

《原 著》

Tl-201 2 回投与法による諸臓器血流分布の評価

——ジピリダモール投与時の影響および虚血性心疾患診断への応用——

杉原 洋樹*	足立 晴彦*	鳥居 幸雄*	宮永 一*
西田 和夫*	仁木 俊平*	山田 千尋*	河野 義雄*
古川 啓三*	勝目 紘*	伊地知浜夫*	宮尾 賢爾**

要旨 塩化タリウムを異なる 2 つの時点で投与し、第 1 回投与後に加えられた条件負荷による血流分布率の変化を検出することを目的として本研究を行った。本法によるジピリダモール 0.5 mg/kg 静注時の諸臓器血流分布の変化率は心筋で 38.4% 増加し、肺、腎、消化管では減少傾向、肝は不変であった。陳旧性心筋梗塞症では心筋の増加率 (9.0%) は対照群 (67.8%) に比し小さく、また虚血部は正常心筋部よりも小さかった。本法は種々の条件負荷による血流分布変化を短時間で把握でき、虚血性心疾患の診断にも応用できるので臨床上有用と考えられる。

I. はじめに

タリウム 201 (以下 ^{201}Tl と略す) 心筋シンチグラフィは非観血的な心筋の血流分布像による虚血性心疾患の診断法として広く用いられている。 ^{201}Tl の臓器分布は主に血流分布に依存し^{1,2)}、臓器内摂取後の停留は長いとされ、また物理的半減期は 73 時間である³⁾。この生物学および物理学の特性はシンチグラフィの長所である反面、短時間内に反復投与して条件負荷などの影響を検出するためその差異を求める場合には短所と考えられる。短時間内にシンチグラフィを反復施行し、運動または各種薬剤負荷時の臓器血流分布率の変化を知ることはヒトにおける臓器循環の生理学的または薬理学的知見の集積に有用であるのみならず虚血性心疾患などの診断にも役立つものと考えられる。

よって私どもは短時間内に ^{201}Tl を 2 回投与し、

第 1 回投与後に負荷する条件の影響を検出し得ることの理論的根拠およびその妥当性を実証するとともに、その 1 例としてジピリダモール投与時の効果について報告する。

II. 原 理

短時間内に ^{201}Tl を 2 回一定の間隔で投与し、第 1 回投与量を D_1 、第 2 回投与量を D_2 (それぞれ体外計測値) とすると、一定の関心領域の投与後一定時間の、 D_1 、 D_2 に対応したカウント数 C_1 および C_2 が得られる (Fig. 1)。この場合、第 1 回および第 2 回投与時の条件が同一である場合に限りこの関心領域のカウント数は投与量に比例すると考えられるので、 $C_2 = R \times C_1$ 、ただし $R = D_2 / D_1$ の関係が成立する。しかし、この条件を異にする場合上記の関係は成立しない。この時の第 2 回投与時の値を C_2' とすると C_2' と C_2 の差は負荷された条件による血流分布の変化を示し、血流分布変化率は $(C_2' - C_2) / C_2$ で与えられ、負荷条件の影響が検出可能となる。

III. 方 法

1. ^{201}Tl 2 回投与シンチグラフィ

高感度平行孔型コリメーターを装着した γ -カメラ

* 京都府立医科大学第二内科

** 京都第二赤十字病院内科

受付: 57 年 3 月 1 日

最終稿受付: 57 年 5 月 4 日

別刷請求先: 京都市上京区河原町広小路梶井町 (☎ 602)

京都府立医科大学第二内科

杉 原 洋 樹

ラを用い、70KeVをピークにウインドウ幅25%の撮像条件で、臥位の被検者の胸腹部を視野に含むよう正面よりシンチカメラを設定した。塩化タリウムは、できるだけ静脈での残留を少なくするため、外頸静脈より約2.0mCiを生食水10ccでフラッシュして急速注入し、on-lineで接続したmini-computer 島津シンチパック1200に64×64 matrix sizeで1フレーム/分で20分間データ集録した。被検者とシンチカメラの位置を変えずに第1回の

