

《原 著》

^{99m}Tc -HMPAO の脳血流シンチグラフィとしての臨床的有用性の検討

林田 孝平* 西村 恒彦* 植原 敏勇* 今北 哲*
 与小田一郎* 岡 尚嗣* 小倉 裕樹* 林 真*
 鳴尾 好人** 米川 泰弘**

要旨 21例で ^{99m}Tc -HMPAOによる脳血流シンチグラフィを施行し、基礎的および臨床的検討を行った。また ^{123}I -IMPおよび ^{81m}Kr 脳血流シンチグラフィと比較した。HMPAOバイアルを ^{99m}Tc (<35 mCi)で標識し、速やかに投与すれば高い脂溶性分画(>90%)の ^{99m}Tc -HMPAOが得られた。 ^{99m}Tc -HMPAOの脳への摂取率は30分後に4.5%に達した。脳血流シンチグラフィのSPECT像にて中大脳動脈領域の左右の分布比は初期に比し後期にて ^{123}I -IMPは高く、 ^{99m}Tc -HMPAOは低かった。前者ではいわゆる再分布、後者では血液プールの関与が考えられた。15例の内頸もしくは中大脳動脈の狭窄(≥90%)領域は、 ^{99m}Tc -HMPAO脳血流シンチグラフィにて摂取低下として検出できた。またluxury perfusionと考えられた部位に ^{99m}Tc -HMPAOの異常集積があり、 ^{81m}Kr の分布によく似ていた。 ^{99m}Tc -HMPAO SPECT脳血流シンチグラフィでは、脳血流を反映した分布が得られ、脳血流異常の評価に有用であった。

I. はじめに

脳血流測定は脳疾患、とくに脳血管障害の病態把握ならびに予後の判定に、重要な意味を持つ。核医学的に脳血流を測定する方法には ^{133}Xe クリアランス法¹⁾や、ポジトロン核種による脳血流測定法²⁾があるが、特殊な装置やサイクロトロンが必要なことで一般に広く応用されていない。 N -isopropyl-p-[^{123}I]-iodoamphetamine(^{123}I -IMP)³⁾は、回転型ガンマカメラを用いて脳血流分布を視覚化できる特徴を有し臨床応用が始まっている。さらに、最近開発されたテクネチウム・キットにより標識できる ^{99m}Tc -Hexamethylpropyleneamine oxime(^{99m}Tc -HMPAO)⁴⁾ d,l 体は、極性を持たず

低分子かつ脂溶性であるため脳実質に長時間停滞する。また物理学的特性にも優れているためSingle photon emission computed tomography(SPECT)による脳血流のマッピングに適しているとされている⁵⁾。このように核医学は、脳血流分布の三次元的解析により、脳の微細構造の解析をめざすX線CTおよびMRIとは違ったアプローチにて大脳科学⁶⁾への寄与が期待されている。今回、 ^{99m}Tc -HMPAOの治験の機会を得、基礎的および臨床的有用性を検討した。

II. 方 法

1) ^{99m}Tc -HMPAOの標識法

$^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ テクネカウ・ジェネレータを用い20時間以内に再溶出した $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 9~73 mCiをHMPAOバイアル(HMPAO 0.5 mg, 塩化第一スズ 0.0076 mg, 塩化ナトリウム 4.5 mg) (アマシャム薬品)に注入し、90秒間振蕩した。あらかじめRIインターミッテント翼状針で静脈を確保しておき、 ^{99m}Tc -HMPAOを標識後速やかに投与した。

* 国立循環器病センター放射線診療部

** 同 脳神経外科

受付: 62年9月7日

最終稿受付: 63年1月18日

別刷請求先: 吹田市藤白台5-7-1 (番565)

国立循環器病センター放射線診療部

林田 孝平

なお、 $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ の投与前後10分間は、眼帶にて光刺激を遮断した。

2) 脳実質へ留まる脂溶性分画の $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ および不純物として低脂溶性分画の $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$, ^{99m}Tc の還元水解物、遊離の $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の量を薄層クロマトグラフィおよびペーパークロマトグラフィを用いて計測した。すなわち、支持体を Gelman ITLC/SG ストリップとし展開溶媒をメチルエチルケトンとしたもの (System₁)、また 0.9% 塩化ナトリウムとしたもの (System₂)、支持体を Whatman No. 1 クロマトグラフィ用濾紙とし展開溶媒を 50% アセトニトリルとしたもの (System₃) の各原線に標識物を滴下し、System₁ および System₂ では10分間、System₃ では 80 分間展開する。ウェル型シンチレーションカウンターでペーパークロマトグラフィの原線付近、溶媒先端付近および支持体の総放射能のカウントを求め、System₁ の値をおのおの B_1 , A_1 , T_1 ; System₂ の値を B_2 , A_2 , T_2 ; System₃ の値を B_3 , A_3 , T_3 とする。不純物として $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ の低脂溶性分画 (W_1) (%), ^{99m}Tc の還元水解物 (W_2) (%) および遊離の $^{99m}\text{TcO}_4^-$ (W_3) (%) の比率は、それぞれ次式で求められる。

$$W_1 = \{(B_1/T_1) - (B_3/T_3)\} \times 10^2$$

$$W_2 = \{A_2/T_2\} \times 10^2$$

$$W_3 = \{B_3/T_3\} \times 10^2$$

したがって $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ の脂溶性分画 (W_4) (%) は次の式で求められる。

$$W_4 = 100 - W_1 - W_2 - W_3$$

そこで HMPAO テクネ・キット内に注入した $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の放射能量と $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ の脂溶性および低脂溶性分画の比率を標識直後において比較した。また標識直後に脂溶性分画の比率が高値 (>90%) を示した例で、20分、60分時の低脂溶性分画、 ^{99m}Tc の還元水解物および遊離の $^{99m}\text{TcO}_4^-$ の比率を計測し、経時的な変化を観察した。

