



新核医学
テキスト

編著

絹谷清剛

金沢大学附属病院核医学診療科教授

若林大志

金沢大学附属病院核医学診療科

中外医学社

I 中枢神経

1-1 脳血流 SPECT

POINT

- ・放射性医薬品として ^{123}I -IMP, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD が用いられる。
- ・脳血流分布は灰白質で高く、白質で低い。
- ・脳血管障害、認知症、てんかんにおいて臨床的有用性が高い。

1 薬剤（トレーサ）の性質、原理

脳血流 SPECT には次の 2 種類のトレーサが用いられる¹⁾。まず、血液脳関門を自由に通過し、すみやかに脳組織に拡散し洗い出される拡散性トレーサとして、 ^{133}Xe ガスまたは注射液がある。次に、血液脳関門を通過し、すみやかに脳組織に拡散した後、脳内に長くとどまる蓄積型トレーサとして、N-isopropyl- ^{123}I p-iodoamphetamine (^{123}I -IMP), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexamethylpropylene amine oxime ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO), $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ethyl cysteinate dimer ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD) がある。 ^{133}Xe ガスまたは注射液は半減期が 5 日と長く放射線被ばくが多いこと、また、 ^{133}Xe の供給装置が必要なことなどから現在では施行されなくなった。脳血流測定用のトレーサは、血液脳関門をなるべく自由に通過しなければならない。この通過性の指標として、permeability surface area product (PS product) がある。これは、単位断面体積あたりの透過率 (permeability) と通過する血管の総表面積 (surface area) の積で表される。PS product が高いほど、初回循環でのトレーサの脳内摂取率 (extraction fraction: EF) が高くなり、高血流域でも忠実に脳血流量を反映することができる。脂溶性の高いトレーサほど PS product は高く、水溶性になるに従って低下する。f を脳血流量とすると、 $EF=1-\exp(-PS/f)$ という関係が想定されている。現在主に使用されている脳血流 SPECT 用放射性医薬品の特徴を以下に述べる。

■ (1) ^{123}I -IMP

中性の脂溶性物質であり、静注後ほとんどが肺に取り込まれ、その後、動脈血中に放出される。血液中の ^{123}I -IMP は、血液脳関門を通過し、最初の循環で 90% 以上が脳内に取り込まれる。投与量の約 8% が脳に取り込まれ、肺がリザーバとしての役割を果たすことにより、長時間脳内に停滞する。脳の放射能は投与後 20~30 分でピークに達する。脳内での代謝産物は脂溶性の p- ^{123}I iodoamphetamine であるが、この物質の脳内挙動は ^{123}I -IMP とほぼ同等である。血液中には p- ^{123}I iodobenzoic acid などの水溶性代謝産物が存在するが血液脳関門が正常の場合には脳内には取り込まれない。 ^{123}I -IMP の脳内停滞機序に関しては大容量で親和性の低い細胞成分に結合しているという説が有力である。 ^{123}I -IMP は脳から緩徐に洗い出されるため脳内分布は時間とともに変化する。静注後 1 時間以内の早期像では脳血流の多寡に応じて皮質および中心灰白質で高く、白質で低い脳内分布を示す。一方、静注後 3 時間以降では灰白質と白質の放射能の差は軽減し、より均一な集積を示す。高血流域においても ^{123}I -IMP の脳放射能と血流量の比例直線性は良好である。 ^{123}I -IMP の血液脳分配係数は 20 以上と極めて高く、血液中の放射能が低い。また、血球中では代謝されない。

