

新しい心筋イメージング製剤の展望

分校 久志

(金沢大学核医学科)

I. はじめに

現在、single photon の心筋イメージングはそのほとんどが²⁰¹Tl による心筋血流イメージングであり、他には^{99m}Tc-ピロリン酸による急性心筋梗塞イメージングに限られた症例に行われているのみである。負荷²⁰¹Tl 心筋イメージングは虚血性心筋疾患の診断、重症度の評価、心筋 viability の評価、治療適応の決定および治療効果の評価、予後予測等に広く用いられており、日常臨床に必要不可欠な検査法となっている。しかしながら、種々の心疾患における、より詳細な病態生理の評価には血流、代謝、神経機能を含めた総合的な情報が望まれる。近年、これらの情報を目的とした種々の心筋イメージング製剤が開発され、本邦でも臨床治験が行われるに至っている。ここではこれまでに臨床治験の終了した心筋イメージング製剤(表1)について、治験結果よりみた現状での評価と展望について概説する。

II. ^{99m}Tc 標識心筋血流イメージング製剤

^{99m}Tc 標識心筋血流イメージング製剤は²⁰¹Tl に比べよりイメージングに適した放射線エネルギーを有し、短半減期で大量投与が可能であり、²⁰¹Tl より画質も良好で随時標識使用できる利点を有している。これらには図1に示すような開発の流れがある。この内、本邦で臨床治験が終了した^{99m}Tc-MIBI と^{99m}Tc-TEBOROXIME は既に米国で臨床使用が開始されている。これらの^{99m}Tc 標識製剤の評価におけるチェックポイントとして表2に示すような点があげられる。^{99m}Tc 血流イメージング製剤の共通の特徴として、肝集積および胆道系への排泄がある、シンチカメラに適した放射線エネルギーである、大量投与で高計数率が得られ、また first-pass 検査が同時に可能である、負荷検査において2回の投与が必要である、等があげられる。

(1) ^{99m}Tc-MIBI¹⁾

^{99m}Tc-MIBI (hexakis methoxy isobutyl isonitrite) Tc (I) (^{99m}Tc) は全体として1価の陽イオンの脂溶性製剤である。^{99m}Tc-MIBI の特徴は肝胆道系からの排泄が比較的早い ($T_{1/2}$: 約30分) ことおよび心筋に摂取された後の洗い出しが少なく ($T_{1/2}$: 約5時間)、²⁰¹Tl のような再分布現象がみられないことである。このため心電図同期 SPECT による心筋壁厚変化、心機能の同時評価も容易に応用可能である(図2)。投与後撮像開始は30分~1時間以後のどの時点でもよく、

また²⁰¹Tl のような検査終了までの絶食も不要であり、患者のメリットは大きい。本邦での臨床治験第3相においては、撮像時期別(負荷時、安静時)および疾患別のいずれの対比でも²⁰¹Tl との一致率は約90%と良好な一致を示し、²⁰¹Tl と同等の診断精度が期待される結果であった²⁾。LAD の99%狭窄に対して PTCA を行った例の^{99m}Tc-MIBI と²⁰¹Tl による SPECT を図3に示す。両者の所見はほぼ一致しているが、^{99m}Tc-MIBI において下壁の描画はより鮮明であり、肝集積の影響もほとんどみられない。我々の第3相の結果では下壁描画は²⁰¹Tl より有意に良好であり、これは²⁰¹Tl と^{99m}Tc のエネルギーの相違によると考えられるが、今後^{99m}Tc-MIBI の臨床利用にあたって従来の読影基準の変更が必要と思われる。^{99m}Tc-MIBI の心筋内保持に関しては、最近、心筋ミトコンドリア膜電位との関連が示されており、viability 評価における有用性が期待されている³⁾。我々の結果でも再分布/filfilin の頻度は^{99m}Tc-MIBI において²⁰¹Tl より高値であった。

(2) ^{99m}Tc-TEBOROXIME⁴⁾

^{99m}Tc-TEBOROXIME (tricyclohexandionedio-xime methylboron) は中性の脂溶性の diffusible tracer であり、静注後速やかに心筋内に集積しクリアランスも早い ($T_{1/2}$: 約6分)。肝集積はゆっくりとピークに達し消失は遅い(図4)。心筋クリアランスは虚血部で正常部より有意に遅延することが示されている⁵⁾。心筋集積と血流量の相関は静注後の時間経過と共に低下する⁶⁾。このため^{99m}Tc-TEBOROXIME では血流評価や良好な画質を保持するためには静注後2~3分以内に撮像を開始し、5~10分以内に終了する必要がある。MIBI と異なり肝集積が下壁に影響しやすいためこの点は特に重要である(図5)。この点で短時間(約90分)で負荷/安静時の検査が可能であるが、クリアランスを含めた評価には高速 SPECT が必要である。^{99m}Tc-TEBOROXIME の治験第3相の結果では²⁰¹Tl と約90%の一致率が得られている⁷⁾。