3) 血中消失率および尿中排泄率

$^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ を投与後、2, 5, 10, 15, 30, 45, 60分、2, 4, 6, 24時間に採血し、血中消失を観察した。すなわち、血液 0.1 ml のカウントを B_1 と

し、投与した $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ の 0.1 ml のカウントを B_2 とし、その容量を B_3 とすると、血液 1,000 ml 当たりの % 投与量 B 、つまり $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ の各時間における血中消失率 (%) は次式 (1) で求められる。また、4, 8, 12, 24時間における尿中の 0.1 ml のカウントを U_1 とし、各時間の尿量 U_2 ml 当たりの % 投与量 U 、つまり $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ の各時間における尿中排泄率 (%) は次式 (2) で求められる。尿中排泄率は、投与時からの累積にて求めた。

$$B = \frac{B_1 \times 10^5}{B_2 \times B_3} \cdots (1), \quad U = \frac{U_1 \times U_2 \times 10^2}{B_2 \times B_3} \cdots (2)$$

4) $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ の臓器の摂取率をみるために、プラナー像にて頭部、胸部、骨盤部の前面像および腹部の前面像と後面像を 1 分間のプリセットタイムにて撮像した。いずれも重ならないように関心領域を設定し、頭頸部、心胸部、骨盤部の前面像のカウントおよび腹部の前後面像の平均カウントを合計して全体のカウントを求め、次に前面像から脳、甲状腺、肺、心臓のカウント、前後像から肝臓、腎臓の平均カウントを求めた。 $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ 投与 30 分後、および 6 時間後の全体のカウントに対するそれぞれの臓器のカウント比により、臓器の摂取率 (%) を求めた。

5) $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ 脳血流シンチグラフィは、 $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ 投与 30 分～1 時間後に初期分布、4～5 時間後に後期分布を SPECT にて撮像した。SPECT 撮像前に、頭部を固定した位置で眼窓と外耳口に ^{99m}Tc の点線源をおき、右側面にてプラナー像を撮り、その点を結び、いわゆる Orbitomeatal line を決定し、この線を基準にして SPECT 像の Transaxial view を再構成した。この view で X 線 CT 像と比較して、両側の中大脳動脈領域に関心領域を決定し、経時的な脳内のカウント変化をみた。すなわち、初回撮像時の正常部のカウントを N_i 、病変部のカウントを D_i 、t 時間後の正常部のカウントを N_t 、病変部のカウントを D_t とすると t 時間後の病変部/正常部のカウント比 (D/N ratio) は、初回撮像時のカウント比で補正して次式で求められる。

$$D/N \text{ ratio} = \frac{D_t/N_t}{D_i/N_i}$$

同様に ¹²³I-IMP による脳血流シンチグラフィを行い D/N ratio を求め経時に比較した。

6) ^{99m}Tc-HMPAO における脳内の摂取低下の所見は視覚的に判定し、いずれも病変部/正常部のカウント比は、0.85 以下であった。正面あるいは側面にて内頸または中大脳動脈の血管造影を行い、狭窄がないと仮定した場合の血管内径に対する狭窄の占める割合にて、狭窄度を 100%, 99~90%, 90% 未満の三段階に分類した。この際、正面あるいは側面にて狭窄度が高い方を採用した。このようにして、血管造影による狭窄度を決定し、X 線 CT 像における低吸収域の出現と ^{99m}Tc-HMPAO における摂取低下を比較した。ここで、血管造影における狭窄度 90% 以上の病変に対して、X 線 CT 像および ^{99m}Tc-HMPAO 脳血流シンチグラフィの検出率を sensitivity, specificity にて求めた。また、^{99m}Tc-HMPAO と ¹²³I-IMP の脳血流シンチグラフィにおける脳内の分布の相違を観察し、^{81m}Kr および ^{99m}Tc-RBC 脳シンチグラフィと比較した。

7) 撮像に用いた機種は高分解能コリメータを装着した対向型シンチカメラ島津社製 LFOV-E, データ処理は島津社製 SCINTIPAC 2400 である。^{99m}Tc-HMPAO 脳血流シンチグラフィでは、36×2 step (5° ごと) にて初期分布で 30 秒/step, 後期分布像で 50 秒/step で収集し 9 点スムージングを行った。吸収補正係数は、0.1 cm⁻¹ とし Shepp & Logan のフィルターにて再構成し、Transaxial, Sagittal, Coronal view を得た。また ¹²³I-IMP 脳血流シンチグラフィでは、36×2 step (5° ごと) にて初期分布で 40 秒/step, 後期分布で 50 秒/step にて収集した。吸収補正係数が 0.05 cm⁻¹ のほかは、^{99m}Tc-HMPAO 脳血流シンチグラフィの処理に準じた。^{81m}Kr 脳血流シンチグラフィでは、上行大動脈に留置したカテーテルにより ⁸¹Rb/^{81m}Kr ジェネレータを用いて 5% ブドウ糖にて溶出した ^{81m}Kr を持続注入し、36×2 step (5° ごと) にて 20 秒/step で収集し、吸収補正是行わずに再構成

した。また ^{99m}Tc-RBC 脳シンチグラフィは、in vivo にて赤血球を ^{99m}Tc で標識し⁷⁾、^{81m}Kr 脳血流シンチグラフィと同様の条件で収集し、再構成した。いずれのシンチグラフィもスライス幅は 6 mm である。

