《原　著》

^{99m}Tc-ECDの第II相臨床試験

——10施設による共同研究——

米倉　義晴*　佐々木康人**　久保　敦司***　棚田　修二****
百瀬　敏光**　鳥塚　莞爾*****

要旨　新しい局所脳血流イメージング剤である^{99m}Tc-ECDの安全性，有効性，有用性，至適投与量および至適撮像時期の検討を目的とし，脳血管障害，脳機能障害患者166例を対象に全国10施設の共同により第II相臨床試験を実施した．本剤の安全性は投与全例について「安全性に問題なし」と判定され，本剤に起因すると思われる副作用は認められなかった．163例中160例(98.2%)において臨床診断に有効な情報が得られ，154例(94.5%)が「きわめて有用」または「有用」と判定された．撮像開始は投与5分以降より可能であるが，投与後60～90分の画像が相対的に優れている例が多かった．標準的な臨床投与量は400～800 MBqが適当と考えられた．本剤は局所脳血流イメージング剤として有望な放射性医薬品であると考えられた．

(核医学 **29**: 1113–1125, 1992)

I. はじめに

^{99m}Tc-L,L-ethyl cysteinate dimer (^{99m}Tc-ECD)は米国デュポン社により開発された新しい局所脳血流イメージング剤である[1,2]．従来よりdiamine-dithiol (DADT)誘導体の5価^{99m}Tc oxo錯体が血液-脳関門を通過することが知られていたが，脳からの洗い出しが速いためイメージングには不適当であった[3]．そこで，脳内への保持機構として代謝性のエステル基に着目し，これを導入した多数のDADT化合物を検討した結果，局所脳血流に比例して脳内に高率に取り込まれ，長時間保持される化合物である^{99m}Tc-ECDを見いだした[4]．

^{99m}Tc-ECDは現在，欧米にて臨床試験が進められているが，本邦においても，第I相臨床試験の結果，安全性に問題がなく明瞭な脳血流画像が得られることが確認された[5]．われわれは，この成績を基に，平成2年1月から平成2年4月までTable 1に示す全国10施設の共同研究として本剤の第II相臨床試験を実施し，安全性，有効性，有用性，至適投与量および至適撮像時期を検討したので報告する．

* 京都大学医学部脳病態生理学講座
** 東京大学医学部附属病院放射線科
*** 慶應義塾大学病院放射線科
**** 愛媛大学医学部附属病院放射線科
***** 福井医科大学
受付：4年6月3日
最終稿受付：4年6月3日
別刷請求先：京都市左京区聖護院川原町54
(〒606-01)
京都大学医学部脳病態生理学講座
米倉義晴

II. 対象および方法

1. 対　象

脳血管障害，脳機能障害を有し，臨床診断のついている患者(脳梗塞，一過性脳虚血発作，脳内出血，クモ膜下出血，多発梗塞性痴呆，アルツハイマー型痴呆，てんかん等)を対象とした．なお，18歳未満の者，妊婦または妊娠している可能性の

Presented by Medical*Online

ある女性，重篤な心疾患，腎疾患，肝疾患などの合併症を有する者およびその他，担当医が不適当と判断した者は対象から除外した．

試験実施にあたって，あらかじめ担当医が試験の内容について患者本人または親権者に十分説明し，文書または口頭で同意を得た．

2. 調査薬剤

調査薬剤は，L,L-ethyl cysteinate dimer (以下，ECD・2HCl) を ^{99m}Tc の被標識体として製剤化した用時調製用のコールドキットである (治験薬コード：D-9401，株式会社 第一ラジオアイソトープ研究所およびデュポンジャパンリミテッドによる共同開発，デュポン社製)[5]．1キットは，ECD・2HClを凍結乾燥品として含むバイアルAおよびリン酸緩衝液よりなるバイアルBの2バイアルにて構成される．

3. 標識方法

1) 日局「過テクネチウム酸ナトリウム (^{99m}Tc) 注射液」をバイアルBに加えた．

2) 生理食塩液 3.0 m*l* をバイアルAに加え，内容物を溶解した．

3) バイアルA溶液の 1.0 m*l* を直ちにバイアルBに加え，混合した．

4) 室温にて30分間静置し，^{99m}Tc-ethyl cysteinate dimer (^{99m}Tc-ECD：以下，本剤) を得た．

なお，対象一人あたり調査薬剤1キットを使用した．また，原則として使用前72時間以内に1度以上溶出を行った ^{99}Mo-^{99m}Tc ジェネレータを用い，溶出後6時間以内に標識操作を行った．可能な場合，酢酸エチルを展開溶媒として用いるシリカゲル薄層クロマトグラフィ法により本剤の放射化学的純度を求めた[6]．

4. 投与量および投与方法

患者を静かな部屋に横たえ，安静な状態で環境に順応させたのち，本剤 370～1,110 MBq を静脈内へ投与し，生理食塩液 5～20 m*l* でフラッシュした．

