

《原 著》

超短半減期核種 ^{81m}Kr による右心機能負荷試験への応用

— ガンマカメラを用いて —

河 村 康 明*

要旨 ^{81}Rb - ^{81m}Kr ジェネレータを用いて、 ^{81m}Kr の右心機能への応用を 1) 安静時における再現性、 ^{99m}Tc -HSA・ ^{99m}Tc -MAA first pass の right ventricular ejection fraction (RVEF) と比較、2) 運動・薬剤併用 intervention study (isosorbide dinitrate 9 例, nifedipine 9 例) を施行し、その有用性を確認した。 ^{81m}Kr の持続注入法での再現性は $y=0.92x+2.7$ ($r=0.97$, $p<0.01$, $n=9$)、 ^{99m}Tc -HSA・ ^{99m}Tc -MAA との RVEF の相関はそれぞれ、 $y=0.97x-0.48$ ($r=0.86$, $p<0.01$, $n=23$)、 $y=1.0x-1.8$ ($r=0.96$, $p<0.01$, $n=9$) であった。また運動・薬剤併用試験では isosorbide dinitrate 症例で有意な RVEF の軽減 ($p<0.05$) を認めた。

I. 緒 言

1971 年 Strauss¹⁾ による gated blood pool scan の左心室駆出率を中心とした心機能の報告以来、コンピュータプログラムの改良、 ^{99m}Tc 標識化合物の改善などが行われ、より正確な左心機能の検討が行われてきた。

近年、右室梗塞²⁻⁴⁾ や右室異形成⁵⁾ などの右心負荷疾患の報告が相次いでなされ、他の画像診断と同様に心臓核医学の分野においてもこれらの疾患に対して検討がなされている。しかしながら、 ^{99m}Tc 標識化合物による右心機能の評価は右房・右室の分離の困難さ、バックグラウンドの影響、右前斜位からの反復試験が不可能な点で右心機能の評価においてこれらの是正がなされる必要性があった。

著者は半減期 13 秒の超短半減期核種 ^{81m}Kr を有する ^{81}Rb - ^{81m}Kr ジェネレータを用いて右前斜位 30° よりの右心機能反復負荷試験を施行し、基礎的検討とともに若干の考察を述べる。

II. 対象および方法

安静時 right ventricular ejection fraction (RVEF) 測定に関しては、陳旧性心筋梗塞 27 例 (前壁中隔梗塞 13 例, 下壁梗塞 14 例), 僧帽弁狭窄症 10 例, 心房中隔欠損症 10 例, 正常例 7 例の計 52 例に対して行った。また, intervention study への応用として運動・薬剤併用の負荷試験プロトコルを作製し、右心予備力の評価を虚血性心疾患を対象として isosorbide dinitrate (ISDN) 投与例 9 例, nifedipine 投与例 9 例においてその検討を行った。

方法は患者右肘静脈に血管確保を行い、負荷試験プロトコルの際は、三方活栓で 2 台の ^{81}Rb - ^{81m}Kr ジェネレータを並列に接続する。これらのジェネレータは 5% ブドウ糖液 30 ml によって Havard 社製シリンジポンプを装着し、15 ml/min で ^{81m}Kr を溶出せしめる。(安静時 RVEF 測定の際は 1 台のジェネレータを用いる。) 撮像は Searl 社製 LFOV ガンマカメラに bilateral hole collimator を装着し、右前斜位 30° にて心電図同期を行い、リストモードでオンラインにて接続された島津製作所社製シンチパック 1200 を用いて解析を行った。(なお、使用ジェネレータは ^{81m}Kr のジェネレータ内での十分な平衡状態を保つため、負荷試験プロトコル時は 2 台のジェネ

* 東邦大学医学部付属大森病院第一内科

受付：61 年 8 月 28 日

最終稿受付：62 年 2 月 16 日

別刷請求先：東京都大田区大森西 6-11-1 (☎ 143)

