

## 《原 著》

 **$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO と  $^{133}\text{Xe}$ -rCBF SPECT の乖離に関する検討**

駒谷 昭夫\* 安久津 徹\* 小野寺裕也\* 山口 昂一\*

**要旨**  $^{133}\text{Xe}$  による脳血流 SPECT 画像で局所的な脳血流低下があり、ほぼ同時期に  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO による SPECT が施行された 30 例(急性・亜急性期の脳血管障害を除く)について、低血流域描出の乖離、および X 線 CT 所見との対比を行った。 $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT が  $^{133}\text{Xe}$ -rCBF SPECT と同程度の血流低下域として描出されたのは 6 例(20%)、 $^{133}\text{Xe}$  より軽微なもの 11 例(37%)、血流低下を指摘できなかったもの 13 例(43%)であった。 $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO で血流低下を指摘できなかった群の低下域血流は 24~35 ml/100 g/min であった。 $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO の取り込み低下の程度は、血流値とは相関せず、X 線 CT 上の異常所見の程度とよく対応した。 $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO の取り込み低下には、血流値より攝取や停滞が損なわれる脳組織の損傷が直接的に関与すると考えられた。損傷が起こる血流量には細胞毎の閾値があり、かつボアソン分布となるため HMPAO の取り込み低下は、血流低下に対し S 字状曲線 (sigmoid curve) になると解釈された。

(核医学 32: 989~996, 1995)

**I. はじめに**

脳血流 SPECT 製剤として  $^{99m}\text{Tc}$ -hexamethyl propylene amine oxime (HMPAO) が広く用いられているが、高血流域での非直線性(飽和現象)によりコントラストが低いと指摘されている<sup>1)</sup>。このため、軽度な局所脳血流の低下が描出されにくいと考えられ、その補正法も提案されている<sup>2,3)</sup>。しかし、非直線性の原因に関する検討や臨床上の影響に関する報告は見当たらない。本論では  $^{133}\text{Xe}$  SPECT (Xe SPECT) による脳血流値、および X 線 CT 所見との対比により Xe SPECT との乖離について検討し、非直線性の要因について考察した。

**II. 対象ならびに方法**

検討の対象は Xe SPECT で局所的な脳血流低下があり、2 週以内に HMPAO SPECT が行われた 30 例である。内訳はアルツハイマー病(AD)またはアルツハイマー型老年痴呆(SDAT)12 例、一過性脳虚血発作(TIA)および慢性期の脳虚血 15 例、その他 CO 中毒、動脈瘤術後等 3 例である。急性・亜急性期の脳血管障害は発症後の経過による変動が大きいので、本検討では発症 25 日以降を対象とした。

使用装置は頭部専用リング型(島津製 SET-021: HEADTOME) SPECT、およびキセノンガスコントロール装置(安西製 AZ-702)、CO<sub>2</sub> 分析計(AZ-702-CO)である。

Xe SPECT は、 $^{133}\text{Xe}$  ガス 1,850 MBq のボーラス吸入<sup>4)</sup>と 5 分間洗い出しの 6 分法とした。Kanno & Lassen<sup>5)</sup>の方法により脳血流を算出し、SPECT 像を構成した。SPECT 像の血流低下域に一致する任意形状の ROI を設定し、低下域の局所脳血

\* 山形大学医学部放射線科

受付: 7 年 3 月 27 日

最終稿受付: 7 年 7 月 6 日

別刷請求先: 山形市飯田西 2-2-2 (〒 990-23)

山形大学医学部放射線科

駒 谷 昭 夫

流量を求めた。HMPAO SPECT は 740 MBq の  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO 静注後 10 分よりデータ収集を開始した。ROI は Xe SPECT と同一スライス上に同じ形状のを設定し、対側または周辺健常部との比 (L/N) を求め、低下域描出能の指標とした。中大脳動脈狭窄の一例では、 $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO 静注直後からの 3 秒 1 コマの動態画像収集とその解析も行った。

