

《ノート》

F-18 フルオロデオキシグルコースを用いた
ポジトロン CT における糖代謝率算出法の比較Comparison of the Different Methods to Calculate Cerebral
Glucose Utilization Using F-18 FDG and PET

桑原 康雄* 一矢 有一* 大塚 誠* 田原 隆*
三宅 義徳* 上原 周三** 吉村 厚*** 増田 康治*

Yasuo KUWABARA*, Yuichi ICHIYA*, Makoto OTSUKA*, Takashi TAHARA*,
Yoshinori MIYAKE*, Shuzo UEHARA**, Atsushi YOSHIMURA***
and Kouji MASUDA*

*Department of Radiology, Faculty of Medicine, **Laboratory of Physics, School of Health Science,
***Radioisotope Center, Kyushu University

I. はじめに

F-18 フルオロデオキシグルコース (以下, F-18 FDG) はポジトロン CT を用いた局所糖代謝率の測定に広く用いられているが¹⁾, 糖代謝率の測定法にはいくつかの方法がある. 算出法は大別して, 連続スキャン法により個々の速度定数を求めて算出する方法と, あらかじめ正常者において求めておいた速度定数を用いる一回スキャン法 (オートラジオグラフィ法) とに分けられるが, データ処理が簡便なことから, 一回スキャン法がよく用いられている. しかし, 病的な組織では F-18 FDG の速度定数が変化するため, 一回スキャン法では糖代謝率に誤差を生じる可能性がある.

両者の比較に関してはいまままでにいくつかの報

告があるが^{2~4)}, 今回, 連続スキャン法により速度定数 (k_1^* – k_4^*) を実測した場合 (以下 k_1 – k_4^* 法と略す) を基準として, k_1^* – k_3^* を実測した場合 (以下 k_1 – k_3^* 法), Patlak-Gjedde plot (graphical method)⁵⁾ を用いた場合および一回スキャン法 (Phelps¹⁾, Brooks⁶⁾ & Hutchins⁷⁾) により求めた糖代謝率を比較検討した.

II. 対象ならびに方法

対象は健常ボランティア 4 名 (51–65 歳, 平均 60 歳), および各種脳疾患 28 例 (脳腫瘍 7 例, アルツハイマー病 6 例, ピック病 3 例, パーキンソン病 5 例, 脊髄小脳変性症 3 例, その他 4 例) である.

ポジトロン CT 装置は HEADTOME-III (空間分解能 8.2 mm FWHM, スライス厚 13 mm FWHM) を用いた. F-18 FDG は 3–10 mCi を約 1 分間で静注した. ポジトロン CT による計測は F-18 FDG 静注直後より, 2 分ごとに 20 分まで 10 回, 4 分ごとに 60 分まで 10 回, 65–75 分に 1 回の計 21 回行った. 動脈血採血は最初の 2 分

Key words: [F-18]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose, Glucose utilization, Positron emission tomography.

* 九州大学医学部放射線科

** 同 医療短期大学部

*** 同 アイソトープ総合センター

受付: 63 年 10 月 28 日

最終稿受付: 63 年 12 月 9 日

別刷請求先: 福岡市東区馬出 3-1-1 (☎ 812)

九州大学医学部放射線科学教室

桑 原 康 雄

は15秒ごとに、5分まで30秒ごと、その後2-10分ごとに70分まで行った。なお、ポジトロンCTで求めた脳内放射能濃度は $C^{15}O$ の一回吸入により求めた血液量により血管内放射能を補正した。

速度定数および糖代謝率はポジトロンCT画像上に設定した関心領域(14×18 mm)ごとに求めた。関心領域は健常ボランティアでは小脳、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉および線条体、脳腫瘍では腫瘍部、痴呆では頭頂葉または前頭葉、パーキンソン病では線条体、脊髄小脳変性症では小脳に設定した。

速度定数($k_1^*-k_4^*$ および $k_4^*=0$ とした場合の $k_1^*-k_3^*$)は、前述した0から75分までの各フレームでの局所脳放射能濃度と動脈血漿放射能濃度よりSALSの最小二乗法標準プログラムを用いて計算した⁸⁾。Graphical methodによる計算には30-60分でのスキヤンのデータを用い、その回帰直線の傾きを $k_1^* \times k_3^*/(k_2^* + k_3^*)$ とした。以上3つの方法では次式で糖代謝率を求めた。

$$\frac{Cp}{LC} \times \frac{k_1^* \times k_3^*}{(k_2^* + k_3^*)}$$

ここで Cp: 血漿ブドウ糖濃度

LC: lumped constant

一回スキヤン法での計算には65-75分のデータを用い、Phelps, Brooks および Hutchins の3つの方法で計算した。速度定数および lumped constant は Phelps ら¹⁾により報告された値を用いた。

