施設で適切と思われる方法に従い実施した。

(2) 心筋プラナー像

本剤投与後、少なくとも正面像を全例について撮像した。収集時間等撮像方法については各施設で適切と思われる方法に従い実施した。

(3) 心動態像、左心駆出率の測定等

心動態像、心電図同期イメージおよび左心駆出率測定等は担当医師の判断により適宜行った。

5. 画像所見の評価

355 例全例の画像を評価対象とした。今回の検討では多数の画像を客観的に評価するため判定委員会(以下、委員会)を設けた。委員会では全ての画像について患者の背景(施設名、疾患名、他の検査所見、撮像条件等)を全て伏せて評価した。評価は 4 名の委員を 2 名ずつの 2 組とし、無作為に呈示した画像についておのおのの画質、 ^{201}Tl SPECT との画質の優劣、放射能集積所見、運動負荷像と安静像との所見の差について 2 名の合意をもって記録した。

SPECT 像の短軸面断層像の心尖部寄りおよび心基部寄りのスライスをおのおの 8 セグメントに分け、心尖部は長軸面垂直断層像上 2 セグメント

に分けて各セグメントごとの放射能集積所見を合計 18 セグメントについて検討した (Fig. 1)。各セグメントについて視覚的に正常、集積低下、欠損の 3 段階の判定を行い、さらに運動負荷時と安静時の放射能集積所見の違いについて、本剤では fill-in の、 ^{201}Tl では再分布の有無と程度を記録し、以下の検討を行った。

(1) 委員会評価と各施設担当医評価の比較

担当医と委員会の評価結果を各セグメントごとに比較検討して一致率を算出し、判定結果の客観性を確認した。

(2) ^{201}Tl SPECT との比較

① 画 質

本剤、 ^{201}Tl による SPECT の画質を 1: Excellent, 2: Good, 3: Fair, 4: Poor, 5: Equivocal の 5 段階に評価し、画質の優劣の比較検定には Kruskal-Wallis の順位和検定を用い、有意水準は 5% とした。

② セグメントごとの放射能集積

本剤、 ^{201}Tl による SPECT の運動負荷時像と安静時像 (^{201}Tl の場合遅延像、以下同じ) について、各セグメントごとの放射能集積所見一致率を疾患群ごとに求めた。

③ 異常検出率と診断能

各疾患群ごとに異常検出率および診断能について検討した。心筋梗塞では安静時像を、狭心症ならびに両者の合併例、心筋症、弁膜疾患では運動

負荷時像の結果から、18 セグメント中、1 セグメント以上の集積低下か欠損を認めた場合を異常検出とした。また、心筋梗塞、狭心症および両者の合併例では集積の改善の有無 (Fill-in または再分布) から臨床診断との比較を行った。

(3) 冠動脈造影所見との比較

① 陽性率

本剤と ^{201}Tl の両検査を施行した症例の中で冠動脈造影所見の得られている例で比較した。SPECT 像は短軸断面層像におけるセグメントの 1~3, 8, 9~11, 16 を左前下行枝領域、4~5, 12~13 を右冠動脈領域そして 6~7, 14~15 を左回旋枝領域として冠動脈造影との対応を検討した。各冠動脈の 1 枝以上に 75% 以上の狭窄があった場合に有意狭窄ありとした。本剤, ^{201}Tl とも、この有意狭窄に一致して集積低下または欠損が 1 セグメント以上あった場合を陽性として集計した。

② 偽陽性率

陽性所見と反対に冠動脈造影所見で有意狭窄がないところに集積低下または欠損が 1 セグメント以上あった場合を偽陽性として集計した。

6. 安全性に関する調査項目

本剤投与前後での自覚症状、身体所見 (体温、脈拍、血圧)、臨床検査値 (血液学的検査、生化学的検査、尿検査) から本剤の安全性を判定した。

7. 有効性の判定

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」、「5. 判定不能」の 5 段階で判定し、1 または 2 の判定の場合は「a. 病変の局在診断に有効であった」、「b. 病変の除外診断に有効であった」、「c. 手術適応、治療方針の決定に有効であった」、「d. viability の評価に有効であった」、「e. ^{201}Tl の診断能より優れていた」、「f. 画像が鮮明で小病変の検出ができた」、「g. その他」より理由を選択した。

8. 有用性の判定

安全性、有効性を総合的に評価し、以下の基準で判定した。

「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」、「6. 判定不能」

III. 結 果

1. 画像所見の評価

(1) 委員会評価と各施設担当医評価の比較

委員会と各施設の担当医による心筋 SPECT 読影所見を本剤および ^{201}Tl について比較した。ただし、心筋症症例は同一の判定基準での評価が不適当と考えられたため、この評価から除外した。委員会と担当医の判定が完全に一致したセグメントは本剤総数 11,038 セグメント中 8,522 で 77.2%, ^{201}Tl は総数 8,703 セグメント中 6,423 で 73.8% であった (Table 3)。

異常所見のうち放射能集積減少と欠損の判定を

Table 3 Comparison between committee and investigators in each hospital in evaluation of images of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin and ^{201}Tl —Segmental analysis—

		$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmin					^{201}Tl		
		Committee					Committee		
Investigators		Normal	Reduced	Defect			Normal	Reduced	Defect
	Normal	6818	870	236			4956	838	177
	Reduced	735	948	331			658	864	276
	Defect	140	204	756			115	216	603

■ Complete concordance 8522/11038 = 77.2 %

▨+■ Partial concordance 9057/11038 = 82.1 %

■ Complete concordance 6423/8703 = 73.8 %

▨+■ Partial concordance 6915/8703 = 79.4 %

Table 4 Comparison of findings between ^{99m}Tc -Tetrofosmin and ^{201}Tl SPECT
—Segmental analysis—

Exercise ^{99m}Tc -Tetrofosmin (227 cases)				
	Normal	Reduced	Defect	
^{201}Tl	Normal	2570	72	22
	Reduced	238	588	43
	Defect	19	61	451

Complete concordance 3609/4070 = 88.7 %

Partial concordance 3719/4070 = 91.4 %

Rest ^{99m}Tc -Tetrofosmin (243 cases)				
	Normal	Reduced	Defect	
^{201}Tl	Normal	2815	106	27
	Reduced	281	608	74
	Defect	11	76	350

