

《原 著》

 ^{123}I -IMP SPECT による定量的脳血流量測定法

——前腕加温静脈採血法 (WATER BATH 法) による非侵襲的計測——

森脇 博* 松本 昌泰** 橋川 一雄* 奥 直彦**
 岡崎 裕** 半田 伸夫** 木村 和文**** 小塙 隆弘*
 鎌田 武信** 西村 恒彦*,***

要旨 ^{123}I -IMP SPECT による定量的脳血流量測定法である持続動脈採血法を、非侵襲かつ簡便化する目的で、静脈を動脈の代用とする定量法を考案した。対象は脳血管障害42例で、I群(非加温群)とII群(加温群)に分け、後者を IIA 群(電気ホットパックで加温した群)と IIB 群(44°C の WATER BATH で加温した群)とに分けた。IMP 静注後 5 分間、動静脈持続採血を施行、動脈血 IMP 対する静脈血 IMP の割合(%PR)を、全血、脂溶性、水溶性成分について検討した。I群では症例間で %PR は大きく変動したが、II群、特に IIB 群で有意な平均 %PR の上昇と変動の減少を認めた。IIB 群にて全血、脂溶性の %PR が一定と仮定した時の静脈法の動脈法に対する変動係数は、おのおの 9.0%, 7.5% と良好な値を示した。以上、WATER BATH による加温静脈採血法にて、オクタノール抽出をしなくても脳への入力関数である動脈血 IMP 脂溶性成分を平均 10% 以内の誤差で推定可能であり、同法にても非侵襲的定量測定が可能となると考えられた。

(核医学 30: 481-488, 1993)

I. はじめに

Single photon emission computed tomography (SPECT) を用いた脳血流量定量測定の普遍化のためには、非侵襲的かつ簡便な計測法の確立が重要である。しかしながら、汎用されている ^{133}Xe ガス吸入法による脳血流量測定では、緊急時におけるトレーサの入手が困難なことや空間分解能が劣る点などに問題があり、他の脳血流トレーサによる定量的脳血流計測法の確立が望まれている。

* 大阪大学医学部中央放射線部

** 同 第一内科

*** 同 トレーサ情報解析

**** 大阪船員保険病院内科

受付: 4年 10月 13日

最終稿受付: 5年 1月 20日

別刷請求先: 大阪府吹田市山田丘 2-2 (〒565)

大阪大学医学部中央放射線部

森 脇 博

この中で、N-isopropyl-p-[^{123}I]iodoamphetamine (^{123}I -IMP) は、静注後早期では、chemical microsphere として挙動すると考えられており^{1,2)}、この性質を利用した脳血流量測定法が種々考案されている^{3~8)}。これらの方のなかで、Kuhl³⁾、松田^{4,5)}らの報告した持続動脈採血法が一般的に用いられているが、これらの方法は、動脈へのカテーテル留置という侵襲性が問題として残されている。

一方、より侵襲の少ない加温静脈採血法としては、Podreka ら⁹⁾が再現性、臨床応用について述べているが、その方法論および絶対値に関する詳細な検討はなされていない。

今回、われわれは、 ^{123}I -IMP SPECT を用いて動脈採血の代わりに前腕加温持続静脈採血法を用いた定量的脳血流計測法について基礎的検討を行い、その測定精度を持続動脈採血法と比較検討したので報告する。

II. 対象および方法

対象は、虚血性脳血管障害患者42例(男性30例、女性12例、平均年齢57.2±13.9歳)である。これらを、I群(非加温群:生理的条件時の動脈と静脈を比較したコントロール群)7例と、II群(加温群:一側の前腕から手部までを加温した群)35例の2群に分け、さらにII群を加温方法により、IIA群(電気ホットパックで加温した群)15例とIIB群(WATER BATHで加温した群:詳細は後述)20例とに分け検討した。

