

## 《原 著》

# Tc-99m-標識赤血球を用いた定量的下肢血流量測定 ——Radionuclide venous occlusion plethysmography (RAVOP) について——

伊藤 和夫\* 勝賀瀬 貴\*\* 川村 直之\* 塚本江利子\*  
中駄 邦博\* 佐久間まこと\*\*\* 古館 正従\*

**要旨** 組織内非拡散性放射性薬剤である Tc-99m-標識赤血球(RBC)を用いた下肢血流の定量的解析法に関して検討した。解析は Fukuoka らが報告した radionuclide venous occlusion plethysmography (RAVOP) の結果を応用した。

本検査法で得られた正常群 (30肢) と動脈閉塞肢 (12肢) および心疾患群 (46肢) の下肢血流量(平均±標準誤差) はそれぞれ  $1.87 \pm 0.08$  ml/100 ml/min と  $1.49 \pm 0.13$  ml/100 ml/min および  $1.35 \pm 0.08$  ml/100 ml/min で正常群と疾患両群との間にはそれぞれ有意差 ( $p < 0.01$ ) が認められた。

検査は従来の Tc-99m-RBC<sub>2</sub>を用いた検査に引続いて施行でき、定量的な解析のための算出式もきわめて簡単である。非侵襲的な新しい定量的下肢血流量の評価法であることが確認された。

## I. はじめに

Tc-99m-標識赤血球 (以下 Tc-99m-RBC) に代表される組織内非拡散性の放射性薬剤は心動態機能解析や動脈瘤あるいは末梢動脈の走行あるいは閉塞性の有無を診断する radionuclide angiography (RNAg)<sup>1,2)</sup> に広く使用されている。しかし、これらの薬剤を用いた検査では末梢循環動態を反映したパラメータの算出は可能であっても、Xe-133 筋血流測定<sup>3,4)</sup> で得られる絶対的血流量測定は困難であった。

最近、Tc-99m-RBC を用いた定量的な末梢循環血流量の算出方法がいくつか報告されている<sup>5-9)</sup>。いずれも venous occlusion 法を応用しているが、中でも 2 コンパートメントモデルを用いた Fukuoka ら<sup>7)</sup> の解析法が最も簡便で実用的で

ある。Fukuoka らの方法と結果を応用し、正常者、下肢動脈閉塞性疾患の疑われた症例および心疾患例における下肢血流量を算出し、その臨床的評価を行った。

## II. 方 法

### 1. 対 象

下肢動脈閉塞性疾患が疑われて RNAg を施行した30例 (36回)、心動態機能解析が施行された心疾患例 (NYHA 分類で1度から3度) 22例 (23回)、肝血管腫が疑われた4例と健常人 (normal volunteers) 12例を対象とした。各疾患群に含まれる男女比ならびに年齢分布は Table 1 に示した。

### 2. Tc-99m-RBC の標識法

赤血球の Tc-99m 標識は全例体内標識法で行った<sup>10)</sup>。まず、骨シンチグラフィ用ピロリン酸パイアル (PYP: 第一ラジオアイソトープ研究所) を 5 ml の生理食塩水で溶解し、2 ml (SnCl<sub>2</sub>・2H<sub>2</sub>O とし約 2.0 mg) を静注した、cold PYP 静注10分から20分後、ガンマカメラ下で Tc-99m 過テクネシウム酸塩 15 mCi (555 MBq) を前腕静脈から bolus 静注した。投与された Tc-99m は循環 RBC に速やかに標識され、血液プール像を得ることができた。

\* 北海道大学医学部核医学講座

\*\* 同 循環器内科学講座

\*\*\* 同 第二外科学講座

受付: 62年2月27日

最終稿受付: 62年5月22日

別刷請求先: 札幌市北区北15条西7丁目 (☎ 060)

北海道大学医学部核医学講座

伊藤 和 夫

Table 1 Cases performed on radionuclide venous occlusion plethysmography (RAVO)

