

QSPECT による脳血流測定—PET との比較

松田博史*¹ 今林悦子*¹ 瀬戸陽*²
伊藤公輝*¹ 久慈一英*¹ 島野靖正*¹

Cerebral Blood Flow Measurements using Quantitative SPECT: Comparison with PET

by

Hiroshi Matsuda, M.D., Ph.D. *¹, Etsuko Imabayashi, M.D., Ph.D. *¹, Akira Seto, M.D., Ph.D. *²,
Kimiteru Ito, M.D., Ph.D. *¹, Ichiei Kuji, M.D., Ph.D. *¹, and Yasumasa Shimano, M.D. *¹

from

*¹Department of Nuclear Medicine, Saitama Medical University International Medical Center*²Department of Nuclear Medicine, Saitama Medical University Hospital

The dual table autoradiography (DTARG) quantitative SPECT (QSPECT) method using ¹²³I-IMP was performed on 15 patients with unilateral major cerebral artery occlusive diseases. Severity of hemodynamic brain ischemia was classified into three stages (stages 0 to II) based upon the vasodilative function calculated from cerebral blood flow (CBF) values at rest and during acetazolamide challenge. This staging by DTARG QSPECT was compared with staging of hemodynamic brain ischemia also classified into stage 0 to stage II by ¹⁵O gas inhalation steady state method using PET. Out of 15 patients, 10 patients diagnosed as stage II in QSPECT and PET (decreased baseline CBF with decreased vascular response below 10% increase by QSPECT and elevation of oxygen extraction fraction by PET). Two patients showed concordant stage I conditions for both methods (vascular response between 10 and 30% increase or normal baseline CBF with vascular response below 10% increase by QSPECT and elevation of cerebral blood volume by PET). The remaining 3 patients showed stage II conditions according QSPECT in spite of stage I diagnosis based on PET. Baseline CBF values by QSPECT showed significantly high correlation ($r=0.786$) to data acquired by PET. Although DTARG QSPECT has a tendency to overestimate the severity of hemodynamic brain ischemia, it provides high accuracy of 80% in this staging as compared with PET. These results suggest that DTARG QSPECT has a high clinical value in managing patients with cerebrovascular occlusive diseases.

(Received January 12, 2011; accepted January 20, 2011)

Key words : SPECT, PET, ¹²³I-IMP, cerebral blood flow, acetazolamide
Jpn J Neurosurg (Tokyo) 20 : 648-654, 2011

はじめに

脳血管障害における SPECT を用いた脳血流測定には、¹³³Xe 静注または吸入による無採血の脳血流測定、¹²³I-IMP による動脈採血を伴うマイクロスフェア法

や autoradiography (ARG) 法¹⁾、ならびに^{99m}Tc-HMPAO や^{99m}Tc-ECD による無採血の Patlak Plot 法²⁾がある。このうち、2003 年のアメリカ脳卒中学会の脳虚血の灌流イメージングの推奨ガイドライン⁶⁾では、SPECT による脳血流定量法として ARG 法と Patlak Plot 法が紹介されて

*¹埼玉医科大学国際医療センター核医学科/〒350-1298 日高市山根 1397-1 (連絡先: 松田博史)

Address reprint requests to: Hiroshi Matsuda M.D., Ph.D., Department of Nuclear Medicine, Saitama Medical University International Medical Center, 1397-1 Yamane, Hidaka-shi, Saitama 350-1298, Japan

