

《原 著》

シンチカメラを用いた ^{133}Xe 1 回注射多段階下肢筋血流
測定法 (SDMM) の開発

—方法論と基礎的検討—

分校 久志*	瀬戸 幹人*	滝 淳一*	南部 一郎*
四位例 靖*	利波 紀久*	久田 欣一*	河村 昌明*
飯田 泰治**	山田 正人**	松平 正道**	

要旨 運動中の ^{133}Xe 下肢筋血流量 (MBF) 測定を目的として、シンチカメラを用いた ^{133}Xe 1 回注射による運動前、中、後の多段階下肢筋血流量測定法 (SDMM) を開発し、精度、再現性の評価を行った。SDMM は 1 回の ^{133}Xe 筋注後に測定した運動前後の安静時の MBF から、各測定と運動開始、終了との時間遅れを補正して運動中の MBF を算出する方法である。

正常有志 11 名を対象として、左右下肢の 4~6 筋群で測定した。運動前後の測定は 2.5 分で十分であった (5 分と 2.5 分で $r=0.996$)。下肢固定した足首運動時の実測 MBF と SDMM による推定 MBF はよく一致した ($r=0.9985$)。SDMM の再現性は良好であった ($r=0.9996$)。運動中増加した MBF は、軽運動後は迅速に前値に戻るが、重運動後では増加が持続した。本法は運動前、中、後の MBF 算出が可能であり、虚血肢の MBF 予備能の評価のみならず、運動の内容と MBF の関係など、スポーツ医学にも応用しうるのであると考えられた。

I. はじめに

閉塞性動脈硬化症 (ASO) や閉塞性血栓性動脈炎 (TAO) の診断や治療後の効果判定には、自覚症状のほかには非侵襲的な検査として皮膚温測定や、サーモグラフィ、下肢血流シンチグラフィおよび ^{133}Xe 洗い出し法による筋・皮膚血流測定等が行われている。 ^{133}Xe 筋血流測定は個々の筋血流量を正確に測定する方法として有用であるが、従来は安静時や運動負荷後の筋血流量 (MBF)¹⁻³⁾ のみ測定可能であり、運動中の MBF 測定は特殊な装置を用いない限り困難であった^{4,5)}。今回、シンチ

カメラによる運動中の MBF 測定を目的として ^{133}Xe 1 回注射による多段階下肢筋血流測定法 (single dose multistep method, SDMM) を開発し、その基礎的検討を行ったので報告する。

II. ^{133}Xe 1 回注射多段階筋血流量測定法
(SDMM) の原理

SDMM による MBF 測定の原理を Fig. 1 に示す。すなわち、もし筋注した ^{133}Xe の放射能を運動開始直前および直後に同一ジオメトリーで測定できれば、これらの値より運動中の平均 MBF が算出可能である。しかしながら実際のシンチカメラによる測定では、位置決めやイメージングテーブル上への昇降などによる時間的遅れ (それぞれ、測定終了から運動開始まで: Tdb, 運動終了から測定開始まで: Tda) が生じ、この間にも ^{133}Xe の放射能は一定の MBF にしたがって減少する。このため、運動前後の測定値 (A, B) をそれぞれ補

* 金沢大学医学部核医学教室

* 同 付属病院アイソトープ部

受付: 59年12月24日

最終稿受付: 60年2月19日

別刷請求先: 金沢市宝町13-1 (☎ 920)

金沢大学医学部核医学科

分校 久志

正する必要がある。いま、時間遅れの間の MBF を運動前後の MBF とほぼ同程度と仮定し、 ^{133}Xe 筋注後 Aqt1 の間経時的に測定して算出された半減時間を Tr1 (分) とすると、測定終了から Tdb 分後の運動開始直前の放射能 (Ac) は

