

《ノート》

Acetazolamide 負荷前後の 99m Tc-HMPAO 連続 SPECT を用いた perfusion reserve SPECT

Cerebral Perfusion Reserve SPECT Imaging Before and During Acetazolamide Test Using Consecutive 99m Tc-HMPAO SPECT

寺田 一志*	五味 達哉*	古川 崇子*	村上 省吾*
佐藤 設*	長基 雅司*	関口 隆三*	桑島 章*
平松 慶博*	酒井 健**	濱崎 千裕**	片口 公**
山村 英治**	星野 光雄**	岩渕 聰***	鮫島 寛次***
吉井 信夫***	安部 良治****	荒木 洋*****	木下 真男*****

Hitoshi TERADA*, Tatsuya GOMI*, Takako FURUKAWA*, Shogo MURAKAMI*, Setsu SATO*, Masashi NAGAMOTO*, Ryuzo SEKIGUCHI*, Akira KUWAJIMA*, Yoshihiro HIRAMATSU*, Takeshi SAKAI**, Kazuhiro HAMAZAKI**, Kou KATAGUCHI**, Eiji YAMAMURA**, Mitsuo HOSHINO**, Satoshi IWABUCHI***, Hirotsugu SAMEJIMA***, Nobuo YOSHII***, Ryoji ABE****, Yoh ARAKI***** and Masao KINOSHITA*****

Department of Radiology, **Division of Nuclear Medicine, *Department of Neurosurgery,
****Department of Third Internal Medicine, *****Department of Fourth Internal Medicine,
Ohashi Hospital, Toho University School of Medicine*

I. はじめに

Single photon emission computed tomography (SPECT)による perfusion reserve の評価には、薬剤による脳血管拡張負荷として一般に acetazolamide (DIAMOX[®]) の静注が行われる^{1~4)}。この

acetazolamide は薬効が現れるまでに約 10 分を要する⁵⁾。一方最近導入された 99m Tc-hexamethylpropylene amine oxime (99m Tc-HMPAO) は静注後約 2~3 分で分布が決定し長時間分布が変化しないと言う特徴を持つ^{6,7)}。これはすなわち、連続した 2 回の SPECT 撮像と subtraction 法を用いれば、安静時および負荷時の血流像を一度に得ることができることを意味する⁸⁾。さらにこの 99m Tc-HMPAO と acetazolamide を組み合わせると安静時(1 回目)の撮像開始時すでに acetazolamide の静注ができるため、この撮像時間を

* 東邦大学大橋病院放射線科
** 同 放射線部核医学
*** 同 脳神経外科
**** 同 第三内科
***** 同 第四内科

受付：2年9月5日

最終稿受付：3年1月28日

別刷請求先：目黒区大橋 2-17-6 (〒153)

東邦大学大橋病院放射線科

寺田 一志

Key words: Perfusion reserve, SPECT, Acetazolamide, 99m Tc-HMPAO, Regional cerebral blood flow.

acetazolamide が薬効を現すまでの待ち時間として利用できる⁹⁾。すなわち安静時像撮像後直ちに2回目の^{99m}Tc-HMPAO 静注を行えば、待ち時間なく連続して acetazolamide 負荷像の撮像ができるわけである。

今回われわれはこの方法に一般的なシングルヘッド回転型ガンマカメラ装置を用い、また2回の投与量や撮像時間も簡便化して、各種脳血管障害に対する臨床的有効性を検討した。

II. 対象と方法

1. 方 法

静脈路確保の後^{99m}Tc-HMPAO の調製を行い、安静閉眼状態でまず^{99m}Tc-HMPAO 555 MBq (15 mCi) を静注した。その2分後に1回目の撮像を開始し、それと同時に acetazolamide 1 g を静注した。1回目の撮像時間は約13分とし、この時間を acetazolamide が薬効を現すまでの待ち時間として利用した。1回目の撮像終了と同時に同じバイアルからの^{99m}Tc-HMPAO を 555 MBq (15 mCi) 追加投与し、その2分後から2回目の撮像を約13分かけて行った。1回目の^{99m}Tc-HMPAO 投与から検査終了までの所用時間は約30分であった。

