

一回静脈採血と因果性モデルを用いた 局所脳血流量測定

—持続動脈採血法との比較による妥当性の検討—

三村 浩朗¹⁾ 曾根 照喜¹⁾ 高橋 由武^{2, 3)}
吉岡 克則^{2, 3)} 村瀬 研也²⁾ 松田 博史⁴⁾
甲谷 理温¹⁾ 大畠 康¹⁾ 友光 達志¹⁾
福永 仁夫¹⁾

1) 川崎医科大学附属病院 核医学診療科

2) 大阪大学大学院 医学系研究科 保健学専攻 医療技術科学分野 医用物理工学講座

3) 富士フイルム RI ファーマ 臨床応用技術部

4) 埼玉医科大学付属病院 核医学診療科

Measurement of Regional Cerebral Blood Flow Using One-Point Venous Blood Sampling and Causality Model: Evaluation by Comparing with Conventional Continuous Arterial Blood Sampling Method

Hiroaki MIMURA¹⁾, Teruki SONE¹⁾, Yoshitake TAKAHASHI^{2, 3)},
Katsunori YOSHIOKA^{2, 3)}, Kenya MURASE²⁾, Hiroshi MATSUDA⁴⁾,
Yoshiharu Kangai¹⁾, Yasushi Ohata¹⁾, Tatsushi TOMOMITSU¹⁾
and Masao FUKUNAGA¹⁾

1) Department of Nuclear Medicine, Kawasaki Medical School

2) Department of Medical Engineering, Faculty of Allied Health Science,
Graduate School of Medicine, Osaka University

3) Department of Clinical Application Engineering, FUJIFILM RI Pharma Co., LTD

4) Department of Nuclear Medicine, Saitama Medical School

(article received : November 4, 2008)

Summary

Optimal setting of the input function is essential for the measurement of regional cerebral blood flow (rCBF) based on the microsphere model using N-isopropyl-4-[¹²³I]iodoamphetamine (¹²³I-IMP), and usually the arterial ¹²³I-IMP concentration (integral value) in the initial 5 min is used for this purpose. We have developed a new convenient method in which ¹²³I-IMP concentration in arterial blood sample is estimated from that in venous blood sample. Brain perfusion SPECT with ¹²³I-IMP was performed in 110 cases of central nervous system disorders. The causality was analyzed between the various parameters of SPECT data and the ratio of octanol-extracted arterial radioactivity concentration during the first 5 min (Caoct) to octanol-extracted venous radioactivity concentration at 27 min after intravenous injection of ¹²³I-IMP (Cvobt). A high correlation was observed between the measured and estimated values of Caoct/Cvobt ($r=0.856$) when the following five parameters were included in the regression formula: radioactivity concentration in venous blood sampled at 27 min (Cv), Cvobt, Cvobt/Cv, and total brain radioactivity counts that were measured by a four-head gamma camera 5 min

and 28 min after ^{123}I -IMP injection. Furthermore, the rCBF values obtained using the input parameters estimated by this method were also highly correlated with the rCBF values measured using the continuous arterial blood sampling method ($r=0.912$). These results suggest that this method would serve as the new, convenient and less invasive method of rCBF measurement in clinical setting.

Key Words: Regional cerebral blood flow, ^{123}I -IMP, SPECT, Venous sampling, Causality model

I. はじめに

塩酸 N-イソプロピル-4-ヨードアンフェタミン [^{123}I] (^{123}I -IMP) を用いた脳血流シンチグラフィは各種脳神経疾患の診断、予後推定、治療効果判定などに広く用いられている。しかし、三次元脳血流分布像 (SPECT 像) を用いた定性的な診断のみでは、患者相互の比較やより詳細な脳循環動態を把握するための情報としては不十分なため、局所脳血流量 (regional cerebral blood flow, rCBF) の測定による定量的評価が同時に行われることが多い。特に、脳全体の血流が変化するような病態の把握には定量的評価が不可欠であり、診断精度向上に重要な役割を果たしている。定量的評価法としては、持続動脈採血法^{1~8)}や1回動脈採血法 (Table look up 法や Autoradiography 法)^{14~20)} が一般的に用いられているが、動脈内へのカニューレ留置などを要し、侵襲性や手技的な煩雑性のため、臨床病院での広い普及には至っていない。また、これまでに静脈採血値を用いて入力関数を推測する侵襲性の低い定量法がいくつか試みられているが^{9~13)}、いずれも測定精度などの点で必ずしも十分とはいえない。

今回われわれは、動脈採血値、静脈採血値および脳組織中の経時的変化指標の関係を重回帰分析法により関数化し、静脈採血値から入力関数を推定する新しい方法を開発した。さらに、本法による推定値を用いて算出した rCBF 値の臨床応用の可能性について、従来から行われている Kuhl らの microsphere model 法^{3, 7)}の改良法によって求めた rCBF 値と比較検討した。

II. 対象および方法

1. 対 象

対象は、110症例 (男性54例、女性56例、17~89歳、平均 65.7 ± 15.6 歳 (平均値 $\pm$ 標準偏差))

で、その内訳はアルツハイマー型認知症23例、脳梗塞31例、パーキンソン病26例、その他30例である。

2. データ収集と画像処理

データ収集には、 ^{123}I の光子エネルギーに対応した LEGP (低エネルギー汎用型; Low Energy General Purpose) コリメータを装着した4検出器型ガンマカメラ (GAMMA VIEW SPECT 2000 H-40, 日立メディコ) を用いた。

