

## 《ノート》

# N-イソプロピル-p-(<sup>123</sup>I) ヨードアンフェタミン (IMP) による脳血流イメージング

## A Study of Regional Cerebral Blood Flow Imaging using N-Isopropyl-p-(I-123) Iodoamphetamine (IMP)

比嘉 敏明\* 田中 友二\*\* 伊藤 秀臣\* 才木 康彦\*  
山口 晴二\* 朽尾 人司\* 池窪 勝治\* 小松 隆\*\*

Toshiaki HIGA\*, Tomoji TANAKA\*\*, Hidetomi ITO\*, Yasuhiko SAIKI\*,  
Haruji YAMAGUCHI\*, Hitoshi TOCHIO\*, Katsuji IKEKUBO\* and Takashi KOMATSU\*\*

\*Department of Nuclear Medicine, \*\*Department of Neurology,  
Kobe General Hospital, Kobe, Japan

### I. はじめに

従来ガンマカメラを用いる脳血流イメージング用放射性医薬品としては <sup>133</sup>Xe<sup>1,2)</sup> や <sup>81m</sup>Kr<sup>3-5)</sup> があり、主として動脈内投与法が行われてきた。ところが最近開発された N-イソプロピル-p-(<sup>123</sup>I) ヨードアンフェタミン (IMP)<sup>6-16)</sup> では静脈内投与法による脳血流イメージングが可能となった。そこで IMP と回転型ガンマカメラを用い、シングルフォトン・エミッション CT (SPECT) による脳血管障害の診断について検討を行うとともに、IMP の純度試験、エネルギー測定、ファントム実験を行い、IMP による脳血流イメージングの基礎的検討を行った。

### II. 材料と方法

ガンマカメラは GE 社の Maxi Camera 400 T R-CT システムの回転型ガンマカメラであり、中

\* 神戸市立中央市民病院核医学科

\*\* 同 神経内科

受付：59 年 10 月 26 日

最終稿受付：60 年 1 月 10 日

別刷請求先：沖縄県具志川市字宮里 208-3 (☎904-22)

沖縄県立中部病院放射線科

比 嘉 敏 明

エネルギー (300 keV) 用平行コリメータを装着した。コンピュータは Dec 社の pdp/11/34, SPECT 用ソフトウェアは横河電機の SPETS を用いた。このシステムでは減衰補正は楕円近似で行うため、頭部表面の 0 度および 270 度の部位に点線源を置くことにより決定される。SPECT データは 360 度を 64 方向で収集し、64×64 マトリックスで記録する。スライス厚は投影データの前処理段階で 1 スキャン 64 スライス、スライス厚 6.4 mm とした。画像再構成はコンボリューション法による再構成演算で Chesler & Riederer フィルタを使用した。SPECT 再構成画像は 64×64 マトリックスのカラーまたは白黒ディスプレイであり、解像力は半値幅で 1.8 cm であった。なお IMP を用いる SPECT ではエネルギーウインドウは 159 keV±10% とした。

IMP の薄層クロマトグラフィには Silica Gel 60 (Merck) を使用し、酢酸エチル：メタノール：水：28% アンモニア水 (86：10：3：1, v/v/v/v) の溶媒系で展開し、放射能の分布を薄層クロマトグラムスキャナ (アロカ社) により検出した。

**Key words:** Single-photon emission computed tomography, N-Isopropyl-p-(I-123)iodoamphetamine (IMP), Cerebrovascular diseases.

ガンマ線スペクトルは上述の中エネルギー用平行コリメータを装着したガンマカメラを用い、下記の線源より得た、3 mCi の IMP を入れた密封バイアルびんについてはガンマカメラ上に置いた場合のガンマ線スペクトルを記録した。後述するファントム、IMP 3 mCi の静脈内投与 10 分後の被験者の胸部および頭部については、下向きにしたガンマカメラをできる限り近づけた場合のガンマ線スペクトルを記録した。