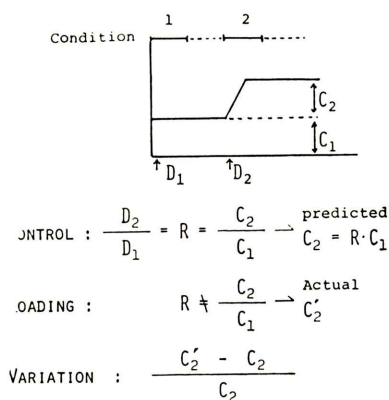


Fig. 1 Rationale.

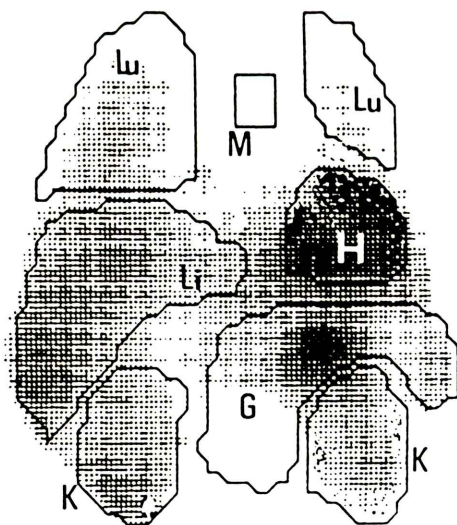


Fig. 2 Regions of Interest on the Organ Images.
H: Heart Lu: Lung M: Mediastinum
Li: Liver K: Kidney G: Gastrointestinal Organ

投与10分後同様に第2回の投与を行った。得られた画像に心筋全体、心筋局所、肺、肝、腎、消化管に関心領域を設定し(Fig. 2), そのヒストグラムより第1回および第2回投与5分後より5分間のそれぞれの関心領域におけるカウント数を算出した。なお、第1回目と第2回目の投与量比の測定は別のシンチカメラを使用し、²⁰¹Tlを入れた注射器をシンチカメラ下70cmに位置せしめ、同一のカウントピーク値、ウインドウ幅で投与前後の2回測定しその正味の投与量を求め比を算出した。この場合の計数効率については予め検討し、数え落しは誤差範囲内であることを確認した。

2. 血流分布変化率算出法

²⁰¹Tl 静脈内投与直後から20分間の各臓器のヒストグラム(Fig. 3)を検討すると、心、腎、消化管は5分後よりほぼ一定、肝はやや増加、肺は減少傾向を示した。そこで第1回投与による20分間のヒストグラム(Fig. 4A)において、5分後よりの5分間、15分後よりの5分間のカウント数をそれぞれ m_0 , m_1 とし $m_1/m_0 = A$ とし、心筋(上縦隔部をバックグラウンドとして補正)、肺、肝、腎および消化管についてそれぞれ A 値を10名の被検者について求めると(Table 1), 臓器により差異のあることが示された。これは主として、²⁰¹Tl

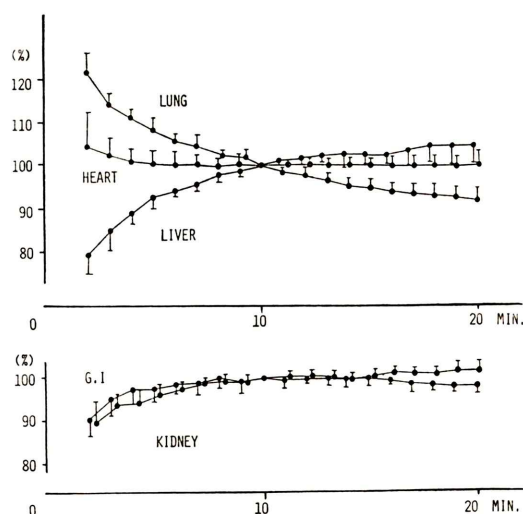


Fig. 3 Changes of Tl-201 Activity in Various Organs.

