

《原 著》

^{99m}Tc 標識心筋血流製剤を用いた初回循環時法による 心拍出量の推定法

村守 朗* 滝 淳一* 絹谷 清剛* 宮崎 吉春**
中嶋 憲一* 松成 一朗* 利波 紀久*

要旨 ^{99m}Tc -Tetrofosmin (以下 TFM) を用いて正面より RI アンギオグラフィを行い、心室に設定した ROI の初回循環時の積算カウントおよび胸部全体に設定した ROI の最高カウントを求めることにより、投与前の RI 量測定や平衡時データ収集を省略して心拍出量 (CO) を簡便に推定する指標 (COI) の算出を試みた。COI (y) は同時期に行った従来の Stewart-Hamilton 法より算出した CO (x) と良好な相関を示し ($y=0.0381x+6.22$, $r=0.828$, $n=48$, $p<0.001$), CO を精度よく推定することが可能であった。本法により心筋血流イメージング製剤にて、同時に CO 算出が可能になった。

(核医学 35: 273-279, 1998)

I. はじめに

宮崎ら¹⁾は、心 RI アンギオグラフィにおける初回循環時データを用いた心拍出量の簡便な推定法として、薬剤の投与量に対する右室の初回循環時の積算通過量を求め CO を推定する方法を考案し、従来の Stewart-Hamilton 法 (以下 S-H 法) より算出した左心 CO と有意かつ良好な相関があることを示し、多数のデータより相関式を得ることによって初回循環時のデータのみから CO の推定が可能であると報告している。しかしこの方法は投与 RI 量を得るためにシリンジ内 RI 量の測定が必要であった。今回われわれはファーストパスデータのみから CO を算出するさらに簡便な方法を考案したので報告する。

II. 原 理

Stewart-Hamilton の希釈法^{2,3)}を応用した組織の血流量を求める式とは、ある動態系において総量 Q のトレーサを導入し、系内の通過時の濃度の経時的变化 (希釈曲線) $C(t)$ を知るにより、以下の式を用いて流量 F を測定するものである。

$$F=Q/\int_0^{\infty} C(s)ds \quad (1)$$

この (1) 式では、右辺の分母は希釈曲線下面積を表している。

MacIntyre ら⁴⁾はこの式を応用して核医学的な CO 測定法を考案した。これは系内の通過時の濃度の測定にかわり、RI アンギオグラフィを施行しダイナミックデータを得た後、心臓に適当な関心領域 (region of interest, ROI) を設定して時間放射能曲線 (time activity curve, TAC) $A(s)$ を求め、CO を算出する方法である。この方法では (1) 式は次のように書き換えられる⁴⁾。

$$CO=CBV \cdot C_f \int_0^{\infty} A(s)ds \quad (2)$$

CBV は循環血液量、 C_f は投与した RI が体内で

* 金沢大学医学部核医学科

** 公立能登総合病院中央放射線部

受付：9年11月6日

最終稿受付：10年4月15日

別刷請求先：金沢市宝町 13-1 (☎ 920-8640)

金沢大学医学部核医学科

村 守 朗

平衡分布になったとき (以下平衡時とする) の心室に設定した ROI の 1 分間のカウント, 右辺の分母は心室 ROI より得られた TAC に exponential fitting⁵⁾ または gamma fitting^{6,7)} を行って再循環によるカウントを除くことにより得られた近似曲線下面積, すなわち初回循環時の心室 ROI 内の積算カウントを表している。

ここで (1) (2) 式を詳しく検討してみる。

ボーラス注入された総量 Q cpm のトレーサが初回循環時に血液による希釈も含め全体で N ml で心室を通過するとき, N ml 中の平均のトレーサ濃度は Q/N cpm/ml, これが流量 (心拍出量) CO ml/min の系を流れるとき, ある地点を全体が通過するために要する時間 (t) は N/CO min になる。心室に ROI を設定し 1 フレーム T min にて撮像すると考えると, トレーサは ROI の通過に $N/(CO \cdot T)$ フレームを要する。このフレーム数を n とおき, i 番目 ($1 \leq i \leq n$) のフレームにおける ROI 内カウントを x_i とすると, $1 \sim n$ フレームの ROI 内カウントの総和は, すなわち TAC 下面積である。

$$x_1 + x_2 + \dots + x_n = \sum_{i=1}^n x_i = \int_0^t A(s) ds \quad (3)$$

なお (3) 式で, トレーサ通過後, すなわち $s > t$ のときには $A(s) = 0$ と考えられ,

$$\begin{aligned} \int_0^{\infty} A(s) ds &= \int_0^t A(s) ds + \int_t^{\infty} A(s) ds \\ &= \int_0^t A(s) ds \end{aligned} \quad (4)$$

