

《原 著》

in vivo 標識 ^{99m}Tc -赤血球における標識率の検討

—RI アンジオグラフィにおける応用—

林田 孝平* 西村 恒彦* 植原 敏勇* 小塚 隆弘*

要旨 in vivo 標識 ^{99m}Tc -赤血球による RI アンジオグラフィ100例を施行し以下の結論を得た。(1) Sn-PYP と $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の投与間隔は30分, 体重当りの Sn(II) の投与量 0.020 mg/kg で, 赤血球標識率は $96.67 \pm 0.91\%$ ($n=87$) と高かった。(2) in vivo 赤血球標識法とアルブミン標識法を全身の equilibrium image で比較し, 前者は後者より, 鮮明で, イメージ効率の高い心・大血管プール像を得, 肝などのバックグラウンドが低かった。in vivo 赤血球標識法で RI 静注後 5~20分の血中カウントの変動率は, 1.67%とアルブミン標識法の 7.07% に比し小さかった。(3) RI アンジオセット, RI インターミット 21 G を用いて in vivo 赤血球標識法による RI アンジオグラフィが簡便に行なえるようになった。本法は, 診断能の高い画像が得られるので, 心臓核医学への寄与は大きいと考えられる。

I. はじめに

従来から心・大血管系の形態診断には, 観血的な血管造影法が用いられている。最近では, 検出器の精度の向上や on-line で接続した computer の解析により, 非観血的で, 侵襲の少ない RI アンジオグラフィが心・大血管系の形態のみならず機能診断の重要な位置を占めつつある。RI アンジオグラフィによる心・大血管系の画像診断には, 血行動態を観察できる dynamic image と non-diffusible agent で, 心・大血管のプール像を得る equilibrium image から成る。後者の標識には (1) ^{99m}Tc -人血清アルブミン標識法 (以下 HSA 標識法とする) (2) in vitro ^{99m}Tc -赤血球標識法 (以下 in vitro RBC 標識法とする) (3) in vivo ^{99m}Tc -赤血球標識法 (以下 in vivo RBC 標識法とする) がある。HSA 標識法は 1969 年に Benjamin ら¹⁾ が, 臨床的応用を紹介して以来, 最も広く RI アンジオグラフィに用いられている。in vitro RBC 標識法は,

1973年に Atkins ら²⁾により初めて心プール像に用いられた。しかし, 無菌的な incubation による標識の煩雑さと共に, 赤血球標識率も 60% と低いので, 最近では用いられていない。in vivo RBC 標識法は 1977年に Pavel ら³⁾が, stannous pyrophosphate (0.2 mg/kg) を静注し, 30分後に $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を静注し血管プール像を得られると報告した。今回, 著者らは, in vivo RBC 標識法による 100 例の RI アンジオグラフィを施行し, 赤血球標識率の検討を行なったので報告する。

II. 方 法

テクネピロリン酸キット (第一アイソトープ製) を生食水で溶解し, 塩化第一スズ (SnCl_2) 2 mg, ピロリン酸ナトリウム ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$) 10 mg (以下, Sn-PYP とし, このうち SnCl_2 を Sn (II) とする) を静注する。次に, $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 15~20 mCi を肘静脈より RI アンジオセット (トップ社製) (Fig. 1) を用い bolus 注入し in vivo による赤血球標識を行なう。RI アンジオセットは, 21G 翼状針にゴム側管付 2 cc のエクステンションチューブと三方活栓をつけたものである。シールドで被った "Hot" シリンジで $^{99m}\text{TcO}_4^-$ をゴム側管部より注入し, 生食水 10 cc でフラッシュした。RI インターミット

* 国立循環器病センター放射線診療部

受付: 56年1月16日

最終稿受付: 56年3月16日

別刷請求先: 吹田市藤白台 5-125 (☎ 565)

国立循環器病センター放射線診療部

林田 孝平

テント 21G (テルモ社製) (Fig. 2) は21Gの翼状針にゴム膜がつけてあり, Sn-PYPの静注, $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の bolus 静注がこのゴム膜穿刺により可能であった。

次に以下の項目について検討した。

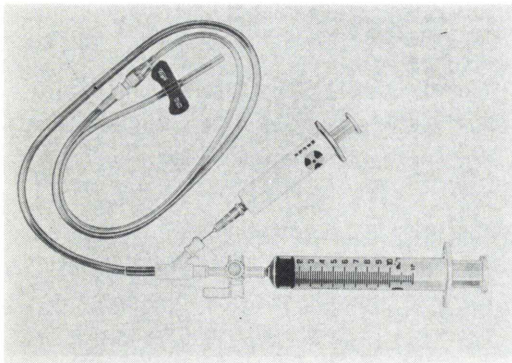


Fig. 1 RI ANGIOSET for radionuclide angiography.

