

《原 著》

N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine (IMP) と 回転型ガンマカメラを用いた microsphere model に基づく 脳血流測定法の精度の検討 ——PaCO₂ による補正の必要性——

小田野行男* 高橋 直也* 大久保真樹** 大滝 広雄*
野口 栄吉* 羽田野政義* 山崎 芳裕* 西原真美子*

要旨 ¹³³Xe 吸入法 SPECT による脳血流測定法を基準の検査として、¹²³I-IMP と回転型ガンマカメラを用いたマイクロスフェア法に基づく脳血流測定法の精度を評価した。脳血管障害など 9 例を対象に両検査を同日に施行したが、両者の平均脳血流の間には相関が見られなかった。その主たる原因は検査時の動脈血炭酸ガス分圧 (PaCO₂) の違いにあると推測した。そこで過呼吸試験を負荷しながら ¹²³I-IMP SPECT にて脳血流を測定し、安静呼吸時の脳血流と比較して、炭酸ガス分圧 1 mmHg あたりの脳血流の変化率 (1.02 ml/100 g/min/mmHg PaCO₂) を求めて補正を行った。その結果、両検査法により測定した平均脳血流はきわめてよく相関した。治療効果判定や負荷試験など、同一症例において脳血流の変化を比較検討する場合には炭酸ガス分圧で脳血流を補正する必要がある。また ¹³³Xe 吸入法 SPECT は、このような補正をしない限り脳血流測定の基準検査にはならないと考えられた。

(核医学 31: 223-229, 1994)

1. はじめに

N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine (IMP)¹⁾ は、脳血流 SPECT 用の放射性医薬品として広く用いられているが、この医薬品には局所脳血流量 (rCBF) を測定できるという利点がある。¹²³I-IMP と SPECT を用いた脳血流測定法には、マイクロスフェア法²⁾、パトラックプロット法³⁾、Table look-up 法⁴⁾、Functional Mapping 法⁵⁾ などがある。これらの方法の正確さを証明するためには、比較対象として ¹⁵O と PET による脳血流測定法や

¹³³Xe 吸入法 SPECT が用いられる。しかし PET は施設的な制約を受けるため、一般には ¹³³Xe 吸入法 SPECT で得られた脳血流測定値が基準 (golden standard) となる。¹²³I-IMP による上記の脳血流測定法のうち、最も正確で比較的広く採用されているのはマイクロスフェア法であろう⁶⁻⁸⁾。しかし奇妙なことに、このマイクロスフェア法で求めた脳血流と ¹³³Xe 吸入法 SPECT で求めた脳血流とは同一症例で比較しても一致しないという事実がある⁹⁾。われわれは、その原因の一つが動脈血中の炭酸ガス分圧 (PaCO₂) の違いにあると推測した。脳血流に影響を及ぼすいくつかの生理学的な要因のうち、動脈血炭酸ガス分圧が最も大きな因子と考えられるからである。

この研究では、動脈血炭酸ガス分圧を考慮して測定した ¹²³I-IMP のマイクロスフェア法による脳血流と ¹³³Xe 吸入法の脳血流の相関性を検討

* 新潟大学医学部放射線医学教室

** 新潟大学医療技術短期大学診療放射線技術学科

受付：5 年 9 月 24 日

最終稿受付：5 年 12 月 21 日

別刷請求先：新潟市旭町通 1 番町 757 (☎ 951)

新潟大学医学部放射線医学教室

小 田 野 行 男

した。炭酸ガス分圧の違いによる脳血流の補正には、別の症例群に過呼吸試験を負荷して脳血流を測定し、その回帰式から変化率を求めて補正するという方法を用いた。

II. 対象と方法

^{123}I -IMP と ^{133}Xe による脳血流測定法の比較には、小さな皮質下梗塞を有する脳血管障害 3 例、回復期の髄膜炎 1 例、脊髓小脳変性症 2 例、小脳失調症 1 例、健常人 2 例の計 9 例 (年齢: 23–68 歳) を対象とした。また過呼吸試験による負荷 ^{123}I -IMP SPECT による脳血流測定には、Parkinson 病と進行性核上麻痺および Shy-Drager 症候群のそれぞれ 1 例と健常人 2 例の計 5 例 (年齢: 23–64 歳) を対象とした。いずれも、動脈血圧 (中間血圧) が正常血圧範囲内 (70–120 mmHg) にある症例を選んだ。

