

—臨床応用—

^{99m}Tc-HSA-D を用いた CBV の定量化 および MTT Map の作成

小倉 利幸

札幌麻生脳神経外科病院

Quantitative Measurement of Cerebral Blood Volume (CBV) Using ^{99m}Tc-HSA-D and Image Processing of Mean Transit Time (MTT) Map

Toshiyuki OGURA

Sapporo Azabu Neuro Surgical Hospital

(article received : Jan 10, 2017)

Key words : ^{99m}Tc-HSA-D, CBV, MTT map, Automatic image processing

1. 緒 言

脳循環予備能 (cerebrovascular reserve; CVR) の評価には, Acetazolamide (ACZ) を使用した負荷試験を行うのが一般的であるが, その使用に関して, 薬理作用により重篤な副作用を引き起こす恐れがあるという緊急声明が, 2014年に関連学会から出され, 2015年には, その適正使用に関するガイドラインが作成されている。そのガイドラインの中に, 今後の課題として, ACZ 負荷試験に代わる CVR 評価方法の開発と普及が望まれると述べられている。従って, ACZ を使用しない測定方法で, より侵襲性の少ない新たな方法が, これからの検討課題として取り上げられる¹⁻³⁾。

血行力学的な脳虚血の場合, 灌流圧が低下すると, 自動調節能 (Autoregulation) の働きにより⁴⁾, 脳の血管を開いて脳血液量 (cerebral blood volume; CBV) を増加させて, 脳血流量 (cerebral blood flow; CBF) を維持しようとするが, 更に灌流圧が低下していくと, CVR は限界に達し CBF は低下する⁵⁾。安静時 CBF が正常値の80%以下かつ CVR が10%以下の場合を貧困灌流 (misery perfusion) と呼び, Powers のステージ II⁵⁾に相応し, 外科手術 (EC-IC バイパス) の適応となる。貧困灌流では, 脳血管が拡張していること, すなわち CBV が増加していることが大前提であるの

で, CBV と CBF を定量的に評価できれば, CVR を測定せずとも, 脳虚血の重症度を評価することが可能となる。また, CBV を CBF で除算した平均通過時間 (mean transit time; MTT) は, CVR とは逆相関, 脳酸素摂取率 (oxygen extraction fraction; OEF) 正相関すると報告されており, MTT 測定の意義は大きいと考える^{6,7)}。

CBV の定量測定は, 1970年代の古くから行われてきた⁸⁾が, 使用するトレーサはピロリン酸を用いたテクネシウム標識赤血球 (^{99m}Tc-RBC; RBC) やテクネシウム人血清アルブミン (^{99m}Tc-HSA; HSA) であり, 効能効果に脳の血行動態は網羅されておらず, 保険適応不可の薬剤である。現在は, プールシンチ注 (^{99m}Tc-HSA-D; HSA-D) が唯一, 各種臓器の血行動態の診断として保険適応なトレーサであるが, このトレーサを CBV の定量測定に利用した報告例は少ない⁹⁾。また, MTT 画像の作成であるが, 別日に測定した CBF と CBV は, 3 次元的に位置合わせを行う必要があるが, 従来は視覚的な方法やランドマーク法などが用いられており, 術者側の操作の影響が大きく精度は低いが, 現在はソフトウェアによる位置合わせにより, 精度の向上が予想される^{11,12)}。

以上のことより, 我々は, HSA-D による CBV 定量測定が, かつて使用されていた RBC と同レ

ベルの定量値が得られるかを評価し、CBV 画像と CBF 画像から術者に影響しない、より客観性のある MTT 画像の作成方法 (位置合わせ, 演算, マスキング) を考案し、臨床例に応用することで、ACZ 負荷測定に代用可能かどうか検討したので報告する。

2. 方 法

2-1. CBF, CBV の測定方法

東芝社製 GCA-9300A/PI を使用し、収集条件は、ファンビームコリメーター (LEHR FAN) を使用し、マトリックスサイズ 128×128, 4°step 60 sec/rotation にて収集した。再構成条件は、フィルター補正逆投影法 (FBP 法), 前処理フィルターに Butterworth filter (0.70 cycles/cm), 再構成フィルターに Ramp filter を使用した。(ピクセルサイズは 1.72 mm, スライス厚 3.4 mm) また、物理的補正として、散乱線補正 (SC) に Triple Energy Window (TEW) 法を、減弱補正 (AC) に、CT 画像を用いた Chang (CT Chang) 法を使用した。