まず、全脳の経時的な濃度変化を観察するために、 ^{123}I -IMP (^{123}I -イオフェタミン: フジフィルム RI ファーマ) 投与直後から5分30秒間と27分30秒から1分間の Planar 像を同時4方向から、Matrix size 64×64 (3.4 mm/pixel), 1フレーム当たり30秒で、それぞれ11フレームと2フレーム収集した。これらの Planar 像データから、 ^{123}I -IMP 投与5分後 (5分を中心とする1分間、以下同様) の全脳放射能カウント (Cb_5 , counts/min), SPECT 収集の中央時間である17分後のカウント (Cb_{17} , counts/min), 28分後のカウント (Cb_{28} , counts/min), 5~28分後までの23分間の全脳放射能カウントの増加量 (Cb_{28-5} , counts) を求めた。 Cb_{17} には Cb_5 と Cb_{28} の平均値を、 Cb_{28-5} には Cb_{28} と Cb_5 の差を用いた。なお、全脳放射能カウントには、前後左右から収集した4方向の平均値を用いた。

SPECT 収集は8分後から開始し、Matrix size 64×64 , 1方向当たり15秒で64方向から収集し、4検出器分を集計して画像再構成に用いた。画像再構成には、Convolution 補正関数として Ramachandran¹³⁾ を、前処理フィルタには Winner filter (分解能 $m: 2.5$, $\text{Pn/Ps}: 0.15$) を用い、減弱・散乱補正は行わなかった。Fig. 1 に画像収集時期と採血時期のタイムスケジュールを示す。

3. 採血と血中放射能濃度の測定

動脈採血は、左上腕動脈に JELICO 針 (24 G)

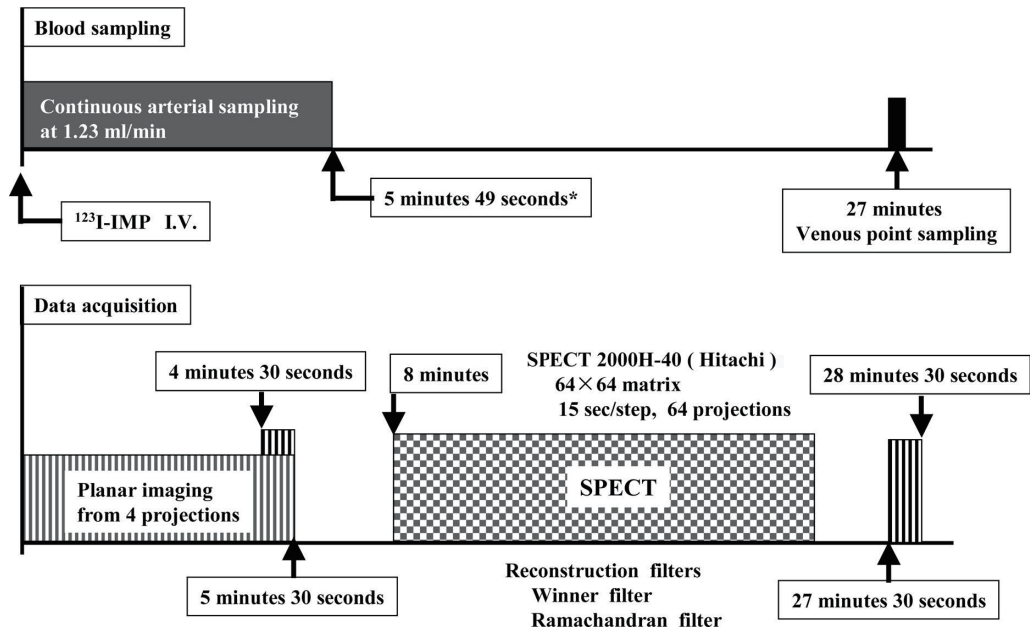


Fig. 1 Time schedule of SPECT, planner imaging, arterial blood sampling, and venous blood sampling after the injection of ^{123}I -IMP.

を挿入した後、持続採血器 (Harvard infusion-withdrawal pump, Model 944) を用いて、 ^{123}I -IMP 静注直後から 5 分 49 秒間一定の速度 (1.23 ml/min) で行った。 ^{123}I -IMP は体重を考慮して 167 または 222 MBq を右肘正中皮静脈もしくは中心静脈内に速やかに投与し、その後直ちに約 10 ml の生理食塩水によるフラッシュを行った。静脈血は、薬剤投与後 27 分が中央時間となるように留意し、右前腕皮静脈より約 5 ml を採取した。なお、静脈採血部位は薬剤投与部位より少なくとも 3 cm 以上末梢側とした。

採取した動脈血と静脈血は、試験管およびオクタノール 5.0 ml が封入された遠心管の各々 3 本に 0.5 ml ずつ分注した。遠心管はボルテックスミキサーによる十分な混合の後、2,500 rpm で 5 分間遠心分離し、その上澄液 1.0 ml を別の試験管に注入した。次いで、動脈・静脈の全血と上澄液の各 3 本 (合計 12 本) とバックグラウンド用試験管 3 本をウェルカウンタ (Auto Well Gamma System ARC-360, Aloka) で 10 分間計測し、バックグラウンドの減算と減衰補正そして試料容量補正を行い、それぞれの平均値から、動脈血中放射能濃度 (Ca, counts/min/ml)、オクタノール抽出後の動脈血中脂溶性分画放射能濃度 (Caoct,

counts/min/ml)、静脈血中放射能濃度 (Cv, counts/min/ml)、オクタノール抽出後の静脈血中脂溶性分画放射能濃度 (Cvoct, counts/min/ml) を求めた。さらに、全血に対する脂溶性分画の割合を動脈血および静脈血でそれぞれ算出し、オクタノール抽出率 (Na, Nv) とした。