III. 結 果

Table 1 におのおのの計算法による健常ボランティアにおける糖代謝率を示す。 k_{1-4}^* 法で求めた糖代謝率を基準にすると、 k_{1-3}^* 法と graphical method による計算値は約20-30%低値であった。一回スキヤン法による計算値はいずれの方法でも、皮質領域で5-10%低かった。しかし、白質では Phelps, Brooks, Hutchins の方法の順に値が高くなり、Hutchins の方法は k_{1-4}^* 法とほぼ同じ値であった。

Table 2 に各種脳疾患におけるおのおのの計算法による糖代謝率、Fig. 1 に個々の症例での両者の関係を示す。 k_{1-3}^* 法と graphical method による計算値は k_{1-4}^* 法と比較して約20-30%低値であった。一回スキヤン法による計算値は、脳腫瘍やアルツハイマー病では3つの計算法で違いがみられ、脳腫瘍やアルツハイマー病では Phelps, Brooks, Hutchins の方法の順に値が高くなり、Hutchins の方法で求めた値が k_{1-4}^* 法に最も近かった。他の疾患ではいずれの計算法でも k_{1-4}^* 法より0-5%低かったが、ほぼ一致していた。

IV. 考 案

今回、健常者および脳疾患患者において糖代謝率算出法の比較を行ったが、これは種々の病態に伴うF-18 FDG 速度定数の変化による糖代謝率の誤差を評価するためである。

Table 1 The values of rCMRGlc calculated by different methods in normal volunteers (n=4)

Sites	Dynamic scan method			Single scan method		
	k_{1-4}^* method	k_{1-3}^* method	Graphical method	Phelps	Brooks	Hutchins
Cerebellum	8.1 ± 0.8	5.7 ± 0.6	4.7 ± 0.4	6.6 ± 0.9	6.5 ± 0.8	6.6 ± 0.7
Frontal	8.1 ± 0.9	6.4 ± 0.4	6.1 ± 0.3	7.5 ± 0.4	7.3 ± 0.4	7.2 ± 0.3
Temporal	6.8 ± 1.2	5.5 ± 0.6	5.2 ± 0.5	6.7 ± 0.8	6.6 ± 0.7	6.6 ± 0.6
Parietal	8.3 ± 1.0	6.3 ± 0.6	5.9 ± 0.4	7.5 ± 0.9	7.4 ± 0.8	7.3 ± 0.7
Occipital	7.7 ± 0.4	5.5 ± 0.5	5.1 ± 0.6	6.4 ± 0.6	6.3 ± 0.5	6.4 ± 0.5
Striatum	9.3 ± 0.3	6.4 ± 0.1	6.1 ± 0.2	7.5 ± 0.2	7.4 ± 0.2	7.3 ± 0.2
Centrum semiovale	3.8 ± 0.7	3.0 ± 0.5	2.8 ± 0.4	3.2 ± 0.7	3.4 ± 0.6	3.7 ± 0.5

(mean \pm S.D., mg/min/100 ml)

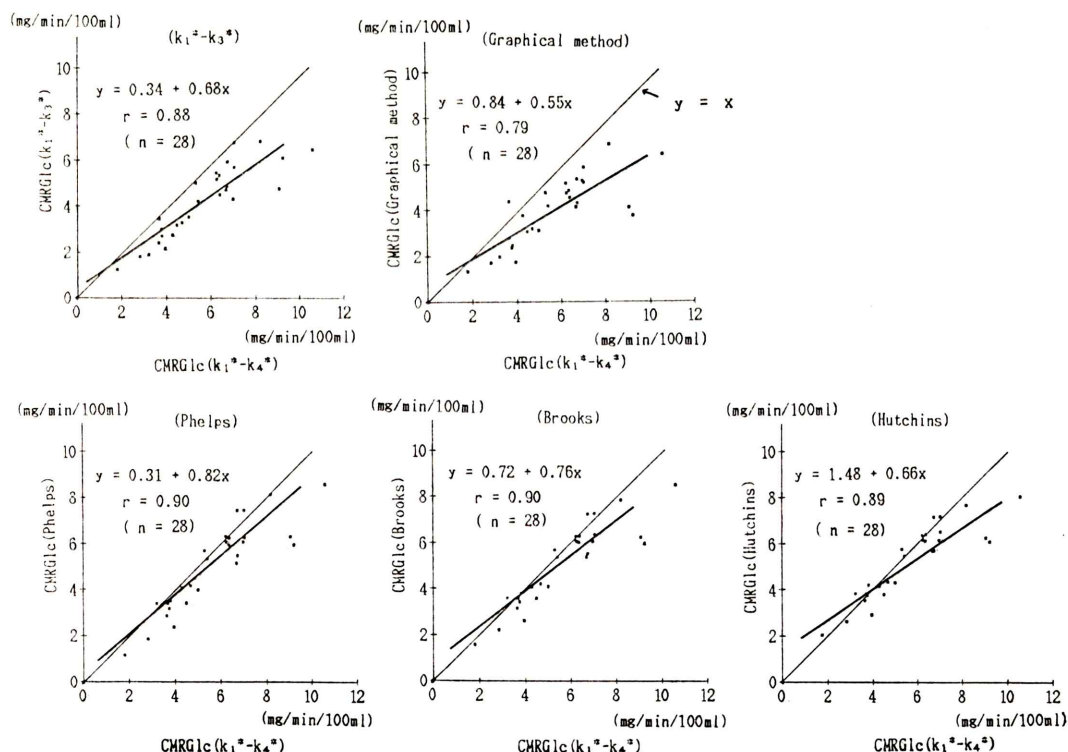
k_{1-4}^* & k_{1-3}^* methods: rCMRGlc determined by individual rate constants