Complete concordance 3773/4348 = 86.8 %

Partial concordance 3923/4348 = 90.2 %

部分的な一致とすると部分一致率は、本剤で 82.1%, ^{201}Tl で 79.4% であった。そこで、以下の画像評価には、より客観的な委員会の評価結果を用いた。

(2) ^{201}Tl SPECT との比較

① 画 質

本剤によるシンチグラムは運動負荷像、安静時像合わせて 691 検査のうち 603 (87.3%) が Excellent, 85 (12.3%) が Good と評価された。一方、 ^{201}Tl は 532 検査中 Excellent が 372 (69.9%), Good が 150 (28.2%) であった。統計的解析の結果本剤の方が ^{201}Tl よりも良質の画像が高率に得られた ($p < 0.05$)。

② セグメントごとの放射能集積

本剤と ^{201}Tl の心筋 SPECT 所見を運動負荷像と安静時像についてセグメントごとに比較した。対象とした運動負荷 227 例で負荷の程度に有意の差はみられなかった。運動負荷像の各セグメントごとの所見の完全一致率は 88.7%, 部分一致率は 91.4% であった。243 例の安静時像では完全一致が 86.8%, 部分一致が 90.2% であった (Table 4)。本剤で正常と評価された運動負荷 SPECT 2,827 セグメントのうち ^{201}Tl では集積低下と評価されたのが 238 (8.4%), 欠損が 19 (0.7%) であったのに対し、 ^{201}Tl で正常の 2,664 セグメントのうち本剤で集積低下が 72 (2.7%), 欠損が 22 (0.8%) であった。安静時 SPECT では本剤で正常のセグメント (3,107) 中 ^{201}Tl で集積低下が 9.0% (281),

欠損が 0.4% (11) に対し ^{201}Tl 正常のセグメント (2,948) 中、本剤で集積低下が 3.6% (106), 欠損が 0.9% (27) であった。

③ 異常検出率と診断能

本剤および ^{201}Tl とともに運動負荷と安静 (または、再分布) の検査が行われた症例について異常検出率と診断能を比較検討した。ただし、心筋症例では安静 (再分布) 像で検討した。

陳旧性心筋梗塞で、負荷心筋 SPECT 上、固定性欠損を呈したのは、本剤、 ^{201}Tl とともに 68.4% (54/79 例) であった。固定性欠損と可逆性欠損とが混在した症例が、本剤で 25.3%, ^{201}Tl で 21.5% みられた。急性心筋梗塞で SPECT 上固定性欠損を呈したのは本剤で 78.9%, ^{201}Tl で 63.2% であり、固定性と可逆性欠損の混在はそれぞれ、21.1% と 26.3% であった。労作性狭心症で可逆性欠損を呈したのは本剤で 35.9%, ^{201}Tl で 40.6% であり、固定性欠損がそれぞれ 23.4% と 17.2%, 両者混在がそれぞれ 9.4% と 21.9% に認められ SPECT 上、正常例が 31.3% と 20.3% あった。安静時狭心症では、心筋 SPECT 上正常例が多く、本剤で 50.0%, ^{201}Tl で 35.0% であった。次いで固定性欠損が 15.0% と 40.0% と高い頻度でみられた。心筋梗塞と狭心症合併例で、固定性欠損と可逆性欠損の混在を認めたのは本剤 36.4%, ^{201}Tl 40.9% であった。肥大型心筋症では本剤で 4 例 (50.0%), ^{201}Tl で 3 例 (37.5%) が正常の SPECT

Table 5 Detectability of abnormal findings
—Comparison between ^{99m}Tc -Tetrofosmin (^{99m}Tcf) and ^{201}Tl SPECT—

	① Fixed defect/hypo		② Reversible defect/hypo		①+② Fixed+Reversible defect/hypo		Normal	
	^{99m}Tcf	^{201}Tl	^{99m}Tcf	^{201}Tl	^{99m}Tcf	^{201}Tl	^{99m}Tcf	^{201}Tl
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
OMI	54 (68.4)	54 (68.4)	5 (6.3)	8 (10.1)	20 (25.3)	17 (21.5)	0	0
AMI	15 (78.9)	12 (63.2)	0	2 (10.5)	4 (21.1)	5 (26.3)	0	0
EAP	15 (23.4)	11 (17.2)	23 (35.9)	26 (40.6)	6 (9.4)	14 (21.9)	20 (31.3)	13 (20.3)
RAP	3 (15.0)	8 (40.0)	5 (25.0)	3 (15.0)	2 (10.0)	2 (10.0)	10 (50.0)	7 (35.0)
MI+AP	9 (40.9)	9 (40.9)	5 (22.7)	4 (18.2)	8 (36.4)	9 (40.9)	0	0
VD	0	1 (33.3)	0	0	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (33.3)

	Normal		Abnormal defect/hypo/hyper	
	^{99m}Tcf	^{201}Tl	^{99m}Tcf	^{201}Tl
	(%)	(%)	(%)	(%)
HCM	4 (50.0)	3 (37.5)	4 (50.0)	5 (62.5)
DCM	1 (33.3)	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (66.7)

OMI: Old myocardial infarction, AMI: Acute myocardial infarction, EAP: Angina pectoris with effort, RAP: Resting/unstable angina pectoris, MI: Myocardial infarction, AP: Angina pectoris, VD: Valvular disease, HCM: Hypertrophic cardiomyopathy, DCM: Dilated cardiomyopathy

Table 6 Comparison between ^{99m}Tc -Tetrofosmin and ^{201}Tl in detectability of coronary artery stenosis

	True positive ratio (%)		False positive ratio (%)	
	^{99m}Tc -Tetrofosmin	^{201}Tl	^{99m}Tc -Tetrofosmin	^{201}Tl
LAD	71.4 (90/126)	76.2 (96/126)	40.0 (26/65)	50.8 (33/65)
RCA	88.0 (73/83)	88.0 (73/83)	59.3 (64/108)	63.9 (69/108)
LCX	62.7 (52/83)	62.7 (52/83)	23.1 (25/108)	20.4 (22/108)
Total	73.6 (215/292)	75.7 (221/292)	40.9 (115/281)	44.1 (124/281)

LAD: Left anterior descending artery, RCA: Right coronary artery, LCX: Left circumflex artery

像を示し、異常所見は本剤で 4 例 (50.0%), ^{201}Tl で 5 例 (62.5%) にみられた。拡張型心筋症では 3 例中 1 例が本剤および ^{201}Tl SPECT で正常、2 例が異常所見を呈した (Table 5)。

