OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	一般診断医のための核医学-中枢神経系-脳血流SPECT検査の臨床
Author(s)	桑原, 康雄
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2000, 60(12), p. 671-677
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18904
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

総　説

一般診断医のための核医学 －中枢神経系－ 脳血流SPECT検査の臨床

桑原　康雄

九州大学医学部放射線部

Nuclear Medicine for General Radiologists: Clinical Application of Brain SPECT

Yasuo Kuwabara

Brain SPECT studies are used to evaluate the cerebral hemodynamic changes in cerebrovascular diseases and other neuro-psychiatric disorders. I-123 and Tc-99m labeled radiopharmaceuticals widely used for brain perfusion SPECT studies include I-123 IMP, Tc-99m HMPAO, and Tc-99m ECD. I-123 IMP is suitable for the quantitative evaluation of cerebral blood flow, while Tc-99m HMPAO and Tc-99m ECD have problems owing to the non-linearity between cerebral radioactivity and cerebral blood flow. In addition, Tc-99m ECD does not show cerebral blood flow in the subacute phase of cerebral infarct or other conditions. Thus, it is important to consider the characteristics of radiopharmaceuticals and the clinical aspect of brain lesions in the interpretation of brain perfusion SPECT images. In this review, some useful information on brain perfusion SPECT is presented mainly as it relates to the cerebrovascular diseases.

Research Code No.: 721

Key words: *Single photon emission tomography, Cerebrovascular disease, I-123 IMP, Tc-99m ECD, Tc-99m HMPAO*

Received August 2, 2000

Department of Radiology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

本論文は第59回日本医学放射線学会学術発表会(2000年4月)の教育講演：一般診断医のための核医学において，「中枢神経系：脳血流SPECT検査の臨床」の演題で発表されたもので，日本医学放射線学会誌編集委員会より執筆依頼した．

別刷り請求先
〒812-8582　福岡市東区馬出3-1-1
九州大学医学部附属病院放射線部
桑原　康雄

はじめに

日常臨床で行われている脳核医学検査は大部分が脳血流SPECT検査であり，T1腫瘍SPECTや稀に脳槽シンチが施行されている．脳血流SPECT検査では簡便なTc-99m製剤と定量精度のよいI-123 IMPが汎用されている．検査や読影に際しては各薬剤の性質を理解しておくことが大切であり，脳梗塞のように発症からの時期により薬剤の集積が脳血流とは異なる要素の影響を受ける場合には特に注意が必要である．また，脳血流SPECT検査において脳血管拡張剤であるアセタゾラマイド(acetazolamide, Diamox®)が多用されているが，適応上の注意や結果の判定法を理解しておくことが大切である．

以上の観点から，今回は脳血流SPECTにおいて臨床上の注意点や役立つと思われる事柄について述べる．

脳血流測定用薬剤とその特徴

脳血流測定用薬剤と集積機序をTable 1に示す．Xeは拡散，IMPはよくわかっていない点もあるが，拡散と受容体結合と考えられている．Tc-99m HMPAOやTc-99m ECDは脂溶性物質であり，脳組織に分布した後，水溶性に変化し脳組織に留まると考えられている．^{133}Xeは理論的に血流測定に適しているが脳からの洗い出しが速いことや物理的な制約よりSPECTには適していないため，使用している施設は少ない．I-123 IMPは1回循環抽出率が高いことから，脳血流と脳内カウントとの直線性がよいため，SPECTによる脳血流定量に適しているのが特徴である．また，I-123 IMPは血流依存性に脳から洗い出されるが，亜急性期梗塞巣では血流とは関係なしに遅延像で高い集積がみられることがある[1]．Tc-99m HMPAOは薬剤が不安定であり，標識後30分以内に使用しなければならない．脳組織に取り込まれた後は脳内分布が変化しないが，血流との直線性はI-123 IMPと比べよくない．Tc-99m ECDは脳より徐々に洗い出されるが，血流には依存しないことが知られている．血流との直線性はHMPAO同様よくない．また，組織障害がある場合には脳内分布が血流を表さず，代謝に近い画像となるという特徴

Table 1 Mechanisms of brain update

1.	^{133}Xe	diffusion
2.	^{123}IMP	diffusion & receptor binding
3.	^{99m}Tc-HMPAO	chemical trapping
	^{99m}Tc-ECD	

がある[2]．Fig. 1は，脳血流量とI-123 IMP，Tc-99m HMPAOおよびTc-99m ECDの脳内集積比との関係をシミュレーションしたものであるが，Tc-99m HMPAOおよびTc-99m ECDは低血流域では過大評価，高低血流域では過小評価される．これらを補正するのがいわゆる直線化補正であるが，誤差も増幅されるため相関係数はよくならない[3]．ただし，補正後は変化率を脳血流変化率とみなせるため，臨床では都合がよい．また，画像のコントラストも改善する．