使用機器は、当施設にて開発した頭部専用4-head回転型ガンマカメラ SPECT¹⁰⁾(日立GAMMA VIEW SPECT 2000H)である。Fig.1に本研究における検査スケジュールを示す。¹²³I-IMP 222 MBqを左肘静脈より静注投与し、全脳の時間放射能曲線を作成するために、静注と同時に1フレーム20秒のPlanar正面像を連続20分まで収集、その後約23分間でSPECT収集を施行、さらにその後1フレーム20秒のPlanar正面像を2分間収集した。またあらかじめ患者の左橈骨動脈に22Gテフロン針を、右肘静脈に20Gテフロン針を末梢から中枢方向に挿入し持続採血器(Harvard infusion-withdrawal pump, Model 98032)に接続、静注直後より動脈と静脈から同時に5分間の持続採血(1ml/min)を施行した。動静脈それぞれの採取血液中の¹²³I放射能の総量をウェル型シンチレーションカウンターにて測定し、その後両者の一部を取りオクタノール抽出を行った。

動脈血中の¹²³I-IMPの中で末梢でtrapされずに通過し、静脈に戻ってきた¹²³I-IMPの割合をpass ratio(以下%PR)と定義し、全¹²³I-IMP、脂溶性成分(Unmetabolized Fraction)、水溶性成分(Metabolized Fraction)それぞれの%PRを求めた(Fig.2)。以上の結果をもとに、実際の脳への入力関数である持続動脈採血法(以下A法)での¹²³I-IMP脂溶性成分を持続静脈採血法(以下V法)からどの程度の誤差で推定可能かを検討した。

またSPECT画像上で小脳半球に8×8 pixel(3.2×3.2cm)の関心領域を設定し、Kuhl、松田らのreference sample法^{3~5)}に基づき局所脳血流量(以下rCBF)を算出した。この際動脈血のオクタノール抽出率は、個々の症例ごとに測定した値を用いた。このようにして、A法で求めたrCBFとV法より推定したrCBFとを比較し、両者の相関を調べた。

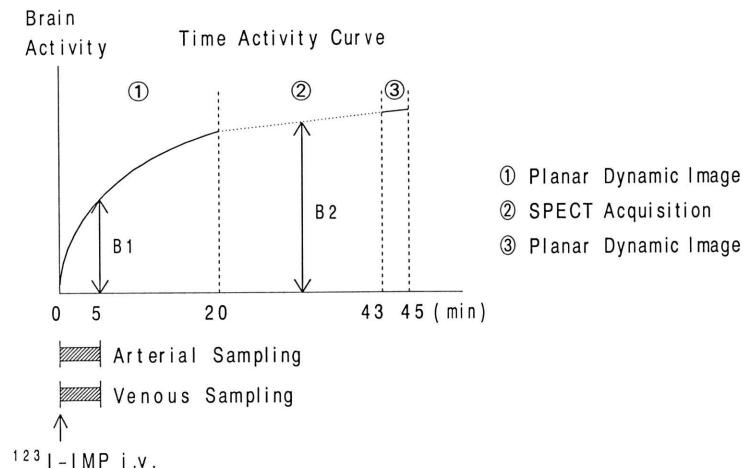
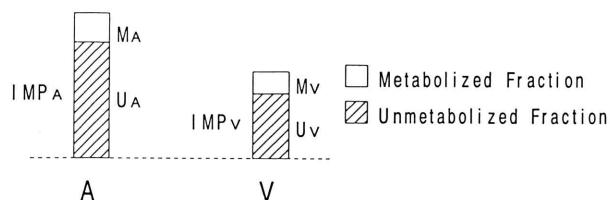
なお、実際のWATER BATH法による検査をFig.3に示す。Podrekaら⁹⁾の方法に準じて、約44°CのWATER BATHに右前腕から手部までを約10分間浸して安定加温の状態とした。その後、対側肘静脈より¹²³I-IMPを静注し、同時に右肘静脈(V法)と左橈骨動脈(A法)より持続採血を開始した。また前腕の温度は、非加温群(I群)、電気ホットパック法(IIA群)では皮膚温を測定し、WATER BATH法(IIB群)では水温を測定し代用とした。

統計学的な有意差検定として、各群間の%PRの比較は、ANOVAによる一元配置分散分析とScheffeの多重比較法によった。データはmean±standard deviationで示し、有意水準は5%以下とした。

