

## 《原 著》

## ラット肥大心におけるタリウム-201 の摂取動態の検討

鳥居 幸雄\* 足立 晴彦\* 木津 明\* 中川 雅夫\*  
伊地知浜夫\*

**要旨** 肥大心における冠血流量と  $^{201}\text{Tl}$  心筋摂取との関係について、ラットを用いて検討した。対象を、肥大心群 (H 群,  $N=6$ ), diltiazem 負荷群 (D 群,  $N=10$ ), 正常対照群 (C 群,  $N=14$ ) の 3 群に分けた。肥大心は、金属クリップで上行大動脈を狭窄することにより作製し、diltiazem 投与は  $0.3 \text{ mg/kg/min}$ , 5 分間静注で行った。冠血流量は、マイクロスフェア法により測定した。この結果、心重量は、H 群で有意に増大し、また冠血流量と  $^{201}\text{Tl}$  心筋摂取量の両者と有意な正相関を認めた。冠血流量と心筋摂取率の関係は、3 群ともに負の相関が得られ、この両者の関係を比較すると D 群と C 群の間では有意差がないのに対し、H 群では有意差を認めた。すなわち、D 群の場合は、C 群と同様に冠血流量の増加に見合った  $^{201}\text{Tl}$  心筋摂取を認めたが、H 群では  $^{201}\text{Tl}$  摂取の相対的低下を認めた。これから、肥大心筋細胞における  $^{201}\text{Tl}$  の細胞膜通過障害とこれに関連する代謝異常が、示唆された。

## I. はじめに

心筋シンチグラムに用いる放射性タリウム ( $^{201}\text{Tl}$ ) は、カリウム (K) の同族体であり、その臨床応用は 1970 年 Kawana ら<sup>1)</sup> が  $^{199}\text{Tl}$  を試み、1975 年 Lebowitz ら<sup>2)</sup> による  $^{201}\text{Tl}$  の初めての使用に端を発する。 $^{201}\text{Tl}$  は現在において心筋描出の最良の核種であり、虚血性心疾患を始めとした各種心疾患の診断に使用されている<sup>3,4)</sup>。

$^{201}\text{Tl}$  の心筋摂取は、冠血流量と細胞膜特性としての通過性の 2 大要因により規定され、後者に関しては  $^{201}\text{Tl}$  は K と同族体であるところから Na-K-ATPase 活性により K イオンと同様に active transport を介する機構<sup>5)</sup>、また K と ionic radius に差がないところから K と  $^{201}\text{Tl}$  とは細胞膜では識別できずに通過するという passive membrane penetration の機構<sup>6)</sup> が推定されている。これらの機構により初回冠循環時の心筋の extra-

ction fraction は、88% に達する<sup>7)</sup>。この条件下では実験的に極端な hypoxia や acidosis および高カリウム血症には影響される<sup>7)</sup>ものの、通常の病態では大きく変化しないとされている。すなわち、正常変動域での冠血流量および心筋虚血などの特殊な冠血流量低下の範囲では、 $^{201}\text{Tl}$  の心筋摂取量は冠血流量と平行するとされている<sup>8-11)</sup>。

他方、心筋の肥大は種々の圧・容量負荷に対応して惹起され、心筋線維の肥大と増加により心室壁張力を増加せしめようとする代償機構の発現と考えられている。この機構の発現維持のため肥大心ではエネルギー産生は亢進し、心筋への血流量は増加するとされるが、後者に関しては総冠血流量は増加するとされているものの、単位重量当たりの冠血流量の変動についての詳細な報告は少なく、またエネルギー産生の亢進に伴って心筋代謝の偏位も指摘され、肥大心の病態生理は未解決とされている点が多い。前述のごとく、 $^{201}\text{Tl}$  の摂取機構には血流量のみならず細胞膜通過性が 2 大要因であり、肥大心での  $^{201}\text{Tl}$  摂取状態の把握からその病態生理を理解することが可能であり、特に心肥大と虚血性心疾患の合併は臨床的に多く経験されるところから、肥大心筋細胞の  $^{201}\text{Tl}$  の

\*京都府立医科大学附属病院第二内科

受付：60年1月8日

最終稿受付：60年1月8日

別刷請求先：京都市上京区河原町通広小路ル梶井町

京都府立医科大学附属病院第二内科 (☎ 602)

鳥居 幸雄

摂取動態の把握は重要と考えられる。

これらを目的として、著者らは実験的に肥大大心ラットを作成して以下の基礎的検討を行った。すなわち、放射性マイクロスフェア（以下 MS）法により冠血流量を測定し、①心筋重量と冠血流量の関係、②肥大大心での  $^{201}\text{Tl}$  摂取率と冠血流量の関係について検討した。特に  $^{201}\text{Tl}$  摂取率と冠血流量の関係の解明には、薬剤による冠血流量増加を目的として diltiazem<sup>12)</sup> を使用し、肥大大心における冠血流増大との差異について検討した。

