

慢性心負荷ラットにおける心筋タリウム-201摂取比と心筋重量比との相関に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9158

慢性心負荷ラットにおける心筋タリウム-201 摂取比と心筋重量比との相関に関する研究

金沢大学医学部小児科学講座 (主任: 谷口 昂教授)
谷 口 昌 史

選択的容量負荷と圧負荷により生じた慢性肥大大心においてタリウム-201 (Thallium-201, ^{201}Tl) 摂取比が左右心筋重量比の推定に有用であるかを明らかにする目的で実験を行なった。右室圧負荷, 右室容量負荷, 左室圧負荷, 左室容量負荷および両室容量負荷モデルを作成し, コントロール群とともに血行動態諸値, 心筋重量および心筋 ^{201}Tl 摂取比を測定した。右室圧負荷はモノクロタリン投与により, 右室容量負荷は肺動脈弁閉鎖不全を作成して惹起した。左室圧負荷は上行大動脈を拘扼し, 左室容量負荷は大動脈弁閉鎖不全を作成して惹起した。また, 両室容量負荷は下大動脈吻合により惹起した。右室/体重比は, 右室圧負荷, 右室容量負荷モデル群および両室容量負荷モデル群でコントロール群に比較して有意に増加した。左室/体重比は, 左室圧負荷, 左室容量負荷モデル群で有意に増加した。右室収縮期圧は, 右室圧負荷, 両室容量負荷モデル群および左室容量負荷モデル群で有意に上昇した。左室収縮期圧は左室圧負荷, 両室容量負荷および左室容量負荷モデル群で有意に上昇した。左室/右室心筋重量比は, 右室圧負荷, 右室容量負荷および両室容量負荷モデル群で有意に低下し, 左室圧負荷, 左室容量負荷モデル群で有意に増加した。左右心筋 ^{201}Tl 摂取比は, 右室圧負荷, 右室容量負荷で有意に低下し, 左室圧負荷, 左室容量負荷モデル群で有意に増加した。左右心筋 ^{201}Tl 摂取比と左右心筋重量比は, コントロール群および全ての負荷モデル群において極めて強い正の相関を示した ($y=0.29+0.87x$, $r=0.982$, $p<0.0001$)。左右心筋 ^{201}Tl 摂取比と左右収縮期圧比は, 圧負荷モデル群においては良好な正の相関を示した ($r=0.874$) が, 容量負荷モデル群での相関は不良 ($r=0.550$) であった。これらの結果から, 慢性心疾患の心筋重量比および慢性圧負荷疾患の心室圧の推定に ^{201}Tl 心筋シンチグラフィが有用である可能性が示唆された。また肺高血圧を有する患者において左心室心筋重量を他の非侵襲的方法で推定し, ^{201}Tl 心筋シンチグラフィと組み合わせることで右心室心筋重量を推定しようと考えられた。

Key words myocardial mass ratio, ^{201}Tl , monocrotaline, chronic volume overload, chronic pressure overload

タリウム-201 (Thallium-201, ^{201}Tl) は K^+ と類似した心筋内動態を示し, Na-K ポンプにより心筋細胞内に取り込まれる。心筋内の ^{201}Tl 分布はいくつかの要素により決定されるが, 最も重要な因子は局所心筋血流と細胞の生存力とされる。 ^{201}Tl を用いた心筋イメージングでは相対的な局所心筋血流, 局所心筋の生存力, さらに左室腔の拡大や左室壁肥厚の相対的あるいは定性的評価などが主に内科領域で行なわれてきた。一方, 先天性心疾患における応用に関しては, 通常描出されないはずの右室が描出されることで肺高血圧などの右室負荷疾患の診断に用いられ¹⁻⁴⁾, 左右心筋 ^{201}Tl 摂取比を用いて右室圧を推定することの有用性が報告されている⁵⁻⁸⁾。

また, 肺高血圧ラットを用いた実験結果では, 左右心筋重量比と ^{201}Tl 摂取比とは良好に相関することが報告されている^{9,10)}。しかし, 単一光子放射型コンピュータ断層 (single-photon emission computed tomography, SPECT) を用いた ^{201}Tl 心筋シンチグラフィでも未だ正常右室圧を有する疾患群においては右室の描出が不十分であることより, 右室の心筋重量の推定や左室圧負荷疾患における左室圧の推定に関する報告はまだない。本研究では, 慢性心負荷状態のラットを用い, 核種の特性

による散乱や減衰, 心臓のねじれといった外的要因を無視した条件下で, ^{201}Tl 摂取比と心筋重量比および血行動態諸値との相関を検討した。

対象および方法

I. 実験動物

実験には Wistar 系雌性ラットを使用した。体重 490~580g (平均 510g) の6匹を正常コントロールとして用い, また 250~630g のラット30匹に手術や試薬の投与を行ない慢性心負荷モデルを作成した。

II. モデル作成

1. 右室圧負荷モデル

モノクロタリン (monocrotaline) (Sigma, St. Louis, USA) を Kajihara¹¹⁾ の方法により調整し, 体重 250~300g (平均 282g) のラット6匹に対して 40mg/kg を腹部に1回皮下投与した。これらのラットはその後, オリエンタル固形飼料 MF (オリエンタル酵母工業, 東京) および水の自由摂取可能なホームケージで, 3匹を1群として12時間周期の明暗サイクルの飼育室 (23±2℃, 湿度 50%) で4週間飼育した。

