

《原 著》

^{99m}Tc-ECD RN アンジオグラフィ, SPECT, 1 回動脈血採血による脳血流量の測定

井坂 吉成* 吉川 卓也* 成田 昌子* 蘆田 敬一*
今泉 昌利* 原田 稔**

要旨 ^{99m}Tc-cysteinate dimer (ECD) を用いた簡便な脳血流量測定法を考案した。対象は、脳梗塞 4 例、本態性高血圧症 2 例、パーキンソン病 2 例、パーキンソニズム 1 例、多発梗塞性痴呆 1 例、脳塞栓 1 例、頭位変換性めまい 1 例であった。トレーサを右肘静脈からボラス注射し、大脳と大動脈弓における時間放射能曲線を 5 分間収集した。RN アンジオ終了後ただちに大腿動脈から血液 1 ml を採り放射能を測定後、脳 SPECT を 20 分間収集した。脳動態測定は 3 コンパートメント 2 パラメータモデルを考慮し、トレーサの血中から脳への移行速度定数 K_1 、血液中で脂溶性から水溶性に変換される速度定数 (k_s)、脳、血液脂溶性トレーサ、血液水溶性トレーサのコンパートメントを仮定した。脳への入力関数は大動脈弓における時間放射能曲線を血液試料の放射能、トレーサ静注 5 分後の大動脈弓カウンタから $\mu\text{Ci/ml}$ 単位に、脳への出力関数は大脳における時間放射能曲線と SPECT 放射能から $\mu\text{Ci}/100\text{ ml}$ 単位で表し、最小二乗法またはグラフプロット法でパラメータを算出した。¹³³Xe 全脳血流量 (Fa) を測定し、 K_1 との相関、ECD の全脳における摂取率 (extraction, E) を測定した。本法によって求めたパラメータは、 $K_1 = 0.21 \pm 0.05$ (ml/ml/min), $k_s = 0.66 \pm 0.15$ (/min), $E = 0.65 \pm 0.15$ であった。 K_1 と Fa との直線回帰式は、 $K_1 = 0.53\text{Fa} + 3.7$ ($r_s = 0.91$; $p < 0.01$) で強い相関関係が認められた。本法は、従来の脳血流量測定法に比較して侵襲度が低く、採血と血液試料の処理は 1 回で完了する。また短時間に全脳血流量の測定と局所脳血流量の算出が可能であり、種々の脳疾患に臨床応用可能と考えられた。

(核医学 33: 965-973, 1996)

I. はじめに

^{99m}Tc cysteinate dimer (ECD) はシングルフォトンエミッション CT (SPECT) による局所脳血流イメージングのために開発された ^{99m}Tc 標識放射性医薬品のひとつであり^{1,2)}、その脳血管障害、脳機

能障害例における安全性と有用性は本邦³⁾ および欧米⁴⁾ にて確認されている。^{99m}Tc-ECD の脳分布は、他の脳血流トレーサ ^{99m}Tc-HMPAO⁵⁾、¹²³I-IMP⁶⁾、¹³³Xe⁷⁾、¹⁵O-CO₂⁸⁾ の分布と、脳梗塞亜急性期を除いて強く相関することが報告され、脳血流を反映すると考えられている。しかし、^{99m}Tc-ECD の動脈血中、脳における挙動と脳血流量の関係については、明らかでない点が多く、本トレーサによる脳血流量測定の報告は少数例の検討がなされているにすぎない⁹⁻¹¹⁾。本研究では、^{99m}Tc-ECD と汎用ガンマカメラを用いたより侵襲性の低い脳血流量定量の試みのひとつとして、1 回動脈血採血と 3 コンパートメント 2 パラメータモデルを

* 国立大阪病院内科

** 同 放射線科

受付: 8 年 1 月 8 日

最終稿受付: 8 年 6 月 19 日

別刷請求先: 大阪市中央区法円坂 2-1-14 (☎ 540)

国立大阪病院内科

井坂 吉成

用いた局所脳血流量測定法について報告する。

II. 対象および方法

1. 対 象

対象は 12 例である (Table 1)。臨床診断は、脳梗塞 4 例、本態性高血圧 2 例、パーキンソン病 2 例、脳血管性パーキンソニズム 1 例、多発梗塞性痴呆 1 例、脳塞栓 1 例、頭位変換性めまい 1 例であった。平均年齢は 69 歳 (53~93 歳)、男性 8 例、女性 4 例であった。脳卒中例では、脳血流量測定は最終発作より少なくとも 1 か月以上を経て行った。