5. 調査項目

(1) 安全性

1) 自他覚症状

本剤投与後，問診，観察等により随時調査した．

2) 身体所見

本剤投与直前，投与後30分以内および検査終了直後の体温，血圧，心拍数および呼吸数について調査した．

3) 臨床検査値

本剤投与前 (1週間～直前) および投与後 (24時間～2週間) の下記検査値を調査した．また，異

Table 1 Institutions and investigators collaborating in the trial

施設	所属	共同研究者
中村記念病院	放射線部	佐藤勝保
	脳神経外科	中川原譲二
秋田県立脳血管研究センター	放射線科	宍戸文男，上村和夫
群馬大学医学部附属病院	核医学科	井上登美夫，佐々木康人
	神経内科	田中真，平井俊策
東京大学医学部附属病院	放射線科	百瀬敏光，飯尾正宏
慶應義塾大学病院	放射線科	塚谷泰司，久保敦司
	神経内科	天野隆弘，福内靖男
北里大学病院	放射線科	石井勝己
	内科	坂井文彦
金沢大学医学部附属病院	核医学科	松田博史，久田欣一
京都大学医学部附属病院	核医学科	小西淳二
	脳病態生理学講座	米倉義晴
国立循環器病センター	放射線診療部	林田孝平，西村恒彦
愛媛大学医学部附属病院	放射線科	棚田修二，濱本研

治験総括医師：鳥塚莞爾　福井医科大学学長
事務局：佐々木康人，米倉義晴　　読影委員：佐々木康人，米倉義晴，久保敦司，棚田修二，百瀬敏光

Presented by Medical*Online

常値が出現した場合は可能なかぎり追跡調査を行った．

i) 一般血液検査

赤血球数，血色素量，ヘマトクリット値，白血球数，白血球分画，血小板数

ii) 血液生化学検査

Na, K, Cl, Ca, 総蛋白，総コレステロール，GOT, GPT, LDH, ALP, γ-GTP, 総ビリルビン，BUN, クレアチニン

iii) 尿検査

蛋白，糖，ウロビリノーゲン，pH

上記 1)～3) の項目について異常の有無を調査し，異常が認められた場合は本剤との因果関係を下記基準により判定した．

1：関係なし　2：多分関係なし

3：関係あるともいえない　4：多分関係あり

5：関係あり

さらに，自他覚症状，身体所見および臨床検査値から本剤の安全性を総合的に判断し，下記基準により判定した．

1：安全性に問題なし

2：安全性にやや問題あり

3：安全性にかなり問題あり

4：安全性にきわめて問題あり

(2) 有効性の評価

得られた SPECT 画像より疾患の部位，程度を評価し，下記基準により判定した．

1：有効な情報が得られた．

a：他の一般的な検査法では得られない情報が得られた．

b：診断確定のための情報が追加された．

c：その他

2：有効な情報が得られなかった．

(3) 有用性の評価

安全性および有効性を総合して下記基準により判定した．

1：きわめて有用　2：有用　3：やや有用

4：無用　5：使用すべきでない

(4) 撮像時期の評価

原則として，本剤の投与 5～15 分後 (第 1 回目) および投与 60～90 分後 (第 2 回目)，可能な場合はさらに投与 4～5 時間後 (第 3 回目) に SPECT 撮像が施行された．得られた画像より撮像時期の適否を下記基準により判定した．

診断のための情報として

1. 第 1 回目イメージの方が優れていた
2. 第 2 回目イメージの方が優れていた
3. 第 1 回目イメージ，第 2 回目イメージに差は認められなかった
4. その他

(5) 投与量の評価

画質，検査の効率および患者への被曝等を考慮し，投与量が適当かどうかについて下記基準により判定した．

1. 今回の投与量では少なすぎる
2. 今回の投与量が適切である
3. 今回の投与量では多すぎる

6. 読影委員会による評価

各施設担当医 (以下，担当医) による判定に加え，本試験で得られたシンチグラムを新たに組織した読影委員会 (以下，委員会) で読影し，局在病変の有無，画質，分布の経時的変化，至適撮像時期，至適投与量について客観的に評価した．また，担当医より X 線 CT, MRI 画像が提供された症例については本剤によるシンチグラムとの所見の差異を比較した．読影方法は，患者の疾患に関するすべての情報を伏せた状態でまず本剤によるシンチグラムを読影し (Blind Read)，画質，分布の経時的変化，投与量の適否，局在病変の有無を評価した後，患者の疾患に関する情報，他の画像診断所見 (X 線 CT, MRI 画像等) を明らかにして再度読影を行い (Non-blind Read)，局在病変の有無をあらためて判定し，撮像時期を評価した．委員会は 5 名の治験担当医師で組織され，あらかじめ読影基準を設けた後，2 名 1 組にて自施設の症例が当たらないように読影した．

