

《原 著》

^{99m}Tc -HMPAO SPECT による局所脳血流量測定の試み： ^{133}Xe 全脳血流量の併用

井坂 吉成*,** 飯地 理** 今泉 昌利** 芦田 敬一**
 糸井 良仁*

要旨 無症候 7 例、虚血性脳血管障害 12 例において、 ^{133}Xe 静注法による大脳平均血流量と ^{99m}Tc -HMPAO SPECT による大脳平均カウントから局所脳血流量 (regional cerebral blood flow, rCBF) を算出した。SPECT-CBF と ^{133}Xe -CBF の相関は大脳半球 ($r=0.993$; $p<0.001$)、小脳半球 ($r=0.901$; $p<0.001$) のいずれにおいても非常に高かった。Lassen の 3 コンパートメントモデルにより、HMPAO の逆拡散を補正した場合は、補正なしの場合と比較して、大脳半球 SPECT-CBF の ^{133}Xe -CBF との相関は有意差は認めなかったが ($r=0.978$; $p<0.001$)、小脳半球における相関は低下した ($r=0.726$; $p<0.001$)。11 例における左右前頭葉、側頭葉、後頭葉、基底核、視床血流量の再現性の検討では、2 回目測定と 1 回目測定の相関係数の平均は 0.834 (0.757~0.910)、変動平均は -1.4% (-3.4~1.1%) であった。局所脳血流量は、基底核、視床、前頭葉、側頭葉の順に高かった。Lassen の補正式を用いた場合、局所脳血流は補正なしの場合と比較して約 20% 増しであったが、CBF 値の相関係数、変動程度はほぼ同様であった。本法は、方法が簡便であること、測定時間が短いこと、非侵襲的で ^{133}Xe -CBF との相関が非常に高く再現性も良好なことから、HMPAO-SPECT の前に大脳 CBF 測定が行える施設であれば、広く臨床応用が可能と考えられた。

(核医学 29: 1463-1473, 1992)

I. はじめに

局所脳血流量 (regional cerebral blood flow, rCBF) 測定は脳血管障害の病態把握に不可欠である¹⁾。

rCBF を三次元的に高分解能で測定できる方法は、positron emission tomography (PET) と xenon CT であるが、脳血流放射性医薬品の普及により、single photon emission computed tomography (SPECT) による rCBF 定量法の開発が期待されている。

Technetium-99m (^{99m}Tc)-hexamethylpropylene-amine oxime (HMPAO)^{2,3)} は、脳初回抽出率が高率であり、脳内分布は rCBF に従って静注数分で決定され以後長時間保持される。また、そのエネルギーが γ イメージングに適すること、投与放射能を多くすることが可能であることから、短時間での撮像が可能であり、脳血流 SPECT 放射性医薬品として理想的な物理的特性を有する。

^{99m}Tc -HMPAO による rCBF 定量法は、トレーサーの動態解析を行う方法^{4~8)} と、前もって測定された対象部位における血流絶対値と HMPAO-SPECT の放射能分布から rCBF を算出する方法^{9~11)} に大別される。

HMPAO の動態解析ではモデルの妥当性と、速度定数の統計的変動、ウェル型シンチレーションカウンターと SPECT の補正係数の厳密な検討が必要である。また、方法によっては頻回の動脈血

* 国立大阪病院画像診断部

** 同 総合内科

受付：4 年 6 月 29 日

最終稿受付：4 年 9 月 22 日

別刷請求先：大阪市中央区法円坂 2-1-14 (番 540)

国立大阪病院画像診断部

井 坂 吉 成

採血とリング型ガンマカメラによる dynamic SPECT が必要であるため、これらの方ははまだ脳血管障害の病態診断法として広く定着するに至っていない。

対象部位の CBF 絶対値と SPECT 放射能から rCBF を算出する方法は、PET で測定された大脳または小脳 CBF が用いられ、SPECT-CBF と PET-CBF の間に高い相関が得られている^{9,10}。われわれは、慢性硬膜下血腫において¹³³Xe-CBF と HMPAO-SPECT から求めた rCBF と神経心理学検査の結果が強く相関することを報告した¹¹。この方法を広く応用するためには、比較的安価な¹³³Xe 2 次元 CBF を rCBF-SPECT に変換することが必要である。本研究では、^{99m}Tc-HMPAO-SPECT データ収集前に¹³³Xe 静注法により大脳血流量を測定し、この部位を対照として SPECT-CBF を算出し、¹³³Xe-CBF と比較した。さらに局所脳血流量の再現性について検討した。

II. 対象および方法

1. 対象

1) ¹³³Xe-CBF との相関

平成4年1月から3月の間に検査を行った連続19例を対象とした。男性8例、女性11例、平均年齢は 66.8 ± 10.8 歳であった(Table 1)。臨床診断は無症候4例、一過性脳虚血発作4例、脳梗塞9例、脳塞栓2例である。

2) 再現性の検討

平成4年7月から8月の間に11例について検討した。男性6例、女性5例、平均年齢は 62.4 ± 9.6 歳であった。臨床診断は無症候7例、慢性期脳梗塞4例であった。

