

《原 著》

^{99m}Tc -ECD を用いた脳血管障害における 脳血流シンチグラフィ

—— ^{123}I -IMP SPECT との比較——

小川 洋二* 西村 恒彦* 林田 孝平* 与小田一郎*
今北 哲* 汲田伸一郎* 植原 敏勇* 下永田 剛*
岡 尚嗣* 中村 雅一** 長谷川泰弘**

要旨 脳血管障害19例を対象として ^{99m}Tc -ECD SPECT を施行し、全身および脳内分布の検討を行った。また、病変の部位、拡がり、描出能について ^{123}I -IMP SPECT と比較した。 ^{99m}Tc -ECD の脳への摂取率は投与後10分で5.5%に達し、90分でも5.3%が保持された。SPECT 像にて脳内分布は経時的に変化し、特に視床にて低い洗い出し率を示した。病変部と対側正常部のカウント比 (D/N 比) は経時的に変化せず、 ^{123}I -IMP SPECT と同等の値を示した。 ^{99m}Tc -ECD SPECT は基底核部の病変の描出に優れ、 ^{123}I -IMP SPECT よりも高い基底核/白質比を示した。また、高分解能型コリメータの使用により空間分解能の高い画像が得られ、 ^{99m}Tc 標識の特性が生かされていた。一方、軽度の血流低下部や梗塞周辺部の描出では ^{123}I -IMP SPECT に劣る傾向が認められた。

I. はじめに

現在、局所脳血流を single photon emission computed tomography (SPECT) 像として画像化する tracer として物理的特性に優れ、緊急時の検査にも対応できる Tc 標識製剤の開発が進められている。その一つである ^{99m}Tc -hexamethylpropyleneamine oxime (^{99m}Tc -HMPAO) はすでに臨床応用されているが、虚血部の検出能は N-isopropyl-p-[^{123}I]iodoamphetamine (^{123}I -IMP) に劣ると言われており^{1,2)}、標識率や血中での安定性等に問題点を有する^{3,4)}。新しい脳血流イメージング製剤として開発された、 ^{99m}Tc -ethyl cysteinate dimer

(^{99m}Tc -ECD) は、ester 基を導入した diamine-dithiol 化合物であり、脳実質に長時間停滞する性質を有する。今回、著者らは ^{99m}Tc -ECD を使用する機会を得たので、脳血管障害における有用性について ^{123}I -IMP と比較して検討する。

II. 対 象

対象は脳血管疾患患者19例である。その内訳は、脳梗塞亜急性期 (発症後1週間以上、1か月未満) 7例、脳梗塞慢性期 (発症後1か月以上) 9例、TIA 1例、subclavian steal syndrome 1例、脳出血1例 (発症後2か月) である。男性16例、女性3例で、年齢は45歳から85歳にわたり、平均 66 ± 11 歳であった。

III. 方 法

1) 全身分布

^{99m}Tc -ECD は、555~1,110 MBq (15~30 mCi) を静注し、15例において投与後10分、90分、240

* 国立循環器病センター放射線診療部

** 同 内科脳血管部門

受付：3年1月9日

最終稿受付：3年2月28日

別刷請求先：大阪府吹田市藤白台5-7-1 (☎565)

国立循環器病センター放射線診療部

西村 恒彦

分に multiple body scan を行い、 ^{99m}Tc -ECD の全身分布を調べた。頭部、胸部、腹部、骨盤部の各前画像と腹部の後面像をそれぞれ1分間撮像し全カウントに対する各主要臓器の摂取率を求めた。腹部は前後の平均値を用いた。また、脳、および肺の摂取率については、喫煙歴の有無との関連性についての検討を行った。

2) SPECT 撮像

19例全例に ^{99m}Tc -ECD および ^{123}I -IMP の SPECT 像を作成した。撮像には回転型 SPECT 装置 General electric 社製 Starcam 400 AC/T を用い、コリメータは、 ^{99m}Tc -ECD では低エネルギー高分解能型を、 ^{123}I -IMP では汎用型を使用した。データ収集は、 ^{99m}Tc -ECD では静注後、30分、90分、240分の3回、 ^{123}I -IMP では静注後、30分、240分の2回行い、 64×64 マトリックス、データ収集時間は20秒間(^{123}I -IMP では25秒間) \times 64ステップ、スライス厚は6mmにて SPECT 像を作成した。 ^{99m}Tc -ECD SPECT および ^{123}I -IMP SPECT は、3日ないし5日の間隔にて行った。全例に X 線 CT を施行し、一部の症例では MRI、脳血管造影検査を行った。