1回目の撮像で得られたSPECT像は負荷前の脳血流像を表す。また2回目の撮像で得られたSPECT像は負荷前の像と負荷後の像が重なったものとなる。2回目の像から1回目の像を減ずる事により、負荷時の像を得た。すなわち1回目のSPECT像と subtraction 像をおのおの適正表示し、病変部位と周囲の相対的な放射能の変化を視覚的に比較することにより、脳血管反応性を検討した。今回定量的評価は行わなかった。

SPECT 装置としては島津社製回転型シングルヘッド角形ガンマカメラ (SNC-510R) に低エネルギー汎用コリメータを装着して用いた。360度、72方向 (1方向10秒)、64×64マトリックスでデータ収集を行い、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。吸収補正是行わなかった。

2. 対 象

対象は脳血管障害33人 (10~78歳、平均58歳)、内訳は脳梗塞16人、モヤモヤ病2人、破裂脳動脈瘤3人、脳動静脉奇形2人、脳出血4人、一過性脳虚血発作3人、椎骨脳底動脈循環不全3人であった。

III. 結 果 (Table 1)

Acetazolamide の副作用と思われる症状は見られなかった。33例のうち28例では、負荷前像と負荷後像の放射能分布に有意な変化がみられた。このうち負荷により安静時像でみられた集積低下以外に新たな集積低下部位がみられた症例、安静時からみられた集積低下の範囲が広がった症例、せいたく灌流と思われる集積増加の程度が減少した症例が計20例、安静時に異常がみられず負荷により初めて血流低下部位が現れた症例が2例、負荷により安静時での集積低下がむしろその範囲を縮小したり、集積低下の程度が小さくなった症例が6例であった。33例中5例では安静時像と負荷時像の間で放射能の相対的な分布に明かな変化を認めなかった。この内安静時、負荷時ともに異常を認めなかったものは3例であった。安静時に血流低下を認め、負荷時像においても放射能の分布に変化がみられなかった症例は2例に過ぎなかった。

主病変以外の所見として、明らかな crossed cerebellar diaschisis を認めた3人では、負荷により小脳の放射能に左右差を認めなくなった。

Table 1

Baseline	Acetazolamide	Number of findings
+	+	2 (6 %)
+	±	20 (61 %)
+	-	6 (18 %)
-	+	2 (6 %)
-	-	3 (9 %)
Total		33
Baseline	Acetazolamide	
+ → +	positive finding unchanged	
+ → ±	positive finding enhanced	
+ → -	positive finding diminished	
- → +	negative finding changed to positive	
- → -	negative finding unchanged	

