

《原 著》

## 脳梗塞亜急性期の“luxury perfusion”における $^{99m}\text{Tc}$ -ECD dynamic SPECT

小笠原邦昭\* 藤原 悟\* 吉本 高志\*\*

**要旨** 脳梗塞亜急性期の luxury perfusion 例をはじめとした高灌流を示す病変に対し  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD による dynamic SPECT を施行し、その初期脳内薬物動態について検討した。急性脳腫脹に対する外減圧術後、発作中でのてんかんなどの組織障害のない高灌流域においては、正常血流域と同様の time activity curve を示し、病変部と対側正常部のカウント比も経時的に変化せず、トレーサ投与後極早期から late static image まで一定の値を示した。一方、luxury perfusion 域においてはトレーサの投与後 1-2 分で健側と同等以上の集積を示した後急速な洗い出しを示し、さらに投与後 4-5 分には緩徐な洗い出しに変わった。この結果より  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD は投与後極早期には脳血流増加に応じて一旦は脳組織に入ると考えられた。しかし、脳内保持機構の低下により脳組織内には保持されず、ピーク後急速な洗い出しを示すものと考えられた。

(核医学 32: 1241-1247, 1995)

### I. はじめに

最近、エステル基を導入した diamine-dithiol (DADT) 化合物である  $^{99m}\text{Tc}$ -ethyl cysteinatate dimer (ECD) が新しい脳血流トレーサとして開発され<sup>1)</sup>、臨床応用が開始された<sup>2-4)</sup>。 $^{99m}\text{Tc}$ -ECD は以前から用いられていた  $^{99m}\text{Tc}$ -hexamethyl-propylene-amine-oxime (HM-PAO) と比べ標識の安定性、軟部組織への取り込み、血中クリアランス、画像コントラストなどの点で優れたトレーサとされている<sup>5)</sup>。ところが臨床治験が進むにつれ、 $^{99m}\text{Tc}$ -ECD は脳血流トレーサとして開発されたにもかかわらず脳梗塞亜急性期における luxury perfusion 域では

高灌流であっても低集積を示すことが分かってきた<sup>2-4)</sup>。この現象は  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD の脳内保持機構との関係もあり注目されているが、その初期脳内薬物動態に関してはまだ検討されていない。今回われわれは luxury perfusion を呈した脳梗塞亜急性期症例に対し  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD による dynamic SPECT を施行し、その初期脳内薬物動態について検討したので報告する。

### II. 対象と方法

対象は急性期の CT および MRI にて中大脳動脈灌流域に広範な梗塞巣を認めた症例のうち、発症 2 週間前後に施行した  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO SPECT で梗塞巣が高集積を示した脳梗塞亜急性期症例 5 例である。さらに、脳波上の焦点に  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO SPECT で局所的な高集積を示した発作中の症候性てんかん 1 例、および発症 3 日目に急性脳腫脹のために外減圧術を施行し、発症 15 日目に施行した  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO SPECT で減圧側大脳半球の広範な高集積を示した脳挫傷 1 例も比較のため

\* 広南病院脳神経外科

\*\* 東北大学医学部脳神経外科

受付：7年5月29日

最終稿受付：7年9月27日

別刷請求先：仙台市太白区長町南4-20-1 (☎982)

広南病院脳神経外科

小笠原 邦 昭

Table 1 Patients list

No.	Name	Sex	Age	Diagnosis	Interval from onset to PAO SPECT	Interval from onset to ECD SPECT
1	N.O.	M	54	Rt. MCA embolic occlusion	13 days	14 days
2	Y.O.	F	70	Lt. MCA embolic occlusion	11 days	12 days
3	K.H.	M	36	Lt. MCA embolic occlusion	13 days	14 days
4	Y.I.	M	68	Lt. MCA thrombotic occlusion	15 days	16 days
5	K.A.	M	56	Rt. ICA embolic occlusion	14 days	15 days
6	T.W.	M	55	Symptomatic epilepsy	ictal	ictal
7	S.U.	M	37	Cerebral contusion	15 days	16 days