東邦大学医学部付属大森病院第一内科

河 村 康 明

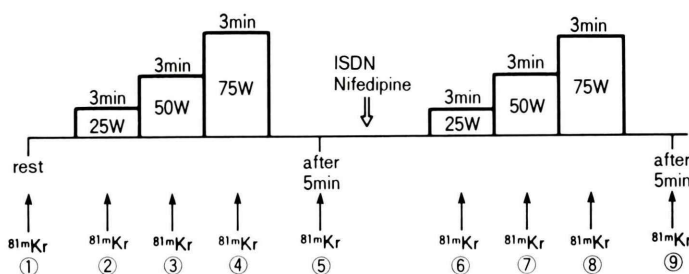


Fig. 1 ^{81}mKr exercise stress protocol combined with ISDN or Nifedipine administered sublingually in patients with ischemic heart disease.

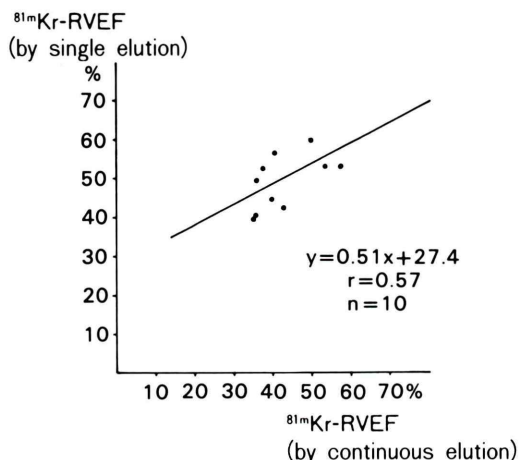


Fig. 2 Correlation of ^{81}mKr -RVEF between single and continuous elution methods.

レータを並列に接続し、交互に使用した。) データ処理は渡辺ら⁶⁾のプログラムより、 $|ED-ES| + |ES-ED|$ の式により右心房と右心室の分離を明確にしたのち、マニュアルにて輪かくを設定し(漏斗部は除去)、ED および ES 間にバックグラウンドをとり、バックグラウンド処理を行い RVEF を算出した。

運動・薬剤併用負荷試験プロトコールは、EDC 社製自転車エルゴメータを用いて、3 分間 25 watt の多段階負荷で薬剤投与前後において同様の運動負荷をかけるため、end point を 9 分、75 watt に設定し、薬剤無投薬下運動負荷後、心拍数・血圧が負荷前に戻り十分な休養をとった後、ISDN 5 mg または nifedipine 10 mg を舌下して 30 分後より再び同様の運動量の負荷試験を施行

した。運動負荷前・負荷後 5 分と各運動負荷試験段階の終了前 2 分間に ^{81}mKr の 5% ブドウ糖液を前記シリンジポンプにて一定速度で注入し、RVEF の測定を行った (Fig. 1)。

III. 結 果

1. ^{81}mKr ジェネレータの基礎的検討

^{81}mKr ジェネレータを用いてブドウ糖液 10 ml を 10 秒間に手動にて溶出せしめる single elution 法と、ブドウ糖液 30 ml を 2 分間に溶出せしめる continuous elution 法の比較を、前述の方法にて右心室部位を single elution 法では 4～6 拍、continuous elution 法では 120～160 拍を加算して行った。同一患者を同一時期にブドウ糖溶液にて ^{81}mKr を溶出せしめるため、1 回目の検査終了後、完全に排出されたことをシンチカメラにて確認して次の検査に移行する。両者の RVEF の相関は $y = 0.51x + 27.4$ ($r = 0.57$, $n = 10$) であった (Fig. 2)。

また $^{99\text{m}}\text{Tc-HSA}$ 20 mCi を bolus 法にて静注し、140 KeV 平行型コリメータを RAO 30° で first pass 法にて 4～6 拍をデータ採取し、 ^{81}mKr の continuous elution 法との間の RVEF の相関は $y = 0.97x - 0.48$ ($r = 0.86$, $n = 23$) であった (Fig. 3)。

