

《原 著》

^{123}I -IMP を用いた Split-Dose 法における標準入力関数の推定と キャリブレーションの最適化

栗栖 麗* 小倉 利幸** 瀧川 修吾*** 斉藤 久寿***
中澤 真弓**** 飯田 秀博*

要旨 N-isopropyl-p[^{123}I]iodoamphetamine (IMP) を 2 回に分割投与する Split-Dose 法において、標準入力関数を用いて 1 点採血と持続採血とで規格化して個々の入力関数を推定する手技の精度を調べた。〔方法〕10 例 (健常ボランティア 5 名: Diamox 負荷, 脳疾患患者 5 例: 安静状態) の被験者に、IMP (各 111 MBq/2 ml) を 30 分間隔で 2 回定速静注し、動脈採血を繰り返し行い、入力関数を実測した。入力関数の 1 点値および初期の積分値で標準入力関数を規格化し、推定した入力関数の積分値 (Area-Under-the Curve AUC) を求め、実測値と比較した。〔結果〕1 点値で較正した場合、実測値との最小の誤差は、30 分間の AUC で規格化した投与後 7 分 (1 回目: $\pm 6.6\%$, 2 回目: $\pm 5.0\%$) であった。これに対し、初期の積分値で較正した場合、30 分間の AUC で規格化した投与後 10 分の値は、0 分から 30 分までの積分時間において 5.3%, 30 分から 60 分までの積分時間において 4.0% となった。〔結論〕持続採血での較正は精度が高いが、IMP 1 回投与と同様に、Split-Dose ARG 法においても 1 回採血で定量検査ができる可能性が認められた。

(核医学 39: 13-20, 2002)

I. はじめに

N-isopropyl-p[^{123}I]iodoamphetamine (IMP) は、初回循環抽出率 (first-pass extraction fraction) が高く、脳への親和性が高いため、脳血流トレーサとして局所脳血流量 (rCBF) の測定に広く使われている。脳内放射能濃度分布から定量的な局所脳血流量の計算も可能で、すでに多くの脳血流量モ

デルが提案されている。IMP を化学的なマイクロスフェアとみなすマイクロスフェアモデル¹⁾ や脳組織からの洗い出しを考慮する 2 コンパートメントモデル²⁻⁵⁾ がその代表である。これらの解析モデルでは、いずれも動脈から脳への IMP 供給 (入力関数) を推定することが必要とされている。この入力関数は、なるべく簡便に、かつ侵襲性の少ない検査で推定することが望ましく、現在では 1 点採血や 1 回の持続採血に基づく方法が提案され、実際の定量解析に利用されている。

しかし、近年、IMP を 2 回に分けて投与する Split-Dose 法を用いて、1 回の検査で Diamox の負荷前後など薬の負荷を測定する方法^{2,6-9)} が提唱され、その局所脳血流量の定量化モデルの構築が早急に望まれている。2 回連続で投与する場合、1 回目の投与による影響として、2 回目の血

* 国立循環器病センター研究所放射線医学部

** 札幌麻生脳神経外科病院放射線科

*** 同 脳神経外科

**** 日本メジフィジックス株式会社製品企画部

受付: 13 年 8 月 6 日

最終稿受付: 13 年 9 月 25 日

別刷請求先: 吹田市藤白台 5-7-1 (☎ 565-8565)

国立循環器病センター研究所放射線医学部

栗栖 麗

液中に IMP が残存する問題点があげられる。Hashikawa ら⁶⁾ は、マイクロスフェアモデルを用いて 2 回目の CBF を減算法により推定しているが、1 回目に残存している IMP 量を含めず、画質の低下が難点と指摘されている。これに対し、Nishizawa ら²⁾ は、Iida ら^{5,7)} と同様に、2 コンパートメントモデルを基として IMP の残存分を考慮した定量化を行っている。

本研究では、1 点採血による規格化あるいは持続採血による規格化を行い、個々の入力関数の積分値 (Area-Under-the Curve, AUC) をどの程度正確に再現できるかについて IMP 2 回投与の場合で評価した。

