

## 《原 著》

# 脊髄小脳変性症における $^{99m}\text{Tc}$ -Ethyl Cysteinate Dimer (ECD) による脳血流 SPECT: PET による局所脳血流との比較

織内 昇\* 渡辺 直行\* 館野 円\* 富吉 勝美\*  
平野 恒夫\* 井上登美夫\* 遠藤 啓吾\* 五十嵐 均\*\*  
田中 真\*\*\* 平井 俊策\*\*\* 佐々木康人\*\*\*\*

**要旨** 脊髄小脳変性症 (SCD) 12 例を対象として,  $^{99m}\text{Tc}$ -ethyl cysteinate dimer (ECD) を用いた脳血流 SPECT および  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  ガスを用いたポジトロン CT (PET) による局所脳血流量 (rCBF) 測定を行い, 両者を比較検討した. 両画像は類似し, 11 例では肉眼的にも明らかな小脳における対称性の血流低下を示した. 残りの 1 例は, 小脳/後頭葉のカウンtr比をとることにより, X 線 CT では萎縮の明らかでない小脳の血流低下が示された. 体重あたりの投与量で補正した脳内 14 か所の関心領域内の ECD カウント (count/pixel/MBq/kg) により, 投与 15 分後の早期像に対して, 60 分後の後期像は, 5.1% の洗い出しを認めた. 洗い出しは一樣で, 再分布は認めなかった. ECD カウントと PET による rCBF は, 相対的な高血流域においても直線性の相関を示した. 回帰式は, ECD 早期像が  $y=0.901x+11.26$  ( $r=0.920$ ), ECD 後期像が  $y=0.984x+3.51$  ( $r=0.927$ ) で, 後期像の方が PET とよく相関した.

(核医学 29: 659-665, 1992)

## I. はじめに

$^{99m}\text{Tc}$ -ECD は, 1988 年に Walovitch ら<sup>1,2)</sup>により開発された脳血流イメージング製剤で, 血液脳関門を通過して脳実質に取り込まれた後, 脳内のエステラーゼによって水溶性の物質に分解されて, 脳実質内に長く保持される. 標識後の安定性に優れ, 軟部組織への分布が少なく, しかも  $^{99m}\text{Tc}$  の物理学的特性から, SPECT による鮮明な局所脳血流画像を得ることができる<sup>3)</sup>. 中枢神経変性疾

患の 1 つである脊髄小脳変性症 (以下 SCD) を対象として,  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD による脳血流 SPECT を施行し, ポジトロン CT (PET) による局所脳血流 (regional cerebral blood flow; rCBF) との比較検討を行った. すなわち, 血流量の異なる脳内 14 か所において,  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD 投与 15 分後の早期像および 60 分後の後期像におけるカウントが, それぞれ PET による rCBF とどのように相関するかを明らかにするとともに, この間の  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD の洗い出しと, 脳血流評価における早期像と後期像の相違について検討を加えた. また, 種々の程度に障害された小脳における血流を評価する上での,  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD の有用性を検討した.

## II. 対象および方法

### 1. 対象

SCD 12 例を対象とした (Table 1). 内訳は

\* 群馬大学医学部核医学科

\*\* 同 附属病院中央放射線部

\*\*\* 同 神経内科

\*\*\*\* 東京大学医学部放射線科

受付: 3 年 6 月 19 日

最終稿受付: 4 年 4 月 10 日

別刷請求先: 群馬県前橋市昭和町 3-39-22 (☎ 371)

群馬大学医学部核医学科

織内 昇

**Table 1** Diagnosis and clinical features of patients with spinocerebellar degeneration

Case No.	Age (yrs)	Sex	Diagnosis	Onset (yrs)	Duration (yrs)
1	57	M	OPCA	54	3
2	54	F	OPCA	50	4
3	32	M	Menzel type	23	9
4	50	F	Menzel type	45	5
5	67	M	LCCA	66	1
6	72	F	LCCA	67	5
7	59	F	LCCA	48	11
8	44	F	LCCA	36	8
9	47	M	Holmes type	38	9
10	52	M	Holmes type	44	8
11	47	F	Holmes type	44	3
12	49	M	Ramsay Hunt syndrome	33	16