CT 装置は、東芝社製 TCA-20A あるいは General Electronic 社製 CT/T8800 を用いた。

なお、有意差検定は、paired t-test を用いた。

III. 対 象

脳梗塞および一過性脳虚血発作 15 例、脳内出血 2 例、モヤモヤ病 2 例、脳動静脈奇形 2 例の計 21 例を対象とした。男女比は 17:4 で、平均年齢は、51±15 歳である。

IV. 結 果

1) ^{99m}Tc-HMPAO の標識率の検討は 16 例で行い、バイアル内に投与した ^{99m}TcO₄⁻ の放射能量 (X) と ^{99m}Tc-HMPAO の脂溶性分画 (Y) の相関 (Fig. 1A) は、R=-0.88, 回帰式は Y=-0.21X+98.1 であった。同様に ^{99m}TcO₄⁻ の放射能量 (X) と ^{99m}Tc-HMPAO の低脂溶性分画 (Y) の相関は、R=0.86, 回帰式は Y=0.20X-0.45 であった (Fig. 1B)。

^{99m}Tc-HMPAO の脂溶性分画および不純物の比率を直後から 60 分まで経時に観察した 7 例では、脂溶性分画の ^{99m}Tc-HMPAO の比率は、直後、20 分、60 分ではそれぞれ 94.2±1.3 (%), 91.2±2.9 (%), 84.9±4.3 (%) で直後と 20 分の間に p<0.05, 20 分と 60 分の間に p<0.01 で有意の低下を認めた。低脂溶性分画の ^{99m}Tc-HMPAO の比率は、直後、20 分、60 分ではそれぞれ 3.8±1.8 (%), 5.2±1.9 (%), 9.7±3.2 (%) でいずれも p<0.01 で有意の増加があった (Fig. 2)。その他の不純物として ^{99m}Tc の還元水解物の比率は直後、20 分、60 分ではそれぞれ 1.7±0.5 (%), 1.9±0.6 (%), 2.3±1.1 (%)、遊離の ^{99m}TcO₄⁻ の比率は、直後、20 分、60 分ではそれぞれ 0.9±0.3 (%), 1.3±0.9 (%), 3.1±2.0 (%) であり、いずれも有意差はなかった。

2) ^{99m}Tc-HMPAO の血中消失率および尿中蓄

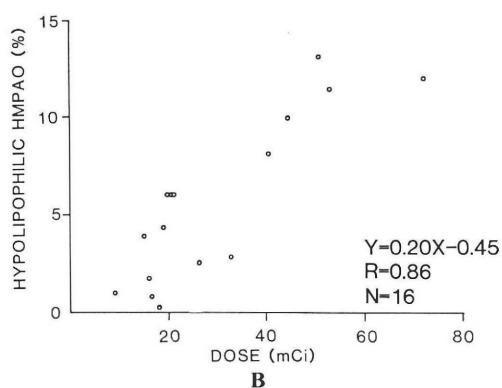
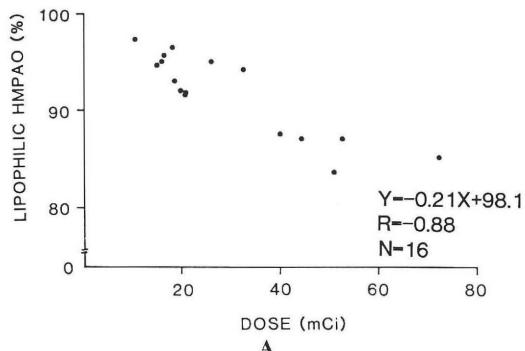


Fig. 1 A: Correlation between rate of lipophilic Tc-99m HMPAO and dose of Tc-99m.
B: Correlation between rate of hypolipophilic Tc-99m HMPAO and dose of Tc-99m.
(HMPAO = hexamethylpropyleneamine oxime)

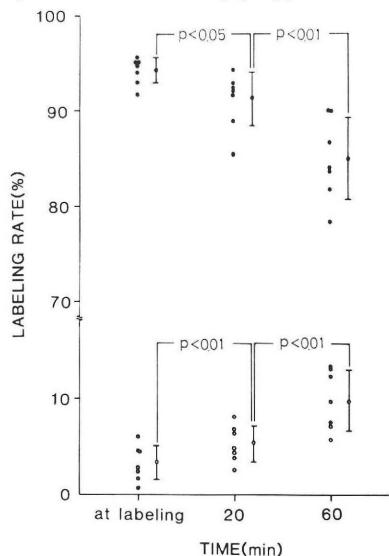


Fig. 2 Chronological change of rate of lipophilic Tc-99m HMPAO (closed circle) and that of hypolipophilic Tc-99m HMPAO (open circle).

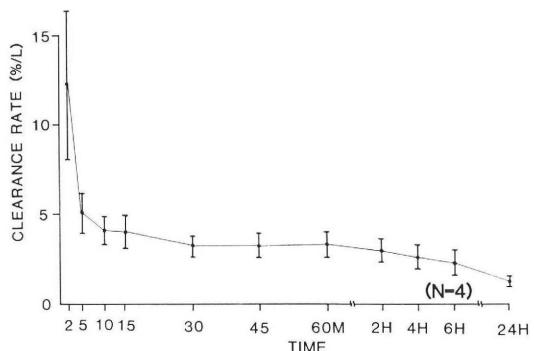


Fig. 3 Blood clearance curve of Tc-99m HMPAO.

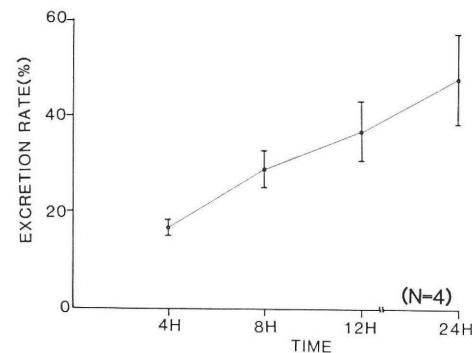


Fig. 4 Urinary excretion curve of Tc-99m HMPAO.