少する。

2 脳血流の基礎

全脳の血流量は40～50 mL/100 g/minであり、脳重量が1,300 gとすると1分間に500～650 mLの血流が脳に流れることになる。神経細胞の多い灰白質は神経線維の多い白質よりも3～4倍の血流を受ける。体重の2%ぐらいの臓器が、心拍出量の15%程度の血流を常に受けていることになる。脳のエネルギー源としてのグルコースを必要量の10倍程度、また酸素を必要量の2.5倍程度供給している。脳組織への灌流圧が変化すると自動的に血管径が調節され、平均動脈血圧が約60～150 mmHgの範囲内では脳血流量はほぼ一定に保たれる。一方、動脈血の二酸化炭素分圧は脳血流量に大きく影響する因子であり、1 mmHgの変化は脳血流量を約4%変化させる。過呼吸では二酸化炭素分圧の低下により脳血流量は低下する。種々の生理的刺激により脳局所の活動が高まることにより脳血流も増加する。この際には、全脳の血流量を大きく変えることなく、血流の再分配により活動部位に多くの血流を供給する。

3 検査法

^{123}I -IMPは111～222 MBqを投与し、通常20～30分後より回転型γカメラにより投影像を採取する。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECDは555～740 MBqを投与し、通常5～10分後より投影像を採取する。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECDは脳実質外のバックグラウンド放射能が10分移行で速やかに消失するため、それ以後の撮像が望ましい。64×64または128×128のマトリクスサイズにて360度方向から投影像を採取した後、フィルタ付逆投影法またはordered subsets-expectation maximization (OS-EM)を代表とする逐次近似的方法を用いて断層像を再構成する。

^{123}I -IMPでは脳血流の絶対値を採血により測定することが可能である。 ^{123}I -IMP投与10分後の1回動脈採血によるAutoradiography法と一連の再構成や定量処理が集約されたQuantitative SPECT image reconstructionが用いられている。

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAOや $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECDによる脳血流定量法としては、初期のトレーサの逆拡散前に血液から脳への一方向性の速度定数をPatlakプロット法により測定し、無採血で脳血流指標を求める方法が用いられている。同時期に施行した ^{133}Xe による脳血流測定法で得られた脳血流値との直線回帰式から、この脳血流指標を脳血流の絶対値に換算することが可能である。具体的な手法としては、右肘静脈からトレーサをボーラス注入後、大視野γカメラにて頭部から胸上部の1秒毎のダイナミックデータを2分間採取する。脳と大動脈弓に関心領域を設定し、その2つの時間放射能曲線から大脳平均の脳血流量を測定する。この大脳平均脳血流量からSPECTでの各領域の脳血流量を求めることが可能となる。

4 正常・生理的所見

脳血流は神経細胞の豊富な大脳および小脳皮質、また深部灰白質で多く、白質では少ない。この血流量に比例して脳血流トレーサの分布が決定される。正常の脳血流SPECT像の特徴は以下のごとくである。

- 1) トレーサの集積はほぼ左右対称である。
- 2) 白質の集積は非常に少ないため、現時点での SPECT 装置の解像力では脳室と区別することはできない。
- 3) 閉眼では後頭葉皮質、視覚領の集積が開眼時よりも低い。
- 4) 淡蒼球は白質成分が多いため、被殻に比べ集積が低い。
- 5) 橋底部は白質成分が多いため、橋被蓋に比べ集積が低い。
- 6) 放射性医薬品の違いにかかわらず、後部帯状回や楔前部の血流は覚醒安静時で高い。この領域は Default mode network のハブ領域として機能する。
- 7) 側頭葉下部において、海馬などの内側側頭葉皮質は外側側頭葉皮質に比べ集積が低い。特に^{99m}Tc-ECD ではその傾向が顕著である。
- 8) ^{99m}Tc-HMPAO では小脳皮質の集積が他のトレーサに比べて高く、^{99m}Tc-ECD では後頭葉内側皮質の集積が他のトレーサに比べて高い。
- 9) 加齢とともに、大脳皮質の血流は前頭葉を中心に低下するが、小脳の血流は一定に保たれる傾向にある。
- 10) 小児では、小脳皮質の集積は大脳皮質のそれに比べて相対的に低い。
- 11) 新生児から幼児にかけては、脳の発達に応じて脳血流分布が変化する。生後まもなくは中心溝周囲の感覚・運動野皮質、視床、脳幹、小脳虫部で血流が高い。次に頭頂葉、側頭葉、後頭葉皮質や基底核、小脳皮質の血流が高くなる。生後6カ月以降、前頭葉皮質の血流が高くなり2歳ごろまで続く。

