

心臓核医学領域において用いられる放射性医薬品

倉見 美規

(日本メジフィジックス株式会社)

1. 序

近年、放射性医薬品の目覚ましい研究により、生体内の代謝、薬理、免疫反応を利用した数多くの薬剤が出現するようになった。特に心臓循環器領域においては、細胞膜のイオン輸送の過程を利用する塩化タリウム ($^{201}\text{TlCl}$) が日常的な診断の場に定着してきた感がある。

さらに、心筋細胞のエネルギー代謝の状況や心臓における神経支配の状況等を反映する薬剤の開発も米国を中心に活発に展開されている。標識に用いられる核種の面からは、有機化合物の構造を大きく変える事なく標識できる ^{11}C 、 ^{18}F 等のポジトロン核種から、より広汎に利用できるヨード核種 (^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I)、さらにはテクネチウム ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) を用いた標識法の開発へと研究は進展していると考えられる。

これら心臓をターゲットとする数多くの放射性医薬品は、その集積機序から表1に示す分類が可能であろうと推測する。今回、我々の研究成果も混じえ、主な放射性医薬品について最近の研究を紹介したいと考える。

2. 心臓ポンプ機能

心臓のポンプ機能や心筋の wall motion の評価には血液成分を利用した薬剤が用いられている。この分野では、テクネチウム人血清アルブミン ($^{99\text{m}}\text{Tc-HSA}$) やピロリン酸テクネチウム ($^{99\text{m}}\text{Tc-PYP}$) に代表される薬剤が既に定着しており、新しい薬剤の開発はほとんど行われていないのが現状である。

我々は $^{99\text{m}}\text{Tc-HSA}$ の持つ標識不良の出現や、体内における不安定さについて、これらを解決し得るような薬剤の開発を試みた。従来の $^{99\text{m}}\text{Tc-HSA}$ はテクネチウム元素を直接 HSA 分子内のキレート結合可能部位に導入したものであるため、その結合は弱く、そのために不安定さが除去しきれないと判断される。

HSA のようなタンパク分子に金属元素を安定に配位させるために bifunctional chelating agent をタンパク分子に導入する事が検討されている。テクネチウムと強い結合性を有するものに DTPA がよく知られており、我々は HSA-DTPA- $^{99\text{m}}\text{Tc}$

について検討を加えてみた。HSA に導入する DTPA の分子数が5~7分子以内であれば、HSA の変性に伴う肝集積は問題にならない事がわかった。このような HSA-DTPA を用いた場合、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ の80%以上は DTPA と結合し、直接 HSA と結合する $^{99\text{m}}\text{Tc}$ は極めて少量に抑制することができた (図1)。

ここで調製した HSA-DTPA- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ と従来のキットとをラットでの体内挙動で比較してみると (図2)、明らかに blood clearance の初期相での安定性が認められた。

3. 冠動脈血流

先にも述べたように冠動脈血流を反映する塩化タリウム ($^{201}\text{TlCl}$) は臨床の場で広汎に用いられているが、 ^{201}Tl は核的性質において不十分さを有しているため、テクネチウムを用いた $^{201}\text{TlCl}$ 類似体の開発が行われている。この分野では、歴史的には Cincinnati 大の Deutsch の発表した $^{99\text{m}}\text{Tc-diars}$ に始まり、 $^{99\text{m}}\text{Tc-DMPE}$ (図3)、 $^{99\text{m}}\text{Tc-TBI}$ と変遷している。このうち $^{99\text{m}}\text{Tc-TBI}$ が今最も注目を集めているが、TBI の心筋への集積機序は明らかではなく、ischemic region における redistribution についても今後の研究を待つ必要がある。

4. 心筋エネルギー代謝

心臓核医学に適用する薬剤の開発で最も活発に研究され、かつ臨床家の期待を集めているのが、この領域といえよう。エネルギー代謝を反映する薬剤には、脂肪酸代謝に関与する ^{123}I -脂肪酸やグルコース代謝に係わる ^{18}F -FDG がある。生化学的には正常心筋では脂肪酸代謝が優先し、虚血部位ではグルコース代謝が活発になるとされている。しかしながら、動物試験や臨床試験の結果は単純ではなく、例えば、虚血周辺領域ではむしろ脂肪酸集積が亢進するなど予期せぬ結果の報告もある。これは、1つには心筋細胞内の貯蔵脂肪酸量の時間的な変化をふまえないといけないという問題があり、また、標識脂肪酸の diffusion や代謝過程を経由しない分解などの問題が関与しているものと思われる。脂肪酸のヨード標識には脂肪酸骨格に直接ヨードを導入する方法と、フェ