II. 方 法

1. 対 象

健常ボランティア 5 名 (男性: 年齢 27 ~ 35 歳, mean \pm s.d.: 30.4 \pm 3.8 歳), 脳疾患患者 5 例 (男性 4 例・女性 1 例: 年齢 51 ~ 71 歳, mean \pm s.d.: 61.2 \pm 9.0 歳) を対象とし、健常ボランティア 5 例については、2 回目に Diamox 負荷を行っている。脳疾患患者の内訳は、未破裂動脈瘤 1 例、脳出血後遺症 1 例、脳出血 3 例であった。喫煙者 (1 日あたり 5 本以上の習慣がある者) は、10 例中 4 例であった。重篤な心疾患および肺疾患は全例において認めず、理学的所見 (心エコー・動脈血所見) および臨床症状 (NYHA・呼吸困難) に顕著な異常は認められなかった。

2. 入力関数の測定

IMP (111 MBq/2 ml) を生理食塩水にて 10 ml に希釈し、インフュージョンポンプを用いて、肘静脈に 1 分間の定速持続注入を行った。静注後 30 秒間は、生理食塩水を持続静注 (フラッシュ) し続けた。静注した対側の橈骨動脈にカテーテルを挿入し、注射筒により動脈採血を繰り返し行った。採血は、投与後 3 分までは 10 秒毎に、以降 4, 5, 7, 10, 15, 20, 30 分後に約 2 ml ずつ行った。引き続き (1 回目の投与後 30 分時), 2 回目として同量の IMP (111 MBq/2 ml) 投与を行い、1 回目と同様の手順で進めた。ただし、健常ボランティア群

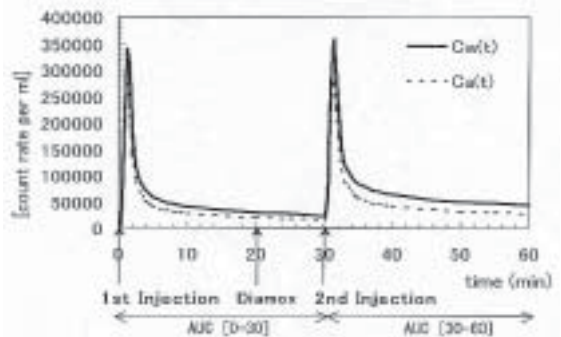


Fig. 1 Arterial input functions for the Split-Dose IMP administration. $C_w(t)$ represents the whole blood radioactivity, and $C_a(t)$ radioactivity of the octanol-soluble lipophilic components. The interval of the two injections was 30 min, and the pharmacological stress of Diamox was assumed to be injected at 20 min after the first injection of IMP.

には、1 回目開始後 20 分時に Diamox を投与した (Fig. 1)。これに対し、脳疾患患者群は、1 回目と同様に安静状態のまま行った。得られた血液は、ウェル型シンチレーションカウンター (産業科学社製 TGC-1H1) にて全血液中の放射能濃度を測定し、さらに、オクタノール抽出を施し、脂溶性血液成分の放射能濃度についても測定した。個々の真の入力関数 (Real Input Function, 以下 RIF) は、全血液中の放射能濃度に脂溶性分画率を乗じて求めた。また、これらの入力関数の積分値 (Area Under the Curve, 以下 AUC) についても、台形面積公式を用いて求めた。

3. 標準入力関数の作成と評価法

10 名の実測した入力関数を用いて、標準入力関数を求めた。まず、各症例の全血カウントを投与量にて規格化し、全血カウント値およびオクタノール抽出率を各時点において平均化した。次に、静注後、各時点での全血放射能濃度で較正し、個々の入力関数 (Estimated Input Function, 以下 EIF) を推定した。さらに、1 回目、2 回目における各 EIF の 10, 20, 30 分間の積分値を求め、実測値 (RIF) と推定値 (EIF) の積分値 (AUC) 比較を行った。

