

## 《短報》

 **$^{99m}$ Tc-HMPAO による acetazolamide 負荷前後脳血流 SPECT**

松田 博史\* 東 壮太郎\*\* 絹谷 啓子\*\* 辻 志郎\*

隅屋 寿\* 久田 欣一\* 山下 純宏\*\*

**要旨** 脳循環予備能を短時間に評価する目的で  $^{99m}$ Tc-HMPAO による acetazolamide 負荷前後脳血流 SPECT 法を開発した。まず、 $^{99m}$ Tc-HMPAO 555 MBq (15 mCi) を投与し、その 3 分後から第 1 回目の SPECT データ収集を 13.5 分間行う。この 1 回目の収集開始と同時に acetazolamide 1 g を静注する。収集終了直後に  $^{99m}$ Tc-HMPAO 925 MBq (25 mCi) を追加投与し、その 3 分後より 2 回目のデータ収集を 10 分間行う。2 回目の収集より得られた再構成像から 1 回目のそれを、収集時間の補正後差し引くことにより薬剤負荷時の脳血流 SPECT 像を得ることができ、1 回目の収集から得られた負荷前の脳血流 SPECT 像と比較することが可能である。また、負荷前後の脳血流量の局所変化率を求め得る。本法では全検査時間を約 30 分に抑えることができ、薬剤負荷前後の脳血流像を 1 回の検査で評価することが可能なため臨床的有用性が高い。

**I. はじめに**

N-isopropyl-[ $^{123}$ I]p-iodoamphetamine ( $^{123}$ I-IMP) や  $^{99m}$ Tc-hexamethyl-propyleneamine oxime ( $^{99m}$ Tc-HMPAO) による脳血流シンチグラフィは SPECT 装置の普及とともに現在盛んに施行されるようになった。特に、脳血管障害例における血行再建術の適応決定や効果判定には必須の検査法となっている<sup>1~3)</sup>。このような血行再建術の適応となる脳動脈主幹部に閉塞を有する症例では、脳血流状態とともに脳循環予備能を評価することが重要である。現在、SPECT により脳循環予備能を評価する方法には、脳血流と脳血液量 SPECT を組み合わせる方法<sup>4~6)</sup>と、acetazolamide の投与による脳血流の増加程度から脳血管拡張能を推定する方法<sup>2,3,7,8)</sup>が報告されている。

acetazolamide 負荷による方法は Vorstrup ら<sup>7,8)</sup>,

中川原ら<sup>2,3)</sup>などにより  $^{133}$ Xe や  $^{123}$ I-IMP を用いて精力的に検討してきた。しかし、 $^{123}$ I-IMP-SPECT では負荷前と負荷後を別の日に施行しなければならない。また、 $^{133}$ Xe-SPECT は連続撮像が可能であり、血流の絶対値も得られるが、像の空間分解能が悪く、また  $^{133}$ Xe の洗いだし曲線を秒単位でモニターするための特殊な SPECT 装置が必要である。一方、われわれが既に Matas 試験に応用したように<sup>9)</sup>、 $^{99m}$ Tc-HMPAO-SPECT ではその脳内分布が静注後約 2 分以内に決定し以後長時間保たれるという性質<sup>10,11)</sup>を生かした連続撮像が可能である。この連続撮像法を acetazolamide 負荷に初めて応用したところ比較的短時間で簡便に脳循環予備能を評価することが可能であったので報告する。

**II. 対象と方法**

1989 年 8 月末頃より記録力障害が現れ、脳血管造影 (Fig. 1) にて左中大脳動脈閉塞の認められた 51 歳女性に、 $^{99m}$ Tc-HMPAO (アマシャム薬品) による acetazolamide 負荷前後脳血流 SPECT を施行した。脳血管造影では、左中大脳動脈はレンズ核線状体動脈分岐後わずかに細い 1 分枝を出す