IMP-SPECT 評価用のファントムは厚さ 5 mm、内径 19.5 cm、長さ 29 cm のアクリル製シリンダー型のもので、内部に直径 3 cm、2 cm、1.5 cm、1 cm のアクリル棒をそれぞれ 3 本、6 本、6 本、7 本ずつ含む (Fig. 3 a)。このファントムに IMP 0.9 mCi/l 水溶液を満たし、ファントム中心軸とコリメータの距離を 17 cm、27 cm とし、それぞれ 1 方向 60 秒でスキャンした。また同様に IMP 0.25 mCi/l 水溶液を満たし、ファントム中心軸とコリメータとの距離を 17 cm とし、1 方向 60 秒でスキャンした。

患者は昭和 59 年 1 月から同年 10 月の期間に神戸市立中央市民病院に入院した脳血管障害約 260 例 (閉塞性脳血管障害は 46%) のうち、X 線 CT (XCT) および脳血管撮影施行例の中から選ばれた 23 例である。これらの症例の年齢の平均・標準偏差は  $59.8 \pm 11.7$  歳であり、男 13 例、女 10 例であった。発症から IMP 検査までの期間は最も長い 507 日の 1 例を除いて平均・標準偏差は  $27.7 \pm 19.9$  日であり、最も短いものは 7 日 (3 例) であった。検査した全患者 23 例のうち 3 例については意識障害のため体動制止が困難であったため SPECT は得られずプラナーイメージのみの撮影が行われた。他の 20 例についてはプラナーイメージおよび SPECT 像がすべて得られた。全症例のうち血腫 1 例、破裂動静脈奇型 1 例の計 2 例を除いた 21 例はすべて閉塞性脳血管障害であった。

IMP 検査は原則的に 2 週間に 1 回の頻度で行った。甲状腺ブロックのため患者には検査前日より 4 日間ヨードカリウム (0.2 g/日) を経口投与した。IMP 3 mCi 静脈内投与 10 分後よりプラナー

イメージ 5 方向 (前・後・左・右・頭頂面) 各  $3 \times 10^5$  カウントで撮影した。引き続き SPECT は 1 方向 30 秒間データ収集し、合計約  $3.8 \times 10^6$  カウント収集した。脳を含む SPECT 各スライス面で約  $300 \sim 400 \times 10^3$  カウントであった。

### III. 結 果

IMP の薄層クロマトグラムの成績を Fig. 1 に示す。遊離ヨードはごく微量であり、IMP の標識の状態はきわめて良好であった。

ガンマ線スペクトルは、IMP 3 mCi 未開封バイアルびんでは 159 keV の光電ピークとそれよりも大きいエネルギーのコンプトン散乱線を認めた (Fig. 2 a)。ファントムおよび被験者胸部では後方散乱線ピークを明瞭に認めた (Fig. 2 b, c, d)。被

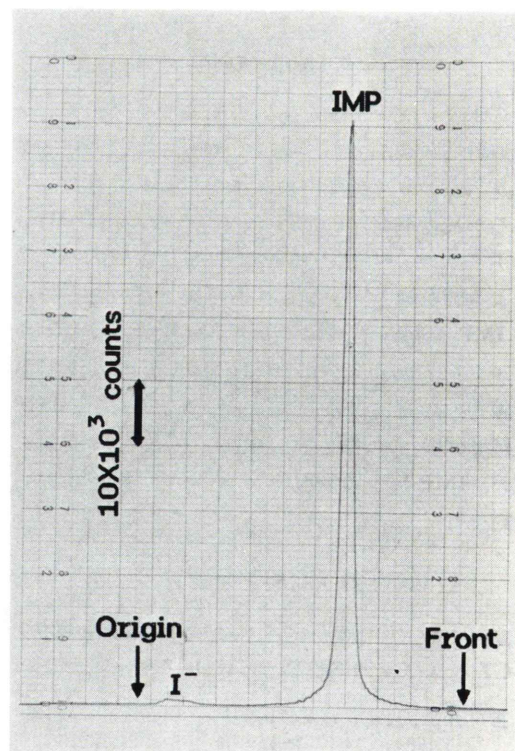
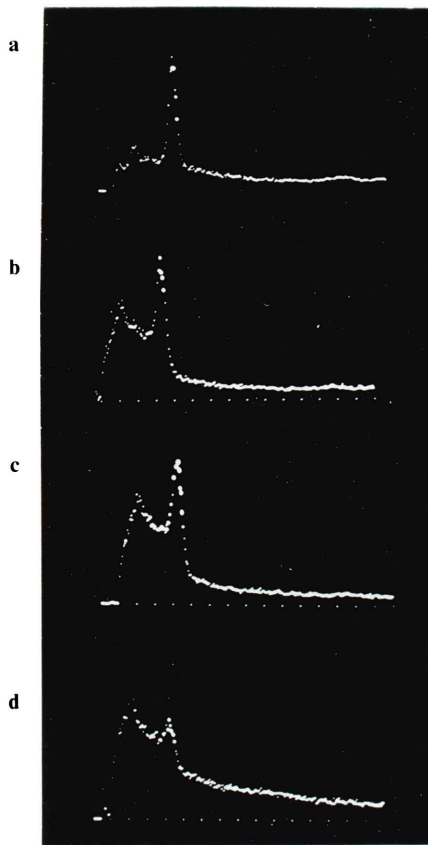