MCA: middle cerebral artery, ICA: internal carotid artery, Rt.: right, Lt.: left

本研究の対象とした (Table 1)。なお、後者の 2 例とも  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO SPECT で高集積を示した領域は画像上 intact であることを CT, MRI で確認している。

使用 SPECT 装置は HEADTOME SET-031 (島津) で、 $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO SPECT 施行翌日に、以下の方法で  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD SPECT を施行した。まず、 $^{99m}\text{Tc}$ -ECD 750–900 MBq を bolus で投与直後より 1 フレーム/1 分、計 15 フレーム (15 分間) の dynamic SPECT を行った。さらに、投与後 30 分後および 60 分後に 20 分の収集時間で static SPECT を撮像し、それぞれ早期像、後期像とした。dynamic SPECT では高感度 (FWHM: 16.7 mm, 感度: 783.6 kcps/kBq/ml), static SPECT では高分解能 (FWHM: 11.3 mm, 感度: 150.5 kcps/kBq/ml) コリメータを用い、エネルギー幅 140 KeV $\pm$ 10%, マトリックスサイズ 64 $\times$ 64 にて収集し、Butterworth+Ramachandran フィルタにて再構成を行った。データ収集、処理は日本データゼネラル社製ミニコンピュータシステム (ECLIPSE S-120) にて行った。

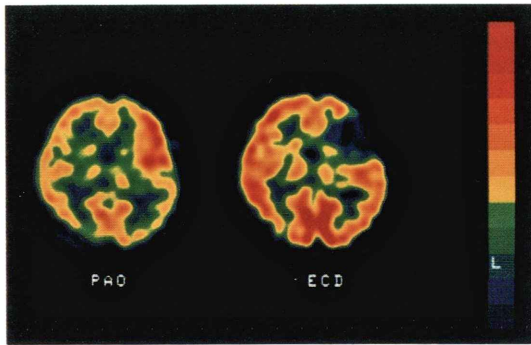
得られた  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD SPECT 像において、dynamic image, static image とも OM +60 mm を中心とするスライス (ただしスライス幅は dynamic SPECT が 26 mm, static SPECT が 17 mm) を選択した。そして、 $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO SPECT 上の病側高集積域と対応する部位に 150–189 ピクセルの楕円形の関心領域 (ROI) を設定した。さらに、健側にも対称性に同じ大きさの ROI を置いた。そして、

それぞれの ROI の RI カウント値を算出し、dynamic SPECT では time activity curve (TAC) を作製した。また、病側/健側のカウント比 (L/N ratio) を算出し、その経時変化について検討した。各撮像時間の間における L/N ratio の有意差検定には Paired t-test を用い、有意水準は 5% とした。

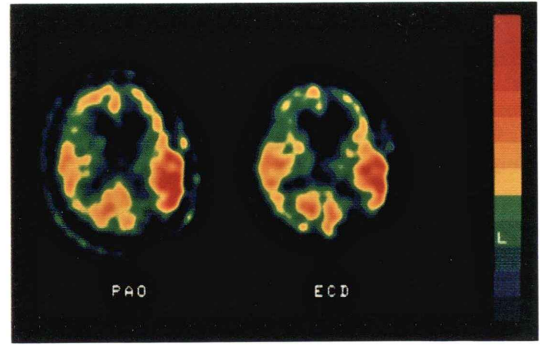
### III. 結 果

脳梗塞亜急性期症例では 5 例全例で  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO image 上の高集積域は  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD static image 上低集積を示した。Fig. 1a に代表例として症例 3 を示すとともに Fig. 1b にその dynamic image を示す。Fig. 1c はこの症例の TAC であるが、梗塞側および健側の RI カウント値は共に投与後 2 分でピークに達する。健側はその後、わずかな RI カウント値の低下を認めるもののほぼ一定であり、投与後 15 分でピーク時の 95% の RI カウント値を保っていた。一方、梗塞側ではピーク後急速な RI カウント値の低下を認めた。投与後 5 分で低下の速度は緩徐となるが、それ以降も徐々にではあるが 15 分まで明らかな低下が認められた。