CBF 測定は、¹²³I-IMP (IMP) を使用し、定量方法には Dual Table ARG (DTARG) 法の 1 回目 (安静時) の計算に用いられる、Super Early ARG (SE ARG) 法を利用し、投与から 30 分間のデータ (0~30 min) を使用した。入力成分については、持続動脈採血 (1 ml/min) を行い、投与から 10 分間 (0~10 min) の全血放射能濃度と、オクタノール抽出率から 30 分間の入力の総和を見積もり、下記の式より局所の CBF (rCBF) を算出した。

$$\int_0^{30} Cb(t) dt = f \times \int_0^{30} Ca(t) dt \otimes e^{-\frac{f}{Vd} \times t}$$

f: 局所脳血流量 (ml/100 g/min)

Cb (t): 局所の単位体積当たりの放射能濃度 (cps/ml)

Ca (t): 単位体積当たりの動脈血カウント (cps/ml)

Vd: 分布容積 (Vd=40)

CBV 測定は、HSA-D を使用し、投与後 10 分より 16 分間 (10~26 min) 撮像した。静脈採血は、撮像中心時刻にあたる投与後 18 分に 1 点採血 (2 ml) を行い、血中放射能濃度およびヘマトク

リット測定を施行し、下記の式にて、局所の CBV (rCBV) を算出した。

$$rCBV = \frac{Cbi}{1.04 \times (1 - 0.85 \times Ht) \times Cblood \times CCF} \times 100$$

rCBV: 局所脳血流量 (ml/100 g)

Cbi: 局所の単位体積当たりの SPECT 値 (SPECT/ml)

Cblood: 単位体積当たりの静脈血カウント (cps/ml)

Ht: ヘマトクリット値

CCF: cross calibration factor (cps/SPECT)

係数 0.85: 抹消ヘマトクリットに対する脳内ヘマトクリットの割合

係数 1.04: 脳の密度

尚、CBF と CBV の測定は、クロストークを避けるため別日にて測定を行い、初めに CBF 測定、その後 2~3 日後に CBV 測定を行った。

2-2. CBV 値の妥当性の検討

脳主幹動脈の閉塞もしくは高度狭窄により血行力学的脳虚血が疑われた、慢性期脳梗塞例 7 名 (73±10 歳) を対象とした。疾患内訳は、内頸動脈 (IC) 閉塞もしくは高度狭窄 4 名、中大脳動脈 (MCA) 閉塞 3 名である。計算式より求めた CBV 画像の基底核レベルにおいて、両側 MCA 領域に関心領域 (ROI) を設定し、健側部と患側部の平均値 (mean) ± 標準偏差 (s.d.) を求めた。健側部の定量値および患側部の増加の程度等を過去の報告例と比較し、同レベルの結果が得られるかどうか検討した。尚、群間比較には student's t-test: p<0.05 にて行った。

2-3. CBF 画像と CBV 画像の位置合わせ

得られた CBF, CBV 画像は、別日に測定したために位置ズレを起こしているが、ソフトウェアレジストレーションの 1 つである相互情報量最大化法 (MMI 法) を利用して位置合わせの検討を行った。精度評価は、融合画像を利用し、頭皮、静脈洞、脳実質をポイントにズレの程度を視覚的に評価した。ズレの大きい場合は情報量を変えて位置合わせを行い、どのような条件が最適か検討した。

2-4. MTT 画像の作成と値の算出

位置合わせ終了後、CBV 画像を CBF 画像で除

算することで MTT 画像を作成した。

$$\text{MTT}(\text{sec}) = \text{CBV} / \text{CBF}$$

除算画像なので脳実質外の領域にノイズを伴うことが予想されるため、ROI 設定ソフトウェア NEURO FLEXER に内蔵されてある、大脳半球 VOI テンプレートを使用して、MTT 画像をマスク処理して、視覚的にも観察しやすい画像を作成した。以上の過程で作成した MTT 画像に 2-2 と同じ要領で MTT 値を求め、健側部と患側部について群間比較を行った (student's t-test: $p < 0.05$)。

