The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	放射線科医のためのSPECT診断法-脳-
Author(s)	林田, 孝平
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2001, 61(5), p. 208-214
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19542
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

総　説

放射線科医のためのSPECT診断法
－脳－

林田　孝平

国立循環器病センター放射線診療部

Usefulness of SPECT Images in Helping Radiologists Understand Brain Diseases

Kohei Hayashida

Nuclear brain imaging is able to show functional abnormalities of lesions that are not detectable by CT and MR images. The diagnostic keys of nuclear imaging in terms of clinical usefulness are its early detection of lesions and determination of the efficacy of drug and surgical therapies.

In dementic patients, F-18 FDG brain images can be diagnosed as Alzheimer's disease 12 months earlier than is possible on CT and MRI images, and can provide information for effective drug therapy. O-15 water CBF images can predict the effect of Nicholin by assessing transient increases in cerebral blood flow (CBF), thereby facilitating improvement in higher brain functions such as orientation . In stroke patients, brain SPECT images with Tc-99m HMPAO can predict fatal cerebral hemorrhage caused by anti-thrombic therapy by showing the decrease in count ratio (count ratio of infarcted to contralateral area of < 0.34) in the acute phase and identifying disruption of the blood brain barrier by showing hyperfixation in the subacute phase. Brain SPECT with I-123 IMP can also identify "misery" perfused areas resulting from reduced CBF and decreased vasoreactivity in the chronic phase. This criterion is utilized for patient selection for extracranial/intracranial bypass surgery, because patients with areas of poor perfusion might be indicated for such surgery. Since nuclear medicine images can accurately select candidates for drug or surgical therapies, they will be beneficial in reducing Medicare costs as well as in enhancing patients' quality of life as a result of the successful treatment.

With the advancement of technology, nuclear medicine units that can simultaneously obtain CT images and can combine functional with anatomical images will provide more useful information for the diagnosis of brain disease.

Research Cord No.: *720*

Key words: *Brain SPECT, Cerebral infarction, Diagnostic procedure*

Received Feb.5

Department of Radiology, National Cardiovascular Center

本論文は第36回日本医学放射線学会秋季臨床大会(2000年9月)の教育講演において，「放射線科医のためのSPECT診断法－脳」の演題で発表されたもので，日本医学放射線学会編集委員会より執筆依頼した．

別刷請求先
〒565-8565　吹田市藤白台 5-7-1
国立循環器病センター放射線診療部
林田　孝平

はじめに

脳の画像には，おもに解剖学的情報であるCT, MRI画像と機能画像である核医学画像がある．近年，CT, MRIは目覚ましい技術革新の恩恵を受け，撮像時間短縮とともに優れた画像が提供できるようになり，脳疾患の診断，治療経過の観察に必須のものとなっている．一方，核医学画像は，短半減期の放射性薬剤を用いて脳の機能画像を提供しているが前述のCT, MRIほどには，必ずしも革新的な改良があるとはいえない．しかし，核医学画像は，脳血流量のほか，脳代謝など多彩な画像を提供し，きめ細かな脳の病態の把握ができる．核医学による画像は，生体情報として刻々変化する病態を示しており，急性期あるいは慢性期の脳SPECT所見は脳血管障害患者の治療方針を決定するうえで重要である．特に，血流の変化があるもののいまだマクロレベルへの変化がない段階，つまり治療効果が期待できる病期では核医学画像は臨床的に有用な情報をもたらす．

医療情報の価値は，検査のsensitivity，specificityおよび検査の時期により異なる．一般に，有病率(prevalence)の割合に対して，病気を見つける割合(predictive value)が高ければ，診断価値が高い．この関係はベイズの定理により説明されている．例えば，有病率が4割から6割でsensitivityとspecificityが0.9であれば，preditive valueは，8割以上となり医療情報の価値が高い．反対に，sensitivityとspecificityが0.5であれば，prevalenceとpredictive valueは同じであり，検査をする意味がなく，医療情報の価値が低い(Fig. 1)．疫学などの研究成果や実証的な根拠を用い効率的で質の高い患者中心の医療を実践する方法を模索し，正しい治療方法を選択し，医療費を抑制するEvidence-based medicine(EBM)が唱えられている．特に高齢化社会では，脳疾患の罹患率が高くなるので，EBMに基づいた考え方で治療へ誘導する効果的な診断法が求められる．この意味で，解剖学的情報であるCT, MRI画像と機能的情報の核医学画像をうまく組み合わせて価値ある医療情報をタイムリーに得ることにより医療経済効果も期待できる．