方法は、まず ^{133}Xe 吸入法 SPECT により rCBF を測定し、その直後に隣室にて ^{123}I -IMP による rCBF 測定法を施行した。過呼吸負荷試験を施行した群では、 ^{123}I -IMP により安静呼吸時における脳血流を測定し、7 日後に他の条件はできるだけ同様にして過呼吸を負荷して脳血流を測定した。これらの検査法における脳血流量の比較には、部分容積効果を受けやすい後頭蓋窩は避け、テント上領域の脳血流を対象とした。

1. ^{133}Xe 吸入法 SPECT による脳血流測定

専用の閉鎖回路を用いて ^{133}Xe 1,110 MBq を 1 分間吸入させ、洗い出し呼吸カーブを解析する Sequential-picture 法 (Kanno-Lassen 法)¹⁰⁾ を用いた。SPECT 装置には HS コリメータを装着したリング型頭部専用 SPECT 装置 Headtome SET-050 (島津製作所) を用いた。収集データを RAMP filter および Butterworth filter を用いた filtered back-projection 法により画像解析した。 ^{133}Xe に関するこのシステムの空間分解能 (実測定値) は、視野の中心において FWHM=14 mm である。データ収集は orbito-meatal line (OM line) に平行になるように行った。脳血流は、基底核レベルの体軸横断像において一側大脳半球に不整形 ROI を

設定し、また頭頂葉レベルで後方 1/4 に同様の不整形 ROI を設け、これらの左右を平均して平均脳血流量 (mean CBF) とした。また動脈血の炭酸ガス分圧は、 ^{133}Xe を吸入させ洗い出しが始まる時点 (すなわち吸入開始 1 分後) で、上腕動脈または橈骨動脈より一点採血して測定した。

2. ^{123}I -IMP による脳血流測定

^{123}I -IMP (111 MBq) を静注し、15 分後に中エネルギーコリメータを装着した検出器対向回転型 Rota Camera ZLC/75 (シーメンス社製) とシンチパック 2400 を用いて SPECT を撮像した。脳血流量は、5 分間の持続動脈血採血とマイクロスフェア法により測定した。その詳細は先に報告した^{7,11)}。このシステムの空間分解能は、視野の中心において、FWHM=17 mm である。データは OM line に平行に収集した。また、同一スライス、同一拡大率の X 線 CT を撮像し、解剖学的部位を同定した。基底核レベルの SPECT 体軸横断像において、15×15 mm の矩形 ROI を一側大脳半球の前頭葉に 3 箇所、側頭葉に 2 箇所、後頭葉に 1 箇所、基底核に 1 箇所設定した。また、基底核より約 3–4 cm 上のレベルで、頭頂葉に 2 箇所の ROI を設定した。これらの ROI を用いて両大脳半球の脳血流の平均を求め、平均脳血流量とした。動脈血の炭酸ガス分圧は、 ^{123}I -IMP を静注する直前と SPECT 開始直前に測定し、両者を平均して検査時の値とした。

3. 過呼吸負荷試験

安静呼吸時に、 ^{123}I -IMP を用いて脳血流を測定して平均脳血流量のコントロールとした。その 7 日後に過呼吸試験を負荷して同様に脳血流を測定した。方法は、 ^{123}I -IMP 静注 5 分前から静注 10 分後までの 15 分間、室内空気を約 7–10 秒間に一回の割合で深呼吸させ動脈血炭酸ガス分圧を低下させた。炭酸ガス分圧は ^{123}I -IMP 静注時と 10 分後の 2 回測定し両者を平均してその値とした。検査中は動脈血圧は平均血圧 70–130 mmHg にあることを確認した。