(1) 画質の経時的比較

撮像時期ごとに下記基準により判定した．

1：非常に鮮明　2：鮮明

3：やや不鮮明　4：不鮮明

Presented by Medical*Online

同時に1回目像と2回目像を比較し，下記基準により画質の経時的変化を判定した．

1. 第1回目イメージの方が優れていた
2. 第2回目イメージの方が優れていた
3. 第1回目イメージ，第2回目イメージに差は認められなかった
4. その他

(2) 画像(分布)の経時的比較

1回目像と2回目像をそれぞれ比較し，下記基準により分布の経時的変化を判定した．

1. 第1回目イメージと第2回目イメージに分布の差あり
2. 第1回目イメージと第2回目イメージに分布の差なし

なお3回目像が得られた症例については，同様に2回目像と3回目像を比較して，下記基準により分布の経時的変化を判定した．

1. 第2回目イメージと第3回目イメージに分布の差あり
2. 第2回目イメージと第3回目イメージに分布の差なし

(3) 撮像時期の評価

1回目像と2回目像の画質，画像を総合的に評価し，診断のための情報としてどちらが優れているかを下記基準により判定した．

1. 第1回目イメージの方が優れていた
2. 第2回目イメージの方が優れていた
3. 第1回目イメージ，第2回目イメージに差は認められなかった
4. その他

(4) 投与量の評価

1回目像と2回目像の画質，画像を総合的に評価し，投与量が適当かどうかについて下記基準により判定した．

1. 今回の投与量では少なすぎる
2. 今回の投与量が適切である
3. 今回の投与量では多すぎる

(5) 局在病変の有無

Blind Read, Non-blind Read それぞれについて撮像時期ごとに病変部位を記録用紙にスケッチし，局在病変の有無を下記基準により判定した．

1：異常あり　2：異常ありの疑い
3：異常なしの疑い　4：異常なし

集計にあたっては，「異常あり」および「異常ありの疑い」を局在病変あり，「異常なし」および「異常なしの疑い」を局在病変なしとした．

(6) X線CT，MRIとの比較

Non-blind Readにおける本剤によるシンチグラムをX線CT，MRI画像と比較し，異常所見の描出能を下記基準により判定した．

1) X線CT所見との比較

1. X線CTでは描出できなかった領域における異常が確認できた．
2. X線CT所見よりも広範囲な領域の異常が確認できた．
3. X線CT所見に一致した情報が得られた．
4. X線CTで描出される領域の異常が確認できなかった．

2) MRI所見との比較

1. MRIでは描出できなかった領域における異常が確認できた．
2. MRI所見よりも広範囲な領域の異常が確認できた．
3. MRI所見に一致した情報が得られた．
4. MRIで描出される領域の異常が確認できなかった．

III. 結　果

1. 対象患者の背景

本試験で合計166例に本剤が投与され，安全性の評価は本剤投与全例を対象に行われた．対象患者の性別は男性104例，女性62例，年齢は57±14歳(18～85歳)であった．

このうちで明らかな標識法の間違いがあった1例，標識ミスの疑いが強いと考えられた1例，および正常例に投与された1例を除外し，残りの163例について有効性，有用性，投与量および撮像時期の評価が行われた．その疾患別の内訳をTable 2に示す．

Presented by Medical*Online

Table 2 Patient population

Disease	No. of cases
Cerebrovascular diseases	
Acute cerebral infarction (≦1 week)	10
Subacute cerebral infarction (1 w< ≦1 M)	26
Chronic cerebral infarction (1 M<)	35
Transient ischemic attack	7
Cerebral hemorrhage	17
Subarachnoidal hemorrhage	6
Cerebral arteriovenous malformation	4
Other cerebrovascular diseases	5
Brain tumor	7
Spinocerebellar degeneration	14
Epilepsy	16
Dementia	
Alzheimer type	3
Other type of dementia	4
Mental disorders	
Schizophrenia	3
Other mental disorders	6
Total	163

Table 3 Clinical effectiveness

Judgement	No. of cases
1. Valuable information was obtained	160 (98.2%)
a. information not obtained with other conventional examinations	106*
b. additional information for diagnosis	74*
c. other information	21*
2. No valuable information was obtained	3 (1.8%)
Total	163

* including overlapped judgements

2. 放射化学的純度

測定が可能であった 101 例における本剤の放射化学的純度は，97.3±1.3% (平均±標準偏差) であり，良好な成績が得られた．なお，除外症例のうち 1 例は放射化学的純度 48% であったが，標識ミスの疑いが強いとの担当医のコメントが得られた．

3. 安 全 性

(1) 自他覚症状

166 例中 2 例について自他覚症状が報告された．一過性脳虚血発作の 1 例では本剤投与 55 分後に中程度の咳が，側頭葉てんかんの 1 例では本剤投与 13 分後ならびに 1 時間 38 分後にてんかん発作と思われる一過性の意識消失ならびに左片麻痺が観察されたが，いずれも本剤との関連性は低いと判定された．

(2) 身体所見

本剤に起因すると思われる身体所見変動は認められなかった．

(3) 臨床検査値

GOT, ALP, γ-GTP が上昇した 1 例については本剤投与と「関係あるともいえない」との担当医の判定であったが，心不全を伴った急性期脳梗塞の患者であり，グリセロール，抗生物質，抗潰瘍剤による治療がなされていることによる影響の可能性が担当医のコメントとして付記された．この症例以外に本剤に起因すると思われる臨床検査値の異常変動は認められなかった．

(4) 総合的安全性

本剤の総合的安全性は，全例について「安全性に問題なし」と判定された．

4. 有 効 性

担当医により判定された本剤の有効性の結果を Table 3 に示す．163 例中 160 例 (98.2%) において臨床診断に「有効な情報が得られた」と判定された．有効と判定した理由 (複数回答) については，106 例で「他の一般的な検査法では得られない情報が得られた」との判定，74 例で「診断確定のための情報が追加された」との判定であり，本剤による検査で独自の診断情報が得られることが確認された．

5. 有 用 性

安全性と有効性を総合して判定した有用性についての担当医の判定を Table 4 に示す．163 例中 68 例 (41.7%) が「きわめて有用」，86 例 (52.8%) が「有用」と判定され，「有用」以上の判定が 154 例 (94.5%) で得られ，脳血管障害，脳機能障害における本剤の有用性が確認された．3 例 (1.8%) は有効な情報が得られなかったとの理由で無用と判定された．