(3) 冠動脈造影所見との一致率

① 陽性率

左前下行枝領域の冠動脈狭窄 126 例中本剤でそれと一致する異常所見を認めたのは 90 例で一致率は 71.4% であった。一方 ^{201}Tl SPECT 所見の冠動脈造影所見との一致率は 76.2% であった。右冠動脈領域の狭窄例 83 例では、本剤および

^{201}Tl とともに一致率は 88.0% であり、左回旋枝領域の狭窄例 83 例では本剤および ^{201}Tl とともに 62.7% の一致率であった (Table 6)。

② 偽陽性率

同じく偽陽性率を算出したところ左前下行枝領域では本剤で 40.0%, ^{201}Tl では 50.8%, 右冠動脈領域では本剤で 59.3%, ^{201}Tl では 63.9% で左回旋枝領域では本剤で 23.1%, ^{201}Tl では 20.4% であった (Table 6)。

2. 安全性の判定

本剤が投与された 355 例のうち何らかの自他覚

Table 7 Clinical efficacy and reasons of judgement

Judgement	No. of cases	Reasons of judgement as effective	No. of cases*
Quite effective	208 (58.6%)	for localization of region	267 (47.3%)
Effective	127 (35.8%)	for assessment of tissue viability	121 (21.4%)
Fairly effective	17 (4.8%)	for decision of operative and therapeutic indication	51 (9.0%)
Ineffective	2 (0.5%)	for exclusion of pathology	44 (7.8%)
Equivocal	1 (0.3%)	superior to ^{201}Tl in diagnostic ability	37 (6.5%)
Total	355	detect small region with clear image	32 (5.7%)
		others	13 (2.3%)
		Total	565
		* plural answers	
		Reasons of judgement as ineffective or equivocal	
		Ineffective: ^{201}Tl shows abnormalities but ^{99m}Tc -Tetrofosmin could not find it	
		Equivocal: patient takes anti-angina drugs in the test period	

症状を認めたものが7例あった。腹部不快感(患者の緊張によるものと思われる)、胸部不快感(運動負荷による一過性の血圧低下)が各1例、血圧低下(投与前が高値であったもの、運動負荷によるもの)、血圧の軽度上昇(患者の緊張によるものと思われる)が各2例あったが、いずれも本剤投与以外の理由によるもので本剤との関連性はないらしいと判定された。体の火照りと悪心を訴えた1例では本剤との関連性は不明と判定された。

本剤の投与前後に検査がなされた症例で、各種臨床検査値の異常変動の有無を調査したが、本剤投与に明らかに関連性があると考えられる一定の傾向を持った変動はなかった。

担当医師による本剤の安全性の判定は、本剤が投与された355例全例について「安全性に問題ない」と評価された。

3. 有効性の判定

対象とした355例で有効性を評価した。335例(94.4%)で「きわめて有効」あるいは「かなり有効」と判定され、残りは「やや有効」17例、「無効」2例、「判定不能」1例であった(Table 7)。無効と判定された2例は ^{201}Tl で異常が検出されたものが本剤で検出されなかったためとの理由であった。判定不能とされた1例は、検査当日にも

抗狭心症薬を服用していたために狭心症の診断にもかかわらず、本剤、 ^{201}Tl ともに異常が認められず、両検査が患者の病態を反映していたかどうか不明のため有効性の判定には不適当とされた。

4. 有用性の判定

対象とした355例について、安全性と有効性を総合的に評価して有用性の判定を行った。判定結果は「きわめて有用」211例(59.4%)、「かなり有用」120例(33.8%)で、93.2%の症例で有用と判定された。「有用とはいえない」と判定された2例は他の検査所見と異なっていたためという理由であった。判定不能とされた1例は上記有効性の項目での判定不能例であった。

5. 症例呈示

代表的な症例を呈示する。

症例1: 陳旧性心筋梗塞 65歳 男性

心筋梗塞発症から約7か月を経過した症例における本剤および ^{201}Tl のSPECT像をFig. 2に示す。冠動脈造影にて右冠動脈#1に75%, 100%の狭窄が認められた。本剤と ^{201}Tl の心筋SPECTでは運動負荷時、安静時とも後側壁に明瞭な欠損が認められた。欠損の範囲は両剤ともほぼ同じであった。また、安静時のfill-inや再分布はほとんど見られなかった。

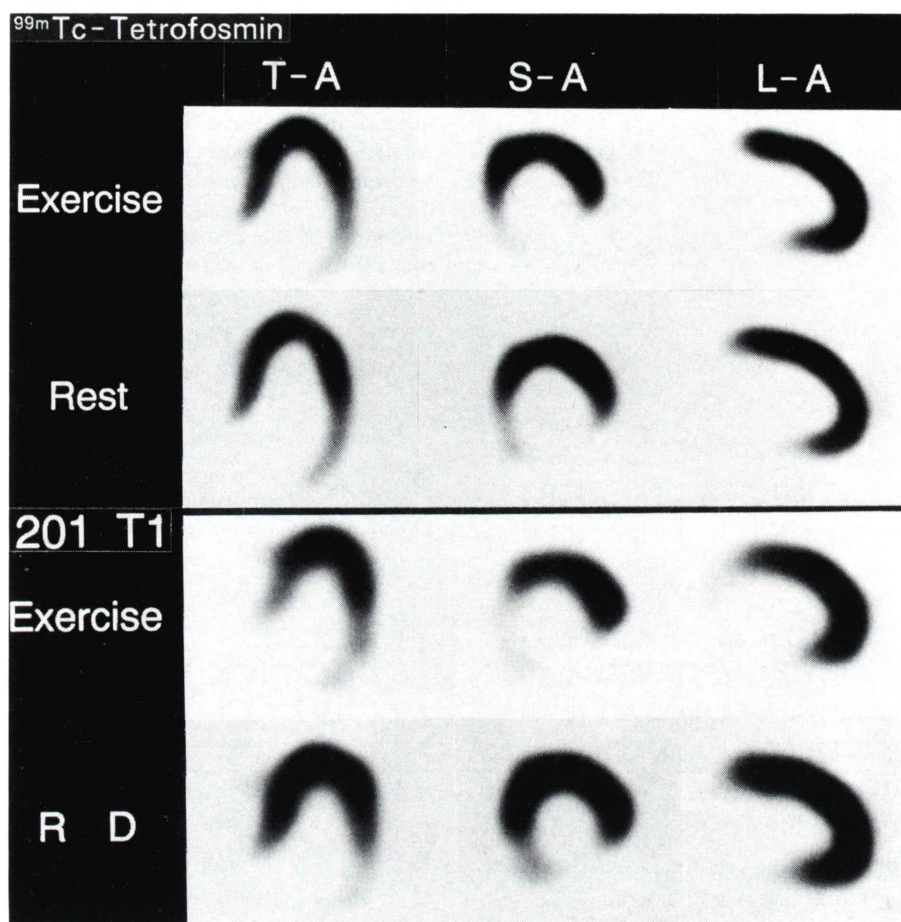


Fig. 2 Comparison of ^{99m}Tc -Tetrofosmin and ^{201}Tl SPECT images at exercise and rest in a patient with old myocardial infarction.