Kind of examination	No. of		Male/Female	Age	
	Patients	Studies		Range	Mean±SD
Normal volunteers	12	12	12/0	21-24	22.5±0.9
Blood pool scan of the liver	4	4	2/2	40-76	52.5±17
Cardiac function study (MUGA)	22	23	17/5	43-69	56.8±9
Angiography	30	36	24/6	21-81	61.5±12
TAA, AAA	10	12			
ASO, TAO	16	20			
Raynaud's S	1	1			
arteriosclerosis	2	2			
s/o traumatic throm.	1	1			
Total	68	75	55/13	21-81	53.4±17.2

Abbreviation: TAA; thoracic aortic aneurysm, AAA; abdominal aortic aneurysm, ASO; arteriosclerosis obliterans, TAO; thromboangitis obliterans, throm.: thrombosis.

### 3. 検査方法

健常人12例を除く56例(62回)に関しては目的とする検査(下肢あるいは胸・腹部の RNAG, gated blood pool scintigraphy および肝の SPECT) 終了後に本検査を施行した。被検者は背臥位とし、両側大腿部に血圧マンシェットをほぼ等しく巻き、脛骨部前面にガンマカメラを設定した (Fig. 1)。両側下肢を伸展した状態で1分間安静状態を保ち、1分後両側大腿部血圧を 60 mmHg まで急速加圧して下肢静脈灌流を駆血した。この状態を2分間持続した (1st VOP)。その後駆血を解除し、3分間の安静後、再度1回目と同じ方法で大腿部を駆血した (2nd VOP) (Fig. 2)。

この間のデータは全てガンマカメラと on-line で結ばれているコンピュータを介して 64×64

matrix の image mode にて2秒ごと270枚(9分間)を磁気ディスクに記録した。駆血に用いた air cuff は市販の大腿用血圧マンシェットを使用し、air pump は容量の大きい足踏み式を用いた。

### 4. データ処理と血流量の算出方法

1st VOP 時の30秒間 (15 frames) 加算画像を作製し、膝窩部から足関節上縁を含む下肢全体 (leg) と腓腹部 (calf) 領域に関心領域 (contour ROI) を左右2か所合計4か所設定した (Fig. 2)。この4 ROIs の時間-放射能曲線 (TAC) を作製し、安静時1分間の平均カウント (C)、駆血後最初の30秒間を最小二乗して求めた単位時間内のカウント増加 (initial slope: count rate/min) ならびに駆血開放前10秒間の平均カウントと安静時平均カウント (C) との差 (Camp) を算出した。

下肢血流量の算出は Fukuoka ら<sup>7)</sup> の結果から得られる下記の算出式に従った。

$$BF = 3.44 \cdot (\text{initial slope})/C$$

BF: 下肢血流量

initial slope: count rate/min

C: 安静時平均 count rate

## III. 結 果

### 1. 疾患での下肢血流量

leg ROI の 1st VOP と 2nd VOP から得られた下肢血流量の平均値をその下肢の血流量として各

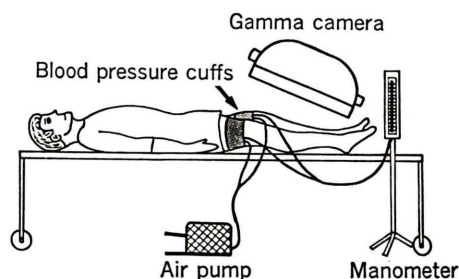


Fig. 1 Illustration of radionuclide venous occlusion plethysmography (RAVOP).

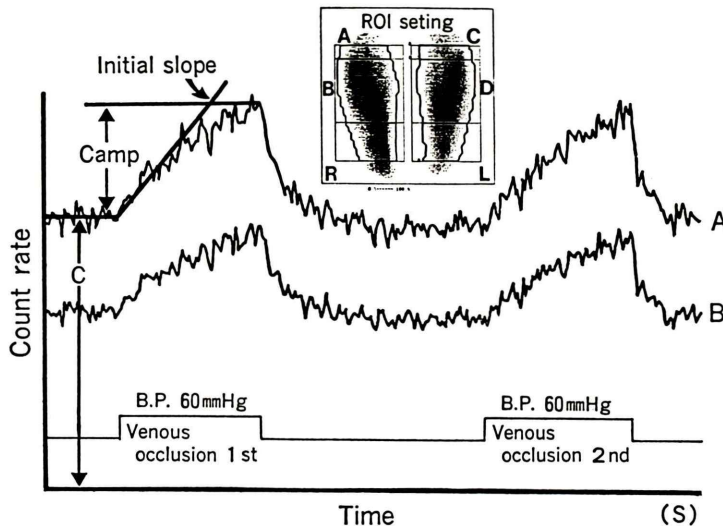


Fig. 2 Time-activity curves of regions of interest, a leg (A) and a calf (B), and parameters for calculating a limb blood flow by RAVOP.