^{81}mKr の continuous elution 法による同一患者での再現性を確認すると、 $y = 0.92x + 2.7$ ($r = 0.97$, $p < 0.01$, $n = 9$) であった (Fig. 4)。

前記、 $^{99\text{m}}\text{Tc-HSA}$ と同様の方法によって、140 KeV 平行型コリメータを RAO 30° に装着し、

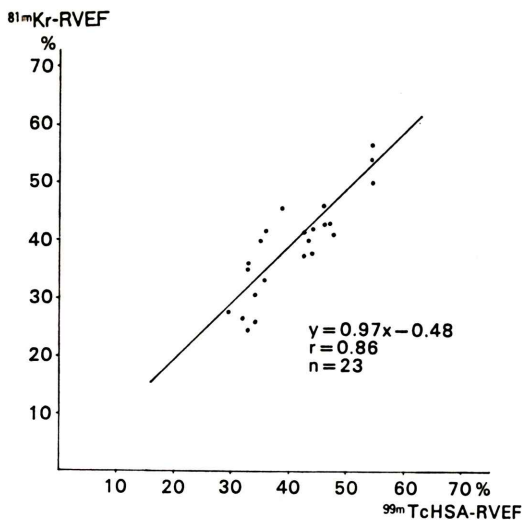


Fig. 3 Correlation between $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HSA-RVEF and $^{81\text{m}}\text{Kr}$ -RVEF in patients with ischemic heart disease.

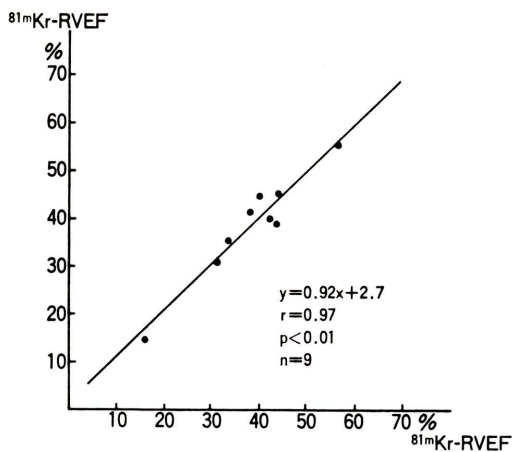


Fig. 4 Reproducibility of $^{81\text{m}}\text{Kr}$ -RVEF in patients with ischemic heart disease.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA 20 mCi の bolus 法による first pass 時の RVEF と, $^{81\text{m}}\text{Kr}$ の continuous elution 法の RVEF の比較では, $y = 1.0x - 1.8$ ($r = 0.96$, $p < 0.01$, $n = 9$) であった (Fig. 5).

2. $^{81\text{m}}\text{Kr}$ ジェネレータの臨床応用

右心負荷疾患を中心にした $^{81\text{m}}\text{Kr}$ による RVEF を continuous elution 法によって行った。陳旧性心筋梗塞27例(前壁中隔梗塞13例, 下壁梗塞14例),

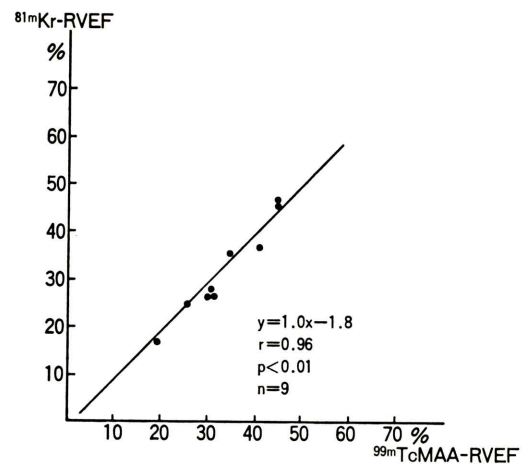


Fig. 5 Correlation between $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA-RVEF and $^{81\text{m}}\text{Kr}$ -RVEF in patients with ischemic heart disease.

