

## 《原 著》

# N-isopropyl-p-[<sup>123</sup>I]iodoamphetamine (<sup>123</sup>I-IMP) および ダイナミック SPECT を用いた局所脳血流量画像および 局所脳血液分配定数画像の高速計算法の開発

伊藤 浩\* 飯田 秀博\* 村上松太郎\* P.M. BLOOMFIELD\*  
三浦 修一\* 奥寺 利男\* 犬上 篤\* 小川 敏英\*  
畑澤 順\* 藤田 英明\* 下瀬川恵久\* 菅野 巖\*  
福田 寛\*\* 上村 和夫\*

**要旨** <sup>123</sup>I-IMP およびダイナミック SPECT を用いた weighted integration method による局所脳血流量 (rCBF) 画像および局所脳血液分配定数画像の高速計算法を開発した。使用したモデルは 2 コンパートメントモデルである。本法による rCBF は <sup>15</sup>O 標識水 (H<sub>2</sub><sup>15</sup>O) を用いた PET による rCBF とよい相関 ( $r=0.91$  ( $p<0.001$ ),  $Y=0.88X-1.05$ ) を示しその有用性が示された。また、本法による rCBF と <sup>123</sup>I-IMP ダイナミック SPECT での非線形最小二乗法による rCBF はよく一致し本法の妥当性が確認された。さらに、3 コンパートメントモデル解析で有意な <sup>123</sup>I-IMP の retaining rate constant ( $k_3$ ) は認められなかったことから、<sup>123</sup>I-IMP の脳内での挙動を解析するモデルとしての 2 コンパートメントモデルの妥当性が示された。また、局所脳血液分配定数は脳梗塞巣で低値を示し脳梗塞巣周囲では rCBF と異なる分布を示したことから rCBF とは独立の tissue viability 等を含む情報を示すと考えられた。

(核医学 30: 13-23, 1993)

## I. はじめに

1980 年に Winchell らによって開発された N-isopropyl-p-[<sup>123</sup>I]iodoamphetamine (<sup>123</sup>I-IMP) は高い初回循環抽出率および脳組織への高い親和性という性質を有し<sup>1,2)</sup>、Single photon emission CT (SPECT) における脳血流トレーサとして広く臨床に使用されている。また、Kuhl<sup>3)</sup>、犬上<sup>4)</sup> らにより、microsphere model に基づく局所脳血流量の定量化も報告されており、<sup>123</sup>I-IMP 静注後早期での microsphere model の妥当性も報告されて

いる<sup>5,6)</sup>。一方で、脳組織からの <sup>123</sup>I-IMP の洗い出しが存在し<sup>7-9)</sup>、microsphere model に基づく局所脳血流量の定量化においては、局所脳血流量が過小評価されることが報告されている<sup>10)</sup>。

また、脳組織からの <sup>123</sup>I-IMP の洗い出しを考慮したモデル (2 コンパートメントモデル) に基づいた非線形最小二乗法による局所脳血流量の定量化も報告されているが<sup>5,9,10)</sup>、計算時間が長くなるため局所脳血流量の画像の計算には実用的ではない。

一方、weighted integration method により 2 コンパートメントモデルのモデル式は線形化され、したがって速度定数画像が高速に計算されていることが示されている<sup>13)</sup>。

本研究の目的は、<sup>123</sup>I-IMP およびダイナミック SPECT を用いた weighted integration method による局所脳血流量画像および局所脳血液分配定数

\* 秋田県立脳血管研究センター放射線科

\*\* 東北大学抗酸菌病研究所放射線医学部門

受付: 4 年 6 月 29 日

最終稿受付: 4 年 10 月 14 日

別刷請求先: 秋田市千秋久保田町 6-1 (☎ 010)

秋田県立脳血管研究センター放射線科

飯田 秀博

画像の高速計算法を開発することである。

## II. 対象および方法

### 1. 対 象

対象は、急性期脳梗塞2例、慢性期脳梗塞2例および健常志願者1例の計5例 (Table 1)。

### 2. $^{123}\text{I}$ -IMP ダイナミック SPECT を用いた weighted integration method および Table look up method による局所脳血流量画像および局所脳血液分配定数画像の高速計算法

Figure 1 に示すような2コンパートメントモデルを仮定した。ここで、

$C_a(t)$ : 入力関数 (本研究では時刻  $t$  における動脈全血中 RI 濃度にその時刻でのオクタノール抽出率を乗じて得た)

$C_b(t)$ : 時刻  $t$  における脳組織微小領域中 RI 濃度

$k_1$ : 血管内から脳組織への RI 移行の速度定数 (ml/ml/min)

$k_2$ : 脳組織から血管内への RI 移行の速度定数 (ml/ml/min)

ただし、血中および脳組織中の RI 濃度はいずれも RI 減衰補正後の値を用いた。

また、局所脳血流量を  $f$  (ml/ml/min),  $^{123}\text{I}$ -IMP の初回循環抽出率を  $E$ ,  $^{123}\text{I}$ -IMP の distribution volume を  $V_d$  (ml/ml) とすると、次の関係が成り立つ。

$$k_1 = E \cdot f$$

$$V_d = k_1 / k_2$$

ここでは  $E=1$  とした<sup>2)</sup>。

さらに、 $^{123}\text{I}$ -IMP の partition coefficient を  $\lambda$  (ml/g)、部分容積効果による tissue fraction (関心

領域内に存在する脳組織の割合) を  $\alpha$  (g/ml) とすると、

$$V_d = \alpha \cdot \lambda$$

となる<sup>11)</sup>。本来の脳血液分配定数とは  $\lambda$  のことを指すが、 $V_d$  は SPECT の有限な空間分解能による過小評価の効果を含む。

