

《研究速報》

聴覚刺激による N-Isopropyl-p-[I-123] Iodoamphetamine の脳内分布の変動

—局所脳血流測定の立場から—

賈 少微* 小田野幾雄* 土屋 俊明* 酒井 邦夫*

I. はじめに

生理的刺激を負荷した場合の脳局所の代謝や血流量の変化をとらえることは、生理学的にも、診断学的にも重要なことである。

1980年、Winchell ら^{1,2)}によって開発された N-Isopropyl-p-[I-123] Iodoamphetamine (以下 I-123 IMP と略す) は初期分布が脳血流の分布とよく相關することから、脳血流測定用薬剤として脳血管障害の血流評価に用いられている。

ところが、本剤を用いて生理的負荷を与えた場合の脳血流の変化をとらえた報告は少なく、光刺激による変化をとらえた Hill ら³⁾と指運動および音読による変化をとらえた松田ら⁴⁾の報告をみるのみである。

今回われわれは、若い正常人に4種類の聴覚刺激を負荷し、持続動脈採血をしながら回転型ガンマ・カメラを用いて脳局所血流を測定し、その変化を検討したので報告する。

II. 対象と方法

1) 対象、装置および撮像条件

対象は正常人男子ボランティア8名(年齢21～37歳平均25.6歳、正常コントロール4名、聴覚刺激4名)である。甲状腺ブロックのためI-123 IMP 静注前日より連日5日間ルゴール液を内服

* 新潟大学医学部放射線科

受付：61年2月21日

最終稿受付：61年8月12日

別刷請求先：新潟市旭町通1-757 (番951)

新潟大学医学部放射線医学教室

小田野 幾 雄

させた。I-123 IMP(日本メジフィジックス社製)を3.5 mCi～4.5 mCi/3 ml静注し、同時に反対側の橈骨動脈あるいは上腕動脈より持続採血器(交換輸血ポンプATOM社製)にて1 ml/minの速度で15分間動脈採血をした。

装置は中エネルギー用コリメータを装着したSiemens ZLC/75 Rota Camera(検出器対向型)で、コンピュータはDEC PDP 11/34(GAMMA-11)および島津シンチパック2400を用いた。

データ収集条件はエネルギー撮影159 KeV、ウインドウ20%に設定し、SPECT imageはI-123 IMP静注15分後より、sampling angle 6°、sampling time 60秒で60方向から64×64マトリクスで撮像した。画像再構成はWiener & Butterworthフィルタ処理後、Shepp & Loganフィルタを用いた重畳積分法を行い、吸収補正にはSorenson法(吸収係数 $\mu=0.09\text{ cm}^{-1}$)を用いた。

また、SPECT撮像後、同一レベルにおける頭部X線CT像を撮像し、両者をX線フィルム上で重ねあわせることによりSPECT imageの解剖学的部位を同定した。

2) 聴覚刺激の方法

I-123 IMPの静注5分前よりSPECT imageを撮像終了するまでの50分間、イヤホーンを用いて両耳より生理的聴覚刺激を負荷した。

verbalな聴覚刺激としては『落語』および『英会話(リングフォン中級)』を用い、検査終了後にその内容を試問することにして神経集中をうながした。non-verbalな刺激には、『軽音楽』と『クラシック音楽』を用い、検査後に感想を聞くことにした。また、検査終了まで部屋を暗くして目隠

しをし、できるだけ周囲の静寂を保持した。正常コントロールは耳栓をして同様に撮像した。

3) rCBF の算定

rCBF の算定は microsphere model による Kuhl ら⁵⁾および犬上ら⁶⁾の方法に準じた。すなわち、rCBF を F (ml/100 g 脳/min), 脳内の I-123 IMP 蓄積を Cb (μ Ci/g), 1分当たりの動脈血持続採血容量を R (ml/分), 15分間に採血された動脈血の total activity を A (μ Ci), A のうちの動脈血中の代謝産物を除いた真のトレーサーとしての I-123 IMP の割合を N とすれば

$$F = 100 \cdot R \cdot Cb / (N \cdot A)$$

で表わされる。

ここに Cb は SPECT image より算定した count

を、円筒型ファントムを用いて作成した標準曲線からキュリー数に変換した値であり、抽出率 N は動脈血を n-オクチルアルコールで処理することによって得られる。なお 8例の N 値の平均は約 0.77 であり、犬上ら⁶⁾の値とよく一致した。