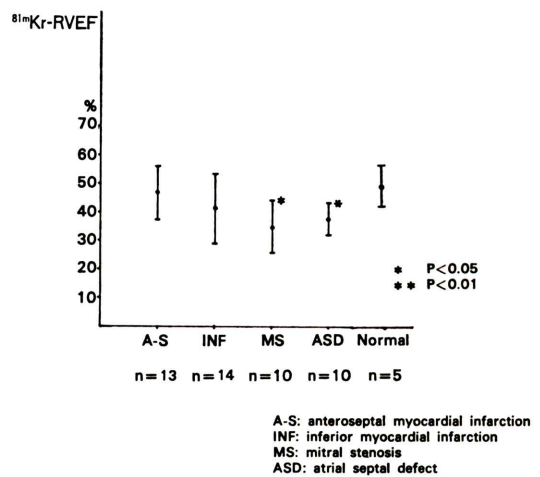


Fig. 6 $^{81\text{m}}\text{Kr}$ -RVEF at rest in patients with ischemic heart disease and right ventricular overloading disease.

右心圧負荷疾患として僧帽弁狭窄症10例, 右心容量負荷疾患として心房中隔欠損症10例, 正常者5例の安静時 RVEF はそれぞれ $46.5 \pm 8.1\%$, $41.5 \pm 11.6\%$, $34.9 \pm 9.5\%$, $37.7 \pm 6.6\%$, $47.0 \pm 4.8\%$ (mean \pm 1 S.D.) であり, 僧帽弁狭窄症および心房中隔欠損症で RVEF の有意な低下 ($p < 0.05$) を示した (Fig. 6).

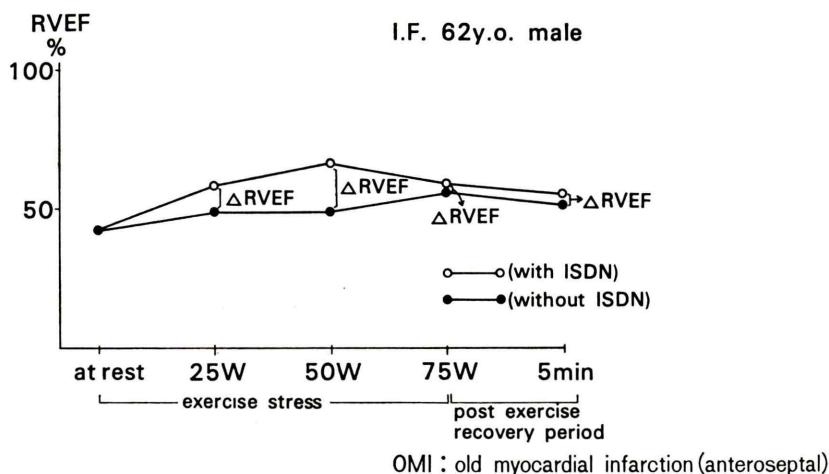


Fig. 7 A representative case of OMI by ^{81}mKr -RVEF exercise protocol.

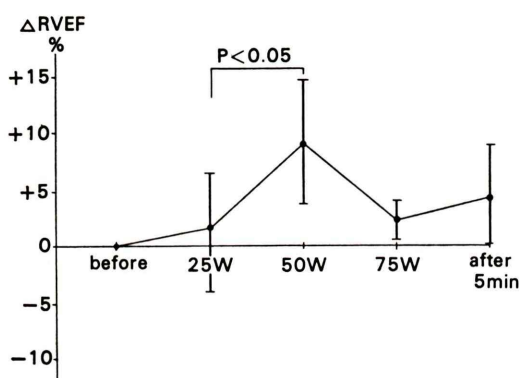


Fig. 8 Effect of ISDN on ^{81}mKr -RVEF response to exercise stress in patients with ischemic heart disease.