症例 2：労作性狭心症 44 歳 男性

冠動脈造影で左前下行枝 #7 の 99% 狭窄が確認された労作性狭心症例における本剤の Planar 像および SPECT 像を Fig. 3 に示す。運動負荷時には心尖部から下壁および中隔にかけて明瞭な欠損が認められ、安静時に同部位に完全な fill-in が見られた。 ^{201}Tl でも運動負荷時には同様の所見が観察され、不完全再分布が見られた。

症例 3：不安定狭心症 71 歳 女性

不安定狭心症 (左前下行枝近位部 99% 狭窄) 発症約 5 時間後に本剤を投与し、その後 PTCA を施行してから撮像を行い、12 日後に再度検査を行って治療効果を確認し得た症例を Fig. 4 に示す。

本剤により PTCA 前、前壁中隔、心尖部に明瞭な欠損が見られ、安静時における重篤な冠動脈閉塞にもとづく病態を表している。PTCA 後の検査では明らかな欠損は消失しており PTCA の効果が本剤の 2 回投与により確認された。PTCA 後に施行された ^{201}Tl シンチグラフィでも同様の所見が得られた。このような緊急時にも本剤は十分対応可能と考えられた。

症例 4：肥大型心筋症 62 歳 男性

心電図および超音波検査にて診断された肥大型心筋症における本剤と ^{201}Tl の心筋 SPECT 像を Fig. 5 に示す。本剤による心筋 SPECT で心筋全体が肥厚している様子がはっきりと描出された。

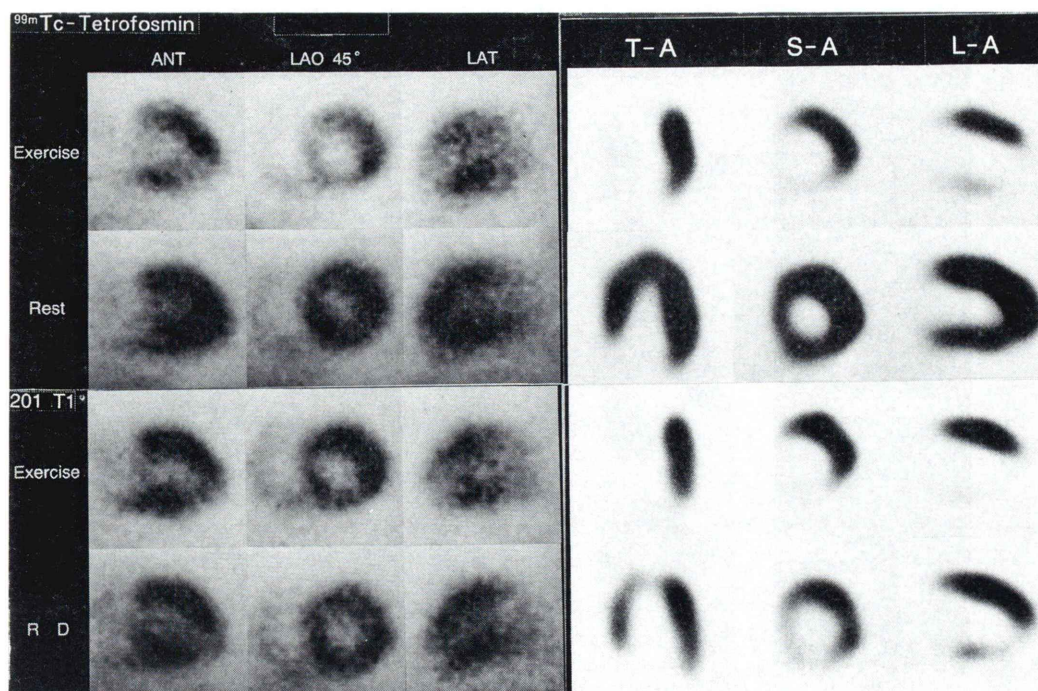


Fig. 3 ^{99m}Tc -Tetrofosmin and ^{201}Tl planar images (left) and SPECT images (right) at exercise and rest in a patient with effort angina pectoris.

心尖部に放射能集積低下が認められ ^{201}Tl SPECT でも上記と同様の所見が得られた。

症例 5: 拡張型心筋症 53 歳 男性

心筋壁の非薄化が著明な拡張型心筋症の、本剤での SPECT 像を Fig. 6 に示す。運動負荷像、安静時像ともに心内腔の拡大と心筋の非薄化が見られた。また、下後壁では著明な灌流低下が認められた。

IV. 考 察

心筋血流分布を直接画像として描出できる ^{201}Tl 心筋血流シンチグラフィは、心疾患の病態の把握のみならず治療方針の決定や予後の推定に欠くことのできないものとなっている。近年新しい心筋血流シンチグラフィ剤として ^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc -Teboroxime がすでに欧米で臨床応用され、多くの報告がなされており⁸⁻¹¹⁾、本邦でも臨床治験が終了している¹²⁻¹⁵⁾。

今回検討した ^{99m}Tc -Tetrofosmin (PPN1011) は

上記二剤と同じく ^{99m}Tc 標識製剤であるが、標識の際に加熱の必要がなく、撮像時期の制限もほとんどないという特徴がある。

わが国における第 I 相および第 II 相臨床試験についてはすでに報告した^{1,2)}。今回対象とした 355 例について本剤投与前後の自覚症状、身体所見、臨床検査値について調査し、総合的に安全性の評価を行った。調査した全ての項目で、本剤投与に明らかに関連があると思われる副作用はなく、全例について臨床上問題ないと判定され、I 相、II 相試験に引き続いて本剤投与の安全性が確認された。