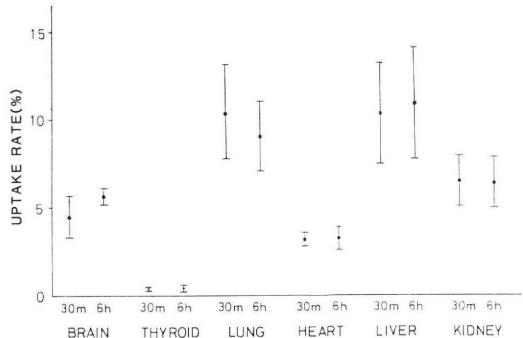


Fig. 5 Uptake rate of Tc-99m HMPAO in various organs.

積排泄率は4例で行った。血中消失率は2分で 12.3 ± 4.2 (%), 30分で 3.2 ± 0.6 (%), 60分で 3.2 ± 0.7 (%), 4時間で 2.5 ± 0.7 (%), 24時間で 1.2 ± 0.3 (%)であった(Fig. 3)。尿中蓄積排泄率は、4時間で 16.6 ± 1.5 (%), 24時間には 47.5 ± 9.6 (%)に達した(Fig. 4)。

3) ^{99m}Tc -HMPAO の臓器摂取率は、5例で検討し、脳、甲状腺、肺、心臓、肝臓、腎臓において、30分後ではそれぞれ 4.5 ± 1.2 (%), 0.4 ± 0.1 (%), 10.5 ± 2.3 (%), 3.2 ± 0.4 (%), 10.4 ± 2.9 (%), 6.6 ± 1.4 (%) であり、6時間後でいずれの臓器にても有意の変化がなかった (Fig. 5)。

4) ^{99m}Tc -HMPAO および ^{123}I -IMP シンチグラフィにおける脳内カウントの経時的变化 (Fig. 6)

^{99m}Tc -HMPAO 脳血流シンチグラフィを施行し

た14例 (合計20回)において、3時間以降の D/N ratio は初期分布に比し17スキャン中13スキャンは低下を示した。また ^{123}I -IMP 脳血流シンチグラフィを施行した10例 (合計11回)で、3時間以降の D/N ratio は、初期分布に比し11スキャン中8スキャンは高くなっていた。

5) 内頸あるいは中大脳動脈に狭窄を有する15例で、動脈造影における狭窄度と ^{99m}Tc -HMPAO の脳血流シンチグラフィにおける摂取低下領域の検出の有無を比較した。Digital subtraction angiography にて左中大脳動脈 90% の狭窄例を示す (Fig. 7)。 ^{99m}Tc -HMPAO の脳血流シンチグラフィによる Transaxial view にて X 線 CT にて認められる左側頭葉～頭頂葉の低吸収域よりやや広い領域に ^{99m}Tc -HMPAO の脳血流シンチグラフィの Transaxial view にて摂取低下を認め、Coronal view の摂取低下は、狭窄を有する左中大脳動脈領域に一致することが血管造影で証明された。15例 (30領域)で内頸あるいは中大脳動脈の 90% 以上の狭窄を示した領域の検出について、 ^{99m}Tc -HMPAO 脳血流シンチグラフィの摂取低下の所見は sensitivity=100(%)、specificity=93(%) を有しており、X 線 CT 像による低吸収域の出現は、sensitivity=53(%)、specificity=93(%) であった。内頸あるいは中大脳動脈の閉塞11例中4例で、X 線 CT にて低吸収域の出現はなかった (Table 1)。

6) ^{99m}Tc -HMPAO の脳血流シンチグラフィと ^{123}I -IMP の脳血流シンチグラフィとの比較

脳梗塞の発症1か月の症例で、 ^{99m}Tc -HMPAO と ^{123}I -IMP の脳血流シンチグラフィを行い、 ^{81m}Kr の脳血流シンチグラフィと比較した。 ^{99m}Tc -HMPAO の初期分布では、左前頭葉に異常集積があり、後期分布では、左側頭葉～頭頂葉では、初期分布に比し、摂取低下がみられた。 ^{123}I -IMP の初期分布は、左前頭葉の集積は認められず、左側頭葉～頭頂葉に摂取低下があった。後期分布では、左前頭葉に異常集積、左側頭葉～頭頂葉に再分布現象がみられた。この症例では、 ^{99m}Tc -HMPAO と ^{123}I -IMP の脳内における初期分布は異なり、 ^{99m}Tc -HMPAO の分布が ^{81m}Kr

Fig. 6 Sequential change of D/N ratio in temporo-parietal area by ^{99m}Tc -HMPAO and ^{123}I -IMP brain SPECT. (D/N ratio=defect/normal ratio, SPECT=single photon emission computed tomography)

Table 1 Comparison between brain CT and ^{99m}Tc -HMPAO brain SPECT in detecting stenosis of major cerebral arteries. The findings of brain CT were classified into positive (+) or negative (-) according to the presence of LDA, and those of ^{99m}Tc -HMPAO brain SPECT were classified into positive (+) or negative (-) according to the presence of hypoactive area

CT		HMPAO	
(+)	(-)	(+)	(-)
7	4	100 (%)	11 0
1	3	90-99(%)	4 0
1	14	<90 (%)	1 14
(N=30)			

CT=X-ray computed tomography, HMPAO= ^{99m}Tc -HMPAO brain SPECT, Stenosis=Angiographic stenosis

