

《原 著》

^{99m}Tc -ECD SPECT における 2 分割投与法 (split-dose 法) の 問題点と改良法

小田野行男* 大久保真樹** 高橋 誠* 野口 栄吉*
大滝 広雄* 柴木 充朗* 笠原 敏文* 羽田野政義*

要旨 中枢性疾患など 11 症例を対象に、2 分割投与 ^{99m}Tc -ECD 脳血流 SPECT において、投与放射エネルギーの違い(投与比)により SPECT カウントを補正する方法の妥当性を検討した。1:1 から 1:4 の割合で 2 分割 ($D_1 : D_2$) した ^{99m}Tc -ECD を連続した 2 回の安静状態で静注して SPECT 撮像し、1 回目の SPECT カウント C_1 と 2 回目の正味 SPECT カウント C_2 (=2 回目の SPECT 像-1 回目の SPECT 像) を投与比で補正したものと割合 K ($=C_2/C_1 \times D_1/D_2$) を、脳内各領域で求めた。2 回の安静状態であることから $K=1$ になることが期待されたが、被検者によっては 1 から大きくはずれる場合が見られた。 $K=1$ からのずれは平均で $10.4 \pm 4.9\%$ (平均誤差) となった。したがって、何らかの負荷を加えた場合に有意な脳血流の変化を検出するためには、平均誤差の 2 倍以上の変化を有意とすると、安静時 SPECT カウントの約 20% 以上の変化が必要であると考えられた。故に脳血流の増減が少ない負荷検査において、その変化を投与比補正法で評価することは困難であると思われた。上記の誤差要因として、 ^{99m}Tc -ECD の投与量の測定誤差、血管内残存、肺集積、血中における代謝の影響および SPECT 画像処理行程などが考えられる。そこで、 $K=1$ からの誤差(ずれ)がより小さくなる新しい方法を考案した。この方法では 2 回の SPECT カウント C_1 、 C_2 を脳内のある参照領域で規格化し、その変化率 $K_{\text{reference}}$ を評価する。今回は小脳または後頭葉を参照領域として変化率 (K_{cbl} , K_{occi}) を求めた。2 回の安静状態で調べると、被検者ごとの K_{cbl} 、 K_{occi} はともに 1 に近くなり、平均誤差も減少して本法の妥当性が認められた。この方法は、Diamox 負荷など参照領域の脳血流自体が変化する場合の評価には問題があるが、起立負荷や手指運動負荷などの負荷検査には有用と考えられた。

(核医学 34: 323-328, 1997)

I. はじめに

^{99m}Tc -ECD は、 ^{123}I -IMP、 ^{99m}Tc -HMPAO と並んで脳血流 SPECT 用の短半減期トレーサとして広く利用されている。 ^{99m}Tc -ECD の特徴は、標識後

の安定性がよく、静注後直ちに脳組織へ取り込まれ、数分以内に脳内分布が固定し、長時間その分布を変えないところにある^{1,2)}。そしてこの利点を生かして、2 分割投与法 (split-dose 法) を応用した光刺激³⁾ や Diamox 負荷⁴⁻⁷⁾ および起立負荷⁸⁾ などの負荷脳血流 SPECT が試みられている。

2 分割投与法による負荷脳血流 SPECT では、標識した ^{99m}Tc -ECD を 2 本に分割 (投与放射エネルギー D_1 および D_2) し、安静状態 (または負荷状態) で一方の ^{99m}Tc -ECD を静注して 1 回目の SPECT を撮像し、引き続き負荷状態 (または安静状態) で残

* 新潟大学医学部放射線科

** 新潟大学医療技術短期大学部診療放射線技術学科
受付: 9 年 2 月 26 日

最終稿受付: 9 年 4 月 30 日

別刷請求先: 新潟市旭町通 1 番町 757 (☎ 951)

新潟大学医学部放射線科

小田野 行男

りの^{99m}Tc-ECDを静注して2回目のSPECTを撮像する。2回目のSPECTカウントから1回目のSPECTカウントを減算したもの(Net SPECTカウント)を^{99m}Tc-ECDの投与放射エネルギー比(投与比= D_1/D_2)で補正する。この補正したNet SPECTカウントと1回目のSPECTカウントの差を、負荷によって生じた脳血流の変化量と見なす。しかし、実際にはSPECTカウントに有意差がみられず、臨床所見に合わない場合をしばしば経験する。その原因の一つとして、投与比による補正法が有する問題が考えられるが、この問題は十分に検討されていない³⁻⁶⁾。

