

急性心筋梗塞における¹¹¹In-抗ミオシン心筋シンチグラフィの集積度の定量的評価

Quantitative evaluation of ¹¹¹In-antimyosin Fab myocardial imaging in acute myocardial infarction patients

板野 緑子**
成瀬 均
森田 雅人
山本 寿郎
川本日出雄
福武 尚重
大柳 光正
藤谷 和大
岩崎 忠昭
福地 稔*

Midoriko ITANO**
Hitoshi NARUSE
Masato MORITA
Juro YAMAMOTO
Hideo KAWAMOTO
Naoshige FUKUTAKE
Mitsumasa OHYANAGI
Kazuhiro FUJITANI
Tadaaki IWASAKI
Minoru FUKUCHI*

Summary

Quantitative evaluation of ¹¹¹In-antimyosin Fab myocardial (InAM) imaging was performed in 15 patients with acute myocardial infarction to evaluate which organ is the most appropriate for the control of myocardial accumulation, to compare the quantitative method with the conventional visual method, and to study which clinical indices correlate with the InAM quantitative evaluations. InAM images demonstrated the myocardium with 31 ± 6 mean counts/pixel, lung with 14 ± 4 , upper mediastinum with 20 ± 5 , middle mediastinum with 26 ± 5 , and liver with 75 ± 10 . We considered the lung to be the most appropriate control organ for quantitative evaluations of InAM imaging, because it could be separated from the myocardium, and the measurement range was narrow. The InAM uptake index [IUI = (myocardial counts - lung counts) / lung counts] was calculated as the index of myocardial accumulation. Visual evaluations of myocardial accumulation on InAM images were classified into three grades. The IUI of grade 1 (slight) was 0.98 ± 0.19 , grade 2 (moderate) was 1.34 ± 0.38 , and grade 3 (severe) was 1.97 ± 0.19 . Visual grading was nearly in accordance with the IUI, although it was difficult to distinguish visually between grades 1 and 2. Measurement of wall motion by left ventriculography showed that reduced wall motion was associated with an IUI of 1.01 ± 0.18 and dyskinesis with an IUI of 1.92 ± 0.16 , showing IUI can indicate regional myocardial damage. However, IUI was not correlated with indices of the overall left ventricular function, such as ejection fraction, cardiac index, and peak creatine kinase level.

兵庫医科大学 第一内科

*同 核医学科

西宮市武庫川町 1-1 (〒663)

** (現) 医療法人弘緑会 板野甲山診療所

西宮市甲山町 53 (〒662)

The First Department of Internal Medicine and

*Department of Nuclear Medicine, Hyogo College of Medicine, Mukogawa-cho 1-1, Nishinomiya 663

** (present) Itano-Kabutoyama Clinic, Kabutoyama-cho 53, Nishinomiya 662

Received for publication October 4, 1991; accepted October 22, 1992 (Ref. No. 39-PS207)

Key words¹¹¹In-antimyosin monoclonal Fab imaging
Regional wall motion

Acute myocardial infarction

Quantitative evaluation

緒 言

近年 ¹¹¹In-標識抗ミオシンモノクローナル抗体心筋シンチグラフィが実用段階に入り, 心筋細胞壊死を特異的に反映するイメージングとして心筋炎¹⁻³⁾や急性心筋梗塞⁴⁻¹¹⁾に応用されつつある. その集積度を視覚的に判定するさいに, 肝臓, 骨髄等と比較しているが, ^{99m}Tc-ピロリン酸心筋シンチグラフィ (^{99m}Tc-pyrophosphate: PYP) における骨のように明らかな対照が存在せず視覚的な判定においてはかならずしも客観的とはいえない. そこでわれわれは ¹¹¹In-標識抗ミオシンモノクローナル抗体 (¹¹¹In-labelled monoclonal antimyosin Fab: InAM) の集積度を定量的に評価するための基礎的検討として, 各臓器の対照としての適否を検討し, 次に定量的な評価が従来の視覚的な評価と一致しているか, さらにいかなる臨床的な指標と関連があるかについて急性心筋梗塞 15 例を対象として検討した.