OPCA; Olivopontocerebellar atrophy

LCCA; Late cerebellar cortical atrophy

olivopontocerebellar atrophy (OPCA) 2 例, Menzel 型 SCD 2 例, late cerebellar cortical atrophy (LCCA) 4 例, Holmes 型 SCD 3 例および Ramsay Hunt 症候群 1 例である。病歴, 神経学的徴候ならびに X 線 CT, MRI, 血管造影などの画像を参考にして, 平山<sup>4)</sup>の診断基準により病型分類を行った。

## 2. 方 法

<sup>99m</sup>Tc-ECD (第一ラジオアイソトープ研究所, 東京) を 370 ないし 1,110 MBq 静注し, 約 15 分後に早期像を, 60 分後に後期像をそれぞれ 7.2 分間の収集時間で撮像した。SPECT 撮像は, リング型 ECT 装置 (HEADTOME SET 031; 島津製作所, 京都) に高分解能コリメータを装着し, エネルギーウィンドウを 140 keV $\pm$ 20% として, OM ラインに平行な 35 mm 間隔の 3 スライスまたは 6 スライスのデータ収集を行った。少なくとも 1 スライスは小脳を含むようにし, 後述の PET となるべく一致するスライスを得ることを目標に位置決めを行った。SPECT, PET とも被検者は, 安静, 臥位で閉眼し, 不必要な負荷を避けた。画像再構成には, Butterworth および Ramachandran の合成フィルターを用いた。In plane における FWHM は, 14 mm である。小脳, 前頭葉, 側頭

葉, 頭頂葉および後頭葉の各皮質と, 尾状核および視床それぞれ左右両側の合計 14 か所に直径約 12.8 ないし 16.0 mm の円形の関心領域を設定し, 各関心領域の 1 ピクセルあたりの平均カウントを算出した。<sup>99m</sup>Tc-ECD の集積程度を, PET で得られた rCBF と対比検討するために, 関心領域内カウントを体重あたりの投与量で除した値 (count/pixel/MBq/kg) を用いた。

PET の装置は, PCT-H1 (日立メディコ, 東京) を用い, <sup>15</sup>O 標識 C<sup>15</sup>O<sub>2</sub> ガスを持続吸入して動脈採血を行う steady state 法<sup>5)</sup> で, OM ラインおよびそれより頭頂側 16 mm 間隔に, 合計 7 スライスの rCBF 画像を作成した。FWHM は, 8 mm である。PET による rCBF 画像も, 同様の 14 部位にほぼ同じ大きさの関心領域をとり, その平均値を算出した。