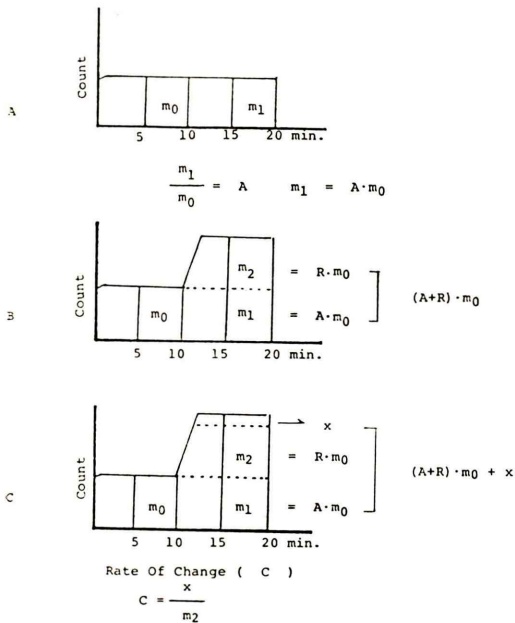


Fig. 4 A (upper) shows schematic time-activity curve for 20 minutes after the single injection of Tl-201. The count rates are not constant during the entire phase, and the coefficient (A) in various organs were obtained from the counts in the later 5 minutes (m_1) divided by the counts in the earlier 5 minutes (m_0).

B (middle) shows the curve obtained from the double injection; the second injection is done under no blood flow change and 10 minutes after the first injection. The counts in the later 5 minutes can be estimated as $(A + R) \cdot m_0$, where R is the ratio of the dosage.

C (lower) shows the curve obtained from the second injection performed under the different condition of blood flow from the first. The difference (X) between the actual and the predicted $[(A + R) \cdot m_0]$ indicates the change in blood flow, and the rate of change is obtained from X divided by m_2 .

の摂取が臓器により時間的に一致しないことによると考えられる。Table 1 に示した諸臓器の A 値と m_0 から $m_1 = A \cdot m_0$ として m_1 を予測し、 ^{201}Tl の臓器摂取の時間的補正を行った。次いで、2 回投与時のヒストグラム (Fig. 4B) において 15 分より 5 分間のカウント数は第 1 回投与によるカウント数 $m_1 (=A \cdot m_0)$ と第 2 回投与によるカウント

Table 1 The Coefficients (A) in various organs

Organ (n=10)	A
Heart (– Background)	1.0876 ± 0.0362
Lung	0.8939 ± 0.0267
Liver	1.0879 ± 0.0390
Kidney	0.9963 ± 0.0252
Gastrointestinal organ	1.0272 ± 0.0264

Values given are mean \pm SD

Table 2 Rate of Change in No Loading Condition

Organ (n=10)	Rate of Change (%)
Heart (– Background)	-0.95 ± 5.56
Lung	-0.70 ± 3.48
Liver	$+0.44 \pm 10.96$
Kidney	$+0.01 \pm 6.36$
Gastrointestinal organ	-0.13 ± 9.03

Values given are mean \pm SD

数 m_2 の和と考えられる。ところで、 m_0 と m_2 の比は投与量の比に等しいと考えられるので、体外的に予めこの比を計測し投与比 R を求めると $R = m_2/m_0$ の関係が成立する。したがって 15 分より 5 分間のカウント数は $m_1 + m_2 = m_0 (A + R)$ で与えられる。すなわち、諸臓器の A 値および投与比 R と第 1 回投与時のカウント数 m_0 から予測し得る。以上の関係は第 1 回および第 2 回投与時の生体側の条件が同一と仮定した場合のものであるが、第 2 回投与前後に何らかの条件を負荷して血流を変動させた場合 (Fig. 4C) には実測値と予測値の差 X が出現するものと考えられる。すなわち変化率 X/m_2 を条件負荷時の影響として検出した。