また、実際に ACZ 負荷試験にてステージ II と

判断された臨床例の中で、追加で CBV 定量測定を行えた 1 名 (左 MCA 閉塞) を対象とし、CVR の低下領域と MTT の遅延領域を視覚的に比較し、CVR と同程度の評価が可能であるかどうか検討した。

なお、今回の検討に関する臨床データの利用については、当院の医療倫理審査会の承認を得て実施した。

3. 結 果

3-1. CBV 値の妥当性

本測定によって得られた CBV 値の内訳を

Table 1 脳主幹動脈の高度狭窄あるいは閉塞に伴う血行力学的脳虚血 7 症例における CBV および MTT の内訳 (健側部 MCA, 患側部 MCA, 増加率)

		年齢	CBV (ml/100 g)			MTT (sec)		
			健側	患側	増加率 (%)	健側	患側	増加率 (%)
No. 1	内頸動脈 閉塞	74	5.6	6.6	18.6	12.1	17.2	41.9
No. 2	内頸動脈 高度狭窄	70	4.5	5.4	18.1	5.7	7.4	29.5
No. 3	内頸動脈 閉塞	84	4.0	5.4	34.0	7.2	15.7	117.7
No. 4	中大脳動脈高度狭窄	60	4.8	5.5	14.3	8.5	12.5	47.3
No. 5	内頸動脈高度狭窄	75	3.7	4.3	18.6	7.9	10.0	25.6
No. 6	中大脳動脈閉塞	86	4.6	5.2	13.0	8.8	11.5	29.6
No. 7	中大脳動脈閉塞	61	5.4	6.9	27.9	6.5	12.0	84.1
平均		73	4.7	5.6	20.5	8.1	12.3	51.8
SD		10	0.7	0.9	27.3	2.1	3.3	60.2

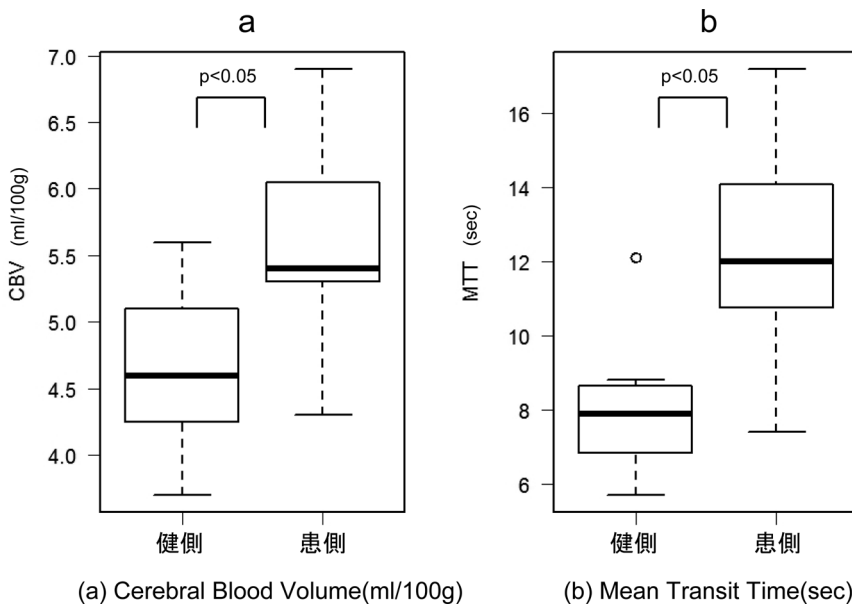


Fig. 1 Table 1 の箱ひげ図 (a) CBV, (b) MTT

Table 1 に示す。健側部の平均値は 4.7 ± 0.7 (ml/100 g) であり、過去の報告例では、正常値は 4~5 (ml/100 g) 程度なので、同レベルの数値が得られた^{7,8)}。患側部については、平均値 5.6 ± 0.9 (ml/100 g) であり、健側部よりも 20% 程、有意に上昇していた (**Fig. 1**)。