4. 重回帰分析の妥当性の検討

検討には、全 110 症例から無作為に抽出した 50 例を対象として 10 種類のパラメータを使用して行った。このうち、血液関連のパラメータは、Ca, Caoct, Cv, Cvoct, Na, Nv の 6 種類、脳組織集積関連のパラメータは、Cb₅, Cb₂₈, Cb₁₇/Cb₅, Cb₂₈₋₅ の 4 種類である。これら 10 因子すべてを用い、入力信号と出力信号の経時的因果性を観察した。すなわち、入力信号として重要な Caoct と出力信号として重要な Cvoct の両者の比を目的変数とし、① 10 因子の重回帰分析を行い因果性モデルの関数式を導いた。次に、② 10 因子のうち持続動脈採血値関連の因子を省いた残り 7 因子 (Cv, Cvoct, Nv, Cb₅, Cb₂₈, Cb₅/Cb₁₇, Cb₂₈₋₅) を用いた場合、③ 脳組織関連因子のうち実測値から四則算により導かれる因子を省いた 5 因子 (Cv, Cvoct, Nv, Cb₅, Cb₂₈) を用いた場合、④ オクタノール抽出率を省いた 4 因子

(Cv, Cv_{oct}, Cb₅, Cb₂₈)を用いた場合の関数式(重回帰式)を同様に導いた。そして、実測値より算出したCa_{oct}/Cv_{oct}と4種類の重回帰式により推定されたCa_{oct}'/Cv_{oct}'の間の関連性を検討した。なお、今回検討に使用したこれらパラメータは、通常の臨床業務において持続動脈採血法に基づいたrCBF値を算出する際の計測値である。

5. 局所脳血流量の比較検討

本法で算出されるrCBF値の臨床応用の可能性を評価するために、持続動脈採血値を用いて算出したrCBF値と静脈採血値を用いた因果性モデルによるrCBF値の相関性を検討した。対象は110症例より重回帰式作成に関与した50例を省いた60例とし、1症例当たり3箇所(ROI(合計180個))を設定して検討した。

持続動脈採血値を用いたrCBF値の算出には、次式を用いた。

$$Fa = 100 \cdot R \cdot Cb / (Na \cdot A) \dots\dots\dots (1)$$

ここで、FaはrCBF値(ml/100g/min)、Rは持続採血速度(1.23 ml/min)、CbはSPECT画像に関心領域(ROI, region of interest)を設定して求めた脳組織中(比重は1.0と仮定)の放射能カウント、Aは全動脈血の放射能濃度(=Ca・T・R, T:採血時間)、Naはオクタノール抽出率である。Cb値は、SPECT値を全脳の放射能濃度比(Cb₅/Cb₁₇)と相互校正値で補正して求めた。なお、この相互校正値は、標準線源を含む楕円筒ファントム(長径205mm, 短径155mm)を臨床条件でSPECT収集と再構成を行い、ついでファントム内標準線源の一定量をウェルカウンタ

で測定し、両者の複数の測定値を最小二乗法により直線近似し求めた。この標準線源には0.925, 1.85, 3.70, 7.40, 14.80, 22.20 kBq/mlの6種類を用いた。

静脈採血値を用いたrCBF値の算出には、(1)式を変形した次式を用いた。

$$Fv = 100 \cdot R \cdot Cb / ((Ca_{oct}/Ca) \cdot Ca \cdot T \cdot R) = 100 \cdot Cb / Ca_{oct} \cdot T \dots\dots\dots (2)$$

ここで、Fvは静脈採血試料を用いて算出されたrCBF値(ml/100g/min)、Cb, Tは上記のとおりである。Ca_{oct}は今回検討した10因子のうち持続動脈採血値関連因子を省いた合計7因子から導いた関数式を用いて推定した。すなわち、Ca_{oct}は、重回帰式を用いて推定したCa_{oct}'/Cv_{oct}'に実測したCv_{oct}を乗ずることにより算出した。そしてFaとFvの関係を観察し、臨床応用の可能性を評価した。

Ⅲ. 結 果

1. 重回帰分析の妥当性の検討

10種類のパラメータとCa_{oct}/Cv_{oct}の平均値、標準偏差およびCV値をTable 1に示す。これらのうち最も小さいCV値を示したのはNaで4.3%、次いでCb₅/Cb₁₇(6.4%)、Nv(12.3%)、Cb₂₈, Ca, Cv, Ca_{oct}, Cb₅, Cv_{oct}, Cb₂₈₋₅の順で、Ca_{oct}/Cv_{oct}は39.9%と最も大きなCV値を示した。

目的変数であるCa_{oct}/Cv_{oct}と10種類のパラメータとの因果性を重回帰分析した結果、両者の間には、Ca_{oct}'/Cv_{oct}'=A・Ca+B・Ca_{oct}+C・

