〔第46回総会シンポジウム—放射線機器を用いた血流計測の現状と将来—〕

3. RIによる定量的脳血流量測定法

相沢 康夫・蜂谷 武憲・庄司 安明

小野寺 洋・菅 幹雄・佐々木 信夫

羽上 栄一・豊嶋 英仁・菅原 重喜

秋田県立脳血管研究センター放射線科

Key words: CBF PET, SPECT

QUANTITATIVE MEASUREMENT OF CBF WITH RADIONUCLIDE

YASUO AIZAWA, TAKENORI HACHIYA, YASUAKI SHOUJI

HIROSHI ONODERA, MIKIO KAN, NOBUO SASAKI

EIICHI HAGAMI, HIDETO TOYOSHIMA and SHIGEKI SUGAWARA

Department of Radiology and Nuclear Medicine, Research Institute for Brain and Blood Vessel, Akita

Summary

Methods for quantitative measurement of cerebral blood flow using radionuclides were described.

^{133}Xe inhalation method is noninvasive and easy for repeating study. But the resolution of image is low.

C^{15}O_2 steady state method is the most basic measurement of PET study. Usually this provides not only CBF but also oxygen metabolism, which is indispensable for pathologic analysis of stroke disease.

The method of intravenous bolus injection of H_2^{15}O is measured in short scan time. Therefore, it is possible to measure cerebrovascular reactivity to PaCO_2 change, physiological stimulation, and so on.

1. はじめに

RIによる脳血流量の測定法は、トレーサの種類や測定原理により大別して、次の三種類がある。 ^{123}IMP や $^{99\text{m}}\text{Tc-PAO}$ などのマイクロスフェア状トレーサによるトラッピング法、 ^{133}Xe や H_2^{15}O などの拡散性トレーサによるクリアランス法、 C^{15}O_2 などの短半減期の拡散性トレーサによる平衡映像法である(Fig. 1)。また標識RIの種類には、シングルホトン放出核種とポジトロン放出核種があり、これらのRIによる定量的脳血流量測定は、SPECTおよびPETにより測定する。これらのうち、SPECTによる ^{133}Xe 吸入法やPETによる H_2^{15}O ボラス静注法のクリアランス法、およびPETによる C^{15}O_2

Fig. 1 Principles for measurement method of CBF using radionuclides
Measurement method of CBF using radionuclide is classified into three types according to tracer characteristics and measurements.

定常吸入法の平衡映像法について述べる。

2. ^{133}Xe 吸入法

^{133}Xe 吸入法を SPECT で測定する方法は、一般的な施設で測定可能な定量的脳血流量測定法である。また SPECT は、生体内の RI 標識トレーサの分布を三次元的に測定する方法であり、脳血流量測定においても、定量性向上の有力な手法である^{1,2)}。

SPECT による ^{133}Xe 吸入法の測定は、 ^{133}Xe gas を 1 分間吸入し、吸入直後より 1 分ごとに 10 分間 dynamic 測定する。また同時に終末呼気の ^{133}Xe 濃度を測定して、 ^{133}Xe の脳組織への入力関数 $\text{Ca}(t)$ を得る。吸入された ^{133}Xe gas は、肺を通り、動脈血に運ばれて脳組織に拡散し、そして洗い出される。このとき、脳組織内の任意の小区域における放射能濃度 $\text{Ci}(t)$ は、(1)式で表される。

$$\text{Ci}(t) = \text{Ca}(t) * \text{pke}^{-kt} \quad (1)$$

ここで、 $k = f/p$ であり、 f , p は、それぞれ、脳血流量、 ^{133}Xe の脳血液分配恒数を表し、 k はクリアランス関数であり、 $*$ は重畳積分を表す記号である。本法の脳血流量計算法は、Kanno & Lassen 法に従っており、クリアランス関数 k は monoexponential と仮定し、脳血液分配恒数 p は、灰白質 (1.5) と白質 (0.8) の平均値 (1.15) と仮定して、入力関数 $\text{Ca}(t)$ を基にして、脳組織の ^{133}Xe 濃度 $\text{Ci}(t)$ と脳血流量 f との関係を予め計算してテーブルを作り、実際に測定された SPECT 測定値を、このテーブルに参照して脳血流量値を求める (Fig. 2)^{3,4)}。本法は、非侵襲的な定量的脳血流量測定法であること、繰り返し測定が容易なことなどの特長があり、血流量画像の分解能は劣るが、臨床的に広く応用できる有力な脳血流量測定法である。

Fig. 2 Schematic diagram for ^{133}Xe inhalation-SPECT method
CBF calculation for ^{133}Xe inhalation-SPECT method is shown according to Kanno & Lassen method.