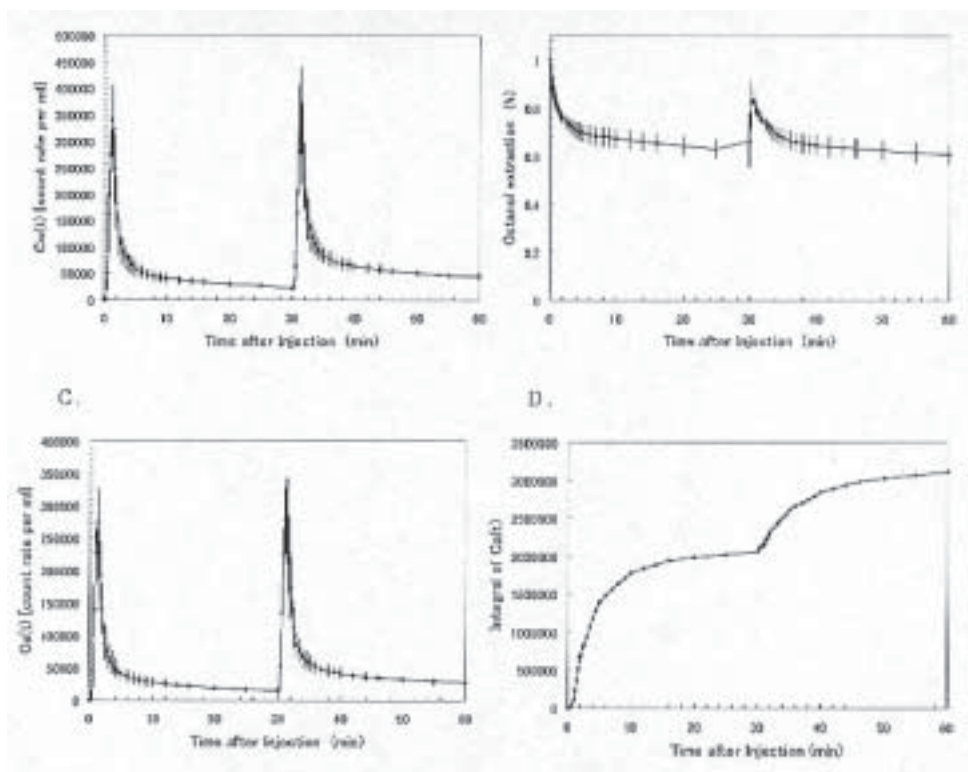


Fig. 2 Standard arterial input functions obtained from 10 subjects in the present study. (A) Averaged whole blood arterial curves. (B) Averaged octanol fraction curves. (C) Averaged lipophilic arterial input function as defined as a product of the whole blood concentration and the octanol extraction fraction. (D) Averaged Area Under the Curve (AUC). The error bars represent one standard deviation obtained in this study.

すでに報告された小倉ら¹⁰⁾の症例 50 例を用い、標準入力関数を作成し、30 分までの全血カウント値とオクタノール抽出率をそれぞれ 30 分以降に加算し、擬似的な Dual Dose の入力関数を作成した。本 50 例においても、われわれが検討した 10 例と同様に、AUC の偏差の比較を行った。

4. 1 点採血と持続採血による較正法の比較

標準入力関数を較正する際、較正係数を 1 点採血から求める場合と持続採血から推定する場合の精度の比較を行った。前者では、1 点採血時刻 (T) を変化させ、0 分と 30 分を基点とした 10, 20, 30 分間 (T2) の積分値 (AUC) を用いて、それぞれの EIF の AUC を求め、実測した RIF の AUC と比較した。後者では、持続採血の積分時間 (T1) を

変化させ、1 点採血と同様に RIF の AUC との比較を行った。すべてのデータは、平均値と一標準偏差で示し、危険率 5% 以下をもって有意とした。分散の有意な差は F 検定により検討し、同一群間での検定には t 検定を行った。さらに、2 つの相関は、ピアソンの相関係数にて求めた。

III. 結 果

1. 標準入力関数の評価

Fig. 2 に 10 例の (A) 全血放射能濃度曲線、(B) オクタノール抽出率曲線、(C) 標準入力関数、(D) 入力関数の積分値を示した。健常ボランティア群 5 例、脳疾患群 5 例の間で、各時点における平均値に有意差はなかった。

Table 1 Whole-blood radioactivity curve [Cw(t)], octanol extraction fraction [Octanol], and the standard input function [Ca(t)]*. Obtained from averaging 50 individual input functions