この研究では、^{99m}Tc-ECDをいろいろな割合で2分割して安静状態で投与し、2分割投与SPECTにおける投与比補正法が有する問題点を検討した。さらに投与比補正法を用いることなく、2分割投与SPECTカウントを参照領域のカウントで規格化して評価する新しい方法を考案した。

II. 対象と方法

1) 対象

脳梗塞、もやもや病、変性疾患、うつ病などさまざまな中枢性疾患9例と糖尿病1例および大動脈弁狭窄1例の合計11例(男性7例、女性4例、平均年齢 62.3 ± 13.7 歳)を対象とした。

2) 方法

方法は、まず標識したシリンジタイプの^{99m}Tc-ECD 600 MBq (3 ml) (第一ラジオアイソトープ研究所)を無菌バイアルに移し、生食1 mlを加えて4 mlとし、それを容量2.5 mlの注射器を用いていろいろな割合で2分割した。分割比は容量比で1:1から1:4までとした。2本の注射器の放射エネルギー(D_1, D_2 ; $D_1 < D_2$, 単位MBq)をキューリメータ(アロカキューリメータ IGC-3)を用いて測定し、その比を求めて投与放射エネルギー比(投与比= D_1/D_2)とし、測定時刻を記録した。

検査のプロトコルをFig. 1に示す。ガンマカメラに被検者を固定し一側の尺側皮静脈を確保したのち、最初に少ない方の^{99m}Tc-ECDを急速静注し20 mlの生食でフラッシュした。静注10分後

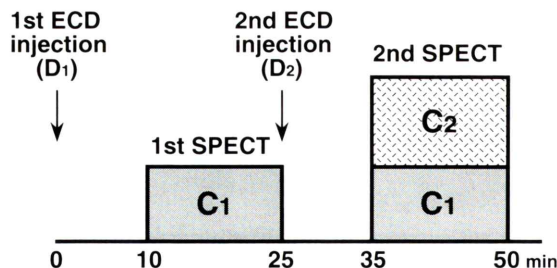


Fig. 1 A protocol of the present study. C₁ and C₂ represent tracer activity of the first SPECT scan obtained by dose D₁ of ^{99m}Tc-ECD and second SPECT scan obtained by dose D₂, respectively.

に第1回目のSPECT(15分間)撮像を行い、撮像終了後、残りの^{99m}Tc-ECDを静注して同じく生食(20 ml)でフラッシュした。その10分後に第2回目のSPECT(15分間)撮像を行った。静注はすべて安静、開眼状態で行った。

装置は、LESHR ファンビームコリメータを装着した三検出器型SPECT装置GCA9300A/HG(東芝)を用いた。データ収集は、連続回転モードで収集角度4度で128×128マトリックスの投影データを15分間収集した。画像処理は、TEW法による散乱線補正⁹⁾を行い、Butterworthフィルタによる前処理の後、Rampフィルタにて128×128マトリックスの画像を再構成した。Changによる吸収補正を行い、5.2 mm厚の体軸横断像を作成した。本装置の空間分解能は視野の中心においてFWHM=8.0 mmである。データ収集は被検者のorbito-meatal line(OM線)に平行に行った。解剖学的部位の同定のため、SPECT検査と同日に、同一スライス厚のCT像を撮像した。

各々のSPECT画像を評価するため、OM線から3~4スライス上方の左右小脳と脳幹に、基底核レベルの前頭葉、側頭葉、後頭葉、基底核および視床に、またそれより2~3スライス上方のレベルの前頭葉、側頭葉、後頭葉に、さらにそれより2~3スライス上方のレベルの前頭葉、頭頂葉および半卵円中心に、それぞれ不整形ROI(計32か所)を設定してカウントを計測した。ROIの解剖学的な部位設定は、OM線を一致させて撮像し