Table 1 Mean, SD and CV of variables used for multiple regression analysis*

Variables	Mean	SD	CV (%)
Arterial radioactivity concentration (Ca)	2.93×10 ⁵	7.46×10 ⁴	25.2
Octanol-extracted Arterial radioactivity concentration (Ca _{oct})	2.45×10 ⁵	6.63×10 ⁴	27.1
Venous radioactivity concentration (Cv)	3.55×10 ⁴	9.20×10 ³	25.9
Octanol-extracted Venous radioactivity concentration (Cv _{oct})	2.27×10 ⁴	7.35×10 ³	32.3
Arterial octanol extraction ratio (Na)	8.24×10 ⁻¹	3.55×10 ⁻²	4.30
Venous octanol extraction ratio (Nv)	6.31×10 ⁻¹	7.76×10 ⁻²	12.3
Brain radioactivity count at 5 min (Cb ₅)	9.43×10	2.55×10	27.1
Brain radioactivity count at 28 min (Cb ₂₈)	1.35×10 ²	3.36×10	25.0
Count ratio of brain radioactivity at 5 min to 17 min (Cb ₅ /Cb ₁₇)	8.22×10 ⁻¹	5.26×10 ⁻²	6.40
Increase of brain radioactivity count from 5 to 28 min (Cb ₂₈₋₅)	4.04×10	1.50×10	37.2
Ca _{oct} /Cv _{oct}	1.19×10	4.74	39.9

* SD: standard deviation, CV: coefficient of variation, n=50.

Table 2 Coefficients of multiple regression formulae

Number of explanatory variables	10	7	5	4
Ca	7.17×10^{-5}			
Caoct	-4.38×10^{-5}			
Cv	-1.44×10^{-3}	-1.46×10^{-3}	-1.53×10^{-3}	-5.60×10^{-5}
Cvoct	1.70×10^{-3}	1.71×10^{-3}	1.83×10^{-3}	-4.80×10^{-4}
Na	2.78×10			
Nv	-7.46×10	-7.02×10	-7.43×10	
Cb ₅	5.14×10^{-1}	-1.73	3.95×10^{-2}	1.50×10^{-2}
Cb ₂₈	-4.95×10^{-1}	1.85	2.02×10^{-2}	3.10×10^{-2}
Cb ₅ /Cb ₁₇	-1.64×10	-4.43×10		
Cb ₂₈₋₅	4.48×10^{-1}	-1.98		
Constant	5.13×10	9.89×10	6.49×10	1.93×10

Cv + D · Cvoct + E · Na + F · Nv + G · Cb₅ + H · Cb₂₈ + I · (Cb₅/Cb₁₇) + J · Cb₂₈₋₅ + K の重回帰式が得られた。ここで A ~ K は回帰式の係数であり，詳細は **Table 2** に示す。

実測値を用いて算出した Caoct/Cvoct と，①10 因子すべてを用いて予測した Caoct'/Cvoct' との関係を図 **Fig. 2** に示す。両者の間には高い相関性 ($r=0.978$, $y=0.957x+0.513$) が認められた。また，Caoct/Cvoct と Caoct'/Cvoct' の平均値と

標準偏差は，それぞれ 11.89 ± 4.74 と 11.89 ± 4.64 で，両者の間には，統計学的に有意な差は認められなかった。

次に持続動脈採血値の関連因子を省いた，②合計 7 因子を用いた場合の Caoct'/Cvoct'（重回帰式は $= C \cdot Cv + D \cdot Cvoct + F \cdot Nv + G \cdot Cb_5 + H \cdot Cb_{28} + I \cdot (Cb_5/Cb_{17}) + J \cdot Cb_{28-5} + K$ で詳細は **Table 2**）と Caoct/Cvoct の関係を **Fig. 3** に示す。両者の間には高い相関性 ($r=0.856$, $y=$

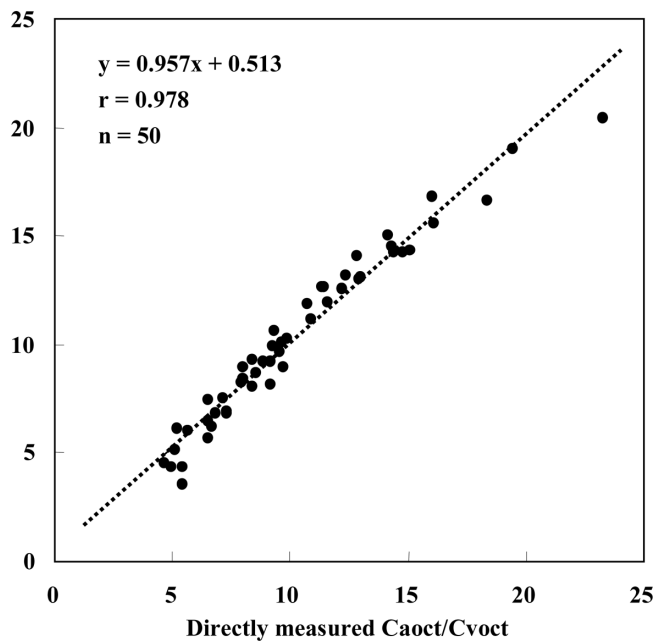
Estimated Caoct/Cvoct

Fig. 2 Relationship between Caoct'/Cvoct' rate estimated using 10-factor regression analysis and Caoct/Cvoct rate measured by conventional continuous blood sampling method.