## II. 実験方法

### 1. 実験操作

同一条件下で飼育した体重 250~350 g の Sprague-Dawley 系雄性ラットをネブタール 25 mg/kg の腹腔内投与による麻酔下で、不自然な体位による呼吸および全身循環への影響を配慮して、背臥位に固定した。次いで右股動脈にテフロンチューブ (Small Parts 社製、内径 0.44 mm, 外径 0.762 mm) を挿入し、これに圧トランスデューサー (日本光電工業社製モデル MPV-0.5 型) に接続し、血圧および心拍数の測定とともに、活栓により後述の心拍出量測定のための reference sample 採血にも使用した。

また、右股静脈にポリエチレンチューブ (五十嵐医科工業社製 No. 6, 径 0.9 mm) を挿入し、塩化タリウム ( $^{201}\text{Tl}$ ) ならびに薬剤の投与に使用した。

さらに、右頸動脈から左心室にテフロンチューブ (上記社製) を、その先端開口部が大動脈弁から左心室内へ少なくとも 6 mm 以上となるように挿入し、この確認は圧波形を指標とした (Fig. 1)。

### 2. $^{201}\text{Tl}$ と放射性 MS の同時投与法

$^{201}\text{Tl}$  は検定日時において 1 mCi/ml の放射能濃度のものを 0.1 ml を股静脈に投与した。MS は Minnesota Mining & Manufacture CO. (3 M 社) 製の  $^{85}\text{Sr}$  で標識した直径  $25 \pm 5 \mu$  のもので、その比放射能は 10 mCi/g であり、凝集阻止のため Tween-80 (poly-oxythylene sorbitan mono-oleate) を添加した 10% dextran に懸濁したものを使用した。この MS の 0.05~0.1 ml (MS 数として

40,000~80,000) を左心室内に bolus として注入し、直ちに 0.1 ml の生食水で洗いこんだ。MS 注入直後から 30 秒間、吸引ポンプを用い定速で、股動脈から reference sample を採血した。

### 3. 放射能測定法

$^{201}\text{Tl}$  および MS 注入後、血圧および心拍数の変化のないことを確認し、2 分後に大量ネブタール静脈内投与でラットを屠殺し、開胸してカテーテルの先端が左心室内に位置していることを確認後、直ちに諸臓器を摘出した。なお、心臓の左室、右室の分離は Fulton ら<sup>13)</sup>の方法に従った。摘出した諸臓器組織はそれぞれ湿重量測定後、また諸臓器摘出後の残存部位は 5 N KOH 中で加熱溶解し、それらの試料の容積がほぼ一定になるように試験管に入れ、reference blood sample とともに Well-type gamma scintillation counter (Nuclear Chicago 社製, Model 4227 型) にて  $^{201}\text{Tl}$  と  $^{85}\text{Sr}$  の放射能 (RA) を同時に測定した。

$^{201}\text{Tl}$  の測定エネルギー域は 40~100 KeV の範囲であり、このエネルギー域での  $^{85}\text{Sr}$  の RA の混入は 12.5% であったので、これを補正して求めた。 $^{85}\text{Sr}$  の測定エネルギー域は 320~520 KeV に設定したが、このエネルギー域での  $^{201}\text{Tl}$  の RA の混入は 0.5% であり、ガンマカウンターの測定誤差範囲 (約 1%) 内であったので、これを無視して求めた。

### 4. 血流分布率, 血流量, $^{201}\text{Tl}$ の心筋摂取率の算出

以上の操作後、下記の算出式により、 $^{201}\text{Tl}$  の各臓器の分布率ならび MS 法から心拍出量、各臓器の血流分布率、血流量および血管抵抗を求めた。

Fractional distribution (FD) =  $d/D \times 100$  (%)

d: radioactivity of organ (cpm)

D: total radioactivity of injected tracer (cpm)

Cardiac output (CO) =  $D/a \times f$  (ml/min)

a: radioactivity of reference blood (cpm)

f: reference blood flow (ml/min)

Regional blood flow (F) =  $FD \times CO$  (ml/min)

Vascular resistance =  $\bar{p}/F$  (mmHg/ml/min)

$\bar{p}$ : mean peripheral arterial pressure (mmHg)



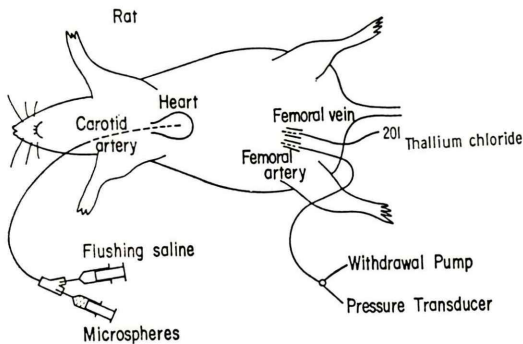


Fig. 1 Cannulation in anesthetized rats.