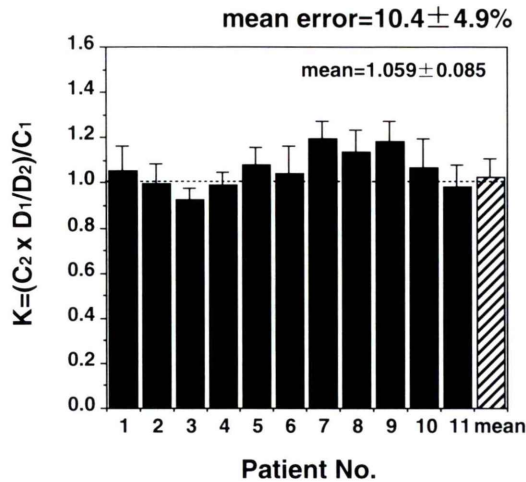


Fig. 2 K values and SDs of the eleven patients, and mean K and SD of all patients. The order of the patient's number is that of the dose ratio (D₁/D₂). Mean K is 1.059±0.085, but K is scattering. Mean % error of K value is 10.4±4.9%.

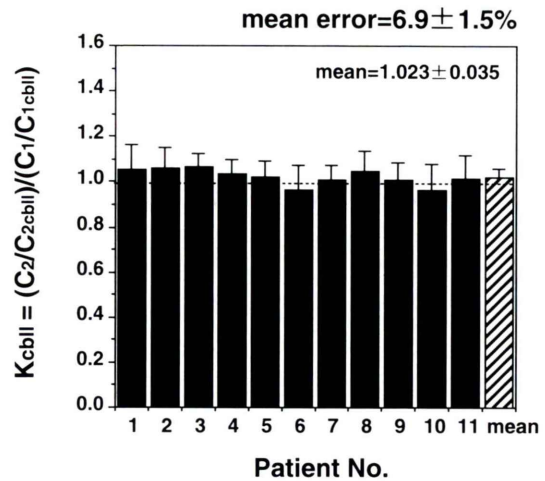


Fig. 3 Mean K_{cbll} values and SDs of eleven patients. Mean % error of K_{cbll} value is 6.9±1.5%, which is less than that of K in Fig. 2.

た CT 像を参照しながら行った。

(1) 投与比による補正法

1 回目の SPECT カウントを C₁, 2 回目の SPECT カウントを C₁+C₂, すなわち C₂ を 2 回目の Net-SPECT カウントとする。C₂ は 2 回目の SPECT 像から時間減衰補正した 1 回目の SPECT 像をサブトラクションすることによって得られる。また C₂ を投与比で補正したものと C₁ との比率を K とする。

すなわち

$$K = \frac{C_2 \times \frac{D_1}{D_2}}{C_1} = \frac{C_2/D_2}{C_1/D_1} \quad (1)$$

負荷脳血流 SPECT (負荷+安静) では、K の値から負荷による脳血流の変化を評価する。この方法では、2 回の SPECT 検査を安静状態 (安静+安静) で行った場合、式 (1) において C₁=C₂×D₁/D₂ なので、K=1 になることを前提としている。そこで 2 分割した ECD を 2 回の安静状態で投与して SPECT 撮像し、K=1 になるかどうかを検討した。なお、C₁, C₂ はすべて投与量を測定した時刻に時間補正した。また基礎的な検討を行い、

キューリーメータとガンマカメラの係数値の直線性、および SPECT カウントと放射能濃度の直線性をあらかじめ確認した。

(2) 参照領域で規格化する方法

投与比による補正法に代えて、1 回目 SPECT カウント C₁ と 2 回目 Net-SPECT カウント C₂ を脳内のある参照領域 (reference) のカウントで規格化し、その変化率 (K_{reference}) で評価する方法を提案する。

すなわち

$$K_{\text{reference}} = \frac{C_2/C_{2\text{reference}}}{C_1/C_{1\text{reference}}} \quad (2)$$

参照領域を小脳および後頭葉に求めた場合の変化率を、それぞれ K_{cbll}, K_{occi} とする。

$$K_{\text{cbll}} = \frac{C_2/C_{2\text{cbll}}}{C_1/C_{1\text{cbll}}} \quad (3)$$

$$K_{\text{occi}} = \frac{C_2/C_{2\text{occi}}}{C_1/C_{1\text{occi}}} \quad (4)$$