3-2. CBF 画像と CBV 画像の位置合わせ

両画像を MMI 法にて、そのまま位置合わせを行うと視覚的に合わなくミスレジストレーション

を生じた。そのため、CBV 画像の頭皮のカウントを基準として、静脈洞のカウントを同じレベルまで下げて (情報量を変更) から、位置合わせ処理を行うと視覚的なズレは解消した (**Fig. 2**)。

3-3. MTT 画像の作成と値の算出

マスキング処理を施した MTT 画像は、処理していない画像よりも明らかに分布の観察がし易く、自動処理によって作成されるので、客観性の高い方法であると考えられた (**Fig. 3**)。

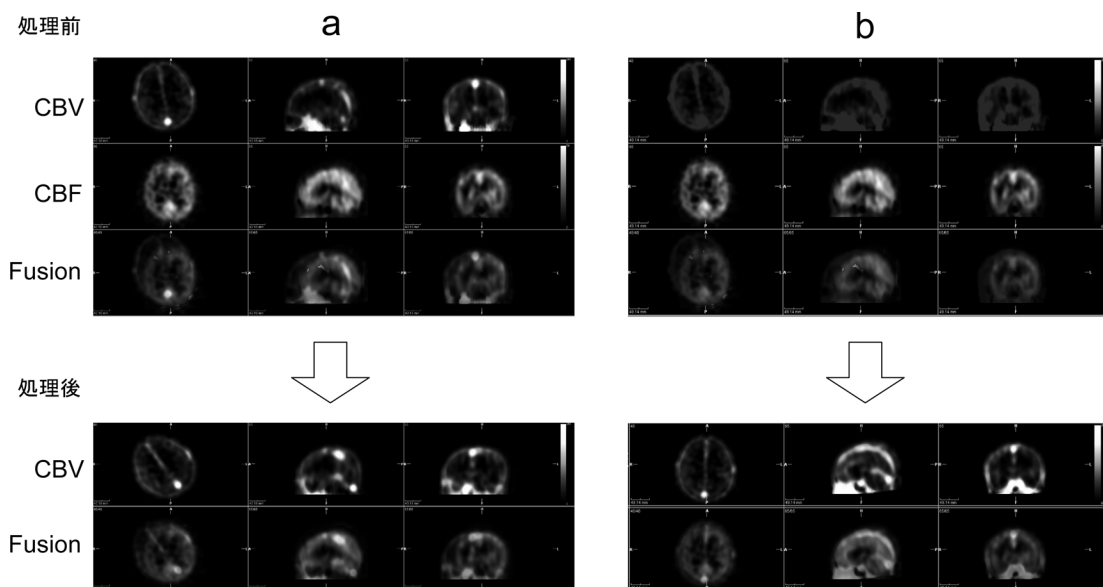


Fig. 2 相互情報量最大化法 (MMI 法) を用いた CBV と CBF の位置合わせ (CBV の情報量を変更した場合の位置合わせの効果) **a** : 通常処理, **b** : CBV 画像の **upper** カウントを頭皮レベルまで下げて処理した場合

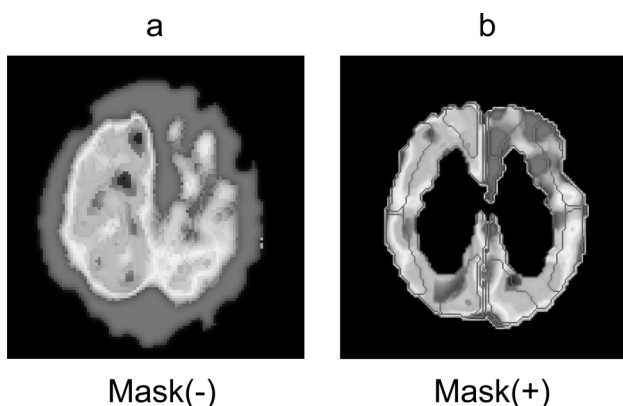


Fig. 3 脳実質外マスキングの効果 (NEURO FLEXER に内蔵の半球 VOI テンプレートを適用)