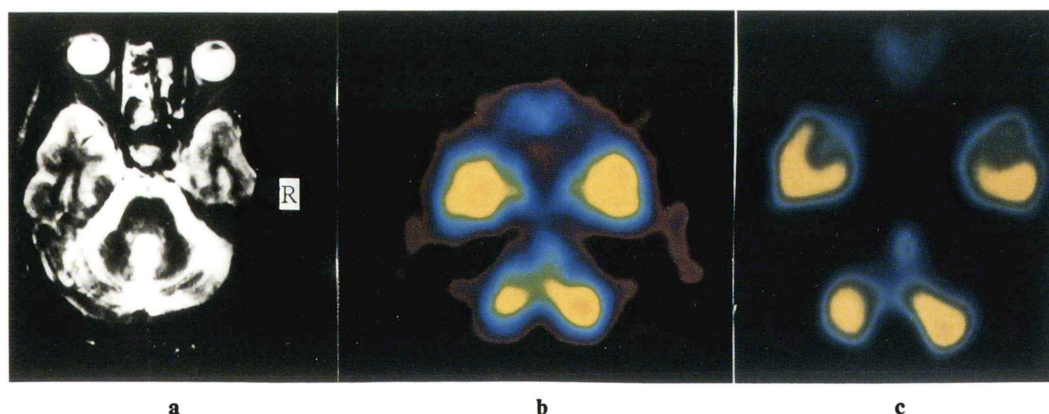
## III. 結 果

### 1. <sup>99m</sup>Tc-ECD による SPECT

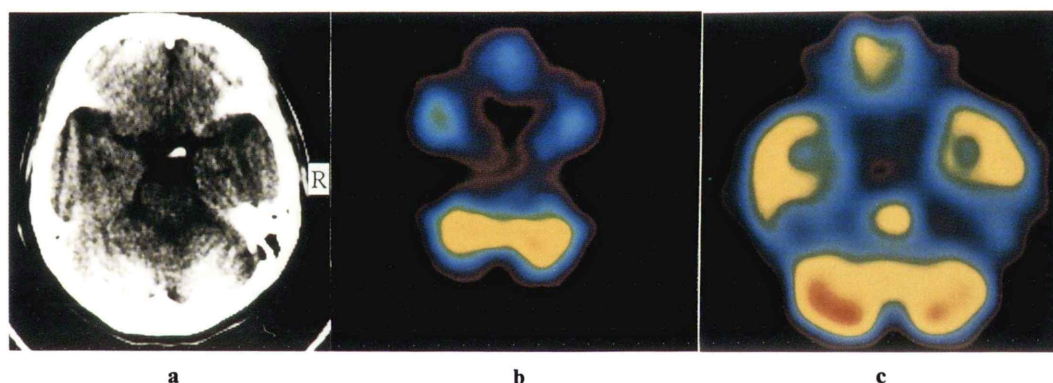
12 例のうち 11 例では, 早期像, 後期像とも小脳における <sup>99m</sup>Tc-ECD 分布の明らかな低下を肉眼的に認めた (Fig. 1)。残る 1 例では, 小脳における <sup>99m</sup>Tc-ECD 分布の低下は, 明らかとは言えなかった (Fig. 2)。この症例では, X 線 CT による小脳萎縮も, PET による小脳血流の低下も, 肉眼的には明らかではなかった。

SPECT の早期像に対する, 後期像の関心領域におけるカウント比は, 平均  $0.870 \pm 0.0199$  であった。早期像と後期像の時間差は, 約 45 分であるから, その間の <sup>99m</sup>Tc の物理学的崩壊を補正すると, カウント比は 0.949 と計算され, この間の洗い出しは, 5.1% であった。早期像と後期像を比較したところ, <sup>99m</sup>Tc-ECD の投与量が 10 MBq および 15 MBq と少なかった 2 例では, 後期像の画質の方がやや優れていたが, 他の 10 例はほとんど同等の画質で, 所見の経時的変化も認めなかった。

早期像における後頭葉の <sup>99m</sup>Tc-ECD カウント (count/pixel/MBq/kg) は, 左側が  $44.0 \pm 7.62$  (mean  $\pm$  s.d.), 右側が  $43.4 \pm 7.49$  であった。前頭葉, 側



**Fig. 1** Holmes type spinocerebellar degeneration (Case No. 10). A 52-year-old man with 8-year duration of ataxic gait and ataxic dysarthria. a) Spin-echo MR image (2500/90) shows marked atrophy of bilateral cerebellar hemisphere and vermis. b) rCBF image obtained by PET shows markedly decreased rCBF in bilateral cerebellum. c)  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD SPECT demonstrates decreased accumulation of radioactivity in bilateral cerebellar hemisphere.



**Fig. 2** Holmes type spinocerebellar degeneration (Case No. 11). A 47-year-old woman with 3-year history of slowly deteriorating ataxia and dysarthria. a) X-ray CT demonstrates no definite atrophy in the cerebellum or other areas. b) Visual inspection of PET rCBF image cannot reveal definite area of decreased rCBF in the cerebellum. Cerebellum/occipital cortex ratio of rCBF in the regions of interest is 0.97. c)  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD SPECT also shows no definite area of decreased radioactivity on visual inspection, though cerebellum/occipital cortex ratio of  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD count on early and delayed image is 0.926 and 0.888, respectively.