となる。

一方フレーム毎の ROI 内カウントの平均値は, 前述の平均のトレーサ濃度に等しい濃度の血液が ROI が設定されている心室に存在するときの時間 T あたりのカウントに一致する。ROI が設定されている心室の容積を v ml, 心室のジオメトリーによって生じる減弱を c (定数) とすると (3) 式を用いて,

$$\begin{aligned} c \cdot v \cdot T \cdot Q / N &= \left(\sum_{i=1}^n x_i \right) / n \\ &= \int_0^t A(s) ds / [N / (CO \cdot T)] \end{aligned}$$

整理すると,

$$c \cdot v \cdot Q / CO = \int_0^t A(s) ds \quad (5)$$

他方, 平衡時では RI の血中濃度は Q/CBV であり, C_f は v ml の平衡時循環血液の 1 分間の積算カウントだから,

$$C_f = c \cdot v \cdot (Q/CBV)$$

であり, これより

$$Q = C_f \cdot CBV / (c \cdot v) \quad (6)$$

となる。(5) 式より CO は

$$CO = c \cdot v \cdot Q / \int_0^t A(s) ds \quad (7)$$

となり, この (7) 式に (6) 式を代入し, (4) 式の結果を利用すれば

$$CO = CBV \cdot C_f / \int_0^{\infty} A(s) ds$$

となり, (2) 式と同じ式が得られる。これが従来⁹⁾の ^{99m}Tc -RBC や ^{99m}Tc -HSA を用いて CO を算出するための理論式である。

さて, ここで (7) 式に注目する。

心室に設定した ROI の pixel 数を p とすると, 心室の容積 v は次式を用いて求められると考えられる。

$$v = k_1 \cdot p^{3/2} \quad (k_1: \text{定数})$$

さらに肺を含む胸部全体に ROI を設定し, 初回循環時データより TAC を作成すればその最大カウント (以下 Q_c) が総投与量と比例すると考えられることにより,

$$Q = k_2 \cdot Q_c \quad (k_2: \text{定数})$$

とおけば次式により CO を推定することが可能になり,

$$CO = c \cdot k_1 \cdot p^{3/2} \cdot k_2 \cdot Q_c / \int_0^t A(s) ds$$

ここで $k = c \cdot k_1 \cdot k_2$ として

$$COI = p^{3/2} \cdot Q_c / \int_0^t A(s) ds$$

とおけば,

$$CO = k \cdot COI \quad (8)$$

となる。ここで多数の症例で従来法を用いて求めた CO と本法によって得られる COI を比較する

ことにより k の値を決定すれば、初回循環時データのみから CO の値が推定されると考えられる。

III. 対象

対象は ^{99m}Tc-RBC を用い、核医学的に心拍出量測定を含む心機能検査を行った 43-86 歳 (72.0 ± 10.8 歳) までの男女 48 例 (虚血性心疾患 36 例, 不整脈 4 例, 高血圧 2 例, うっ血性心不全 2 例, 心拡大の精査 2 例, 心室中隔欠損症 1 例, 脳動脈瘤術前精査 1 例) である。これら全例に対し一週間以内に ^{99m}Tc-Tetrofosmin (TFM) 心筋シンチグラフィを試行した。

IV. 方法

従来法による CO は、東芝製ガンマカメラ GCA901A/HG (低エネルギー汎用コリメータを装着) を用いて、以下の方法により求めた。ピロリン酸 1/2 バイアル分を投与約 15 分後に ^{99m}TcO₄⁻ 111 MBq を生食 20 ml にてフラッシュシボラス注入した。LAO 35 度より 64 × 64 マトリックスで 0.5 秒/フレームのデータ収集を行い、左心室に ROI を設定し TAC を得た。左室 ROI の設定は、左室が最もよく描出されている 3 から 6 秒間のデータを加算して最高カウントの 40% のカットオフで求めた。これは 50 ml シリンジを用いたファントム実験で得られた最適カットオフ値であり、またこの値は視覚的にも左室縁とよく一致していたので採用した。初回循環時の ROI 内積算カウントを求め、同一の左室 ROI 内の平衡時の 1 分間のカウントを求めて (2) 式を応用した方法で、身長・体重より推定した CBV を用い、CO を算出した。

