

分割投与 ^{99m}Tc -ECD SPECT と静脈採血による Diamox 負荷前後の脳血流測定法

小田野行男* 大久保真樹** 野口 栄吉* 大滝 広雄*
柴木 充朗* 土橋 幸夫*

要旨 ^{99m}Tc -ECD の 2 分割投与と静脈採血法により、Diamox 負荷前後の脳血流をマイクロスフェアモデルに基づいて算出する脳血流測定法を考案した。本法では入力関数の積分値を既報の 1 点静脈採血法により計算する。脳血管障害など 5 例を対象に、適宜に 2 分割した ^{99m}Tc -ECD を Diamox 負荷前後で静注し、負荷前後の SPECT 撮像と静脈採血により安静時と Diamox 負荷時の脳血流量を算出した。大脳皮質における安静時の脳血流平均値は $0.47 \pm 0.07 \text{ ml/g/min}$ で、Diamox 負荷により $0.63 \pm 0.12 \text{ ml/g/min}$ と増加し、 ^{133}Xe 吸入法で求めた脳血流量とよく相関した。平均増加率は 35% と有意な脳血流の増加がみられた。本法では、動脈採血や大動脈の時間放射能曲線の測定および投与量補正が不要であり、大視野ガンマカメラのみならず頭部専用 SPECT 装置や従来の小視野ガンマカメラにも適用できる。非侵襲的で簡便であり、臨床に有用である。

(核医学 35: 71-75, 1998)

I. はじめに

慢性期閉塞性脳血管障害の脳循環予備能を評価する方法の 1 つとして、acetazolamide (以下 Diamox) 負荷試験による脳血流 SPECT 検査の有用性が知られている¹⁾。 ^{99m}Tc -ECD 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、脳内分布は静注数分以内に固定し、その分布は長時間変わらない²⁾。これらの特徴は負荷試験においてきわめて有用であり、 ^{99m}Tc -ECD の 2 分割投与と Patlak plot 法による Diamox 負荷検査^{3,4)}とマイクロスフェア法に基づく持続動脈採血によ

る方法⁵⁾が報告されている。前者は、採血を要せずに脳血流指数が求められる優れた方法であるが、大動脈の時間放射能曲線を求める必要があり、大視野カメラが不可欠である。後者は負荷前後の脳血流を直接に定量できる利点があるが、侵襲的であり、手技が繁雑である。

一方われわれは、マイクロスフェアモデルに基づき ^{99m}Tc -ECD SPECT と 1 点静脈採血により脳血流を定量化する方法⁶⁾を考案した。この方法は、大動脈の時間放射能曲線を必要とせず、小視野カメラや頭部専用 SPECT 装置にも適用でき、また非侵襲的で簡便である。

本研究では、この ^{99m}Tc -ECD 1 点静脈採血法を分割投与による Diamox 負荷検査に取り入れて、負荷前後の脳血流を算出する定量的な脳血流測定法を考案した。

II. 対 象

心臓循環器・呼吸器系に異常のない脳血管障害

* 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 10 月 30 日

最終稿受付：10 年 1 月 6 日

別刷請求先：新潟市旭町通 1 番町 757 (☎ 951-8510)

新潟大学医学部放射線科

小 田 野 行 男

4 例 (23 歳女性: もやもや病, 56 歳男性: 右中大脳動脈閉塞, 62 歳男性: 左中大脳動脈閉塞, 69 歳男性: ラクナ梗塞) および正常コントロール 1 例 (44 歳男性) の合計 5 例を対象とした。

III. 方 法

(1) 静脈採血データと入力関数積分値との関係

まず, 1 点静脈採血データと入力関数の積分値との関係から両者の相関を検討し, 回帰直線の設定と 1 点採血時刻の最適化をはかった. このデータ解析には, 心臓循環器・呼吸器系に異常のない脳梗塞などの中枢性疾患 13 例 (男性 7, 女性 6, 年齢 55.7 ± 16.2 歳) を対象にした. ^{99m}Tc -ECD 静注直後から 30 分まで頰回動脈および頰回静脈採血を行った. 得られた入力関数の積分値と時刻 t で採血した静脈血データ $Vn(t)$ (= 静脈血放射能とオクタノール抽出率の積) の相関を検討し, 回帰直線を求めた. なお, オクタノール抽出率は各症例ごとに測定した. この回帰直線を用いて入力関数の積分値を算出したときの誤差率を調べると, ^{99m}Tc -ECD 静注 6 分後に採血した場合に最小になった. 6 分後の静脈血データ $Vn(6 \text{ min})$ から入力関数の積分値を算出するための回帰直線を Fig. 1 に示す.

