

《原 著》

^{99m}Tc -ECD Patlak plot 法を用いた 脳血流 acetazolamide 負荷定量測定値の臨床的意義について ——脳血流量と生活習慣病との関連について——

根本 広文* 中居 康展** 畠山 六郎*** 鹿野 直人***
サブリーナ ジェスミン**** 山口 直人****

要旨 【背景】近年、糖尿病などの各種生活習慣病や慢性腎臓病などの基礎疾患と、大血管障害や細小血管障害との関わりが多く報告されている。**【目的】**脳血流値と糖尿病や慢性腎臓病との関連を検証し、脳血流測定値の臨床的有用性を考察する。**【方法】**2004年4月から2008年3月までの期間、筑波大学附属病院核医学検査室において、安静時と脳血管拡張薬 acetazolamide を使用した負荷時 (post acetazolamide test, p-ACZ) の SPECT 検査 1 日法 (p-ACZ ECD Patlak resting and vascular reserve, p-ACZ ECD Patlak RVR) を施行された 431 症例を対象とした。対象者全員の脳血流値を測定し、糖尿病や腎臓病などの各種の定量的臨床指標との関係を統計的に解析した。**【結果】**対象例の大脳平均血流量 (mean cerebral blood flow, mCBF) ($\text{ml}/100 \text{ g}/\text{min}$) の値 (mean \pm SE) は、安静時 (resting mCBF) 48.6 ± 0.3 、負荷時 (p-ACZ mCBF) 62.7 ± 0.5 、両値の差 (増加量, increased mCBF) $14.2\pm 0.4 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ であり、血管反応性 (cerebrovascular reserve capacity, CVR) は $29.3\pm 0.8\%$ であった。resting mCBF, p-ACZ mCBF, increased mCBF は年齢と負の相関関係を示した。各種臨床指標と resting mCBF および p-ACZ mCBF との関係としては、推算糸球体ろ過量値 (eGFR)、血清アルブミン値 (ALB)、赤血球数 (RBC)、血中尿素窒素値 (BUN)、随時血糖値等に、また increased mCBF との間には ALB 値、随時血糖値に、さらに CVR との間には血小板値 (PLT) との関係において、各々統計的に有意な相関関係が得られた。**【結論】**脳血流値と eGFR 値、HbA_{1c} 値、随時血糖値の各指標との間には、統計解析の結果、ある程度の相関関係があり、脳微小循環動態と臨床指標との関連があることが示唆された。また、p-ACZ ECD Patlak RVR 検査は脳血管性疾患のリスク評価法として、有用であると考えられた。

(核医学 49: 329–340, 2012)

I. はじめに

Technetium-99m ethyl cysteinate dimer (^{99m}Tc -ECD) を用いた Patlak plot 法による脳血流量測定は、非侵襲的かつ比較的簡便・安全な方法として広く用いられている。Takeuchi¹⁾らが考案した安静時と acetazolamide 負荷時 (post acetazolamide test, p-ACZ) の SPECT 検査 1 日法 (p-ACZ ECD Patlak resting and vascular reserve, p-ACZ ECD Patlak RVR) は、動脈採血を行うことなく、非侵襲的に局所脳血流値 (regional cerebral blood

* 筑波大学附属病院放射線部

** 筑波大学附属病院脳神経外科

*** 茨城県立医療大学放射線技術科学科

**** 茨城県立医療大学医学センター

受付：23年12月7日

最終稿受付：24年5月9日

別刷請求先：茨城県つくば市天久保 2-1-1

☎ 305-8576)

筑波大学附属病院放射線部
核医学検査室

根本 広文

flow, rCBF) や血管反応性 (cerebrovascular reserve capacity, CVR) を求めることができる検査方法である。また、得られた定量画像は acetazolamide 負荷効果を客観的に判定可能であり、脳神経外科の手術適応や手術後の評価などに有用である。

しかし、 ^{99m}Tc -ECD Patlak plot 法は薬剤投与時や画像解析時など様々な測定過程において手技的なばらつきや誤差が生じていたため、疾患の重症度や病態を表す各種臨床指標と脳血流値との関係を報告した邦文論文は少ない。そこでわれわれはトレーサの特徴を踏まえて、測定者間のばらつきを減少させれば、定量測定値の信頼性が向上し、病態との関連性の解析も可能になると考え、新しい Patlak plot 法 (新法) を考案した。この新法は、畠山²⁾らが報告したように、Matsuda⁴⁾や辻⁵⁾らが提唱した Patlak plot 法 (従来法) を基に、大動脈弓と大脳半球の Region of Interest (ROI) の Time activity curve (TAC) や、Brain perfusion index (BPI) を算出するプロセス中において、ガンマ関数近似や最小二乗法による直線近似などを用いて、大脳平均血流量 (mean cerebral blood flow, mCBF) を算出する方法である。その結果、根本³⁾らの報告のごとく、mCBF 値は術者によるばらつきの少ない再現性の良好な結果が得られた。この新法を用いて、当院で行われた p-ACZ ECD Patlak RVR 検査データから各々の脳血流値 (resting mCBF, p-ACZ mCBF, increased mCBF, CVR) を算出した。それをもとに糖尿病、慢性腎臓病などの各種の臨床指標 (血液、尿検査値) と脳血流測定値との関連を統計解析した。

II. 対象と方法

1. 対象

2004 年 4 月から 2008 年 3 月までに、筑波大学附属病院脳神経外科に通院または入院中の患者で、一過性脳虚血発作や軽度な脳梗塞の既往などから、同放射線部核医学検査室において p-ACZ Patlak RVR 検査を施行した計 445 例を対象とした。このうち、トレーサや薬剤が血管外へ漏出したもの、体動により定量できなかったもの、点滴

ラインの接続不良により定量性に乏しいものを除いた 431 例の画像および臨床データを今回の研究の対象とした。この研究を目的とした、新たな核医学検査や採血・採尿などは一切行っていない。