3. C^{15}O_2 定常吸入法

次に、PET による C^{15}O_2 定常吸入法について述べる。PET は、生体内の RI 標識トレーサの分布を正確に測定できる方法であり、トレーサの生理学的、生化学的振舞いを数学モデルで記述することにより、精度良く定量化できる方法である。

C^{15}O_2 定常吸入法は、 C^{15}O_2 gas を定常的に吸入させ、平衡状態になったところで、PET 測定と動脈血の血中濃度測定を同時に行い、両者により、脳血流量を算出する方法である。吸入された C^{15}O_2 は、肺胞において、炭酸脱水酵素の働きにより、炭酸ガスと水との間で(2)式に示す $[\text{C}^{15}\text{O}]$ の交換反応が起こり、

$[\text{C}^{15}\text{O}]$ の原子は、炭酸ガスの分子から水の分子に移行して、 H_2^{15}O のトレーサに変換され、動脈血に運ばれて、脳組織へ供給される。

H_2^{15}O が、脳組織へ供給されるとき、脳組織内の任意の小区域における放射能濃度の変化率は、Fig. 3 に示すように、動脈による流入量から、静脈への流出量と脳組織内での崩壊減衰量とを差し引いたものになり、(3)式で表される。

$$d\text{Ci}(t)/dt = f[\text{Ca}(t) - \text{Ci}(t)/p] - \lambda \text{Ci}(t) \quad (3)$$

C^{15}O_2 定常吸入法の平衡状態では、脳組織の変化率は 0 になるので、(3)式の右辺を 0 とおいて、 f について解いた(4)式により、脳血流量が算出される^{5,6)}。

$$f = 100 \lambda / (\text{Ca}/\text{Ci} - 1/p) \quad (\text{ml}/\text{min}/100 \text{ ml}) \quad (4)$$

ここで、計算された脳血流量画像を生体の PET 測定画像と対比してみると、(4)式からも予想されるように、 f と Ci との間は直線関係ではなく、Fig. 4 に示すように、

Fig. 3 Principle of CBF measurement of C^{15}O_2 steady state method

Fig. 4 Relationship between measured PET value and calculated CBF in the $C^{15}O_2$ steady state method.

Nonlinear relationship between measured PET value and calculated CBF in shown. At the high flow area, tissue concentration revealed saturated tendency.

脳血流量の高いところでは、飽和して、頭打ち傾向を示す。

$C^{15}O_2$ 定常吸入法は、脳の PET 測定法の中で、最も基本的な測定法の一つであり、通常は、 $C^{15}O_2$ 定常吸入法の他に、 $^{15}O_2$ 定常吸入法および $C^{15}O$ ボーラス吸入法の三種類の PET 測定法を組み合わせを行い、脳血流量 (CBF)、脳酸素消費量 (CMRO₂)、酸素摂取率 (OEF)、脳血液量 (CBV) の、脳循環代謝に関するデータを同時に測定する。これらは、特に脳卒中などの脳血管障害において、その病態生理の解明には、欠かすことのできない測定法の一つである。Fig. 5 に $[^{15}O]$ 標識ガスによる脳循環代謝測定の代表的な臨床例を示す。左中大脳動脈の branch occlusion の症例で、発症当日から経時的に測定したものである。上段は、発症当日に PET 測定を行ったものであり、中段は発症 8 日目のもの、下段は発症 29 日目のものである。左側が脳血流量、中央が酸素摂取率、右側が脳酸素消費量である。発症当日では、低灌流域で酸素摂取率が亢進しており、misery perfusion の状態である。発症 8 日目では、再開通により脳血流量は増加しているが、脳酸素消費量は落ちており、luxury perfusion になっている。発症 29 日目では、脳血流量、脳酸素消費量がともに落ちて、coupling 状態になっている。

4. $H_2^{15}O$ ボーラス静注法

次に PET による $H_2^{15}O$ ボーラス静注法について述べ

Fig. 5 Follow-up studies of a cerebral occlusion patient measured by the ^{15}O -labelled gas steady state method

The patient had an onset of branch occlusion of the middle cerebral artery. PET studies were carried out at 8 hours (top line), 8 days (middle line), and 29 days (bottom line). In each study, CBF (left), OEF (middle) and CMRO₂ (right) were measured. A typical time course of the pathophysiology of the occluded region was shown, that is, misery perfusion in the first study, luxury perfusion in the second study and coupled perfusion in the third study of chronic stage.