脳組織微小領域中の RI 濃度の時間変化  $dC_b(t)/dt$  は、

$$dC_b(t)/dt = k_1 C_a(t) - k_2 C_b(t) \quad (1)$$

と表され、これを解くと、

$$C_b(t) = k_1 C_a(t) * \exp(-k_2 t) \quad (2)$$

が導かれる。ここで、 $*$  は重畳積分を表す。

SPECT の測定は経時的に行われる (ダイナミック測定) ので、2種類の独立な時間関数  $W_1(t)$ ,  $W_2(t)$  を (2) の両辺に乘じ、scan 開始から終了まで積分すると次式が得られる。

$$\int_0^T W_1(t) C_b(t) dt = k_1 \int_0^T W_1(t) C_a(t) * \exp(-k_2 t) dt \quad (3a)$$

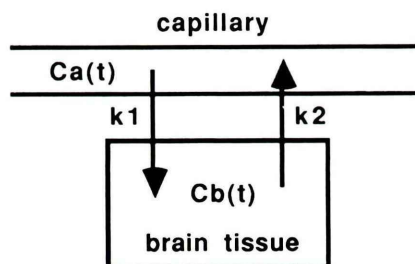


Fig. 1 A model to describe the  $^{123}\text{I}$ -IMP kinetics in the brain.  $k_1$  and  $k_2$  denote influx and outflux rate constants in the brain respectively. rCBF corresponds to  $k_1$ , and the regional distribution volume ( $V_d$ ) corresponds to a ratio of  $k_1/k_2$ .

Table 1 Profile of subjects

Subject	Age/Sex*	Diagnosis	Heart and Lung disease	Smoking
1	63/M	chronic cerebral infarction	n.p.	+
2	79/M	acute cerebral infarction	n.p.	+
3	74/F	acute cerebral infarction	MR**, chronic heart failure	-
4	70/M	chronic cerebral infarction	n.p.	+
5	26/M	healthy volunteer	n.p.	+

\*M; male, F; female, \*\*MR; mitral regurgitation

$$\int_0^T W_2(t) C_b(t) dt = k_1 \int_0^T W_2(t) C_a(t) \exp(-k_2 t) dt \quad (3b)$$

ここでは、 $W_1(t)=1$ 、 $W_2(t)=t$  を用いた。

ここで、(3a) 式の両辺を (3b) 式の両辺でそれぞれ割ると、

$$\begin{aligned} & \int_0^T W_1(t) C_b(t) dt / \int_0^T W_2(t) C_b(t) dt \\ &= \left\{ \int_0^T W_1(t) C_a(t) \exp(-k_2 t) dt \right. \\ & \quad \left. / \int_0^T W_2(t) C_a(t) \exp(-k_2 t) dt \right\} \quad (4) \end{aligned}$$

が得られ、あらかじめ  $C_a(t)$  が与えられるので  $\int_0^T W_1(t) C_b(t) dt / \int_0^T W_2(t) C_b(t) dt$  に対する  $k_2$  のテーブルが作成できる。

$\int_0^T W_1(t) C_b(t) dt / \int_0^T W_2(t) C_b(t) dt$  はダイナミック SPECT 収集画像に与えられた関数値を乗じながら積分 (重み付け積分 (weighted integration)) することにより求められるので、このテーブルより  $k_2$  の値が求められ (Table look up method)、この  $k_2$  値を (3a) 式または (3b) 式に代入して  $k_1$  値すなわち局所脳血流量が求められる。

これらの計算は、UNIX ワークステーション TITAN-750 上で行われた。

### 3. $^{123}\text{I}$ -IMP ダイナミック SPECT を用いた非線形最小二乗法による局所脳血流量の計算

本法の妥当性を確認するため、(2) 式が最もよく再現するよう (2) 式における 2 つの未知数  $k_1$  および  $k_2$  の値を最小二乗法の手続きにより求め、本法と比較した。

### 4. 3 コンパートメントモデル解析

$^{123}\text{I}$ -IMP の脳内での挙動の解析における 2 コンパートメントモデルの妥当性を確認するため、Fig. 2 に示すような 3 コンパートメントモデルを仮定した解析を行った。ここで、

$C_a(t)$  : 入力関数 (本研究では時刻  $t$  における動脈全血中 RI 濃度にその時刻でのオクタノール抽出率を乗じて得た)

$C_b(t)$  : 時刻  $t$  における脳組織微小領域中 RI 濃度

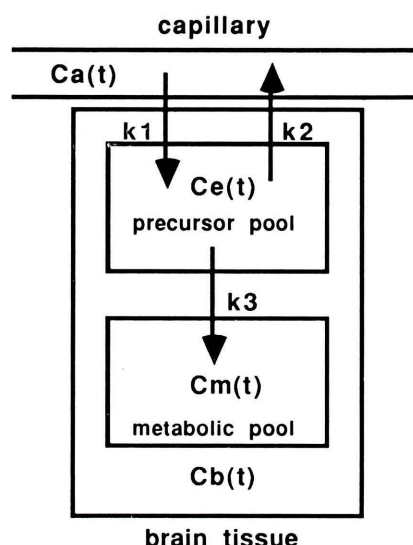


Fig. 2 This is the 3 compartment model to describe the  $^{123}\text{I}$ -IMP kinetics in the brain.  $k_1$ ,  $k_2$  and  $k_3$  denote influx, outflux and retaining rate constants in the brain respectively. rCBF corresponds to  $k_1$ .