また rCBF 算定のための画像は、CT にて松果体の描出されているレベルと同一の IMP SPECT 画像を基準として前頭葉皮質(上および中前頭回), 側頭葉皮質(上および中側頭回), および後頭葉皮質に ROI をとり、小脳皮質および頭頂葉皮質はこの基準よりもそれぞれ -36 mm および +42 mm のレベルに ROI を定めた。ROI の大きさは 4 pixel × 4 pixel (24 mm × 24 mm) とした。

Table 1 rCBF (ml/100 g brain/min) of normal four cases in unstimulating state

Cases		Cerebellar cortex	Frontal cortex	Temporal cortex	Visual cortex	Parietal cortex
male	rt	48.8	58.0	58.4	46.3	45.2
27 y.o.	lt	48.8	60.2	55.5	54.8	46.6
male	rt	47.1	52.0	47.6	47.8	43.0
23 y.o.	lt	52.2	53.9	50.3	48.7	41.9
male	rt	52.5	53.8	49.3	49.0	42.1
26 y.o.	lt	52.5	49.3	50.0	49.0	46.5
male	rt	41.0	50.1	52.1	50.7	46.8
23 y.o.	lt	38.8	54.3	50.1	48.8	46.5
Average	rt	47.4 ± 4.8	53.5 ± 3.4	51.9 ± 4.7	48.5 ± 1.9	44.3 ± 2.1
	lt	47.9 ± 6.4	54.4 ± 4.5	51.5 ± 2.7	50.3 ± 3.0	45.4 ± 2.3
	total	47.0 ± 5.2	54.0 ± 3.7	51.7 ± 3.6	49.4 ± 2.5	44.8 ± 2.1

whole-brain CBF was 49.5 ± 4.7 ml/100 g brain/min (mean ± SD)

Table 2 rCBF (ml/100 g brain/min) of four cases loaded with auditory stimulation

Auditory stimuli		Cerebellar cortex	Frontal cortex	Temporal cortex	Visual cortex	Parietal cortex
English conversation	rt.	42.5	56.0	55.2	47.3	49.0
	lt.	50.8	56.0	49.0	49.0	51.7
Comic story	rt.	51.7	50.7	56.0	47.8	49.3
	lt.	51.4	51.0	47.3	47.9	48.8
Classic music	rt.	43.8	45.2	53.2	52.6	50.2
	lt.	52.6	47.3	46.3	53.7	51.2
Light music	rt.	45.2	50.6	50.4	47.5	49.6
	lt.	45.8	52.9	44.8	47.3	46.5
Average	rt.	45.8 ± 4.1	50.6 ± 4.4	53.7 ± 2.5	48.8 ± 2.5	49.5 ± 0.5
	lt.	50.2 ± 3.0	51.8 ± 3.6	46.9 ± 1.8	49.5 ± 2.9	49.6 ± 4.8

III. 結 果

4例の無刺激状態における成人男子の rCBF を Table 1 に示す。その平均は小脳皮質 $47.0 \text{ ml}/100 \text{ g 脳}/\text{min}$, 前頭葉皮質 $54.0 \text{ ml}/100 \text{ g 脳}/\text{min}$, 側頭葉皮質 $51.7 \text{ ml}/100 \text{ g 脳}/\text{min}$, 後頭葉視覚野 $49.4 \text{ ml}/100 \text{ g 脳}/\text{min}$, 頭頂葉皮質 $44.8 \text{ ml}/100 \text{ g 脳}/\text{min}$ で, 左右差は見られなかった。whole brain mean CBF は $49.5 \pm 4.7 \text{ ml}/100 \text{ g 脳}/\text{min}$ (mean \pm SD) であった。