2. ^{133}Xe 脳血流量測定

Obrist の方法¹²⁾に従って、ヘルメット型 32 検出器システム (BF-1400, Valmet) により、 ^{133}Xe 静注法で測定した。右肘静脈に留置した 19 ゲージ翼状針から安静閉眼の状態で 555 MBq (15 mCi) の ^{133}Xe 生理食塩水を静注後、15 分間頭部の洗い出し放射能と呼気ガス放射能を測定した。頭部カーブを出力関数、呼気カーブを入力関数として 2 コンパートメントモデルにより脳皮質血流量 (F_1) および脳白質血流量 (F_2)、灰白質相対重量 (W_g) を測定した。大脳平均血流値 F_a を $F_a = F_1 \cdot W_g + F_2 \cdot (1 - W_g)$ 式により算出した。

3. SPECT データ収集

^{133}Xe 脳血流量測定終了後、患者を臥位閉眼安静の状態に保ち、 ^{99m}Tc -ECD 555 MBq を生理食塩水 20 ml で肘静脈よりフラッシュして注射した。ECD の時間放射能変化は、低エネルギー汎用型コリメータをつけた大視野回転型ガンマカメラ (GCA-901A, 東芝) で 128×128 ピクセルにて静注後 5 分間 (3 秒 100 フレーム) 測定した。動態計測終了後、右大腿動脈から動脈血を 1 ml 採取し、ただちに SPECT 撮像を開始するとともに動脈血試料の放射能をウエル型シンチレーションカウンターにて測定した。SPECT データは 360 度 60 方向、1 方向あたり 20 秒かけて 128×128 ピクセルにて収集した。スライス厚 1.08 cm (4 ピクセル) で外眼角と外耳孔に置いた点線源を用いて orbitomeatal line に平行に SPECT を作成した。画像再

Table 1 Patients

No.	Age/Sex	Clinical diagnosis
1	60/M	Cerebral infarction
2	61/M	Cerebral infarction
3	61/F	Cerebral infarction
4	61/M	Cerebral infarction
5	73/F	Essential hypertension
6	70/M	Essential hypertension
7	82/F	Parkinson disease
8	66/M	Parkinson disease
9	92/F	Parkinsonism
10	93/M	MID
11	53/M	Cerebral embolism
12	57/M	Benign recurrent vertigo

MID, multiple-infarct dementia

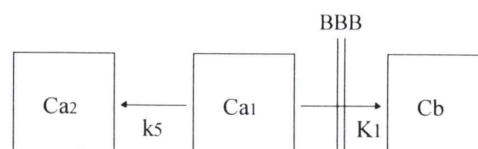


Fig. 1 Compartmental model describing the in vivo behavior of ^{99m}Tc -ECD. Ca_1 =freely diffusible, lipophilic tracer in blood, Ca_2 =nondiffusible, hydrophilic tracer in blood, Cb =tracer in brain, K_1 =influx constant of tracer from blood to brain, k_5 =transfer of tracer from diffusible compartment to nondiffusible compartment in blood.

構成は Ramp filter および Chang 法を用いた。吸収補正係数は、0.095/cm を用いた。

4. SPECT 脳血流量測定

ECD の時間放射能変化は、ガンマカメラと接続されたコンピュータにより、動脈弓および両側大脳半球に Matsuda の方法¹³⁾に従って関心領域を設定し、時間放射能曲線を 3 秒 100 フレームで収集した。時間放射能曲線は 5 点平滑化した後、動脈弓時間放射能曲線 $[\text{Ca}(t)]$ を脳時間放射能曲線 $[\text{Cb}(t)]$ の立ち上がりが一致するように移動した。あらかじめ既知の放射能の試料による検量線を作成し、SPECT 全脳カウントは $\mu\text{Ci}/100 \text{ ml}$ 単位に、ウエル型シンチレーションカウンターカウントは $\mu\text{Ci}/\text{ml}$ 単位に換算した。 $\text{Ca}(t)$ は、ECD 静注 5 分後の $\text{Ca}(300)$ と動脈血試料のカウントから μCi 単位に、 $\text{Cb}(t)$ は ECD 静注 5 分後の $\text{Cb}(300)$ と

SPECT カウントから $\mu\text{Ci}/100\text{ ml}$ 単位に直した¹⁴⁾. 脳血流量の測定には, トレーサの中で実際に脳に流入する脂溶性分画を測定する必要がある. ECD の挙動を Fig. 1 に示す 2 コンパートメントモデルに従うとすれば, 次式が成り立つ.

