

《原 著》

^{99m}Tc -d,l-hexamethyl-propyleneamine oxime による脳血流 シンチグラフィの基礎的, 臨床的検討

松田 博史* 寺田 一志* 東 壮太郎** 隅屋 寿*
 辻 志郎* 関 宏恭**** 大場 洋* 藤井 博之**
 池田 清延** 今井 啓子* 柴 和弘*** 森 厚文***
 久田 欣一*

要旨 新しい脳血流シンチグラフィ用剤である ^{99m}Tc -d,l-hexamethyl-propyleneamine oxime の基礎的ならびに臨床的検討を行った。本剤の放射化学的純度は標識直後で 90% 以上であったが経時的に劣化し、40 分後には 80% 前後であった。血球および血清蛋白に高い親和性を示し、in vitro では 1 分のインキュベーションで 47% がそれらに結合した。体内臓器分布では、肝に最も高い集積を示し、胆道系から小腸へ、および腎、尿路系への排泄をみた。脳への集積率は投与量の 5% 前後であり、その放射能および脳内分布は投与直後より 10 時間後まで一定であった。主に脳血管障害を有する 31 人の患者に本剤による脳血流シンチグラフィを 40 回施行したところ、32 回 (80%) に局所的放射能低下および増加部位が観察された。一方、X 線 CT は 15 回 (38%) に異常を示したにすぎなかった。なお、本剤による副作用は全くみられなかった。

I. はじめに

近年、N-isopropyl-(I-123)p-iodoamphetamine (IMP)¹⁾, N,N-dimethyl-N'-(2-hydroxy-5-iodo-3-methylbenzyl)-1,3-propanediamine (HIPDM)²⁾, thallium-201 diethyldithiocarbamate (DDC)³⁾ などのシングルフォトン用脳血流シンチグラフィ用剤が開発された。この中でも、主に Holman ら⁴⁻⁶⁾ によって臨床的有用性が確立された IMP は、本邦でも市販され、一線医療レベルで用いられている。しかし、本剤は ^{123}I 標識のため即座には使用できず、またコストが高く、投与量が限られる。これに対し、キット化された ^{99m}Tc 標識薬剤を用

いれば、いついかなる時でも検査が可能であり、投与量も多くすることができるため短時間での撮像も可能である。

脳血流シンチグラフィ用剤として用いられるための重要な特質としては、脳組織への高い集積率と、長時間にわたる脳組織への停滞が挙げられる。この二つの条件を満たす ^{99m}Tc 標識薬剤として、最近 ^{99m}Tc -hexamethyl-propyleneamine oxime (^{99m}Tc -HM-PAO) が開発された⁷⁾。本剤は、Troutner ら⁸⁾ により開発された ^{99m}Tc -propyleneamine oxime (^{99m}Tc -PnAO) を Neirinckx ら⁷⁾ が改良したものである。 ^{99m}Tc -PnAO は血液脳関門を通過しうるものの、停滞能が悪く、すぐに脳組織より洗い出される欠点を有した。これに対し、 ^{99m}Tc -HM-PAO、特にその d,l 体 (^{99m}Tc -d,l-HM-PAO) は優れた停滞能を示し、脳血流シンチグラフィ用剤として理想的と考えられる。今回、われわれは、この ^{99m}Tc -d,l-HM-PAO を用いた脳血流シンチグラフィの基礎的、臨床的検討を行ったので報告する。

* 金沢大学医学部核医学科

** 同 脳神経外科

*** 金沢大学アイソトープ総合センター

**** 富山医科薬科大学放射線科

受付: 62 年 3 月 17 日

最終稿受付: 62 年 5 月 14 日

別刷請求先: 金沢市宝町 13-1 (☎ 920)

金沢大学医学部核医学科

松田 博 史

II. 材料と方法

1. 基礎的検討

1) 放射化学的純度

3種類の thin layer chromatography (TLC) 系を用いて、 $^{99m}\text{Tc-d,l-HM-PAO}$ の放射化学的純度を検討した。前回溶出より20時間後のジェネレータより得られた $60\text{ mCi}/5\text{ ml}$ の ^{99m}Tc を d,l-HM-PAO の凍結乾燥物キットに加え、その $20\ \mu\text{l}$ のサンプルを、2枚の TLC 用シリカゲルストリップ (Gelman ITLC/SG, $25\times 200\text{ mm}$) と1枚のろ紙 (Whatman No. 1, $25\times 200\text{ mm}$) の原点より 23 mm の部位に塗布し、直ちに展開した。2枚の ITLC/SG はおのおの methylethylketone (MEK, システム 1) と 0.9% NaCl 溶液 (システム 2) で、Whatman No. 1 は 50% acetonitrile (システム 3) で展開した。展開後、風乾し、TLC スキャナー (Aloca JTC-501) で放射能分布を測定した。

システム 1 における原点付近の放射能の割合から、システム 3 の原点付近の放射能の割合を差し引いて、 $^{99m}\text{Tc-d,l-HM-PAO}$ の二次性錯体の割合 (A%) を求めた。また、システム 2 における溶媒先端付近の放射能の割合として $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の割合 (B%) を、システム 3 における原点付近の放射能の割合として ^{99m}Tc の還元水解物の割合 (C%) を求めた。

以上より、 $^{99m}\text{Tc-d,l-HM-PAO}$ の放射化学的純度 (%) を $100-(A+B+C)$ で求め、その時間的推移を標識直後から 100 分 まで検討した。

2) 血中および尿中クリアランス

3例の脳血管障害患者で $^{99m}\text{Tc-d,l-HM-PAO}$ を静脈内投与した後、経時的に 30 分 まで動脈採血を、その後 24 時間 まで静脈採血を行い血中クリアランスを測定した。また同じ患者で投与後 $0-8\text{ 時間}$ 、 $8-12\text{ 時間}$ 、 $12-24\text{ 時間}$ の尿中クリアランスを測定した。

3) 血球および血清蛋白結合率

In vitro, 37°C の条件下でヘパリン加血液に $^{99m}\text{Tc-d,l-HM-PAO}$ を添加し、 $1, 5, 30, 60\text{ 分}$ のインキュベーションを行った。この後、遠心分離し

一定量の血清の放射能を測定し、ヘマトクリットで補正することにより、全血液に対する血球結合率を算出した。

同じ条件下で、血清に $^{99m}\text{Tc-d,l-HM-PAO}$ を添加し、 1 ないし 15 分 インキュベーションした。この後、氷冷 10% 過塩素酸を添加し、氷冷下で攪拌、懸濁し、遠心分離して得られた沈澱を、 5% 過塩素酸で 3 回洗浄することにより、血清蛋白結合率を算出した。