Presented by Medical*Online

6. 撮像時期

(1) 画質の経時的比較(委員会判定)

各撮像時期における撮像開始時間を Table 5 に示す．163 例中 7 例は第 1 回目撮像のみ施行された．また，4 例は初期像を得ることができなかったため第 2 回目撮像のみ施行された．画質をそれぞれ 4 段階で評価した結果，大部分が「非常に鮮明」または「鮮明」との評価であった．また，Table 6 に示すように，第 1 回目像と第 2 回目像の判定結果に有意差は認められなかった．

一方，同一症例において第 1 回目像と第 2 回目像の画質の優劣を比較できた 152 例中 99 例(65.1%)の症例で同等であると判定されたが，36 例(30.3%)の症例では第 2 回目像が優れていると判定され，第 1 回目像が優れていると判定されたのは 7 例(4.6%)のみであった．

(2) 画像(分布)の経時的比較(委員会判定)

第 1 回目像と第 2 回目像の比較では，87.5% の症例で分布の差はないと判定された．第 2 回目像と第 3 回目像の比較では，71.7% の症例で分布の差はないと判定されたが，28.3% の症例では分布の差があると判定された．したがって，第 1 回目像と第 3 回目像の比較では，56.7% の症例で分布の差はないと判定されたが，43.3% の症例では分布の差があると判定された(Table 7).

Table 4 Clinical usefulness

Judgement	No. of cases
Extremely useful	68 (41.7%)
Useful	86 (52.8%)
Slightly useful	6 (3.7%)
Useless	3 (1.8%)
Should not be used	0
Total	163
≧Useful	154 (94.5%)

Table 7 Comparison of distribution of ^{99m}Tc-ECD over time by committee

Judgement	1st image vs. 2nd image	2nd image vs. 3rd image	1st image vs. 3rd image
Unchanged	133 (87.5%)	43 (71.7%)	34 (56.7%)
Changed	19 (12.5%)	17 (28.3%)	26 (43.3%)
Total	152	60	60

Table 5 Initiation time of imaging

1st imaging		2nd imaging		3rd imaging	
Time after injection (min)	No. of cases	Time after injection (min)	No. of cases	Time after injection (min)	No. of cases
0– 4.9	3	30– 44.9	1	150–179.9	1
5– 9.9	52	45– 59.9	9	180–209.9	3
10–14.9	58	60– 74.9	115	210–239.9	4
15–19.9	23	75– 89.9	6	240–269.9	13
20–24.9	14	90–104.9	7	270–299.9	13
25–29.9	7	105–119.9	8	300–329.9	27
30–	2	120–	10	330–	0
Total	159		156		61

Table 6 Comparison of image quality in various imaging timing (judged by the committee)

Imaging timing	Excellent	Good	Fair	Poor	Total
1st	74 (46.5%)	60 (37.7%)	23 (14.5%)	2 (1.3%)	159
2nd	81 (51.9%)	55 (35.3%)	20 (12.8%)	0	156

* No significant difference was observed with Mann-Whitney test or χ^2-test

Presented by Medical*Online

Figure 1 に，分布に経時的な変化を認めた慢性期脳梗塞の症例を示す．右の前頭葉，側頭葉，頭頂葉の広範な領域に低集積を認めるが，投与 10 分後から撮像した第 1 回目像よりも，1 時間後の第 2 回目像の方が病変部が明瞭になっている．また，投与 5 時間後の画像では，基底核や視床が相対的に強く描出されている．

(3) 撮像時期の評価

第 1 回目像と第 2 回目像の診断的価値を比較した結果を Table 8 に示す．担当医判定では 64.5% の症例が同等であると判定され，第 2 回目像の方が診断的価値が高いと判定されたのは 26.3%，第 1 回目像の方が診断的価値が高いと判定されたのは 4.6% であった．一方，委員会判定では 50.7% の症例が同等であると判定され，第 2 回目像の方が診断的価値が高いと判定されたのは 40.1%，第 1 回目像の方が診断的価値が高いと判定されたのは 8.6% であった．

7. 投与量の評価

担当医および委員会による投与量の判定結果を Table 9 に示す．担当医判定では 400 MBq 未満の群と 400 MBq から 800 MBq の群，および 800 MBq 以上の群の間でそれぞれ有意な差が認められた．一方，委員会判定では 400 MBq 以上の群間に有意な差は認められず，400 MBq 以上の投与量が適当であると判断された．

8. 局在病変の有無

Table 10 に示したように，委員会判定では Blind Read で 73%，Non-blind Read で 77%，担当医判定では 85% の症例に異常所見が確認された．疾患別では脳梗塞，脳内出血，脳動静脈奇形，脳腫瘍，脊髄小脳変性症，てんかん，アルツハイマー型痴呆で高率に異常所見が確認された．一方，精神分裂病などの精神疾患では異常所見を示さない症例が比較的多かった．

Blind Read と Non-blind Read による委員会判定を比較した結果，163 例中 151 例 (92.6%) で判定が一致した．Blind Read, Non-blind Read ともに「脳血流異常あり」と判定された 116 例のうち，8 例で異常部位が追認されたが 106 例は一致し，