$$\text{Cb}(t) = K_1 \int_0^t \text{Ca}_1(t) dt$$

$$\text{Ca}_2(t) = k_5 \int_0^t \text{Ca}_1(t) dt$$

$$\text{Ca}_1(t) + \text{Ca}_2(t) = \text{Ca}(t)$$

ここに, K_1 は血管から脳組織への移行を表す速度定数 ($\text{ml}/100\text{ ml}/\text{min}$), k_5 は血管内で脂溶性 ECD から水溶性 ECD への移行を表す速度定数 ($1/\text{min}$) である. $\text{Ca}_1(t)$ は動脈血中の脂溶性 ECD の放射能濃度 (μCi), $\text{Ca}_2(t)$ は動脈血中の水溶性 ECD の放射能濃度 (μCi) である. 上に述べた 3 式を解いて,

$$\text{Cb}(t) = K_1 \int_0^t \text{Ca}(t) dt - k_5 \int_0^t \text{Cb}(t) dt$$

$$\text{Ca}_1(t) = \text{Ca}(t) - \frac{k_5}{K_1} \text{Cb}(t)$$

$$\text{Ca}_2(t) = \frac{k_5}{K_1} \text{Cb}(t)$$

また ^{99m}Tc -ECD の脳摂取率を E , 脳血流量を F とすれば, 次式が成り立つ.

$$K_1 = F \cdot E$$

K_1 は動態計測で測定できる. E は, K_1 と ^{133}Xe 法によって測定された F_a から求めることができる. 局所脳血流量 (F_i) は ECD の大脳平均カウント (Cr), 局所カウント (Ci) がわかれば, 下記の式により測定できる¹⁵⁾.

$$F_i = F_a \frac{\text{Ci}}{\text{Cr}}$$

5. データ解析

K_1 と k_5 は最小二乗法とグラフプロット法¹⁶⁾ によって求めた. 真の K_1 が脳カーブに反映されるのは入力関数のピーク付近の数秒のデータと考えられる¹⁶⁾. しかし少数プロットによる近似はノイズレベルの増加を招くと考えられ, 今回の検討では以下の基準で近似を行った. 最小二乗法は脳血流測定式

$$\text{Cb}(t) = K_1 \int_0^t \text{Ca}(t) dt - k_5 \int_0^t \text{Cb}(t) dt$$

に従って $\text{Ca}(t)$ の立ち上がり点からトレーサ静注 5 分後までの範囲のデータに関して近似を行った. グラフプロット法は脳血流測定式を変形し,

$$\frac{\text{Cb}(t)}{\int_0^t \text{Ca}(t) dt} = K_1 - k_5 \frac{\int_0^t \text{Cb}(t) dt}{\int_0^t \text{Ca}(t) dt}$$

$$Y(t) = \frac{\text{Cb}(t)}{\int_0^t \text{Ca}(t) dt}, X(t) = \frac{\int_0^t \text{Cb}(t) dt}{\int_0^t \text{Ca}(t) dt}$$

X 軸に $X(t)$ を, Y 軸に $Y(t)$ をプロットすれば, 傾きが k_5 , Y 軸切片が K_1 を示すことになる. 回帰式は直線部分の最初から 50 ポイントについて近似を行った.

Cr は SPECT 全脳カウント測定法と同じく, SPECT の視床, 基底核スライスを含む上方 3 スライスについて脳輪郭を抽出後 (最大カウントの 30~100%), 総カウントを総ピクセルで割って求めた. ^{133}Xe 全脳血流量と K_1 の相関関係はスピアマン順位相関係数により, 両者の回帰式は直線回帰分析によった. 結果は平均値 \pm 標準偏差で示し, $p < 0.05$ を有意とした.

III. 結 果

Fig. 2 に症例 1 の全脳におけるプロットを示す. $Y(t)$ と $X(t)$ の関係は第 7 点以後はほぼ直線的であり, 第 8 ポイントから 50 ポイントの回帰式は, $Y = 21.4 - 0.7X$ であった. したがって, この症例の $K_1 = 21.4\text{ ml}/100\text{ ml}/\text{min}$, $k_5 = 0.7/\text{min}$ を求めることができる.

Table 2 に最小二乗法とグラフプロット法で求めた全症例の全脳 K_1 , k_5 値, 実測値と予測値の相関係数 (r^2) を示す. 速度定数値は最小二乗法, グラフプロット法のいずれで求めてもほぼ同等の値であった. K_1 は最小二乗法にては $20.7 \pm 5.3\text{ ml}/100\text{ ml}/\text{min}$, グラフプロット法にては $20.8 \pm 5.3\text{ ml}/100\text{ ml}/\text{min}$ であった. k_5 は最小二乗法にては $0.66 \pm 0.15/\text{min}$, グラフプロット法にては $0.67 \pm 0.15/\text{min}$ であった. r^2 は最小二乗法 0.81 ± 0.07 ,

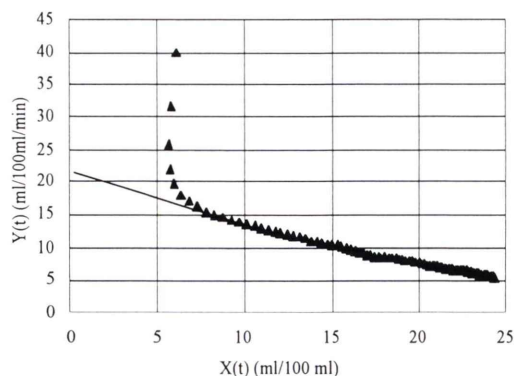


Fig. 2 Scatterplots of relation between

$$X(t) = \int_0^t C_b(t) dt / \int_0^t C_a(t) dt \text{ and}$$

$$Y(t) = C_b(t) / \int_0^t C_a(t) dt.$$

The y-intercept of the regression line indicates the value of K_1 (ml/100 ml/min). The slope of regression line indicates k_5 (/min).

