

《原 著》

分割投与 99m Tc-ECD SPECT による Diamox 負荷前後の局所脳血流測定と補正法の開発

曾我部 一郎*

要旨 99m Tc-ECD と持続動脈採血により、Diamox 負荷前後の局所脳血流量 (rCBF) を連続して測定する方法を考案し、加えて、高血流域における一回循環摂取率の低下に起因する過小評価の補正法を開発した。5名の被検者において、microsphere モデルにより算出された rCBF は、 133 Xe 吸入法による rCBF (133 Xe-CBF) に対し高血流域において過小評価され、回帰直線の傾きは 0.576 であった。この検査方法の再現性を、別の 5 名の被検者において検討したところ、rCBF に関して良好な結果を得た。 133 Xe-CBF との直線化補正を行うため、permeability surface area product モデルに基づく補正法を考案した。14名の脳血管障害患者に応用し、補正前後における 133 Xe-CBF との相関係数は 0.697 と 0.699 で変わらなかつたが、回帰直線の傾きは 0.427 から 0.865 に改善した。本法は Diamox 負荷後の高血流域においても 133 Xe-CBF と同等の値が得られ、脳循環予備能を正確に評価できる点で臨床的に有用と考えられた。

(核医学 34: 35-44, 1997)

I. はじめに

びまん性の血流低下や同一患者での経過観察、治療効果の判定には脳血流量の定量が重要視され、さらに近年、脳血管障害の手術適応の決定、その効果判定等に、acetazolamide (商品名 Diamox®, 以下 Diamox) 負荷による脳循環予備能の評価¹⁾は必須となりつつある。しかし、Diamox による反応性は安静時 SPECT (single photon emission computed tomography) と比較して判定しなければならないが、そのためには負荷前、負荷後の 2 回の検査が必要となり、費用の面、患者の負担からいっても同時に得られる方法が理想である。当初は 133 Xe 吸入法 (または静注法) により行われてきたが²⁾、最近では N-isopropyl-p-[123 I]iodoamphetamine

(IMP) の分割投与により、連続した負荷前後の定量法がいくつか報告されている³⁻⁵⁾。現在市販されている脳血流 SPECT 用トレーサとして最も新しい 99m Tc-ethyl cysteinate dimer (以下 ECD) は、放射化学的に安定であり、Diamox 負荷に適した放射性医薬品と考えられているが⁶⁾、負荷前後の定量化に関しては松田らの報告⁷⁾のみで、まだ十分検討されてはいない。その最も大きな原因の一つに、ECD の高血流域での摂取率の低下⁸⁻¹⁰⁾のため、Diamox 反応性の過小評価の懸念が挙げられる。

本研究では、Diamox 負荷前後の局所脳血流測定法に、Diamox 負荷後高血流域での過小評価に対する補正法も加えて開発した。さらにそれを臨床応用し、その妥当性を検討したので報告する。

II. 対象と方法

検討 1: microsphere モデルによる定量と 133 Xe 吸入法との比較

対象は内頸動脈狭窄症 2 例、もやもや病 2 例、

* 愛媛大学医学部放射線医学教室

受付: 8 年 11 月 25 日

最終稿受付: 9 年 1 月 8 日

別刷請求先: 愛媛県温泉郡重信町志津川 (〒791-02)

愛媛大学医学部放射線医学教室

曾我部 一郎

未破裂動脈瘤 1 例の計 5 例である。男性 4 例、女性 1 例で、平均年齢は 49.2 歳 (20-70 歳) である。

検査のプロトコールを Fig. 1 に示す。ECD 400-600 MBq の投与 5 分後より、1 回目のデータ収集 (以下 1st SPECT) 開始と同時に、Diamox 1 g を 1 分間かけて静注投与した。続いて、1st SPECT 終了直後 (Diamox 投与 13 分後) に 1 回目とほぼ同量の ECD を投与し、その 5 分後より 2 回目のデータ収集 (以下 2nd SPECT) を行った。SPECT 装置は低エネルギー高解像度コリメータを装着した、4 検出器型頭部専用 SPECT (Hitachi SPECT 2000H-40) を使用し、視野中心における空間分解能は full width at half maximum (FWHM) として 10.8 mm である。データ収集は被検者の orbitomeatal (OM) line と平行になるように行った。収集マトリックスは 64×64 (4×4 mm/pixel) で、1 方向 10 秒で、64 方向の投影データを収集した。得られた投影データは Butterworth フィルター (filter order: 10, cut-off frequency: 0.25 cycle/pixel) で前処理を行い、Ramp フィルターを用いたフィルター逆投影法によって画像再構成を行ったが、吸収補正是行わなかった。2 回目の SPECT 像から、減衰補正した 1 回目の SPECT 像を減算することにより Diamox 負荷後の SPECT 像を作成した。この際、統計ノイズの影響を少なくするために、あらかじめそれぞれの SPECT 像に 9 点スマージングを行った。

SPECT 撮像と同時に 1 回目、2 回目それぞれの ECD 静注直後から、反対側の肘動脈に挿入したエラスタ針 (22 G) カテーテルより、1.7 ml/min の速度で 5 分間の持続動脈採血を行った。得られた採血試料はオクタノール (片山化学工業) により抽出を行い、Well 型シンチレーションカウンターにて放射能を測定し、オクタノール抽出率を測定した。