臨床診断はNINDSの基準¹²によった。検査の承諾は全例口頭または文書で得た。

2. 検査方法

大脳平均血流量は、32-検出器システム(Valmet, Sweden)を用い、¹³³Xe 静注法(370 MBq)¹³によ

Table 1 Clinical data and the CBF results for 19 subjects

Case No.	Age/Sex	Diagnosis	F _r (ml/100 g/min)	C _r (counts/pixel)	F _r /C _r	W _g (%)
1	82/M	Asymp	42.5	746	0.057	45.3
2	70/M	Asymp	44.1	469	0.094	49.6
3	78/M	Asymp	54.8	620	0.088	53.1
4	64/M	Asymp	57.2	555	0.103	48.5
5	55/M	TIA	46.0	540	0.085	54.1
6	64/F	TIA	54.1	1,640	0.033	58.1
7	55/F	TIA	65.8	774	0.085	45.2
8	42/F	TIA	57.3	597	0.096	54.9
9	81/F	CI	41.9	1,102	0.038	48.3
10	67/M	CI	32.2	481	0.067	49.0
11	75/M	CI	35.5	428	0.083	54.5
12	73/F	CI	50.5	561	0.09	46.7
13	56/F	CI	62.1	530	0.117	55.1
14	63/F	CI	54.8	484	0.113	48.9
15	78/F	CI	49.0	753	0.065	45.4
16	77/F	CI	37.1	757	0.049	49.7
17	72/F	CI	33.1	640	0.051	48.3
18	64/F	CE	54.0	529	0.102	52.4
19	55/M	CE	46.1	742	0.062	52.6

F, female; M, male; Asymp, asymptomatic; TIA, transient ischemic attack; CI, cerebral infarction; CE, cerebral embolism; F_r, flow in the reference region; C_r, count density in the reference region; W_g, relative tissue weight in the grey matter.

り測定した。

¹³³Xe-CBF 終了後、ただちに ^{99m}Tc-HMPAO 740 MBq を、肘静脈に留置していた 21 G 翼状針を通じて生理食塩水 20 ml でフラッシュして静注した。撮像は、トレーサ静注 5 分後から開始した。データ収集は汎用型コリメータを装着した回転型ガンマカメラ（東芝 GCA 901A）により 360°、60 方向、1 方向あたり 20 秒かけて 128 × 128 マトリクスにて行った。生データはガンマカメラと接続されたコンピュータシステムにより、filtered back projection 法により画像再構成を行い、Ramp フィルターおよび平滑化処理の後、スライス厚 8.1 mm の横断断層像を orbitomeatal line (OML) に平行に得た。吸収補正是 Sorenson 法を用いた。

3. 測定方法

¹³³Xe 静注法では放射能洗い出し曲線を呼気と頭部において 10 分間モニタした。各検出器において ISI (initial slope index)¹⁴⁾ を算出し、30 本の大脳検出器の平均 ISI (ml/100 g/min) を求めた。灰白質相対重量 (W_g) は、Obrist の 2 コンパートメントモデル¹³⁾

$$C(t) = \sum_{i=1}^2 P_i \int_0^t C_a(u) e^{-K_i(t-u)} du$$

から、最小 2 乗法により K_1 、 K_2 (clearance rate constants)、 P_1 、 P_2 (weighting coefficients) を求め、灰白質および白質の分配係数を λ_1 、 λ_2 として、

$$W_g = P_1 / (P_1 + P_2 \cdot [\lambda_1 / \lambda_2] \cdot [K_1 / K_2])$$

式により算出した。C(t) は頭部放射能カーブ、Ca(u) は呼気放射能カーブである。

CBF-SPECT 画像は、マイクロスフェアモデル¹⁵⁾ (A 法) と Lassen の 3 コンパートメントモデル¹⁶⁾ (B 法) に従って算出した。

$$f/f_r = (C/C_r) \quad (A)$$

$$f/f_r = \alpha \cdot (C/C_r) / [1 + \alpha - (C/C_r)] \quad (B)$$

($f = {}^{133}\text{Xe}$ 局所脳血流量、 $f_r = {}^{133}\text{Xe}$ 大脳血流量、 $C = {}^{99m}\text{Tc}$ 局所カウント、 $C_r = {}^{99m}\text{Tc}$ 大脳カウント)

α は Lassen の HMPAO コンパートメントモデルの K_3/K_2 (conversion/clearance ratio) であり、

個々の症例において f/f_r と C/C_r から測定可能であるが、本研究では α を固定した場合の CBF 直線化の効果を検討するために、従来から用いられてきた α 値 (1.0～2.0)^{9,16)} の中間値である 1.5 を用いた。 C_r は、HMPAO-SPECT の視床、基底核面 (OML+5 cm～OML+6 cm) を含む上方の連続 5 スライスにおいておのおのの最高脳カウントの 15% 以下を削除し、平均カウント / pixel を算出した。

4. 検討項目

1) ¹³³Xe-CBF と SPECT-CBF の相関

両側大脳半球と小脳半球で検討した。CBF-SPECTにおいて、大脳半球の rCBF は C_r 算出時と同一スライスの平均について求めた。小脳半球の rCBF は OML+1.5 cm～+2 cm のスライスで 15 × 15 pixel の関心領域 (region of interest, ROI) において求めた。また、visual cortex (OML+5 cm～+6 cm), centrum semiovale (OML+8 cm～+9 cm) に 10 × 20 pixel の ROI を設定し、rCBF を A 法と B 法間で比較した。さらに 3 とおりの CBF 測定法間の rCBF 変動を脳の部位別に検討した。

2) rCBF 再現性

1 週間間隔で rCBF を測定した。視床および基底核を含むスライスで、両側前頭葉、側頭葉、後頭葉、基底核、視床において、直径 7 pixel の円形 ROI を 1～3 個設定し、それぞれの部位の rCBF について、初回と 2 回目の rCBF の相関および相対的変動を検討した。