3. ジピリダモール投与法および対象

冠血流量を増加させるとされるジピリダモールの心筋および他臓器の血流分布に及ぼす影響を検討するため、 ^{201}Tl の第 1 回投与 4 分後より 0.5 mg/kg のジピリダモールを 5 分間かけて静注し、その終了 1 分後に ^{201}Tl の第 2 回投与を行った。同時に静注前後の心拍数・血圧を測定した。対象は心電図上異常 Q 波を示し臨床明らかな陳旧性心筋梗塞症である 15 例、および心疾患のない対照健常者 15 例とした。

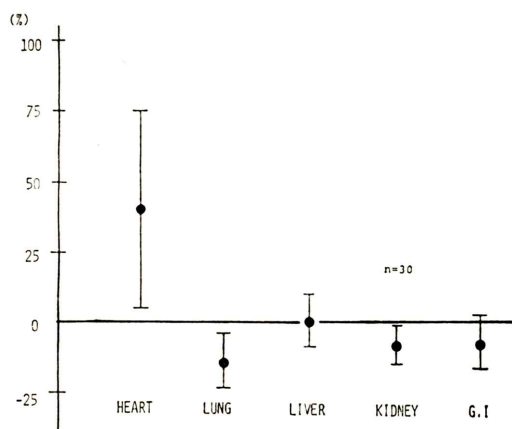


Fig. 5 Rate of Change in Blood Flow Distribution by Dipyridamole.

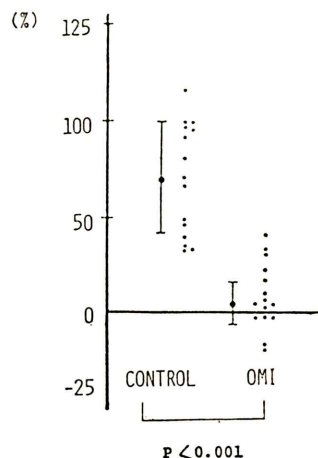


Fig. 6 Rate of Change in Myocardium by Dipyridamole.

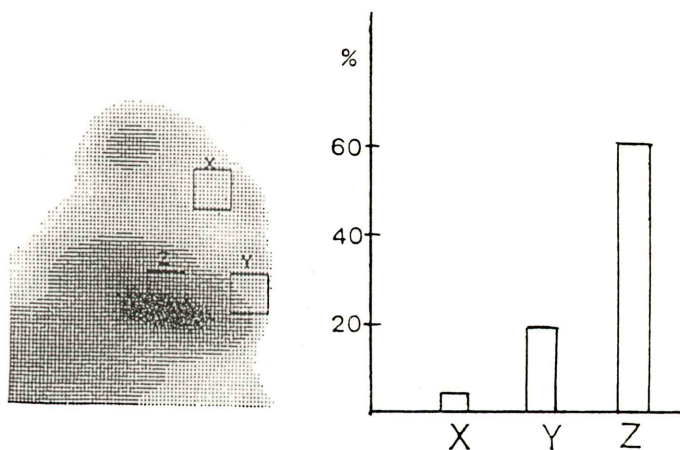


Fig. 7 Rate of Change in Regional Myocardium by Dipyridamole. (a case of anteroapical old myocardial infarction)

X: infarcted area Y: border area Z: normal area

IV. 結 果

1. 2 回投与法についての検討

本法の妥当性を検討するために、2 回とも同様の安静状態で投与し、その変化率を求めた (Table 2). この場合各臓器ともそれぞれの変化率は理論的には 0 に収束するべきであるが、実測の結果、ほぼ所期の値が得られ本法の妥当性を証明し得た。

2. ジピリダモール静注の諸臓器血流分布に及ぼす影響

ジピリダモール静注時の変化率を諸臓器について求めると、心筋は $38.4 \pm 37.6\%$ の有意に増加、肺では減少、腎、消化管では減少傾向、肝は不変の成績が得られ (Fig. 5), ジピリダモールの血流分布率に対する臓器特異性を示した。

