

〈ノート〉

In vivo 標識 ^{99m}Tc -赤血球の標識率を異常に低下させる誘因の検討

—特に、3 方活栓中に残留する Sn-PYP 溶液が及ぼす影響—

An Investigation of Factors that Induce Low Efficiency of ^{99m}Tc -RBC In Vivo Labeling

—With Special Attention to the Effect of the Reaction between $^{99m}\text{TcO}_4^-$ and SnCl_2 Remaining to the Three Way Cock—

橋橋 晋一* 湯田 逸雄* 中村 実* 西村 収一*
安永 弘子* 森田 孝二* 山口 浩士**

Shinichi NARAHASHI*, Itsuo YUDA*, Minoru NAKAMURA*, Shuichi NISHIMURA*,
Hiroko YASUNAGA*, Koji MORITA* and Hiroshi YAMAGUCHI**

*Department of Radiology, Kokura Memorial Hospital

**Department of Circulation, Kokura Memorial Hospital

I. はじめに

RI を利用した心動態機能診断は、核医学データ処理装置や高感度検出器等の急速な開発によって臨床的に数多く、利用されるようになった。特に、Blood pool scan は、1977 年に Pavel¹⁾ らによって報告された in vivo ^{99m}Tc -赤血球標識法によって $^{99m}\text{TcO}_4^-$ と赤血球との標識が簡便化されるとともに computer 解析による multigated image など高い時間分解能のイメージが容易かつ鮮明に得られるようになり、大きく発展している。われわれの施設では、in vivo ^{99m}Tc -赤血球標識(以下、 ^{99m}Tc -RBC)法による Blood pool scan を千余例経験しているが、これら症例中に、標識率

の低下による心プール像の画質劣化がしばしば見られた。この画質劣化の原因として併用薬剤により ^{99m}Tc -RBC の標識率が低下するという報告がいくつかみられる。HyoBok Lee らはラットでの実験でプラゾシンやジゴキシン投与群において標識率が低下するとしている²⁾。また、投与時に使用するヘパリンによる標識率低下の報告もある³⁾。われわれは昭和59年2月～6月まで104人の心 RI angio 被検者について ^{99m}Tc -RBC 標識率と被検者への投与薬剤および検査手技との関連を調査した。その結果、 ^{99m}Tc -RBC 標識率を低下させる誘因の一端を究明したので報告する。

II. 心 RI angio の検査手技と標識率についての調査

(1) 検査手技

まずテクネピロリン酸キット(第一ラジオアイソトープ社製)に 5 ml の生食を加えて溶解する。

Key words: Tc-RBC, Efficiency, RI angio, Gated blood pool scan.

* 小倉記念病院放射線科

** 同 循環器科

受付: 59 年 12 月 12 日

最終稿受付: 61 年 1 月 30 日

別刷請求先: 北九州市小倉北区貴船町 1-1 (☎ 802)

小倉記念病院放射線科

橋 橋 晋 一

同キット内には塩化第一スズ (SnCl_2) 4 mg, ピロリン酸 ($\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$) 20 mg が含まれる。(以下塩化第一スズを SnCl_2 , 溶解されたピロリン酸キットを Sn-PYP とする) 被検者の体重に対し, SnCl_2 33 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を含む Sn-PYP 溶液を静注後, 生食水にてフラッシュした。Sn-PYP と $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ の投与方法は1回注射法, 2回注射法(以下, 留置法, 分割注入法とする)の2とおりの方法で施行した。留置法では翼状針, 延長チューブ, 3方活栓を用い, Sn-PYP 溶液を肘静脈等より注入後, 生食水 10 ml で希釈したヘパリン生食液 1,000 単位を延長チューブに注入し, 3方活栓によってロック後, 30分間血管に留置する。次に $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ 20 mCi/ml を同3方活栓より注入し, 生食 20 ml でフラッシュする。分割注入法では, 翼状針を留置せず, Sn-PYP と $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ を2回にわけて別々に静注した。この際, ヘパリン液は使用しなかったが, RI のフラッシュ方法は留置法と同様である。おのおのの標識率の測定方法は $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 静注 15 分後に反対側より EDTA を加えた試験管へ 2 ml 採血し, 直ちに 3,000 rpm, 10 分間遠心分離し血球成分を分離, さらに生食にて, 2 回洗浄後測定し全血に対する赤血球成分のカウント比を求め赤血球標識率を算出した。以上の方法により, 104 人の被検者について次の項目を調査し, 以下の結果を得た。