安静+安静では、K_{cbll}=K_{occi}=1 が期待されるので、その検討を行った。

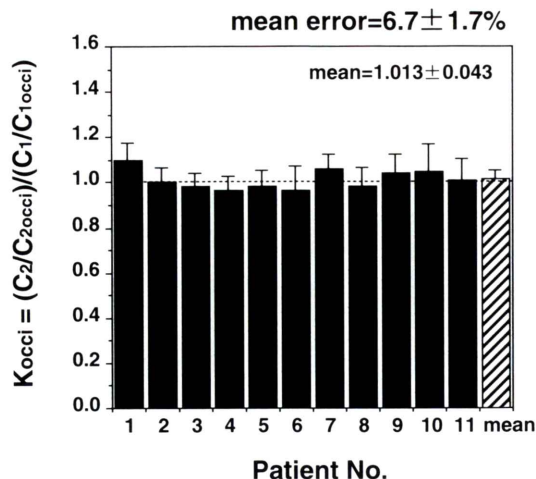


Fig. 4 Mean K_{occi} values and SDs of eleven patients. Mean % error of K_{occi} value is $6.7 \pm 1.7\%$.

III. 結 果

(1) 投与比による補正法

Fig. 2 に、各被検者ごとの K の平均値と SD および全被検者の K の平均値と SD を示す。症例 (No. 1~11) の順序は、投与比 (D_1/D_2) の小さいものから大きいものの順である。 K 値を全被検者で平均すると 1.059 ± 0.085 と 1 に近い値になるが、各被検者ごとにみると 1 からはずれるものが多く、 $K=1$ からのずれの平均値 (平均誤差) は $10.4 \pm 4.9\%$ であった。また投与比の大小と K 値の間には何らの関係も見られず、恒常的に $K \equiv 1$ になるような投与比は求められなかった。

(2) 小脳および後頭葉で規格化する方法

Fig. 3, 4 に、SPECT カウントを小脳および後頭葉のカウントで規格化した K_{cbl} と K_{occi} の結果を示す。 K_{cbl} の平均値は 1.023 ± 0.035 、 K_{occi} の平均値は 1.013 ± 0.043 であった。被検者ごとのばらつきは、投与比による補正法 (Fig. 2) に比較して明らかに小さくなり、すべて 0.9~1.1 の間に収まっている。 $K_{reference}=1$ からの平均誤差を求めると、それぞれ $6.9 \pm 1.5\%$ 、 $6.7 \pm 1.7\%$ となり、投与比による補正法よりも明らかに減少した。

IV. 考 察

(1) 投与比による補正法の問題点

2 分割投与 $^{99m}\text{Tc-ECD}$ SPECT において投与比による補正法が成り立つためには 2 回とも同一条件の下で静注した場合、2 回目の Net-SPECT カウントを投与比で補正した値と 1 回目の SPECT カウントとは同値 (すなわち $K=1$) になる必要がある。しかし、今回の安静+安静の検討では、 K の平均値は 1.059 と 1 に近い値が得られたものの、各被検者ごとの K 値は 1 からはずれるものが多かった (Fig. 2)。 $K=1$ からのずれは、全被検者平均で $10.4 \pm 4.9\%$ であった。したがって、負荷による脳血流の有意な変化を検出するためには、少なくとも安静時 SPECT カウントの約 20% (K 値のずれの平均+2SD 以上を有意とした場合) 以上の変化が必要と考えられる。

松田ら⁹⁾、竹内ら⁹⁾は、投与比による補正法を用いた脳血流の定量法を検討して、負荷なしの場合の脳血流測定値の良好な再現性を報告している。しかし最終的に得られた脳血流量で比較しており、投与比による補正法を純粋に検討したものではない。また Hattori ら⁶⁾は、負荷なしの場合における投与量で規格化 (すなわち投与比で補正) した 2 回の SPECT カウントを比較して、その回帰直線が $y=x$ (すなわち $K=1$) に近くなることを報告している。われわれの研究でも K の平均値は 1.059 と 1 に近い値が得られた。しかし被検者ごとのばらつきは大きく、なかには $K=1.194$ と約 20% の誤差を示すものも見られた。したがって、投与比による補正法は被検者によるばらつきが大きく、大きな誤差を生ずる場合があり、信頼性に欠けるのではないと思われる。

$^{99m}\text{Tc-ECD}$ は、 $^{123}\text{I-IMP}$ や $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ と比較して、初回循環抽出率が低いことが知られており^{10,11)}、それが高血流域を過小評価する原因の 1 つと考えられている¹²⁾。 Diamox 負荷や生理学的負荷により脳内に高血流状態が惹起されたとしても、 $^{99m}\text{Tc-ECD}$ の脳内集積が追従できず SPECT カウントは十分には増加しない可能性が高い。し

