

《原 著》

N-Isopropyl-[¹²³I]p-Iodoamphetamine (IMP)を使用した SPECTによる非侵襲的脳血流量定量法

荒木 有三* 今井 秀* 宇野 俊郎* 今尾 幸則*

安藤 隆* 坂井 昇* 山田 弘*

要旨 種々の脳疾患 24 例を対象に IMP-SPECT を施行し、簡便な脳血流量定量法を考案した。撮像開始時間が IMP 静注後平均 20.6 ± 1.2 分の E_2 image と平均 236.6 ± 22.4 分の D_2 image における正常脳皮質の摂取計数値の比 (E_2/D_2) と Xe-SPECT で測定した局所脳血流量 (Xe-rCBF) を比較したところ、比較的良好な相関が得られた。Xe-rCBF (y) と E_2/D_2 (x) の相関式は $y = 68.2x - 14.9$ 、相関係数は $r = 0.810$ 、推定値の標準誤差は $5.6 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ であった。したがって、この相関式を使用して、 E_2/D_2 から rCBF を推定することが可能であった。また、IMP の正常脳の λ 、動脈血中濃度の変化パターンおよび約 20 分以降の動脈血中濃度が一定であり、投与後早期には脳組織よりの逆拡散が無視できるとすると、rCBF は E/D (early image) と delayed image の脳摂取計数値の比) の一次式で示され、 E/D より rCBF を推定する方法は理論的にも妥当なものと考えられた。

I. はじめに

N-isopropyl-[¹²³I]p-iodoamphetamine (IMP) は静注後早期には局所脳血流量 (regional cerebral blood flow, rCBF) に依存した脳内分布を示し、一定時間脳組織に保持されるため、single photon emission CT (SPECT) による rCBF 測定に使用されている^{1~3)}。rCBF の定量は、侵襲的な動脈持続採血法^{2,4,5)} や比較的侵襲の少ない静脈採血法⁶⁾などの血液中の IMP 放射能を測定する方法と、asymmetry ratios⁷⁾、IMP の脳摂取計数⁸⁾、washout rate (fill-in rate⁹⁾) などの SPECT の画像のみより rCBF を推定する非侵襲的な方法の 2 つに大別される。これらは測定値の精度や測定手技の点で一長一短があり、臨床的に統一された定量法を得る

に至っていない。

IMP は局所脳血流量に応じて分布した後、再分布を示す特長があり、低血流部位と高血流部位とでは IMP の摂取計数の変化に違いが見られる。本研究では種々の脳疾患を対象にして、IMP-SPECT の early image (E) と delayed image (D) の非病巣側中大脳動脈領域皮質 (MCAC) における脳摂取計数値の比 (E/D) と ¹³³Xe 吸入法 SPECT (Xe-SPECT) で求めた同部の rCBF とを比較検討し、 E/D より rCBF を求める換算式を確立するとともに、その理論的妥当性について示した。

II. 対象と方法

脳腫瘍 11 例、脳血管障害 9 例、頭部外傷 2 例、てんかん 1 例、髄膜炎 1 例の計 24 例、年齢 15~73 歳 (平均 47 ± 21 歳, mean \pm SD), 男性 15 例、女性 9 例を対象とした。なお、脳腫瘍の 1 例については 2 度、脳血管障害の 1 例については 3 度、日時をおいて測定を行った。

頭部専用 SPECT: Tomomatic 564 (Medimatic 社製) を用い、Xe-SPECT (FWHM 16 mm) と

* 岐阜大学医学部脳神経外科

受付：3年2月1日

最終稿受付：3年3月29日

別刷請求先：愛知県犬山市大字五郎丸字二タ子塚 6
(番号484)