本稿では，脳PETの血流・代謝の画像を対比し脳SPECTの画像を説明し，治療に役立つ臨床情報の理解の手助けとしたい．

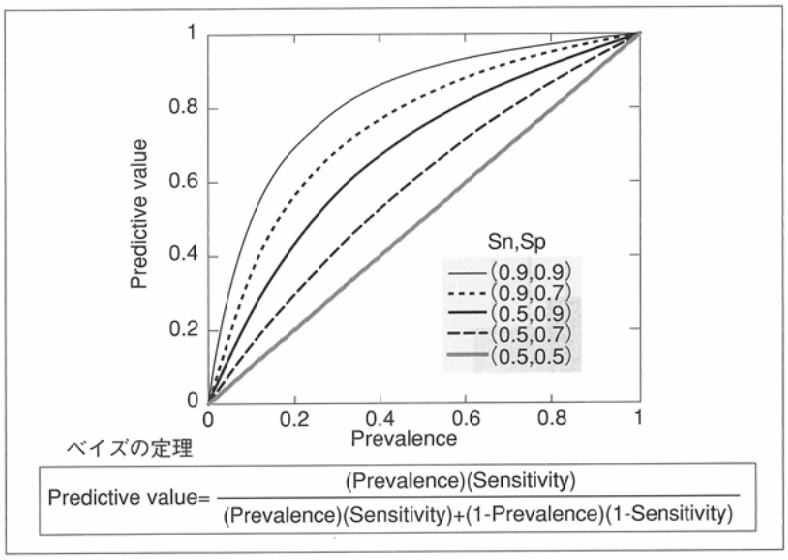
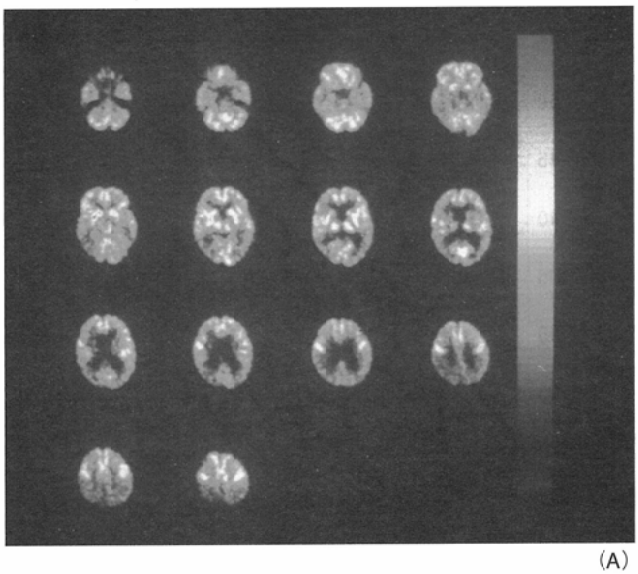
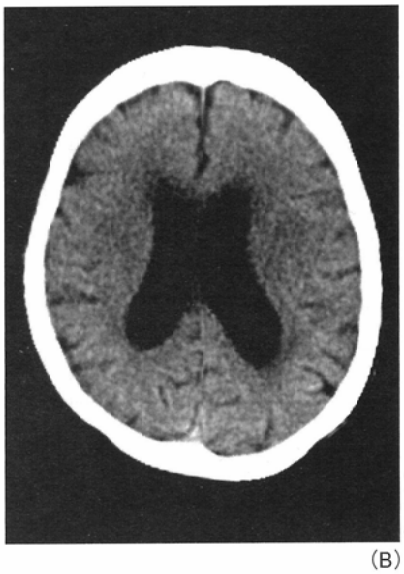


Fig. 1　ベイズの定理



(A)



(B)

Fig. 2　(A)アルツハイマー病のF-18 FDGによる代謝測定，(B)アルツハイマー病のCT像

痴呆の診断と投薬効果予測

脳の高齢化とともに脳血管病変や痴呆の症例が増え，介護などが社会問題となっている．1999年版の「国民の福祉の動向」[1]によれば，痴呆の有病率は80歳前半で14.6%，80歳後半で27.3%となり，2005年には痴呆患者は200万人に近づくと予想されている．このため今後の高齢化社会の医療は，医療経済効果にも配慮すべきであろう．例えば，アルツハイマー病などの痴呆の初期には，MRI(磁気共鳴画像)による脳の構造の変化は認めない時期に，すでに脳内の血流やエネルギー代謝は異常を来しており，核医学の手法で病態の把握ができる(Fig. 2)．ちなみに痴呆の診断は，核医学検査のほうがMRIより約12カ月早く診断できるといわれている．アルツハイマー病の治療薬の出現により，診断が医療経済効果に占める割合が増えてきた．この意味でも的確な検査による早期診断が重要である．また治療効果をあらかじめ判定できる方法として，薬剤投与してPET O-15 H_2Oによる血流測定にて一過性の血流増加を観察する方法がある．ニコリン1000mg投与後，一過性の血流増加が観察された群は，見当識(orientation)，言語能力(word fluency)，視覚認識能力(cancellation)などの高次脳機能の改善を認めたが，血流不変群は変化がなかった(Fig. 3)．このことは，一過性の血流増加が薬剤の反応性を予測でき，治療の開始前に，有効群と無効群をふるい分けができる可能性を示唆している．