対象と方法

対象は病歴, 心電図, 血清酵素学的に明らかで, かつ InAM が弱い集積も含めて陽性であった急性心筋梗塞 15 例である. 内訳は男 13 例, 女 2 例で, 前壁 9 例, 下壁 4 例, 後側壁 2 例, 平均年齢 59±11 歳であった. 全例に冠動脈造影を施行しており, 10 例に急性期の経皮的冠動脈形成術 (PTCA) を, 8 例に経皮的冠動脈血栓溶解法 (PTCR) を施行した (ただし 6 例は PTCA+PTCR で重複). 経静脈血栓溶解法 1 例, 自然再開通 2 例で, 全例急性期に狭窄が解除されていた.

InAM の撮像時期は心筋梗塞発症後 8-36 日で, 方法は皮内反応が陰性であることを確認のうえ, ¹¹¹In-標識抗ヒトミオシンマウスモノクローナル

抗体フラグメント 74 MBq を静注し, 48 時間後に撮像を行った. 撮像装置は GE 製 Starcam 400 AC/T を用い, planar 像を前面, 左前斜位, 左側面像の 3 方向より撮像した.

集積程度の視覚的判定は, 3 人の検者により Fig. 1 に示すごとく, 正面 planar 像において骨と同じ程度 (grade 1), 骨より強く肝より弱い (grade 2), 肝と同程度かそれ以上の強い集積 (grade 3) の 3 段階に分類した. 次に定量的評価のため基礎的検討として, 心筋, 肺, 上縦隔, 中縦隔, 肝における関心領域 (region of interest: ROI) 内平均カウント値を計測し (Fig. 2), 対照として肺を選ぶ妥当性を検討した. また正面像における (心筋-肺) / 肺のカウント値を InAM uptake index (IUI) とし, InAM 心筋集積程度の指標とした. IUI と視覚的評価が一致するかを検討するとともに, IUI と左室造影の局所壁運動 (reduced, none, dyskinesis), left ventricular ejection fraction (LVEF), cardiac index (CI), peak creatine kinase (CK) を比較することにより IUI がこれらの臨床的指標を反映するかを検討した.

なお 2 群間比較は *t* 検定, 多群間比較は分散分析 (ANOVA) の後 Scheffe の方法により行った.

結 果

正面像での各臓器における関心領域中の平均カウント値は心筋 31±6, 肺 14±4, 上縦隔 20±5, 中縦隔 26±5, 肝 75±10 であった (Fig. 3). 視覚的な InAM の 3 段階評価と IUI の比較は grade 1: 0.98±0.19 (*n*=4), grade 2: 1.34±0.38 (*n*=7), grade 3: 1.97±0.19 (*n*=4) と grade が上がるに従って IUI も増加していた (Fig. 4). IUI と臨床的指標を比較すると, 左室造影とは reduced: 1.01±0.18 (*n*=7), dyskinesis: 1.92±0.16 (*n*=6) の両群間で有意差を示したが (Fig. 5), IUI と