犬山中央病院脳神経外科

荒木 有三

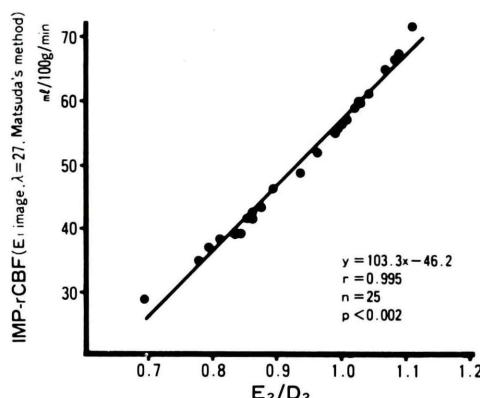
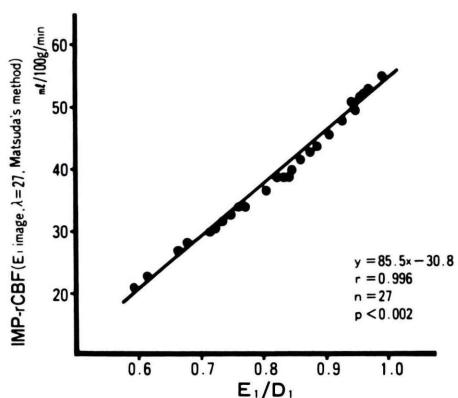
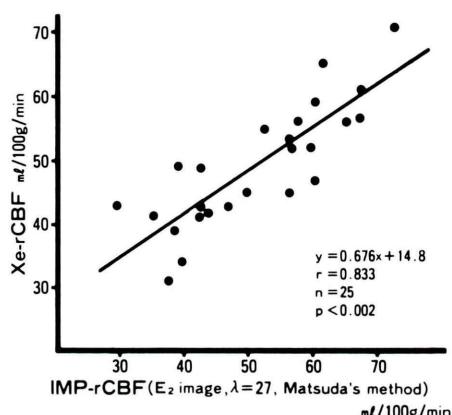
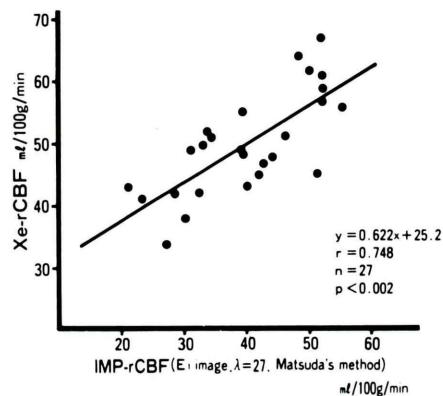
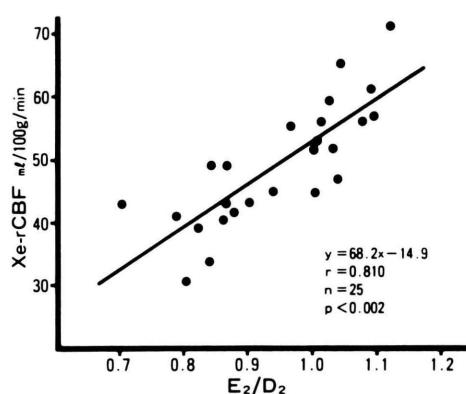
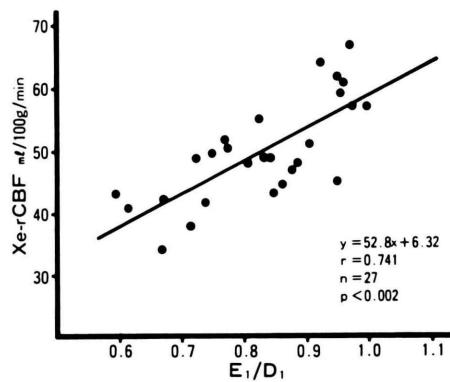


Fig. 1 Correlation between E_1/D_1 and Xe-rCBF (upper), between IMP-rCBF and Xe-rCBF (middle), and between E_1/D_1 and IMP-rCBF (bottom). IMP-rCBF values were calculated by Matsuda's method at λ value of 27,

Fig. 2 Correlation between E_2/D_2 and Xe-rCBF (upper), between IMP-rCBF and Xe-rCBF (middle), and between E_2/D_2 and IMP-rCBF (bottom). IMP-rCBF values were calculated by Matsuda's method at λ value of 27,

IMP-SPECT (FWHM 11 mm, 2 例は FWHM 16 mm) を施行し、関心領域は OM line から頭頂側へ 5 cm または 7 cm の部位でのスライスにおける MCAC に設定した。