なお、投与カウント数 (D) は臓器組織および加熱溶解せしめた残存部位のカウント数の総和を用いた。

また、 $^{201}\text{Tl}$  の心筋摂取率 (EF) は次式で求めた。

$$\begin{aligned} \text{Extraction fraction of } ^{201}\text{Tl (EF)} \\ = \text{FD (} ^{201}\text{Tl) / FD (microsphere)} \end{aligned}$$

## 5. 実験動物群

以上の実験操作を以下に分別した各群に適用した。

a) 正常対照群：14匹について左心室内に MS、股静脈内に  $^{201}\text{Tl}$  をそれぞれ投与し、心重量、MS および  $^{201}\text{Tl}$  の分布ならび冠血流量を測定した。

b) 肥大心群：肥大心の作成は Nair ら<sup>14)</sup> の方法に準じ、urethan の腹腔内麻酔下で、呼吸を気管内挿管および 95%  $\text{O}_2$ 、5%  $\text{CO}_2$  の吸入による間歇的陽圧呼吸で維持し、開胸後上行大動脈に金属クリップを装置して狭窄した (6 匹)。術後 12~14 日目に検討した。

c) Diltiazem 負荷群：経静脈的に diltiazem 0.3 mg/kg/min (この注入量は予備実験により決定) を infusion pump により投与し、3 分後に  $^{201}\text{Tl}$ 、MS をそれぞれ投与した (10 匹)。

## III. 実験成績

### 1. 3 群における心重量ならびに血行動態

(Table 1)

心重量は、肥大心群 (N=6) で  $1.27 \pm 0.24$  g (Mean  $\pm$  S.D.) であり、正常対照群 (N=14) の  $0.93 \pm 0.06$  g に比し有意に増加し ( $p < 0.001$ )、特

に左心室重量は  $0.93 \pm 0.20$  g であり、正常対照群の  $0.65 \pm 0.06$  g に比し有意の増加を示したが、diltiazem 負荷群 (N=10) での心重量、および心以外の諸臓器重量において 3 群間に有意差はなかった。

血行動態では、肥大心群で心拍出量 (CO) は  $65 \pm 17.2$  ml/min、心係数 (CI) は  $198 \pm 60$  ml/min/kg であり、正常対照群 (CO =  $85.9 \pm 13.3$  ml/min, CI =  $291 \pm 37$  ml/min/kg) に比しともに有意に減少した ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ )。また、平均左心室圧 ( $\bar{mLVP}$ ) は  $173 \pm 33$  mmHg (対照群:  $81.7 \pm 8.8$  mmHg) と有意に増加し ( $p < 0.001$ )、結紮部位より遠位部である平均末梢動脈圧 ( $\bar{mPAP}$ ) は  $102 \pm 21$  mmHg (対照群;  $128 \pm 11$  mmHg) と減少した ( $p < 0.01$ )。なお、心拍数 (HR) は  $411 \pm 53$ /min (対照群;  $431 \pm 16$ /min) であり有意差はなかった。

Diltiazem 負荷群では  $\bar{mPAP}$  が負荷前値  $120 \pm 13$  mmHg に対し、負荷後  $83 \pm 10$  mmHg と平均 32.2% 減少した。その時点における CO は  $100 \pm 15$  ml/min と正常対照群に比し有意に増大したが ( $p < 0.05$ )、CI は  $323 \pm 40$  ml/min/kg であり有意差はなかった。全血管抵抗 (TVR) は  $0.83 \pm 0.16$  mmHg/ml/min となり、正常対照群の  $1.60 \pm 0.27$  mmHg/ml/min に比し有意に減少し ( $p < 0.001$ )、HR も負荷前値  $409 \pm 25$ /min に比し  $369 \pm 25$ /min と有意に減少した ( $p < 0.001$ )。

これら 3 群間の動脈血ガス分析では、それぞれ 3 匹のラットの  $\text{pO}_2$  の平均値は肥大群で 70 mmHg, diltiazem 負荷群で 84 mmHg であり、正常対照群の 75 mmHg とは若干の差を認めたが、pH ならび  $\text{pCO}_2$  の平均値は 3 群間では有意差はなかった。

### 2. 心重量と $^{201}\text{Tl}$ 心筋摂取量との関係

心重量と  $^{201}\text{Tl}$  の心筋摂取量との間には、有意の正の相関を認め ( $r = 0.85$ )、冠血流量に対しても有意な正相関を認めた ( $r = 0.70$ )。特に肥大の著明な左心室では、心重量と  $^{201}\text{Tl}$  心筋摂取量との相関係数は  $r = 0.92$  を示し (Fig. 2, 左)、また左心室重量と冠血流量との相関係数も  $r = 0.87$  と高値であった (Fig. 2, 右)。

Table 1 Cardiac weight and hemodynamics in rats

	Control (N=14)	Hypertrophy (N=6)	Diltiazem (N=10)
<b>Cardiac Weight</b>			
Heart, total	0.93±0.06	1.27±0.24***	0.96±0.13
Left Ventricle	0.65±0.06	0.93±0.20***	0.67±0.10
Right Ventricle	0.19±0.03	0.20±0.03	0.18±0.03
Atria	0.12±0.03	0.16±0.05	0.11±0.03
<b>Hemodynamic Parameters</b>			
Cardiac Output (ml/min)	85.9±13.3	65.0±17.2**	100±15*
Cardiac Index (ml/min/kg)	291±37	198±60***	323±40
Heart Rate (/min)	431±16	411±53	Bf 409±25}*** Af 369±25}
Mean Left Ventricular Pressure (mmHg)	81.7±8.8	173±33***	75.4±5.3
Mean Peripheral Arterial Pressure (mmHg)	128±11	102±21**	Bf 120±13}*** Af 83±10}
Total Vascular Resistance (mmHg/ml/min)	1.60±0.27		0.83±0.16***

Values are mean±S.D. Bf and Af=before and after administration.

