

Diamox 負荷時における ^{123}I -IMP SPECT を用いたマイクロ スフェアモデルに基づく局所脳血流定量法の精度の検討

大久保真樹* 小田野行男** 野口 栄吉** 大滝 広雄**
柴木 充朗** 土橋 幸夫** 横井 孝司***

要旨 Diamox 負荷時における ^{123}I -IMP SPECT を用いたマイクロスフェアモデルに基づく局所脳血流 (rCBF) 定量法の精度を調べた。検討した定量法は、IMP 静注 5 分後の SPECT 撮像と持続動脈採血を行う超早期マイクロスフェア法と、静注 30 分後の SPECT 撮像と 1 点動脈採血を行う早期マイクロスフェア法である。5 名の被検者において、Diamox 投与 10 分後に IMP を静注し直後からダイナミック SPECT 撮像と頻回動脈採血を行い、2 コンパートメントモデル解析によって rCBF を算出した。超早期マイクロスフェア法と早期マイクロスフェア法で求めた rCBF は、いずれも 2 コンパートメントモデル解析による値と高い相関を示し ($r=0.982, 0.930$)、偏りはほとんどみられなかった。マイクロスフェアモデルに基づく定量法は、安静時のみならず Diamox 負荷時においても適用可能であることが確認された。特に、1 点採血法による早期マイクロスフェア法は侵襲性が低く簡便で、より臨床に適する方法と考えられる。

(核医学 35: 147-151, 1998)

I. はじめに

N-isopropyl-p- ^{123}I iodoamphetamine (IMP) は SPECT 用の脳血流トレーサとして広く用いられており、局所脳血流 (rCBF) の定量法も種々考案されている¹⁻⁷⁾。安静時において各種定量法の精度を調べた報告は多いが⁸⁻¹¹⁾、脳循環予備能の評価に広く行われている acetazolamide (Diamox) 負荷時における検討はほとんどみられない。また、IMP SPECT による 1 回の検査で Diamox 負荷前

後の rCBF を定量測定する方法が考案されており¹²⁻¹⁴⁾、負荷後の rCBF 定量値の妥当性についても検討されている¹³⁾。しかし、いずれの方法も Diamox 負荷時の 2 回目の IMP 静注後にデータ収集しており、1 回目の安静時に投与した IMP の影響が残ることなどから、明らかな Diamox 負荷時における定量法の検討にはなっていない。そこで本研究では、最も一般的で多くの施設で行われているマイクロスフェアモデルに基づく定量法¹⁻⁴⁾が Diamox 負荷時においても適用できるかどうかを検討した。

II. 方 法

1. rCBF 定量測定法

1) 超早期マイクロスフェア法 (持続動脈採血)
IMP の初回循環抽出率を 1 と仮定し脳内挙動をマイクロスフェアモデルで解析できるものと考え、解析時刻を 5 分に設定すれば次式を得る¹⁾。

* 新潟大学医療技術短期大学部診療放射線技術学科

** 新潟大学医学部放射線科

*** 島津製作所医用技術部

受付: 9 年 11 月 5 日

最終稿受付: 10 年 2 月 16 日

別刷請求先: 新潟市旭町通 2-746 (☎ 951-8518)

新潟大学医療技術短期大学部

診療放射線技術学科

大久保 真 樹

$$rCBF = \frac{C_b(5 \text{ min})}{\int_{0 \text{ min}}^{5 \text{ min}} C_a(t) dt} \quad (1)$$

ここで、 $rCBF$ は局所脳血流量 (ml/g/min)、 C_b ($t=5 \text{ min}$) は IMP 静注 5 分後の超早期における局所脳組織内の IMP の濃度、 $C_a(t)$ は t 分後における真のトレーサとしての IMP 濃度 (すなわち動脈血の RI 濃度にオクタノール抽出率を乗じたもの; 入力関数) である。IMP 静注後 5 分間の持続動脈採血と、5 分後を中心時刻として短時間の SPECT 撮像を行えば、式 (1) から $rCBF$ を算出できる。

2) 早期マイクロスフェア法 (1 点動脈採血)

前述の超早期マイクロスフェア法では IMP 静注 5 分後の時点で短時間の SPECT 撮像を要するが、通常の SPECT 装置ではそれが困難であることから、より遅い時刻 T 分を中心に十分な時間をかけて SPECT 撮像が行われる。そのため、別途にプランナー像などを用いて頭部全体の放射能カウント $C(t)$ (全脳カウント) を 5 分と T 分の時点で測定し、その変化率 ($C(5 \text{ min})/C(T \text{ min})$) を SPECT 画像 $C_b(T \text{ min})$ に乗じて近似的に式 (1) の $C_b(5 \text{ min})$ として利用する^{1,2)}。 $T=30$ 分に設定すれば、この方法は次式のように表せる^{10,11)}

$$rCBF = \frac{C_b(30 \text{ min}) \times \frac{C(5 \text{ min})}{C(30 \text{ min})}}{\int_{0 \text{ min}}^{5 \text{ min}} C_a(t) dt} \quad (2)$$