Table 8 Overall judgement of imaging timing

Judgement	Investigator	Committee
1st image was superior	7 (4.6%)	13 (8.6%)
Equivalent	98 (64.5%)	77 (50.7%)
2nd image was superior	40 (26.3%)	61 (40.1%)
Others	7 (4.6%)	1 (0.6%)
Total	152	152

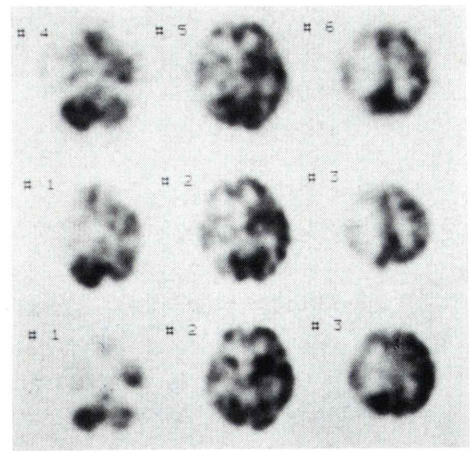

Fig. 1 SPECT images with ^{99m}Tc-ECD in a case with chronic cerebral infarction. Image contrast in the hypoperfused area was more clear in the SPECT images obtained at 1 hour after injection. SPECT images at 5 hour showed relatively increased activity in the basal ganglia and thalamus.

Presented by Medical*Online

Table 9 Evaluation of administration dose

Dose (MBq)	Investigator			χ^2-test	Committee			χ^2-test
	little[1]	appropriate[2]	much[3]		little[1]	appropriate[2]	much[3]	
370–399	3	5	0	**	2	6	0	**
400–799	7	85	0	*** **	2	90	0	*
800–1517	0	62	1		2	61	0	
Total	10	152	1		6	157	0	

*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

[1] The injected dose did not provide sufficient image quality.

[2] The injected dose was appropriate. [3] The injected dose was too much.

Table 10 Judgement of regional cerebral blood flow abnormalities

Disease	Investigator		Committee (Blind Read)		Committee (Non-blind Read)	
	Abnormal	Normal	Abnormal	Normal	Abnormal	Normal
Acute cerebral infarction (≦1 week)	9 (90%)	1	9 (90%)	1	9 (90%)	1
Subacute cerebral infarction (1 w< ≦1 M)	26 (100%)	0	22 (85%)	4	22 (85%)	4
Chronic cerebral infarction (1 M<)	34 (97%)	1	26 (74%)	9	28 (80%)	7
Transient ischemic attack	3 (43%)	4	3 (43%)	4	3 (43%)	4
Cerebral hemorrhage	17 (100%)	0	15 (88%)	2	17 (100%)	0
Subarachnoidal hemorrhage	5 (83%)	1	4 (67%)	2	4 (67%)	2
Cerebral arteriovenous malformation	4 (100%)	0	4 (100%)	0	4 (100%)	0
Other cerebrovascular diseases	2 (40%)	3	2 (40%)	3	2 (40%)	3
Brain tumor	7 (100%)	0	6 (86%)	1	6 (86%)	1
Spinocerebellar degeneration	12 (86%)	2	11 (79%)	3	12 (86%)	2
Epilepsy	13 (82%)	3	10 (63%)	6	13 (82%)	3
Alzheimer type dementia	3 (100%)	0	3 (100%)	0	3 (100%)	0
Other dementias	1 (25%)	3	1 (25%)	3	1 (25%)	3
Schizophrenia	0 (0%)	3	0 (0%)	3	0 (0%)	3
Other mental disorders	2 (33%)	4	3 (50%)	3	2 (33%)	4
Total	138 (85%)	25	119 (73%)	44	126 (77%)	37

Blind Read で見当違いの部位を異常と判定していた例はわずかに2例であった．したがって，最終的には163例中149例(91.4%)で Blind Read と Non-blind Read による判定が一致し，Blind Read の正確さが確認できた．

Figure 2 および Fig. 3 にアルツハイマー型痴呆とてんかんの症例の ^{99m}Tc-ECD による SPECT 像の例を示す．Fig. 2 のアルツハイマー型痴呆では，両側の頭頂葉から側頭葉で低集積を認め，特に左側で著明である．これは，アルツハイマー型痴呆の機能低下にともなう血流低下を示唆する所見と考えられる．一方，Fig. 3 の側頭葉てんかんの例では，右側頭葉の特に内側部で集積低下を認め，この部分に焦点があることを示唆する．

9. X線CTおよびMRIとの比較

判定委員会にてX線CT像との比較が可能であった134例についての読影結果を Table 11 に示す．54例(40.3%)でX線CTでは描出できなかった領域における異常が，40例(29.9%)でX線CT所見よりも広範囲な領域の異常が確認でき

Presented by Medical*Online

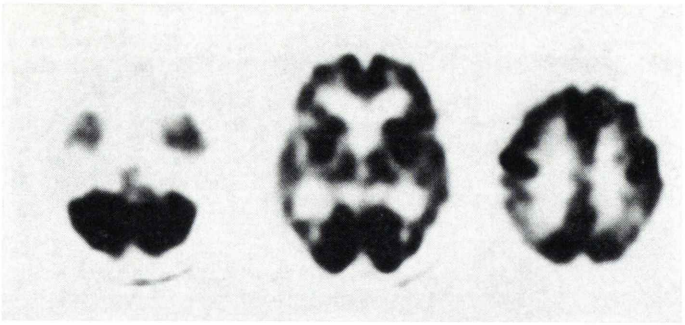

Fig. 2 SPECT images with ^{99m}Tc-ECD in a case with Alzheimer's disease, demonstrating decreased activity in the bilateral temporo-parietal cortices.