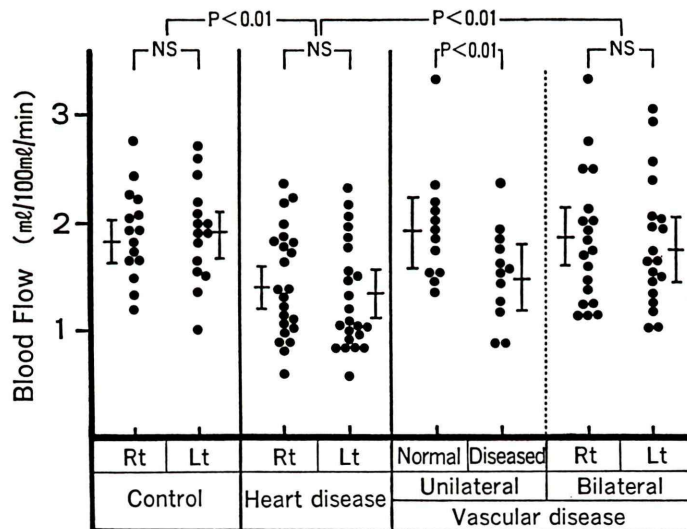


Fig. 3 Results of a limb blood flow calculated by RAVOP.

症例で比較した (Fig. 3). normal volunteers 12 例中静脈圧迫が不完全であった 1 例は対象より除外し、肝血管腫の 4 例を加えた normal control 群の左右下肢血流量は paired t-test での有意差はなく、30 肢の血流量 (平均±標準誤差 (se)) は  $1.87 \pm 0.08$  ml/100 ml/min であった。また、心不全 22 例 (23

回) でも左右下肢血流量に左右差は見られなかった。46 肢の血流量は  $1.35 \pm 0.08$  ml/100 ml/min で、normal control 群と比較して有意 ( $p < 0.01$ ) に低い値であった。

一側のみで下肢動脈に閉塞の見られた ASO あるいは TAO の 12 例では患側肢の血流量はそれぞ



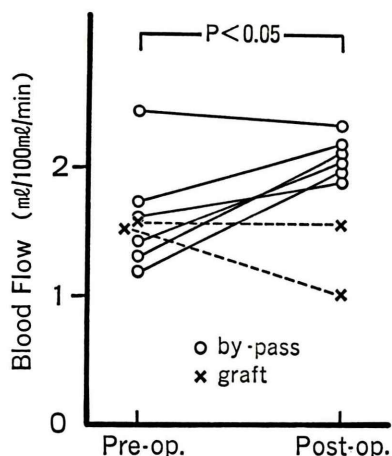


Fig. 4 Blood flow change before and after the operation in occlusive arterial diseases.

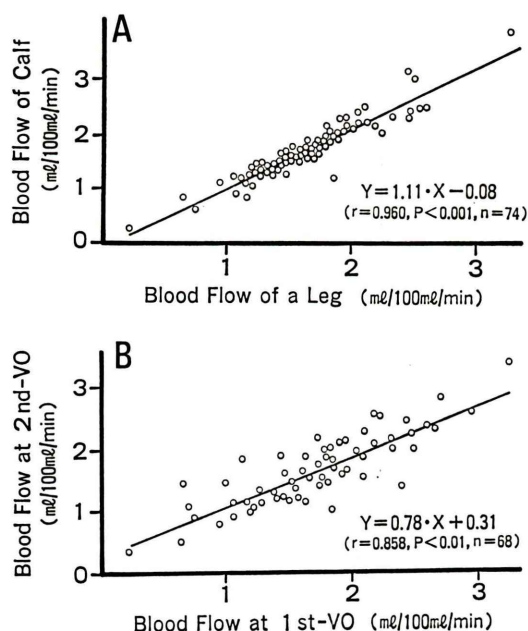


Fig. 5 Calculated blood flow.  
A: correlation between different ROIs of a whole leg and a calf.  
B: correlation between venous occlusions at 1st and 2nd.

