

《研究速報》

大視野ガンマカメラを用いた N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine による脳血流 SPECT の簡便な定量化法

米倉 義晴* 岩崎 康** 藤田 透** 笹山 哲**
的場 直樹** 定藤 規弘** 玉木 長良** 小西 淳二**

要旨 脳血流 SPECT 製剤として広く利用されている N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine (IMP) を用いた簡便な脳血流の定量化法を考案した。IMP の脳における挙動をマイクロスフェアと仮定し、大視野のガンマカメラを用いて、肺および脳における経時的な変化から全身に送り出された IMP の脳への取り込み率 (FU) を算出した。FU は、体表面積の逆数と強い正の相関を示し、FU が心拍出量に依存した値であることを示唆した。この値をもとに、投与 20 分後より撮像した SPECT 画像から算出した局所脳血流量の指標は、PET を用いて測定した局所脳血流量よりもやや高値を示す傾向を認めた。本法は、大視野のガンマカメラを持つ施設であればどこでも施行できる利点があるが、体格の大きな例や心肺疾患例における測定には問題があり、その測定の精度と限界についてはさらに今後の検討が必要である。

I. はじめに

脳血流 SPECT 製剤として臨床に幅広く利用されている N-isopropyl-p-[¹²³I]-iodoamphetamine (IMP) は、一回循環での脳への高い extraction と脳における比較的長い retention を特徴とする。その性質を利用して、脳血流量の定量的な評価を目的としたいくつかの方法が提唱されているが、これらの方針はいずれも動脈血採血を必要としたり、その信頼性に問題があるなどの点で幅広く臨床に普及するにはいたっていない^{1,2)}。

IMP の動態に関する従来の検討で、脳における挙動は投与後早期にはほぼマイクロスフェアのモデルを適用できるが、時間の経過によって血液中への逆拡散や組織との結合を考慮する必要があること³⁾、動脈血からの入力は肺からの洗い出し

によって大きく影響され個人差も大きいこと⁴⁾が明らかにされている。そこで、IMP のこれらの特徴を利用して、臨床に幅広く利用できる脳血流 SPECT の簡便な定量法の試みとして、角型の大視野ガンマカメラを用いた方法を考案した。

II. 方 法

1. 原 理

本法は、IMP の挙動に関する次のような基本的な仮定に基づいている。i) 投与直後の IMP の脳における挙動をマイクロスフェアと考える。ii) 投与後初期の段階では、全身の静脈系からの再循環を無視できる。iii) 大視野のガンマカメラを用いることによって、脳および肺の全体を同時に視野にいれてその経時的变化を追跡できる。

Figure 1 に、その基本となるモデルを示す。静脈内に投与された IMP はまず肺に到達し、その後全身に送り込まれる。ある時刻 t における全肺野のカウントを L(t)、脳全体のカウントを B(t) とすると、投与後早期には再循環による影響はきわめて少ないと考えられるので、全肺野のピークカウントを投与量 Q と考え、ある時間を経過した

* 京都大学医学部脳病態生理学講座

** 同 核医学講座

受付：2年8月24日

最終稿受付：2年10月8日

別刷請求先：京都市左京区聖護院川原町54（番606）

京都大学医学部脳病態生理学講座

米倉 義晴

時点で減少したカウント $Q - L(t)$ を、その時間までに全身に送り込まれたトレーサ量と考えることができる。IMPをマイクロスフェアと仮定し、その時点における全脳でのカウント $B(t)$ を測定し、これを全身に送り込まれたトレーサ量で除して、IMPの入力に対する脳全体への摂取率を示す fractional uptake (FU) が求められる。

