

A Study on Regional Cerebral Blood Flow Measurement by N-Isopropyl-p-[I-123] Iodoamphetamine

| | |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/2297/7865 |

N-Isopropyl-p-[I-123] Iodoamphetamine による 局所脳血流測定法に関する研究

金沢大学医学部核医学講座 (主任：久田欣一教授)

関 宏 恭

(昭和61年2月24日受付)

脳血流測定用剤としての N-Isopropyl-p-[I-123] Iodoamphetamine (IMP) の基礎的検討を行い、さらにガンマカメラ回転型シングルフォトンエミッション CT (SPECT) による局所脳血流測定法を考案し、その臨床的有用性を確立する目的で以下の検討を行った。正常および脳梗塞モデルラットで IMP の脳オートラジオグラフィを行い、フィルム濃度のデジタル化により脳血流値を算出した。その結果 IMP 静注法による脳血流値は従来報告されている値とよく一致した。正常人男性の IMP 静注後の体内分布を調べたところ、1.5 時間後に脳へ 8.5% 集積した。他の主な集積臓器は肺と肝であり、眼球や脾には集積を認めなかった。内部被曝線量を算出したところ投与 1 mCi 当たり、脳 0.142、肺 0.178、肝 0.130、卵巣 0.038、睾丸 0.027、全身は 0.042 rads であった。また、SPECT 装置を用いて、I-123 線源による定量性に関するファントム実験を行った。ガンマカメラ回転型 SPECT 装置では、感度 0.43 kcounts/ μ Ci/ml/sec 分解能 16.4 mm FWHM (水中) であった。リング検出器型 SPECT 装置では感度 2.9 kcounts/ μ Ci/ml/sec、分解能 11.4 mm FWHM (水中) であった。しかし、放射能濃度直線性は両装置ともに 20 μ Ci/ml までの範囲で良好であり局所脳血流の定量に使用しうると考えられた。正常人において、左指運動、音読および聴覚刺激を行い、その負荷前後の局所脳血流変化を検討した。左指運動では、前頭前野、両側補足運動野、対側ローランド氏感覚運動野および対側中心灰白質に血流増加を認めた。音読刺激では、第一次視覚野、視覚連合野、前頭前野、両側補足運動野、左運動性眼野、Broca 領域、Wernicke 領域および左角回に血流増加を認めた。聴覚刺激として言語を聞かせた場合、両側側頭葉と両側前頭葉に、特に、Wernicke 領域で著しい血流増加を認めた。このことから、脳局所機能を三次元的にとらえうることがわかった。これらの例は SPECT を使用して運動感覚機能マッピングを行ったはじめての例である。臨床例では脳血管障害患者 42 例に計 53 回、IMP 静注法による脳血流量測定を施行した。IMP 静注直後より 5 分間撓骨動脈内のカニューレから、持続動脈血採血を行い、reference sample 法に従い脳血流絶対値を算出した。53 回の測定で得られた脳血流値は 11~40 ml/100 g \cdot min. に分布し文献的に妥当な値であった。また、さらに客観的な診断法として左右差指数による異常の検出を試みた。左右差指数 (LI) は左右各大脳半球に属する矢状断像を、それぞれ加算し左右半球像 L および R を作成したのち、 $LI = 100 \times [1 + (R - L) / (R + L)]$ に従って算出した。7 人の正常人から算出した左右差指数の正常値平均 \pm 標準偏差は、全脳平均が 103 ± 2 、ピクセルごとで 103 ± 5 であった。脳血管障害例では、全脳平均で 33%、ピクセルごとの左右差指数で 83% に異常値および異常を示す領域を認めた。一方 X 線 CT で異常な低吸収域が認められたのは 41% であった。IMP 静注法による脳血流像は、虚血性病変の検出率においては X 線 CT よりも鋭敏であり、生理的刺戟に対する反応も三次元的にとらえうることから、局所脳機能マッピングを可能とするものである。したがって、病態把握、治療効果や手術適応の判定に高い臨床的価値を有するものと思われた。

Key words N-Isopropyl-p- [I-123] Iodoamphetamine, cerebral blood flow, single-photon emission computed tomography.

