

《原 著》

Tc-99m-d,l-HMPAO を用いた脳血流 SPECT の検討

西澤 貞彦* 米倉 義晴* 藤田 透* 千田 道雄*
 小西 淳二* 石川 正恒** 福山 秀直***

要旨 Tc-99m-d,l-hexamethylpropyleneamine oxime (HMPAO) の臨床的有用性を検討するために、高分解能リング型 SPECT 装置を用い、各種脳疾患 23 例に 24 回の HMPAO 脳血流スキャンを行い、5 時間にわたる経時的变化を観察するとともに、同一症例においてポジトロン CT を用いた脳血流測定、あるいは IMP を用いた脳血流スキャンと比較した。

HMPAO は静注後 2.5 分以内にほぼピークに達し、その後約 1 時間はごくわずかな増加を示し、以後緩徐に減少し、5 時間後には約 4% の減少を認めた。分布パターンにはほとんど変化を認めなかった。

片側の軽度血流低下を認めた症例において、ポジトロン CT、あるいは IMP と比較したところ、HMPAO では病変部の描出が悪く、10~20% の血流低下を示す病変部では左右差の不明瞭な症例も認められた。同じ SPECT 装置を用いて行った IMP 脳血流スキャンと比べても、病変部と正常部、あるいは皮質と白質のコントラストは不良であった。

Tc-99m-d,l-HMPAO を用いた脳血流スキャンは経時的变化がなく、良好な画像を示し、随時使用可能という面からは非常に有用な脳血流スキャン製剤であるが、軽度の血流低下を示す病変部の描出性は悪く、このような症例では注意を要する。

I. はじめに

近年 single photon emission computed tomography (SPECT) を用いて局所脳血流分布を画像化するための tracer が次々と開発されている^{1~4)}。すでに臨床で使用可能となっている N-isopropyl-[I-123]p-iodoamphetamine (IMP) は経時に脳内分布が変化するものの、静注後 1 時間以内の脳内分布は一部疾患を除き脳血流分布をよく反映するとされ、一般の回転型ガンマカメラを用いた SPECT が可能である^{1,2)}。しかし、I-123 の生成には大型のサイクロトロンを必要とするため、標

識された形でしか入手できず緊急時など隨時の使用が困難であり、また高価である。一方 SPECT の撮像にとってエネルギー特性にも優れ、一般病院でもジェネレーターにより簡単に溶出可能な Tc-99m を用いた製剤の検討も以前より行われてきた^{5,6)}。中性、脂溶性の amine 類あるいは propylene amine oxime (PnAO) などとの Tc-99m 複合体が脳血流閂門を通過することが知られ、さらに SPECT の撮像に十分な時間脳内に留まる製剤として hexamethylpropyleneamine oxime (HMPAO) が開発され、有望な脳血流スキャン製剤として注目されている^{7~10)}。今回、高分解能リング型 SPECT 装置を用いて Tc-99m-d,l-HMPAO の脳局所における経時的な変化の有無を検討するとともに、ポジトロン CT を用いた脳血流測定、あるいは I-123 IMP を用いた脳血流 SPECT 像と対比することにより、Tc-99m-d,l-HMPAO の脳血流スキャン製剤としての有用性を検討した。

* 京都大学医学部放射線科・核医学科

** 同 脳外科

*** 同 神経内科

受付：62年4月24日

最終稿受付：62年7月22日

別刷請求先：京都市左京区聖護院川原町 54 (☎ 606)

京都大学医学部放射線科・核医学科

西澤 貞彦

II. 対象と方法

対象は Tc-99m HMPAO を用いて脳血流 SPECT を施行した各種脳疾患23例で、24回の検査を行った。うち17例にはポジトロン CT を用いた脳血流測定を、9例には IMP を用いた脳血流 SPECT を行った。3検査すべてを行い得た症例は5例である。症例の内訳は内頸動脈閉塞症6例、脳梗塞4例、脳出血2例、血管性痴呆3例、アルツハイマー病3例、脳腫瘍2例および動静脈奇形、矢状脈洞閉塞、leukodystrophy 各1例である。