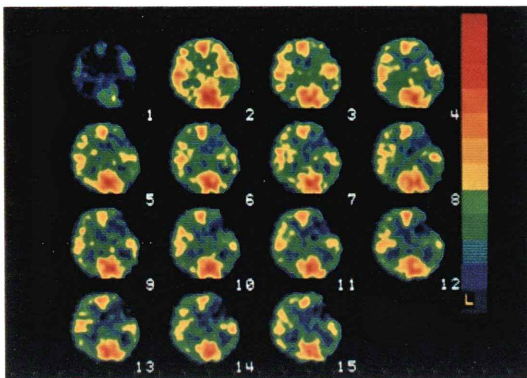
一方、症候性てんかん例および脳挫傷例の  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD static image は  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO image と同程度の高集積を示した。Fig. 2a に代表例として症例 6 を示すとともに Fig. 2b にその dynamic image を示す。Fig. 2c はこの症例の TAC であるが、病側および健側の RI カウント値は投与後 2 分でピークを迎えた後、両者ともほとんど変動を認め



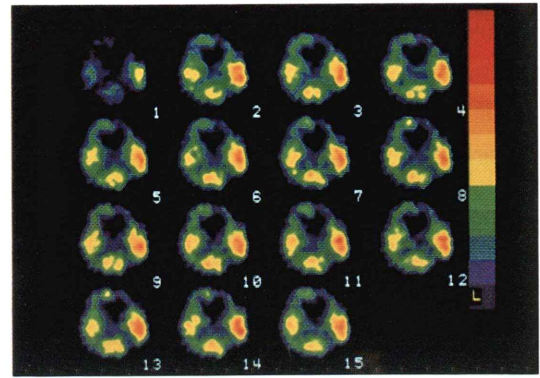
a



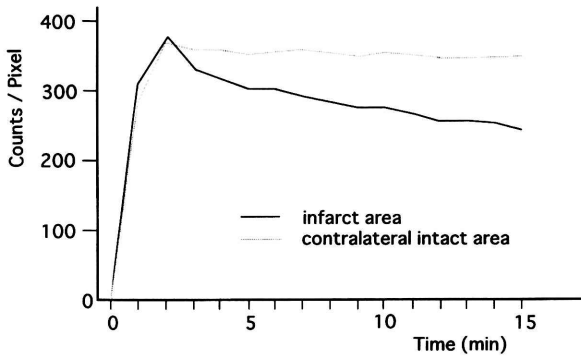
a



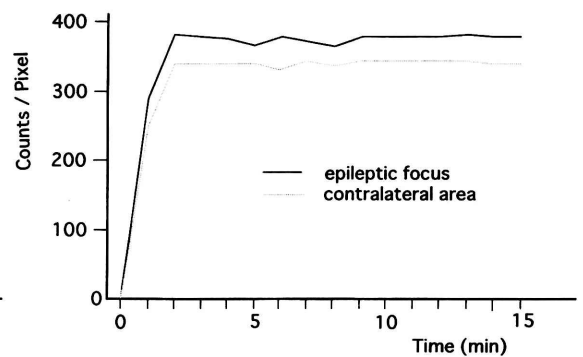
b



b



c



c

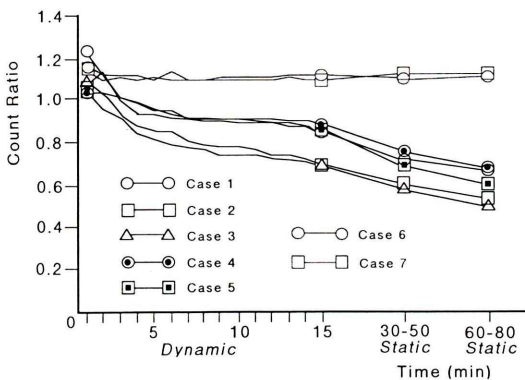
**Fig. 1** 36 y.o. male. Lt. middle cerebral artery occlusion (Case No. 3).  
 a)  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO (left) and  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD (right) static images.  
 b)  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD dynamic images.  
 c) Time activity curve for up to 15 min postinjection.

