

¹²³I-IMP 脳血流 SPECT の局所脳血流定量値における喫煙の影響

小林 篤 森嶋 毅行 村田 達紀
島上 美紀 太田 旭彦 後藤 咲月
伊勢赤十字病院 医療技術部 放射線技術課

Effects of Cigarette Smoking in Quantitative Assessment of Brain Perfusion ¹²³I-IMP SPECT

Atsushi KOBAYASHI, Takayuki MORISHIMA, Tatsuki MURATA,
Miki SHIMAGAMI, Akihiko OHTA and Satsuki GOTO

Ise Red Cross Hospital Division of Medical Technology

(article received : Feb 2, 2022)

Key words: Brain SPECT, IMP, ARG, DTARG, Cigarette smoking

1. 緒 言

脳 血 流 single photon emission computed tomography (SPECT) 用 製 剤 N-isopropyl-p-I-123 iodoamphetamine 以下 (¹²³I-IMP) は、投与直後に多くは肺に取り込まれ、時間と共に肺から洗い出され動脈血中に放出される¹⁾。その後徐々に脳に集積し、SPECT 収集する事で脳血流分布画像を得ることができる²⁾。脳血流量 (Cerebral Blood Flow : 以下, CBF) の定量測定法として ¹²³I-IMP を用いた Autoradiography 法³⁾ (以下, ARG 法) が広く普及している。また, Dual table autoradiography 法⁴⁾ (以下, DTARG 法) は、同じく ¹²³I-IMP を使い、同日 1 日の検査で安静時およびアセタゾラミド (ACZ) 負荷時の脳血流量画像および血管反応性の定量評価を行う検査法である。しかし、定量検査では予想外の低値が算出され困惑することがある。CBF 値については患者の病態や年齢、収縮期血圧、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、PaCO₂ などの生理学的状態などが影響するとされている⁵⁻⁸⁾。また、小倉⁹⁾ は喫煙群と非喫煙群で標準入力関数の形状に差があるものの、統計学的に有意な差を認めなかったと報告しているが、定量値については検

討されていない。

今回われわれは、喫煙歴と肺への集積に着目して胸部正面プラナー画像の追加撮像を行い、喫煙の有無が定量値に及ぼす影響について検討した。

2. 方 法

2-1. 対象

対象は、2020年11月から2022年8月までに当院で脳血管障害が疑われ精査目的で QSPECT ARG 法または、QSPECT DTARG 法による定量評価を行った42症例 (平均年齢69.0±11.27歳、平均身長161.4±10.1 cm、平均体重64.9±11.4 kg、男性:30、女性:12) であり、そのうち、喫煙群は31症例 (平均年齢70.7±9.6歳、平均身長164.2±9.3 cm、平均体重64.8±10.3 kg、男性:27、女性:4)、非喫煙群は11症例 (平均年齢64.1±14.4歳、平均身長153.7±8.1 cm、平均体重65.4±14.6 kg、男性:3、女性:8) である。全ての症例において、重篤な心疾患や肺疾患は認めず、理学所見は正常であり、臨床症状に顕著な異常は認められなかった。しかし、貧血による定量値への影響を考慮し、赤血球数が男性410~530万/μl、女性380~480万/μl以下の症例は今回の検討からは除外した。この研究の趣旨について口頭と書面での同

意が得られたのは26症例（QSPECT ARG 法：6例，QSPECT DTARG 法：20例）であり，そのうち，喫煙群は19症例（平均年齢 68.6 ± 8.6 歳，平均身長 166.9 ± 7.3 cm，平均体重 63.8 ± 8.4 kg，男性：18，女性：1），非喫煙群は7症例（平均年齢 67.9 ± 14.6 歳，平均身長 154.3 ± 8.2 cm，平均体重 65.5 ± 17.7 kg，男性：2，女性：5）であった。ここで，非喫煙者（non smoker）とは3ヶ月以内に喫煙しておらず，喫煙年数が1年未満で喫煙本数が平均で1本／日未満の者とした。これは，ニコチンが体内から完全に消えるのに約72時間を要し，3ヶ月で肺の組織も浄化・再生され，またブリंकマン指数（Brinkman Index = 1日の喫煙本数×喫煙年数，以下：BI）¹⁰ が1以下になると考えたからである。喫煙者（smoker）は非喫煙者以外の者とした。なお，喫煙歴については同意書の取得時に問診にて確認した。喫煙者群の平均喫煙年数は約35年であった。