る。本法は、 $H_2^{15}O$ ボーラス静注後、 $H_2^{15}O$ が脳に流入しはじめた時点から 60 秒～90 秒程度の PET 測定を行い、また橈骨動脈より動脈血を連続的に採血して、その β 線をモニタし、脳組織への入力関数を得る。 $H_2^{15}O$ が、動脈によって脳組織へ供給されるとき、脳組織の放射能濃度の変化率は、前述の $C^{15}O_2$ 定常吸入法と同様に、(3)式で表される。この微分方程式を $Ci(t)$ について解くと、(5)式が得られ、PET 測定では、この積分値を測定することになる (Fig. 6)。

$$Ci(t) = Ca(t) * e^{-\frac{t}{\lambda + \mu}} \dots \dots \dots (5)$$

本法の脳血流量計算法は、 β 線のモニタで得られる入力関数 $Ca(t)$ を基にして、予め PET 測定値と脳血流量との関係を計算してテーブルを作り、テーブル参照法により、脳血流量を求める⁷⁻⁹⁾。

$H_2^{15}O$ ボーラス静注法は、測定時間が短いことから、炭

酸ガス負荷などによる脳血管反応性の測定や、生理学的刺激などによる脳活性反応性の測定が可能になる。Fig. 7 に、モヤモヤ病における、炭酸ガス負荷などによる脳血管反応性の臨床測定例を示す。上段左は安静時の脳血流量、上段右は安静時の脳酸素摂取率で、前頭葉から側頭葉にかけての広範囲にわたる低灌流域と酸素摂取率の亢進が見られる。下段左は、CO₂ 負荷時の脳血流量を安静

$$\frac{dCi(t)}{dt} = f Ca(t) - \frac{1}{p} f Ci(t) - \lambda Ci(t)$$

$$Ci(t) = Ca(t) * fe^{-\left(\frac{f}{p} + \lambda\right)t}$$

Fig. 6 Principle of CBF measurement for H₂¹⁵O bolus injection method

Fig. 7 Cerebrovascular reactivity
Cerebrovascular reactivity study performed on a moyamoya patient. CBF (top left) and OEF (top right) at rest, showed severe ischemia at the sphere covered with frontal lobe and temporal lobe. This region was clearly demonstrated by reduced cerebrovascular responsiveness to CO₂ inhalation (bottom left) and hyperventilation (bottom right), which were shown as images of ratio to the CBF at rest.

時の脳血流で除した画像であり、低灌流域での血管反応性の低下が見られる。下段右は、過呼吸時の脳血流量を安静時の脳血流量で除した画像であり、CO₂ 負荷の場合と同様に、同部位での血管反応性の低下が観察できる。このように、正常な部位の脳血管反応は、炭酸ガス負荷により脳血流量が増加し、過呼吸により減少するのに対し、低灌流域では、血管反応性が低下することで、その測定画像による病的範囲の推定が容易になる。

5. PET による脳血流量測定 of 誤差要因

PET による測定は、高精度の測定データが得られるが、いくつかの誤差要因は存在しており、脳血流量測定において、これらの誤差要因を理解しておくことは大切なことである。主な誤差要因として、血流量の異なる組織（灰白質と白質）の混在、C¹⁵O。定常吸入法における動脈血の測定精度、トレーサの脳血液分配恒数、H₂¹⁵O ボーラス静注法における入力関数の dispersion などがある。以下、これらに誤差要因について、その概略を述べる。

1) 組織混合効果

PET 装置の分解能では、脳組織の灰白質と白質とを分離して測定することは、不可能であるため、血流量の異なる両者を混合して測定することになり、この場合に得られる脳血流量値は、系統的に過小評価されることになる¹⁰⁾。この誤差は、C¹⁵O₂ 定常吸入法の場合に強く現れ、

Fig. 8 Effect of tissue mixture with different flows in CBF measurement
Because the PET scanner was limited spatial resolution, calculated CBF value was underestimated. In the C¹⁵O₂ steady state (solid line), maximum underestimation was 20%. H₂¹⁵O bolus injection method (dashed line) showed about half of errors to the steady state method.