Statistical comparisons were made between control and hypertrophy or diltiazem groups (\*\*\*p<0.001, \*\*p<0.01, \*p<0.05), and made between before and after administration of diltiazem (\*\*\*p<0.001).

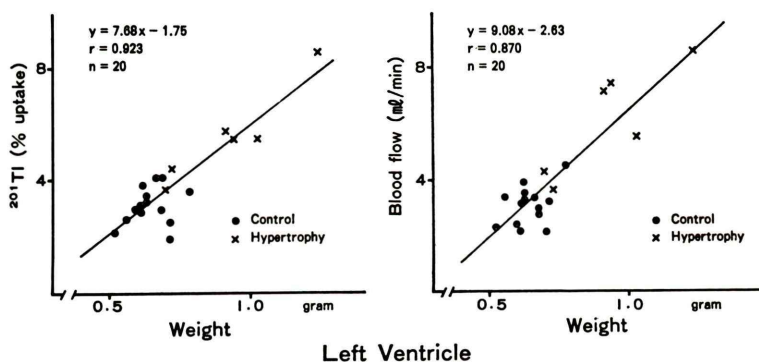


Fig. 2 Relationship between cardiac muscle mass (weight) and  $^{201}\text{Tl}$  myocardial uptake (left), and regional blood flow (right).

また、単位重量当たりの  $^{201}\text{Tl}$  心筋摂取量でみると、肥大心群では正常対照群と比較して17%増加し、同じく単位重量当たりの冠血流量の増加率47%より下まわった。同様に diltiazem 負荷群では、単位重量当たりの  $^{201}\text{Tl}$  心筋摂取量は1.9%増加に止まり、単位重量当たりの冠血流量の増加率は28.9%であった (Fig. 3).

### 3. $^{201}\text{Tl}$ の心筋摂取率と冠血流量の関係

正常対照群において  $^{201}\text{Tl}$  の心筋摂取率 (EF)

と単位重量当たりの冠血流量との関係では、負の相関 ( $r=-0.72$ ) を示し、肥大心群 ( $r=-0.66$ , Fig. 4), diltiazem 負荷群 ( $r=-0.85$ , Fig. 5) でも同様の傾向を示した。

しかし、EF と冠血流量との回帰直線の傾きは、正常対照群と肥大心群の間では有意差を認めた ( $p<0.05$ , Fig. 4) のに対し、diltiazem 負荷群では有意差はなかった (Fig. 5).

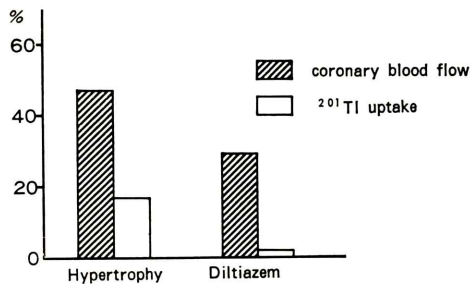


Fig. 3 Percent changes of coronary blood flow and  $^{201}\text{Tl}$  uptake per gram of myocardium.

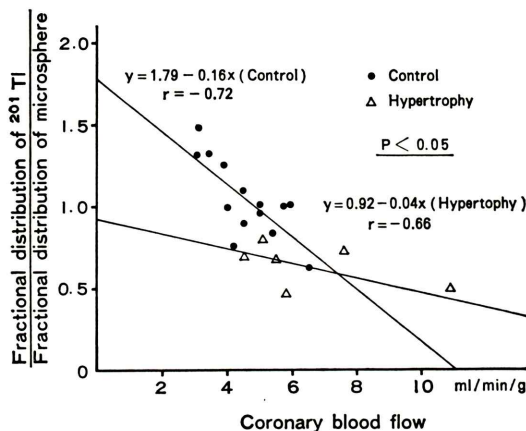


Fig. 4 Relationship between myocardial extraction fraction of  $^{201}\text{Tl}$  and coronary blood flow in hypertrophied rats.