4) 体内臓器分布

3例の脳血管障害患者で $^{99m}\text{Tc-d,l-HM-PAO}$ 静注 1 時間 、および 2 時間 後に、ガンマカメラ (東芝製, GCA-90A) で全身前後像を撮像した。全身と各臓器に設定した各関心領域の計数値より、各臓器の放射能分布を全身の放射能に対する百分率として表した。

5) 正常ボランティアでの脳内分布

2例の正常ボランティア (31歳、および 25歳男性) に $10-20\text{ mCi}$ の $^{99m}\text{Tc-d,l-HM-PAO}$ を静注し、リング配列検出器型 Emission Computed Tomography (ECT) 装置 (島津製, Headtome II)⁹⁾ を用いて、横断断層 (Single Photon Emission Computed Tomography: SPECT) 像を得た。静注 3 分 後から 10 時間 後まで経時的に撮像し、灰白質、白質の放射能濃度、および両者の比の時間的推移を検討した。また、放射能濃度の左右差も検討した。

撮像にあたっては、低エネルギー用高分解能コリメータを用い、1ステップの画像を 64×64 マトリックスにて収集した。1回の撮像時間は約 10 分 とした。得られた投影データを Shepp & Logan フィルタ¹⁰⁾ を用いて再構成し、その後 9 点スムージング処理を行った。また、Sorenson 法¹¹⁾ による吸収補正を行った。

2. 臨床的検討

主に脳血管障害を有する 31 人 (男性 15 人、女性 16 人、 $18-75$ 歳) の患者に計 40 回の $^{99m}\text{Tc-d,l-HM-PAO}$ による脳血流シンチグラフィを行った。金沢大学医学部附属病院の治験委員会で承認を受け、文書による承諾書を得た後、投与した。投与前後で全例、血圧、脈拍、体温を測定した。また、 5

例では投与前後で血液生化学検査, 尿検査を行った。

患者の内訳は, 臨床経過, 神経症状, 脳血管撮影, X線 Computerized Tomography (CT) によって診断された, くも膜下出血13例, 脳梗塞6例, 慢性硬膜下血腫4例, 脳動静脈奇形3例, 脳出血2例, および一過性脳虚血発作, 脳腫瘍, 脳挫傷, 各1例である。

発症より検査までの期間は, 2日以内が5回,

3-7日が11回, 8-14日が7回, 15-30日が8回, 31日以上が9回である。

撮像装置, 方法は正常ボランティアの項で述べたごとくである。

III. 結 果

1. 基礎的検討

1) 放射化学的純度

In vitro での ^{99m}Tc -d,l-HM-PAO の放射化学的純度は標識直後で93%であり, 以後, 経時的に漸減し, 36分後には83%, 66分後には77%, 100分後には73%となった (Fig. 1)。一方, ^{99m}Tc -d,l-HM-PAO の二次性錯体および $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の割合がそれぞれ10%前後まで経時的に増加した。 ^{99m}Tc の還元水解物は4%前後とほぼ一定であった。

実際の患者の検査にあたって5回 ^{99m}Tc -d,l-HM-PAO の放射化学的純度を検討したところ標識後40分で $79 \pm 3\%$ (mean \pm standard error, s.e.) であった。

2) 血中および尿中クリアランス

血中クリアランスは, 投与後2 min, 5 min, 10 min, 15 min, 30 min, 3 hr, 4 hr, 6 hr, 23-28 hr でそれぞれ 7.6 ± 2.2 , 4.0 ± 1.1 , 3.0 ± 0.8 , 2.7 ± 0.6 , 2.2 ± 0.5 , 1.5 ± 0.5 , 1.3 ± 0.3 , 1.2 ± 0.2 , $0.6 \pm 0.1\%$

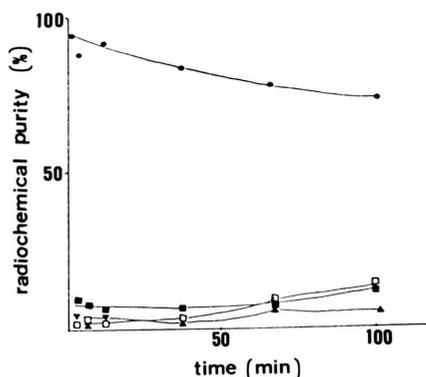


Fig. 1 Time course of radiochemical purity of ^{99m}Tc -d,l-HM-PAO. ●—●: ^{99m}Tc -d,l-HM-PAO, primary complex, ■—■: ^{99m}Tc -d,l-HM-PAO, secondary complex, □—□: ^{99m}Tc -pertechnetate, ▲—▲: ^{99m}Tc -reduced, hydrolyzed.

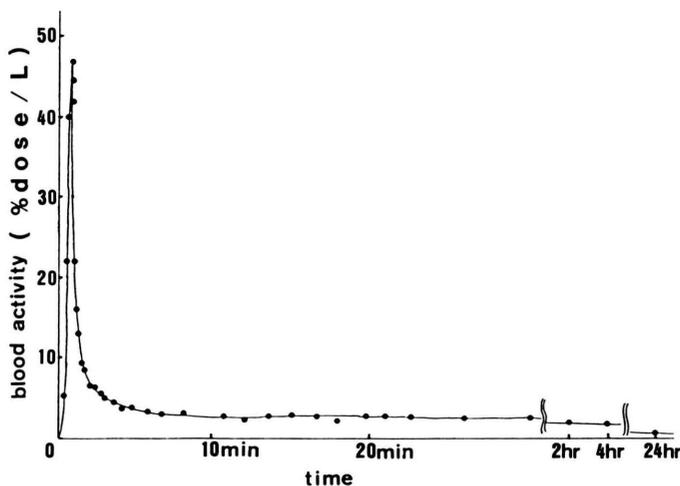


Fig. 2 Time course of blood activity during 24 hours after intravenous injection of ^{99m}Tc -d,l-HM-PAO in a patient with cerebrovascular disorder.