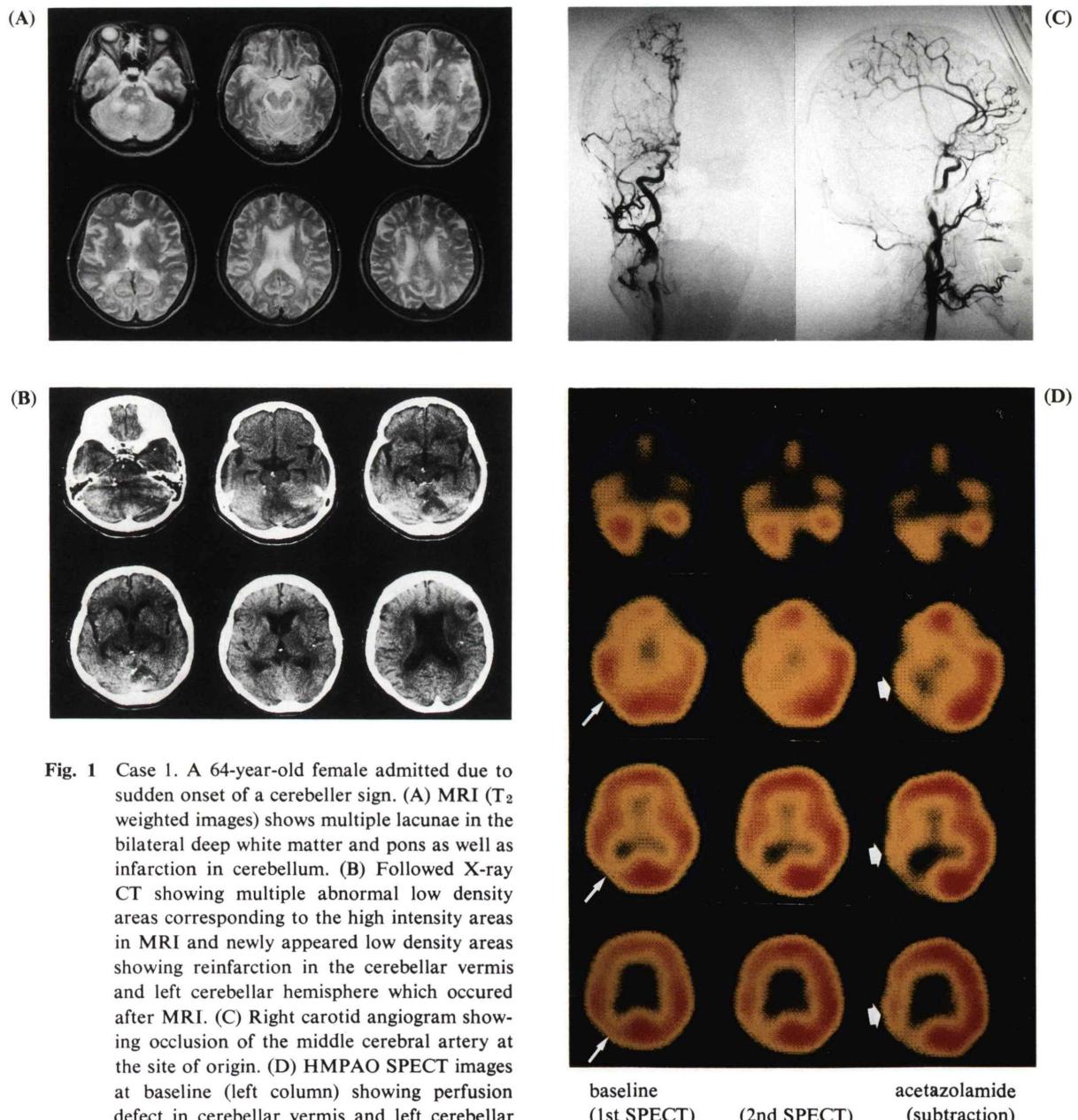
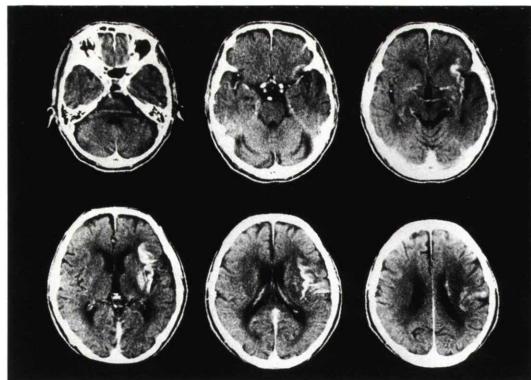