| Time (min) | Cw(t) | Octanol | Ca(t) |
|------------|--------|---------|--------|
| 0 | 0 | 1.000 | 0 |
| 0.25 | 4209 | 0.960 | 4039 |
| 0.5 | 73689 | 0.923 | 68024 |
| 0.75 | 186092 | 0.874 | 162586 |
| 1 | 281605 | 0.839 | 236360 |
| 1.25 | 321442 | 0.813 | 261405 |
| 1.5 | 290474 | 0.794 | 230685 |
| 1.75 | 225604 | 0.778 | 175496 |
| 2 | 169479 | 0.765 | 129732 |
| 2.5 | 109457 | 0.744 | 81478 |
| 3 | 84750 | 0.729 | 61813 |
| 3.5 | 75258 | 0.719 | 54120 |
| 4 | 65767 | 0.709 | 46615 |
| 4.5 | 60678 | 0.703 | 42658 |
| 5 | 55612 | 0.697 | 38744 |
| 6 | 50631 | 0.690 | 34956 |
| 7 | 45650 | 0.684 | 31211 |
| 8 | 43483 | 0.680 | 29580 |
| 9 | 41478 | 0.677 | 28095 |
| 10 | 39474 | 0.674 | 26609 |
| 12 | 36888 | 0.670 | 24706 |
| 14 | 34302 | 0.665 | 22827 |
| 16 | 32305 | 0.662 | 21374 |
| 20 | 29491 | 0.655 | 19306 |
| 25 | 27104 | 0.647 | 17524 |
| 30 | 24716 | 0.638 | 15774 |
| 30.25 | 28858 | 0.685 | 19762 |
| 30.5 | 98270 | 0.852 | 83696 |
| 30.75 | 210606 | 0.846 | 178207 |
| 31 | 306051 | 0.823 | 251930 |
| 31.25 | 345820 | 0.801 | 276924 |
| 31.5 | 314785 | 0.782 | 246153 |
| 31.75 | 249848 | 0.764 | 190913 |
| 32 | 191766 | 0.757 | 145098 |
| 32.5 | 131474 | 0.736 | 96743 |
| 33 | 108656 | 0.708 | 76975 |
| 33.5 | 99030 | 0.699 | 69180 |
| 34 | 89403 | 0.689 | 61574 |
| 34.5 | 84179 | 0.683 | 57514 |
| 35 | 78978 | 0.677 | 53499 |
| 36 | 73728 | 0.671 | 49507 |
| 37 | 68477 | 0.665 | 45558 |
| 38 | 66039 | 0.662 | 43723 |
| 39 | 63765 | 0.659 | 42034 |
| 40 | 61491 | 0.656 | 40344 |
| 42 | 58551 | 0.652 | 38168 |
| 44 | 55611 | 0.648 | 36016 |
| 46 | 53260 | 0.644 | 34290 |
| 50 | 49738 | 0.637 | 31677 |
| 55 | 46716 | 0.629 | 29393 |
| 60 | 43695 | 0.621 | 27141 |

さらに、小倉¹⁰⁾がシミュレーションした 50 例において、IMP 投与後 30 分までの全血カウント値とオクタノール抽出率をそれぞれ 30 分以降に加算した擬似的な Dual Dose の入力関数と本 10 例の入力関数とを F 検定により比較したが、有意な差は認められなかった。50 例から作成した全血放射能濃度、オクタノール抽出率、および標準入力関数の値を Table 1 に示した。

2. 1 点採血における較正時刻の最適化

Fig. 3A に 1 点採血で規格化した個々の入力関数 (EIF) の積分値 (AUC) と実測値の AUC との偏差 (% deviation) を示した。すべての積分時間において、2 回目の偏差が 1 回目の偏差を上回ったが、それぞれの最小値は有意な差ではなかった (t 検定)。20 分以上積分したものは、投与後 33 分 (2 回目 3 分) 以降 10% 以下の精度を保ち、その平均値は $\pm 7.0\%$ であった。さらに、AUC の推定誤差が最小となる時間帯は投与後 6 分前後であった。0 分から 30 分間積分した際 (0-30)、各投与後 7 分時点で規格化した場合に、それぞれの偏差が最小値 (1 回目: $\pm 6.6\%$, 2 回目: $\pm 5.0\%$) となった。

AUC の異なる 6 種の積分時間で比較すると、積分時間が長いほど精度が高く、さらに 1 回目の IMP 投与直後の AUC を用いたものが、2 回目の IMP 投与直後の AUC より精度が高い結果となった。

3. 持続採血における較正時刻の最適化

Fig. 3B に持続採血で規格化した個々の入力関数 (EIF) の積分値 (AUC) と実測値の AUC との偏差 (% deviation) を示した。2 回目 IMP 投与後 10 分間での積分 (30-40) を除いたすべての積分時間において、1 回目の IMP 投与直後からの精度が 2 回目の IMP 投与直後からの精度を上回ったが、それぞれの最小値は有意な差ではなかった (t 検定)。AUC の推定誤差が最小となったのは、1 回目の場合、投与直後から 10 分間積分した際 (0-10)、9 分間の持続採血において $\pm 2.5\%$ の高精度となった。2 回目の場合は、投与直後から 10 分間の積分 (30-40) で規格化した 8 分間 ($\pm 3.0\%$) の