れ  $1.94 \pm 0.16$  ml/100 ml/min と  $1.49 \pm 0.13$  ml/100 ml/min で、差の最低は 0.12 ml/100 ml/min、最高は 1.11 ml/100 ml/min であった。患側肢と健側肢

の血流量では、paired t-test にて有意差 ( $p < 0.01$ ) が認められた。歩行痛がなく、左右下肢血管の血流傷害の存在が否定された胸部あるいは腹部動脈瘤 10 例 (11 回)、レイノー症候群 1 例、動脈硬化症 2 例および外傷後の下肢歩行痛から動脈血栓が疑われた 1 例、合計 19 例 (Fig. 3 での vascular disease bilateral 群) では下肢血流量に左右差はなく、38 肢の血流量は  $1.80 \pm 0.14$  ml/100 ml/min で、normal control 群と比較しても有意差は示されなかった。

術前、術後で下肢血流量の比較できた 10 例では下肢血流量は graft を施行した 2 例と by-pass の 1 例で低下したが、by-pass 5 例では明らかに血流量の増加が観察された (Fig. 4)。by-pass 例 6 例の術前血流量は  $1.63 \pm 0.18$  ml/100 ml/min、術後では  $2.12 \pm 0.06$  ml/100 ml/min で、paired t-test にて by-pass 術後の血流は有意に ( $p < 0.05$ ) 増加することが示された。

## 2. 関心領域あるいは RAVOP 間の相関

leg TAC から得た下肢血流量は calf のそれと比較して多少低く算出されたが、両者の血流量は非常に高い相関 ( $r = 0.960$ ,  $p < 0.01$ ) を示し、関心領域設定が一定していれば血流量の比較に問題はないことが示された (Fig. 5A)。一方、1st VOP と 2nd VOP との血流量は多少バラツキが見られ、両者の相関 ( $r = 0.85$ ,  $p < 0.01$ ) も期待 ( $r > 0.90$  以上) したほど高くはなかった (Fig. 5B)。

## IV. 考 案

放射性薬剤を用いた下肢の末梢循環動態の解析方法としては非拡散性薬剤を用いた 1 回循環の動態解析<sup>1,2)</sup>、Xe-133 筋血流<sup>3,4)</sup> あるいは Tc-99m-MAA 動注<sup>11,12)</sup> や Tl-201 を用いた下肢シンチグラフィ<sup>13,14)</sup> などがある。この中で下肢血流量を算出できるのは組織内に拡散する Xe-133 を用いた筋血流測定法しかない。したがって、たとえば下肢血管の走行および開存状態を把握するには RNAG、また、筋血流量を測定するには Xe-133 検査をそれぞれ独立して施行する必要がある。しかし、Tc-99m-RBC を用いた下肢血流量の算出は、