**Fig. 2** 55 y.o. male. Symptomatic epilepsy (Case No. 6).  
 a)  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO (left) and  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD (right) static images.  
 b)  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD dynamic images.  
 c) Time activity curve for up to 15 min postinjection.

**Table 2** Sequential change of lesion to normal (L/N) ratio in five patients with subacute stroke

Time after injection (min.)	Dynamic SPECT							Static SPECT	
	1	2	3	4	5	10	15	30-50 (early)	60-80 (late)
L/N ratio									
Mean	1.09	1.06	0.97	0.92	0.90	0.84	0.80	0.67	0.60
SD	0.08	0.07	0.05	0.06	0.07	0.08	0.09	0.07	0.07
p Value		0.3*	<0.02	<0.001	<0.004	<0.002	<0.02	<0.0002	

\*Not statistically significant

**Fig. 3** Sequential changes of lesion to normal (L/N) ratio in  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD dynamic and static SPECT.

ず、15 分後の RI カウント値は共にピーク時の 98% を保っていた。

次に全症例の L/N ratio の経時変化を Fig. 3 に示す。脳梗塞亜急性期例では投与後 1 分の L/N ratio は 1.03 から 1.23 と全例 1.0 以上を示していた。投与後 2 分に 2 例 (症例 4, 5) はさらなる L/N ratio の増加を示すが、その後は急速に低下していった。投与後 4~5 分で低下の程度は緩徐となるが、それ以降も 10 分、15 分と経過するに従い有意の低下が認められた (Table 2)。また、static image においても、後期像は早期像に比べ有意に L/N ratio が低下していた (Table 2)。一方、症候性てんかん例および脳挫傷例の L/N ratio は投与後 1 分よりはほとんど変動なく、late static image の L/N ratio と投与後 1 分の dynamic image のそれとはほぼ同じ値 (症例 6: 1.10 vs. 1.12, 症例 7: 1.11 vs. 1.10) を示した。

#### IV. 考 察

本邦およびヨーロッパで行われた多施設臨床試験で、 $^{99m}\text{Tc}$ -ECD は健常人および慢性脳疾患においては局所脳血流を反映する有用なトレーサであることが確認された<sup>2,3)</sup>。しかし、亜急性期脳梗塞患者では梗塞領域 (いわゆる infarct core) における再開血流による hyperemia を  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD が表示できず、他の脳血流トレーサによる SPECT 像と乖離することが指摘された<sup>2~4,6)</sup>。 $^{99m}\text{Tc}$ -ECD は脂溶性薬剤として血液脳関門を通過して脳実質内に取り込まれ、この後脳内エステラーゼ的作用により酵素的に分解され、水溶性化合物に代謝される。その結果として血液脳関門通過性を失い、脳実質に保持されるものと推定されている<sup>1)</sup>。この脳内保持機構から、トレーサの集積に関与する因子に脳血流量と酵素活性の 2 つが挙げられ、両者が乖離している病態における  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD SPECT 像の解釈については不明な点があり、現在種々の検討がなされている<sup>6,7)</sup>。