Fig. 1 Case 1. A 64-year-old female admitted due to sudden onset of a cerebellar sign. (A) MRI (T₂ weighted images) shows multiple lacunae in the bilateral deep white matter and pons as well as infarction in cerebellum. (B) Followed X-ray CT showing multiple abnormal low density areas corresponding to the high intensity areas in MRI and newly appeared low density areas showing reinfarction in the cerebellar vermis and left cerebellar hemisphere which occurred after MRI. (C) Right carotid angiogram showing occlusion of the middle cerebral artery at the site of origin. (D) HMPAO SPECT images at baseline (left column) showing perfusion defect in cerebellar vermis and left cerebellar hemisphere and perfusion reduction in right posterior watershed area (arrows). HMPAO SPECT images post-acetazolamide (right column) showing appearance of relatively decreased perfusion in right middle cerebral artery territory (broad arrows) and enhanced perfusion decrease in right posterior watershed area.

(A)



(B)

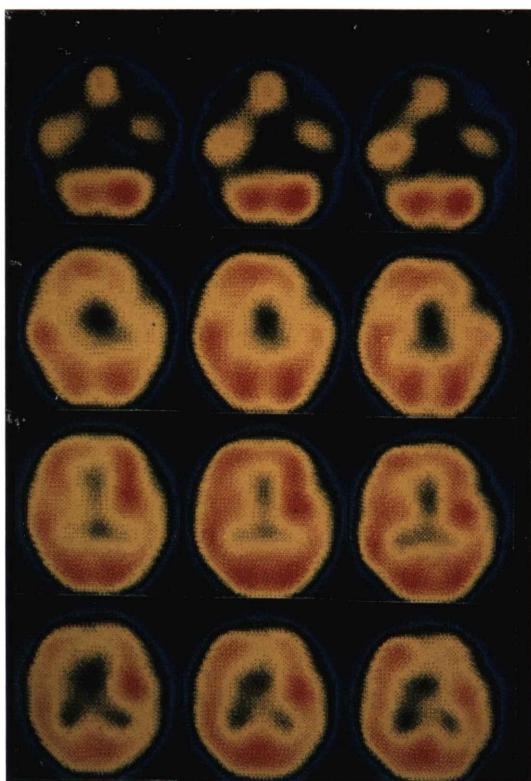


Fig. 2 Case 2. A 73-year-old male admitted due to right hemiparesis. (A) X-ray CT performed 11 days after the onset showing abnormal enhancement in the left middle cerebral artery territory. (B) HMPAO SPECT images at base-

以下に代表的な症例を示す。

症例 1 (Fig. 1) 64歳 女性

以前より一過性にごく軽度の不全片麻痺や構語障害などを認めていたが、めまいなど突然の小脳症状を主訴に入院。X線CTにて小脳から小脳脚にかけての梗塞と診断された。MRIにてはそのほかに両側の大脳白質に多発する小さなT2延長領域を認め lacuna の多発と診断された。脳血管造影では右中大脳動脈が起始部で閉塞していた。その後小脳症状の増悪を認め、X線CTにて左小脳半球の再梗塞と診断された。この時期の安静時脳血流SPECTでは、左右の小脳半球の梗塞に一致する欠損と右 posterior watershed 領域の血流低下を認めた。acetazolamide 負荷によりさらに右中大脳動脈領域の集積低下が見られた。徐々に発症した中大脳動脈閉塞と考えられ、側副路は比較的発達しているものの、脳血管拡張能すなわち perfusion reserve は低下していると考えられた。

症例 2 (Fig. 2) 73歳 男性

突然の右片麻痺と意識障害で入院。X線CTにて脳梗塞と診断された。発症より11日後のX線CTでは梗塞巣に造影効果がみられた。同日の安静時脳血流SPECTではX線CT上の梗塞巣にぜいたく灌流と思われる高集積を認め、その周囲には血流低下を認めた。また明らかな crossed cerebellar diaschisis を認めた。acetazolamide 負荷により高集積を示す範囲は明らかに縮小し、小脳の左右差は消失した。ぜいたく灌流の部分では脳血管は自己調節機構を失い、拡張しきった状態にあり血管の拡張能が低下しているため、acetazol-

line (left column) obtained on the same day as X-ray CT showing reduced perfusion area surrounding luxury perfusion and crossed cerebellar diaschisis. HMPAO SPECT images post-acetazolamide (right column) showing relatively decreased activity at the site of luxury perfusion and relatively increased activity in the right cerebellar hemisphere.

amide 負荷により相対的に放射能の低下を示したものと思われた¹⁰⁾.