III. 結 果

Figure 4に、前腕の温度と¹²³I-IMPの成分別の%PRとの関係を示す。非加温群(I群)では、症例により%PRは0に近いものから100%まで大きなばらつきがみられ、生理的条件下での動静脈間の¹²³I-IMPの濃度差には個人差が大きいことが示された。加温群(II群)では、全般的に%PRは上昇し、かつ、ばらつきが減少した。加温群内での41°Cから45°Cまでの温度変化と%PRとの間には一定の関係は認めなかった。

Table 1に、各群別の%PRを示す。全¹²³I-IMP、脂溶性成分、水溶性成分それぞれ非加温群(I群)に比べ、電気ホットパック法(IIA群)、WATER BATH法(IIB群)の順に、%PRの平均値は増加し、また、そのばらつきが減少した。特に、WATER BATH法(IIB群)において、全

Fig. 1 Brain Activity**Fig. 2**

$$\%PR(\text{ Whole IMP}) = \frac{IMP_V}{IMP_A} \times 100$$

$$\%PR(\text{ Unmetabolized}) = \frac{Uv}{Ua} \times 100$$

$$\%PR(\text{ Metabolized}) = \frac{Mv}{M_A} \times 100$$

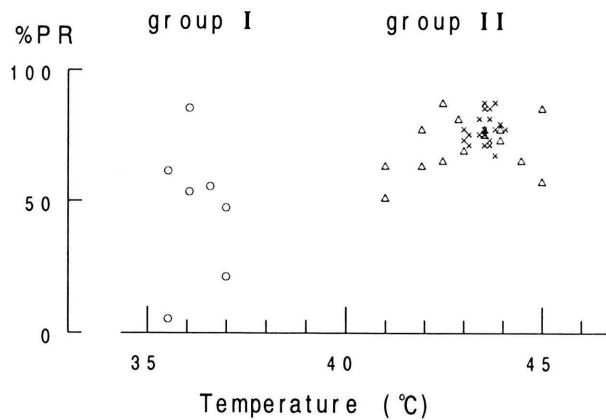
Fig. 1 Time schedule of this study. Using a time activity curve of the whole brain, counts at 5 min, referred as B1, and mean counts at immediately before and after SPECT acquisition, as B2, were obtained. From these results, rCBF was calculated by using the reference sample method.

Fig. 2 Definition of pass ratio (%PR). The ratio of 123I-IMP radioactivity of venous blood compared to arterial blood was calculated in three fractions, whole blood, unmetabolized, and metabolized fraction.

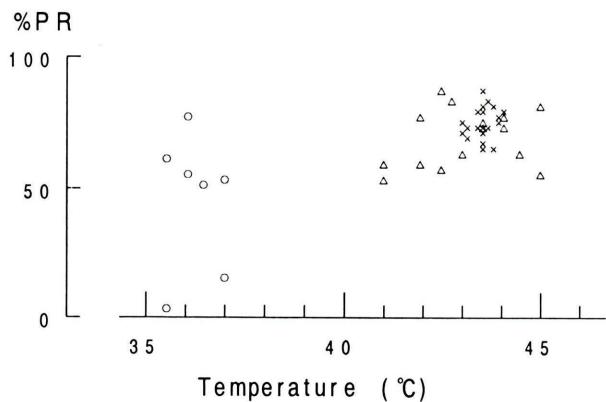
Fig. 3 Hand warming in the water bath. Right hand was immersed in a 44°C water bath.