脳SPECTの血流製剤の種類

脳内へ取り込まれるための条件には，分子量が小さく，電荷を持たず，また脂溶性である性質が必要である．現

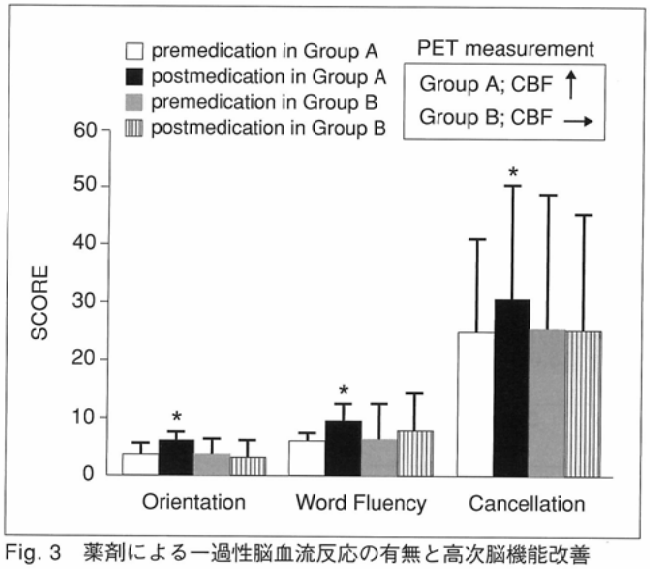


Fig. 3 薬剤による一過性脳血流反応の有無と高次脳機能改善

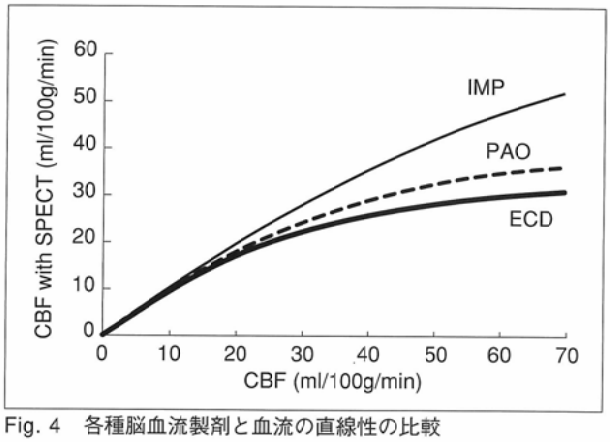


Fig. 4 各種脳血流製剤と血流の直線性の比較

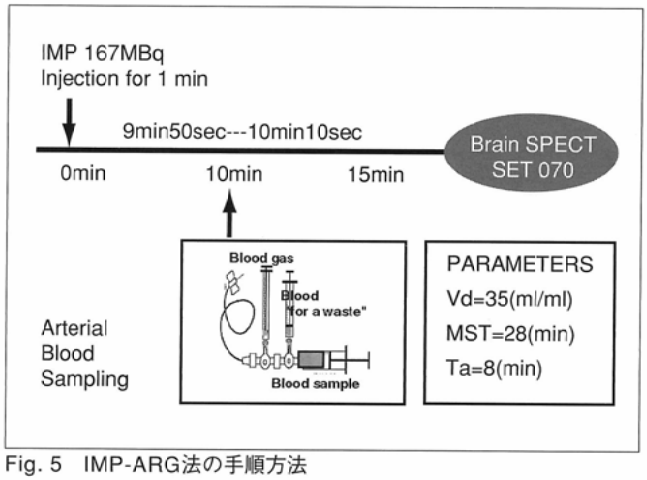


Fig. 5 IMP-ARG法の手順方法

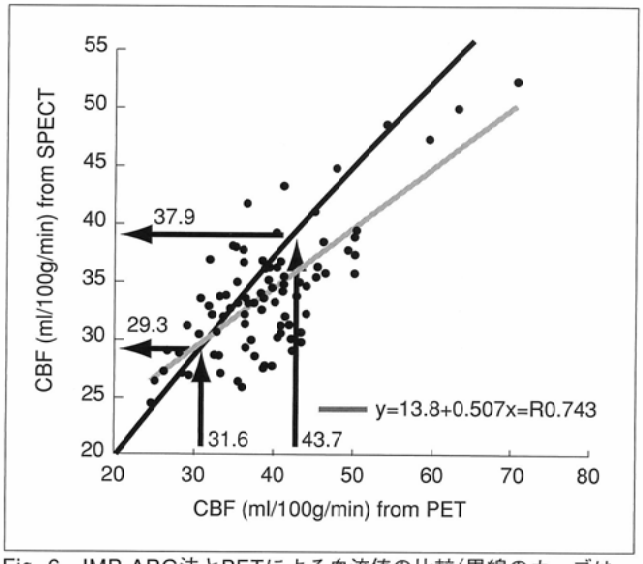


Fig. 6 IMP-ARG法とPETによる血流値の比較(黒線のカーブは，PSモデルの式から)