IV. 考 察

N -isopropyl-[^{123}I]p-iodoamphetamine (^{123}I -IMP) や ^{99m}Tc -HMPAO による脳血流シンチグラフィは SPECT 装置の普及と共に多くの施設で盛んに施行されるようになっている。脳血管造影があくまで形態を見ているのに対して、脳血流分布を画像化する脳血流 SPECT はすでに脳血管障害の診断には欠かせない検査と成りつつある。

一方 Baron ら¹¹⁾により “misery perfusion” の概念が唱えられて以来、脳血管障害に対して単に脳血流の測定のみでよしとせず、代謝に対する血流の大小や側副路の発達の程度の評価が必要であると認識されてきた。理想的には positron emission tomography (PET) を用いて脳血流と同時に酸素摂取率、酸素消費量の測定をするのが望ましい。しかしサイクロトロンなど特殊な装置を必要とするため限られた施設でしか行えない。

そこで PET に比べてはるかに普及している SPECT で脳血管の反応性を評価する方法が試みられてきた^{1,2)}。脳灌流圧が低下すると脳の動脈系は拡張し脳血管抵抗を減らすことにより脳血流を保とうとする。この拡張が限界に達したときに、さらに灌流圧が低下すると脳血流が低下し、脳組織は酸素摂取率を上昇させて酸素消費量を保とうとする。この misery perfusion の状態にある脳組織の血管は、さらに脳血管を拡張しようとする負荷に対し反応することが出来ない。その結果脳血管拡張負荷に対して、正常な部分の脳血流は増加するが、misery perfusion の状態にある部分では正常な脳血流の増加はみられない。このように血管拡張負荷に対する脳血流の変化として、SPECT により血管反応性を評価するのである。この方法は特に外科的な血行再建術の適応決定や効果判定にはすでに重要な役割を占めている^{3,4)}。

SPECT による acetazolamide に対する脳血管拡張能の評価はこれまで ^{133}Xe 吸入法^{1,2,3)} や ^{123}I -IMP⁴⁾ による報告が多い。しかし ^{133}Xe 吸入

法 SPECT は分解能に劣り、また ^{133}Xe の脳からの洗い出しを数秒単位で測定するための特殊な SPECT 装置が必要である。一方 ^{123}I -IMP SPECT は通常の回転型ガンマカメラで SPECT 像を得ることができるため本邦でも広く行われているが、脳への分布が安定するまでに比較的時間がかかり、さらにその後も分布が経時に変化する。そのため負荷に対しては負荷前と負荷時の検査は別の日に行う必要がある。

われわれが今回用いた ^{99m}Tc -HMPAO は脳内の分布が約 2~3 分で決定しそのまま長時間変わらないと言う特徴を持つ^{6,7)}。そこで連続した撮像と subtraction 法を利用すれば負荷前と負荷後の SPECT 像を一度に連続して得ることができる。これはすでに Matsuda らによって Matas 試験に応用され良好な結果が得られている⁸⁾。また松田ら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高感度 SPECT 装置を用いて、acetazolamide 負荷前後像を約 30 分で得る試みを報告している⁹⁾。われわれはこれを一般的なシングルヘッド回転型ガンマカメラに応用してみた。松田らは HMPAO の 2 回目の投与量を 1 回目より多くし、その分反対に撮像時間は 1 回目を長くしている。この方法による subtraction 像の画質の向上は容易に予想される。しかし適正な撮像時間の設定には毎回の検査に投与量の正確な測定が必要であり、subtraction 時には 2 回の撮像時間の違いに対する補正が必要である。これは一般的な施設で通常の業務として施行するには煩雑である。2 回の投与量が同じでよければ、単に体積で 2 等分し投与すればよく、臨床的には非常に簡便化される。今回は他の方法との比較は行っていないが、2 回の投与量と撮像時間を同一にした方法で良好な画像が得られたと考えている。