5. 統計処理

相関係数は Spearman's rank correlation により検定した。脳各部位における異なった測定法で得られた rCBF の比較は 2 群の場合対応のない t 検定で、3 群の場合一元配置分散分析と Bonferroni 法によった。データは mean ± standard deviation で示し、 $p < 0.05$ を有意とした。

III. 結 果

1. rCBF の相関

Figure 1 に 19 例 38 大脳半球における ¹³³Xe-CBF

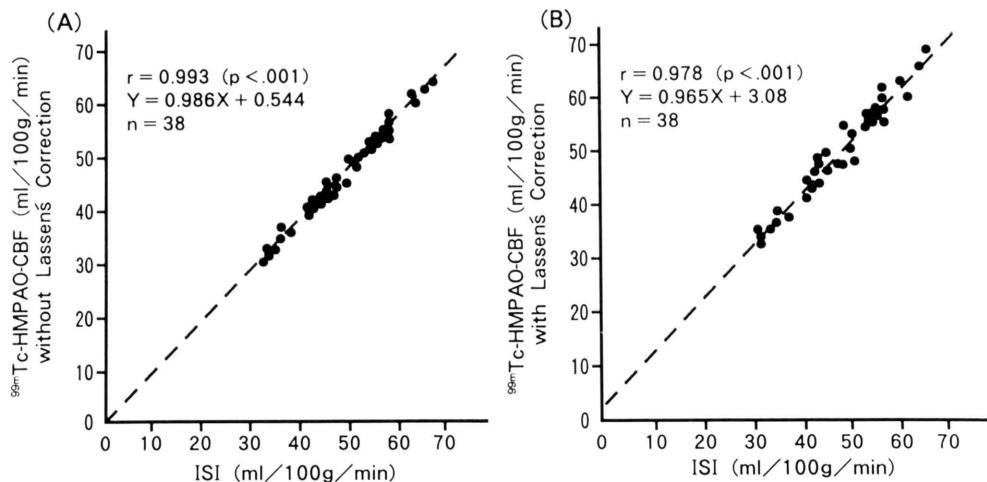


Fig. 1 Comparison of CBF in 38 cerebral hemispheres of 19 subjects measured by intravenous ^{133}Xe injection technique with CBF measured in the same subjects using $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT and absolute unit of CBF. A: rCBF data without correction of HMPAO back diffusion. B: rCBF data with correction of back diffusion of HMPAO.

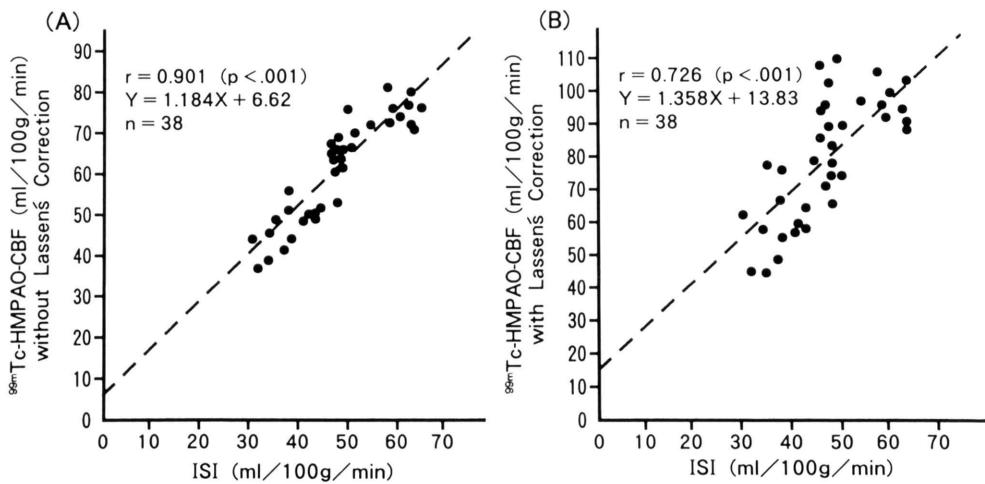


Fig. 2 Comparison of rCBF in the cerebellar hemisphere. A: rCBF data without correction of HMPAO back diffusion. B: rCBF data with correction of HMPAO back diffusion.

(X) と SPECT-CBF(Y) の相関係数と回帰直線式を示す。A 法による場合の回帰式は $Y = 0.986X + 0.544$ ($r = 0.993$; $p < 0.001$), B 法による場合の回帰式は $Y = 0.965X + 3.08$ ($r = 0.978$; $p < 0.001$) であり、いずれの方法によっても ^{133}Xe -CBF と SPECT-CBF 間に高い相関関係が得られた。

小脳における ^{133}Xe -CBF と SPECT-CBF の回帰式は (Fig. 2), A 法 : $Y = 1.184X + 6.62$ ($r = 0.901$; $p < 0.001$), B 法 : $Y = 1.358X + 13.83$ ($r = 0.726$; $p < 0.001$) であり、大脳における CBF 相関と比較して相関係数はやや低下傾向にあった。この傾向はとくに B 法を用いたとき明らかであった。

Table 2 Regional CBF variances in the cerebrum and the cerebellum

Region	n	Method			F	p
		¹³³ Xe	¹³³ Xe + ^{99m} Tc	¹³³ Xe + ^{99m} Tc + Lassen		
Cerebrum						
left	19	47.8 ± 9.8	47.9 ± 9.7	49.2 ± 9.4	0.13	NS
right	19	48.8 ± 9.7	48.6 ± 9.6	50.2 ± 9.8	0.16	NS
left + right	38	48.3 ± 9.6	48.2 ± 9.5	49.7 ± 9.5	0.29	NS
Cerebellum						
left	19	46.5 ± 10.0	62.3 ± 12.5	77.3 ± 17.8	23.4	<.01
right	19	46.8 ± 9.6	61.6 ± 13.2	77.2 ± 18.9	20.9	<.01
left + right	38	46.7 ± 9.7	61.9 ± 12.7	77.2 ± 18.1	45.4	<.01