\* 金沢大学医学部核医学科

\*\* 同 脳神経外科

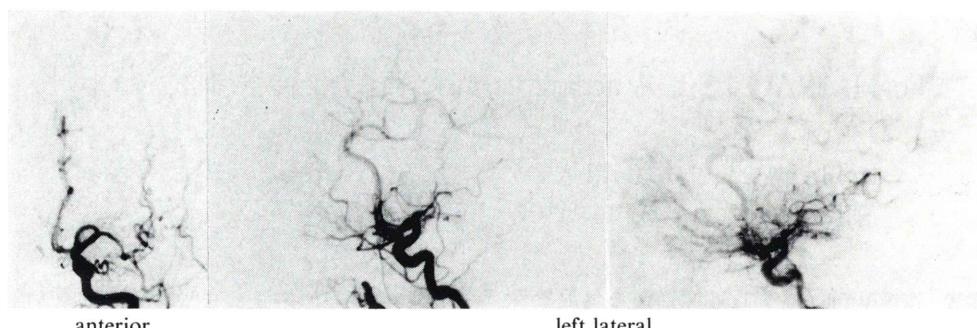
受付：元年 12 月 19 日

最終稿受付：2 年 2 月 15 日

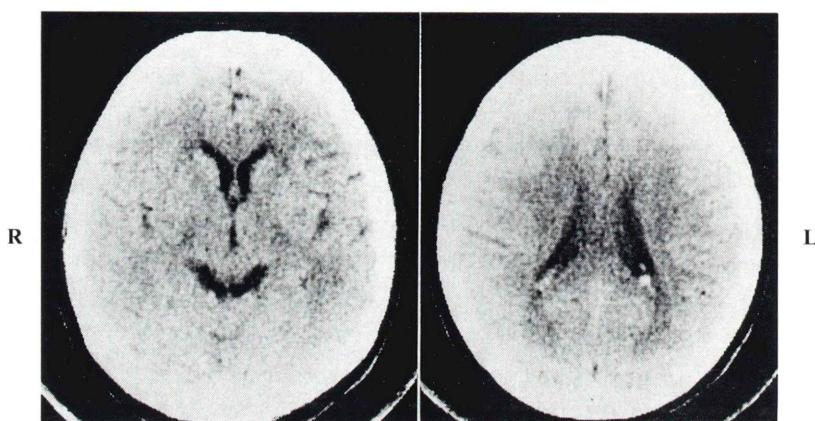
別刷請求先：金沢市宝町 13-1 (郵 920)

金沢大学医学部核医学科

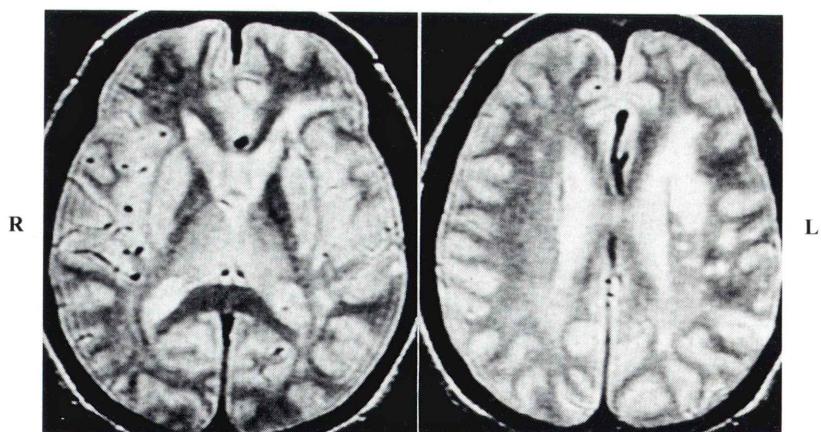
松 田 博 史



**Fig. 1** Left carotid angiograms of a 51-year-old patient with dementia showing occlusion of the left middle cerebral artery (MCA) at the horizontal portion distal to origin of the lenticulostriate arteries with a spared narrow branch. Good collateral circulations were observed through leptomeningeal anastomosis with the azygos anterior cerebral artery (ACA).