在，脳SPECTの血流製剤としては，N-isopropyl-p-I-123 iodoamphetamine (IMP)，Tc-99m -d,l-hexamethyl propylene amine oxime (HMPAO)，Tc-99m - ethyl ctysteinate dimer (ECD)がある．いずれも脳内に一時的に停滞するのでその間に脳血流画像を撮像する．しかし，放射性医薬品の種類により，脳への分布も異なる．脳血流と直線相関が良好な順は，IMP > HMPAO > ECDである(Fig. 4)．これは，I-123 IMPがacetazolamide (Diamox)の血管反応性の観察などの脳血流増加の評価にもきわめて有利な薬剤であることを示している．定量法は，種々の方法が考案されているが，I-123 IMP-ARG法による定量測定は比較的簡便で測定精度が高い．われわれの施設では，翼状針を用いた動脈採血キットを用いて，I-123 IMP投与10分後に動脈血採血を行い，あらかじめSPECTとのカウント効率の関係を求めていたウエル型カウンタにて30秒間のカウント測定し，ARG法のソフトウエアにて入力関数を推定し，絶対的脳血流測定を行う(Fig. 5)．^{15}Oガスによる PETによる測定法(PET-GAS法)とIMP-ARG法脳SPECTを同日に施行し，24例にて中大脳動脈領域の血流量を比較した結果，直線相関はR = 0.743であった(Fig. 6)．HMPAOとECDは，高血流領域では血流に対して分布が頭打ちとなるが，これは健側の分布があまり変動しないことであり，病側と健側の比などの簡単な手法にて血流低下領域を精度高く検出できることになる．また，Tc-99mの製剤は，Mo-Tcジェネレターにていつでも Tc-99mを得られ，緊急検査にも対応でき，さらに経過観察，薬剤効果の判定などへの応用範囲は広く，有利な点も多い．