2検査以上行った症例では少なくとも1週間以内にこれらの検査を行い、数日以内に局所の脳血流に変化が予想されるような急性期の症例は検討から除外した。

SPECT に用いた装置は全身用リング型 SPECT 装置(島津社製 SET-030W)で、頭部用高解像力コリメータの使用によって、空間分解能はスライス中心で 11.0 mm (FWHM), 軸方向に 23.5 mm (FWHM) である¹¹⁾。吸収補正是 20 cm 径の円筒ファントムおよび 15×19 cm の橈円ファントムを用いた実験より Tc-99m および I-123 のおのおのに得られた値(おのおの 0.1 および 0.05)を用いた。ポジトロン CT に関しては全身用ポジトロン CT 装置(POSITOLOGICA III)と O-15 標識の CO₂ あるいは H₂O を用いて局所脳血流(CBF)を測定した¹²⁾。

Tc-99m-d,l-HMPAO は 10–20 mCi を使用し、経時的变化を検討した症例では静注直後より 2.5 分ごとに連続して 24 回の dynamic SPECT と、2 時間後および 5 時間後に 10–15 分間の SPECT を行った。さらに dynamic SPECT の 5 分後および 45 分後から 15 分間のスキャンを加算して SPECT 像を作成した。他の症例においては静注後 5 分から 10–15 分の SPECT を行った。dynamic SPECT を除き吸収補正および減衰補正を行った。

I-123 IMP は 3 mCi を用い、静注後 20 分から 15–20 分間の SPECT を撮像した。

皮質、白質、小脳、虚血部および 1 スライス内全脳に閑心領域を設定し、投与後 1 時間の連続的

変化を観察するとともに 5 時間にわたる経時的变化を検討した。

他検査との比較では、視覚的評価に加えて、小脳、基底核および半卵円中心を通る 3 スライスにおいて、各皮質領域あるいは小脳にほぼ同部位、同程度の大きさの約 5 平方センチメートル以上の閑心領域を、ほぼ左右対称に 16か所設定し、片側性の血流低下を示した症例で、病側の対側正常部

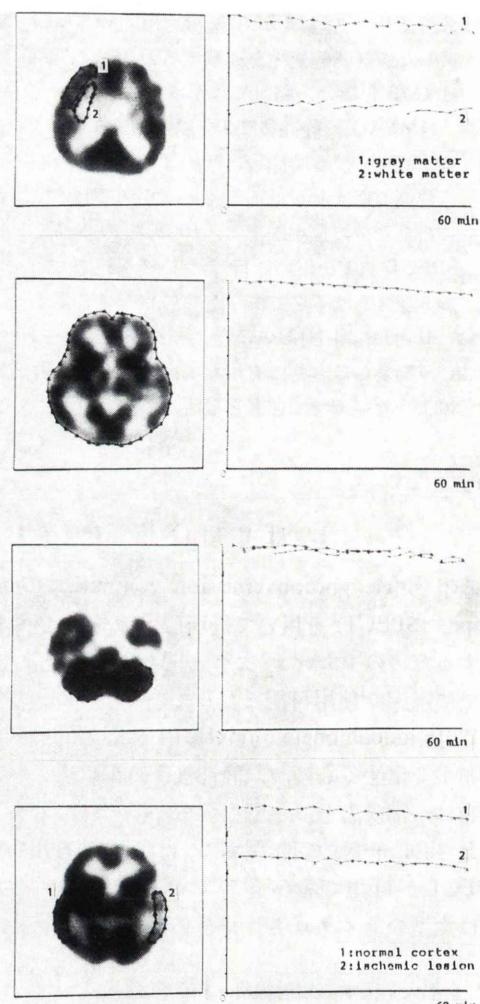


Fig. 1 Time-activity curves of HMPAO within one hour in various regions of the brain and ischemic lesion. The activity in the brain reaches the peak point in 2.5 min and shows slight and gradual linear decrease without decay correction.