$$FU = \frac{B(t)}{Q - L(t)} \quad (1)$$

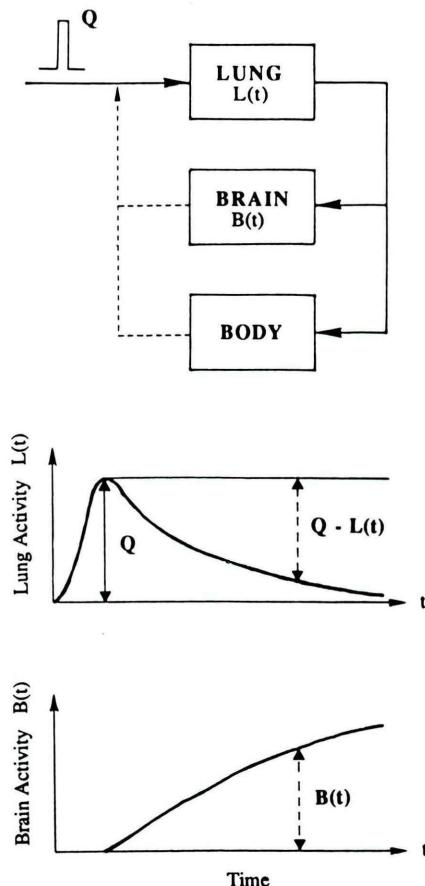


Fig. 1 Schematic model for calculation of fractional uptake of IMP in the brain. Based on the assumption of negligible amount of activity in the recirculation and microsphere-like behavior of IMP, fractional uptake (FU) of IMP in the brain can be calculated as $FU = B(t)/\{Q - L(t)\}$. $L(t)$: total lung activity. $B(t)$: total brain activity.

実際の測定では脳のカウントが肺のカウントに比して小さく、肺の放射能の高エネルギーガンマ線や散乱線による影響を受けるので、その補正が必要である。今回の検討では、脳の関心領域のすぐ外側に矩形の関心領域を設定し、この領域における画素あたりの平均値をバックグラウンドとして脳のカウントから差し引いた。

ここで得られた FU は、肺から心拍出量 (CO) によって全身に送り出された IMP が脳血流量に応じて脳に取り込まれたものと考えることができるので、次式によって全脳における血流量 (CBF) が算出できる。

$$CBF = FU \times CO \quad (2)$$

また、CBF を SPECT 画像における各画素の値に分配することによって、SPECT 値 (q_i) を局所脳血流量の指標 (rCBF) に変換することができる。この際に、回転型ガンマカメラで得られる連続スライスの SPECT 像を用いるので、各画素の大きさ ($V \text{ ml}$) で補正する必要がある。脳組織の密度を 1.04 g/ml として、最終的な結果は以下の式により脳組織 100 g 重量あたりの血流量として算出される。

$$rCBF = \frac{CBF \cdot q_i \cdot 100}{\sum_i q_i \cdot V \cdot 1.04} \quad (3)$$

2. 測 定

各種脳疾患患者 12 例について、IMP による SPECT の撮像に際して、投与直後のダイナミクスキャンを行った。被検者を安静仰臥位にし、低エネルギー用高分解能コリメータを装着した角型の大視野ガンマカメラ（日立メディコ社製 GAMMA VIEW-150E）を用いて、前面より頭部と胸部を同時に視野に含むように位置決めを行い、IMP (185~222 MBq) (5~6 mCi) を $10\sim15 \text{ ml}$ の生理食塩水にてボーラス投与した。投与直後より 5 秒毎のダイナミクスキャンを 2 分間行った後、約 20 分後より同一のガンマカメラを用いて、SPECT データを、一方向 30 秒で 64 方向、2 倍拡大の 64×64 マトリックス (画素サイズ $4 \times 4 \text{ mm}$) にて収集した。このうち 1 例については、投与直

後のダイナミックスキャンを 10 分間収集した。SPECT 画像の再構成は、Butterworth フィルタ (cut-off 周波数 0.2 cycles/pixel) による前処理の後、Ramp フィルタを用いて行った。

このうち 6 例については、IMP 検査の直前に C^{15}O_2 吸入 steady state 法を用いて、ポジトロン断層法 (PET) による局所脳血流量測定を行った⁵⁾。