Xe と HMPAO の SPECT 像を対比し、HMPAO SPECT における脳血流低下部位の描出程度を目視的に次の 3 グループに分類した。

- A: Xe SPECT と同程度
- B: Xe SPECT より軽度な所見
- C: 脳血流低下の所見なし

各グループの代表例を Fig. 1 に示す。

ほぼ同時期に撮られた X 線 CT の所見も目視的に 3 段階に分類した。Xe SPECT の脳血流低下域にはほぼ一致する低吸収 (LDA) が認められる場合 (+), 白質深部の小梗塞巣等 Xe SPECT に比し軽微な所見の場合 (±) とし、所見のない場合を (-) とした。

### III. 結 果

#### 1. グループ分類と病態

グループ A, B, C はそれぞれ 6 例 (20%), 11 例 (37%), 13 例 (43%) であった。痴呆、血管障害とともにグループ B・C が多く、両グループ間、および病態との関係に一定の傾向はなかった。しかし、A グループでは血管障害が他の病態よりやや多い傾向が認められた (Table 1)。HMPAO で血流低下を指摘できなかったグループ C の内訳は、早・中期の AD が 6 例、TIA と無症候の ICA か MCA の狭窄が 6 例、動脈瘤術後が 1 例であった。

#### 2. グループ分類と脳血流および L/N 比

Xe SPECT による脳血流低下域の脳血流値 (mean  $\pm$  SD) は A, B, C 各グループでそれぞれ  $22.7 \pm 6.4$ ,  $27.1 \pm 6.1$ ,  $28.6 \pm 3.5 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$  であった。グループ間の有意差 (t) 検定では A-B 間 ( $p=0.18$ ), B-C 間 ( $p=0.45$ ), A-C 間 ( $p=0.017$ ) でい

ずれも明らかな有意差はなかった (Fig. 2a)。Xe SPECT 時の終末呼気  $\text{CO}_2$  濃度は、 $4.6 \sim 5.9\%$  ( $5.25 \pm 0.39$ ) であった。

HMPAO SPECT における L/N 比は、A, B, C 各グループでそれぞれ  $51 \sim 74\%$  ( $61.8 \pm 8.4$ ),  $75 \sim 94\%$  ( $84.8 \pm 5.1$ ),  $95 \sim 101\%$  ( $98.8 \pm 1.8$ ) で、各グループ間の重なりはなかった (Fig. 2b)。すなわち、HMPAO SPECT で目視的に脳血流低下を指摘できる限界の L/N 比は 95% であり、75% 未満で Xe SPECT と同程度の血流低下所見が見られた。

#### 3. L/N 比と低下域の脳血流値

HMPAO SPECT の L/N 比 (Y) と当該低下域の Xe SPECT による脳血流値 (X) の関係を Fig. 3a に示す。両者の関係は二次関数に最も近似したが相関はきわめて弱く、 $r=0.57$ ,  $r^2=0.33$  であった。また、Xe SPECT の L/N 比 (X) との関係も同様で、 $r=0.51$ ,  $r^2=0.26$  で両者の相関はほとんど認められなかった (Fig. 3b)。