また，本研究は院内倫理委員会の規定に基づいた審査にて承認を得た。

2-2. 収集方法と画像再構成法

SPECT 装置は拡張型低エネルギー汎用型コリメータ（extended low energy general purpose：ELEGP）を装着した Infinia Hawkeye 4（General Electric 社製）を使用した。

QSPECT ARG 法では， ^{123}I -IMP 148 MBq を投与すると同時に28分間の SPECT 撮像を開始し，10分後に動脈採血を行った。検査終了直後に胸部正面プラナー画像（以下，Rest プラナー像）を撮像した（Fig. 1a）。QSPECT DTARG 法では，まず ^{123}I -IMP 111 MBq を投与すると同時に28分間の安静時の SPECT 撮像を収集し，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 17 mg/kg，最大 1,000 mg を投与した。安静時の SPECT 撮像終了直後に Rest プラナー像を撮像した。30分後に追加の 111 MBq を投与し，2回目の SPECT 撮像を収集し，検査終了直後にも胸部正面プラナー画像（以下，ACZ プラナー像）を撮像した（Fig. 1b）。なお，動脈採血の際には採血時間の遅れによる誤差を最小にするため，予

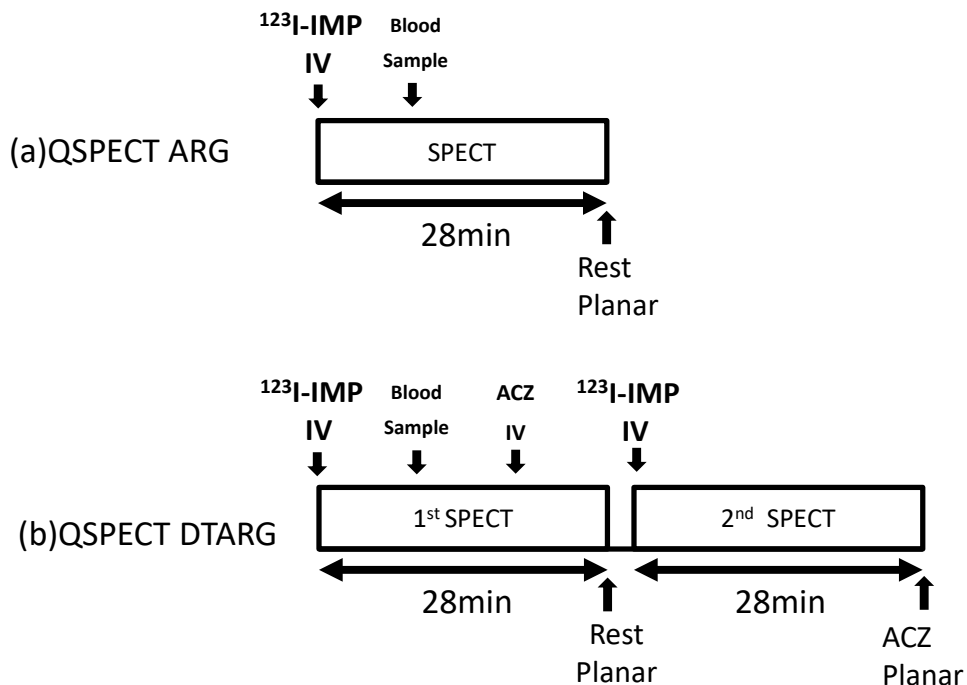


Fig. 1 本検討に用いた検査プロトコール
(a) QSPECT ARG 法
(b) QSPECT DTARG 法

め肘動脈または橈骨動脈に動脈ラインを確保するか、頭部血管造影後のシースを残しておき、そこから動脈採血を行った。動脈血のカウント測定には電子天秤による血液重量の測定を行い、単位重量あたりのカウント値を測定した。そのカウント値は標準入力関数の高さの校正に使用した。

QSPECT ARG 法と QSPECT DTARG 法の収集条件は、2 検出器による 180° 対向 360° 収集、連続回転収集 (4 度/step, 90view, 2 分/回転) の 14 回転、28 分間に設定した。マトリックスサイズは 64×64、1.5 倍の拡大収集 (ピクセルサイズ: 5.9×5.9 mm) で行った。収集エネルギーウィンドウはメインウィンドウのみ 159 KeV±10% に設定した。画像再構成方法には、ordered subset expectation maximization 法を用い、サブセット 5、イタレーション回数 3、後処理フィルターは Gauss filter (FWHM: 7 mm) とした。減弱補正は Chang 法を用いて、減弱係数は 0.14 cm^{-1} を使用し、散乱補正には Transmission Dependent Convolution Subtraction 法を用いた。