これとは別の日に同様の装置を用い、TFM 740 MBq をボラス注入直後より、正面から 64 × 64 マトリックスで 1 秒/フレームのダイナミックデータを収集した。この TFM のデータを用いて胸部全体、右心室および左心室に ROI を設定し TAC を得た。ROI は、右室または左室が最もよく描画されている 3 から 6 秒間のデータを加算して、左室では前述のごとく 40% のカットオフで

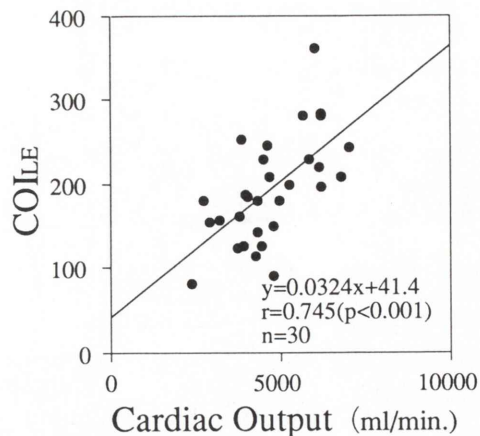


Fig. 1 Relationship between Cardiac Output by conventional radionuclide method and COI_{IE} (COI by exponential curve fitted right ventricular TAC). The least square regression indicated fair correlation; ($y = 0.0324x + 41.4$, $r = 0.745$, $n = 30$, $p < 0.001$).

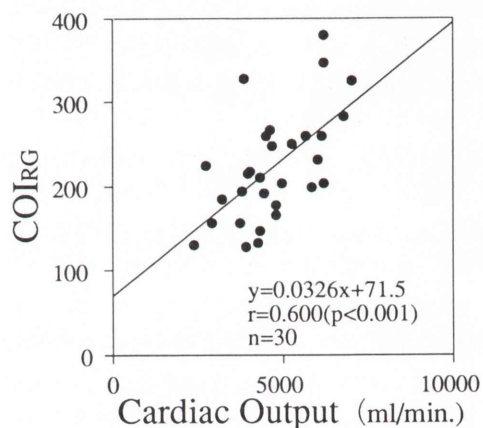


Fig. 2 Relationship between Cardiac Output by conventional radionuclide method and COI_{RG} (COI by gamma variate curve fitted right ventricular TAC). The least square regression indicated fair correlation; ($r = 0.600$, $n = 30$, $p < 0.001$).

求め、右室では 40% のカットオフでは視覚的に心尖部が含まれない場合があったため、30% のカットオフで求めた。Q_c は、胸部全体に ROI を設定して得られた TAC の最高カウントとした。右心室に設定された ROI より得られた TAC にはそれぞれ、1) exponential fitting, または 2) gamma

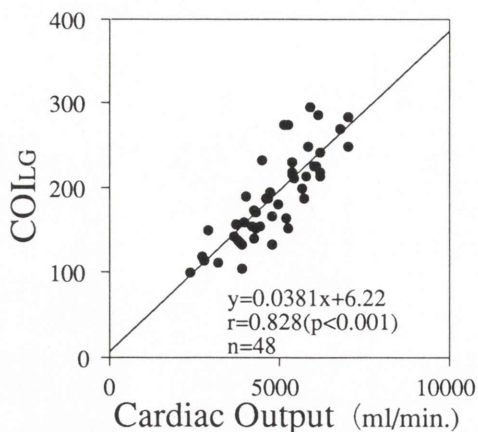


Fig. 3 Relationship between Cardiac Output by conventional radionuclide method and CO_{LG} (COI by gamma variate curve fitted left ventricular TAC). The least square regression indicated good correlation; ($y=0.0381x+6.22$, $r=0.828$, $n=48$, $p<0.001$).