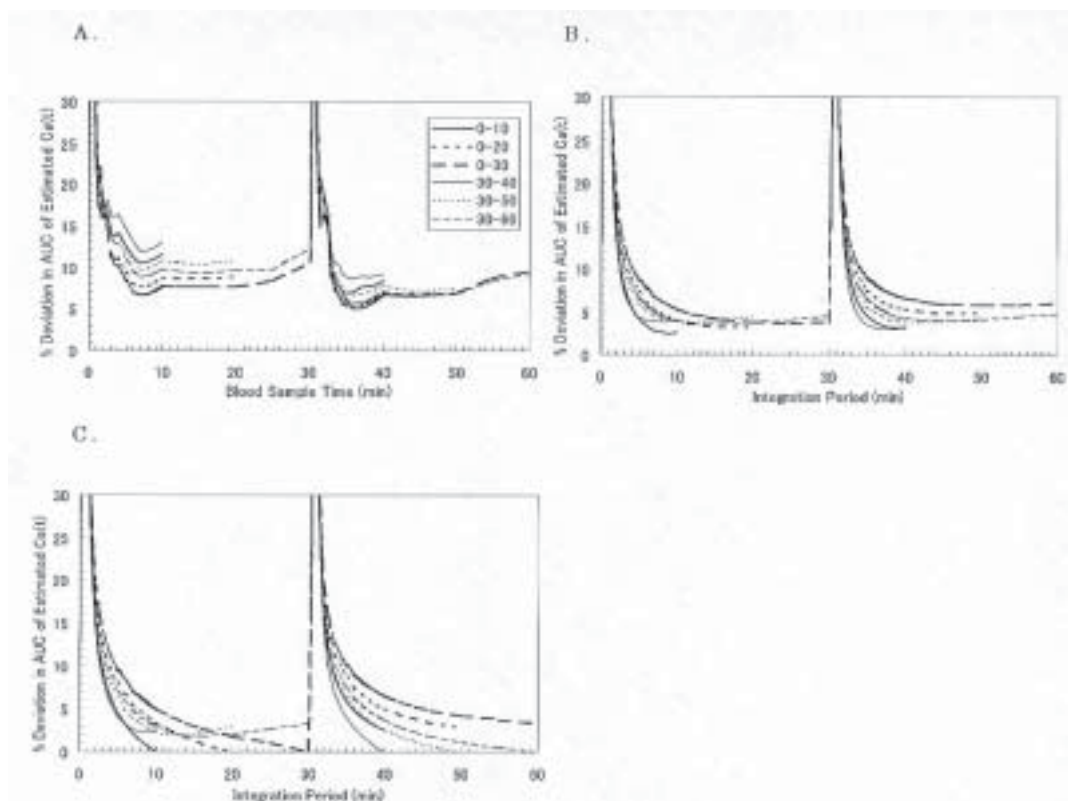


Fig. 3 % Errors of the estimated Area Under the Curve (AUC) obtained with three different calibration procedures. Results are plotted for various AUC periods as indicated in the Figure. (A) The use of the whole blood counts with a single blood sample. (B) The use of the early integral of the whole blood counts. (C) The use of the early integral of the lipophilic input function.

持続採血の精度が高かった。全体的に積分時間が短いほど精度が高いが、いずれも時間が経過するにつれ精度が上昇(図の上では右下がり)し、ある時点で緩やかな下降(図の上では右上がり)を示す傾向であった。

また、30分間のAUCで規格化した投与後10分の値は、投与直後から30分間の積分(0-30)において5.3%、投与後30分から30分間の積分(30-60)において4.0%となった。

Fig. 3Cには、脂溶性入力関数の積分値(持続採血血液の脂溶性成分)で脂溶性関数を規格化した場合の積分時間依存性を示した。偏差は、減少しながら各積分時間に対応する形式で0に集束した。

持続採血で得た全血曲線の積分値でEIFを較正する場合、積分時間が10分のとき採血時間が3.5分以上で1点採血よりも高い精度で較正が可能であった。また、1回目投与後30分(0-30)で積分した際に12分以上、2回目投与後30分(30-60)で積分した際に7分以上の持続採血時間が必要となり、積分時間が長くなればなるほど、1点採血の精度を上回るには長時間の採血が必要となった。