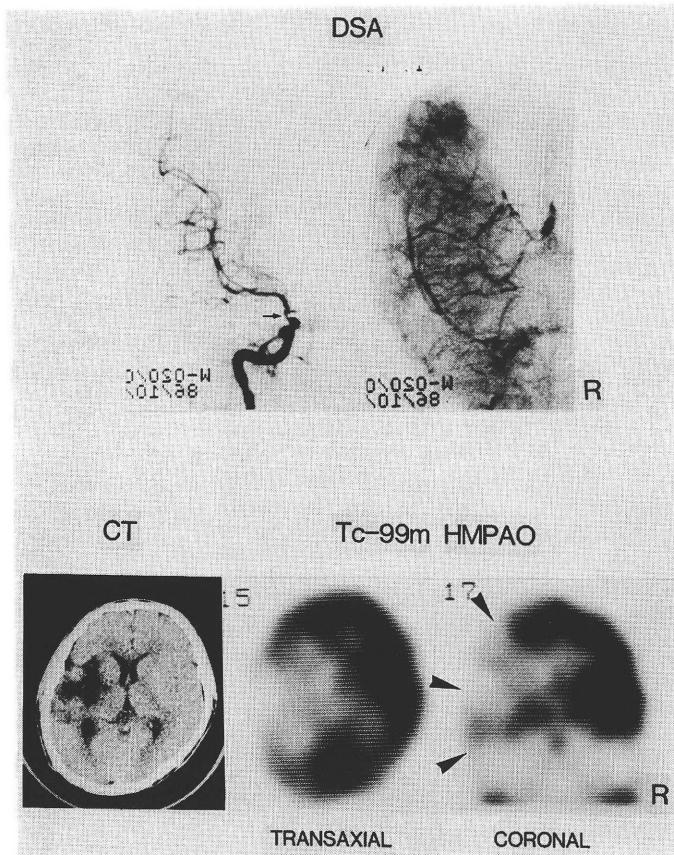


Fig. 7 Case of 90% stenosis of left MCA (↑). The hypoperfused area by stenosis of left MCA is identified as hypoactive area (↑) by coronal section of Tc-99m HMPAO brain SPECT. The extent of the hypoactive area is larger than that of LDA by brain CT. (MCA=middle cerebral artery, LDA=low density area, CT=X-ray computed tomography, DSA=digital subtraction angiography, HMPAO=Tc-99m HMPAO brain SPECT, R=right)

とよく一致していた。また、 ^{99m}Tc -RBC 脳シンチグラフィにて淡い血液プールを左前頭葉に認め、局所的に血液分布の増加が示された (Fig. 8)。なお、この症例では、左中大脳動脈の有意の狭窄は認めなかった。次に、脳動静脈奇形では、脳血流シンチグラフィの初期分布像において ^{99m}Tc -HMPAO は ^{123}I -IMP に比し異常血管部のカウントが高かった (Fig. 9)。

V. 考 察

新しく脳血流製剤として開発された ^{99m}Tc -

HMPAO 脳血流シンチグラフィの基礎的検討および臨床応用について報告した。 ^{99m}Tc -HMPAO は、HMPAO バイアルに $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を注入すれば、いつでも調製できる。しかし、 ^{99m}Tc -HMPAO の脂溶性分画だけが脳実質に取り込まれるため、標識物に脂溶性分画の割合が高い状態で被検者に投与する必要がある⁸⁾。HMPAO バイアルに 1 バイアル当たり 35 mCi 以下の $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を注入し標識すれば、90(%)以上の脂溶性分画の ^{99m}Tc -HMPAO が得られた。また、 ^{99m}Tc -HMPAO の