(2) 標識率についての調査結果と問題点

A) 全被検者の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -RBC 標識率の変化 (Table 1)

標識率を90%以上, 90~50%, 50%以下で分類し, A, B, C群とした。心血管系以外の, Activity が画質に影響が出ると思われる B, C 群が26%もあることが判明した。

B) 各併用薬剤による標識率別使用頻度

検査時に, 被検者の投与中の薬剤を調べ, 標識率別 (A~C 群) に分類した (Table 2)。A 群中で antiplatelet, anticoagulant 系薬剤の使用頻度は若干少ないように思えるが標識率に影響を及ぼす結果は得られなかった。B, C 群中にも特に使用頻度の高い併用薬剤は認められず, 調査薬剤中には

Table 1 Variation in efficiency of in vivo RBC labeling by injection method (Feb-Jun/'84: 104 cases)

	No. of subject	Max-Min (%)	Mean labeling efficiency (%)	Distribution ratio (%)
Group A (90%↑)	77	98.1-90.4	96.2	74
Group B (90%-50%)	13	89.6-54.1	79.6	12.5
Group C (50%↓)	14	48.0-4.3	23.3	13.5

Table 2 Subjects distribution according to drugs administered

Drug	No. of subjects	Group A	Group B	Group C
Heparin	37	64.9	16.2	18.9
Antiplatelet	13	46.2	15.4	38.4
Anticoagulant	38	57.9	18.4	23.4
Nitrite	39	74.4	15.4	10.3
Ca antagonist	43	65.1	23.2	11.6
Diuretic	31	71.0	22.6	6.4
Digitalis	27	70.4	18.5	11.1

Table 3 Subjects distribution according to injection method

	No. of subjects	Group A (%)	Group B (%)	Group C (%)
Single injection	37	50.0	21.1	28.9
Double injection	67	86.6	7.5	5.9

標識率の低下と結びつく薬剤は見いだせなかった。

C) 検査手技別にみた標識率との変化 (Table 3).

検査手技別に標識率を分類すると, 明らかに有意の差が認められた。すなわち, 留置法で画質劣化を示すと思われる B, C 群が50%, 分割注入法では13.4%となり留置法1回法の手技中の問題点が示唆された。

D) 調査結果から示唆された問題点

A), B), C) の結果より検査手技に問題が示唆されたため, 次の2点に着目し, 標識率への影響を追加検討した。

(1) 留置法に用いる3方活栓内に, 残留する

Sn-PYP 溶液の量を測定すると 30 mg すなわち 30 μl であった。この残留する Sn-PYP 溶液の標識率に対する影響。

(2) 留置法で用いる延長チューブ内のヘパリン生食液による影響。

III. Sn-PYP 溶液、ヘパリン生食液が ^{99m}Tc -RBC 標識率へ及ぼす影響について (実験的検討)

(I) 方 法

A. In vitro 系での検討

a) Sn-PYP 溶液およびヘパリン生食液の濃度が標識率に及ぼす影響の検討

標識率調査時と同様にして作成した Sn-PYP 溶液を、25名のボランティアへ静注し、30分後に採血した。あらかじめ、次のような手順で、Sn-PYP 溶液中の SnCl_2 およびヘパリン生食液の濃度を変えた Kit を準備した。まず、4 mg の SnCl_2 を含む Sn-PYP Kit を 5 ml の生食で溶解し、 SnCl_2 濃度が 0.8 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ の Sn-PYP 溶液にした。同溶液を生食で倍々希釈で、おのおの 0.25 $\mu\text{g}/5 \mu\text{l}$ ~ 4 $\mu\text{g}/5 \mu\text{l}$ まで、5 とおりの SnCl_2 濃度の異なる Sn-PYP 溶液 Kit を、おのおのの採血液について作成した。ヘパリンについても同様に、1,000 単位を生食にて倍々希釈し、12.5~200 単位までの 5 とおり、おのおのの全量が 5 μl の Kit を作成した。おのおのの Kit に対し 10 $\mu\text{Ci}/500 \mu\text{l}$ の $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を準備した。