Table 2 に聴覚刺激を負荷した4例の rCBF を示す。小脳皮質の rCBF の平均は右 $45.8 \text{ ml}/100 \text{ g 脳}/\text{min}$, 左 $50.2 \text{ ml}/100 \text{ g 脳}/\text{min}$ で, 左右差が出現しているが, 無刺激群に比較して有意差はない。前頭葉皮質の平均は右 $50.6 \text{ ml}/100 \text{ g 脳}/\text{min}$, 左 $51.8 \text{ ml}/100 \text{ g 脳}/\text{min}$ で無刺激群に比較して左右ともに低下する傾向がみられた。側頭葉皮質の平均は右 $53.7 \text{ ml}/100 \text{ g 脳}/\text{min}$, 左 $46.9 \text{ ml}/100 \text{ g 脳}/\text{min}$ で, 右側は無刺激群に比較して差が見られないが, 左側の rCBF 値は有意に低下している ($p < 0.05$)。

症例を示す。Fig. 1 は英会話を聞かせ, 検査終了後に内容を試問した23歳男性の transaxial image である。OM line より $24 \text{ mm} \sim 36 \text{ mm}$ 上のレベル (No. 12~14) で前頭葉皮質と左側頭葉皮質 (大矢印) の RI 分布が低下し, さらに $12 \text{ mm} \sim 24 \text{ mm}$ 上のレベル (No. 16~18) で左側頭葉後半から左下頭頂小葉皮質 (小矢印) にかけて I-123 IMP の分布が右側に比較して低下している。側脳室の大きさに左右差があるので partial volume の影響も無視できないが, No. 16~No. 18 の CT で同部の cortex の厚さにこれほどまでに著明な差があるとは考えにくい。rCBF は右側頭葉皮質 (上および中側頭回において) $55.2 \text{ ml}/100 \text{ g 脳}/\text{min}$, 左側頭葉皮質 $49.0 \text{ ml}/100 \text{ g 脳}/\text{min}$ であった。Fig. 2 は軽音楽を聞かせた21歳男性の SPECT image である。OM line より $42 \text{ mm} \sim 66 \text{ mm}$ 上のレベル (No. 11~15) で, 左側頭葉皮質 (大矢印) の rCBF は $44.8 \text{ ml}/100 \text{ g 脳}/\text{min}$ と低下しており, 左側頭葉後半から左下頭頂小葉皮質 (小矢印)

にかけて RI 分布も右に比較して低下している。

IV. 考 案

I-123 IMP は, SPECT と組合せることにより, Xe-133 などよりも解像力のよい脳血流分布画像が簡便に得られる放射性医薬品として, 脳血管障害や脳腫瘍の評価に利用されつつある。しかし, 脳血流の絶対値を算定するには動脈血採血が必要なため, 生理的刺激を負荷した場合の正常人の rCBF を算定した報告はきわめて少なく, また聴覚刺激による分析を行った報告はない。

われわれは, 正常人男子を対象に, 英会話, 落語 (verbal stimulation) や, クラシック音楽, 軽音楽 (non-verbal stimulation) を負荷した状態での rCBF を算定した。その結果, 無刺激群に比較して聴覚刺激では前頭葉皮質の rCBF が低下する傾向にあり, 左側頭葉皮質の rCBF が有意に低下した。聴覚刺激により Wernicke 言語中枢野を中心とする左側頭葉皮質の血流は増加するものと推測されるが, I-123 IMP の集積は反対に低下するという結果がえられた。

この原因には少なくとも次の4つが考えられる。第一には I-123 IMP 集積の機序に関するもので, 米倉ら⁷はある種の病的状態では I-123 IMP の分布は血流のみによって規定されるものではないことを述べているが, 生理的な状態でもその集積には血流以外の因子が少なからず関与しているという考え方である。

第二には, 脳局所の活動性が増加している部分は脳血流が増加して I-123 IMP が集積するが, また同時に脳組織からの wash-out も早く, 相対的には集積低下像になるという考え方である。

第三には, 左側頭葉の集積低下が, 聴覚刺激以外のたとえば動脈採血に伴う疼痛とか, そのときの精神状況とか右利きか左利きかとか, いずれにしても現時点では十分な説明のできないなんらかの要因によって惹起された可能性である。