5 臨床的意義

■ (1) 脳血管障害の診断

脳主幹動脈の閉塞や狭窄病変に起因し、病変末梢の脳灌流圧の低下を機序とする脳虚血を血行力学的脳虚血という。重症度に応じて代償機転が働き、脳血流量や脳代謝量の維持が図られる。脳灌流圧の低下が軽度の場合には、前述のごとく自動調節能により脳血管拡張による脳血液量の増加が起こり脳血流量は維持される(脳循環予備能)。脳灌流圧がさらに低下すると脳血流量は脳灌流圧の低下に依存して減少するが、脳酸素摂取率の上昇によって脳酸素代謝量は維持される(脳代謝予備能)。血行力学的脳虚血の重症度分類では、自動調節能下限における脳循環予備能の消失までを Stage I、脳循環予備能の消失から脳代謝予備能の消失までを Stage II とする。Stage I では脳血液量の増加がみられ、Stage II では酸素摂取率の増加がみられる。この、血行力学的脳虚血の重症度分類は、¹⁵O ガス吸入による PET による測定で行われるものであるが普及性を高めるためにこの分類を脳血流 SPECT のみで行おうとする試みが脳血流 SPECT を用いて行われている。脳血流 SPECT による定量的な脳血流測定が、安静時および炭酸脱水素酵素阻害剤であり脳血管拡張作用を有するアセタゾラミド負荷時に施行される²⁾ **図1**。Stage I は安静時脳血流量の維持と脳循環予備能の低下、Stage II は安静時脳血流量の低下と脳循環予備能の消失と定義する。アセタゾラミド負荷は同じく脳循環予備能評価に用いられる5%炭酸ガス吸入に比べ被検者への負担が少ない。このように脳循環予備能評価に有用なアセタゾラミドであるが、投与により急性心不全や肺水腫などの重篤な副作用により死の転帰をとった症例が報告されるようになった。このため、2015年4月に「アセタゾラミド(ダイアモックス注射用)適正使用指針」が日本脳卒中学会、日本脳神経外科