Fig. 3

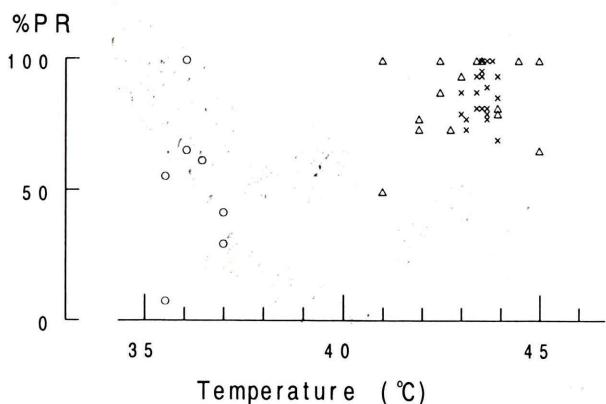
Whole IMP



Unmetabolized



Metabolized

**Fig. 4**

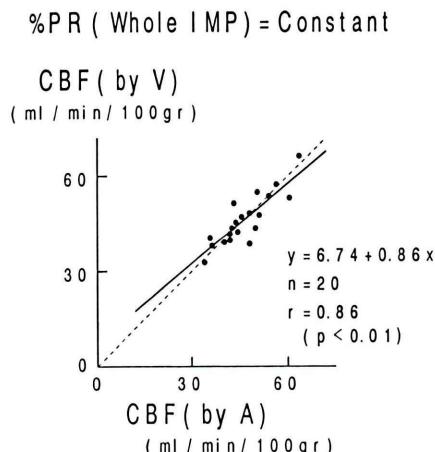
Relationship between hand temperature and %PR in each fraction. ○ showed without hand warming (group I), △ showed hot blanket method (group IIA) and × showed water bath method (group IIB), respectively.

Table 1 %PR (pass ratio) of each group, in each fraction

	Group I	Group IIA	Group IIB
Whole IMP	47.5±24.6	70.3±11.2*	77.9±5.6*
Unmetabolized	46.0±24.5	67.6±11.5*	75.7±5.7*
Metabolized	51.8±27.4	80.2±13.3*	86.7±8.7*

*p<0.01 vs. group I (Mean±S.D.)

A :



B :

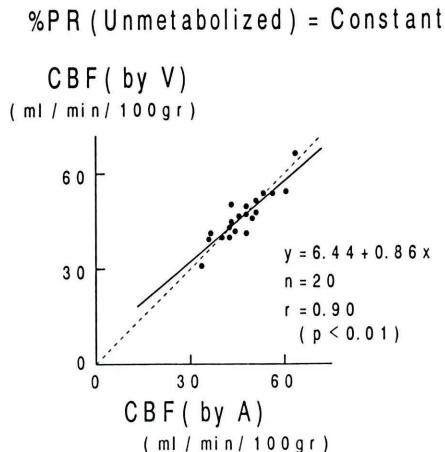


Fig. 5 Correlation of rCBF values measured by the arterial sampling method with the venous sampling method. In the left panel (A) rCBF was calculated on the assumption that %PR values were constant in whole IMP. In the right panel (B), %PR values were constant in unmetabolized fraction.

123I-IMP の %PR (77.9±5.6%: 平均±S.D.) と脂溶性成分の %PR (75.7±5.7%) は、そのばらつきが小さくなつた。

そこで以下の検討は、WATER BATH 法において、%PR が一定値になると仮定して行った。その上で、症例ごとに V 法で求めた静脈の 123I-IMP から、脳への入力関数である動脈血 123I-IMP 脂溶性成分を推定した場合に、実際に A 法で求めた動脈の 123I-IMP 脂溶性成分とどの程度の誤差があるか、という V 法の A 法に対する変動係数(以下 CV)を求めた。全 123I-IMP の %PR を一定と仮定した時、V 法よりの推定値と A 法での実測値とのずれは、-16.7~21.8% の範囲内であり、CV は 9.0% であった。また脂溶性成分の

%PR を一定と仮定した時、V 法よりの推定値と A 法での実測値とのずれは -14.3~11.1% の範囲内であり、CV は 7.5% と良好な値を示した。

Fig. 5A は全 123I-IMP の %PR を一定 (77.9%) と仮定した時の、Fig. 5B は脂溶性成分の %PR を一定 (75.7%) と仮定した時の、A 法にて求めた rCBF と、V 法より推定した rCBF との関係を示す。両者は強い正の相関を示し、またよく一致した。