急性期脳梗塞の線溶療法における脳出血の予測

脳梗塞の急性期では，脳虚血発症により脳血流は低下す

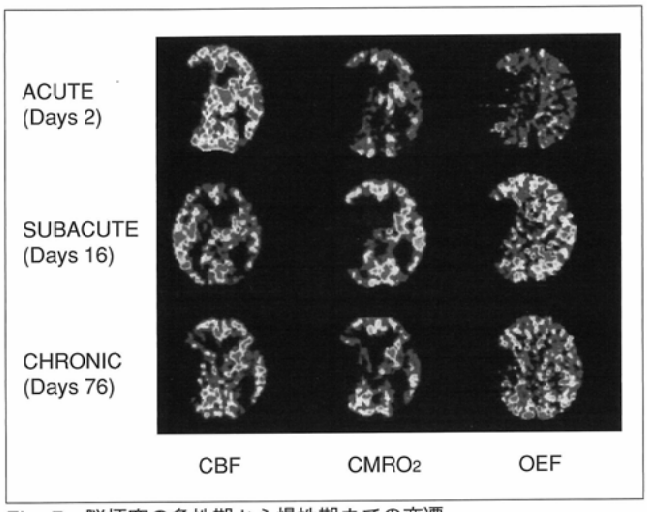


Fig. 7　脳梗塞の急性期から慢性期までの変遷

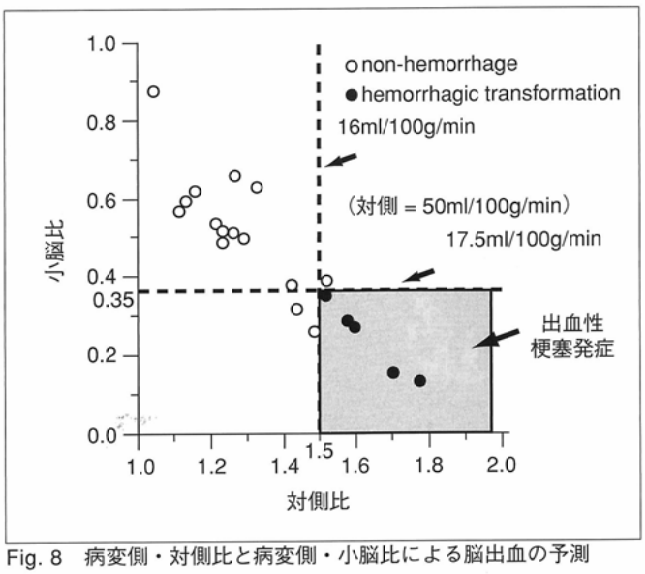


Fig. 8　病変側・対側比と病変側・小脳比による脳出血の予測

る．発症9時間後では100%，12時間後では83%，3～4日後では35～45%に認められる．予後の判定は酸素代謝率がよく反映するといわれている[1]．虚血発症2～6時間後の時点では酸素代謝率が1.5ml/100g/min以下では梗塞となり，2.5ml/100g/min以上では梗塞まで至らないといわれている．脳梗塞の発症から経過を観察すると急性期(第2病日)の脳血流像では，右前頭葉から頭頂葉に拡がる血流低下領域を認める．代謝は右前頭葉から頭頂葉は同様に低下し，また対側でも低下し，慢性期では梗塞巣となっている(Fig. 7)．このような梗塞の進展を防止するために線溶療法がある．急性期の脳梗塞に線溶療法を開始すれば，発症から3カ月後の重症の後障害の30%は回復すると言われている[3]．しかし，この治療法は致死的な脳出血の危険性が10倍に増える．この脳出血の危険性の予知は，発症6時間以内の臨床症状では36%，CT検査では55%，発症24時間でのTc-99m HMPAOによる脳SPECTでは73%といわれている．脳SPECTによる脳出血の危険性の予測は，簡単な比でその精度が高くなる．すなわち病変側/健側＜0.34で，病変側/小脳比＞1.5であれば，その頻度は高い(Fig. 8)[4]．この場合対側比で，健側を50(ml/100g/ml)とすると，患側は，＞15(ml/100g/ml)となりPET測定の脳梗塞発生の虚血閾値に一致する．Tc-99m ECDでもほぼ同じ値であり，また標識後の安定性から使いやすい．このような簡単な指標で，線溶療法の安全性が保証されるわけであり，脳SPECTによる治療予測が期待されている．

亜急性期における壊死予測

代謝量に対して血流量が多くなる状態が贅沢灌流(Luxury perfusion)である．luxury perfusionは脳梗塞の急性期から亜急性期に見られる．この現象は脳虚血後16時間以内には9%，16～30時間では53%に認められ，数週間続くこともある．この現象の発症のメカニズムは，脳梗塞直後の急激で広範囲の虚血のため血液脳関門は破綻し分子量の大きな物質も脳実質に入り込み強い脳浮腫を引き起こす．このため周囲の血管をはじめ脳組織は圧排され，梗塞巣の血流は著明に低下し，また対側も代謝の低下がみられる．また血液脳関門の機能低下が強く，血管の自動調節能が働いていないため，この血管は徐々に拡張して血流は増加してくる．しかしこの時期は脳代謝はまだ回復しておらず，血流と機能の解離(uncoupling)となる．梗塞巣は酸素を消費しないので，血流の増加は，「意味がない」血液供給である．このような血流代謝のアンバランスは，正常な制御機能を伴わない新生血管増成の結果であり，X線CTによる造影剤増強効果が認められる時期と一致する場合が多い．この高血流現象は梗塞領域の障害を強くするばかりでなく，周辺の組織にも悪影響を及ぼす．脳梗塞の急性期から亜急性期にluxury perfusionを示した領域は慢性期には壊死となる．亜急性期(第16病日)にて右前頭葉から頭頂葉における血流は著明に増加し，これに対し代謝の亢進はない(Fig. 7)．いわゆる"Luxury perfusion"の状態を呈している．この時期には脳X線CT像にて，同部に造影効果を伴った病変を認めた．慢性期(第76病日)では同部は脳X線CT像にて，低吸収域を伴っていた．Luxury perfusionは脳血流だけの側面からは解析ができないので脳血流，代謝の両側面から脳障害を捉えることが必要である．

Tc-99m HMPAO脳SPECTの病変部へのカウントの増加は，単に血流増加だけでなく血流は低下しているものの集積が増加している場合がある．後者の集積メカニズムは，Tc-99m pertechnatate, Tc-99m DTPA の梗塞巣への集積と似ている．診断は，発症からの経過により病態が異なる．梗塞発症6日までカウントの増加は，脳血流が単に増加した状態はhyperemia(過血流)である．しかし，梗塞発症7～14日に出現するカウントの増加は，hyperfixation(過集積)である．このhyperfixationを示した領域は，脳血流に比し活性が高い状態で，慢性期には梗塞巣となる(Fig. 9)．