一方、 $^{99m}\text{Tc}$ -ECD の初期脳内薬物動態を検討した報告では  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD は投与後直ちに脳内に摂取され、1 分以内に最大集積に達し、その後は長時間脳内に停留することが示され<sup>8)</sup>、投与後 5 分以降であればいつでも撮像可能とされている<sup>2,8)</sup>。さらに、 $^{99m}\text{Tc}$ -ECD の脳内分布、特に病変部と正常部のカウント比も経時的に変化せず、脳からのクリアランスの程度は血流量に依存せず一定であると報告されている<sup>6,9,10,11)</sup>。これらの検討においては正常~低灌流の患者を対象としており、脳梗塞

亜急性期の luxury perfusion 例を含む高灌流領域における<sup>99m</sup>Tc-ECDの脳内分布の経時的变化、特に初期脳内薬物動態については検討されていない。これは上述した脳内保持機構の関連もあり興味を持たれるところである。

本報でのわれわれの結果は、まず正常灌流域においては従来の報告どおり投与後間もなく最大集積を示し、以後そのRIカウント値にはほとんど変動を認めず一定であった。また、本報の症例6および7のような高灌流域においても、正常流域と同様のtime activity curveを示し、L/N ratioもトレーサ投与後極早期からlate static imageまで一定の値を示した。これらの部位はMRIより組織障害がないと考えられることから、<sup>99m</sup>Tc-ECDの代謝に関与する脳内酵素活性が正常であれば高灌流域においても正常流域と同様の初期脳内薬物動態を示すものと推察された。なお、薬剤投与から最大集積に達するまでの時間が報告者により異なっているが、これは1フレームの収集時間の違いに起因するものと考えられ、本報の最大集積まで2分という結果は同じ1フレーム1分の収集時間でdynamic SPECTを行った松田ら<sup>12)</sup>の報告と一致していた。

一方、<sup>99m</sup>Tc-HM-PAOで梗塞巣が高集積を示したluxury perfusion域では、<sup>99m</sup>Tc-ECDの投与後2分で最大集積を示した後、そのRIカウント値は経時的に低下して行った。さらに、L/N ratioにおいてもlate static imageまで有意な低下を認めた。このL/N ratioの経時的变化を詳細に検討すると、投与4-5分後までの急速な低下を示す部分とそれ以降の緩徐な低下を示す部分との2相性の変化が認められた。脳組織への直接的な入力関数となる動脈血中の挙動の解析によると、<sup>99m</sup>Tc-ECDの全血中カウントは静注開始2分以内にピークを迎え、その後2分間は急速にピーク時の20%まで低下し、その後は緩徐な低下を示すとされている<sup>6)</sup>。オクタノール分画のカウントも静注開始2分以内にピークを迎えた後、速やかに0%に近づくことが知られている<sup>6)</sup>。このような<sup>99m</sup>Tc-ECDの動脈血中の挙動とわれわれの示したdynamic

SPECTの結果とを考慮すると、トレーサの投与後極早期にはluxury perfusion域においても一旦は脳内に<sup>99m</sup>Tc-ECDが取り込まれていると考えられる。しかし、この領域では脂溶性のトレーサが水溶性物質に代謝されにくいいため、脳組織に保持されず、脳に入った<sup>99m</sup>Tc-ECDが代謝されないまま速やかに逆拡散していくものと考えられる。また、luxury perfusion域では脳血液関門の障害があるため、かろうじて水溶性となったトレーサも時間とともに徐々に脳組織から血中へ漏れていく可能性がある一方、血中の水溶性トレーサが蓄積する可能性も考慮しなければならない。したがって、急速なトレーサの洗い出しに続く緩徐な洗い出しの相の解釈については、本研究のみからは確定的なことは言えず、他のトレーサのdynamic SPECTとの比較を含めた検討が必要と考えられる。

脳梗塞亜急性期において、Nakagawaraら<sup>7)</sup>は、postischemic reperfusionについて<sup>99m</sup>Tc-ECDの所見を分類し、infarct coreは低集積、周囲は等集積、CTで低吸収域が出現しなかった症例で高集積を認めたと報告している。<sup>99m</sup>Tc-ECDの初期脳内動態について解析した本研究では、検討対象を亜急性期のinfarct coreのみにおいたが、組織障害のない、あるいは軽度な梗塞巣周囲などの領域では、高灌流であれば症例6および7と同様の初期脳内動態を示す可能性が考えられる。