胸部正面プラナー画像はマトリックスサイズ 256×256、1 倍収集 (ピクセルサイズ: 2.21×2.21 mm)、10 秒間で収集を行った。なお、Rest プラナー像収集後、速やかに 2 回目の SPECT 撮像が開始できるように、予め検査台の収集位置や SPECT 収集の回転半径を記録しておくなどの工夫を行った。

3. 検討項目

3-1. 喫煙歴の有無が肺集積に及ぼす影響

喫煙歴の有無での肺野カウントについて比較した。また、BI と肺野カウントの関係について評価した。肺野カウントは、Rest プラナー像の両肺野部分に適宜 Threshold ROI (region of interest 以下、ROI) を設定し、胸部 X-P を参照しながら手動にて ROI を微調整したのち、検定時間までの減衰補正を行った。QSPECT ARG 法での投与量 148 MBq については、カウントに 0.75 を乗じ QSPECT DTARG 法と同等の投与量によるカウントとした。

3-2. 喫煙歴の有無が定量値に及ぼす影響

喫煙歴の有無と健側半球領域の局所脳血流量 (regional Cerebral Blood Flow: 以下、rCBF) を

比較した。また、肺野カウントと健側半球領域の rCBF 値との関係、および BI: 700 以上の群にも分けて評価した。rCBF 値は、収集したプロジェクションデータを解析用 personal computer に転送し QSPECT 脳血流量定量化プログラム Ver. 3.0 (株式会社モレキュラーイメージングラボ製) を用いて定量解析を行い算出した。ROI 解析は、AZE Virtual Place 準脳血流量定量パッケージ NEUROFLEXER (株式会社 AZE)¹¹⁾ を用いて、血管支配領域 (hemisphere, anterior cerebral artery, middle cerebral artery, posterior cerebral artery, basal ganglia, thalamus, pons, vermis, cbl) の 9ヶ所に行った。

3-3. アセタゾラミド負荷が肺集積と定量値に及ぼす影響

Rest プラナー像と同サイズの ROI を ACZ プラナー像にも設定し、検定時間までの減衰補正を行い、得られた肺野カウントを負荷肺野カウントとし、喫煙歴の有無とアセタゾラミド負荷による肺集積の増加率についてとアセタゾラミド負荷による脳血管反応性 (cerebrovascular reactivity: CVR) の比較を行った。なお、肺増加率 LVR (%) は [(負荷肺野カウント - 肺野カウント) / 肺野カウント] × 100。脳血管反応性 CVR (%) は [(負荷時 rCBF 値 - 安静時 rCBF 値) / 安静時 rCBF 値] × 100 と定義した。

3-4. 統計解析

統計解析には SPSS ver. 24.0 for Windows (IBM, Chicago, IL, USA) を使用し、喫煙歴の有無と肺野カウント、rCBF 値について、喫煙歴の有無とアセタゾラミド負荷前後での肺野カウント、rCBF 値については Student の t 検定を用いて評価し、有意確率 $P < 0.05$ にて有意差ありとした。BI と肺野カウントの関係、肺野カウントと rCBF 値の関係については、2 群間の測定値の一致性としてピアソンの積率相関係数 [以下、相関係数 (r)] とその有意性について評価した。

4. 結 果

4-1. 喫煙歴の有無と肺集積の比較

喫煙歴の有無と肺野カウントの違いを Fig. 2a に示す。喫煙者群の肺カウントは $27880 \pm 5901 \text{ cnts}$ (平均値 ± 標準偏差)、非喫煙者群は