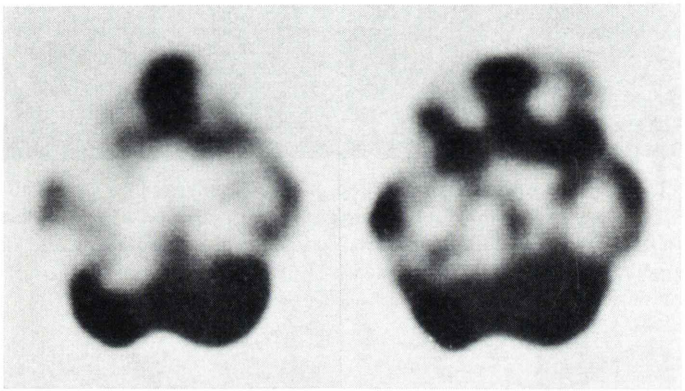

Fig. 3 SPECT images with ^{99m}Tc-ECD in a case with temporal lobe epilepsy, showing decreased activity in the right temporal lobe.

Table 11 Comparison with X-ray CT in 134 cases

Judgement	No. of cases
Abnormalities not detected by X-ray CT were confirmed	54
Abnormalities were confirmed in more extensive area than X-ray CT findings	40
Abnormalities agreed with X-ray CT findings	70
Abnormalities detected by X-ray CT were not confirmed	16
Others	1
Total (including overlapped judgements)	181

Table 12 Comparison with MRI in 39 cases

Judgement	No of cases
Abnormalities not detected by MRI were confirmed	7
Abnormalities were confirmed in more extensive area than MRI findings	8
Abnormalities agreed with MRI findings	20
Abnormalities detected by MRI were not confirmed	10
Total (including overlapped judgements)	45

た．X 線 CT で描出される領域の異常が確認できなかったのは 16 例 (11.9%) であった．

また，委員会にて MRI との比較が可能であった 39 例の読影結果を Table 12 に示す．7 例 (17.9%) で MRI では描出できなかった領域における異常が，8 例 (20.5%) で MRI 所見よりも広範囲な領域の異常が確認できた．MRI で描出される領域の異常が確認できなかったのは 10 例 (25.6%) であった．

Presented by Medical*Online

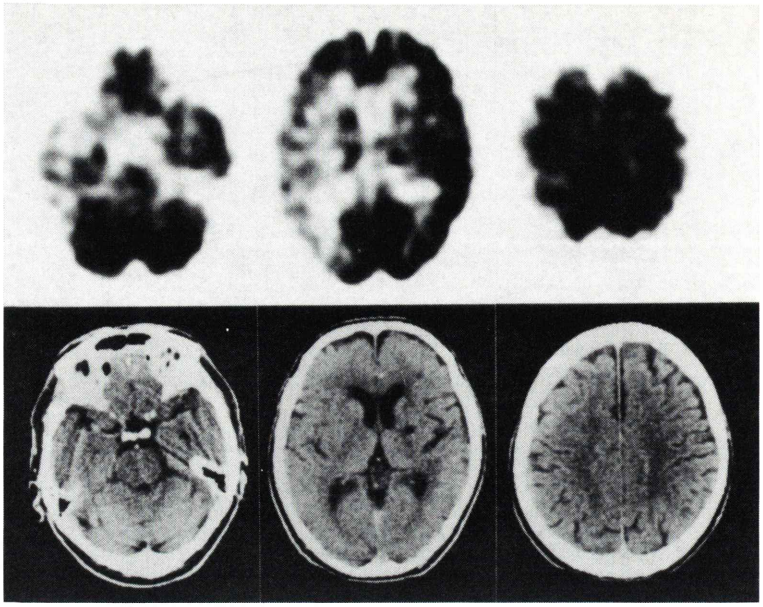

Fig. 4 SPECT images with ^{99m}Tc-ECD and X-ray CT images in a case with transient ischemic attack. Contrast angiography showed occlusion of left middle cerebral artery. While X-ray CT images showed small old infarction in the right basal ganglia, SPECT images clearly demonstrated hypoperfusion in the left temporal and parietal cortices.

Figure 4に, X線CTでは明らかな異常を検出できないにもかかわらず本剤による脳血流SPECTで広範な虚血領域を検出し得た例を示す. 歩行障害と言語障害の一過性脳虚血発作で発症した例で, 血管造影では左中大脳動脈閉塞症が確認された. X線CTでは, 右基底核に陳旧性の小さな脳梗塞の存在を示す低吸収域を認めるが, 皮質領域には明らかな梗塞を認めない. 本剤による脳血流SPECT像では, 左側頭葉および頭頂葉の広範な皮質領域で血流低下を示す低集積が認められたが, 左の基底核や視床ではよく血流が保たれており, 左中大脳動脈領域の虚血と診断できた. このSPECT画像では, 右基底核の小梗塞による血流低下も描出されている.