【運動・薬剤併用負荷試験について】

(a) ISDN 投与による負荷試験

〔症例 1〕 62 歳，男性，陳旧性心筋梗塞（前壁中隔），closed circle は無投薬下における 75 watt（9 分間）までの RVEF の変化，open circle は回復後，ISDN (isosorbide dinitrate) 5 mg を舌下し，同じ運動量の負荷を施行した RVEF である．各段階における Δ RVEF は +8.2% (25 watt)，+12.5% (50 watt)，+2.3% (75 watt)，+3.4% (5 分後) と増加を示している (Fig. 7)．虚血性心疾患 9 例（陳旧性心筋梗塞 5 例，狭心症 4 例）における ISDN 投与前後の RVEF の変化は $2.1 \pm 5.0\%$

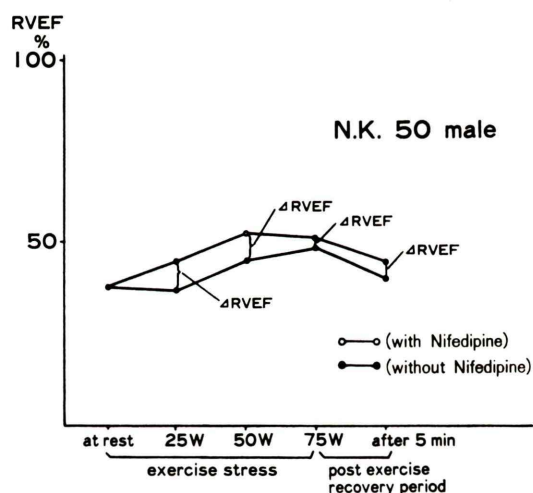


Fig. 9 A representative case of OMI by ^{81}mKr -RVEF exercise protocol.

(25 watt), $8.5 \pm 6.4\%$ (50 watt), $2.6 \pm 2.1\%$ (75 watt), $4.0 \pm 3.5\%$ (5 分後) と各段階において増加を示し，特に 50 watt の時に有意の増加 ($p < 0.05$) を示した．体血圧，心拍数の変化は ISDN 投与前の運動前および最大運動時でそれぞれ 122.2 ± 9.3 mmHg (収縮期圧) / 80.4 ± 4.2 mmHg (拡張期圧)， 69.4 ± 15.5 / 分より 148.4 ± 12.3 mmHg / 83.8 ± 9.0 mmHg, 111.7 ± 14.6 / 分に変化し，ISDN 投与後のそれは 119.8 ± 17.0 mmHg / 76.2 ± 9.0

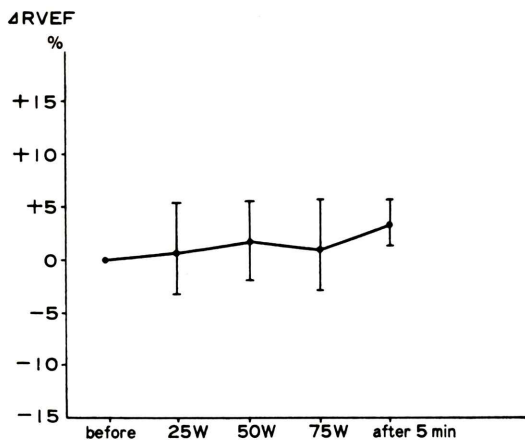


Fig. 10 Effect of Nifedipine sublingually on ^{81m}Kr -RVEF response to exercise stress in patients with ischemic heart disease.

mmHg, 76.1 ± 13.3 / 分より 136.9 ± 14.8 mmHg / 74.9 ± 10.1 mmHg, 113.6 ± 15.6 / 分であった (Fig. 8).

