

## 《技術報告》

# <sup>99m</sup>Tc-ECD 脳血流 SPECT を用いた Acetazolamide 負荷前後の 定量的評価法

——測定精度の基礎的検討, <sup>123</sup>I-IMP ARG 法との比較——

伊藤 茂樹\*      岩田 明子\*      渡邊 義雄\*      北野 悟\*  
吉矢 和彦\*      今井 秀\*\*

**要旨** 連続した <sup>99m</sup>Tc-ECD SPECT によって非侵襲的に acetazolamide 負荷前後の局所脳血流量が測定できる松田・竹内らの方法を追試し, その測定精度ならびに <sup>123</sup>I-IMP ARG 法との相関性を検討した. 生理食塩水を負荷する Placebo Study では, 5 例 80 領域における負荷前後の測定値変化率は散乱線を補正しない場合で  $0.5 \pm 8.4\%$ , 散乱線を補正した場合で  $-0.2 \pm 12.6\%$  であり, 散乱線補正の有無に関わらず良好な Placebo 負荷前後の一致性を認めた. 日を変えて検査を繰り返した日差再現性の検討では, 4 例 64 領域における両日の測定値変化率は安静時で  $-1.1 \pm 9.0\%$ , 負荷時で  $-4.0 \pm 11.7\%$  であり, 安静時と負荷時で共に良好な再現性を認めた. 同一例に対して本法と <sup>123</sup>I-IMP ARG 法を施行する相関性の検討では, 5 例 80 領域における両法の測定値相関は安静時で  $y = 0.99x + 1.47$ , 相関係数  $r = 0.80$ , 負荷時で  $y = 0.86x + 7.76$ ,  $r = 0.76$  と得られ, 安静時と負荷時で共に良好な相関性を認めた. 以上の結果から, 本法で得られる負荷前後の測定値は従来報告されている方法とほぼ一致しており, 簡便かつ測定精度の高い方法と考えられた.

(核医学 34: 1047-1053, 1997)

## I. はじめに

acetazolamide (ACZ) を負荷する脳血流 SPECT 検査は, 脳循環予備能の評価に有用であり広く普及している. ACZ は脳組織の炭酸脱水素酵素を阻害して同部位の pH を低下させ, pH の低下は脳血管の拡張を導き局所脳血流量 (rCBF) を増加させる<sup>1)</sup>. しかし, 脳循環障害が高度な領域では, 局所脳灌流圧の低下によってすでに脳実質の血管が拡張していることから, ACZ による rCBF

の増加は正常に得られない. この現象を SPECT 画像上における相対的集積低下の所見として検出することで, 脳循環予備能の低下は評価される. しかし, このような患部と対側健常部の左右差などを指標とする従来の診断<sup>2)</sup>では, 患部における詳細な病態把握や経過観察に客観性を欠く場合があり, 特に両側性疾患において評価が困難となっていた.

そこで ACZ 負荷前後の SPECT 像を定量的に表示する方法が望まれ, これに対して松田らは Technetium-99m ethyl cysteinate dimer (<sup>99m</sup>Tc-ECD) を用いた非侵襲的な方法を考案した<sup>3)</sup>. 本法は 1 回の RI アンギオグラフィとそれに続く 2 回の連続した SPECT 撮像を施行するのみで, 採血を必要とせず簡便に ACZ 負荷前後の rCBF 値が得られることから近年臨床に应用されつつある<sup>4)</sup>. し

\* 総合大雄会病院放射線科

\*\* 同 脳神経外科

受付: 9 年 6 月 25 日

最終稿受付: 9 年 9 月 18 日

別刷請求先: 愛知県一宮市桜 1-9-9 (☎ 491)

総合大雄会病院放射線科

伊藤 茂樹

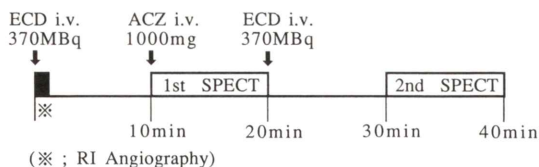


Fig. 1 Study protocol.