2. 方法

p-ACZ ECD Patlak RVR 検査で得られた resting mCBF, p-ACZ mCBF, increased mCBF (ml/100 g/min), CVR (%) と身長 (m), 体重 (kg), 体格指数 (body mass index, BMI), 疾患名, 血液データ [血算, 血液凝固検査 (赤血球数 (RBC) $\times 10^4/\text{mm}^3$, 平均赤血球容積値 (MCV) fL, 血色素量 (Hb) g/dL, ヘマトクリット値 (Ht) %, 血小板数 (PLT) $\times 10^4/\text{mm}^3$, トロンボプラスチン時間 (APTT) 秒, トロンビン時間 (TT) 秒) など, 生化学検査 (血清総蛋白値 (TP) g/dL, 血清アルブミン値 (ALB) g/dL, 血清クレアチニン値 (CRE) mg/dL, 血中尿素窒素値 (BUN) mg/dL, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値 (AST) IU/L, アラニンアミノトランスフェラーゼ値 (ALT) IU/L, γ -グルタミルトランスペプチターゼ値 (γ -GTP) IU/L, 乳酸脱水酵素値 (LD) IU/L, アルカリホスファターゼ値 (ALP) IU/L, コリンエステラーゼ値 (CHE) IU/L, 総コレステロール値 (CHO) mg/dL, 中性脂肪値 (TG) mg/dL, カルシウム値 (Ca) mEq/L, ナトリウム値 (Na) mEq/L) など, その他, 随時血糖値 mg/dL, 空腹時血糖値 mg/dL, 糖化ヘモグロビン値 (HbA_{1c}) %, C 反応性蛋白値 (CRP) mg/dL], 尿データ [尿蛋白 (+, -), 尿糖 (+, -) など], および病歴, 投薬歴の各種臨床指標との関

Table 1 Age stratified study subjects

age-group	men	women	total	%
0~9 years	1	4	5	1.16
10~19 years	17	3	20	4.64
20~29 years	10	10	20	4.64
30~39 years	16	15	31	7.19
40~49 years	14	18	32	7.42
50~59 years	49	25	74	17.17
60~69 years	90	38	128	29.70
70~79 years	75	37	112	25.99
80~89 years	6	3	9	2.09
	n=278	n=153	n=431	100.00

Table 2 Correlation between cerebral blood flow and ageing

		m/100 g/min	r	p-value
n=431	resting mCBF	48.6±0.3	-0.484	p<0.001
	p-ACZ mCBF	62.7±0.5	-0.358	p<0.001
	increased mCBF	14.2±0.4	-0.112	p=0.020
	CVR%	29.3±0.8	-0.017	p=0.732

mCBF m/100 g/min (mean±SE)

わりを統計解析した。特に糖尿病や慢性腎臓病に代表される生活習慣病との関連を調査した。糖尿病の指標としてHbA_{1c}値や血糖値、慢性腎臓病の指標として推算糸球体ろ過量値 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) や尿蛋白 (+, -) との関連を、各々統計学的に解析した。統計解析には SAS 社の JMP version 7 および IBM 社の SPSS Statistics 19 を使用した。

III. 結 果

1. 対象例における年齢および性別との関係

p-ACZ ECD Patlak RVR 検査の全 431 症例の二変量統計解析を行い、resting mCBF, p-ACZ mCBF, increased mCBF (m/100 g/min), CVR (%) の平均値 (mean±SE) を求め、さらに性別および年齢階層別における各変数との有意差の検定を行った。年齢階層別の男性・女性の症例数および割合を Table 1 に示す。

全 431 症例には 6 歳から 87 歳が含まれ平均年齢は 57.4±0.9 歳 (mean±SE) であった。男性は 278 症例で全体の 64.5% を占め、平均年齢は 58.4±1.1 歳であった。女性は 153 症例で全体の 35.5% で平均年齢は 55.4±1.4 歳であった。年齢に対する男女比に有意な差は認められなかった (p=0.097)。

2. 脳血流値と年齢との関係

脳平均血流値 m/100 g/min (mean±SE) と年齢との関係を Table 2 に示す。resting mCBF は 48.6±0.3 m/100 g/min で、年齢との間に r=-0.484, p<0.001 と負の相関関係を示した。p-ACZ mCBF は 62.7±0.5 m/100 g/min で、年齢との間に r=-0.358, p<0.001 で resting mCBF と同じように負の相関関係を示した。increased mCBF は 14.2±

Table 3 Gender and cerebral blood flow

n=431	men n=278	women n=153	p-value
resting mCBF	47.5±0.4	50.4±0.5	p<0.001
p-ACZ mCBF	61.4±0.7	65.1±0.9	p<0.001
increased mCBF	13.9±0.5	14.6±0.7	p=0.399
CVR%	29.4±0.9	29.1±1.3	p=0.856

mCBF m/100 g/min (mean±SE)

Table 4 Measurement of cerebral blood flow in a middle-aged and elderly (50-79 years)

n=314	men n=214	women n=100	p-value
resting mCBF	46.2±0.3	49.5±0.5	p<0.001
p-ACZ mCBF	59.4±0.6	64.5±0.9	p<0.001
increased mCBF	13.2±0.5	14.9±0.7	p=0.045
CVR%	28.6±1.0	30.2±1.5	p=0.385

mCBF m/100 g/min (mean±SE)

0.4 m/100 g/min で、年齢との間に r=-0.112, p=0.020 でばらつきは大きいものの負の相関関係を示した。CVR は 29.3±0.8% で、年齢との間に r=-0.017, p=0.732 と相関関係は認められなかった。

3. 脳血流値と性別との関係

Table 3 に示すように、性別と脳平均血流値の関係では resting mCBF が男性 47.5±0.4, 女性 50.4±0.5 m/100 g/min (p<0.001), p-ACZ mCBF が男性 61.4±0.7, 女性 65.1±0.9 m/100 g/min (p<0.001) であり、resting mCBF および p-ACZ mCBF は男性より女性の方が有意に高値を示した。increased mCBF は男性 13.9±0.5, 女性 14.6±0.7 m/100 g/min (p=0.399), CVR は男性 29.4±0.9, 女性 29.1±1.3% (p=0.856) であり、性別との関係では、増加量および CVR には統計学的有