局所脳血流量 (rCBF) の算出は、Yonekura らの microsphere model による方法¹¹⁾ に従い、以下の式を用いた。

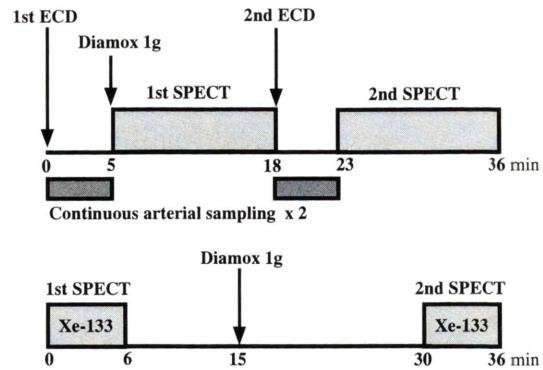


Fig. 1 Upper; protocol for consecutive ^{99m}Tc -ECD SPECT studies before and after Diamox administration. Lower; protocol for consecutive ^{133}Xe inhalation SPECT studies before and after Diamox administration.

$$Fm = \frac{Cb(t)}{E \cdot \int_0^t Ca(t)dt} = \frac{Cb(t) \cdot s}{E_{net} \cdot C_{total} \cdot E_{oct}} \quad (1)$$

ここで、Fm は rCBF (ml/100 g/min), Cb(t) は時間 t における頭部放射能、E は一回循環摂取率、Ca(t) は時間 t における動脈血中のトレーサ濃度、s は持続動脈採血の採血速度 (ml/min), C_{total} は採血した全血のカウント、E_{oct} はオクタノール抽出率である。E_{net} は正味の脳摂取率 (E と停滞率 (R) の積) を表し、本研究では文献値 0.43 を用いた¹¹⁾。関心領域 (ROI) は側脳室体部レベルの断面で、視覚的に大脳皮質と考えられる領域をフリーハンドで囲み、12 分割した (29-51 pixel, 1 pixel = 4×4 mm)。式(1)により、安静時と Diamox 負荷後の rCBF を算出した。

比較のために、ECD による測定の約 1 週間前に、低エネルギー高感度コリメータを装着した同じ装置を使用して ^{133}Xe 吸入法 SPECT を施行した。この時の空間分解能は FWHM として 21.3 mm である。20 秒スキャンを 16 回行い、キセノンガスコントロールシステム (AZ-701-NTS 安西総業) を用いて、4 スキャン目から 7 スキャン目まで ^{133}Xe ガス (アマシャム薬品) 1,110 MBq を吸入させて行った。安静時 SPECT 終了 9 分後に Diamox 1 g を静注し、その 15 分後から負荷後

SPECTを行った(Fig. 1)。Kanno-Lassen-Celsisの方法^{12,13)}に従いDiamox負荷前後のrCBF画像を作成し、ECDと同様、ROIは視覚的に大脳皮質と考えられる領域をフリーハンドで囲み、12分割した(32–66 pixel)。

検討2:rCBFの再現性

検討1のECDのプロトコールにおいて、Diamoxを投与する代わりに生理食塩水10 mlを投与し、2回の測定における再現性を検討した。対象は未破裂動脈瘤2例、もやもや病1例、頸動脈・海綿静脈洞瘻1例、髄膜腫1例の計5例である。男性3例、女性2例で、平均年齢は49.2歳(20–66歳)である。ROIは基底核・視床レベルと側脳室体部レベル、および半卵円中心レベルの断面で、大脳皮質を12分割した(22–48 pixel)。2回のSPECT像におけるROIは全く同じである。

検討3:直線化補正

検討1の結果を用いて、以下の検討を行った。検討1では E_{net} として一定の値を用いたが、ECDの E_{net} と脳血流量との関係は非線形になることが

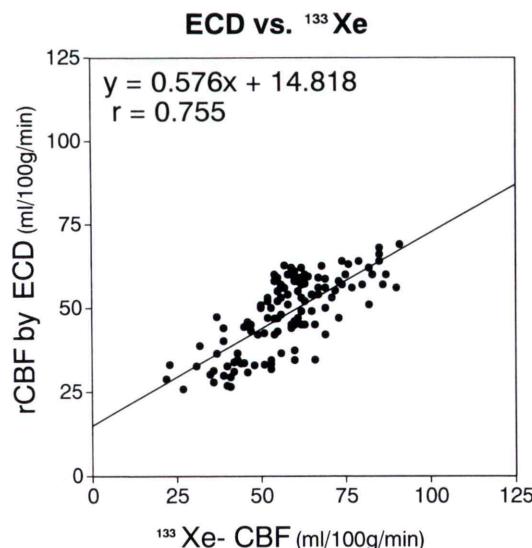


Fig. 2 The correlation between rCBF by ECD and rCBF by 133 Xe. A non-linear relationship was observed, and the slope was pretty smaller than the line of identity because of the underestimation of high blood flow.