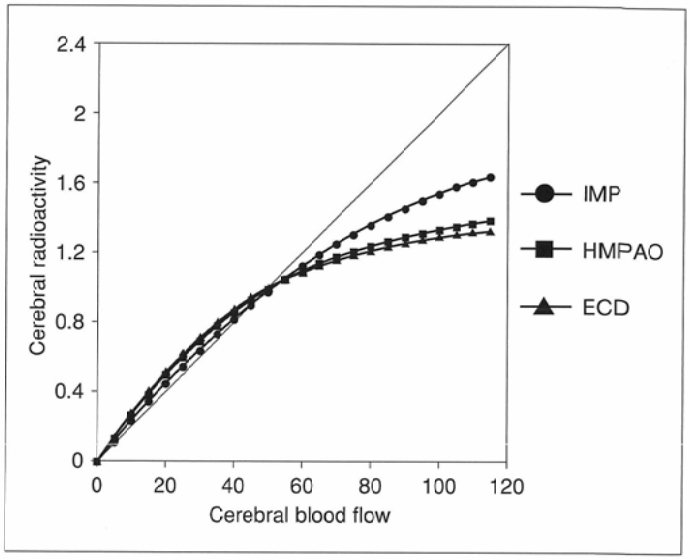

Fig. 1 Relationship between cerebral radioactivity and blood flow.

急性期脳梗塞

急性期脳梗塞における脳血流測定の意義としては，脳梗塞の早期診断，機能予後の推定，血栓溶解術の適応判定などが挙げられる．Fig. 2は発症3時間後の急性期脳梗塞(塞栓性)の症例である．HMPAOによる脳血流SPECTで右MCA領域に著明な血流低下を認める．24時間後のCTでは右MCA領域に梗塞を示す低吸収域と基底核に出血を疑わせる高吸収域がみられるが，これらの範囲は脳血流SPECT画像上，脳血流量が20ml/min/100gの領域とよく一致している．なお，脳血流SPECTと同時期に撮像したMR diffusion画像では，梗塞のcoreの部分が高信号として描出されているが，この部分は検査時すでに梗塞に陥っていたと推測される．機能予後の推定に関してはShimosegawa等[4]による患/健側比 < 0.6, > 1.4では梗塞になるという報告や，Ueda等[5]による病巣/小脳比 < 0.35では血栓溶解後に出血性梗塞を起こす可能性が高いという報告がある．すなわち，血流低下が強い場合や検査時すでにluxury perfusionとなっている例では早晩梗塞に陥る可能性が高く，血栓溶解の適応にならないということを意味している．なお，これらの値はいずれも，TC-99m HMPAOを用いており，直線化補正後のものである．また，症候性出血性梗塞(発作4日後)で高血流のものは低血流に比べ予後良好と報告されている[6]．急性期において脳血流を正しく評価することはきわめて重要であるが，検査体制の問題や治療のtime windowが狭いことから，実際には脳血流SPECT検査行うことはかなりの困難を伴う．

亜急性期脳梗塞

亜急性期脳梗塞では代謝と血流の乖離，すなわち代謝に対して血流の高いluxury perfusionが1－3週頃によくみられるが，前述したように使用する薬剤により所見が異なるため注意が必要である．Fig. 3は発症10日目の左前頭葉梗塞の症例であるが，上段がTc-99m HMPAOおよびTc-99m ECD

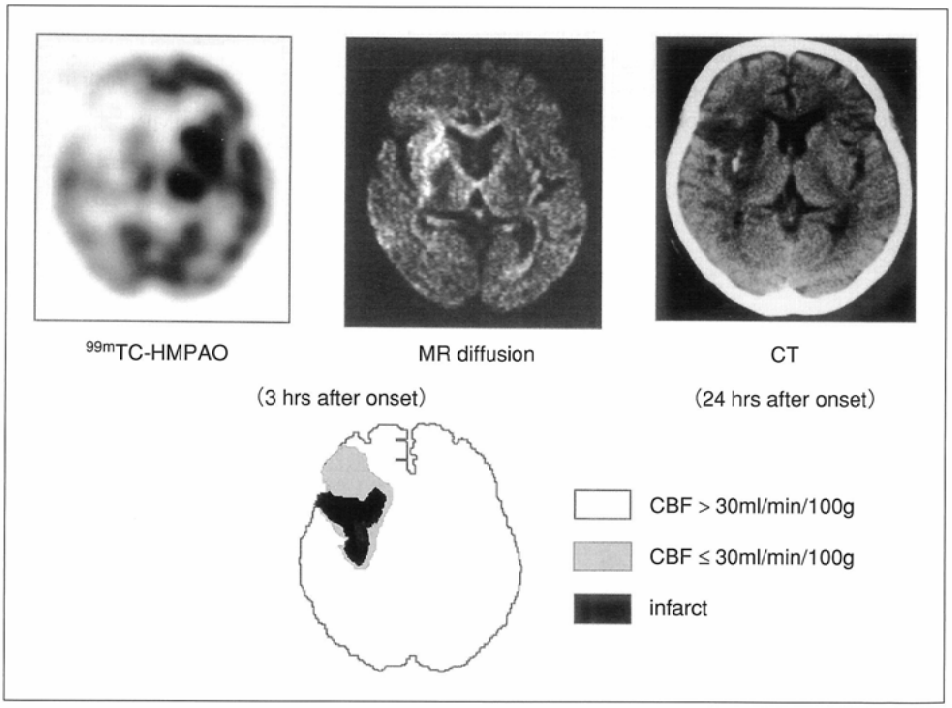

Fig. 2 Tc-99m HMPAO SPECT shows severely decreased cerebral blood flow in the right MCA territory. Diffusion MRI reveals high signal intensity in the right basal ganglia. CT shows a low density lesion (infarct) in the right frontal region and basal ganglia.