Table 5 Cerebral blood flow and clinical biochemical parameters

	resting mCBF		p-ACZ mCBF		increased mCBF		CVR%	
	correlation coefficient		correlation coefficient		correlation coefficient		correlation coefficient	
	p-value	years	p-value	years	p-value	years	p-value	years
eGFR	<0.001**	0.245	<0.001**	0.849	0.666	0.292	0.487	0.248
MCV	<0.001**	0.009*	<0.001**	0.458	0.783	0.232	0.180	0.107
ALB	<0.001**	0.054	<0.001**	0.009*	0.039*	0.108	0.164	0.167
TT	<0.001**	0.509	0.003*	0.605	0.552	0.811	0.867	0.727
RBC	<0.001**	0.417	0.002*	0.200	0.149	0.379	0.366	0.390
MCH	0.003*	0.418	0.063	0.848	0.958	0.620	0.589	0.520
LD	0.003*	0.107	0.002*	0.042*	0.081	0.157	0.209	0.220
BUN	0.004*	0.431	0.004*	0.712	0.131	0.301	0.311	0.331
ALP	0.005*	0.963	0.185	0.361	0.563	0.176	0.378	0.289
PCT	0.006*	0.336	0.419	0.508	0.233	0.091	0.083	0.065
Na	0.007*	0.032*	0.002*	0.009*	0.058	0.086	0.156	0.163
blood suger levels	0.011*	0.534	<0.001**	0.045*	0.019*	0.049*	0.053	0.051
PLT	0.015*	0.587	0.738	0.221	0.112	0.034*	0.046*	0.034*
γ -GTP	0.016*	0.028*	0.156	0.257	0.995	0.915	0.608	0.596
TP	0.017*	0.217	0.010*	0.082	0.143	0.237	0.265	0.279
CHE	0.041*	0.241	0.025*	0.108	0.205	0.295	0.444	0.461
BMI	0.271	0.002*	0.371	0.023*	0.775	0.503	0.916	0.959
LAP	0.362	0.015*	0.772	0.539	0.259	0.377	0.222	0.229
Ca	0.183	0.947	0.024*	0.155	0.042*	0.075	0.085	0.086
CRP	0.092	0.234	0.029*	0.067	0.090	0.119	0.116	0.120
APTT	0.405	0.149	0.118	0.043*	0.153	0.124	0.246	0.240

** <0.001 * <0.05

eGFR (estimated glomerular filtration rate), MCV (Mean Corpuscular Volume), ALB (serum albumin), TT (thrombin time), RBC (red blood cell count), MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin), LD (lactate dehydrogenase), BUN (blood urea nitrogen), ALP (alkaline phosphatase), PCT (plateletcrit), Na (sodium), PLT (platelet count), γ -GTP (γ -glutamyl transpeptidase), TP (serum total protein), CHE (cholinesterase), BMI (body mass index), LAP (leucine aminopeptidase), Ca (calcium), CRP (C-reactive protein), APTT (activated partial thromboplastin time)

意差を認めなかった。

また、対象例の 72.9% を占める 50 歳から 79 歳の 314 症例について、性別と脳平均血流量の関係を表 4 に示す。resting mCBF, p-ACZ mCBF, increased mCBF にそれぞれ性別との関係における統計的有意な差が得られ、この症例群においては、脳平均血流量は男性より女性の方が多いことがわかった。

4. 脳血流量値と血液データとの関係

Table 2 のように、resting mCBF, p-ACZ mCBF, increased mCBF の各指標は年齢と負の相関関係があり、より年齢の若い人の方が脳平均血流量は多いことが示された。よって、脳血流量値と血液データとの関係で、制御変数を指定しないものと、年

齢を制御変数としたものとで統計解析した (Table 5)。

resting mCBF との関係では、eGFR 値, MCV 値, ALB 値, TT 値, RBC 値の各指標は、それぞれ強い相関関係 ($p < 0.001$) を認めた。MCH 値, LD 値, BUN 値, ALP 値, PCT 値, Na 値, 随時血糖値, PLT 値, γ -GTP 値, TP 値, CHE 値の各指標とは有意な相関関係を認めた。しかし、年齢を制御変数とした偏相関係数では BMI 値, MCV 値, LAP 値, γ -GTP 値, Na 値の各指標と有意な相関関係が得られた。

p-ACZ mCBF との関係では、eGFR 値, ALB 値, 随時血糖値, MCV 値は強い相関関係 ($p < 0.001$) を示し、RBC 値, LD 値, Na 値, TT 値, BUN 値,

Table 6 Cerebral blood flow and status of diabetic control represented by HbA_{1c}

HbA _{1c} (%)			p-value
	n=117		
	<7.0%	≥7.0%	
	n=97	n=20	
resting mCBF	47.9±0.6	47.4±1.3	p=0.723
p-ACZ mCBF	61.8±1.0	58.0±2.4	p=0.104
increased mCBF	14.0±0.8	10.4±1.9	p=0.081
CVR%	29.5±1.7	22.3±3.8	p=0.083

mCBF ml/100 g/min (mean±SE)

TP 値, Ca 値, CHE 値, CRP 値の各指標とは有意な相関関係を認めた. 年齢を制御変数とした偏相関係数では ALB 値, Na 値, BMI 値, LD 値, APTT 値, 随時血糖値の各指標と有意な相関関係を認めた.

increased mCBF との関係では, 随時血糖値, ALB 値, Ca 値との各指標でそれぞれ有意な相関関係を認めた. 年齢を制御変数とした偏相関係数では, PLT 値と随時血糖値に有意な相関関係を認めた.

CVR との関係では, 制御変数を指定しないものと, 年齢を制御変数としたものの両者ともに PLT 値との間に統計的に有意な相関関係を認めた.

これらの脳血流値と血液データとの統計解析において有意な相関関係を認めたもののうち, 負の相関関係を示したものは MCV 値, MCH 値, LD 値, γ -GTP 値, BUN 値, LAP 値, APTT 値, 随時血糖値, PLT 値, CRP 値であった.

年齢を制御変数とした統計解析で, resting mCBF および p-ACZ mCBF と身長とにそれぞれ $p < 0.001$, $p = 0.016$ と統計学的に有意な相関関係を認めた. また, CVR と HbA_{1c} 値, CVR と随時血糖値は, 統計学的に有意確率値 ($p < 0.05$) を得られなかったが, 高血糖症例は脳血流値の低下を示す傾向が見られた.

また, 統計学的に有意な差を認められなかった各種臨床指標でも, Ht 値, TP 値, CHO 値, TG 値, HDL-C 値, LDL-C 値などの各指標において, 異常値群に比較して正常値群の方が脳血流値は高

Table 7 Cerebral blood flow and status of diabetic control represented by blood sugar levels

blood sugar levels (mg/dl)			p-value
	n=239		
	unimpaired	impaired	
	n=206	n=33	
resting mCBF	48.0±0.5	47.8±1.6	p=0.909
p-ACZ mCBF	61.2±0.7	57.7±2.3	p=0.195
increased mCBF	13.3±0.5	10.2±1.0	p=0.080
CVR%	28.0±1.0	21.3±3.4	p=0.059

mCBF ml/100 g/min (mean±SE)

unimpaired: random blood sugar level <200 mg/dl
fasting blood sugar level <160 mg/dl

impaired: random blood sugar level ≥200 mg/dl
fasting blood sugar level ≥160 mg/dl

値を示す傾向が見られた.