A. 心臓ポンプ機能

^{99m}Tc -RBC, ^{99m}Tc -HSA, ^{195m}Au 他

B. 冠動脈血流

$^{201}\text{TlCl}$, ^{99m}Tc -DMPE, ^{99m}Tc -TBI, $^{13}\text{NH}_3$ 他

C. 心筋エネルギー代謝

^{11}C -脂肪酸, ^{123}I -脂肪酸, ^{18}F -FDG, ^{125}I -Glucose

D. 心筋壊死

^{111}In -Antimyosin Antibody, ^{99m}Tc -PYP

E. 心筋神経支配

^{11}C -Norepinephrine, ^{131}I -MIBG, ^{131}I -Pindolol

^{125}I -Trimethylammonium 他

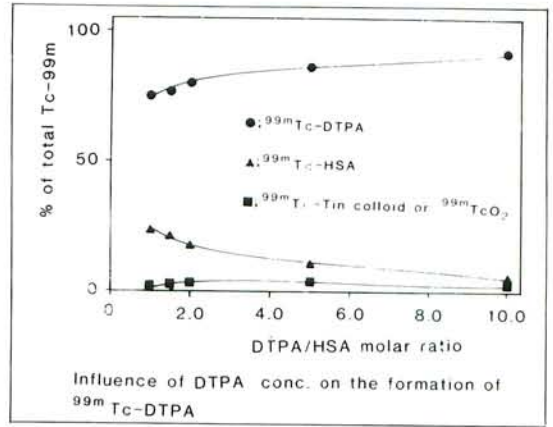
F. 血栓

^{111}In -Platelet, ^{111}In -TPA, ^{67}Ga -Fibrinogen

^{111}In -Antifibrin Antibody

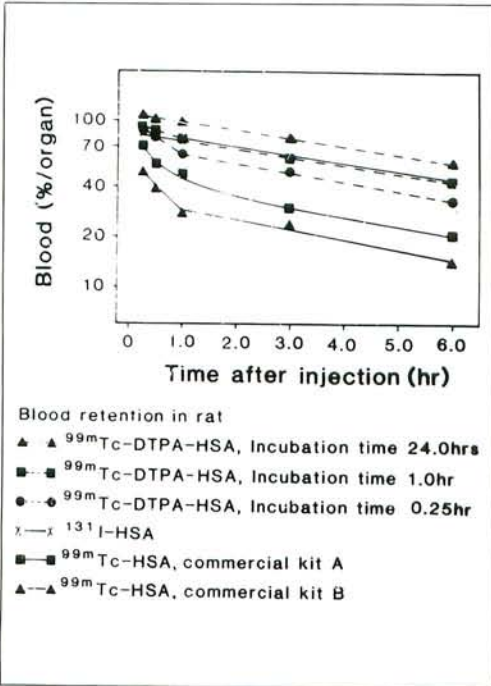
◀表1

心臓核医学領域において用いられる放射性医薬品

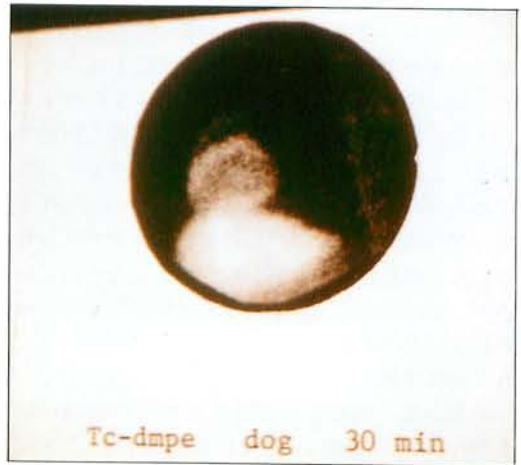


▲図1

▼図2



▼図3



ニル体、ビニル体として末端に導入する方法があり、一般的には後者の方が、体内での分解速度は遅い。また脂肪酸自体についても、大きく分けて直鎖型と側鎖型がある。図4には側鎖型の代謝過程を示したが、側鎖型では脂肪酸代謝の主要ルートである β -oxidationは途中でブロックされ、別に α -oxidationのルートを経由して代謝される。そのため側鎖型では代謝速度は遅くなり、診断上では心筋への集積速度のみが重要になってくる。側鎖が2つ同じ位置に入ったものでは、 α -oxidationもブロックされるため、さらに代謝速度は遅くなる。図4には絶食ラットにおける直鎖型、側鎖型、側鎖2本型のtime activity curveを示したが明らかな代謝阻害効果が認められる。直鎖型の心筋からのwashout rateは非常に早く、臨床上dynamic studyが必須である事がわかる。しかしながら心筋からのwash outが早いという事は、blood clearanceの初期相でdynamic studyを行わなければならない、そのためbackgroundの補正の程度により得られるデータの信頼性が左右される危険性もあり、データ処理に慎重さが要求される。側鎖型では心筋へのuptake rateが臨床的に重要と判断されるが、よりintactな直接型に比べ、そのuptake rateが低く、側鎖型が直鎖型と同じチャンネルで心筋に取込まれているかどうか今後さらに検討を加える必要がある。