3) 脳内における ^{99m}Tc -ECD の分布状態、およびその経時的变化

健常と考えられる部位の前頭葉、側頭葉、後頭葉、基底核、視床、および小脳に関心領域(非定形、9ピクセル以上)を設定し、カウントの変化を比較した。次いで、これら脳局所における ^{99m}Tc -ECD 投与後30分後からの洗い出し率も算出した。

4) ^{123}I -IMP SPECT との比較

^{99m}Tc -ECD、 ^{123}I -IMP による SPECT 像から、病変の部位、大きさ、描出程度を視覚的に評価し、両者を比較した。X 線 CT、MRI、血管造影所見との対比も行った。次に、病変部位と対側健常部位とのカウント比: D/N 比を求め、経時的变化および両者の差異について検討した。また、基底核レベルより24ないし36mm上方の連続する2スライス面において、両側放線冠又は半卵円中心に計4か所の関心領域(非定形、9ピクセル以上)

を設定し、この平均から灰白質/白質比、基底核/白質比のカウント比を算出した。灰白質のカウントは基底核レベルでの両側の前頭葉、側頭葉、後頭葉の平均を用いた。なお、白質の関心領域設定に際しては、X 線 CT と対比して脳室との重なりをできるだけ避けるよう注意した⁵⁾。

X 線 CT 装置は東芝社製 TCT-20A、MRI 装置は Siemens 社製 Magnetom (1.5 T) を使用した。有意差検定は多群間の比較に Friedman 検定を、2群間の比較に paired t-test を用いた。また、経時的变化の検討は、すべて、減衰補正した数値で行った。

IV. 結 果

1) ^{99m}Tc -ECD の全身分布、脳内分布

^{99m}Tc -ECD の脳への集積は、投与後10分が $5.5 \pm 0.7\%$ 、90分が $5.3 \pm 1.3\%$ で両者に有意差はなく、240分でも $3.8 \pm 0.7\%$ が脳に保持された。一方、他の臓器からは迅速にクリアランスされた (Fig. 1)。投与後10分の肺への摂取率は最低8%、最高20%であり、他の臓器に比して個体差が大きい。そこで、肺摂取率と喫煙歴との関係を検討すると、喫煙歴のない症例の肺摂取率は $11 \pm 3\%$ 、喫煙歴のある症例では $15 \pm 4\%$ で、両群間に有意差を認めた ($p < 0.05$) (Fig. 2)。ところが、肺からの洗い出しは他の臓器や血中と同様に速く、90分、

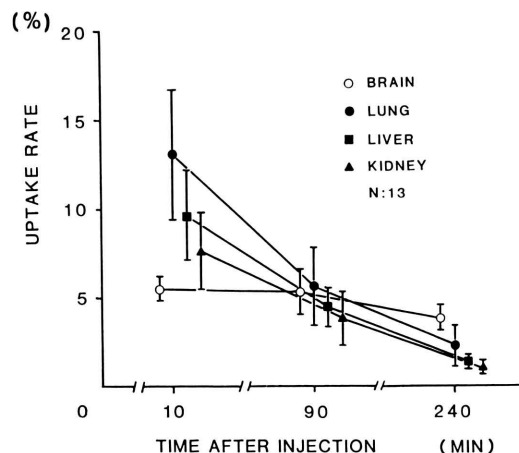


Fig. 1 Uptake rate of ^{99m}Tc -ECD in various organs.

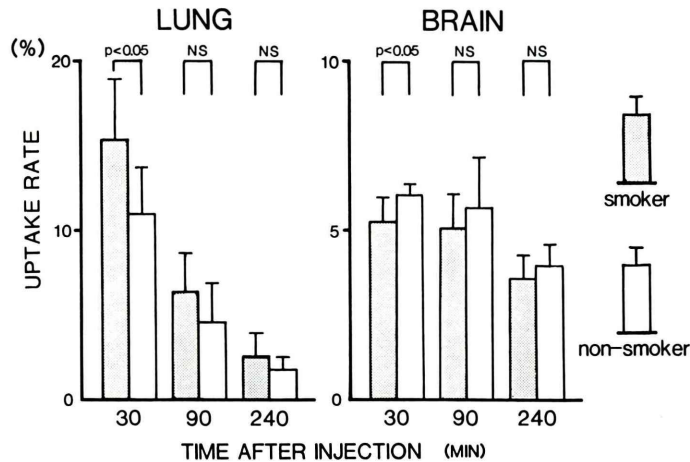


Fig. 2 Comparison of pulmonary and cerebral uptake rate between smokers and non-smokers.