平成7年7月3日受付, 平成7年9月13日受理

Abbreviations: SPECT, single photon emission computed tomography; ^{201}Tl , Thallium-201

2. 右室容量負荷モデル

550~630g (平均 575g) のラット 6 匹を用い、以下の方法により肺動脈弁閉鎖不全を惹起した。すなわち、ネブタール 40mg/kg の腹腔内投与によってラットを麻酔した後、経口的に気管カニューレを挿入し、小動物用従量式レスピレーター SN-480-6 (シナノ製作所, 東京) にて陽圧呼吸を行なった。一回換気量は 10ml/kg, 換気回数は毎分 60 回とした。右側開胸により肺動脈幹および右室流出路を露出した後、左前肺動脈弁を 7-0 プロレン 2 糸を用いて肺動脈幹に縫い付けて肺動脈弁閉鎖不全を惹起した。6 匹のラットはいずれも生存し、前述の方法で 6 週間飼育した。

3. 両室容量負荷モデル

400~500g (平均 460g) のラット 10 匹を用い、Flaim ら¹²⁾の方法により下大動脈吻合術を施行した。すなわち、ネブタール 40mg/kg の腹腔内投与によってラットを麻酔した後、腹部正中切開にて腹部大動脈と下大静脈を露出し背側より剝離する。剝離部分の約 1cm 上下端を動脈と一緒に血管クレンメ (動脈クレンメ, 夏目) をかけ血流を遮断した後、血管クレンメを 180° 回転させ血管をねじる。次に実体顕微鏡下 (operating microscope OM-5, 高木精工, 長野) にクレンメで挟まれた部分の中央で下大静脈壁に 1mm の縦切開をいれる。静脈内の血液を追い出した後、針付糸 (9-0 Ethilon, Ethicon) を開口部から見通せる底に通し下大静脈の前壁と腹部大動脈の後壁と一緒に引き上げ、開口部より出た部分を切除する。最初の切開部を 9-0 針付糸で縫合し両血管クレンメを反転させて戻し血管を開放する。下大静脈の拍動により動脈間にシャントが作成されたことを確認した後、腹壁を縫合する。術後、6 匹のラットが生存し前述の方法にて 6 週間飼育した。

4. 左室圧負荷モデル

体重 450~500g (平均 480g) のラット 6 匹を用い、以下の方法により大動脈狭窄を惹起した。すなわち、ネブタール 40mg/kg の腹腔内投与によってラットを麻酔した後、経口的に気管カニューレを挿入し小動物用従量式レスピレーターにて陽圧呼吸を行なった。右側開胸により上行大動脈を露出し、18G の注射針とともに 5-0 絹糸で結紮した後注射針を引き抜いた。これにより大動脈の周囲径は約 40% まで狭窄した。術後全てのラットが生存し、前述の方法にて 6 週間飼育した。

5. 左室容量負荷モデル

体重 450~500g (平均 472g) のラット 6 匹を用い、以下の方

法により大動脈弁閉鎖不全を惹起した。すなわち、ネブタール 40mg/kg の腹腔内投与によってラットを麻酔した後、前頸部を正中切開し気管とともに左頸動脈を露出し神経束から剝離する。血圧モニター MIC-6600 (フクダ電子, 東京) に接続した 5 French のシースダイレーター (catheter introducer, メディキット, 東京) を頸動脈に挿入し抵抗があるところまで進める。更に進めるとシースダイレーターは大動脈弁を破壊し左室内にはいる。これを血圧モニターで確認し再びシースダイレーターを頸動脈まで戻す。拡張期血圧が低下し脈圧が 50% 以上増大することで操作の成否を確認した後、左頸動脈を結紮し前頸部を縫合し手術を終了した。術後全てのラットが生存し、前述の方法にて 6 週間飼育した。

III. 測定方法

コントロールおよび心負荷ラットは、ネブタール 40mg/kg の腹腔内投与によって麻酔した後、前頸部を正中切開し右頸動脈を露出した。MIC-6600 に接続した 24G の留置針 (Jelco™, 内径 0.67mm, 長さ 19mm; Johnson & Johnson Co., 東京) を留置し心拍数と血圧をモニターした後、直視下に気管カニューレを挿入し人工呼吸器にて陽圧呼吸を行なった。室内の空気を用いて換気を行ない、一回換気量は 10ml/kg, 換気回数は毎分 60 回とした。右側開胸により心臓を露出した後、約 5 分間程モニターを観察し、挿管前の血行動態にまで安定するのを待った。その後 27G の金属針を MIC-6600 に接続し左室および右室を直接穿刺してそれぞれの収縮期圧および拡張期圧を測定し、また同時に大動脈圧と心拍数を記録した。次に 14.8 MBq の ²⁰¹Tl を露出した右大腿静脈より投与し、約 15 分後に頸動脈より脱血死させて速やかに心臓を摘出した。附着した血液を取り除いた後、Fulton ら¹³⁾の方法により心臓を右室と心室中隔を含む左室とに分け重量を測定した後、²⁰¹Tl の放射能をオートウェルガンマシステム (ARC-500, Aloka, 東京) を用いて 75KeV を中心とした 50% ウィンドで測定し、左室/右室比の値を求めた。各心室の測定値 (計数率, cpm) そのものはモデル群間および個体間でバラツキが多く、その絶対値は検討から除外した。