SPECT画像，下段がPET画像である．Tc-99m HMPAOでは左前頭葉に正常ないし軽度の集積増加がみられ，PETの血流画像とほぼ同じ分布を示しているが，ECDでは集積が低下し酸素代謝に近い画像となっている．Fig. 4も同じく，亜急性期脳梗塞の症例である．IMP早期像はPETの血流画像とほぼ同じ分布を示しているが，3時間後の遅延像で梗塞巣に一致して高い集積がみられ，Blood-brain barrier（BBB）の破壊と代謝産物の蓄積によるものと考えられる．IMP table-look-up法など2回撮像に基づく定量法の場合は誤差の原因となる可能性がある．

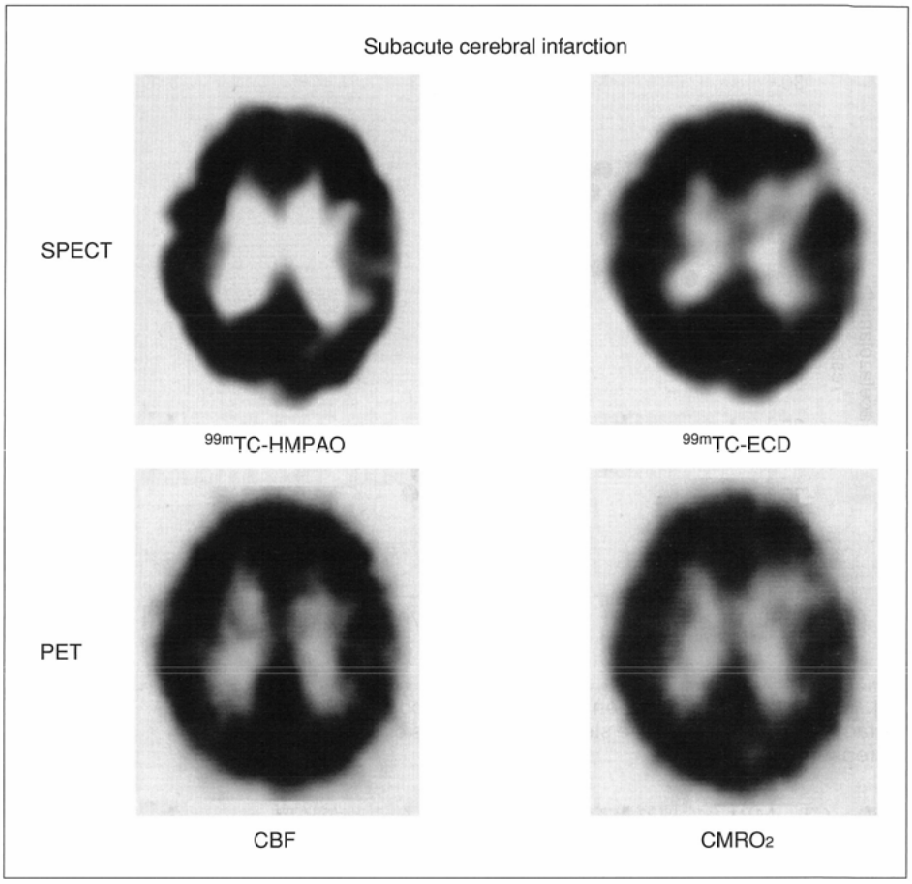

Fig. 3　Tc-99m HMPAO SPECT shows normal or slightly increased uptake in the left frontal region, while Tc-99m ECD SPECT shows decreased uptake in the same region. O-15 PET studies demonstrated normal or slightly increased cerebral blood flow (CBF) and decreased oxygen consumption ($CMRO_2$) in this region.

慢性期脳梗塞

慢性期では多くは代謝と血流が一致するが，内頸動脈閉塞の約20％で代謝が血流に対して保たれ，酸素摂取率の高い misery perfusion の状態がみられる．また，安静時血流が正常でもCO_2またはacetazolamide負荷で脳血管反応性が低下しているものが少なくない．現時点では misery perfusion の症例がバイパス術の適応と考えられているが，SPECTでは代謝が測定できないため，acetazolamide 反応性が利用されている．Fig. 5は左内頸動脈高度狭窄例の脳局所毎のoxygen extraction fraction（OEF）とDiamox 反応性との関係をみたものである．OEFの増加部ではDiamox 負荷時に血流が減少し，steal現象がみられる．このことはDiamox 反応性からOEFがある程度推測可能であることを示唆しているが，OEFが増加していない場合もsteal現象がみられることがあり，実際には必ずしも容易でない．また，これまでの検討から投与後早期の5-10分にsteal現象を起こしやすいことがわかっている[7]．なお，misery perfusion 以外でも，すでに代謝の低下した梗塞部においてsteal現象がみられる