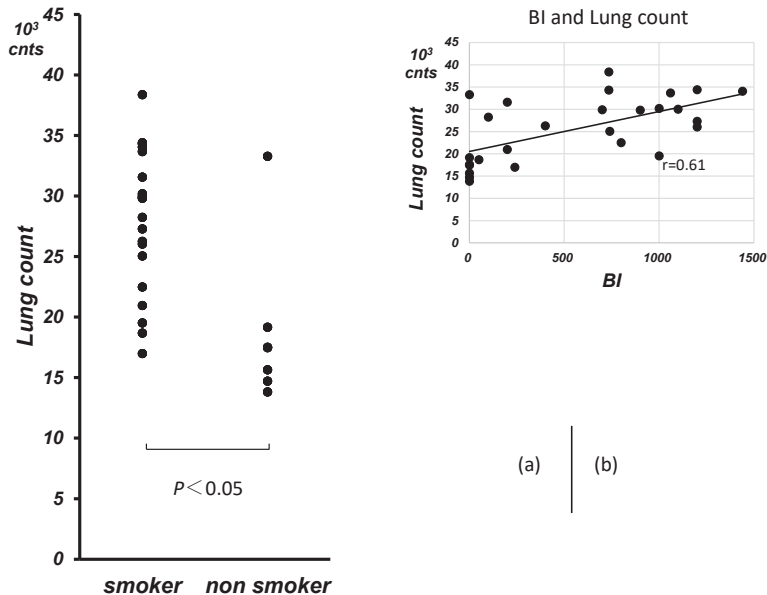


Fig. 2 (a) 喫煙者群と非喫煙者群の肺集積の比較
(b) BIと肺集積の相関と回帰直線

18792 ± 6644 cts と、喫煙歴の有無で有意な差がみられた $P = 0.002$ 。

BIと肺野カウントの関係を Fig. 2b に示す。相関係数 (r) は $r = 0.61$ と BI と肺野カウントの両者に有意な正の相関を示した。

4-2. 喫煙歴の有無と定量値の比較

喫煙歴の有無と健側半球領域の rCBF 値の違いを Fig. 3a に示す。喫煙者群の rCBF 値は 29.2 ± 5.5 ml/100 g/min (平均値 $\pm$ 標準偏差)。非喫煙者群は 33.9 ± 6.0 ml/100 g/min と喫煙歴の有無で有意な差がみられた $P = 0.022$ 。

肺野カウントと健側半球領域の rCBF 値の関係を Fig. 3b に示す。相関係数 (r) は肺野カウントと健側半球領域の rCBF 値で $r = -0.51$ ($P < 0.01$) と両者において負の相関を示した。また、BI: 700 以上では $r = -0.11$ ($P = 0.62$) と相関を示さなかったが、BI: 700 未満においては $r = -0.41$ ($P = 0.15$) と負の相関を示した (Fig. 3c, d)。

4-3. アセタゾラミド負荷前後での肺集積と rCBF 値の比較

喫煙歴の有無による肺野カウントと負荷肺野カウントの両カウントを Fig. 4a, b に示す。喫煙者群の肺野カウントは 27340 ± 6212 cts。負荷肺

野カウントは 42303 ± 9174 cts。非喫煙者群の肺野カウントは 18792 ± 6644 cts。負荷肺野カウントは 30209 ± 10830 cts であった。肺増加率は喫煙者群で 55.3 ± 9.1 (%), 非喫煙者群で 60.7 ± 11.9 (%) と増加率に有意な差はみられなかった。また、喫煙歴の有無によるアセタゾラミド負荷前後の健側半球領域の rCBF 値の違いを Fig. 5a, b に示す。喫煙者群の安静時の rCBF 値は 30.9 ± 4.8 ml/100 g/min, 負荷時は 44.0 ± 6.7 ml/100 g/min。非喫煙者群の安静時の rCBF 値は 34.2 ± 5.9 ml/100 g/min, 負荷時は 48.9 ± 13.1 ml/100 g/min であった。脳血管反応性は喫煙者群で 42.2 ± 18.0 (%), 非喫煙者群で 40.2 ± 19.1 (%) と反応性に有意な差はみられなかった。

5. 考 察

^{123}I -IMP を用いた脳血流 SPECT 定量解析法としては、これまで採血法と非採血法が用いられ、採血法では QSPECT ARG 法が一般的に用いられているが、そこに安静時とアセタゾラミド負荷時の脳血流量を同日内に連続測定し、より正確な脳循環予備能を測定する方法として QSPECT DTARG 法が開発され臨床で用いられている。当