(2) 1 点静脈採血法による脳血流算出

本法では, 静注 6 分後の 1 時点で実測した静脈採血データと回帰直線 (Fig. 1) により入力関数の積分値を算出し, 以下の計算式に代入して脳血流量 F (ml/g/min) を求める.

$$F = \frac{Cb(t)}{E_{\text{net}} \cdot \int_0^t Ca(s) ds} \quad (1)$$

ここでは $t = 30$ 分とし, ^{99m}Tc -ECD の正味の脳内摂取率 E_{net} には文献値 0.44⁷⁾ を用いた.

$\int_0^t Ca(s) ds$ は入力関数の積分値であり, 回帰直線から算出し, $Cb(t)$ は SPECT により測定可能であるので, 脳血流量 F が求められる.

本研究では, Diamox 負荷前後で $Vn(6 \text{ min})$ を求め, 回帰直線 (Fig. 1) を用いて負荷前後の入力

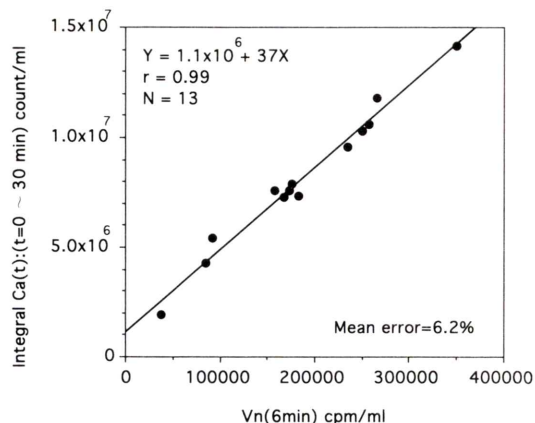


Fig. 1 Correlation between integral of $Ca(t)$ ($t=0-30$ min post-injection) and a single venous sample obtained at 6 min with its octanol extraction rate, $Vn(6 \text{ min})$.

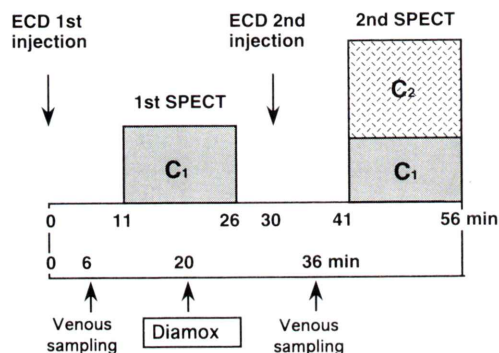


Fig. 2 A schematic protocol of the present study to measure regional cerebral blood flow (rCBF) with a single venous sample at the control state and loaded with Diamox.

関数の積分値を別々に測定して式 (1) へ代入し, 安静時と Diamox 負荷時の脳血流を算出する. なお, $Vn(6 \text{ min})$ のオクタノール抽出率は個々に実測する.

(3) Diamox 負荷脳血流 SPECT のプロトコール

Fig. 2 に本研究の SPECT 検査の概要を示す. 標識したシリンジタイプの ^{99m}Tc -ECD 600 MBq (3 ml) を適宜に 2 分割し, 一方の ^{99m}Tc -ECD を一侧の尺側皮静脈から 1 分間で定速持続静注した. ^{99m}Tc -ECD 静注 20 分後に Diamox (体重 60 kg あた

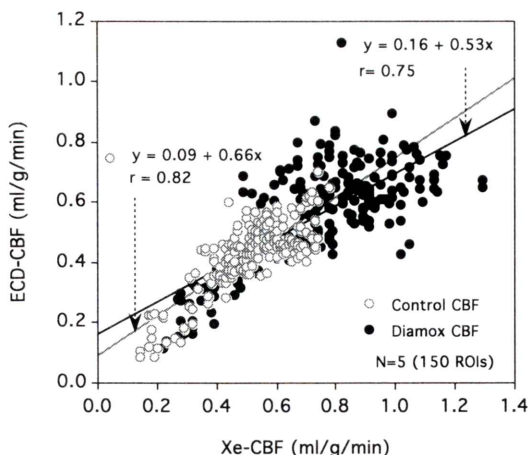


Fig. 3 Correlation between rCBF (ml/g/min) measured by the ^{133}Xe -inhalation method, Xe-CBF , and by the present method, ECD-CBF , showing good agreement between them.

