

《ノート》

脳血管性障害に対する N-isopropyl-p-[¹²³I] iodoamphetamine の臨床知見

Clinical Experience of N-Isopropyl-p-[¹²³I] Iodoamphetamine
in Cerebrovascular Disease

伊藤 和夫* 竹井 秀敏** 塚本江利子* 藤森 研司*
中駄 邦博* 古館 正従* 高山 宏*** 相沢 仁志****
飯田 哲***** 森井 秀俊*****

Kazuo ITOH*, Hidetoshi TAKEI**, Eriko TSUKAMOTO*, Kenji FUJIMORI*,
Kunihiro NAKADA*, Masayori FURUDATE*, Hiroshi TAKAYAMA***,
Hitoshi AIZAWA****, Satoshi IIDA**** and Hidetoshi MORII*****

* Department of Nuclear Medicine, Hokkaido University Medical School

** Department of Radiology, Asahikawa University Medical School

*** Department of Neurosurgery, Sunagawa City Medical Center

**** Department of Internal Medicine, Sunagawa City Medical Center

***** Department of Radiology, Sunagawa City Medical Center

I. はじめに

^{99m}Tc 化合物を用いた脳スキャンは、頭蓋内疾患の主要な非侵襲的診断法であったが、transmission computed tomography (TCT) の普及に伴い、頭蓋内疾患の診断に利用される機会はきわめて少なくなっているのが現状である。一方、¹³³Xe や ^{81m}Kr を用いた脳循環測定は、脳血管性障害の病態生理学的情報を得る上で欠くことのできない検査法として位置づけられている。しかし、脳循環測定は、1) 動注法は侵襲的であること、2) 呼吸法は専用装置が必要で他の核医学検査に兼用

できないこと、3) ガンマカメラを用いた動態解析は二次元で、三次元解析には高額な専用装置を必要とするなどの点が障害となり、日常検査としての普及が妨げられている。

1980 年、Winchell ら¹⁾は脳実質に容易に移行する放射性薬剤として N-isopropyl-p-[¹²³I] iodoamphetamine (IMP) を開発した。その後、本薬剤の静注後早期の脳内放射能分布が microsphere²⁾ や ¹³³Xe³⁾ による脳血流測定と良く相關することが確認され、相対的局所脳血流分布の把握に single-photon emission computed tomography (SPECT) が用いられている^{4~9)}。

最近、本邦でも IMP が合成され、SPECT を備えた施設であれば頭蓋内疾患の診断に IMP を応用することが可能になった。本薬剤の体内動態ならびに脳血管性障害について検討したのでその臨床知見について報告する。

Key words: ¹²³I-IMP, Cerebrovascular disease, SPECT.

* 北海道大学医学部核医学科

** 旭川医科大学放射線科

*** 砂川市立病院脳外科

**** 同 内科

***** 同 放射線部

受付：60 年 3 月 1 日

最終稿受付：60 年 6 月 28 日

別刷請求先：札幌市北区北 15 条西 7 丁目 (060)

北海道大学医学部核医学講座

伊藤 和夫

II. 対象ならびに方法

対象は昭和59年1月から同年11月の約1年間に、脳血管性障害が疑われてIMPを用いたSPECTを施行した28症例(29スキャン)である。年齢は25歳~80歳(平均年齢56歳)に分布し、男15名、女13名で、症状出現後検査までの期間は最も短い症例で1日、最も長い人で38年で、1週間以内の症例は7例、1週以上1ヶ月以内の症例は15例、1ヶ月以上の症例は6例で症状出現時期が不明な症例が2例であった。臨床経過、神経症状およびTCTによる28例の最終診断は、脳梗塞16例、脳出血4例、脳動脈瘤術後の血管攣縮に伴う虚血性脳障害2例、高血圧性脳症2例および器質的脳障害を認めなかつた4例であった。高血圧性脳症の2例は、発症後19日の一過性脳虚血発作(TIA)の1例と発症後21日の1例で検査時、2例とも神経学的検査ならびにTCTに検査にて異常を認めなかつた。