英国での第 I 相臨床試験で 1 例に金属様味覚の報告があったため注意深く調査したが同様の訴えは認められなかった¹⁶⁾。

(1) ^{201}Tl 画像との比較

本剤は ^{99m}Tc という半減期の短い (6 時間)、また、SPECT に適した γ 線エネルギー (140 keV) を持った核種により簡便に標識できるコールドキッ

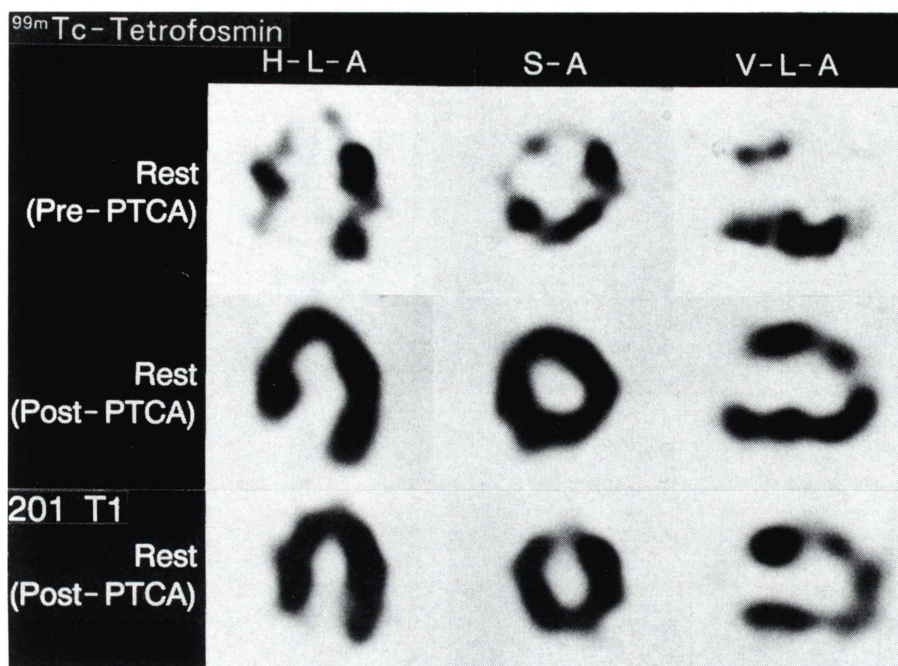


Fig. 4 Pre- and post-PTCA myocardial scintigraphy using ^{99m}Tc -Tetrofosmin in a patient with unstable angina pectoris. Emergency rest study (upper row), follow-up study (middle row) and comparison with ^{201}Tl SPECT (lower row).

トのため、 ^{201}Tl に比して高画質の像が得られることが期待できる。実際、今回の検討においても本剤によるプラナー像および SPECT 像の画質は 1 日法、2 日法ともに ^{201}Tl に比して有意に優れていると判定され第 II 相臨床試験の結果を確認し得た²⁾。

本剤と ^{201}Tl の画像所見の比較では運動負荷で 89%、安静時で 87% の放射能集積所見の一致を示した。この結果は第 II 相臨床試験での成績 74%、76% よりも良かった。

今回は所見を 3 段階に分類したが、放射能集積減少にも正常に近い場合と明らかに異常な場合があるので、さらに細かく分類して、評価することも行われている¹⁷⁾。異常集積については、放射能集積減少と欠損をまとめて部分一致率を計算した。

撮像に当たっては各施設で通常実施している ^{201}Tl SPECT の撮像法を本剤による検査に用いた。しかし、 ^{99m}Tc 製剤を用いる場合にはそれに最適のデータ収集方法を設定すべきことが指摘されて

いる¹⁷⁾。例えば、心筋カウントの増加により、高分解能コリメータの使用が一般化する可能性がある。現在まで ^{201}Tl SPECT の読解に熟達している医師たちが、 ^{99m}Tc 製剤による SPECT に慣れることによる読解能の向上も期待できる¹⁸⁾。これらの条件を勘案すると、今回の 2 薬剤による心筋 SPECT 所見の一致率はきわめて良い結果と判定してよいと考える。

(2) 異常検出率および診断能の比較

本剤と ^{201}Tl による SPECT 像の集積所見から各疾患群ごとの異常検出率について検討した。臨床診断が陳旧性または急性心筋梗塞の症例で固定性集積欠損を呈したのは、陳旧性心筋梗塞で 93.7% (可逆性欠損の混在例を含む)、急性心筋梗塞で 100% と、本剤による心筋梗塞の有病正診率 (sensitivity) はきわめて高かった。 ^{201}Tl でも陳旧性心筋梗塞 89.9%、急性心筋梗塞 89.5% と、同様に高い有病正診率が得られたが可逆性欠損を示した症例が、それぞれ 10.1%、10.5% と本剤に比