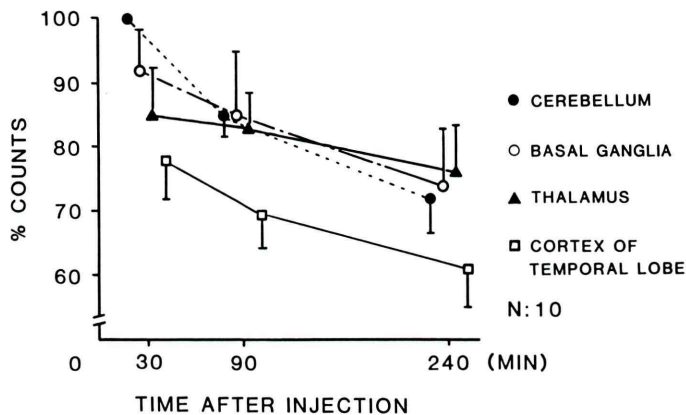


Fig. 3 Chronological change of %counts in various regions in the brain by ^{99m}Tc -ECD SPECT. (%counts=region/cerebellum in the initial image ratio).

240 分の摂取率は両群間で差がなかった。一方、投与後10分の脳への摂取率は喫煙群で $5.3 \pm 0.8\%$ 、非喫煙群で $6.1 \pm 0.2\%$ であり、非喫煙群がやや高くなったが ($p < 0.05$), 90分, および 240 分の摂取率については差を認めず、いずれも同様の経時変化を示した。

次に、SPECT 像における健常部位の脳局所のカウントを投与後30分の小脳のカウントで標準化し、その変化を検討した (Fig. 3)。小脳は集積が最も高く、速やかにクリアランスされた。側頭葉

も同様の傾向であった。これに対し、視床と基底核の洗い出しは比較的緩やかだった。各部位における投与後30分から 240 分までの洗い出し率は小脳が $27.5 \pm 5.8\%$ と最も高く、側頭葉が $22.1 \pm 5.0\%$ 、基底核が $20.2 \pm 5.3\%$ で、視床は $10.4 \pm 7.1\%$ と皮質に比べ有意に低かった (Fig. 4)。

2) ^{123}I -IMP SPECT との比較

Figure 5 に側頭葉の梗塞例を示す。 ^{99m}Tc -ECD SPECT にて病変部の描出程度は経時的に変化しなかったが、遅い撮像ほど皮質に比べ視床と基底

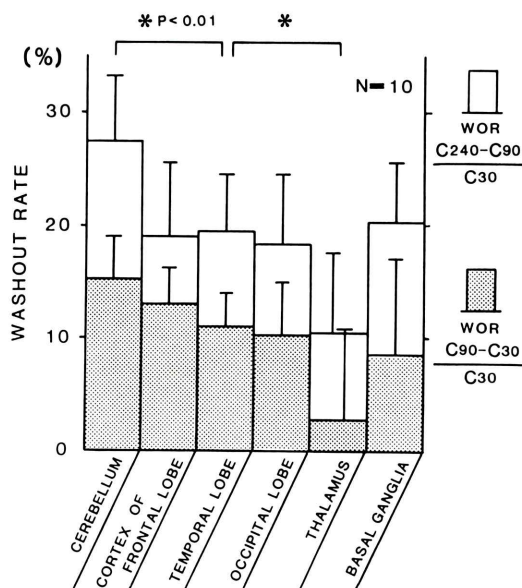


Fig. 4 Regional washout rate in ^{99m}Tc -ECD SPECT. Whole bars indicate washout rate at 240 min from 30 min after injection. Washout rate at 90 min from 30 min after injection is indicated as closed bars. Washout from the thalamus is slower than that from other regions.

核が明瞭となった。この傾向は19例中9例に認め、前項で示した脳内分布の変化が視覚的にも確かめられた。また、 ^{99m}Tc -ECD SPECTの方が ^{123}I -IMP SPECTよりも病変部の辺縁が明瞭であり、この傾向は血流異常を呈した16例中4例に認められた。

病変は、(A) X線CT, MRI, 脳血流シンチグラフィのいずれも限局的であるもの、(B) X線CT, MRIにて深部白質やsubcortexに病変を有し、脳血流シンチグラフィでは、対応した部位の、より広い範囲の皮質の血流低下を示すもの、(C) X線CT, MRIにて多発性のlacunaがみられ、脳血流シンチグラフィでは弥漫性の血流低下を呈するもの、の3つのパターンに大別された (Fig. 6)。