5. 脳血流値と糖尿病および慢性腎臓病との関係

糖尿病では, コントロールの各指標に基づき, 閾値を設定しコントロール良, 不良の2群に分けた. すなわち HbA_{1c} 値では HbA_{1c} 7.0% 未満群と 7.0% 以上群, 随時血糖値では 200 mg/dl 未満群と 200 mg/dl 以上群, 空腹時血糖値では 160 mg/dl 未満群と 160 mg/dl 以上群とした. 次に慢性腎臓病では, 腎機能の指標としては eGFR 値を用いて, 腎機能良好または軽度不良 (50 ml/min/1.73 m² 以上), 腎機能中等度不良 (30~49 ml/min/1.73 m²) および腎機能高度不良 (腎不全: 30 ml/min/1.73 m² 未満) の3群に分けた.

これらの臨床指標とその閾値は「糖尿病治療ガイド 2004-2005」⁶⁾ および「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009」⁷⁾ に従った.

脳血流値と HbA_{1c} 値との関係を Table 6 に示す. 脳血流値は HbA_{1c} 7.0% 未満群では, resting mCBF 47.9±0.6, p-ACZ mCBF 61.8±1.0, increased mCBF 14.0±0.8 ml/100 g/min, CVR 29.5±1.7% であった. HbA_{1c} 7.0% 以上群では resting mCBF 47.4±1.3, p-ACZ mCBF 58.0±2.3, increased mCBF 10.4±1.9 ml/100 g/min, CVR 22.3±3.8% であった. HbA_{1c} 値の良好群と不良群を比較した p 値は resting mCBF $p = 0.723$, p-ACZ mCBF $p = 0.104$, increased mCBF $p = 0.081$, CVR

Table 8 Cerebral blood flow and status of kidney function represented by eGFR

n=117	Estimated Glomerular Filtration Rate (ml/min/1.73 m ²)			p-value		
	≥50 (A) n=235	30~49 (B) n=33	<30 (C) n=15	A-B	B-C	A-C
resting mCBF	48.2±0.4	48.2±1.1	43.7±1.7	p=0.999	p<0.001	p=0.012
p-ACZ mCBF	61.4±0.7	61.0±1.8	55.5±2.7	p=0.830	p=0.057	p=0.039
increased mCBF	13.2±0.5	12.8±1.3	11.8±2.0	p=0.769	p=0.688	p=0.854
CVR%	27.7±1.0	26.3±2.7	27.2±4.0	p=0.638	p=0.854	p=0.911

mCBF ml/100 g/min (mean±SE)

Table 9 Cerebral blood flow and representative clinical biomarkers

	resting mCBF		p-ACZ mCBF		increased mCBF		CVR%	
	p-value	β-value	p-value	β-value	p-value	β-value	p-value	β-value
RBC	0.849	-0.097	0.609	0.279	0.413	0.463	0.367	0.507
Ht	0.946	-0.030	0.537	-0.295	0.439	-0.383	0.426	-0.391
MCV	0.432	-0.203	0.919	-0.028	0.650	0.129	0.538	0.173
PLT	0.816	0.038	0.710	-0.064	0.486	-0.124	0.474	-0.127
TT	0.223	0.234	0.741	0.067	0.572	-0.119	0.385	-0.182
TP	0.578	0.102	0.815	0.046	0.905	-0.024	0.820	-0.045
Na	0.323	0.161	0.609	0.088	0.960	-0.009	0.805	-0.044
eGFR	0.303	0.181	0.488	0.129	0.902	0.024	0.954	-0.011
CHO	0.853	-0.030	0.959	0.009	0.844	0.035	0.832	0.037
TG	0.899	0.020	0.661	0.074	0.629	0.084	0.672	0.073
CRP	0.801	-0.041	0.676	-0.073	0.641	-0.084	0.604	-0.093
HbA _{1C}	0.290	0.219	0.950	0.014	0.561	-0.132	0.395	-0.193
blood sugar levels	0.605	-0.100	0.505	-0.138	0.558	-0.125	0.627	-0.103

RBC (red blood cell count), Ht (hematocrit), MCV (Mean Corpuscular Volume), PLT (platelet count), TT (thrombin time), TP (serum total protein), Na (sodium), eGFR (estimated glomerular filtration rate), CHO (total cholesterol), TG (triglyceride), CRP (C-reactive protein), HbA_{1C} (hemoglobin A_{1C})

	p-value	eGFR	HbA _{1C}	blood sugar
resting mCBF	0.001	0.524	0.299	
p-ACZ mCBF	0.053	0.591	0.302	
increased mCBF	0.913	0.325	0.491	
CVR	0.481	0.229	0.630	

p=0.083であった。HbA_{1C} 7.0%未満群とHbA_{1C} 7.0%以上群の脳血流値の差は、統計学的有意差を認められなかったが、HbA_{1C} 7.0%未満群に比べHbA_{1C} 7.0%以上群の方がp-ACZ mCBF, increased mCBF, CVRで低値を示した。

脳血流値と血糖値との関係をTable 7に示す。血糖値良好群は随時血糖 200 mg/dl 未満および空腹時血糖 160 mg/dl 未満を示し、血糖値不良群は随時血糖 200 mg/dl 以上または空腹時血糖 160

mg/dl 以上を示す。

血糖値良好群では resting mCBF 48.0±0.5, p-ACZ mCBF 61.2±0.7, increased mCBF 13.3±0.5 ml/100 g/min, CVR 28.0±1.0%であった。血糖値不良群では、resting mCBF 47.8±1.6, p-ACZ mCBF 58.0±2.4, increased mCBF 10.2±1.0 ml/100 g/min, CVR 21.3±3.4%であった。

血糖値良好群と血糖値不良群を比較したp値は resting mCBF p=0.909, p-ACZ mCBF p=0.195, increased mCBF p=0.080, CVR p=0.059であった。こちらも血糖値良好群と血糖値不良群の脳血流値の差には、統計学的有意差を認めなかったが、血糖値良好群に比べ血糖値不良群の方がp-ACZ mCBF, increased mCBF, CVRで低値を示した。

脳血流値と eGFR 値との関係を Table 8 に示す。腎機能良好または軽度不良 (eGFR 50 ml/min/1.73 m² 以上) 群では resting mCBF 48.2±0.4, p-ACZ mCBF 61.4±0.7, increased mCBF 13.2±0.5 ml/100 g/min, CVR 27.7±1.0% であった。腎機能中等度不良 (eGFR 30~49 ml/min/1.73 m²) 群では resting mCBF 48.2±1.1, p-ACZ mCBF 61.0±1.8, increased mCBF 12.8±1.3 ml/100 g/min, CVR 26.3±2.7% であった。腎機能高度不良 (腎不全: eGFR 30 ml/min/1.73 m² 未満) 群では resting mCBF 43.7±1.7, p-ACZ mCBF 55.5±2.7, increased mCBF 11.8±2.0 ml/100 g/min, CVR 27.2±4.0% であった。