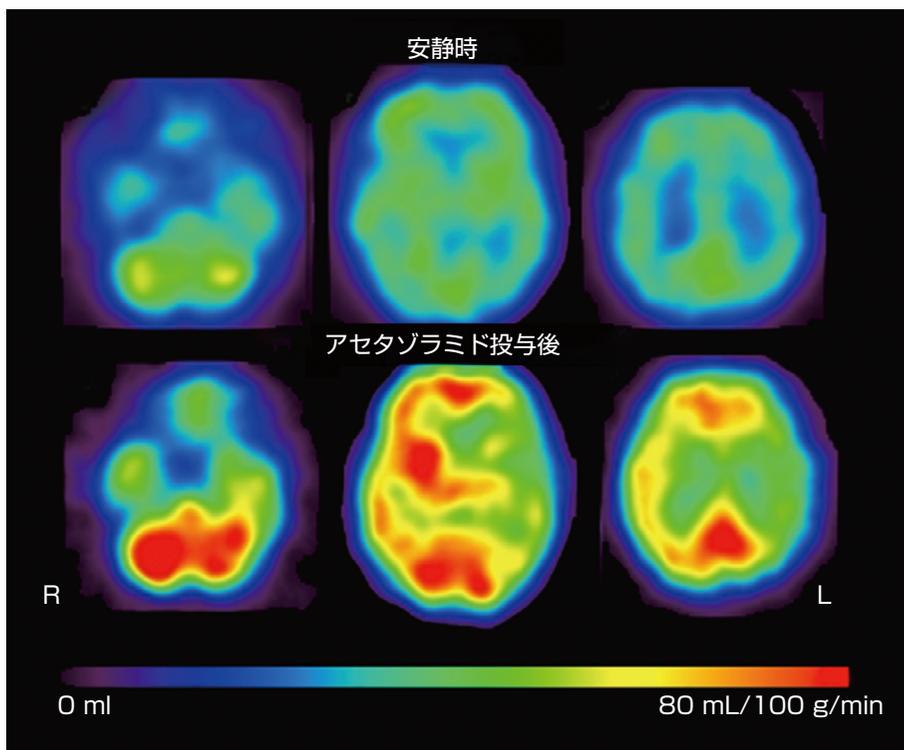


図1 脳血流 SPECT による脳循環予備能評価

左中大脳動脈狭窄症において、安静時において脳血流の左右差はみられない。アセタゾラミド 1000 mg 投与後には、左中大脳動脈領域の血流増加が他の領域よりも極端に乏しく、同部位における循環予備能低下を評価することができる。

学会、日本神経学会、日本核医学会の4学会から出された (<https://www.jsts.gr.jp/img/acetazolamide.pdf>)。このガイドラインの趣旨に則り、アセタゾラミド投与による脳循環予備能評価の臨床的有用性と、現時点では予測および治療困難な、死の転帰をとりうる重篤副作用とのバランスとを十分に考慮した上で、極めて慎重に、かつ十分な態勢を整えて実施すべきと勧告されている。

内頸動脈起始部の高度狭窄に対し頸動脈血栓内膜剝離術や頸動脈ステント留置術が施行されているが、その重大な合併症として手術側の脳半球に過多の血流が流れる過灌流症候群がある³⁾。その発症機序としては、低灌流により慢性的な血管拡張が継続した状態で血行再建を行うと、脳血管自動調節能不全により再建後も血管拡張が持続することから一過性の高血流状態になるためと推察されている。過灌流により脳浮腫や脳出血が起きることがあり致死率も高い。このため、術前に過灌流の発症を予測することが術後管理に重要である。この過灌流の発症予測に脳血流 SPECT が有用との報告がなされている。その予測因子として患側の内頸動脈領域のアセタゾラミドによる血管反応性低下が挙げられている。その術後過灌流の予知感度は60～70%とされている。

■ (2) 認知症の早期診断・鑑別診断

アルツハイマー病を主とする認知症では、特異的な脳血流低下パターンが得られ **図2**，統計画像解析手法によりその特徴が明らかとなる⁴⁾。また、病期の進行に伴いパターンが変化していく。アルツハイマー病では、特定の部位において脳萎縮と脳血流や代謝の低下の程度に乖離がみられること、また早期発症と晩期発症で所見が異なる傾向があることが重要である。後部帯状回から楔前