*²埼玉医科大学病院核医学診療科

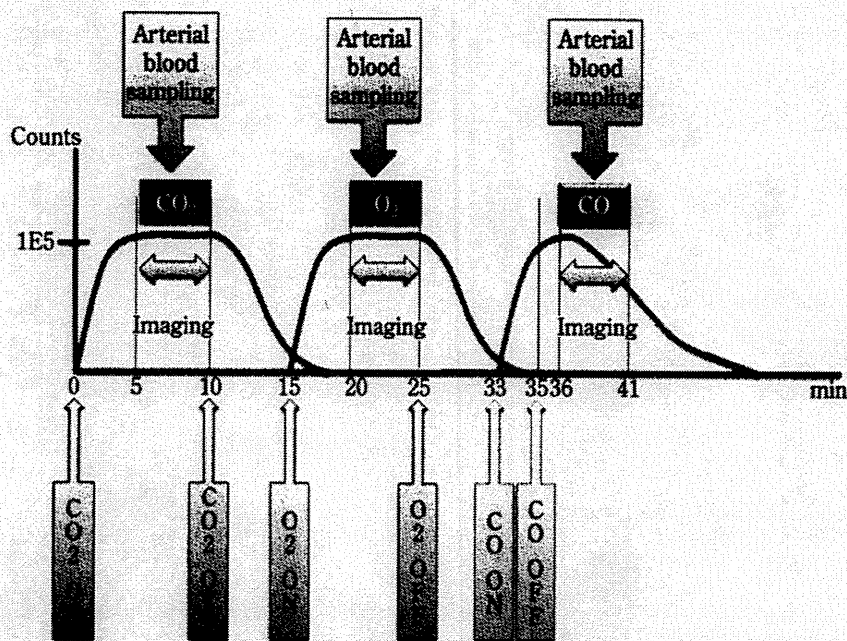


Fig. 1 Procedure for ^{15}O gas steady state inhalation method using PET

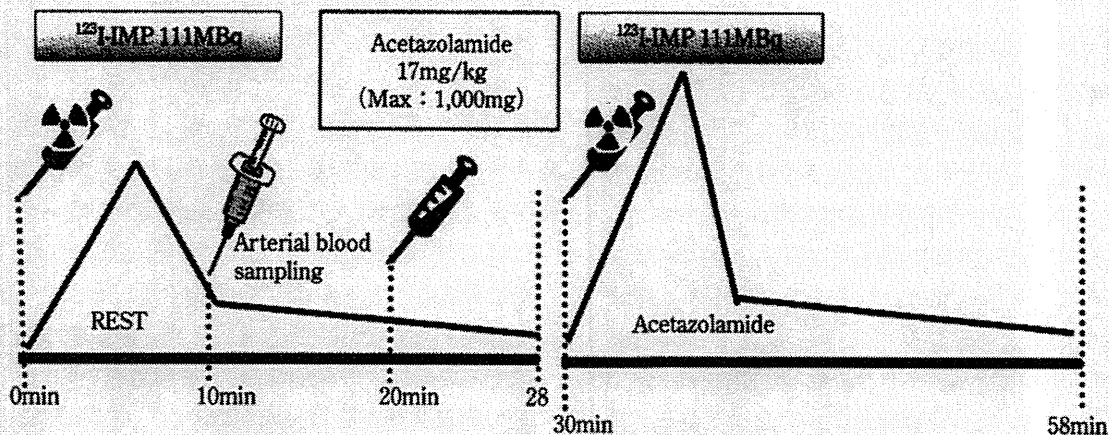


Fig. 2 Procedure for DTARG QSPECT

おり、この領域での日本の発展を示唆するものである。欧米では、 ^{123}I -IMP はデリバリーの困難さから普及しておらず、もっぱら $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識製剤が用いられている。しかし、虚血性脳疾患においては ^{123}I -IMP が $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO や $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD に比べ、健常部と虚血部のコントラストが良好であること⁸⁾から本邦では広く用いられている。この良好なコントラストは初回通過時における90%を超える脳への高い摂取率によるものである。最近、国立循環器病研究センターの飯田ら²⁾⁵⁾は、SPECTによる定量的測定の標準化を Quantitative SPECT (QSPECT) として進めており、 ^{123}I -IMP を用いた Dual Table ARG (DTARG) による安静時とアセタゾラミド負荷時の連続的脳血流測定法に応用されるようになった。