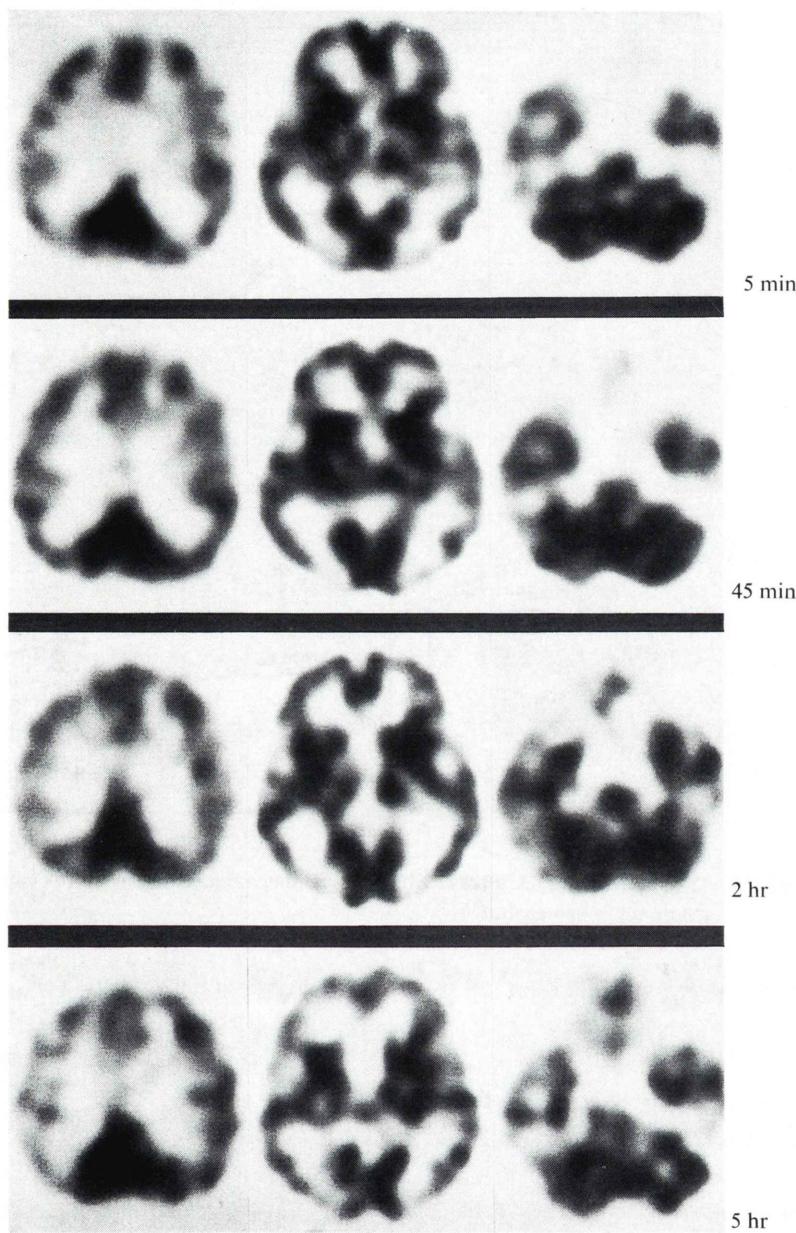


Fig. 2 Serial SPECT images obtained at 5 min, 45 min, 2 hr and 5 hr after administration of HMPAO. No apparent change is found in the pattern of HMPAO distribution.

Table 1 Temporal changes in regional activities of HMPAO

	5 min	45 min	2 hr	5 hr
Gray matter	—	+1.3% ($\pm 1.2\%$)	+1.1% ($\pm 1.2\%$)	-3.1% ($\pm 1.8\%$)
White matter	—	+1.6% ($\pm 1.7\%$)	+3.3% ($\pm 1.7\%$)	-0.2% ($\pm 0.8\%$)
Cerebellum	—	+0.6% ($\pm 0.6\%$)	+0.2% ($\pm 0.3\%$)	-4.5% ($\pm 1.8\%$)
Whole slice	—	+0.9% ($\pm 0.8\%$)	-0.3% ($\pm 0.4\%$)	-4.3% ($\pm 1.4\%$)
Ischemia	—	-0.4% ($\pm 0.6\%$)	+0.7% ($\pm 2.1\%$)	-3.8% ($\pm 2.2\%$)