次に、実際の検査手技に順じて、各濃度の Sn-PYP Kit と $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を、ほぼ同時に反応のムラが生じないように、1 ml の採血液中へ加えて標識した。ヘパリン生食液も同様な方法で加え、 ^{99m}Tc と標識した。おのおのの標識された Kit は、37°C、25分間 in vitro で incubation して、 ^{99m}Tc -RBC 標識率を調べた。一方、Sn-PYP 溶液およびヘパリン生食液が無添加時の標識率を知るために、同条件下で、おのおのの採血液と $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を標識し、 ^{99m}Tc -RBC 標識率を調べた。

b) Sn-PYP 溶液と $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の反応時間による標識率への影響

実際の留置法の手技では、3 方活栓中に残留する Sn-PYP と $^{99m}\text{TcO}_4^-$ が接触後赤血球に標識されるが、その接触 (反応) 時間による標識率の変化を調べた。

SnCl_2 4 μg を含む 5 μl の Sn-PYP 溶液、10 $\mu\text{Ci}/500 \mu\text{l}$ の $^{99m}\text{TcO}_4^-$ と 1 ml の採血液を準備した。

Sn-PYP と $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の接触 (反応) 時間が、0 ~ 60秒間までの Kit を 5 とおり作り、おのおのの反応させた Kit は直ちに採血液へ加え標識した。一方、Sn-PYP 溶液が無添加時 (接触がなかった時) の標識率を知るため、同 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を採血液に標識した。

以下 a) と同様にして、おのおのの標識率を調べた。

c) Sn-PYP 溶液に対する $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の容量による標識率への影響

留置法において、3 方活栓中に残留する Sn-PYP と接触する $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の容量が、標識率へ及ぼす影響を調べた。

250~1,000 μl の容量をもつ 10 μCi の $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を 4 とおり作った。これらの $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を SnCl_2 4 μg を含む 5 μl の Sn-PYP 溶液と反応時間 0 sec で同時混和させ、同時に採血液に加えて標識した。それぞれの添加作業は反応ムラのないようにすばやく行った。

一方、 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の各容量に対し、Sn-PYP 溶液の無添加時 (接触がなかった時) の標識を知るため、同 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を採血液に標識した。以下、a)、b) と同様な方法で、おのおのの標識率を求めた。

B. In vivo 系での検討

留置法時の 3 方活栓中に確認した Sn-PYP 溶液の残留量は 30 mg (30 μl) であった。このときの Sn-PYP 溶液中の SnCl_2 濃度は 0.8 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ である。実際の検査手技において、この全残量が 3 方活栓中に存在する状態を想定し、ボランティアに対し、同注入口より、20 mCi/ml の $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を静脈内へ注入し、 ^{99m}Tc -RBC 標識率を調べた。次に全身シンチグラムを島津製シンチカメラ ZLC-75 により 1 ~ 8 時間まで経時的に撮影して ^{99m}Tc の挙

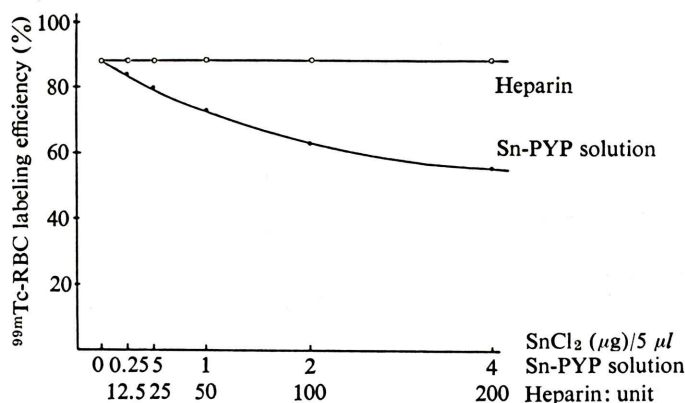


Fig. 1 Effect of Sn-PYP solution and heparin quantities on ^{99m}Tc-RBC labeling efficiency.

動を調べた。また後日、同ボランティアについて、^{99m}Tc-PYP, ^{99m}TcO₄⁻ による経時的な全身シンチグラムを撮影して3症例によるRI挙動を比較した。

(2) 結果

A. In vitro 系での実験的検討

a) Sn-PYP, ヘパリンの濃度による標識率の変化

ヘパリン生食液および Sn-PYP 溶液の濃度を変えて ^{99m}TcO₄⁻ と反応 (接触) させたとき ^{99m}Tc-RBC 標識率は (Fig. 1) の変化を示した。