fitting を行い、得られた曲線の積算カウントを算出した。左心室に設定された ROI より得られた TAC には、3) gamma fitting を行い、得られた曲線の積算カウントを算出した。exponential fitting は、左室のカウントが含まれない範囲を、gamma fitting は、TAC の左室 (または右室) の最高カウントの 1/2 程度以上のカウントがある範囲を目安に、良好な近似が得られるように行った。これら 3 種類の積算カウントを検査時の心拍数で補正してそれぞれ COI を算出した。以下 1) より得られた COI を COI_{RE} 、2) より得られた COI を COI_{RG} 、3) より得られた COI を COI_{LG} とする。これらの 3 種類の COI についてそれぞれ (2) 式を利用した方法で算出した CO との回帰直線を得て k の値を算出した。

これらのデータ処理のうち ROI を左室に設定して TAC を得る方法を同一の検査 (検者 1) が 2 回行うことにより、検者内の再現性を検討した。さらに、独立して別の検者 (検者 2) が ROI を左室に設定して TAC を得る方法でデータ処理を行うことにより、検者間の再現性を検討した。

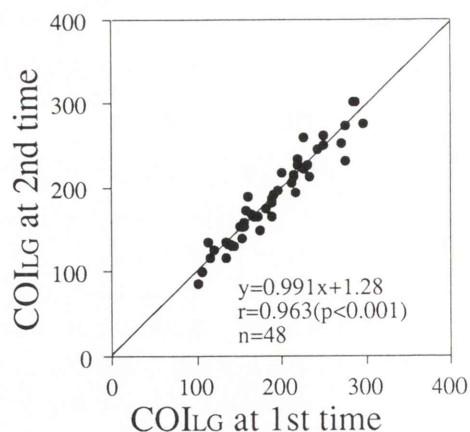


Fig. 4 Intraobserver reproducibility of CO_{LG} . Calculation of CO_{LG} at the first time (x) and the second time (y) demonstrated excellent correlation; ($y=0.991x+1.28$, $r=0.963$, $n=48$, $p<0.001$).

V. 結 果

TFM のデータで胸部全体に設定された ROI より得られた TAC の最高カウントは、TFM が右心室～肺野全体に広がった時点で得られた。

1)~3) の各方法により算出された COI は、1) $COI_{RE}=193.7\pm 63.3$ 、2) $COI_{RG}=223.9\pm 65.3$ 、3) $COI_{LG}=189.9\pm 52.3$ であった。各 COI (y) と従来法により求められた CO (x) との回帰式および相関係数はそれぞれ、1) $y=0.0324x+41.4$ ($r=0.745$, $n=30$, $p<0.001$) (Fig. 1), 2) $y=0.0326x+71.5$ ($r=0.600$, $n=30$, $p<0.001$) (Fig. 2), 3) $y=0.0381x+6.22$ ($r=0.828$, $n=48$, $p<0.001$) (Fig. 3) であった。k の値はそれぞれ、1) 30.9、2) 30.8、3) 26.3 であった。3) の左室に ROI を設定して gamma fitting を行う方法で得られた COI_{LV} で、従来法による CO と最も良好な相関が認められた。

検者 1 が算出した 1 回目と 2 回目の COI の相関は $r=0.963$ ($n=48$, $p<0.001$) であり (Fig. 4)、同一の検者内で良好な相関を認め、再現性は良好であった。また、検者 1 が 1 回目に算出した COI と検者 2 が算出した COI の相関は $r=0.945$ ($n=48$, $p<0.001$) であり (Fig. 5)、独立した検者内でも良好な相関を認め、再現性は良好であった。

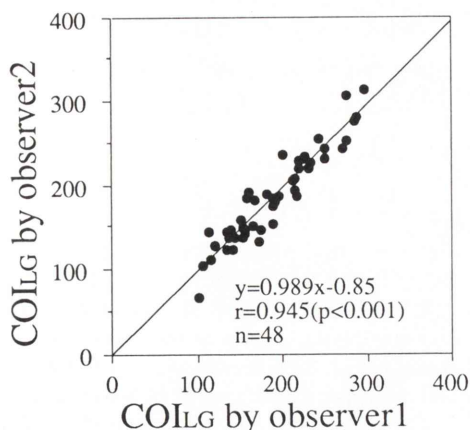


Fig. 5 Interobserver reproducibility of COILG. COILG by two observers (observer 1 (x) and observer 2 (y)) demonstrated excellent correlation; ($y=0.989x - 0.85$, $r=0.945$ ($p<0.001$), $n=48$).