#### IV. 考 察

##### 1. MS 法の妥当性

本実験では MS 法を使用した。これは 1967 年 Rudolph & Heymann ら<sup>15)</sup>により導入された実験的局所血流測定法である。その妥当性および信頼性は方法論的に確立され<sup>16,17)</sup>、本実験のごとくラットを対象とした基礎的検討はすでに足立ら<sup>18)</sup>により行われたので、これに準じた。特に MS の左心室内投与による均等分布性については、腎では問題はないものの、心臓(冠血流量を表わす)では MS の投与部位により異なり、心臓への均等分布性を保持するためには、MS の投与部位は左心房が至適とされている<sup>19)</sup>。しかし、ラットでは手技上困難であり、左心室内投与が慣用されている<sup>20,21)</sup>。この方法による妥当性を検討するた

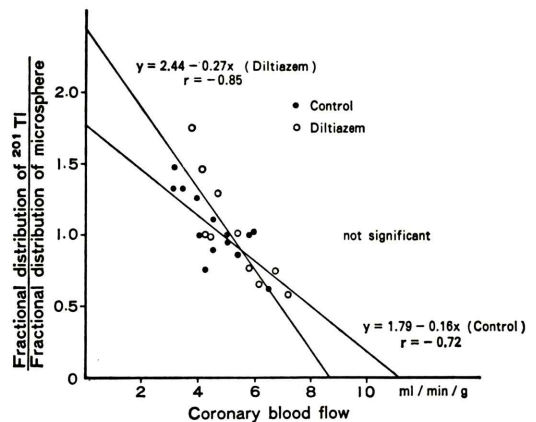


Fig. 5 Relationship between myocardial extraction fraction of  $^{201}\text{Tl}$  and coronary blood flow in diltiazem-induced rats.

Table 2 Effect of injection sites of 25  $\mu$ -microspheres on fractional distribution of cardiac output

Organ	Fractional distribution of cardiac output (%)	
	Deep inter-ventricular injection (N=13)	Subaortic valve injection (N=6)
Heart	4.7 $\pm$ 1.1	2.2 $\pm$ 0.5*
Lungs (Bronchial arteries)	2.5 $\pm$ 1.1	3.1 $\pm$ 1.1
Kidneys	18.0 $\pm$ 3.4	17.8 $\pm$ 1.4
Brain	1.5 $\pm$ 0.4	1.3 $\pm$ 0.4
Liver (Hepatic artery)	1.6 $\pm$ 0.4	1.8 $\pm$ 0.6
Spleen	1.8 $\pm$ 0.7	1.3 $\pm$ 0.3
Pancreas	1.3 $\pm$ 0.3	1.5 $\pm$ 0.6
Gastrointestinal tract	17.6 $\pm$ 2.8	17.7 $\pm$ 2.4
Carcas	49.5 $\pm$ 5.3	52.9 $\pm$ 2.5

Values are mean  $\pm$  S.D. For difference from deep inter-ventricular injection of microspheres, \* $p < 0.01$ .

めの予備実験の結果では、大動脈弁直下での MS の投与はさらに 6 mm 以上左心室内腔に進入させた部位での投与に比し、心臓への MS の分布率は減少する傾向を認め、大動脈弁直下での MS の投与の均等性に関して問題がある (Table 2)。よって、本実験ではカニューレ先端が大動脈弁より 6 mm 以上、左心室に進入した部位に位置するように施行し、この方法での正常対照ラットの臓器血流分布率は、諸家の報告と近似し、心筋各部位



**Table 3** Comparison of injection site of  $^{201}\text{Tl}$  in rats

Organ	Fractional distribution of cardiac output (%)	
	Femoral injection (N=6)	Left ventricular injection (N=6)
Heart	4.4±1.0	3.6±0.5
Lungs	6.6±1.8	6.2±1.1
Kidneys	14.5±2.6	14.0±2.4
Brain	0.2±0.1	0.2±0.1
Liver	8.2±1.8	8.5±2.2
Spleen	1.6±0.4	1.9±0.3
Pancreas	1.4±0.3	1.4±0.4
Gastrointestinal tract	11.4±2.4	14.0±3.5
Carcas	51.3±3.9	50.4±5.0

Values are mean±SD. Statistical comparisons are made between femoral injection and left ventricular injection of  $^{201}\text{Tl}$  (Not significant).

**Table 4** Comparison between  $^{201}\text{Tl}$  and 25  $\mu$ -microspheres on fractional distribution of cardiac output when they injected at same time

Organ	Fractional distribution of cardiac output (%)	
	$^{201}\text{Tl}$	Microsphere
Heart	4.9±0.8	4.7±1.1
Lungs	7.4±3.0	2.5±1.1*
Kidneys	16.9±2.8	18.0±3.4
Brain	0.2±0.1	1.5±0.4*
Liver	7.3±1.3	1.6±0.4*
Spleen	1.2±0.4	1.8±0.7*
Pancreas	1.2±0.3	1.3±0.3
Gastrointestinal tract	9.4±2.8	17.6±2.8*
Hepatosplanchnic	19.2±4.1	22.3±3.1*
Carcas	50.3±4.4	49.5±5.3

Value are mean±S.D. Between  $^{201}\text{Tl}$  and microsphere, \*p<0.001.