それぞれのパターンにおける病変の検出能の比較をTable 1に示す。病変(A) 9病変のうち、7病変はいずれでも検出可能であり、残り2病変は ^{99m}Tc -ECD SPECTでのみ検出された。この2病変は基底核部の梗塞であったが、いずれも ^{123}I -

IMP SPECTでは両側基底核部の描出が不明瞭なため、血流異常の判定が不可能な症例であった。すなわち、これは画質の違いに基づく差であると考えられた。一方、病変(C) 12病変では9病変は両方で描出されたが、3病変は ^{123}I -IMP SPECTでのみ検出可能であった。また、MRI, X線CTにてlacunaを認めたにもかかわらず、両者ともに所見がみられない例が3例あった。

両者ともに所見を認めた病変について、病変の拡がり、欠損の強さを両者で対比した (Table 2)。病変の拡がりは大部分一致したが、3病変において ^{123}I -IMP SPECTの方が大きく認められた。このうち病変(A)の2例では、Fig. 5に示すように梗塞周辺の軽度の血流低下部位が ^{123}I -IMP SPECTにて明らかだった。欠損の強さは、病変の中心部において比較すると両者の差は少なかった。なお、crossed cerebellar diaschisisは2例において両者ともに認めた。

^{99m}Tc -ECD SPECTにおいて、D/N比は、30分、90分、240分でいずれも同等の値を示し、有意な変化は認めなかった。灰白質/白質比、および基底核/白質比は、30分と90分で高い値を示し、240分では低下した (Fig. 7)。 ^{99m}Tc -ECD SPECTのD/N比は、 ^{123}I -IMP SPECTの30分後像との間で有意な差は認めなかった (Fig. 8)。基底核/白質比については、 ^{99m}Tc -ECD SPECTの30分、及び90分後像が、 ^{123}I -IMP SPECT 30分後像よりも高い値を示した (Fig. 9)。また、灰白質/白質比に関しても基底核/白質比と同様で、30分、90分後像は、 ^{123}I -IMP SPECTより高い値であった。

V. 考 察

^{99m}Tc -ECDはester基を含んだ分子構造を有しており、脳内への保持機構はesteraseによる加水分解に基づいている⁶⁾。この酵素による特異的な反応により、脳内の長時間の停滞が可能となっている。投与後10分における脳内摂取率は投与量の5.5%であり、諸家の報告と同等の値を示した⁷⁻⁹⁾。また、投与後90分においても高い摂取率を維持しており、すぐれた脳実質への停滞能が示された。