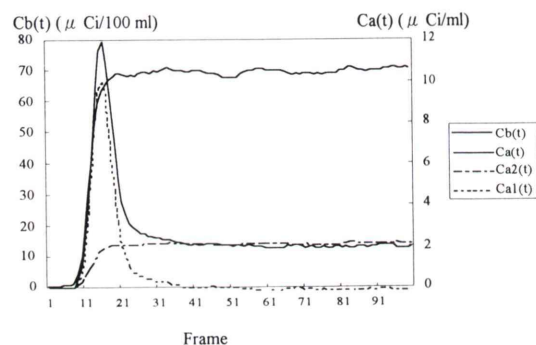


Fig. 3 Time courses of the radioactivity of freely diffusible, lipophilic tracer (Ca_1) and nondiffusible, hydrophilic tracer (Ca_2) in the blood calculated from three compartment model. C_b = radioactivity in the brain, Ca = radioactivity in the blood.

グラフプロット法 0.98 ± 0.02 で、いずれの方法を用いても実測値と予測値の間の高い相関関係を得ることができた。

Fig. 3 に症例 1 の ^{99m}Tc -ECD 静注 300 秒間の $C_b(t)$, $Ca(t)$, $Ca_1(t)$, $Ca_2(t)$ の変化を示す。この症例では、末梢血液中の ^{99m}Tc -ECD の脂溶性分画がピークになるのはトレーサ静注後約 50 秒後、脂溶性分画が消失するのは約 120 秒後である。末梢

Table 2 Rate constants in the whole-brain determined by least square and graphical evaluations

Least square method

Case No.	K_1 (ml/100 ml/min)	k_5 (/min)	r^2
1	17.7	0.58	0.91
2	20.7	0.82	0.85
3	22.3	0.74	0.89
4	32.2	0.98	0.78
5	17.1	0.44	0.82
6	24	0.68	0.73
7	21.5	0.48	0.79
8	24.2	0.62	0.73
9	19.7	0.6	0.77
10	13.1	0.72	0.72
11	12.8	0.5	0.88
12	23.3	0.74	0.85

Mean \pm SD 20.7 ± 5.3 0.66 ± 0.15 0.81 ± 0.07

SD, standard deviation

Graphical method

Case No.	K_1 (ml/100 ml/min)	k_5 (/min)	r^2
1	17.5	0.84	0.98
2	20.1	0.78	0.99
3	20.9	0.68	0.98
4	32	0.98	0.98
5	16.5	0.42	0.98
6	24.8	0.72	0.96
7	23.1	0.54	0.99
8	23.7	0.62	0.99
9	21.4	0.7	0.99
10	14.4	0.8	0.93
11	12.2	0.48	0.97
12	23.2	0.74	0.98

Mean \pm SD 20.8 ± 5.3 0.67 ± 0.15 0.98 ± 0.02

血液中の水溶性分画は徐々に増加して行き、トレーサ静注約 120 秒後にはもっとも高くなり、以後はほぼ一定値を示した。 $C_b(t)$ は、トレーサ静注後約 110 秒後最初のピークを示した。それ以後放射能の軽度の増減はあるがほぼ一定値を示した。

Fig. 4 に F_a と K_1 の関係を示す。 K_1 は F_a と強い正の相関関係を示し ($r_s = 0.91$; $p < 0.01$)、直線回帰式は $K_1 = 0.53F_a + 3.7$ であった。

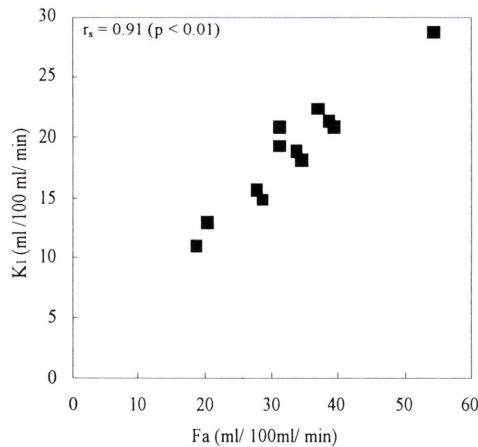


Fig. 4 ^{133}Xe -CBF (Fa) vs. K_1 values of ^{99m}Tc -ECD SPECT obtained from 12 patients. $r_s = 0.91$ ($p < 0.01$). $K_1 = 0.53\text{Fa} + 3.7$