Abbreviations: FWHM, full width at half maximum; IAP, iodoantipyrin; IMP, N-Isopropyl-p- [I-123] iodoamphetamine; LI, laterality index; MIRD, medical internal radiation dose; OM line, orbitomeatal line; ROI, region of interest; SPECT, single photon emission computed tomography.

種々の脳疾患に対する病態解明, 手術適応や治療効果の判定などの必要性から中枢神経核医学では近年になって局所的な機能マップが要求されるようになった。脳血流測定法は Kety ら¹¹⁾の N_2O 法に始まる。その後、放射性希ガスである Xe-133 の内頸動脈注入法により一測大脳半球ではあるが二次元的な脳血流分布を評価することが可能となった。Xe-133 内頸動脈注入法では計算が簡単で、得られる脳血流値も信頼性が高い。しかしこの方法では一回に一測半球の内頸動脈領域しか測定できないことや侵襲性が問題である。その後、非侵襲的に繰り返し検査が可能な Xe-133 吸入法が考案され^{9)~10)}、現在でも広く行われている。しかし Xe-133 吸入法は外来でも安全に施行できる反面解像力に劣り、脳深部の血流評価も困難である。この欠点を補い三次元的な情報を得るため Xe-133 吸入法と SPECT 装置を組み合わせた脳血流測定が開発されたが¹¹⁾、検出器感度と投与量とのかねあいから解像力は充分ではなかった。Winchell ら¹²⁾¹³⁾によって開発された N-Isopropyl-p- [I-123] Iodoamphetamine (IMP) は次の特徴を有するため、新しい局所脳血流測定剤として注目され、従来の脳血流測定法を凌駕するものと考えられる。

1. 中性脂溶性物質であり初回循環で高率に脳内に取り込まれる¹³⁾。

2. 血流による脳からの洗い出しが遅い¹³⁾。

3. 静脈内投与でも脳への集積率が高い¹²⁾¹³⁾。

4. 脳内分布は静注後 1 時間程度は安定である¹⁴⁾。

5. 標識核種である I-123 は半減期が 13 時間と適当であり、放出するガンマ線も 159keV とガンマカメラによる撮像に適している。

したがって IMP 静注後の脳内分布は局所脳血流を反映したものとなりガンマカメラや SPECT により静態像に準じた撮像が可能である。また、動脈血持続採血を併用し reference sample 法¹⁵⁾¹⁶⁾により脳血流絶対値を算出することができる。本研究の目的は、IMP の脳をはじめとする体内動態を基礎的に検討し、SPECT 特にガンマカメラ回転型を用いた脳血流量法とその臨床的有用性を確立することである。

対象および方法

I. オートラジオグラフィによる動物実験

使用した動物は 6 匹の雄性ドンリュウラット (体重 250~280 g) で、うち 4 匹は正常、2 匹は動脈閉塞後 24 および 48 時間の脳梗塞モデルラットである。脳梗塞モデルは Tamura ら¹⁷⁾¹⁸⁾の方法に従い、ネンブタール腹腔内投与の麻酔下に左中大脳動脈を嗅脳皮質枝と外側線状体動脈の分岐部で凝固閉塞した。24 または 48 時

間経過後に、上下肢を固定し股動静脈にカニューレを挿入した。日本メジフィジクス社製 IMP 2 mCi (2 ml) を約 30 秒間かけて静脈内に注入し、静注開始直後から 10 秒ごと 2 分後まで動脈血を約 20 μ l ずつ経時的に採取しウエル型シンチレーションカウンターで血中放射能濃度を測定した。IMP 静注 2 分後に断頭し速やかに脳を摘出し、ドライアイスを加えたヘキサン中で凍結した。凍結脳から厚さ 20 μ の連続切片を作りサクラ X 線フィルム (C タイプ) 上に密着させ 48 時間露光オートラジオグラフィを施行した。フィルムを現像し出来上がったオートラジオグラフィのフィルム黒化度を、浜松テレビ製カメラ C-1000, A/D コンバーター及び横河ヒューレットパッカー製コンピュータ YHP-2100 を用いてデジタル化し、標準線源のデジタル値と比較することによりラット脳内放射能濃度を算出した。また動脈血中 IMP 濃度の時間放射能曲線を作製した。局所脳血流値は以下の式から算出した¹⁴⁾。

