

脳血流シンチグラム製剤の集積機序

井上 優 介*

要旨 現在、ケミカル・マイクロスフェアと呼ばれるトレーサが、脳血流シンチグラム製剤として広く用いられている。これらの薬剤は、静注されてから動脈血にのって脳に運ばれ、正常の血液脳関門を高率に通過して脳組織に入る。脳に入ったトレーサは何らかのメカニズムで流出を阻止され、長時間脳内に保持される。脳血流分布に応じた集積分布が長時間保たれるため、高画質の脳血流 SPECT 像を得ることができる。しかし、純粋なマイクロスフェアと違って脳血流シンチグラム製剤の脳集積過程は複雑であり、様々な原因で集積分布は血流分布と異なるものになり、時にその乖離は大きくなる。ここでは、脳血流シンチグラム製剤の集積機序について概説する。こうした知識を踏まえた上で、使用するトレーサを選択したり、画像を解釈することが望まれる。

(核医学 35: 93-97, 1998)

I. はじめに

脳血流シンチグラフィは、脳の生理的、機能的情報を得る手段として臨床に定着している。SPECT 用の脳血流シンチグラム製剤としては、N-isopropyl p-(¹²³I)-iodoamphetamine (IMP), ^{99m}Tc-hexamethylpropyleneamine oxime (HMPAO), ^{99m}Tc-ethyl cysteinat dimer (ECD) の 3 剤が広く用いられている。これらのトレーサはいずれも血流分布に応じて脳に集積し、長時間脳内に停留する。脳集積過程は、動脈入力、脳組織への抽出、脳内での保持の 3 段階に分けて考えられるが、3 種の脳血流シンチグラム製剤は各段階について互いに異なった性質をもつ。臨床使用に際しては、集積機序を理解した上で、使用薬剤の適切な選択、薬剤に応じた画像の解釈を行う必要がある。本稿で

は、各トレーサの集積機序について概説し、集積と血流に乖離を生じやすい亜急性期脳梗塞と脳腫瘍について検討する。

II. ¹²³I-IMP (Fig. 1)

¹²³I-IMP は、静注された後いったん肺に捕捉され、その後緩徐に放出されて脳に到達する。動脈入力が長時間続くことはこのトレーサの特徴の一つである。中性、脂溶性の低分子であるため、単純な拡散によって血液脳関門を通過し、脳に抽出される。初回循環抽出率は高く、静注後早期の脳内分布は脳血流分布をよく反映する。

¹²³I-IMP の脳における保持には、大容量の非特異的結合部位への結合が重要な役割を果たしているとされ、そのほかに、特異的結合部位への結合や pH シフトなどの関与が考えられている^{1,2)}。脳内保持は不可逆的ではなく、比較的顕著な洗い出しを生じる。静注後の脳内放射能は 30 分後から 60 分後程度まではほぼ一定だが、これは持続的な流入と持続的な流出による動的平衡に過ぎない。特に注意すべきなのは、洗い出しが脳内で不均一に生じることで、このため静注後の時間の経

第 37 回日本核医学会総会教育講演の内容を総説として編集委員会が投稿をお願いした。

* 東京大学医科学研究所放射線科

受付：10 年 1 月 13 日

別刷請求先：港区白金台 4-6-1 (☎ 108-8639)