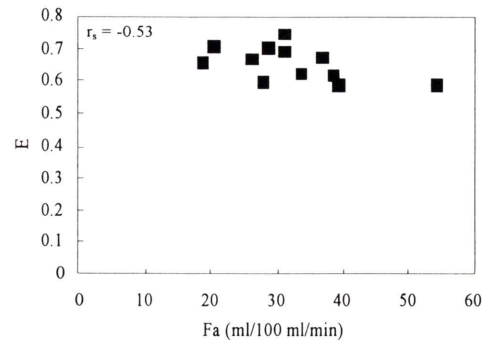


Fig. 5 The brain extraction fraction (E) of ^{99m}Tc -ECD vs. Fa. $r_s = -0.53$

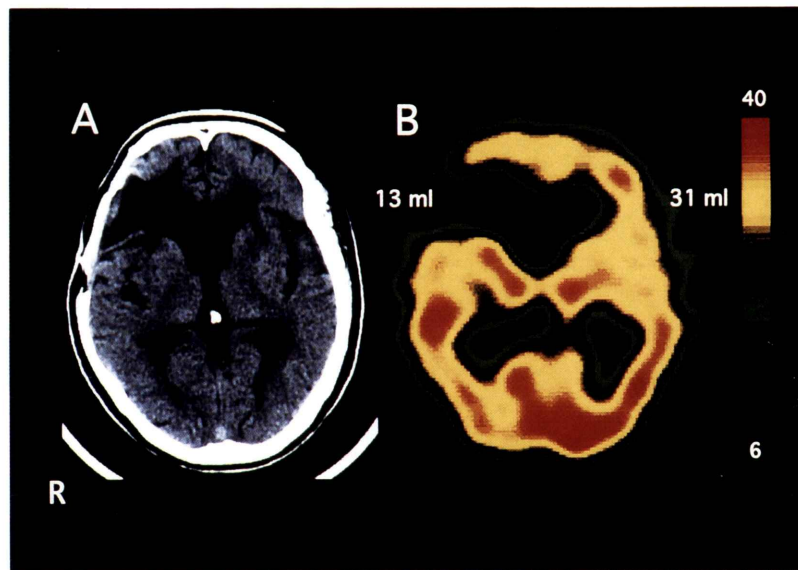


Fig. 6 X-ray CT (A), CBF-SPECT map (B) in a patient with left hemiparesis. A hypodense area on CT was seen in the right frontal cortex. Regional CBF values were 13 ml/100 ml/min in the core of the infarct and 30 ml/100 ml/min in the contralateral cortex.

Fig. 5 に Fa と E の関係を示す。E は Fa が高くなるほど低下する傾向にあったが、有意ではなかった ($r_s = -0.53$)。全症例の E の平均値は、 0.65 ± 0.05 であった。

Fig. 6 に脳梗塞例 (症例 4) の SPECT 局所脳血流量画像 (A) と X 線 CT (B) を示す。本症例の X 線 CT では右前頭葉に大きな低吸収域が認められた。梗塞中心部の血流量は 13 ml/100 ml/min、対

側大脳皮質の血流量は 30 ml/100 ml/min であった。

IV. 考 察

^{99m}Tc 脳血流トレーサによる局所脳血流量は、HMPAO 動態解析法^{17,18)}、脳血流測定 of 標準法 (^{133}Xe 法など) で測定された全脳血流量と ^{99m}Tc -HMPAO SPECT の脳放射能分布^{15,19,20)} によって測定することができる。動態解析法では、モデルの妥当性、ウエル型シンチレーションカウンターと SPECT のカウント補正、測定されたパラメータの統計的変動の検討が必要である。また頻回の動脈血採血とリング型カメラによる SPECT 動態計測を要するため、検査に多大な労力が必要である。他方、全脳血流量を SPECT の前に測定する方法では、SPECT 以外の脳血流量測定装置が必要であり、局所脳血流量の測定のために 2 回の検査を行わなければならない。いずれの方法を用いても一長一短があり、SPECT を用いた局所脳血流量測定が日常検査として定着しない理由はこれらの点によるものと考えられる。

今回の ^{99m}Tc -ECD と SPECT による局所脳血流測定法は、1) 検査は 30 分以内に完了すること。2) 採血および血液処理は 1 回だけとする。3) 検査人員は核医学医師と技師 1 名でできること。4) 侵襲度が低く被検者の検査に対する負担が少ない。5) 汎用型 SPECT でも検査が実施できることを中心に、日常検査に使える検査方法の開発を目標として考案した。本法では ^{99m}Tc -ECD の脳入力関数は RN アンジオの動脈弓時間一放射能曲線を 1 回採血によって得た動脈血放射能で補正し、動脈血中の脂溶性分画はオクタノール抽出法²¹⁾ によらず動態計測法で求めた。脳出力関数は RN アンジオの大脳時間一放射能曲線を SPECT 放射能で補正して求めた。また全脳の K_1 を測定し、 ^{133}Xe 全脳血流量と比較すれば、 ^{99m}Tc -ECD の脳摂取率を測定できる。 K_1 値から全脳血流量が求まれば、 ^{99m}Tc -ECD の脳 SPECT 放射能分布と全脳血流量を用いて局所脳血流量を測定することができる。