IV. 統計学的検定法

測定値は平均値±標準偏差で表示した。多群間の有意差検定を行なう前に Bartlett 検定による等分散性検定を行なった。各群の間の分散に有意の差がない場合には、1 元配置分散分析を行なうたう Bonferroni/Dunn 検定により多重比較検定を行

Table 1. Effects of chronic overload on ventricular mass and hemodynamics

Rat group	Number of rats used	BW† (g)	HR (beats/min)	RV/BW (mg/g)	LV/BW (mg/g)	RVSP (mmHg)	RVEDP (mmHg)	LVSP (mmHg)	LVEDP (mmHg)
Normal	6	528±33	328±12	0.47±0.04	1.77±0.08	30.3±1.5	2.3±0.5	123.3±6.1	1.8±1.0
Mon	6	390±37	333±10	1.12±0.06*	1.90±0.14	58.3±10.0*	4.8±1.7	125.5±10.4	2.8±1.2
AS	6	493±22	330±23	0.51±0.07	2.32±0.10*	30.7±6.4	3.2±1.2	196.7±29.4*	9.0±4.0*
PR	6	518±54	325±8	0.63±0.07*	1.91±0.13	34.0±4.9	6.7±1.2*	123.7±5.7	2.5±1.0
ACF	6	402±18	348±12	0.60±0.06*	1.93±0.15	45.7±5.9*	4.5±1.0	143.5±10.8*	5.0±2.1*
AR	6	498±26	352±15	0.57±0.02	2.82±0.25*	34.7±3.7*	3.5±1.0	155.0±14.8*	11.3±3.4*

Values are $\bar{x} \pm SD$; RV, right ventricle; BW, body weight; LV, left ventricle; SP, systolic pressure; EDP, end-diastolic pressure; Mon, monocrotaline overloaded rats; AS, rats with aortic stenosis; PR, rats with pulmonary regurgitation; ACF, rats with aortocaval fistula; AR, rats with aortic regurgitation. * $p < 0.01$. Significant differences from normal rats. Statistical analysis was performed using one way ANOVA followed by Bonferroni/Dunn's multiple comparison in RV/BW, LV/BW, HR and RVEDP. Comparisons by Kruskal-Wallis test followed by Hollander-Wolfe's distribution free multiple comparison were performed in RVSP, LVSP and LVEDP. †No statistical analysis was performed in BW.

なった。各群の間の分散に有意差があった場合には Kruskal-Wallis 検定の後に Hollander-Wolfe 法¹⁴⁾にて各群間での有意差検定を行なった。危険率0.05以下を有意差ありと判定した。また2変数の関係は直線回帰分析を用いて検討した。

成 績

I. 動物モデルの体重変化 (表1)

術前の平均値に比較して負荷後に増加が認められたのはモノクロタリン投与群, 上行大動脈拘扼および大動脈弁閉鎖不全作成群であった。また, 減少を認めたのは肺動脈弁閉鎖不全および下大動脈静脈吻合作成群であった。各モデル群とコントロール群の体重の平均値の差については負荷の種類により術前の体重が異なることや屠殺時の週数が不一致であるため有意差検定は行なわなかった。

II. 心筋重量の変化

右心室重量および左心室重量を体重で補正した数値をモデル群とコントロール群間で比較した (表1)。右心室重量/体重はモノクロタリン投与群, 肺動脈弁閉鎖不全および下大動脈静脈吻合作成群で有意に増加した。左心室重量/体重は上行大動脈拘扼および大動脈弁閉鎖不全作成群で有意に増加した。また, 左心室重量/右心室重量はモノクロタリン投与群, 肺動脈弁閉鎖不全および下大動脈静脈吻合作成群で有意に低下し, 上行大動脈拘扼および大動脈弁閉鎖不全作成群で有意に増加した (表2)。

III. 血行動態諸値の変化

心拍数, 左右心室収縮期および拡張期圧をモデル群とコントロール群間で比較した (表1)。心拍数は各群間で有意差が見られなかった。右室収縮期圧はモノクロタリン投与群, 下大動脈静脈吻合および大動脈弁閉鎖不全作成群で有意に上昇した。右室拡張期圧は肺動脈弁閉鎖不全作成群でのみ有意に上昇した。左室収縮期圧および拡張期圧は下大動脈静脈吻合, 上行大動脈拘扼および大動脈弁閉鎖不全作成群で有意に上昇した。左右心室収縮期圧比はモノクロタリン投与群, 下大動脈静脈吻合作成群で有意に低下し, 上行大動脈拘扼および大動脈弁閉鎖不全作成群で有意に上昇した (表2)。

IV. 心筋 ²⁰¹Tl 摂取比の変化 (表2)

左右心筋 ²⁰¹Tl 摂取比は左心室の計数率/右心室の計数率とした。左右心筋 ²⁰¹Tl 摂取比はモノクロタリン投与群, 肺動脈弁閉鎖不全および下大動脈静脈吻合作成群で有意に低下し, 上行大動脈拘扼および大動脈弁閉鎖不全作成群で有意に上昇した。ま