VI. 考 案

核医学的に CO を算出するための原理として Stewart-Hamilton の希釈法が用いられるのは、簡便であり値の信頼性も高いためである。一般にガンマカメラにより測定されたカウントによって定量を行う際には、組織のガンマ線吸収率、ROI のピクセル数およびピクセル当たりの容量を考慮する必要があるが、(2) 式の右辺はこれらの数値と無関係なために、S-H 法では原理的にはこれらの数値に起因する誤差が生じず、高い信頼性が期待できる。

しかしながら、従来行われてきた S-H 法では first pass 像の撮像後に平衡時像を得る必要がある。そのため平衡時像には心室に設定した ROI に心筋、肺野、胸壁といった心腔内以外の臓器に含まれる血液のカウントが含まれ、測定に誤差が生じる可能性がある。また、平衡時像の撮像を行う間の患者の体動により、ROI が設定されている位置のずれによる誤差が生じる。さらに、CBV を知る必要があるため、患者から採血を行うか、身長・体重より推定をしなければならない⁸⁾。

他方、今回われわれが試みた方法により算出される COI は平衡時像の撮像が不要であり、また

CBV を知る必要がないため上記のような問題点を持たない。

次に、以前に宮崎らが報告した方法は、総量 Q の値を投与前に注射器のカウントを測定することで得ているが、投与量測定ジオメトリーなどの条件が RI アンギオグラフィ測定時のものと異なること、すなわち被検者の体格、心臓の深さ、胸壁の厚さの違いにより誤差が生じる可能性があり、これらの補正をするためには X 線 CT 等を必要とするため、適切な補正係数を得ようとすると手技が非常に煩雑になってしまう。

これに比較して、今回のわれわれの方法では総量 Q の値ならびに心室のカウントを同じ撮像より得ているため、ジオメトリーの違いによる誤差は小さくなると期待される。

総量 Q_c の値は、RI が右心室を通過して肺野全体に広がった状態のイメージから得られた。これは、肺には air space が多く、RI が肺野の血管を通過している段階で最も attenuation が少なかったためと考えられる。

右室に設定した ROI より得られた COI と従来の S-H 法から得られた CO との相関は、左室に設定した ROI より得られた COI と従来の S-H 法から得られた CO との相関と比較すると、後者で相関係数が高かった。

左室と比較すると右室は形態的に複雑で撮像される方向によっては見かけの形状が異なり、また実際の形態や右房との重なりにも個人差があると考えられる。このため、単順に ROI の pixel 数の 2 分の 3 乗をもって容積を推定する方法が必ずしも適当ではなく、回転楕円体に近い形状を有する左室に比較すると、十分な正確さが得られず、誤差が大きくなったものと考えられる。

右室の ROI より得られた COI では exponential fitting の方が gamma fitting に比べ S-H 法に対しやや良好な相関係数が得られた。これは exponential fitting では TAC の上行脚には fitting を行わずに original data を用いて解析を行ったため、また一度肺野を通過した後の RI が流入する左室と異なり、よりポーラス性が保たれた状態で RI が流

入する右室では exponential fitting を行った方が gamma fitting の場合に比べて実際の RI の動態を正確に評価できたため、と考えられる。

本法は正面から撮像を行うため、左室の ROI を用いたデータには右室のカウントが一部重なっている。このため TAC の上行脚の補正を行わない exponential fitting は不適当と考えられ、今回は exponential fitting による左室の ROI を用いたデータの解析は行わなかった。

また本法のようなボラス注入を行う方法では薬剤投与の際に注入される RI のボラス性の差により算出される COI の値に誤差が生じる可能性が指摘されており、特にボラス性の低下が心拍出量測定誤差の大きな要因と報告されている^{9,10)}。この点については同一の検者がボラス投与を担当することや、自動注入器を用いて投与を行い注入時の条件を一定にすることで改善されると考えられる。

本法のうち左室に ROI を設定して COI を算出する方法を用いることにより、従来報告された方法よりもさらに簡便に CO の推定が可能になる。ゆえに、本論文で用いた心筋描画製剤以外のトレーサであっても、肺野に集積する製剤でなければ、投与時に CO を得ることが可能になると考えられる。