**Fig. 2** X-ray CT scan showing no abnormality.



**Fig. 3** T<sub>2</sub>-weighted MR images (TR 2,500 ms, TE 80 ms) showing multiple high intensity areas in the left deep white matter.

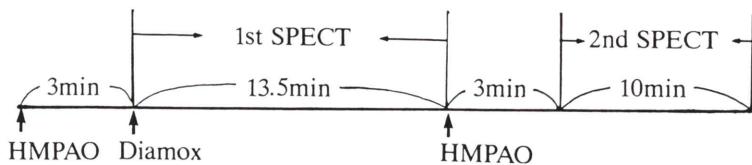


Fig. 4 The procedure of brain perfusion SPECT studies before and during the acetazolamide (DIAMOX<sup>R</sup>) test using  $^{99m}$ Tc-HMPAO.

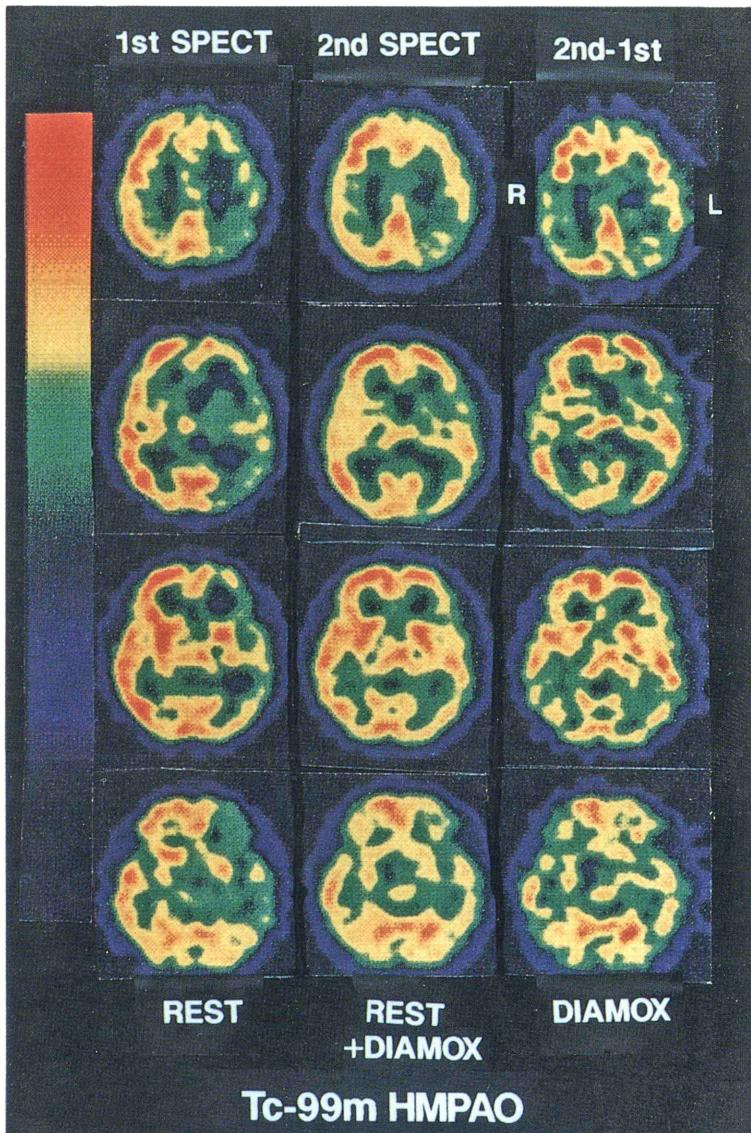


Fig. 5 Subtraction of  $^{99m}$ Tc-HMPAO brain perfusion SPECT images in the first study (REST; left column) from those in the second study (REST+DIAMOX; middle column) resulting in SPECT images during the acetazolamide test (DIAMOX; right column). Note filling-in phenomena in the territory of the occluded left MCA during the acetazolamide test.