われわれの脳血流量測定法は、侵襲性が少ないゆえに欠点も存在する。それは、1 回採血によっ

て得た動脈血放射能で補正した動脈弓時間一放射能曲線が実際の末梢動脈血放射能変化と合致するか否かの確認がなされていないことである。本研究では、持続動脈採血による脳血流量測定希望者がなかったことから、この検討を行うことはできなかった。脳血流量定量の測定誤差要因として、入力関数カーブの決定とその放射能補正は非常に重要な因子である。われわれのモデルは、 ^{99m}Tc -ECD RN アンジオグラフィの動脈弓放射能変化は ^{99m}Tc -ECD 静注後の末梢動脈血放射能変化を反映すること、 ^{99m}Tc -ECD RN アンジオグラフィの脳放射能変化は ^{99m}Tc -ECD 静注後の脳 SPECT 放射能変化を反映すること、 ^{99m}Tc -ECD 静注 5 分後とその後の 20 分間の ^{99m}Tc -ECD 脳放射能の変化はないことを前提として成立している。大動脈弓の関心領域内に静脈血からの逆流成分が含まれれば血流値は過小評価される。しかし、侵襲性の少ない本法で求めた K_1 が ^{133}Xe 全脳血流量の高い相関関係にあること、本法で求めたパラメータが従来から報告されている ^{99m}Tc -ECD の脳循環動態パラメータと類似することは、本法の脳血流量法としての有用性を示すものと考えられる。

動脈に流入した ^{99m}Tc -ECD は、血液中で水溶性分画に代謝されるもの、脂溶性分画で脳に入るものに分かれ、両者の分離は ^{99m}Tc -ECD の脳入力関数の測定に不可欠である。オクタノールを用いた迅速抽出法²¹⁾ はそのための標準法であるが、ECD の脂溶性分画の安定性の程度は明らかにされていない。 ^{99m}Tc 脳血流トレーサである HMPAO では、脂溶性分画のみならず水溶性分画の一部も脳内に不可逆的に取り込まれることが報告されており²²⁾、HMPAO では、入力関数の決定は動脈血採血とオクタノール抽出法を用いてもなお不完全である。

真の K_1 が脳カーブに反映されるのは入力関数のピーク付近の数秒のデータである¹⁶⁾。しかし、真の K_1 の厳密な測定は ^{99m}Tc トレーサでは困難である。今回の方法はトレーサの逆拡散を考慮していないモデルであり、Fig. 3 に示したトレーサの脂溶性分画放射能の総和をすべて加算した K_1

値を求める目的もあり, 方法の項で示した基準で近似を行った. ^{99m}Tc -ECD の逆拡散を考慮すれば, 今回の方法で測定された K_1 はトレーサの逆拡散が始まっている時の脳移行速度定数も加味することは, 最小二乗法とグラフ解析法のデータの比較から明らかである. ECD の逆拡散の始まる前の脳移行速度定数を K_1 , 脳初回摂取率を E , k_2 と k_3 をそれぞれ逆拡散, 脳停滞速度定数とすれば, Patlak ら¹⁶⁾ の計算式に従って, $K_1 = K_1 \cdot k_3 / (k_2 + k_3) = Fa \cdot E \cdot k_3 / (k_2 + k_3)$ と書きあらわすことができる. したがってわれわれの測定した K_1 は真の K_1 を過小評価している可能性が高い. また, E はトレーサの停滞率 (retained fraction, RF), $E \cdot k_3 / (k_2 + k_3)$ も加味したものと考えられる.

Knudsen ら⁹⁾ は ^{99m}Tc -ECD, $^{24}\text{Na}^+$, ^{133}Xe を用いた測定で, ヒト 5 例 (健康者 3 例, minor stroke 1 例, 多発性硬化症 1 例) において, ^{99m}Tc -ECD の初回脳抽出率は, 脳皮質血流量が 0.53 ml/g/min の状態で平均 0.57 であったと報告している. われわれの ^{99m}Tc -ECD 脳抽出率は彼らの値と比較して高い. その原因として, 測定方法の違いに加えて, ^{99m}Tc -ECD 初回脳抽出率は脳血流量が増加するほど低下することが知られており, われわれの症例の脳血流量が彼らの症例よりも低かったことが考えられた.