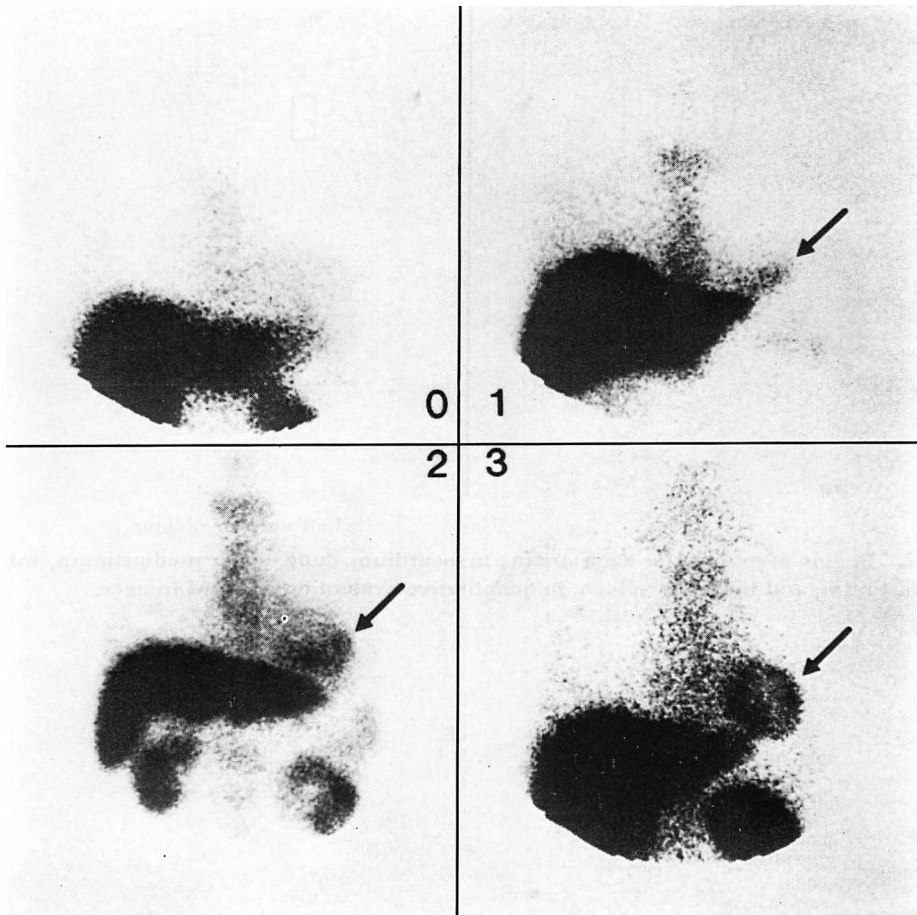


Fig. 1. Conventional visual method for evaluating accumulation of ^{111}In -antimyosin Fab in myocardium.

Grade 1: similar to bone uptake.

Grade 2: more intense than bone uptake and weaker than liver uptake.

Grade 3: similar or more intense than liver uptake.

駆出率は $r = -0.40$ (Fig. 6), 心係数とは $r = 0.047$ (Fig. 7), ピーク CK とは $r = 0.32$ (Fig. 8) と、有意な相関が認められなかった。

考 按

近年, InAM が実用段階に入り, 心筋細胞壊死を特異的に反映するイメージングとして心筋炎¹⁻³⁾や急性心筋梗塞⁴⁻¹¹⁾に応用されつつある。従来, 急性心筋梗塞を描出するイメージングとし

ては PYP が広く用いられており, その集積程度に関しては Parkey の分類¹²⁾が一般的に用いられている。梗塞サイズの評価という点では PYP は再灌流を受けたときに過大評価されることが従来からいわれている^{13,14)}のに対して, InAM は山田ら¹⁵⁾が再灌流と非再灌流群で梗塞サイズに差がないことを報告している。しかしながら InAM の集積程度の定量的評価はほとんど報告がなく, もし可能であれば再灌流の影響を受けずに急性心

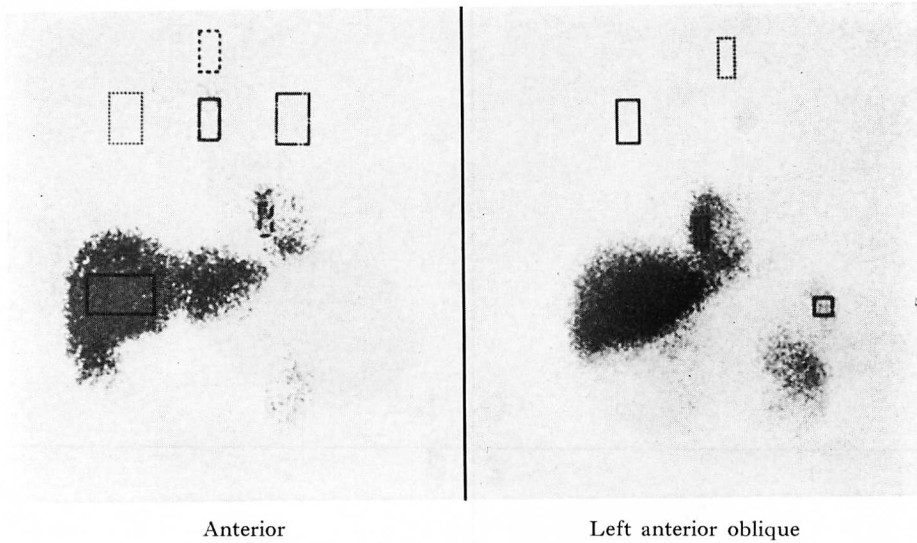


Fig. 2. Region of interest for each organ ; myocardium, lung, upper mediastinum, middle mediastinum, and liver and spleen, in quantitative evaluation of InAM images.