以上、WATER BATH 法による脳血流量定量測定をまとめると、動脈中の 123I-IMP 脂溶性成分 U_A は次式で表される。

1) 症例ごとに静脈血のオクタノール抽出を施行する場合は、脂溶性成分の %PR が一定

値(75.7%)との仮定のもとで、 $U_A = IMP_V \times (0.757)^{-1} \times N$ 。ここで IMP_V は静脈血中の全 ^{123}I -IMPの総量、 N は個々の症例ごとに測定した静脈血のオクタノール抽出率。

2) オクタノール抽出をしない場合は、全 ^{123}I -IMPの%PRが一定(77.9%)と仮定し、動脈血のオクタノール抽出率として一定値(当施設では $80.2 \pm 3.0\%$)を代用することにより、 $U_A = IMP_V \times (0.779)^{-1} \times 0.802$ 。

IV. 考 察

Kuhl、松田らの報告した持続動脈採血法^{3~5)}は、 ^{123}I -IMPは、静注後早期、特に最初の数分間では脳からのwashoutは少なくほぼその影響を無視でき、いわばchemical microsphereとして挙動する^{1~3)}という考え方のもとで、脳への入力関数を静注後数分間の持続動脈採血を行うことにより求め、脳血流量を算出する方法である。この方法は、PETによる脳血流量測定法や ^{133}Xe 吸入法、 ^{133}Xe 静注法など他の定量法との相関も良好であり^{4,11~14)}、また持続動脈採血法自身の再現性も確認されており¹¹⁾、信頼性の高い定量評価法とされている。しかし、この方法には、動脈へのカテーテル留置が必要であり、侵襲的かつ手技的にやや繁雑であるという欠点がある。一方、同じく ^{123}I -IMP SPECTを用いた定量法であるMatsudaの一回静脈採血法¹⁵⁾によるrCBFの測定は、非侵襲的であるが、early imageとdelayed imageの2回の撮像が必要なため検査に要する時間が長く、また得られた値自身のばらつきも大きい例があり個人間の比較は困難な場合もある。

Phelpsら¹⁶⁾は、PETで ^{18}F -FDGによる脳グルコース代謝測定において、脳への入力関数を求める際に、動脈採血の代用として、より侵襲の少ない加温静脈を用いることを試み、その有用性を報告した。ただし、限定された症例に対して大規模な設備、人員、費用を必要とするPET検査においては、より精度の高い結果が求められること、動脈血中のグルコース濃度の時間経過を測定する必要のある ^{18}F -FDG法では動脈間の時間のず

れが問題となることなどより、現在では研究使用が主目的であるPET検査においては、静脈採血はほとんど用いられず、動脈採血がなされることが多い。

しかし、 ^{123}I -IMP SPECTによる通常の持続動脈採血法において、動脈の代わりに静脈を用いることができれば、検査人員や検査時間の限られた一般病院においても十分施行可能となり、脳血流量測定が、日常臨床の場へより広く普及しうるものと考えられる。

その考えに基づいてわれわれは、持続静脈採血法の妥当性、測定精度について検討した。静注された ^{123}I -IMPは、動脈から手部などの末梢血管を通る過程で一部trapされ、残りが静脈に戻ると考えられるが、もし、この時の動脈と静脈の ^{123}I -IMPの濃度の割合が一定となるなら、逆に静脈血の ^{123}I -IMPから動脈の ^{123}I -IMPが推定可能ではないか、と考えた。しかし、Fig.4に示すごとく、生理的条件下(I群)では動脈間の ^{123}I -IMPの濃度比に非常に大きな個人差を認めた。そこで以前PET検査で行われたように¹⁶⁾、前腕を加温することにより末梢を素通りする ^{123}I -IMPの割合を増加させようと試みた。

加温方法は、電気ホットパック法(IIA群)とWATER BATH法(IIIB群)の2法を施行し、両者を比較した。理学療法に使用する電気ホットパックを用いた加温法では、微妙な温度調節、温度維持にやや難点があり、検査中の皮膚温も症例間で 41°C から 45°C と若干の変動がみられた。容積約20リットルの容器に約 44°C の湯を入れ加温するWATER BATH法では、その大きな熱容量のため検査時間内の温度変化は小さく、微妙な温度調節も容易で、また前腕全体をほぼ一様に加温可能であった。その結果WATER BATH法での%PRは、ばらつきが小さくなり、加温により一定値に近づくと考えられた。