Estimated Caoct/Cvct

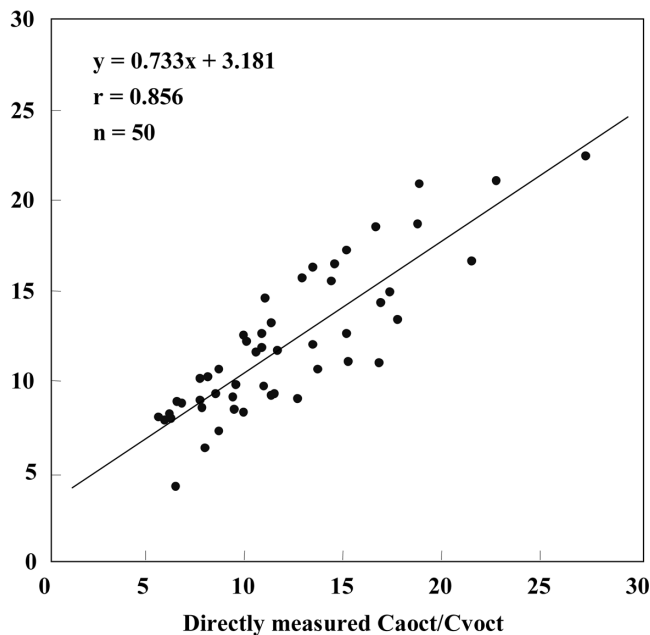


Fig. 3 Relationship between Caoct'/Cvct' rate estimated using 7-factor regression analysis and Caoct/Cvct rate measured by conventional continuous blood sampling method.

$0.733x + 3.181$) が認められた。また、Caoct'/Cvct' の平均値と標準偏差は 11.89 ± 4.06 で、Caoct/Cvct のそれと比較して顕著な差は認められなかった。

次に、脳組織関連因子のうち実測因子から算出される因子を省いた、③合計 5 因子を用いた場合の Caoct'/Cvct' (重回帰式は $= C \cdot Cv + D \cdot Cvct + F \cdot Nv + G \cdot Cb_5 + H \cdot Cb_{28} + K$) と Caoct/Cvct との関係を Fig. 4 に示す。同様に、両者の間には高い相関性 ($r = 0.849$, $y = 0.721x + 3.321$) が認められ、Caoct'/Cvct' の平均値と標準偏差は 11.89 ± 4.03 で、Caoct/Cvct のそれと比較して大きな差は認められなかった。Fig. 5 に、④ 4 因子を用いた場合の Caoct'/Cvct' (重回帰式は $= C \cdot Cv + D \cdot Cvct + G \cdot Cb_5 + H \cdot Cb_{28} + K$) と Caoct/Cvct との関係を示す。両者の相関性はやや低下したものの ($r = 0.801$, $y = 0.642x + 4.263$)、Caoct'/Cvct' の平均値と標準偏差は 11.89 ± 3.80 で、Caoct/Cvct のそれと比較して大きな差は認められなかった。

2. 局所脳血流量の比較検討

説明変数が 7 因子 (Cv , $Cvct$, Nv , Cb_5 , Cb_{28} , Cb_5/Cb_{17} , Cb_{28-5}) による重回帰式を用い算出した Fv と持続動脈採血法により算出された Fa の関係を Fig. 6 に示す。両者の間には高い相関性 ($r = 0.912$, $y = 0.889x + 3.20$) が認められた。また、 Fa と Fv の平均値と標準偏差は、それぞれ 26.77 ± 10.79 と 26.89 ± 10.51 (ml/100 g/min) とほぼ同じ値を示し、両者の間に統計学上有意な差は認められなかった。

IV. 考 察

^{123}I -IMP を用いた脳血流シンチグラフィにおいて、定性的 (視覚的) な画像診断に加えて局所脳血流量を用いた定量的診断を付加する意義は大きい。特に、脳全体の血流が変化するような病態では、通常の視覚的評価のみでは血流状態の評価は困難である。

持続動脈採血による microsphere model に基づいた局所脳血流量の算出は、解析モデルが明快で、入力関数の積分値を実測しているため精度や再現性の点で優れた方法である。しかし、精度の

Estimated Caoct/Cvoct

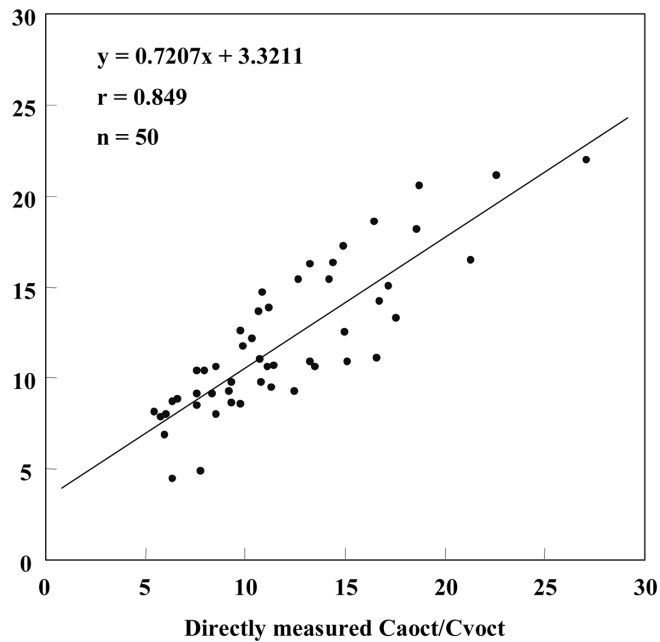


Fig. 4 Relationship between Caoct'/Cvoct' rate estimated using 5-factor regression analysis and Caoct/Cvoct rate measured by conventional continuous arterial blood sampling method.