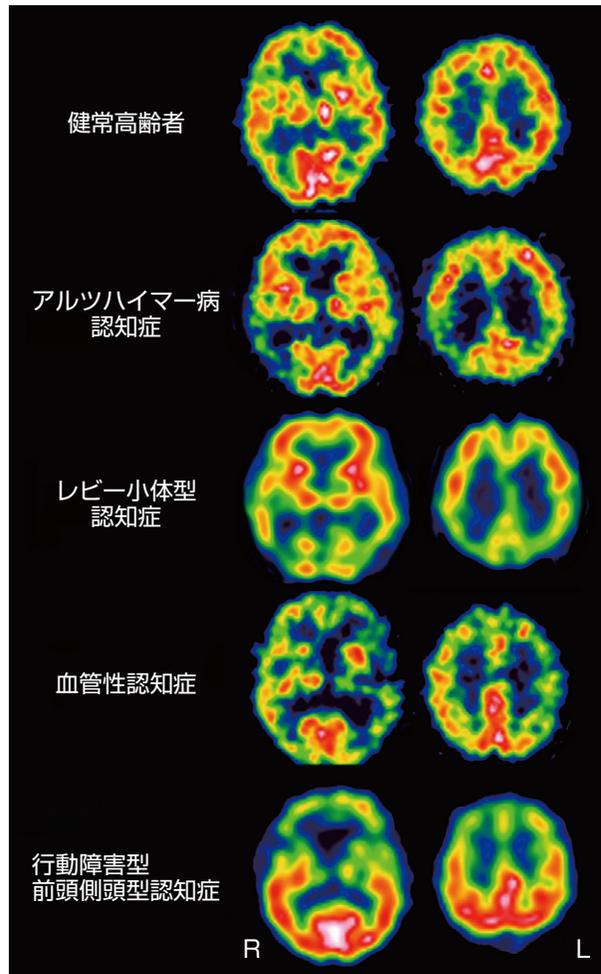


図2 認知症性疾患における脳血流 SPECT

健常高齢者に比べ、アルツハイマー型認知症では頭頂側頭葉の血流低下、レビー小体型認知症では頭頂側頭葉に加えて後頭葉の血流低下、血管性認知症では前頭葉を中心とした左右差の強い血流低下、行動障害型前頭側頭型認知症では前頭葉および側頭葉の血流低下を認める。

部はアルツハイマー病で最初にアミロイドβタンパクが沈着するとともに脳血流が低下する部位である。血流低下に比べて萎縮は弱い。視覚評価では血流低下の判断は困難であり統計画像解析手法が最も役立つ領域である。エピソード情報の想起に関係しており、健忘を主体とする軽度認知障害の段階でも低下がみられる。帯状回・側頭葉内側部・視床前核・乳頭体は、記憶に関連する Papez の回路を構成する。連合線維である帯状束は海馬傍回の前方部である嗅内皮質と、後部帯状回や脳梁膨大後部皮質を連絡する。さらに、後部帯状回や脳梁膨大後部皮質は、楔前部や下頭頂小葉との連絡がみられる。アルツハイマー病では嗅内皮質において神経原線維変化が強く、最初に神経細胞脱落が起こり萎縮のみられる部位である。この嗅内皮質での神経細胞脱落が、帯状束で連絡した遠隔部位である後部帯状回に機能低下を及ぼすとする説が、この部位で血流低下がみられる主な理由に挙げられている。早期発症のアルツハイマー病では、この部位の萎縮や血流低下が晩期発症例よりも目立つ傾向にある。アルツハイマー病初期に血流低下がみられる大脳皮質連合野は頭頂連合野

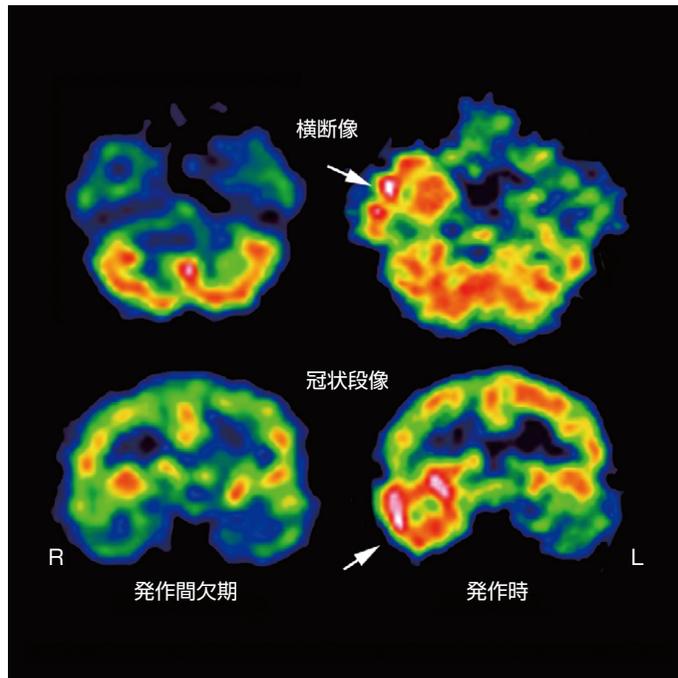


図3 側頭葉てんかんにおける脳血流 SPECT

てんかん発作時に右側頭葉の内側のみならず外側皮質に広範囲の血流増加がみられる(矢印)。発作間欠期では右側頭葉内側において対側に比べて軽度の血流増加がみられ、潜在性発作を示すものと思われる。