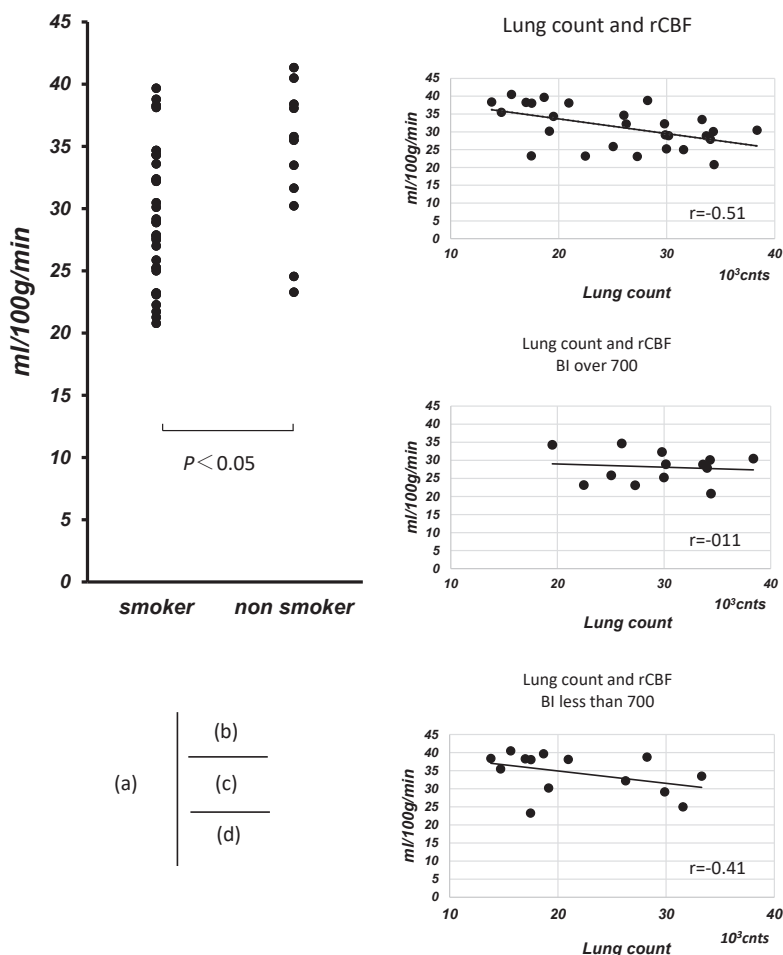


Fig. 3 (a) 喫煙者群と非喫煙者群の rCBF 値の比較
 (b) 肺集積と rCBF 値の相関と回帰直線
 (c) BI:700 以上における肺集積と rCBF 値の相関と回帰直線
 (d) BI:700 未満における肺集積と rCBF 値の相関と回帰直線

院においても頸動脈内膜剥離術 (CEA)・頸動脈ステント留置術 (CAS) やバイパス術の適応決定術前検査にこの QSPECT DTARG 法による検査を行っている。しかし、しばしば安静時 rCBF 値が低値となる症例を経験している。rCBF は患者の病態や生理学的状態に影響を受けるが、本研究では喫煙歴の有無が安静時 rCBF 値に影響するか、胸部正面プラナー画像を撮像し肺からの洗い出しの影響について検討を行った。

喫煙の影響について、益塚ら¹²⁾ は rCBF 値について、喫煙者群と非喫煙者群との間に有意な差を認めなかったと報告しているが、山下ら¹³⁾ は ^{133}Xe を用いた測定ではあるが、高齢者において

喫煙者群は非喫煙者群と比べ優位に rCBF 値が低くなると報告している。今回のわれわれの検討でも喫煙者群は非喫煙者群と比べ優位に rCBF 値が低く、また肺野カウントは有意に高い結果となった。 ^{123}I -IMP は肺に取り込まれてから動脈血中に洗い出されるが、長年の喫煙により気管支壁が破壊され肺からの洗い出しが遅れ、その結果肺への集積が増加し、動脈血中への移行が延滞するため、喫煙者では動脈血中の放射能濃度の時間変化が標準入力曲線とは異なっている可能性がある。これを標準入力関数にあてはめて計算すると、真の脳血流よりも低い rCBF 値が算出されたものと考え、Yonekura Y¹⁴⁾ らも同様に考えた。rCBF 値の評価