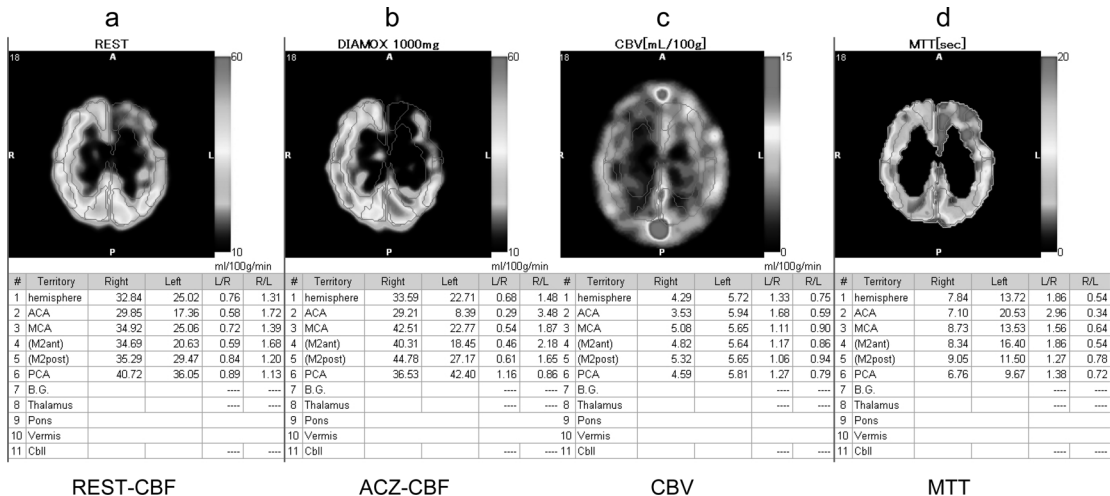


Fig. 4 NEURO FLEXER による処理結果の1例—79歳男性 左中大脳動脈閉塞症例— a: 安静時 CBF, b: ACZ 負荷時 CBF, c: 安静時 CBV, d: 平均通過時間 (MTT)

また、MTT 値に関しても、健側で平均 8.1 ± 2.1 sec, 患側で 12.3 ± 3.3 sec と60%程度、有意に延長していた (Fig. 1)。

臨床例1名の検討では、安静時とACZ 負荷時のCBF画像より、左ACA、MCAを中心にスチールを伴ったCBFおよびCVRの低下があり、いわゆるステージIIの領域が認められる。この領域とMTT画像の遅延領域が視覚的に良く一致していることが伺える。定量的にも、CBVの上昇、MTTの遅延を認め、ACZ 負荷試験と同程度の評価が行えることが示唆された (Fig. 4)。

4. 考 察

ACZ 負荷試験によるCVR測定は、EC-ICバイパスの適応決定には欠くことのできない評価方法であるが、一方で、ACZ投与に伴う副作用の危険性が注目され、近年では、関連学会より注意喚起、ガイドラインと立て続けに提唱され、ACZ 負荷試験の適応を含めた測定に慎重を要することは周知の事実である。少なからず、ACZを投与することは侵襲性が増加することであり、この薬剤を使用しない、より侵襲性の少ない方法の開発が重要な研究となる¹⁻³⁾。

CVR測定の目的は、Powers分類のステージIIすなわちPETにおける酸素摂取率(OEF)が上昇している領域を間接的に同定することにあるが、これまでも様々な方法が試みられている。最

近の報告では、¹²³I-BZRを用いたベンゾジアゼピンセプター像をCBF画像で割り算した画像がOEF画像と良く相関するといった報告¹²⁾やMRIでBOLD効果を利用したOEF測定法の報告¹³⁾などが散見されるが、前者では保険適応外の薬剤であること、後者では測定モデルや感度など様々な問題を含んでいるのが現状である。

そこで我々は、現実的に実現しうる方法として、ACZ 負荷試験が行われる以前に検討されていた脳血液量測定CBVを取り上げ、現在使用できるトレーサとしてHSA-Dを用い、その妥当性と共に、術者の画像処理の影響が少ない再現性、客観性の高いMTT画像の作成方法を考案することを目的とした。