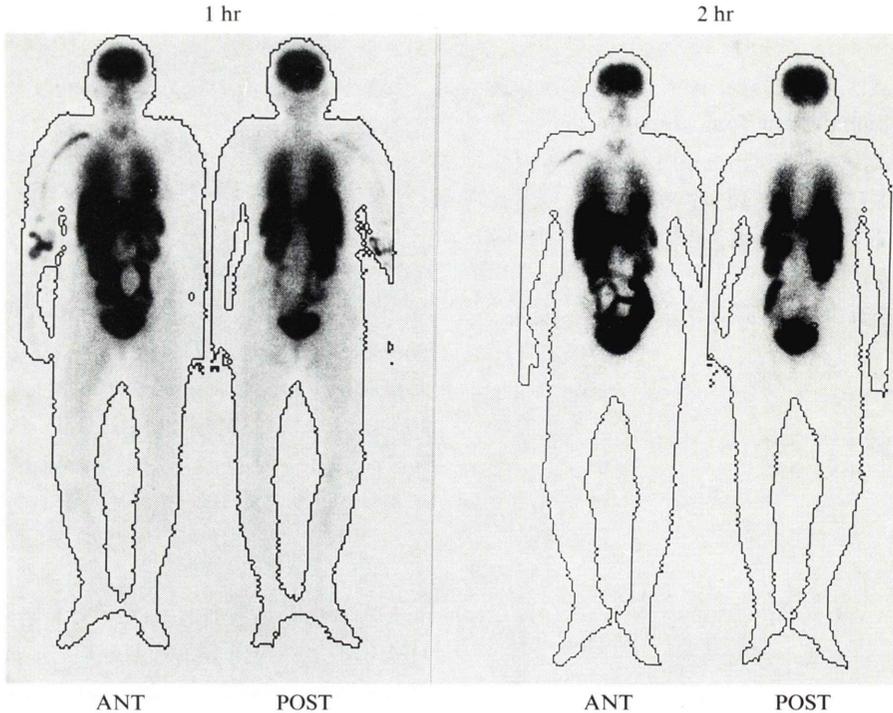


Fig. 3 Anterior and posterior views of whole-body scintigraphy of $^{99m}\text{Tc-d,l-HM-PAO}$ taken after one and two hours postinjection.

Table 1 Biodistribution of $^{99m}\text{Tc-d,l-HM-PAO}$ one and two hours postinjection ($n=3$, mean \pm standard error)

	1 hr	2 hr
Brain	4.74 \pm 0.66	5.23 \pm 0.68
Thyroid	0.31 \pm 0.18	0.28 \pm 0.05
Lung	8.51 \pm 0.74	8.72 \pm 1.16
Heart	1.76 \pm 0.13	1.79 \pm 0.14
Liver	13.22 \pm 0.82	12.85 \pm 1.23
Gall bladder	4.06 \pm 0.99	5.08 \pm 0.32
Kidney	6.36 \pm 0.72	6.69 \pm 0.39
Bladder	5.81 \pm 1.35	7.62 \pm 2.25
Spleen	2.28 \pm 0.31	2.25 \pm 0.40

(%injected dose)

dose/L (mean \pm s.e.)であった。1例を Fig. 2 に示す。

尿中クリアランスは0-8時間, 8-12時間, 12-24時間でそれぞれ, 26 \pm 5, 5 \pm 1, 8 \pm 1% (mean \pm s.e.)であり, 24時間以内に投与量の約40%が尿中に排泄された。

3) 血球および血清蛋白結合率

In vitro での全血液(ヘマトクリット36%)に対する血球結合率は, 1, 5, 30, 60分のインキュベーションで, それぞれ 17, 27, 34, 31%であった。

In vitro での血清蛋白結合率は, 1分および15分インキュベーションで, それぞれ 30%と 33%であった。

4) 体内臓器分布

静注1時間および2時間後の全身前後像, ならびに各体内臓器における放射能分布をそれぞれ Fig. 3, Table 1 に示す。

$^{99m}\text{Tc-d,l-HM-PAO}$ は IMP^{4,12,13}) と異なり, 肺への選択的集積を示さなかった。肝で最も高い摂取率を示し, 胆道系から小腸へ, および腎, 尿路系へのすみやかな排泄をみた。排泄系以外の臓器では1時間後と2時間後で摂取率に著明な変化は認められなかった。脳の摂取率は投与量の5%前後であり, 2時間を通して安定していた。また,

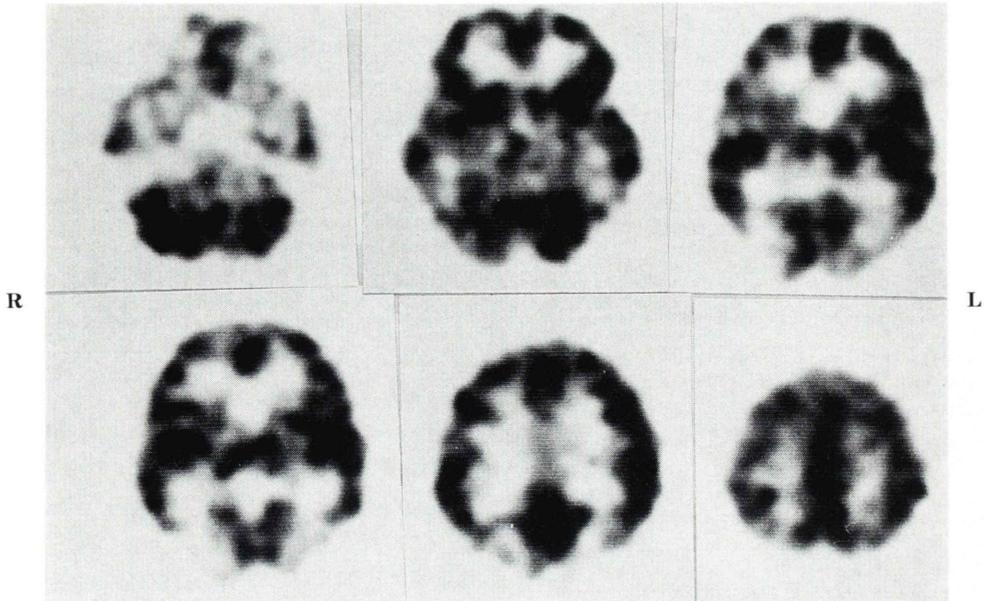


Fig. 4 Normal brain perfusion tomographic images using $^{99m}\text{Tc-d,l-HM-PAO}$ with eyes closed.

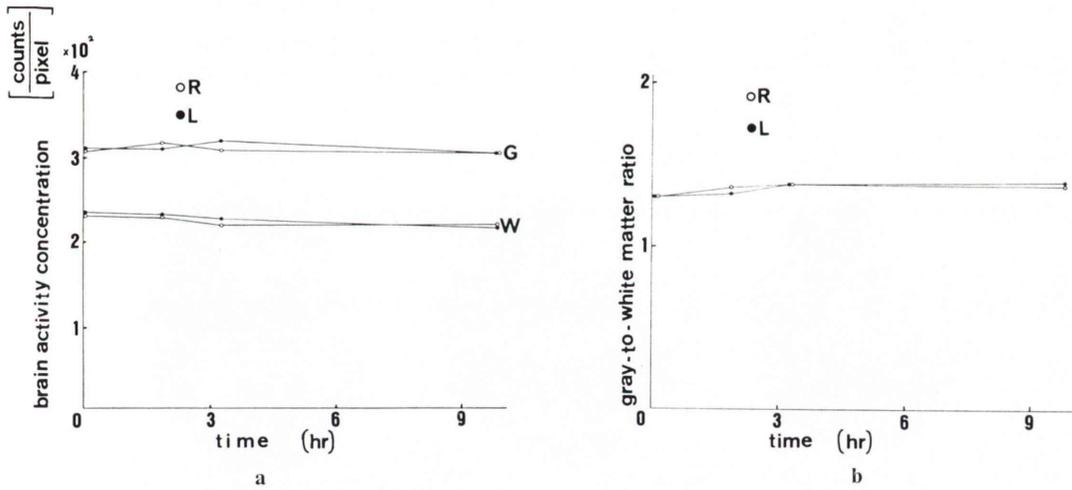


Fig. 5 a: Time course of brain activity concentration in a normal volunteer.
 b: Time course of gray to white matter ratio in the volunteer.