次に安静コントロールと過呼吸負荷時の平均脳血流量を同一グラフにプロットし、両者の平均

値の変化を直線で近似することにより回帰式を求めた。この式を用いて、 ^{133}Xe と ^{123}I -IMP を施行した時点の炭酸ガス分圧の違いを考慮して、 ^{123}I -IMP の平均脳血流量を補正した。

III. 結 果

テント上の平均脳血流量に関して、 ^{123}I -IMP SPECT による測定値と ^{133}Xe 吸入法 SPECT による測定値との相関を Fig. 1 に示す。回帰式は $y =$

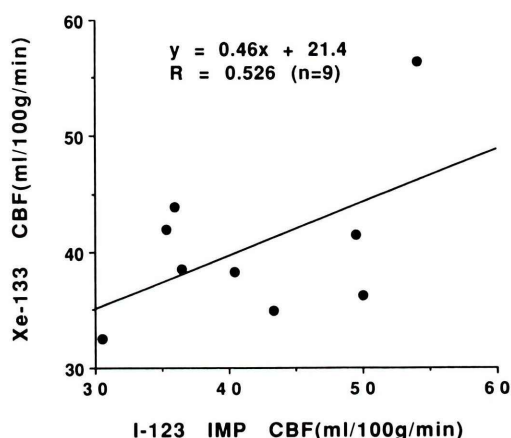


Fig. 1 A relation of mean CBF measurement between ^{123}I -IMP SPECT and ^{133}Xe inhalation method. There is no significant correlation of the CBF values.

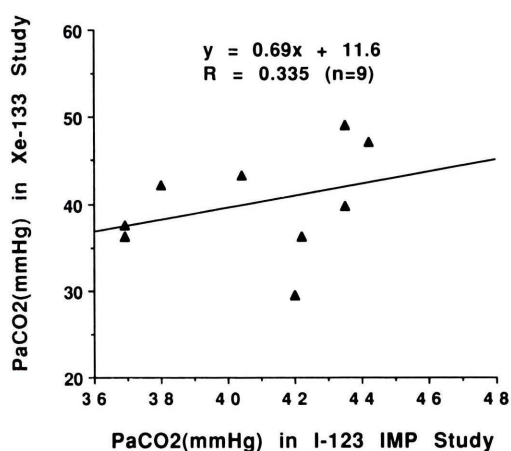


Fig. 2 Distribution of PaCO_2 values in the two studies; ^{123}I -IMP SPECT and ^{133}Xe inhalation method.

$0.46x + 21.4$ ($r=0.526$) となり、両者にはほとんど有意な相関は見られなかった。また、 ^{133}Xe 吸入法 SPECT を施行した時点と、 ^{123}I -IMP SPECT を撮像した時点における炭酸ガス分圧を比較すると、Fig. 2 のように両者には全く相関がなく、両時点における炭酸ガス分圧は同じでなかった。ま

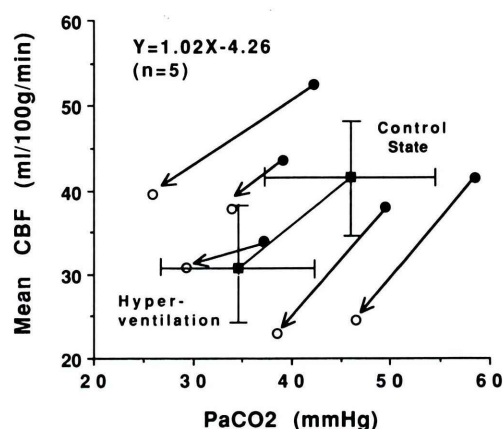


Fig. 3 Changes of CBF in 5 subjects caused by hyperventilation and a relation of mean CBF and mean PaCO_2 between the control state and the hyperventilation state. The rate of change of mean CBF was $1.02 \text{ ml/100 g/min/mmHg PaCO}_2$. ●: CBF at control state, ○: CBF during hyperventilation