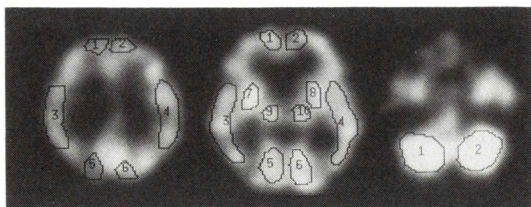


Fig. 2 Regions of interest as placed above 16 regions.

かし、本法の信頼性は Placebo Study においてのみ検討され<sup>3,4)</sup>、その他の測定精度にかかわる部分は未検討であった。そこで今回われわれは、Placebo Study を追試すると共に、同一例を対象に日を変えた 2 回の検査を行い日差再現性の検討を行った。さらに、本法で得られた安静時 rCBF 値と負荷時 rCBF 値を、それぞれ  $^{123}\text{I}$ -IMP を用いた ARG 法の測定値と比較し、その相関性を検討した。

## II. 対 象

平成 8 年 11 月～9 年 3 月までに脳血流 SPECT 検査を依頼された慢性期脳卒中例 13 名と健常ボランティア 1 名 (筆者) の計 14 名を対象に、以下の検討を行った。

1) Placebo Study には慢性期脳卒中例 4 名 (被殻出血 77 歳男性、大脳皮質下出血 84 歳男性、視床梗塞 66 歳男性、視床出血 78 歳女性) と健常例 1 名 (37 歳男性) の計 5 名を対象とした。

2) 日差再現性の検討には慢性期脳卒中例 4 名 (大脳皮質下出血 76 歳男性、脳動脈瘤破裂 60 歳女性、被殻出血 77 歳男性、脳動脈瘤破裂 54 歳男性) を対象とした。

3) 相関性の検討には慢性期脳卒中例 5 名 (白質梗塞 60 歳男性、穿通枝梗塞 79 歳女性、大脳皮

質梗塞 86 歳女性、穿通枝梗塞・TIA 76 歳女性、大脳皮質下出血 67 歳男性) を対象とした。

なお、1)～3) の検討間相互において対象となる症例は重複していない。

## III. 方 法

### 1) 検査 Protocol

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD を用いた ACZ 負荷前後の定量的評価法 (定量画像作成) は、松田らの方法<sup>3)</sup> を簡素化した竹内らの方法<sup>4)</sup> に従って行った。この方法では、安静時の脳平均脳血流量を Patlak Plot 法<sup>5)</sup> で得られる BPI から換算して求めるが、この換算には松田らの報告した回帰式<sup>6)</sup> を用いた。Lassen の直線化補正<sup>7)</sup> には、補正係数  $\alpha=2.59$  を固定値として用いた<sup>6)</sup>。本法の検査 Protocol の概略を Fig. 1 に示す。 $^{123}\text{I}$ -IMP を用いた ARG 法による rCBF 定量画像の作成は、飯田らの方法<sup>8)</sup> に準じて行った。こうして得られた  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD と  $^{123}\text{I}$ -IMP の定量画像それぞれを対象に、半卵円中心レベル、基底核レベル、小脳レベルの代表スライス上で血管支配に沿った関心領域 (Regions of Interest: ROI) を合計 16 箇所を設定し、各部位の rCBF 値を求めた。Fig. 2 に ROI 設定例を提示する。

なお、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD の RI アンギオグラフィと SPECT、 $^{123}\text{I}$ -IMP の SPECT それぞれのデータ収集と再構成条件を Fig. 3 に示す。

### 2) Placebo Study

ACZ を生理食塩水に替えて負荷し、2 回の連続する安静時 SPECT を撮像して本法の解析を行い、負荷前後の測定値が等しく得られるか否か (Placebo 負荷前後の一致性) を検討した。