比放射能が 15 mCi/ml でも 90(%)以上の脂溶性

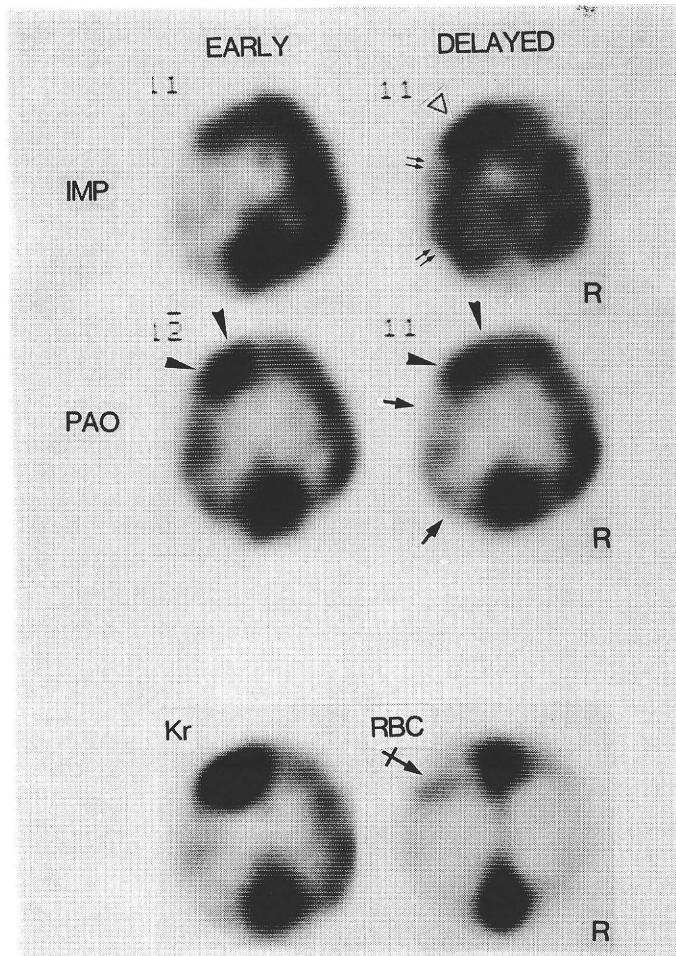


Fig. 8 Case of cerebral infarction in subacute phase. Tc-99m HMPAO brain SPECT reveals hot accumulation in left frontal area (↑) with early and delayed scan and decreased uptake in temporo-parietal area (↑↑) with delayed scan. I-123 IMP brain SPECT shows hot accumulation in frontal area (Δ) with delayed but not early scan and hypoactivity in temporo-parietal area (↑↑) with early scan accompanying with redistribution. Distribution of Tc-99m HMPAO is similar to that of Kr-81m. Tc-99m RBC brain SPECT shows abnormal blood pooling in frontal area (↓) indicating increment of cerebral blood volume. (PAO=Tc-99m HMPAO brain SPECT, IMP=I-123 IMP brain SPECT, Kr=Kr-81m brain SPECT, RBC=Tc-99m RBC brain SPECT, EARLY=early scan image, DELAYED=delayed scan image, R=right)

分画が得られ、ファーストパス法の併用により頸部の血管狭窄の評価も同時に行えた。しかし、^{99m}Tc-HMPAO の脂溶性分画の比率が標識直後に高くても、20分放置すれば有意に低下し、逆に低脂溶性分画の比率が高くなった。この場合不純

物としての ^{99m}Tc の還元水解物および遊離の ^{99m}TcO₄⁻ の経時的な量の変化はなかった。したがって、^{99m}Tc-HMPAO の脂溶性分画は、時間とともに低脂溶性分画へ移行していたことが観察された。今回の検討では、20時間以内に溶出された

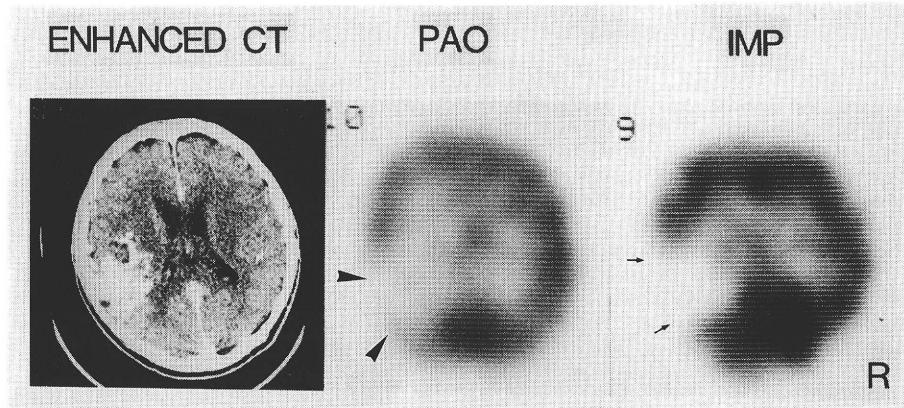


Fig. 9 Case of arteriovenous malformation (=AVM). The vascular pooling of AVM in left parietal area with Tc-99m HMPAO brain SPECT (↑) is higher than that with I-123 IMP brain SPECT (↑). (ENHANCED CT=enhanced X-ray computed tomography, PAO=Tc-99m HMPAO brain SPECT, IMP=I-123 IMP brain SPECT, R=right)

$^{99m}\text{TcO}_4^-$ を用いたが、24時間以降に溶出されたものを用いると脂溶性分画の比率が低くなるとされている⁸⁾。HMPAO バイアルに含有される塩化第一スズの量は 0.0076 mg で塩化第一スズの量としては、骨製剤であるピロリン酸テクネキットの 4.0 mg、心プール製剤であるテクネアルブミンキットの 0.5 mg に比し、それぞれ約 1/526、約 1/66 しか含有していない。したがって、35 mCi 以上の $^{99m}\text{TcO}_4^-$ あるいは 24 時間以降に溶出された $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を用いると前者ではホットの Tc、後者ではコールドの Tc の量が多いため、塩化第一スズにて十分に還元できない。このため ^{99m}Tc と HMPAO の結合が不安定となり、低脂溶性の $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ へ移行しやすいと考えられる。このため、脂溶性分画の比率が高い $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ を投与するためには、HMPAO バイアルに 20 時間以内に再溶出した 35 mCi 以下の $^{99m}\text{TcO}_4^-$ を注入し、標識後速やかに投与する必要があった。投与された $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ の血中消失率は、30分および 1 時間後で 3.2 (%), 4 時間後で 2.5 (%) であった。尿中累積排泄率は、24 時間後には 47.5 (%) に達していた。プラナー像による $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ の脳内分布は、30 分で 4.5 (%), 6 時間で 5.6 (%) と経時的にみてやや増加傾向にあるも

のの有意差はなく、諸家の報告と一致した⁹⁾。また全例において $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ 投与に伴う副作用は、認められなかった。 $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ 脳血流シンチグラフィにて 3 時間以降の D/N ratio が初期分布より低くなる傾向があった。これは、D/N ratio が高くなる $^{123}\text{I-IMP}$ の分布の変化とは逆の現象であり、Fig. 8 の症例でもこの現象が観察できた。

ところで、 $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ の血中消失率において 30 分後と 4 時間後を比較すると有意の($p < 0.01$) 血液活性の低下がみられる。脳内のカウントは脳実質とそれに含まれる血液のカウントの総和であり¹⁰⁾、 $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ の血液中の活性、言い換えれば脳実質に含まれる血液プールが 4 時間後では 30 分後に比して低いことを考慮すると、後期分布の D/N ratio が初期分布に比して低くなるのも肯定できる。したがって、D/N ratio の変化は、脳内の $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ の分布が変化したことによる、血液中の $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ の低下と考えた方が妥当である。また血液プールのモデルである脳動静脈奇形では、初期分布にて $^{123}\text{I-IMP}$ に比し $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ の異常血管のプールが高いことにより、視覚的にも $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ の血液活性が高いことが証明された。さらに、 $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$