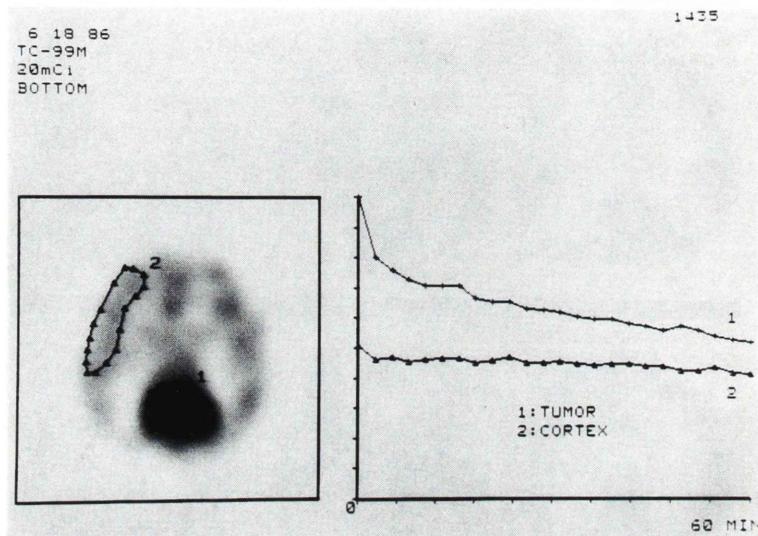
mean ($\pm SD$)

Fig. 3 Time-activity curves in case with meningioma. Temporal change of activity in the tumor is demonstrated.

に対する比を求め各検査間で比較した。

III. 結 果

HMPAO 投与後 1 時間の変化を Fig. 1 に示す。2.5 分以後の SPECT では皮質、白質あるいは虚血部など activity はほぼ一定であり、直線的なごくわずかな減少を示すのみであった。Table 1 は静注後 5 分からの SPECT を基準として、45 分後、2 時間後および 5 時間後の変化を示しているが、減衰補正を行った場合、45 分で 1% 前後増加し、その後緩徐な減少を認め、5 時間後には約 4% の低下を認めた。Fig. 2 に 5 分後から 5 時間までの SPECT を示す。同症例は右内頸動脈狭窄の症例であるが、ポジトロン CT で変化なくほぼ正常の

脳血流分布と思われる。皮質、基底核、視床あるいは小脳など明瞭に描出され、脳血流分布のパターンをよく示しており、画像としても非常に良好であった。

Figure 3 に示すのは髄膜腫の症例であるが、time-activity curve および SPECT 像で示すごとく、経時的に分布が変化した症例である。このほかに動静脈奇形の症例で、最初の 2.5 分の SPECT で集積を認め、その後低集積像を示した。

つぎに他の検査法との比較に関して、ポジトロン CT で得られた CBF と HMPAO との比較を Fig. 4 に示す。図中の点線は identity line、実線は回帰直線を示している。CBF における病変部と対側正常部の左右差に比べ HMPAO ではかな

りコントラストが悪く、10-20%程度の左右差では、HMPAOで描出されにくい症例も認められた。Fig. 5に同じ装置を用いて行ったIMPとHMPAOとの比較を示す。点線および実線は、それぞれidentity lineおよび回帰直線を示している。HMPAOではやはり左右差の描出能が悪く、IMPにより良好なコントラストを示した。Fig. 6は血管性痴呆の症例で、CBFで左大脳半球の血流低下が示され、IMPでは同様の所見が明らかであるが、HMPAOでは左右差がやや不明瞭であった。画像的にはHMPAO、IMP両者とも非常に良好であるが、病変部と正常部、あるいは皮質

と白質のコントラストはHMPAOに比べIMPで明瞭であった。

IV. 考 察

hexamethylpropyleneamine oxime (HMPAO)はTc-99mと錯体を形成する中性、脂溶性の物質で、脳血流に応じて運ばれ血液プールから脳組織に摂取された後、水溶性物質に変化しSPECTの撮像に十分な時間貯留するとされている^{7~8)}。特にd,l立体異性体は脳への集積率も高く、脳での分布も安定している^{9~10)}。今回使用したHMPAO