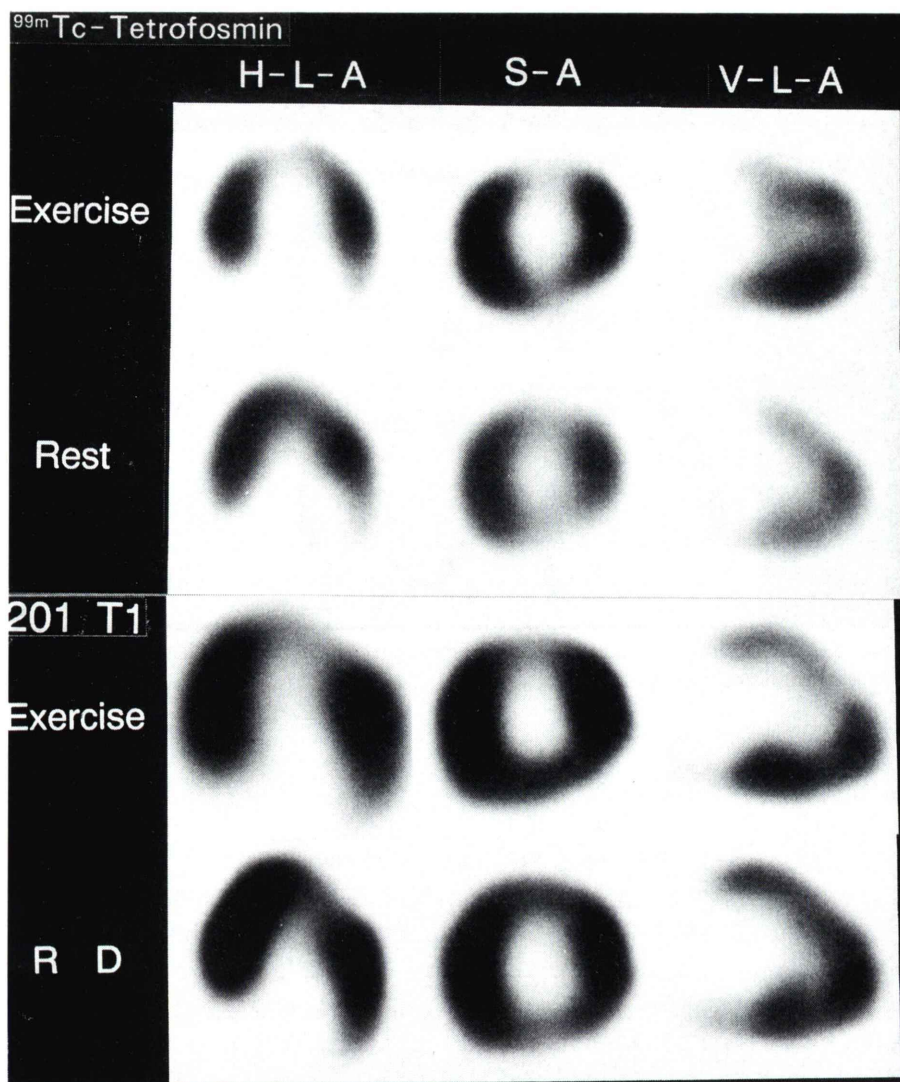


Fig. 5 Comparison of ^{99m}Tc -Tetrofosmin and ^{201}Tl SPECT images at exercise and rest in a patient with hypertrophic cardiomyopathy.

しやや多かった。

労作性狭心症群では、可逆性欠損が本剤で 45.3%， ^{201}Tl で 62.5% で、固定性欠損が本剤で 23.4%， ^{201}Tl で 17.2% にみられ、可逆性欠損と固定性欠損の混在例が本剤で 9.4%， ^{201}Tl で 21.9% であった。正常と判定されたものは、本剤 31.3%， ^{201}Tl で 20.3% であった。正常と判定された例が本剤でやや高い傾向があるが、これは本剤の集積

機序や血中からの抽出率 (extraction fraction) が ^{201}Tl と異なることによる可能性も考えられるが今後検討を積む必要があると考える。

本剤とよく似た ^{99m}Tc 心筋血流製剤である ^{99m}Tc -MIBI についてはすでに多くの臨床経験が積まれている。冠動脈造影で 50% 以上の有意狭窄を示した冠動脈疾患について、 ^{99m}Tc -MIBI と ^{201}Tl による心筋 SPECT を比較した Kiat ら¹⁹⁾、

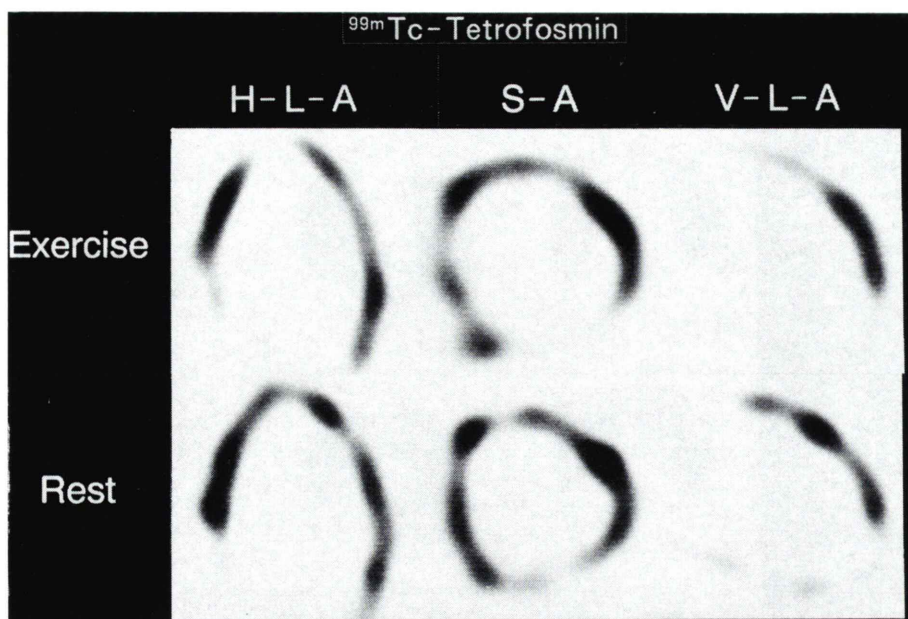


Fig. 6 ^{99m}Tc -Tetrofosmin SPECT images at exercise and rest in a patient with dilated cardiomyopathy.

Kahn ら²⁰⁾, Iskandrian ら⁹⁾ は ^{99m}Tc SPECT の有病正診率がそれぞれ 93%, 95%, 82%, ^{201}Tl SPECT の有病正診率はそれぞれ 85%, 84%, 82% と報告している. これらの報告では無病正診率も ^{99m}Tc -MIBI で 75%, 100%, 93%, ^{201}Tl で 75%, 82%, 80% と両薬剤で得られた結果がほぼ一致している. 多数例による III 相臨床試験²¹⁾ でも, 50% 以上の冠動脈狭窄を示す 153 例について有病正診率が ^{99m}Tc -MIBI SPECT で 89%, ^{201}Tl SPECT で 90% と報告されている.

今回のわれわれの検討でも, 本剤による SPECT 所見と ^{201}Tl SPECT 所見はほぼ同等の病巣検出率を示していると判断して良いと考えられる. 労作性狭心症群で, 両薬剤とも正常および固定性欠損を呈した症例が比較的多かったことは, 一つには多施設臨床試験の性質上臨床診断の確定度が施設により必ずしも均一でないことに起因している可能性がある. したがって, 労作性狭心症群で固定性欠損が本剤で ^{201}Tl SPECT より高率に見られたことは必ずしも心筋 viability の評価に当た

り本剤が ^{201}Tl に劣っていることを示すとはいえない.