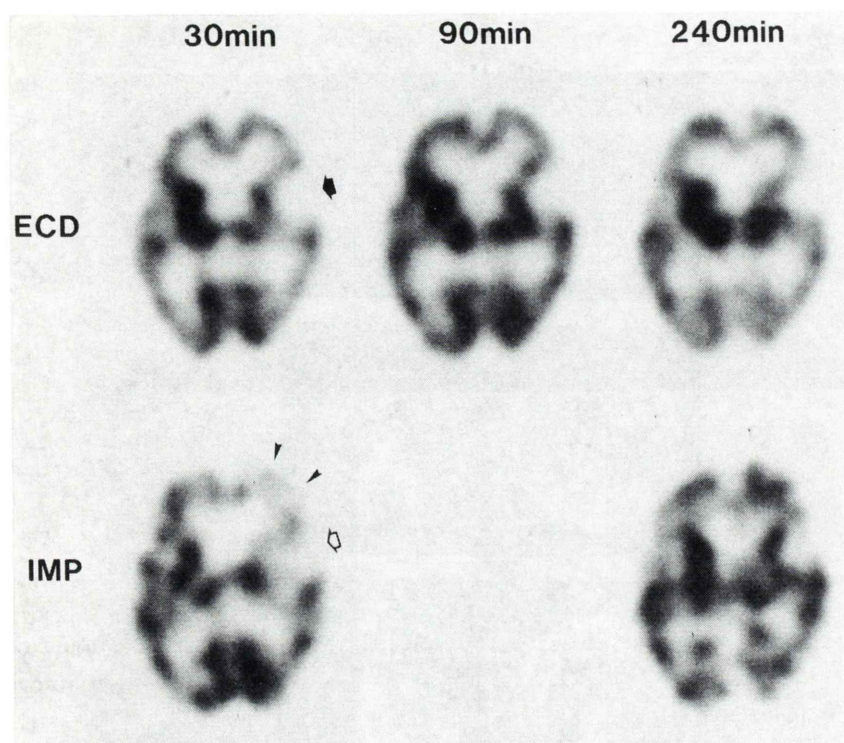


Fig. 5 A case of cerebral infarction in chronic phase. ^{99m}Tc -ECD SPECT demonstrates perfusion defect in left temporal area (\blackuparrow) with better spatial resolution than ^{123}I -IMP SPECT (\blackuparrow). Decreased perfusion in periinfarct area (\blacktriangle) is seen in ^{123}I -IMP SPECT. Washout from thalamus and basal ganglia is slower than that from cerebral cortex in ^{99m}Tc -ECD SPECT. (ECD= ^{99m}Tc -ECD SPECT, IMP= ^{123}I -IMP SPECT)

一方、他臓器からの洗い出しは速く、脳イメージング製剤として好ましい性質を有している。静注後早期の肺摂取率について喫煙の影響を検討すると、喫煙者では初期肺摂取率が多く、脳摂取率が少ない傾向が認められた。しかし、90分以降は喫煙の有無に関係なく高い脳摂取率を維持した。また、喫煙者においても肺からは速やかに洗い出され、 ^{123}I -IMP のような遅延¹⁰⁾は認められない。 ^{99m}Tc -ECD の血中からの消失は速く^{8,9)}、脳内への取り込みは静注後早期で完了すると考えられていることから^{11,12)}、肺摂取率が脳内への取り込みに及ぼす影響は少ないと考えるのが妥当であろう。

今回の研究では、脳局所でクリアランスの程度に差がみられたが、本薬剤の動態が部位によって

微妙に異なることが推測される。では、クリアランスの程度は血流と関係しているのだろうか。初期像にて高い取り込みを示す小脳からは速く洗い出されるのに対し、基底核や視床は皮質よりも高い血流を呈するにもかかわらず、より低い洗い出し率を示している。また、病変部の検討において D/N 比が経時的に変化せず、血流低下部位と健常部は同程度にクリアランスされている。一方、灰白質/白質比は投与後 240 分で低下したが、これは画質の劣化により分解能等が低下したことに起因していると思われる。今回の対象には、555 MBq (15 mCi) の比較的少量が投与された症例も含まれており、こういった例では特に 240 分後像の画質の低下が明らかだった。これらより、

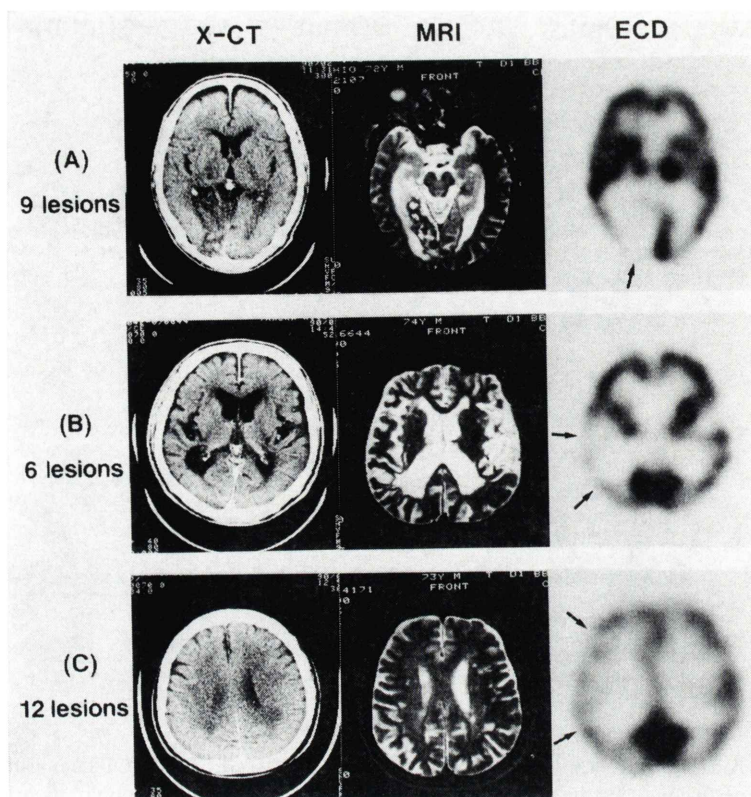


Fig. 6 Classification of cerebrovascular lesions by X-ray CT, MRI, and ^{99m}Tc -ECD SPECT.