$$\log A_c = \log A - (T_{db}/Tr1) \cdot \log 2$$

$$A_c = A \cdot 2^{-\frac{T_{db}}{Tr1}}$$

で求められる。

同様に運動終了直後から Tda 分後に Aqt2 の間経時的に測定したときの半減時間を Tr2 (分) とすると、運動終了直後の放射能 Bc は

$$\log B_c = \log B + (T_{da}/Tr2) \cdot \log 2$$

$$B_c = B \cdot 2^{\frac{T_{da}}{Tr2}}$$

より算出される。これらの補正後の推定放射能 Ac および Bc から単一指数関数として運動中の平均半減時間 Tex (分) が算出される。

以上の半減時間 Tr1, Tex, Tr2 より MBF は

$$MBF = 100 \cdot \lambda / (T_{1/2} \cdot SG) \text{ (ml/min/100 g)}$$

の式で算出される。ここで、 λ は ^{133}Xe の筋肉での分配係数 (0.72), $T_{1/2}$ は半減時間, SG は筋肉の比重 (1.05) である^{6,7)}。すなわち SDMM では運動前後に 2 回のシンチカメラによる測定が行われ、運動前、運動中、運動後の 3 時点での MBF が 1 回の ^{133}Xe の筋注で算出されることとなる。また多点同時測定が可能である。

III. 対象と方法

25 歳から 35 歳の正常有志 11 例を対象とした。このうち 3 例では両側下腿の前脛骨筋と腓腹筋の計 4 箇所測定した (1 群)。8 例では両側大腿の大内転筋と外側広筋、および下腿の腓腹筋の計 6 箇所測定した (2 群)。

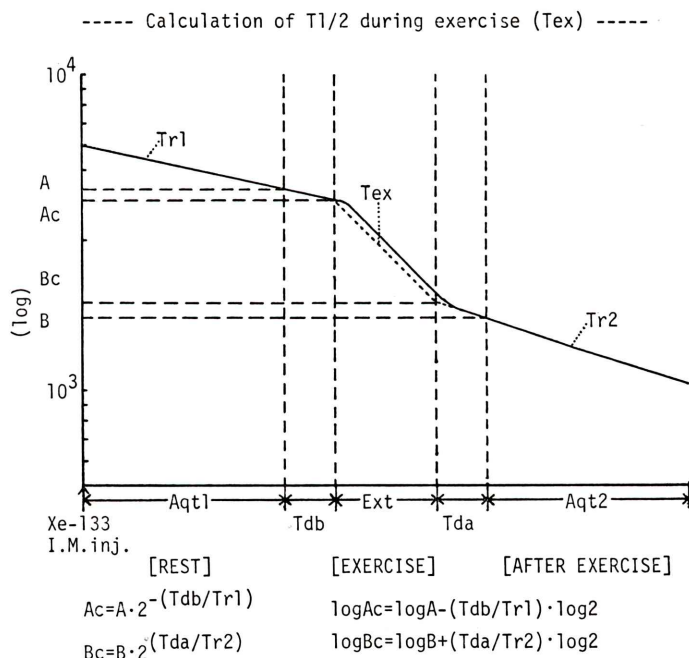


Fig. 1 Theoretical basis of calculation of mean half time of ^{133}Xe washout during exercise (Tex). If activity of ^{133}Xe in the muscle immediately before (Ac) and after (Bc) exercise is known, then Tex is calculated. Ac and Bc are calculated using correction formula for time delays shown in the bottom of the figure. Tr1 and Tr2: half time during first and second data acquisition at rest (acquisition time are Aqt1 and Aqt2, respectively). Ext: time during exercise. Tdb: time delay before exercise. Tda: time delay after exercise.

1 群では、イメージングテーブル上で大腿部と足首を固定し、 ^{133}Xe 筋注後 3 分間安静の後、下腿が動かない状態のままで足首の背屈運動を 3 分間行わせ、その後さらに 3 分間安静にさせた。この間、5 秒ごと 108 フレーム (9 分間) の連続データ収集を行った。

2 群では、 ^{133}Xe 筋注後、安静時に 2.5 分間のデータ収集を行い、続いて軽い足踏み運動を 3 分間行わせた後、再度、安静時のデータ収集を 2.5 分間行った。さらに引続いて 1.5 分間のしゃがみこみ・立ちあがり運動 (squatting 2 秒に 1 回) を行わせた後、3 回目の安静時のデータ収集を行った。

安静時のデータ収集はいずれも 5 秒ごと 30 フレームとした。なお、一部の例では安静時のデータ収集時間の違いによる算出 MBF の相違を検討するために、5 秒ごと 60 フレームのデータ収集を行った。また、安静時の各測定と運動の開始または終了との間の時間遅れを同時に測定した。