Fig. 1 Thin-layer chromatogram of IMP on silica gel using a solvent system: ethyl acetate: methanol: water: ammonia water (28%), (86: 10: 3: 1, v/v/v/v). Rf for IMP=0.64, Rf for free iodine=0.10 respectively.

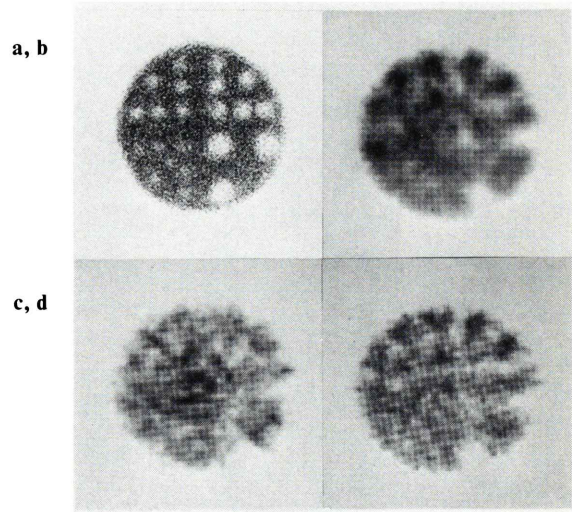




**Fig. 2** Energy spectrum of IMP obtained with the gamma camera equipped with a medium energy collimator. **a.** Three millicurie of IMP in a glass container. **b.** A cylinder phantom containing 0.5 mCi of IMP in water. **c.** A patient's thorax 10 minutes after an intravenous injection of 3 mCi of IMP. **d.** A patient's head 10 minutes after intravenous injection of 3 mCi IMP. Note marked higher energy radiation scatter than the 159 keV photo peak of IMP, being most prominent over the patient's head (**d**).