3. データの解析

投与直後の連続画像より最後の 30 秒間の画像を加算し、脳および胸部全体を含む 2 つの矩形の関心領域を設定した。また、脳のカウントは、その外側に設定した関心領域より求めたバックグラウンドの値を差し引いたものを用いた。それぞれの関心領域より得られた 2 分間の時間放射能曲線 (脳 : $B(t)$, 胸部 : $L(t)$) をもとにして解析を行った。

心拍出量の推定値として、まず身長と体重から体表面積を算出し、これをもとにして標準的な心係数を $3.5 \text{ L}/\text{m}^2$ と仮定して心拍出量 (CO) を推定した⁶⁾。また、一部の症例では、超音波断層装置を用いて心エコー法により心拍出量を実測した⁷⁾。

本法により算出した局所脳血流量の指標 ($r\text{CBF}$) を、PET による測定値と比較するために、同じ日に両検査を施行した 6 例について検討した。それぞれの画像で、基底核を通る大脳半球と小脳を通る断面を選択し、それぞれ左右各半球の平均値を求めて両者の比較を行った。

III. 結 果

FU 値の各症例における経時的な変化は、肺における最大カウントを示した時期より約 30 秒間は変動したが、その後は安定した値を示した。Fig. 2 は、10 分間のダイナミックスキャンを行った例の経時的变化を示すが、肺の最大カウント時より 30 秒以後の FU 値は変動係数が 6.3% と比較的安定している。そこで、以後の解析は 60 秒後の FU 値を用いて検討した。

Table 1 に得られた結果のまとめを示す。FU 値は体表面積の逆数と強い正の相関を示し ($r = 0.832$)、FU が心拍出量に依存した値であること

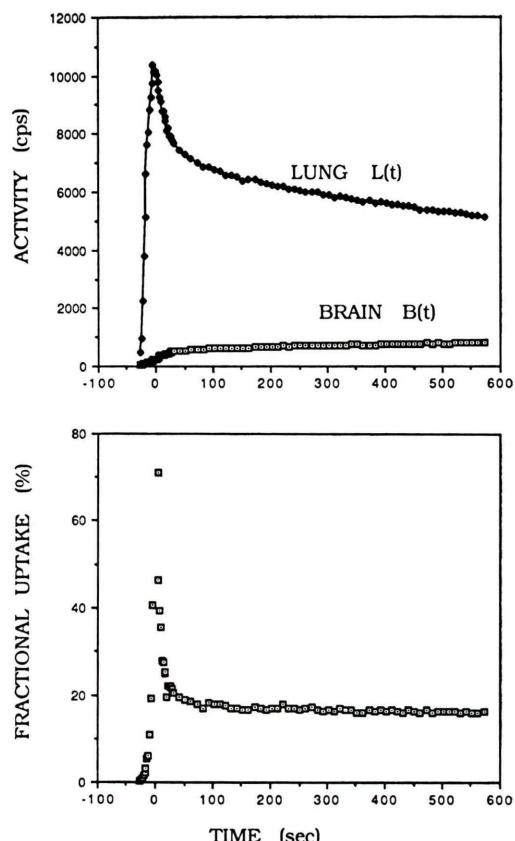


Fig. 2 Temporal changes in lung activity ($L(t)$), brain activity ($B(t)$) and calculated fractional uptake (FU) obtained from dynamic scan data. Note the fairly stable values of FU after the initial large variation within 30 sec.

を示唆した。一方、本法により算出した局所脳血流量の指標を、PET による測定値と比較した結果でも有意な正の相関が認められた。

Figure 3 に、本法によって求めた局所脳血流量像の一例を PET による値と比較して示す。本法による値は、PET による測定値よりも高値を示す傾向が認められた。

IV. 考 察

IMP による脳血流量 SPECT の簡便な定量化法について、方法の概要とその妥当性に関する基礎的なデータを示した。IMP の脳における挙動

Table 1 Comparison of calculated parameters by fractional uptake method with physiological parameters

| x | y | n | r | p value | Regression equation |
|----------------------|--------------------------------------|----|-------|---------|----------------------|
| 1/body surface area | fractional uptake | 11 | 0.832 | <0.001 | $y = -0.41 + 0.86x$ |
| rCBF measured by PET | rCBF index by IMP with standard CI* | 24 | 0.538 | <0.01 | $y = 4.87 + 1.46x$ |
| rCBF measured by PET | rCBF index by IMP with measured CO** | 20 | 0.547 | <0.02 | $y = -20.52 + 1.99x$ |

*Cardiac output (CO) was estimated by body surface area and standard cardiac index (CI).