これらの心筋血流製剤の対比を表3に示す。いずれも²⁰¹Tl と同様の診断精度が期待されるが、それぞれの特徴により負荷法を含めて使い分けることが必要と考えられる(表4)。

III. ¹¹¹In-抗ミオシン抗体⁸⁾

¹¹¹In-抗ミオシン抗体は難溶性のミオシン重鎖に対する抗体フラグメント(AM-Fab)であり、

障害心筋の特異的なイメージングが可能である。臨床治験第3相の結果では心筋梗塞の急性期のみならず発症後8週間以後の例においても高頻度に陽性集積がみられている⁸⁾(図6)。この理由に関しては十分解明されていないが、^{99m}Tc-ピロリン酸に比べて撮像可能期間が長い点は臨床利用に有利な点である。また肥大型心筋症や心筋炎の急性期において高い陽性率が示されておりこれらの疾患における障害心筋の評価が可能である(図7)。虚血以外での利用は今後の検討によりその臨床的意義がより明確にされるものと期待される。AM-Fabの問題点として血中クリアランスが長く撮像開始が遅いことがあり、さらに血中クリアランスの早い抗体フラグメントの開発が望まれる。

IV. ¹²³I-BMIPP⁹⁾

心筋の脂肪酸代謝イメージング製剤の内、側鎖標識脂肪酸である¹²³I-BMIPP (betamethyliodo-phenylpentadecanoic acid) は心筋摂取が高く、 β 酸化されず心筋内に長時間滞留するためSPECTに適している。BMIPPでは心筋摂取がどの程度代謝の情報を反映しているかがその臨床的有用性の決定因子となる。この集積には血流の影響が大きいが、臨床治験第3相の結果では、心筋梗塞急性～亜急性期で²⁰¹Tlに比べ相対的に集積低下が高頻度に見られ、陳旧性梗塞や狭心症ではこの頻度は低く、血流と代謝の乖離(stunned?)が示唆される(図8)。肥大型心筋症では肥大部分において同様の乖離がみられ、これらの部位では経時的な洗い出しの所見も得られている(図9)。この臨床的意義は今後の検討が必要であるが、肥大部分での代謝のシフトやback-diffusionの増大も示唆され、病因や病態の解明にBMIPPが有効な手段となることが期待される。

V. ¹²³I-MIBG¹⁰⁾

¹²³I-MIBG (metaiodobenzylguanidine) はノルエピネフリンと同様に交感神経末端に摂取されるがreceptorには結合しない。特異的神経内集積はloading doseにより影響される。本邦で臨床治験されたMIBGは比放射能が高く(50 μ Ci/ μ g)特異的集積の多いものと考えられている¹¹⁾。急性梗塞後の症例では血流との乖離(虚血による除神経部位)が描画され(図10)、これと不整脈発症との関連も示唆されている。我々の結果では、肥大型心筋症で肥大部分を含めて同様の乖離が示され、さらに肥大の高度な群においてMIBG洗い出しの増加がみられている(図11)。この洗い出し増加については特異的集積が高いことを前提とすると、交感神経機能の亢進を示唆するものと考えられる¹¹⁾。この点は鬱血性心不全や拡張型心筋症で報告されている洗い出しの増加とも関連し、今後のより詳細な検討が望まれる。

VI. 結語

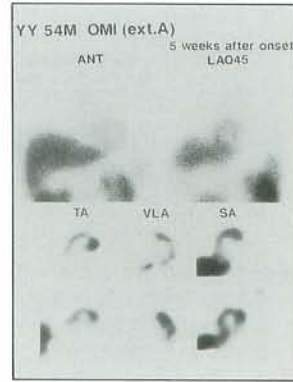
本邦における臨床治験が行われた新しい心筋イメージング製剤の現状での評価を治験結果をもとに概説したが、臨床治験は基本的に新しい医薬品の安全性と臨床的有用性に関する評価が目的であり、必ずしも臨床治験の結果が当該製剤の臨床的意義を十分に明確にし得ないことも事実である。特に1990年10月より「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(GCP)が施行され、臨床治験に対する制限は厳しくなっている。種々の心疾患におけるこれらの製剤のもたらす情報とその意義、重要性に関しては、認可された医薬品としての日常診療への利用が開始された後にさらに詳細に評価されるものであり、この点からも可及的早い認可が望まれる。核医学においては、従来、血流の面からのみ評価されていた心筋が近い将来には代謝、神経機能の情報も含めてより総合的に評価可能となることは、心疾患のより詳細な病態の評価や病因の解明にも有効な手段となるものと期待される(図12)。

文献:

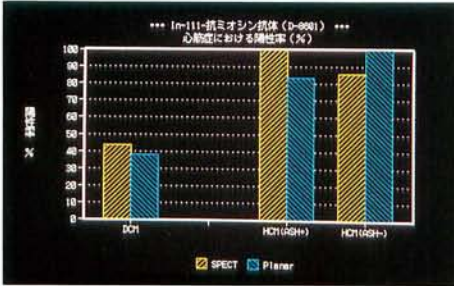
- 1) Berman DS, et al: Semn Nucl Med 21: 190-212, 1991
- 2) D-8404 研究会第3相臨床試験結果報告, 1990, 東京
- 3) Beller GA, et al: Semn Nucl Med 21: 173-181, 1991
- 4) Johnson LL: Semn Nucl Med 21: 182-189, 1991
- 5) Miller DO, et al: J Nucl Med 32: 947, 1991
- 6) Beanlands R, et al: J Nucl Med 32: 947, 1991
- 7) SQ30,217 第4回研究会, 1991, 東京
- 8) 河合忠一, 他: 核医学27: 1419-1432, 1990
- 9) NMB15 第3相臨床試験最終報告会, 1991, 大阪
- 10) 廣澤弘七郎, 他: 核医学28: 461-476, 1991
- 11) 分校久志, 他: 日画像医誌10: 85-92, 1991

***** 心筋血流イメージング *****
***** ^{99m}Tc 標識薬剤の利用への展望 *****
薬剤の特徴による使い分け
血流分布の固定 (MIBI)
-> AMI-tPA Tx の評価
-> TI(R)-MIBI(Ex) dual nuclide SPECT
早いクリアランス (SQ)
-> 血流量の定量?
-> 短時間検査/multiple intervention
負荷法 (運動/薬剤/pacing) の選択・組合せ
↓ first-pass extraction
↓ 心筋クリアランス

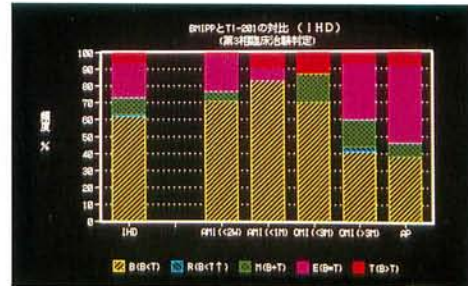
▲表4 ^{99m}Tc 標識心筋血流イメージング製剤臨床利用の展望。



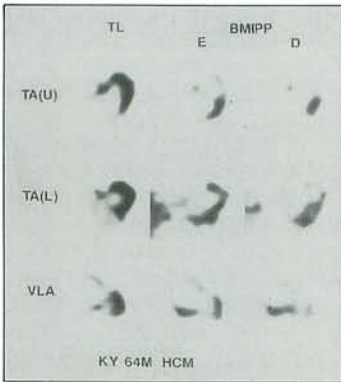
▲図6 発症5週間後の心筋梗塞例の ^{111}In -抗ミオシン抗体イメージング (上: planar, 下: SPECT)。



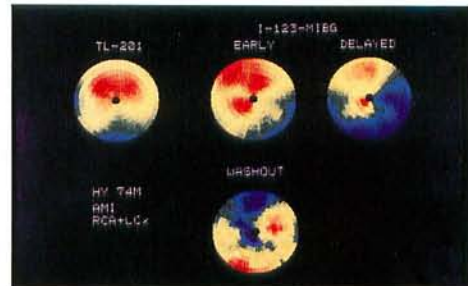
▲図7 心筋症における ^{111}In -抗ミオシン抗体イメージングの陽性率 (文献8より改変引用)。



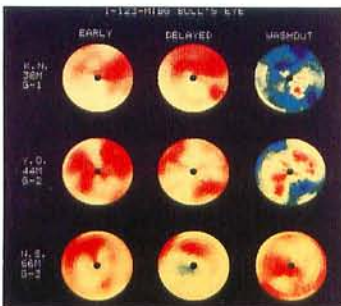
▲図8 虚血性心疾患における ^{123}I -BMIPP と ^{201}Tl SPECT のセグメント解析による対比 (文献9より引用)。



▲図9 肥大型心筋症における ^{123}I -BMIPP と ^{201}Tl SPECT の対比 (肥大した前壁~中隔での相対的集積減少と洗い出しがみられる)。



▲図10 緊急PTCAを行った急性下壁梗塞例の ^{123}I -MIBG と ^{201}Tl SPECT の Bull's eye 表示。後側壁は viable but denervated となっている。



▲図11 肥大型心筋症の肥大度 (G-1 ~ G-3 へと肥大度は大) と ^{123}I -MIBG 洗い出しの Bull's eye 表示による対比。



▲図12 心筋イメージングの近未来像?。