報告されており^{8~10)}、今回その補正にCroneらによって提唱されたpermeability surface area product (PS)モデル¹⁴⁾を応用した。CroneらのPSモデルによると、Eは

$$E = 1 - e^{-PS/F} \quad (2)$$

で表され、PS値と血流量(F)に依存する。したがって、EはPS値が小さいほど、また血流量が大きいほど減少するため、ECDによる血流量を過小評価する大きな原因となっている。しかしヒトの脳においてPS値を算出する手技はきわめて煩雑で¹⁵⁾、日常臨床に応用することは不可能である。そこで(2)式におけるPS値を補正值aで置き換え、PSモデルに基づいた以下の式による補正を考案した。

$$F_m = F(1 - e^{-a/F}) \quad (3)$$

ここで、 F_m は(1)式で示すmicrosphere modelで算出したrCBF、Fは補正後のrCBFである。Fは(3)式から解析的には計算できないため、Table look-up法により求める。すなわち最適なaを得るために、まずaが90, 95, 100, 105, 110, 115, 120 ml/100 g/minの場合について、Fに対するlook-up

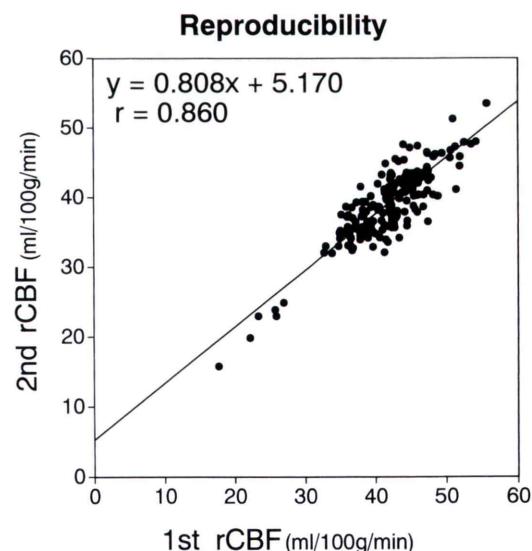


Fig. 3 The correlation between rCBF by 1st SPECT and rCBF by 2nd SPECT without Diamox administration. Good reproducibility is shown between 1st and 2nd rCBF.

table を作成した。各 a の値に対して(3)式が成立するように、 F_m の値と look-up table から補正後の rCBF 値である F を求めた。そして、 ^{133}Xe 吸入法によって測定した脳血流量(以下 $^{133}\text{Xe-CBF}$)と F との回帰直線の傾きが、最も 1 に近くなるような a の値を求めた。

検討 4：直線化補正法の妥当性の検討

上記により求めた a の値と、(3)式による直線化補正法の妥当性を検討するために、新たに 14 例の患者を対象とした。内訳は内頸動脈狭窄症 4 例、中大脳動脈狭窄症 3 例、椎骨脳底動脈狭窄症 3 例、くも膜下出血後慢性期 2 例、未破裂動脈瘤 2 例である。男性 8 例、女性 6 例、平均年齢は 61.9 歳(47-72 歳)である。検討 1 と同じ手順により ECD による定量を行い、(3)式により補正を加え $^{133}\text{Xe-CBF}$ と比較した。

III. 結 果

検討 1

ECD の microsphere モデルにより算出された rCBF と、 $^{133}\text{Xe-CBF}$ との関係を Fig. 2 に示す。両

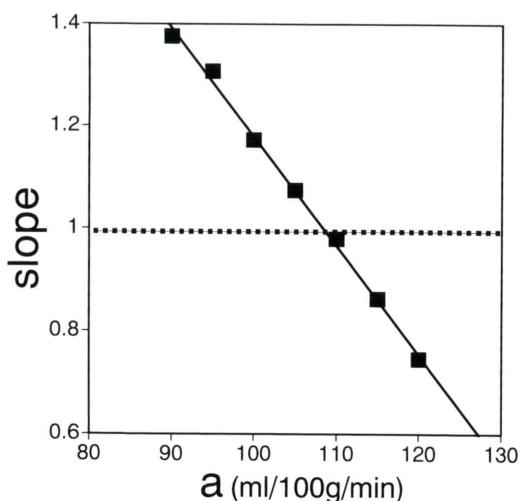


Fig. 4 The relation between the slope of regression line and “ a ” as correction value. When “ a ” was 110 ml/100 g/min, the slope extremely approached 1. At this point, the slope belonged to the regression line led by the correlation between ECD-rCBF corrected by the equation (3) and $^{133}\text{Xe-CBF}$.

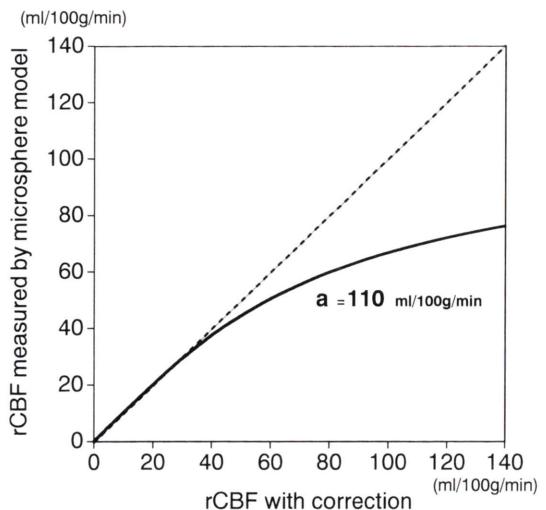


Fig. 5 Relationship between measured and corrected rCBF. The rCBF measured by the microsphere model was plotted as a function of the rCBF corrected the modified PS model ($a = 110 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$). Note that the measured rCBF was underestimated in the range more than 40 $\text{ml}/100 \text{ g}/\text{min}$. The dotted line expressed the line of identity.

