

〈短 報〉

^{99m}Tc -HMPAO, ^{99m}Tc -ECD と Patlak plot 法を用いた Acetazolamide 負荷による脳血管拡張能評価の問題点

— 健常者における ^{123}I -IMP との比較 —

牧野 憲一* 増田 安彦** 後藤 聰*

要旨 Acetazolamideによる血管反応性評価の脳血流トレーサによる違いを3種類(IMP, ECD, HMPAO)のトレーサを用いて4人の健常成人を対象として検討した。IMPはmicrosphere modelを、ECDおよびHMPAOはPatlak plot法を用いて血流値を算出した。acetazolamide負荷検査はacetazolamide 1gを静脈内に投与した。IMPのmCBFの増加率は $29.3 \pm 10.5\%$ (Mean \pm SD)であり、ECDの $10.4 \pm 3.9\%$ ($p < 0.05$)およびHMPAOの $8.9 \pm 6.9\%$ ($p < 0.02$)に比べて有意に高かった。IMPのrCBFの増加率は $30.8 \pm 13.4\%$ であり、ECDの $14.3 \pm 13\%$ ($p < 0.001$)およびHMPAOの $8.7 \pm 14.8\%$ ($p < 0.001$)に比べ有意に高かった。Patlak plot法により求めたBPIの増加率はECDが $26.4 \pm 14.3\%$ 、HMPAOが $13.9 \pm 12.9\%$ とECDの方が高い増加率を示したが、有意差はなかった。ECDおよびHMPAOは高血流域における過小評価が指摘されており、これがacetazolamide反応性を低く評価する原因と考えられる。

(核医学 33: 551-555, 1996)

I. はじめに

acetazolamideは脳組織の炭酸脱水素酵素を阻害することにより脳組織のpHを低下させ、脳血管を拡張させて局所脳血流量を増加させることが知られている¹⁾。したがって、著しい脳循環障害部位では局所脳灌流圧の低下により脳実質の血管がすでに拡張しており、acetazolamideによる血管拡張能が低下する。このことを利用して、脳循環予備能を評価できる²⁾。しかし、このacetazolamideに対する反応性をSPECT画像で評価した場合にトレーサの種類によっては過小評価することが指

摘されている^{3,4)}。これがacetazolamideに対する反応性の低下した部分の描出の差によるものなのか、正常部分のacetazolamide反応性の描出の差によるものかの検討は行われていない。今回われわれはnormal volunteerおよび今日広く用いられている脳血流トレーサ3種すなわちN-isopropyl-p- ^{123}I -iodoamphetamine (IMP), ^{99m}Tc -ethyl cysteinane dimer (ECD), ^{99m}Tc -hexamethylpropylene amine oxime (HMPAO)を用いてacetazolamide反応性のトレーサごとの違いを調べた。

II. 対象・方法

健康な成人男性4名を対象とした。年齢は30, 30, 35, 41歳。頭蓋内疾患の既往はなく、頭部CTにて異常のないことを確認している。

方法は、それぞれの被験者が各トレーサごとに安静時およびacetazolamide負荷時のSPECTを別々の日に行った。すなわち、各被験者は合計6回のSPECTを行った。検査間隔は3日以上開け

* 旭川赤十字病院脳神経外科

** 同 放射線部

受付: 7年12月6日

最終稿受付: 8年3月11日

別刷請求先: 旭川市曙1条1丁目 (☎070)

旭川赤十字病院脳神経外科

牧野 憲一

Table 1 mCBF and brain perfusion index (BPI) measured by three tracers (IMP, ECD, HMPAO) in the resting state and post-administration of the acetazolamide

Subject No.	Site	Rest/Acetazolamide				
		mCBF (ml/100 g/min)			BPI	
		IMP	ECD	HMPAO	ECD	HMPAO
1	L	45/60	46/51	45/49	9.419/12.156	9.767/10.345
	R	44/59	44/51	41/48	8.315/12.19	8.656/11.202
2	L	43/54	41/47	43/45	6.752/9.58	9.178/10.104
	R	44/59	42/47	42/45	7.225/9.779	8.79/9.863
3	L	42/58	47/49	51/52	9.826/10.845	12.208/12.376
	R	41/59	47/52	53/53	9.709/12.327	12.774/12.651
4	L	49/55	49/53	45/55	10.781/13.041	9.764/13.669
	R	50/57	49/52	45/48	10.821/12.398	9.689/11.134