投与経路である静脈系に高い集積を示した。

5) 正常ボランティアでの脳内分布

正常ボランティアの閉眼時での脳の SPECT 像を Fig. 4 に示す。 $^{99m}\text{Tc-d,l-HM-PAO}$ は、皮質および中心灰白質に一致して高い集積を示した。皮質と中心灰白質は明瞭に分離描画され、その間

は白質と脳室に一致した低放射能部位を示した。放射能分布に明らかな左右差はみられなかった。また、閉眼のため後頭葉皮質は相対的に低い集積を示した。

灰白質として島部に、白質として半卵円中心に、不整形の約40ピクセルの大きさの関心領域を設定

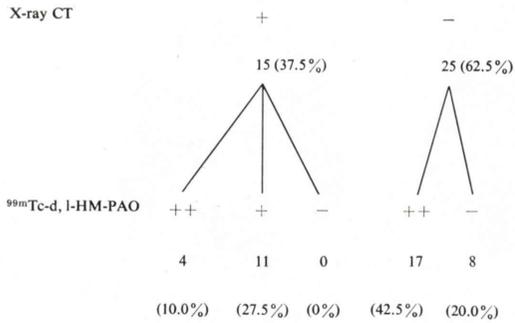


Fig. 6 X-ray CT versus ^{99m}Tc-d,l-HM-PAO positive rates in 40 studies of the patients mainly with cerebrovascular disorder.

X-ray CT

- +: abnormal low or high density area in brain tissue
- : negative study

^{99m}Tc-d,l-HM-PAO

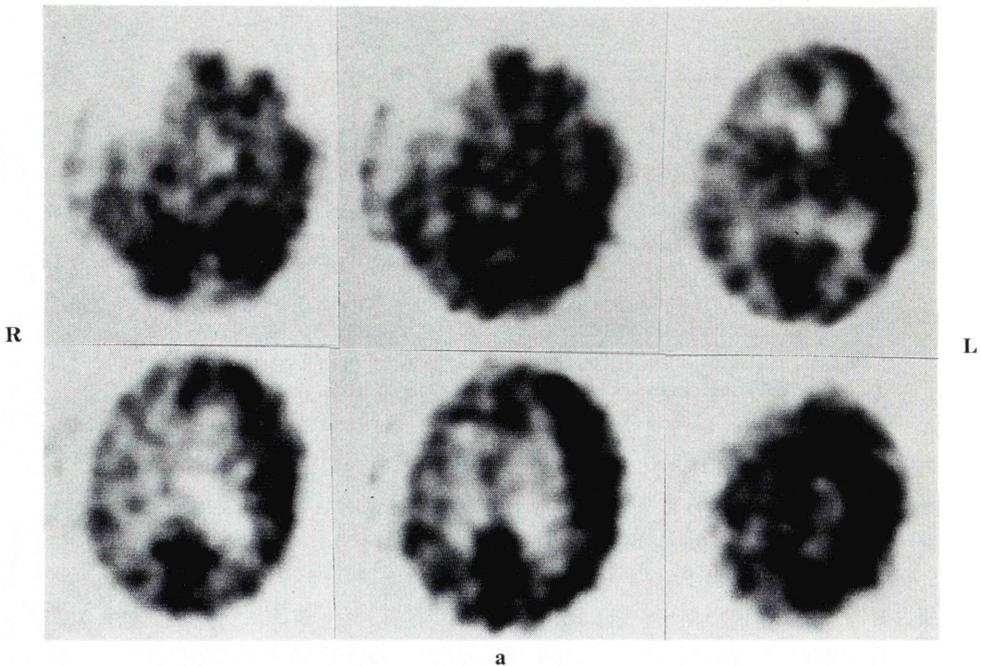
- ++: focal decreased activity in the normal density area on X-ray CT
- +: focal decreased or increased activity in the corresponding area to the abnormal region on X-ray CT
- : negative study

し、その再構成カウンターの経時的推移を検討したところ、^{99m}Tcの物理的減衰を補正すれば Fig. 5a に示すごとく静注直後より10時間後までほぼ一定であった。また、灰白質と白質のカウンtr比も Fig. 5b に示すごとく10時間後まで1.4と一定であった。

2. 臨床的検討

^{99m}Tc-d,l-HM-PAO 投与前後で血圧、脈拍、体温に明らかな変化はみられなかった。血液生化学、尿検査にも変化はみられなかった。また、副作用は全例で全く認められなかった。

40回の^{99m}Tc-d,l-HM-PAOによるSPECT像と、ほぼ同時期に施行したX線CT像を臨床例で比較検討した(Fig. 6)。脳実質内に異常な高吸収域または低吸収域が認められた15回のX線CT像のうち、SPECT像で同部位に放射能の低下または増加がみられたものが11回、X線CT像の病変よりも広範に、またはX線CT像の病変部位と異なった部位にも放射能の低下がみられたものが4回存在した。放射能の増加がみられたものは脳腫瘍(膠芽腫)の一例であった。一方、X線CT