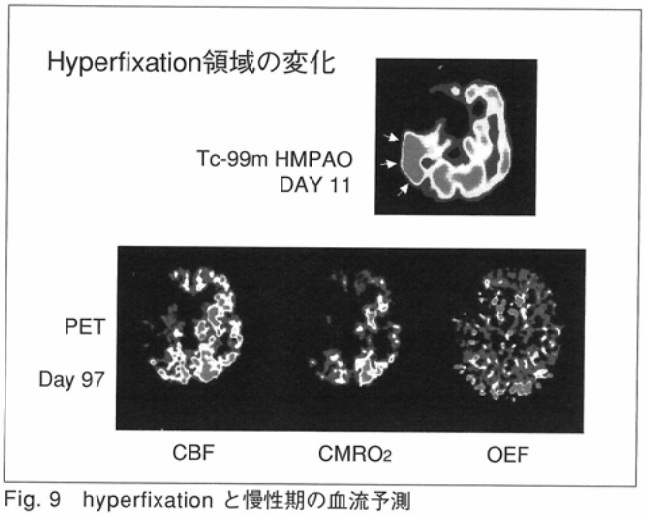


Fig. 9 hyperfixation と慢性期の血流予測

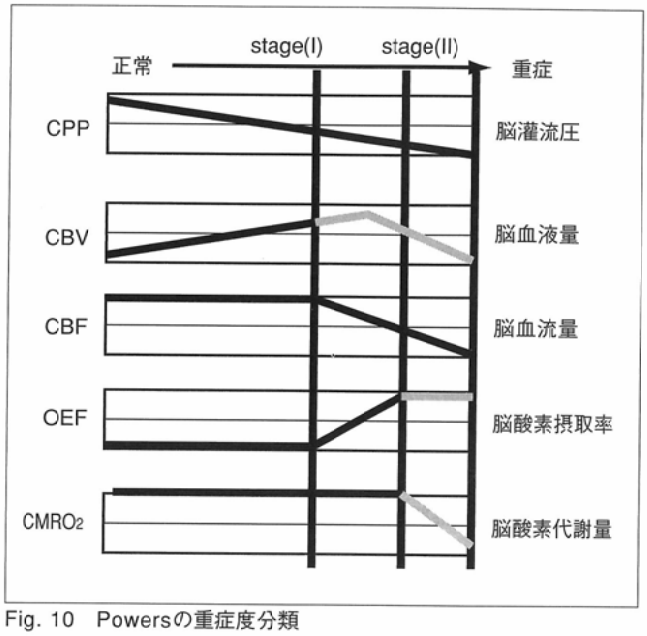


Fig. 10 Powersの重症度分類

慢性期における回復可能な脳組織の同定

脳血管障害などで灌流圧が引き続いて低下すると，まず血管が拡張するため脳血液量が増加し循環予備能が働いてくる(stage I群)．さらに自動調節能の範囲を越えると徐々に脳血流は低下し，代謝予備能が働いてくる(stage II群)(Fig. 10)．そこで脳循環指標からstage分類を行い，血管反応性と比較した．

脳血流量(CBF)と脳血液量(CBV)の比(CBF/CBV)は，血管の拡張状態を反映し，値が高ければ循環予備能が低い．また酸素摂取率(OEF)が代謝予備能を反映する．CBF/CBVが10.75以上，OEFが0.52以下が正常範囲である．これを正常群とし，循環予備能が異常，代謝予備能が正常範囲を，つまりCBF/CBV < 10.75かつOEF ≦ 0.52をstage I群，循環予備能，代謝予備能ともに異常，つまりCBF/CBV < 10.75かつOEF > 0.52を stage II群として分類した．さらに，^{15}Oで標識した水をDiamox前後で投与し脳血流測定を行い，Diamoxによる血管拡張能を測定した．各群で脳血流，脳酸素代謝量の脳循環指標と$H_2{}^{15}O$によるDiamoxの血管拡張能からDiamox負荷による脳血流量，脳血流増加値，脳血流増加率(ΔCBF%)を求めると，正常群，stage I群，stage II群にて脳血流量はそれぞれ43.7±10.3, 36.1±8.2, 31.6±4.1 (ml/100g/min)，脳酸素代謝量はそれぞれ2.95±0.53, 2.68±0.52, 2.58±0.39 (ml/100g/min)，脳血液量はそれぞれ3.18±0.70, 4.91±1.91, 4.84±2.16 (ml/100g)であった．脳血流は正常群とstage I群の間で， stage I群とstage II群の間で有意差があり重症度が高くなるほど低下した．一方，Diamox負荷による脳血流量は正常群，stage I群，stage II群の各群でそれぞれ62.4±16.3, 50.8±13.3, 41.2±5.7 (ml/100g/min)，脳血流増加値は，それぞれ18.7±7.3, 14.6±6.5, 9.6±2.2 (ml/100g/min)，脳血流増加率はそれぞれ42.5±10.8, 40.3±13.9, 30.6±5.4 (%)であった(Fig. 11)[11]．stage II群で，血管反応性の低下があった．

正常とstage II群の平均脳血流量値はPET-GAS法では，43.7, 31.6 (ml/100g/min)である．ここで，前述のIidaらが論文に示したIMPの脳内分布によるPSモデルの関係式からIMP-ARG法では37.9, 29.3 (ml/100g/min)に対応した[5]．上述の症例で脳血流が29.3%未満でかつDiamox反応性30.6%未満であれば，脳酸素摂取率は0.513±0.029とstage II群のmean+SDの上限を越えていた．脳SPECTの定量法による医療経済効果を考えてみる．EC/ICバイパスの手術の基準を血流値で正常の80%未満，血管反応性を10%未満とする．脳SPECT 2 回を16万円，EC/ICバイパスの手術を70万円とすると，登録31施設での 2 年間は431例の症例のEC/ICバイパスの手術が行われていた．脳SPECTによる基準決定後 2 年間のEC/ICバイパスの手術は103症例が登録される予定である．もし，われわれの脳SPECT重症度分類が正しく，かつこれらの症例がEC/ICバイパスの適応と仮定すれば，過去 2 年間のEC/ICバイパスの手術に要した費用は 3 億170万円で，今後 2 年間のEC/ICバイパスの手術と脳SPECTに要する費用は 1 億4106万円であり，53.2%の医療費の削減効果があることになる(Fig. 12)．