東京大学医科学研究所放射線科

井上 優 介

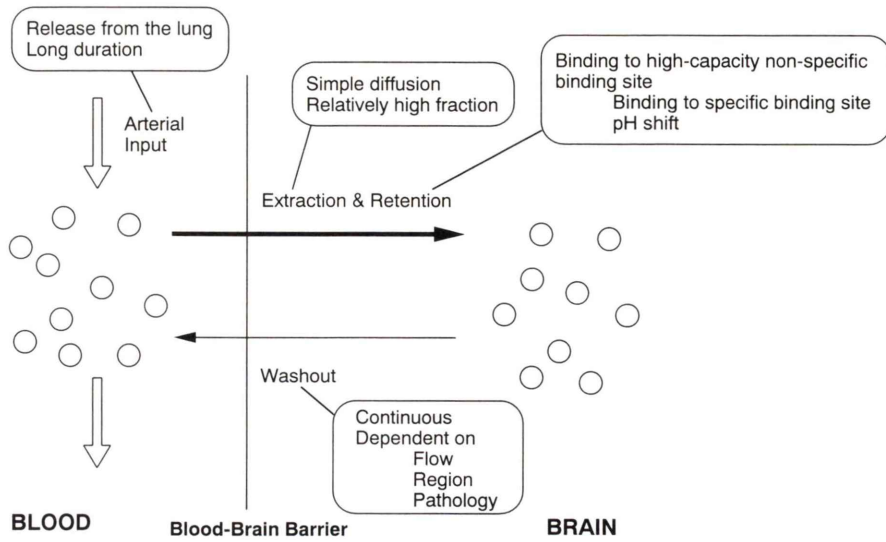


Fig. 1 Behavior of ¹²³I-IMP.

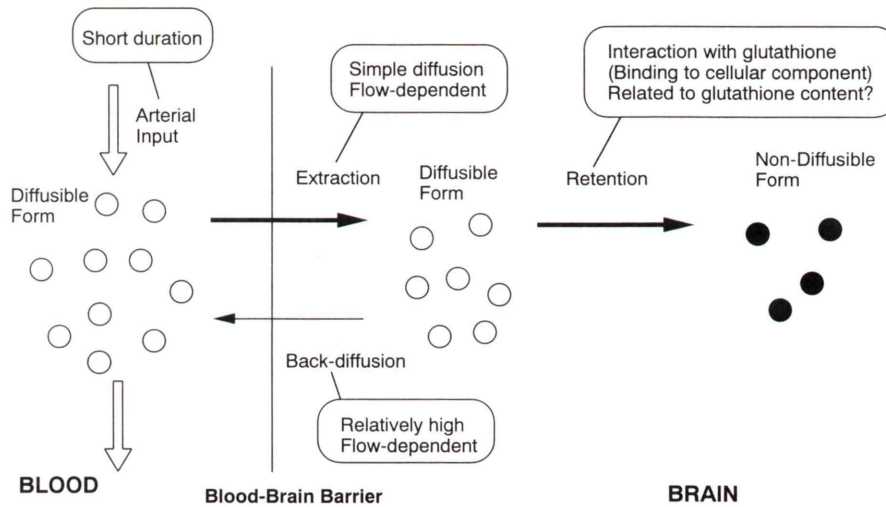
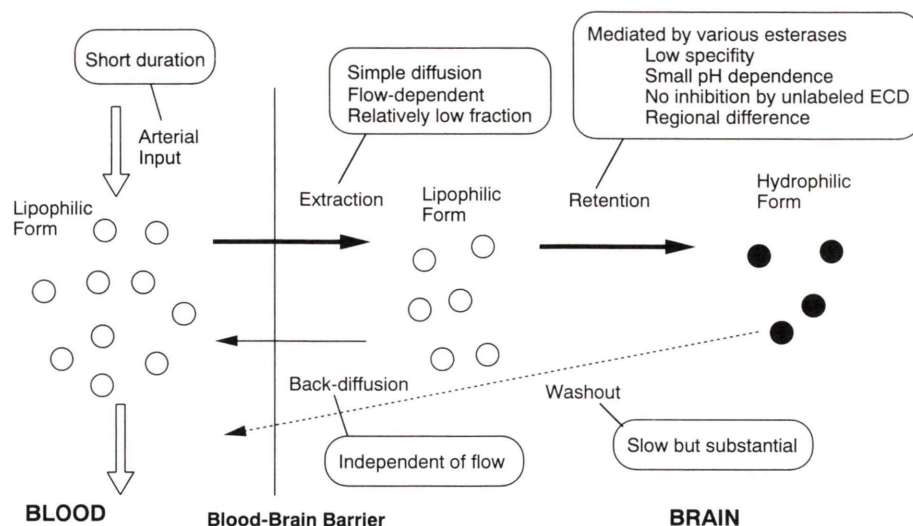


Fig. 2 Behavior of ^{99m}Tc-HMPAO.