(b) nifedipine 投与による負荷試験

〔症例 2〕 50歳, 男性, 陳旧性心筋梗塞 (前壁中隔). closed circle は無投薬下 75 watt (9 分間) の運動負荷 RVEF の変化を示し, open circle は十分な回復後, nifedipine 10 mg を舌下し同運動量の負荷を施行した時の RVEF であり, Δ RVEF は $+8.6\%$ (25 watt), $+6.4\%$ (50 watt), $+2.6\%$ (75 watt), $+4.6\%$ (5 分後) と各段階で軽度の増加を示した (Fig. 9). さらに虚血性心疾患 9 例 (陳旧性心筋梗塞 5 例, 狭心症 4 例) に nifedipine 投与前後の Δ RVEF は $+0.6 \pm 4.6\%$ (25 watt), $+1.6 \pm 3.9\%$ (50 watt), $+0.8 \pm 4.3\%$ (75 watt), $+2.8 \pm 2.4\%$ (5 分後) と各段階において軽度の増加を示したが有意の増加はなかった. 体血圧, 心拍数の変化は nifedipine 投与前の運動前および最大運動時でそれぞれ, 133.8 ± 17.5 mmHg (収縮期圧) / 84.8 ± 11.5 mmHg (拡張期圧), 74.9 ± 7.3 / 分より 155.3 ± 29.2 mmHg / 83.8 ± 10.2 mmHg, 122.1 ± 17.1 / 分に変化し, nifedipine 投与後のそれは 133.8 ± 19.8 mmHg / 84.5 ± 11.3 mmHg, 81.8 ± 12.2 / 分より 150.0 ± 24.0 mmHg / 79.8 ± 10.4 mmHg, 126.0 ± 16.0 / 分であった (Fig. 10).

IV. 考 案

現在, 右心機能の解析は左心機能の解析と同様に患者の治療の適否や判定を決定する際の重要な因子であり, 核医学的にも運動負荷や薬剤負荷を併用しながらますますその応用範囲は拡がり, ^{99m}Tc 標識化合物による心機能, TI による冠血流分布において精力的な検索が進められている.

しかしながら機能分析における右心評価の際は ^{99m}Tc 標識化合物による first pass 時の右前斜位および平衡時の左前斜位での RVEF の測定に限定されてきた. 一方, 右心系の解剖学的な所在は縦隔前方にあり右心房・右心室は左心室の前方に重複し, 特に右心負荷が増強されると右心系の拡大, 肥大に伴いこの傾向はさらに強まる. よって左前斜位では右心房・右心室の分離に難点があり, シンチカメラからの距離も右前斜位に比べてかなり隔絶されてしまう. また右前斜位での従来の計測では平衡時に左心室が重複し, 負荷試験を施行することが困難であった. このような状況における右心機能の評価はきわめて不利である. 本邦では西村らが^{7,8)} 核聴診器を用いて ^{81m}Kr の右心 intervention study への試みを虚血心・三尖弁閉鎖不全症などに対して行い, マルチゲート法 (^{99m}Tc 標識化合物) による RVEF と比較し良好な相関を得ている. 著者は bilateral hole collimator (右前斜位 30°) の使用することにより前胸壁とシンチカメラの間隔を極力減少せしめ右前斜位 30° での RVEF の計測を行った. さらに, 従来肺や脳に使用されていた超短半減期 13 秒の ^{81m}Kr ジェネレータの使用によってバックグラウンドの影響を極力軽微にとどめた. すなわち, 右心分析に適した右前斜位において, 半減期 13 秒のため, 左心や肺のバックグラウンドの影響が少なく, しかも反復検査可能となり, 種々の負荷試験を行うことができる. Ham ら⁹⁾ の報告では ^{81m}Kr の肺・心等のバックグラウンドは 10% 以下で右心機能検索が容易であるとされている.