心筋 viability の評価における ^{99m}Tc 心筋血流製剤の役割については今後の検討に待たねばならない¹⁷⁾. 特に, ^{201}Tl SPECT での 24 時間後遅延像²²⁻²⁴⁾ や, 追加再静注法^{25,26)}, 日を変えての安静検査の追加²⁷⁾ さらには ^{18}F FDG PET^{28,29)} と, 本剤の負荷—安静検査の詳細な検討が必要となる.

症例数は少ないものの弁膜疾患でも灌流異常が描出されることも明らかとなった.

心筋症では上記疾患でみられる灌流の低下以外に増加と考えられる症例があり, 評価を正常と異常とに分けて集計したが, 両薬剤間にほとんど差のないことが示された.

(3) 冠動脈造影所見との比較

今回, 冠動脈造影所見が得られていた心筋梗塞, 労作性狭心症および両者の合併症例で冠動脈造影所見と本剤または ^{201}Tl SPECT の所見の比較を行った. 冠動脈造影所見で 75% 以上の狭窄の認め

られた部位の SPECT 上の欠損出現率は本剤で 73.6%, ^{201}Tl で 75.7% で, ^{99m}Tc -MIBI と ^{201}Tl SPECT で比較した Kiat ら¹⁹⁾ の ^{99m}Tc -MIBI 87%, ^{201}Tl 77%, Kahn ら²⁰⁾ の ^{99m}Tc -MIBI 79%, ^{201}Tl 60% と比較してほぼ同等かやや低めの値である。LAD 領域での異常検出率は ^{201}Tl がやや高率であったが, RCA および LCX 領域では両者は同値であった。冠動脈正常部位の無病正診率は MIBI, ^{201}Tl とともに 86%¹⁹⁾, および MIBI 72%, ^{201}Tl 69%²⁰⁾ と報告されているが, 今回の検討では偽陽性率が本剤で 40.9%, ^{201}Tl で 44.1% と高値を示した。LCX 領域では ^{201}Tl の偽陽性率が本剤より低値であったのに対し, LAD および RCA 領域で本剤の偽陽性率より ^{201}Tl のそれが高値を示したことは, エネルギーが低く, 体組織の吸収や散乱を受けやすい ^{201}Tl の欠点を示しているのかもしれない。

(4) 有効性ならびに有用性

本剤による SPECT 像は運動負荷像, 安静像ともに高画質であり診断上有効な情報が得られた。特に簡便な標識操作により緊急時の検査への対応が可能で, ^{201}Tl では得難い情報も容易に入手できた。また, ファーストパス法の併用により左心機能評価も十分可能であった。これは既存の心筋血流イメージング剤である ^{201}Tl に比し有利な点といえる。

本剤の安全性と有効性の成績を総合して評価された有用性は全症例 355 例中 331 例 (かなり有用以上, 93.2%) に認められ本剤の有用性が高く評価された。

V. まとめ

^{99m}Tc -Tetrofosmin (PPN1011) の臨床的有用性を検討するため各種心疾患患者を対象にした第 III 相臨床試験を全国 30 施設で行い以下の知見を得た。

1. 対象は心筋梗塞, 狭心症, 心筋症およびその他の心疾患を有する患者 355 例で, このうち 331 例については運動負荷試験と安静時試験を行った。また, 運動負荷 227 例および安静時 243 例

については ^{201}Tl との比較も行った。

2. 本剤による SPECT 像の画質はほとんどが「Excellent~Good」と判定され, ^{201}Tl による画像よりも良質の画像が有意に多かった。

3. 本剤と ^{201}Tl の画像のセグメントごとの一致率は運動負荷, 安静ともに 87-89% と高く, 心筋血流を反映していると考えられた。

4. 本剤での心筋血流の異常検出率は 84.0% であり ^{201}Tl の 88.4% と比較して遜色なかった。

5. 本剤と冠動脈造影の陽性所見の一致率は 73.6% で ^{201}Tl の 75.7% とほぼ同じであった。

6. 355 例に 691 回の投与を行ったが, 本剤投与に明らかに起因すると思われる自他覚症状, 身体所見, 臨床検査値の異常を認めず, きわめて安全性の高い薬剤と考えられた。

7. 本剤の有効性は全体の 94.4% で「きわめて有効~かなり有効」と評価された。

8. 安全性と有効性を総合的に評価した本剤の有用性は全体の 93.2% で「きわめて有用~かなり有用」と評価された。

これらの結果から, 本剤はきわめて安全性が高く, 使用操作の簡便なキット製剤で, 心筋の血流分布を高画質の SPECT 像で描出できることが示された。また, 本剤の 1 回の投与でファーストパス法による左心機能測定も同時に行うことが可能で心機能をより詳細に捉えられることが確認された。さらに, 緊急に治療を要する患者では治療前の心筋の灌流状態を治療後に捉えることも可能であった。以上のことから本剤は心筋血流イメージング剤としてきわめて有用と考えられた。