り 1 g) を静注し, その 10 分後 (=1 回目の ^{99m}Tc -ECD 静注から 30 分後) に, 残りの ^{99m}Tc -ECD を同様に静注した. 1 回目の ^{99m}Tc -ECD 静注後 11 分に 1 回目の SPECT (15 分間) を撮像し, 安静像とした. さらに 41 分後に 2 回目の SPECT (15 分間) を撮像し, サブトラクション法により Diamox 負荷像を得た. 静脈採血は, 1 回目と 2 回目の ^{99m}Tc -ECD 静注 6 分後に, ^{99m}Tc -ECD 静注側と反対の尺側皮静脈にアトム針 (21 G) を静脈血流の方向と反対向きに刺入し, 駆血帯を用いずに行った. 採取した静脈血からそれぞれの $\text{Vn}(6 \text{ min})$ を求め, 回帰直線 (Fig. 1) を用いて, 入力関数の積分値を算出し, 式 (1) により安静時と Diamox 負荷時の脳血流を求めた. なお, ^{99m}Tc -ECD の脳内分布は静注 10 分~50 分間はほとんど変化しないと考えられるので, $\text{Cb}(t)$ には, 安静像と Diamox 負荷像の放射能を時間減衰補正して用いた. あらかじめ SPECT 装置とウェルカウンターのクロスキャリブレーションを行い, SPECT 放射能をウェルカウンター放射能に変換した.

(4) ^{99m}Tc -ECD と ^{133}Xe 吸入法 SPECT

^{99m}Tc -ECD SPECT の撮像には, 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. 連続回転モードで収集角度 4 度, 128×128 マトリックスで 15 分間の投影データを収集し, フィルタ処理後, 体軸横断像を作成した. 局所脳血流算出のため, SPECT 画像の小脳, 脳幹, 前頭葉, 側頭葉, 後頭葉, 頭頂葉, 基底核および半卵円中心に不整形 ROI ($n=30$) を設定してカウントを計測した.

本検査の 2~3 日前後に, 高感度コリメータを装着した頭部専用リング型 SPECT 装置 SET-050 (島津) を用いて, ^{133}Xe 吸入法 SPECT (1 日法) により, 安静時と Diamox 負荷時の脳血流を測定した.

IV. 結 果

Fig. 1 に, ^{99m}Tc -ECD 静注後 6 分で採血した静脈血データ $\text{Vn}(6 \text{ min})$ から入力関数の積分値を算出する回帰直線を示す. 良好な相関 ($r=0.99$) が得られた.

Fig. 3 に本法により求めた安静時と Diamox 負荷時の脳血流測定値 ECD-CBF と ^{133}Xe 吸入法 SPECT より求めた脳血流測定値 Xe-CBF の相関を示す. 安静時と Diamox 負荷時でそれぞれ良好な相関 ($r=0.82$, $r=0.75$) が得られた. しかし, ^{99m}Tc -ECD による脳血流は高血流域では過小評価 (傾き $=0.66$) され, Diamox 負荷によりこの傾向は強くなった (傾き $=0.53$). 本法と ^{133}Xe 吸入法で求めた, 梗塞巣を除く大脳皮質域における安静時の脳血流と Diamox 負荷時の脳血流の平均値 \pm SD はそれぞれ, 本法で $0.47 \pm 0.07 \text{ ml/g/min}$, $0.63 \pm 0.12 \text{ ml/g/min}$ (平均増加率 35%), ^{133}Xe 吸入法で $0.55 \pm 0.10 \text{ ml/g/min}$, $0.79 \pm 0.18 \text{ ml/g/min}$ (平均増加率 48%) であった. Diamox 負荷により脳血流は有意に増加した.