しかしながら, ジェネレータそのものが 10 mCi とやや少なく, 少量の溶出液での解析はパラ

ツキを生じやすい。よって溶出時間の工夫をしながらその基礎的検討を行うことは必要不可欠である。著者は ^{81m}Kr の single elution (10 ml) と continuous elution (30 ml) での RVEF と、 $^{99m}\text{Tc-HSA}$ (20 mCi) の RVEF を同一時期・同一条件下で試み、その accuracy を検討したが、single elution 法ではかなりのバラツキを生ずるものの continuous elution 法では十分に検査に耐え得る満足すべき結果を得た。

臨床的なこのジェネレータ system の使用にあたって、著者は従来 $^{99m}\text{Tc-HSA}$ の gated blood pool scan において左前斜位 45° 、symptom limit exercise stress test にて行われていた^{10,11)} 虚血性心疾患を対象に、無投薬下運動右心予備能を測定後、前負荷軽減薬剤として静脈系血管拡張剤 ISDN を、後負荷軽減薬剤として動脈系血管拡張剤 nifedipine を舌下後、再び同運動量を負荷し、運動に対する薬剤の効果をみることにし、日常運動への適応を試みた。本結果では、ISDN の容量血管系の拡張作用による前負荷軽減作用が、nifedipine の容圧血管系拡張による後負荷軽減作用より、RVEF の反応性を二次的に高め、しかも 50 watt の中等度負荷で有意差を認め、薬剤負荷試験としての本プロトコルの有用性を確証し、日常生活での運動指標への適応を可能とした。Ludbrook ら¹²⁾ は nifedipine が右室圧・右室拡張末期容量の軽減により、前負荷軽減を二次的に行うとしているが、著者の検索では有意な収縮能の改善は認めなかった。この点に関しては、彼らの薬剤量とは異なるため、厳格な評価は言及しがたい。もとより、nifedipine の RVEF への作用は、ISDN に比し軽度であっても、患者の重症度、血行動態などを考慮し併用療法等の有用性は否定すべくもない。

最近、 ^{81m}Kr や種々の核種を用いた右心機能評価の論文が出始めている。Ham ら¹³⁾ は ^{81m}Kr の持続注入に際しての肺バックグラウンド除去の重要性を述べ、Caplin ら¹⁴⁾ はクリプトンと同様な短半減期核種 ^{195m}Au (半減期 30.5 秒) とクリプトンを比較し、その有用性を検討している。また

Martin ら¹⁵⁾ はキセノン溶液を用いて右心機能検査への応用を試みているが、この方法は ^{81m}Kr に比し、半減期が長く、肺からの洗い出しも時間的減衰はかなり遅延があると考えられ、バックグラウンドの対処に工夫を要するであろう。著者は肺シンチグラムに利用されている $^{99m}\text{Tc-MAA}$ と ^{81m}Kr の対比を行ったが、 $^{99m}\text{Tc-MAA}$ や Xe などの肺シンチグラム核種もクリプトンと同様に右心機能 study への応用が可能であり、同時に肺血流・肺換気 study を併せて施行可能で、その有用性が示唆される。近年ではさらに半減期の短い ^{191m}Ir を用いて小児シャント疾患を利用した右心機能検索の興味ある報告がなされ、この分野でのいっそうの応用が期待される。

V. 結 語

^{81m}Kr は 13 秒の超短半減期核種であり、右心機能検索に有利な右前斜位 30° にて反復検査が可能で、運動・薬剤負荷などの intervention study への有用性を確認した。さらに $^{99m}\text{Tc-MAA}$ や $^{99m}\text{Tc-HSA}$ などの他核種を併用することにより、肺血流・肺換気と心機能の関係を同定でき、本法の応用がいっそう期待できる。

謝辞 本研究の発表に際し、ご指導をいただいた東邦大学第一内科森下健助教授、群馬大学核医学科佐々木康人教授、および研究にご協力下さった東邦大学ラジオアイソトープ室の諸氏に深謝の意を表します。