脳血流シンチグラフィでは、¹²³I-IMP 脳血流シンチグラフィに比し、軽度の血流低下が捉えにくくとされている¹¹⁾が、¹²³I-IMP の脳内集積の機序の違いとともに、^{99m}Tc-HMPAO の血液のプールが高いことにより、軽度の摂取低下を示す病変部が捉えにくくなるとも考えられる。

Figure 8 の症例では、^{99m}Tc-HMPAO の異常集積がみられ、血流のトレーサーである^{81m}Kr によく似た分布を示した。脳梗塞の亜急性期には、病巣の血管の autoregulation の機能が消失し、脳血管の異常な拡張をきたす“luxury perfusion”が知られている¹²⁾。^{99m}Tc-HMPAO および^{81m}Kr の異常集積はこの現象を捉えていると考えられる。一方、¹²³I-IMP は、microsphere 様物質とされている¹³⁾が、血流に比例した分布を観察できるのは投与10分後までと言われ¹⁴⁾、30分後にはもはや血流を反映しないという報告がある¹⁵⁾。このことは、初期分布とはいえ静注30分後の像にて^{99m}Tc-HMPAO と¹²³I-IMP の分布に解離があつても矛盾はない。ここで、^{81m}Kr の分布を血流の絶対的指標とした場合、¹²³I-IMP より^{99m}Tc-HMPAO の方が^{81m}Kr とよく似た分布を示しており、^{99m}Tc-HMPAO 脳血流シンチグラフィが血流をよく反映したイメージであると言わざるをえない。しかし、¹²³I-IMP には、初期分布で摂取低下を示す領域に、後期分布において摂取が増加する、いわゆる“再分布”現象がある¹⁶⁾。Raynoud ら¹⁷⁾は、初期分布の広がりが臨床的な重症度と一致するとしているが、¹²³I-IMP の脳内への摂取のメカニズムが解明され経時的な分布の違いに対しての意味づけが確立されれば、“再分布”現象は臨床的に有用な情報となりうるだろう。

脳血流障害の患者で内頸あるいは中大脳動脈の90(%)以上の狭窄病変の検出において、^{99m}Tc-HMPAO 脳血流シンチグラフィの摂取低下と X 線 CT 像による低吸収域の出現を比較すると、前者は sensitivity=100(%)、specificity=93(%)であり、後者は sensitivity=53(%)、specificity=93(%)であった。^{99m}Tc-HMPAO 脳血流シンチグラフィで異常を認め、脳血管の狭窄がなかった Fig. 8 の

症例は、尿失禁で発症し運動性言語障害を伴っていた。また X 線 CT にて左側頭葉に低吸収域があり、同部に^{99m}Tc-HMPAO の摂取低下があつた。このことにより左前頭葉および左側頭葉へ頭頂葉の病変が確認され、左中大脳動脈に一時的な血流の途絶があつたものの、早期に血流の再開通があつたことが推察される。これは動脈に狭窄病変がなくとも、^{99m}Tc-HMPAO 脳血流シンチグラフィにおける摂取低下にて、血流異常が判定できることを示唆している。また脳血流は reserve が大で、脳血流の障害があつても、必ずしも X 線 CT 像にて検出される器質的な変化をきたすわけではない¹⁸⁾。本研究では内頸あるいは中大脳動脈の閉塞例において X 線 CT 像にて 36(%) で低吸収域の出現がなかった。このことは、一過性脳虚血発作において神経学的異常を認めない時期でも、^{99m}Tc-HMPAO による脳血流シンチグラフィにて、脳の血流障害を捉えることができ¹⁹⁾、脳血管拡張剤の投与などの内科的療法、および浅側頭動脈 - 中大脳動脈吻合術などの外科的療法の治療の選択の決定に役立つ。

いずれにしても^{99m}Tc-HMPAO は、テクネ・キットによる標識によりいつでも調製でき、また^{99m}Tc の量を加減することにより、SPECT のサンプリングタイムを短くでき、^{99m}Tc-HMPAO 脳血流シンチグラフィにて、緊急例および重症例でも脳血流異常の評価が可能であり、臨床への幅広い応用が期待できる。

VI. まとめ

(1) ^{99m}Tc-HMPAO は、キットによりいつでも標識ができた。高い脂溶性分画(>90%)の^{99m}Tc-HMPAO をえるためには、1 バイアル当たり 35 mCi を超えない^{99m}Tc を注入し、速やかに投与することが必要である。

(2) ^{99m}Tc-HMPAO の血中消失率は、30分後には 3.2(%) と低くなり SPECT の撮像の開始ができた。脳への摂取率は 30 分後には 4.5(%) で、6 時間後でも有意の変化を認めなかつた。

(3) SPECT による^{99m}Tc-HMPAO の脳内分布

は、血流をよく反映したイメージであり経時的に変化が少なかった。しかし、症例により後期分布にて病変/正常比が低くなる現象があり、視覚的にも確認された。

(4) 内頸もしくは中大脳動脈が 90(%)以上の狭窄を示す病変の検出率は、^{99m}Tc-HMPAO SPECT 脳血流シンチグラフィによる摂取低下の方が、X線 CT による低吸収域の出現より高かった。

(5) ^{99m}Tc-HMPAO は、物理学的特性がよく、SPECT による脳血流マッピングに適している放射性薬剤である。^{99m}Tc-HMPAO による脳血流シンチグラフィは、非観血的に脳血流異常を捉えることができた。