Xe-SPECT により、rCBF の絶対値を求め ($\lambda = 1.0 \text{ ml/g}$)、続いて IMP を 185~222 MBq (5~6 mCi) (FWHM 16 mm では 111 MBq (3 mCi)) を静注し、IMP-SPECT を施行した。early image は 8~12 分後 (平均 9.5 ± 1.2 分, E₁ image), 19~24 分後 (平均 20.6 ± 1.2 分, E₂ image), および、delayed image は 184~265 分後 (平均 227.5 ± 22.1 分, D₁ image), 188~273 分後 (236.6 ± 22.4 分, D₂ image) に測定した。おののの撮像時間は 300~600 秒 (FWHM 16 mm では 200 秒) とし、MCAC の時間減衰補正を行った脳攝取計数値、すなわち、E₁, E₂, D₁, D₂ (単位: カウント/pixel/撮像時間) を求めた。

この測定値より、脳攝取計数値の比 E₁/D₁, E₂/D₂ と rCBF, および、静脈採血法 (松田法⁶⁾) のノモグラムで λ を 27 とした場合の脳血流値 (IMP-rCBF) との関連性について検討した。

III. 結 果

1. rCBF, E₁/D₁, E₂/D₂, および, IMP-rCBF の関係 (Figs. 1, 2)

各症例の rCBF (y) と E₁/D₁ (x) は、比較的良好な相関を示し ($r=0.741, n=27, p<0.002$), 相関式は $y=52.8x+6.3$, 推定値の標準誤差は $5.5 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ であった。rCBF (y) と IMP-rCBF (x) も同様な相関関係が認められた ($r=0.748, n=27, p<0.002, y=0.622x+25.2$)。また、IMP-rCBF (y) と E₁/D₁ (x) とは、ほぼ完全な相関関係が見られた ($r=0.996, n=27, p<0.002, y=85.5x-30.8$)。

rCBF (y) と E₂/D₂ (x) は、さらに良好な相関が見られ ($r=0.810, n=25, p<0.002$), 相関式は $y=68.2x-14.9$, 推定値の標準誤差は $5.6 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ であった。rCBF (y) と IMP-rCBF (x) も同様な相関関係が認められた ($r=0.833, n=25, p<0.002, y=0.676x+14.8$)。また、IMP-rCBF (y) と E₂/D₂ (x) とは、ほぼ完全な相関関係が見られた

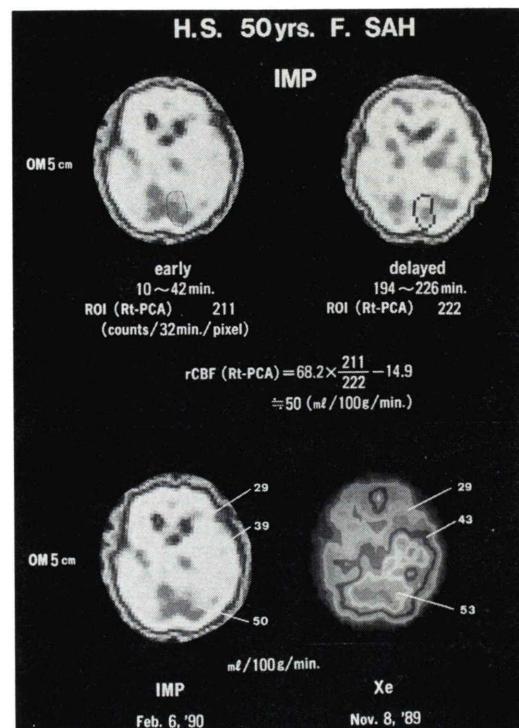


Fig. 3 Case: 50-year-old female with subarachnoid hemorrhage. Comparison of rCBF values obtained from our IMP-SPECT method measured by a rotating gamma camera and those from Xe-SPECT.