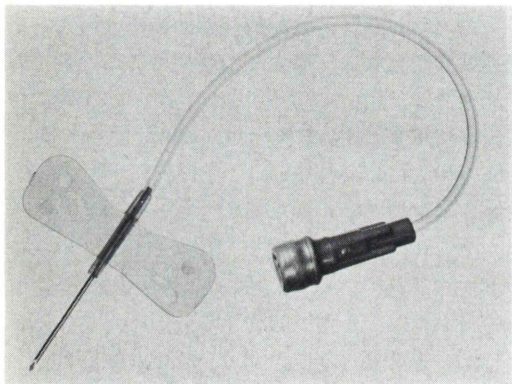


Fig. 2 RI INTERMITTENT 21G for repeated intravenous injections.

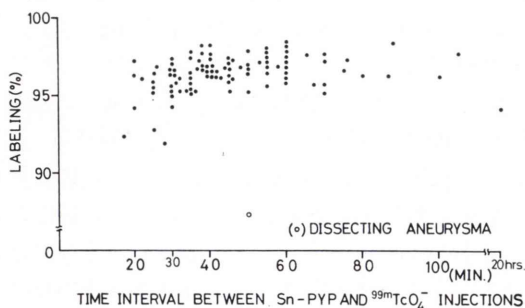


Fig. 3 Correlation between labeling rate of RBC and time interval of two injections.

- (1) in vivo RBC 標識法における赤血球標識率
 - (a) Sn-PYP と $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の投与間隔
 - (b) Sn(II) の体重当りの投与量
- (2) in vivo RBC 標識法と HSA 標識法の比較
 - (a) 静脈血による放射能活性の推移
 - (b) イメージの画質とその効率
- (3) RI アンジオグラフィ手技の工夫

III. 結 果

(1) 赤血球標識率は血漿と血球成分のカウント比⁴⁾にて算出する。 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 静注約 10 分後に EDTA 加試験管に採血し, 全血 0.1 ml のカウント数をウエル型シンチレーションカウンターで 0.1 分間計測した。これを C_B とする。3000 r.p.m. で 5 分間遠心分離後, 同様に血漿 0.1 ml のカウント数を計測し, これを C_p とする。赤血球標識率は, ヘマトクリット値を H_t とすれば, 次の式で求められる。

赤血球標識率 (%)

$$= \left\{ 1 - \left(1 - \frac{H_t}{100} \right) \times \frac{C_p}{C_B} \right\} \times 100$$

- (a) Sn-PYP と $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の投与間隔

100 症例での赤血球標識率と投与間隔の関係を示す (Fig. 3) に示す。投与間隔 17~29 分では $95.07 \pm 0.81\%$ ($n=12$) で, 30 分~20 時間では, 解離性大動脈瘤の 1 例を除き $96.67 \pm 0.91\%$ ($n=87$) であった。

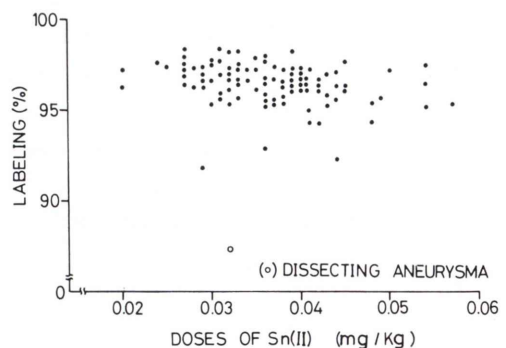


Fig. 4 Correlation between labeling rate of RBC and doses of Sn(II).