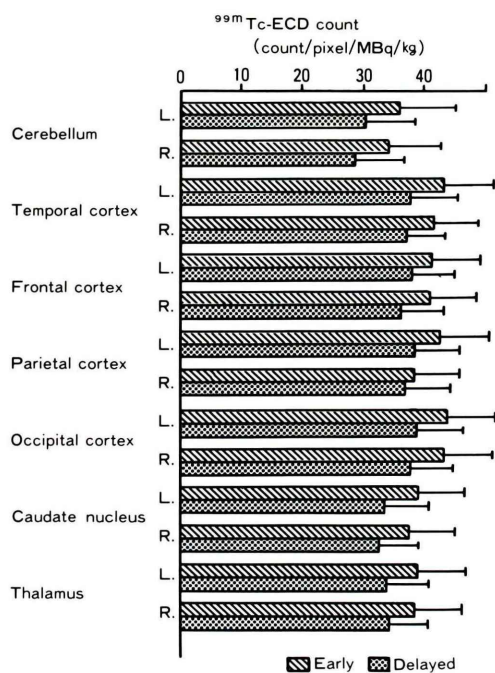


Fig. 3

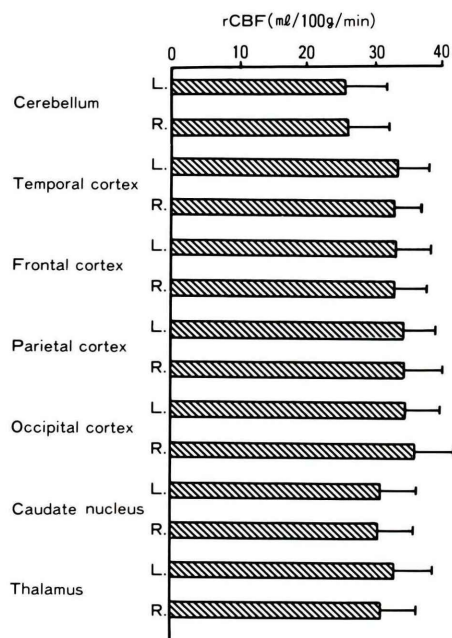


Fig. 4

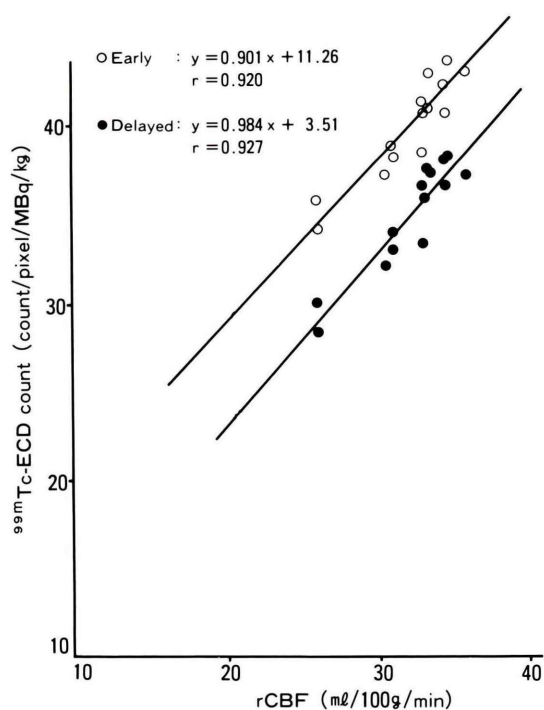


Fig. 5

**Fig. 3**  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD count (count/pixel/MBq/kg) in 14 brain regions of interest in 12 patients with spinocerebellar degeneration. Horizontal bars represent standard deviation.

**Fig. 4** rCBF measured by PET in 14 brain regions of interest in 12 patients with spinocerebellar degeneration. Horizontal bars represent standard deviation.

**Fig. 5** Correlation between  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD counts and rCBF measured by PET. Open circles show average counts in ROIs on early images obtained 15 min after injection of  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD and closed circles show average counts in the same ROIs on delayed images at 60 min after injection.

頭葉および頭頂葉も後頭葉とほぼ同じ値で、いずれの部位にも左右差を認めなかった。これに対して小脳は、左側  $35.9 \pm 8.59$ 、右側  $34.3 \pm 8.39$  であった (Fig. 3)。

## 2. PET

PET により測定した rCBF (ml/100 g/min) は、左後頭葉が  $34.7 \pm 4.98$  (mean  $\pm$  s.d.), 右後頭葉が  $35.9 \pm 5.90$  に対して、左右の小脳半球は、それぞれ  $25.9 \pm 6.58$ ,  $26.1 \pm 6.41$  であった (Fig. 4)。