ることとし、全検査を2か月以内に終了することとした。

acetazolamide 負荷は1gを静脈内投与し、その15分後に各トレーサを投与してSPECTを行った。IMPはmicrosphere model^{5,6)}にて、ECDおよびHMPAOはPatlak plot 法^{7,8)}にて血流量を算出し、その増加率にて比較検討した。

なお、IMPの投与量は222 MBqとし、以前にわれわれが報告した方法に従って行った⁶⁾。Patlak plot 法は各トレーサを740 MBq使用し、Matsudaらの方法に従って行った^{7,8)}。BPIおよびmCBFは各半球ごとに算出した。また、rCBFの算出は半球ごとにそれぞれのmCBFを用いて計算した。この際、Lassenの直線化補正⁹⁾を行ったが、 α 値は定数とはせず、mCBFをreferenceとして α 値を算出した。

使用機種は東芝9300A。ファンビームコリメータを使用し、前処理フィルターにButterworth、再構成フィルターにRampを使用し、吸収補正は行っていない。Matrix size 128×128、OMラインに平行な水平断の画像を用い、スライス間隔は3.4 mmである。また、Patlak plot に使用した大視野ガンマカメラは東芝90B。低エネルギー高解像度コリメータを使用した。

増加率は以下の式にて計算した。

$$(\text{acetazolamide 負荷後の CBF 値} - \text{安静時 CBF}) \times 100 / \text{安静時 CBF}$$

評価の方法はmCBFおよびBPIに関しては、左右それぞれを1側として合計8側で検討を行った。rCBFは第3脳室を通るスライス面を用いて、左右の前頭葉・側頭葉・後頭葉に合計6個の関心領域を設定して検討を行った。各pixel sizeは関心領域の設定時に起こる位置のずれの影響を小さくするために前頭葉444 pixel、側頭葉327 pixel、後頭葉396 pixelと大きめに設定した。

検定はWilcoxon検定を行った。

III. 結 果

各被験者での検査結果をTable 1に示す。IMPのmCBFの増加率は $29.4 \pm 10.5\%$ (Mean \pm SD)であり、ECDの $10.4 \pm 3.9\%$ ($p < 0.05$) およびHMPAOの $8.9 \pm 6.9\%$ ($p < 0.02$) に比べて有意に高かった。ECDのmCBFの増加率はHMPAOのmCBFの増加率に比べて高かったが有意ではなかった (Fig. 1A)。

IMPのrCBFの増加率は $30.8 \pm 13.4\%$ であり、ECDの $14.3 \pm 13\%$ ($p < 0.001$) およびHMPAOの $8.7 \pm 14.8\%$ ($p < 0.001$) に比べ有意に高かった。ECDのrCBFの増加率はHMPAOのrCBFの増加率に比べて高かったが有意ではなかった (Fig. 1B)。Patlak plot 法により求めたBPIの増加率はECDが $26.4 \pm 14.3\%$ 、HMPAOが $13.9 \pm 12.9\%$ とECDの方が高い増加率を示したが、有意差はなかった (Fig. 1C)。