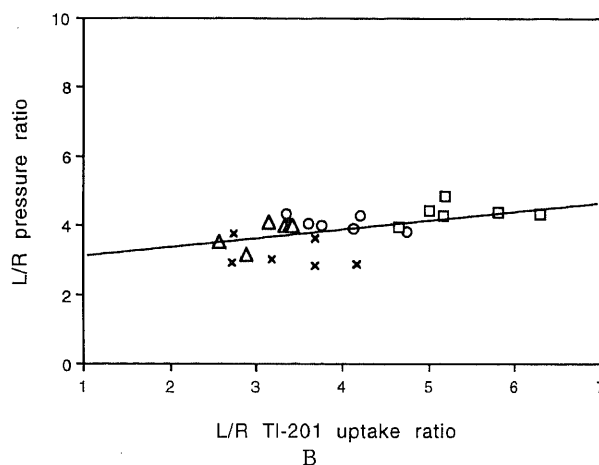
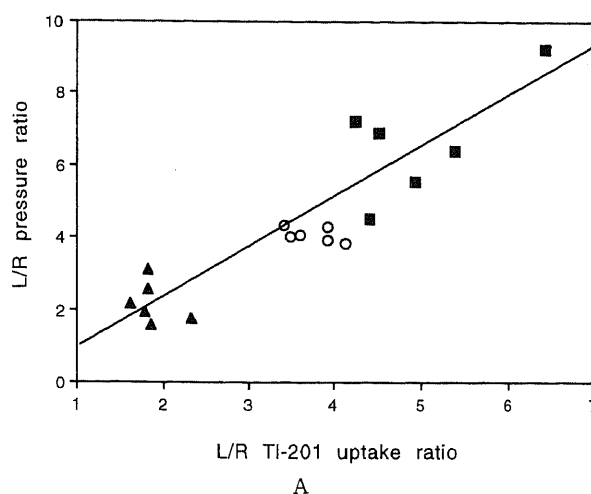


Fig. 1. Scatterplots with regression line showing between left to right ventricular (L/R) thallium-201 uptake ratio and L/R pressure ratio. (A) Twelve pressure overload models and 6 normal rats. Linear regression analysis gives $r=0.874$ ($p<0.0001$), with $Y=-0.29+1.27X$. (B) Eighteen volume overload models and 6 control rats. Linear regression analysis gives $r=0.550$ ($p<0.0001$), with $Y=2.68+0.30X$. ○, control; ▲, monocrotaline; △, pulmonary regurgitation; ×, aorticaval fistula; ■, aortic stenosis; □, aortic regurgitation.

Table 2. Effects of chronic overload on relative ventricular mass, pressure ratio, ²⁰¹Tl uptake ratio and tissue ²⁰¹Tl/g ratio

Rat group	Number of rats used	L/R mass ratio	L/R pressure ratio	L/R ²⁰¹ Tl uptake ratio	L/R tissue ²⁰¹ Tl/g ratio
Normal	6	3.74±0.29	4.07±0.20	3.96±0.50	1.05±0.06
Mon	6	1.71±0.17*	2.22±0.53*	1.78±0.09*	1.03±0.11
AS	6	4.70±0.60*	6.63±1.61*	4.99±0.83*	1.05±0.13
PR	6	3.06±0.40*	3.65±0.45	3.13±0.35*	1.02±0.10
ACF	6	3.25±0.37*	3.18±0.41*	3.36±0.58*	1.03±0.12
AR	6	5.00±0.46*	4.37±0.29*	5.36±0.60*	1.17±0.16

Values are $\bar{x} \pm SD$; L/R, left to right ventricular; ²⁰¹Tl, thallium-201; Mon, monocrotaline overloaded rats; AS, rats with aortic stenosis; PR, rats with pulmonary regurgitation; ACF, rats with aorticaval fistula; AR, rats with aortic regurgitation. * $p<0.01$. Significant differences from normal rats. Statistical analysis was performed using one way ANOVA followed by Bonferroni/Dunn's multiple comparison in L/R tissue ²⁰¹Tl/g ratio. Comparisons by Kruskal-Wallis test followed by Hollander-Wolfe's distribution free multiple comparison were performed in L/R mass ratio, L/R pressure ratio and L/R ²⁰¹Tl uptake ratio.

た、左右心室における単位重量当たりの ^{201}Tl 摂取比 (左心室量 1g 当たりの計数率/右心室量 1g 当たりの計数率) は右室負荷モデル群で低下傾向を、左室負荷モデル群では増加傾向を示したが、統計学的には有意差は認められなかった。

V. 左右心筋 ^{201}Tl 摂取比と心室圧比および心筋重量比との相関

1. 慢性心負荷モデル全体において ^{201}Tl 摂取比と左右心室圧比は良好に相関した ($y=0.78+0.86x$, $r=0.724$, $p<0.0001$) が、負荷の種類により異なった相関を示した。すなわち、コントロール群を加えた圧負荷モデル群では ^{201}Tl 摂取比と心室圧比とは良好な直線関係 (図 1A, $y=-0.29+1.27x$, $r=0.874$, $p<0.0001$) を示したが、容量負荷群での ^{201}Tl 摂取比と心室圧比との相関は圧負荷群に比べ不良であった (図 1B, $y=2.68+0.28x$, $r=0.550$, $p<0.0001$)。

2. ^{201}Tl 摂取比と心筋重量比との関係を図 2 に示す。両者は負荷の種類によらず極めて強い正の相関を示した ($y=0.23+0.88x$, $r=0.982$, $p<0.0001$)。