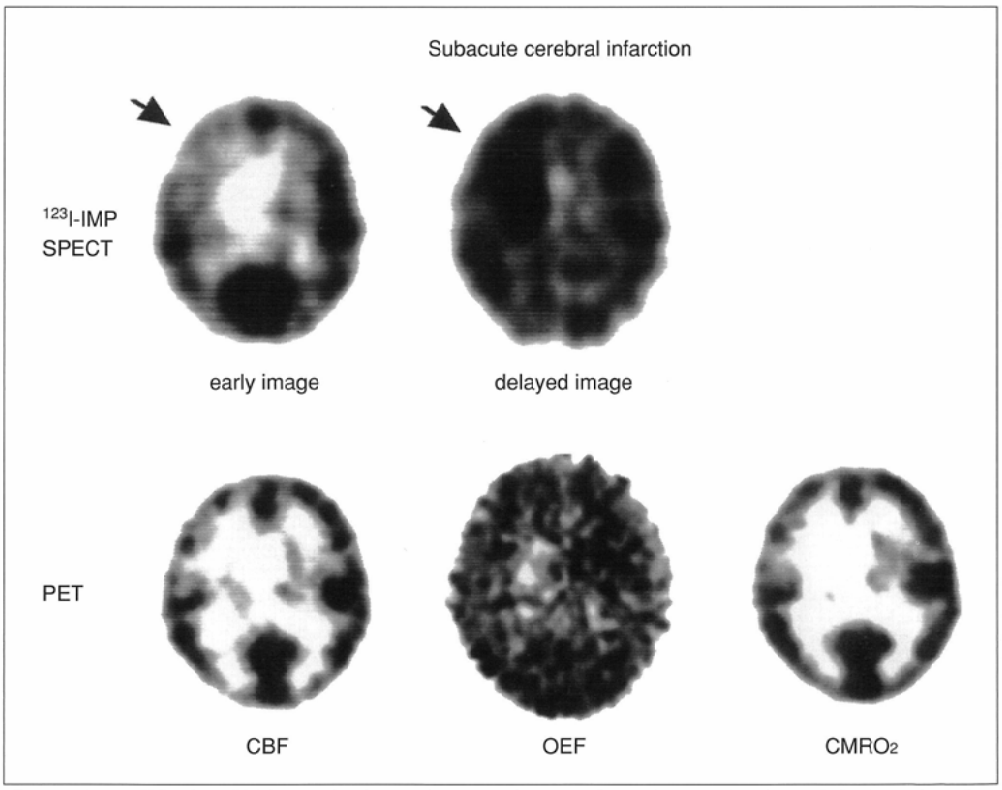

Fig. 4　I-123 IMP SPECT image in the early scan shows a the defect in the deep right frontal region, while the delayed image shows increased uptake in this region. O-15 PET demonstrates luxury perfusion (decreased oxygen extraction fraction, OEF) in the same region.

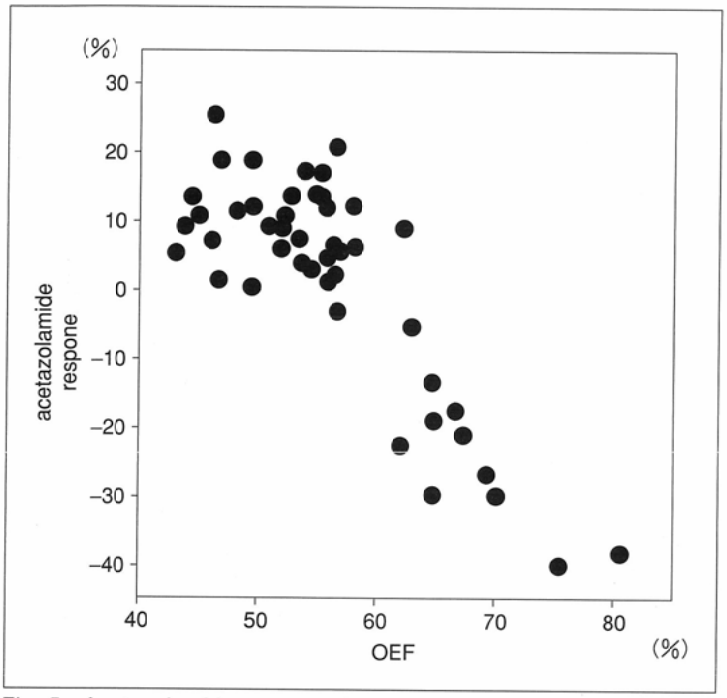

Fig. 5 Acetazolamide response is negatively correlated with oxygen extraction fraction (OEF). The steal phenomenon is observed in areas with increased OEF.