文 献

- 1) Strauss HW, Zaret BL, Hurley PJ, et al: A scintigraphic method for measuring left ventricular ejection fraction in man without cardiac catheterization. *Am J Cardiol* 28: 575-580, 1971
- 2) Wackers FJ, Lie KI, Sokole EB, et al: Provalence of right ventricular involvement in inferior wall infarction assessed with myocardial imaging with thallium-201 and technetium-99m pyrophosphate. *Am J Cardiol* 42: 358-362, 1978
- 3) Isner JM, Roberts WC: Right ventricular infarction complicating left ventricular infarction secondary to coronary heart disease. *Am J Cardiol* 42: 885-894, 1978
- 4) 延吉正清, 野坂秀行, 伊藤幸義, 他: 右室梗塞を合

- 併した急性心筋梗塞. 心臓 **12**: 1258–1269, 1980
- 5) Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, et al: Right ventricular dysplasia. *Circulation* **65**: 384–398, 1982
- 6) 渡辺佐知郎, 安江隆夫, 茜部 寛, 他: 平衡時相 RI 心血管造影法と同時右室圧測定から求めた右室圧—容積プール. 核医学 **18**: 75–80, 1981
- 7) 西村恒彦, 植原敏勇, 林田孝平, 他: ^{81m}Kr による右房, 右心機能に関する研究. 核医学 **18**: 1431–1436, 1981
- 8) 西村恒彦, 植原敏勇, 林田孝平, 他: ^{81m}Kr およびシングルプローブシステム (核聴診器) を用いた右心機能の評価. 核医学 **19**: 1543–1550, 1982
- 9) Ham HR, Franken P, Piepsze A, et al: Krypton-81m imaging of the right ventricle. *J Nucl Med* **26**: 1219–1220, 1985
- 10) Slutsky R, Hooper W, Gerber K, et al: Assessment of right ventricular function at rest and during exercise in patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol* **45**: 63–71, 1980
- 11) Maddahi J, Berman DS, Matsuoka DT, et al: Right ventricular ejection fraction during exercise in normal subjects and in coronary artery disease patients. *Circulation* **62**: 133–140, 1980
- 12) Ludbrook PA, Tiefenbrunn AJ, Reed FR, et al: Acute hemodynamic response to sublingual nifedipine. *Circulation* **65**: 489–498, 1982
- 13) Ham HR, Franken PR, Georges B, et al: Evaluation of the accuracy of steady state krypton-81m method for calculating right ventricular ejection fraction. *J Nucl Med* **27**: 593–601, 1986
- 14) Caplin JL, Flatman WD, Dymond DS, et al: Gated right ventricular studies using krypton-81m. *J Nucl Med* **27**: 602–608, 1986
- 15) Martin W, Tweddle AC, McGhie I, et al: Gated xenon scans for right ventricular function. *J Nucl Med* **27**: 609–615, 1986

Summary

Evaluation of Right Ventricular Stress Test by Ultrashort-Lived ^{81m}Kr —Using γ -camera—

Yasuaki KAWAMURA

The First Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine

To assess the availability of ^{81m}Kr using ^{81}Rb - ^{81m}Kr generator, I studied ① reproducibility of ^{81m}Kr -RVEF measurement, and compared ^{81m}Kr -RVEF with ^{99m}Tc -HSA- and ^{99m}Tc -MAA-RVEF first pass study, ② intervention study-exercise stress combined with drug administration (isosorbide dinitrate, 9 cases; nifedipine, 9 cases).

Reproducibility of ^{81m}Kr -RVEF measurement by continuous elution method was $y=0.92x+2.7$

($r=0.97$, $p<0.01$, $n=9$), and correlation with RVEF of ^{99m}Tc -HSA and ^{99m}Tc -MAA were $y=0.97x-0.4$ ($y=0.97$, $p<0.01$, $n=9$), $y=1.0x-1.8$ ($r=0.86$, $p<0.01$, $n=9$) respectively. Furthermore, ΔRVEF during bicycle exercise was increased significantly ($p<0.05$) at 50 watts between pre- and post-isosorbide dinitrate administration.

Key words: ^{81m}Kr , Ultrashort-lived radio-nuclide, Right ventricular ejection fraction.