4. 体重および体表面積に対するIMP投与量の規格化

Fig. 4に脂溶性入力関数30分間の積分時間に対する体重あたりの投与量(1回目A, 2回目C)

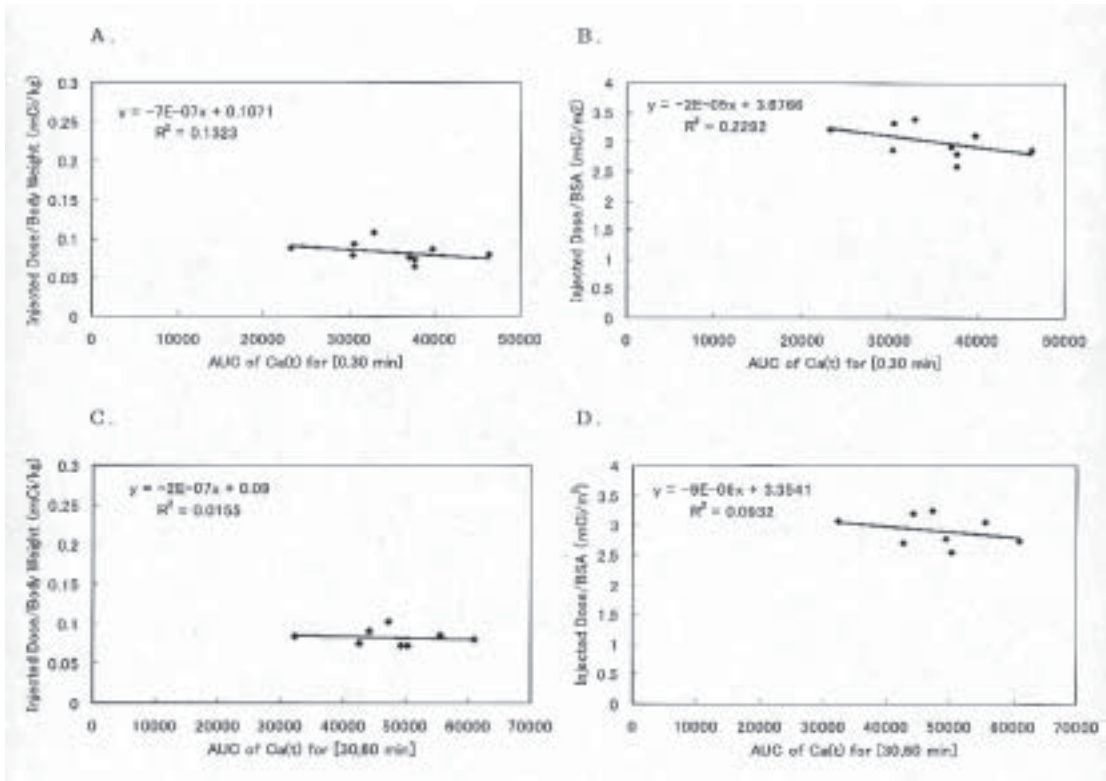


Fig. 4 Correlation of following four indexes as a function of Area-Under-the Curve (AUC) of the real input function over 30 min. (A) Injected dose normalized by the body weight as the first time. (B) Injected dose normalized by the body-surface area as the first time. (C) Injected dose normalized by the body weight as the second time. (D) Injected dose normalized by the body-surface area as the second time.

と体表面積あたりの投与量 (1 回目 B, 2 回目 D) を示した。なお、体表面積は、デュポアの式¹¹⁾ (体表面積 (m²) = 0.007184 × 身長 (cm)^{0.725} × 体重 (kg)^{0.425}) にて求めた。

Fig. 4 に示すように、30 分の AUC と体重、および体表面積あたりの投与量との間に有意な相関が認められなかった。さらに、10 分後、20 分後も Fig. 4 と同様に有意な相関が認められなかった。

IV. 考 察

核医学検査において生理機能を定量化するために、組織内の放射能濃度を測定すると同時に、入力関数 (動脈血液中の放射性トレーサ濃度の時

間変化) の測定が必要である。通常、これは、末梢の動脈からの採血によって得ることができるが、カテーテルを動脈血管に留置した状態で採血を頻繁に繰り返し、放射性トレーサの分離作業がしばしば必要になる。これは、侵襲的であるばかりではなく、検査も煩雑になる傾向があるので、臨床検査においては望ましくない。なるべく少ない回数、および時間で採血することが望ましいのである。さらに、負荷前後の検査を一度に 1 回の検査で行うことは、患者の負担の軽減にもつながる。