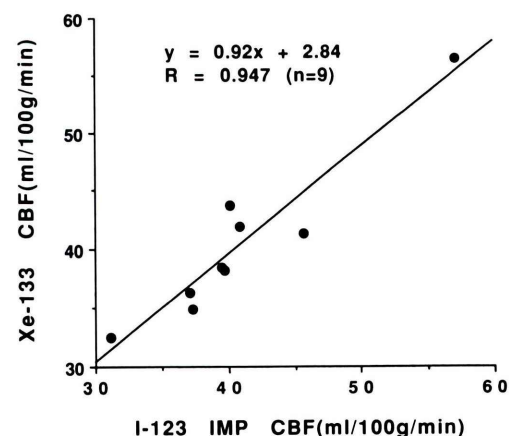


Fig. 4 A relation of mean CBF measurement between ^{123}I -IMP SPECT and ^{133}Xe inhalation method after the correction with the rate of change (Fig. 3). They became to be much significantly correlated.

た、安静コントロール群に過呼吸を負荷すると、平均脳血流量は、 41.9 ± 6.9 ml/100 g/min (平均値 \pm SD) から 31.2 ± 7.5 ml/100 g/min へ、炭酸ガス分圧は 45.3 ± 8.7 mmHg (平均値 \pm SD) から 34.8 ± 8.1 mmHg へと低下した (Fig. 3). この間における rCBF の平均の変化は直線的であると仮定して回帰式を求めると、 $y = 1.02x - 4.26$ が得られた。すなわち、その傾きに注目すると炭酸ガス分圧 1 mmHg の変化に対して、平均脳血流量は 1.02 ml/100 g/min 変化する計算になる。そこで、Fig. 1 における ^{123}I -IMP の平均脳血流量をこの変化率で補正すると、Fig. 4 が得られる。その回帰式は $y = 0.92x + 2.84$ ($r = 0.947$) となり、 ^{123}I -IMP および ^{133}Xe 吸入法で求めた平均脳血流量とがよく一致した。

IV. 考 察

脳血流に影響を与える生理学的要因には、動脈血の炭酸ガス分圧、酸素分圧、ヘマトクリット値、動脈血圧などがあり、年齢や脳の活動状態も影響を及ぼすと考えられる。これらのうち最も鋭敏に脳血流に変化を及ぼす因子は、血管拡張作用のある炭酸ガス分圧である¹²⁾。同一の症例の負荷検査前後での脳血流の変化の検討や、治療の効果を判定する場合には、炭酸ガス分圧が同じであるという前提条件が必要である。

さて、一般に新しい検査法の是非を論ずる場合、従来の方法との比較検討が行われる。 ^{123}I -IMP 脳血流 SPECT は広く普及している方法であるが、これによる脳血流量 (絶対値) の測定は、それほどには施行されてはいない。その原因の一つには絶対値の測定法が侵襲的であると同時に、その正確さの評価が十分に行われていないことも挙げられる。このことは、マイクロスフェア法のみならず、パトラックプロット法やその他の方法でも言えることである。

この研究でわれわれは、 ^{123}I -IMP のマイクロスフェア法を用いた脳血流測定法の精度の評価を ^{133}Xe 吸入法 SPECT を用いて行った。しかし Fig. 1 に示すように、両者の平均脳血流量には有

意な相関が見られなかった。一方は回転型ガンマカメラ、他方はリング型頭部専用 SPECT カメラという装置の違いはあるにしても、同一症例にほぼ同一の時間に行っているのだから、方法が正しければ測定値にそう大きな違いはないはずである。

^{123}I -IMP のマイクロスフェア法は、脳血流量の真値と比較した場合、測定値を理論的に過小評価する危険性を含んでいる。しかし早期 5 分間の持続動脈採血値を用いる限り、過小評価の誤差率は決して大きいものではないと考えられる。したがって不一致の原因を他に求めるのが妥当であろう。