ため，CT，MRI等で梗塞巣を除外して判定することが必要である．Fig. 6は右内頸動脈閉塞例のTc-99m ECD SPECT画像であるが，右大脳半球で著明に反応性が低下している．acetazolamide反応性の評価基準ははっきり定まったものはないが，30%以上は正常，10%未満では明らかな低下と考えられる．われわれの検討ではOEFが52%以上を増加(PET)，steal現象陽性の基準をacetazolamide 1g投与時の脳血流増加率-10%以下(ECD SPECT)とした場合，ECD SPECTにより約1/3の症例，脳血流増加率を0%以下とすると約半数の症例でOEF増加を推定可能であった[8]．

遠隔効果

遠隔効果とは脳の局所的障害により機能的に結合された部位の循環代謝が低下するものであるが，血流の低下は代謝の低下を介したものであり，1次病変によるものではない．脳血管障害によるものが最初に報告されたが，腫瘍や変性疾患でもみられる．最も有名で臨床でもしばしば経験するのは，皮質・橋・小脳路を介した大脳半球病変による対側小脳の血流低下であり，crossed cerebellar diaschisis (CCD)としてよく知られている[9]．視床病変による同側大脳半球の低下や海馬病変による視床の低下もみられる．また，深部白質病変による神経連絡の途絶による皮質血流の低下もしばしば経験する．CCDにおける血流低下の程度はさまざまであるが高度な例では20%以上低下する．

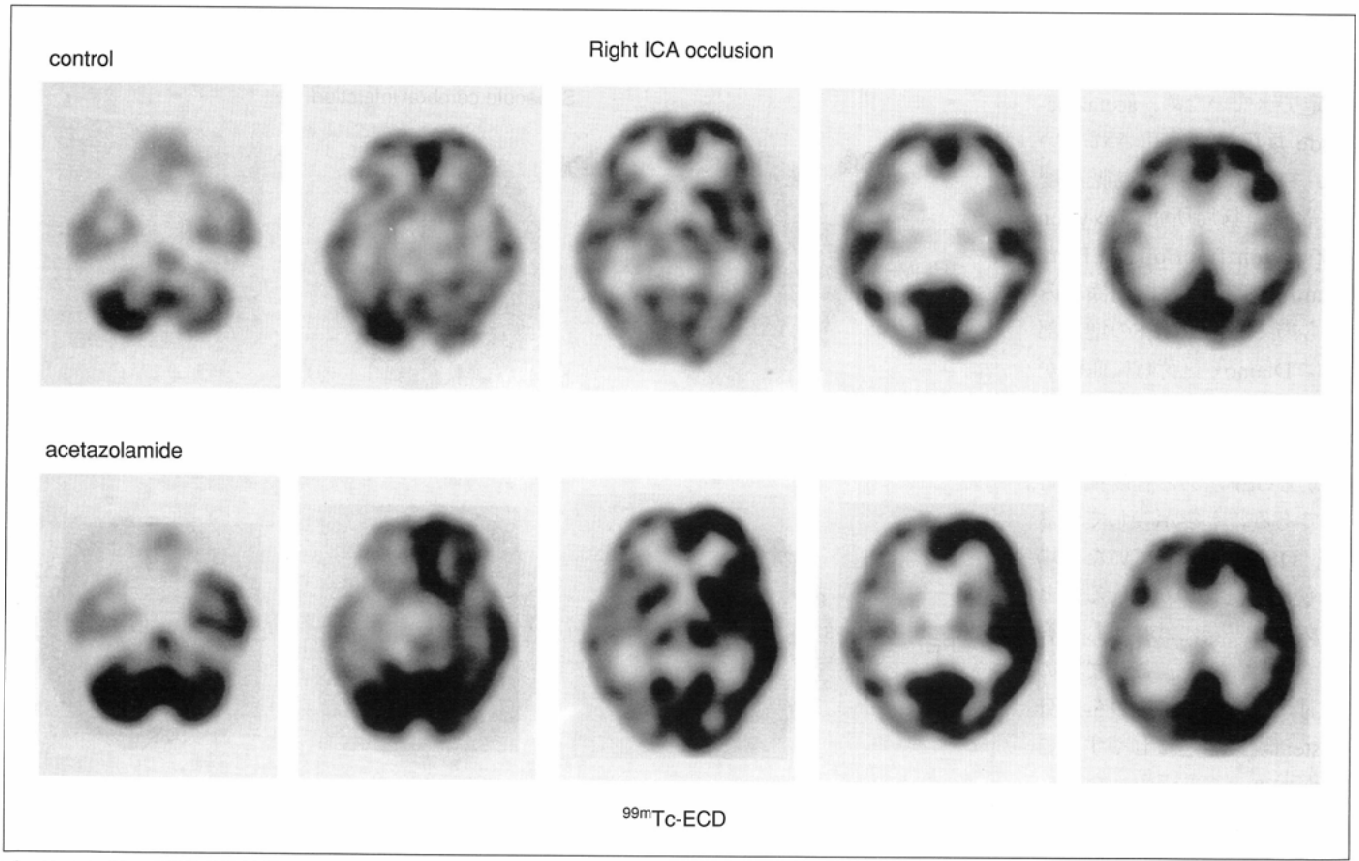

Fig. 6 Tc-99m ECD SPECT shows slightly decreased uptake in the right cerebral hemisphere. Crossed cerebellar diaschisis is also observed in the left cerebellum. Acetazolamide test demonstrated severely decreased perfusion reserve in the right cerebral hemisphere.