甲状腺を保護する目的でIMP投与前にヨード剤(ルゴール)を経口投与し、開眼した状態でIMP 3 mCi (111 MBq)を静注した。画像はIMP投与10分後にplanar像の撮影を開始し、4方向planar像撮影後(IMP静注約30分)、頭部を中心にSPECT像を撮影した。SPECTのデータは1ステップ40秒間で360度を64ステップ約40分で回転させ、1ステップの画像を 64×64 matrixにて収集した。画像再構成は吸収係数0.03、1スライス幅は1pixel幅(8.6 mm)、filtered back projection法にて行い、OM lineに平行な横断像を 64×64 matrixにて表示した。装置は日立ガーマビューラ、 γ 線エネルギーは $159 \text{ keV} \pm 15\%$ を選択し、コリメータは中エネルギー用高分解能あるいは高感度いずれかを使用した。また、IMPの血中クリアランスと全身臓器分布の経時的变化についても検討した。

III. 結 果

1. 臓器分布と血中クリアランス

脳への集積は少なくとも静注後20分までは経時に増強し、鼻腔および耳下腺にも分布するが、甲状腺および眼窩には分布が見られなかつた(Fig. 1)。静注後20分までの臓器の時間一放射能曲線(Fig. 2)は、脳へのIMP集積は連続画像同様、経時に増強した。肺は静注直後に高い分布を示し、以後、脳とは異なる緩徐な低下を示した。

臓器の放射能分布は、磁気ディスクに記録した前面と後面のIMP全身像(Fig. 3)から全身、頭部、肺、肝および膀胱に設定した各関心領域内の全計数値をコンピュータにて算出し、各臓器放射能/全身放射能の百分率として算出した(Table 1)。静注後1.5時間では頭部で3.9%、肺と肝臓で42.0%(肺:23.8%、肝臓:18.2%)および膀胱部で1.9%で残り52.2%が全身の軟部組織に分布する結果であった。これらの臓器分布は24時間後も大きな変化はなく、頭部で4.1%、肺および肝臓部で35.2%(肺:23.4%、肝臓:11.8%)であった。

血中放射能濃度は、静注後1時間までは経時的

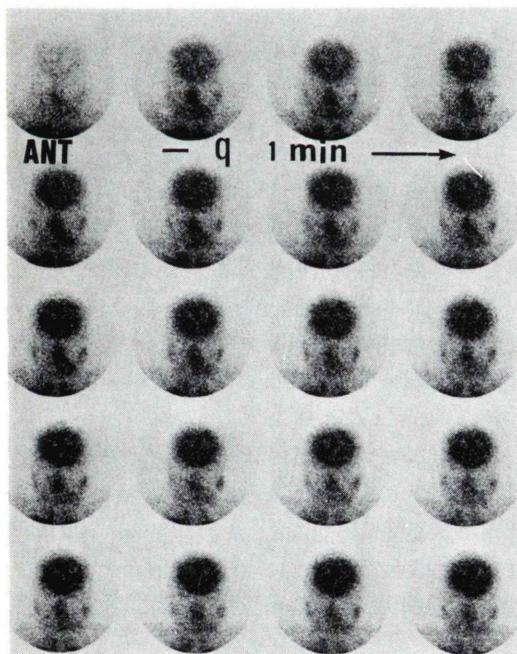


Fig. 1 Sequential image of the brain obtained every 1 min. after i.v. injection of IMP.