#### 4. グループ分類と X 線 CT 所見

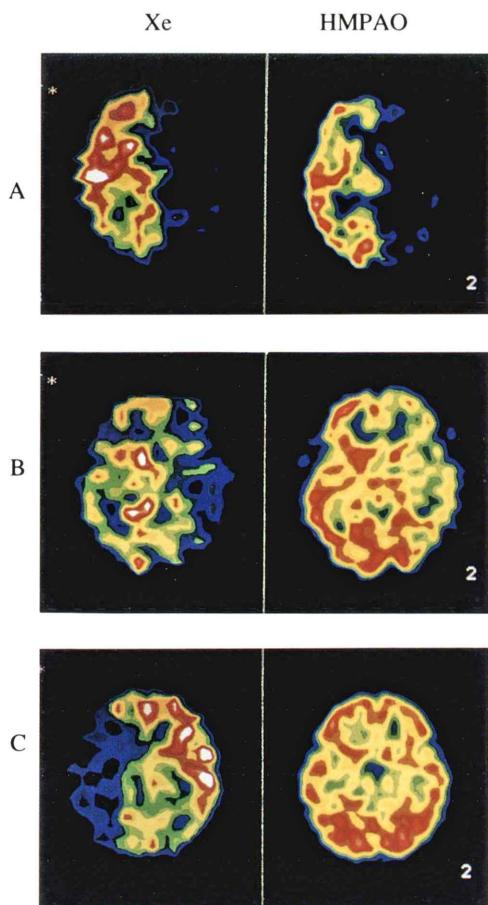
A, B, C 各グループと X 線 CT 所見との関係を Table 2 に示す。グループ A では 83% (5/6) が CT 所見 (+), B では 73% (8/11) が CT 所見 (±), また C では 100% (13/13) が CT 所見 (-) であった。

#### 5. CT 所見と L/N 比および rCBF 値

CT 所見の程度と L/N 比の関係を Fig. 4a に示す。CT 所見 (-) の L/N 比は  $94 \sim 101\%$  ( $98.7 \pm 2.0$ ) で CT 所見 (±) や (+) との間に明らかな有意差があった。すなわち、CT 所見 (-) では HMPAO でもほとんど (14 例中 13 例) 低血流を指摘できず、CT 所見が明確なほど HMPAO の L/N 比は低値となった。一方、CT 所見と低血流域 rCBF 値の関係は、Fig. 4b に示すごとく、CT 所見 (-) と (+) との間にのみ軽度の有意差 ( $p=0.01$ ) が認められた。すなわち、CT 所見の程度は rCBF 値にあまり依存しなかった。

#### 6. C グループの一症例における $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO の早期動態について

グループ C に分類された左半身の脱力・しびれを伴う右総頸動脈強度狭窄の一例について、



**Fig. 1** Typical pattern for classification. Group A: Similar findings in the both SPECT. Group B: Smaller findings on HMPAO than Xe SPECT. Group C: No findings of rCBF reduction on HMPAO SPECT.

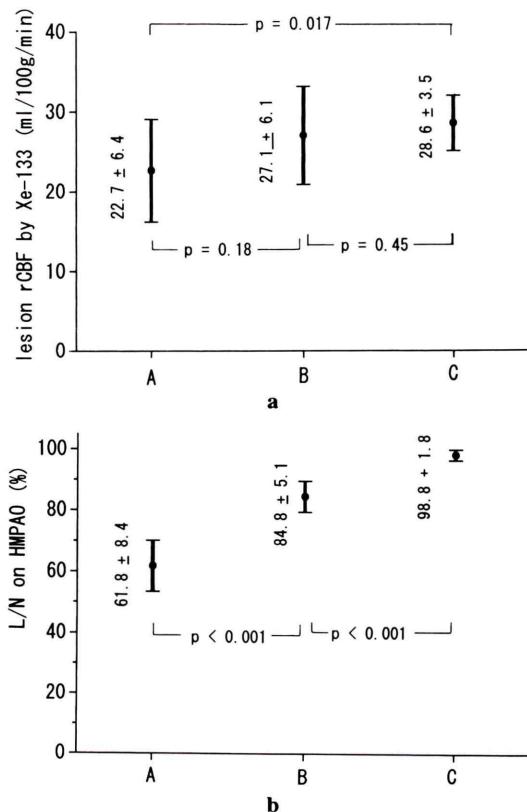
Table 1 Subjects				
group	A	B	C	total
CID*	4	5	6	15
dementia	1	5	6	12
other	1	1	1	3
total	6	11	13	30

group A: Similar findings between Xe and HMPAO SPECT.

group B: Smaller findings on HMPAO than Xe SPECT.

group C: No findings on HMPAO SPECT.

CID\*: cerebral ischemic disease.



**Fig. 2** a: rCBF (ml/100 g/min) in the lesion by Xe SPECT, and b: Lesion to normal ratio (%) on HMPAO SPECT in each group.