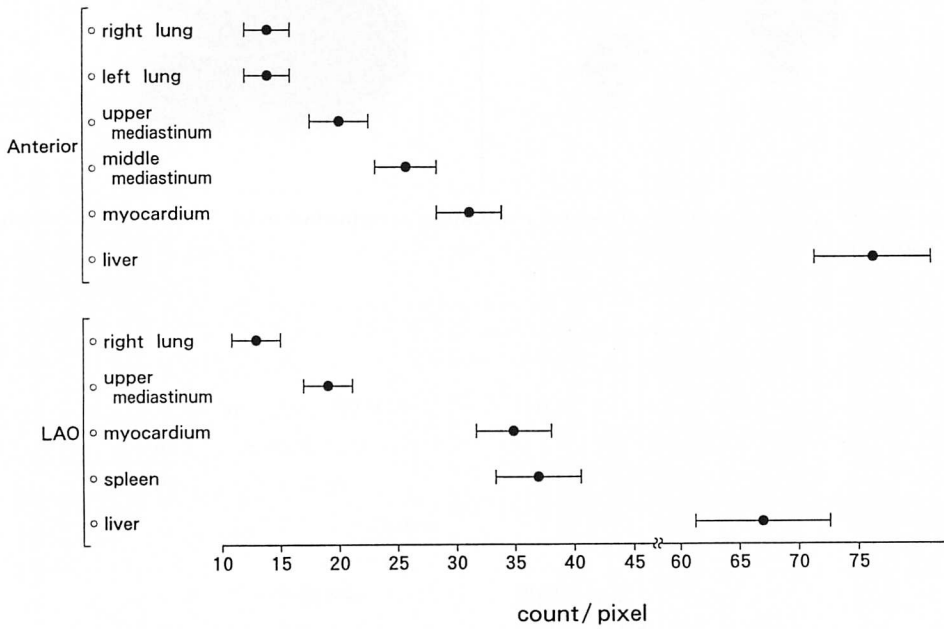


Fig. 3. Mean counts/pixel in the region of interest of each organ.

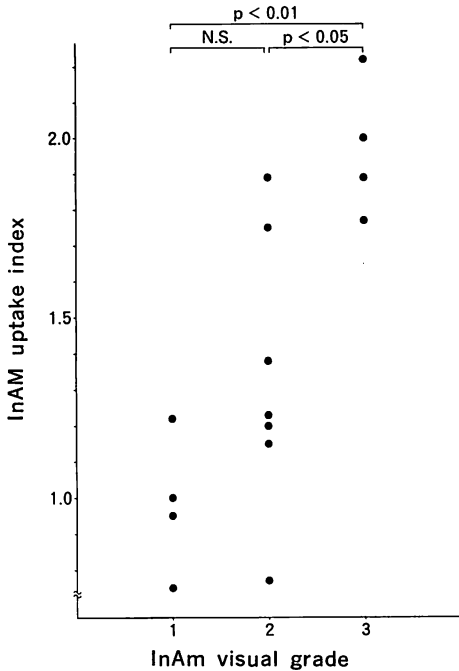


Fig. 4. Correlation between InAM uptake index (IUI) and visual method.

筋梗塞の心筋障害程度を定量的に評価できるイメージングとして臨床的に極めて有用と考えられる。そこでまず InAM 集積程度を定量的に評価するための基礎的検討として、各臓器における関心領域中の平均カウント値を計測した。

InAM のイメージング上で通常最も強い集積をきたすのは肝臓であるが、平均カウント値の標準偏差が 10 と症例間のばらつきが多いうえに、これを対照として心筋との比をみると、肝のカウント値が高すぎて心筋集積程度の微小な変化をとらえにくく、定量評価の本来の目的からはずれることとなる。縦隔は軟部組織と骨髄等多くの成分を含んでおり、症例によっては描出がほとんどみられず、関心領域の設定そのものが不可能となる。とくに心筋に近い部位では心筋集積との分離も困難と思われる。脾臓は正面像では描出が弱く、左前斜位での評価においても症例によって大きさがさまざま、判定が困難な場合もある。以上より

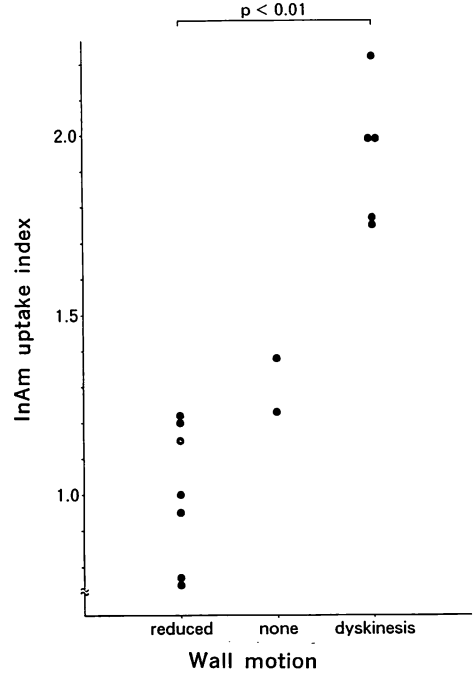


Fig. 5. Correlation between IUI and wall motion measured by left ventriculography.