Subtraction を用いる場合画像を劣化させる最大の原因としては体の動きが考えられる。このため検査時間の短縮が非常に重要である。今回の方では acetazolamide 負荷のための待ち時間なく 2 回の撮像を行うことができた。また ^{99m}Tc -HMPAO では短時間に十分なカウントを得るこ

とができるため、われわれのシングルヘッド回転型ガンマカメラシステムでも2回の撮像を約30分以内に行なうことが可能であった。

Crossed cerebellar diaschisis (CCD) や遠隔効果に対する acetazolamide 負荷の及ぼす影響に関する報告は少ない¹²⁾。今回の検討では明らかな CCD の見られた3例全例で acetazolamide 負荷により小脳の放射能に左右差の消失がみられた。CCD に見られる小脳半球の血流低下は、テント上に病変による対側小脳半球の代謝低下によるとされている¹³⁾。CCD に限らず、入力となる神経線維の障害や連絡の密な他の皮質や神経核の障害などにより興奮性インパルスの入力低下が生じた場所や神経細胞の部分的な脱落がおきた場所では、代謝の低下とともに血流も低下する。単に脳血流のみを測定する限り、脳血流の低下が血管の狭窄や閉塞によるものであるかあるいは代謝の低下による血流低下であるかを鑑別することはできない。しかし代謝の低下にともない血流が低下している部位では血管の拡張能は保たれているため、負荷に対して血管の拡張がみられるはずである。Acetazolamide 負荷による CCD の消失はこれを見ているものと考えられ、acetazolamide 負荷により血流低下の原因を鑑別しうる可能性を示す。

^{99m}Tc-HMPAO の欠点としてはまず高血流域での逆拡散によるコントラストの低下があげられる¹⁴⁾。この性格は負荷に対する脳血流増加の定量的な検出には不利に働くと考えられる。また標識後の HMPAO は経時的に標識率が低下し¹⁵⁾、今回的方法のように一つのバイアルから時間をあけて二回の投与を行う際にはこの補正が必要である。^{99m}Tc-HMPAO が脳組織にとどまる機序に関しては未だ不明な点もあるが、glutathione が脂溶性化合物から水溶性化合物に変化させると考えられている¹⁶⁾。一方炭酸脱水素酵素阻害剤である acetazolamide が脳血流を増加させる機序もまた不明であり、定量的評価には glutathione の活性に対する影響の有無も問題になる。松田ら⁹⁾は報告した一例に対し関心領域内のカウレットを投与量で補正し、その値の acetazolamide 投与前後の変

化から定量的評価を行っているが、われわれは上の理由から本方法における定量的評価には多くの問題があると考えている。今回は示さなかったが、われわれの症例では単に投与量で補正しただけでは負荷前後でカウントが余り増加しないもののが多かった。また ^{99m}Tc-HMPAO には CO₂ 負荷に対する反応性が無いとする報告もある¹⁷⁾。しかしながら今回の視覚的な検討では、acetazolamide 負荷に対し 85% の症例で ^{99m}Tc-HMPAO の分布が変化し、病態をよく説明する所見が得られた。これは acetazolamide が脳血管拡張負荷として有效地に作用していることを示し、また視覚的評価のみでも高率に付加的情報が得られたといえる。

定量的評価のためにはさらに基礎的検討が必要と考えられるが、左右の関心領域内のカウントの比の変化といった半定量的な評価は容易である。今回の検討では疾患の種類が多く一律に評価することができなかつたが、今後おののの疾患に対する有用性の評価には半定量的な評価が必要と考える。