なお、当施設における SPECT 画像には通常 Three Energy Window (TEW) 法<sup>9)</sup> による散乱線補正が施されているため、以降の検討に備えて TEW 法を施行した場合としない場合とで Placebo 負荷前後の一致性を比較した。

### 3) 日差再現性の検討

病態変化のない近病日に、日を変えて本法の測定を 2 度行い、それぞれで得られた安静時と負荷時の rCBF 値を比較することで日差再現性を検討

RI Angiography for ECD		
Gamma camera	Toshiba GCA-90B	
Collimator	LEHR Parallel Hole	
Acquisition		
Energy window	140 keV 20%	
Matrix size	128×128	
Frame time	1 sec/frame	
Frame number	96 frames	
	SPECT for ECD	SPECT for IMP
Gamma camera	Toshiba GCA9300A/HG	Toshiba GCA9300A/HG
Collimator	LESHR Fan-beam Hole	LESHR Fan-beam Hole
i.v. Dose	370 MBq×2	222 MBq
Acquisition		
Energy window	140 keV Main 20% Sub 3%	160 keV Main 21% Sub 3%
Matrix size	128×128	128×128
Zoom factor	×1	×1
Correcting angle	4°×30 view×3 detector	4°×30 view×3 detector
Correcting time	Total 10 min.	Total 10 min.
Pixel size	3.2 mm/pixel	3.2 mm/pixel
Reconstruction		
Pre filter	Butterworth	Butterworth
order	8.0	8.0
cutoff	0.9 cycle/pixel	0.9 cycle/pixel
Recon. filter	Ramp	Ramp
Attenuation correct.	Sorenson ( $\mu=0.15 \text{ cm}^{-1}$ )	Sorenson ( $\mu=0.146 \text{ cm}^{-1}$ )
Scatter correct.	TEW	TEW
Slice thickness	6.4 mm	6.4 mm

Fig. 3 Acquisition and reconstruction condition.

した。測定に際しては <sup>99m</sup>Tc-ECD の SPECT 像に TEW 法の散乱線補正を施した。なお、ACZ 負荷量は 1,000 mg であった。

#### 4) 相関性の検討

病態変化のない近病日に、<sup>123</sup>I-IMP ARG 法による安静時の rCBF 定量と負荷時の rCBF 定量、および本法による測定をのべ 3 日間にわたって施行し、両法で得られた安静時 rCBF 値と負荷時 rCBF 値の相関性を各々検討した。測定に際しては <sup>123</sup>I-IMP と <sup>99m</sup>Tc-ECD の両 SPECT 像へ TEW 法の散乱線補正を施した。なお、ACZ 負荷量はともに 1,000 mg であった。

#### 5) 測定値の比較評価

Placebo Study においては、比較対象となる負荷前後の測定値から以下の計算で変化率 (% Change) と変動係数 (Coefficient of Variation: CV) を求めた。

変化率 (%)

$$=(\text{負荷後値}-\text{負荷前値})/\text{負荷前値} \times 100$$

$$\text{CV}(\%) = \text{両値の標準偏差}/\text{両値の平均} \times 100$$

日差再現性の検討においても、Placebo Study と同様な方法で変化率と変動係数を求めた。相関性の検討では、安静時と負荷時それぞれにおいて、両法の測定値を対象とした最小二乗法による一次回帰を行って相関係数を求めた。

## IV. 結 果

1) 5 例 80 領域を対象とした Placebo Study では、TEW 法による散乱線補正を施さないケースでの Placebo 負荷前後の測定値変化率は  $0.5 \pm 8.4\%$  (mean  $\pm$  SD), CV は平均 4.5% であり、最小二乗法による一次回帰で求めた相関係数は  $r=0.90$  と得られた。散乱線補正を施したケースでの変化率は  $-0.2 \pm 12.6\%$ , CV は平均 6.5%, 相関