DTARG 法は、本邦での頭蓋外・頭蓋内血管吻合術の虚血性脳血管障害の再発予防における有効性評価 (Japanese EC-IC bypass Trial: JET study) に応用され、脳血流 SPECT による定量的脳血流測定が血行力学的脳虚血の重症度評価に用いられるようになってきている。脳主幹動脈の閉塞や狭窄病変に起因し、病変末梢の脳灌流圧の低下を機序とする脳虚血を血行力学的脳虚血という。重症度に応じて代償機転が働き、脳血流量や脳代謝量の維持が図られる。脳灌流圧の低下が軽度の場合には、自動調節能により脳血管拡張による脳血流量の増加が起こり脳血流量は維持される(脳循環予備能)。脳灌流圧がさらに低下すると脳血流量は脳灌流圧の低下に依存して減少するが、脳酸素摂取率の上昇によって脳酸素代謝量は

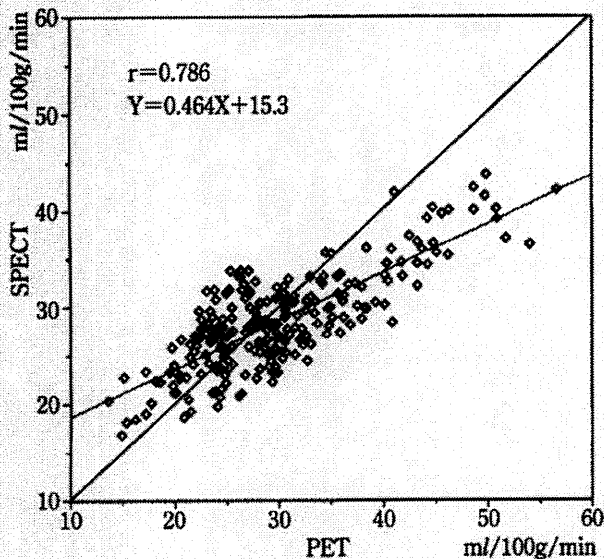


Fig. 3 Correlation of baseline cerebral blood flow values between QSPECT and PET
 QSPECT indicated both over and underestimation of cerebral blood flow values for low flow and high flow areas respectively in comparison with PET.

維持される(脳代謝予備能)。血行力学的脳虚血の重症度分類では、自動調節能下限における脳循環予備能の消失までを Stage I、脳循環予備能の消失から脳代謝予備能の消失までを Stage II とする。Stage I では脳血液量の増加がみられ、Stage II では酸素摂取率の増加がみられる。

この、血行力学的脳虚血の重症度分類は、 ^{15}O ガス吸入による PET による測定で行われるものであるが、普及性を高めるためにこの分類を脳血流 SPECT のみで行おうとする試みが JET study でなされた。JET study では、 ^{123}I -IMP を用いて、安静時およびアセタゾラミド負荷時の脳血流 SPECT による定量的な脳血流測定を行う。Stage I は安静時脳血流の維持と脳循環予備能の低下、Stage II は安静時脳血流の低下と脳循環予備能の消失と定義する。安静時およびアセタゾラミド負荷時の脳血流を X-Y 座標軸上にプロットすると、血行力学的脳虚血の重症度が階層化される。Stage 0 は、安静時脳血流には関係なく、脳循環予備能が+30%以上に保たれている場合である。Stage I は、脳循環予備能が+10~+30%の間に保たれている場合、あるいは脳循環予備能が+10%以下でも、安静時脳血流が正常範囲内である場合となる。Stage II は、安静時脳血流が正常平均値の 80%未滿 (34 ml/100 g/min 以下) で、かつ脳循環予備能が+10%以下と低下あるいは消失している場合となる。今回、われわれは閉塞性血管障害において、この QSPECT による DTARG 法を用いた重症度分類が ^{15}O ガス吸入による PET を用いた重症度分類をどの程度反映している