Table 2 The values of rCMRGlc calculated by different methods in patients with cerebral disorders

Diagnosis (sites)		Dynamic scan method			Single scan method		
		k_{1-4} * method	k_{1-3} * method	Graphical method	Phelps	Brooks	Hutchins
Brain tumor (tumor)	(n=7)	5.6 ± 2.9	3.6 ± 1.9	3.1 ± 1.4	4.4 ± 2.1	4.5 ± 1.9	4.7 ± 1.5
Alzheimer's disease (parietal)	(n=6)	3.9 ± 0.7	2.9 ± 0.7	2.9 ± 0.9	3.1 ± 0.7	3.3 ± 0.6	3.6 ± 0.6
Pick's disease (frontal)	(n=3)	6.3 ± 2.9	4.7 ± 1.8	4.8 ± 1.4	5.7 ± 1.6	5.8 ± 1.5	5.9 ± 1.4
Parkinson's disease (striatum)	(n=2)	8.8 ± 2.5	6.6 ± 0.2	6.1 ± 0.4	8.2 ± 0.7	8.1 ± 0.7	$78. \pm 0.5$
PD with dementia (striatum)	(n=3)	6.6 ± 0.4	5.2 ± 0.6	4.8 ± 0.3	6.1 ± 0.2	6.2 ± 0.2	6.3 ± 0.2
SCD (cerebellum)	(n=3)	6.0 ± 1.2	5.2 ± 1.8	4.7 ± 1.4	5.9 ± 1.7	5.9 ± 1.6	6.0 ± 1.5
Others	(n=4)	6.5 ± 1.6	5.0 ± 1.8	5.0 ± 1.4	6.2 ± 1.9	6.1 ± 1.7	6.2 ± 1.6

(mean \pm S.D., mg/min/100 ml) k_{1-4} * & k_{1-3} * methods: rCMRGlc determined by individual rate constants

PD: Parkinson's disease, SCD: spino-cerebellar degeneration

**Fig. 1** Correlations of the values of rCMRGlc calculated by different methods in patients with cerebral disorders.

F-18 FDG を用いた糖代謝率の測定において、速度定数 (k_1^* - k_4^*) を実測する方法は確かに合理的であるが、いくつかの問題点がある。一つは、患者の負担の問題であり、もう一つは測定精度の問題である。一回スキャン法では早ければ F-18 FDG 静注後 40 分でスキャン開始が可能である¹⁾が、連続スキャン法では、血管内放射能を補正するための血液量測定も含め、検査時間が長く、患者の負担が大きくなることである。また、データ処理も一回スキャン法と比べて複雑である。測定精度に関しては、検査時間が問題となる。すなわち、 k_1^* - k_4^* を正確に求めるためには数時間のデータ収集が必要と考えられるが、日常の検査では十分な検査時間がとれないことである。今回の検討では 0-75 分という比較的短時間のデータを用いたため、 k_4^* の測定値にはかなりのバラツキがみられた。ちなみに健常者 4 名での各領域ごとの k_4^* 値の変動係数は 13-188% (平均 66%) であった。この点に関しては Lammertsma ら⁴⁾ も 45 分という短時間の測定で同様の結果を報告している。したがって、これらより求めた糖代謝率には若干の誤差が含まれていると考えられる。

これに対して k_{1-3}^* 法は短時間のデータ収集でも無理のない方法と考えられるが、 k_{1-4}^* 法と比較して 20-30% 低い値となり、両者にはかなりの差がみられた。この点に関しては、Lammertsma ら⁴⁾ も健常者での検討で、21% 低かったと報告しており、今回の結果と一致する。また、Sasaki ら²⁾ や Evans ら³⁾ は k_{1-3}^* 法により求めた糖代謝率が一回スキャン法の値より低かったことを報告している。