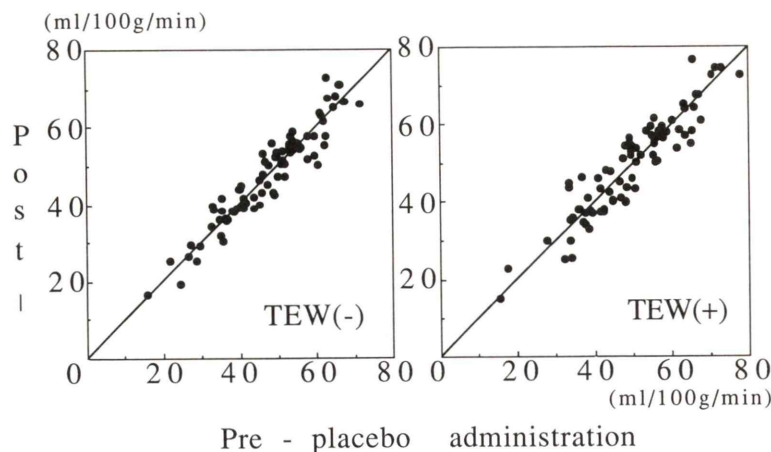


Fig. 4 Results of the placebo study.

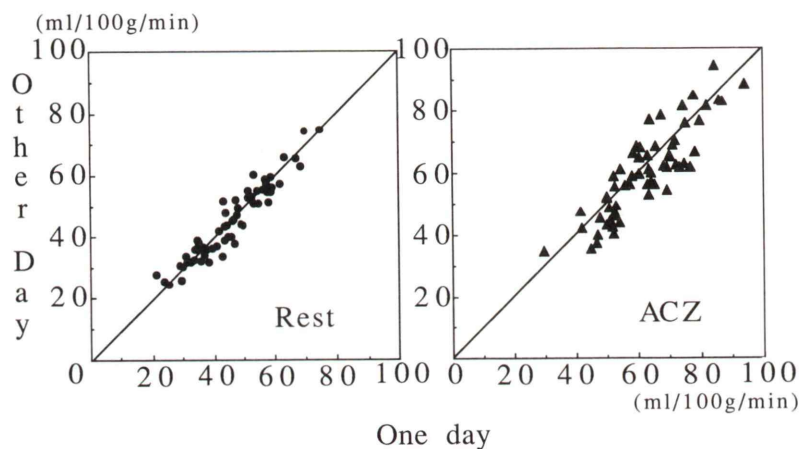


Fig. 5 Results of the reproducible study.

係数は $r=0.92$ であった。なお、測定値変化率に関しては、散乱線補正を施さないケースと施したケースの間で $t$ 検定による有意差を認めなかった。よって、以下の日差再現性の検討と相関性の検討に際しては、散乱線補正を施したケースのみを対象とした。本検討結果をFig. 4に示す。

2) 4例64領域を対象とした日差再現性の検討では、安静時における両日の測定変化率が $-1.1 \pm 9.0\%$ 、CVが平均4.8%であり、相関係数は $r=0.95$ と得られた。一方、負荷時における両日の測定値変化率は $-4.0 \pm 11.7\%$ 、CVが平均

7.6%、相関係数が $r=0.85$ と得られた。なお、測定値変化率に関して、安静時と負荷時の間で $t$ 検定による有意差を認めなかった。本検討結果をFig. 5に示す。

3) 5例80領域を対象とした相関性の検討では、安静時における両法の相関は $y=0.99x+1.47$ 、 $r=0.80$  ( $y$ : 本法,  $x$ :  $^{123}\text{I-IMP ARG}$  法)であり、一方、負荷時における両法の相関は $y=0.86x+7.76$ 、 $r=0.76$ であった。検討結果をFig. 6に示す。