そして第四には生理的聴覚刺激が脳内の I-123 IMP 集積に影響を与えるほどに十分なものでない, すなわち artifact の1つと解釈することもで

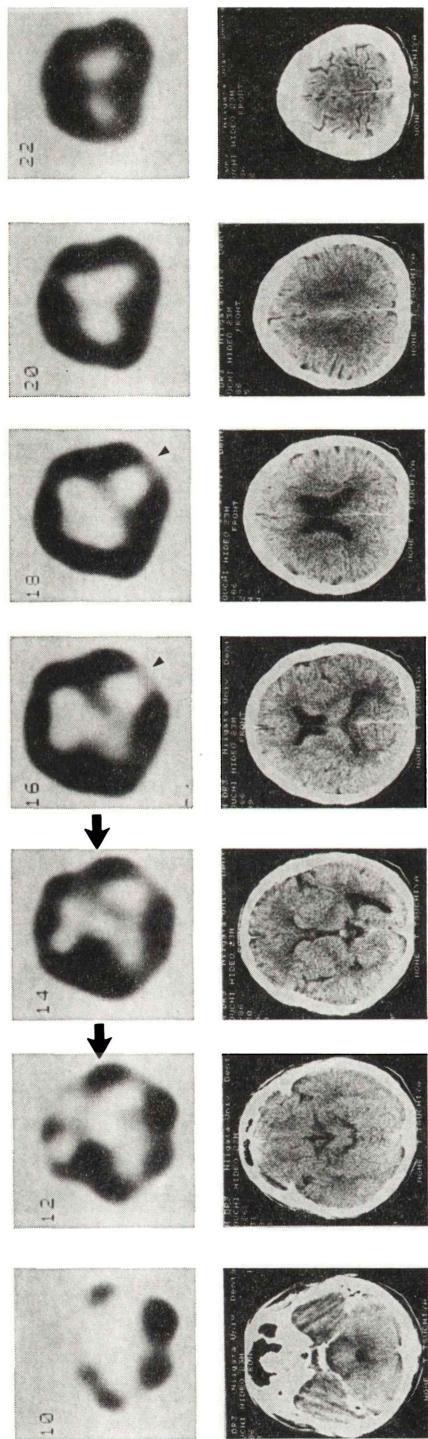


Fig. 1 SPECT image of 23 y.o. male, who was listening to English conversation from bilateral ears, shows decreased accumulation of I-123 IMP in left temporal cortex (large arrowhead) and left inferior parietal lobulus (small arrow head).

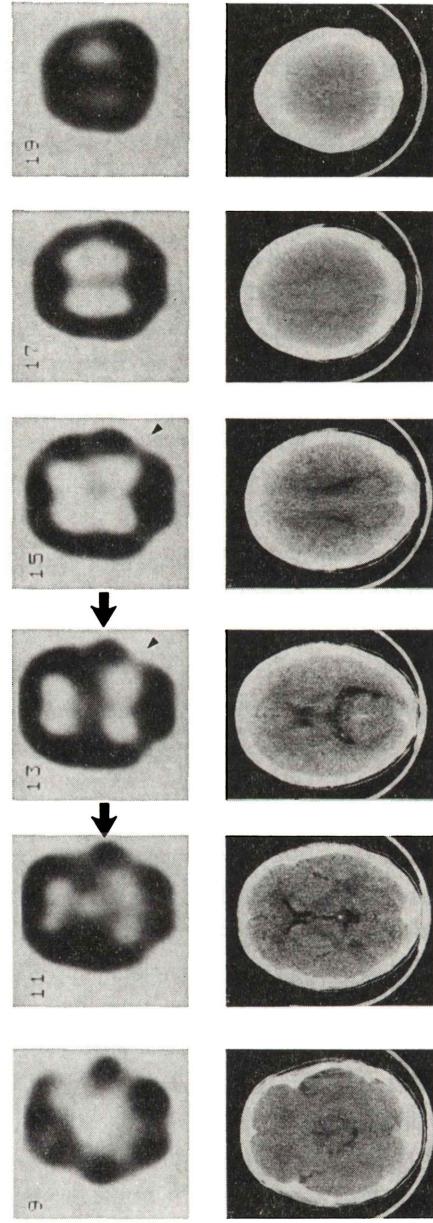


Fig. 2 SPECT image of 21 y.o. male, who was loaded with light music, shows hypoactivity of I-123 IMP in left temporal cortex.