すなわち、標識率はヘパリン生食液ではおのこの濃度に対して変化は認めなかったが、Sn-PYP 溶液中の SnCl₂ 濃度が高くなると著しく低下した。Sn-PYP 溶液が無添加時の標識率は $91 \pm 0.89\%$ であったが、5 μl Sn-PYP 溶液中の SnCl₂ の濃度が 0.25 ~ 4 μg で、 $85 \pm 0.8\% \sim 50 \pm 1.1\%$ に低下した。

b) Sn-PYP 溶液と ^{99m}TcO₄⁻ の反応時間による標識率の変化

4 μg の SnCl₂ を含む 5 μl の Sn-PYP 溶液が ^{99m}TcO₄⁻ と反応 (接触) する時間によって、^{99m}Tc-RBC 標識率は (Fig. 2) の変化を示した。両者をごく短時間に反応させ、採血液に標識した場合、明らかな標識率の低下が認められた。すなわち、Sn-PYP 溶液無添加時の標識率は $89.0 \pm 0.73\%$ であるが、同時 (0 sec) 反応で $46.0 \pm 1.08\%$ も低下

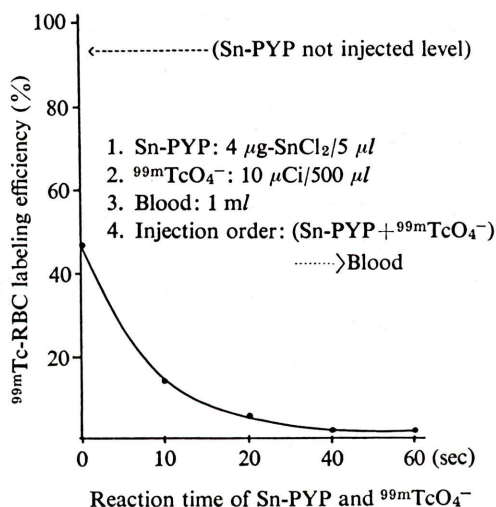


Fig. 2 Effect of ^{99m}TcO₄⁻/Sn-PYP reaction time on ^{99m}Tc-RBC labeling efficiency.

した。反応時間が20秒を経過するとほとんど無標識状態だった。

c) Sn-PYP に対する ^{99m}TcO₄⁻ の容量による標識率への変化

同一放射エネルギーの ^{99m}TcO₄⁻ の容量を変え、4 μg の SnCl₂ を含む 5 μl の Sn-PYP 溶液と反応時間を 0 sec で、採血液に標識し、その標識率の変化を (Fig. 3) に示す。各容量の標識率は、容量増とともに $41.5 \pm 1.52\% \sim 59.2 \pm 0.92\%$ となり、若干

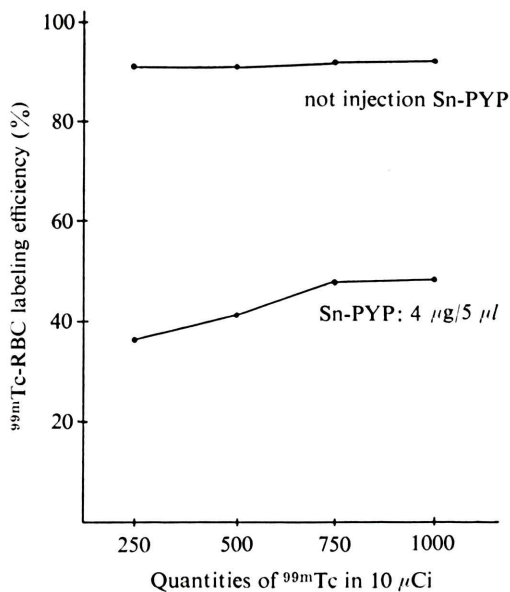


Fig. 3 RBC labeling efficiency quantites of $^{99m}\text{TcO}_4^-$ in 10 μCi .