V. 結 語

シングルヘッド回転型ガンマカメラを用いた ^{99m}Tc-HMPAO 連続 SPECT により acetazolamide 負荷前後の独立した SPECT 像を得て、脳血管症例に対する有用性を検討した。簡単な手技で検査時間を延長させることなく、約30分という短時間で負荷前後の像が得られ、85%の症例では負荷によって付加的情報が加えられた。たとえ視覚的評価のみでも、一回の検査で脳循環予備能を評価する方法としてその臨床的実用性は高いと考えられた。

文 献

- 1) Vorstrup S, Hemmingsen R, Henriksen L, et al: Regional cerebral blood flow in patient with transient ischemic attacks studied by xenon 133 inhalation and emission tomography. *Stroke* 14: 903-910, 1983
- 2) Chollet F, Celsis P, Clanet M, et al: SPECT study of cerebral blood flow reactivity after acetazolamide in patients with transient ischemic attacks. *Stroke*

20: 458-464, 1989

- 3) Vorstrup S, Brun B, Lassen 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
- 4) Nakagawara J, Takeda R, Tanaka Y, et al: Assessment of hemodynamic reserve in candidates for carotid bypass surgery using SPECT in 123 I-IMP activated with acetazolamide test. *Advances in Functional Neuroimaging* **2**: 8-15, 1989
- 5) 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
- 6) 松田博史, 寺田一志, 東壮太郎, 他: 99m 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
- 7) Andersen AR: 99m Tc-D,L-hexamethylene-propylene-amine oxime (99m Tc-HMPAO): Basic kinetic studies of a tracer of cerebral blood flow. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* **1**: 288-318, 1989
- 8) Matsuda H, Higashi S, Asli IN, et al: Evaluation of cerebral collateral circulation by technetium-99m HM-PAO brain SPECT during Matas test: report of three cases. *J Nucl Med* **29**: 1724-1729, 1988
- 9) 松田博史, 東壮太郎, 絹谷啓子, 他: 99m Tc-HMPAOによる acetazolamide 負荷前後脳血流 SPECT. *核医学* **27**: 485-492, 1990
- 10) Raynaud C, Rancurel G, Tzourio N, et al: SPECT analysis of recent cerebral infarction. *Stroke* **20**: 192-204, 1989
- 11) Baron JC, Bousser MG, Guillard A, et al: Reversal of focal "misery perfusion syndrome" by extracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. A case study with 15 O positron emission tomography. *Stroke* **12**: 454-459, 1981
- 12) Bogsrød TV, Rootwelt K, Russell D, et al: Acetazolamide effect on cerebellar blood flow in crossed cerebellar diaschisis. *Stroke* **21**: 52-55, 1990
- 13) Baron JC, Bousser MG, Comar D, et al: "Crossed cerebellar diaschisis" in human supratentorial brain infarction. *Trans Am Neurol Ass* **105**: 459-461, 1980
- 14) Lassen NA, Andersen AR, Friberg L, et al: The retention of Tc-99m-D, L-HMPAO in the human brain after intracarotid bolus injection: a kinetic analysis. *J Cereb Blood Flow Metabol* **8**: S13-S22, 1988
- 15) Neirinckx RD, Canning LR, Piper IM, et al: Technetium-99m d,L-HM-PAO: a new radiopharmaceutical for SPECT imaging of regional cerebral blood perfusion. *J Nucl Med* **28**: 191-202, 1987
- 16) Neirinckx RD, Burke JF, Harrison RC, et al: The retention mechanism of technetium-99m-HM-PAO: intracellular reaction with glutathione. *J Cereb Blood Flow Metabol* **8**: S4-S12, 1988
- 17) Choksey MS, Costa DC, Iannotti F, et al: 99m Tc-HMPAO SPET and cerebral blood flow: a study of CO₂ reactivity. *Nucl Med Commun* **10**: 609-618, 1989