Estimated Caoct/Cvoct

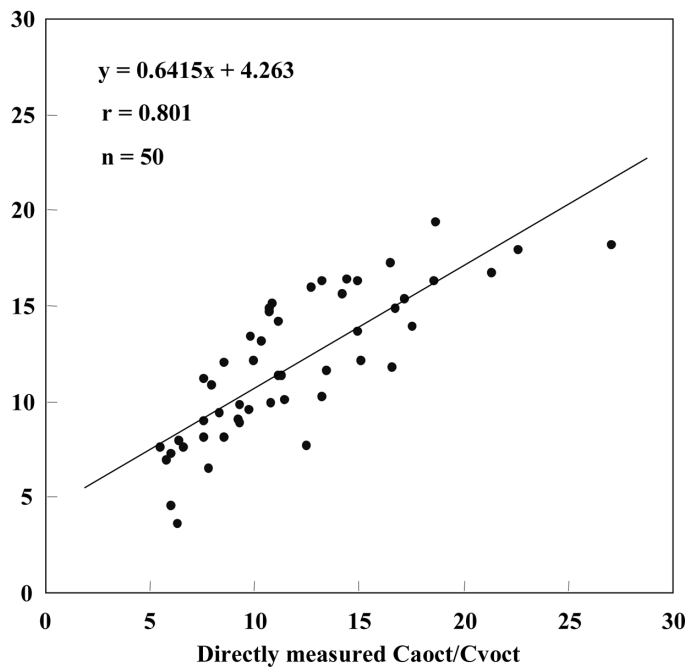


Fig. 5 Relationship between Caoct'/Cvoct' rate estimated using 4-factor regression analysis and Caoct/Cvoct rate measured by conventional continuous blood sampling method.

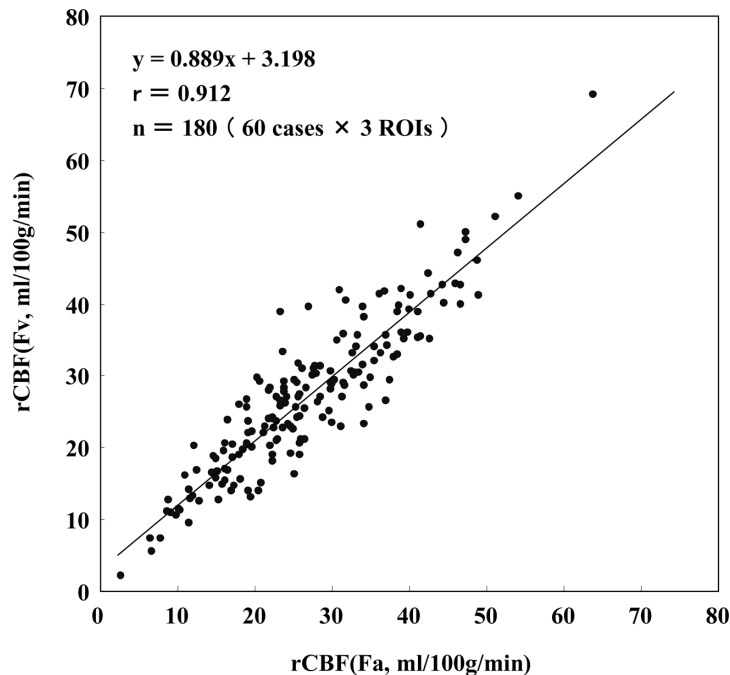


Fig. 6 Relationship between rCBF values estimated using 7-factor regression analysis and rCBF values measured by conventional continuous blood sampling method.

高い持続採血ポンプ装置を要し、動脈内に採血チューブを留置して持続採血を行うため侵襲性や手技の煩雑性を伴い、広い普及の障害となっている。このため、5分時の1回動脈採血⁷⁾や26分時の1回静脈採血⁸⁾と全脳の時間放射能濃度曲線を用いて持続動脈採血による入力関数を推測する簡便で侵襲性の少ない方法が報告されている。

一方、脳からの洗い出しを考慮した2-コンパートメント・モデルに基づいた解析法も用いられているが、この方法でも同様に入力関数が必要である。また、分布容積を一定値と仮定することで3時間後のSPECT収集を省略したARG法においては、標準入力関数を10分時の1回動脈採血値により補正し入力関数としているが、正確な時刻での採血を実施するためには動脈ラインの確保が必要となり侵襲性の軽減はあまり期待できない。これらの他に、伊藤らによる末梢部の1回静脈採血法¹¹⁾や森脇らによる加温による静脈血採血法¹²⁾が報告されているが、いずれも測定精度などの点で必ずしも十分とはいえない。

今回われわれは、動脈血関連指標、静脈血関連指標および脳組織中の経時的な変化の指標の関係

を因果性モデルに基づいた重回帰分析法により関数化し、静脈採血指標から持続動脈採血指標の推定を行う方法を開発した。本法は、個人から得られた多くの検査情報を用いて入力関数を推定している点に大きな特徴を有する。この方法により推定した入力関数を用いて算出したrCBF値の臨床応用の可能性について、持続動脈採血法によるrCBF値と比較検討した。