考 察

心臓に急激な圧負荷や容量負荷が生じた場合には心筋の酸素消費量が増大し心筋血流も増加する。これらのストレスが慢性に持続する場合、心臓には代償性肥大や拡張が生じる。結果として心臓全体の重量が増加するが、この際の左室重量の変化と右室重量の変化は病態によりそれぞれ異なることが予想される。正常心における左右心室重量比が報告どおりほぼ一定であるとすれば (3.0~3.8)¹⁵⁻¹⁷, 心疾患ではこの値が病態に対応した変化を来すことが考えられる。また、手術や治療により負荷が軽減されれば、増加した心筋重量が減少し、心室重量比が再び正常値に近づくことも予測できる¹⁸。

本研究では、薬物投与や手術により 5 種類の慢性心負荷ラットを作成した。各モデルにおいて負荷心室の重量は有意に増加し血圧値も有意に変化した (表 1)。また、左右 ^{201}Tl 摂取比と心

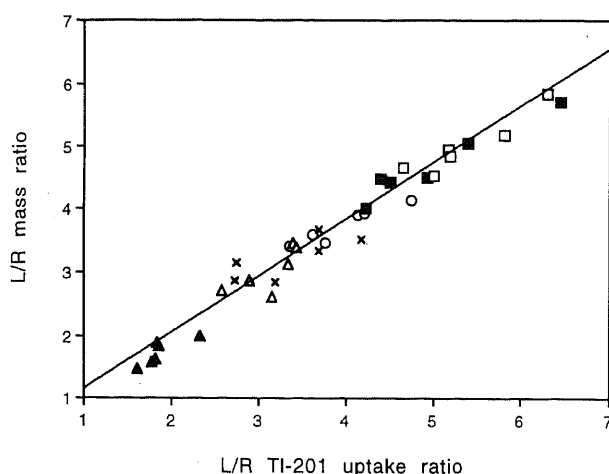


Fig. 2. Linear regression plots comparing left to right ventricular (L/R) thallium-201 uptake ratio and L/R mass ratio in 30 experimental rats and 6 normal rats. The regression equation is $Y=0.23+0.88X$ ($r=0.982$, $p<0.0001$), where Y and X are L/R mass ratio and L/R thallium-201 uptake ratio, respectively. ○, control; ▲, monocrotaline; △, pulmonary regurgitation; ×, aortocaval fistula; ■, aortic stenosis; □, aortic regurgitation.

筋重量比は各負荷群でコントロール群と有意差を認めた (表 2)。これら全てのモデルを通じて ^{201}Tl 摂取比と心筋重量比とが良好な相関 ($r=0.982$) したことは極めて興味深い結果といえる (図 2)。Rabinovitch ら⁹が肺高血圧ラットを用いた実験で ^{201}Tl 摂取比と心筋重量比とが良好に相関したと報告したが、同時に両室負荷疾患においては ^{201}Tl 摂取比は正常値を取る可能性を、すなわち ^{201}Tl 摂取比のみで心疾患の重症度の評価を行なうことは困難である可能性を指摘した。今回の検討では全てのモデル群で両室心筋重量の増加を認めたが、一側心筋重量の増加が有意であり結果的には ^{201}Tl 摂取比はコントロール群と有意差を認めた (表 1)。今回のモデル群では大動脈弁閉鎖不全群と大動脈弁閉鎖不全群以外に純粋な一側心室負荷モデルとなっており、この条件下で他側の心筋重量が、有意差がないにしろ増加したことは興味深い。考えられる説明として、1つには心負荷により体重の増加率が低下し結果的に心室重量/体重が増加した可能性が考えられる。また、一側の心負荷により招来された内因性のカテコールアミンなどのホルモン変化の影響や心筋の酸素消費量の増加に伴う心筋血流の増加の影響が他側に及んだ可能性も否定できない^{19,20}。

心室中隔欠損症、大動脈弁閉鎖不全症や動脈管閉存症など先天性心疾患においては肺高血圧を伴うことで左室容量負荷に右室圧負荷を合併することも少なくない。現在 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィはこれら右室負荷を伴う先天性心疾患に臨床応用されている⁹⁻¹¹。右室圧の推定といった観点からのみ見た場合、 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィには既に我々が報告したようにいくつかの問題点が見いだされる⁷。すなわち、肺高血圧を伴う心疾患で ^{201}Tl 摂取比と心室圧比の相関を見た場合、SPECT を用いるよりも Planar 法を用いた方が相関が良いことと、SPECT を用いた場合に疾患群により相関直線が異なる可能性のあることである。しかしこれらの点に関しては本研究の図 1 および 2 で説明可能と思われる。つまり、 ^{201}Tl SPECT 心筋シンチグラフィから得られる ^{201}Tl 摂取比は実際には心筋重量比と相関しており、心筋重量比の変化をもたらす 1 次的原因である圧負荷を反映した心室圧比とは間接的に良好な相関を示すが、もう 1 つの心筋重量比の変化をもたらす要因である容量負荷が同時に存在した場合には心室圧比との相関性は低下するということがある。また、Planar 法では心室中隔が最も明瞭に描出される 1 方向から ^{201}Tl 摂取を計測するためカウントの総数よりも密度をより反映すると考えられる。つまり、心房中隔欠損症の際の右室拡大はカウントの総数を増加させるが密度は僅かにしか増加しないため Planar 法では SPECT に比較して ^{201}Tl 摂取を過小評価すると考えられる。今回の結果は純粋な圧負荷疾患であれば ^{201}Tl 摂取比は心室圧比と良好に相関する可能性があり、また今回は検討していないが純粋な容量負荷疾患であれば左右心室容量比と相関することが推測される。心房中隔欠損症において右室の ^{201}Tl 摂取が術後数カ月の間はほとんど変化がみられず、術後数年でようやく低下するとの報告²¹は ^{201}Tl 摂取比が肺体血流比 (pulmonary to systemic blood flow ratio, Q_p/Q_s) でなく心室容量比を反映して変化する可能性を示唆する。