**Table 2** Correlation of X-CT findings with the group classification

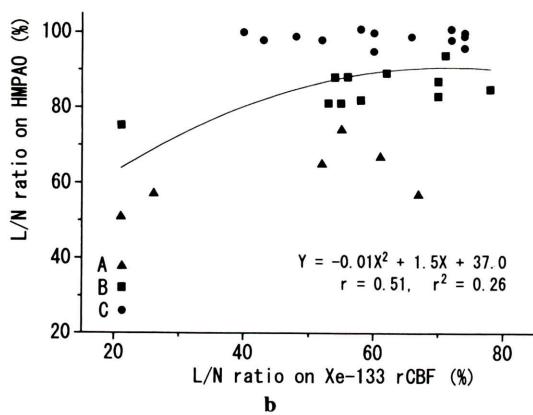
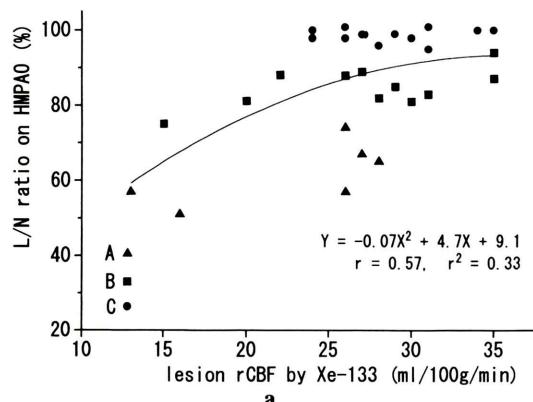
CT findings	A	B	C	total
(+)	5	2	0	7
(±)	1	8	0	9
(-)	0	1	13	14
total	6	11	13	30

#### CT findings

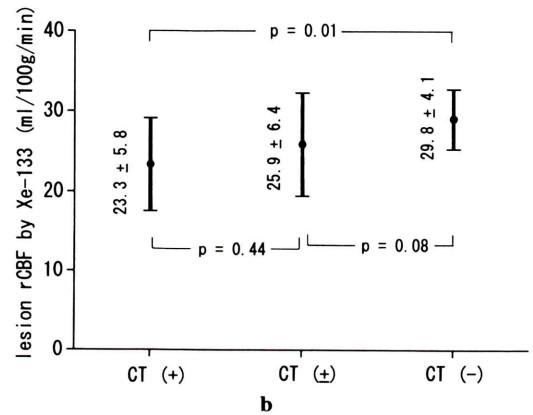
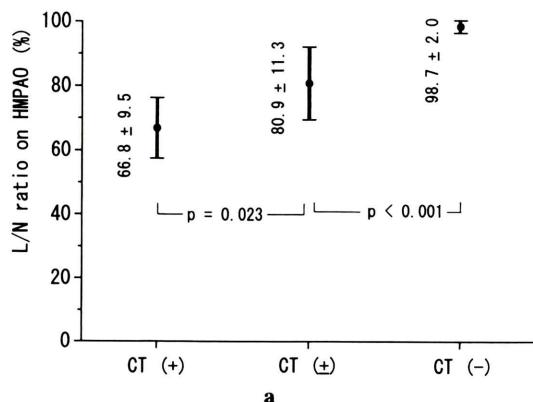
(+): Similar findings with Xe SPECT.

(±): Smaller findings than Xe SPECT.

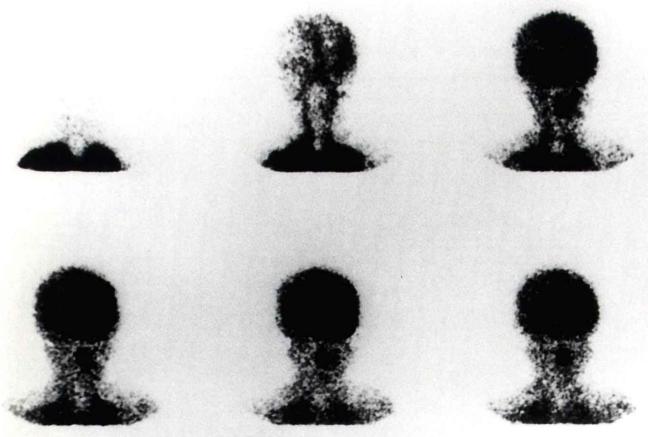
(-): No findings on X-CT.