Graphical method による計算値も、 k_{1-3}^* 法による値と同様に k_{1-4}^* 法と比較して 20-30% 低い値となった。Graphical method の場合には slope の測定にどの部分のデータを用いるかで計算値が異なってくるが、 k_{1-3}^* 法と同様に k_4^* の影響を無視することになるため、 k_{1-3}^* 法とほぼ同じ結果となったと考えられる。したがって、 k_{1-4}^* 法で求めた値が正しいとすると、 k_{1-3}^* 法や graphical method は糖代謝率をかなり低く評価して

しまうと考えられた。

なお、今回の速度定数の計算は、pixel ごとではなく関心領域ごとに行ったが、放射能濃度と速度定数が直線関係にないため、pixel ごとと関心領域ごととで求めた場合には同じ部位でも値が異なる可能性がある。しかし、pixel ごとの値が PET ではすでに partial volume effect のためかなり平均化されており、両者の差は小さいと考えられる。また、 k_{1-4}^* 法での糖代謝率は方法で示したように k_{1-3}^* の速度定数のみを用いて算出したが、これと k_{1-4}^* を用いて Huang の原式で算出した値とは非常に近いことが Lammertsma ら⁴⁾ により報告されている。

一回スキャン法による計算値は、 k_{1-3}^* 法や graphical method に比べると k_{1-4}^* 法によく一致したが、3 つの計算法で違いがみられた。すなわち、糖代謝率が著明に低下している場合には、Hutchins のものが k_{1-4}^* 法に最も近かった。この傾向は病的組織のみならず、健常ボランティアでの白質でもみられた。これは Hutchins⁵⁾ らが指摘しているように、理論的に k_1^* の影響を受けにくいと考えられる。しかしながら、Hutchins の方法にも問題があり、糖代謝率の高い部位では、逆に値が低めとなった。これは Phelps の方法とは逆の傾向であり、Brooks の方法がその中間に位置していた。

以上の結果は、理論的にも予測されることであるが、今回の臨床例での検討でも明らかであり、臨床上どの計算法を用いれば良いかが問題となる。今回の結果から、3 つの計算法のうち、いずれが最も優れているかを一概に言うことは難しいが、健常ボランティアでの灰白質と白質の比や患者での比較的糖代謝率の保たれている部位と低下部位との比をみると、Brooks によるものが k_{1-4}^* を実測する方法に最も近く、一回スキャン法の中では最もバランスがとれた良い方法と考えられた。Phelps の方法は従来より広く用いられているが、多くの疾患で糖代謝率が低下することを考慮すると、病変部での糖代謝率を過小評価する恐れが大きいと考えられる。

V. まとめ

1) $k_1^*-k_4^*$ を実測する方法を基準とすると $k_1^*-k_3^*$ を実測する方法と, graphical method による糖代謝率は 20-30% 低かった。

2) 一回スキャン法による糖代謝率は $k_1^*-k_4^*$ を実測する方法と比較的によく一致した。一回スキャン法のうちでは, Brooks の方法が病的組織と正常組織のいずれにも適応しやすいことから, 最も適当と考えられた。

文 献

- 1) Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, et al: Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Ann Neurol* 6: 371-388, 1979
- 2) Sasaki H, Kanno I, Murakami M, et al: Tomographic mapping of kinetic rate constants in the fluorodeoxyglucose model using dynamic positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metabol* 6: 447-454, 1986
- 3) Evans AC, Diksic M, Yamamoto YL, et al: Effect of vascular activity in the determination of rate constants for the uptake of ^{18}F -labeled 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: Error analysis and normal values in older subjects. *J Cereb Blood Flow Metabol* 6: 724-738, 1986
- 4) Lammertsma AA, Brooks DJ, Frackowiak RSJ: Measurement of glucose utilization with ^{18}F -2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: A comparison of different analytical methods. *J Cereb Blood Flow Metab* 7: 161-172, 1987
- 5) Patlak PS, Blasberg RG: Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. Generalizations. *J Cereb Blood Flow Metabol* 4: 584-590, 1985
- 6) Brooks RA: Alternative formula for glucose utilization using labeled deoxyglucose. *J Nucl Med* 23: 538-539, 1982
- 7) Hutchins GD, Holden JE, Koeppe RA, et al: Alternative approach to single-scan estimation of cerebral glucose metabolic rate using glucose analogs, with particular application to ischemia. *J Cereb Blood Flow Metabol* 4: 35-40, 1984
- 8) Uehara S, Kuwabara Y, Ichiya Y, et al: Analysis of kinetic rate constants in ^{18}F fluorodeoxyglucose model using a least square fitting package SALS (Statistical analysis with least squares). *RADIO-ISOTOPES* 12: 653-656, 1987