そこで両検査時の条件を比較してみると、動脈血の炭酸ガス分圧のみが大きく異なっていた。 ^{133}Xe 吸入法 SPECT では、マウスピースを用いて経口的に ^{133}Xe と空気の混合ガスを吸入する。そのため意識的な呼吸法が要求される。一方、 ^{123}I -IMP SPECT の検査では呼吸は経鼻的に無意識のうちに行為ることが多い。この呼吸法の違いが炭酸ガス分圧の相違 (Fig. 2) となり、脳血流量の差 (Fig. 1) となったものと考えられる。そこで同一症例に過呼吸試験を負荷して、炭酸ガス分圧の違いによる脳血流量の変化率を求めて平均脳血流量を補正した。安静コントロール時と過呼吸負荷時との間における脳血流の変化は直線的と仮定して補正を行った。その補正率は炭酸ガス分圧 1 mmHg あたり 1.02 ml/100 g/min であった。その結果、 ^{123}I -IMP SPECT による脳血流測定値と ^{133}Xe 吸入法 SPECT による脳血流測定値とはきわめてよく相関した。従来より ^{133}Xe 吸入法 SPECT は脳血流測定法の基準検査の一つと考えられている。しかし、われわれの検討からすると炭酸ガス分圧を同一にするような補正を行わない限り脳血流測定値は一致せず、いわゆる golden standard にはなりえなかった。

一般に、炭酸ガス分圧と脳血流量の関係は normocapnia の間では指数関数的といわれる¹²⁾。Tominaga ら¹³⁾ は、 ^{133}Xe クリアランス法を用いて、normocapnia における変化は指数関数的に $6 \pm 2\%$ 変化すると述べている。平均脳血流を 50

ml/100 g/min とすると、2–4 ml/100 g/min/mmHg の変化率になる。Pickard ら¹⁴⁾ は、同じく ¹³³Xe を用いて normocapnia における脳血流の変化は直線的であり、その変化率は 0.53–0.25 ml/100 g/min/mmHg と報告している。また、駒谷ら¹⁵⁾ は、¹³³Xe を用いて、終末呼気の炭酸ガス濃度と脳血流の関係を検討してその変化率を $13.9 \pm 2.9\%$ ($3.6\%/mmHg$ of $PaCO_2$ に相当) と報告している。Greenberg ら¹⁶⁾ は、¹²³I-IMP SPECT を用いて変化率を 1.03 ml/100 g/min/mmHg $PaCO_2$ と報告しており、われわれの結果とほぼ同様の値である。しかし、その方法は同一症例を対象にして変化率を求めたものではなく、hypocapnia, normocapnia および hypercapnia の3群に分けた場合の平均の変化率であるところが異なる。われわれは、¹²³I-IMP を用いて炭酸ガス分圧による脳血流の変化率に関する報告をしてきた¹⁷⁾。変化率については報告者によって異なり、論議のあるところであろう。また、脳血管障害を有する症例や高齢者では炭酸ガス反応性が低下しているため、上記の補正率をもって一律に脳血流を補正することは正しくない。厳密に言えば、一律に補正ができるのは、駒谷ら¹⁵⁾ が述べるように脳血管障害のない炭酸ガス反応性が一定している症例に限られるであろう。

治療効果の判定や経過観察、負荷試験などのためには複数回の脳血流 SPECT 検査を必要とする。動脈血炭酸ガス分圧は、脳血流を測定するたびに变化する。脳血流の変化が、①治療や経過または負荷検査によって生じたものか、②炭酸ガス分圧の違いによって生じたものか、③両者によって生じたものかを見極めなければならない。少なくとも、炭酸ガス分圧の違いに起因する脳血流の変化を、治療効果や負荷試験に起因するものと誤って判断してはならない。上記の補正率で脳血流を補正して比較することは厳密には正しくないが、②による誤りを減少させることができる。一律に補正することも大いに意味があるのである。