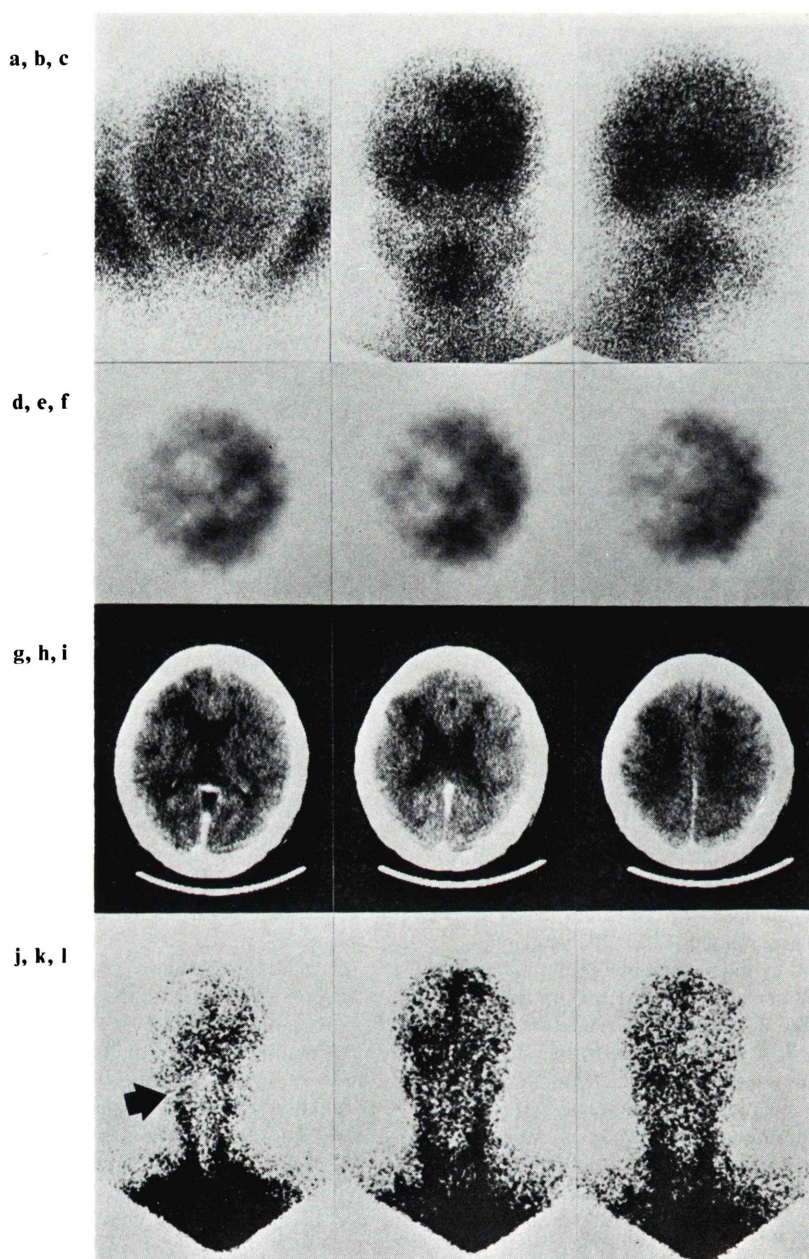
者頭部ではさらに光電ピーク (159 keV) 以上のエネルギーのコンプトン散乱線が相対的に著明に増加する傾向が認められた (Fig. 2 d).

IMP 0.9 mCi/l 水溶液を満たしたファントムの軸位のプラナーイメージ (600 k カウント) を Fig. 3 a に示す. 3 cm, 2 cm, 1.5 cm, 1 cm のすべての欠損像が認められた. 同じファントムの中心軸とコリメータの距離を 17 cm とし, 1 方向 60 秒で



**Fig. 3** Study with the cylinder phantom (19.5 cm in inner diameter, 29 cm long, made of 0.5 cm-thick acryl plate) containing 3, 6, 6, 7 acryl columns with 3 cm, 2 cm, 1.5 cm, 1 cm in diameter respectively. **a.** Axial planar image (600 k counts) of the phantom containing 0.9 mCi/l IMP water solution. **b.** SPECT image (1,727 k counts) of the same phantom as **a**, with the distance from the center of the phantom to the surface of the collimator being 17 cm. **c.** SPECT image (980 k counts) of the same phantom as **a**, with the distance from the center of the phantom to the surface of the collimator being 27 cm. **d.** SPECT image (400 k counts) of the phantom containing 0.25 mCi/l of IMP water solution, with the distance from the center of the phantom to the surface of the collimator being 17 cm. Note that the image quality depends more on the distance from the center of the phantom to the surface of the collimator than the number of counts collected.