ところで、<sup>99m</sup>Tc-ECD投与後極早期のdynamic SPECT像と<sup>99m</sup>Tc-HM-PAO static imageとを比較すると両者は類似した集積分布を示していた。さらに、トレーサ投与後1分あるいは2分のL/N ratioも1.0以上を示しており、luxury perfusion域の方が健側に比して高集積となっていた。この結果から、トレーサの投与後一旦脳内に<sup>99m</sup>Tc-ECDが取り込まれる際には、luxury perfusion域においても増加した脳血流量に応じていることが推察され、dynamic imageを撮像することにより<sup>99m</sup>Tc-ECDでも局所脳血流イメージが得られることが示唆された。ただし、luxury perfusion域では、血管が拡張して血流量が増加しており、蓄積型のト

レーサによる SPECT 像は局所脳血流量が加味された局所脳血流分布を表していると考えられている<sup>13)</sup>。特にトレーサ投与後早期の dynamic SPECT 像は局所脳血流量の影響が大きいと考えられる。また、脳梗塞亜急性期においては、<sup>99m</sup>Tc-HM-PAO では hyperfixation により、高集積が必ずしも高灌流を示さない場合があり<sup>14)</sup>、<sup>99m</sup>Tc-HM-PAO static SPECT との比較のみでは、<sup>99m</sup>Tc-ECD dynamic SPECT の高集積を高灌流とは断定できないと考えられる。したがって <sup>99m</sup>Tc-ECD dynamic SPECT の初期像がどの程度正確に局所脳血流分布を表しているかについては、<sup>133</sup>Xe SPECT あるいは positron emission tomography (PET) との比較が必要と考えられた。

## V. 結 語

1. luxury perfusion を呈した脳梗塞亜急性期症例に対し <sup>99m</sup>Tc-ECD による dynamic SPECT を施行し、その初期脳内薬物動態について検討した。

2. トレーサの投与後 1-2 分では luxury perfusion 域においても健側と同等以上の集積を示した。しかし、その後急速な洗い出しを示し、さらに投与後 4-5 分には緩徐な洗い出しに変わった。この結果より <sup>99m</sup>Tc-ECD は投与後極早期には脳血流増加に応じて一旦は脳組織に入ると考えられた。しかし、脳内保持機構の低下により脳組織内には保持されず、ピーク後急速な洗い出しを示すものと考えられた。

## 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 I: Pharmacology of technetium-99m ECD in nonhuman primates. *J Nucl Med* **30**: 1892-1901, 1989
- 2) 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: 局所脳血流イメージング剤 <sup>99m</sup>Tc-ECD の臨床的有用性の検討: 多施設による第 III 相臨床試験. *核医学* **30**: 397-410, 1993
- 3) Lassen NA, Sperling B: <sup>99m</sup>Tc-bicisate reliably images CBF in chronic brain diseases but fails to show reflow hyperemia in subacute stroke: report of a multicenter

trial of 105 cases comparing <sup>133</sup>Xe and <sup>99m</sup>Tc-bicisate (ECD, Neurolite) measured by SPECT on same day. *J Cereb Blood Flow Metab* **14** (Suppl 1): S44-S48, 1994