$C_e(t)$  : 時刻  $t$  における脳組織微小領域遊離前駆体プール中 RI 濃度

$C_m(t)$  : 時刻  $t$  における脳組織微小領域代謝性固定プール中 RI 濃度

$k_1$  : 血管内から脳組織遊離前駆体プールへの RI 移行の速度定数 (ml/ml/min)

$k_2$  : 脳組織遊離前駆体プールから血管内への RI 移行の速度定数 (ml/ml/min)

$k_3$  : 脳組織遊離前駆体プールから脳組織代謝性固定プールへの RI 移行の速度定数 (ml/ml/min)

ただし、血中および脳組織中の RI 濃度はいずれも RI 減衰補正後の値を用いた。

脳組織微小領域遊離前駆体プール中および脳組織微小領域代謝性固定プール中の RI 濃度の時間変化  $dC_e(t)/dt$ ,  $dC_m(t)/dt$  は次のように表される。

$$dC_e(t)/dt = k_1 C_a(t) - (k_2 + k_3) C_e(t) \quad (5)$$

$$dC_m(t)/dt = k_3 C_e(t) \quad (6)$$

また、

$$C_b(t) = C_e(t) + C_m(t) \quad (7)$$



(5) 式および (6) 式を解くと、

$$C_e(t) = \{k_1/(k_2 + k_3)\} \\ \cdot \{(k_2 - k_3)\exp(-(k_2 + k_3)t)\} * C_a(t) \quad (8)$$

$$C_m(t) = \{k_1 k_3/(k_2 + k_3)\} \\ \cdot \{1 - \exp(-(k_2 + k_3)t)\} * C_a(t) \quad (9)$$

ここで、\* は重畳積分を表す。

(8) 式および (9) 式を (7) 式に代入して、

$$C_b(t) = \{k_1/(k_2 + k_3)\} \\ \cdot \{k_3 + k_2 \exp(-(k_2 + k_3)t)\} * C_a(t) \quad (10)$$

が得られる。

この (10) 式が最もよく再現するよう (10) 式における 3 つの未知数  $k_1$ ,  $k_2$ ,  $k_3$  の値を最小二乗法の手続きにより求めた。

### 5. Positron emission tomography (PET) 測定

本法による局所脳血流量との比較のため、SPECT 測定の直前に PET ( $H_2^{15}O$  ボーラス 静注 オートラジオグラフィ法, scan 時間: 90秒)<sup>12)</sup> による局所脳血流量の測定を行った。使用機種は Headtome IV (Full width at half maximum: 4.5 mm)。測定スライスは OM line 上 7 mm より 6.5 mm 間隔の 14 スライス (スライス厚 9 mm, 9.5 mm) に設定した。

### 6. SPECT 測定

$^{123}I$ -IMP 222 MBq の静注 (1 分間静注) 開始と同時にダイナミック SPECT 測定を開始した。scan は、2 分間を 10 回、4 分間を 10 回、10 分間を 3 回の計 90 分間である。使用機種は Headtome II (Full width at half maximum: 8 mm)。測定スライスは OM line を基準に 7, 42, 77 mm の各スライス (スライス厚 17 mm) に設定した。これらのスライスはそれぞれ、小脳脳幹レベル、視床基底核レベル、半卵円中心レベルに相当する。

同時に、 $^{123}I$ -IMP 静注開始後より経時的動脈採血を行った。採血のプロトコールは、静注開始後 2 分までは 15 秒ごと、その後 5 分までは 30 秒ごと、さらにその後 10 分までは 1 分ごとに採血し、以後 12 分、14 分、17 分、20 分、25 分、30 分、40 分、50 分、60 分、70 分、80 分、90 分に採血した。これらの動脈採血試料は全血中 RI カウントを Well 型

シンチレーションカウンタにて測定し、これにその時刻でのオクタノール抽出率を乗じて入力関数として使用した。

SPECT による測定値は、SPECT 装置と Well 型シンチレーションカウンタとの間で cross calibration を行い Well 型シンチレーションカウンタのカウント値に換算した値を使用した。

また、吸収補正は直径 16 cm の円形均一ファントムを用いて行った。

PET 測定直前・直後および SPECT 測定時 ( $^{123}I$ -IMP 静注開始直前, 5, 10, 20, 60 分後) には動脈血ガス分析を行い、 $PaCO_2$  に大きな変動がないことを確認した。

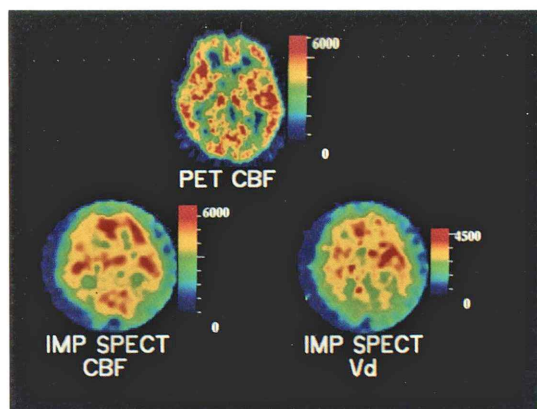
### 7. 画像解析

PET の画像から SPECT の画像の各スライスに対応するスライスを選択し、この両者の画像上で、小脳半球および大脳皮質の各域に関心領域を設定し比較・解析した。

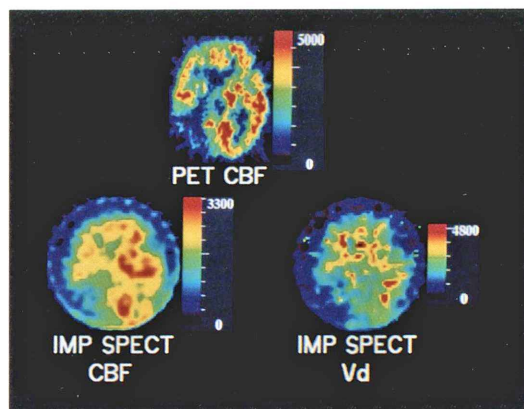
関心領域は  $^{123}I$ -IMP SPECT, PET とともに小脳半球および大脳皮質各域 (ACA 域, MCA anterior trunk 域, MCA middle trunk 域, MCA posterior trunk 域, PCA 域) の計 12 か所に設定した。関心領域の大きさ・形状は、小脳半球で直径 32 mm の円形, ACA 域で直径 16 mm の円形, MCA anterior trunk 域および PCA 域で 16 mm × 32 mm の楕円形, MCA middle trunk 域で 16 mm × 48 mm の楕円形, MCA posterior trunk 域で 16 mm × 64 mm の楕円形である。