(b) Sn (II) の体重当りの投与量

100 症例での、赤血球標識率と体重当りの投与量の関係を (Fig. 4) に示す. 全例に Sn (II) を 2 mg 投与し, 体重当りに換算すると, 0.020~0.057 mg/kg になった. 投与間隔が 30分~20時間では, 1例を除き $96.67 \pm 0.91\%$ ($n=87$) の標識率であった. この例は, (a) と同じく, 胸部から腹部大動脈にわたる巨大な解離性大動脈瘤が認められ, 投与間隔 50分, Sn (II) で 0.032 mg/kg を投与し, 標識率は 87.38%であった. 身長・体重から予想される循環血液量⁵⁾ は, 4.47(*l*)であったが, ^{131}I -人血清アルブミンによる循環血液量は 11.19 (*l*) と約 2.5 倍であった. 実測した循環血液量と予想値に大きな解離のある症例であった.

(2) in vivo RBC 標識法と HSA 標識法の比較

(a) 静脈血による放射能活性の推移

右肘静脈より RI を bolus 注入し, 左肘静脈で採血を行ない, 全血 0.1 ml のカウント数を計測した. 真空採血管用採血針を左肘静脈に穿刺する. RI 静注と同時に EDTA 加真空採血管を採血針に接続すると 10秒間で 2~3 cc の採血ができる. 次に採血管を交換し, 静注 10~60秒後まで, 10秒間隔, 1~10分後まで 1 分間隔, ついで 10~20 分後まで, 5 分間隔で採血した. in vivo RBC 標識法と HSA 標識法の各々の最大カウント数を 100 とし, 典型例を (Fig. 5) に示す. 静注後 5分から 20分までのカウント数の変動率は in vivo RBC 標識法で, 1.67%, HSA 標識法で, 7.07%であった. 静注直後の赤血球標識率は, 測定までの時間, EDTAなどの影響をうける. そこで, ヘマトクリット用毛細管を用いて, 採血後すぐに, 血漿と血球成分を分離させ, 毛細管を切断し, 各々のカウント数を計測した. その結果, 静注 20~30秒後には, 赤血球標識率は 70%に達していた.

(b) イメージの画質とその効率

Ohio-Nuclear Σ 410S 型のシンチカメラで, in vivo RBC 標識法と HSA 標識法での全身の equilibrium image の比較 (Fig. 6) を行なった. 症例は異なるが, ともに心機能正常例で in vivo RBC 標識法の画像では, HSA 標識法の画像に比し, 肝

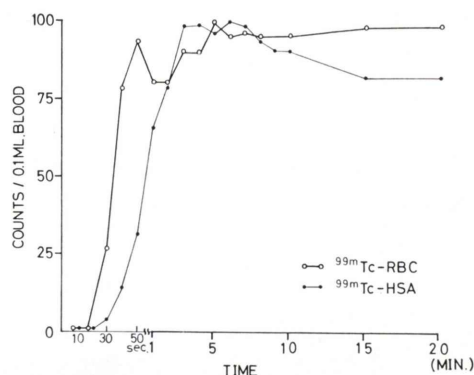
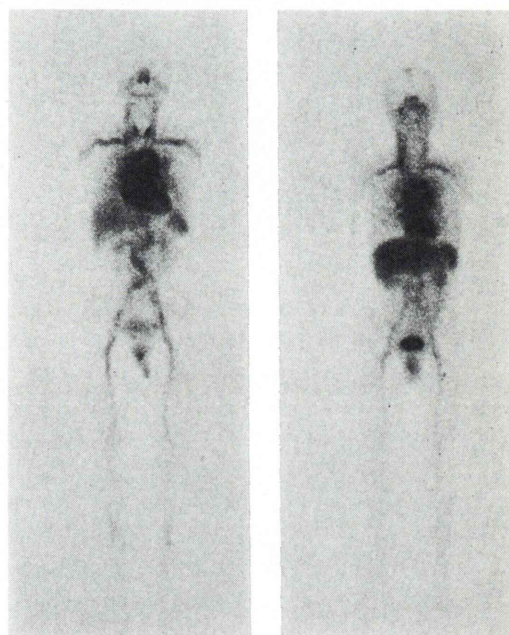


Fig. 5 Curves of corrected count rate by sequential venous blood samplings in radionuclide angiography with in vivo ^{99m}Tc -RBC labeling (○) ^{99m}Tc -HSA labeling (●).



(A) ^{99m}Tc -RBC labeling (B) ^{99m}Tc -HSA labeling

Fig. 6 Whole body images by in vivo ^{99m}Tc -RBC labeling (A) and ^{99m}Tc -HSA labeling (B). The cardiovascular image by in vivo ^{99m}Tc -RBC labeling was superior than that by ^{99m}Tc -HSA labeling.