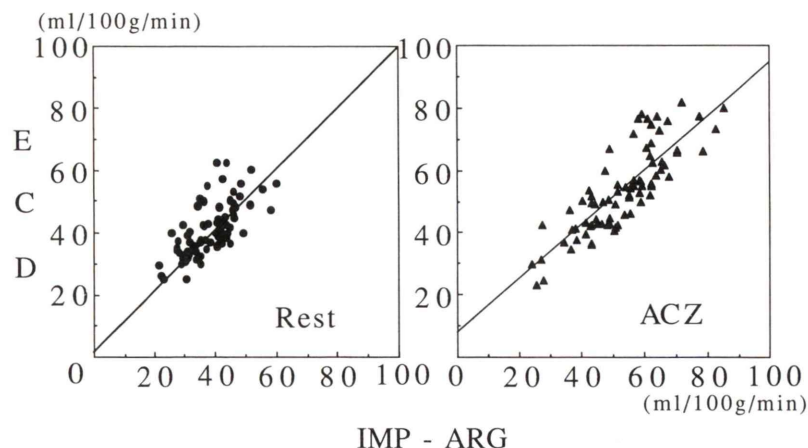


Fig. 6 Results of the correlation study.

## V. 考 察

acetazolamide 負荷脳血流 SPECT 検査による脳循環予備能の評価は、安静時所見との対比によって判断されるのが一般的である。従来、安静時と負荷時の検査は日を変えた別日に施行されていたが、松田らが $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO による split-dose 法 (subtraction 法)<sup>10)</sup> を報告して以来、負荷前後の SPECT を連続撮像し一連の検査としてこれを行うケースが増えてきた。現在では、両検査所見が同時に得られる利点と検査費用の観点から、 $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO ばかりでなく $^{99m}\text{Tc}$ -ECD でも split-dose 法が盛んに検討されている<sup>11)</sup>。しかし、こうした方法では検査結果を定性的にしか表現できず、診断上の限界が指摘されていた。

これに対し、近年では測定や解析方法に様々な工夫が加えられ、split-dose 法の利点をそのままに負荷前後の SPECT 像を定量表示できる方法が考案されてきた。 $^{123}\text{I}$ -IMP を用いた橋川らの方法<sup>12)</sup> や、 $^{99m}\text{Tc}$ -ECD を用いた松田らの方法<sup>3)</sup> がこれに該当する。これら 2 つの方法を比較した場合、それぞれに利点と検討課題が指摘されている。橋川らの方法では血流追従性 (直線性) の良好な  $^{123}\text{I}$ -IMP を用いていることから acetazolamide 負荷検査には適しているように思われるが、dynamic SPECT の連続撮影を必要とすることから施

行可能なガンマカメラ機種が限定され、また臨床使用レベルのトレーサ放射能を分割投与するのではデータ不足となる危惧もある。したがって、橋川らの方法は動脈採血の必要性とも併せ、ルーチン検査としては施行可能な施設が制限される現状にあり、今後のさらなる改良が期待されている。

一方、 $^{99m}\text{Tc}$ -ECD を用いた松田らの方法は 1 検出器型を含むほとんどのガンマカメラで施行でき、総投与量が通常の臨床使用レベル内にとどまって動脈採血も必要としないことから、一般施設でもルーチン化が可能なものと示唆される。しかし、 $^{99m}\text{Tc}$ -ECD は血流追従性の面において $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO よりも改善されてはいるが<sup>7)</sup>、 $^{123}\text{I}$ -IMP 以上でないことが報告されている<sup>7,13)</sup>。トレーサのこうした性質を演算理論上で補うために、松田らは本法へ Lassen の直線化補正式<sup>6,7)</sup> を多用した。すなわち安静時 rCBF は、RI アンギオデータの Patlak Plot 解析から得られる安静時 mCBF (平均脳血流量) とそれに対応する安静時 SPECT 像の平均カウント、および同 SPECT 像の局所カウントをそれぞれ Lassen の式へ代入することで求められる。また、負荷時の rCBF も同様に、負荷時 mCBF と負荷時 SPECT 像の平均カウントと局所カウント、以上 3 つのパラメータから Lassen の式にて導かれる。ここで問題となるのが負荷時 mCBF である。本法では負荷前後の