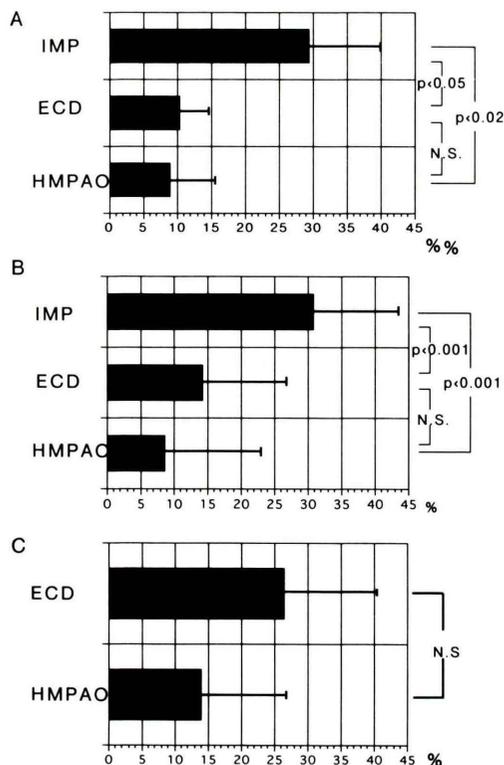


Fig. 1 Comparison of % change among three tracers. A: mCBF, B: rCBF, C: BPI % changes in mCBF and rCBF of IMP are significantly higher than those of ECD or those of HMPAO.

Fig. 2 に ECD および HMPAO における acetazolamide 投与前後の mCBF を散布図として示した。両者とも安静時血流が増加するに伴って直線的に acetazolamide 負荷後の血流値も増加していたが、安静時血流が高いほど負荷後の血流値の増加が低下する傾向がみられた。特に HMPAO では安静時血流が 50 ml/100 g/min を超えたところでは増加がほとんどなく、また、安静時血流の低い領域での増加率のばらつきも大きかった。

IV. 考 察

近年、acetazolamide は脳循環予備能の評価に用いられ、特に脳神経外科領域においては血行再建術の適応評価に重要な位置を占めるようになってきている²⁾。acetazolamide 投与による脳血流量

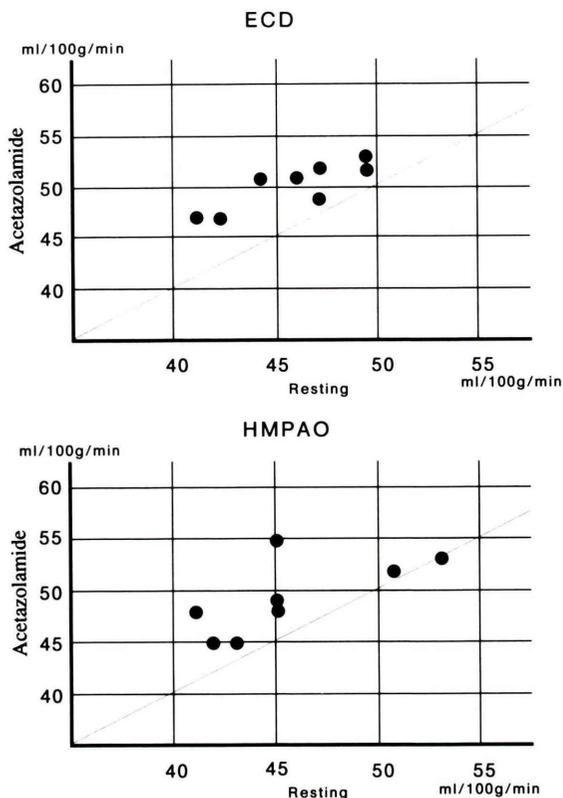


Fig. 2 Scatter diagram of mCBF between resting state and post-administration of acetazolamide.

の増加率の報告に関しては 25~70% とかなり開きがある^{2,10)}。これは、投与量や acetazolamide の血液中濃度の問題のみならず、測定手段等による違いもあると考えられる。特に、高血流域において血流を過小評価する性質⁹⁾のある HMPAO においては acetazolamide 反応性を過小評価することが指摘されている^{3,4)}。今回の検討ではわれわれが日常広く利用している IMP, ECD, HMPAO という 3 種のトレーサを用いて acetazolamide の反応性を検討し、それぞれの増加率を相対値にて評価するのではなく、各々血流の絶対値を算出しそれをもとに評価を行った。

脳血流量の測定方法では IMP に関しては今回行った microsphere model⁵⁾ のほか ARG 法¹¹⁾ なども提唱されているが入力関数が acetazolamide を投