動・心理症状) がみられる。心理症状の中の抑うつ気分はアルツハイマー病の4割から5割にみられ、さらに1割から2割の症例では初発症状として現れるので、うつ病との鑑別が重要となる。感情制御には視床、腹側線条体から淡蒼球、扁桃体・海馬、眼窩前頭皮質から内側前頭前野および帯状回を含む Yakovlev 回路と呼ばれる神経回路網が重要な役割を果たしている。脳血流 SPECT 画像を統計解析手法により詳細に検討すると、うつ病の病相期には健常者に比べて、扁桃や眼窩前頭皮質、および後部帯状回では相対的に血流が増加し、背内外側前頭前野や脳梁膝部腹側の前帯状回では血流低下がみられ、アルツハイマー病とは明らかに異なる結果を示す。また、治療により寛解するとこれらの機能異常が正常化する方向に動く。

Column

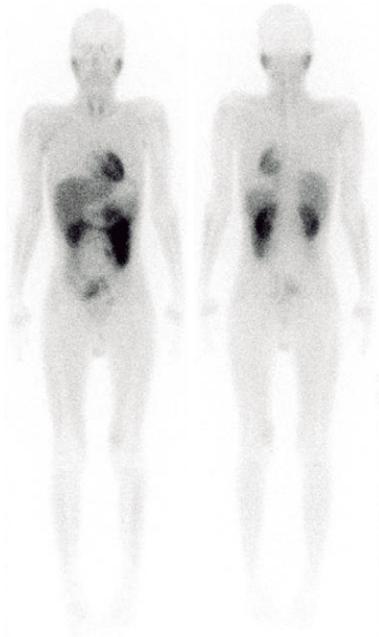
脳血流トレーサ投与時の注意

脳血流 SPECT を施行する際には、どのような状況でトレーサが投与されたかに注意する必要がある。脳血流分布の決定において、脳血流 SPECT では、 ^{99m}Tc -HMPAO や ^{99m}Tc -ECD を用いる場合、1~2分程度、 ^{123}I -IMP を用いる場合には、5~10分程度かかるとみてよい。このトレーサ分布の決定の間に、生理的な刺激や脳機能に影響を与える薬剤が投与されると脳血流分布に影響を与えることになる。患者の協力が得られず、鎮静剤を投与しなければならない場合には、このトレーサ分布が決定した後の投与が望ましい。また、トレーサ投与時には、薄暗い静寂な部屋で閉眼状態など一定の環境を保つことが必要である。

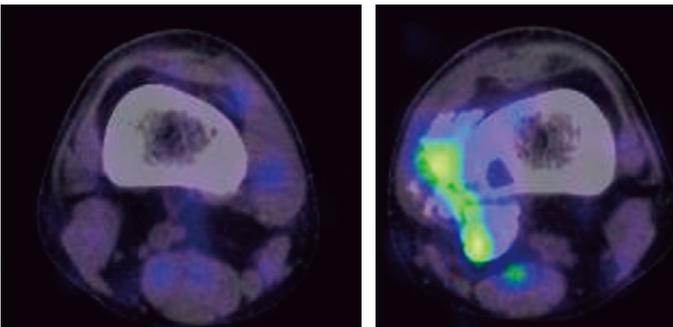
症例5
Case 5
図5

骨肉腫で ^{201}Tl シンチグラフィを施行した症例。全身像**a**では左大腿骨遠位に軽度の集積を認めるが、融合画像**b**を参照するとあたかも ^{201}Tl が腫瘍によく集積しているようにも見える。核医学の難しいところで SPECT 画像は輝度を上げた場合**c**、輝度を下げた場合**d**で同じスライスの画像をみても印象が変わる。これは融合画像でも同じ事で、画像を融合させる前の SPECT の輝度調整具合で見た時の印象が変わってしまう。融合画像はカラー表示されるので、白黒の画像と比べ集積の差がはっきりして、画像も違ったものに見える。全身像で集積の程度を確認した後に SPECT/CT を参照することが重要になってくる。特に全身像での集積が不明瞭で融合画像でのみ集積して見える場合は、SPECT 画像でどのように見えているか確認する作業が必要になってくる。

a



b



c



d


図5 ^{201}Tl による腫瘍シンチグラフィ