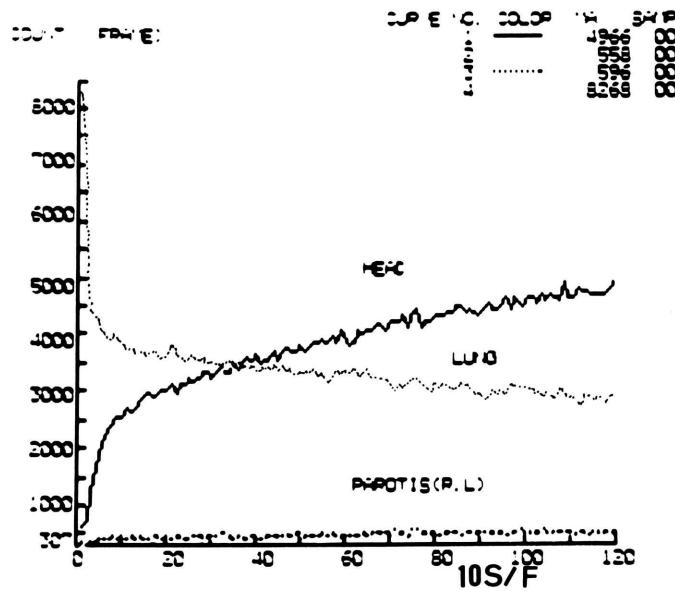


Fig. 2 Time-activity curve of the brain (head), lung and parotid glands (parotis) after i.v. injection of IMP.

Table 1 Distribution of radioactivity in a human at 1.5 hours of the postinjection of IMP

ROIs	1.5 hours	24 hours
Head	3.9%	4.1%
Chest & Liver	42.0%	35.2%
Chest	23.8%	23.4%
Liver	18.2%	11.8%
Bladder	1.9%	(-)

ROIs: regions of interest

に低下したが1時間以降再上昇を示した。24時間の全血1ml中放射能濃度はピーク値の3時間値よりも低い値であったが、血漿1ml中放射能濃度は上昇を示した(Fig. 4)。

2. CTスキャンとSPECTの所見の比較

同時期に施行したX線CTスキャン(TCT)とIMPを用いたSPECT(ECT)の病変の検出率について検討した(Table 2)。ECTのsensitivityは86%(19/22), specificityは67%(4/6)でaccuracyは82%であった。ECTが偽陰性を示した3例はいずれも脳幹部に梗塞巣と陳旧性出血巣を有した症例であった。一方、偽陽性の2例は、いずれも両側大脳半球の非対称的な放射能分布が観察され、

左前頭葉を異常とした症例で、臨床症状や神経学的検査ならびに経過観察からもECTで示された同領域の異常が否定された症例であった。

つぎに、IMPを用いたECTとTCTの異常所見の違いについて検討した。最も顕著な違いは病巣の広がりで(Table 3), TCTが異常を示した22例中、10例(10/22, 45%)はECTとTCTが同程度の病変の広がりを示したのに対して(Fig. 5), 7例(32%)はECTがTCTよりも広い病巣所見を示した(Fig. 6)。ECTがTCTよりも病巣の範囲が狭いと判断したのはECT陰性例の3例を含め5例(23%)であった。この5例中ECT陽性の1例はいわゆるluxury perfusionのために梗塞巣がTCTよりも小さく描画された脳梗塞例(Fig. 7)で、他の1例は急性期小脳出血の症例であった。

3. planar像とSPECTの病変検出率の比較

28例におけるplanar像とSPECTのsensitivity, specificityおよびaccuracyはそれぞれ55%(12/22)と86%(19/22), 100%(6/6)と67(4/6)および64%(18/28)と82%(23/28)でSPECT像が診

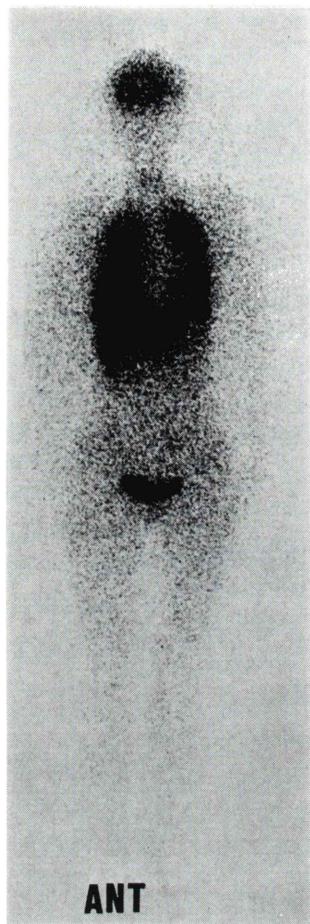


Fig. 3 Whole body distribution in human at 1.5 hours after the injection of IMP.