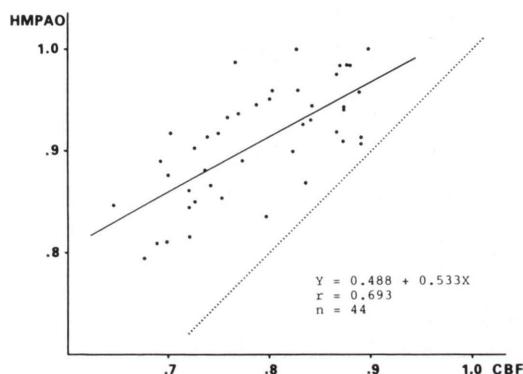


Fig. 4 Comparison of the ratios of lesion to non-affected area between rCBF and HMPAO.
—: regression line. …: line of identity.

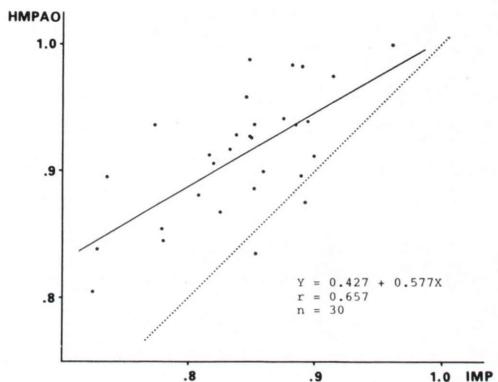


Fig. 5 Comparison of the ratios of lesion to non-affected area between IMP and HMPAO.
—: regression line. …: line of identity.

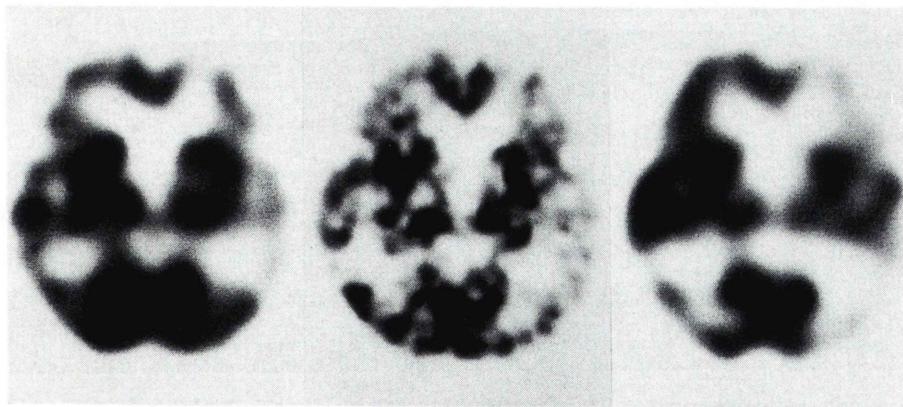


Fig. 6 Comparative images among 3 studies. IMP image demonstrates the lesion with better contrast than HMPAO and shows same pattern as CBF image.

もこの d,l 体であり、得られたイメージは非常に良好で、I-123 IMP を用いて得られた SPECT 像をしのぐものであった。また今回用いた投与量では Tc-99m の方が約 3 倍の計数率が得られ、検査時間の短縮が可能であり、細部の描出もより良好と思われる。脳内分布の経時的観察において初期に 1% 前後の増加を認め、その後 5 時間で約 4% の低下が見られた。これは大部分は初回循環で脳内に分布するが、ごくわずかに IMP と同じような再循環、再分布があるものと考えられ、皮質、白質あるいは小脳の tracer 分布は微妙に異なるものと考えられる。計測上も皮質と白質のコントラストは時間経過によりごくわずかな低下を認めた。しかし視覚的には 5 時間にわたり分布パターンにはほとんど変化は認められなかった。また今回の検討では脳膜腫と動静脈奇形の症例において経時的な分布の変化が見られたが、一部の症例で経時に分布の変化する症例もあることに注意を要するものと思われる。