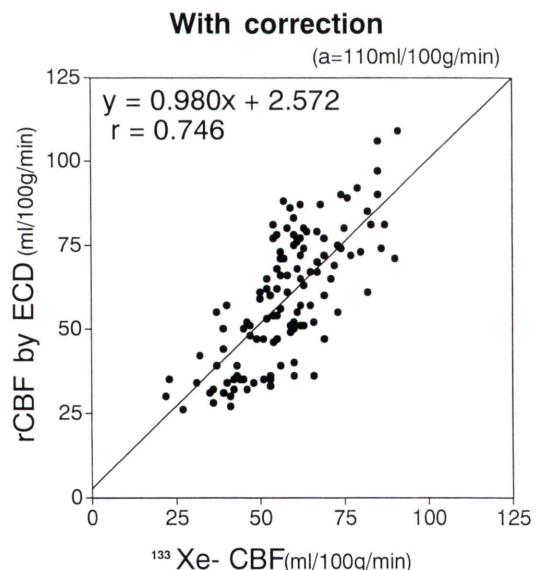


Fig. 6 After the linearization correction when “ a ” as correction value was 110 ml/100 g/min, the relationship became linear. (The relationship before the correction was showed in Fig. 1.)

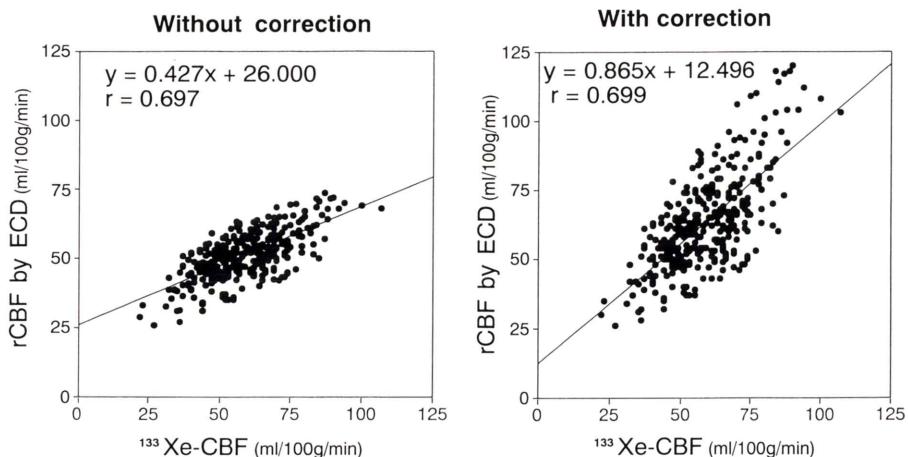


Fig. 7 The correlation between rCBF by ECD either with or without linearization correction and rCBF by ^{133}Xe . In the case of no correction (left side), a non-linear relationship was observed. After the linearization correction (right side), the relationship became linear.

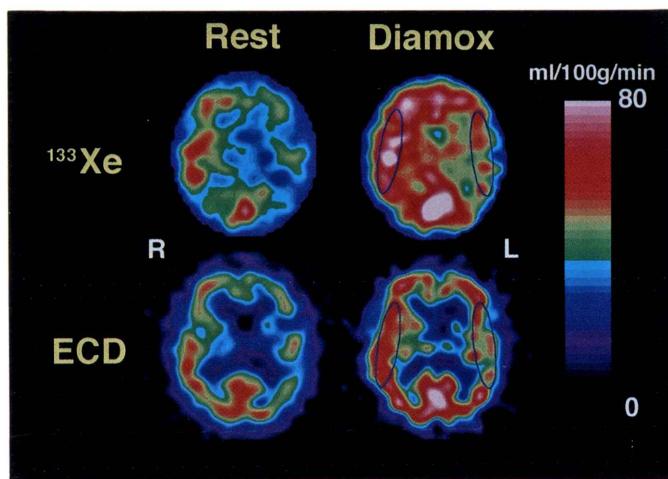


Fig. 8 A 61-year-old man with TIA due to left middle cerebral artery (MCA) stenosis. Rest and post-Diamox rCBF images by ^{133}Xe (upper) and ECD (lower). At rest (left side), ECD image was expressed similarly to ^{133}Xe image. After Diamox (right side), the affected cerebral cortex (left MCA territory) of ECD image was close to ^{133}Xe image, but on the contralateral non-affected cerebral cortex (right MCA territory), ECD image showed unclear contrast, comparing with ^{133}Xe image, because of the underestimation at high flow range by Diamox. The rCBF calculated by ^{133}Xe was 69 ml/100 g/min at right MCA territory and 48 ml/100 g/min at left MCA territory, while that by ECD was 56 ml/100 g/min and 44 ml/100 g/min, respectively. After correction, right MCA territory and left MCA territory became 72 ml/100 g/min and 49 ml/100 g/min.