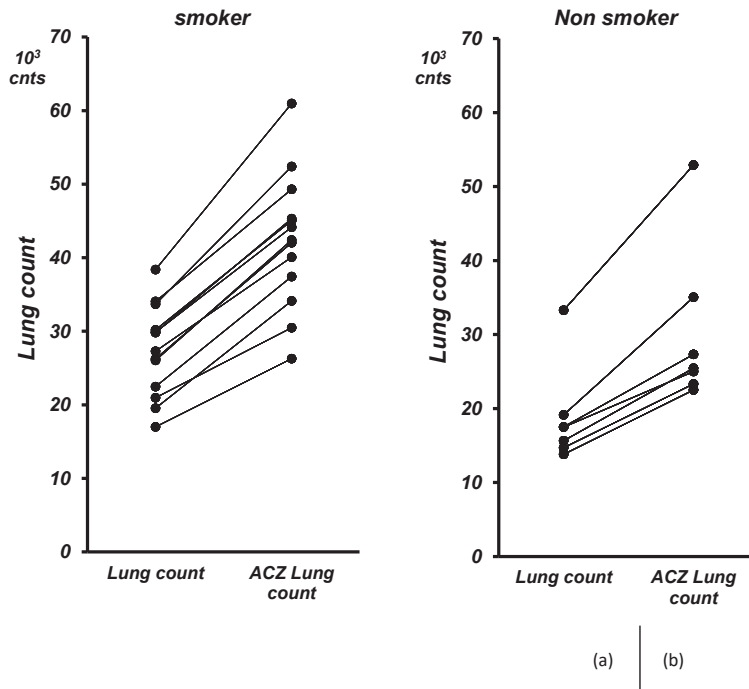


Fig. 4 アセタゾラミド負荷前後における肺集積の変化
 (a) 喫煙者群
 (b) 非喫煙者群

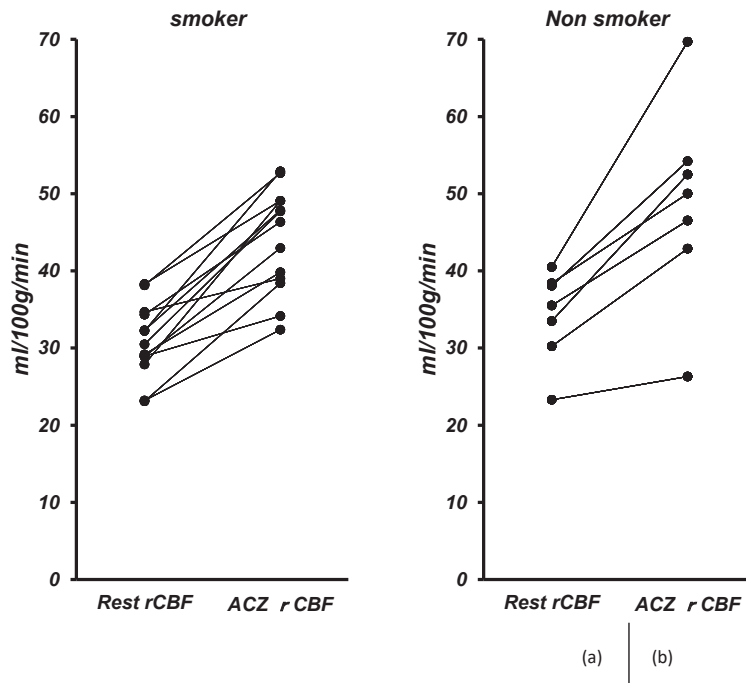


Fig. 5 アセタゾラミド負荷前後における rCBF の変化
 (a) 喫煙者群
 (b) 非喫煙者群

では、喫煙の影響による過小評価の可能性を考慮して診断していく必要があると考えるが、今回のわれわれの症例群では、様々な生理学的状態を有し、喫煙による影響のみとは考え難く、今後さらに詳細な検討が必要と考える。しかし、肺からの洗い出しの遅れについては加藤ら¹⁵⁾の検討でも報告されており、今回のわれわれの検討でもそれと同様の結果となった。