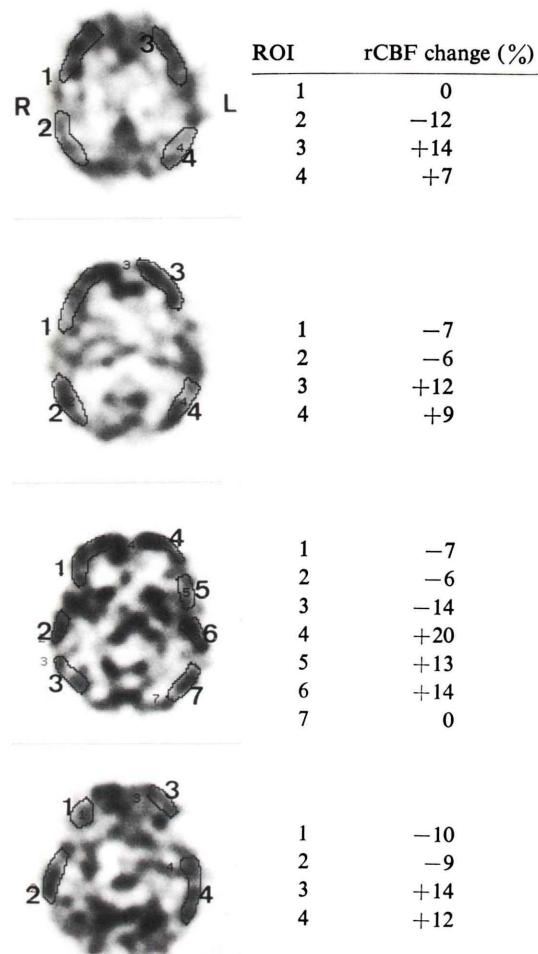


Fig. 6 Quantitative analysis of regional flow changes during the acetazolamide test.

ものの水平部でほぼ完全に閉塞し、前大脳動脈末梢よりの軟膜性血管吻合がみられた。後大脳動脈との血管吻合はみられなかった。また左右の前大脳動脈は合体して1本の azygos anterior cerebral artery となっていた。X線CT(Fig. 2)では梗塞を示す低吸収域はみられない。MRI(Fig. 3)ではT<sub>2</sub>強調像にて左大脳半球深部白質に多発する高信号領域を認め梗塞巣が確認された。患者の静脈路を確保後、<sup>99m</sup>Tc-HMPAOを調製しその

555 MBq (15 mCi)を静注し、その3分後より1回目の投影データを13.5分かけて収集した。その収集開始と同時にacetazolamide(DIAMOX®)1gを緩徐に静注した。収集終了直後に、同じバイアルより<sup>99m</sup>Tc-HMPAO 925 MBq (25 mCi)を静注し、その3分後より2回目の投影データ収集を10分間行った。1回目の<sup>99m</sup>Tc-HMPAO投与より全検査終了までの時間は約30分であった。検査の全過程をFig. 4に示す。

使用したSPECT装置は、新しく開発された3個の回転型ガンマカメラよりなる装置(東芝製、GCA9300A)であり、ファンビームコリメータが装着されている。空間分解能は回転半径13.2cmにおいてFWHM 7-8mmである。投影データを128×128マトリックス、4°ステップ、1カメラにつき120°収集した。これらのファンビームデータをパラレルデータに変換後、Butterworthフィルターで前処理を行い、Shepp & Loganフィルターを用いて再構成を行った。投影データの収集時間は1回目が1方向25秒、2回目が20秒である。再構成像におけるスライス厚は3.2mmとした。吸収補正是行わなかった。