対象とした50症例より得た10因子とCaoct/Cvoctの分散を検討した結果、Caoct/Cvoctが最も高値を示し個体差を鋭敏に反映する因子とされた。そこで、目的変数をCaoct/Cvoctとして血液関連と脳組織集積関連の合計10因子との因果性を関数化する試みを行った。得られた関数式を用いて推定したCaoct'/Cvoct'と実際に測定したCaoct/Cvoctとの関係を検討したところ、両者の間には良好な相関関係が認められた。その回帰式の傾きは0.957で1.0に近似した値を示し、y軸との切片も小さな値(0.513)に収まった。また、Caoct/CvoctとCaoct'/Cvoct'の平均値を比較したところ、両者間に有意差は認められなかった。これらの結果から入力信号と出力信号の経時的因

果性を関数化することが可能と思われた。

持続動脈採血を行わずに rCBF 値を算出するためには、動脈血関連の指標を省く必要がある。このため、10因子から動脈血関連の指標を除いた7因子で同様に関数化を試みた。その結果、 $Ca_{oct}'/C_{v_{oct}}'$ と $Ca_{oct}/C_{v_{oct}}$ との間には、良好な相関関係 ($r=0.856$) が認められ、27分に採取された静脈血関連の3指標とガンマカメラにより収集された脳組織集積関連の4指標の合計7指標を関数式に代入することにより、持続動脈採血による入力関数の推測が可能となった。ただし、その回帰式の傾きと y 切片は、0.733と3.181であり、 $Ca_{oct}'/C_{v_{oct}}'$ の推定値は若干低値に算出される傾向を示した。簡便で能率性の高い臨床使用を想定した場合、関数式に代入する項目は少ないことが望まれる。そこで、脳組織関連因子のうちの他の因子より算出可能な因子を省いた合計5因子と、さらにオクタノール抽出率も省略した4因子による入力関数の推定も検討した。その結果、7因子から四則算により導かれる因子を省略した5因子や4因子では因子数の減少に伴って回帰式の相関係数は低下した ($r=0.856 \sim 0.849$ と 0.801)。さらに、回帰式の傾きや y 切片も悪化する傾向が観察された。このため、四則算より導かれる因子であっても個人情報数の削除は推定精度の低下を招くため、臨床応用の評価には7因子を採用し検討した。

本法で推定された $Ca_{oct}'/C_{v_{oct}}'$ の $C_{v_{oct}}'$ に実際に計測した $C_{v_{oct}}$ を乗ずることにより得た Ca_{oct}' を用いて rCBF 値 (F_v) を算出し、持続動脈採血値を用いて算出した rCBF 値 (F_a) との関係を、重回帰式作成に関与した50例を省いた60例 (180点) で観察した。その結果、両者の間には高い相関性 ($r=0.912$) が認められ、臨床応用の可能性が示唆された。ただし、今回検討に使用した通常の臨床業務で得られる因子では、 $Ca_{oct}'/C_{v_{oct}}'$ の推定に使用する因子数の減少により推定精度の低下が観察された。このため、推定精度に大きく影響する因子の解明や個体差を鋭敏に反映する因子、たとえば薬剤投与直後から5～10分程度までの経時的な脳組織の変化指標を採用した再検討が今後必要と思われる。

静脈採血の時期に関しては、藤岡⁸⁾らは¹²³I-

IMP 投与の26分後を採用している。また、伊藤¹¹⁾らは10, 20, 30および50分後で検討し、rCBF 誤差を最小にする採血時刻は20分で、30分後前後からは静脈中と動脈中の放射能濃度比が平衡状態に達し安定傾向を示すと報告している。われわれは27分30秒から収集を開始する Planar 像が採血行為に起因した体動に影響されることを危惧し、27分後の採血時期 (26分30秒から27分30秒までの1分間で採血) を選択したが、これまでの報告から考え妥当と思われた。ただし、実際に設定された時間内に静脈採血を完了できた症例はほぼ半数で、プラスマイナス30秒程度のズレや設定時刻を1分程度オーバーする症例も含まれた。採血時間の精度を期するためには静脈についてもあらかじめラインを確保しておくことが必要と思われる。

採血部位については、今回は薬剤投与部位より若干末梢側からの採血を採用した。対側上肢や前腕末梢部からの採血あるいは加温による採血などによって静脈血中の濃度が変動することが報告されており^{11, 12)}、今後はこれらの変動要因が今回求めた重回帰式の係数や推定精度に及ぼす影響についてもさらに検討が必要と思われる。

また、今回の検討では4検出器型ガンマカメラを使用したため、全脳放射能カウントを前後左右から収集した4方向の平均値より求めた。この方法が microsphere model による rCBF 値の算出に及ぼす影響については虚血領域が全脳の1/4程度では収集方向による影響は少ないことを報告²¹⁾したが、今後単検出器あるいは2検出器型ガンマカメラによる本法の使用を考慮した場合、 $Ca_{oct}'/C_{v_{oct}}'$ の推定に及ぼす影響についても検討が必要と思われる。

V. 結 語

1. 動脈採血値、静脈採血値および脳組織中の経時の変化指標の関係を因果性モデルに基づいた重回帰分析により関数化し、静脈採血値を用いて局所脳血流量を算出する新しい方法を開発した。

2. 本法により推定した動脈血オクタノール分画中放射能濃度と静脈血オクタノール分画中放射能濃度の比 ($Ca_{oct}'/C_{v_{oct}}'$) は、実測した値 ($Ca_{oct}/C_{v_{oct}}$) と高い相関性を示し、持続動脈採