心筋と分離が良好で症例間のばらつきが少ない肺が対照として適切と思われた。

IUI を InAM 心筋集積程度の指標として、視覚的評価と比較したところ、ほぼ一致したが、grade 1 と grade 2 の間では有意差がなかった。このことより視覚的評価はおおよその集積程度を評価するうえには簡略で便利ではあるが、段階的な評価をするさいには、とくにその境界領域で評価に問題が生じやすく、今回のような定量的評価は客観的かつ詳細な評価に利用可能と思われた。

IUI と左室造影の局所壁運動、左室駆出率、心係数、ピーク CK を比較することにより、IUI がこれらの臨床的指標を反映するかを検討したところ、局所壁運動のみ関連があり、他の指標は関係がなかった。その原因として、左室駆出率、心係数、ピーク CK は全体的な左室のダメージまたは心機能を表す指標であるため、局所の心

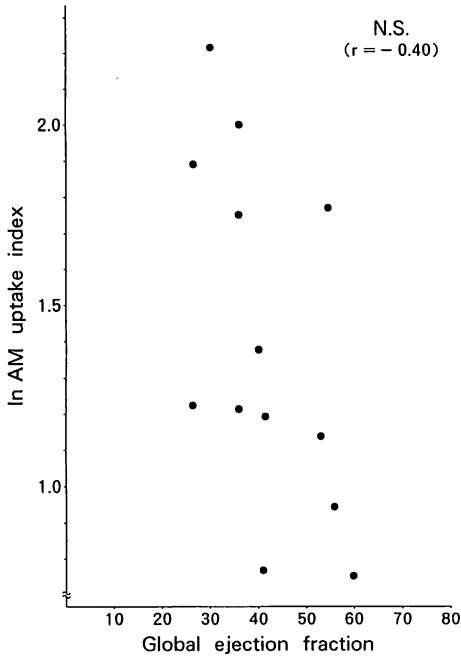


Fig. 6. Correlation between IUI and left ventricular ejection fraction.

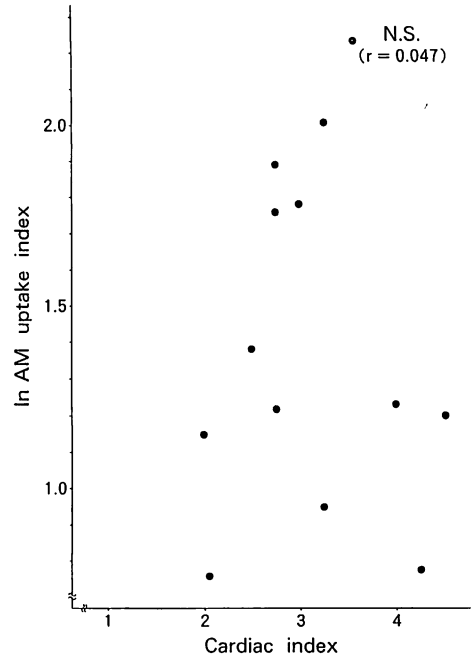


Fig. 7. Correlation between IUI and cardiac index.

筋壊死によって集積が規定される InAM の集積程度と相関がなかったと思われる InAM 集積へ広がりや考慮すると有意な関係でみられたかもしれない。撮像時期の影響も可能性としては考えられるが¹⁶⁾, grade 1 の弱い集積例の撮像時期は、平均 11 ± 3 日目であったのに対して、grade 3 の強い集積でも平均 20 ± 10 日目であり、本検討においては撮像時期のみでは説明ができなかった。

心筋梗塞亜急性期から慢性期に InAM が陽性となることは Tamaki らが報告¹⁶⁾しており、線維化による心筋壊死の修復過程が数週間で完成する事実とは矛盾するが、今回の症例においては進行しつつある壊死を示す胸痛の持続や心電図変化はみられなかった。完全に線維化した組織には InAM は集積しないので、少なくとも急性期ほぼ全例に施行した冠動脈血行再建によりサルベージされた蘇生可能な心筋が存在し、かつミオシン重鎖が露出するようななんらかの心筋細胞膜障害