高くなる傾向はあるが、有意に影響しているとは認められなかった。だが、Sn-PYP 溶液が無添加時の標識率は89%~90%であった。

B. In vivo 系での検討

問題とした留置法によって、3 方活栓中に 30 ml/の Sn-PYP 溶液を残留させ、 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を注入した結果、 ^{99m}Tc -RBC 標識率は 5.3% であった。同症例の ^{99m}Tc -RBC および ^{99m}Tc -PYP, $^{99m}\text{TcO}_4^-$ による経時的全身像を (Fig. 4) に示す。低標識率の ^{99m}Tc -RBC による RI 挙動は血管への集積が低く、腎へ早期に集積し、急速に膀胱へ排泄していた。また 8 時間後のシンチグラムでは骨の描出が認められ、 ^{99m}Tc -PYP と類似する挙動を示した。しかし、 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の像にみられる腺組織の描出はみられなかった。

IV. 考 察

著者らは 104 人の被検者に対し、in vivo 標識法 ^{99m}Tc -RBC の標識率の調査の結果、被検者への併用薬剤や血管留置時に使用するヘパリン生食液による標識率への影響は認められなかった。だが、

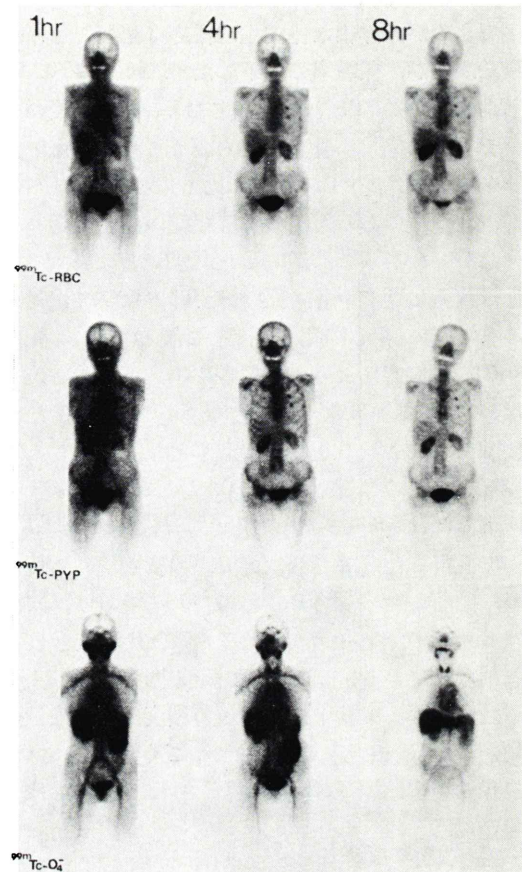


Fig. 4

留置法時、3 方活栓内に Sn-PYP 溶液が残留する状態で、 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を注入した場合に標識率の低下させることが認められた。これは Sn-PYP 溶液中の SnCl_2 が $^{99m}\text{TcO}_4^-$ に対し、還元剤として作用するためと推定する。しかしながら、 ^{99m}Tc と赤血球が体内で結合する機序については不明な点が多く、Dewanjee らの報告では SnCl_2 の働きは 7 価の ^{99m}Tc を 4 価に還元し、ピロリン酸ナトリウムの存在のもとに、 β 鎖へモグロビンのグロビン分画に不可逆的に結合するとされている^{4,5)}。したがって残留する微量な SnCl_2 にも $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の一部を十分に還元する活性が残っていると考えられる。一部か全部かは不明であるが、赤血球との結合前に 4 価に還元された ^{99m}Tc は、血液中

に入っても赤血球との結合力はきわめて弱いと推察できるが、詳細な体内生理機序は把握できなかった。だが、標識率の低下した ^{99m}Tc -RBC の RI 挙動は ^{99m}Tc -PYP と類似しており、8 時間後のシンチグラム像では骨の描出も認められた。血中クリアランスは ^{99m}Tc -PYP に比し早く、膀胱への排泄は急速であった。また腺組織の描出が認められなかった点から、遊離した ^{99m}Tc とは異なった化学状態になると推察された。 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ に対する SnCl_2 の還元作用は非常に鋭敏で、微量の SnCl_2 の濃度によって、標識率を低下させた。すなわち、 SnCl_2 $0.25\ \mu\text{g}$ を含む Sn-PYP 溶液との接触により $85\pm 0.8\%$ の標識率となった。この時の無添加時の標識率は $91\pm 0.89\%$ であり、約 6% 低下した。 SnCl_2 $4\ \mu\text{g}$ の濃度では、約 $50\pm 1.1\%$ まで低下した。著者らは、実際の留置法の手技中で、確認した Sn-PYP 溶液は $30\ \mu\text{l}$ であり、同液は SnCl_2 濃度が $0.8\ \mu\text{g}/\mu\text{l}$ の Sn-PYP 溶液として調剤されている。したがって同液中に SnCl_2 $24\ \mu\text{g}$ が残留する。実験中の SnCl_2 の濃度は確認残量の 1%~16% に相当するものだが、ごく微量の SnCl_2 の残量でも、 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を還元させる活性を残していた。