## 3. PET による rCBF と $^{99m}\text{Tc}$ -ECD カウントとの比較

PET による rCBF ならびに  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD 早期像および後期像におけるカウントの小脳/後頭葉比の12例の平均は、それぞれ  $0.729 \pm 0.119$ ,  $0.802 \pm 0.117$ ,  $0.765 \pm 0.119$  といずれも低い値を示したが、 $^{99m}\text{Tc}$ -ECD の早期像と後期像を比較すると、後者の方が PET による rCBF の小脳/後頭葉比に近い値であった。

脳内の14部位について、PET による rCBF と  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD カウントの12例の平均値を比較したところ、両者は強い相関関係を示し、直線で近似された。回帰式は、 $^{99m}\text{Tc}$ -ECD 早期像が、 $y = 0.901x + 11.26$  ( $r = 0.920$ )、後期像が、 $y = 0.984x + 3.51$  ( $r = 0.927$ ) となり、ともに有意水準 0.001 の相関であった。回帰式の傾きは、後期像の方が 0.984 と、早期像の 0.901 よりも 1 に近い値で、相関係数も後期像の方がわずかに高かった (Fig. 5)。

## IV. 考 察

$^{99m}\text{Tc}$ -ECD は、脳内での安定性の高いことが特徴とされている<sup>1)</sup>。今回の検討でも、1分ごとの動態イメージでみると、 $^{99m}\text{Tc}$ -ECD は、投与後1~2分で最大値をとり、その後はほぼプラトーであった(結果略)。投与15分後と60分後に得られた SPECT を比較したところ、2例では、バックグラウンドの減少により、後期像の方が早期像よりも、やや優れた画像が得られた。この2例は、 $^{99m}\text{Tc}$ -ECD の投与量が 10 MBq および 15 MBq で、体重あたりに換算すると12例のうち最も少ない2例であった。 $^{99m}\text{Tc}$ -ECD カウントと PET による

rCBF の相関は、わずかではあるが後期像の方が良く、小脳/後頭葉比も、早期像より後期像の方が PET のそれに近いことから、 $^{99m}\text{Tc}$ -ECD の分布は、15分後よりも60分後の方が脳血流をよりよく反映していると考えられる。

脳血流イメージング製剤として用いられている N-isopropyl-p-[ $^{123}\text{I}$ ]iodoamphetamine ( $^{123}\text{I}$ -IMP) の投与3時間後の後期像は、虚血部位において再分布を示すことが言われている<sup>6)</sup>。また、 $^{99m}\text{Tc}$ -hexamethyl-propyleneamine oxime( $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO) は、脳血流の多い部位において、脳から血液中に逆拡散し、血流量を過小評価してしまうことが言われている<sup>7~9)</sup>。これは、血液中からいったん脳組織に分布したトレーサが、組織に保持されずに再び血中に遊離する現象として説明される。 $^{99m}\text{Tc}$ -ECD を用いた SPECT による SCD 12例の rCBF は、検討した全ての領域において PET による rCBF とよく相関し、相対的には血流の多い領域でも、直線性は保たれていた。ただし、回帰直線の傾きは、投与15分後、60分後でそれぞれ 0.901 および 0.984 であるため、投与15分後には、高血流域における血流を過小評価する可能性を否定できない。また、投与15分後に対する60分後の関心領域内の放射能は、平均で 5.1% の減少を示したが、洗い出しの遅速に有意の局在性はなく、60分後像に再分布を認めなかった。Vallabhajosula ら<sup>10)</sup>は、健常人のプラナー像から、投与5分後、30分後および60分後における脳内の  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD 摂取率を、それぞれ  $6.5 \pm 1.9\%$ ,  $5.8 \pm 1.7\%$  および  $5.2 \pm 1.3\%$  と算出した。われわれの洗い出し率は、それと比較すると低値であるが、SPECT を用いているため、軟部組織における洗い出しの影響の少ない、より正確な値であると考えられる。

SCD における小脳の血流および代謝について、PET を用いて行ったこれまでの検討<sup>11~18)</sup>では、ほとんどが、小脳あるいは脳幹の血流と代謝の低下を特徴的な所見としている。そのなかには、小脳における糖代謝および酸素代謝が、いずれも低下を示さない群があるとする報告<sup>11,12)</sup>や、視床および基底核にも血流や代謝の低下があるとする