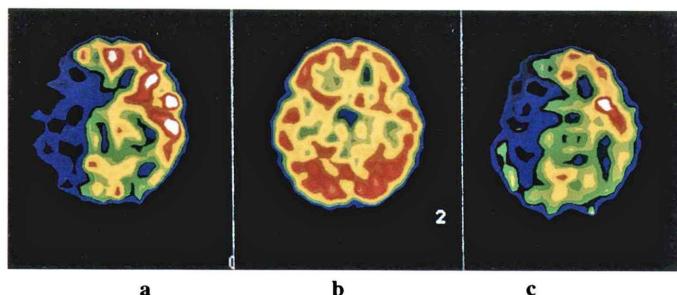
**Fig. 3** a: Correlation between the lesion to normal ratio (%) on HMPAO SPECT and rCBF (ml/100 g/min) in the lesion measured by Xe SPECT. b: The correlation of the lesion to normal ratio (%) between on Xe SPECT and on HMPAO SPECT.



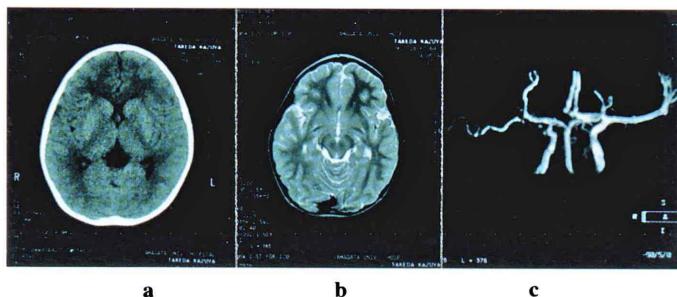
**Fig. 4** a: The lesion to normal ratio (%) on HMPAO SPECT, and b: rCBF (ml/100 g/min) of the lesion in each degree of X-CT findings.



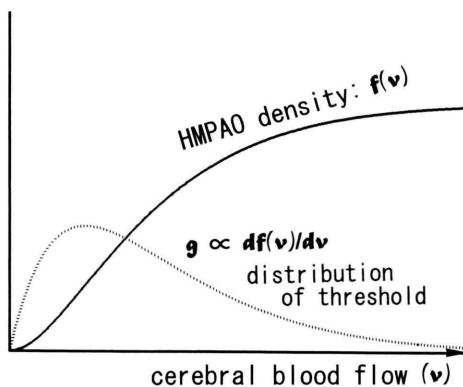
**Fig. 5** Sequential dynamic image (frame/3 sec) after injection of HMPAO in the case of right ICA stenosis. Flow reduction appeared at only the vascular phase.



**Fig. 6** a: Xe SPECT, b: HMPAO SPECT on the same day, and c: Xe SPECT examined after seven days. Both Xe SPECT demonstrated reproducible rCBF-reduction. But, HMPAO SPECT was normal appearance.



**Fig. 7** a: X-CT, b: MRI and c: MR angiography. Only the MR angiography showed abnormality.



**Fig. 8** Schematic illustration about the correlation between observed density of HMPAO and cerebral blood flow (solid line). Dotted line is differential curve of the HMPAO density curve corresponding to distribution function of the threshold of fixation failure in each neural cell.