Table 1 Staging of hemodynamic cerebral ischemia by DTARG QSPECT and ^{15}O gas inhalation steady state method using PET

	DTARG QSPECT	Stage I	Stage II
PET			
Stage I		2	3
Stage II		0	10

かについて検討した。

対象と方法

対象は一側の閉塞性主幹脳動脈を有する 15 例の患者(男性 11 例, 女性 4 例, 年齢は 55~82 歳)である。閉塞性主幹脳動脈の詳細は、左内頸動脈閉塞 5 例, 左内頸動脈狭窄 1 例, 右内頸動脈閉塞 3 例, 右内頸動脈狭窄 1 例, 左中大脳動脈狭窄 2 例, 右中大脳動脈狭窄 3 例である。

^{15}O ガス吸入による PET 検査と ^{123}I -IMP による DTARG を 4 カ月以内に施行した。なお、この期間内に神経症状や投薬内容に変化はみられなかった。PET 検査にはシーメンス社製 PET/CT 装置 Biograph 6 を用いた。被検者には C^{15}O_2 を 10 分間, $^{15}\text{O}_2$ を 10 分間, C^{15}O を 2 分間の順に吸入してもらい、 C^{15}O_2 および $^{15}\text{O}_2$ 吸入では定常状態でそれぞれ 5 分間の撮像を行った。撮像中に動脈血を採血することにより脳血流量、脳酸素消費量および脳血液量の定量的測定を行った (Fig. 1)。DTARG 法では、まず 111 MBq の ^{123}I -IMP を投与すると同時に 1 回目の SPECT 撮像を開始し、10 分後に動脈採血を行った。さらにその 10 分後にアセタゾラミドを 17 mg/kg, 最大 1,000 mg を投与した。30 分後に追加の 111 MBq を投与し、2 回目の SPECT 撮像を行った (Fig. 2)。撮像後、SPECT の投影データをパーソナルコンピュータに転送し、QSPECT-DTARG プログラム (日本メジフィジックス) にて解析を行った。PET の解析にはシーメンス社製のプログラムを用いた。

脳血流量値、酸素摂取率、脳血液量の算出には、PET、SPECT とともに three-dimensional stereotaxic ROI template¹¹⁾ (3DSRT, 富士フィルム RI ファーマ) を用いた。3DSRT では、主幹動脈の支配領域を主体に左右 12 カ所ずつの関心領域が設けられている。まず、PET と SPECT での安静時の脳血流量をこの関心領域を用いて 15 例、計 360 カ所まで比較した。さらに、血行力学的脳虚血の重症