報告<sup>16)</sup>もある。酒井ら<sup>13,18)</sup>は、X線CTでは小脳萎縮の明らかでないSCD例でも、小脳の血流と酸素代謝が、正常群と比較して有意に低下し、病変の進行に従って、血流、酸素代謝とも低下する傾向のあることを報告している。SPECTによるSCDの検討としては、<sup>123</sup>I-IMPの小脳における集積低下が、重症度に従って著明になるとの報告<sup>19)</sup>や、<sup>99m</sup>Tc-HMPAOを用いたSPECTが、OPCAの小脳障害の評価に有用で、PETによる血流の低下とよく一致するとの報告<sup>20)</sup>がある。今回対象とした症例は、罹患期間が1年から16年で、臨床的な重症度もさまざまであったが、<sup>99m</sup>Tc-ECDによるSPECTでは、小脳における血流低下をPETと同様に全ての症例に認めた。症例11は、症状が軽度で、X線CTにおける小脳の萎縮も明らかとは言えないが、小脳の<sup>99m</sup>Tc-ECDカウントは、57.6(早期像)、49.0(後期像)であり、小脳/後頭葉比は、それぞれ0.926、0.888であった(Fig. 2)。酒井ら<sup>18)</sup>は、正常コントロール10例(男性8例、女性2例、平均年齢40.7歳)の、PETによるrCBFの小脳/後頭葉比を $1.030 \pm 0.125$ としている。したがって、この症例では、X線CTでは異常を示さなかった小脳における血流低下を、<sup>99m</sup>Tc-ECD SPECTにより明らかにすることが可能であった。

## V. 結 語

<sup>99m</sup>Tc-ECDをSCD症例に投与し、X線CTでは萎縮を認めない症例を含めて、小脳における血流低下所見を検出し得た。関心領域内の定量的検討により、<sup>99m</sup>Tc-ECDの分布は、脳内各部位において、PETによる局所脳血流(rCBF)と非常によく関連した。回帰式からは、投与15分後よりも60分後の方がrCBFとよりよく関連し、脳血流をよく反映すると考えられた。また、血流の異なる脳内各部位において、投与15分後から60分後までの洗い出しは一樣で、再分布も示さなかった。

なお本論文の要旨は、第30回日本核医学会総会で発表した。

## 文 献

- 1) Walovitch RC, Williams SJ, Morgan RA, et al: Pharmacological characterization of Tc-99m ECD in non-human primates as a new agent for brain perfusion imaging [Abstract]. J Nucl Med 29: 788, 1988
- 2) Walovitch RC, Makuch J, Kunapik G, et al: Brain retention of Tc-99m ECD is related to in vivo metabolism [Abstract]. J Nucl Med 29: 747, 1988
- 3) Holman BL, Hellman RS, Goldsmith SJ, et al: Biodistribution, dosimetry, and clinical evaluation of technetium-99m ethyl cysteinate dimer in normal subject and in patient with chronic cerebral infarction. J Nucl Med 30: 1018-1024, 1989
- 4) 平山恵造: 脊髄小脳変性症の診断基準・重症度分類. 内科 55: 1334, 1985
- 5) Frackowiak RSJ, Lenzi GL, Jones T, et al: Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and positron emission tomography: theory, procedure, and normal values. J Comput Assist Tomogr 4: 727-736, 1980
- 6) Creutzig C, Schober O, Gielow P, et al: Cerebral dynamics of N-isopropyl-[<sup>123</sup>I]p-iodoamphetamine. J Nucl Med 27: 178-183, 1986
- 7) Andersen AR, Friberg HH, Schmidt JF, et al: Quantitative measurement of cerebral blood flow using SPECT and [<sup>99m</sup>Tc]-d,l-HM-PAO compared to xenon-133. J Cereb Blood Flow Metabol 8: S69-S81, 1988
- 8) Inugami A, Kanno I, Uemura K, et al: Linearization correction of <sup>99m</sup>Tc-labeled hexamethyl-propylene amine oxime (HM-PAO) image in terms of regional CBF distribution: comparison to C<sup>15</sup>O<sub>2</sub> inhalation steady state method measured by positron emission tomography. J Cereb Blood Flow Metabol 8: S52-S60, 1988
- 9) Yonekura Y, Nishizawa S, Mukai T, et al: SPECT with [<sup>99m</sup>Tc]-d,l-hexamethyl-propylene amine oxime (HM-PAO) compared with regional blood flow measured by PET: effects of linealization. J Cereb Blood Flow Metabol 8: S82-S89, 1988
- 10) Vallabhajosula S, Zimmerman RE, Picard M, et al: Technetium-99m ECD: A New Brain Imaging Agent: In Vivo Kinetics and Biodistribution Studies in Normal Human Subjects. J Nucl Med 30: 599-604, 1989
- 11) 桜井風児, 安藤一也, 里吉栄二郎, 他: 脊髄小脳変性症の小脳型のポジトロンCT像. 臨床神経学 22(12): 1185, 1982
- 12) 桜井風児, 安藤一也: 中枢神経疾患とPET. 神経進歩 28(2): 297-307, 1984
- 13) 酒井保次郎, 東海林幹夫, 石黒幸司, 他: 脊髄小脳