1回目の収集で得られた再構成像はacetazolamide負荷前の脳血流像を表す。また、2回目の収集で得られたそれは、負荷前の像と負荷後の像が合わさったものとなる。収集時間の補正のため、1回目の再構成像に0.8(20秒/25秒)を乗じ、2回目のそれより減することにより負荷後の像のみを抽出した。また、脳の各部位に関心領域を設定しその平均再構成カウントを求め、さらに1回目と2回目の放射能投与量を補正することによりacetazolamide負荷による局所脳血流量の変化率を算出した。すなわち、

$$\text{局所脳血流量変化率 (\%)} = 100 \times$$

$$\left\{ \frac{(\text{負荷後のカウント}) - (\text{負荷前のカウント}) \times (92.5/55.5)}{(\text{負荷前のカウント}) \times (92.5/55.5)} \right\}$$

となる。

### III. 結 果

acetazolamide 負荷前の 1 回目のデータ収集より得られた再構成像、負荷後の 2 回目のデータ収集より得られた再構成像、画像の減算により得られた負荷後のみの再構成像の代表的な横断断層像を Fig. 5 に示す。負荷前では左前頭一側頭一頭頂葉皮質の中大脳動脈支配領域に一致して集積低下がみられた。負荷後にはこれらの集積低下部位の特に左前頭葉から側頭葉において集積の改善が顕著であった。脳局所に関心領域を設定し脳血流量変化率を算出した結果を Fig. 6 に示す。患側の左半球皮質においては前頭葉で 13~21%, 側頭葉で 15% 前後、頭頂葉で 10% 前後の血流増加がみられた。これに対し、健側の右半球皮質においては逆に前頭葉で 2~6%, 側頭葉で 7~13%, 頭頂葉で 5% の血流低下が認められた。

### IV. 考 察

SPECT にて脳循環予備能を評価する他の方法には前述のごとく脳血流と脳血液量 SPECT を施行する方法<sup>4~6)</sup>が報告されている。主幹脳動脈の閉塞により脳組織の灌流圧が低下すると脳血管抵抗を減らすべく脳血管が拡張し脳血液量が増大する。脳血液量を脳血流量で除すると血管内平均通過時間となり、この通過時間は酸素摂取率と正比例することが報告されている<sup>12)</sup>。この酸素摂取率の上昇は脳循環予備能の低下を示す。このため脳血液量 SPECT により脳血液量の増大を検出することが重要となってくる。しかし、脳組織の血液量は 4~5 ml/100 g と極めて少なく<sup>13)</sup>、脳表の太い血管や静脈洞の高い放射能のために脳組織の血液プールを正確に評価することはしばしば困難である。

acetazolamide は脳組織の炭酸脱水素酵素を阻害し、脳組織の pH を急速に低下させる。この脳組織の低下により脳血管が拡張し脳血流量が増加すると推定されている<sup>14,15)</sup>。したがって、acetazolamide 負荷前と負荷後の像を比較することにより脳循環予備能を評価することが可能である。

今回呈示した症例では負荷により患側において血流量の増加が認められた。本例では前大脳動脈よりの軟膜性血管吻合が非常に発達しており、側副血行を介した循環予備能が十分に存在するものと考えられる。Paczolt ら<sup>16)</sup>は IMP-SPECT により同じく acetazolamide 負荷を行っており、頸動脈狭窄を有する 16 例中 3 例において本例と同じように負荷により患側の脳血流増加がみられたと報告している。逆に健側においては負荷により軽度の血流低下が認められた。これは健側の循環予備能の低下というよりは、患側の血流増加の結果生じた盗血現象のためと考えられる。しかし、このような acetazolamide 負荷による健側における盗血現象はわれわれの知る限り報告されておらず、今後症例を増やしてさらに検討されなければならない。今回の HMPAO-SPECT の結果からは本例においては側副血行の循環予備能が十分にあるため血行再建術の適応は乏しいと考えられた。