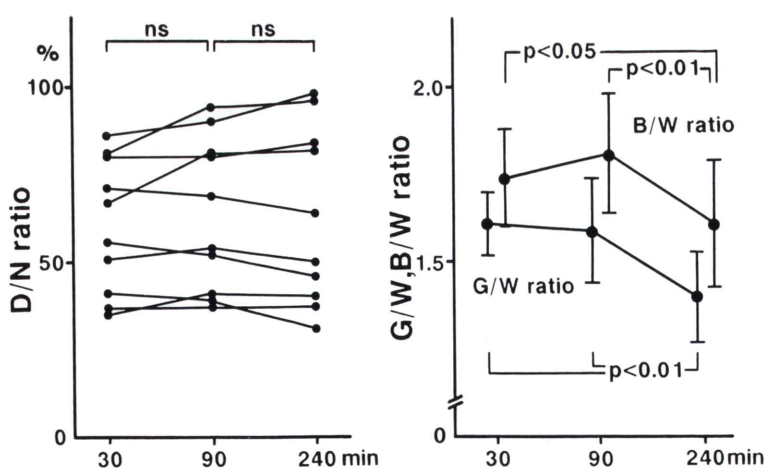


Fig. 7 Chronological change of defect to normal (D/N) ratio, gray to white matter (G/W) ratio, and basal ganglia to white matter (B/W) ratio in ^{99m}Tc -ECD SPECT.

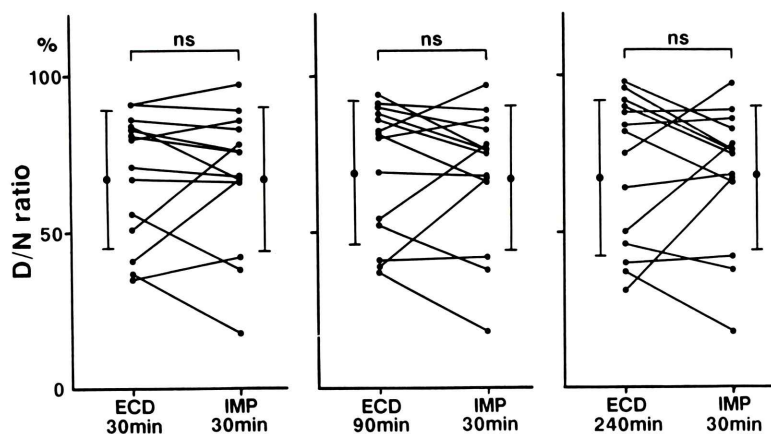


Fig. 8 Comparison of defect to normal (D/N) ratio between ^{99m}Tc -ECD and ^{123}I -IMP SPECT.

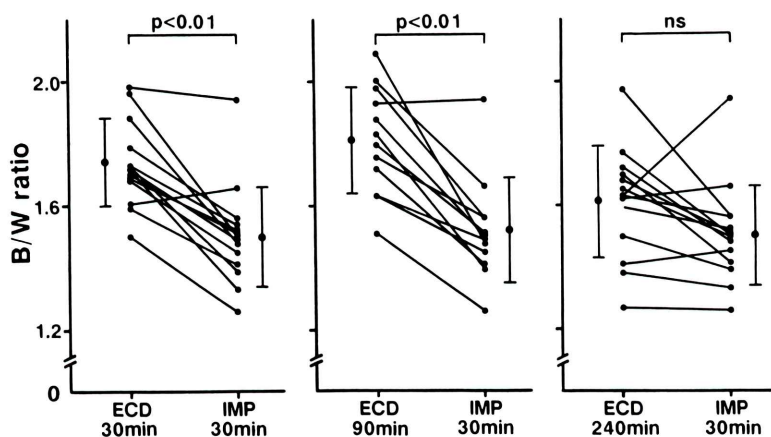


Fig. 9 Comparison of basal ganglia to white matter (G/W) ratio between ^{99m}Tc -ECD and ^{123}I -IMP SPECT.

Table 1 Detectability of the lesions in ^{99m}Tc -ECD and ^{123}I -IMP SPECT

Lesion	(A) 9 lesions	(B) 6 lesions	(C) 12 lesions
ECD (+) IMP (+)	7	5	9
ECD (+) IMP (-)	2	1	0
ECD (-) IMP (+)	0	0	3
ECD (-) IMP (-)	0	0	(3)

Table 2 Extent and severity of the lesions in ^{99m}Tc -ECD and ^{123}I -IMP SPECT

Lesion	(A)	(B)	(C)
Extent			
ECD=IMP	5	5	8
ECD>IMP	0	0	0
ECD<IMP	2	0	1
Severity			
ECD=IMP	7	3	8
ECD>IMP	0	0	1
ECD<IMP	0	2	0