今回の検討で問題となるのは、ポジトロン CT で比較的血流低下の軽度な病変部で、視覚的に病変部を捉えにくい症例があり、IMP を用いた脳血流スキャンと比較しても血流差の描出が不明瞭な症例が多く、正常部においても皮質と白質のコントラストの悪い症例が多かったことである。これまでに HMPAO と他の血流測定法を比較した報告はまだ少なく¹³⁾、その意味では HMPAO の臨床的意義は明確ではない。

今回行った HMPAO と CBF の比較についてはポジトロン核種とシングルフォトン核種といった大きな相違に加え、測定装置も異なり、散乱線の影響なども異なるため、単純な比較はできないが、ポジトロン CT による脳血流測定をスタンダードとして用い、HMPAO の脳内分布を検討したものである。血流差が比較的大きい部分では視覚的に同様のパターンを示すが、血流差の軽度なところでは視覚的に病変部を認識できない症例も見られた。IMP との比較に関しては、同じ装置を用いており、画像再構成の条件も同様であり、単純な比較に問題はないと考えている。

これら同じ条件のもとで IMP に比べ HMPAO のコントラストが劣っていた原因としては、まず低血流領域と高血流領域での extraction の差が IMP に比較して HMPAO で大きいことが考えられる。IMP においても脳血流量が増加するに従い extraction が低下する可能性があり、Kuhl ら²⁾の実験ではサルの脳で 33 ml/100 g/min (動脈血 pH=7.35) の血流のときに 92% であったのが、66 ml/100 g/min (動脈血 pH=7.10) では 74% に低下したと報告しており、動脈血の pH の低下による extraction の変化も考えられるが、血流による変化も考慮する必要がある。HMPAO の extraction に関して、詳細な検討を行った報告はないが、Lassen¹⁴⁾ は HMPAO を頸動脈より急速注入した検討で、全脳での extraction を 50% 程度としており、かなり低い値を示した可能性として、血中から組織に移行した脂溶性の HMPAO は、水溶性に変化したものは脳内で安定であるが、水溶性物質に変化するまでに再度血中に逆拡散する割合が多く、脳内へ貯留する割合が低下するものと考えている。さらに組織から血中への逆拡散は血流が増加するほど増えるため、高血流域では extraction が低く、高血流域と低血流域のコントラストが悪くなると考察している。これらから特に血流の多い皮質領域での軽度な血流低下は捉えにくくなることが予想され、HMPAO の問題点と考えられる。

現在 IMP にても HMPAO にしても SPECT を用いた脳血流スキャンとしては、血流に依存した activity の分布による相対値としての評価が主流であり、血流量によって extraction が変化しないことが望ましい。その意味では IMP の方が虚血病変の描出性に優れた脳血流製剤といえるが、一方 IMP は脳腫瘍や一部の脳血管障害で必ずしも脳血流分布を示さないことも指摘されている¹⁵⁾。実際臨床の場で隨時使用可能で、静注後任意の時間に、しかも短時間に検査可能な利点を考えれば、HMPAO は局所脳血流トレーサーとして、緊急時の使用や経過観察などに有意義な検査法と思われる。