($r=0.995, n=25, p<0.002, y=103.3x-46.2$)。

したがって、以上の結果より一定の標準誤差を考慮した上で E/D より rCBF の推定が可能と考えられた。また、rCBF との相関係数が E₁/D₁ で 0.741, E₂/D₂ で 0.810 であったことより、E₁/D₁ よりも E₂/D₂ の方が、rCBF 値の推測には有用と考えられた。さらに、IMP-rCBF と E/D とはほぼ完全な相関が見られたことより、 λ を固定した場合の松田法の rCBF は、E/D を求めるのみで相関式より算出された。

2. 回転型ガンマカメラへの応用

Tomomatic 564 では撮像時間が 7 分であるが、ガンマカメラでは約 30 分を要する。したがって、撮像の中央時刻が IMP 静注後約 24 分 (20.1 分 + 7/2 分) になるように early image を静注約 9 分後に撮像開始し E 値を求め、同様にして約 225 分後

(中央時刻約240分:236.6分+7/2分)に撮像開始しD値を求め, $y=68.2x-14.9$ (y:rCBF,x:E/D)の相関式に代入することにより,rCBF推定値が得られる。

3. 症例(Fig. 3)

50歳女性、1989年8月3日発症の前交通動脈瘤破裂によるクモ膜下出血例である。測定時期は発症約3か月後と約6か月後であり、3か月の隔たりがあるが、ともに慢性期の症状固定期に施行した。回転型ガンマカメラではIMP 222 MBq(6 mCi)を静注し、Xe-SPECTでは2,960 MBq(80 mCi)の吸入を行った。ROIは正常脳のPCA領域に設定した。回転型ガンマカメラによる同部のrCBFは50 ml/100 g/minと算出され、Xe-rCBFの53 ml/100 g/minと比較的一致した値を示した。なお、低血流部位のrCBFはearly imageの脳攝取計数値より比例配分して算出した。

IV. 考案

IMPは静脈内投与のみでrCBF画像の定性的評価ができる点が最大の利点であるが、定量的評価法については、未だ確立するには至っていない。Kuhlら²⁾による、持続動脈採血法^{4,5)}は比較的正確なrCBF値が得られるが、動脈血中のIMPの放射能測定が多少煩雑である。一方、Matsudaら⁶⁾は持続動脈採血を避けるため、一回静脈採血のみでrCBFを定量する方法を報告しており、臨床的には有用と思われる。

IMPはearly imageでrCBFに一致した分布を示し、delayed imageにおいては、再分布現象¹⁰⁾がみられる。本法もMatsuda法もIMPのこの特性を利用しているわけであるが、本法の特長としては、λを算出せずに正常脳のλを一定と仮定したこと、および、rCBFの基準をXe-SPECTの絶対値とした点である。

IMPの正常脳のλ値は、症例によって14~38(平均27)⁶⁾とかなり変動が大きく報告されているが、実際に個体差によるものか、測定誤差範囲なのか不明確である。IMPの代謝産物であるp-iodoamphetamineはIMPと類似した動態を示し

脳に取り込まれる¹¹⁾といわれていることから、オクタノール抽出による血液中のIMPのみのλ値の算出はむしろ測定誤差を増大させる可能性があると思われる。

本検討では、IMP-SPECTから得られるE/DがXe-SPECTによるrCBFと良好な相関関係が認められ、逆にE/DからrCBFの推定が可能であることを示した。その理論的妥当性については、以下のように説明される。

すなわち、拡散性トレーサによる脳血流量は次式で求められる⁴⁾。

$$F = C_b(T) / \int_0^T C_a(t) e^{-k(T-t)} dt \quad \dots \dots 1)$$

F: 脳血流量 (ml/100 g/min), C_b(T): 測定時間 T における脳の放射能濃度 ($\mu\text{Ci}/100 \text{ g}$), C_a(t): 時間 t における動脈血中の放射能濃度 ($\mu\text{Ci}/\text{ml}$), k: 逆拡散速度定数 (ml/min)

IMPは脳初回循環でほとんど全部が脳組織に移行する¹²⁾ため、投与後早期には脳組織よりの逆拡散は無視することができると考えられる (k=0)。

$$\text{よって } 1) \text{ 式は } F = C_b(T) / \int_0^T C_a(t) dt \quad \dots \dots 2)$$

次にIMPの動脈血中の放射能濃度は、投与量や個体差により異なるが、経時的変化のパターンは比較的一定である^{2,5,6)}から、

$$B/A = (\text{一定}) \dots \dots 3) \text{ と仮定される。なお,}$$

$$A = \int_0^{T_1} C_a(t) dt, \quad B = \int_{T_1}^{T_2} C_a(t) dt \quad \dots \dots 4)$$