**CO was measured by echocardiography.

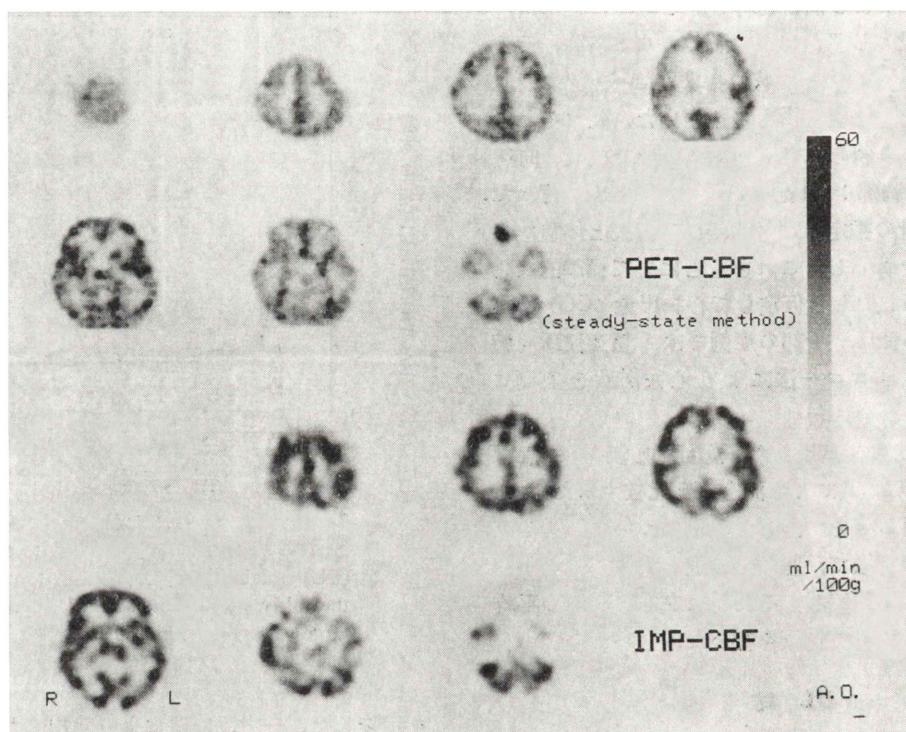


Fig. 3 Comparison of fractional uptake method and PET measurement of regional cerebral blood flow in the same subject.

は、投与後早期には基本的にはマイクロスフェアとして考えられるが、その脳への入力については肺からの洗い出しに個人差がきわめて大きいことを考慮すべきだと思われる⁴⁾。今回提案した定量化法は、大視野のガンマカメラを持つ施設であればどこでも施行できる利点があり、簡便に採血を必要とせずに得られる点からも期待できる。しかし、以下に述べるようにいくつかの問題点もあり、

本法の臨床的有用性とその限界については注意深い検討が必要である。

本法は、IMP の投与直後における動態解析による FU の算出と、これを用いて SPECT 像から rCBF の指標を求める二段階に分かれる。FU 値の算出に際して、体格の大きな症例でガンマカメラの視野内に脳と胸部が入りきらない例が存在し、その測定には限界がある。また、心肺疾患例