最大で約20%の過小評価となる。 $H_2^{15}O$ ボーラス静注法では、誤差の大きさが半分になり、最大で約10%の過小評価となる (Fig. 8)。

2) $C^{15}O_2$ 定常吸入法における非定常性

$C^{15}O_2$ 定常吸入法の測定中において、動脈血中放射能濃度や $PaCO_2$ が、変動していることがあり、また採血操作手技上においても2%程度の動脈血測定誤差は避けられないものとされており^{11,12)}、これらの変動による誤差は、拡大されて脳血流量値に反映する。

3) 分配恒数の誤差

通常、水の脳血液分配恒数は1であると仮定して脳血流量の計算が行われているが、実際の正常脳の灰白質と白質における組織一血液分配恒数は、それぞれ、1.04, 0.87 (全脳平均で0.96) g/g 程度とされており¹³⁾、平均的に若干の誤差があり、脳血流量計算値に誤差を生じている。

4) $H_2^{15}O$ ボーラス静注法の入力関数

$H_2^{15}O$ ボーラス静注法においては、通常、橈骨動脈などからの採血により、入力関数を求めているが、脳への真の入力関数に比べ dispersion を含んでおり、これが大きな誤差要因になっている¹⁴⁾。脳血流量計算値の精度を良くするためには、これを補正することが不可欠である。

6. ま と め

1) SPECT による ^{133}Xe 吸入法は、非侵襲的な定量的測定法であり、繰り返し測定が容易である。しかし分解能は劣る。

2) PET による測定法は、精度の高い定量的測定法であり、分解能も高い。

3) PET による $C^{15}O_2$ 定常吸入法は、基本的な測定法の一つであり、酸素代謝を含めた脳循環の総合的測定が可能である。

4) PET による $H_2^{15}O$ ボーラス静注法は、測定時間が短く、炭酸ガス負荷などによる脳血管反応性や生理学的刺激による脳活性反応性の測定が可能である。

参考文献

- 菅野 巖：エミッション CT の現状, *Isotope News* 3: 1-5 (1980)
- 菅野 巖, 上村和夫, 三浦修一, 三浦祐子, 高橋昭喜, 河田 泰, 他：ハイブリット型エミッション CT 装置—HEADTOME とその臨床応用, *核医学* 18: 49-61 (1981)
- Lassen N.A., Sveisdotti E., Kanno I., Stokely E.

M., Rommer P.: A fast single photon emission tomograph for regional cerebral blood flow studies in man (Abstr), *J. Comput. Tomogr.* 2: 660-661 (1978)

- Kanno I., Lassen N.A.: Tow method for calculating regional cerebral blood flow from emission computed tomography of inert gas concentrations, *J. Comput. Assist. Tomogr.* 3: 71-76 (1979)
- Lammertsma A.A., Jones T, Frackowiak R.S.J and Lenji G.L.: A theoretical study of the steady state model for measuring regional cerebral blood flow and oxygen utilization using oxygen-15, *J. Comput. Assist. Tomogr.* 5: 544-550 (1981)
- Meyer E. and Yamamoto Y.L.: The requirement for constant arterial radioactivity in the $C^{15}O_2$ steady state blood flow model, *J. Nucl. Med.* 25: 455-460 (1984)
- Raichle M.E., Martin W.R.H., Herscovitch P., Mintun M.A. and Markham J.: Brain blood flow measured with intravenous $H_2^{15}O$. II. Implementation and validation, *J. Nucl. Med.* 24: 790-798 (1983)
- Huang S.C., Carson R.E., Hoffman E.J., Carson J.: Measurement of local cerebral blood flow in human by positron emission tomography and ^{15}O water, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 3: 141-153 (1983)
- Kanno I., Iida H., Miura S., Murakami M., Takahashi K., Sasaki H., Inugami A., Shishido F. and Uemura K.: A system for cerebral blood flow measurement using a $H_2^{15}O$ autoradiographic method and positron emission tomography, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 7: 143-153 (1987)
- Herscovitch P. and Raichle M.E.: Effect of tissue heterogeneity on the measurement of cerebral blood flow with the equilibrium $C^{15}O_2$ inhalation technique, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 3: 407-415 (1983)
- Meyer E. and Yamamoto Y.L.: The requirement for constant arterial radioactivity in the $C^{15}O_2$ steady state blood-flow model, *J. Nucl. Med.* 25: 455-460 (1974)
- 山口龍生, 菅野 巖, 飯田秀博, 他： ^{15}O 標識ガス持続吸入法における定常性の検討：定常呼吸時の血液

〔第46回総会シンポジウム〕 RI による定量的脳血流量測定法（相沢）

ガス分圧および血液放射能濃度の変動について，核医学 23：9-15（1986）

- 13) Herscovitch P. and Raichle M.E.: What is the correct value for the brain-blood partition coefficient of Water, J. Cereb. Blood Flow Metab. 3: 65-69 (1985)

- 14) Iida H., Kanno I., Miura S., et al.: Error analysis of a quantitative cerebral blood flow measurement using $H_2^{15}O$ autoradiography and positron emission tomography with respect to the dispersion of the input function, J. Cereb. Blood Flow Metab. 6: 536-545 (1986)