T₁: early image の測定開始時間, T₂: delayed image の測定開始時間とする (Fig. 4)。

IMPの動脈血中濃度は静注後数分で急減した後、10分以降は比較的一定濃度に保たれるため C_a(T₁)=C_a(T₂)⁵⁾と仮定すれば、

$$\begin{aligned} 4) \text{ 式は } B &= \int_{T_1}^{T_2} C_a(t) dt \\ &= C_a(T_2) \times (T_2 - T_1) \\ &= C_a(T_1) \times (T_2 - T_1) \end{aligned}$$

したがって、C_a(T₁)=B/(T₂-T₁)^{5,6)}である。

delayed imageの脳放射能濃度 C_b(T₂)と動脈血中の放射能 C_a(T₂)の比は、IMPが平衡状態に

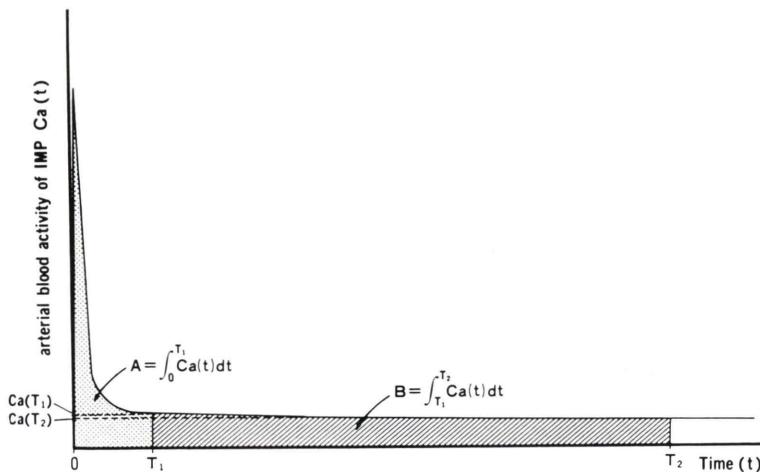


Fig. 4 Temporal arterial blood activity of IMP.

なっている⁶⁾と考えられることより、IMPの脳血液分配係数 λ に一致することになる(実際は、IMPとその他の代謝物を含んだ総合の λ 値である)。したがって、 $C_b(T_2)/C_a(T_2) = \lambda$ 7)

また、 $E/D = C_b(T_1)/C_b(T_2)$ 8)

$$2) \text{ より } Cb(T_1) = F \times \int_0^T Ca(t)dt \\ = F \times A \quad \dots\dots 9)$$

$$\begin{aligned}5) \ 6) \ 7) \ より \ Cb(T_2) &= \lambda \times Ca(T_2) \\&= \lambda \times Ca(T_1) \\&= \lambda \times B/(T_2 - T_1) \quad \dots \dots 10)\end{aligned}$$

したがって、8) 9) 10) より

$$E/D = (F \times A) / (\lambda \times B / (T_2 - T_1))$$

ゆえに、 $F = E/D \times (\lambda \times B/A(T_2 - T_1))$

$\lambda \times B/A(T_2 - T_1)$ は、ほぼ一定と仮定されるから
 rCBF は、 E/D を変数とする一次式で求められることになる。

しかし、実際には IMP は著者が示した仮定とは次の点でいくぶん異なる動態を示すため、必然的に誤差が生じる。したがって、この方法を適用するに際し、誤差の程度を把握する必要がある。

第一に、投与後早期には脳組織よりの IMP の逆拡散は無視できる ($k=0$) と仮定しているが、実際には、撮像開始時間が遅れるほど逆拡散により、 $rCBF$ は過小評価される。これは高血流領域

で顕著であるが、静注後20分程度の画像ではその影響は比較的少ないと思われる。また、Kuhlの動脈採血法²⁾においても同様の誤差がみられ、ある程度は避けられない問題である。

第二に、IMPの動脈血中の濃度の経時的変化のパターンが、個体差がなく一定としている点である。Morettiら¹³⁾は、ヒトのIMPの肺からの洗い出しが、2つのコンポーネントよりなり、最初の成分の半減期は 67.3 ± 20.5 分であったと報告している。これは、IMPの動脈血中濃度の経時的变化に、かなり個体差があることを示すものと考えられる。また、ウサギに抗うつ剤のimipramineを投与すると脳のIMPは上昇し、肺のIMPは減少することより¹⁴⁾、薬剤の影響も考慮する必要がある。なお、同様の仮定として正常人の平均的パターンを使用することは Matsudaらの静脈採血法⁶⁾においても行われている。