HMPAO を acetazolamide 負荷試験に用いる場合、最も懸念されるのは高血流域において HMPAO の脳から血中への逆拡散が大きいことである<sup>10,17,18)</sup>。このため acetazolamide による血流増加は過小評価される可能性がある。今後は Lassen らの提唱する補正法<sup>17~19)</sup>の適用も考慮されるべきものと思われる。このような欠点があるにもかかわらず今回 HMPAO を用いた理由は、前述のごとく、HMPAO-SPECT では負荷前後で連続撮像が可能であるからである。また、acetazolamide の効果は静注 10 分後ぐらいで最大に達し、以後 30 分ほど保たれると報告されている<sup>20)</sup>。このため 1 回目の撮像時間を薬理効果の最大になるまでの待ち時間に使えるため、1 回目の撮像終了後ただちに HMPAO の追加量を投与することができ全検査時間を短縮することが可能である。画像の減算には頭部が全検査中動かないことが必要であり、検査時間は短ければ短いほどよい。今回開発した方法は acetazolamide 負荷前後の独立した画像を約 30 分で得ることができるため患者への負担も少なく施行が容易である。本法は通常の回転型ガンマカメラ SPECT 装置で施行

可能であり、脳循環予備能の評価法として臨床的有用性がきわめて高いといえる。

ここで一つ問題として提起されるのは acetazolamide がすでに固定された HMPAO の脳内分布に影響を与える可能性がないかということである。しかし、HMPAO の脳組織での停滞機序は pH shift には関連せず、脂溶性の HMPAO が脳内のグルタチオンにより水溶性代謝物に変換されるためと推定されており<sup>21)</sup>、acetazolamide による脳組織の pH の変化が脳内分布を変化させるとは考えがたい。ただし、今後検討されなければならない問題である。

脳血流量変化の定量的評価に際して問題となることは、HMPAO の標識率が標識後徐々に劣化することである<sup>22,23)</sup>。しかし、今回の検討ではバイアルの放射能濃度は約 1.85 GBq (50 mCi)/5 mL であり、Neirinckx らの検討<sup>22)</sup>から推定すると 2 回目の投与における標識率の劣化率は 3-4% 以内と考えられそれほど大きな問題とはならないと考える。

今回の症例では 1 回目の投与量に比べ 2 回目の投与量を増やし、また 2 回目の撮像時間を 1 回目よりも短縮した。2 回目で投与量を増やした理由は、もし患者の頭部の位置がずれ画像の減算が困難になった場合、減算しなくとも 2 回目の SPECT 像のみである程度負荷時の変化を判定できるようにするためである。しかし、この結果、画像の質を良くするために 1 回目の撮像時間を伸ばす結果となった。前述の標識率の劣化等も考慮して、各段階における至適な投与量、撮像時間をさらに検討する必要がある。

今回使用した SPECT 装置は高解像力を有するガンマカメラ回転三検出器型装置であり空間分解能に優れた良好な像を短時間で得ることができた。この装置の最も大きな特徴はファンビームコリメータを用いたことである。このコリメータでは分解能を上げれば上げるほど、同じ分解能を有するパラレルホールコリメータよりも感度が高くなるのが特徴である<sup>24,25)</sup>。従って、今回のような短時間での負荷検査には特に適した装置といえよう。

## V. 結語

HMPAO-SPECT による連続撮像法により、acetazolamide 負荷前後の独立した脳血流像を約 30 分という短時間で得る方法を開発した。本法は 1 回の検査で脳循環予備能を定量的に評価する方法として臨床的にきわめて有用と考えられる。