SPECT 像を subtraction しなければならない都合上、患者のポジション移動を必要とする負荷時の RI アンギオはデータ収集が省略されている。したがって、負荷時の Patlak Plot から mCBF を求めることができず、これに替わって本法では安静時 mCBF と負荷前後の平均 SPECT カウントから Lassen の式にて負荷時 mCBF を算出する方法が考案された。このように本法では Lassen の補正式を多用しているが、こうした演算理論の妥当性には未だ不明瞭な部分を残していた。

今回われわれは本法の基礎検討として、 $^{123}\text{I}$ -IMP ARG 法にて求められる安静時 rCBF 値および負荷時 rCBF 値と本法測定値との比較検討を行った。結果として、安静時の相関では  $y=0.99x+1.47$  と良好な測定値の一致を認めた。一方、負荷時では  $y=0.86x+7.76$  であり、高血流領域における本法の軽微な頭打ちが示唆されたものの、相関性としては良好な結果が得られた。今回の検討では、本法における演算理論上の正当性を数学的に検証することは行っていないが、従来から用いられている他法との良好な相関を認めたことから、少なからず本法の演算特性は負荷による反応性を過大評価するものでないことが示唆された。

Placebo Study における負荷前後の測定値の一致性は、本法や  $^{123}\text{I}$ -IMP を用いた橋川らの方法において最も重要視される基本的な必要条件である。これに関しては、散乱線補正を行わない SPECT 像を対象とした検討で、問題のない結果が報告されていた<sup>3,4)</sup>。今回われわれの検討では、TEW 法にて散乱線補正を行った場合にも Placebo 負荷前後の一致性が良好に得られたことから、本法に TEW 法を併用しても問題のないことが示唆された。また、今回の検討からは良好な日差再現性も確認されたことから、本法は負荷前後の測定値を信頼性高く得られる簡便な方法と考えられた。

今後は臨床例での検討をさらに重ね、本法の持つ臨床的有用性や限界など詳細に検討することが必要と考えられる。特に、本法で循環予備能の低下領域を捉える場合、“負荷による CBF 増加を認めるが、反応性は正常未満と判断されるレンジ”

を統計学的に基準化しておくことなどが重要と思われる。

## VI. 結 語

1. Placebo Study にて 2 回の連続する安静時 SPECT を撮像し本法の解析を行った結果、Placebo 負荷前後の rCBF 値は等しく得られた。また、Placebo 負荷前後の一致性は、TEW 法による散乱線補正の有無に影響されなかった。
2. 慢性期の同一患者に日を変えた 2 度の本法検査を施行したところ、安静時 rCBF、負荷時 rCBF とともにきわめて良好な日差再現性を認めた。
3. 慢性期の同一患者に本法と  $^{123}\text{I}$ -IMP ARG 法による検査を別日に施行したところ、安静時 rCBF、負荷時 rCBF とともに良好な相関性を認めた。
4. 本法で得られる負荷前後の測定値は従来報告されている方法とほぼ一致しており、また、簡便かつ測定精度の高い方法と考えられた。

## 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) 松村 要, 中島弘道, 田口國義, 北野外紀雄, 村嶋秀市, 竹田 寛: Diamox 負荷  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD 脳血流 SPECT による心臓大血管手術患者の脳循環予備能の検討. *核医学* **33**: 223–231, 1996
- 3) 松田博史, 中野正剛, 田中正明:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -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
- 4) 竹内 亮, 松田博史, 阪原晴海, 小西淳二:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD SPECT を用いた acetazolamide 負荷前後の非侵襲的局所脳血流量測定. *核医学* **33**: 1213–1220, 1996
- 5) 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
- 6) Matsuda H, Yagishita A, Tsuji S, Hisada K: A quantitative approach to technetium-99m ethylcysteinate dimer: a comparison with technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime. *Eur J Nucl Med* **22**: 633–637, 1995
- 7) Friberg L, Andersen AR, Lassen NA, Holm S, Dam M: Retention of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -bicisate in the human brain