第三は脳血液分配係数 λ に関する誤差である。これには IMP 以外の p-iodoamphetamine, p-iodobenzoic acid¹³⁾ などの代謝産物の血液中の量, 動脈血の pH²⁾ などが影響して λ は変化することが推測される。

以上3つの要素により本法で得られるrCBFの精度は大きく影響を受けるが、Xe-SPECTにより得られたrCBFとE/D(特にE₂/D₂)がよい相関

を示しており、また、SPECT装置の精度の限界と、他のIMPによる脳血流量の定量法の精度から考えると、実用上は簡便で有用な方法と思われる。

IMP-SPECTから得られるE/Dが意味するものは、 $E/D > 1$ の場合は、一般にrCBFが高く早期にIMPが集積し、洗い出され易い組織であり、 $E/D < 1$ の場合はrCBFが低くIMPは早期には集積しないが、徐々にIMPが平衡状態まで集積する組織と考えられる。したがって、本検討で示した方法は、基本的にはIMPの再分布現象¹¹⁾を応用し、これを定量化したものともいえる。

本法によるrCBF簡易定量において特に重要な点としては、撮像開始時間の設定である。delayed imageにおいては脳攝取計数は多少の時間の経過では大きな変化は見られないが、early imageにおいては、肺から動脈血中へのIMPの入力が経時に大きく変化するために、撮像開始時間の違いにより、E/Dは変動する。また、 E_1/D_1 よりも E_2/D_2 の方がrCBF推測には有用と考えられたが、その原因としては、肺からのIMP洗い出しの個体差¹³⁾などが影響し、早期ほどE値がばらついたためと考えられる。

本法は撮像の中央時刻をearly imageでは、約24分、delayed imageでは約240分に設定することにより、撮像時間の異なるSPECT装置でも適用可能である。ただし、撮像時間が長くなるとIMPの逆拡散の影響が強くなり、特に高血流域ではIMPが洗い出され易く、撮像時間が長い回転型ガンマカメラではEが相対的に低くなり、rCBFは過小評価されると思われる。

V. 結語

1) IMP-SPECTのE/DとXe-SPECTのrCBFは良好な相関を示した。相関式は $y = 52.8x + 6.3$ (y: rCBF, x: E_1/D_1)、および、 $y = 68.2x - 14.9$ (y: rCBF, x: E_2/D_2)であった。

2) IMPが一定の性質($k=0$, $B/A=\text{一定}$, $\lambda=\text{一定}$)に従うとすると、脳血流量Fは理論的にE/Dを変数とする一次式

$$F = E/D \times (\lambda \times B/A(T_2 - T_1))$$
 で表された。

3) 以上の結果より、一定の誤差を考慮した上でE/DよりrCBFの推定が可能であり、IMP-SPECTによる非侵襲的脳血流量定量法は、臨床的に有用と考えられた。

本論文の要旨は、The 5th Congress of the World Federation of Nuclear Medicine and Biology (1990, Montreal), 第49回日本脳神経外科学会総会(1990, 東京), 第30回日本核医学会総会(1990, 東京)において発表した。

文献

- 1) 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
- 2) Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, et al: Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine (IMP) Tomography. J Nucl Med **23**: 196-203, 1982
- 3) Moretti JL, Askienazi S, Raynaud C, et al: N-isopropyl-¹²³I-p-iodoamphetamine: An agent for brain imaging with single-photon emission computerized tomography. In: Functional Radionuclide Imaging of the Brain. Magistretti PL, eds, Raven Press, New York, 1983, pp. 231-246
- 4) 松田博史: SPECTの臨床. 久田欣一編, 金原出版, 東京, 1986, pp. 55-74
- 5) 犬上篤, 相沢康夫, 上村和夫, 他: 脳血管障害の診断におけるN-isopropyl-p-[¹²³I]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
- 6) Matsuda H, Higashi S, Hisada K, et al: A new noninvasive quantitative assessment of cerebral blood flow using N-isopropyl-(Iodine 123)p-Iodoamphetamine. Am J Physiol Imag **2**: 49-55, 1987
- 7) Schulthess GK, Ketz E, Schubinger PA, et al: Regional quantitative noninvasive assessment of cerebral perfusion and function with N-isopropyl-[¹²³I]p-iodoamphetamine. J Nucl Med **26**: 9-16, 1985
- 8) Holman BL, Hill TC, Lee RGL, et al: Brain imaging with radiolabeled amines. In: Nuclear Medicine Annual. Freeman LM and Weissmann HS, eds, Raven Press, New York, 1983, pp. 131-165
- 9) 小田野幾雄, 土屋俊明, 酒井邦夫: 脳血管障害における¹²³I-IMP脳血流シンチグラフィーの再分布像の意義. 第2回パーキューラザミン研究会: 55-58, 1987
- 10) Creutzig H, Schober O, Gielow P, et al: Cerebral