## III. 結 果

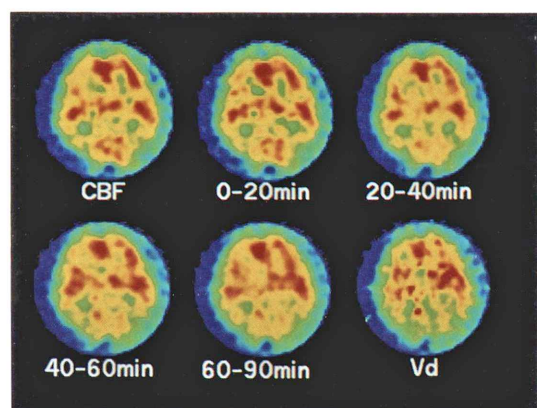
1. 本法により計算された  $^{123}I$ -IMP ダイナミック SPECT による局所脳血流量画像および同時に計算された局所脳血液分配定数 ( $V_d$ ) の画像の例を、これに対応する PET による局所脳血流量画像とともに Figs. 3a, 4a, 5a に示す。Fig. 3a は健康志願者例 (Subject 5), Fig. 4a は急性期脳梗塞例 (Subject 2), Fig. 5a は慢性期脳梗塞例 (Subject 4) である。また、Figs. 3b, 4b, 5b にこれらの症例の  $^{123}I$ -IMP ダイナミック SPECT データの各 frame を、 $^{123}I$ -IMP 静注後 0 min から 20 min,



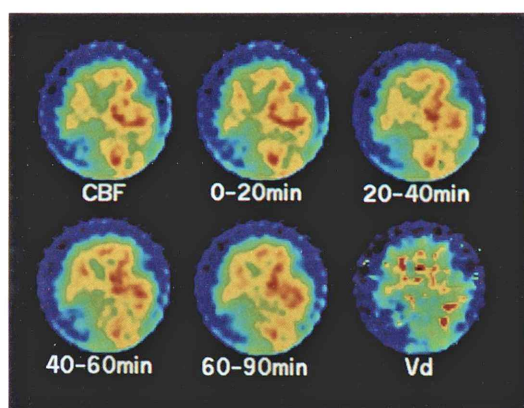
**Fig. 3a** These images are rCBF image by  $H_2^{15}O$ -PET technique, rCBF image and  $V_d$  image by the present technique of the healthy volunteer (Subject 5). Low values of  $V_d$  was observed in bilateral occipital lobe.



**Fig. 4a** These images are rCBF image by  $H_2^{15}O$ -PET technique, rCBF image and  $V_d$  image by the present technique of the patient with acute cerebral infarction (Subject 2). Low values of  $V_d$  was observed in cerebral infarcted region in right MCA and PCA territory.



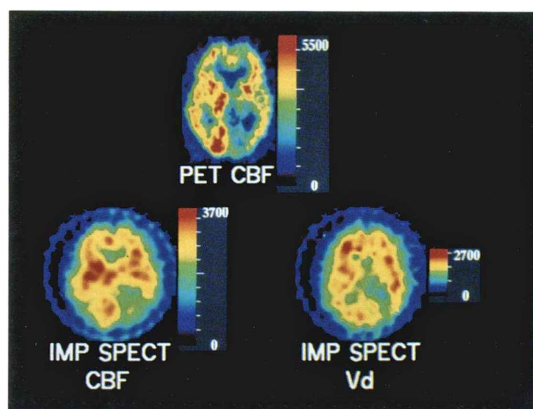
**Fig. 3b** These images were obtained by adding frames of dynamic SPECT of the healthy volunteer (Subject 5). Early images are similar to rCBF image by the present technique in pattern, and delayed images become similar to  $V_d$  image. This clearly indicates a significant clearance of  $^{123}I$ -IMP from the brain.



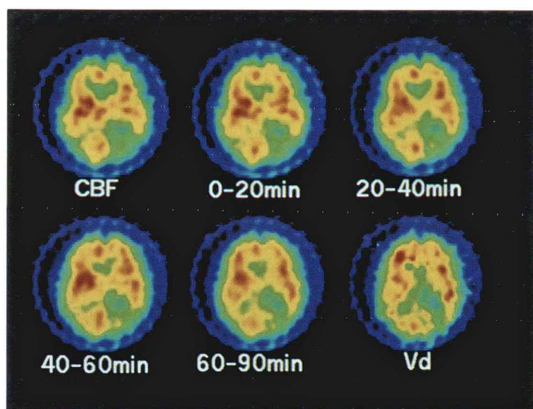
**Fig. 4b** These images were obtained by adding frames of dynamic SPECT of the patient with acute cerebral infarction (Subject 2). Early images are similar to rCBF image by the present technique in pattern, and delayed images become similar to  $V_d$  image. This clearly indicates a significant clearance of  $^{123}I$ -IMP from the brain.

20 min から 40 min, 40 min から 60 min, 60 min から 90 min の間でそれぞれ加算して得た画像を、本法による局所脳血流量画像および局所脳血液分配定数画像とともに示す。

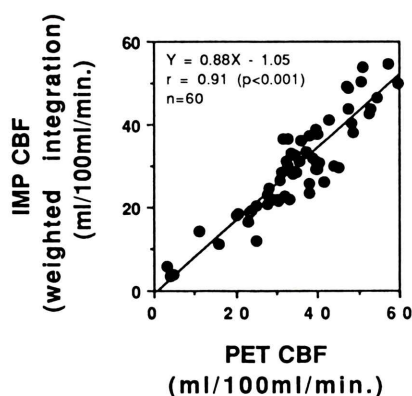
Figure 6 に、本法により計算された  $^{123}I$ -IMP SPECT による局所脳血流量 (rCBF) ( $Y$ ) と PET による rCBF ( $X$ ) との関係を示す。相関係数は  $r=0.91$  ( $p<0.001$ ), 相関式は  $Y=0.88X-1.05$  で