A
B

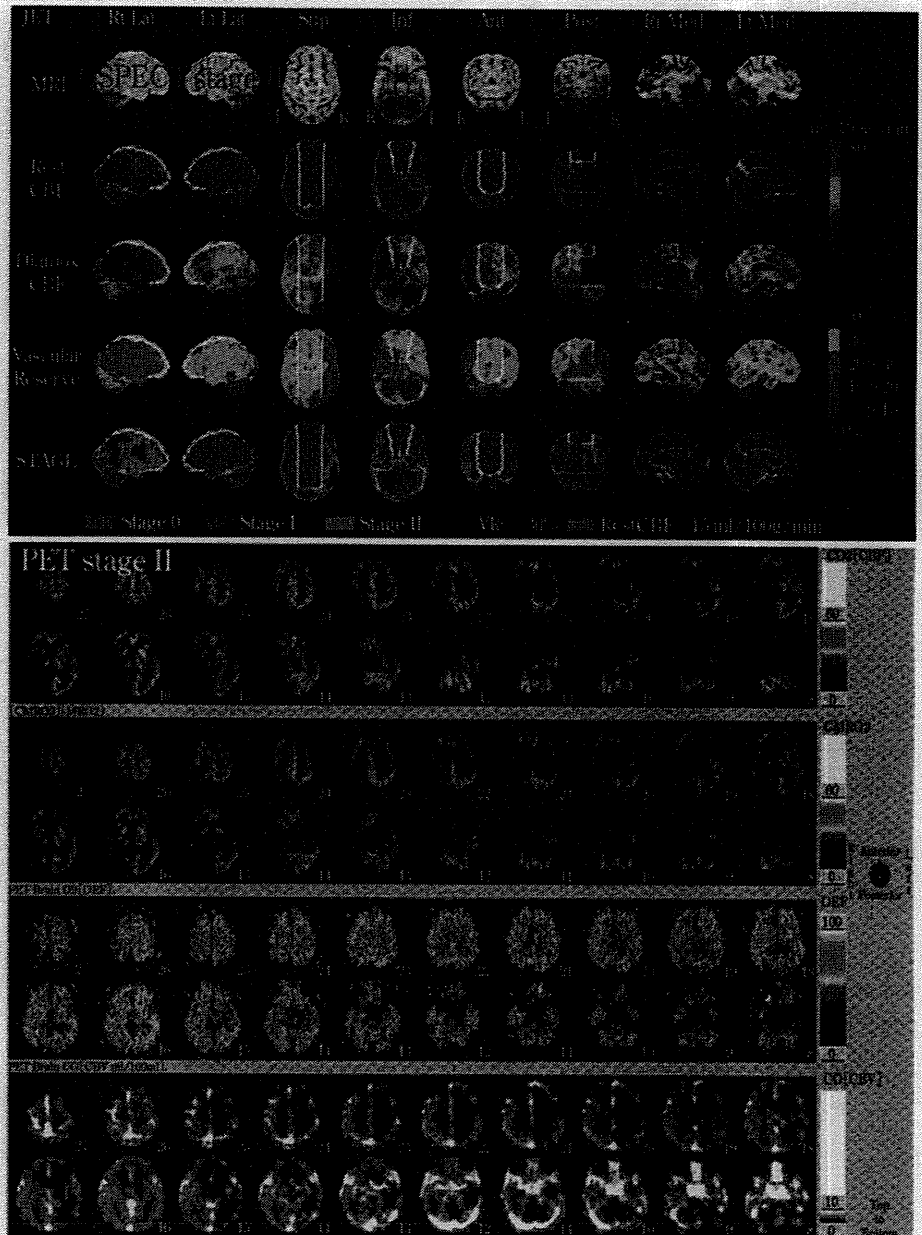


Fig. 4 DTARG QSPECT and PET diagnostics in a 61-year-old man with severe stenosis of right internal carotid artery

A: DTARG QSPECT indicated decreased perfusion with decreased vascular response (stage II) in the territory of right internal carotid and posterior cerebral arteries.