RNAG や心機能動態解析後に施行できるため患者に対する負担を軽減することができる。

radionuclide venous occlusion plethysmography (RAVOP) の臨床応用は 1981 年に報告されている。Rutlen ら<sup>6)</sup> の報告は静脈圧迫に伴う脈管容積を測定したもので血流量の評価をしていない。Clements ら<sup>5)</sup> の報告は strain-gauge VOP と Tc-99m-RBC の駆血時曲線が近似していることを示した最初の報告であるが、RAVOP 単独による血流量の算出は行っていない。Todo ら<sup>8)</sup> の報告は多くのパラメータを算出して心不全時の末梢循環動態を解析している。彼らの方法は double cuff を用いており、採血が必要である。Parkin ら<sup>9)</sup> の方法は反応性充血を利用した血流量測定であるが phantom による補正が必要で、手技が煩雑である。この点 Fukuoka ら<sup>8)</sup> が報告している 2 コンパートメントモデルによる下肢血流量の算出法が最も簡便である。Fukuoka らの方法では細胞内コンパートメントに分布するカウントを求めるために avascularization の操作と strain-gauge VOP を併用し駆血時の下肢容積変化を各症例で算出している。今回の検討では彼らの結果に基づき、下肢容積変化は 3.44 ml/100 ml を用い、細胞内コンパートメントに分布する Tc-99m-RBC の濃度は 0 として算出した。Tc-99m-RBC を用いた場合の avascularization の操作は必ずしも必要がないと記載されている。健常人 10 例 (2 例はマンシェットの圧迫不良と判定し除外)、20 肢で得られた avascularization ratio (血圧 180 mmHg での腓腹部カウント/安静時の腓腹部カウント) は 0.299–0.597, 平均 0.437 であった (Figs. 6, 7)。この値を細胞内コンパートメントに分布する Tc-99m-RBC 濃度として補正して得た下肢血流量は彼らが報告している値 (2 ml/100 ml/min 前後) よりも高く算出され、また、左右差や個人間の差が拡大する結果が得られた。したがって、腓腹部に血圧帯を巻き、動脈血流を完全に遮断して求める細胞内コンパートメントのカウントの補正はむしろ誤差要因になる危険性が高いと判断された。

本検査法で得られた正常者と心疾患での下肢血

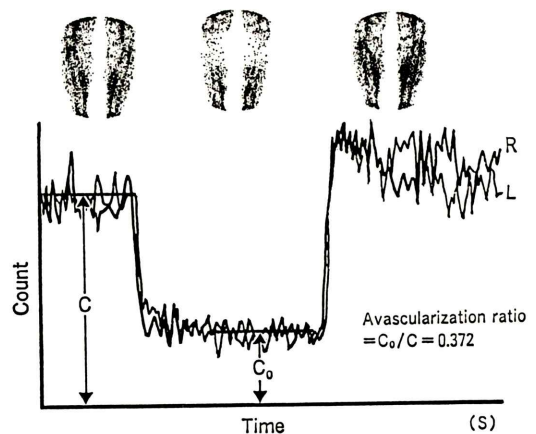


Fig. 6 Calculation of avascularization ratio ( $C_0/C$ ).  
C: mean count of a leg at rest.  
 $C_0$ : mean count of a leg at 180 mmHg of cuff pressure.

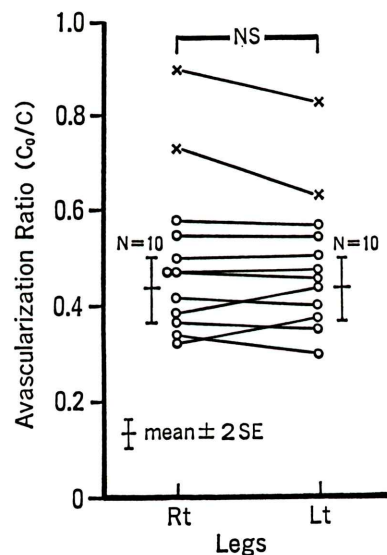


Fig. 7 Result of avascularization ratio in normal persons. Mean values were calculated in 10 persons (open circles) who were successful in inflation of air cuffs banded around both legs.

流量は心不全では末梢循環血流量が有意に減少するとのこれまでの報告に一致する結果であった<sup>15)</sup>。また、末梢循環血流量は心拍出量 (C.O.) に相関 ( $r=0.38$ ) した増強を示すとの報告を裏づける結果

(LVEF =  $0.79 \times \text{C.O.} + 3.91$ ,  $r=0.28$ ,  $N=24$ ) も得られている。したがって、Fukuoka らが指摘するように心疾患における末梢循環動態の把握に本検査法が有効であることが確認された。

下肢動脈閉塞性疾患に応用した結果、健側肢と患側肢、術前と術後の比較では下肢血流量に統計的に有意差のあることが示された。しかし、動脈閉塞性疾患の診断をより明確にするには血流増加を生ずる負荷後の測定が好ましいとされている。動脈狭窄あるいは閉塞が存在しても、傷害下肢の安静時血流は副血行路から供給されるため、虚血に伴う症状が出現することは稀であり、歩行時(運動負荷時)に症状が生ずることが多いためである。したがって、動脈閉塞性疾患に対する RAVOP の応用は、健側肢と患側肢の下肢血流量の差をより明確にさせる負荷方法の工夫と、その時の血流量を算出することが必要と考えている。