^{133}Xe 生食水溶液 (ジーナイズール, 第一ラジオアイソトープ研究所) はそれぞれの測定箇所におおの 0.17 ml (1~2 mCi) を筋注した。データ収集には低エネルギー高分解能コリメータを装着した Σ 410S・VIP-450 シンチカメラ・コンピュータ・システム (TECHNICARE) を用いた。データは屈側から 64×64 で収集し、それぞれの ^{133}Xe 注入部位に 5×4 画素の ROI を設定して、各部位での時間放射能曲線を求め、単一指数関数の最小自乗法にて半減時間を計算した。半減時間、安静時および時間遅れを補正した運動中の MBF の計算は、BASIC による MBF 計算プログラムを作成して行った。

IV. 結 果

安静時の測定時間の検討: 2 群の 52 筋群において、安静時のデータ収集を 60 フレームとしたときの SDMM により算出した運動中 MBF は、同一データのそれぞれの安静時の前後 30 点より算出した MBF ときわめて有意の相関を示し ($r=0.9960$, $p<0.001$) (Fig. 2), 以後の安静時のデータ収集はすべて 30 フレームとした。

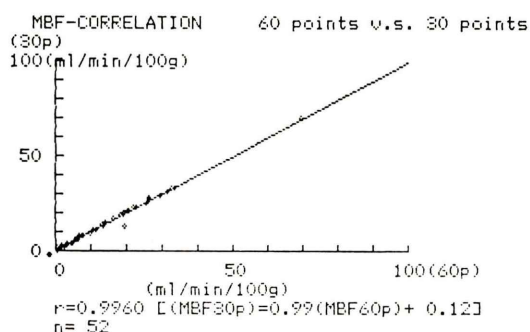


Fig. 2 Correlation of calculated muscle blood flow (MBF) during exercise between 5 min. (60 p) and 2.5 min. (30 p) data acquisition at rest.

SDMM による運動中 MBF 算出の精度: 1 群における安静-運動-安静の連続した 108 フレームの測定結果の例を Fig. 3 に示す。足の背屈運動では前脛骨筋がより負荷のかかる運動となる。安静時に比べ、運動中の放射能の減少は前脛骨筋でより明瞭であるが、受動的な運動となる腓腹筋では運動中の変化はわずかであった。また、運動開始とともに速やかに放射能の減少は変化し、運動中は単一指数関数によく一致した。運動終了後には速やかに運動開始前の単一指数的な減少に戻った。

1 群において、108 フレームの連続データから運動前後のそれぞれ 30 フレーム (2.5 分) を用い、時間遅れをそれぞれ 30 秒として SDMM にて算出した運動中の推定 MBF は、運動中の 36 フレーム (3 分) のみのデータから直接算出した実測 MBF ときわめて高い相関を示し ($r=0.9985$, $p<0.001$), その回帰式は推定 $\text{MBF}=1.05 \cdot \text{実測 MBF} + 0.26$ となり、両者はよく一致した (Fig. 4)。

SDMM による MBF 算出の再現性: 1 群において連続した 108 フレームのデータに対し 1 回の ROI 設定で得られた時間放射能曲線 (TAC) の前後の 30 点を用いて SDMM で算出した MBF (MBF 1R) と、前後の 30 フレームのデータにそれぞれ ROI を設定して得られた 2 つの TAC から SDMM で算出した MBF (MBF 2R) とはきわめて高い一致を示した ($r=0.9996$, $\text{MBF } 2\text{R}=0.97 \text{ MBF } 1\text{R}+0.07$, $p<0.001$) (Fig. 5)。2 群の安静時の 30 フレームにそれぞれ 2 回の ROI 設定を行っ