3. ジピリダモール負荷による心筋虚血の診断他方、陳旧性心筋梗塞症群における心筋全体の

血流分布率の増加率は $9.0 \pm 18.8\%$ を示し、健常対照群 $67.8 \pm 27.3\%$ に比し有意に増加率が低下した (Fig. 6)。また心筋局所の増加率は、虚血部位では正常部位に比して有意に増加率が低く境界部位は中間の値をとった (Fig. 7)。

V. 考 案

^{42}K および ^{86}Rb などのいわゆるカリウム (K) 同族体を静脈内に投与した場合、血流に比例して分布し初期循環においてきわめて高率に各臓器に摂取されると報告されている⁴⁾。これらのなかで ^{201}Tl は物理的性質がシンチカメラによるイメージングに適し、投与直後の ^{201}Tl の分布が放射性マイクロスフェアの分布に等しい¹⁾とされ、また細胞内に摂取された ^{201}Tl の細胞外への移動は摂取に比べて極度に遅いので、初期分布はほぼ投与時の血流分布を示しているとされる。事実今回の検討で示したごとくほとんどの臓器が投与5分以後20分まではヒストグラムは一定となる傾向を示し、この時間内では再分布を考慮する必要のないことが示された。本法はこの点に着目し、 ^{201}Tl を異なる2つの条件下で投与し、これらの条件の差異を心筋および諸臓器の血流分布率の変化から正確に検出することを目的とする方法であるが、血流量以外の要素である細胞膜透過性の臓器による差、注入後の時間などの因子を補正する値 A と投与比 R を用いて血流分布のみの変化率を導くために本法を考案し、その理論的根拠と本法の妥当性を示した。ヒトにおいて臓器血流分布変化を把握する非侵襲的方法は報告されていない現状において、本法は同一時相における諸臓器血流分布の変化を定量的に把握できるので、薬理学的または生理学的研究にきわめて有用と考えられる。

ジピリダモールは強力な冠血管拡張作用を有し、ヒトでは Ponti らにより 20 mg 静注3分後に健常者で心筋の ^{86}Rb clearance が 34.7% 増加し心拍出量も 31.9% 増加したと報告され⁵⁾、さらに Feldman ら⁶⁾は冠動脈疾患患者および健常者で 20 mg 急速注入1分後における冠血流量の 51% 増加を報告した。これらの成績はいずれも観血的方法によるも

のであるのに対し、非観血的な本法でも血流分布率で 38.4% 増加し、心拍出量の増加を考慮すると他の報告と近似の値となるものと考えられる。また、近年虚血性心疾患の診断にジピリダモール負荷心筋シンチグラフィーが試みられているが⁷⁻⁹⁾、定量的評価によるものではない。本法では、陳旧性心筋梗塞症群における心筋の血流分布の増加が対照群に比し有意に低下するのみならず、局所心筋における虚血域と正常域との差異を定量的に検出し得るので、心筋全体の血流分布の差異のみならず局所的差異から虚血性心疾患の定性的かつ定量的診断の可能性を示唆する有用な方法と考えられる。さらに各種負荷法にも応用しうると考えられ臨床上有用と考えられる。

VI. 結 語

^{201}Tl を2回投与することにより、2つの異なった条件下における心筋および諸臓器の血流分布率の変化を把握する方法を工夫した。本法は非観血的に種々の条件負荷による血流分布を定量的に評価し得るので、特に心筋虚血の診断などに有用な方法と考えられる。

稿を終わるにあたり、本研究に多大の御協力をいただいた、京都府立医科大学同位元素室岡本邦雄技師、田畑則之技師、京都第二赤十字病院同位元素室村田稔技師、小寺秀幸技師に謝意を表します。