本研究では、IMP の 2 回投与において、入力関数を標準化し、1 回採血で較正する手法の妥当性について検討した。すでに小倉ら¹⁰⁾ や Iida ら³⁻⁵⁾

は 1 回投与にて検討していたが、2 回投与においても同様に 1 点あるいは持続採血で較正できることが示された。1 回投与とプロトコルにおいて、高い精度で CBF 値が定量できる条件は、投与後 20 分以上経過して撮像する場合で、投与後 5 分から 10 分までの間に採血を行うというものであった。その精度は、小倉ら¹⁰⁾ が $\pm 7.2\%$ 、Iida ら^{3,4)} が $\pm 5.8\%$ であった。本検討での最適時間は、各投与後 7 分時 (1 回目: $\pm 6.6\%$, 2 回目: $\pm 5.0\%$) であり、過去の結果と一致する結果となった。このことから、IMP に対する標準入力関数を求めておけば、1 点採血の較正で、ある程度高い精度で局所脳血流量を定量できることが示唆された。1 回目投与よりも 2 回目投与の精度が高い理由は不明であり、より多くのデータベースで検討する必要があると思われる。

本研究では、もう一つの手法として、持続採血で較正する場合の妥当性についても検討した。採血時間を延ばすほど、その精度は上昇した。IMP 投与後撮像するまでの時間が短いときは 1 点採血を上回っていたが、長いときには長時間の採血が必要となり、患者の負担が増すこととなった。このことは、小倉ら¹⁰⁾ の結果と同じであった。IMP マイクロスフェアモデルで持続採血法が採用されたが、1 点採血に置き換えることも可能であると考えられる。

すでに小倉ら¹⁰⁾ が Acetazolamide 負荷や喫煙の影響による入力関数の変化について IMP 1 回投与において検討し、特に有意な効果はないとしている。それに基づき、標準入力関数の利用には、高い精度の再現性が得られると思われる。

さらに、体重、および体表面積を考慮した上で IMP の投与量を規格化する方法も検討されたが、Fig. 4 に示すように、相関が低かったことから、これらの入力関数の標準化に影響を及ぼす可能性は低いといえる。

本研究では、IMP 投与後 30 分 (0-30) の積分値の推定誤差を最小化するキャリブレーションのタイミングについて考察した。一方、実際の Split-Dose 検査においては、1 回目の IMP 投与 20 分後

に Diamox を投与することを計画している。すなわち 30 分間の SPECT 撮像中に脳血流量が変化する。しかし、すでに報告されている研究によると、IMP のような拡散性トレーサの脳内分布は投与直後の数分間でほぼ決まり、スキャン時間後期において脳血流量が変化しても、脳内分布はそれほど大きく変化しないことが示されている¹²⁾。画像の統計ノイズを低下させるにはスキャン時間をなるべく長くすることが望ましいので、Diamox の投与を行った後もスキャンを継続するプロトコルを採用することとした。この詳細は別の論文で発表予定である。また、本論文では、入力関数の積分値 (AUC) 誤差を最小にするような検討を行った。実際の脳血流に換算した場合の誤差についても、別論文にて発表の予定である。

V. 結 論

持続採血での較正は精度は高いが、採血時間が長くなることから、侵襲性が高くなる。1 点採血での較正は、精度が若干劣るものの、IMP 1 回投与と同様に、Split-Dose ARG 法においても定量検査ができる可能性を示唆した。

文 献

- 1) Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, Selin C, Ackermann RF, Lear JL, et al: Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p- ^{123}I iodoamphetamine (IMP) tomography. *J Nucl Med* 1982; 23: 196-203.
- 2) Nishizawa S, Yonekura Y, Tanaka F, Fujita T, Tsuchimochi S, Ishizu K, et al: Evaluation of a double-injection method for sequential measurement of cerebral blood flow with iodine-123-iodoamphetamine. *J Nucl Med* 1995; 36: 1339-1345.
- 3) Iida H, Itoh H, Bloomfield PM, Munaka M, Higano S, Murakami M, et al: A method to quantitate cerebral blood flow using a rotating gamma camera and iodine-123 iodoamphetamine with one blood sampling. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 1072-1084.
- 4) Iida H, Itoh H, Nakazawa M, Hatazawa J, Nishimura H, Onishi Y, et al: Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. *J Nucl Med* 1994; 35: 2019-2030.
- 5) Iida H, Akutsu T, Endo K, Fukuda H, Inoue T, Ito H, et al: A multicenter validation of regional cerebral blood flow quantitation using ^{123}I iodoamphetamine