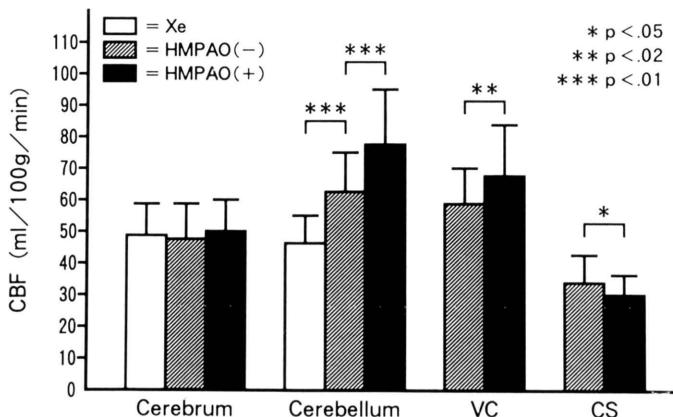


Fig. 3 Regional CBF measured with three different techniques. Values are mean ± SD. Xe, intravenous ¹³³Xe injection technique; HMPAO (-), rCBF measured with ^{99m}Tc-HMPAO SPECT and ¹³³Xe without correction of HMPAO back diffusion; HMPAO (+), rCBF measured by ^{99m}Tc-HMPAO SPECT and ¹³³Xe with correction of HMPAO back diffusion.

2. rCBF の平均値の比較

Table 2 および Fig. 3 にそれぞれの測定法における rCBF の平均値を示す。大脳半球においては測定法によって CBF は有意差を認めなかった ($F=0.13 \sim 0.29$)。小脳半球における CBF は、B 法、A 法、¹³³Xe 法の順に高く、測定法による CBF の変動は有意であった ($F=20.9 \sim 45.4$, いずれも $p<0.01$)。

Visual cortex における CBF は、B 法が A 法よりも有意に高値であった ($67.8 \pm 16.5 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ vs. $58.1 \pm 12.2 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$; $p<0.01$)。Centrum semiovale においては、B 法が A 法よりも有意に低かった ($29.2 \pm 7.1 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ vs. $33.7 \pm 7.8 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$).

$100 \text{ g}/\text{min}$; $p<0.02$).

3. 灰白質相対重量および F_r/C_r

Table 1 に対象症例の F_r , C_r , F_r/C_r および W_g を示す。 F_r と C_r の間には有意の相関関係は認められなかった。平均 F_r , C_r , F_r/C_r , W_g はそれぞれ、 $48.3 \pm 9.7 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$, $681.4 \pm 280.9 \text{ counts}/\text{pixel}$, 0.077 ± 0.024 , $50.5 \pm 3.7\%$ であった。

4. rCBF 再現性

2 回目測定と 1 回目測定で得られた CBF の相関係数は全大脳で、¹³³Xe 法において $r=0.873$ ($p<0.001$)、平均はそれぞれ $50.8 \pm 6.6 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$, $50.1 \pm 7.0 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$, 2 回目 CBF の 1 回目 CBF に対する変動平均は $-1.4 \pm 6.8\%$ であつ

Table 3 Reproducibility of rCBF

(A) Method A

Brain regions	1st CBF	2nd CBF	r	s	i	$100 \times (2nd - 1st) / 1st$
L. F	60.8 ± 7.4	59.1 ± 7.8	0.757 ^b	0.803	10.2	-2.5 ± 8.2
L. T	58.1 ± 8.8	55.9 ± 8.7	0.834 ^b	0.823	8.1	-3.5 ± 8.4
L. O	60.4 ± 8.1	59.2 ± 7.7	0.836 ^b	0.791	11.4	-1.7 ± 7.9
L. BG	63.7 ± 7.7	63.5 ± 8.2	0.839 ^b	0.898	6.3	-0.1 ± 6.8
L. Th	64.6 ± 6.7	65.4 ± 8.9	0.793 ^b	1.057	-2.9	1.1 ± 9.1
R. F	60.2 ± 7.3	58.5 ± 8.2	0.796 ^b	0.891	4.7	-2.7 ± 7.8
R. T	55.9 ± 8.7	54.8 ± 7.8	0.830 ^b	0.739	13.4	-1.5 ± 8.0
R. O	57.2 ± 8.5	55.1 ± 8.9	0.806 ^b	0.837	7.2	-3.4 ± 10.0
R. BG	63.4 ± 10.7	63.6 ± 10.4	0.937 ^c	0.914	5.6	0.5 ± 6.1
R. Th	63.1 ± 8.4	62.8 ± 10.5	0.910 ^c	1.141	-9.1	-0.6 ± 7.5

L, left; R, right; F, frontal cortex; T, temporal cortex; O, occipital cortex; BG, basal ganglia; Th, thalamus;
r, correlation coefficient; s, slope; i, intercept. ^bp < 0.01, ^cp < 0.001