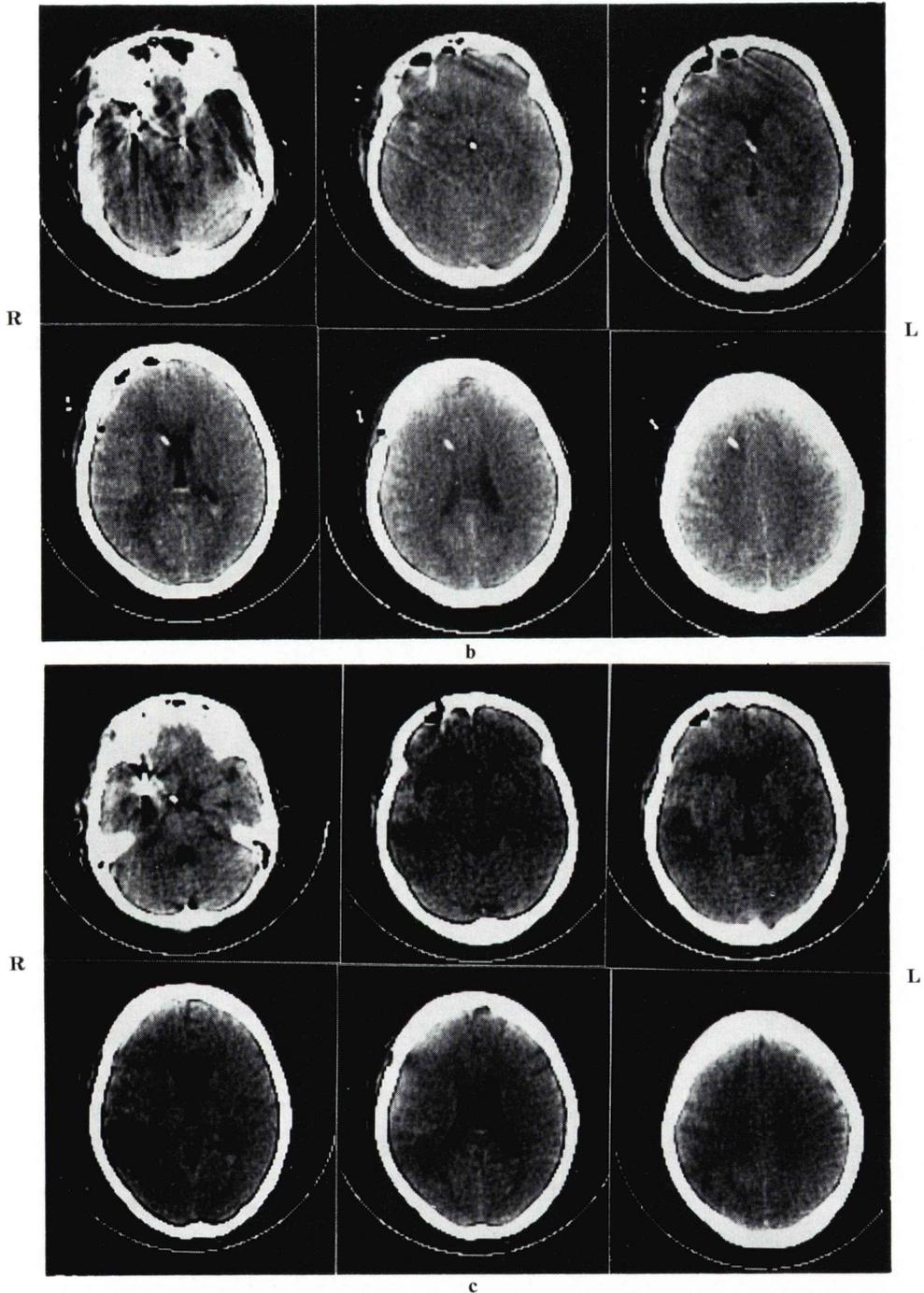


Fig. 7 a: ^{99m}Tc -d,l-HM-PAO tomographic image of a 71-year-old female admitted 2 days ago with subarachnoid hemorrhage showing diffusely decreased perfusion in the cortex of the right hemisphere.
 b: X-ray CT scan of the patient 6 days after onset showing no abnormality except for visualization of a clip and a drainage tube.
 c: X-ray CT scan of the patient 16 days after onset showing low density area in the territory of right hemispheric branches of the middle cerebral artery.

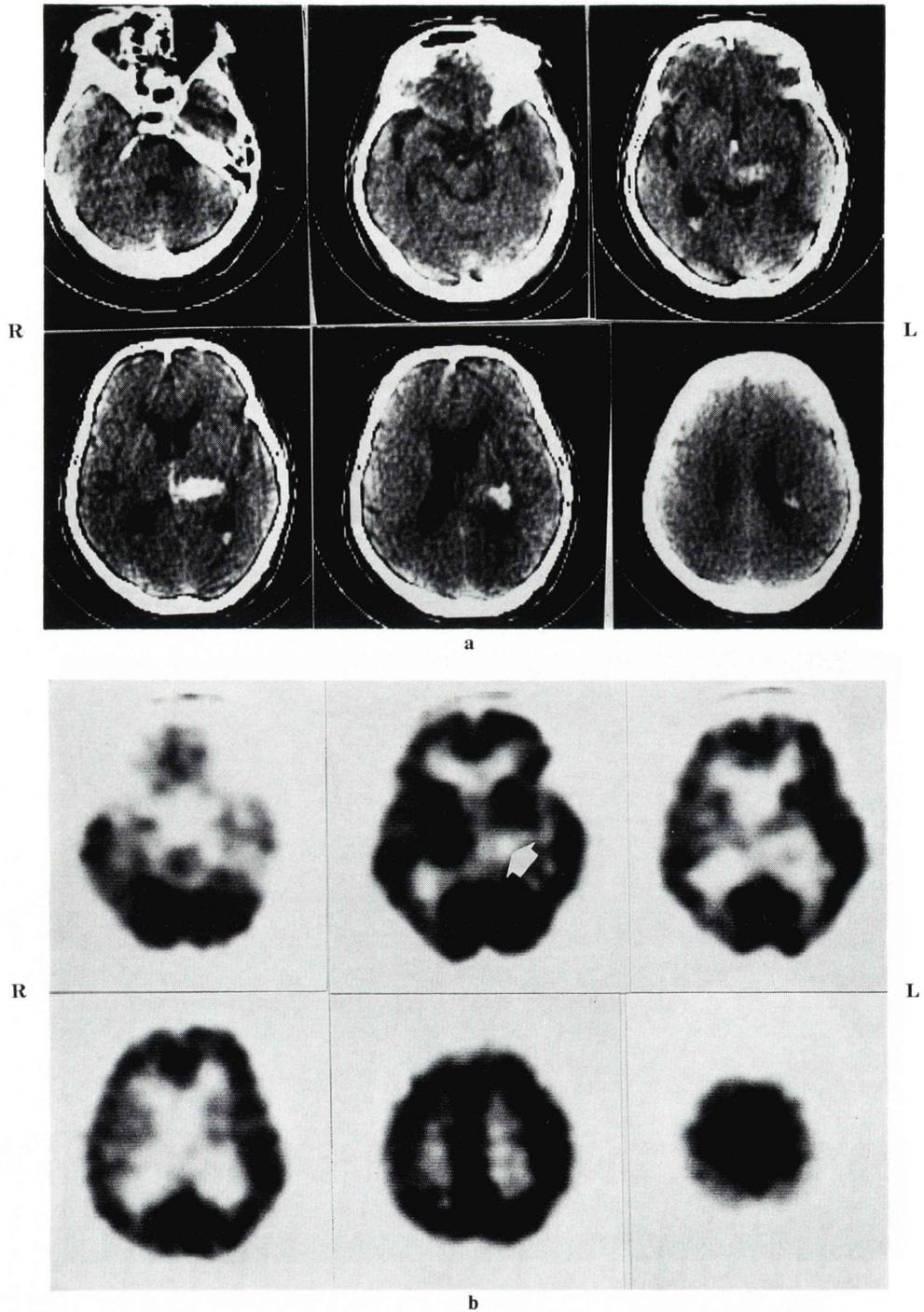


Fig. 8 a: X-ray CT scan of a 61-year-old male admitted 7 days ago with left thalamic hemorrhage showing high density area in the left thalamic region and ventricles.
b: ^{99m}Tc -d,l-HM-PAO tomographic images of the patient showing perfusion defect in the left thalamic region (white arrow).