文 献

- 1) 久保敦司, 中村佳代子, 橋本 順, 三宮敏和, 岩永史郎, 橋本省三, 他: 新しい心筋イメージング剤 ^{99m}Tc -PPN1011 の第 I 相臨床試験. 核医学 29: 1165-1176, 1992
- 2) 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, 他: 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——. 核医学 30: 25-40, 1993
- 3) Kelly JD, Higley B, Archer 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)
- 4) 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)
 - 5) 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)
 - 6) 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)
 - 7) 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)
 - 8) Wackers FJ, Berman DS, Maddahi J, Watson DD, Beller GA, Strauss HW, et al: Technetium-99m hexakis 2-methoxy isobutyl isonitrile: human biodistribution, dosimetry, safety, and preliminary comparison to thallium-201 myocardial imaging (phase I and II studies). *J Nucl Med* 30: 301-311, 1989
 - 9) Iskandrian AS, Heo J, Kong B, Lyons E, Marsch S: Use of technetium-99m isonitrile (RP-30A) in assessing left ventricular perfusion at rest and during exercise in coronary artery disease, and comparison with coronary arteriography and exercise thallium-201 SPECT imaging. *Am J Cardiol* 64: 270-275, 1989
 - 10) Johnson LL, Seldin DW: Clinical experience with technetium-99m teboroxime, a neutral, lipophilic myocardial perfusion agent. *Am J Cardiol* 66: 63E-67E, 1990
 - 11) Nakajima K, Taki J, Bunko H, Matsudaira M, Muramori A, Matsunari I, et al: Dynamic acquisition with a three-headed SPECT system: application to technetium-99m-SQ30217 myocardial imaging. *J Nucl Med* 32: 1273-1277, 1991
 - 12) 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: ^{99m}Tc -MIBI の第 I 相臨床試験. *核医学* 28: 1133-1142, 1991
 - 13) 鳥塚莞爾, 久保敦司, 西村恒彦, 玉木長良: ^{99m}Tc -MIBI の臨床的有用性の評価——第 III 相多施設協同試験——. *核医学* 28: 1447-1462, 1991
 - 14) 大嶽 達, 渡辺俊明, 小坂 昇, 百瀬敏光, 西川潤一, 佐々木康人, 他: ^{99m}Tc -SQ30217 心筋イメージングの臨床応用. *核医学* 28: 71-82, 1991
 - 15) 中嶋憲一, 滝 淳一, 分校久志, 谷口 充, 秀毛範至, 久慈一英: ^{99m}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
 - 16) Higley B, Smith FW, Smith T, Gemmell HG, Das-Gupta P, Gvozdanovic DV, et al: Technetium-99m 1,2-bis[bis(2-ethoxyethyl)phosphino]ethane; Human Biodistribution, Dosimetry and Safety of a new Myocardial Perfusion Imaging agent. *J Nucl Med* 34: 30-38, 1993
 - 17) Berman DS, Kiat HK, Train KV, Garcia E, Friedman J, Maddahi J: Technetium 99m sestamibi in the assessment of chronic coronary artery disease. *Seminars in Nucl Med* 11: 190-212, 1991
 - 18) 高橋範雄, 玉木長良, 大谷 弘, 進藤 真, 河本雅秀, 米倉義晴, 他: ^{99m}Tc -MIBI と ^{201}Tl による心筋シンチグラフィの読影者間のばらつき. *核医学* 28: 1205-1211, 1991
 - 19) Kiat H, Maddahi J, Roy LT, Train KV, Friedman J, Resser K, 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
 - 20) Kahn JK, McGhie I, Akers MS, Sils MN, Faber TL, Kulkarni PV, et al: Quantitative rotational tomography with Tl-201 and Tc-99m 2-methoxy isobutyl-isonitrile: A direct comparison in normal individuals and patients with coronary artery disease. *Circulation* 79: 1282-1293, 1989
 - 21) Maddahi J, Kiat H, Train KV, Prigent F, Friedman J, Garcia EV, et al: Myocardial perfusion imaging with technetium-99m sestamibi SPECT in the evaluation of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 66: 55E-62E, 1990
 - 22) 武藤敏徳: 運動負荷 ^{201}Tl 心筋 SPECT による遅延再分布の検討. *核医学* 25: 639-646, 1988
 - 23) 西村恒彦, 植原敏勇, 林田孝平, 小塚隆弘, 斎藤宗靖, 住吉徹哉: 運動負荷心筋スキャンにおける再分布完成時間, 出現様式と冠動脈病変の関係について——早期および晚期再分布による検討——. *核医学* 22: 1625-1633, 1985
 - 24) Kiat H, Berman DS, Maddahi J, Yang LD, Train KV, Rozanski A, et al: Late reversibility of tomographic myocardial thallium-201 defects: An accurate marker of myocardial viability. *J Am Coll Cardiol* 12: 1456-1463, 1988
 - 25) Dilsizian V, Rocco TP, Freedman NMT, Leon MB, Bonow RO: Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by the reinjection of technetium

- after stress-redistribution imaging. *N Engl J Med* **323**: 141–146, 1990
- 26) Ohtani H, Tamaki N, Yonekura Y, Ishtiaque HM, Hirata K, Ban T, et al: Value of Thallium-201 reinjection After Delayed SPECT Imaging for Predicting Reversible Ischemia After Coronary Artery Bypass grafting. *Am J Cardiol* **66**: 394–399, 1990
- 27) Berger BC, Watson DD, Burwell LR, Crosby IK, Wellons HA, Teates CD, et al: Redistribution of thallium at rest in patients with stable and unstable angina and the effect of coronary artery bypass surgery. *Circulation* **60**: 1114–1125, 1979
- 28) Bonow RO, Dilsizian V, Cuocolo A, Bacharach SL: Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction: Comparison of thallium-201 with reinjection and PET imaging with ^{18}F -fluoro-deoxyglucose. *Circulation* **83**: 26–37, 1991
- 29) Tamaki N, Ohtani H, Yamashita K, Magata Y, Yonekura Y, Nohara R, et al: Metabolic Activity in the Areas of New Fill-in After Thallium-201 Reinjection: Comparison with Positron Emission Tomography Using Fluorine-18-Deoxyglucose. *J Nucl Med* **32**: 373–378, 1991

Summary

Evaluation of the Clinical Usefulness of a New Myocardial Imaging Agent, ^{99m}Tc -Tetrofosmin (PPN1011) —A Report of Multicenter Phase III Clinical Trials—

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

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

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

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

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

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

The clinical usefulness of a new myocardial perfusion imaging agent, ^{99m}Tc -1,2-bis[bis(2-ethoxyethyl)phosphino]ethane (^{99m}Tc -Tetrofosmin, (PPN1011)) was evaluated in 355 patients with various heart diseases.

Both 1 and 2 day protocols resulted in images that were significantly clearer than those of ^{201}Tl .

The absence of significant drug related adverse reaction supported the safety of the agent for clinical use.

Regional abnormalities detected by CAG agreed with ^{99m}Tc -Tetrofosmin SPECT findings in 74% and with ^{201}Tl SPECT in 78% of this study.

Eighty-four percent of an abnormalities were detected with ^{99m}Tc -Tetrofosmin SPECT, as compared with those detected with ^{201}Tl SPECT (88.4%). The complete concordance ratio between

^{99m}Tc -Tetrofosmin and ^{201}Tl images in segmental analysis was 87–89% at rest and stress.

Since ^{99m}Tc -Tetrofosmin SPECT was judged clinically useful in 93.2% (331/355) of the patients studied, it is concluded that ^{99m}Tc -Tetrofosmin is a promising agent for myocardial perfusion imaging.

The simple labeling procedure without heating and cooling is suitable for emergency administration. Reconditioning of myocardial perfusion could be evaluated with ^{99m}Tc -Tetrofosmin injection before and after interventional therapy.

These are additional features of the agent for clinical use.

Key words: ^{99m}Tc -Tetrofosmin, Myocardial perfusion, SPECT, Multicenter Phase III Clinical Trials, ^{201}Tl .