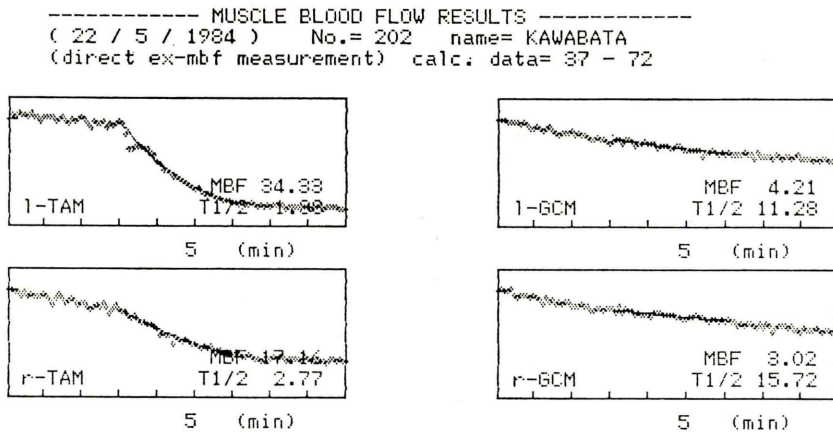


Fig. 3 Example of time activity curves obtained by direct measurement throughout the rest-exercise (angle flexion)-rest sequence in group 1 normal volunteer. TAM: tibialis anterior muscle. GCM: gastrocnemius muscle. Data acquisition is every 5 sec.

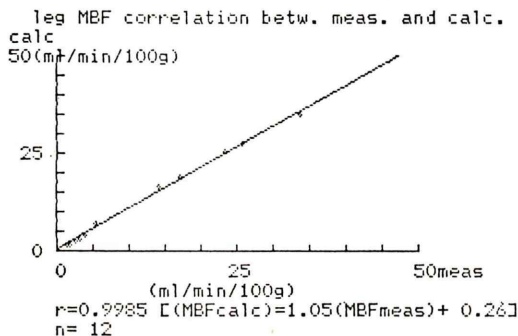


Fig. 4 Correlation between directly measured muscle blood flow (MBF) and calculated MBF during exercise in group 1.

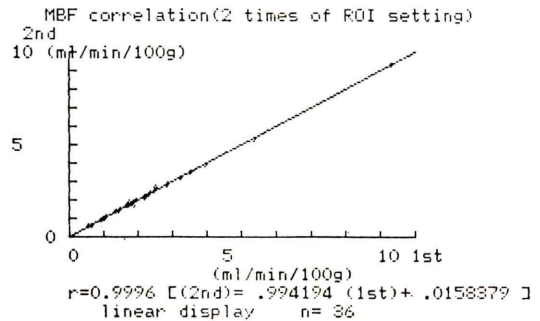


Fig. 6 Correlation of muscle blood flow during exercise by SDMM between 2 times of ROI setting in group 2. Reproducibility is excellent.

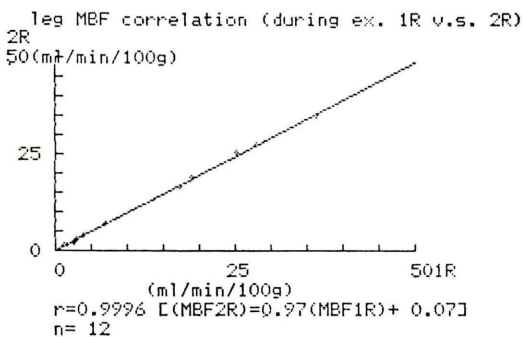


Fig. 5 Correlation of muscle blood flow during exercise by SDMM between single and 2 ROI setting in group 1.

て SDMM で算出したそれぞれの MBF は同様にきわめて高い一致を示した ($r=0.9996$, $MBF_{2nd}=0.99 MBF_{1st}+0.02$, $p<0.001$) (Fig. 6).

正常有志における安静時および運動時の MBF の変化: Fig. 7 および Table 1 に 2 群における左右 48 筋群での安静時および運動中の各時点での SDMM による MBF の変化を示す. 運動開始前 (R1) および足踏み運動 (Ex1, 軽運動) 後 (R2) の MBF は, 各筋群ごとに有意差はなく, R1 と R2 の MBF はほぼ一致した. 大内転筋と腓腹筋では有意差はなく, 両者の全体での平均 MBF は 2.31 ± 1.35 (s.d.) ml/min/100 g であった. 外側広筋では