などのバックグラウンドが低く, 鮮明でイメージ効率の高い心・大血管プール像を得た.

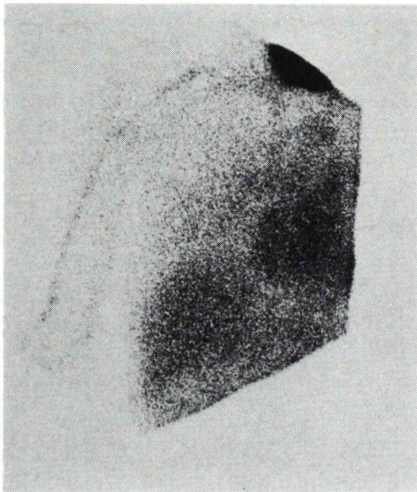
(3) RI アンジオグラフィ手技の工夫

RI アンジオセットは, 無菌的に, 手早く RI を

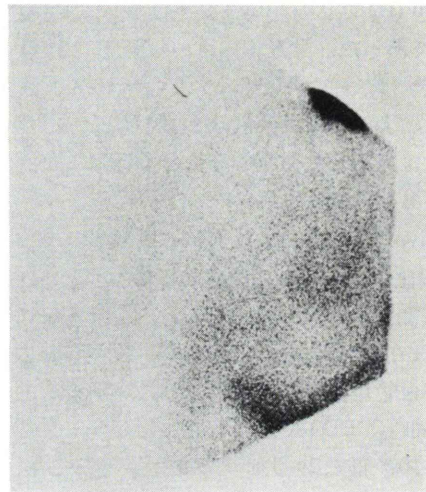
bolus 静注でき、セットの破損による汚染はなかった。厚さ2mmの鉛製シールドの使用で、 ^{99m}Tc の放射線量を約1/10に軽減できた。RIアンジオセット内の ^{99m}Tc の残量はゴム側管部より注入した場合、 $280 \pm 56 \mu\text{Ci}$ 、三方活栓部より注入した場合 $945 \pm 93 \mu\text{Ci}$ であった。RIインターミッ

テント21Gのゴム膜は、注射針21G以下では、数回の注入が可能で、血液の逆流、bolus 静注によるRIの漏出もなかった。チューブ内に生食水を満たせば、30分後でも再度静注が可能であった。

(A) $^{99m}\text{TcO}_4^-$ INJECTION

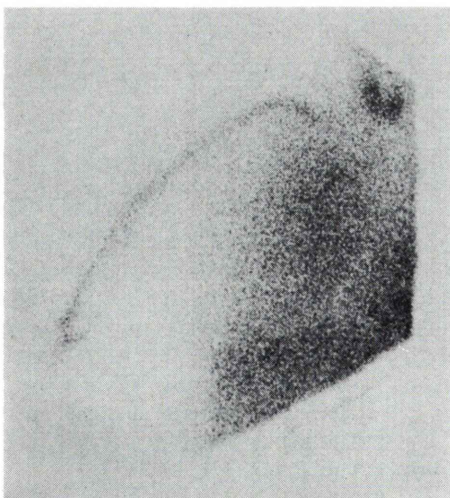


1 min.

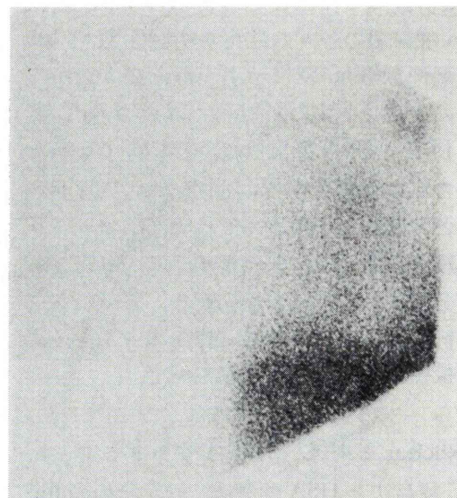


15 min.

(B) $^{201}\text{TlCl}$ INJECTION



1 min.



15 min.

Fig. 7 Right arm images at 1 min. and 15 min. after $^{99m}\text{TcO}_4^-$ injection (A) and $^{201}\text{TlCl}$ injection (B). In $^{201}\text{TlCl}$ injection, the venous imaging at 15 min. suggested residual radio isotope.