クリアランスの程度は血流量に依存しない¹²⁾と考えられる。

虚血性病変の描出能に関しての ^{99m}Tc -ECD SPECT の特徴は、 ^{123}I -IMP SPECT と比較して深部の描出に優れている点である。基底核部の病変を ^{99m}Tc -ECD SPECT でのみ検出可能であった2例はその代表例であり、高い基底核/白質比は、基底核部の描出に優れていることを示唆する所見と考えた。これは、高分解能型コリメータを使用できる点を含め、標識核種である ^{99m}Tc の性質に依るところが大きい。本研究では脳ファントムによる検討から ^{99m}Tc -ECD SPECT に最適のコリメータおよびマトリックスを決定したが、 ^{123}I -IMP SPECT では高分解能型コリメータを使用するのは困難であり、画質の劣化は避けられない。視覚的には、 ^{99m}Tc -ECD SPECT は脳内構造がより明瞭に示され、高い空間分解能⁸⁾を有していた。

一方、diffuse な血流低下を示す症例では、 ^{99m}Tc -ECD SPECT よりも ^{123}I -IMP SPECT の方が高い病変検出能を示した。これらはいずれも軽度の血流低下を呈する症例であり、X線CTでは正常ないし皮質の萎縮、lacuna といった所見を示すものである。両側性のことが多いため本研究のD/N比の検討には含まれておらず、これらの病変では ^{123}I -IMP SPECT の有用性が高いことが疑われる。また、梗塞周辺の血流低下部位の描出も ^{123}I -IMP SPECT の方が優れている傾向が認められた。前述した病変部辺縁の明瞭さは、梗塞周辺部の軽度の血流低下が充分描出されないことも関与していると考えられる。梗塞周辺部の血流は神経学的所見や予後とも関連し、その評価は重要である¹³⁾。今後、症例を重ねた検討が必要である。

脳虚血部位における ^{99m}Tc -ECD の集積低下は血流量を反映しているが、その他に脳局所の代謝等の影響は否定できない。特に保持機能から考えて、酵素活性の低下は摂取率に直接関与するであろう。この点に関しては Holman ら⁸⁾が指摘しているように、亜急性期梗塞における血流と代謝の不一致例、即ち luxury perfusion についての検討

が必要となる。今回の研究では梗塞部に高血流¹⁴⁾を示す症例はなく、 ^{99m}Tc -ECD の脳内分布への代謝の影響を明らかにできなかった。

^{99m}Tc -ECD はキット化された製剤で、随時使用可能である。 ^{99m}Tc -HMPAO に比し安定性に優れ、血球とも反応しにくいことが報告されており¹⁵⁾、緊急時にも使用可能である。ただし、 ^{123}I -IMP を含めそれぞれ異なった脳内および体内動態を呈し、使用目的に合った薬剤選択が必要であろう。

VI. まとめ

^{99m}Tc -ECD SPECT を脳血管疾患19例に施行し、以下の結果を得た。

① ^{99m}Tc -ECD は脳内へ高率に取り込まれ、長時間にわたって停滞した。脳内分布は経時的に変化し、小脳では速く洗い出され、視床の洗い出しは遅延した。

② 虚血の描出程度 (D/N 比) は経時的に一定であり、 ^{123}I -IMP SPECT と同等の値を示した。

③ ^{99m}Tc -ECD SPECT は ^{123}I -IMP SPECT に比し深部の描出に優れ、空間分解能の高い画像が得られた。一方、軽度の血流低下や梗塞周辺部の評価に関しては ^{123}I -IMP SPECT に劣る傾向が認められた。

謝辞： ^{99m}Tc -ECD (D-9401) を提供していただいた¹⁶⁾第一ラジオアイソトープ研究所に深謝いたします。本研究は D-9401 臨床試験の一部として行われた。

文 献

- 1) 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: 1521-1528, 1987
- 2) 小野志磨人, 福永仁夫, 大塚信昭, 他: 虚血性脳疾患患者の ^{99m}Tc -hexamethyl propyleneamine oxime による single photon emission computed tomography (SPECT): N-isopropyl-p-[^{123}I]iodoamphetamine および ^{99m}Tc -DTPA SPECT との比較. 核医学 26: 811-820, 1989
- 3) 松田 博史, 寺田 一志, 東 壮太郎, 他: ^{99m}Tc -hexamethyl-propyleneamine oxime による脳血流シンチグラフィの基礎的, 臨床的検討. 核医学 24: 1329-1341, 1987