腎機能良好または軽度不良群と高度不良群を比較した p 値は resting mCBF p=0.012, p-ACZ mCBF p=0.039, increased mCBF p=0.854, CVR p=0.911 であった。腎機能中等度不良群と高度不良群を比較した p 値は resting mCBF p<0.001, p-ACZ mCBF p=0.057, increased mCBF p=0.688, CVR p=0.854 であった。

resting mCBF および p-ACZ mCBF と尿蛋白との関係では、尿蛋白 (-) > 尿蛋白 (±) > 尿蛋白 (+) の傾向があり、尿蛋白陰性群の方が陽性群に比較して脳血流値は良好 (高値) であった。

6. 重回帰分析

脳血流値と密接に関係する臨床指標因子を解明するために、全 431 症例中、臨床指標がそろっている 284 症例に対して、多変量解析の重回帰分析を行った。その結果、脳血流値と血液データとに相関関係は認められなかった。その中で標準化係数 β の絶対値が大きく、ある程度の関連性が示されたのは、resting mCBF では TT 値, HbA_{1c} 値, MCV 値, eGFR 値, Na 値であった。p-ACZ mCBF では Ht 値, RBC 値, 随時血糖値, eGFR 値であった。increased mCBF と CVR では RBC 値, Ht 値, HbA_{1c} 値, TT 値, MCV 値, PLT 値, 随時血糖値であった。また、慢性腎臓病の指標として使用した eGFR 値, 糖尿病の指標として使用した HbA_{1c} 値と随時血糖値の計 3 指標で重回帰

分析を行うと、eGFR 値と resting mCBF との間に p<0.001 の相関関係が得られた (Table 9)。

IV. 考 察

放射性トレーサを用いた局所脳血流量測定は 1960 年代⁸⁾ から始まり、ガンマカメラを用いた 3 次元計測は、1979 年に Kanno⁹⁾ らが拡散非捕捉型トレーサ ¹³³Xe を用いて報告している。その後、1980 年に開発された拡散捕捉型トレーサ *N*-isopropyl-*p*-[¹²³I]iodoamphetamine (¹²³I-IMP) を用いた持続動脈採血法^{10~12)} や Table look up (TLU) 法¹³⁾ など様々な定量法が試行され確立してきている。

また、^{99m}Tc-Hexamethylpropylene amine oxime (^{99m}Tc-HM-PAO) や ^{99m}Tc-ECD を使用し、Gjedde¹⁴⁾ や Patlak^{15,16)} らが報告した血液と脳組織間のトレーサ交換モデルに基づき、Matsuda⁴⁾ や辻⁵⁾ らが提唱した Patlak plot 法や宮崎¹⁷⁾ らの Brain uptake ratio (BUR) 法を用いた非採血、非侵襲的な局所脳血流定量法も数多く報告されている。

Acetazolamide (ACZ) は、脳の末梢血管内で赤血球中の炭酸脱水酵素の働きを阻害する。そのため脳組織内の二酸化炭素が蓄積し、結果として脳血管を拡張させる。この時、呼吸数、血圧、動脈血 pH、脳組織内酸素利用率などに影響を与えないとされている¹⁸⁾。ACZ を用いた脳血流負荷検査の定量を行う上で、^{99m}Tc-ECD は最初の循環で脳への摂取率は ¹²³I-IMP よりも低く 75~80% 程度であり、^{99m}Tc-ECD Patlak plot 法を用いた rCBF の算出では、脳の RI カウントと血流量が一致せず Lassen の補正¹⁹⁾ が必要であるが、MRI を用いた perfusion weighted image で測定された値との間には直線関係があり、それらは PET で測定された絶対的な CBF とも直線関係があるとされている²⁸⁾。また、トレーサ投与時および画像解析時など様々な手技において、術者による誤差を生じてしまうことがあるが^{20,21)}、 γ 線エネルギーが 141 keV と画質に最適で、半減期も 6 時間と短く、被検者の体格に合わせた投与が可能である。^{99m}Tc-ECD は ^{99m}Tc-HM-PAO に比べ時間が経っても標

識率が変わらない、血液中の放射能も早く洗いだされ良好な画像が得られ、脳からの逆拡散も少ないとされている。そのほか、 ^{99m}Tc -ECD は亜急性期の脳血管障害や脳腫瘍で ^{99m}Tc -HM-PAO が正常分布あるいは集積増加を示す領域で集積低下を示すことがあり、ぜいたく灌流を示す症例では脳血流画像よりも PET による酸素消費量画像に類似していたなどの報告もある^{22~27)}。

脳循環動態と生活習慣病や慢性腎臓病との関連については、糖尿病などの生活習慣病と慢性腎臓病はお互いが危険因子であり、糖尿病の循環動態での合併症は、動脈硬化による大血管障害として心血管や脳血管障害があり、微小循環障害として腎症、網膜症、神経障害を起こす細小血管障害がある。また、動脈硬化の危険因子として糖尿病、高脂血症、喫煙、高血圧症、肥満、ストレスが上げられる。さらに、蛋白尿やアルブミン尿を呈する患者で冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢血管病、心不全などの頻度が高いことはこれまで多く報告されている^{31~34)}。

今回われわれは、p-ACZ ECD Patlak RVR 検査で求められた脳血流値 resting mCBF、p-ACZ mCBF、increased mCBF (ml/100 g/min) および CVR (%) と、各種臨床指標との関わりを二変量解析した。さらに、脳血流値と密接に関連する臨床指標因子を解明するために、多変量解析の重回帰分析を行った。その結果、脳血流値 (resting mCBF、p-ACZ mCBF、increased mCBF) と年齢との間には負の相関が見られた。先行研究においても加齢とともに脳血流値は低下し、同年代の男性と女性では女性の方が脳血流値は高値を示し²⁹⁾、脳血流値と Ht 値とは負の相関関係がある³⁰⁾と報告されている。本研究でも脳血流値と年齢の関係は負の相関が認められ、同年代の男性と女性では女性の方が脳血流値は高値を示したが、Ht 値とは明らかな負の相関を示さなかった。その理由として Ht 値が基準値以外の値を示す患者が少なかったこと、基準値内でも脳血流値にばらつきが多かったことなどが原因であると考えられた。しかし、resting mCBF や p-ACZ mCBF と MCV とには強い