断精度では planar 像よりも優れている結果であった (Table 4)。

IV. 考 案

IMP の脳実質への溶解は、a) 高い脂溶性、b) pH 勾配および c) 脳内 amine 結合部位に対する非特異結合が関与していると考えられている^{1,10}。また、体内投与された IMP は、IMP と IMP 以外のさまざまな代謝産物が尿中から回収され、血液内では IMP の血球と血漿間の移行は自由であることが報告されている²⁾。今回示された血漿分画内放射能比の経時的増強は、血球に移行しない

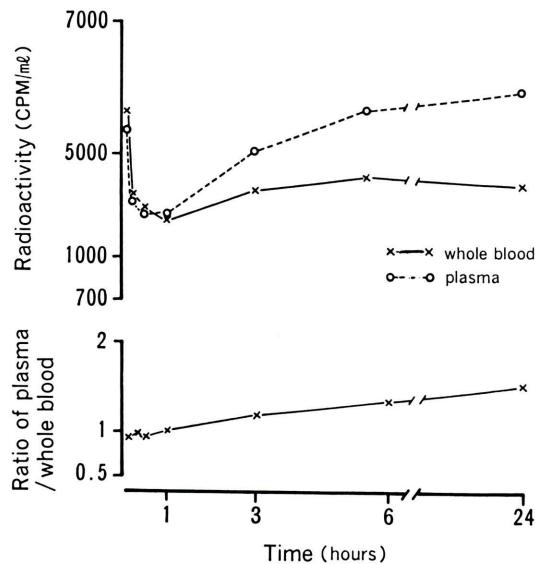


Fig. 4 Blood disappearance curve of IMP in a human.

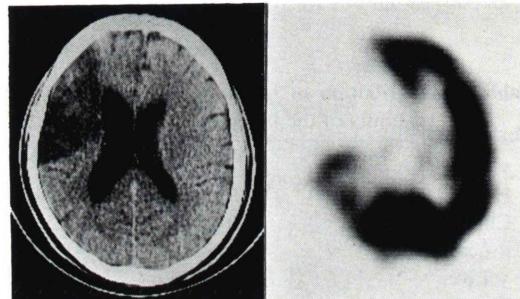


Fig. 5 Old infarction of the middle cerebral artery territory.

A: CT scan (TCT), B: SPECT using IMP (ECT). Note the region of decreased radioactivity demonstrated on ECT corresponds to low-density area on TCT.

IMP の代謝産物の割合が増強した結果と推測された。一方、全身分布に対する頭蓋部の放射能分布は静注後 1.5 時間で約 4% で、この値は Kuhl ら²⁾が報告している静注後 3 時間の脳分布 5% にほぼ匹敵する結果であった (Fig. 4, Table 1)。また、各臓器の放射能分布率と血漿分画放射能の経時的変化は、IMP が主として肝臓で代謝され、代謝産物の血漿分画内で占める割合が増加したためと推測された。

Table 2 Summary of CT scan (TCT) vs. SPECT using IMP (ECT)

Clinical diagnosis	No. of patients	Findings			
		ECT (+) TCT (+)	ECT (+) TCT (-)	ECT (-) TCT (-)	ECT (-) TCT (+)
Infarction	16	14	0	0	2
cerebral	13	13	0	0	0
basal ganglia	3	1	0	0	2
Hemorrhage	4	3	0	0	1
cerebral	1	1	0	0	0
basal ganglia	1	1	0	0	0
pontin	1	0	0	0	1
cerebellar	1	1	0	0	0
Subarachinoid	2	2	0	0	0
Hemorrhage*					
Hypertensive	2	0	0	2	0
No diseases	4	0	2	2	0
Total	28	19	2	4	3