- and single photon emission computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16: 781–793.
- 6) Hashikawa K, Matsumoto M, Moriwaki H, Oku N, Okazaki Y, Uehara T, et al: Split dose iodine-123-IMP SPECT: Sequential quantitative regional cerebral blood flow change with pharmacological intervention. *J Nucl Med* 1994; 35: 1226–1233.
 - 7) Murase K, Inoue T, Fujioka H, Yamamoto Y, Ikezoe J: Double-injection method for sequentially measuring cerebral blood flow with N-isopropyl-(¹²³I)p-iodoamphetamine. *Ann Nucl Med* 2000; 14: 441–452.
 - 8) Iida H, Watabe H, Shidahara M, Kim KM, Takikawa S, Ogura T, et al: Modeling strategy for background compensation in repeat cerebral blood flow quantitation with diffusible tracers. *IEEE Trans Nucl Sci* 2000; 21: 1072–1084.
 - 9) Moriwaki H, Matsumoto M, Hashikawa K, Oku N, Ishida M, Seike Y, et al: Hemodynamic aspect of cerebral watershed infarction: Assessment of perfusion reserve using iodine-123-iodoamphetamine SPECT. *J Nucl Med* 1997; 38: 1556–1562.
 - 10) 小倉利幸, 瀧川修吾, 斉藤久寿, 中澤真弓, 志田原美保, 飯田秀博: N-isopropyl-p[¹²³I]iodoamphetamine 脳血流量定量検査における標準入力関数利用の妥当性と規格化法の最適化について. *核医学* 1999; 36: 879–890.
 - 11) Dubois D, Dubois EF: A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1961; 17: 863–871.
 - 12) Iida H, Kanno I, Miura S: Rapid measurement of cerebral blood flow with positron emission tomography. In: *Chiba Foundation Symposium 163, Exploring Brain Functional Anatomy with Positron Tomography*. Wiley, Chichester, 1991: 23–42.

Summary

Estimation and Optimization of the Use of Standard Arterial Input Function for Split-Dose Administration of N-Isopropyl-p[¹²³I]Iodoamphetamine

Rei KURISU*, Toshiyuki OGURA**, Syugo TAKIKAWA***, Hisatoshi SAITO***, Mayumi NAKAZAWA**** and Hidehiro IIDA*

*Department of Investigative Radiology, National Cardiovascular Center Research Institute

**Department of Radiology, Sapporo Azabu Neurosurgical Hospital

***Department of Neurosurgery, Sapporo Azabu Neurosurgical Hospital

****Nihon Medi-Physics Co., Ltd.

Use of a standard arterial input function and calibrating it by a single blood sample or a continuous arterial blood sample has been researched for a repeat CBF assessment with split-dose administration of N-isopropyl-p[¹²³I]iodoamphetamine (IMP). **[Methods]** The study population consisted of 5 normal volunteers and 5 patients with cerebrovascular disease. IMP was injected twice (111 MBq/2 ml each) into the antecubital vein at a constant infusion speed for 1 min. The arterial input function was monitored during the study including a continuous measurement of radioactivity concentration of both the whole-blood and the octanol-soluble component (Real-Input Function, RIF). Standard input function was determined, and was calibrated either by a single blood sample or a continuous blood sample to estimate the Estimated-Input Function (EIF). Area-Under-the Curve (AUC)

was then compared between RIF and EIF. **[Results]** In case EIF was estimated with a single blood sample, the minimum error of estimated AUC was obtained when calibrated at 7 minutes after either the 1st or 2nd injections. Deviation of AUC for [0, 30] was $\pm 6.6\%$, and $\pm 5.0\%$, respectively. If calibrated with a continuous blood sample, the minimum error of AUC with the continuous blood sampling period of 10 min for [0, 30] and [30, 60] was $\pm 5.3\%$ and $\pm 4.0\%$, respectively. **[Conclusions]** AUC of EIF with either a single or continuous blood sampling appeared to have reasonably small errors, suggesting the validity of the use of standardized input function in the split-dose IMP SPECT.

Key words: Cerebral blood flow, N-isopropyl-p[¹²³I]iodoamphetamine, SPECT, Arterial input function, Flow reserve.