Friberg ら¹⁰⁾ は 4 例の側頭葉てんかんで ^{99m}Tc -ECD, ^{133}Xe 内頸動脈注入法と 3 コンパートメントモデルを用いて脳循環動態を測定した. 彼らの K_1 の平均値は 0.29 ml/g/min であり, われわれの平均値 0.21 ml/ml/min よりも少し高い. この方法で求めた初回摂取率は脳血流量 0.46 ml/g/min の状態で 0.6 であった. 彼らのモデルは脳からの ^{99m}Tc -ECD の逆拡散を考慮したものであり, 脂溶性分画がすべて脳に取り込まれ逆拡散を考慮していないわれわれのモデルよりも, 理論上 K_1 値は高く測定される.

^{99m}Tc -ECD 脳 RN アンジオグラフィにおいて脳放射能がピークになってからの放射能はその後 5 分間はほぼ一定であり, 逆拡散は ^{99m}Tc -HMPAO に比べて少ないと推定され, 解析を簡単にするため

われわれは今回の動態モデルを適用し, 平衡時の K_1 も加味した K_1 値を測定した. ^{99m}Tc -ECD の逆拡散を考慮した脳循環動態の解析は別の紙面を借りて報告する予定である. Shishido ら⁸⁾ が示したように ^{99m}Tc -ECD の脳血流分布は高血流域で飽和状態にあり, ECD の脳初回摂取率を補正する方法が Yonekura ら²³⁾ によって報告されている. 今回の検討で E が比較的一定であったのは, 対象例の脳血流量が低かったためと考えられる. ^{99m}Tc -ECD を用いて高血流域で脳血流量定量を行うことの正当性の評価は今後の課題である.

V. 結 論

^{99m}Tc -ECD と汎用大視野ガンマカメラ, 脳 RN アンジオグラフィ, 動脈血 1 回採血, 脳 SPECT による脳動態解析法を考案した. 本法は, ^{133}Xe 脳血流量と高い相関関係を有し, 侵襲性が低いことから, 種々の脳疾患への応用が期待される.

謝辞: 核医学検査にご尽力いただいた田中清次, 山田正美技官に深謝する.

文 献

- 1) Walovitch RC, Hill TC, Garrity ST, Cheesman EH, Burges BA, O'Leary OH, et al: Characterization of technetium- 99m -L,L-ECD for brain perfusion imaging, part 1: Pharmacology of technetium- 99m ECD in nonhuman primates. J Nucl Med **30**:1892-1901, 1989
- 2) L  veill   J, Desmonceau G, Roo MD, Rigo P, Taillefer R, Morgan RA, et al: Characterization of technetium- 99m -L,L-ECD for brain perfusion imaging, part 2: Biodistribution and brain imaging in humans. J Nucl Med **30**: 1902-1910, 1989
- 3) 米倉義晴, 佐々木康人, 久保敦司, 棚田修二, 百瀬敏光, 鳥塚莞爾: 局所脳血流イメージング剤 ^{99m}Tc -ECD の臨床的有用性の検討――多施設による第 III 相臨床試験――. 核医学 **30**: 397-410, 1993
- 4) Holman BL, Hellman RS, Goldsmith SJ, Mena IG, L  veill   J, Gherrdi PG, et al: Biodistribution, dosimetry, and clinical evaluation of technetium- 99m ethyl cysteinate dimer in normal subjects and in patients with chronic cerebral infarction. J Nucl Med **30**: 1018-1024, 1989