<sup>99m</sup>Tc-HMPAO 静注時のダイナミックシンチグラフィを行った。静注後3秒毎の正面プラン像を Fig. 5 に示す。静注後早期には患側の放射能濃度の低下が認められたが、徐々に左右差が消失した。静注後 10~25 分に撮られた SPECT 像では Fig. 6b に示すごとく左右差を指摘できなかった。また、<sup>99m</sup>Tc-HMPAO 静注 1 時間前と 1 週間後に施行された Xe SPECT 像をそれぞれ Fig. 6a, c に示す。どちらも右半球の脳血流低下 (24 ml/100 g/min) とその再現性が良好であった。X 線 CT, MRI および MRA をそれぞれ Fig. 7a, b, c に示す。MRA で右総頸動脈以降が全体的に細い描出であったが CT や MR 像では明らかな異常はなかった。

#### IV. 考 察

##### 1. 脳血流量との関連について

脳血流 SPECT 用製剤として HMPAO は臨床の現場で広く用いられており、定量測定の試みに関する報告も散見される<sup>6~8)</sup>。PET やパーキューヴァミン (<sup>123</sup>I-IMP) との対比において高血流域の非直線性が指摘され、その補正法も提案されている<sup>2,3)</sup>。HMPAO の摂取率や停滞率が脳血流の増加とともに非直線的に低下するのがその原因と考えられている<sup>2)</sup>。

本研究では、急性・亜急性期の脳血管障害を含まない症例での HMPAO SPECT の低血流域検出能を Xe SPECT と X 線 CTとの対比により検討した。Xe SPECT で明らかな局所的低血流を HMPAO SPECT では指摘し得なかったグループ C が 13 例 (43%) と多く、当該低下域の脳血流値は 24~35 (平均 28.6) ml/100 g/min と必ずしも軽微な低下ではないうえ、局所的脳血流低下を指摘し得たグループ B と有意差がなかった。さらに HMPAO の L/N 比は脳血流値と相關しなかったことより、HMPAO の低血流域の検出能は脳血流量と直接的には対応しないといえる。すなわち、脳血流が低下しても摂取率や停滞率が障害されない限り検出されにくいと考えられた。

Xe SPECT 中の CO<sub>2</sub> 変動による脳血流の変動幅は、著者らの基礎的検討<sup>10,11)</sup>によると健常部でも最大±5.5% 程度である。病的低下部位では、CO<sub>2</sub> 反応性は一定でなくさらに低いので CO<sub>2</sub> の補正是しなかった。

##### 2. X 線 CT との関連について

X 線 CT で所見のない 14 例中 13 例では、HMPAO でも低血流を指摘できず、X 線 CT で所見のある例では所見の程度と HMPAO の検出能はよく対応した。この結果は、従来の多くの報告に一見矛盾するが、それらの報告は主に急性・亜急性期の脳梗塞を対象としたものである。確かに急性・亜急性期の例では、X 線 CT に先行して脳血流低下や、時期によっては賛沢灌流の所見を捉らえることができる<sup>9)</sup>。しかし、そのような症例

では、ほとんどが後に X 線 CT でも所見がでてくることを日常的に経験している。これは HMPAO の摂取や停滞率の低下は比較的早期に起こり、CT 値が変化する器質的变化はさらに遅延するためと解釈することができる。本論では、発症後の経過時間に大きく左右される急性・亜急性期の脳梗塞例を含まないため、X 線 CT で所見のないものは HMPAO でも血流低下をほとんど指摘できない結果になったと考えられる。

##### 3. 組織損傷との関連について

X 線 CT 上所見がなく、Xe SPECT では明白な血流低下を呈した総頸動脈狭窄例の HMPAO の動態解析において、静注後早期の左右差が経時に消失した。この例の患側脳血流は 24 ml/100 g/min (健側半球の 40%) で、脈管性は明らかに阻害されたが、HMPAO の摂取・停滞が低下する脳組織の損傷を伴わずに経過した症例と考えられる。HMPAO の集積低下には、細胞の選択的脆弱<sup>12,13)</sup>や遅発性神経細胞死<sup>14)</sup>を含む何らかの組織損傷の混在が必須であると推測した。すなわち、HMPAO SPECT 像は、何らかの組織損傷に伴う摂取率や停滞率の低下を主に表し、脳血流低下はその一要因と考えるべきである。