(B) Method B

Brain regions	1st CBF	2nd CBF	r	s	i	$100 \times (2nd - 1st) / 1st$
L. F	71.4 ± 9.8	68.7 ± 10.6	0.768 ^b	0.835	9.0	-3.4 ± 9.1
L. T	65.1 ± 12.0	61.2 ± 11.1	0.811 ^b	0.753	12.2	-5.4 ± 10.2
L. O	70.1 ± 12.6	68.1 ± 11.2	0.777 ^b	0.688	19.7	-2.0 ± 11.7
L. BG	76.8 ± 9.1	77.6 ± 11.0	0.730 ^a	0.888	9.4	1.2 ± 9.8
L. Th	82.9 ± 8.4	83.6 ± 13.7	0.722 ^a	1.179	-14.2	0.6 ± 11.5
R. F	69.1 ± 9.2	67.6 ± 11.2	0.798 ^b	0.977	0.1	-2.0 ± 9.1
R. T	59.9 ± 9.3	58.9 ± 8.6	0.868 ^b	0.806	10.6	-1.3 ± 7.5
R. O	63.0 ± 11.4	59.8 ± 11.3	0.799 ^b	0.798	9.5	-4.6 ± 12.2
R. BG	77.1 ± 16.3	78.2 ± 16.5	0.948 ^c	0.959	4.3	1.6 ± 7.8
R. Th	76.3 ± 11.4	76.9 ± 16.0	0.913 ^c	1.277	-20.6	-0.0 ± 10.3

^ap < 0.05, ^bp < 0.01, ^cp < 0.001

た。Table 3A に左右前頭葉、側頭葉、後頭葉、基底核、視床における rCBF の相関係数、変動平均を示す。rCBF は視床、基底核、前頭葉、後頭葉、側頭葉の順に高かった。2 回目 CBF を 1 回目 CBF の依存関数として直線回帰すると、r は 0.757 から 0.910 の範囲にあった。勾配は 0.791 から 1.141 の範囲にあった。切片は -9.1 ml/100 g/min から 11.4 ml/100 g/min にあった。変動平均は -3.5% から 1.1% の範囲にあり、最大値でも約 20% であった。Table 3B に Lassen の補正式を用いた場合の局所脳血流値の再現性を示す。補正なしの場合と比較して rCBF は各部位で約 20% 増しであったが、CBF 値の相関係数、変動程度はほぼ同等であった。

5. 症例呈示

Figure 4a と Fig. 4b に症例18の MRI, magnetic

resonance angiography (MRA) および CBF-SPECT を示す。症例は64歳女性で、僧帽弁狭窄、閉鎖不全にて10年前に弁置換が行われ、抗凝血療法と心房細動に対する治療が行われていた。平成4年1月7日、運動性失語症と右不全片麻痺を発症した。1月16日に行ったMRIでは、左前頭葉と頭頂葉にT₂高信号域が検出され、一部にT₁高信号域も検出された。MRAでは、明らかな狭窄性血管病変は検出されなかったが、左中大脳動脈の末梢に高信号域が検出された。診断は脳塞栓であり、中大脳動脈塞栓の再開通による出血性梗塞が疑われた。

MRIと同時に行われたCBF-SPECTの低血流域はMRIの高信号域よりも広く、左前頭葉、頭頂葉、側頭葉および基底核領域にまでおよんでいた。直径7 pixelの円形ROI内のCBFは、A法

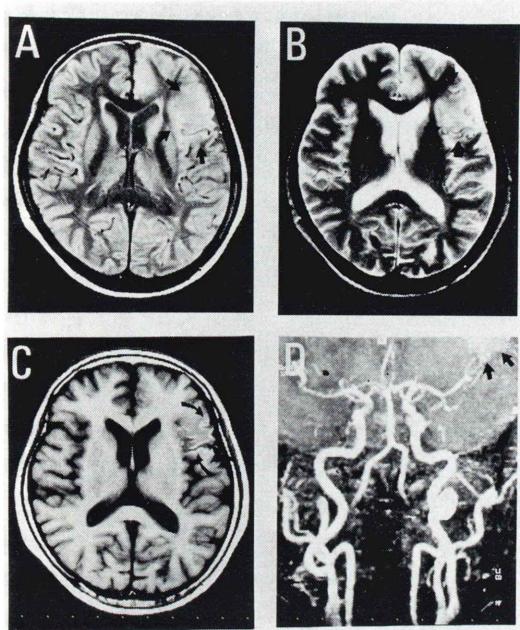


Fig. 4a MRI (A, B, C) and MRA (D) in a patient with cerebral embolism showing Broca's aphasia and right hemiparesis. TR/TE = 3000 ms/15 ms (A), 3000 ms/90 ms (B) and 500 ms/15 ms (C). Hypersignals in the proton density and T₂ weighted images are seen in the frontal cortex and the central lobule. T₁ weighted image (C) shows localized hypersignals (indicated by black arrows) in the left frontal cortex and the parietal lobe that correspond to the hypersignals in the proton density (A) and T₂ weighted images (indicated by black arrows). MRA (D) showed no stenotic lesions in the major cerebral arteries. Infarcted area is seen in the peripheral branch of the left middle cerebral artery (indicated by black arrows).