像陰性の 25 回のうち, SPECT 像で放射能の低下部位が 17 回に認められた. 全体として, X 線 CT 像は 38% (15/40) にしか異常がみられなかったのに対し, SPECT 像では 80% (32/40) に局所的な放射能の低下または増加が認められた.

以下, 代表的な 2 症例を呈示する.

71歳女性. くも膜下出血で発症. 脳血管撮影では右中大脳動脈に 5×4 mm の動脈瘤を認める. 血管攣縮はみられない. X 線 CT では両側シルビウス裂, 脳底槽, 脳室内に出血をみた. 入院時現症では, 太田の III-3 方式¹⁴⁾による意識レベル I-3. 項部強直を認めるも, 麻痺はみられない. 発症 2 日後の SPECT 像では, 右半球皮質の広範な集積低下を認める (Fig. 7a). 発症 5 日後より左片麻痺が発症したが, 6 日後の X 線 CT (Fig. 7b) では低吸収域は認められず, 16 日後のそれ (Fig. 7c) で右中大脳動脈領域に低吸収域が出現した.

61歳男性. 7 日前, 右片麻痺で発症. X 線 CT (Fig. 8a) では脳室穿破を伴う左視床出血を認める. SPECT 検査時には, 意識清明. 右片麻痺と右全知覚脱失を認める. SPECT 像 (Fig. 8b) では, 左視床に集積欠損を認める.

IV. 考 察

Neirinckx ら⁷⁾によれば ^{99m}Tc-d,l-HM-PAO の放射化学的純度に関与する因子は次のごとくである. 1) ジェネレータの前回溶出からの時間, 2) ジェネレータより ^{99m}Tc を溶出してからキット調製までの時間, 3) キットに加える ^{99m}Tc の放射能濃度, 4) キット調製より投与までの時間. 標識後, 経時的に二次性錯体の割合が増加し, 2), 3) が長く, または高くなるほど遊離の ^{99m}TcO₄⁻ の割合の経時的増加率が増す. 1) もジェネレータの種類により, 純度に関係する場合があるという. ただし, 標識直後ではいずれの場合でも純度は 90% 以上である.

今回の検討でも, 純度は標識直後で 90% 以上であったが, ^{99m}TcO₄⁻ の割合の経時的増加率が大きかった. これは, 放射能濃度が 60 mCi/5 ml と比較的多かったためと考えられる. したがって,

純度をなるべく長時間保つためには, Neirinckx ら⁷⁾の指摘するごとく, 24 時間以内に溶出したジェネレータを用い, 溶出後 2 時間以内にキットを調製し, 調製に際して放射能濃度は 30 mCi/5 ml 以下とし, 調製後は 30 分以内に投与することが肝要と思われる.

脳へは投与量の 5% 前後が集積した. これは, IMP の 8% 前後^{12,15,16)} と比べると低値である. しかし, 値段や被曝線量の点から 3-6 mCi しか投与できない IMP と比べると, ^{99m}Tc-d,l-HM-PAO を 20 mCi 投与すれば脳において IMP の 2-4 倍の計数が得られるため, 短時間での撮像が可能である. また, IMP では脳の放射能が最高値に達するまで通常 20 分以上^{13,15-17)} かかるため, 回転型ガンマカメラを SPECT 装置として用いる場合, それ以後に撮像しなければならない. これに対し, ^{99m}Tc-d,l-HM-PAO では投与 2-3 分後に最高値に達し, それ以後安定なので, 全検査時間がより短縮される.

脳のみならず, 他の排泄系以外の臓器でも投与 1 時間後と 2 時間後で摂取率はほぼ一定であり, これらの臓器からの洗い出しが非常に少ないことが考えられた. また, 血管壁への吸着が強いことが, 投与経路の静脈への高い集積から類推される.

血中濃度は 1 分前後で最高値に達し, 以後すみやかに減少するものの, 5 分以後よりは緩やかに減少した. この 5 分以後の緩やかな減少は ^{99m}Tc-d,l-HM-PAO の高い血球および血清蛋白結合率に起因するものと考えられる. すなわち, 血球および血清蛋白に結合した ^{99m}Tc-d,l-HM-PAO が血液プールとして作用するということである. 血球への高い結合はすでに報告されている^{7,18)} が, 血清蛋白への高い結合は今回初めて示された. In vitro での両者を合わせた結合率はわずか 1 分間のインキュベーションで 47% にも達する. これらに結合した ^{99m}Tc-d,l-HM-PAO は血液脳関門を通過しないと考えられるため, 静注に際しては, 注射筒内に血液をあまり逆流させないことが脳への集積率を劣化させないための注意点と思われる.

血液プールとして作用する血球および血清蛋白に結合した^{99m}Tc-d,l-HM-PAOが、脳実質の放射能に影響を及ぼす可能性が懸念される。しかし、脳血液量は脳実質の4%前後¹⁹⁾であり、今回ウェルカウンターとSPECT装置のcross calibration factorを求め、血液量を4%としたところ、投与30分後で脳の放射能の3%弱が血液プールによるものと計算された。したがって、通常はほぼ血液プールの影響を無視しうる。しかし、脳動静脈奇形のように、脳実質に乏しく血管床が相対的に増加している場合には血液プールの影響がかなり存在するものと考えられる。