また、持続動脈採血に代えてわれわれが報告した 1 点採血法を取り入れる^{3,4,11)}。あらかじめ調べておいた相関 (回帰式) を利用して、IMP 静注 5 分後の時点で 1 点動脈採血したデータから式 (2) の分母 ($C_a(t)$ の積分値) を算出する。この 1 点採血法を用いることによって持続動脈採血やオクタノール処理は不要となる。

3) 2 コンパートメントモデル解析

IMP 静注後にダイナミック SPECT 撮像と頻回動脈採血を行って得られるデータ ($C_a(t)$, $C_b(t)$) を用いて、2 コンパートメントモデルに基づく非線

形最小二乗法 (Simplex 法) による解析を行って $rCBF$ を算出する^{8,15)}。

2. データ収集

対象は、ミトコンドリア脳筋症 (MELAS) (38 歳男性)、神経ベーチェット病 (40 歳男性)、ラクナ梗塞 (53 歳女性)、慢性期脳梗塞 (60 歳女性)、糖尿病 (60 歳男性) の 5 例である。患者に検査の趣旨を説明し承諾の上で検査を行った。

一側の尺側皮静脈を確保し、Diamox ($1 \text{ g}/60 \text{ kg}$ 体重) を 20 秒かけて静注した。その 10 分後から IMP 222 MBq (6 mCi) を 1 分間かけて定速持続静注し、直後から対側の橈骨動脈から経時的な頻回動脈採血を行った。得られた試料は Well 型シンチレーションカウンタにて放射能を測定した後、オクタノール抽出率を測定し、各時点でのオクタノール抽出率を乗じた値を各人の入力関数 $C_a(t)$ とした。ただし 1 点採血法で用いる採血データはオクタノール抽出率を乗じていない値であり、また式 (1) の分母に用いる入力関数の積分値は、求めた $C_a(t)$ からその積分値を算出して用いた。

ダイナミック SPECT 撮像は、LESHR ファンビームコリメータを装着した 3 検出器型 SPECT 装置 GCA9300A/HG (東芝) を用いて、IMP 静注直後から 60 分後まで 5 分間撮像を繰り返し行った。また、SPECT 画像の各スライス上で全脳を囲む不整形の関心領域 (ROI) をそれぞれ設定し ROI 内の全カウントを求め、全スライスについての総和を全脳カウント (式 (2) の $C(t)$) として用いた。あらかじめ SPECT 装置と Well 型シンチレーションカウンタとの間でクロスキャリブレーションを行い、SPECT による測定値を Well 型シンチレーションカウンタ値に変換した。画像処理は、TEW 法による散乱線補正を行い、Butterworth フィルタによる前処理の後、Ramp フィルタにて 128×128 マトリックスの画像を再構成した。Chang による吸収補正を行い、5.2 mm 厚の体軸横断像を作成した。本装置の空間分解能は視野の中心において $\text{FWHM}=8.0 \text{ mm}$ である。データ収集は被検者の orbito-meatal line (OM 線) に平行に行った。解剖学的部位の同定のため、SPECT 検

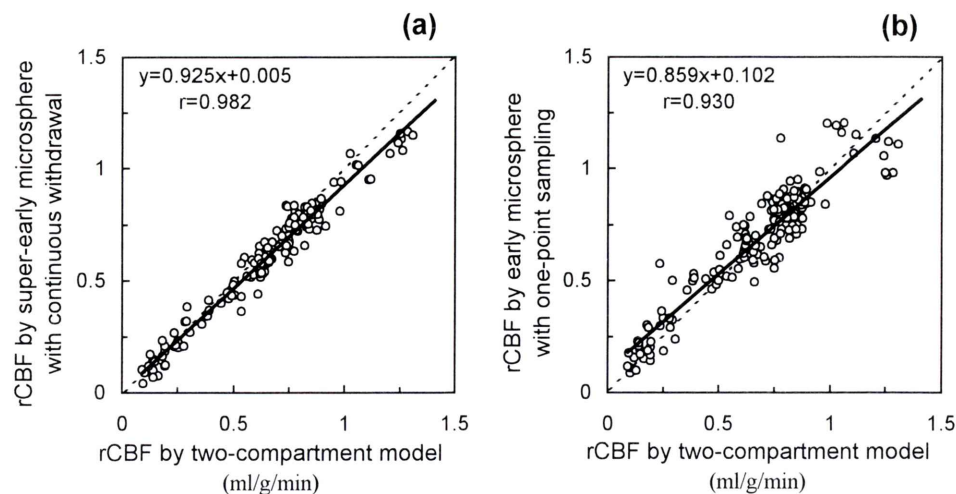


Fig. 1 Comparison of post-Diamox rCBF values obtained by the analysis based on the 2-compartment model with those obtained by both super-early microsphere method with continuous withdrawal (a), and early microsphere method with one-point sampling (b). The solid line denotes the results of the linear-regression analysis. The broken line shows the line of identity.