グルコース代謝を評価しえる ^{18}F -FDGは非常に有用な薬剤であるが、 ^{18}F は超短半減期のポジトロン核種であるため、RIを生産するサイクロトロンを有する施設でなければ、實際上利用できない。近年の核医学の製剤部門での主要な流れであるように、 ^{18}F -FDGについても、これをヨード核種を用いた薬剤に置換える努力が払われている。現在数種の有望な化合物が紹介されているが、集積率の点ではまだ十分とは言えず、今後の展開に期待したい。

5. 心筋壊死

心筋梗塞の梗塞巣の位置及びsizeの評価は従来 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PYPを用いて行われてきた。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PYPは心筋の壊死細胞の石灰部位に集積する性質を応用したものであるが、梗塞巣のsizeを過大評価する傾向があり、かつspecificityが低いため適用の重要性は小さいと考えられている。

心筋の壊死に伴い心筋のミオシンフィラメントは溶解し、heavy chainとlight chainに分解する。Heavy chainはさらに分解が進行し、低分子となって血中に放出される。このためheavy chain

specificな標識抗体を用いる事により壊死巣のみをvisualizeする事ができると判断される。このような抗体は抗ミオシン抗体と呼ばれMGHと東大のグループはそれぞれ研究を進めている(図5)。抗ミオシン抗体の主たる適用には心筋梗塞の他に、心筋炎、心臓移植の拒絶反応などがあり、いずれも実験レベルでは良好な結果が報告されている。

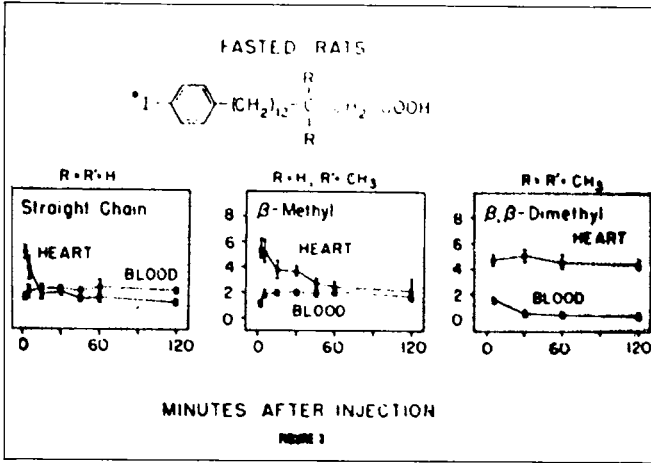
6. 心筋神経支配

心臓疾患と神経支配との関連についての研究は非常に興味を持たれるところであるが、核医学領域においても、 α -及び β -adrenergic antagonist, agonistを標識し、visualizeしようという試みがなされている。この代表的な例としてWieland等によって開発されたnorepinephrin storage analogであるMIBGが挙げられる。MIBGは調製において放射能的な比活性を極端に高くする必要がないという利点があるが、心筋においては残念ながら、non-specific uptakeがかなりありspecificなadrenergic systemのimagingはできないとされている。反面、副腎に発生する腫瘍であるpheochromocytomaについては非常に効率よく集積するためtumor imaging剤として有用である。

7. 血栓

血栓をimagingする薬剤は心臓及び脳に着目した種々のものが研究されている。方向としては血栓にaffinityを有する血小板やfibrinogenを標識する場合と、形成された血栓を免疫源として抗体を作製し、これを利用しようという方向がある。BNLのSrivastava等は抗体を利用して血小板を標識し、これを用いて冠動脈血栓のimagingに良好な結果を得ている。我々はfibrinogenをbifunctional chelating agentを介して標識し、これを用いて静脈、動脈の血栓imagingを試み、やはり良好な結果を得た(図6)。我々の動物実験では心筋梗塞等の冠動脈血栓の評価は行っていないが、近い将来臨床試験も計画しており、臨床の評価を得たいと考えている。

◀ ☒ 4



◀ ☒ 5

Femoral artery (three rabbits)

Time after thrombus induction	Thrombus/Blood	Thrombus/Artery	Image
1 hr	6.92 ± 0.13	5.97 ± 0.36	++

▶ ☒ 6

In-111 Antimyosin Antibody for Assessing Myocardial Damage

A. Infarct size calculated from In-111 mAM Fab image correlated with infarct size measured by TTC ($r = 0.87$).

B. Considerable variability in Pyp accumulation for flows above 20 % of control ($r=0.5$). Antibody accumulation had a much closer inverse relation ($r=0.92$).

AHA, 1985.