スキャンした場合の SPECT 像 (1727 k カウント) では表面に近い 2 cm の欠損像および深部の 3 cm の欠損像までが認められた (Fig. 3 b). 同じファントムの中心軸とコリメータの距離を 27 cm とした場合の SPECT 像 (980 k カウント) では表面に近い 3 cm の欠損像のみを認めた (Fig. 3 c). IMP 0.25 mCi/l の水溶液を満たしたファントムの中心軸とコリメータの距離を 17 cm とした場合の SPECT



**Fig. 4** A 33-year-old female with occlusion of the right internal carotid artery with moyamoya disease. a-c. Vertex, frontal, and right lateral view of scintigraphic images with IMP. d-f. IMP-SPECT images. g-i. XCT images. j-l. Radionuclide angiogram with Tc-99m-sodium pertechnetate. Note that the area of reduced radioactivity in the right middle cerebral territory is significantly larger than the area of reduced attenuation in the right frontoparietal region on XCT. Radionuclide angiogram demonstrates occlusion of the right internal carotid artery (arrow in j); and decreased perfusion of the right cerebral hemisphere in the arterial phase (j), followed by increased perfusion in the venous phase (l) ('flip-flop' phenomenon).



**Table 1** Comparison of findings in patients with various cerebrovascular diseases on IMP-SPECT and XCT

	S(SPECT) >S(XCT)	S(SPECT) ≤S(XCT)	Sub- total
Hematoma	0	1	1
Ruptured arteriovenous malformation	1	0	1
Basilar artery occlusion	0	1	1
Common carotid occlusion	0	1	1
Internal carotid occlusion	3	4	7
Occlusion or stenosis of major cerebral artery or its branches	0	9	9
Column total	4	16	20

S(SPECT): detected size of lesion as an area of reduced radioactivity on IMP-SPECT.

S(XCT): detected size of lesion as an area of reduced/increased attenuation on XCT.

像 (400 k カウント) では表面に近い 2 cm の欠損像までが認められ (Fig. 3 d), カウント数の大きい Fig. 3 c よりも良好なイメージであった。

IMP 検査を施行した全症例について副作用は認められなかった。

SPECT を施行し得た 20 例のうち血腫 1 例、破裂動静脈奇型 1 例の計 2 例については XCT 上の異常所見が高 X 線吸収域として描出されたが、他の例ではすべて低 X 線吸収域として描出された。SPECT 上の異常所見はすべて低集積域として描出された。そこで SPECT 上の低集積域の大きさを対応する XCT 上の低または高 X 線吸収域の大きさと比較し、主として脳血管造影診断に従って分類した結果を Table 1 に示す。

破裂動静脈奇型の 1 例で SPECT 上の低集積域が造影剤投与後の XCT 上の高 X 線吸収域 (出血後のリングエンハンスメント像) よりも大きく描出された。この SPECT 上の低集積域の一部は、<sup>99m</sup>Tc 標識赤血球による血液プール SPECT では異常血液プール像 (動静脈奇型) として描出された。

内頸動脈閉塞の 3 例でも SPECT 上の低集積域が XCT 上の低 X 線吸収域よりも大きく描出された。この 3 例では SPECT のみならずプラナーイメージでも明瞭に低集積域が描出された。これら 3 例のうち 2 例について <sup>99m</sup>Tc を用いる脳 RN アンギオグラフィーを施行し得たが、いずれも flip-flop 現象が認められた (Fig. 4)。

他の 16 例ではすべて SPECT 上の低集積域が XCT 上の低または高 X 線吸収域以下の大きさで描出されるかまたは全く描出されなかった。これらの中には血腫 1 例、脳底動脈閉塞 1 例、総頸動脈閉塞 1 例、内頸動脈閉塞 4 例、Willis 動脈輪以遠の前・中・後大脳動脈またはそれらの分枝の閉塞 9 例が含まれていた。

#### IV. 考 察

今回の治験例中、内頸動脈閉塞の 3 例では SPECT 上の低集積域が対応する XCT 上の低 X 線吸収域よりも大きく描出された。これは、これらの症例においては SPECT 上の低集積域として描出された低血流域は、XCT 上の低 X 線吸収域として描出された梗塞巣よりも広範囲に広がっているということであり、虚血に陥ってはいるもののなお梗塞には至らない病変の存在を示している。このような虚血部位は頭蓋内・外の外科的血管吻合術などにより回復する可能性があるため、IMP の SPECT による診断の臨床的意義は大きいと考えられる。またこれら 3 例中 2 例では <sup>99m</sup>Tc を用いる脳 RN アンギオグラフィーで内頸動脈閉塞と flip-flop 現象を認めている。すなわち RN アンギオグラフィーは血流の方向、血行路、側副血行路などの描出による血行動態の情報をもたらす。これに対し IMP-SPECT では脳内での虚血部位などを三次元的に描出し、局所脳血流の変化の情報をもたらす。したがって IMP の SPECT は従来の脳 RI アンギオグラフィーを補う有効な日常検査法として施行することができる。