HMPAO を提供していただいたアマシャム薬品に感謝します。

文 献

- 1) Winchell HS, Horst WD, Braun L, et al: N-isopropyl-[¹²³I]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) Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, et al: Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p-(I-123) iodoamphetamine (IMP) tomography. *J Nucl Med* **23**: 196-203, 1982
- 3) Kung HF, Trampusch 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-propanediamine. *J Nucl Med* **24**: 66-72, 1983
- 4) Holman BL, Lee RG, Hill TC, et al: A comparison of two cerebral perfusion tracers, N-isopropyl I-123 p-iodoamphetamine and I-123 HIPDM, in the human. *J Nucl Med* **25**: 25-30, 1984
- 5) Volkert WA, Hppffman TJ, Seger RM, et al: ^{99m}Tc-propylene amine oxime (^{99m}Tc-PnAO): a potential brain radiopharmaceutical. *Eur J Nucl Med* **9**: 511-516, 1984
- 6) Kung HF, Molnar M, Billings J, et al: Synthesis and biodistribution of neutral lipid-soluble Tc-99m complexes that cross the blood-brain barrier. *J Nucl Med* **25**: 326-332, 1984
- 7) Ell PJ, Hocknell JML, Jarritt PH, et al: A ^{99m}Tc-labelled radiotracer for the investigation of cerebral vascular disease. *Nucl Med Commun* **6**: 437-441, 1985
- 8) Holmes RA, Chaplin SB, Royston KG, et al: Cerebral uptake and retention of ^{99m}Tc-hexamethylpropylene amine oxime (^{99m}Tc-HM-PAO). *Nucl Med Commun* **6**: 443-447, 1985
- 9) Nowotnik DP, Canning LR, Cumming SA, et al: Development of a ^{99m}Tc-labelled radiopharmaceutical for cerebral blood flow imaging. *Nucl Med Commun* **6**: 499-506, 1985
- 10) Sharp PF, Smith FW, Gemmell HG, et al: Technetium-99m HM-PAO stereoisomers as potential agents for imaging regional cerebral blood flow: Human volunteer studies. *J Nucl Med* **27**: 171-177, 1986
- 11) 広瀬佳治, 天野昌治, 関口 治, 他: 全身用シングルフォトン ECT 装置 SET-030W の開発. 島津評論 **43**: 187-194, 1986
- 12) Senda M, Tamaki N, Yonekura Y, et al: Performance characteristics of Positologica III: A newly designed whole-body multislice positron computed tomograph. *J Comp Assist Tomogr* **9**: 940-946, 1985
- 13) Leonard JP, Nowotnik DP, Neirinckx RD: Technetium-99m-d,l-HM-PAO: A new radiopharmaceutical for imaging regional brain perfusion using SPECT—A comparison with iodine-123 HIPDM. *J Nucl Med* **27**: 1819-1823, 1986
- 14) Lassen NA: Cerebral blood flow tomography using technetium-99m-HMPAO. 核医学 **23**: 1125-1126, 1986
- 15) 西澤貞彦, 棚田修二, 藤田 透, 他: 脳腫瘍における N-isopropyl-[I-123]p-iodoamphetamine による局所脳血流 SPECT の意義. 核医学 **24**: 15-25, 1987

Summary

Cerebral Perfusion SPECT Using Tc-99m-d,l-HMPAO: Comparative Study with I-123 IMP and CBF Measured by PET

Sadahiko NISHIZAWA*, Yoshiharu YONEKURA*, Tohru FUJITA*, Michio SENDA*,
Junji KONISHI*, Masatsune ISHIKAWA** and Hidemao FUKUYAMA***

**Department of Radiology and Nuclear Medicine, **Department of Neurosurgery,*

****Department of Neurology, Kyoto University School of Medicine*

To evaluate clinical usefulness of technetium-99m-d,l-hexamethylpropyleneamine oxime (HMPAO) as cerebral perfusion agent for SPECT, we compared the distribution of HMPAO with that of N-isopropyl-[I-123]p-iodoamphetamine (IMP) and regional cerebral blood flow (rCBF) measured by PET. In HMPAO study, we performed serial SPECT scans until 5 hr in 7 cases, and single SPECT scan at 5 min after the injection in the other 17 cases. Among 24 cases, IMP-SPECT was performed in 9 cases and PET was done in 17 cases. All SPECT scans were performed with multi-detector SPECT scanner.

The regional distribution of HMPAO in the brain did not show major changes visually except the lesions of meningioma and arteriovenous malformation, and the regional activity showed 1% increase at 45 min and 4% decrease at 5 hr

compared with the activity at 5 min. In cases with cerebral infarction, major discrepancy was not observed among 3 studies. However, in cases having mild regional hypoperfusion of less than 30% decrease in rCBF compared with the non-affected area, reduced perfusion was not clearly visualized in the HMPAO-SPECT while IMP-SPECT demonstrated the ischemic lesion with better contrast.

Although HMPAO is useful to assess rCBF using SPECT with the advantage of its availability at any time, the present study raised a question about the limitation of the detectability in mild ischemia.

Key words: Single photon emission computed tomography, Technetium-99m-d,l-hexamethylpropyleneamine oxime, N-isopropyl-[I-123]p-iodoamphetamine, Positron computed tomography, Regional cerebral blood flow.