謝辞：今回の検討にあたって多大のご尽力をいただいた金沢大学医学部附属病院アイソトープ部、松平正道、山田正人、魚山義則、上田伸一各技官に深く感謝いたします。

## 文献

- 1) Higashi S, Matsuda H, Fujii H, et al: Luxury perfusion syndrome confirmed by sequential studies of regional cerebral blood flow and volume after extracranial to intracranial bypass surgery: case report. Neurosurgery 25: 85-89, 1989
- 2) Nakagawara J, Takeda R, Tanaka Y, et al: Assessment of hemodynamic reserve in candidates for carotid bypass surgery using SPECT and <sup>123</sup>I-IMP activated with acetazolamide test. Advances in Functional Neuroimaging 2 (3): 8-15, 1989
- 3) 中川原譲二、武田利兵衛、中村順一：SPECT による虚血脳の病態診断について。脳虚血の病態—基礎的並びに臨床的研究—、第 1 版。中川翼編、ゆーろん社、東京、1989, pp. 39-63
- 4) Knapp WH, Kummer R, Keubler W: Imaging of cerebral blood flow-to-volume distribution using SPECT. J Nucl Med 27: 465-470, 1986
- 5) 外山 宏、安野泰史、竹下 元、他：リング型 SPECT による脳血液量／脳血流量イメージ作製の試み。核医学 24: 1689-1692, 1987
- 6) 西澤貞彦、玉木長良、米倉義晴、他：<sup>99m</sup>Tc-DTPA-HSA {テクネチウムヒト血清アルブミン D (<sup>99m</sup>Tc)} の脳血管障害における臨床的応用—主として脳循環予備能の評価について—。核医学 25: 1189-1200, 1988
- 7) Vorstrup S, Brun B, Lessen NA: Evaluation of the cerebral vasodilatory capacity by the acetazolamide test before EC-IC bypass surgery in patients with occlusion of the internal carotid artery. Stroke 17: 1291-1298, 1986
- 8) Vorstrup S: Tomographic cerebral blood flow in patients with ischemic cerebrovascular disease and evaluation of the vasodilatory capacity by the acetazolamide test. Acta Neurol Scand 77 (Suppl 214): 1-48, 1988