- after intracarotid injection. J Cereb Blood Flow Metab **14** (Suppl): S19–S27, 1994
- 8) Iida H, Itoh H, Nakazawa M, Hatazawa J, Nishimura H, Uemura K: Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using Iodine-123-IMP and SPECT. J Nucl Med **35**: 2019–2030, 1994
- 9) Ichihara T, Ogawa K, Motomura N, Kubo A, Hashimoto S: Compton scatter compensation using the triple energy window method for single- and dual-isotope SPECT. J Nucl Med **34**: 2216–2221, 1993
- 10) 松田博史, 東壮太郎, 絹谷啓子, 辻 志郎, 隅屋寿, 久田欣一: <sup>99m</sup>Tc-HMPAO による acetazolamide 負荷前後脳血流 SPECT. 核医学 **27**: 485–491, 1990
- 11) Hattori N, Yonekura Y, Tanaka F, Fujita T, Wang J, Ishizu K: One-day protocol for cerebral perfusion reserve with acetazolamide. J Nucl Med **37**: 2057–2061, 1996
- 12) Hashikawa K, Matsumoto M, Moriaki H, Oku N, Okazaki Y, Uehara T: Split dose iodine-123-IMP SPECT: Sequential quantitative regional cerebral blood flow change with pharmacological intervention. J Nucl Med **35**: 1226–1233, 1994
- 13) Tsuchida T, Yonekura Y, Nishizawa S, Sadato N, Tamaki N, Fujita T: Nonlinearity correction of brain perfusion SPECT based on permeability-surface area product model. J Nucl Med **37**: 1237–1241, 1996

## Summary

### Quantitative Measurements of Regional Cerebral Blood Flow Using Technetium-99m-L,ECD SPECT Activated with Acetazolamide: Fundamental Study of Measurement's Accuracy, Comparison with <sup>123</sup>I-IMP ARG Method

Shigeki ITOH\*, Akiko IWATA\*, Yoshio WATANABE\*, Satoru KITANO\*,  
Shu IMAI\*\* and Kazuhiko YOSHIYA\*

\*Division of Radiology, Daiyukai General Hospital

\*\*Department of Neurosurgery, Daiyukai General Hospital

We measured regional cerebral blood flow before and after acetazolamide administration using a serial noninvasive method with <sup>99m</sup>Tc-ECD developed by Matsuda and Takeuchi et al., and compared the accuracy of measured values with those obtained by the conventional <sup>123</sup>I-IMP ARG method.

When the regional cerebral blood flow was measured for 80 brain regions in 5 subjects without scatter correction, a differential of  $0.5 \pm 8.4\%$  was obtained between values measured before and after physiological saline administration as a placebo. A differential of  $-0.2 \pm 12.6\%$  was obtained when the same regions were measured with scatter correction. These findings indicated that placebo administration did not affect measured values, regardless of whether scatter correction was performed. When 64 regions in 4 subjects at rest were measured on two successive days, a differential of  $-1.1 \pm 9.0\%$  was obtained between the values measured on the two days. A differential of  $-4.0 \pm 11.7\%$  was obtained for the same regions following acetazolamide administration. These findings showed

that measurements were reproducible both when subjects were at rest and when they were administered acetazolamide. The above two methods were used for measurement of 80 brain regions in the same 5 subjects for comparison. Measurements of subjects at rest and with acetazolamide administration were performed on separate days. The regression line  $y = 0.99x + 1.47$ ,  $r = 0.80$ , was obtained for the subjects at rest, and  $y = 0.86x + 7.76$ , with  $r = 0.76$ , for the subjects following acetazolamide administration. These findings demonstrated a good correlation between the values obtained using the two methods.

The values obtained using the method of Matsuda and Takeuchi et al., before and after acetazolamide administration were thus consistent with those reported previously using the conventional method, and the former method proved to be both simple and reliable.

**Key words:** <sup>99m</sup>Tc-ECD, <sup>123</sup>I-IMP, SPECT, rCBF, Diamox, Cerebral perfusion reserve.