破裂動静脈奇型の 1 例でも SPECT 上の低集積域が XCT 上の高 X 線吸収域 (出血後のリングエンハンスメント像) よりも大きく描出された。

SPECT 上の低集積域が XCT 上の低または高 X 線吸収域よりも大きくない例では、基本的に低血流域が梗塞巣や血腫などに限局するものと考えられる。

以上のように、簡単な静注法により得られる IMP-SPECT あるいはプラナーイメージは臨床的に有用な情報をもたらす、日常検査法として有効であると考えられる。

しかし今回の IMP 検査の頻度 (2 週間に 1 回) では、IMP の  $^{123}\text{I}$  の半減期が 13 時間と短く貯蔵施設に保管し有事使用することができず、また発症 6 日以内では意識障害などにより SPECT 施行中の 32 分間体動制止不可能なことがあり、急性期の脳血管障害例への応用は必ずしも容易ではなかった。発症早期で XCT 上変化の乏しい脳血管障害例への日常的検査法としての IMP-SPECT の利用は今後の課題であると考えられる。

次に提供された IMP の放射化学的純度と最も普及している回転型ガンマカメラを用いる IMP-SPECT 像には技術的に改善の余地があると考えられるので考察を加える。

今回提供された IMP の標識の状態はきわめて良好であった。しかしこの IMP に含まれる放射性ヨードのうち  $^{123}\text{I}$  は 94.7% 以上であり、 $^{123}\text{I}$  は 84% の割合で 159 keV の光子を放出する。したがって全放出光子のうち 159 keV は 79.5% ( $= 0.947 \times 0.84 \times 100\%$ ) 以上であるが、残りの 20.5% 以下のほとんどが 159 keV よりも大きいエネルギーの光子であるため、少なくとも中エネルギー用 コリメータ以上の厚いコリメータを装着したガンマカメラを用いる必要がある。しかしそれでも頭部については 159 keV 以上のエネルギーのコンプトン散乱線が相対的に著明に増加する傾向があるため、画質低下を生じている。この原因のひとつとして頭蓋骨の存在も考えられる。しかし  $^{123}\text{I}$  標識 IMP の核的純度の向上は技術的に可能と考えられるので、159 keV よりも大きいエネルギーのコンプトン散乱線の発生に関しては改善が期待できる。

プラナーイメージ撮影時には患者頭部とガンマ

カメラが接触するまで近づけることが可能であり、比較的良好なイメージが得られた。しかし SPECT 施行時は患者頭部とガンマカメラとの間の距離を十分に小さくすることができないので、著明な画像のぼけを生じている。したがって SPECT 施行時に検出器を患者頭部に十分近づけることができるような幾何学的条件を備えた装置が必要である。またそのような装置では十分に厚いコリメータを使用し、159 keV 以上のエネルギーのコンプトン散乱線の影響を除去しても、SPECT 再構成に必要なだけ計数値を得ることができるものと考えられる。

今回は IMP 3 mCi の静脈内投与法が用いられた。投与 10 分後、SPECT 施行時のガンマカメラの位置で患者頭部の計数率は毎秒  $2 \times 10^3$  カウントであり、1 方向 30 秒、64 方向 360 度の SPECT データ収集で約  $3.8 \times 10^6$  カウント、SPECT 1 スライス当たり  $300 \sim 400 \times 10^3$  カウントとなり、一応臨床的条件は満たしていると考えられる。しかし画質改善、スキャン時間短縮のためには増量したほうがよいと考えられる。ただし上に述べた検出器の幾何学的条件の改善による計数率向上がより望ましい。