おわりに

脳卒中患者が，救急センターに運ばれてくると，まず脳出血の有無を確認のためまずCT室に運ぶ必要がある．核医学検査の有用性を充分認識している医療スタッフでも緊急の患者を次に核医学検査室に運ぶとなれば，マンパワーが足りなくなり医療現場では必然的に核医学検査室へは遠くなる．また，時間外に核医学装置を動かすことは，放射性医薬品の準備，技師の手配から現状の医療システムからも困難であ

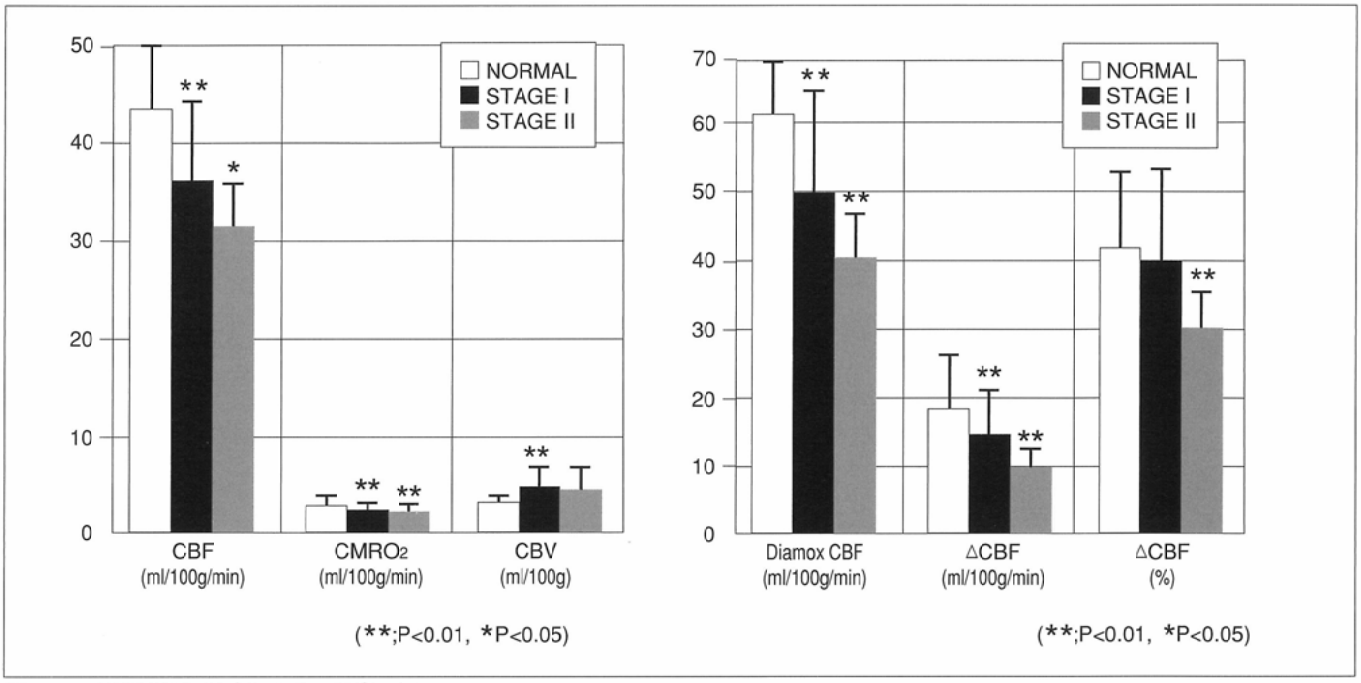


Fig. 11　PET脳循環測定による重症度評価

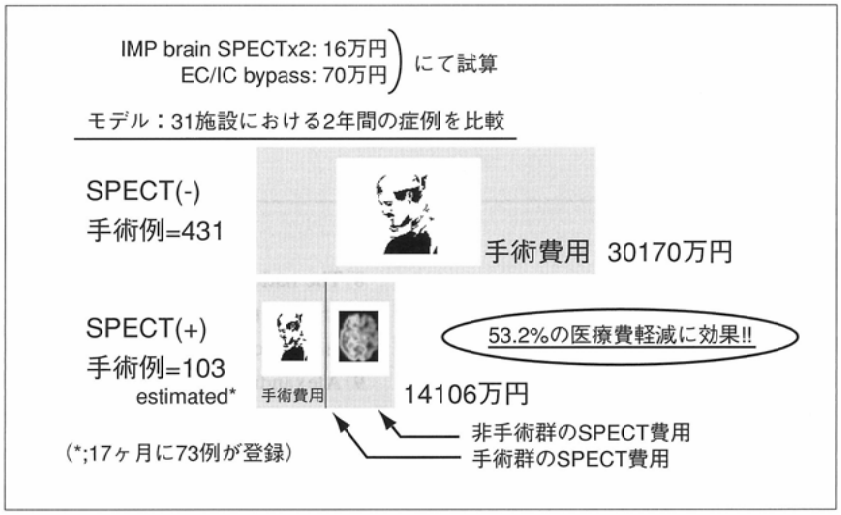


Fig. 12　脳SPECTによる医療経済効果

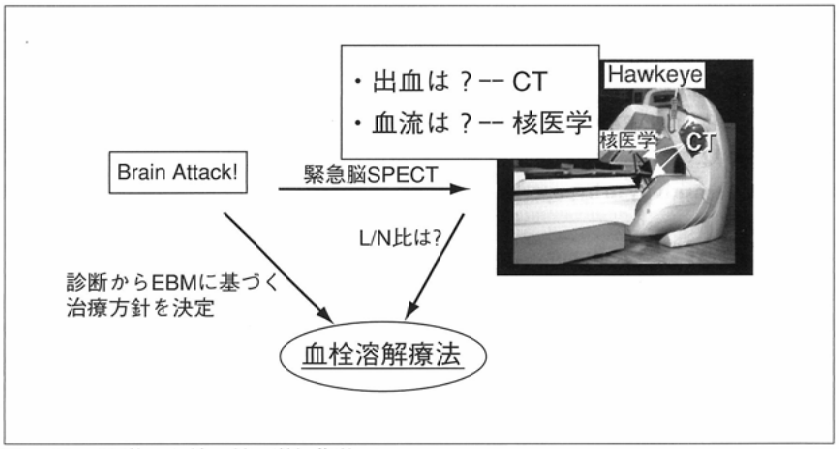


Fig. 13　CT装置を持つ核医学撮像装置

ろう．しかし，核医学装置にCT装置を付属させたユニットで，簡単な操作で機能画像と解剖画像が同時に撮像できるとすれば，核医学画像のメリットは大きくなる．現在，法的な整備が進められているが，現実にこのような複合画像が撮れる装置は存在する(Fig. 13)．今まで医療装置の開発は，経済活動を優先する会社の論理で進められてきたが，今後は医療機器メーカーはもっと医療現場の意見を聞き，効率的な医療活動を支援する製品を提供すべきであろう．

さて，平成12年11月に脳神経核医学研究会が医療関係者，研究者の情報交換の場として設立された．ホームページ(www 2.convention.co.jp/jncc/)にて，脳核医学検査のマニュアルや検査の有用性につき情報を得ることにより，日常診療へ役立てることができ，さらに，「現場の生の意見」を発信できる場でもある．

文　献

1)1999年版の「国民の福祉の動向」

2)von Schulthess GK: Clinical Positron Emission Tomography, 2000, Philadelphia, Lippincott Willams&Wilkins

3)Hayashida K, Tanaka Y, Miyake Y, et al: Effect of choline precusor on CBF in patients with dementia measured with sequential O-15 H2O PET imaging after the correction of adaptation phenomenon.Amsterdam: (In) Ochi H, Konishi J, Yonekura Y, Fukuchi M, Nishimura T, Tamaki N, eds.: Brain, Heart and tumor imaging Updated PET and MRI 71–82, 1995, Elsevier, Amsterdam

4)Iida H, Akutsu T, Endo K, et al: A multicenter validation of regional cerebral blood flow quantitaion using I-123 Iodaamphetamine and single photon emission computed tomography. J Cereb Blood Flow Metab 16:781–793, 1996