たがって 20% 以上のカウントの増加を有意とする本法では、脳血流の増加を判定できない場合が少なくないと思われる。

投与比補正法において上記のような誤差が生ずる原因には、^{99m}Tc-ECD の 2 回の投与量の測定誤差、静注時の血管内残存や肺集積の違い、血中における代謝の影響、そして SPECT 画像のサブトラクション処理行程などが考えられる。投与比を求めるには、キューリーメータで放射エネルギー (MBq) を実測する方法 (今回の検討で用いた) と、2 分割したシリンジの容量 (ml) から計算する方法がある。測定誤差は前者よりも後者の方が大きいと思われる。また収集した生データどうしをサブトラクションしてから断層像として再構成するか、再構成した SPECT 画像どうしをサブトラクションするかで、結果は異なる可能性がある (本研究は後者で行った)。再構成には画像処理フィルター、散乱線補正、吸収補正などさまざまな誤差要因が関与するからである。また、 $K > 1$ となる場合が全被検者 11 例中 7 例に見られたが、その原因の一つには、1 回目 SPECT の ^{99m}Tc-ECD の経時的な洗い出しの影響が考えられる。今回の検討ではこの影響を無視しており、今後の検討を要する。

(2) 参照領域で規格化する方法

投与比による補正法には上記のような問題が含まれているため、投与比を用いない方法を考案した。この方法では、SPECT 画像のすべての領域のカウントをある領域のカウントで除することにより規格化し、2 回の SPECT 間の比 (変化率 $K_{\text{reference}}$) を求めて評価する。今回の検討では、小脳および後頭葉を参照領域とした。その結果、2 回の安静 SPECT (安静+安静) における変化率は小脳を参照領域とした場合で $K_{\text{cbll}} = 1.023 \pm 0.035$ 、後頭葉を参照領域とした場合で $K_{\text{occi}} = 1.013 \pm 0.043$ と 1 に近くなり、被検者ごとのばらつきは減少した。1 からのずれ (平均誤差) はそれぞれ $6.9 \pm 1.5\%$ 、 $6.7 \pm 1.7\%$ になり、投与比による補正法に比較して明らかに減少した。この減少の最大の理由は、本法では、投与比補正法の問題

点である ^{99m}Tc-ECD の放射エネルギー測定誤差、血管内残存や肺集積の違い、血中における代謝などの誤差要因の影響をうけないためである。

この方法を便宜的に行うには、SPECT のコンピュータ画面上に 2 回の SPECT 画像を同時に描出し、参照領域のカラースケールを一致させて比較すればよい。汎用性が高く、投与比による補正も不要である。参照領域をどの部位にするかという問題はあるが、起立負荷や手指運動負荷などの負荷脳血流 SPECT の評価には、この方法は有用と思われる。しかし Diamox 負荷など、参照領域のカウント自体が安静時に比較して大きく変化する場合には評価は難しく、本法の限界であろう。

V. 結 論

2 分割投与 ^{99m}Tc-ECD 脳血流 SPECT において、投与比により SPECT カウントを補正する方法の妥当性を検討した。何らかの負荷を加えた場合に有意な脳血流の変化を検出するためには、安静時 SPECT カウントの約 20% 以上の変化が必要であると考えられた。したがって脳血流の増減が少ない負荷検査において、脳血流の変化を投与比補正法で評価することは困難であると思われた。また、投与比による補正法を用いない方法を考案した。この方法では 2 回の SPECT カウントを脳内のある参照領域で規格化し、その変化率で脳血流の増減を評価する。本法は、投与比補正法が有する問題点の影響を受けないので、起立負荷や手指運動負荷などの負荷検査には有用と考えられた。

文 献

- 1) Wolovitch RC, Hill TC, Garrity ST, Cheesman EH, Burgess BA, O'Leary DH, et al: Characterization of technetium-99m-L,L-ECD for brain perfusion imaging, Part I: Pharmacology of technetium-99m ECD in nonhuman primates. *J Nucl Med* **30**: 1892-1901, 1989
- 2) Wolovitch RC, Cheesman EH, Maheu LJ, Hall KM: Studies of the retention mechanism of the brain perfusion imaging agent ^{99m}Tc-bicisate (^{99m}Tc-ECD). *Cereb Blood Flow Metab* **14** (Suppl 1): S4-S11, 1994
- 3) Holm S, Madsen PL, Sperling B, Lassen NA: Use of ^{99m}Tc-bicisate in activation studies by split-dose