$^{99m}\text{TcO}_4^-$ と Sn-PYP 溶液との反応速度もきわめて早く、両者を同時に混和後、採血液に同時に標識した標識率が $46\pm 1.08\%$ だった。このとき Sn-PYP 溶液無添加時の標識率は $89.0\pm 0.73\%$ であり、一瞬の接触によっても 43% 標識率が低下していた。 SnCl_2 は $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を、ごく短時間で還元する活性が存在することが認められた。

Sn-PYP 溶液と接触する $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の容量を変え、標識率の変化について検討したが、おのおの容量においての標識率の有意な差は認められず、標識への影響は明確に把握できなかった。

最終的に in vivo 系で、3 方活栓中に残留する Sn-PYP が標識率に与える影響を実際の手技で調べた結果、確認残量 $30\ \mu\text{l}$ の Sn-PYP 溶液を残留させた場合に、 ^{99m}Tc -RBC 標識率は 5.3% の低値となり、in vitro 系での実験結果が実証された。

結局、 ^{99m}Tc -RBC 標識率の調査と実験検討を

通じ、 ^{99m}Tc -RBC 標識率を著しく低下させる誘因は、被検者へ $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を静注する直前までに、Sn-PYP 溶液と $^{99m}\text{TcO}_4^-$ が接触することであった。調査中、分割注入法によっても数人に標識率の低い症例があったが、これはなんらかの形で $^{99m}\text{TcO}_4^-$ と Sn-PYP 溶液の接触が生じた可能性があるかと推察している。今後の心 RI angio 検査で、これらの知見は、画質やデータ精度の向上に役立つものと思われる。

また、Sn-PYP 溶液と $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の接触事故を未然に防止するため、検査手技や機器類の改善を考慮する必要がある。また SnCl_2 を $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の還元剤とする調剤用 Kit の取り扱いの際、 SnCl_2 を含む溶液が付着した器具類の管理にも配慮を要する。

V. 結 語

In vivo 標識法 ^{99m}Tc -RBC の標識率を低下させる誘因を検討し、次の結果を得た。

1) 被検者への調査併用薬剤中に標識率へ影響を及ぼすものはなかった。

2) ヘパリンと ^{99m}Tc の間に、標識率へ影響を及ぼす結果は出なかった。

3) 留置法時、3 方活栓中に残留する微量の Sn-PYP 溶液が $^{99m}\text{TcO}_4^-$ と鋭敏に反応し、標識率を低下させた。 SnCl_2 $0.25\ \mu\text{g}$ を含む $5\ \mu\text{l}$ の Sn-PYP 溶液で $85\pm 0.8\%$ の標識率を示した (Sn-PYP 溶液無添加時 = $91\pm 0.89\%$)。両者の反応速度は、非常に短時間に生じ、一瞬の接触で $46\pm 1.08\%$ の標識率となった (Sn-PYP 溶液無添加時 = $89\pm 0.73\%$)。

4) 実際 in vivo 系で留置法時、3 方活栓内に $30\ \mu\text{l}$ の Sn-PYP 溶液を残留させて、同注入口より $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を静注したところ、標識率は 5.3% の低値となった。この低標識率の ^{99m}Tc -RBC の RI 挙動は ^{99m}Tc -PYP と類似し、8 時間後のシンチグラムで明らかな骨の描出を認め、腺組織の描出は認められなかった。

文 献

- 1) Pavel DG: In Vivo Labeling of Red Blood Cells with ^{99m}Tc : A New Approach to Blood Pool Visualization. J Nucl Med **18**: 305–308, 1977
- 2) Lee HB, Wexler JP, Shart SC: Pharmacologic Alterations in Tc-99m Binding by Red Blood Cells. J Nucl Med **24**: 397–401, 1983
- 3) Hegee FN, Hamilton GW, Lason SM: Cardiac Chamber Imaging: A Comparison of Red Blood Cells Labeled with Tc-99m In Vitro and In Vivo. J Nucl Med **19**: 129–134, 1978
- 4) Dewanjee MK: Binding of ^{99m}Tc Ion to Hemoglobin. J Nucl Med **15**: 703–706, 1975
- 5) Rehani MM, Sharma SK: Site of Tc-99m Binding to the Red Blood Cell. J Nucl Med **21**: 676–678, 1980