では肺からのクリアランスが低下し、脳におけるカウントが相対的に低くなることが考えられる。この場合には、脳における取り込みの測定精度が問題となり、特にバックグラウンドの決定が重要なと考えられる。これらの例における FU 値の測定精度には当然問題がある。一方、FU 値から rCBF の指標を求めるには、心拍出量の推定が重要なポイントとなる。今回の検討では、とりあえず体表面積からの推定値と心エコー法による測定値を用いて検討したが、前者は心疾患を有する症例では当然問題であり、心エコー法はその測定精度とともに測定できない例がしばしば存在するなどの限界がある。

PET による脳血流量の測定値と比較した結果では、本法により算出された脳血流量の指標はかなり高い値を示す傾向が認められた。この原因としては、まず脳のカウントに及ぼす肺野のカウントの影響が考えられる。また、IMP の投与時にボーラス性が悪いと肺のピークカウントを過小評価することになり、結果として FU 値が高くなる可能性もある。

本法は、IMP の脳への取り込みを定量化する簡便な方法として提唱するもので、局所脳血流量そのものを測定する方法ではないが、その有用性

と限界についてはさらに今後の検討が必要である。

文 献

- 1) Kuhl DE, Bario JR, Huang SC, et al: Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine (IMP) tomography. J Nucl Med 23: 196-203, 1982
- 2) Matsuda H, Higashi S, Tsuji S, et al: A new noninvasive quantitative assessment of cerebral blood flow using N-isopropyl-(Iodine 123)p-iodoamphetamine. Am J Physiol Imag 2: 49-55, 1987
- 3) Nishizawa S, Tanada S, Yonekura Y, et al: Regional dynamics of N-isopropyl-(¹²³I)p-iodoamphetamine in human brain. J Nucl Med 30: 150-156, 1989
- 4) Yonekura Y, Fujita T, Nishizawa S, et al: Temporal changes in accumulation of N-isopropyl-p-iodoamphetamine in human brain: relation to lung clearance. J Nucl Med 30: 1977-1981, 1989
- 5) Frackowiak RSJ, Lenzi GL, Jones T, et al: Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using ¹⁵O and positron emission tomography: theory, procedure, and normal values. J Comput Assist Tomogr 4: 727-736, 1980
- 6) 弘田雄三, 河合忠一: 心臓病学, 河合忠一編, 朝倉書店, 東京, pp. 131-153, 1986
- 7) Pombo JF, Troy BL, Russell RO: Left ventricular volume and ejection fraction by echocardiography. Circulation 43: 480-490, 1971

Summary

Simple Quantification of Brain Perfusion SPECT with IMP Using a Large Field Gamma Camera

Yoshiharu YONEKURA*, Yasushi IWASAKI**, Toru FUJITA**, Satoshi SASAYAMA**, Naoki MATOBA**, Norihiro SADATO**, Nagara TAMAKI** and Junji KONISHI**

Department of Brain Pathophysiology*, *Department of Nuclear Medicine, Kyoto University Faculty of Medicine, Kyoto, Japan*

We have developed a simple method to quantitate brain perfusion SPECT with N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine (IMP). After an intravenous bolus injection of IMP, serial dynamic images of the brain and the lung were obtained every 5 sec for 2 min, followed by a SPECT scan at 20 min. Based on the assumption of IMP as chemical microspheres, fractional uptake (FU) of IMP in the brain was calculated from the time-activity curves of the total brain and the total lungs.

FU showed a strong positive correlation with inverse of the body surface area which was calculated from the height and weight of the individual subject, suggesting that FU is influenced by cardiac output. Quantification of IMP brain

perfusion SPECT was attempted with FU and estimated cardiac output in each subject, providing an index of regional cerebral blood flow. Compared with PET measurement of regional cerebral blood flow, the present method tended to overestimate the flow values.

This method has a great advantage that it can be applied in many institutions having large field gamma cameras. However, the accuracy of the measurement may be limited in the tall subjects and in the cases with cardiopulmonary diseases, and further investigation is required to clarify the usefulness and limitation of this approach.

Key words: SPECT, cerebral blood flow, N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine, gamma camera, dynamic imaging