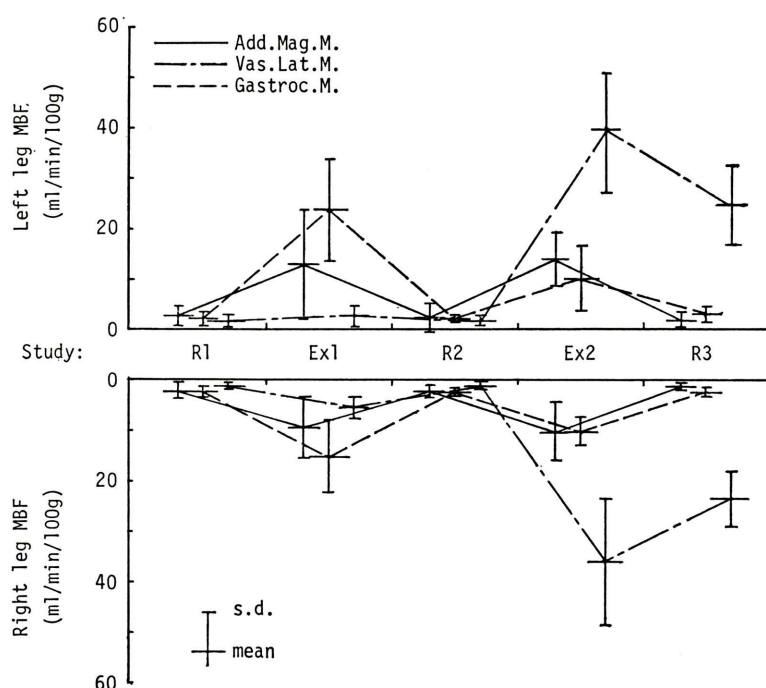


Fig. 7 Changes of muscle blood flow according to exercise in group 2. Abbreviations are same as Table 1.

これらに比べて低値を示す傾向が見られた (左右全体の平均 MBF: 1.57 ± 0.97 (s.d.) ml/min/100 g, $p < 0.1$). Ex1 中の MBF は大内転筋と腓腹筋で有意に増加し、とくに後者で増加は大であった。外側広筋では MBF の増加はわずかであり、有意差は見られなかった。これに対し、重運動 (squatting, Ex2) では、いずれの筋群も MBF は有意に増加したが、とくに伸筋である外側広筋で最大であった (平均 $36.04 \sim 38.98$ ml/min/100 g). Ex2 後の安静時 (R3) では大内転筋と腓腹筋は R1 と同等であったが、外側広筋では MBF の増加が持続した (平均 $23.50 \sim 24.72$ ml/min/100 g).

運動中 MBF が最大を示す筋群は、軽運動 (Ex1) では腓腹筋が 16 肢中 12 肢と多く、重運動 (Ex2) では外側広筋が 15 肢 (1 肢はバックグラウンド・レベルとなったため除外) 中 13 肢と対照的であった (Table 2). Ex1 で大内転筋が最大 MBF を示した 4 肢では大内転筋の MBF は 24.3 ± 6.9 (s.d.) ml/min/100 g であり、腓腹筋が最大を

示した 12 肢では大内転筋の MBF は 6.8 ± 2.8 (s.d.) ml/min/100 g と有意に低値を示した ($p < 0.001$).

V. 考 察

下肢虚血性疾患の診断、治療効果の評価、経過観察において ^{133}Xe 洗い出し法による筋血流量 (MBF) 測定は自覚症状や皮膚温測定よりも正確な評価法である。とくに運動中の MBF の測定は、実際の間歇性跛行の状態における MBF の動的な反応を評価する上で重要と考えられる。しかしながら、これまでは小型のシンチレーション検出器を下肢に装着して測定する^{4,5)} 以外には方法がなく、一般的には安静時または虚血性運動の後の測定が行われているに過ぎず、運動の種類も限られたものにならざるを得ない^{2,3)}。現在シンチレーション・カメラが広く普及しており、これによる運動中の MBF 測定が可能であれば ^{133}Xe MBF 測定が広く普及するものと思われる。今回われわれの開発した ^{133}Xe 1 回注射多段階法 (SDMM) は、

Table 1 Muscle blood flow at rest and during exercise calculated from single dose multi-step method (SDMM) in normal volunteers

		Muscle blood flow (ml/min/100 g)	
		left	right
R1	AMM	2.65 ± 1.82	2.18 ± 1.48
	VLM	1.92 ± 1.12	1.23 ± 0.71
	GCM	2.13 ± 1.25	2.34 ± 1.06
Ex1	AMM	12.89 ± 10.89	9.46 ± 6.21
	VLM	2.75 ± 2.01	5.52 ± 2.32
	GCM	23.79 ± 10.02	15.25 ± 7.26
R2	AMM	2.40 ± 2.84	2.20 ± 1.36
	VLM	1.80 ± 0.88	1.26 ± 0.62
	GCM	2.07 ± 0.90	2.28 ± 0.70
Ex2	AMM	13.90 ± 5.32	10.59 ± 5.26
	VLM	38.98 ± 11.96	36.04 ± 12.65
	GCM	10.14 ± 6.37	10.13 ± 2.94
R3	AMM	1.91 ± 1.36	1.36 ± 0.70
	VLM	24.72 ± 7.95	23.50 ± 5.54
	GCM	3.02 ± 1.35	2.39 ± 0.73

R1, R2 and R3: at rest. Ex1: mild stepping exercise.