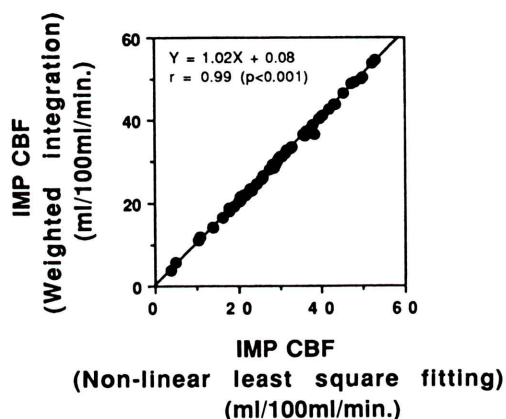
**Fig. 5a** These images are rCBF image by  $H_2^{15}O$ -PET technique, rCBF image and  $V_d$  image by the present technique of the patient with chronic cerebral infarction (Subject 4). Low values of  $V_d$  was observed in cerebral infarcted region in left PCA territory. The discrepancy of distribution between rCBF image and  $V_d$  image by the present technique was observed around cerebral infarcted region.



**Fig. 5b** These images were obtained by adding frames of dynamic SPECT of the patient with chronic cerebral infarction (Subject 4). Early images are similar to rCBF image by the present technique in pattern, and delayed images become similar to  $V_d$  image, especially around infarcted region. This clearly indicates a significant clearance of  $^{123}I$ -IMP from the brain.



**Fig. 6** Comparison of rCBF values obtained by  $H_2^{15}O$ -PET technique with those by the present technique. Good correlation was observed between rCBF values obtained by the present technique and those by  $H_2^{15}O$ -PET technique.



**Fig. 7** Comparison of rCBF values obtained by non-linear least square fitting using  $^{123}I$ -IMP dynamic SPECT with those by the present technique. rCBF values obtained by the present technique were confirmed to be consistent with those by non-linear least square fitting.

良好な相関が認められた。

また, Fig. 7 に,  $^{123}I$ -IMP ダイナミック SPECT データより 2 コンパートメントモデルに基づいて非線形最小二乗法により求めた rCBF ( ; X) と本法による rCBF ( ; Y) との関係を示す。相関係数は  $r=0.99$  ( $p<0.001$ ), 相関式は  $Y=1.02X+0.08$  であった。

2. Figure 8 に  $^{123}I$ -IMP ダイナミック SPECT



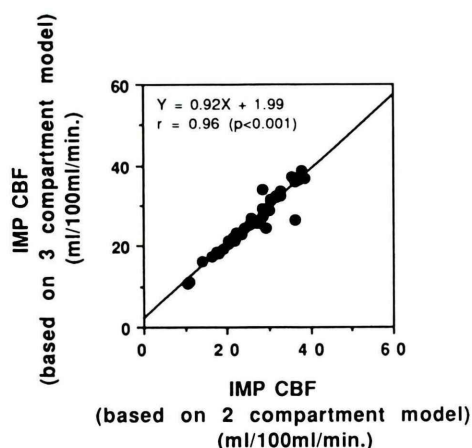


Fig. 8 Comparison of rCBF values obtained by non-linear least square fitting based on 2 compartment model using  $^{123}\text{I}$ -IMP dynamic SPECT with those by non-linear least square fitting based on 3 compartment model. rCBF values determined by 2 compartment model analysis were confirmed to be consistent with those determined by 3 compartment model analysis.

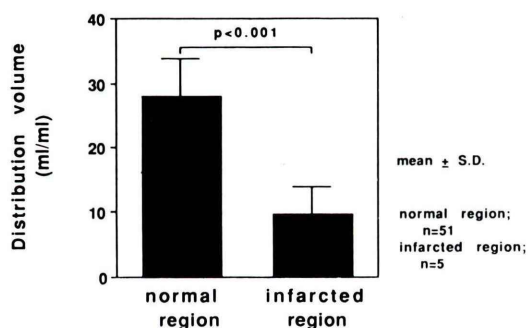


Fig. 9 Comparison of  $V_d$  values in normal regions with those in infarcted regions which was determined by X-ray CT. The significant difference was observed between  $V_d$  values in normal regions and those in infarcted regions.

データより 2 コンパートメントモデルに基づいて非線形最小二乗法により求めた rCBF ( $X$ ) と、同じく 3 コンパートメントモデルに基づいて非線形最小二乗法により求めた rCBF ( $Y$ ) との関係を示す。相関係数は、 $r=0.96$  ( $p<0.001$ )、相関式は  $Y=0.92X+1.99$  であった。

また、X 線 CT 上正常吸収値を示す領域の  $k_3$

値は  $0.0056 \pm 0.0128$  ml/ml/min (mean  $\pm$  S.D.) であった。

3. 本法により求めた、X 線 CT 上の梗塞域と正常吸収値域のそれぞれに相当する部位の脳血液分配定数 ( $V_d$ ) を Fig. 9 に示す。X 線 CT 上正常吸収値を示す領域の脳血液分配定数は  $27.9 \pm 5.66$  ml/ml (mean  $\pm$  S.D.)、X 線 CT 上の梗塞域の脳血液分配定数は  $9.56 \pm 4.22$  ml/ml (mean  $\pm$  S.D.) であり、正常吸収値域と梗塞域の脳血液分配定数の平均値間には、二標本 t 検定 (Welch 法) で有意差 ( $p<0.001$ ) を認めた。

#### IV. 考 察

##### 1. 本法の有用性・妥当性

weighted integration method は、PET での  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  による局所脳血流量の測定においてはすでにその有用性・妥当性が報告されており<sup>13-18)</sup>、本研究では Alpert らの報告<sup>16)</sup>に基づいた (weighted integration method および Table look up method)、本法による局所脳血流量画像と PET による局所脳血流量画像のパターンはよく一致し (Figs. 3a, 4a, 5a)、本法により計算された rCBF と PET による rCBF との間には良好な相関が認められ (Fig. 6)、本法の妥当性が示された。また、Fig. 7 に示すように、2 コンパートメントモデルに基づいて非線形最小二乗法により求めた rCBF と本法により求めた rCBF はよく一致し、従来の計算法と比べた場合の本法の妥当性が確認された。