IV. 考 察

in vivo 標識における $^{99m}\text{TcO}_4^-$ と赤血球の結合の機序は、未だ完全に解明されていない。Sn (II) は、7 価の $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を 4 価に還元し、ピロリン酸ナトリウムの存在のもとに、赤血球の β 鎖ヘモグロビンのグロビン分画に結合させる⁶⁾ といわれている。

Khentigan⁷⁾ は、脳シンチ撮像時に、 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ のみの投与で、血管プール像を得た。患者は、血球内のスズ原子の含有が、正常の 7 倍であったと報告している。MacRae⁸⁾ が、ラットの実験で、0.02 mg/kg の SnCl_2 の投与で、 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の組織分布が変化し血中に高い活性がみられると報告した。Hamilton⁹⁾ は、同様な実験で 0.010 mg/kg の Sn (II) の投与でも、 ^{99m}Tc の赤血球標識が可能であるとしている。

著者らの検討では、0.020 mg/kg の Sn (II) を投与し、投与間隔が 30 分であれば、1 例を除いて、 96.67 ± 0.91 (n=87) の赤血球標識率を得た。本邦での in vivo 標識による ^{99m}Tc -赤血球の標識率の検討は、朝倉¹⁰⁾、内田¹¹⁾ により行なわれ、それぞれ平均 96%、 $81.1 \pm 20.0\%$ である。

赤血球標識率を左右する因子は、(1) Sn (II) の投与量 (2) Sn-PYP と $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の投与間隔である。

Sn (II) の投与量は、循環血液量により決定される。循環血液量は身長・体重から推定されるので、臨床上では体重により Sn (II) の投与量を決定できる。しかし、実測した循環血液量が、推定値の約 2.5 倍あった解離性大動脈瘤の症例では、体重当りの Sn (II) の投与量では少なく、標識率が低かった。

投与間隔は Sn (II) が、血中で平衡に達するまでの時間と考えられる。平衡時間は、一般に、静脈還流、肺循環、呼吸状態により影響をうけるが、循環動態が正常であれば 15 分、循環不全の状態では 30~40 分を要する⁵⁾。しかし、循環動態正常例でも、17 分の投与間隔では 92.31% と標識率は低かった。よって、Sn (II) は 17 分で平衡状態に達していないと考え、その原因を次のように推察した。

静脈内投与後、薬剤により静脈内停滞時間に差異がある。 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 5 mCi、と $^{201}\text{TlCl}$ 2 mCi 各 2cc を右橈骨静脈より投与し、1 分後、15 分後に右上肢の撮像を行なった。症例は異なるが、ともに静脈還流に障害はなかった。(Fig. 7 A) は $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を投与し 15 分後、静脈内の RI の停滞は殆んどない。(Fig. 7 B) は $^{201}\text{TlCl}$ を投与し 15 分後でも RI の停滞を認め、上肢静脈のイメージングを得られた。また $^{201}\text{TlCl}$ の静脈内停滞時間は、静脈のフラッシュにより短縮できた。次に、Sn (II) の静脈停滞時間をなるべく長くするため、少量の生食水 (2~3 cc) で Sn-PYP を溶解後静注し、投与間隔 40 分で、in vivo による ^{99m}Tc -赤血球標識を行なった。標識率は $91.29 \pm 2.14\%$ と低かった。これらのことにより、Sn (II) も $^{201}\text{TlCl}$ と同様に、静脈内停滞があり、投与された Sn (II) の一部は静脈内に残存し、その結果循環血液量当りの Sn (II) が不足し、標識率は低くなると推察される。

循環動態正常で、循環血液量の増加がない場合、Sn (II) を短時間で有効に循環血液と混和できれば、in vivo による ^{99m}Tc -赤血球標識を行うには、Sn (II) の投与量は Hamilton⁹⁾ の報告より 0.010 mg/kg、投与間隔は平衡時間より 15 分で充分のはずである。しかし、実際には、RI アンジオグラフィの検査の対象患者は、なんらかの循環動態の異常を有していることが多い。ルーチン検査で、in vivo による ^{99m}Tc -赤血球標識を行なうためには、Sn (II) の投与量は 0.020 mg/kg、投与間隔は 30 分が適当であろう。