Ex2: heavy squatting exercise (every 2 sec.)

AMM: adductor magnus muscle.

VLM: vastus lateralis muscle.

GCM: gastrocnemius muscle

Table 2 Comparison of muscles showing highest blood flow during mild stepping exercise and heavy squatting exercise in normals. Blood flow of AMM in the legs showing highest blood flow in GCM is significantly lower than the remaining legs

Muscles showing highest blood flow during exercise in normals		
	Mild exercise	Heavy exercise
AMM	4 legs*	2 legs
VLM	0 leg	13 legs
GCM	12 legs**	0 leg
muscle blood flow in AMM:		24.3 ± 6.9 (*)
		6.8 ± 2.8 (**)

AMM: adductor magnus muscle.

VLM: vastus lateralis muscle.

GCM: gastrocnemius muscle.

1 回の ^{133}Xe の筋注後シンチレーション・カメラで運動前、後の筋注部位の放射能を測定することにより、運動前、後と同時に運動中の MBF を算

出するものであり、MBF の動的変化を簡便に測定可能である。

SDMM による運動中の推定 MBF は 1 群において運動中の実測 MBF ときわめてよく一致し、SDMM による MBF 測定の精度は高い。同時に SDMM における時間遅れの補正時の仮定、すなわち、運動前後の時間遅れの間の放射能の変化が前後の安静時の測定から推定可能であること、の正当性を支持するものである。SDMM での MBF 測定時の ROI 設定の再現性はきわめて良好であった。同一例での繰り返し測定の再現性については検討を行わなかったが、2 群の軽運動前後の安静時 (R1, R2) の MBF がいずれの筋群でもよく一致したことにより、繰り返し測定の再現性は良好と考えて良いと思われる。

今回の安静時の MBF (2.31 ± 1.35 ml/min/100 g) は、従来の ^{133}Xe 洗い出し法での MBF とほぼ一致した結果であったが、わずかに高値を示す傾向であった^{1,3)}。これは対象の正常有志が若年者であったためと考えられる¹⁾。

足踏み歩行のような軽運動では、運動後 MBF は迅速に運動前値に戻るが、重運動後には MBF は運動中よりは減少するものの、高値を持続した。これは重運動ではより anoxic な状態になり、従来の虚血性運動と同様の機序によるものと考えられる^{1-3,5)}。足踏み歩行においては 75% の下肢が腓腹筋にて最大 MBF を示し、足踏み時の一般的な MBF の反応と考えられた。すなわち、爪先による蹴る運動と着地時の体重を支持する運動が足踏み歩行の主な内容と考えられ、腓腹筋が主にこれらの運動に関与しているため最大 MBF を示したと推察される。25% では大内転筋で最大 MBF を示し、足踏み様態の個人的な差異によるもの、すなわち、膝を挙上する時に下腿を大腿に引寄せ運動がより強く行われたと考えられる。

今回の結果は軽運動のみでも運動中の MBF は有意に増加し、実際の下肢虚血性疾患で本法の軽運動負荷は高運動負荷の困難な高度の虚血を有する患者にも実施でき、従来の高運動負荷後 MBF 測定法よりも有用な方法と考えられる。本法はま

た運動中の測定を行う必要がないため、運動の内容を自由に選択でき、さらにシンチカメラを用いることで多数の筋群を同時に測定可能であり、スポーツ医学への応用も可能である。

VI. 結 論

運動中の MBF をシンチカメラで測定する新しい方法として、 ^{133}Xe 1 回注射多段階筋血流測定法 (single dose multistep method, SDMM) を開発し、その基礎的検討を行い、以下の結論を得た。

1) SDMM における運動中の推定 MBF は 2.5 分と 5 分測定でほぼ一致し ($r=0.9960$)、安静時の測定時間は 2.5 分で十分と考えられた。