$^{123}\text{I}$ -IMP での 2 コンパートメントモデル解析において、2 つの速度定数  $k_1$ ,  $k_2$  の計算方法として一般には非線形最小二乗法が用いられている<sup>5,9,10)</sup>。しかし、この方法は計算に時間がかかるため画像化には実用的でない。今回、われわれが開発した weighted integration method を用いた方法では十分高速に速度定数の画像を計算することができ、この点での有用性が確認された。

##### 2. $^{123}\text{I}$ -IMP の初回循環抽出率 (E)

今回は、 $^{123}\text{I}$ -IMP の初回循環抽出率を 1 とし、 $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT による rCBF を計算したが、実際にはこの値は 1 よりも小さな値であ

り<sup>2,3,19,20)</sup>, かつ局所脳血流量に依存する<sup>21,22)</sup>.  $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT による rCBF と PET による rCBF との間の直線回帰式の勾配 (Fig. 6) は,  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  の初回循環抽出率に対する  $^{123}\text{I}$ -IMP の初回循環抽出率の比を表しており, これは  $\text{H}_2^{15}\text{O}$  の初回循環抽出率を 1 と仮定すると<sup>23,24)</sup>,  $^{123}\text{I}$ -IMP の初回循環抽出率を表すことになる. ここではその値は 0.88 であり, 過去に報告された値と類似の値を示した<sup>2,3,19,20)</sup>.

### 3. 2 コンパートメントモデルの妥当性

Figures 3b, 4b, 5b に示すように,  $^{123}\text{I}$ -IMP 静注後比較的早期の画像は本法による局所脳血流量画像に類似のパターンを示すが, 時間の経過とともに脳内での  $^{123}\text{I}$ -IMP の分布が変化し<sup>7,8)</sup> 局所脳血液分配定数画像に類似のパターンに変化している. このことは,  $^{123}\text{I}$ -IMP の脳からの洗い出しが存在することを示しており,  $^{123}\text{I}$ -IMP の脳内での挙動の解析においては  $^{123}\text{I}$ -IMP の脳からの洗い出しを考慮したモデルすなわち 2 コンパートメントモデルによる解析が必要であることを示している.

また, Fig. 8 に示すように, 2 コンパートメントモデルに基づいて非線形最小二乗法により求めた rCBF と, 同じく 3 コンパートメントモデルに基づいて非線形最小二乗法により求めた rCBF とはよく一致し, 3 コンパートメントモデルにおける  $k_3$  (脳組織内代謝性固定プールへの  $^{123}\text{I}$ -IMP の移行速度定数 (retaining rate constant)) の値は  $0.0056 \pm 0.0128 \text{ ml/ml/min}$  (mean  $\pm$  S.D.) と十分に小さく, 無視しうるものであった. これらの結果は,  $^{123}\text{I}$ -IMP が脳組織に取り込まれた後ほとんどがそれ以上には代謝されないことを示しており,  $^{123}\text{I}$ -IMP の脳内での挙動の解析における 2 コンパートメントモデルの妥当性を示すものである.

### 4. 脳血液分配定数

$^{123}\text{I}$ -IMP の脳血液分配定数は, 脳における  $^{123}\text{I}$ -IMP の保持の程度を表しているものと考えられるが,  $^{123}\text{I}$ -IMP の脳における結合機序については, pH 勾配や脂質/水分配係数, アミン受容体への結合によるとする報告<sup>1,2)</sup> や, アミン受容

体のみならずより大容量で親和性の低い細胞成分への結合とする報告<sup>25)</sup> がなされ, その機序は明らかにされていない. また, 脳での  $^{123}\text{I}$ -IMP の集積についても, 局所脳血流量のみならずアミンの代謝をもあらわしうとする報告<sup>1,2)</sup> や, PET による酸素摂取量の分布に似るとする報告<sup>26)</sup>, あるいは局所脳血流量以外に何か重要な function を示しうることを示唆する報告<sup>19)</sup> がなされ, その本態は明らかにされていない.

今回の検討では, 画像上 (Figs. 3a, 4a, 5a) に示されているように脳血液分配定数には脳内局所ごとにばらつきが認められ, 特に, 健常志願者例の両側後頭葉 (Fig. 3a) 等のいくつかの X 線 CT 上正常吸収値を示す領域において局所脳血液分配定数が低値を示した. この, X 線 CT 上の正常吸収値域において局所脳血液分配定数が低値となる理由については不明である.

また, X 線 CT 上の梗塞域における脳血液分配定数は正常吸収値域の脳血液分配定数と比べ低値を示し (Figs. 4a, 5a), 両者の間には有意差も認められた (Fig. 9). 東ら<sup>27)</sup> は,  $^{123}\text{I}$ -IMP の脳血液分配定数を組織障害の指標と仮定して tissue viability についての検討を行っているが, これらの結果 (Figs. 4a, 5a) から,  $^{123}\text{I}$ -IMP の脳血液分配定数が tissue viability を示しうると考えられた.

さらに, 慢性期脳梗塞の 1 例 (Fig. 5a) では, 梗塞巣の周囲での局所脳血流量の低下域の分布と局所脳血液分配定数の低下域の分布との間の解離 (局所脳血流量は低下しているが局所脳血液分配定数はほぼ正常値に保たれている) が認められており, 局所脳血液分配定数は局所脳血流量とは独立の情報を示していると考えられた. また, この部位では脳組織が生存していることが予想され<sup>7,27)</sup>, このような解離については, 今後, PET による局所脳酸素代謝等も含めた検討が必要であると思われる<sup>26)</sup>.

以上の結果はまた,  $^{123}\text{I}$ -IMP による局所脳血流量の算出に際しての局所脳血液分配定数の同時算出の必要性を示すものであり, このことは 2 コンパートメントモデルによる解析を必要とする.