者の関係は直線的とはならず、血流量の高い領域では ECD による測定値は頭打ちの傾向がみられた。よって回帰直線の傾きは 0.576 と小さくなっている。

検討 2

大脳皮質の計 180 箇所における rCBF は、1 回目が平均 41.8 ± 5.6 (標準偏差) ml/100 g/min, 2 回目は 38.9 ± 5.3 ml/100 g/min で、 $-6.6 \pm 6.6\%$ 变化

した。rCBF の再現性の結果を Fig. 3 に示す。

検討 3

(3) 式を用いて直線化補正をした ECD による rCBF と、 ^{133}Xe -CBF との間の回帰直線の傾きと、(3)式における補正值 a との関係を Fig. 4 に示す。補正值 a が 110 ml/100 g/min のとき、直線化補正をした ECD による rCBF 値と、 ^{133}Xe -CBF との間の回帰直線の傾きが、最も 1 に近くなった。補正

値 a が $110 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ の look-up table をプロットしたものを Fig. 5 に示す。その時の補正後に得られた ECD による rCBF と、 ^{133}Xe -CBF との関係を Fig. 6 に示す。

検討 4

検討 3 で用いた患者とは別の 14 人の患者群において、直線化補正法の妥当性を検討したところ、Fig. 7 に示すように、ECD の補正前は ^{133}Xe -CBF との回帰直線の傾きが 0.427 と小さいが、補正後は 0.865 に改善した。相関係数は補正前後で 0.697 と 0.699 で変化していない。

IV. 症例呈示 (Fig. 8)

左中大脳動脈狭窄にて TIA を繰り返していた 61 歳男性で、MRI 上、両側大脳半球皮質下に小梗塞巣が散在していたが、皮質には明らかな梗塞は認められなかった。microsphere モデルによる ECD の定量画像は、安静時では ^{133}Xe 吸入法に比較的近い画像が得られているが、Diamox 負荷後では患側はほぼ同様であるのに対し、健側の高血流域では ^{133}Xe 吸入法ほどの増加がみられないため左右差が明瞭ではなくなっている。中大脳動脈領域で負荷後の rCBF を算出すると、 ^{133}Xe 吸入法において健側は $69 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ 、患側は $48 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ で、ECD はそれぞれ $56 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ 、 $44 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ と健側の過小評価が明らかであった。そこで本研究で考案した直線化補正法((3)式)を適応した場合、ECD は健側で $72 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ 、患側で $49 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ となり、 Xe -CBF に近い値が得られた。

V. 考 察

近年、脳血流 SPECT 検査においては、これまでの定性的評価に加え定量的評価が重要視されている。一方、脳血流 SPECT は安静時のみならず種々の負荷試験にも応用され、特に Diamox 負荷による脳循環予備能の評価¹⁾は広く普及している。Diamox 負荷脳血流 SPECT は定性的評価においては、主に左右差が重要な判定要因であるが、両側性病変を有する症例においてはその評価は困

難である。よって Diamox 負荷による脳循環予備能の評価を行う際には、より定量的評価が望ましいと考えられる。蓄積型の脳血流 SPECT 用トレーサとして、現在市販されているのは、IMP、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexamethylpropyleneamine oxime (HMPAO)、ECD であり、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤は、そのエネルギー特性が核医学検査に適し、また検査の必要時に標識が可能であるなど優れている。その中でも ECD は HMPAO に比べ、標識率が安定で高く、また、軟部組織のバックグラウンドは低く、血中クリアランスが良いなどの点で優れている¹⁶⁾。ECD による Diamox 負荷前後の絶対値測定に関して、松田らは 9 人の非脳血管性痴呆患者で大脳平均脳血流量が有意に平均 35.7% 増加したと報告した⁷⁾。しかし、彼らの方法は大視野ガンマカメラを必要とし、また、データ収集が頭部の前方向からのみであるため、病変部が後方にある場合、それが mCBF(平均脳血流量)にあまり反映されないことが指摘されている¹⁷⁾。さらに非侵襲的ではあるが、単位脳組織、単位時間あたりの血流量が算出されず、 ^{133}Xe -CBF との比較から脳血流量の絶対値を推定することになる。加えて、2 回目の検査においては脳への入力関数が測定されていないため、投与量による補正をした 1 回目の mCBF を用いており、仮に静注時に漏れがあった場合など正しい値は得られない。本研究で考案した方法では、持続動脈採血を必要とする点で侵襲的で繁雑であるが、Diamox 負荷前後における脳血流量の絶対値の測定が可能である。また、ECD を用いて Diamox 負荷を行う際、健側での血流増加が過小評価されることによって、患側の予備能の低下を過小評価する可能性が報告されている¹⁾。そこで、 ^{133}Xe -CBF との比較により新しい直線化補正法も同時に開発し、良好な結果を得た。