自験例の最長投与間隔は、20 時間で、Sn (II) を 0.045 mg/kg 投与し、標識率は 94.02% であった。Stokely¹²⁾ は、24~48 時間の投与間隔でも心プール像を得ることができると報告している。これは、Sn (II) の血中クリアランスが長いため、腎機能障害がみられる患者に対して、Sn-PYP の投与は慎重に行うべきであろう。

MacRae⁸⁾ によれば、 SnCl_2 の LD₅₀ は 12 mg/kg であり、重金属の細胞変性をうけやすい腎尿管は 2 mg/kg の SnCl_2 でも何らの変化がみられないと報告している。Stevenson¹³⁾ が、ピロリン

酸ナトリウムの LD₅₀ は 40 mg/kg と報告している。本法による投与量は, Sn (II) で LD₅₀ の 1/210, ピロリン酸ナトリウムで LD₅₀ の 1/140 の少量である。著者らの施設では, in vivo による ^{99m}Tc-赤血球標識法で, 何らの副作用も経験していない。

さて, 著者らの結果により, in vivo RBC 標識法は HSA 標識法に比し, 心・大血管プール相での血中カウント数の変動が少なく, 定量的解析には, in vivo RBC 標識法が適している。in vivo RBC 標識法による心プール像は, 肝などのバックグラウンドが低く, 鮮明であり, 画像診断だけでなく左室駆出率の算出に必要な edge detection も容易で, 機能診断の精度も高めることができる。本法は, 赤血球を標識するので, 脾臓の描出は特異的で, 先天性心奇形における脾臓の有無・位置異常の判定にも役立つ。

人血清アルブミンによる ^{99m}Tc-標識法は, Thrall ら¹⁴⁾によると, 全身と心・大血管系のカウント比は 14% と, in vivo RBC 標識法の 24% よりも低い。Whinney ら¹⁵⁾は, 人血清アルブミンの生体反応として, miniature swine への頻回の静注で, granulomatous interstitial pneumonia を引き起したと報告している。in vivo RBC 標識法で用いる ^{99m}TcO₄⁻ は生体反応がなく, テクネ・カウ・ジェネレーターより簡単に得られる。単位容積当りの放射能活性も高く, bolus 静注も容易で, equilibrium image のみならず, dynamic image も良質な画像を得ることができる。

著者らは, RI アンジオセットと RI インターミットtent 21G を使って, 静注操作一回で, Sn-PYP と ^{99m}TcO₄⁻ を間歇的かつ急速静注により, 簡便に, in vivo 標識で ^{99m}Tc-赤血球を用いた RI アンジオグラフィを行なっている。本法は, 被検者のみならず検者の被曝軽減の期待ができ, 診断能の高い画像は, 心臓核医学への寄与が大きいと思われる。

IV. ま と め

in vivo RBC 標識法による 100 例の RI アンジオグラフィを施行し, 次の結果を得た。

(1) 赤血球標識率は Sn-PYP と ^{99m}TcO₄⁻ の投与間隔 30分~20時間, 体重当りの Sn (II) の投与量, 0.020~0.057 mg/kg で 96.67±0.91 % であった。ルーチン検査では Sn (II) の投与量 0.020 mg/kg, 投与間隔30分が適当である。

(2) In vivo RBC 標識法と HSA 標識法を比較し, RI 注入後5~20分までの血中カウント数の変動率は, 前者で, 1.67%, 後者で 7.07% であった。in vivo RBC 標識法は, 心・大血管プール像のイメージ効率が高かった。

(3) RI アンジオセット, RI インターミットtent 21G を用いて, 簡単に in vivo RBC 標識法による RI アンジオグラフィを行なうことができた。