*: after operation of the aneurysm

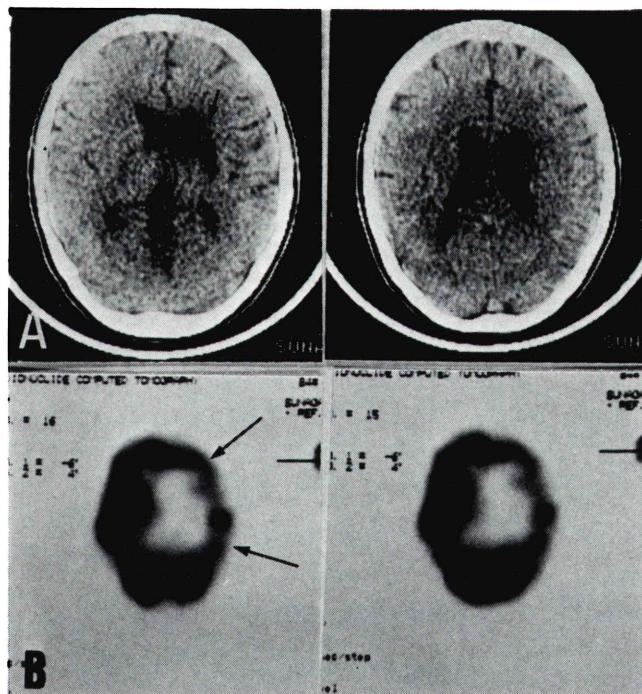


Fig. 6 Cerebral infarction 2 months after the onset. A (upper row): CT scan (TCT), B (lower row): SPECT using IMP (ECT). ECT demonstrates decreased perfusion (arrows) in the right fronto-parietal region of the cerebral parenchyma which appears to be wider than a localized low-density area (arrow) of the right putamen and a part of the right internal capsule on TCT.

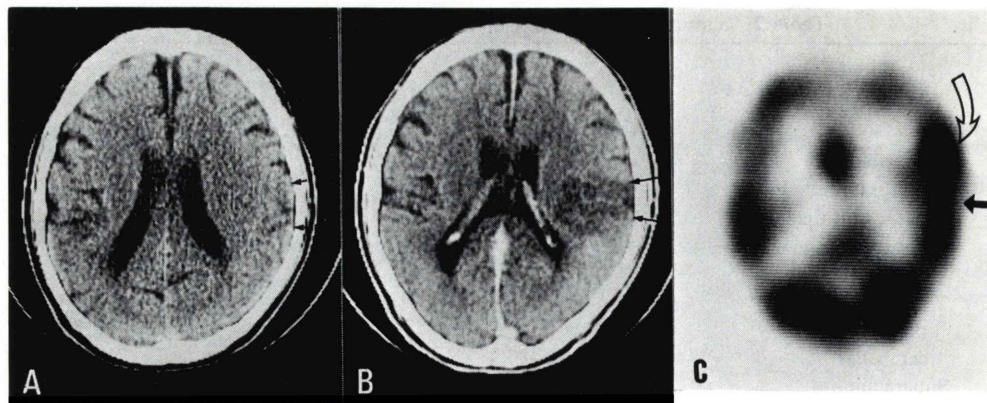


Fig. 7 Acute cerebral infarction. A: CT scan a day after the onset. B: contrast enhanced TCT 3 days after the onset. C: SPECT using IMP 8 days after the onset. Note the region of decreased perfusion on ECT appears to be smaller than low-density area (black arrows) on contrast enhanced TCT. This finding of IMP could be related with luxuriant perfusion (open arrow) around the infarction (back arrow).