- technique. *Cereb Blood Flow Metab* **14** (Suppl 1): S115-S120, 1994
- 4) 松田博史, 中野正剛, 田中 正明: ^{99m}Tc -ECD による acetazolamide 負荷前後における非侵襲的局所脳血流量測定. *核医学* **33**: 759-766, 1996
 - 5) 竹内 亮, 松田博史, 阪原晴海, 小西淳二: ^{99m}Tc -ECD SPECT を用いた acetazolamide 負荷前後の非侵襲的局所脳血流量測定——脳血管障害例における検討, 測定手技簡略化の検討も含めて——. *核医学* **33**: 1213-1220, 1996
 - 6) Hattori N, Yonekura Y, Tanaka F, Fujita T, Wang J, Ishizu K, et al: One-day protocol for cerebral perfusion reserve with acetazolamide. *J Nucl Med* **37**: 2057-2061, 1996
 - 7) 曾我部 一郎: 分割投与 ^{99m}Tc -ECD SPECT による Diamox 負荷前後の局所脳血流量測定と補正法の開発. *核医学* **34**: 35-44, 1997
 - 8) 小田野行男, 大久保真樹: ^{99m}Tc -ECD の分割投与による起立負荷脳血流 SPECT——後頭葉比の変化率を用いた評価法——. *日本医学放会誌* **57** (Suppl): S70, 1997
 - 9) Ogawa K, Harata Y, Ichihara T, Kubo A, Hashimoto S: A practical method for position-dependent compton-scatter correction in single photon emission CT. *IEEE Trans Med Image* **10**: 408-412, 1991
 - 10) Knudsen GM, Andersen AR, Somnier FE, Videbaek C, Hasselbalch S, Paulson OB: Brain extraction and distribution of ^{99m}Tc -bicisate in humans and in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* **14** (Suppl 1): S12-S18, 1994
 - 11) Friberg L, Andersen 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** (Suppl 1): S19-S27, 1994
 - 12) Yonekura Y, Tsuchida T, Sadato N, Nishizawa S, Iwasaki Y, Mukai T, et al: Brain perfusion SPECT with ^{99m}Tc -bicisate: comparison with PET measurement and linearization based on permeability-surface area product model. *J Cereb Blood Flow Metab* **14** (Suppl 1): S58-S65, 1994

Summary

A Limitation of the Split-Dose Method for Evaluating rCBF Changes Using ^{99m}Tc -ECD and SPECT

Ikuro ODANO*, Masaki OHKUBO**, Makoto TAKAHASHI*, Eikichi NOGUCHI*, Hiro OHTAKI*, Mitsuru SHIBAKI*, Tosifumi KASAHARA* and Masayoshi HATANO*

*Department of Radiology, Niigata University School of Medicine

**Department of Radiological Technology, College of Biomedical Technology, Niigata University

The purpose of the study is to validate the split-dose method corrected with dose ratio of ^{99m}Tc -ECD for brain perfusion scan. A dose of 600 MBq of ^{99m}Tc -ECD was divided into two with various dose ratios from 1 : 1 to 1 : 4, and injected to eleven patients with various cerebral diseases. A lesser dose of ^{99m}Tc -ECD was injected under a control state for the first SPECT scan, and 15 min SPECT scan was performed 10 min after injection with a triple-head high resolution gamma camera. After the scan, the other dose of ^{99m}Tc -ECD was injected under the same control state and the second SPECT scan was performed as same as above. A ratio of the activity of the first scan to the net activity of the second scan corrected by dose ratio, defined as K, was measured in brain regions of each subject. Expected value of K was 1, but the value was distributed with large variations in each subject. The mean % er-

ror of the K value was $10.4 \pm 4.9\%$. Hence it is considered that activity changes by more than 20% from the control values should be required to detect a significant rCBF change in an activation SPECT study.

Then, we proposed a new method in which the activity of both two SPECT scans was normalized by cerebellar or occipital activity and compared. The ratio obtained by the proposed method came closer to 1 with less variations and with less mean % error in comparison with those of K value obtained by the dose-correction method. Although the proposed method has a limitation in the use of an activation study loaded with Diamox, it may be useful to evaluate an alteration of rCBF in the study such as postural testing or finger-moving test.

Key words: ^{99m}Tc -ECD, Split-dose, SPECT.