また、BIと肺集積には相関がみられ、肺集積とrCBF値には負の相関が見られた。そして、BI:700未満の喫煙患者群でも同様の傾向がみられた。しかし、BI:700以上の喫煙患者群では、相関を示さなかった。BI:700以上では、慢性閉塞性肺疾患 COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) のみならず、心疾患や肺がんのリスクが数十倍上がるという報告もあり、気管支への障害が¹²³I-IMPの肺からの洗い出しに大きく影響したものと考えられる。喫煙による炎症や気腫性変化はその個人差が大きく、今回の症例の喫煙者群ではBI:700以上が半数以上をしめ、肺炎や肺腫瘍などの肺疾患や心疾患は対象から除外されているが、喫煙の影響と思われる気腫性変化は含まれているものと推察でき、肺集積にバラツキを生じさせ、結果としてrCBF値とは相関を示さなかったと考えた。アセタゾラミド負荷による肺集積の増加率は喫煙者群と非喫煙者群共に約50%と有意差もなく、安静時と同量の¹²³I-IMPが血中に移行し、アセタゾラミド負荷時の脳血流量定量画像をpixel by pixelに連続的に測定することは、QSPECT DTARG法における脳循環予備能の評価が高い精度で可能であることを裏付けているものと考えた。

6. 結 語

脳血流に影響を及ぼす因子のうち、¹²³I-IMPの肺からの洗い出しの遅れを胸部正面プラナー画像で捉え、喫煙歴との関係を調べた。喫煙者群では気管支の障害により¹²³I-IMPの肺からの洗い出しが遅れ、非喫煙者群と比較してrCBF値が低値になっていることが示唆された。しかし、アセタゾラミド負荷による肺集積の増加率は喫煙者群と非喫煙者群共に有意差を認めず、脳循環予備能については十分評価が可能と考える。

7. 謝 辞

終わりに、本研究に長きに渡りご協力頂きました日本メジフィジックス株式会社の方々に深謝致します。

参考文献

- 1) 久田欣一. 最新臨床核医学. 金原出版, 2000; 改訂第3版: p97
- 2) 福喜多博義. 核医学技術総論. 山代印刷株式会社出版部, 2008; 第1版: p218
- 3) Iida H, Itoh H, Nakazawa M, et al. Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. J Nucl Med 1994; **35**: 2019-2030
- 4) Iida H, Nakagawara J, Hayashida K, et al. 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 2010; **51**: 1624-1631
- 5) 勝沼英字, 小川公啓, 櫻井博文, 他. 尿失禁と脳循環血流量との関連性. 新潟核医学談話会 1996; **23**: 44-55
- 6) 酒寄 修, 石渡明子, 越 康彦, 他. 慢性腎不全による血液維持透析患者の脳循環は適切に保たれているか? 〈SPECT-ARG法による検討〉. 脳循環代謝 1992; **10**(2): 210-211
- 7) 小山 晃, 小田野幾雄, 清野泰之, 他. I-123 IMP 脳血流シンチより求めた脳血流量とヘマトクリット値の関係. 1988; **25**(8): 847-847
- 8) 小田野行男, 高橋直也, 大久保直樹, 他. N-isopropyl-p-[123I]iodoamphetamine (IMP) と回転型ガンマカメラを用いた microsphere model に基づく脳血流測定法の精度の検討—PaCO₂による補正の必要性—. 核医学 1994; **31**(3): 223-229
- 9) 小倉利幸, 滝川修吾, 斉藤久寿, 他. N-isopropyl-p [123I]iodoamphetamine 脳血流量定量検査における標準入力関数利用の妥当性と規格化法の最適化について. 核医学 1999; **36**(8): 879-890
- 10) Brinkman GL, Coates EO. The prevalence of chronic bronchitis in an industrial population. Amer Rev Resp Dis 1962; **86**: 47-54
- 11) Ogura T, Hida K, Masuzuka T, et al. An automated ROI setting method using NEUROSTAT on cerebral blood flow SPECT images. Ann Nucl Med 2009; **23**(1): 33-41
- 12) 益塚俊秀, 小倉利幸, 飛驒和弘. IMP 定量にお

- ける喫煙者の傾向. 核医学 2005 ; **42**(3) : S177-S177
- 13) 山下一也, 小林祥泰, 山口修平, 他. 喫煙の脳血流に及ぼす影響について. 脳卒中 1987 ; **9**(3) : 223-237
- 14) Yonekura Y, Fujita T, Nishizawa S, et al. Temporal changes in accumulation of N-isopropyl-(123I) p-iodoamphetamine in human brain: relation to lung clearance. J Nucl Med 1989 ; **30** : 1977-1981
- 15) 加藤邦彦, 高橋恒男. ¹²³I-IMP 肺クリアランスの喫煙による影響. 核医学 1990 ; **27**(10) : 1093-1098