- 9) Matsuda H, Higashi S, Asli IN, et al: Evaluation of cerebral collateral circulation by technetium-<sup>99m</sup> HM-PAO brain SPECT during Matas test: report of three cases. *J Nucl Med* **29**: 1724-1729, 1988
- 10) Andersen AR, Friberg HH, Schmidt JF, et al: Quantitative measurements of cerebral blood flow using SPECT and [<sup>99m</sup>Tc]-d,l-HM-PAO compared to xenon-133. *J Cereb Blood Flow Metabol* **8**: S69-S81, 1988
- 11) Matsuda H, Oba H, Seki H, et al: Determination of flow and rate constants in a kinetic model of [<sup>99m</sup>Tc]-hexamethyl-propylene amine oxime in the human brain. *J Cereb Blood Flow Metabol* **8**: S61-S68, 1988
- 12) Gibbs JM, Wise RJS, Leenders KL, et al: Evaluation of cerebral perfusion reserve in patients with carotid-artery occlusion. *Lancet* **1**: 310-314, 1984
- 13) Kuhl DE, Alavi A, Hoffman EJ, et al: Local cerebral blood volume in head-injured patients. Determination by emission computed tomography of <sup>99m</sup>Tc-labeled red cells. *J Neurosurg* **52**: 309-320, 1980
- 14) Severinghaus JW, Cotev S: Carbonic acidosis and cerebral vasodilatation after diamox. *Scand J Clin Lab Invest* **1** (Suppl 102): E, 1968
- 15) Severinghaus JW, Hamilton FN, Cotev S: Carbonic acid production and the role of carbonic anhydrase in decarboxylation in brain. *Biochem J* **114**: 703-705, 1969
- 16) Paczolt EA, Siegel JA, Comerota A, et al: Assessment of regional ischemia with quantitative acetazolamide SPECT IMP imaging. *J Nucl Med* **30**: 782, 1989 (abstract)
- 17) Inugami A, Kanno I, Uemura K, et al: Linearization correction of <sup>99m</sup>Tc-labeled hexamethyl-propylene amine oxime (HM-PAO) image in terms of regional CBF distribution: comparison to  $\text{C}^{15}\text{O}_2$  inhalation steady state method measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metabol* **8**: S52-S60, 1988
- 18) Yonekura Y, Nishizawa S, Mukai T, et al: SPECT with [<sup>99m</sup>Tc]-d,l-hexamethyl-propylene amine oxime (HM-PAO) compared with regional cerebral blood flow measured by PET: effects of linearization. *J Cereb Blood Flow Metabol* **8**: S82-S89, 1988
- 19) Lassen NA, Andersen AR, Friberg L, et al: The retention of [<sup>99m</sup>Tc]-d,l-HM-PAO in the human brain after intracarotid bolus injection: a kinetic analysis. *J Cereb Blood Flow Metabol* **8**: S13-S22, 1988
- 20) Gotoh F, Meyer JS, Tomita M: Carbonic anhydrase inhibition and cerebral venous blood gases and ions in man. *Arch Intern Med* **117**: 39-46, 1966
- 21) Neirinckx RD, Burke JF, Harrison RC, et al: The retention mechanism of technetium-<sup>99m</sup>-HM-PAO: intracellular reaction with glutathione. *J Cereb Blood Flow Metabol* **8**: S4-S12, 1988
- 22) Neirinckx RD, Canning LR, Piper IM, et al: Technetium-<sup>99m</sup>-d,l-HMPAO: a new radiopharmaceutical for SPECT imaging of regional cerebral blood perfusion. *J Nucl Med* **28**: 191-202, 1987
- 23) 松田博史, 寺田一志, 東莊太郎, 他: <sup>99m</sup>Tc-d,l-hexamethyl-propyleneamine oxime による脳血流シンチグラフィの基礎的、臨床的検討。核医学 **24**: 1329-1341, 1987
- 24) Tsui BMW, Gullberg GT, Edgerton ER, et al: Design and clinical utility of a fan beam collimator for SPECT imaging of the head. *J Nucl Med* **27**: 810-819, 1986
- 25) Nohara N, Murayama H, Tanaka E: Single photon emission computed tomography with increased sampling density at central region of field of view. *IEEE Trans Nucl Sci* **34**: 359-363, 1987

## Summary

### Brain Perfusion SPECT Imaging before and during the Acetazolamide Test Using $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO

Hiroshi MATSUDA\*, Sotaro HIGASHI\*\*, Keiko KINUYA\*, Shiro TSUJI\*, Hisashi SUMIYA\*, Kinichi HISADA\* and Junkoh YAMASHITA\*\*

\*Department of Nuclear Medicine, \*\*Department of Neurosurgery,  
Kanazawa University School of Medicine

A new method using brain perfusion  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT imaging was developed for evaluating cerebral perfusion reserve by the acetazolamide test with a short period. The first SPECT study was carried out for 13.5 min to obtain SPECT images at the resting state after 3 min postinjection of 555 MBq (15 mCi) of  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO. At the same time as the start of the first SPECT study, 1 g of acetazolamide was intravenously injected. Immediately after the stop of the 1st SPECT study, 925 MBq (25 mCi) of  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO from the same vial as in the first study was additionally injected. Three minutes later the second SPECT study was carried out for 10 min. After reconstruction the tomographic images in

the first study were subtracted from the images in the second study to obtain those during the acetazolamide test after correction of the time differences in data acquisition between the two studies. This subtraction technique gives independent brain perfusion SPECT images before and during the acetazolamide test. Besides, the regional flow changes during the test were quantitatively analyzed. In conclusion this method seems to be practically useful for evaluating regional brain perfusion before and during drug treatments as a consecutive study with a short period of approximately 30 min.

**Key words:**  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO, SPECT, Acetazolamide, Regional cerebral blood flow.