Fukuoka らは 1 回の RAVOP から下肢血流量を算出している。しかし、1st VOP と 2nd VOP で算出された血流量の相関は期待したほど高くはなかった。報告では専用の air pump を用いた 1 秒以内の駆血が行われているが、足踏み式 air pump では血圧を 60 mmHg に上昇させ、安定させるのに数秒を要した。initial slope が駆血速度に影響されることを考えると、1st VOP と 2nd VOP の相関を高くするには専用の automatic air inflator の使用を考慮する必要がある。

RAVOP にて得られる血流量はあくまでも細胞外コンパートメントに流入する動脈血流量であり、Xe-133 で得られる筋組織血流量とは必ずしも同じではない。この点相対的筋血流分布を反映した TI-201 下肢シンチグラフィとも異なり、筋萎縮の判定<sup>17)</sup>などには応用が困難と推定される。しかし、本検査は以下の臨床的な特長がある。

1) Tc-99m-RBC を使用した目的検査終了後の検査であるため、被検者の負担が増えない。

2) RANG による下肢動脈閉塞性疾患の定性的評価に加え、定量的データを加えることができる。

3) 心動態機能の評価と同時に末梢循環動態の

解析が可能になり、心疾患の病態解析に利用できる。

4) angioplasty<sup>18)</sup> や血管再建術後あるいは血栓溶解療法後の効果判定ならびに経過観察に利用できる。

5) 適切な負荷方法を採用することにより安静時と負荷時血流量を短時間内に測定できる可能性がある。

## V. 結 語

Fukuoka らが報告している Tc-99m-RBC を用いた下肢血流量の算出法に関して検討した。閉塞性動脈疾患あるいは心疾患の末梢循環の定量的解析に応用した結果、正常者と心疾患、閉塞性下肢動脈疾患での健側肢と患側肢、閉塞血管の術前と術後の下肢血流量にそれぞれ統計的有意差が示された。

本検査法は venous occlusion plethysmography の応用であり、組織内非拡散性放射性薬剤を用いても十分臨床的に意味のある下肢血流量の算出が可能であることが確認された。検査手技ならびに算出法も簡単で、RNAG や心動態機能解析後に施行することができることが検査の大きな特長としてあげられる。

謝辞：検査法のデータ解析および venous occlusion plethysmography に関し適切な助言を戴いた北海道大学応用電気研究所・メディカルトランスデューサ部門：山越憲一助教授に感謝します。

## 文 献

- 1) Gerritsen HA, Kazan I, Hasman A, et al: A new approach to the evaluation of peripheral vascular disease using the gamma camera. *Radiology* **112**: 115-121, 1974
- 2) 林田孝平, 西村恒彦, 植原敏男, 他: 閉塞性動脈疾患における RI 末梢アンジオグラフィの診断能評価——カテーテルによる動脈造影法との比較——. *核医学* **19**: 29-37, 1982
- 3) Lassen NA, Lingbjerg J, Munck O: Measurement of blood-flow through skeletal muscle by intramuscular injection of xenon-133. *Lancet*: 686-689, 1964