現在のところ右室心筋重量を正確に推定することは、左室の場合と異なり非常に困難である。左室が心収縮の全サイクルを通じて幾何学的に単純な楕円体に類似し、容量や壁の厚さが測定しやすいのに対し右室は複雑な形態をしているため、単純に幾何学的数式で容量を近似できないことや内腔が肉柱に富み

また、自由壁が薄いことなどが心筋重量を正確に推定することの妨げとなっている。実際に右室心筋重量の推定に関する報告は極めて少ない。心電図や心血管造影での推定は極めて困難であるとされ、3次元心エコー図²⁰、心エコー図と血管造影の組み合わせ²¹、磁気共鳴断層像 (magnetic resonance image, MRI)^{17,20-27}および高速コンピュータ断層像¹⁶を用いた研究では、推定値と実測値との相関は良好とされるが、心疾患を有する小児での報告は未だない。本研究の結果より ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィを用いることで、少なくとも軽度ないしは中等度の肺高血圧を伴う心疾患の心筋重量比の推定が可能であると思われる。また、現在では多くの画像検査により左心室の正確な心筋重量の推定が可能になってきているため²⁸⁻³²、それらと ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィの結果とを組み合わせることで、非侵襲的に両室心筋重量を推定することが可能であると考えられる。

また本研究では、圧負荷モデル群とコントロール群において ²⁰¹Tl 摂取比は左右心室圧比と良好に相関した ($r=0.874$)。この結果より右室圧負荷疾患以外に、大動脈弁狭窄症やその弁置換後の再狭窄の左室圧の推定に ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィが有用である可能性が示唆された。

現在のところ正常右室圧を有する被験者においては ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィにて右室壁の描出は困難であり、このことが左室負荷疾患への応用拡大の妨げとなっている。今でも右室壁が明瞭に描出されること自体が右室負荷の所見とされているが¹¹⁻⁵、Planar 法から高分解能 SPECT 装置への移行やファンビームコリメーターの利用等により正常圧右室壁の描出は、未だ困難ではあるにしろ若干の右室負荷があれば体重 4kg 程度の乳児でもかなり鮮明に右室壁を描出できるようになってきている^{7,8,33}。今後の画像解析装置の改良や、²⁰¹Tl に替わる核種の使用で正常右室圧を有した被験者においても右室壁の描出がより明瞭となる可能性は充分考えられる。その際には本研究を踏まえた臨床応用の拡大が望ましいと考える。

結 論

慢性心負荷時の心筋 ²⁰¹Tl 摂取比の臨床的意義を明らかにするため、ラットを用いて右室圧負荷、右室容量負荷、左室圧負荷、左室容量負荷および両室容量負荷モデルを作成し、コントロール群とともに血行動態諸値、心筋重量比および心筋 ²⁰¹Tl 摂取比を測定し以下の結果を得た。

1. ²⁰¹Tl 摂取比と左右心室圧比は圧負荷モデル群では良好な相関を示した ($y=-0.29+1.27x$, $r=0.874$, $p<0.0001$) が容量負荷モデル群での相関は不良であった ($r=0.550$)。

2. 心負荷の種類によらず ²⁰¹Tl 摂取比と左右心筋重量比とは強い正の相関を示した ($y=0.23+0.88x$, $r=0.982$, $p<0.0001$)。

以上の結果は、少なくとも右室負荷のある慢性心疾患に対象を限れば ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィを用いて左右心室心筋重量比の推定が可能で、他の非侵襲的画像検査を用いた左室心筋重量値を組み合わせれば右室心筋重量を推定しうる可能性を示した。また圧負荷疾患における左右心室圧比の正確な推定が ²⁰¹Tl 心筋シンチグラフィを用いて行ない得る可能性も示唆された。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜りました恩師谷口 昂教授に深謝いたします。直接御指導を戴きました大野高史前助手ならびに貴