での測定値の分散が少なく均等分布性には問題が少なくと考えられ, Sasaki & Wagner ら<sup>20)</sup> との見解と一致した。

$^{201}\text{Tl}$  の諸臓器分布率はその投与部位の差の他に, 投与後から屠殺までの時間経過の影響が考えられるので, 本実験では屠殺を  $^{201}\text{Tl}$  投与後 2 分と規定した。また, 投与部位は臨床使用と同様に静脈内に投与したが, この場合は  $^{201}\text{Tl}$  が左心室内に到着するまでに肺を通過するので, 肺での摂取により全身分布に影響を及ぼす危懼がある。こ

の点を検討するために,  $^{201}\text{Tl}$  の静脈内投与法と左心室内投与法による  $^{201}\text{Tl}$  の主要臓器分布率を比較すると, 心臓では左心室内投与法, また肺でも左心室内投与法の方がやや低値を示したが (Table 3), この差は僅小であり,  $^{201}\text{Tl}$  静脈内投与法は臓器分布率を測定する上で特に問題ないと考えられた。

さて,  $^{201}\text{Tl}$  の臓器分布が臓器血流に完全に依存するならば,  $^{201}\text{Tl}$  の臓器分布率と blood flow tracer である MS の臓器分布率は一致すべきである。この点を検討するために, 正常ラットに  $^{201}\text{Tl}$  と MS を本実験のごとく同時投与し, それぞれの諸臓器分布率を検討した (Table 4)。その結果,  $^{201}\text{Tl}$  の分布率が MS に比し有意に高い臓器は, 肺および肝であり, 低い臓器は脳, 脾および腸管であり, 心, 腎および脾はほぼ一致した。不一致を示した肺では,  $^{201}\text{Tl}$  が肺動脈と気管支動脈の両者の血流量を反映しているのに対し, MS は気管支動脈血流量のみを反映し, 同様に肝でも  $^{201}\text{Tl}$  が門脈と固有肝動脈血流量を反映し, MS は固有肝動脈血流量のみを反映するために分布率に差異を認めたものと考えられる。脳では  $^{201}\text{Tl}$  は血液脳関門を通過しないとされ,  $^{201}\text{Tl}$  摂取が低く両者は一致しないと考えられ, この傾向は, 脾, 腸管さらに肝を含めた Hepatosplanchnic の血流分布率でも認められ,  $^{201}\text{Tl}$  と MS の臓器分布率は臓器により必ずしも一致しなかった。

この一貫性については K の同族体である  $^{86}\text{Rb}$  でも検討され, Mendell ら<sup>22)</sup> は麻酔下で心, 脳, 肝, 脾, また Rakusan ら<sup>23)</sup> は無麻酔下で心, 肝において MS との分布率に差異のあることを報告した。さらに, 両者の分布率の差異が寒冷刺激などによって, より顕著となり  $^{86}\text{Rb}$  は臓器血流分布の tracer として不適当と考えられるに至った<sup>24)</sup>。したがって,  $^{86}\text{Rb}$  の同族体である  $^{201}\text{Tl}$  でも同様に臓器によっては生理的条件の変化などに影響されることが予想される。

しかし,  $^{201}\text{Tl}$  の心臓の分布率は  $4.9\pm0.8\%$  であり, Sapirstain<sup>25)</sup>, Rakusan ら<sup>23)</sup> の  $^{86}\text{Rb}$  の分布率 ( $2.9\pm0.43\%$ ,  $2.28\pm0.50\%$ ) と比べて高く, また

MS の分布率により近似した。この結果から、TI は Rb に比べ心筋細胞の細胞膜通過性が優れていると考えられ、Pitt ら<sup>26)</sup>との報告と一致した。

## 2. ラット肥大心における <sup>201</sup>Tl 摂取動態

Weich ら<sup>7)</sup>は double tracer method にて、初回冠循環における <sup>201</sup>Tl の心筋細胞での EF は 88% であり、心臓ペースングやプロプラノロールなどの投与により影響を受けないものの、極度の hypoxia や acidosis などにより EF は有意に低下し、さらに冠血流量の増大時にも EF は低下することを指摘した。

本実験でも <sup>201</sup>Tl 静注 2 分後の EF は、正常対照、肥大心および diltiazem 投与の 3 群において冠血流量と有意な負の相関を示し、Weich ら<sup>7)</sup>の報告と一致した。L'Abbate ら<sup>27)</sup>も犬での <sup>201</sup>Tl の EF は 87% であり、通常的心筋摂取量は全投与量の 1.0~2.7% であり、この範囲では冠血流量と比例することを報告した。以上のごとく、<sup>201</sup>Tl の心筋摂取は、種々の生理的条件下で主に冠血流量に依存するが、極度の病的条件下では必ずしも平行せず、細胞膜または細胞内の代謝異常などによる影響を無視できないことが示唆される。