Table 3 Finding of CT scan (TCT) vs. SPECT using IMP (ECT)

ECT>TCT	ECT=TCT	ECT<TCT
7	10	5*
>: Abnormal area on ECT seems to be larger than that on TCT		
=: Abnormal area on both seems to be equal		
<: Abnormal area on ECT seems to be smaller than that on TCT		
*: includes three negative ECT		

Table 4 Summary of planar image vs. SPECT (ECT) using IMP

Images	Sensitivity	Specificity	Accuracy
Planar	55% (12/22)	100% (6/6)	64% (18/28)
ECT	86% (19/22)	67% (4/6)	82% (23/28)
Sensitivity=No. of abnormal exams./No. of abnormal cases			
Specificity=No. of normal exams./No. of normal cases			
Accuracy=No. abnormal & normal exams./No. total cases			

IMP の脳集積機序とは別に、IMP の静注後早期の脳内分布は局所脳血流量に比例することが microsphere²⁾ や ¹³³Xe³⁾ との比較で明らかにされている。したがって、生理性にも血流が少ない白質部に限局した虚血巣の検出は難しいことが予想されたが、TCT では白質に限局した X 線吸収の低下領域が IMP を用いた SPECT では灰白質にまで広がる放射能分布の低下領域として示され (Fig. 6)，また、灰白質に影響した脳虚血 (Fig. 5) の検出に関しては TCT と IMP を用いた SPECT の診断率に有意な差はみられなかった。しかし、脳幹部や基底核領域の小虚血巣は SPECT では検出が難しく、IMP を用いた SPECT の検出率低下の原因であった。また、器質的脳障害の存在が

否定的な 4 例中 2 例を左右大脳半球の IMP 分布の非対称性から異常と判断したことと診断精度低下の原因であった。今回の検出率や診断精度の低下は、IMP を用いた SPECT の解像力は TCT ほど高くないこと、また、画像収集や画像再構成の条件設定がいまだ十分把握できていないことが原因と考えている。特に、前述した問題に影響する要因として、¹²³I 以外の ¹²⁴I などの放射核種不純物から放出される高い γ 線エネルギーの存在を考慮する必要がある^{2,4)}。これらの問題点を解決するには、放射性核種純度 (radionuclidian purity) の高い ¹²³I の精製^{2,4)}、左右脳血流比の定量的算出による評価^{6,9)} や ¹²⁴I からの散乱エネルギー成分を除去する画像収集および処理法^{2,4)}などを今

後検討する必要があると考えている。

従来の^{99m}Tc 化合物を用いた脳スキャンは頭蓋内病変の検出、つまり頭蓋内の解剖学的異常の存在が主たる診断情報であった。したがって、解像力、検出率、詳細な脳内の解剖学的把握に勝っている TCT が神経放射線診断分野で重要な位置を占めるようになったのは当然の結果である。しかし、それぞれの検査法がそれぞれ異なった生体内の現象を捉えている場合、少なくとも同一の観点で得た結果を比較しても、その検査の特長を捉えたことにはならない場合がある。TCT と比較すると SPECT では病変が広く描画される^{2,4,6)}という結果が得られた (Table 3)。この IMP の所見の診断的意味に関しては検討できなかったが、¹³³Xe の血流測定でも脳虚血巣周囲の血流低下は TCT よりも広いことが確認されており、IMP の所見は血流障害領域の正確な反映と考えられている。また、1 例ではあるが脳梗塞後の脳循環の経時的变化を反映した IMP の局所脳内分布を示した症例を経験した (Fig. 7)。これの所見は脳血管性障害の診断に関する IMP の特長と考えられ、少なくとも TCT あるいは従来の脳スキャンと異質な診断情報と判断することができた。したがって、IMP 検査と TCT 検査とは診断情報で競合するものではなく、急性期の脳梗塞診断^{4,6)}、癲癇発作時の局在診断^{7,8)}、血管吻合術後の治療効果の判定¹²⁾など、TCT 検査では得ることが難しい臨床診断に関して、IMP 検査は TCT 検査と相補的な関係にあると判断される。