の存在が推測される。

InAM はその作用機序から、PYP に比べて心筋の壊死に比較的特異的であり、亜急性期でも陽性となるため retrospective な診断が可能である長所を持つ反面、集積程度の定量的評価のさいには、PYP における骨のように明らかな対照が存在せず、このため視覚的な判定において客観性が劣ると思われる。現在のところ心筋梗塞急性期の診断に関して InAM が PYP よりもはるかに多くの情報をもたらす治療に還元されるとはいえず、心筋壊死に特異的か否かもいまだ結論がでていないのが現状であるが、実際に InAM が臨床の場で広く応用され、心筋梗塞急性期における心筋集積程度を判定するさいには本検討のような定量的評価は価値あるものと思われる。

結 語

InAM 集積程度の定量的評価には肺が対照と

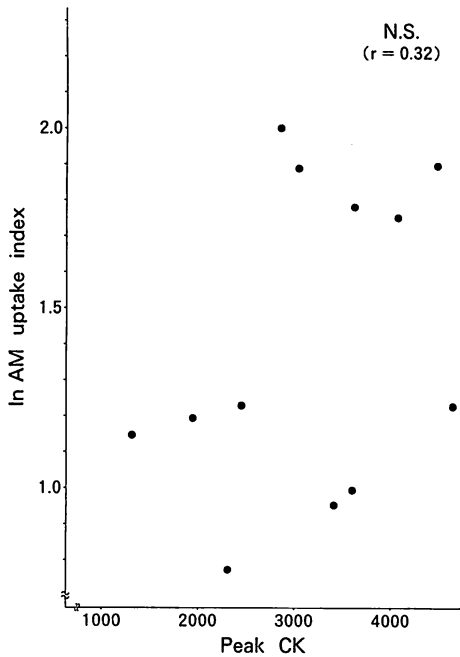


Fig. 8. Correlation between IUI and peak creatine kinase (CK) level.

して適切で、これを用いた IUI は急性心筋梗塞において InAM の定量的評価として有用であり、局所心筋ダメージを反映していた。

要 約

急性心筋梗塞における ^{111}In -標識抗ミオシンモノクローナル抗体心筋シンチグラフィ (InAM) 上の心筋集積の強さを定量的に評価し、その基礎的検討として心筋の集積に対する対照領域としての臓器を用いるのが妥当かを検討した。また定量的な評価が従来の視覚的な評価と一致しているか、さらにはいかなる臨床的な指標と関連があるか、急性心筋梗塞 15 例を対象として検討した。

各臓器の平均カウント値は心筋 31 ± 6 、肺 14 ± 4 、上縦隔 20 ± 5 、中縦隔 26 ± 5 、肝 75 ± 10 であった。InAM 集積程度の定量的評価のさいに心筋と分離が良好で症例間のばらつきが少ない肺が対照として適切と思われた。

(心筋-肺)/肺のカウント値を InAM 摂取率 (IUI) とし、InAM 集積程度の指標とした。視覚的な InAM の 3 段階評価と IUI の比較は、grade 1: 0.98 ± 0.19 , grade 2: 1.34 ± 0.38 , grade 3: 1.97 ± 0.19 とほぼ一致したが、grade 1-2 の間が判定困難であった。左室造影との比較では reduced: 1.01 ± 0.18 , dyskinesia: 1.92 ± 0.16 と局所心筋の障害の程度を表していたが、全体的な左室機能を表す指標である左室駆出率 (EF), 心係数 (CI), ピーク creatine kinase 値 CK とは相関がなかった。