HMPAO バイアルを提供していただいたアマシャム 薬品に感謝いたします。

文 献

- Obrist WD, Thompson HK Jr, Way HS, et al: Determination of regional cerebral blood flow by inhalation of xenon-133. *Cir Res* **29**: 124-135, 1967
- Frackowiak SJ, Lenzi GL, Jones T, et al: Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using 0-15 and positron emission tomography: Theory, procedure and normal values. *J Comput Assist Tomogr* **4**: 727-736, 1980
- 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
- Holmes RA, Chaplin SB, Royston KG, et al: Cerebral uptake and retention of ^{99m}Tc^m-hexamethyl propylene amine oxime (^{99m}Tc^m-HM-PAO). *Nucl Med Commun* **6**: 443-447, 1985
- Leonard J, 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
- 飯尾正宏: 大脳科学と SPECT 技術. *Isotope News* **400**: 2-7, 1987
- 林田孝平, 西村恒彦, 植原敏勇, 他: *in vivo* 標識^{99m}Tc-赤血球における標識率の検討—RI アンジオグラフィにおける応用—. *核医学* **18**: 495-501, 1981
- Neirinckx RD, Canning LR, Piper IM, et al: Technetium-99m d,l-HM-PAO: A new radiopharmaceutical for SPECT imaging of regional cerebral blood perfusion. *J Nucl Med* **28**: 191-202, 1987
- 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
- Sakai F, Nakazawa K, Tazaki Y, et al: Regional cerebral blood volume and hematocrit measured in normal human volunteers by single photon emission computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metabol* **5**: 207-213, 1985
- 西澤貞彦, 米倉義晴, 藤田透, 他: Tc-99m-d,l-HMPAO を用いた脳血流 SPECT の検討. *核医学* **24**: 1521-1527, 1987
- Lassen NA: The luxury perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis within the brain. *Lancet* **11**: 1113-1115, 1966
- Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, et al: Qualifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p-[I-123]-iodo-amphetamine (IMP) tomography. *J Nucl Med* **23**: 196-203, 1982
- 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
- Cretig H, Schober O, Gielow P, et al: Cerebral dynamics of N-isopropyl-(¹²³I)p-iodoamphetamine. *J Nucl Med* **27**: 178-183, 1986
- Buell U, Olteanu-nerbe V, Kirsch CM, et al: ¹²³I-amphetamine single photon emission computed tomography (SPECT) versus ¹³³Xe dynamic SPECT: preliminary results. *Nucl Med Com* **5**: 439-449, 1984
- Raynoud C, Rancurel G, Samson Y, et al: Pathophysiological study of chronic infarcts with I-123 isopropyl iodo-amphetamine (IMP): The importance of periinfarct area. *Stroke* **18**: 21-29, 1987
- Hill TC, Holman BL, Covett 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
- 林田孝平, 西村恒彦, 植原敏勇, 他: ^{99m}Tc-HMPAO を用いた脳血流シンチグラフィにより脳血流異常が検出された内頸動脈狭窄の一症例. *核医学* **24**: 463-467, 1987

Summary

Clinical Application of Tc-99m HMPAO as Cerebral Perfusion Imaging

Kohei HAYASHIDA*, Tsunehiko NISHIMURA*, Toshiisa UEHARA*, Satoshi IMAKITA*, Ichiro YOKOTA*, Hisashi OKA*, Hiroki OGURA*, Makoto HAYASHI*, Yoshito NARUO** and Yasuhiro YONEKAWA**

*Department Diagnostic Radiology, **Department of Neurological Surgery,
National Cardiovascular Center, Suita, Osaka 565

As Tc-99m d,l-hexamethylpropyleneamine oxime (HMPAO) passes through blood brain barrier and retains in brain parenchyma for several hours, this radiopharmaceutical would be an excellent regional cerebral blood flow (rCBF) tracer.

In twenty-one cases of cerebral vascular disease, Tc-99m HMPAO brain single photon emission computed tomography (SPECT) was applied to detect abnormality in cerebral perfusion. The radiopharmaceutical was formed in high yield (>90%) by stannous reduction of Mo-99/Tc-99m generator elute (<35 mCi) using a kit of the ligand. Uptake rate of Tc-99m HMPAO in the brain did not change significantly during 6 hrs after post injection (p.i.).

In thirteen of 17 scans (14 cases), the count ratios of hypoperfused to normal temporal area in delayed scan (3-7 hrs p.i.) were lower than those in early scan (30 min-1 hr p.i.) with Tc-99m HMPAO brain SPECT, however in 8 of 11 scans (10 cases) the count ratios in delayed scan were higher than those in early scan with I-123 IMP brain SPECT.

These phenomena of delayed scan might be explained as decreasing activity of Tc-99m HMPAO in blood and redistribution of I-123 IMP to hypoactive area of early scan.

In 15 cases of cerebral vascular disease, all of the stenotic lesions ($\geq 90\%$) of major cerebral arteries were detectable as hypoactive area by Tc-99m HMPAO brain SPECT, however only 53% of the lesions were detected by brain CT as appearance of low density area.

In cerebral infarction of subacute phase, "luxury perfusion" of infarcted lesion revealed hyperactivity by Tc-99m HMPAO of which distribution was similar to that of Kr-81m. This evidence indicated Tc-99m HMPAO was a flow-related tracer and did not alter distribution during 6 hrs p.i.

Tc-99m HMPAO brain SPECT is useful for detecting abnormality in cerebral blood flow.

Key words: Tc-99m HMPAO, Single photon emission computed tomography, Regional cerebral blood flow, Cerebral vascular disease.