- 5) L  veill   J, Demonceau G, Walovitch RC: Intrasubject comparison between technetium-99m-bicisate and technetium-99m-HMPAO in healthy human subjects. *J Nucl Med* **33**: 480-484, 1992
- 6) Moretti JL, Defer G, Tamgac F, Weinmann P, Belin C, Cesaro P: Comparison of brain SPECT using ^{99m}Tc bicisate (L,L-ECD) and [¹²³I]IMP in cortical and subcortical strokes. *J Cereb Blood Flow Metab* **14** (Suppl 1): S84-S90, 1994
- 7) Huglo D, Rousseaux M, Leys D, Fialdes P, Steinling M: Regional cerebral blood flow imaging: a quantitative comparison of ^{99m}Tc-bicisate with ¹³³Xe using single photon emission computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* **14** (Suppl 1): S76-S83, 1994
- 8) Shishido F, Uemura K, Murakami M, Inugami A, Ogawa T, Fujita H, et al: Cerebral uptake of ^{99m}Tc-Bicisate in patients with cerebrovascular disease in comparison with CBF and CMRO₂ measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* **14** (Suppl 1): S66-S75, 1994
- 9) Knudsen GM, Andersen AR, Somnier FE, Videbek C, Hasslbach S, Paulson OB: Brain extraction and distribution of ^{99m}Tc-bicisate in humans and in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* **14** (Suppl 1): S12-S18, 1994
- 10) Friberg L, Andersen AR, Lassen NA, Holm S, Dam M: Retention of ^{99m}Tc-bicisate in the human brain after intracarotid injection. *J Cereb Blood Flow Metab* **14** (Suppl 1): S19-S27, 1994
- 11) Pupi A, De Cristofaro MTR, Passeri A, Castagnoli A, Santoro GM, Antonucci D, et al: Quantitation of brain perfusion with ^{99m}Tc-bicisate and single SPECT scan: comparison with microsphere measurements. *J Cereb Blood Flow Metab* **14** (Suppl 1): S28-S35, 1994
- 12) Obrist WD, Wilkinson WE: Stability and sensitivity of CBF indices in the noninvasive ¹³³Xe method. In *Cerebral blood flow and metabolism measurement*, ed. by Hartmann A, Hoyer S, Springer-Verlag, Berlin, 1985, p. 30
- 13) 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
- 14) Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, Selin C, Ackerman RF, Lear JL, et al: Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p (¹²³I) iodoamphetamine (IMP) tomography. *J Nucl Med* **23**: 196-203, 1982
- 15) Isaka Y, Itoi Y, Imaizumi M, Ashida K, Okamoto M, Iiji O: Quantitation of rCBF by technetium-99m hexamethylpropyleneamine oxime single photon emission computed tomography combined with xenon-133 CBF. *J Cereb Blood Flow Metab* **14**: 353-357, 1994
- 16) Patlak C, Blasberg R, Fenstermacher J: Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab* **3**: 1-7, 1983
- 17) 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* **8** (suppl): S61-S68, 1988
- 18) Murase K, Tanada S, Fujita H, Sasaki S, Hamamoto K, et al: 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
- 19) Inugami A, Kanno I, Uemura K, Shishido F, Murakami M, Tomura N, et al: Linearization correction of ^{99m}Tc-labeled hexamethylpropylene amine oxime (HM-PAO) image in terms of regional CBF distribution: comparison to C¹⁵O₂ inhalation steady-state method measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* **8** (suppl 1): S69-S81, 1988
- 20) 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 C¹⁵O₂ PET. *J Nucl Med* **31**: 1595-1600, 1990
- 21) Andersen AR, Friberg H, Lassen NA, Kristensen K, Neirinx RD: Assessment of the arterial input curve for [^{99m}Tc]-d,l-HM-PAO by rapid octanol extraction. *J Cereb Blood Flow Metab* **8** (suppl 1): S23-S30, 1988
- 22) 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
- 23) Yonekura Y, Tsuchida T, Sadato N, Nishizawa S, Iwasaki Y, Mukai T, et al: Brain perfusion SPECT with ^{99m}Tc-bicisate: comparison with PET measurement and linearization based on permeability-surface area product model. *J Cereb Blood Flow Metab* **14** (Suppl 1): S58-S65, 1994

Summary

Quantitative Measurements of Cerebral Blood Flow Using ^{99m}Tc -ECD Radionuclide Angiography, SPECT and One-Point Arterial Sampling

Yoshinari ISAKA*, Takuya YOSHIKAWA*, Masako NARITA*, Keiichi ASHIDA*,
Masatoshi IMAIZUMI* and Minoru HARADA**

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

We quantified regional cerebral blood flow using ^{99m}Tc -bicisate ethyl cysteinate dimer (ECD) radionuclide (RN) angiography, one-point arterial sampling and static SPECT in 12 patients. The tracer was injected as a bolus into the right antecubital vein, and time-activity curves over the cerebrum and the aortic arch were sequentially recorded for 300 s with 3 s intervals in a 128×128 format with a large-field of view gamma camera equipped with a low-energy collimator. Blood was obtained from the femoral artery immediately after stopping the RN angiography and the arterial concentration of ^{99m}Tc -ECD was calculated. Thereafter, the SPECT data acquisition was started with the subject's head immobilized. We applied a three-compartment kinetic model: The influx constant of ^{99m}Tc -ECD from blood to brain (K_1) and the transfer of ECD from diffusible compartment to nondiffusible

one in the blood (k_5). The K_1 value was compared with the global cerebral blood flow value (F_a) measured by the ^{133}Xe clearance technique. From the kinetic analysis, the following parameter values could be calculated: $K_1 = 0.21 \pm 0.05$ (ml/ml/min), $k_5 = 0.66 \pm 0.15$ (/min), $F_a = 0.32 \pm 0.09$ (ml/ml/min) and the extraction fraction $E = K_1/F_a = 0.65 \pm 0.05$. There was a strong correlation between K_1 and F_a ($Y = 0.53X + 3.7$; $r_s = 0.91$). By combining the K_1 and E values in the whole-brain, we can obtain the absolute global flow value and regional ^{99m}Tc -ECD CBF maps if the average concentration of the tracer in the whole-brain is used as a reference. Our method is less invasive and suitable for quantitation of cerebral blood flow in patients with brain disorders.

Key words: ^{99m}Tc -ECD, Cerebral blood flow, Kinetic model, SPECT.