きる。とすればこのような集積低下は正常範囲内の変化と言わなければならない。しかしながらこのような集積低下は他の4例の無刺激群ではみられず、artifactの1つとする解釈は危険率5%以下で棄却される。

いずれにしても病的脳における集積の変化を云々する前にI-123 IMP分布の正常人における変動の限界を正しく把握しておく必要がある。

V. 結 論

1. I-123 IMPと検出器対向回転型ガンマ・カメラを用いて正常人の安静時のrCBFを算出した。whole-brain mean CBFは $49.5 \pm 4.7 \text{ ml}/100 \text{ g 脳}/\text{min}$ であった。

2. 聴覚刺激により左側頭葉皮質のI-123 IMP集積は有意に低下し($p < 0.05$)、決して上昇するという結果は得られなかった。

3. 病的脳における集積の変化を云々する前に、正常脳におけるI-123 IMPの変動の限界を把握しておくことが重要である。

ご討議を頂いた秋田県立脳血管研究センター放射線医学研究部宍戸文男博士に深謝する。

本論文の要旨は昭和60年11月29日第18回日本核医学会北日本地方会、および昭和61年4月2日第45回日本医学放射線学会総会にて口演した。この研究は昭和60年度

文部省科学研究費によつた。I-123 IMPを提供していただいた日本メジフィジックス社に深謝する。

文 献

- 1) Winchell HS, Baldwin RM, Lin TH: Development of I-123-labeled amines for brain studies: localization of I-123 iodophenylalkyl amines in rat brain. *J Nucl Med* **21**: 940-946, 1980
- 2) Winchell HS, Horst WD, Braun L, et al: N-isopropyl-(I-123)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
- 3) 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
- 4) 松田博史, 関 宏恭, 石田博子, 他: 指運動および音読時における局所脳血流変化の検討——N-isopropyl-p-(I-123)iodoamphetamine 静注法と Xe-133 吸入法の比較——. 核医学 **21**: 859-865, 1984
- 5) Kuhl DE, Barrio JR, Haung S, et al: Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p-(I-123) iodoamphetamine (IMP) tomography. *J Nucl Med* **23**: 196-203, 1982
- 6) 犬上 篤, 相沢康夫, 三浦修一, 他: 脳血管障害の診断におけるN-isopropyl-p-(I-123)iodoamphetamineの有用性の評価——とくに脳血流量の定量的測定——. 医学のあゆみ **134**: 53-57, 1985
- 7) 米倉義晴, 棚田修三, 鳥塚莞爾: 脳血管障害の画像診断——SPECT, PET, X線 CT の比較——. MEDICO **16**: 6776-6780, 1985

Summary

Measurement of Regional Cerebral Blood Flow Using N-Isopropyl-p-(I-123)Iodoamphetamine; Changes by Auditory Stimulation

Shao-Wei JIA, Ikuo ODANO, Toshiaki TSUCHIYA and Kunio SAKAI

Department of Radiology, Niigata University School of Medicine

N-isopropyl-p-(I-123)iodoamphetamine (I-123 IMP) is a radiopharmaceutical that is lipid-soluble, penetrates the normal blood-brain barrier, and has a high first-pass extraction efficiency in brain. The initial I-123 IMP distribution is known to be related to local cerebral blood flow (rCBF). When combined with single-photon emission computed tomography (SPECT), rCBF can be measured by a modified method of arterial blood sampling.

On eight male volunteers, whole-brain CBF was measured; four were normal control in unstimulating state and the other four were loaded with auditory stimulation.

Average of whole-brain CBF of four normal control subjects was 49.5 ± 4.7 ml/100 g brain/min. In four subjects loaded with auditory stimuli, the accumulation of I-123 IMP was not increased in the left temporal cortex. It was speculated that the strength of the auditory stimulation was not enough to cause change of I-123 IMP distribution in the brain, or there might be another unknown reason to bring about the hypoperfusion in the left temporal cortex.

Key words: Regional cerebral blood flow, Auditory stimulation, N-isopropyl-p-(I-123)iodoamphetamine, SPECT.