本研究で考案した方法では、Yonekura ら¹¹⁾の持続動脈採血を用いた microsphere model を基本とし、連続分割投与と減算法の応用により、Diamox 負荷を引き続いて行えるようにした。検討 2 における再現性的検討では、良好な再現性が得られたが、2 回目の測定において若干過小評価

された。その原因として、過去の報告^{13,18)}にもあるように、安静による血流低下などの生理的なものと考えられた。

検討1では、蓄積型のトレーサであるECDを用いた時点で予想されたことであるが、¹³³Xe-CBFと比べ、Diamox負荷後の高血流域での過小評価が明らかであった。原因としては、E_{net}としてYonekuraらがH₂¹⁵O-PETにより、6名の健常者から求めた平均値0.43という、固定値を用いたことによるものと考えられた。完全なmicrosphere modelではEとRは1であり、動脈血中濃度(入力関数)のみ測定できれば脳血流を算出できるが、現実にはそのようなトレーサは存在しない。そのためE_{net}という、EとRの2つのパラメータを含んだ補正值が必要となる。ECDの場合、Rは血流に依存せず比較的一定であると考えられており、以前に当施設でも4コンパートメントモデルを用いてRを算出したが、多少ばらつきはあったものの平均0.74で、脳血流量には大きく依存しなかった¹⁹⁾。Eは、トレーサが脳組織を1回通過するときに、毛細血管から脳組織に移行する分画であり、Eは1であることが、脳血流量を算出するためには理想である。しかし、通常核医学で使用される蓄積型のトレーサでは、Eは1より小さく、しかも血流量に依存して変化する。したがって、脳血流量を定量化するためには、1回循環摂取率の補正是不可欠である。そこで本研究では、(2)式に示すPSモデルによる補正を試みた。

まず、(1)式において示されるYonekuraらのmicrosphereモデルでは、本来、E_{net}はEとRの積であり、真の血流値をFとすると、Cb(t)は

$$Cb(t) = F \cdot E \cdot R \cdot \int_0^t Ca(t)dt \quad (4)$$

となる。したがって、(1)式と(4)式により、microsphereモデルによるFmと真の血流値Fとの理論上の関係は以下の式のようになる。

$$Fm \cdot E_{net} = F \cdot E \cdot R \quad (5)$$

理想的には、この式に(2)式を代入し、さらにE_{net}として0.43、Rとして0.74を使用した補正

式を用いることであるが、E_{net}はH₂¹⁵O-PETをもとに算出された値であり、補正されたものをさらに補正するということが起こってくる。また正確にPS値を算出することは手技的にかなり困難である。そこで、本来の生理学的モデルにおけるPS値とは意味あいが異なるが、それに準じた補正式((3)式)を考案した。松田らはLassenの補正法²⁰⁾を用いているが、この方法は本来HMPAOにおける逆拡散の補正のために考案されたものであり、逆拡散が比較的少なく、EがHMPAOより劣るECDでは^{19,21)}Eそのものの補正が望ましいと考えられる。今回考案した補正法は、本来の生理学的モデルにおけるPS値とは異なるが、簡易的にPSモデルを適応でき、トレーサの特質に即したものと考えられる。

今回検討3で、aの値として110 ml/100 g/minという値が得られたが、その値を用いた直線化補正法を、14例の患者群に適応した場合(検討4)、高血流域で過補正気味であったにもかかわらず、回帰直線の傾きは1より若干小さくなつた。その最も大きな原因として次の点が挙げられる。¹³³Xe吸入法SPECTは脳血流測定法の基準検査(golden standard)の一つと考えられており、今回の検討でもそれを真の血流値と仮定したが、Kanno-Lassen法ではmicrosphereモデルに比べて血流値を過大評価することが指摘されている^{22,23)}。それに対しE_{net}の0.43という値は、H₂¹⁵O-PETによる血流量をgolden standardとして得た値であり、¹³³Xe吸入法との相関をみるには不適当であったかもしれない。しかし、E_{net}を¹³³Xe吸入法を用いて求めたとしても、設定した患者の状況(病態、年齢など)によって変動する値であり、平均値を使用する限りどこかで妥協する必要がある。ただ今回、補正值aを求めるために対象とした症例が5人とやや少なく(検討3)、症例の偏りによる影響が出た可能性もあり、aの値として110 ml/100 g/minは決して普遍的な値とはいえない可能性がある。今後の検討課題と考えられる。他の原因としては、大脳皮質にのみROIを設定したため、rCBFの範囲が狭く、誤差が大きくなりやすかつ

たことや、ECD と ^{133}Xe 吸入法 SPECT との分解能の差、さらに両者で ROI を一致させるのに限界があることなどが挙げられる。

^{133}Xe 吸入法 SPECT は、脳血流 SPECT としては唯一、拡散型のトレーサである ^{133}Xe ガスを用い、純粋に血流を反映する。そして連続した負荷検査にも適しており、これまで golden standard として用いられてきた。しかし、空間分解能が悪く、マスクやマウスピースを用いた呼吸が強いられるため、炭酸ガス分圧の影響を受けやすい^{24,25)}。特に、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 装置を必要とするため、限られた施設でしか施行できない。よって定量の必要性が高まる現在、一般的な施設では IMP を用いた種々の方法^{5,26~32)}が行われている。一方、ECD は脳血流イメージング用薬剤として、多くの点でその優秀性は認められているが、高血流域の過小評価が大きな問題となり定量化は進んでいない。よって本研究で考案した補正法は、ECD を用いた脳血流量の定量化に大きく貢献するものと考えられる。