血による入力関数を静脈採血値で代用できる可能性が示唆された。

3. 本法は侵襲性が少なく簡便であり、また本法で推定した入力関数による局所脳血流量は持続動脈採血法によるそれと高い相関性を示し、臨床使用が可能と思われた。

なお、本稿は、Mimura H, Sone T, Takahashi Y, et al: Measurement of regional cerebral blood flow with ^{123}I -IMP using one-point venous blood sampling and causality analysis: evaluation by comparison with conventional continuous arterial blood sampling. *Ann Nucl Med*, **20-9**: 589-595, 2006 に発表した学位論文の一部和訳に若干の研究内容を追記したものである。

文 献

- 1) Kuhl DE, Barrio JR, Huang S-C, et al: Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p- ^{123}I iodoamphetamine (IMP) tomography. *J Nucl Med*, **23**: 196-203, 1982
- 2) 犬上 篤, 相沢康夫, 三浦修一, 他: 脳血管障害の診断における N-isopropyl-p- ^{123}I -iodoamphetamine の有用性の評価—とくに脳血流量の定量的測定. *医学のあゆみ*, **134**: 56-58, 1985
- 3) 松田博史, 関 宏恭, 石田博子, 他: N-isopropyl-p- ^{123}I -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*, **22**: 9-18, 1985
- 4) 井上 武, 藤岡弘良, 赤宗明久, 他: 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定量測定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
- 5) 村瀬研也, 棚田修二, 最上 博, 他: ^{123}I -IMP を用いた脳血流測定—Microsphere Model の妥当性について—. *核医学*, **26**: 122-123, 1989
- 6) 小田野行男, 大久保真樹, 高橋直也, 他: 動脈一点採血による N-isopropyl-p- ^{123}I -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
- 7) 藤岡弘良, 村瀬研也, 井上 武, 他: 1 回動脈採血による ^{123}I -IMP を用いた局所脳血流測定のための入力関数の積分値の推定. *核医学*, **27**: 7-14, 1990
- 8) 藤岡弘良, 村瀬研也, 井上 武, 他: 1 回静脈採血による N-isopropyl-p- ^{123}I iodoamphetamine を用いた局所脳血流測定のための入力関数の積分値の推定. *核医学*, **36**: 801-807, 1999
- 9) Matsuda H, Higashi S, Tsuji S, et al: A new noninvasive quantitative assessment of cerebral blood flow using N-isopropyl-(iodine 123) p-iodoamphetamine. *Am J Physiol Imaging*, **2**: 49-55, 1987
- 10) 三村浩朗, 小野志磨仁, 福永仁夫, 他: N-isopropyl-p- ^{123}I iodoamphetamine を用いた Single Photon Emission Computed Tomography における静脈採血法による局所脳血流量の定量的検討: 動脈採血法との比較. *核医学*, **26**: 1327-1334, 1989
- 11) 伊藤 浩, 赤井沢隆, 後藤了以, 他: ^{123}I -IMP SPECT を用いた簡便な局所脳血流量測定法 (Table look up 法および Autoradiography (ARG) 法) における一回動脈採血の静脈採血代替についての検討. *核医学*, **31**: 1071-1076, 1994
- 12) 森脇 博, 松本昌泰, 橋川一雄, 他: ^{123}I -IMP SPECT による定量的脳血流量測定—前腕加温静脈採血法 (WATER BATH 法) による非侵襲的計測—. *核医学*, **30**: 481-488, 1993
- 13) Ramachandran GN, Lakshminarayanan AV: Three-dimensional reconstruction from radiographs and electron micrographs: Application of convolutions instead of Fourier transforms. *Proc Natl Acad Sci*, **68**: 2236-2240, 1975
- 14) 小田野行男, 大久保真樹, 高橋直也, 他: N-isopropyl-p- ^{123}I -iodoamphetamine (IMP) の分配定数 (Distribution volume) と SPECT を用いた新しい診断—Magic Square 法の開発—. *核医学*, **30**: 1211-1219, 1993
- 15) 横井孝司, 飯田秀博, 菅野 巖: ダイナミック SPECT と N-isopropyl-p- ^{123}I -iodoamphetamine を用いた局所脳血流量および分配係数の新しい解析法—グラフプロット法による定量化の試み—. *核医学*, **28**: 791-796, 1991
- 16) 伊藤 浩, 飯田秀博, 村上松太郎, 他: N-isopropyl-p- ^{123}I -iodoamphetamine (^{123}I -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
- 17) 小田野行男, 大久保真樹, 高橋直也, 他: 動脈一点採血による N-isopropyl-p- ^{123}I -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
- 18) Iida H, Itoh H, Nakazawa M, et al: Quantitative mapping regional cerebral blood flow using ^{123}I N-isopropyl-p-iodoamphetamine (IMP) and single photon emission tomography. *J Nucl Med*, **35**: 2019-2030, 1994

- 19) 大久保真樹，小田野行男，高橋 誠，他：N-isopropyl-p-[^{123}I]-iodoamphetamine (^{123}I -IMP) SPECT による局所脳血流および分布容積の新しい定量測定法．核医学，**33**：241-249，1996
- 20) 撫中正博，飯田秀博，村上松太郎：N-isopropyl-p-[^{123}I]-iodoamphetamine (^{123}I -IMP) と回転型ガンマカメラによる局所脳血流量定量法—1 回動脈採血による簡便法—．核医学，**29**：263-267，1992
- 21) 池長弘幸，柳元真一，小野志磨人，他：N-isopropyl-p-[^{123}I]-iodoamphetamine を用いたマイクロスフェア法による局所脳血流量算出のためのパラメータの検討．核医学，**28**：1187-1191，1991