5)Hatazawa J, Iida H, Shimosegawa E, et al: Regional Cerebral blood Measurement with Iodine-123-IMP autoradiography: Normal values, reproducibilitu and sensitivity to hypoperfusion. J Nucl Med 38: 1102–1108, 1997

6)Hayashida K, Takahashi J, Moriwaki H, et al: Validation of EC/IC bypass candidates by CBF measurement with quantitative I-123 IMP brain SPECT The Second international workshoip on biomedical imaging(Fukui-2000)absract 31, 2000

7)Baron J: Positron emission tomography studies in ischemic stroke.(In)Barnett H, Stein B, Mohr J, Yatsu F, Stroke 2nd ed.111–123, 1994, Churchill Livingstone, New York

8)The national institute of neulogical disorder and stroke rt-PA stroke study group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl Med. 333: 1581–1586, 1995.

9)Alexandrov AV, Black SE, Caldwell CB, et al: Predictors of hemorrhagic transformation occurring spontaneously and on anticoagulants in patients with acute ischemic stroke. Stroke. 28: 1198. 1997

10)Ueda T, Hatayama 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: 293–303, 1994.

11)Lassen N: The luxury perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localized within the brain. Lancet 2:1113–1115, 1966

12)Powers WJ, Press GA, Grubb RL, et al: The effect of hemodynamically significant carotid artery disease on the hemodynamic status of the cerebral circulation. Ann Intern Med 106: 27–35, 1987

13)Hayashida K, Hirose Y, Tanaka Y, et al: Stratification of severity by cerebral blood flow, oxygen metabolism and acetazolamide reactivity in patients with cerebrovascular disease. (In) Ishii Y, Yonekura Y, Fujibayashi Y, Sadata M. Recent advances in biomedical imaging 1: 113–119, 1997, Elsevier, Amsterdam