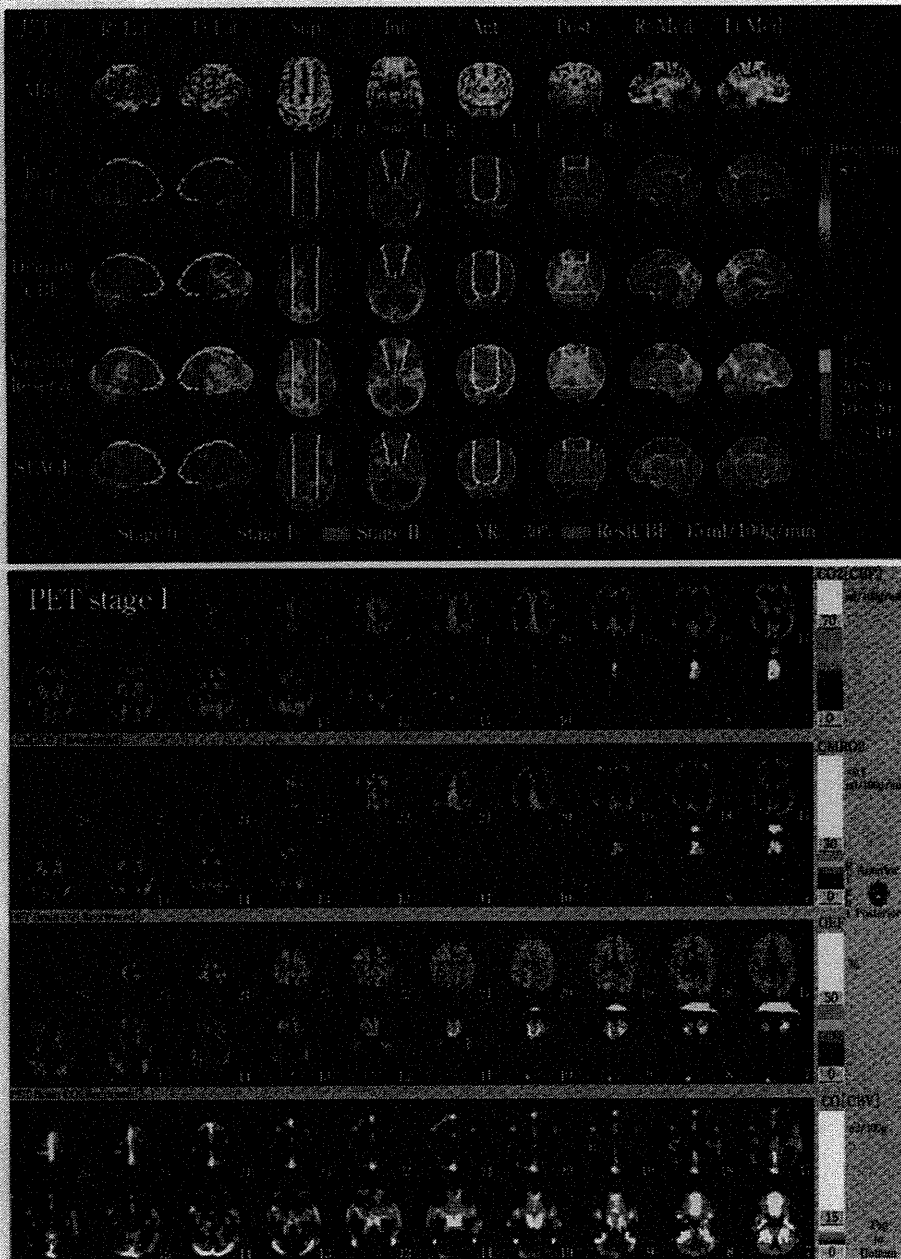
B: PET indicated decreased perfusion with elevation of cerebral blood volume and oxygen extraction fraction (stage II) in the territory of right internal carotid and posterior cerebral arteries.

度分類を PET と SPECT で比較した。PET において Stage I を示す脳血液量の増加、Stage II を示す酸素摂取率の上昇の判定は、Ito ら³⁾の正常例での報告を基に、主幹動脈閉塞領域において対側に比べそれぞれ 20% 以上および 10% 以上を有意とした。SPECT においては、JET study 用に開発された Stereotactic Extraction Estimation⁹⁾ (SEE-JET, 日本メジフィジックス) を用いた。このプログラムでは、脳血流 SPECT データは three-dimensional stereotactic surfaced projection (3D-SSP) 処理によって脳形態の解剖学的標準化がなされ、標準脳座標上に循環予備能とステージング分類画像が自動的に作成される。

結果

3DSRT による安静時脳血液量の PET と SPECT の比較では、相関係数で 0.786 と良好な統計学上有意 ($p < 0.001$) の相関が得られた。SPECT の定量値は PET での定量値に比較し、低血流域では過大評価、高血流域では過小評価を示した (Fig. 3)。

血行力学的脳虚血の重症度分類では、15 例中、PET では 5 例が Stage I、10 例が Stage II、SPECT では 2 例が Stage I、13 例が Stage II であった。両者が一致したのは 12 例 (80%) であり、3 例では PET での Stage I を SPECT が Stage II と過大評価した。SPECT が過小評価した例はみられなかった (Table 1)。PET と SPECT の



A
B

Fig. 5 DTARG QSPECT and PET diagnostics in a 74-year-old woman with occlusion of right internal carotid artery

A : DTARG QSPECT indicated mildly decreased perfusion with decreased vascular response (stage II) in the territory of right internal carotid artery.