重な御助言を戴きました金沢大学医学部核医学講座中嶋憲一講師に深謝いたします。また、実験に御協力頂いた中村真人先生に感謝いたします。

本研究は平成6年度科学研究費奨励研究(A)(課題番号 06857047)の援助を受けた。

本論文の要旨の一部は第58回日本循環器学会総会(1994,東京)において発表した。

文 献

- 1) Cohen, H. A., Baird, M. G., Rouleau, J. R., Fuhrmann, C. F., Bailey, I. K., Summer, W. R., Strauss, H. W. & Pitt, B.: Thallium 201 myocardial imaging in patients with pulmonary hypertension. *Circulation*, **54**, 790-795 (1976).
- 2) Kondo, M., Kubo, A., Yamazaki, H., Ohsuzu, F., Handa, S., Tsugu, T., Masaki, H., Kinoshita, F. & Hashimoto, S.: Thallium-201 myocardial imaging for evaluation of right-ventricular overloading. *J. Nucl. Med.*, **19**, 1197-1203 (1978).
- 3) Khaja, F., Alam, M., Goldstein, S., Anbe, D. T. & Marks, D. S.: Diagnostic value of visualization of the right ventricle using thallium-201 myocardial imaging. *Circulation*, **59**, 182-188 (1979).
- 4) Ohsuzu, F., Handa, S., Kondo, M., Yamazaki, H., Tsugu, T., Kubo, A., Takagi, Y. & Nakamura, Y.: Thallium-201 myocardial imaging to evaluate right ventricular overloading. *Circulation*, **61**, 620-625 (1980).
- 5) Rabinovitch, M., Fischer, K. C. & Treves, S.: Quantitative thallium-201 myocardial imaging in assessing right ventricular pressure in patients with congenital heart defects. *Br. Heart. J.*, **45**, 198-205 (1981).
- 6) Nakajima, K., Fotouhi, F., Taki, J., Ohno, T., Taniguchi, M., Bunko, H. & Hisada, K.: Estimation of right ventricular pressure by ²⁰¹Tl scintigraphy in paediatric cardiac disease. *Nucl. Med. Commun.*, **11**, 677-684 (1990).
- 7) Nakajima, K., Taki, J., Ohno, T., Taniguchi, M., Taniguchi, M., Bunko, H. & Hisada, K.: Assessment of right ventricular overload by a thallium-201 SPECT study in children with congenital heart disease. *J. Nucl. Med.*, **32**, 2215-2220 (1991).
- 8) 石井 巖, 中嶋憲一, 滝 淳一, 谷口 充, 分校久志, 利波紀久, 久田欣一, 大野高史: 小児心筋血流 SPECT による先天性心疾患の評価: 各疾患における右室圧/左室圧比の推定の精度. *核医学*, **30**, 41-49 (1993).
- 9) Rabinovitch, M., Fisher, K., Gamble, W., Reid, L. & Treves, S.: Thallium-201: quantitation of right ventricular hypertrophy in chronically hypoxic rats. *Radiology*, **130**, 223-225 (1979).
- 10) Wackers, F. J., Klay, J. W., Laks, H., Schnitzer, J., Zaret, B. L. & Geha, A. S.: Pathophysiologic correlates of right ventricular thallium-201 uptake in a canine model. *Circulation*, **64**, 1256-1264 (1981).
- 11) Kajihara, H.: Electron microscopic observations of hypertrophied myocardium of rat produced by injection of monocrotaline. *Acta. Path. Jap.*, **20**, 183-206 (1970).

- 12) Flaim, S. F., Minter, W. J., Nellis, S. H. & Clark, D. P.: Chronic arteriovenous shunt: evaluation of a model for heart failure in rat. *Am. J. physiol.*, **236**, H698-H704 (1979).
- 13) Fulton, R. M., Hutchinson, E. C. & Jones, A. M.: Ventricular weight in cardiac hypertrophy. *Br. Heart J.*, **14**, 413-420 (1952).
- 14) Gad, S. C. & Weil, C. S.: Statistics for toxicologists. In A. W. Hayes (ed.), *Principles and Methods of Toxicology*, 1st ed., p273-291, Raven Press, New York, 1982.
- 15) Kinare, G. S. & Kulkarni, L. H.: A note on the normal measurements of the heart. *Indian Heart J.*, **38**, 215-218 (1986).
- 16) Hajduczuk, Z. D., Weiss, R. M., Stanford, W. & Marcus, M. L.: Determination of right ventricular mass in humans and dogs with ultrafast cardiac computed tomography. *Circulation*, **82**, 202-212 (1990).
- 17) Doherty, N. E., Fujita, N., Caputo, G. R. & Higgins, C. B.: Measurement of right ventricular mass in normal and dilated cardiomyopathic ventricles using cine magnetic resonance imaging. *Am. J. Cardiol.*, **69**, 1223-1228 (1992).
- 18) Jarmakani, M. M., Graham, T. P., Canent, R. V. & Capp, M. P.: The effect of corrective surgery on left heart volume and mass in children with ventricular septal defect. *Am. J. Cardiol.*, **27**, 254-258 (1971).
- 19) Larson, D. F., Womble, J. R., Copeland, J. G. & Russell, D. H.: Concurrent left and right ventricular hypertrophy in dog models of right ventricular overload. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **84**, 543-547 (1982).
- 20) Genovese, A., Chiariello, M., Latte, S., De Alfieri, W. & Condorelli, M.: Bilateral ventricular hypertrophy in rats exposed to acute or chronic hypobaric hypoxia. *Respiration*, **44**, 289-293 (1983).
- 21) Yamazaki, H., Tsugu, T., Handa, S., Takagi, Y., Ohsuzu, F., Kondo, M., Kubo, A., Inoue, T. & Nakamura, Y.: Postoperative thallium-201 myocardial images; evidence of regression of right ventricular hypertrophy in man. *Br. Heart J.*, **48**, 372-376 (1982).
- 22) Jiang, L., Prada, J. A. V., Handschumacher, M. D., Guererro, J. L., Vlahakes, G. J., King, M. E., Weyman, A. E. & Levine, R. A.: Three-dimensional echocardiography: in vivo validation for right ventricular free wall mass as an index of hypertrophy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **23**, 1715-1722 (1994).
- 23) Arcilla, R. A., Mathew, R., Sodt, P., Lester, L., Cahill, N. & Thilenius, O. G.: Right ventricular mass estimation by angioechocardiography. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.*, **2**, 125-136 (1976).
- 24) Mackey, E. S., Sandler, M. P., Campbell, R. M., Graham, T. P., Atkinson, J. B., Price, R. & Moreau, G. A.: Right ventricular myocardial mass quantification with magnetic resonance imaging. *Am. J. Cardiol.*, **65**, 529-532 (1990).
- 25) McDonald, K. M., Parrish, M. T., Wennberg, P., Stillman, A. E., Francis, G. S., Cohn, J. N. & Hunter, D.: Rapid, accurate and simultaneous noninvasive assessment of right and left ventricular mass with nuclear magnetic resonance imaging using the snapshot gradient method. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **19**, 1601-1607 (1992).
- 26) Pattynama, P. M. T., Willems, L. N. A., Smit, A. H., Wall, E. E. & Roos, A.: Early diagnosis of cor pulmonale with MR imaging of the right ventricle. *Radiology*, **182**, 375-379 (1992).
- 27) Katz, J., Whang, J., Boxt, L. M. & Barst, R. J.: Estimation of right ventricular mass in normal subjects and in patients with primary pulmonary hypertension by nuclear magnetic resonance imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **21**, 1475-1481 (1993).
- 28) Reichel, N., Helak, J., Plappert, T., Sutton, M. J. & Weber, K. T.: Anatomic validation of left ventricular mass estimates from clinical two-dimensional echocardiography: initial results. *Circulation*, **67**, 348-352 (1983).
- 29) Byrd, B. F., Wahr, D., Wang, Y. S., Bouchard, A. & Schiller, N. B.: Left ventricular mass and volume/mass ratio determined by two-dimensional echocardiography in normal adults. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **6**, 1021-1025 (1985).
- 30) Wolfe, C. L., Corbett, J. R., Lewis, S. E., Buja, L. M. & Willerson, J. T.: Determination of left ventricular mass by single-photon emission computed tomography with thallium-201. *Am. J. Cardiol.*, **53**, 1365-1368 (1984).
- 31) Florentine, M. S., Grosskreutz, C. L., Cahng, W., Hartnett, J. A., Dunn, V. D., Ehrhardt, J. C., Fleagle, S. R., Collins, S. M., Marcus, M. L. & Skorton, D. J.: Measurement of left ventricular mass in vivo using gated nuclear magnetic resonance imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **8**, 107-112 (1986).
- 32) Keller, A. M., Peshock, R. M., Malloy, C. R., Buja, L. M., Nunnally, R., Parkey, R. W. & Willerson, J. T.: In vivo measurement of myocardial mass using nuclear magnetic resonance imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **8**, 113-117 (1986).
- 33) Nakajima, K., Taki, J., Matsudaira, M., Ichihara, T., Ohno, T. & Hisada, K.: High-resolution cardiac SPECT study using fanbeam collimators in infants. *Nucl. Med. Commun.*, **13**, 604-608 (1992).