与した場合に安静時とは異なってくる可能性があり、最も確実な評価のできるmicrosphere modelを用いた。さらに、洗い出しの影響を極力避けるため、投与後5~15分という早い時間のSPECT収集を行った⁶⁾。HMPAOおよびECDの定量評価法はMatsudaらが提唱したPatlak plot法が通常行い得る唯一の方法でありこれを利用した^{7,8)}。

今回行った検討ではIMPは平均28.9%とこれまでの報告と同程度のacetazolamide反応性を示している。それに対し、ECDおよびHMPAOでは明らかに反応性が低下していた。特にHMPAOにおいては症例2,3の両側および症例1,4の一侧でacetazolamide負荷後、安静時に比べてほとんど変化しないかあるいはわずか数%しか血流が増加していなかった。また、rCBFの増加は平均値よりも標準偏差の方が多くなった。このことは、健常者にもかかわらずacetazolamide負荷後の局所脳血流量が安静時よりも減少する部位が存在することになり、今回の結果からはPatlak plot法とHMPAOによるacetazolamide負荷による脳循環予備能の評価は困難であると考えられる。ECDにおいてもmCBFおよびrCBFのacetazolamide負荷後の増加は小さい。ECDやHMPAOのもつ高血流域での洗い出しによる血流の過小評価も理由の一つとして考えられるがFig. 2に示すごとくそのみでは説明しきれず、Patlak plot法の持つ測定方法上の問題も考えられる。

今回、ECDの平均BPI増加率は $26.4 \pm 14.3\%$ であり、IMPのmCBFの増加率とほぼ一致している。BPIをmCBFに置き換える際の変換式に、正のy切片を有する一次方程式を用いていること^{7,8)}が、過小評価に繋がっている可能性があると考えられる。

一方、HMPAOのBPI増加率はECDに比べて低い値となった。これは、高血流域での血流追従性の違い¹²⁾がその理由として考えられる。しかし、acetazolamideを混和した場合の標識率がHMPAOでは低下することが報告されており¹³⁾、これもacetazolamide反応性の過小評価をきたす理由の一つと考えられる。一方、ECDはacet-

azolamide投与下においても製剤安定性が保たれており、より高いacetazolamide反応性の結果が得られたと考えられる。

文 献

- 1) Vorstrup S, Henriksen L, Paulson OB: Effect of acetazolamide on cerebral blood flow and cerebral metabolic rate for oxygen. *J Clin Invest* 74: 1634-1639, 1984
- 2) Vorstrup S, Brun B, Lassen NA: Evaluation of the vasodilatory capacity by the acetazolamide test before EC/IC bypass surgery in patients with occlusion of the internal carotid artery. *Stroke* 17: 1291-1298, 1988
- 3) 桑原康雄, 一矢有一, 佐々木雅之, 赤司祐子, 福村利光, 吉田 毅, 他: 慢性主幹脳動脈閉塞病変におけるDiamox負荷^{99m}Tc-HMPAO SPECTを用いた手術前後の評価(PETとの比較). *核医学* 31: 1039-1050, 1994
- 4) 中川原譲二: SPECTで測定可能な脳血流・血行動態のパラメーターを如何に臨床応用するか(Diamox testを含めて). *日本脳神経外科コンgres講演集* 10: 104-119, 1991
- 5) Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, Selin C, Ackermann RF, Lear JL, et al: Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine (IMP) tomography. *J Nucl Med* 23: 196-203, 1982
- 6) 牧野憲一, 岡林篤弘, 増田安彦, 阿部直之, 川口裕二, 荻野真博, 他: ¹²³I-IMP SPECTによる局所脳血流量測定(持続動脈採血早期10分収集法について). *北海道脳SPECT研究会記録集* 3: 10-12, 1994
- 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) Matsuda H, Yagishita A, Tsuji S, Hisada K: A quantitative approach to technetium-99m-ethyl cysteinate dimer: a comparison with technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime. *Eur J Nucl Med* 22: 633-637, 1995
- 9) Lassen NA, Anderson AR, Friberg L, Paulsen OB: The retention of [^{99m}Tc]-d,l-HM-PAO in the human brain after intracarotid bolus injection: A kinetic analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 8: s13-s22, 1988
- 10) 寺田一志, 渡邊徳明, 五味達哉, 村上省吾, 長基雅司, 桑島 章, 他: ^{99m}Tc-HMPAOを用いた脳血流の簡便な定量評価法によるDIAMOX負荷前後での脳血流評価. *核医学* 31: 367-371, 1994
- 11) Iida H, Itoh H, Nakazawa M, Hatazawa M, Nishimura H, Onishi Y, et al: Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using [¹²³I]N-isopropyl-p-