Table 2　Pathological conditions in the area of decreased perfusion

	vascular occulusion	diaschisis	infarct
perfusion reserve	decreased	normal	decreased
energy metabolism	normal	decreased	decreased
neuroreceptor binding	normal	normal	decreased

この小脳血流低下そのものの臨床的意義は少ないが，脳血管閉塞例の代謝低下を推測するうえで役立つことがある[10]．すなわち，大脳半球に血流低下があるにもかかわらず，CCDがない場合には代謝が低下していないことが推測され，OEFが増加している可能性がある．血管病変による血流低下と遠隔効果によるものを区別するには前述したCO_2やacetazolamide反応性も参考になるが，遠隔効果では血管病変によるものとは対照的に正常ないしやや過剰な反応を示す．ただし，両者はしばしば合併するため鑑別は必ずしも容易でない．なお，CCDにおいてHMPAO SPECTではacetazolamide負荷時に左右差が少なくなると報告されたが，われわれがPETと比較した結果ではCCD側の過剰反応によるものというよりはトレーサの集積量と血流量との非線形性によるところが大きいと考えられた[11]．

ベンゾジアゼピン受容体のように大脳皮質に広範に存在するものは神経細胞残存の指標として用いることができる[12]．遠隔効果の領域では代謝は低下するが，神経細胞は残存しているため，組織障害による低下と遠隔効果による低下を鑑別できる．すなわち，血流と代謝が低下しているが，I-123 IMZなどのベンゾジアゼピン受容体画像では低下がない場合，神経細胞は残存していると考えられることから，血流と代謝低下は遠隔効果と考えられる．Table 2に血流低下部位における病態と画像所見をまとめたものを示す．血流低下の原因としては血管閉塞，遠隔効果と梗塞巣が考えられるが，血管閉塞と遠隔効果は循環予備能，すなわち脳血管拡張能により鑑別可能である．遠隔効果と梗塞巣との鑑別はMRIなどの形態検査が基本であるが，萎縮や不全梗塞が存在する場合には必ずしも容易でないことがあり，神経受容体により神経細胞の残存を評価することが有用と考えられる．

Matas test

Matas testは一種の脳循環予備能評価法であるが，これまでに脳血流が30 ml/min/100 g以下，あるいは30%以上低下した場合に脳波で異常がみられることや両側で血流が低下することが報告されている[13]．また，前述したCCDはMatas test時の代謝低下を推測するうえで役立つことがある．すなわち，Matas test時にCCDが出現すれば，代謝が低下するレベル，すなわちischemic penumbraのレベルまで血流が低下していることが示唆され，きわめて危険であると判断できる．

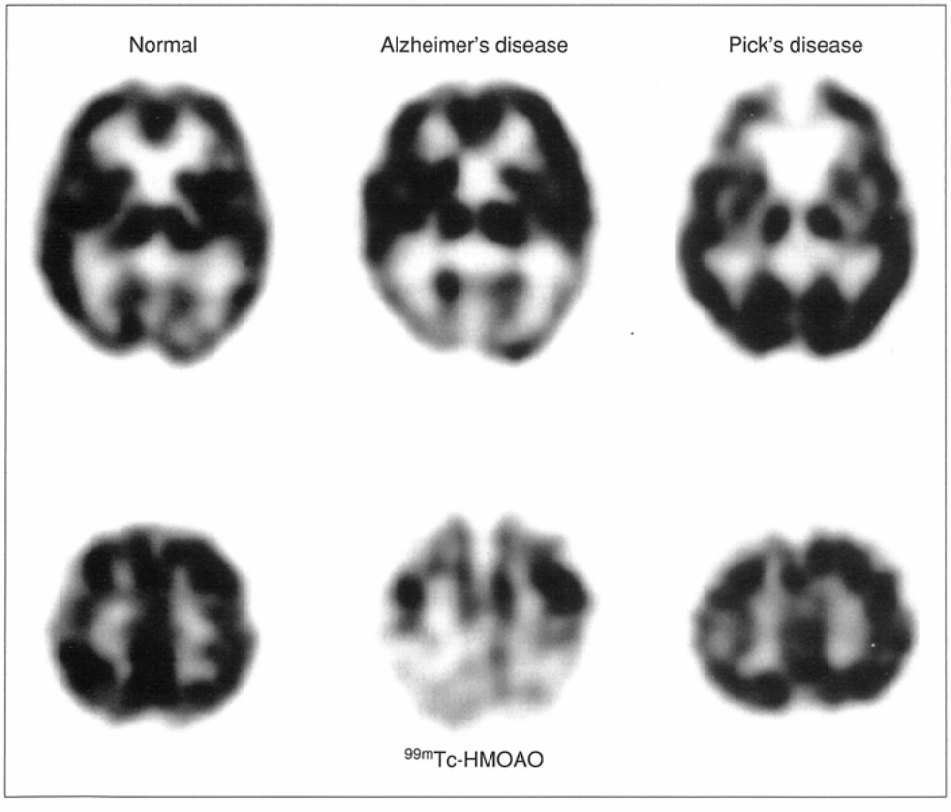

Fig. 7　Tc-99m HMPAO SPECT shows decreased uptake in the bilateral temporo-parietal region and posterior cingulate gyrus in a patient with Alzheimer's disease, while it revealed decreased uptake in the medial frontal region in a patient with Pick's disease.