過とともに、集積分布は血流分布から乖離してくる。高血流領域からの洗い出しは速く、静注から撮像までの時間が長くと、高血流領域の血流を過小評価することになる。小脳や後頭葉からの洗い出しが速いことも報告されている³⁾。疾患脳組織における保持機構の障害が速い洗い出しを生じることもある。

脳梗塞の亜急性期には酸素消費率が低下するが、しばしば血流は相対的に増加している。亜急性期脳梗塞で血流が絶対的に増加していても、通常の ¹²³I-IMP SPECT 上は集積低下域となることが多い。これは保持機構の障害によると考えられる。また、脳腫瘍は、血行に富む場合でも、やはり集積低下域として観察されることが多く、これ

Fig. 3 Behavior of $^{99m}\text{Tc-ECD}$.

も保持能の低下によると考えられる。

緩徐な入力と比較的速やかな洗い出しを生じる $^{123}\text{I-IMP}$ の脳集積は経時の変化が大きく、撮像開始時間、収集時間に注意する必要がある。

III. $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ (Fig. 2)

$^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ は静注後速やかに脳に到達する。血中放射能は急速に減少し、残留した薬剤も短時間のうちに血液脳関門通過性を失う。このため、動脈入力は短時間で終了する。 $^{123}\text{I-IMP}$ と同様に $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ も脂溶性の低分子であり、単純拡散により血液脳関門を通過するが、初回循環抽出率は $^{123}\text{I-IMP}$ より低い。一般に血流が増加するに従って初回循環抽出率は低下するが、この傾向は抽出率の低いトレーサにおいてより顕著である。 $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ SPECT では、高血流域の血流が過小評価され、集積のコントラストは実際の血流のコントラストほどにはつかないことになる。

一度抽出された脂溶性のトレーサは、細胞内グルタチオンとの相互作用で水溶性に変換され、血液脳関門通過性を失って脳内に留まる⁴⁾。グルタチオンは蛋白質などの SH 基を維持したり、フリーラジカルを除去したりする生体防御物質であ

る。様々な病態で脳内グルタチオン含有量が変化するが、これが $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ SPECT に実質的な影響を与えるかが問題になる。 $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ とグルタチオンとの反応性が十分に高いために集積効率はグルタチオン含有量に影響されないとする報告もあるが^{4,5)}、グルタチオン含有量と $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ 集積が正の相関を示すとの報告もあり^{6,7)}、さらなる検討が待たれる。また、 $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ の脳内保持には細胞内小器官や細胞内蛋白質との結合が関与するとの指摘もある⁷⁾。

脳に抽出されたトレーサがすべて保持される訳ではなく、脳に入ってからすぐに流出する早期逆拡散が多いことは $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ の重要な特性である。逆拡散は血流依存性であり、高血流域では逆拡散が増加し、抽出率の低下とともに画像のコントラスト低下の原因になる。水溶性への変換または細胞内構造への結合によって非拡散型になると、脳からの流出はほとんどない。動脈入力が短いことと合わせ、静注後数分以内に脳集積は決定され、長時間一定の集積分布が保たれることになる。このため、静注時の血流分布を反映する画像が容易に得られ、てんかんの発作時、生理的負荷または薬物負荷時などにおける短時間持続の血流

変化を評価することが可能になる。

^{99m}Tc -HMPAO SPECT では、亜急性期梗塞で血流が増加している部位を高集積に描出するが、しばしば血流相応以上に集積が亢進し、血流を過大評価することが知られている⁸⁾。脳内での水溶性への変換速度の亢進や、水溶性の血中トレーサが障害された血液脳関門を通過して脳に流入することが考えられる。脳腫瘍では、 ^{99m}Tc -HMPAO の集積は腫瘍血流をある程度反映すると考えられるが⁹⁾、富血管性でも集積が低いこともあって、必ずしも信頼できる血流の指標とは言えない。髄膜腫では高率に集積が亢進するが、髄膜腫のグルタチオン含有量が多いことと関連している可能性がある⁶⁾。