^{99m}Tc-d,l-HM-PAOの脳内での優れた停滞能の機序に関しては未だ明らかにされていないが、血液脳関門を通過した脂溶性の^{99m}Tc-d,l-HM-PAOが脳組織内ですみやかに水溶性の化合物へ変換されるためと推察されている²⁰⁾。この変換により、水溶性の化合物はもはや血液脳関門を通過できず、血中へ戻ることなく脳組織内にとどまる。これが正しいとすると、^{99m}Tc-d,l-HM-PAOの再循環のために脳の放射能が経時的に増加していくことが予想される。しかし、実際には今までの報告^{18,21)}と同様に脳の放射能は投与2,3分後から10時間後までほとんど一定であった。また、その脳内分布もIMPのような経時変化²²⁾を示さなかった。しかも、血中濃度が徐々ではあるが減少していくのに脳の放射能は減少を示さなかったことより、脳と血液の間で平衡状態が成立しているとは考えがたい。これらのことから、脳の放射能に関与する入力はほぼ初回循環のみであり、再循環した^{99m}Tc-d,l-HM-PAOはほとんど脳への入力に寄与しないことが推察される。このことは、^{99m}Tc-d,l-HM-PAOの高い血球および血清蛋白結合率、血管壁への高い吸着性からも推測される。すなわち、体内へ投与されると、血管壁に吸着し、またin vitroよりも、より多くの血球や血清蛋白と接触するためにそれらに結合し、再循環では遊離の^{99m}Tc-d,l-HM-PAOはほとんど存在しないことが考えられる。換言すれば、静注時のごく短時間の血流情報が長時間保たれることになり、血流

用剤としては理想的である。反面、このような特質により、動脈血中濃度をそのまま入力として用いることができないため血流の定量化は困難と考えられる。

臨床的検討では、これまでの報告²³⁻³⁰⁾と同様の^{99m}Tc-d,l-HM-PAOの脳血流用剤としての有用性が確認された。X線CTでは症例で示したごとく、発症初期の脳梗塞は検出困難であり、また器質的障害に陥らない、いわゆる“ischemic penumbra”³¹⁻³³⁾と呼ばれる機能的障害を示す虚血領域は検出しえない。このことから考えると、SPECT像がX線CT陰性例で高率に局所虚血を検出したことはなんら不思議ではない。

なお、脳腫瘍の一例では腫瘍そのものに^{99m}Tc-d,l-HM-PAOの集積がみられた。Lindegaardら²⁹⁾も脳腫瘍への集積を報告している。一方、IMPは脳腫瘍への集積を示さないか、示したとしてもすぐに洗い出されると報告されている^{34,35)}。その原因は脳腫瘍ではIMPの結合部位が乏しいためと推測されている^{34,35)}。今回の腫瘍への^{99m}Tc-d,l-HM-PAOの集積原因は不明であるが、正常脳組織における同様の機序または、本来は血液脳関門を通過できない血球や血清蛋白に結合した^{99m}Tc-d,l-HM-PAOが腫瘍による血液脳関門の破壊により通過しえたことも考えられ、今後の詳細な検討が必要である。

今回はSPECT装置としてリング配列検出器型装置を用いた。本装置はガンマカメラ回転型装置に比べ、解像力および感度に優る¹⁶⁾。特に、空間解像力は中心灰白質の詳細な血流評価に重要な意味を持つ³⁶⁾。物体の大きさが小さい場合には、解像力が悪いとその物体の放射能の過小評価がおこるからである^{36,37)}。解像力と感度は二律背反するものであるが、^{99m}Tc-d,l-HM-PAOを用いれば投与量の点から高計数率を得ることができるため、なるべく解像力に優れた装置を用いることが重要と考えられる。症例で示したごとく、リング配列検出器型装置では、視床の血流欠損を明瞭に検出した。

以上、^{99m}Tc-d,l-HM-PAOは脳血流用剤として

優れた放射性医薬品と考えられる。特に、そのX線CTにはるかに優る虚血の検出は、超急性期の脳梗塞の診断、治療法の選択とその効果判定に今後多大の貢献をなすものと期待される。欠点を挙げるとするならば、前述のごとく定量化が困難と思われることであるが、キットであるゆえにいついかなる時でも検査可能であるという利点はこの欠点を補ってあまりあるものと思われる。

^{99m}Tc-d,l-HM-PAOをご提供頂いたアマシャム薬品株式会社に感謝します。また、本研究にご協力頂いた、金沢大学医学部附属病院アイソトープ部、松平正道、山田正人、飯田泰治、河村昌明技師、および血清蛋白結合率測定法をご教授頂いた日本メジフィジックス社、倉見美規氏に感謝します。

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) Tramposch KM, Kung HF, Blau M: Radioiodine-labeled N,N-dimethyl-N'-(2-hydroxy-3-alkyl-5-iodobenzy)-1,3-propanediamines for brain perfusion imaging. *J Med Chem* **26**: 121-125, 1983
- 3) Vyth A, Fennema PJ, Van de Shoot JB: TI-201 diethylthiocarbamate: a possible radiopharmaceutical for brain imaging. *Pharm Weekblad Scientific Edn* **5**: 213-216, 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: Concise communication. *J Nucl Med* **23**: 191-195, 1982
- 5) Holman BL, Hill TC, Lee RGL, et al: Brain imaging with radiolabeled amines, in Freeman LM, Weismann HS (eds): *Nuclear Medicine Annual*, New York, Raven Press, pp. 131-165, 1983
- 6) Holman BL, Lee RGL, Hill TC, et al: A comparison of two cerebral perfusion tracers, N-isopropyl-I-123-p-iodoamphetamine and I-123 HIPDM in the human. *J Nucl Med* **25**: 25-30, 1984
- 7) Neirinckx RD, Canning LR, Piper IM, et al: Technetium-99m d,l-HM-PAO: A new radiopharmaceutical for SPECT imaging of regional cerebral blood perfusion. *J Nucl Med* **28**: 191-202, 1987
- 8) Troutner DE, Volkert WA, Hoffman TJ, et al: A neutral lipophilic complex of Tc with a multidentate amine oxime. *Int J Appl Radiat Isotop* **35**: 467-470, 1984
- 9) Kanno I, Uemura K, Miura S, et al: HEADTOME: A hybrid emission tomograph for single photon and positron emission imaging of the brain. *J Comput Assist Tomogr* **5**: 216-226, 1981
- 10) Shepp LA, Logan BF: The Fourier reconstruction of a head. *IEEE Trans NS-21*: 21-43, 1974
- 11) Sorenson JA: Methods for quantitative measurement of radioactivity in whole body counting, in Hine GJ, Sorenson JA (eds): *Instrumentation in Nuclear Medicine*, New York, Academic Press, pp. 311-348, 1974
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 太田富雄: 意識レベルの評価法. *総合臨床* **29**: 140-145, 1980
- 15) Morreti JL, Askienazy S, Raynaud C, et al: N-isopropyl-¹²³I-p-iodoamphetamine: An agent for brain imaging with single-photon emission computerized tomography, in Magistretti PL (ed): *Functional Radionuclide Imaging of the Brain*, New York, Raven Press, pp. 231-246, 1983
- 16) 関 宏恭: N-Isopropyl-p-[I-123]Iodoamphetamine による局所脳血流測定に関する研究. *金沢大学十全医学会雑誌* **95**: 279-294, 1986
- 17) Matsuda H, Seki H, Sumiya H, et al: Quantitative cerebral blood flow measurements using N-isopropyl-(Iodine-123)p-iodoamphetamine and single photon emission computed tomography with rotating gamma camera. *Am J Physiol Imaging* **1**: 186-194, 1986
- 18) Sharp PF, Smith FW, Gemmell HG, et al: Technetium-99m HM-PAO stereoisomers as potential agents for imaging regional cerebral blood flow: Human volunteer studies. *J Nucl Med* **27**: 171-177, 1986
- 19) Kuhl DE, Alavi A, Hoffman EJ, et al: Local cerebral blood volume in head-injured patients: Determination by emission computed tomography of ^{99m}Tc-labeled red cells. *J Neurosurg* **52**: 309-320, 1980
- 20) Nowotnik DP, Canning LR, Cumming SA, et al: Tc-99m-HM-PAO: A new radiopharmaceutical for imaging regional cerebral blood flow. *J Nucl Med Allied Sci* **29**: 208, 1985