RI 診療を協力していただいた林 真, 香川雅昭, 山田幸典, 伊藤慎三各技師に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Benjamin PP: A rapid and efficient method of preparing ^{99m}Tc-human serum albumin: Its clinical applications. *Int J Appl Radiat Isot* **20**: 187-194, 1969
- 2) Atkins HL, Eckelman WC, Klopper JF, et al: Vascular imaging with ^{99m}Tc-red blood cells. *Radiology* **106**: 357-360, 1973
- 3) Pavel DG, Zimmer AM, Patterson VN, et al: In vivo labeling of red blood cells with ^{99m}Tc: A new approach to blood pool visualization. *J Nucl Med* **18**: 305-308, 1977
- 4) Kato M: In vivo labeling of red blood cells with Tc-99m with stannous pyridoxylideneamines. *J Nucl Med* **20**: 1071-1074, 1979
- 5) Albert SN (藤田達士訳): 循環血液量と細胞外液. 真興交易医書出版部, 1971
- 6) Dewanjee MK: Binding of ^{99m}Tc ion to hemoglobin. *J Nucl Med* **15**: 703-706, 1974
- 7) Khentigan A, Garrett M, Lum D, et al: Effects of prior administration of Sn (II) complexes on in vivo distribution of ^{99m}Tc-pertechnetate. *J Nucl Med* **17**: 380-384, 1976
- 8) McRae J, Sugar RM, Shipley B, et al: Alterations in tissue distribution of ^{99m}Tc-pertechnetate in rats given stannous tin. *J Nucl Med* **15**: 151-155, 1974
- 9) Hamilton RG, Alderson PO: A comparative evaluation of techniques for rapid and efficient in vivo labeling of red cells with ^{99m}Tc-pertechnetate. *J Nucl Med* **18**: 1008-1011, 1977
- 10) 朝倉浩一, 小野 慈, 大竹英二, 他: In vivo 標識

- ^{99m}Tc -赤血球による心血管プールのスキャン. 核医学. **15**: 943-951, 1978
- 11) 内田立身, 待井一身, 大和田憲司, 他: ^{99m}Tc による血球標識にかんする研究 (第 5 報)— ^{99m}Tc 標識赤血球による RI 血管造影, とくに In Vitro および In Vivo 標識法の比較について—. 核医学. **16**: 563-567, 1979
- 12) Stokely EM, Parkey RW, Bonte FJ, et al: Gated blood pool imaging following ^{99m}Tc stannous pyrophosphate imaging. Radiology **120**: 433-434, 1976
- 13) Stevenson JS, Eckelman WC, Sobocinski PZ, et al: The toxicity of Sn-pyrophosphate: clinical manifestations prior to acute LD₅₀. J Nucl Med **15**: 252-256, 1974
- 14) Thrall JH, Freitas JE, Swanson D, et al: Clinical comparison of cardiac blood pool visualization with technetium-99m red blood cells labeled in vivo and with technetium-99m human serum albumin. J Nucl Med **19**: 796-803, 1978
- 15) Whinnery JE, Young JT: Granulomatous interstitial pneumonia in a miniature swine associated with repeated intravenous injections of Tc-99m human serum albumin: Concise communication. J Nucl Med **21**: 207-210, 1980

Summary

Studies on In Vivo Labeling Rate of Red Blood Cells with ^{99m}Tc -Pertechnetate in Radionuclide Angiography

Kohei HAYASHIDA, Tunchiko NISHIMURA,
Toshiisa UEHARA and Takahiro KOZUKA

*Department of Diagnostic Radiology, National Cardiovascular Center,
Suita, Osaka, Japan*

100 cases of radionuclide angiography were performed by in vivo labeling of RBC (red blood cell) with ^{99m}Tc -pertechnetate. The labeling rate of RBC and the comparison between in vivo RBC labeling and HSA (human serum albumin) labeling were investigated. These conclusions are as follows:

(1) The in vivo RBC labeling was done with two consecutive intravenous injections, first of Sn-PYP and then of ^{99m}Tc -pertechnetate. In this study, the labeling rate of RBC was $96.67 \pm 0.91\%$ with 0.020 mg/kg of Sn(II) and 30 minutes of time interval between two injections.

(2) Comparing the whole body images between in vivo RBC labeling and HSA labeling, the method by in vivo RBC labeling revealed superior cardiovascular image than that by HSA labeling.

After taking sequential blood samplings, the blood pool by in vivo RBC labeling was more stable than that by HSA labeling; the rate of variation in counts was 1.67 and 7.07%, respectively, between 5 and 20 minutes after labeling.

(3) RI ANGIOSET with RI INTERMITTENT 21G made up RBC labeling with ^{99m}Tc -pertechnetate in vivo by only one procedure of intravenous injection.

Radionuclide angiography by in vivo ^{99m}Tc -RBC labeling will be clinically beneficial to cardiovascular nuclear medicine.

Key words: Labeling rate, In vivo RBC labeling, HSA labeling, Radionuclide angiography, RI ANGIOSET