IV. ^{99m}Tc -ECD (Fig. 3)

^{99m}Tc -ECD の脳内挙動は ^{99m}Tc -HMPAO のそれと類似している。動脈入力短時間で、静注数分以内に集積分布は決定されて、その後長時間大きな変化はない。しかし、静注後後期の洗い出しは ^{99m}Tc -HMPAO より速く、部位によって速さが異なることも指摘されている¹⁰⁾。特に連続した2回の静注で負荷前後の血流を評価するスプリット・ドーズ・スタディなどでは、洗い出しの影響に注意が必要である。初回循環抽出率は ^{99m}Tc -HMPAO よりも低いが、早期逆拡散が ^{99m}Tc -HMPAO より少なく、しかも血流に依存しないとされている。この結果、高血流域と低血流域とコントラストは ^{123}I -IMP より低いが、 ^{99m}Tc -HMPAO より高いとされる。

^{99m}Tc -ECD の脳内保持は立体特異的脱エステル反応による水溶性への変換によるが¹¹⁾、この変換はエステラーゼによって媒介される酵素反応である¹²⁾。 ^{99m}Tc -ECD の変換に関わる酵素は生物種によって、また臓器によって異なり¹²⁾、多様なエステラーゼが関与する。 ^{99m}Tc -ECD とエステラーゼとの反応は特異性が低いと考えられ、脳内保持機構は特定の酵素に強く依存するものではないことが推察される。通常の pH の変動では反応速度はあまり変わらず、また、未標識の ECD による拮

抗阻害もほとんどない¹²⁾。これらの特性は、 ^{99m}Tc -ECD の脳集積が酵素反応速度に影響されて血流分布から乖離する危険性を減らしていると考えられる。ただし、酵素活性には脳内で局在性があり¹²⁾、これが集積効率の局在性を生む可能性がある。 ^{99m}Tc -ECD SPECT では、後頭葉内側皮質における集積が高くなるが、これは酵素活性と関連するのかもしれない。

亜急性期脳梗塞では、血流が増加していても ^{99m}Tc -ECD の集積は低下する¹³⁾。これは、エステラーゼ活性の低下、または障害された血液脳関門からの水溶性産物の流出によることが考えられる。亜急性期梗塞における ^{99m}Tc -ECD 集積は血流の指標というより、組織障害の指標になっているとされる。脳腫瘍も集積低下域として描出されることが多い。この現象には、亜急性期梗塞の場合と同様の原因のほかに、細胞膜上のエステラーゼ活性が亢進して、膜酵素による水溶性への変換が細胞内への有効な入力を低下させるといった機序が関与しているのかもしれない。

V. 結 語

以上、脳血流シンチグラム製剤の集積機序について概説した。脳血流 SPECT は脳血流分布そのものではなく、トレーサの集積を SPECT 装置で評価して得られた画像である。脳血流分布と SPECT 像の間にはトレーサの集積機序と SPECT 装置の特性という2つのフィルターが存在し、これらのフィルターによって両者が乖離し得ることに留意することが望まれる。

文 献

- 1) Winchell HS, Horst WD, Braun L, Oldendorf WH, Hatner R, Parker H: N-isopropyl-[^{123}I]p-iodoamphetamine; Single-pass brain uptake and washout; Binding to brain synaptosomes; and Localization in dog and monkey brain. *J Nucl Med* **21**: 947-952, 1980
- 2) Kung HF, Tramosch KM, Blau M: A new brain perfusion imaging agent: [I-123]HIPDM: N,N,N'-trimethyl-N'-[2-hydroxy-3-methyl-5-iodobenzyl]-1,3-propandiamine. *J Nucl Med* **24**: 66-72, 1983