B : PET indicated mildly decreased perfusion with mild elevation of cerebral blood volume (stage I) in the territory of right internal carotid artery.

重症度分類の一致例と不一致例を Fig. 4, Fig. 5 に示す。

考 察

アセタゾラミド負荷による脳循環予備能評価は 20 年以上の歴史がある。同じく脳循環予備能評価に用いられる 5%炭酸ガス吸入に比べ被検者への負担が少なく、本邦で広く用いられ、研究も盛んである。Okazawa ら¹⁰⁾は、一側の閉塞性脳血管障害においてアセタゾラミド負荷が酸素摂取率の Stage II を評価しうるかについて PET を用いて詳細な検討を行っている。対側と比べた患側における有意な酸素摂取率増加の閾値とされる 12%の上昇

は、アセタゾラミド負荷による脳血流増加率では 10.5%に相当するとされ、今回の DTARG での Stage II の血流増加率の閾値とほぼ一致する。また、安静時脳血流量とアセタゾラミド負荷は Stage II を 78%の精度で検出したのに対し、安静時脳血流量のみでも 82%の精度で検出したとしている。このことから、安静時脳血流量の正確な測定のみでも PET では十分に Stage II を予測しうる事がわかり、アセタゾラミド負荷は必ずしも必要ないことになる。ただし低い空間分解能、および放射能の減弱補正や散乱線補正の困難さから、SPECT は PET に比べ測定精度に劣るとされている。今回の検討では QSPECT を用いたが、SPECT と PET の安静時脳血流量

は有意の相関を示したものの、低血流領域では SPECT での過大評価が生じた。このことから、SPECT においては血行力学的脳虚血の重症度評価に安静時脳血流量とアセタゾラミド負荷の組み合わせが適していると考えられる。その PET での Stage I および Stage II との一致率も 80% と、この PET での検討結果と同等であった。

DTARG では血行力学的脳虚血の重症度を PET に比べ過大評価する傾向にあった。Kazumata ら⁴⁾は、24 人の一側の閉塞性脳血管障害患者において、¹³³Xe 吸入による脳血流 SPECT を用いて、5% 炭酸ガス負荷とアセタゾラミド負荷による脳血流増加率を比較している。アセタゾラミド負荷で 10% 以上増加した 13 例では、両者の増加率は正比例したものの、アセタゾラミド負荷での増加率が 10% 未満であった 11 例では、両者に関連はみられず、半数近くで 5% 炭酸ガス負荷により正常な増加率が得られたとしている。このことから、アセタゾラミド負荷は 25% ぐらいの割合で、血行力学的脳虚血の重症度を過大評価することになり、今回の結果よりも過大評価の割合が大きい。ただし、この研究でのアセタゾラミドの投与量は 10 mg/kg と今回の検討よりも投与量が少ないためとも考えられる。解決策としては、アセタゾラミドの投与量を増やすことが考えられるが、アセタゾラミドの副作用も考慮されねばならず、最大 1,000 mg が日常臨床上は限界であろう。

おわりに

¹⁵O ガス吸入による PET 検査は保険収載されているにもかかわらず、その煩雑な手技や管理上の問題から徐々に施行されなくなっている。血行力学的脳虚血の重症度を過大評価する傾向があることに注意すれば、手軽に施行可能な ¹²³I-IMP QSPECT を用いた DTARG による安静時脳血流量測定ならびに血管反応性評価は、閉塞性脳血管障害における治療方針に有用な情報を与えるものと考えられる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、貴重な症例のご教示をいただきました山根文孝、石原正一郎、棚橋紀夫、佐藤 章先生をはじめ当院脳卒中センターの諸先生に深く感謝します。