で梗塞領域にて、29, 34 ml/100 g/min, B 法で 23, 26 ml/100 g/min であった。Visual cortex では、A 法 : 72, 75 ml/100 g/min, B 法 : 83, 91 ml/100 g/min と測定された。

IV. 考 察

^{99m}Tc-HMPAO は Neirinckx²⁾ によって、脳血

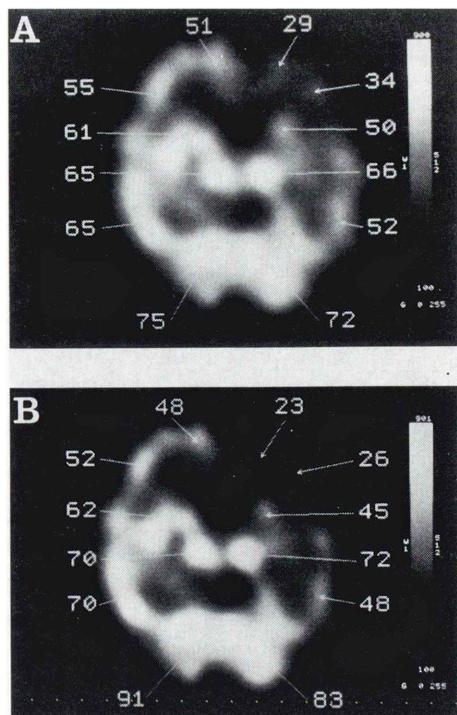


Fig. 4b CBF-SPECT maps of the same patient in Fig. 4a. A: rCBF without Lassen's correction. Impaired perfusion is seen involving the left frontal cortex, the parietal and the temporal cortices extending into lenticular capsular region on the same hemisphere. The area with cerebral hypoperfusion is wider than that with infarcted tissue. Regional CBF in the central portion of the infarction is 29 ml/100 g/min. B: rCBF with Lassen's correction. The area of reduced perfusion is similar to that measured with method A, although the high flow to low flow ratio is emphasized. Regional CBF in the central portion of the infarction is 23 ml/100 g/min.

流 SPECT 用放射性医薬品として開発され、その脳内分布は CBF 分布をよく反映することが確認されている¹⁷⁾。しかし、CBF の絶対値は本法のみでは測定できない。また、高血流域における HMPAO の逆拡散の増加が同部位の CBF を過小評価し、画像のコントラストを低下させるという考え方から、Lassen らは 3 コンパートメントモデ

ルに基づく K_3/K_2 の補正法を考案した¹⁶。Yonekura ら¹⁸は、HMPAO-SPECT による脳血流分布の評価は適切な K_3/K_2 の補正により可能であると結論している。

われわれの方法では逆拡散の補正の有無に加えて、対照部位の選択は rCBF を定量する上で非常に重要な問題点である。今回の検討で大脳を対照部位として設定した理由は ^{133}Xe 法の場合呼気放射能の頭部洗い出し曲線への影響、 γ 線エネルギーが低い影響で小脳血流量の信頼性は大脳血流量に比較してやや劣るためと、将来的に 2 次元的にガンマカメラまたは I 検出器で SPECT の前に全脳 CBF を測定する場合、大脳における測定が中心になると予想されたためである。

今回の結果では、逆拡散の補正なしで求めた SPECT-CBF (A 法) と ^{133}Xe -CBF の相関は直線的で、大脳、小脳のいずれにおいても高い相関係数が得られた。このことは、CBF の絶対値により HMPAO-SPECT イメージを補正する方法が CBF の直線化に有用であることを示唆する。同様の結果は Gemmell ら¹⁰の PET-CBF と SPECT-CBF の比較研究においても報告されている。

HMPAO-SPECT による CBF 測定では、いずれの方法を用いても、小脳血流量の過大評価が明らかであった。Heiss ら¹⁸は、PET-CBF と HMPAO-SPECT の比較により、HMPAO-SPECT の小脳血流の過大評価を認め、その原因を小脳毛細血管床が大脳よりも多いためと推定している。他の可能性としては小脳における K_3 が大脳よりも高いことが考えられるが、ラットにおける $^{99\text{m}}\text{Tc-d,l-HMPAO}$ オートラジオグラフィーによる検討¹⁷では、小脳の高血流は否定的である。HMPAO-CBF の小脳血流過大評価は CBF の算出方法よりもむしろトレーサそのものの性質に起因するものと考えられた。このことは、HMPAO が単に血流のみを反映したトレーサでないことを示唆しており、将来の検討が必要である。

Lassen の補正式は PET-CBF と HMPAO-CBF の相関を改善しない^{10,19}という報告も散見される。今回の検討においても、Lassen の補正によ

り visual cortex と centrum semiovale の血流比は高くなつたが、小脳における SPECT-CBF と ^{133}Xe -CBF の相関は補正なしの場合と比較して低下し、小脳血流の過大評価がさらに顕著となつた。その理由としては Lassen の補正式が α の脳内分布が均一であるという仮定で成り立っていること、大脳を対照部位とした場合大脳よりも高血流の部位において補正変動が大きくなること、与えられた α が適当でなかつたことなどが考えられる。Murase ら⁸は、大脳における α は ^{133}Xe -CBF と逆相関することを示し、 α を CBF 値に従つて可変化することによりさらに有効な補正が可能であると推定している。今回の検討では、補正により得られるものは多くなかつたが、 α の可変化の可否についてはさらに多くの臨床例における検討が必要である。