V. 考 察

^{99m}Tc -ECD の 2 分割投与と静脈採血による非侵襲的な Diamox 負荷前後の脳血流測定法を考案した. 本法では Diamox 負荷前後の SPECT 脳内放射能と負荷前後で別々に得た入力関数の積分値が

ら、マイクロスフェアモデルに基づいて脳血流を算出する。入力関数の積分値を回帰直線を用いて計算するため、大動脈の時間放射能曲線を測定する必要がない。したがって大視野ガンマカメラのみならず、従来の小視野ガンマカメラや頭部専用 SPECT 装置にも適用することが可能である。

また本法では、2 分割した ^{99m}Tc -ECD 投与量の補正が不要である。Diamox 負荷前後の入力関数を別々に測定しない方法^{3,4)}では、脳内入力の違いを投与量で補正する必要がある。しかし、 ^{99m}Tc -ECD の血管内残存や肺集積のために投与量と脳内入力の関係が線形にならないことが指摘⁸⁾されている。本法では投与量補正が不要なため、この問題を回避することができる。また ^{99m}Tc -ECD の 2 分割は理論的には任意でよいと考えられ、正確に分割する繁雑さがない。

一方、持続動脈採血法は、入力関数の積分値を直接に求めるので、脳血流絶対値を測定でき、また投与量補正が不要という利点があるが、侵襲的で、手技が繁雑である。本法では、この侵襲性と繁雑さの問題を 1 点静脈採血という手法により解決することができる。

本法により測定した安静時および Diamox 負荷時の脳血流量は ^{133}Xe 吸入法 SPECT による値と良好な相関を示し (Fig. 3)、また脳血流も有意な増加率を示し、本法の妥当性が認められた。ただし高血流域では過小評価となる傾向がみられ、これは安静時に比較して Diamox 負荷時でばらつきが増大した原因の 1 つと考えられる。適切な方法でこの過小評価を補正することができれば、ばらつきの増大はふせげる可能性がある。より精度の高い脳血流の定量には直線化補正⁹⁻¹¹⁾を検討する必要がある。また、回帰直線を求めるために用いたデータは、心臓循環器・呼吸器系に異常のない症例から得ており、これらの疾患を有する症例への適用には限界があると思われる、今後の課題である。

文 献

- 1) Nakagawara J, Nakamura J, Takeda R, Okamura T, Seki T, Hayase K, et al: Assessment of postischemic reperfusion and Diamox activation test in stroke using ^{99m}Tc -ECD SPECT. *J Cereb Blood Flow Metab* **14** (Suppl 1): S49-S57, 1994
- 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). *J Cereb Blood Flow Metab* **14** (Suppl 1): S4-S11, 1994
- 3) 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**: 756-766, 1996
- 4) 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
- 5) 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測定と補正法の開発. *核医学* **34**: 35-44, 1997
- 6) 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, 他: ^{99m}Tc -ECD SPECT を用いたマイクロスフェアモデルに基づく非侵襲的な脳血流測定——1 点動脈または静脈採血法——. *核医学* **34**: 1111-1117, 1997
- 7) 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
- 8) 小田野行男, 大久保真樹, 野口栄吉, 大滝広雄, 柴木充朗, 土橋幸夫, 他: ^{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. *核医学* **34**: 323-328, 1997
- 9) 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
- 10) 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
- 11) Tsuchida T, Yonekura Y, Nishizawa S, Sadato N, Tamaki N, Fujita T, et al: Nonlinearity correction of brain perfusion SPECT based on permeability-surface area product model. *J Nucl Med* **37**: 1237-1241, 1996

Summary

Quantification of Regional Cerebral Blood Flow at the Control State and Loaded with Diamox Using Split-Dose ^{99m}Tc -ECD SPECT and Venous Blood Samples

Ikuo ODANO*, Masaki OHKUBO**, Eikichi NOGUCHI*, Hiro OHTAKI*, Mitsurou SHIBAKI* and Sachio DOBASHI*

**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 develop a simple and less invasive method for quantifying regional cerebral blood flow (rCBF) at pre- and post Diamox test using split-dose ^{99m}Tc -ECD and SPECT. By employing a microsphere model, integral of input function was calculated by the one-point venous sampling method previously reported. The study was performed on 5 subjects with cerebrovascular diseases. A split dose of ^{99m}Tc -ECD was injected pre- and post Diamox injection, and rCBF was measured by two SPECT scans and single venous samples, respectively. Mean CBF

obtained by the present method was 0.47 ± 0.07 ml/g/min at the control state, and 0.63 ± 0.12 ml/g/min loaded with Diamox (mean % increase; 35%), showing good agreement with those obtained by the ^{133}Xe -inhalation method. Since the present method does not require arterial blood sampling, dynamic data acquisition and dose corrections, it is simple, less invasive and useful in clinical SPECT studies.

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