- 4) Nakagawara J, Nakamura J, Takeda R, Okumura T, Seki T, Hayase K: Clinical comparison between <sup>99m</sup>Tc-ECD and <sup>123</sup>I-IMP SPECT images in patients with cerebrovascular disease. *J Cereb Blood Flow Metab* **11** (Suppl 2): S31, 1991
- 5) 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
- 6) Shishido F, Uemura K, Murakami M, Inugami A, Ogawa T, Fujita H, et al: Cerebral uptake of <sup>99m</sup>Tc-bicisate in patients with cerebrovascular disease in comparison with CBF and CMRO<sub>2</sub> measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* **14** (Suppl 1): S66-S75, 1994
- 7) Nakagawara J, Nakamura J, Takeda R, Okumura T, Seki T, Hayase K: Assessment of postischemic reperfusion and diamox activation test in stroke using <sup>99m</sup>Tc-ECD SPECT. *J Cereb Blood Flow Metab* **14** (Suppl 1): S49-S57, 1994
- 8) 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: <sup>99m</sup>Tc-ECD の第 I 相臨床試験. *核医学* **29**: 1019-1029, 1992
- 9) 小川洋二, 西村恒彦, 林田孝平, 与小田一郎, 今北 哲, 汲田伸一郎, 他: <sup>99m</sup>Tc-ECD を用いた脳血管障害における脳血流シンチグラフィ: <sup>123</sup>I-IMP SPECT との比較. *核医学* **28**: 599-607, 1991
- 10) Kundsén GM, Andersen AR, Somnier FE, Videbæk C, Hasselbalch S, Paulson OB: Brain extraction and distribution of <sup>99m</sup>Tc-bicisate in humans and in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* **14** (Suppl 1): S12-S18, 1994
- 11) Friberg L, Anderson AR, Lassen NA, Holm S, Dam M: Retention of <sup>99m</sup>Tc-bicisate in the human brain after intracarotid injection. *J Cereb Blood Flow Metab* **14** (Suppl 1): S19-S27, 1994
- 12) 松田博史, 絹谷啓子, 隅屋 寿, 秀毛範至, 久田欣一, 東莊太郎, 他: <sup>99m</sup>Tc-ECD による脳血流 SPECT イメージングの検討. *核医学* **28**: 701-709, 1991
- 13) Knapp WH, von Kummer R, Kubler W: Imaging of cerebral blood flow-to-volume distribution using SPECT. *J Nucl Med* **27**: 465-470, 1986
- 14) Sperling B, Lassen NA: Hyperfixation of HMPAO in subacute ischemic stroke leading to spuriously high estimates of cerebral blood flow by SPECT. *Stroke* **24**: 193-194, 1993

## Summary

### $^{99m}\text{Tc}$ -ECD Dynamic SPECT in “Luxury Perfusion” of Subacute Stroke

Kuniaki OGASAWARA\*, Satoru FUJIWARA\* and Takashi YOSHIMOTO\*\*

*\*Department of Neurosurgery, Kohnan Hospital*

*\*\*Department of Neurosurgery, Tohoku University School of Medicine*

To evaluate the cerebral pharmacokinetics of  $^{99m}\text{Tc}$ -ethyl cysteinate dimer ( $^{99m}\text{Tc}$ -ECD) at blood flow levels beyond the normal range, we investigated “luxury perfusion” in subacute stroke, ictal hyperperfusion in epilepsy and post-decompressive hyperemia in head trauma. All 7 patients showed a hyperactive area on SPECT studies using  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO.  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD static image demonstrated a hyperactive area in both epilepsy and head trauma, and a hypoactive area in “luxury perfusion.” On the dynamic SPECT of  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD in both epilepsy and head trauma, brain distribution of the tracer was determined within 2 min. postinjection and remained stable for up to 1 hour;

however, “luxury perfusion” area showed a change from initial hyperactivity to late hypoactivity with the passage of time. The time activity curve in “luxury perfusion” area demonstrated a steep decrease of counts/pixel for up to 4–5 minutes postinjection, and a moderate decrease in the following phase. The early wash-out mechanism of  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD from “luxury perfusion” area can be described by a biexponential function including an initial steep decrease representing the rapid loss of the lipophilic complexes which were not metabolized in injured brain tissue.

**Key words:**  $^{99m}\text{Tc}$ -ethyl cysteinate dimer ( $^{99m}\text{Tc}$ -ECD), Luxury perfusion, Dynamic SPECT.