CBV値については、正常値は4~5 (ml/100 g) と報告されており^{8,9)}、PETによる¹⁵O-COを用いた方法においても4 (ml/100 g) となっている¹⁰⁾。今回の結果 4.7 ± 0.7 (ml/100 g) は同レベルの値を示し、同じ指標で評価しても問題ないことが解かる。以前の報告よりも、幾分高めの数値になった理由としては、スライス厚が3.4 (mm) と薄く、部分容積効果が軽減されていることや各種物理補正(SC, CT-AC)等が施されており、画質および測定精度が向上したためと考える。また、トレーサの違いについてであるが、HSA-Dは血中保持率が高く、血中放射能濃度の減衰が緩徐で安定しており、RBCと同程度と報

告されている⁹⁾。それに比べ、HSA は血中での標識の不安定さを認め、血中の減衰が速いことが報告されている。以上のことより、HSA-D を用いた CBV の定量化は、RBC による定量化と同等と考えて大きな問題はなく、今回の結果より、測定方法の妥当性が示されたと考える⁹⁾。

MTT 画像の作成についてであるが、最初に、別日法にて測定した CBF、CBV 画像の位置合わせが問題となる。CBV 画像の特徴は、頭皮や脳実質などと比較すると静脈洞に強く集積する。そのため、MMI 法では、その静脈洞の情報を中心に位置合わせを行うケースが多く (静脈洞の uptake にも依存する。)、systematic に位置ズレを生じる。今回考案した方法は、静脈洞のアップカウントを頭皮レベルまで下げる (情報量を変える) ことで、視覚的に良好な位置合わせが可能となった。これは、CBF、CBV 画像の情報量の違いに起因しており、どのような情報量の組み合わせが良いのか、今後詳細な検討が必要と思われる。次に、MTT の計算には、2つの画像の割り算をすることになるが、割り算画像ということで、かなりノイズを伴い、視覚的な評価に影響を来す可能性がある。そのため、NEURO FLEXER¹³⁾ に内蔵されてある大脳半球 VOI テンプレートを、マスク処理用に利用した。結果的には、非常に観察しやすい画像になったのではないと思われる、NEURO FLEXER によりマスク処理も ROI 設定も自動化されているので、手動操作による設定よりも、はるかに再現性、客観性が向上したと考える。しかしながら、静脈洞は脳組織に接しており、SPECT の有限な分解能ではボケの影響により、ROI 内に静脈洞のカウントが少なからず影響しており、その部分の MTT は過大評価を起こしてしまう恐れがある。今後、内蔵されてある VOI テンプレートの細部を修正し、出来るだけ静脈洞カウントの影響を受けない VOI テンプレートの製作を検討課題としていく考えである。

最後に、臨床にてステージⅡと判断された症例 (Fig. 4) の比較検討について考察する。血管拡張に伴う CBV の増加率は、10~20%程度と ACZ の脳血流増加率に比べると低く、左右のコントラストが悪い。そのため、CBV 画像単独による評

価では判断が難しく、必ず MTT 画像との同時評価が重要と考える。今回の症例で健側部 MCA 領域に対して患側部 MCA 領域の変化について観てみると、安静時 CBF にて40%程度低下、CBV にて15%程度上昇、MTT 画像にてお互いの要因がプラスされ55%以上になり、最もコントラストの良い画像となっている。この MTT 画像が CVR 画像に代わりうるかといった議論になるが、視覚的には同程度の評価が可能と思われる。また、MTT 値は OEF や CVR との相関性があることが報告されており^{6,7)}、理論的にも代用可能と考えられる。今後、VOI テンプレートの微調整を行い、複数症例にて比較検討できればと考えている。

終わりに、CVR 測定は ACZ 負荷による侵襲性があるもののエビデンスが確立しており^{16,17)}、DTARG 法を使用すれば1日で評価可能なことが大きな特徴である¹⁷⁾。本法による CBV 測定は、2製剤のクロストークを避けるため別日に CBF、CBV の測定を行わなければいけないことが大きな欠点ではあるが、侵襲性が低く、ACZ 負荷に代わりうる方法として十分な可能性があると考えられた。