- dynamics of N-isopropyl-(¹²³I)p-iodoamphetamine. *J Nucl Med* **27**: 178–183, 1986
- 11) Rapin JR, Le Poncin-Lafitte M, Lassen NA, et al: Iodoamphetamine as a new tracer for local cerebral blood flow in the rat: Comparison with isopropyl-iodoamphetamine. *J Cereb Blood Flow* **4**: 270–274, 1984
- 12) 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
- 13) Moretti JL, Cinotti L, Cesaro P, et al: Amines for brain tomosintigraphy. *Nucl Med Commun* **8**: 581–595, 1987
- 14) Moretti JL, Holman BL, Delmon L, et al: Effect of antidepressant and narcoleptic drugs on N-isopropyl p-iodoamphetamine biodistribution in animals. *J Nucl Med* **28**: 354–359, 1987

Summary

A Non-Invasive Quantitative Measurement of Cerebral Blood Flow Using N-Isopropyl-[¹²³I]p-Iodoamphetamine and Single Photon Emission CT

Yuzo ARAKI, Shu IMAI, Toshiro UNO, Yukinori IMAO,
Takashi ANDO, Noboru SAKAI and Hiromu YAMADA

Department of Neurosurgery, Gifu University School of Medicine

A non-invasive quantitative method using N-isopropyl-[¹²³I]p-iodoamphetamine (IMP) was described for assessing regional cerebral blood flow (rCBF). Twenty four cases, composed of 11 patients with brain tumors, 9 patients having cerebrovascular disease and 4 other patients aged 15–73 years, all underwent the SPECT ¹³³Xe inhalation method (Xe-SPECT) and IMP-SPECT using a Tomomatic 564.

In the IMP-SPECT cases, 111–222 MBq (3–6 mCi) of IMP was injected intravenously and then sequential imaging was performed 9.5 ± 1.2 (mean \pm SD) min (E₁ image), 20.6 ± 1.2 min (E₂ image), 227.5 ± 22.1 min (D₁ image), and 236.6 ± 22.4 min (D₂ image) after the injection. The IMP-uptake value (counts/pixel/sampling time) in the region of interest (ROI), which was chosen in the non-affected cortex in the middle cerebral artery territory (MCAC), was counted on each image (E₁ value, E₂ value, D₁ value and D₂ value) and the E₁/D₁ ratios and E₂/D₂ ratios were consequently calculated.

On the other hand, the absolute value of the ROI rCBF (Xe-rCBF) was obtained by Xe-SPECT.

There were significant correlations noted between both the E₁/D₁ ratios and the E₂/D₂ ratios, and the Xe-rCBFs. Those correlation coefficients were found to be: $r=0.741$ and 0.810 respectively. Based on this significant relationship, equations were deduced to involve the rCBF values by use of IMP-SPECT: $y = Ax + B$ (y : rCBF, x : E₁/D₁ ratio (E₂/D₂ ratio), $A=52.8$ (68.2), $B=6.3$ (-14.9), where A and B indicate the slope and deviation of the regression line).

The ratio of rCBF in the affected area and in the MCAC is proportional to the ratio of the IMP-uptake value in the affected area and in the MCAC in the E₁ and E₂ image, and the absolute values of rCBF in the affected area can be calculated.

This simpler rCBF quantitative method was found to be clinically useful and non-invasive.

Key words: ¹²³I-IMP, SPECT, Non-invasive quantitative measurement of CBF, ¹³³Xe.