IV. 考 察

1. 安 全 性

本剤投与全例(166例)について安全性の評価が行われたが, 本剤投与に起因すると思われる自他覚症状の発現, 身体所見の変動は認められなかった. 臨床検査値の変動が報告された1例において本剤との関連性が不明であったが, 病態, 治療薬による影響が強く疑われた. 総合的安全性は, 投与全例について「安全性に問題なし」と判定され, 本剤の安全性が確認された.

2. 有効性および有用性

今回の検討で, 脳血管障害および脳機能障害を有するさまざまな神経疾患における, 本剤による脳血流SPECT検査の高い有効性と有用性が示された. 脳血管障害のみならず, てんかんやアルツハイマー型痴呆など脳の機能障害を有する疾患でも高い頻度で脳血流異常が検出され, 本剤が脳循環の評価とともに脳の機能障害の検出にも役立つことが示された.

特に局在病変の検出についての検討では, 全くのBlindで読影した結果と他の診断情報を加えて

Presented by Medical*Online

最終的に判定した結果がきわめてよく一致した．従来から核医学画像は，機能診断法として病変部の高いコントラストに特徴があるものの，X線 CT や MRI などの形態画像と比較して解像力の点で劣ることが指摘されてきた．しかし，近年導入されつつある高解像度 SPECT の普及にともなって，その診断精度はかなり向上してきている．今回の検討では，これに加えて，本剤により高画質の SPECT 画像が得られたことがその大きな原因であると考えられる．これによって，病変部とその領域の同定が容易になり，脳血流 SPECT の診断精度の一層の向上が期待される．

3. 撮像時期

過半数の症例で第 1 回目像(原則として投与 5～15 分後より撮像開始)と第 2 回目像(原則として投与 60～90 分後より撮像開始)の間に診断的な差異を認めなかったが，第 2 回目像の方が優れているとの判定も多かった．一般的に，投与 5 分後であればいつでも撮像開始可能と考えられるが，血液，軟部組織からの本剤のクリアランスが進んだ投与後 60～90 分より撮像を開始することにより，バックグラウンドの少ないより鮮明な画像が得られると考えられた．

本剤の脳内分布は，投与後 90 分以内では大半の症例で経時的な変化を認めず，したがって，この範囲で撮像開始時期をある程度自由に選択することが可能と考えられるが，少数例で視床，基底核のコントラスト増大，欠損領域の大きさ，コントラストの経時的変化等が観察され，脳局所における本剤の洗い出しに微妙な差がある可能性が示唆された．本剤の脳における滞留機構として，ECD のエステル基が加水分解を受けて水溶性の化合物になるためと考えられている[6]．今回一部の症例で認められた経時的な分布の変化が，このような滞留機構と関連するかどうかについては，今後の注意深い検討が必要と考えられる．

4. 投与量

担当医判定では 400 MBq 未満の群と 400 MBq から 800 MBq までの群，およびそれ以上の群の間でそれぞれ有意な差を示したが，委員会判定では 400 MBq 以上の投与量群で判定に有意な差を認めず，客観的には 400 MBq 以上の投与量があれば十分な診断情報が得られると判断された．核医学診断では投与量が多くなるに従い撮像時間の短縮が可能となるが，患者の放射線被曝を考慮すると投与量は少ないほど望ましい．今回の判定結果と第 I 相臨床試験で算出した吸収線量を総合的に判断した結果，本剤の臨床投与量は 400～800 MBq が適当であると判断された．

5. 総合的評価

^{99m}Tc-ECD は，正常例での安全性と高画質の SPECT 像が得られることが確認され[2,7]，米国を中心として脳血流 SPECT 製剤としての臨床的有用性が明らかにされつつある．今回の臨床試験でも，きわめて高画質の SPECT 像が得られ，本剤の臨床的有用性が確認された．現在臨床に利用されている脳血流 SPECT 製剤は，^{123}I 標識薬剤のために投与量が限られるので画質に問題があったり，脳における分布が徐々に変化する問題[8]，あるいは ^{99m}Tc 標識薬剤では一度脳内に取り込まれたトレーサが血液中に逆拡散するために虚血領域の描出能に問題があるといった課題[9]を抱えている．本剤は，^{99m}Tc 標識薬剤としての利点を持ち，また軟部組織への取り込みが低いことから，高画質の SPECT 像が得られる利点がある．

栓塞粒子を用いて測定した脳血流量との比較では，本剤の脳内分布と血流量の直線性は，かなり高血流域まで保たれることが報告されている[10]．また，本剤投与後の脳への入力は短時間で終了し，投与数分以後ではほとんど脳への入力が無視できると考えられる[11]．すなわち，本剤による脳血流 SPECT は，投与時の脳血流量分布を反映するものと考えられる．これは，脳血流 SPECT 製剤としては理想的であり，今後，さまざまな負荷試験への応用も可能と考えられる[12]．今後，本剤の脳血流トレーサとしての性質が明らかにされることによって，さらに幅広い臨床応用の可能性も期待される．