5. 結 論

今回、HSA-D トレーサによる CBV 定量化測定の妥当性および客観性の高い MTT 画像の作成について検討した。CBV については、以前の RBC トレーサによる報告と同レベルであった。MTT 画像の作成については、CBF、CBV の位置合わせ、マスキングによる脳実質外の除去、NEURO FLEXER による自動処理などの工夫を凝らした。臨床例1名に対して比較したところ作成した MTT 画像は、CVR 測定の結果とよく一致した。

本法は、侵襲性が低く ACZ 負荷試験の代用方法としての可能性が示唆された。

本研究の一部は、第35回日本核医学技術学会にて報告した。

引用文献

- 1) 株式会社三和化学研究所：脳梗塞、もやもや病等の患者に脳循環予備能の検査目的で本剤を静脈内

- 投与した際の重篤な副作用について. ダイアモックス注射用 500 mg 添付文書, 2014
- 2) アセタゾラミド (ダイアモックス) 適正使用合同検討委員会: ダイアモックス注射用による重篤な副作用の発生について. 日本脳卒中学会, 2014
 - 3) 学会合同アセタゾラミド適正使用指針作成委員会: アセタゾラミド (ダイアモックス注射用) 適正使用指針. 日本脳卒中学会, 2015
 - 4) LASSEN NA: Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev*, Apr;**39**(2): 183-238, 1959
 - 5) Powers WJ, Grubb RL, Raichle ME: Physiological responses to focal cerebral ischemia in humans. *Ann Neurol*, **16**: 546-552, 1984
 - 6) 黒田 敏, 瀧川修吾, 上山博康, 他: 慢性期脳虚血症例における脳血流不全の診断— ^{99m}Tc -RBC SPECT による CBV の測定—. *脳神経外科*, **18** (3): 259-266, 1990
 - 7) Hokari M, Kuroda S, Shiga T, et al: Combination of a Mean Transit Time Measurement with an Acetazolamide Test Increases Predictive Power to Identify Elevated Oxygen Extraction Fraction in Occlusive Carotid Artery Diseases. *J Nucl Med*, **49**: 1922-1927, 2008
 - 8) Kuhl DE, Reivich M, Alavi A, et al: Local Cerebral Blood Volume Determined by Three-Dimensional Reconstruction of Radionuclide Scan Data. *Circ Res*, **36**: 610-619, 1975
 - 9) 石井勝己, 中沢圭治, 田所克己, 他: 脳疾患患者に対する局所脳循環動態の検討— ^{99m}Tc -HSA-D と ^{99m}Tc -HSA の比較を中心に—. *核医学*, **26** (1): 35-44, 198
 - 10) 核医学検査技術学 改訂 2 版 p 331
 - 11) Hill DL, Hawkes DJ, Gleeson MJ, et al: Accurate frameless registration of MR and CT images of the head: applications in planning surgery and radiation therapy. *Radiology*, **191**(2): 447-54, 1994
 - 12) Maes F, Collignon A, Vandermeulen D, et al: Multimodality image registration by maximization of mutual information. *IEEE Trans Med Imaging*, **16** (2): 187-98, 1997
 - 13) 黒田博紀, 小笠原邦昭, 鈴木太郎, 他: ^{123}I -Iomazenil および脳血流 SPECT を用いた貧困灌流の検出精度: アセタゾラミド反応性との比較. *NMCC ANNUAL REPORT*, **18**: 7-12, 2011
 - 14) 椎野顯彦: MRI を用いた脳酸素代謝マッピング. *脳循環代謝*, **20**(2): 57-64, 2009
 - 15) Ogura T, Hida K, Masuzuka T, et al: An automated ROI setting method using NEUROSTAT on cerebral blood flow SPECT images. *ANM*, **23** (1): 33-41, 2009
 - 16) 日本脳神経核医学研究会, 日本核医学会: エビデンスに基づく脳神経核医学検査ガイドライン. *核医学*, **46**: 1-37, 2009
 - 17) J ET Study Group: Japanese EC-IC Bypass Trial (JET Study) 中間解析結果 (第二報). *脳卒中の外科*, **30**: 434-437, 2002
 - 18) Kim KM, Watabe H, Hayashi T, et al: Quantitative mapping of basal and vasoreactive cerebral blood flow using split-dose ^{123}I -iodoamphetamine and single photon emission computed tomography. *Neuroimage*, **33**(4): 1126-1135, 2006