WATER BATH法での%PR、特に全 ^{123}I -IMPの%PRを一定と仮定し、症例ごとにオクタノール抽出をせずオクタノール抽出率の平均値を用いるとした時、脳への入力関数を9.0%と10%以

内の変動係数で求められた。この値は、もちろん再現性での誤差を考慮する必要はあるものの、静脈確保のみでよいという本方法の非侵襲性とオクタノール抽出も不要という簡便性、および現時点での SPECT の精度から考えると、多数例での検討などの際には十分臨床使用可能な値と考えられた。

なお、動脈と静脈の両者ともに ¹²³I-IMP 静注と同時に採血を開始しているため、動静脈間の循環時間のずれにより、厳密には両者は同じ時相をみていることにはならない。ただし、今回の A 法と V 法の検討では 5 分間持続採血した血液中の総量の ¹²³I-IMP を比較しているので、数秒程度の時相のずれの影響は少ないものと思われる。また V 法でのカニュレーションの向きは、順向性ではなく末梢から中枢側へと逆行性に行ったが、その時相差はわずかであり、高齢者でも血管確保が比較的容易で安定した持続採血が可能という利点を考慮すると、肘静脈のような太い血管で逆行性に行うことが適切と考えられる。

V. 結論

WATER BATH による前腕加温静脈採血法により、オクタノール抽出をしなくとも動脈血中の ¹²³I-IMP 脂溶性成分濃度を平均 10% 以内の誤差で推定可能であった。この値は多数例での検討の際には十分臨床使用可能な値と考えられ、本法により非侵襲的かつ簡便な脳血流量定量測定が可能となると考えられた。

文献

- 1) 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
- 2) Winchell HS, Horst WD, Braun L, Oldendorf WH, Hattner R, Parker H: N-Isopropyl-[¹²³I]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
- 3) Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, Selin C, Ackermann RF, Lear JL, et al: Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine (IMP) tomography. *J Nucl Med* **23**: 196-203, 1982
- 4) 松田博史, 関 宏恭, 石田博子, 隅屋 寿, 辻 志郎, 久田欣一, 他: N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine とガンマカメラ回転型 ECT による局所脳血流量測定。核医学 **22**: 9-18, 1985
- 5) Matsuda H, Seki H, Sumiya H, Tsuji S, Tonami N, Hisada K, et al: Quantitative cerebral blood flow measurement using N-isopropyl-(iodine 123)p-Iodoamphetamine and single photon emission computed tomography with rotating gamma camera. *Am J Physiol Imag* **1**: 186-194, 1986
- 6) 日向野修一, 宮戸文男, 相沢康夫, 三浦修一, 村上松太郎, 犬上 篤, 他: ¹²³I-IMP Brain SPECT のコンパートメントモデル解析。核医学 **27**: 51-54, 1990
- 7) 撫中正博, 飯田秀博, 村上松太郎: N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine (¹²³I-IMP) と回転型ガンマカメラによる局所脳血流定量法——一回動脈採血法による簡便法——。核医学 **29**: 263-267, 1992
- 8) 米倉義晴, 岩崎 康, 藤田 透, 笹山 哲, 的場直樹, 定藤規弘, 他: 大視野ガンマカメラを用いた N-isopropyl-p-[¹²³I]iodoamphetamine による脳血流 SPECT の簡便な定量化法。核医学 **27**: 1311-1315, 1990
- 9) Podreka I, Baumgartner C, Suess E, Muller C, Brucke T, Lang W, et al: Quantification of regional cerebral blood flow with IMP-SPECT: Reproducibility and clinical relevance of flow values. *Stroke* **20**: 183-191, 1989
- 10) Kimura K, Hashikawa K, Etani H, Uehara A, Kozuka T, Moriwaki H, et al: A new apparatus for brain imaging: four-head rotating gamma camera single-photon emission computed tomograph. *J Nucl Med* **31**: 603-609, 1990
- 11) 犬上 篤, 相沢康夫, 三浦修一, 菅野 嶽, 村上松太郎, 宮戸文男, 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
- 12) 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
- 13) 木下博史: IMP による局所脳血流の定量画像に関する研究。長崎医学会雑誌 **62**: 258-266, 1987
- 14) 古林秀則, 林 実, 河野寛一, 半田裕二, 鬼 正則, 野口善之, 他: 虚血性脳病変に対するヨードアソシフェタミンによる脳循環測定。脳神経 **38**: 75-80, 1986
- 15) Matsuda H, Higashi S, Tsuji S, Seki H, Sumiya H, Fujii H, et al: A new noninvasive quantitative as-