##### 4. HMPAO の非直線性について

HMPAO の脳内密度が血流に対し非直線的に低下する機序について、以下の要点を基に Fig. 8 に示す模式図のように推察した。

血流低下域の rCBF が 24 (ml/100 g/min) 未満では、HMPAO で低下を指摘し得た A と B グループで占められ、24~35 の範囲では、低下を指摘できない C グループも混在した。また、A, B, C の全グループが混在する 24~35 ml/100 g/min の範囲では、血流低下を指摘し得たのが 12 例、指摘できなかつたのは 13 例でほぼ同数であった (Fig. 3a)。この範囲では、glutathione 抑制などによる HMPAO の摂取や停滞が損なわれたものとそうでない細胞が混在する境界域と考えられる。脳組織には虚血に対して種々の閾値を有する脆弱性の異なる細胞が混在し<sup>15~17)</sup>、この混在比が主に HMPAO の取り込み密度を左右する。HMPAO の

取り込み密度を Fig. 8 実線のごとく、脳血流 ( $v$ ) の関数:  $f(v)$  とすると、その微分:  $df(v)/dv$  は、点線 ( $g$ ) で示すポアッソン分布となり、これが閾値の分布関数に対応すると考えられる。すなわち、閾値の分布がポアッソン分布と仮定すると、観察されるHMPAOの取り込み曲線は血流低下に対しS字状曲線 (sigmoid curve) 状になるとと考えられた。X線CTでLDAとなるrCBFはさらに低値であり、同様に閾値が混在すると考える。また、急性・亜急性期の luxury perfusion の HMPAO 集積は、B.B.B. 破錠による多量の流入と、組織損傷過程における何らかの停滞機序が関与すると考えられるが、これに関しては今後検討すべき課題である。

## V. 結語

HMPAOの取り込み低下の程度は、血流値とは相関せず、むしろX線CT上の異常所見の程度とよく対応した。HMPAOの取り込み低下には、血流値より摂取や停滞が損なわれる脳組織の損傷が直接的に関与すると考えられた。そして、損傷が起こる血流量には細胞毎の閾値がありポアッソン分布となるため、HMPAOの取り込み低下は、血流低下に対しS字曲線 (sigmoid curve) になると解釈された。