Presented by Medical*Online

V. 結 語

1. 脳血管障害，脳機能障害患者166例を対象に ^{99m}Tc-ECDを投与し，安全性，有効性，有用性，至適投与量および至適撮像時期を検討した．

2. 投与全例について「安全性に問題なし」と判定され，本剤の安全性が確認された．

3. 163例中160例(98.2%)において臨床診断に「有効な情報が得られた」と判定された．

4. 163例中68例が「きわめて有用」，86例が「有用」と判定され，したがって，163例中154例(94.5%)に本剤の有用性が確認された．

5. 標準的な臨床投与量は400～800 MBqが適当と考えられた．

6. 撮像開始は投与5分以降より可能であるが，投与後60～90分の画像が相対的に優れている例が多かった．

7. ^{99m}Tc-ECDは，局所脳血流イメージング剤として有望な放射性医薬品と考えられた．

文 献

1) Walovitch RC, Hill TC, Garrity ST, Cheesman EH, Burgess BA, O'Leary OH, et al: Characterization of technetium-99m-L,L-ECD for brain perfusion imaging, part 1: Pharmacology of technetium-99m ECD in nonhuman primates. J Nucl Med **30**: 1892–1901, 1989
2) Leveille J, Desmonceau G, Roo MD, Rigo P, Taillefer R, Morgan RA, et al: Characterization of technetium-99m-L,L-ECD for brain perfusion imaging, part 2: Biodistribution and brain imaging in humans. J Nucl Med **30**: 1902–1910, 1989
3) Kung HF, Molnar M, Billings J, Wicks R, Blau M: Synthesis and biodistribution of neutral lipid-soluble Tc-99m complexes that cross the blood-brain barrier. J Nucl Med **25**: 326–332, 1984
4) Cheesman EH, Blanchette MA, Ganey MV, Maheu LJ, Miller SJ, Watson AD: Technetium-99m ECD: Ester-derivatized diamine-dithiol Tc complexes for imaging brain perfusion. J Nucl Med **29**: 788, 1988
5) 久保敦司，中村佳代子，塚谷泰司，三宮敏和，清水正三，横山邦彦，他：^{99m}Tc-ECDの第I相臨床試験．核医学 **29**: 1019–1027, 1992
6) Walovitch RC, Franceschi M, Picard M, Cheesman EH, Hall KM, Makuch J, et al: Metabolism of ^{99m}Tc-L,L-ethyl cysteinate dimer in healthy volunteers. Neuropharmacology **30**: 283–292, 1991
7) Vallabhajosula S, Zimmerman RE, Picard M, Stritzke P, Mena I, Hellman RS, et al: Technetium-99m ECD: A new brain imaging agent: In vivo kinetics and biodistribution studies in normal human subjects. J Nucl Med **30**: 599–604, 1989
8) Nishizawa S, Tanada S, Yonekura Y, Fujita T, Mukai T, Saji H, et al: Regional dynamics of N-isopropyl-p-iodoamphetamine in human brain. J Nucl Med **30**: 150–156, 1989
9) Yonekura Y, Nishizawa S, Mukai T, Fujita T, Fukuyama H, Ishikawa M, et al: SPECT with [^{99m}Tc]-d,l-hexamethyl-propylene amine oxime (HM-PAO) compared with regional cerebral blood flow: Effects of linearization. J Cereb Blood Flow Metab **8**: S82–S89, 1988
10) Orlandi C, Crane PD, Platts SH, Walovitch RC: Regional cerebral blood flow and distribution of [^{99m}Tc]ethyl cysteinate dimer in nonhuman primates. Stroke **21**: 1059–1063, 1990
11) Suzuki S, Sakai F, Akutsu T, Tazaki Y: Tracer kinetics of ^{123}I-IMP, Tc-99m-HM-PAO and Tc-99m-ECD: Measurements of temporal changes in arterial and jugular venous activity. J Cereb Blood Flow Metab **11** (Suppl 2): S774, 1991
12) Pantano P, Lenzi GL, Di Piero V, Ricci M, Fieschi C: CBF-SPECT activation study by Tc-99m HM-PAO split-dose method. J Cereb Blood Flow Metab **11** (Suppl 2): S767, 1991

Presented by Medical*Online

Summary

Phase 2 Clinical Study of ^{99m}Tc-ECD —A Multicenter Study—

Yoshiharu YONEKURA*, Yasuto SASAKI**, Atsushi KUBO***, Shuji TANADA****, Toshimitsu MOMOSE** and Kanji TORIZUKA*****

**Department of Brain Pathophysiology, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto*
***Department of Radiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo*
****Department of Radiology, Keio University Hospital, Tokyo*
*****Department of Radiology, Faculty of Medicine, Ehime University, Ehime*
******Fukui Medical School, Fukui*

A phase 2 clinical study of a newly developed brain perfusion agent, ^{99m}Tc-ECD, was performed in 166 cases of cerebrovascular diseases and impairment of brain function to evaluate effectiveness, usefulness, optimum dose and optimum timing of imaging as a multi-center study involving 10 institutions in Japan. All cases were judged as no problems on safety and any side effects due to the administration of the compound were not observed. Out of 163 cases evaluated for the clinical usefulness, valuable information for clinical diagnosis was obtained in 160 cases (98.3%), and 154 cases (94.5%) were judged as "extremely useful" or "useful". Although SPECT imaging was possible from 5 min after injection, images obtained between 60 and 90 min after injection showed relatively better image quality in many cases. Regarding standard administration dose, 400 to 800 MBq were considered to be appropriate. ^{99m}Tc-ECD is considered to be a promising radiopharmaceutical as a brain perfusion agent.

Key words: ^{99m}Tc-ECD, Brain, SPECT, Regional cerebral blood flow.

Presented by Medical*Online