負の相関関係 ($p < 0.001$) を示したため、これまでの報告と同様な結果であると考えられた。

次に、脳血流値と血液データとの関連については、resting mCBF および p-ACZ mCBF との間には eGFR 値、MCV 値、ALB 値、RBC 値、BUN 値、随時血糖値等で統計的に有意な相関関係が得られた。increased mCBF との間には ALB 値、随時血糖値等に、CVR との間には PLT 値において、それぞれ統計的に有意な相関関係が得られた。HbA_{1c} 7% 以上群や血糖値不良群の脳血流値は、HbA_{1c} 7% 未満群や血糖値良好群との比較において p-ACZ mCBF や CVR で低値を示した。eGFR 30 ml/min/1.73 m² 未満の腎機能高度不良群の脳血流値は、良好または軽度不良群や中等度不良群との比較において、resting mCBF と p-ACZ mCBF で有意に低値を示した。また increased mCBF は、腎機能良好または軽度不良群 > 中等度不良群 > 高度不良群の関係があり、腎機能が良好であるほど、脳血流値は高値を示す傾向があった。

近年、核医学心筋血流検査において心筋血流の低下が認められた糖尿病や慢性腎臓病患者は、その後の生命予後が不良であることが Hatta³⁵⁾ らにより報告された。これによると糖尿病よりも慢性腎臓病の方が、心筋血流に対する影響は大きく、eGFR 値が低下するほど、すなわち腎機能が不良であるほど心事故の発生率が高くなるとしている。脳血流検査においては、川畑^{36~39)} らが ^{123}I -IMP-ARG 法を用いて、健常者と無症候性および症候性脳梗塞患者の安静時 rCBF と臨床指標との検討を行っている。それによると rCBF は、健常者と無症候性脳梗塞患者とには有意な差を認めず、無症候性脳梗塞患者と症候性脳梗塞患者とでは症候性脳梗塞患者が有意に低下を示したと報告した。また、健常者や無症候性脳梗塞患者と比較して症候性脳梗塞患者は、糖尿病歴が有意に高い、未治療高血圧歴の頻度が高い、HDL-C 値が有意に低値を示す、エタノール摂取量が多い、喫煙習慣を有する頻度が高い、と報告している。Kaplar⁴⁰⁾ らの ^{99m}Tc -HM-PAO を用いた報告によると、2 型糖尿病患者では、年齢を問わず、安静時

および ACZ 負荷後のいずれにおいても、後頭葉などのほかの部位との比較において、特に前頭葉の脳血流の低下が有意であったとしている。今回、われわれは大脳半球の脳平均血流値を基に臨床指標との関連を調査し、HbA_{1c} 7% 以上群や血糖値不良群の脳血流値は、HbA_{1c} 7% 未満群や血糖値良好群との比較において p-ACZ mCBF や CVR で低値を示す結果を得た。これらは川畑や Kaplar らが報告した内容と同様の結果と考えられる。今後は糖尿病のタイプや、局所脳血流量での比較検討も行いたいと考えている。

慢性腎臓病は脳卒中の独立した危険因子であるとのコホート研究結果が、近年相次いで報告されている⁴¹⁾。貧血を合併する高度腎機能低下症例⁴²⁾や、虚血性心疾患を合併する慢性腎臓病患者⁴³⁾では、脳梗塞や一過性脳虚血発作のリスクが高い。また、クレアチニンクリアランス (CCr) が 70 ml/min より高い値を基準としたハザード比は、CCr が 40~70 ml/min では 1.9 倍、CCr が 40 ml/min 未満では 3.1 倍であり、高度な腎機能低下症例ほど、そのリスクが高い⁴⁴⁾とされている。われわれの結果においても、eGFR 30 ml/min/1.73 m² 未満の腎機能高度不良群の resting mCBF は、軽度不良群や中等度不良群のそれと比較して、有意に低値を示した。貧血や虚血性心疾患等の複数の因子と慢性腎臓病との関係、さらに脳血流低下との病態的關係は不明であるが、高度な腎機能低下症例ほど、これらの腎外リスク因子も集積する傾向がみられ^{41,44)}、脳血流低下や脳梗塞発症などの病的機序に相乗的に関与している可能性が推測される。

重回帰分析では統計学的に有意とされる因子は認められなかった。しかし、eGFR 値、HbA_{1c} 値、随時血糖値の計 3 指標で重回帰分析すると、resting mCBF と eGFR 値とに相関関係が得られた。

また、糖尿病や慢性腎臓病の症例では、resting mCBF は測定対象者全体の平均値と比較して統計学的有意差を示さなかったが、p-ACZ mCBF は低値を示す傾向があった。よって糖尿病や慢性腎臓病などの臨床指標と脳血流値とは関連があるこ

とが示唆された。

本研究で統計学上有意な相関関係が得られたものもあるが、脳血流値のばらつきが多く r 値はそれぞれ低い値を示した。今回の研究の限界として、核医学検査と血液検査とが同一日に施行された症例が少ないこと、各々臨床指標における大脳半球の脳平均血流値や平均 CVR 値とで比較していること、健常者の測定を施行しておらず、正常値の設定ができなかったこと、すでに何かしらの投薬治療が行われている対象者が多いこと、複数の疾患を患っている対象者が多いことなどが考えられる。

今回の被検者はいずれも筑波大学附属病院脳神経外科受診中の患者であり、何かしらの脳血管障害を有する被検者であって、非患者の正常人は含まれず、対照群としうる厳密な正常人群のデータがない。しかし、脳神経外科領域の疾患では、特に今回対象者の多い 50 歳以上の中高年者においては、詳細な神経学的、生理学および画像診断学的精査によって、初めて発見される無症候性疾患、すなわち潜在的な患者も多く、正常と異常の明確な区別が困難な臨床領域でもある。そのため、身体所見、脳神経学的検査、脳血流値測定結果などにより、正常人群のノーマルデータをボランティアで構築することは、被ばくなどの問題もあり倫理的観点からも容易なことではない。ゆえに、糖尿病では HbA_{1c} 値や血糖値、慢性腎臓病では eGFR 値を用い、それぞれの良好群と不良群とで比較した。

以上のように、統計解析結果で eGFR 値、HbA_{1c} 値、随時血糖値の各指標には脳血流値との間にある程度の相関関係があり、脳微小循環動態と臨床指標とに関連があることが示唆された。よって p-ACZ ECD Patlak RVR 検査で求められる脳血流値は、急性・亜急性期の脳血管障害や脳腫瘍の患者以外で、少なくとも同一測定施設であれば、被検者間での比較は可能であると考えられた。糖尿病や慢性腎臓病のような生活習慣病に代表される因子を持つ患者にとって、ACZ 負荷を併用した p-ACZ ECD Patlak RVR 検査は、安静時