いずれにしても炭酸ガス分圧による脳血流の変化率は常に考慮する必要がある、上記の補正值に

よる一律補正も臨床では有用になるというのが結論である。

V. 結 論

¹³³Xe 吸入法 SPECT を比較対象として、¹²³I-IMP と回転型ガンマカメラを用いたマイクロスフェア法による脳血流測定法の評価を行った。

1) 動脈血の炭酸ガス分圧を考慮せずに両検査法で求めた平均血流量を比較すると、 $r=0.526$ で相関は見られなかった。しかし測定時の炭酸ガス分圧の違いを考慮して変化率 1.02 ml/100 g/min/mmHg $PaCO_2$ を用いて測定値を補正すると、両者の関係は $r=0.947$ となりきわめてよく相関した。

2) 炭酸ガス分圧を考慮しない限り、¹³³Xe 吸入法 SPECT による脳血流測定法は基準の測定法 (golden standard) とはなりえない。

3) ¹²³I-IMP と回転型ガンマカメラを用いたマイクロスフェア法に基づく脳血流測定法は優れた検査法である。

4) 脳血流量を比較する場合、動脈血炭酸ガス分圧は十分に考慮しなければならない大きな要因の一つである。特に、薬剤や生理学的検査を負荷して脳血流量の変化を比較する場合や、治療効果の判定や新しい検査法との比較などに本法を適用する場合には、炭酸ガス分圧の違いによる脳血流量の補正が必要である。その補正法として、測定値を変化率 1.02 ml/100 g/min/mmHg $PaCO_2$ で補正する方法は有効な手段である。

この研究は、第32回核医学会総会(1992年、東京)において発表した。

文 献

- 1) Winchell HS, Baldwin RM, Lin TH: Development of I-123-labeled amines for brain studies: localization of I-123 iodophenylalkyl amines in rat brain. *J Nucl Med* 21: 940–946, 1980
- 2) Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, Selin C, Ackermann RF, Lear JL, et al: Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphet-

- amine (IMP) tomography. *J Nucl Med* **23**: 196–203, 1982
- 3) Takeshita G, Maeda H, Nakane K, Toyama H, Sakakibara E, Komai S, et al: Quantitative measurement of regional cerebral blood flow using N-isopropyl-(Iodine-123)p-iodoamphetamine and single-photon emission computed tomography. *J Nucl Med* **33**: 1741–1749, 1992
- 4) 伊藤 浩, 飯田秀博, 村上松太郎, Bloomfield PM, 三浦修一, 奥寺利男, 他: N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine (¹²³I-IMP) および SPECT による簡便な局所脳血流量測定法の開発. *核医学* **29**: 1193–1200, 1992
- 5) Yonekura Y, Nishizawa S, Mukai T, Iwasaki Y, Fukuyama H, Ishikawa M, et al: Functional mapping of flow and back-diffusion rate of N-isopropyl-p-iodoamphetamine in human brain. *J Nucl Med* **34**: 839–844, 1993
- 6) 犬上 篤, 相沢康夫, 三浦修一, 菅野 巖, 村上松太郎, 実戸文男, 他: 脳血管障害の診断における N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine の有用性の評価——とくに脳血流量の定量的測定——. *医学のあゆみ* **134**: 53–57, 1985
- 7) 小田野行男, 高橋直也, 西原真美子, 大久保真樹, 大滝広雄, 野口栄吉, 他: ¹²³I-IMP 脳血流シンチにおける Crossed Cerebellar Diaschisis (CCD) の発現と再分布現象に関する研究. *核医学* **30**: 189–196, 1993
- 8) 高橋直也, 西原真美子, 小田野行男, 湯浅龍彦, 酒井邦夫: Joseph 病の N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine (IMP) SPECT による診断. *CI 研究* **15**: 159–164, 1993
- 9) 小田野行男, 高橋直也, 西原真美子, 木村元政, 酒井邦夫: 回転型ガンマカメラと ¹²³I-IMP SPECT による rCBF 測定法の精度 (¹³³Xe 吸入法との比較と PaCO₂ の検討). *核医学* **28**: 86 (abstract), 1992
- 10) Kanno I, Lassen NA: Two methods for calculating regional cerebral blood flow from emission computed tomography of inert gas concentrations. *J Comput Assist Tomogr* **3**: 71–76, 1979
- 11) Odano I, Tsuchiya T, Nishihara M, Sakai K, Abe H, Tanaka R: Regional cerebral blood flow measured with N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine and its redistribution in ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* **24**: 1167–1172, 1993
- 12) Jennet B, Teasdale G: Dynamic pathology, *in*: Management of head injuries. F.A. Davis Comp., Philadelphia, 1981, pp. 45–75
- 13) Tominaga S, Strandgaard S, Uemura K, Ito K, Kutsuzawa T, Lassen NA, et al: Cerebrovascular CO₂ reactivity in normotensive and hypertensive man. *Stroke* **7**: 507–510, 1976
- 14) Pickard JD: Role of prostaglandins and arachidonic acid derivatives in the coupling of cerebral blood flow to cerebral metabolism. *J Cereb Blood Flow Metabol* **1**: 361–384, 1981
- 15) 駒谷昭夫, 山口昂一, 嶋 真弘, 高梨俊保, 篠原正夫, 川勝 忍, 他: 痴呆患者における rCBF 測定中の終末呼気 CO₂ 濃度の変動とその影響および補正について. *核医学* **26**: 165–170, 1989
- 16) Greenberg JH, Kushner M, Rango M, Alavi A, Reivich M: Validation studies of iodine-123-iodoamphetamine as a cerebral blood flow tracer using emission tomography. *J Nucl Med* **31**: 1364–1369, 1990
- 17) Odano I, Tsuchiya T, Seino Y, Sakai K: Quantifying regional cerebral blood flow by N-isopropyl-p-[I-123]iodoamphetamine (IMP) SPECT: a visually stimulated state. *J Nucl Med* **31**: 876 (abstract), 1990