- iodoamphetamine (IMP) and single photon emission tomography. *J Nucl Med* **35**: 2019–2030, 1994
- 12) Friberg L, Anderson AR, Lassen NA, Holm S, Dam M: Retention of ^{99m}Tc-Bicisate in the Human Brain After Intracarotid Injection. *J Cereb Blood Flow*

Metab **14**: s19–s27, 1994

- 13) 三村浩朗, 小野志磨人, 柳元真一, 友光達志, 森田浩一, 西村布紀子, 他: ^{99m}Tc-ECD の基礎的検討. *核医学* **29**: 1227–1236, 1992

Summary

Comparison of Cerebral Vasoreactivity to Acetazolamide in Normal Volunteer among ¹²³I-IMP, ^{99m}Tc-ECD and ^{99m}Tc-HMPAO

Kenichi MAKINO, Yasuhiko MASUDA and Satoshi GOTOH

Department of Neurosurgery and Radiology, Asahikawa Red Cross Hospital

We studied the difference in the cerebral vasoreactivity to acetazolamide among three cerebral blood flow tracers, N-isopropyl-p-¹²³I-iodoamphetamine (¹²³I-IMP), ^{99m}Tc-ethyl cysteinyl dimer (^{99m}Tc-ECD), ^{99m}Tc-hexamethylpropylene amine oxime (^{99m}Tc-HMPAO). Subjects were 4 healthy male adult volunteers at ages respectively of 30, 30, 35 and 41 years. Each subject underwent SPECT total 6 times. The three tracers were each used in the tests during rest and during acetazolamide loading, which were performed on different days. At least three days were allowed to intervene between one test and another, and all tests were completed within 2 months. The blood flow was calculated on the microsphere model with ¹²³I-IMP, and Patlak plot method with ^{99m}Tc-ECD and ^{99m}Tc-HMPAO, to perform quantitative assessment. In the acetazolamide loading test, 1 g acetazolamide was intravenously administered, and each tracer was administered at 15 minutes after that. mCBF and BPI data on total 8 sides, one side representing the right or left side of each subject, were statistically analyzed. For rCBF, the region of interest was set up on the right and left sides of the frontal, temporal and occipital lobes on

the slice passing through the third ventricle. The percent increase in mCBF with IMP was $29.3 \pm 10.5\%$ (Mean \pm SD), significantly higher than $10.4 \pm 3.9\%$ ($p < 0.05$) with ECD or $8.9 \pm 6.9\%$ ($p < 0.02$) with HMPAO. The percent increase in rCBF with IMP was $30.8 \pm 13.4\%$, significantly higher than $14.3 \pm 13\%$ ($p < 0.001$) with ECD or $8.7 \pm 14.8\%$ ($p < 0.001$) with HMPAO. The percent increase in rCBF with ECD was higher than that with HMPAO, but not significantly. The percent increase in BPI calculated by Patlak plot method with ECD ($26.4 \pm 14.3\%$) was higher than that with HMPAO ($13.9 \pm 12.8\%$), but not significantly. It has been pointed out that ^{99m}Tc-ECD and ^{99m}Tc-HMPAO underestimate blood flow in the high blood flow area, which seemed to account for the underestimation of acetazolamide reactivity. The extent of underestimation in the high blood flow area is less with ^{99m}Tc-ECD than with ^{99m}Tc-HMPAO, while the stability of the preparation under acetazolamide is maintained, which seemed to explain difference in the reactivity.

Key words: Acetazolamide, ¹²³I-IMP, ^{99m}Tc-ECD, ^{99m}Tc-HMPAO, Cerebral blood flow.