- 21) Holmes RA, Chaplin SB, Royston KG, et al: Cerebral uptake and retention of Tc-99m hexamethylpropylene amine oxime (Tc-99m HM-PAO). *Nucl Med Commun* 6: 443-447, 1985
- 22) Creutz H, Schober O, Gielow P, et al: Cerebral dynamics of N-isopropyl-(¹²³I)p-iodoamphetamine. *J Nucl Med* 27: 178-183, 1986
- 23) Ell PJ, Hocknell JML, Jarritt PH, et al: A Tc-99m-labeled radiotracer for the investigation of cerebral vascular disease. *Nucl Med Commun* 6: 437-441, 1985
- 24) Shields RA, Burjan AWI, Prescott MC, et al: Tc-99m-HM-PAO: A new brain imaging agent. Biodistribution studies and initial clinical trials in dementia. *Nucl Med Commun* 7: 284, 1986 (abstr)
- 25) Edwards S, Gregg J, Lazarus CR, et al: The effect of external stimuli on the distribution of Tc-99m HM-PAO in the brains of normal subjects. *Nucl Med Commun* 7: 283, 1986 (abstr)
- 26) Keeling F, Babich J, Flower MA, et al: Early experience with Tc-99m-HM-PAO in patients with brain tumors. *Nucl Med Commun* 7: 274, 1986 (abstr)
- 27) Berberich A, Buell U, Eilles A, et al: Tc-99m hexamethyl propylene amine oxime (HM-PAO) SPECT in cerebrovascular disease (CVD)—a comparison to transmission CT. *J Nucl Med* 27: 883, 1986 (abstr)
- 28) Leonard J-P, Nowotnik DP, Neirinckx RD: Technetium-99m-d,l-HM-PAO: A new radiopharmaceutical for imaging regional brain perfusion using SPECT—a comparison with iodine-123 HIPDM. *J Nucl Med* 27: 1819-1823, 1986
- 29) Lindegaard MW, Skretting A, Hager B, et al: Cerebral and cerebellar uptake of ^{99m}Tc-(d,l)-hexamethyl-propyleneamine oxime (HM-PAO) in patients with brain tumor studied by single photon emission computerized tomography. *Eur J Nucl Med* 12: 417-420, 1986
- 30) Yeh SH, Liu RS, Hu HH, et al: Brain SPECT imaging with ^{99m}Tc^m-hexamethylpropyleneamine oxime in the early detection of cerebral infarction: comparison with transmission computed tomography. *Nucl Med Commun* 7: 873-878, 1986
- 31) Heiss WD: Flow thresholds of functional and morphological damage of brain tissue. *Stroke* 14: 329-331, 1983
- 32) Astrup J, Siesjo BK, Symon L: Thresholds in cerebral ischemia—the ischemia penumbra. *Stroke* 12: 723-725, 1981
- 33) Astrup J: Energy-requiring cell function in the ischemic brain. *J Neurosurg* 56: 482-492, 1982
- 34) Lafrance ND, Wagner HN Jr, Whitehouse P, et al: Decreased accumulation of isopropyl-iodoamphetamine (I-123) in brain tumors. *J Nucl Med* 22: 1081-1083, 1981
- 35) 西沢貞彦, 棚田修二, 藤田 透, 他: 脳腫瘍における N-isopropyl-[I-123]p-iodoamphetamine による局所脳血流 SPECT の意義. *核医学* 24: 15-25, 1987
- 36) Mueller SP, Polak JF, Kijewski MF, et al: Collimator selection for SPECT brain imaging: The advantage of high resolution. *J Nucl Med* 27: 1729-1738, 1986
- 37) 前田敏男, 松田博史, 久田欣一, 他: シングルフォトン ECT による脳内病巣の定量的評価に関するファントム実験. *核医学* 19: 541-544, 1982

Summary

Basic and Clinical Studies of Brain Perfusion Scintigraphy Using ^{99m}Tc -d,l-hexamethyl-propyleneamine Oxime

Hiroshi MATSUDA*, Hitoshi TERADA*, Sotaro HIGASHI**, Hisashi SUMIYA*,
Shiro TSUJI*, Hiroyasu SEKI****, Hiroshi OBA*, Hiroyuki FUJII**,
Kiyonobu IKEDA**, Keiko IMAI*, Kazuhiro SHIBA***,
Hirofumi MORI*** and Kinichi HISADA*

**Departments of Nuclear Medicine, **Neurosurgery, School of Medicine, Kanazawa University*

****Radioisotope Center, Kanazawa University*

*****Department of Radiology, Toyama Medical Pharmaceutical University*

Basic and clinical studies were performed on a new radiopharmaceutical for brain perfusion scintigraphy, ^{99m}Tc -d,l-hexamethyl-propyleneamine oxime. Its radiochemical purity was above 90% immediately after labeling. The purity gradually decreased with time. It was, for example, approximately 80% at 40 min after labeling. The agent showed high affinity to both blood cells and serum protein. The bounding rate with these blood components was 47% after only one minute incubation in vitro. Biodistribution study demonstrated the highest accumulation in liver accompanied with both hepatobiliary and urinary excretion. Average

brain uptake was about 5% of injected dose and remained constant throughout the first 10 hours postinjection. The distribution pattern in the brain was also constant. Out of 40 brain perfusion studies using this agent in the patients mainly with cerebrovascular disorder, 32 studies (80%) revealed focal decreased or increased activity areas. On the contrary, X-ray CT scans showed abnormal low or high density areas only in 15 (38%) studies. No adverse reactions were observed in any subject.

Key words: ^{99m}Tc -d,l-hexamethyl-propyleneamine oxime, Brain, Blood flow, Single photon emission computed tomography.