査と同日に、同一スライス厚の CT を撮像した。

rCBF の算出を行うために、OM 線から 3~4 スライス上方の左右小脳と脳幹に、基底核レベルの前頭葉、側頭葉、後頭葉、基底核および視床に、またそれより 2~3 スライス上方のレベルの前頭葉、側頭葉および後頭葉に、さらにそれより 2~3 スライス上方のレベルの前頭葉、頭頂葉および半卵円中心に、それぞれ不整形 ROI (計 32 か所) を設定して放射能を計測した。

III. 結 果

超早期マイクロスフェア法 (持続動脈採血) と早期マイクロスフェア法 (1 点動脈採血) によって求めた rCBF と、2 コンパートメントモデル解析によって算出した値との相関を Fig. 1 に示す。超早期マイクロスフェア法は非常に高い相関を示し ($r=0.982$)、偏りはほとんどみられなかった。早期マイクロスフェア法はややばらつきが大きくなったが、高い相関を示した ($r=0.930$)。

IV. 考 察

IMP SPECT による rCBF 定量法の一つである

マイクロスフェアモデルに基づいた方法は、これまでに広く臨床で用いられており、その信頼性に関する種々の報告がある^{8,10,11)}。さらに本研究においてわれわれは、安静時のみならず Diamox 負荷時でも非常に精度が高い方法であることを示した。特に、1 点採血法による早期マイクロスフェア法は侵襲性が低く簡便で、より臨床に適する方法と考えられる。

IMP SPECT による rCBF 定量法の中で最も精度が高い方法は、ダイナミック SPECT 撮像と頻回動脈採血によって得られるデータを用いて 2 コンパートメントモデル解析を行う方法 (非線形最小二乗法やグラフプロット法など) であり、次いで持続動脈採血を行う超早期マイクロスフェア法と考えられてきた^{6,8,11,15)}。しかし、Diamox 負荷時には rCBF が経時的に変化することから^{16~19)}、数十分間のデータを用いる 2 コンパートメントモデル解析の信頼性にはやや疑問が残る。一方、超早期マイクロスフェア法では IMP 静注数分後の SPECT 画像のみを用いることから、rCBF の経時変化の影響が少なく、Diamox 負荷により変化したその時刻における rCBF をより反映

した測定値になるものと考えられる。特に、脳血管障害における循環予備能の評価や“steal”現象の観察には、Diamox 投与後早期における rCBF をとらえることが重要であるという指摘があり^{18,19)}、これらの場合、超早期マイクロスフェア法が有用な定量法になることが期待される。しかし逆に、Diamox 投与後の IMP 静注および SPECT 撮像時刻によって異なる rCBF が算出されることが予想され、時刻設定が問題となる。これらのことから、Diamox 負荷時においては 2 コンパートメントモデル解析と超早期マイクロスフェア法の精度の優劣について明確に結論するのは難しいと思われる。今回の結果では両法の相関は非常に高くなったことから (Fig. 1 (a)) 精度に大きな違いはなかったものと考えられるが、今後 Diamox 投与後の IMP 静注時刻などを変えての検討が必要である。

早期マイクロスフェア法は 2 コンパートメントモデル解析による方法と良好な相関を示し (Fig. 1 (b)), Diamox 負荷時においても妥当な方法であることが確認された。これまでの安静時における検討で指摘されてきた脳血流の過大評価や⁹⁻¹¹⁾、より高血流域での過小評価の傾向はほとんどみられなかったが、全体にややばらつきが大きくなった。早期マイクロスフェア法では IMP 静注 30 分後の SPECT 画像を用いることから、前述の Diamox 負荷による経時的な脳血流の変化がより大きく影響する可能性がある。また、Diamox 負荷時における 1 点採血法の精度については検討されておらず、これらの解明が課題であろう。今後例数を増やしての検討は必要であるが、1 点採血法による早期マイクロスフェア法は侵襲性が低く簡便でより臨床に適する方法と考えられる。

文 献

- 1) Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, Selin C, Ackermann RF, Lear JL, et al: Quantifying cerebral blood flow by N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine (IMP) tomography. *J Nucl Med* **23**: 196-203, 1982
- 2) Matsuda H, Seki H, Sumiya H, Tsuji S, Tonami N, Hisada K, et al: Quantitative cerebral blood flow

measurement using N-isopropyl-(iodine 123)p-Iodoamphetamine and single photon emission computed tomography with rotating gamma camera. *Am J Physiol Imag* **1**: 186-194, 1986