## 5. 測定の簡便化・計算の高速化

本研究では、入力関数を経時的動脈採血により求めたが、撫中ら<sup>28)</sup>によって報告された標準入力関数を1回採血データによって較正することにより各個人の入力関数を求める方法を用いれば、測定の簡便化・非侵襲化が可能と推定される。

また、今回は weighted integration の計算を測定終了後に行ったが、ダイナミック SPECT 測定時のデータ収集と同時に (real time) に weighted integration の計算を行う特殊な回路を製作すれば<sup>29,30)</sup>、さらに計算の高速化が可能である。

## V. まとめ

1. <sup>123</sup>I-IMP およびダイナミック SPECT を用いた weighted integration method による局所脳血流量画像の高速計算法を開発し良好な結果を得た。

2. 有意な <sup>123</sup>I-IMP の retaining rate constant ( $k_3$ ) は認められず、<sup>123</sup>I-IMP の脳内での挙動の解析における 2 コンパートメントモデルの妥当性が示された。

3. 局所脳血液分配定数は脳梗塞巣で低値を示し脳梗塞巣周囲では局所脳血流量と異なる分布を示したことから局所脳血流量とは独立の tissue viability 等を含む情報を示すと考えられた。

## 文 献

- 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
- Winchell HS, Horst WD, Braun L, Oldendorf WH, Hattner R, Parker H: N-isopropyl-[<sup>123</sup>I]p-iodoamphetamine: single-pass brain uptake and wash-out; binding to brain synaptosomes; and localization in dog and monkey brain. *J Nucl Med* **21**: 947-952, 1980
- Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, Selin C, Ackermann RF, Lear JL, et al: Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p-[<sup>123</sup>I]iodoamphetamine (IMP) tomography. *J Nucl Med* **23**: 196-203, 1982
- 犬上 篤, 相沢康夫, 三浦修一, 菅野 巖, 村上松太郎, 実戸文男, 他: 脳血管障害の診断における N-isopropyl-p-[<sup>123</sup>I]iodoamphetamine の有用性の評価——とくに脳血流量の定量的評価. 医学のあゆみ **134**: 53-57, 1985
- 日向野修一, 実戸文男, 相沢康夫, 三浦修一, 村上松太郎, 犬上 篤, 他: <sup>123</sup>I-IMP Brain SPECT のコンパートメントモデル解析. 核医学 **27**: 51-54, 1990
- Rapin JR, Poncin-Lafitte ML, Duterte D, Rips R, Morier E, Lassen NA: Iodoamphetamine as a new tracer for local cerebral blood flow in the rat: comparison with isopropylidoamphetamine. *J Cereb Blood Flow Metab* **4**: 270-274, 1984
- Creutzig H, Schober O, Gielow P, Friedrich R, Becker H, Dietz H, et al: Cerebral dynamics of N-isopropyl-(<sup>123</sup>I)p-iodoamphetamine. *J Nucl Med* **27**: 178-183, 1986
- Nishizawa S, Tanada S, Yonekura Y, Fujita T, Mukai T, Saji H, et al: Regional dynamics of N-isopropyl-(<sup>123</sup>I)p-iodoamphetamine in human brain. *J Nucl Med* **30**: 150-156, 1989
- Greenberg JH, Kushner M, Rango M, Alavi A, Reivich M: Validation studies of iodine-123-iodoamphetamine as a cerebral blood flow tracer using emission tomography. *J Nucl Med* **31**: 1364-1369, 1990
- Murase K, Tanada S, Mogami H, Kawamura M, Miyagawa M, Yamada M, et al: Validation of microsphere model in cerebral blood flow measurement using N-isopropyl-p-(<sup>123</sup>I)iodoamphetamine. *Med Phys* **17**: 79-83, 1990
- Iida H, Kanno I, Miura S, Murakami M, Takahashi K, Uemura K: A determination of the regional brain/blood partition coefficient of water using dynamic positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* **9**: 874-885, 1989
- Iida H, Kanno I, Miura S: Rapid measurement of cerebral blood flow with positron emission tomography. In *EXPLORING BRAIN FUNCTION ANATOMY WITH POSITRON TOMOGRAPHY*, New York, A Wiley-Interscience Publication, 1991, pp. 23-42
- Koepp RA, Holden JE, Raymond W: Performance comparison of parameter estimation techniques for the quantitation of local cerebral blood flow by dynamic positron computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* **5**: 224-234, 1985
- Huang SC, Carson RE, Phelps ME: Measurement of local blood flow and distribution volume with short-lived isotopes: a general input technique. *J Cereb Blood Flow Metab* **2**: 99-108, 1982
- Huang SC, Carson RE, Hoffman EJ, Carson J, MacDonald N, Barrio JR, et al: Quantitative measurement of local cerebral blood flow in humans by positron computed tomography and <sup>15</sup>O-water. *J Cereb Blood Flow Metab* **3**: 141-153, 1983