- 変性症の positron emission tomography による検討. 臨床神経学 **25** (12): 1428, 1985
- 14) Gilman S, Markel DS, Koeppe R, et al: Cerebellar Hypometabolism in Olivopontocerebellar Atrophy Detected by Positron Emission Tomography. *Neurology* **36** (Suppl 1): 230, 1986
  - 15) Koeppe R, Gilman S, Markel DS, et al: Local Cerebral Metabolism in Patients with Olivopontocerebellar Atrophy (OPCA) as Studied by PET and 2-FDG. *J Nucl Med* **27**: 920, 1986
  - 16) 長田 乾, 田川皓一, 穴戸文夫, 他: 脳循環代謝からみた脊髄小脳変性症. 臨床神経学 **26** (12): 1392, 1986
  - 17) 原田 清, 福山秀直, 三好稔彦, 他: 脊髄小脳変性症における脳循環代謝諸量と TRH の脳血流量に及ぼす効果——PET による検討——. 臨床神経学 **28** (5): 563–568, 1988
  - 18) 酒井保次郎, 東海林幹夫, 石原十三夫, 他: Positron Emission Tomography による脊髄小脳変性症の小脳機能の検討. 臨床神経学 **29** (3): 284–289, 1989
  - 19) 小野志磨人, 福永仁夫, 大塚信昭, 他: 脊髄小脳変性症における N-isopropyl-p-[ $^{123}\text{I}$ ]-iodoamphetamine による single photon emission computed tomography. 核医学 **25**: 393–403, 1988
  - 20) 田中 真, 井上登美夫, 瓦林 毅, 他:  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO 脳血流 SPECT によるオリブ橋小脳萎縮症の検討. 臨床神経学 **28** (7): 769–773, 1988

## Summary

### Clinical Evaluation of $^{99m}\text{Tc}$ Ethyl Cysteinate Dimer SPECT in Patients with Spinocerebellar Degeneration; Comparison with Cerebral Blood Flow Determined by PET

Noboru ORIUCHI\*, Makoto TANAKA\*\*, Hitoshi IGARASHI\*\*\*, Naoyuki WATANABE\*, Madoka TATENO\*, Tomio INOUE\*, Katsumi TOMIYOSHI\*, Tsuneo HIRANO\*, Keigo ENDO\*, Shunsaku HIRAI\*\* and Yasuhito SASAKI\*\*\*\*

\*Department of Nuclear Medicine, \*\*Department of Neurology, \*\*\*Department of Diagnostic Radiology, Gunma University School of Medicine, Maebashi

\*\*\*\*Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Technetium- $^{99m}$  ethyl cysteinate dimer ( $^{99m}\text{Tc}$ -ECD) is regarded as a promising radiopharmaceutical for imaging regional cerebral blood flow (rCBF). We evaluated  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD SPECT comparing with rCBF images obtained by PET in 12 patients with spinocerebellar degeneration (SCD). SPECT images of  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD demonstrated characteristic findings of decreased rCBF in bilateral cerebellar hemisphere and almost identical with PET rCBF images in all patients based on the visual inspection. Semiquantitative analysis by

drawing 14 intracranial regions of interest on SPECT and PET images revealed linear correlation between  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD count and rCBF measured by PET even in relatively high rCBF regions.

In summary,  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD is a promising tracer for evaluating rCBF in patients with SCD and distribution of it correlates well with rCBF measured by PET.

**Key words:**  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD, SPECT, PET, Spinocerebellar degeneration.