対照部位の設定と逆拡散の補正のほかに、大脳 CBF 絶対値測定法は SPECT-CBF 測定値の信頼性に影響を与える重要な因子である。2 次元 CBF を 3 次元 CBF に変換する場合、CBF の絶対値として ^{133}Xe 法の灰白質血流量 (F_1) または ISI を使うことが期待できる。しかし大脳皮質の厚さは前中心溝では約 4.5 mm、鳥距溝では 1.5 mm であり²⁰、SPECT において設定された ROI では、皮質と灰白質の分離は不可能であり、 F_1 は対照部位の絶対血流量測定法としては使えない。SPECT においては全脳に ROI を設定した場合の灰白質と白質の相対重量比は健常例ではほぼ 50% と推定される²¹。したがって 2 次元 CBF を 3 次元 CBF に変換する場合、SPECT の前に測定された ISI の灰白質重量／白質重量比が 1 に近いことが必要である。われわれの 19 例における平均 W_g は約 50% であり、灰白質血流量と白質血流量をほぼ均等に反映していると考えられ、SPECT-CBF は W_g の補正なしに測定可能である。ただし高度の脳萎縮の存在する症例では灰白質重量／白質重量比の変化が強いことが考えられ、この点が SPECT-CBF の測定値にどの程度影響するかの検討は将来の課題である。

^{133}Xe -CBF と相関が高いことと、再現性が良好

である点は本法の特徴である。個人間での rCBF 2回測定の変動は多くとも 20% 以下であり、相関係数は 0.75 から 0.91 の間にあった。これらの結果は、¹³³Xe^{22,23} または PET²⁴ における諸家の報告結果とほぼ同等である。

本法は、方法が簡便なこと、測定時間が短いこと、動脈血採血を必要としないことから、HMPAO-SPECT の前に CBF 絶対値測定が可能な施設であれば、広く臨床応用可能であると考えられた。さらに本法は個々の症例において、¹³³Xe-CBF や SPECT 単独で明らかでない局所脳血流量変化を評価することが可能であり、脳血管障害の病態生理の把握に有用と考えられた。

V. 結 論

- 1) ¹³³Xe 静注法による ISI と ^{99m}Tc-HMPAO SPECT により局所脳血流量を測定する方法を開発した。
- 2) ISI と SPECT-CBF の相関は、大脳、小脳のいずれにおいても非常に高かった。
- 3) HMPAO の逆拡散の補正は、高血流部と低血流部のコントラストを高くするが、小脳における ISI と SPECT-CBF の相関を低下させた。
- 4) ^{99m}Tc-HMPAO は、一般的に小脳血流量を過大評価するトレーサーであると考えられた。
- 5) 本法は非侵襲的であり方法が簡便で再現性も高いことから多くの施設で臨床応用可能と考えられた。

文 献

- 1) Powers WJ, Grubb RL: Hemodynamic and metabolic relationships in cerebral ischemia and subarachnoid hemorrhage, In Wood JH (ed), *Cerebral Blood Flow*, New York, McGraw-Hill, 1987, pp. 387-401
- 2) Neirinckx RD, Canning LR, Piper IM, Nowotnik DP, Pickett RD, Harrison RC, et al: Technetium-99m d,l-HMPAO: A new radiopharmaceutical for SPECT imaging of regional cerebral blood perfusion. *J Nucl Med* **28**: 191-202, 1987
- 3) Anderson AR, Friberg H, Knudsen KBM, Barry DI, Paulson OB, Schmidt JF, et al: Extraction of [^{99m}Tc]-d,l-HM-PAO across the blood-brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab* **8** (suppl 1): S44-S51, 1988
- 4) Matsuda H, Oba H, Seki H, Higashi S, Sumiya H, Tsuji S, et al: Determination of flow and rate constants in a kinetic model of [^{99m}Tc]-hexamethylpropylene amine oxime in the human brain. *J Cereb Blood Flow Metab* (suppl 1): S61-S68, 1988
- 5) Anderson AR, Friberg H, Schmidt JF, Hasselbalch SG: Quantitative measurement of cerebral blood flow using SPECT and [^{99m}Tc]-d,l-HM-PAO compared to xenon-133. *J Cereb Blood Flow Metab* (suppl 1): S69-S81, 1988
- 6) 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
- 7) Pupi A, De Cristofaro MTR, Bacciottini L, Antonucci D, Formiconi AR, Mascalchi M, et al: An analysis of the arterial input curve for technetium-99m-HMPAO: Quantification of rCBF using single-photon emission computed tomography. *J Nucl Med* **32**: 1501-1506, 1991
- 8) Murase K, Tanada S, Fujita H, Sasaki S, Hamamoto K: Kinetic behavior of technetium-99m-HMPAO in the human brain and quantification of cerebral blood flow using dynamic SPECT. *J Nucl Med* **33**: 135-143, 1992
- 9) Inugami A, Kanno I, Uemura K, Shishido F, Murakami M, Tomura N, et al: Linearization correction of ^{99m}Tc-labeled hexamethyl-propylene amine oxime (HM-PAO) image in terms of regional CBF distribution: Comparison to ¹⁵O₂ inhalation steady-state method measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* (suppl 1): S69-S81, 1988
- 10) Gemmell HG, Evans NTS, Besson JAO, Roeda D, Davidson J, Dodd MG, et al: Regional cerebral blood flow imaging: A quantitative comparison of technetium-99m-HMPAO SPECT with ¹⁵O₂ PET. *J Nucl Med* **31**: 1595-1600, 1990
- 11) Isaka Y, Imaizumi M, Itoi Y, Ashida K, Horibe K: Cerebral blood flow imaging with technetium-99m-HMPAO in a patient with chronic subdural hematoma: Relationship with neuropsychological test. *J Nucl Med* **33**: 246-248, 1992
- 12) Special Report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke: Classification of cerebrovascular disease. *Stroke* **21**: 637-676, 1990
- 13) Obrest WD, Thompson HK, Wang HS, Wilkerson WE: Regional cerebral blood flow estimated by ¹³³xenon inhalation. *Stroke* **6**: 245-256, 1975
- 14) Risberg J, Ali Z, Wilson EM, Willis EL, Halsey