本検討は肥大心での心筋代謝異常の一側面を観察する目的で行ったが、肥大心群では左心室への圧負荷による心重量、特に左心室重量の著明な増加が観察され、これに伴って冠血流量および <sup>201</sup>Tl 心筋摂取量も増加したが、正常対照群に比較して冠血流量は 47% 増加したのに対し、単位重量当たりの <sup>201</sup>Tl の摂取量は 17% であった。この差は肥大心では冠血流量の増加に平行して <sup>201</sup>Tl 摂取が行われないことを示し、この要因として心筋細胞膜の通過性の障害、さらに心筋での細胞代謝異常などが関与するものと考えられる。しかし、一方では血流量の指標となるものが、細胞内への移行に主に依存する場合、血流量が増加すれば血流速度は大となり、細胞との接触時間の短縮を招くことは不可避であり、血流量増加に応じた細胞内移行が認められないのは当然と考えられる。それゆえ、肥大心でみられた <sup>201</sup>Tl 摂取の相対的低下の原因がこの機序によるものか検討するために、

<sup>201</sup>Tl の心臓の EF と冠血流量の関係を観察した。その結果、肥大心群および正常対照群ともに <sup>201</sup>Tl の EF は冠血流量と有意な負の相関を認めるが、<sup>201</sup>Tl の EF と冠血流量との関係を両群で比較すると明白な差異を示した。これは冠血流量の増加が心筋肥大に伴って起こるが、この増加に応じた <sup>201</sup>Tl 心筋摂取の増加が有意に小さく、肥大心では TI の摂取機構が肥大に伴って生じる何らかの代謝障害によって影響を受けることが示唆される。この場合のガス分析の結果では、EF に影響する程度の hypoxia または代謝要因は認められず、肥大した心筋細胞自体の <sup>201</sup>Tl に対する親和性の低下が観察された。

この事実を diltiazem 負荷による冠血流量増加時と比較すると、正常心に比し冠血流量が 29% 増加したのに対し、単位重量当たりの <sup>201</sup>Tl の摂取量は 2% であり、また肥大心と同様に EF と冠血流量との間に負の相関が認められるが、diltiazem 負荷群と正常対照群と比較すると、この間に有意差を認めなかった。この結果から正常心と同様に diltiazem による冠血流量増加の場合、冠血流量の増加に対応した <sup>201</sup>Tl 摂取量の増加が認められた。

この diltiazem 負荷における結果は、肥大心の <sup>201</sup>Tl に対する細胞親和性の障害、さらに心筋代謝障害の事実と好対照をなし、さらにこれを裏づけるものと考えられた。

## V. 結 語

実験的肥大における冠血流量と <sup>201</sup>Tl 摂取との関係を検討し、以下の成績を得た。

1) 心重量の増加に対応して、放射性マイクロスフェア法で測定した冠血流量は増加し、単位重量当たりでも同様である。

2) この場合、<sup>201</sup>Tl の心筋摂取も増加するが、心筋摂取率は冠血流量と負の相関を示した。

3) この冠血流量と心筋摂取率との同様な関係は、diltiazem による冠血流量増加時にも認められたが、この場合正常対照群とは有意差がなかったのに対し、肥大心では有意差を認めた。すなわ