以上より、InAM 集積程度の定量的評価には肺が対照として適切で、これを用いた InAM 摂取率は局所心筋障害を反映していた。

文 献

- 1) 松森 昭, 山田武彦, 玉木長良, 岡田幾太郎, 富永真琴, 河合忠一, 渡辺祐司, 米倉義晴, 遠藤啓吾, 小西淳二, 吉田 章, 田巻俊一: ^{111}In -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 2 報): 心筋梗塞・心筋炎の画像診断. 核医学: 26: 723-731, 1989
- 2) Yasuda T, Palaios IF, Dec GW, Fallon JT, Gold HK, Leinbach RC, Strauss HW, Khaw BA, Haber E: Indium 111-monoclonal antimyosin antibody imaging in the diagnosis of acute myocarditis. *Circulation* 76: 306-311, 1987
- 3) Matsumori A, Ohkusa T, Matoba Y, Okada I, Yamada T, Kawai C, Tamaki N, Watanabe Y, Yonekura Y, Endo K, Konishi J: Myocardial uptake of antimyosin monoclonal antibody in a murine model of viral myocarditis. *Circulation* 79: 400-405, 1989
- 4) 玉木長良, 山田武彦, 松森 昭, 藤田 透, 渡辺祐司, 米倉義晴, 遠藤啓吾, 小西淳二, 河合忠一: ^{111}In -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 1 報): 体内挙動と撮像時期の検討. 核医学 26: 715-722, 1989
- 5) 玉木長良, 山田武彦, 松森 昭, 藤田 透, 大谷弘, 渡辺祐司, 米倉義晴, 遠藤啓吾, 小西淳二, 河合忠一: ^{111}In -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 3 報): $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピロリン酸イメージングとの対比検討. 核医学 26: 1199-1205, 1989
- 6) 西村恒彦, 三谷勇雄, 岡 尚嗣, 林田孝平, 植原敏勇, 汲田伸一郎, 起塚宏美, 山上英利, 林 真,

- 土師一夫, 河瀬吉雄, 住吉徹哉, 永田正毅: ¹¹¹In-antimyocin Fab を用いた心筋イメージングによる心筋壊死の評価. 核医学 **26**: 1149-1159, 1989
- 7) 成瀬 均, 森田雅人, 板野緑子, 山本寿郎, 福武尚重, 川本日出雄, 大柳光正, 岩崎忠昭, 福地 稔: 急性心筋梗塞における In-111 標識抗ミオシンモノクロナール抗体心筋シンチグラフィ. 核医学 **27**: 661-665, 1990
- 8) Johnson LL, Lerrick KS, Coromilas J, Seldin DW, Esser PD, Zimmerman JM, Keller AM, Alderson PO, Bigger JT, Cannon PJ: 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
- 9) Khaw BA, Yasuda T, Gold HK, Leinbach RC, Johns JA, Kanke M, Barlai-Kovach M, Strauss HW, Haber E: Acute myocardial infarct imaging with indium-111-labelled monoclonal antimyosin Fab. *J Nucl Med* **28**: 1671-1678, 1987
- 10) Johnson LL, Seldin DW, Becker LC, LaFrance ND, Liberman HA, James C, Mattis JA, Dean RT, Brown J, Reiter A, Arneson V, Cannon PJ, Berger HJ: Antimyosin imaging in acute transmural myocardial infarctions: Results of a multicenter clinical trial. *J Am Coll Cardiol* **13**: 27-35, 1989
- 11) Khaw BA, Strauss HW, Moore R, Fallon JT, Yasuda T, Gold HK, Haber E: Myocardial damage delineated by indium-111 antimyosin Fab and technetium-99 m pyrophosphate. *J Nucl Med* **28**: 76-82, 1987
- 12) Parkey RW, Bonte MD, Meyer SL, Atkins JM, Curry GL, Stokely EM, Willerson JT: A new method for radionuclide imaging of acute myocardial infarction in humans. *Circulation* **50**: 540-546, 1974
- 13) Khaw BA, Gold HK, Yasuda T, Leinbach RC, Kanke M, Fallon JT, Barlai-Kovach M, Strauss HW, Sheehan F, Haber E: Scintigraphic quantification of myocardial necrosis in patients after intravenous injection of myosin-specific antibody. *Circulation* **74**: 501-508, 1986
- 14) Wheelan K, Wolfe C, Corbett J, Rude RE, Winnford M, Parkey RW, Buja LM, Willerson JT: Early positive technetium-99 m stannous pyrophosphate images as a marker of reperfusion after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* **56**: 252-256, 1985
- 15) 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: ¹¹¹In-標識抗ミオシンモノクロナール抗体-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. 核医学 **27**: 133-138, 1990
- 16) Tamaki N, Yamada T, Matsumori A, Yoshida A, Fujita T, Ohtani H, Watanabe Y, Yonekura Y, Endo K, Konishi J, Kawai C: Indium-111-antimyosin imaging for detecting different stages of myocardial infarction: Comparison with technetium-99 m-pyrophosphate imaging. *J Nucl Med* **31**: 136-142, 1990