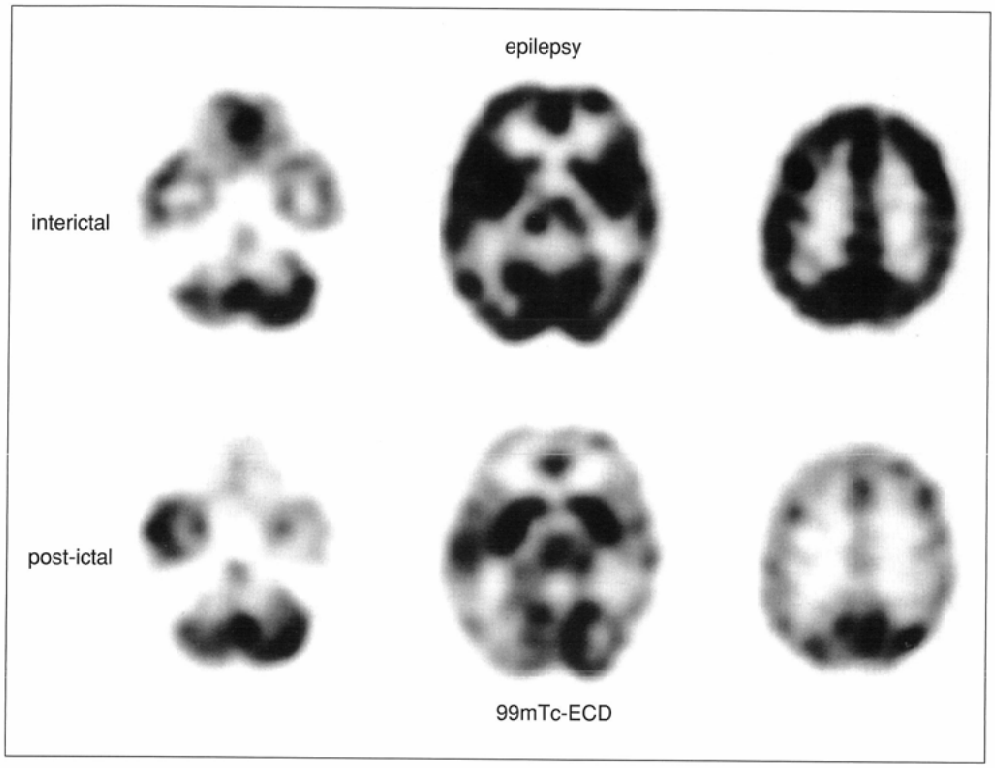

Fig. 8 Interictal Tc-99m ECD SPECT shows decreased uptake in the right cerebellum. However, no abnormality is observed in the cerebrum. Post-ictal study demonstrates widespread cerebral cortical depression except for the striatum, right temporal, and left occipital regions.

その他の疾患

1．痴呆

痴呆の画像診断の基本はMRIによる器質病変の評価と血流(代謝)測定による局所脳機能評価である．痴呆は変性痴呆と脳血管性痴呆に大別され，MRIで広範な異常がみられた場合には後者の可能性が高くなる．逆に異常がない場合には変性痴呆が疑われる．変性痴呆の代表であるアルツハイマー病では両側の側頭葉(特に中側頭回)から頭頂葉で血流が低下することがよく知られているが，特異的なものではない．血流の左右差はしばしばみられるが，臨床的にアルツハイマー病と診断される患者の脳血流SPECT所見は前述した典型的と考えられるものからほとんど異常を指摘できないものまでさまざまであり，後述する前頭側頭痴呆のように前頭葉での低下が特に目立つものもある．なお，最近の統計学的手法を用いた検討で後部帯状回で早期に血流が低下することが報告されており[14]，早期診断の一助となる可能性がある．前頭側頭痴呆は臨床的にはピック病に対応するものであるが，前頭から側頭葉にかけ脳萎縮と血流(代謝)低下がみられる．Fig. 7は健常者，アルツハイマー病およびピック病のTc-99m HMPAO SPECT画像であるが，アルツハイマー病では両側側頭・頭頂葉および後部帯状回での低下が明らかである．ピック病では前頭葉内側に低下がみられる．その他の変性疾患にも痴呆症状を示すものが多くあり，進行性核上性麻痺，皮質基底核変性症，びまん性レビー小体病が代表的なものである．進行性核上性麻痺，皮質基底核変性症では前頭葉と基底核で血流が低下するが，後者では変化が多く側頭・頭頂葉に低下がみられるものもある．びまん性レビー小体病では皮質に広範な血流低下を認めるが，典型的なアルツハイマー病にきわめて類似した所見を呈するものもある．