最後に本法の問題点として、補正のために look-up table を作成する必要があり、現在は各画素毎の補正は行っていないため、画像表示に生かすことができていない。しかし、今後ソフトウェアの開発によって、画像表示にも応用可能と考えられる。

VI. 結語

1. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD を用いて、持続動脈採血により、Diamox 負荷前後の局所脳血流定量法を考案し、加えて PS モデルに基づいた新しい直線化補正法を開発した。

2. 本補正法を脳血管障害患者 14 例に応用したところ、Diamox により増加した血流は、 ^{133}Xe -CBF に比較してやや過大評価される傾向はあるものの、全体的には近い値が得られ、本法の臨床的有用性が示唆された。

3. 本研究で考案した、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD による Diamox 負荷前後の局所脳血流定量法は、 ^{133}Xe 吸

入法 SPECT に代わって臨床利用できる可能性が示唆された。

本論文の一部は、第 36 回日本核医学会総会(1996 年 9 月、京都)にて発表した。

謝辞：稿を終えるにあたり、ご指導、ご校閲を賜りました愛媛大学医学部放射線医学教室・濱本研前教授に深甚なる謝意を表します。また、直接ご指導いただきました同教室・棚田修二助教授、村瀬研也講師、菅原敬文助手に深謝いたします。さらに本研究の主旨を理解して、快く症例を提供していただいた脳神経外科学教室の諸先生方に感謝いたします。

なお、本研究の一部は愛媛県保険医療財団の援助により行った。

文 献

- 1) Nakagawa J, Nakamura J, Takeda R, Okumura T, Seki T, Hayase K, et al: Assessment of postischemic reperfusion and Diamox activation test in stroke using $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD SPECT. J Cereb Blood Flow Metab **14** (Suppl): S49~S57, 1994
- 2) Vorstrup S, Boysen G, Brun B, Engell HC: Evaluation of the regional cerebral vasodilatory capacity before carotid endarterectomy by the acetazolamide test. Neurol Res **9**: 10~18, 1987
- 3) Hashikawa K, Matsumoto M, Moriwaki H, Oku N, Okazaki Y, Uehara T, et al: Split dose iodine-123-IMP SPECT: Sequential quantitative regional cerebral blood flow change with pharmacological intervention. J Nucl Med **35**: 1226~1233, 1994
- 4) Nishizawa S, Yonekura Y, Tanaka F, Fujita T, Tsuchimoto S, Ishizu K, et al: Evaluation of a double-injection method for sequential measurement of cerebral blood flow with iodine-123-iodoamphetamine. J Nucl Med **36**: 1339~1345, 1995
- 5) 井上 武、藤岡弘良、赤宗明久、棚田修二、濱本研：単検出器回転型ガンマカメラと ^{123}I -IMP を用いた局所脳血流定量法の時間短縮と分割投与 Diamox 負荷への応用。核医学 **32**: 1217~1226, 1995
- 6) 三村浩朗、小野志磨人、柳元真一、友光達志、森田浩一、西村布紀子、他： $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD の基礎的検討。核医学 **29**: 1227~1236, 1992
- 7) 松田博史、中野正剛、田中正明： $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD による acetazolamide 負荷前後における非侵襲的局所脳血流量測定。核医学 **33**: 759~766, 1996
- 8) Walovitch RC, Hill TC, Garrity ST, Cheesman EH, Burgess BA, O'Leary DH, 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

9) 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): S58–S65, 1994

10) Tsuchida T, Yonekura Y, Nishizawa S, Sadato N, Tamaki N, Fujita T, et al: Nonlinearity correction of brain perfusion SPECT based on permeability-surface area product model. *J Nucl Med* **37**: 1237–1241, 1996

11) Yonekura Y, Ishizu K, Okazawa H, Tanaka F, Hattori N, Sadato N, et al: Simplified quantification of regional cerebral blood flow with 99m Tc-ECD SPECT and continuous arterial blood sampling. *Ann Nucl Med* **10** (2): 177–183, 1996

12) 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

13) Celsis P, Goldman T, Henriksen L, Lassen NA: A method for calculating regional cerebral blood flow from emission computed tomography of inert gas concentrations. *J Comput Assist Tomogr* **5**: 641–645, 1981

14) Crone C: The permeability of capillaries in various organs determined by use of the indicator diffusion method. *Acta Physiol Scand* **58**: 292–305, 1963

15) Murase K, Tanada S, Inoue T, Ochi K, Fujita H, Sakaki S, et al: Measurement of the blood-brain barrier permeability of I-123 IMP, Tc-99m HMPAO, and Tc-99m ECD in the human brain using compartment model analysis and dynamic SPECT. *J Nucl Med* **32**: 911, 1991

16) Cheesman EH, Blanchette MA, Ganey MV, Maheu LJ, Miller SJ, Watson AD: Technetium-99m ECD: Ester-derivatized diamine-dithiol Tc complexes for imaging brain perfusion. *J Nucl Med* **29**: 788, 1988