2) SDMM における MBF 測定の再現性は ($r=0.9996$) ときわめて良好であった。

3) 下肢を固定した足首運動中の SDMM による推定 MBF と実測 MBF は $r=0.9985$ と有意に一致し、本法の精度は良好であった。

4) 軽運動では運動中増加した MBF は運動後迅速に安静時のレベルに戻るが、重運動では運動終了後も MBF の増加が持続した。

5) SDMM は正確な運動中の MBF 測定が可能であり、虚血肢における MBF の反応や予備能の評価のみならず、運動の内容と MBF の関係など、スポーツ医学にも応用しうるものであると考えられた。

謝辞：今回の検討に正常有志としてご協力いただいた金沢大学医学部核医学教室の関宏恭、隅屋寿、渡辺直人、辻志郎、石田博子、川畑鈴佳および共同研究者の方々に謝意を表します。

文 献

- 1) Lassen NA, Lindbjerg J, Munck O: Measurement of blood-flow through skeletal muscle by intramuscular injection of xenon-133. *Lancet* 1: 686-689, 1964
- 2) Lindbjerg IF: Diagnostic application of the ^{133}Xe method in peripheral arterial disease. *Scand J Clin Lab Invest* 17: 589-599, 1965
- 3) 下村忠朗：慢性下肢動脈閉塞症における ^{133}Xe 組織クリアランス法による皮膚・筋血流量に関する研究. *脈管学* 17: 715-726, 1977
- 4) Coffman JD, Mannick JA: A simple, objective test for arteriosclerosis obliterans. *New Eng J Med* 273: 1297-1301, 1965
- 5) Alpert JS, Larsen OA, Lassen NA: Evaluation of arterial insufficiency of the legs: A comparison of arteriography and the ^{133}Xe walking test. *Cardiovas Res* 2: 161-169, 1968
- 6) Conn HL Jr: Equilibrium distribution of radio-xenon in tissue: xenon-hemoglobin association curve. *J Appl Physiol* 16: 1065-1070, 1961
- 7) Cannon PJ: Measurement of regional myocardial perfusion by intracoronary injection of Xenon-133. Berman DS, Mason DT, eds, *Clinical Nuclear Cardiology*, pp. 119-143, Grune & Stratton, New York, 1981

Summary

Development of a New Xe-133 Single Dose Multi-step Method (SDMM) for Muscle Blood Flow Measurement Using Gamma Camera —Methodology and Basic Evaluation—

Hisashi BUNKO*, Mikito SETO*, Junichi TAKI*, Ichiro NANBU*,
Yasushi SHIIRE*, Norihisa TONAMI*, Kinichi HISADA*,
Masaaki KAWAMURA*, Taiji IIDA**, Masato YAMADA**
and Masamichi MATSUDAIRA**

Department of Nuclear Medicine, Kanazawa University, 13-1 Takaramachi, 920, Kanazawa

In order to measure the muscle blood flow (MBF) during exercise (Ex), a new Xe-133 single dose multi-step method (SDMM) for leg MBF measurement before, during and after Ex using gamma camera was developed. Theoretically, if the activity of Xe-133 in the muscle immediately before and after Ex are known, then the mean MBF during Ex can be calculated. In SDMM, these activities are corrected through correction formula using time delays between end of data acquisition (DA) at rest (R1) and beginning of the Ex (TAB), and between end of Ex and beginning of the DA after Ex (R2) (TDA).

Validity of the SDMM and MBF response on mild and heavy Ex were evaluated in 11 normal volunteers. Ex MBF calculated from 5 and 2.5 min

DA (5 sec/frame) both at R1 and R2 were highly correlated ($r=.996$). Ex MBF by SDMM and direct (measurement by fixed leg exercise) were also highly correlated ($r=.999$). Reproducibility of the R1 and Ex MBF were excellent ($r=.999$). The highest MBF was seen in GCM on mild walking Ex and in VLM on heavy squatting Ex. After mild Ex, MBF rapidly returned to normal. After heavy Ex, MBF remained high in VLM. In conclusion, SDMM is a simple and accurate method for evaluation of dynamic MBF response according to exercise. SDMM is also applicable to the field of sports medicine.

Key words: Xe-133, Muscle blood flow, Single dose multistep method, Gamma camera, Exercise.