IMP-SPECT のデータ収集に関する上記のような技術的改善がなされれば、IMP-SPECT の計数値と被験者の動脈血採血試料の測定をもとにして、日常的に信頼のおける定量局所脳血流評価が可能である<sup>10,16)</sup>。IMP-SPECT による脳血流イメージングの将来が期待される。

## V. 結 論

1) 回転型ガンマカメラを用い、IMP 静脈内投与法により、脳血管障害 20 例について IMP-SPECT 脳血流像を得た。

2) 内頸動脈閉塞 3 例、破裂動静脈奇型 1 例で IMP-SPECT 上の低集積域が XCT 上の異常 X 線吸収域よりも大きく描出された。

3) IMP-SPECT は容易に、安全に、かつ非侵襲的に施行し得るので日常検査法として有用である。

4) IMP による副作用は認めなかった。

5) IMP-SPECT の画質向上のため、IMP の核的純度の向上、被験者頭部と検出器に関し幾何学的条件のよい SPECT 装置が必要である。

本論文の要旨は第24回日本核医学会総会(1984年、福島)にて発表した。

## 文 献

- 1) Lassen NA, Ingvar DH: Radioisotopic assessment of regional cerebral blood flow. *Prog Nucl Med* 1, Karger, Basel and Univ Park Press, Baltimore, 1972, pp. 376-409
- 2) Torizuka K, Hamamoto K, Morita R, et al: Regional cerebral blood flow measurement with xenon-133 and the scinticamera. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 112: 691-700, 1971
- 3) Fazio F, Nardini M, Fieschi C, et al: Assessment of regional cerebral blood flow by continuous carotid infusion of krypton-81m. *J Nucl Med* 19: 962-966, 1977
- 4) Fazio F, Fieschi C, Collice M, et al: Tomographic assessment of cerebral perfusion using a single-photon emitter (krypton-81m) and a rotating gamma camera. *J Nucl Med* 21: 1139-1145, 1980
- 5) Higa T, Tanada S, Taki W, et al: Superimposition of krypton-81m single-photon CT and X-ray CT images for cerebral blood flow evaluation. *J Comput Assist Tomogr* 7: 37-41, 1983
- 6) Winchell HS, Baldwin RM, Lin TH: Development of I-123-labelled amines for brain studies: Localization of I-123 iodophenylalkyl amines in rat brain. *J Nucl Med* 21: 940-946, 1980
- 7) Winchell HS, Horst WD, Braun L, et al: N-isopropyl-[<sup>123</sup>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
- 8) DeFrance ND, Wagner HN Jr, White House P, et al: Decreased accumulation of isopropyl-iodoamphetamine (I-123) in brain. *J Nucl Med* 22: 1081-1083, 1981
- 9) 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
- 10) Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, et al: Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p-[<sup>123</sup>I] iodoamphetamine (IMP) tomography. *J Nucl Med* 23: 196-203, 1982
- 11) Holman BL, Hill TC, Magistretti PL: Brain imaging with emission computed tomography and radiolabelled amine. *Invest Radiol* 17: 206-215, 1982
- 12) Lee RG, Hill TC, Holman BL, et al: Comparison with N-isopropyl (I-123) p-iodoamphetamine brain scans using Anger camera scintigraphy and single-photon emission tomography. *Radiology* 145: 789-793, 1982
- 13) Lee RG, Hill TC, Holman BL, et al: N-isopropyl (I-123) p-iodoamphetamine brain scans with single-photon emission tomography: discordance with transmission computed tomography. *Radiology* 145: 795-799, 1982
- 14) Lassen NA, Henriksen L, Holm S, et al: Cerebral blood-flow tomography: xenon-133 compared with isopropyl-amphetamine-iodine-123: concise communication. *J Nucl Med* 24: 17-21, 1983
- 15) Polak JR, English RJ, Holman BL: Performance of collimators used for tomographic imaging of <sup>123</sup>I contaminated with I-124. *J Nucl Med* 24: 1065-1069, 1983
- 16) 松田博史, 関 宏恭, 石田博子, 他: N-isopropyl-p-[<sup>123</sup>I] iodoamphetamine による局所脳血流測定. *核医学* 21: 445-448, 1984