2．てんかん

側頭葉てんかんでは発作間歇期の焦点において低血流，発作期には血流の増加がみられる．間歇期における低血流域は焦点よりも広い範囲にみられ，遠隔効果が一部関与していると考えられている．この低血流域は視床，前頭葉や対側の側頭葉にもみられることがある．発作期の所見は時期により異なるが，血流増加は焦点を含めた広い範囲でみられる．発作期の鎮静剤の使用は脳血流に大きな影響を与えるため，読影には注意が必要である．Fig. 8は発作間歇期および発作直後のECD脳血流SPECT画像であるが，発作間歇期には明らかな異常はみられない．発作開始直後の画像では皮質の血流が全般に低下しているが，左後頭葉に高集積がみられる．左後頭葉の高集積部が発作の焦点と考えられた症例であるが，皮質血流の全般的低下は，ECD投与，直後に投与された鎮静剤の影響と考えられる．

脳循環定量諸量と変動

PETやSPECTで測定した脳血流量の正常値は皮質で40-50ml/min/100g，白質では15-20ml/min/100gである．正常脳の皮質血流は80～100ml/min/100gであるが，有限の空間分解能による組織混合効果や脳内放射能と脳血流量との非線形性により，実測値は半分近くになる．これは理論的にも確かめられており，これらの値から大きくはずれる場合には測定システムに何らかのerrorが存在する可能性が高い．

Table 3　C.V. of the relative and absolute values of CBF

cortical regions	CBF	ratio to cerebellar BF	R/L ratio of CBF
frontal	10％	7％	4％
temporal	9	6	5
parietal	13	9	7
occipital	11	7	5
striatum	11	12	9
thalamus	11	10	5
cerebral hemisphere	9	5	2

(n = 5)

脳血流は$PaCO_2$により大きく変動するが，1mmHgの上昇につき4-5%増加する．また，貧血では組織のhypoxiaにより脳血流が増加する．Table 3に健常者5名における脳血流量と相対値の変動を示すが，絶対値で10%前後，対小脳比が数%，左右比で約5%の変動係数(C. V.)であり，相対値の方が変動が小さい．なお，この2倍程度が正常と異常の境界の目安と考えられる．

ま と め

以上，脳血流SPECTの臨床について概説した．画像の読影に当たっては使用された薬剤の性質や集積異常が示す意味を充分考慮することが大切であると考えられた．

文　献

1) Tsukuda M, Kuwabara Y, Ichiya Y, et al: Evaluation of the significance of "redistribution" in I-123 IMP SPECT in cerebrovascular disorders: a comparative study with PET. Eur J Nucl Med 15: 746–749, 1989
2) Shishido F, Uemura K, Inugami A, et al: Discrepant 99mTc-ECD images of CBF in patients with subacute cerebral infarction: a comparison of CBF, $CMRO_2$ and 99mTc-HMPAO imaging. Ann Nucl Med 9: 161–169, 1995
3) 桑原康雄，一矢有一，佐々木雅之，他：Diamox負荷99mTc-HMPAO SPECT画像に対する直線化補正．核医学 31：277–282，1994
4) Shimosegawa E, Hatazawa J, Inugami A, et al: Cerebral infarction within six hours of onset: Prediction of completed infarction with technetium-99m-HMPAO SPECT. J Nucl Med 35: 1097–1103, 1994
5) Ueda T, Hatakeyama T, Kumon Y, et al: Evaluation of risk of hemorrhagic transformation in local intra−arterial thrombolysis in acute ischemic stroke by initial SPECT. Stroke 25:298–303, 1994
6) Alexandrov AV, Black SE, Ehrlich LE, et al: Predictors of hemorrhagic transformation occurring spontaneously and on anticoagulants in patients with ischemic stroke. Stroke 28: 1198–1202, 1997
7) Kuwabara Y, Sasaki M, Nakagawa M, et al: Prediction of an increase in the OEF by a steal phenomenon on the acetazolamide test.-a comparison of Tc-99m ECD SPECT with O-15 PET. J Nucl Med 41: 218, 2000(abstract)
8) Kuwabara Y, Ichiya Y, Sasaki M, et al: Time dependency of the acetazolamide effect on cerebral hemodynamics in patients with chronic occlusive cerebral arteries-Early steal phenomenon demonstrated by $[^{15}O]H_2O$ positron emission tomography. Stroke 26: 1825–1829, 1995
9) Baron JC, Bousser MG, Comar D , Castaigne P: "Crossed Cerebellar Diaschisis" in human supratentorial brain infarction. Annals of Neurology 8: 128, 1980(Abstract)
10) Yamauchi H, Fukuyama H, Kimura J: Hemodynamic and metabolic changes in crossed cerebellar hypoperfusion. Stroke 23: 855–860, 1992
11) Kuwabara Y, Ichiya Y, Sasaki M, et al: Cerebellar vascular response to acetazolamide in crossed cerebellar diaschisis: a comparison of ^{99m}Tc-HMPAO single-photon emission tomography with ^{15}O-H_2O positron emission tomography. Eur J Nucl Med 23: 683–689, 1996
12) Sasaki M, Ichiya Y, Kuwabara Y, et al: Benzodiazepin receptors in chronic cerebrovascular disease: Comparison with blood flow and metabolism. J Nucl Med 38: 1693–1698, 1997
13) 鈴木明文，吉岡喜美雄，西村弘美，他：Balloon Matas testにおける脳波と脳血流．臨床脳波　136：607–610，1994
14) Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, et al: Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. J Nucl Med 41: 1155–1162, 2000