文 献

- 1) Iida H, Akutsu T, Endo K, Fukuda H, Inoue T, Ito H, Koga S, Komatani A, Kuwabara Y, Momose T, Nishizawa S, Odano I, Ohkubo M, Sasaki Y, Suzuki H, Tanada S, Toyama H, Yonekura Y, Yoshida T, Uemura K: A multicen-

- 2) Iida H, Nakagawara J, Hayashida K, Fukushima K, Watabe H, Koshino K, Zeniya T, Eberl S: Multicenter evaluation of a standardized protocol for rest and acetazolamide cerebral blood flow assessment using a quantitative SPECT reconstruction program and split-dose ¹²³I-iodoamphetamine. *J Nucl Med* 51: 1624-1631, 2010.
- 3) Ito H, Kanno I, Kato C, Sasaki T, Ishii K, Ouchi Y, Iida A, Okazawa H, Hayashida K, Tsuyuguchi N, Ishii K, Kuwabara Y, Senda M: Database of normal human cerebral blood flow, cerebral blood volume, cerebral oxygen extraction fraction and cerebral metabolic rate of oxygen measured by positron emission tomography with ¹⁵O-labelled carbon dioxide or water, carbon monoxide and oxygen: A multicentre study in Japan. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31: 635-643, 2004.
- 4) Kazumata K, Tanaka N, Ishikawa T, Kuroda S, Houkin K, Mitsumori K: Dissociation of vasoreactivity to acetazolamide and hypercapnia. Comparative study in patients with chronic occlusive major cerebral artery disease. *Stroke* 27: 2052-2058, 1996.
- 5) Kim KM, Watabe H, Hayashi T, Hayashida K, Katafuchi T, Enomoto N, Ogura T, Shidahara M, Takikawa S, Eberl S, Nakazawa M, Iida H: Quantitative mapping of basal and vasoreactive cerebral blood flow using split-dose ¹²³I-iodoamphetamine and single photon emission computed tomography. *Neuroimage* 33: 1126-1135, 2006.
- 6) Latchaw RE, Yonas H, Hunter GJ, Yuh WTC, Ueda T, Sorensen AG, Sunshine JL, Biller J, Wechsler L, Higashida R, Hademenos G: 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* 34: 1084-1104, 2003.
- 7) Matsuda H, Tsuji S, Shuke N, Sumiya H, Tonami N, Hisada K: Noninvasive measurements of regional cerebral blood flow using technetium-99 m hexamethylpropylene amine oxime. *Eur J Nucl Med* 20: 391-401, 1993.
- 8) Matsuda H, Li YM, Higashi S, Sumiya H, Tsuji S, Kinuya K, Hisada K, Yamashita J: Comparative SPECT study of stroke using Tc-99 m ECD, I-123 IMP, and Tc-99 m HMPAO. *Clin Nucl Med* 18: 754-758, 1993.
- 9) Mizumura S, Nakagawara J, Takahashi M, Kumita S, Cho K, Nakajo H, Toba M, Kumazaki T: Three-dimensional display in staging hemodynamic brain ischemia for JET study: Objective evaluation using SEE analysis and 3D-SSP display. *Ann Nucl Med* 18: 13-21, 2004.
- 10) Okazawa H, Tsuchida T, Kobayashi M, Arai Y, Pagani M, Isozaki M, Yonekura Y: Can the detection of misery perfusion in chronic cerebrovascular disease be based on reductions in baseline CBF and vasoreactivity? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34: 121-129, 2007.
- 11) Takeuchi R, Yonekura Y, Matsuda H, Konishi J: Usefulness of a three-dimensional stereotaxic ROI template on anatomically standardised ^{99m}Tc-ECD SPET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29: 331-341, 2002.