## 文 献

- 1) Heiss WD, Herholz K, Podreka I, Neubauer I, Pietzyk U: Comparison of <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT with <sup>18</sup>F-fluoromethane PET in cerebrovascular disease. J Cereb Blood Flow Metab **10**: 687-697, 1990
- 2) Lassen NA, Anderson AR, Friberg L, Paulsen OB: The retention of <sup>99m</sup>Tc-d,l-HMPAO in the human brain after increased bolus injection: A kinetic analysis. J Cereb Blood Flow Metab **8**: s13-s22, 1988
- 3) Yonekura Y, Nishizawa S, Mukai T, Fujita T, Fukuyama H, Ishikawa M, et al: SPECT with <sup>99m</sup>Tc-d,l-hexamethyl-propyleneamine oxime (HMPAO) compared with regional cerebral blood flow measured by PET: Effects of linearization. J Cereb Blood Flow Metab **8**: s82-s89, 1988
- 4) 駒谷昭夫, 安久津徹, 山口昂一: <sup>133</sup>Xe gas ポーラス吸入法によるrCBF SPECTの開発と基礎的検討. 核医学 **31**: 637-641, 1994
- 5) Kanno I, Lassen NA: Two methods for calculating regional cerebral blood flow from emission computed tomography of inert gas concentrations. J Comput Assist Tomogr **3**: 71-76, 1979
- 6) Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD: Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple time uptake data. J Cereb Blood Flow Metab **3**: 1-7, 1983
- 7) Matsuda H, Tsuji S, Shuke N, Sumiya H, Tonami N, Hisada K: A quantitative approach to technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime. Eur J Nucl Med **19**: 195-200, 1992
- 8) 宮崎吉春, 瀧本正盛, 塩崎潤, 井上寿, 伊藤広: <sup>99m</sup>Tc-HMPAOの定量的評価法——松田, 辻, 秀毛法 安定したmCBF値を算出するため——. 映像情報 MEDICAL **25**: 203-231, 1993
- 9) Sperring B, Lassen NA: Hyperfixation of HMPAO in subacute ischemic stroke leading to spuriously high estimate of cerebral blood flow by SPECT. Stroke **24**: 193-194, 1993
- 10) 駒谷昭夫, 山口昂一, 蟹真弘, 高梨俊保, 篠原正夫, 川勝忍, 矢崎光保: 痴呆患者におけるrCBF測定中の終末呼気CO<sub>2</sub>濃度の変動とその影響および補正について. 核医学 **26**: 165-170, 1989
- 11) 駒谷昭夫: Xe-133吸入法による局所脳血流測定時の終末呼気CO<sub>2</sub>濃度とその補正の必要性. 核医学 **27**: 65-68, 1990
- 12) Wieloch T: Neurochemical correlates to selective neuronal vulnerability. Prog Brain Res **63**: 69-85, 1985
- 13) Pulsinelli WA, Brierley JB, Plum F: Temporal profile of neuronal damage in a model of transient forebrain ischemia. Ann Neurol **11**: 491-498, 1992
- 14) Kirino T: Delayed neuronal death in the gerbil hippocampus following ischemia. Brain Res **239**: 57-69, 1982
- 15) 桐野高明: 脳虚血とは何か, 脳虚血の分子医学, 桐野高明編, 羊土社, 東京, 1994, pp. 12-20
- 16) 柳原武彦: 虚血性神経細胞傷害のメカニズムと治療. 最新医学 **49**: 1501-1505, 1994
- 17) 松本昌泰, 鎌田武信, 柳原武彦: 虚血性神経細胞傷害と細胞応答——虚血耐性現象を中心とした最新医学 **49**: 1522-1530, 1994

## Summary

### **Investigation of Discrepancy between $^{99m}$ Tc-HMPAO and $^{133}$ Xe rCBF SPECT; A Comparative Study with X-ray CT Findings**

Akio KOMATANI, Tohru AKUTSU, Yuuya ONODERA and Koichi YAMAGUCHI

*Department of Radiology, Yamagata University School of Medicine*

To investigate the discrepancy between  $^{99m}$ Tc-hexamethylpropylene amine oxime (HMPAO) and  $^{133}$ Xe rCBF SPECT, the findings of thirty patients with reasonable rCBF reduction on  $^{133}$ Xe SPECT were compared with HMPAO SPECT and X-ray CT. The subjects did not include the cases of acute and subacute CVD. Both SPECT were performed within two weeks by ring-type dynamic SPECT (HEADTOME, Simadzu, Japan). In comparison between the SPECT findings by  $^{133}$ Xe and  $^{99m}$ Tc-HMPAO, the subjects were classified into three groups as follow. Group A: Similar findings in the both SPECT were noted in 6 cases (20%). Group B: Smaller findings on HMPAO SPECT than that by  $^{133}$ Xe were in 11 cases (37%). Group C: No findings of rCBF reduction on HMPAO SPECT were in 13 cases (43%). The rCBF of the le-

sion measured by  $^{133}$ Xe SPECT in the group C was 24–35 ml/100 g/min. The density of HMPAO in the lesion did not correlate with the rCBF value. Only the severity of CT findings tend to correlate with the density of HMPAO. These results suggest that the reduction of HMPAO density depends directly on some kind of neural injury rather than the rCBF value. The injury may be caused by the flow reduction under the threshold of each neural cell. So the correlation between HMPAO density and actual rCBF might show like sigmoid curve. Then the HMPAO SPECT might directly reflect the regional extraction and fixation ratio, and the reduction of blood flow cause the minute neural-injury in the lesion of moderately reduced rCBF.

**Key words:**  $^{99m}$ Tc-HMPAO,  $^{133}$ Xe, Regional cerebral blood flow, Single photon emission CT.