- JH: Regional cerebral blood flow by ^{133}Xe inhalation: Preliminary evaluation of an initial slope index in patients with unstable flow compartments. *Stroke* **6**: 142-148, 1975
- 15) Sapirstein L: Regional blood flow by fractional distribution of indicators. *Am J Physiol* **234**: H59-H66, 1978
- 16) Lassen NA, Anderson AR, Friberg L: The retention of [^{99m}Tc]-d,l-HM-PAO in the human brain after intracarotid bolus injection: A kinetic analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* **8**: S13-S22, 1988
- 17) Hoffman TJ, McKenzie EH, Volkert WA, Holmes RA: Is Tc-99m-d,l-hexamethyl-propylene amine oxime (Tc-99m-HM-PAO) an indicator of rCBF? *J Cereb Blood Flow Metab* **7** (suppl 1): S536, 1987
- 18) Yonekura Y, Nishizawa S, Mukai T, Fujita T, Fukuyama H, Ishikawa M, et al: SPECT with [^{99m}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 Metab* **8**: S82-S89, 1988
- 19) Heiss WD, Herholz D, Podreka I, Neubauer I, Pietrzik U: Comparison of [^{99m}Tc]HMPAO SPECT with [^{18}F]fluoromethane PET in cerebro-vascular disease. *J Cereb Blood Flow Metab* **10**: 687-697, 1990
- 20) Carpenter MB: The Cerebral Cortex, In Carpenter MB (ed), *Core Text of Neuroanatomy*, Baltimore, Williams & Wilkins, 1985, pp. 348-390
- 21) Herscovitch P, Raichle ME: Effect of tissue heterogeneity on the measurement of cerebral blood flow with the equilibrium C^{15}O_2 inhalation technique. *J Cereb Blood Flow Metab* **3**: 407-415, 1983
- 22) Maximilian VA, Prohovnik I, Risberg J, Hakansson K: Regional cerebral blood flow changes in the left cerebral hemisphere during word pair learning and recall. *Brain Lang* **6**: 22-31, 1978
- 23) Warach S, Gur RC, Gur RE, Skolnick BE, Obrist WD, Reivich M: The reproducibility of the ^{133}Xe inhalation technique in resting studies: Task order and sex related effects in healthy young adults. *J Cereb Blood Flow Metab* **7**: 702-708, 1987
- 24) Phelps ME, Mazziota JC, Kuhl DE, Nuwer M, Packwood J, Metter J, et al: Tomographic mapping of human cerebral metabolism: Visual stimulation and deprivation. *Neurology* **31**: 517-529, 1981

Summary

Quantification of Regional Cerebral Blood Flow Using ^{99m}Tc -HMPAO SPECT and Intravenous ^{133}Xe Injection Method

Yoshinari ISAKA*,**, Osamu IJI**, Masatoshi IMAIZUMI**, Keiichi ASHIDA** and Yoshihito ITOI*

**Department of Diagnostic Radiology, **Department of Internal Medicine,
National Osaka Hospital*

We converted an absolute value of ^{133}Xe -CBF (initial slope index, ISI) to the three dimensional CBF-SPECT using the intravenous ^{133}Xe injection technique and ^{99m}Tc -HMPAO SPECT according to the microsphere model (method A), and the three compartment model described by Lassen et al. (method B):

$$f/f_r = (C/C_r) \quad (A)$$

$$f/f_r = \alpha \cdot (C/C_r) / [1 + \alpha - (C/C_r)] \quad (B)$$

where f =flow in the region of interest (ROI), f_r =flow in the reference region, C =count density of ^{99m}Tc -HMPAO SPECT in the ROI, C_r =count density of ^{99m}Tc -HMPAO SPECT in the reference region, and α =conversion to clearance ratio of HMPAO. We used α value of 1.5, and the whole cerebrum as a reference region.

Four asymptomatic subjects and 15 patients with ischemic cerebrovascular disease were entered the study.

In method A, excellent correlation was seen between ISI and SPECT-CBF in both of the cerebral hemisphere ($r=0.993$; $p<0.001$, $n=38$) and the cerebellar hemisphere ($r=0.901$; $p<0.001$, $n=38$). When back diffusion of HMPAO was corrected by method B, correlation coefficient of SPECT-CBF with ISI was equivalent to that in method A in the cerebrum ($r=0.978$; $p<0.001$,

$n=38$), while the correlation coefficient in the cerebellum was lowered ($r=0.726$; $p<0.001$, $n=38$) although high flow to low flow ratio was increased.

Reproducibility of rCBF assessed 1 week apart from the first CBF-SPECT was highly reproducible in all of the brain regions; correlation coefficient ranged from 0.757 to 0.910 with a mean correlation coefficient of 0.834 ($n=11$). The slope and intercept of the linear regression line between 2nd rCBF versus 1st CBF were 0.889 (range, 0.791–1.141) and 5.5 (range, –9.1–13.4), respectively. Regional CBF measured by method B was approximately 20% increase from that measured by method A. However, there was no significant difference in the reproducibility of rCBF between the two methods.

Our results indicate that rCBF can be simply and noninvasively quantified using ^{99m}Tc -HMPAO SPECT and absolute unit of CBF measured by ^{133}Xe injection technique. SPECT-CBF offers high resolution images and may be applicable for various cerebrovascular disorders in routine clinical use.

Key words: Cerebral blood flow, ^{99m}Tc -HMPAO, ^{133}Xe , ISI, SPECT.