- 4) 平井正文： $^{133}\text{Xe}$  クリアランス法による筋血流量測定とその意義. 脈管学 **19**: 837-841, 1979
- 5) Clements IP, Strelow DA, Becker GP, et al: Radionuclide evaluation of peripheral circulatory dynamics; new clinical application of blood pool scintigraphy for measuring limb venous volume, capacity, and blood flow. Am Heart J **102**: 980-983, 1981
- 6) Rutlen DI, Wackers FJH, Zaret BL: Radionuclide assessment of peripheral intravascular capacity; a technique to measure intravascular volume changes in the capacitance circulation in man. Circulation **64**: 146-152, 1981
- 7) Fukuoka M, Kawakami K, Shimada T, et al: Venous occlusive Rn plethysmography; comparison with electrical admittance plethysmography. J Biomed Eng **6**: 141-145, 1984
- 8) Todo Y, Tanimoto M, Yamamoto T, et al: Radionuclide assessment of peripheral hemodynamics; a new technique for measurement of forearm blood volume and flow. J Nucl Med **27**: 192-197, 1986
- 9) Parkin A, Robinson PJ, Wiggins PA, et al: The measurement of limb blood flow using technetium-labelled red blood cells. Brit J Rad **59**: 493-497, 1986
- 10) Pavel DG, Zimmer AM, Patterson VN: In vivo labelling of red blood cells visualization. J Nucl Med **18**: 305-308, 1977
- 11) Siegel ME, Giargiana FA, White RI Jr, et al: Peripheral vascular perfusion scanning. Circulation with arteriogram and clinical assessment in the patient with peripheral vascular disease. Am J Roentgenol **125**: 628-633, 1975
- 12) Siegel ME, Wagner HN Jr: Radioactive tracers in peripheral vascular disease. Semi Nucl Med **6**: 253-278, 1976
- 13) Siegel ME, Siemsen JK: A new noninvasive approach to peripheral vascular disease: Thallium-201 leg scans. Am J Roentgenol **131**: 827-830, 1978
- 14) Siegel ME, Stewart CA: Thallium-201 peripheral perfusion scans; feasibility of single-dose, single-day, rest and stress study. Am J Roentgenol **136**: 1179-1183, 1981
- 15) Leithe ME, Margorien RD, Hermiller JB, et al: Relationship between central hemodynamics and regional blood flow in normal subjects and in patients with congestive heart failure. Circulation **69**: 57-64, 1984
- 16) 土光莊六, 木曾昭光, 衣笠陽一, 他: Mercury strain gauge 法による反応性充血の新しい測定法について. 脈管学 **20**: 857-862, 1980
- 17) 山本秀平, 外畑 巖, 印東利勝, 他:  $^{201}\text{Tl}$  全身シンチグラフィによる各種神経疾患の骨格筋病変の評価. 核医学 **23**: 765-771, 1986
- 18) Dotter CT, Judkins: Transluminal treatment of arteriosclerosis obstruction. Circulation **30**: 654-670, 1964

## Summary

### Quantitative Assessment of Limb Blood Flow Using Tc-99m Labeled Red Blood Cells: Radionuclide Venous Occlusion Plethysmography (RAVOP)

Kazuo ITOH\*, Takashi SHOUGASE\*\*, Naoyuki KAWAMURA\*,  
Eriko TSUKAMOTO\*, Kunihiro NAKADA\*, Makoto SAKUMA\*\*\*  
and Masayori FURUDATE\*

*\*Department of Nuclear Medicine, \*\*Department of Cardiovascular Internal Medicine,  
\*\*\*Second Department of Surgery, School of Medicine, Hokkaido University*

A quantitative assessment of limb blood flow using a non-diffusible radioindicator, Tc-99m labeled red blood cells, was reported. This was an application of venous occlusion plethysmography using radionuclide which was originally proposed by M. Fukuoka et al.

The peripheral blood flow (mean  $\pm$  s.e.) of 30 legs in a normal control group was  $1.87 \pm 0.08$  ml/100 ml/min. In heart diseases (46 legs), it was  $1.49 \pm 0.13$  ml/100 ml/min. The limb blood flow between a control group and heart diseases was statistically significant ( $p < 0.01$ ) in the t-test. The peripheral blood flow at rest between diseased legs and normal legs in occlusive arterial disorders

was also statistically significant ( $p < 0.01$ ) in a paired t-test.

RAVOP was done after the completion of objective studies such as radionuclide angiography or ventriculography. Technique and calculation of a blood flow were very easy and simple. RAVOP study which was originally proposed by Fukuoka et al. was reappraised to be hopeful for quantitative measurement of limb blood flow as a non-invasive technique using Tc-99m labeled red blood cells.

**Key words:** Blood flow, Tc-99m labeled red blood cells, Plethysmography, Occlusive arterial disease, Heart disease.