- essment of cerebral blood flow using N-Isopropyl-(Iodine 123)p-Iodoamphetamine. Am J Physiol Imag 2: 49-55, 1987
- 16) Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE: Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-d-glucose: validation of method. Ann Neurol 6: 371-388, 1979

Summary

Quantitative Assessment of Cerebral Blood Flow by ^{123}I -IMP SPECT: Venous Sampling Method with Hand Warming in the Water Bath

Hiroshi MORIWAKI*, Masayasu MATSUMOTO**, Kazuo HASHIKAWA*, Naohiko OKU**, Yutaka OKAZAKI**, Nobuo HANDA**, Kazufumi KIMURA****, Takahiro KOZUKA*, Takenobu KAMADA** and Tsunehiko NISHIMURA*,***

*Division of Nuclear Medicine, **First Department of Internal Medicine, ***Division of Tracer Kinetics, Osaka University Medical School

****Department of Internal Medicine, Osaka Seamen's Insurance Hospital

In order to establish a noninvasive, quantitative method for measuring regional cerebral blood flow (rCBF) by N-isopropyl-p-[^{123}I]iodoamphetamine (^{123}I -IMP) SPECT, we attempted to employ continuous venous sampling instead of arterial sampling.

Forty two patients with cerebrovascular diseases were classified into two groups, with (group II: n=35) and without (group I: n=7) hand warming. In group II, either hand was warmed, wrapping in a hot blanket (group IIA) or immersed in a 44°C water bath (group IIB). In each patient, immediately after intravenous bolus injection of 222 MBq IMP, arterial and venous blood samples were collected continuously for 5 min from the radial artery and the cubital vein, respectively. By octanol extraction, IMP was divided into the unmetabolized and metabolized fraction. The ratio of ^{123}I -IMP radioactivity of venous blood compared to arterial blood (pass ratio, referred as %PR) was calculated in three fractions, whole blood, unmetabolized, and metabolized fraction. By using these parameters, we assessed the possibility to estimate the amount of unmetabolized IMP fraction of arterial blood, usually used as an input function, from venous samples.

In group I, %PR demonstrated a considerable variation between individuals (whole IMP, $47.5 \pm 24.6\%$ (mean \pm SD): unmetabolized IMP, $46.0 \pm 24.5\%$: metabolized IMP, $51.8 \pm 27.4\%$). In group II, especially in group IIB, both increase of %PR value and the decrease in variation (whole, $77.9 \pm 5.6\%$: unmetabolized, $75.7 \pm 5.7\%$: metabolized, $86.7 \pm 8.7\%$) were observed, which permitted the further calculation based on the assumption that %PR value was constant in each IMP fraction (whole blood and unmetabolized fraction). The coefficient of variation (CV) of the difference between estimated arterial IMP radioactivity from venous samples and actual arterial IMP was 9.0% and 7.5%, based on the %PR value of each fraction, respectively.

In conclusion, by using venous sampling coupled with a hand warming technique, we could estimate the arterial unmetabolized IMP radioactivity from venous samples in the good reliability about 90% or more, even without octanol extraction. This noninvasive method is quite useful to perform quantitative and serial measurements of rCBF by ^{123}I -IMP SPECT.

Key words: ^{123}I -IMP, SPECT, Regional cerebral blood flow, Quantitative measurement.