17) 宮崎吉春, 滝本政盛, 塩崎潤, 井上寿, 伊藤廣: 松田, 辻, 秀毛法, 安定したmCBFを算出するに. 映像情報 **25**: 203–213, 1993

18) Warach S, Gur RC, Gur RE, Skolnick BE, Obritz WD, Reivich M: Decreases in frontal and parietal lobe regional cerebral blood flow related to habituation. *J Cereb Blood Flow Metab* **12**: 546–543, 1992

19) Murase K, Tanada S, Inoue T, Sugawara Y, Kimura Y, Sakaki S, et al: Kinetic behavior of Tc-99m ECD in the human brain using compartment analysis and dynamic SPECT: comparison with Tc-99m HMPAO. *J Nucl Med* **33**: 909, 1992

20) Lassen NA, Anderson AR, Freiberg L, Paulson OB: The retention of [99m Tc]-D,L-HMPAO in the human brain after intracarotid bolus injection: a kinetic analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* **8** (Suppl 1): S44–S51, 1988

21) Friberg L, Anderson 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

22) Rezai K, Kirchner PT, Armstrong C, Ehrhardt JC, Heistad D: Validation Studies for Brain Blood Flow Assessment by Radioxenon Tomography. *J Nucl Med* **29**: 348–355, 1988

23) 飯田秀博, 成田雄一郎, Ardekani BA, 畑澤順, 中澤真弓, 菅野巖, 他: シングルフォトンエミッショントモグラフ(SPECT)を用いた局所脳血流量の定量測定における誤差要因の評価—部分容積効果の影響と有限な初回循環透過率の影響—. 核医学 **32**: 155–162, 1995

24) 駒谷昭夫, 山口昂一, 蟻眞弘, 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

25) 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, 他: N-isopropyl-p-[123 I]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—. 核医学 **31**: 223–229, 1994

26) Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, Selin C, Ackermann RF, Lear JL, et al: Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p-[123 I]iodoamphetamine (IMP) tomography. *J Nucl Med* **23**: 196–203, 1982

27) 松田博史, 関宏恭, 石田博子, 隅屋寿, 辻志郎, 久田欣一, 他: N-isopropyl-p-[123 I]iodoamphetamineとガンマカメラ回転型ECTによる局所脳血流測定. 核医学 **21**: 9–18, 1985

28) 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-[123 I]iodoamphetamine (123 I-IMP)およびSPECTによる簡便な局所脳血流測定法の開発. 核医学 **29**: 1193–1200, 1992

29) 米倉義晴, 岩崎康, 藤田透, 笹山哲, 的場直樹, 定藤規弘, 他: 大視野ガンマカメラを用いたN-isopropyl-p-[123 I]iodoamphetamineによる脳血流SPECTの簡便な定量化法. 核医学 **27**: 1311–1315, 1990

30) 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

31) 森脇 博, 松本昌泰, 橋川一雄, 奥 直彦, 岡崎 裕, 半田伸夫, 他: ^{123}I -IMP SPECT による定量的脳血流測定法——前腕加温静脈採血法 (WATER BATH 法) による非侵襲的計測——. 核医学 30: 481-488, 1993

32) Iida H, Itoh H, Nakazawa M, Hatazawa J, Nishimura H, Onishi Y, et al: Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using Iodine-123-IMP and SPECT. J Nucl Med 35: 2019-2030, 1994

Summary

Regional Cerebral Blood Flow Measurements at Pre- and Post-Diamox Test Using Split Dose $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD SPECT: Comparison with ^{133}Xe Inhalation Method and Linearization Correction

Ichiro SOGABE

Department of Radiology, Ehime University School of Medicine

A new method for quantitative measurement of regional cerebral blood flow (rCBF) before and after acetazolamide (Diamox[®]) administration was developed using $^{99\text{m}}\text{Tc}$ labeled ethyl cysteinate dimer (ECD) and consecutive SPECT with continuous arterial blood sampling. Moreover, the correction was proposed for underestimation of rCBF due to the inherent low first pass extraction of ECD in high blood flow regions.

The rCBF values obtained by the microsphere model in 5 patients correlated well with those obtained by ^{133}Xe gas inhalation method. The slope of the regression line, however, was 0.576 due to the underestimation of high CBF values.

The reproducibility of two resting rCBF obtained by the microsphere model proposed here was confirmed in another 5 patients with the mean values of $41.8 \pm 5.6 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ and $38.9 \pm 5.3 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$.

min for the 1st and 2nd measurement, respectively.

The correction of rCBF obtained with ECD and the proposed microsphere model was performed using the permeability-surface area product model described by Crone. In 14 patients with cerebrovascular diseases, the corrected rCBFs correlated well with those by ^{133}Xe gas inhalation method with the improvement of the slope of regression line (0.427 to 0.865), although the correlation coefficient did not change significantly (0.697 to 0.699).

The results indicated that the proposed correction method could reflect precisely the increase in rCBF elicited after Diamox administration, so that the cerebral perfusion reserve could be evaluated more exactly than the methods which have ever been utilized in the routine clinical measurements.

Key words: SPECT, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD, Diamox, Linearization correction, rCBF.