ち肥大心では冠血流量増加に対応して心筋摂取率は減少し、肥大心における Tl の細胞膜通過性の障害、またはこれに関連する心筋代謝障害の存在が推定された。

# 文 献

- 1) Kawana M, Krizek H, Porter J, et al: Use of  $^{199}\text{Tl}$  as a potassium analog in scanning. *J Nucl Med* **11**: 333, 1970
- 2) Lebowitz E, Greene MW, Fairchild R, et al: Thallium-201 for medical use: I. *J Nucl Med* **16**: 151-155, 1975
- 3) Pitt B, Strauss HW: Myocardial perfusion imaging and gated cardiac blood pool scanning: Clinical application. *Am J Cardiol* **38**: 739-746, 1976
- 4) Strauss HW, Pitt B: Thallium-201 as a myocardial imaging agent. *Semin Nucl Med* **7**: 49-58, 1977
- 5) Gehring PJ, Hammond PB: The interrelationship between thallium and potassium in animals. *J Pharmacol Exp Ther* **55**: 187-201, 1967
- 6) Mullins LJ, Moore RD: The movement of thallium ions in muscle. *J Gen Physiol* **43**: 759-773, 1960
- 7) Weich HF, Strauss HW, Pitt B: The extraction of thallium-201 by the myocardium. *Circulation* **56**: 188-191, 1977
- 8) Strauss HW, Harrison K, Langan JK, et al: Thallium-201 for myocardial imaging: Relation of thallium-201 to regional myocardial perfusion. *Circulation* **51**: 641-645, 1975
- 9) Mueller TM, Marcus ML, Ehrhardt JC, et al: Limitations of thallium-201 myocardial perfusion scintigrams. *Circulation* **54**: 640-646, 1976
- 10) Hamilton GW, Trobaugh GB, Ritchie JL, et al: Myocardial imaging with intervenously injected thallium-201 in patients with suspected coronary artery disease: Analysis of technique and correlation with electrocardiographic, coronary anatomic and ventriculographic findings. *Am J Cardiol* **39**: 347-354, 1977
- 11) Pohost GM, Zir LM, Moore RH, et al: Differentiation of transiently ischemic from infarcted myocardium by serial imaging after a single dose of thallium-201. *Circulation* **55**: 294-302, 1977
- 12) Sato M, Nagao T, Yamaguchi I, et al: Pharmacological studies on a new 1,5-benzothiazepine derivative (CRD-401) I. Cardiovascular actions. *Arzneim Forsch* **21**: 1338-1343, 1971
- 13) Fulton RM, Hutchinson EC, Jones AM: Ventricular weight in cardiac hypertrophy. *Br Heart J* **14**: 413-420, 1952
- 14) Nair KG, Cutilletta AF, Zak R, et al: Biochemical correlates of cardiac hypertrophy: I. Experimental model; Changes in heart weight, RNA content, and nuclear RNA polymerase activity. *Circ Res* **23**: 451-462, 1968
- 15) Rudolph AM, Heymann MA: The circulation of the fetus in utero: Methods for studying distribution of blood flow, cardiac output and organ blood flow. *Circ Res* **21**: 163-184, 1967
- 16) Wagner HN Jr, Rhodes BA, Sasaki Y, et al: Studies of circulation with radioactive microspheres. *Invest Radiol* **4**: 374-386, 1969
- 17) Heymann MA, Payne BD, Hoffman JIE, et al: Blood flow measurements with radionuclide-labeled particles. *Prog Cardiovasc Dis* **20**: 55-79, 1977
- 18) 足立晴彦, 平野伸二, 中村政彦, 他: ラット臓器血流測定に関する検討——放射性マイクロスフェア法を用いて——. *脈管学* **19**: 207-213, 1979
- 19) Kaihara S, Van Heerden PD, Migita T, et al: Measurement of distribution of cardiac output. *J Appl Physiol* **25**: 696-700, 1968
- 20) Sasaki Y, Wagner HN Jr: Measurement of the distribution of cardiac output in unanesthetized rats. *J Appl Physiol* **30**: 163-184, 1971
- 21) McDevitt DG, Nies AS: Simultaneous measurement of cardiac output and its distribution with microspheres in the rat. *Cardiovasc Res* **10**: 494-494, 1976
- 22) Mendell PL, Hollenberg NK: Cardiac output distribution in the rat: comparison of rubidium and microsphere method. *Am J Physiol* **221**: 1617-1619, 1971
- 23) Rakusan K, Blahitka J: Cardiac output distribution in rats measured by injection of radioactive microsphere via cardiac puncture. *Can J Physiol Pharmacol* **52**: 230-235, 1974
- 24) Foster DO, Frydman ML: Comparison of microspheres and  $^{86}\text{Rb}^+$  as tracer of the distribution of cardiac output in rats indicates invalidity of  $^{86}\text{Rb}^+$ -based measurements. *Can J Physiol Pharmacol* **56**: 97-109, 1978
- 25) Sapirstein LA, Sapirstein EH, Bredemeyer A: Effect of hemorrhage on the cardiac output and its distribution in the rat. *Circ Res* **8**: 135-148, 1960
- 26) Pitt B, Strauss HW: Myocardial imaging in the noninvasive evaluation of patients with suspected ischemic heart disease. *Am J Cardiol* **37**: 797-806, 1976
- 27) L'Abbate A, Biagni A, Michelassi C, et al: Myocardial kinetics of thallium and potassium in man. *Circulation* **60**: 776-785, 1979



## Summary

### Myocardial Uptake of Thallium-201 in Rat with Cardiac Hypertrophy

Yukio TORII, Haruhiko ADACHI, Akira KIZU,  
Masao NAKAGAWA and Hamao IJICHI

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

The thallium-201 (TL) has been used in order to diagnose myocardial infarction and ischemia. Although it is well known that TL distributes in the myocardium in proportion to the distribution of coronary blood flow, the biological property of TL in the loaded myocardium remains unclear. We studied the myocardial uptake of TL in rat with cardiac hypertrophy.

Experiments were performed in 30 anesthetized rats divided into 3 groups; control group (C, N=14), hypertrophy group (H, N=6) and diltiazem group (D, 0.3 mg/kg/min. IV. N=10). Cardiac hypertrophy was produced with the banding of the ascending aorta. Myocardial blood flow (MBF) was measured by microspheres labeled with Strontium-85.

Cardiac weight was increased in H, and both MBF and TL uptake were proportionally increased. MBF was negatively correlated with the extraction fraction in C ( $r = -0.71$ ), in H ( $r = -0.66$ ) and in D ( $r = -0.85$ ), and this relationship in H was significantly different from it in C ( $p < 0.05$ ), but not in D.

From these results, we concluded that TL uptake in H is not always dependant on MBF and affected by the altered metabolism of hypertrophied myocardium.

**Key words:** Thallium-201 myocardial uptake, Cardiac hypertrophy, Radioactive microsphere technique, Myocardial blood flow, Extraction fraction.