また、今回の使用で薬剤投与に伴う副作用を示した症例はいなかった。IMP の臓器被曝線量は 5 mCi 投与にて脳で 0.7 rad、肺で 4.9 rad、肝臓で 4.1 rad および全身で 0.45 rad²⁾ でこの点での安全性が確認されている¹³⁾。IMP を用いた SPECT は簡便性と非侵襲性を満たしており、TCT とは異質な相対的局所脳血流分布の状態を示す検査法と考えられた。

V. 結 語

脳血管性障害を疑った 28 例に IMP を用いた

SPECT を施行し、以下の結論を得た。

- 1) IMP を用いた SPECT の脳虚血巣の検出率は 86% で、脳幹部および基底核領域の検出ができなかった。
- 2) IMP の SPECT では脳虚血範囲が TCT よりも広く描画された。
- 3) 脳梗塞後のいわゆる luxury perfusion を IMP の SPECT で観察できた。
- 4) 病変部の検出には planar 像よりも SPECT が有効である。

IMP を提供頂いた日本メジフィジックス社に感謝する。

文 献

- 1) Winchell HS, Baldwin RM, Lin TH: Development of I-123-labeled amines for brain studies: localization of I-123 iodophenylalkyl amines in rat brain. *J Nucl Med* **21**: 940-946, 1980
- 2) Kuhl DE, Barrio JR, Huang S-C, et al: Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p-[¹²³I] iodoamphetamine (IMP) tomography. *J Nucl Med* **23**: 196-203, 1982
- 3) Lassen NA, Holm HS, Barry DI, et al: Cerebral Blood-flow tomography: Xenon-133 compared with isopropylamphetamine-iodine-123. *J Nucl Med* **24**: 17-21, 1983
- 4) Hill TC, Holman BL, Lovett R, et al: Initial experience with SPECT (single-photon computerized tomography) of the brain using N-isopropyl I-123 p-iodoamphetamine. *J Nucl Med* **23**: 191-195, 1982
- 5) Lee RGL, Hill TC, Holman BL, et al: Comparison of N-isopropyl(I-123)p-iodoamphetamine brain scans using anger camera scintigraphy and single-photon emission tomography. *Radiology* **145**: 789-793, 1982
- 6) Lee RGL, Hill TC, Holman BL, et al: N-isopropyl (I-123)p-iodoamphetamine brain scans with single-photon emission tomography: discordance with transmission computed tomography. *Radiology* **145**: 795-799, 1982
- 7) Uren RF, Magistretti PL, Royal HD, et al: Single-photon emission computed tomography: a method of measuring cerebral blood flow in three dimensions. *Med J Aust* **1**: 411-413, 1983
- 8) O'Leary DH, Hill TC, Lee RGL, et al: The use of ¹²³I-iodoamphetamine and single-photon emission computed tomography to assess local cerebral

- blood flow. *Am J Roentgenol* **4**: 547-549, 1983
- 9) von Schulthess GK, Ketz E, Schubiger PA, et al: Regional quantitative non-invasive assessment of cerebral perfusion and function with N-isopropyl-[¹²³I]p-iodoamphetamine. *J Nucl Med* **26**: 9-16, 1985
- 10) Winchell HS, Horst WD, Braun L, et al: N-isopropyl-[¹²³I]p-iodoamphetamine: Single-pass brain uptake and washout; binding to brain; and localization in dog and monkey brain. *J Nucl Med* **21**: 947-952, 1980
- 11) Lassen NA, Henriksen L, Paulson O: Regional cerebral blood flow in stroke by ¹³³Xenon inhalation and emission tomography. *Stroke* **12**: 284-288, 1981
- 12) 田崎 義昭:脳卒中における脳循環測定の意義. *脳卒中* **6**: 269-275, 1984
- 13) Holman BL, Zimmerman RE, Schapiro JR, et al: Biodistribution and dosimetry of N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine in the primate. *J Nucl Med* **24**: 922-931, 1983