文 献

- 1) Strauss HW, Harrison K, Pitt B: Thallium-201: Non invasive determination of the regional distribution of cardiac output. *J Nucl Med* **18**: 1167-1170, 1977
- 2) Pohost GM, Zir LM, Moore RH, et al: Differentiation of transient ischemia from infarcted myocardium by serial imaging after a single dose Thallium-201. *Circulation* **55**: 294-302, 1977
- 3) Lebowitz E, Greene MW, Fairchild R, et al: Thallium-201 for medical use (I). *J Nucl Med* **16**: 151-155, 1975
- 4) Sapirstein LA: Regional blood flow by fractional distribution of indicators. *Am J Physiol* **193**: 161-168, 1958
- 5) Carlo De Ponti, Ubaldo Bardi: Effects of dipyridamole on myocardial clearance of ^{86}Rb and on

- some parameters of central hemodynamics in man without coronary arterial disease. *Am Heart J* **82**: 69-77, 1971
- 6) Robert L. Fedman, Wilmer W. Nichols, Carl J. Pepine, et al: Acute effect of intravenous Dipyridamole on regional coronary hemodynamics and metabolism. *Circulation* **64**: 333-344, 1981
- 7) Gould KL, Westcott RJ, Albro PC, et al: Non invasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilation. II. Clinical methodology and feasibility. *Am J Cardiol* **41**: 279-287, 1978
- 8) Albro PC, Gould KL, Westcott RJ, et al: Non-invasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilation. III. Clinical trial. *Am J Cardiol* **42**: 751-760, 1978
- 9) R. Schmoliner, R. Duchzak, G. Kronik et al: Thallium-201 Myokardzintigraphie nach hochdosierter Dipyridamolgabe. *Z Kardiol* **70**: 111-115, 1981

Summary

Evaluation of Organ Blood Flow Distribution in Man by Consecutive Double Dose Tl-201 Scintigraphy —Effect of Dipyridamole and the Application to Diagnosis of Ischemic Heart Disease—

Hiroki SUGIHARA*, Haruhiko ADACHI*, Yukio TORII*, Hajime MIYANAGA*,
Kazuo NISHIDA*, Shunpei NIKI*, Chihiro YAMADA*, Yoshio KONO*,
Keizo FURUKAWA*, Hiroshi KATSUME*, Hamao IJCHI* and Kenji MIYAO**

*Second Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine

**Department of Medicine, Kyoto Second Red Cross Hospital

The initial distribution of Tl-201 in tissue mainly dependent on blood flow. In attempt to evaluate regional blood flow distribution in human organ by Tl-201, we have studied the method to inject two consecutive doses in short interval. Approximately 10 minutes after the first administration of Tl-201, second dose was employed without positional change between a subjective and a camera. Data were acquired 20 frames per 20 minutes, and time activity curves were generated from ROIs on myocardium, lung, liver, kidney, and gastrointestinal organ. Because the activity from the second (C_2) is predicted from both that from the first dose (C_1) and the dose ratio (R), the difference between predicted activity ($C_2 = R \cdot C_1$) and measured activity (C_2') which was variable according to loading condition means the change in regional blood flow distribution is given as $(C_2' - C_2)/C_2$. To verify the above rationale, second dose was injected in no loading condition

in 10 subjects. The rate of change was $-0.95 \pm 5.56\%$ in background subtracted myocardium and converged to near zero in the other organs. The rate of change by Dipyridamole was increased in Myocardium ($38.4 \pm 37.6\%$), decreased in lung, slightly decreased in kidney and gastrointestinal organ and unchanged in liver. In the subjects with focal defects myocardial image due to infarction, the rate of change in whole myocardium was less increased ($9.0 \pm 18.8\%$, $p < 0.001$) than in the controls ($67.8 \pm 27.3\%$). And the rate of change in regional myocardium was increased least in ischemic and less in border than in nonischemic region. Thus this method is useful to evaluate regional blood flow distribution in various organs and even intramyocardium, and then is applicable in pharmacologic or exercise intervention to diagnose myocardial ischemia.

Key words: Double dose Tl-201 scintigraphy, blood flow distribution, Dipyridamole.