VII. 結 論

平衡時のデータを得ることなく、初回通過時の撮像のみで CO の値が推定できる指標 COI を考案し、以下の結論を得た。

(1) 左室に ROI を設定して得られた COI は、従来の Stewart-Hamilton 法より算出した CO と良好な相関を示し、CO を精度よく推定することが可能であった。

(2) 本法の検者内および検者間の再現性は良好であった。

(3) 本法を用いることにより従来報告された

方法よりもさらに簡便に CO の推定が可能になった。ゆえに臓器集積型の薬剤であっても投与時に CO の情報を得ることが可能になると期待される。

文 献

- 1) 宮崎吉春, 絹谷清剛, 利波紀久: 心 RI アンギオグラフィにおける初回循環時データによる心拍出量の簡便な推定法. 核医学 **31**: 1539-1545, 1994
- 2) Stewart GN: Researches on the circulation time in organs and on the influences which affect it. 1. Preliminary paper. 2. The time of the lesser circulation. 3. The circulation time in the thyroid gland, and the effect of section and stimulation of nerves upon it. J Physiol **15**: 1, 1893
- 3) Hamilton WF, Moore JW, Kinsman JM, Spurling RC: Simultaneous determination of the greater and lesser circulation times, of the mean velocity of blood flow through the heart and lung, of the cardiac output and an approximation of the amount of blood activity circulation in heart and lung. Am J Physiol **85**: 377, 1928
- 4) MacIntyre WJ, Pritchard WH, Moir TW: The determination of cardiac output by the dilution method without arterial sampling. Circulation **18**: 1139, 1958
- 5) Glass EC, Rahimian J, Hines HH: Effect of region of interest selection on first-pass radionuclide cardiac output determination. J Nucl Med **27**: 1282-1292, 1986
- 6) Thompson HK, Starmer CF, Whalen RE: Indicator transit time considered as a gamma variate. Circ Res **14**: 502-515, 1964
- 7) Kelbaek H, Hartling OJ, Skagen K, Munck O, Henriksen O, Godtfredsen J: First-pass radionuclide determination of cardiac output: an improved gamma camera method. J Nucl Med **28**: 1330-1346, 1987
- 8) Nadler SB, Hidalgo JU, Bloch T: Prediction of blood volume in normal human adults. Surg **51**: 224-232, 1962
- 9) Bell SD, Peters AM: Measurement of blood flow from first-pass radionuclide angiography: influence of bolus volume. Eur J Nucl Med **18**: 885-888, 1991
- 10) Fouad FM, Tarazi RC, MacIntyre WJ, Durant D: Venous delay, a major source of error in isotopic cardiac output determination. Am Heart J **4**: 477-484, 1979

Summary

Estimation of Cardiac Output by First-Pass Data with Technetium-99m-labeled Myocardial Perfusion Imaging Agent

Akira MURAMORI*, Junichi TAKI*, Seigo KINUYA*, Yoshiharu MIYAZAKI**,
Kenichi NAKAJIMA*, Ichiro MATSUNARI* and Norihisa TONAMI*

*Department of Nuclear Medicine, Kanazawa University School of Medicine

**Section of Nuclear Medicine, Noto General Hospital

Technetium-99m-tetrofosmin, a myocardial perfusion imaging agent was used for estimation of cardiac output by means of first-pass radionuclide angiography performed in the anterior projection. Region of interests (ROIs) were assigned over right ventricle, left ventricle and whole chest, and time activity curves (TACs) were obtained. Cardiac output indices (COIs) were calculated by the following equation; $COI = p^{3/2} \cdot Q_c / \int_0^t A(s) ds$, where p = number of pixels of the ventricular ROI, Q_c = the peak count rate of the TAC ob-

tained from the whole chest's ROI and $\int_0^t A(s) ds$ = the area under ventricular TAC. The COI (y) determined by ROI over the left ventricle yield the best correlation with the cardiac output by conventional radionuclide method (x) ($y = 0.0381x + 6.22$, $r = 0.828$, $n = 48$, $p < 0.001$). In conclusion, cardiac output can be easily measured with first pass data using myocardial perfusion imaging agent.

Key words: Cardiac output, Radionuclide, First-pass study, Cardiac output index, Tetrofosmin.