Thallium-201 Uptake Ratio Correlated with Myocardial Mass Ratio in Chronically Hypertrophied Rat Hearts Induced by Preferential Pressure or Volume Overload Masashi Taniguchi, Department of Pediatrics, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med Soc., 104, 549—555 (1995)

Key words myocardial mass ratio, ^{201}Tl , monocrotaline, chronic volume overload, chronic pressure overload

Abstract

This study was designed to clarify the usefulness of thallium-201 (^{201}Tl) uptake ratio for estimating myocardial ventricular mass ratio in hypertrophied rat heart induced by preferential chronic pressure or volume overload. Hemodynamic measurements, left to right myocardial ventricular mass ratio and myocardial ^{201}Tl uptake ratio were measured in 6 normal and the following 30 experimental rats (each group, n=6). Right ventricular (RV) pressure overload (PO) was induced by administration of monocrotaline. RV volume overload (VO) was induced by suturing a pulmonary valve to the pulmonary artery. Biventricular (BV) VO was induced by creation of an aortocaval fistula. Left ventricular (LV) PO was induced by constriction of the ascending aorta and LVVO was induced by destruction of the aortic valves. RV mass to body weight (BW) was significantly increased in RPVO, RVVO and BVVO models compared with the control. LV mass to BW was significantly increased in LVPO, LVVO models. RV peak systolic pressure (PSP) was significantly increased in RVPO, BVVO and LVVO models, and LVPSP was significantly increased in LVPO, BVVO and LVVO models. LV/RV mass ratio was significantly decreased in RVPO, RVVO and BVVO models, and was significantly increased in LVPO and LVVO models. LV/RV myocardial ^{201}Tl uptake ratio was significantly decreased in RVPO and RVVO models, and was significantly increased in LVPO and LVVO models. Linear regression analysis showed an excellent correlation between LV/RV myocardial ^{201}Tl uptake ratio and LV/RV mass ratio ($y = 0.29 + 1.27x$, $r = 0.982$, $p < 0.0001$). Although the presence of significant correlation ($r = 0.874$) between LV/RV pressure ratio and LV/RV myocardial ^{201}Tl uptake ratio was confirmed in PO models, rather poor correlation was observed in VO models. Our results suggest that LV/RV myocardial mass ratio as well as LV/RV pressure ratio can be evaluated by LV/RV myocardial ^{201}Tl uptake ratio in chronic overload models. Thus, in patients with pulmonary hypertension ^{201}Tl imaging may be a useful and non-invasive technique for validating RV mass in combination with other non-invasive techniques for estimation of LV mass.