- 4) 林田 孝平, 西村 恒彦, 植原 敏男, 他: ^{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. 核医学 **25**: 231–241, 1988
- 5) Nishizawa S, Tanada S, Yonekura Y, et al: Regional dynamics of N-isopropyl-(¹²³I)p-iodoamphetamine in human brain. J Nucl Med **30**: 150–156, 1989
- 6) Kung HF: New technetium 99m-labeled brain perfusion imaging agents. Seminars in Nuclear Medicine **20**: 150–158, 1990
- 7) Franceschi M, Picard M, Zimmerman RE, et al: Brain washout of Tc-99m ethyl cysteinate dimer (ECD) in normal volunteers. Eur J Nucl Med **14**: 227–228, 1988
- 8) Holman BL, Hellman RS, Goldsmith SJ, et al: Biodistribution, dosimetry, and clinical evaluation of technetium-99m ethyl cysteinate dimer in normal subjects and in patients with chronic cerebral infarction. J Nucl Med **30**: 1018–1024, 1989
- 9) Vallabhajosula S, Zimmerman RE, Picard M, et al: Technetium-99m ECD: a new brain imaging agent: in vivo kinetics and biodistribution studies in normal human subjects. J Nucl Med **30**: 599–604, 1989
- 10) Ikeda H, Mariko M, Komatsu M, et al: Prolonged lung retention of ¹²³I-IMP in pulmonary disease. Eur J Nucl Med **15**: 646–648, 1989
- 11) Walovitch RC, Hill TC, Garrity ST, et al: Characterization of technetium-99m-l-ECD for brain perfusion imaging, part 1: pharmacology of technetium-99m ECD in nonhuman primates. J Nucl Med **30**: 1892–1901, 1989
- 12) Leveille J, Demonceau G, De Roo M, et al: Characterization of technetium-99m-l-ECD for brain perfusion imaging, part 2: biodistribution and brain imaging in humans. J Nucl Med **30**: 1902–1910, 1989
- 13) Raynaud C, Rancurel G, Samson Y, et al: Pathophysiological study of chronic infarcts with I-123 isopropyl iodo-amphetamine (IMP): the importance of peri-infarct area. Stroke **18**: 21–29, 1987
- 14) Bushnell DL, Gupta S, Mlcoch AG, et al: Demonstration of focal hyperemia in acute cerebral infarction with iodine-123 iodoamphetamine. J Nucl Med **28**: 1920–1923, 1987
- 15) Dewanjee MK: The chemistry of ^{99m}Tc-labeled radiopharmaceuticals. Seminars in Nuclear Medicine **20**: 5–27, 1990

Summary

Cerebral Perfusion Scintigraphy in Patients with Cerebrovascular Disease by Using ^{99m}Tc-ECD: Comparative Study with ¹²³I-IMP SPECT

Yoji OGAWA*, Tsunehiko NISHIMURA*, Kohei HAYASHIDA*, Ichiro YOKOTA*,
Satoshi IMAKITA*, Shin-ichiro KUMITA*, Toshiisa UEHARA*,
Tsuoyoshi SHIMONAGATA*, Hisashi OKA*, Masakazu NAKAMURA**
and Yasuhiro HASEGAWA**

**Department of Radiology and Nuclear Medicine, **Department of Medicine,
Cerebrovascular Division, National Cardiovascular Center, Suita, Osaka 565*

^{99m}Tc-ECD SPECT was performed in 19 patients with cerebrovascular disease, and location, extent, and severity of the lesions on ^{99m}Tc-ECD SPECT were compared with those on ¹²³I-IMP SPECT. The initial brain uptake was $5.5 \pm 0.7\%$ of the injected dose at 10 minutes after injection, $5.3 \pm 1.3\%$ at 90 minutes, and clearance from the brain is slow. The distribution in the brain was changed, especially washout from the thalamus was slower than that from other regions. The count ratio of perfusion defect to normal area (D/N) on ^{99m}Tc-

ECD SPECT was unchanged over the time, and had no significant differences from that on ¹²³I-IMP SPECT. ^{99m}Tc-ECD SPECT was superior in detection of the lesion in the basal ganglia, and showed the images with superior spatial resolution due to physical characteristics of ^{99m}Tc. However, mild ischemic lesion and periinfarct area was not clearly visualized, while ¹²³I-IMP SPECT could demonstrate these lesions with better contrast.

Key words: ^{99m}Tc-ECD, ¹²³I-IMP, Cerebrovascular disease.