Summary

A Study on Evaluation of CBF Measurement Based on Microsphere Model with N-Isopropyl-p-[¹²³I]Iodoamphetamine (IMP) and SPECT —Its Correction with the Value of PaCO₂—

Ikuo ODANO*, Naoya TAKAHASHI*, Masaki OHKUBO**,
Hiro OHTAKI*, Eikichi NOGUCHI*, Yoshimasa HATANO*,
Yoshihiro YAMAZAKI* and Mamiko NISHIHARA*

*Department of Radiology, Niigata University School of Medicine

**Department of Radiological Technology, College of Biomedical Technology, Niigata University

To evaluate the regional cerebral blood flow measurement with N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine (IMP), we performed ¹²³I-IMP SPECT and ¹³³Xe inhalation method on 9 patients with mild cerebrovascular diseases and so on. A tracer dose of ¹²³I-IMP (111 MBq) was injected i.v. and the data were obtained 15 min later. Regional CBF was measured by the microsphere model and arterial blood sampling method. However, mean cerebral blood flow values was not in agreement with both methods. We supposed the reason of the disagreement was due to the difference of PaCO₂ when the studies were performed. Hence, CBF measurement with ¹²³I-IMP was performed on the other patient's population with loading of hyperventilation before the IMP injection. Comparing

with the control state with normal breathing, we calculated the rate of change of mean CBF between the state with normal breathing and the state with hyperventilation that was 1.02 ml/100 g/min/mmHg PaCO₂. After the correction with the rate, we observed a much significant relation between the mean CBF measured with ¹²³I-IMP SPECT and ¹³³Xe inhalation method. When compared CBF values with loading studies or certain therapies, the correction of CBF with the rate of change of PaCO₂ is one of the very important factors to be considered. Moreover, ¹³³Xe inhalation method without the correction of PaCO₂ can not be a golden standard method for rCBF measurement.

Key words: ¹²³I-IMP, ¹³³Xe-inhalation, Regional CBF, SPECT, Hyperventilation.