- 3) Odano I, Ohkubo M, Takahashi N, Higuchi T: A new method of regional cerebral blood flow measurement using one-point arterial sampling based on the microsphere model with N-isopropyl-p-[¹²³I]-iodoamphetamine SPECT. *Nucl Med Commun* **15**: 560-564, 1994
- 4) 小田野行男, 大久保真樹, 高橋直也, 野口栄吉, 大滝広雄, 羽田野政義, 他: 動脈一点採血による N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine と SPECT を用いた簡便な脳血流測定法——One-point sampling 法——. *核医学* **31**: 1219-1226, 1994
- 5) 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-[¹²³I]iodoamphetamine による脳血流 SPECT の簡便な定量化法. *核医学* **27**: 1311-1315, 1990
- 6) Yokoi T, Iida H, Itoh H, Kanno I: A new graphic plot analysis for cerebral blood flow and partition coefficient with iodine-123-iodoamphetamine and dynamic SPECT validation studies using oxygen-15-water and PET. *J Nucl Med* **34**: 498-505, 1993
- 7) 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
- 8) 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
- 9) Itoh H, Ishii K, Atsumi H, Kinoshita T, Kawashima R, Ono S, et al: Error analysis of table look-up method for cerebral blood flow measurement by ¹²³I-IMP brain SPECT: Comparison with conventional microsphere model method. *Ann Nucl Med* **9**: 75-80, 1995
- 10) 大久保真樹, 小田野行男, 高橋直也, 高橋 誠, 大滝広雄, 野口栄吉, 他: ¹²³I-IMP SPECT を用いた microsphere model に基づく局所脳血流量測定法 (簡便法) の精度の検討. *核医学* **32**: 1323-1331, 1995
- 11) Ohkubo M, Odano I, Takahashi M: A comparative study of simple methods to measure regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP SPECT. *J Nucl Med* **38**: 597-601, 1997
- 12) 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
- 13) Nishizawa S, Yonekura Y, Tanaka F, Fujita T, Tsuchimochi 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
 - 14) 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量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
 - 15) Yokoi T, Iida H, Kanno I: A comparative study of three fast algorithms to estimate cerebral blood flow and distribution volume using N-isopropyl-p- ^{123}I iodoamphetamine and two SPECT scans. Phys Med Biol **40**: 1499–1515, 1995
 - 16) 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
 - 17) Vorstrup S, Henriksen L, Paulson OB: Effect of acetazolamide on cerebral blood flow and cerebral metabolic rate for oxygen. J Clin Invest **74**: 1634–1639, 1984
 - 18) Hayashida K, Tanaka Y, Hirose Y, Kume N, Iwama T, Miyake Y, et al: Vasoreactive effect of acetazolamide as a function of time with sequential PET ^{15}O -water measurement. Nucl Med Commun **17**: 1047–1051, 1996
 - 19) Kuwabara Y, Ichiya Y, Sasaki M, Yoshida T, Masuda K: Time dependency of the acetazolamide effect on cerebral hemodynamics in patients with chronic occlusive cerebral arteries. Stroke **26**: 1825–1829, 1995

Summary

A Study on Accuracy of rCBF Measurements Loaded with Acetazolamide Based on the Microsphere Model Using Iodine-123-IMP SPECT

Masaki OHKUBO*, Ikuo ODANO**, Eikichi NOGUCHI**, Hiroh OHTAKI**, Mitsuroh SHIBAKI**, Yukio DOBASHI** and Takashi YOKOI***

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

**Department of Radiology, Niigata University School of Medicine

***Department of Research for Medical Systems, Shimadzu Corporation

We studied the accuracy of the method for measuring regional cerebral blood flow (rCBF) loaded with acetazolamide based on the microsphere model using iodine-123-IMP (IMP) SPECT. Two methods were examined, the super-early microsphere method with continuous withdrawal of arterial blood using the SPECT image obtained 5 min after tracer injection and the early microsphere method with one-point arterial sampling using the SPECT image obtained 30 min postinjection. On five subjects, after acetazolamide administration we measured rCBF by the analysis based on the two-compartment model using the data derived from dynamic SPECT scans and the sequen-

tial arterial blood sampling after IMP injection. Values of rCBF obtained by both super-early microsphere method and early microsphere method were significantly correlated with those obtained by the two-compartment model analysis ($r=0.982, 0.930$, respectively). We conclude that it is possible to use the method based on the microsphere model in measuring rCBF loaded with acetazolamide. The early microsphere method with one-point sampling should be used clinically because of its simplicity and less-invasiveness.

Key words: ^{123}I -IMP, SPECT, rCBF, Acetazolamide, Microsphere model.