- 16) Alpert NM, Eriksson L, Chang JY, Bergstrom M, Litton JE, Correia JA, et al: Strategy for the measurement of regional cerebral blood flow using short-lived tracers and emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 4: 28-34, 1984
- 17) Carson RE, Huang SC, Green MV: Weighted integration method for local cerebral blood flow measurements with positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 6: 245-258, 1986
- 18) Carson RE, Huang SC: Error analysis of the integrated projection technique (IP) and the weighted integration method (WI) for measurement of local cerebral blood flow (LCBF) with positron emission tomography (PET). *J Nucl Med* 25: P88, 1984
- 19) Lassen NA, Henriksen L, Holm S, Barry DI, Paulson OB, Vorstrup S: Cerebral blood-flow tomography: xenon-133 compared with isopropyl-amphetamine-iodine-123: concise communication. *J Nucl Med* 24: 17-21, 1983
- 20) Murase K, Tanada S, Inoue T, Ochi K, Fujita H, Sakaki S, et al: Measurement of the blood-brain barrier permeability of I-123 IMP, Tc-99m HMPAO and Tc-99m ECD in the human brain using compartment model analysis and dynamic SPECT. *J Nucl Med* 32: P911, 1991
- 21) Renkin EM: Transport of potassium-42 from blood to tissue in isolated mammalian skeletal muscles. *Am J Physiol* 197: 1205-1210, 1959
- 22) Crone C: Permeability of capillaries in various organs as determined by use of the indicator diffusion method. *Acta Physiol Scand* 58: 292-305, 1963
- 23) Eichling JO, Raichle ME, Grubb RL Jr, Ter-Pogossian MM: Evidence of the limitations of water as a freely diffusible tracer in brain of the rhesus monkey. *Circ Res* 35: 358-364, 1974
- 24) Herscovitch P, Raichle ME, Kilbourn MR, Welch MJ: Positron emission tomographic measurement of cerebral blood flow and permeability-surface area product of water using [ $^{15}\text{O}$ ]water and [ $^{11}\text{C}$ ]butanol. *J Cereb Blood Flow Metab* 7: 527-542, 1987
- 25) 森 厚文, 柴 和弘, 辻 志郎, 松田博史, 久田欣一: N-Isopropyl-p-(I-125)Iodoamphetamine のラット脳における結合部位および細胞下分布. *核医学* 23: 1585-1594, 1986
- 26) Yonekura Y, Tanada S, Senda M, Saji H, Torizuka K: Regional distribution of N-isopropyl-p-(I-123)iodoamphetamine in cerebrovascular disease compared with regional cerebral blood flow and oxygen metabolism. *J Nucl Med* 26: P25, 1985
- 27) 東壮太郎, 松田博史, 藤井博之, 二見一也, 橋本正明, 黒田英一: N-Isopropyl-p-(I-123)Iodoamphetamine による虚血性脳血管障害の局所脳血流量と Tissue Viability の非侵襲的評価. *CT 研究* 9: 681-689, 1987
- 28) 撫中正博, 飯田秀博, 村上松太郎: N-isopropyl-p-[ $^{123}\text{I}$ ]iodoamphetamine( $^{123}\text{I}$ -IMP)と回転型ガンマカメラによる局所脳血流量定量法——一回動脈採血による簡便法——. *核医学* 29: 263-267, 1992
- 29) Iida H, Miura S, Kanno I, Murakami M, Takahashi K, Uemura K, et al: Design and evaluation of HEADTOME-IV, a whole-body positron emission tomograph. *IEEE* 36: 1006-1010, 1989
- 30) Iida H, Kanno I, Miura S, Murakami M, Takahashi K, Uemura K: A new PET system for three-dimensional and dynamic imaging and for rapid calculation of rate-constant images. *J Cereb Blood Flow Metab* 9 (Suppl 1): S416, 1989

## Summary

### A Technique for a Rapid Imaging of Regional CBF and Partition Coefficient Using Dynamic SPECT and N-Isopropyl-p-[ $^{123}\text{I}$ ]Iodoamphetamine ( $^{123}\text{I}$ -IMP)

Hiroshi ITOH\*, Hidehiro IIDA\*, Matsutaro MURAKAMI\*, P.M. BLOOMFIELD\*,  
Syuichi MIURA\*, Toshio OKUDERA\*, Atsushi INUGAMI\*, Toshihide OGAWA\*,  
Jun HATAZAWA\*, Hideaki FUJITA\*, Eku SHIMOSEGAWA\*, Iwao KANNO\*,  
Hiroshi FUKUDA\*\* and Kazuo UEMURA\*

*\*Department of Radiology and Nuclear Medicine, Research Institute for Brain  
and Blood Vessels-Akita, Japan*

*\*\*Department of Radiology and Nuclear Medicine, Research Institute for Cancer  
and Tuberculosis, Tohoku University, Sendai, Japan*

IMP is a flow tracer due to a large first pass extraction fraction and high affinity in the brain, but significant clearance from the brain causes change of distribution when the scan start time is delayed. The purpose of the present study is to develop a new method to rapidly calculate a quantitative CBF image by taking into account for the clearance effects. A dynamic SPECT scan was performed on 5 subjects (4 patients with cerebral infarction and 1 normal volunteer) following slow intravenous infusion of  $^{123}\text{I}$ -IMP. The arterial input function was obtained by frequent blood sampling and by measuring an octanol extraction ratio for each sample. Firstly, non-linear least square fitting (NLS) was performed to investigate the tracer kinetics of  $^{123}\text{I}$ -IMP. The 3 compartment model analysis yielded negligibly small  $k_3$  (retaining rate constant) ( $0.0056 \pm 0.0128$  (ml/ml/min)), and consistent  $k_1$  (transport rate constant) with those determined by 2 compartment model (2CM) analysis ( $r=0.96$ ,  $p<0.001$ ). In addition,

$k_1$  was consistent with CBF measured by  $^{15}\text{O}$  water PET technique. These observations suggested validity of using 2CM for describing the IMP tracer kinetics. Secondly, a weighted integration (WI) technique has been implemented to calculate rapidly images of CBF and partition coefficient ( $V_d$ ). The WI technique yielded values of CBF ( $k_1$ ) and  $V_d$  ( $k_1/k_2$ ). They were confirmed to be consistent with those determined by NLS technique (CBF;  $r=0.99$ ,  $p<0.001$ ,  $V_d$ ;  $r=0.99$ ,  $p<0.001$ ), and calculated  $k_1$  agreed well with PET CBF ( $r=0.91$ ,  $p<0.001$ ). We observed changed  $V_d$  in infarcted patients. This supports an importance for calculating of  $V_d$  image.  $V_d$  image will provide additional clinical information because  $^{123}\text{I}$ -IMP binding mechanism may be related to cell viability.

**Key words:**  $^{123}\text{I}$ -IMP, SPECT, Regional CBF, 2 compartment model, Weighted integration method.