- 3) Nishizawa S, Tanada S, Yonekura Y, Fujita T, Mukai T, Saji H, et al: Regional dynamics of N-isopropyl-¹²³I)p-iodoamphetamine in human brain. *J Nucl Med* **30**: 150–156, 1989
- 4) Neirinckx RD, Burke JF, Harrison RC, Foster AM, Anderson AR, Lassen NA: The retention mechanism of technetium-99m-HM-PAO: Intracellular reaction with glutathione. *J Cereb Blood Flow Metab* **8**: S4–S12, 1988
- 5) Sasaki T, Toyama H, Oda K, Umeda IO, Nishigori H, Senda M: Assessment of antioxydative ability in brain: Technetium-99m-meso-HMPAO as an imaging agent for glutathione localization. *J Nucl Med* **37**: 1698–1701, 1996
- 6) Suess E, Malessa S, Ungersbock K, Kitz P, Podreka I, Heimberger K, et al: Technetium-99m-d,l-hexamethylpropyleneamine oxime (HMPAO) uptake and glutathione content in brain tumors. *J Nucl Med* **32**: 1675–1681, 1991
- 7) Suess E, Huck S, Reither H, Hortnagel H, Angelberger P: Uptake mechanism of technetium-99m-d,l-HMPAO in cell cultures of the dissociated postnatal rat cerebellum. *J Nucl Med* **33**: 108–114, 1992
- 8) 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, 1992
- 9) Langen KJ, Herzog H, Kuwert T, Roosen N, Rota E, Kiwit JCW, et al: Tomographic studies of rCBF with [^{99m}Tc]-HM-PAO SPECT in patients with brain tumors: Comparison with C¹⁵O₂ continuous inhalation technique and PET. *J Cereb Blood Flow Metab* **8**: S90–S94, 1988
- 10) Ichise M, Golan H, Ballinger JR, Vines D, Blackman A, Moldofsky H: Regional differences in technetium-99m-ECD clearance on brain SPECT in healthy subjects. *J Nucl Med* **38**: 1253–1260, 1997
- 11) Walovitch RC, Hill TC, Garrity ST, Cheesman EH, Burgess BA, O’Leary DH, 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
- 12) Inoue Y, Momose T, Ohtake T, Nishikawa J, Sasaki Y, Waritani T, et al: Metabolism of technetium-99m-L,L-ethyl cysteinyl dimer in rat and cynomolgus monkey tissue. *J Nucl Med* **38**: 1733–1737, 1997
- 13) Lassen NA, Sperling B: ^{99m}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 ¹³³Xe and ^{99m}Tc-bicisate (ECD, Neurolite) measured by SPECT on same day. *J Cereb Blood Flow Metab* **14** (suppl 1): S44–S48, 1994

Summary

Cerebral Kinetics of Brain Perfusion Agents

Yusuke INOUE

Department of Radiology, Institute of Medical Science, University of Tokyo

Radiotracers called chemical microsphere are widely accepted as brain perfusion agents. Following the intravenous administration, these drugs are transported via the artery to the brain, cross the intact blood-brain barrier, and enter the brain tissue. Once the tracer flows into the brain, the efflux of the tracer is prevented by some trapping mechanism, resulting in prolonged retention. Because the distribution of the accumulated tracer remains approximately consistent with regional cerebral blood flow for a relatively long period, high-quality SPECT images reflecting the distribution pattern of cerebral blood flow can be

acquired. However, unlike true microsphere, cerebral kinetics of the brain perfusion agents is complicated, and various causes may produce discrepancy between the distributions of the tracer and blood flow. In this review, cerebral kinetics of the brain perfusion agents used commonly is discussed. The knowledge of the mechanism of brain accumulation appears to be essential to appropriately determine the tracer of choice and interpret the obtained images.

Key words: Cerebral blood flow, SPECT, Cerebral kinetics, Subacute infarction, Brain tumor.