だけでは発見困難な脳血流値の変化をとらえることができる検査法であるとわれわれは考える。今回抽出されたこれらの各種の臨床指標が脳血管障害の発症リスクとして有用である可能性については、今後の研究課題である。

V. 結 語

新法を用いた画像解析法は、トレーサ投与時などの手技を一定にすることにより、測定過程における術者間の差（ばらつき）を減少させることが期待できる。測定の再現性をよくすれば、得られる脳血流量値の客観性・信頼性が向上することにより、被検者間の比較が可能であると考えられた。

定量性の向上した p-ACZ ECD Patlak RVR 検査により、安静時のみでは検出できない脳血流値の病的変化を評価できる可能性が示唆された。糖尿病や慢性腎臓病を含む生活習慣病患者において、無症候の時期における早期の脳血流異常を検出できる可能性が示唆された。さらに、各種の臨床指標との総合的判断から、脳血管障害発症の予測法の開発研究へも応用できると考えられた。

今後の課題として、p-ACZ ECD Patlak RVR 検査当日の採血や採尿の実施、正常ボランティア対象の測定や、各種臨床指標に異常を認める症例を対象とする測定への拡大も検討したい。

謝辞

本研究において統計解析のご指導を賜りました、茨城県立医療大学人間科学センター教授中村洋一先生ならびに教授岩井浩一先生に感謝申し上げます。

文 献

- 1) Takeuchi R, Matsuda H, Yonekura Y, Sakahara H, Konishi J: Noninvasive quantitative measurements of regional cerebral blood flow using technetium-99m-L,L-ECD SPECT activated with acetazolamide: quantification analysis by equal-volume-split ^{99m}Tc-ECD consecutive SPECT method. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997; 17 (10): 1020-1032.
- 2) 畠山六郎, 根本広文, 鹿野直人, 高木昭浩, 山口直人: 新しい Patlak plot 法の開発と臨床例における検証. 第 49 回日本核医学会学術総会抄録集. 核医学 2009; 46 (3): p-S256.
- 3) 根本広文, 畠山六郎, 鹿野直人, 高木昭浩, 山口直人: ^{99m}Tc-ECD による新しい Patlak plot 法と acetazolamide 負荷後のノーマルデータベースの作成および評価. 日本放射線技術学会第 66 回総会学術大会予稿集 2010; p-278.
- 4) 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* 1992; 19: 195-200.
- 5) 辻 志郎, 松田博史, 秀毛範至, 隅屋 寿, 利波紀久, 久田欣一: ^{99m}Tc-HMPAO を用いた脳血流の簡便な定量的評価法—Patlak plot 法における手技的, 原理的考察—. 核医学 1993; 30 (5): 499-505.
- 6) 岩本安彦, 荒木栄一, 柏木厚典, 門脇 孝, 貴田岡正, 史田嶼尚子, 他: 糖尿病治療ガイド 2004-2005. 糖尿病治療ガイド編集委員会. 文光堂, 東京, 2004: 21-23.
- 7) 佐々木成, 吉川徳茂, 秋葉 隆, 岡田浩一, 木村健二郎, 古家大祐, 他: エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009 作成委員会. 東京医学社, 東京, 2009: 17-21.
- 8) Lassen NA, Hoedt-Rasmussen K, Sorensen SC, Skinhoj E, Cronquist S, Ingvar DH, et al: Regional cerebral blood flow in man determined by ⁸⁵Krypton. *Neurology* 1963; 13: 719-727.
- 9) Kanno I, Lassen NA: Two methods for calculating regional cerebral blood flow from emission computed tomography of inert gas concentrations. *J Comput Assist Tomogr* 1979; 3: 71-76.
- 10) 松田博史, 関 宏恭, 石田博子, 久田欣一, 古林秀則, 林 実, 他: *N*-isopropyl-*p*-[¹²³I]iodoamphetamine による局所脳血流測定. 医学のあゆみ 1984; 129 (7): 463-465.
- 11) 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*-[¹²³I]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 1985; 22 (1): 9-18.
- 12) 古林秀則, 林 実, 河野寛一, 半田裕二, 兜正則, 野口善之, 他: 虚血性脳病変に対するヨードアンフェタミンによる脳循環測定. 脳神経 1986; 38 (1): 75-80.
- 13) 伊藤 浩, 飯田秀博, 村上松太郎, 三浦修一, 奥寺利男, 村上和夫, 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 1992; 29 (10): 1193-1200.
- 14) Gjedde A: High- and low-affinity transport of D-glucose from blood to brain. *J Neurochem* 1981; 36 (4): 1463-1471.
- 15) Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD: Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constrains from

- multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983; 3: 1-7.
- 16) Patlak CS, Blasberg RG: Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constrains from multiple-time uptake data. Generalizations. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985; 5: 584-590.
- 17) 宮崎吉春, 絹谷清剛, 橋本正明, 佐竹良三, 井上 寿, 塩崎 潤: ^{99m}Tc-ECD による脳血流量—brain uptake ratio—の算出. 核医学 1996; 34 (1): 49-52.
- 18) Hauge A, Nicolaysen G, Thoresen M: Acute effects of acetazolamide on cerebral blood flow in man. *Acta Physiol Scand* 1983; 233-239.
- 19) Lassen NA, Andersen AR, Friberg L, Paulson OB: 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* 1988; 8: S13-S22.
- 20) 黒川 泰, 阿美古征生, 池田典生, 岡村知實, 出口 誠: ^{99m}Tc-SPECT を用いた Patlak plot 法による半定量的局所脳血流検査の有用性と問題点. *Surgery for Cerebral Stroke* 2002; 30: 184-189.
- 21) 大竹英則, 氏田浩一, 松原國男, 井野利彦, 小早川俊明, 飯塚知也, 他: ^{99m}Tc-ECD を用いた Patlak plot 法定化のための他施設による検討. 核医学技術 2003; 23 (5): 473-476.
- 22) 松田博史, 絹谷啓子, 東壮太郎, 川崎康弘, 隅屋 寿, 秀毛範至, 他: ^{99m}Tc-ECD による脳血流 SPECT イメージングの検討. 核医学 1991; 28 (7): 701-709.
- 23) 宍戸文男, 上村和夫, 村上松太郎, 犬上 篤, 小川敏英, 日向野修一, 他: ^{99m}Tc-ECD の動脈血中挙動および脳集積と脳血流との関係. 核医学 1992; 29 (1): 27-34.
- 24) 久保敦司, 中村佳代子, 塚谷泰司, 三宮敏和, 清水正三, 横山邦彦, 他: ^{99m}Tc-ECD の第 I 相臨床試験. 核医学 1992; 29 (8): 1019-1026.
- 25) 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 1993; 30 (4): 397-409.
- 26) 松田博史: SPECT による脳循環動態および神経伝達機能測定. 日本生理誌 1999; 61: 137-154.
- 27) 松田博史: 脳血流 SPECT. 画像診断 2002; 22 (7): 718-726.
- 28) Latchaw RE, Yonas H, Hunter GJ, Yuh WT, Ueda T, Sorensen AG, et al: Council on Cardiovascular Radiology of the American Heart Association. Guidelines and recommendations for perfusion imaging in cerebral ischemia: A scientific statement for healthcare professionals by the writing group on perfusion imaging, from the Council on Cardiovascular Radiology of the American Heart Association. *Stroke* 2003; 34 (4): 1084-1104.
- 29) 川畑伸也, 大東伸幸, 白井史恵, 原 滋: 加齢に伴う健常者脳血流量の変化 ^{99m}Tc-ECD Patlak plot 法による平均脳血流量 mCBF の検討. 核医学 1997; 34 (10): 909-916.
- 30) 平方秀樹: エリスロポエチン使用と中枢神経機能. 臨床透析 1998; 14 (8): 141-152.
- 31) Kannel WB, Stampfer MJ, Castelli WP, Verter J: The prognostic significance of proteinuria. The Framingham study. *Am Heart J* 1984; 108: 1347-1352.
- 32) Damsgaard EM, Froland A, Jorgensen OD, Mogensen CE: Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people. *BMJ* 1990; 300: 297-300.
- 33) Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al: National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139 (2): 137-147.
- 34) Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al: Kidney disease as a riskfactor for development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-2169.
- 35) Hatta T, Nishimura S, Nishimura T: Prognostic risk stratification of myocardial ischaemia evaluated by gated myocardial perfusion SPECT in patients with chronic kidney disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1835-1841.
- 36) 川畑伸也, 田中友二: 無症候性脳梗塞と症候性脳梗塞における危険因子の比較検討—高血圧と糖尿病の意義について—. 臨床神経 1995; 35: 1114-1119.
- 37) 川畑伸也, 田中友二: 無症候性脳梗塞と症候性脳梗塞における危険因子の比較検討—飲酒の影響について—. 脳卒中 1997; 19: 187-192.
- 38) 川畑伸也: ¹²³I-IMP-SPECT を用いた脳循環動態から見た無症候性脳梗塞—健常者, 症候性脳梗塞との比較—. 脳卒中 1998; 20: 336-342.
- 39) 川畑伸也, 田中友二: 無症候性脳梗塞と症候性脳梗塞における危険因子の比較検討—喫煙の意義について—. 神経内科 1998; 49: 53-58.
- 40) Kaplar M, Paragh G, Erdei A, Csongradi E, Varga E, Garai I, et al: Changes in cerebral blood flow detected by SPECT in type 1 and type 2 diabetic patients. *J Nucl Med* 2009; 50: 1993-1998.
- 41) 佐々木成, 吉川徳茂, 秋葉 隆, 岡田浩一, 木村健二郎, 古家大祐: エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009 作成委員会. 日本腎臓学会誌 2009; 51: 945-954.
- 42) Abramson JL, Jurkovic CT, Vaccarino V, Weintraub WS, McClellan W: Chronic kidney disease, anemia,

- and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney Int* 2003; 64: 610–615.
- 43) Koren-Morag N, Goldbourt U, Tanne D: Renal dysfunction and risk of ischemic stroke or TIA in patients with cardiovascular diseases. *Neurology* 2006; 67: 224–228.
- 44) Nakayama M, Metoki H, Terawaki H, Ohkubo T, Kikuya M, Sato T, et al: Kidney dysfunction as a risk factor for first symptomatic stroke events in a general Japanese population—the Ohasama study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1910–1915.

Summary

Measurement of Cerebral Blood Flow with ^{99m}Tc -ECD SPECT and Its Potential Clinical Implications —Analyzing the Relationships between CBF and Lifestyle Disease—

Hirobumi NEMOTO*, Yasunobu NAKAI**, Rokuroh HATAKEYAMA***, Naoto SHIKANO***,
Subrina JESMIN**** and Naoto YAMAGUCHI****

*Department of Radiology, Radiologic Technologist, Tsukuba University Hospital

**Department of Neurosurgery, Tsukuba University Hospital

***Ibaraki Prefectural University of Health Sciences

****Department of Internal Medicine Center, Ibaraki Prefectural University of Health Sciences

The Patlak plot method of measuring cerebral blood flow (CBF) to improve the repeatability and quantitative capability, by using technetium-99m ethyl cysteinate dimer (^{99m}Tc -ECD). We calculated CBF and then statistically analyzed its relationships with various hematological and biochemical parameters.

There were significant statistical correlations between these clinical parameters and the measured values of mean CBF (mCBF), also between these biochemical parameters and post-acetazolamide (p-ACZ) mCBF, in terms of estimated glomerular filtration rate (eGFR), serum albumin level, red blood cell count, blood urea nitrogen level, and random blood glucose level. In addition, statistically significant correlations were found between these parameters and increased mCBF. Another significant correlation was found between cerebrovascular reserve capacity (CVR) and platelet count.

Values of p-ACZ mCBF and CVR were lower in a group with $\text{HbA}_{1\text{C}} > 7\%$ and high blood glucose levels than in healthy subjects. In addition, values of resting mCBF and p-ACZ mCBF were lower in a group with kidney dysfunction ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$)

than in subjects with normal renal function or mild dysfunction. A multiple linear regression analysis showed a correlation between resting mCBF value and eGFR. Therefore, there were correlations between CBF and the levels of these parameters of diabetes or chronic kidney disease.

These results suggest that our Patlak plot modified method may be a potentially useful tool for analyzing the relationships between CBF and underlying diseases and/or the pathophysiology of CBF dysfunction.

The post-ACZ ECD Patlak resting and vascular reserve (p-ACZ ECD Patlak RVR) test provides a way of detecting minor changes in CBF, which is difficult to reveal by only resting Patlak plot method, in patients with lifestyle diseases such as diabetes or chronic kidney disease. In addition, we believe that a new modified method contribute to predict risk of cerebral vascular disorders along with clinical parameters.

Key words: ^{99m}Tc -ECD, Cerebral blood flow, Acetazolamide, Biochemical parameters, Lifestyle diseases.