$$F = \frac{Cb(T)}{\int_0^T Ca(t) dt}$$

ここで、F は脳血流値 (ml/100g/min.)、Cb (T) は T 時におけるラット脳組織内放射能 (μ Ci/g)、T は IMP 静注から断頭までの時間 (ここでは 2 分間)、Ca (t) は動脈血液中の IMP 放射能濃度の時間的変化である。Ca (t) としては代謝産物を除いた真の IMP の割合を考慮せねばならず、その割合として文献値である 0.75¹⁴⁾を用いた。

II. 正常人の体内分布と内部被曝線量算出

対象は健康男性 (26 歳) で安静仰臥位閉眼状態で IMP 3 mCi を肘静脈から注入した。IMP 投与直後から 30 分間ガンマカメラで胸部前面像を撮像し、肺および肝の時間放射能曲線を作成した。つづいて 1.5, 3.6, 5.4, 30 および 54 時間後に同じガンマカメラで前後面の全身像を撮像し、脳、肺、肝および全身のカウントをプロットすることにより、IMP 投与直後から 54 時間後までの時間放射能曲線を作成した。内部被曝線量の算出は MIRD 法¹⁹⁾にもとづいて行ったが、計算上次の仮定を用いた。すなわち、IMP 中には I-123 の他に I-124 が 4% 混入していること、I-126 は混入量が 0.3% 以下と少ないので無視しうること、IMP 静注直後には投与量のすべてがいったん肺に集積すること²⁰⁾ 脳の重量は 1470 g とすること、²¹⁾である。肺、肝、卵巣、辜丸および全身の吸収線量は MIRD パンフレット No.11 の S 値を用いたが、脳に関しては S 値の記載がないので MIRD パンフレット No.1 の方法²²⁾に従い次式により吸収線量を算出した。

$$\bar{D} = \frac{\bar{A}}{m} \cdot \sum \Delta i \cdot \phi_i$$

ここで、 \bar{D} は平均吸収線量 (rads), \bar{A} は累積放射能 ($\mu\text{Ci}\cdot\text{hr}$), m は脳の質量 (1470 g) ϕ_i は吸収分数である。 $\sum \Delta i \phi_i$ の値は, I-123 で 0.1296, I-124 で 0.8455 $\text{g}\cdot\text{rad}/\mu\text{Ci}\cdot\text{hr}$ を用いた²²⁾²³⁾。また他の健康男性 (29 歳) に対し, IMP 3 mCi を静注し 30 分および 5 時間後に対向型 ECT 装置を用いて頭部断層像を撮像し, 得られた脳横断像のうち OM 線+約 8 cm のレベルのスライスにおいて, 画像上大脳灰白質に関心領域 (ROI) を設定しそれぞれのピクセル内平均カウントから, 30 分および 5 時間後の灰白質と白質のカウント比を算出した。また上記両名に対し IMP の尿中排泄率を算出するため, IMP 投与から 6 時間までと, 6 時間から 24 時間までの 2 回蓄尿させカウントした。なお, 両名ともに甲状腺ブロックの目的で IMP 投与前後 2 日にわたりルゴール液を内服させた。

III. SPECT 装置による基礎実験

SPECT 装置を用いて局所脳血流像を再構成し, さらに脳局所のピクセル当たりのカウントを脳血流値とするためには, SPECT 装置が適切な定量性を有していることが前提である。ガンマカメラ回転型およびリング検出器型の SPECT 装置について I-123 線源における定量性を評価するために, それぞれの感度, 分解能および放射能濃度直線性を測定した。用いた SPECT 装置は, 島津製 ZLC-7500 ガンマカメラ対向型 SPECT 装置 (対向型 ECT) および島津製 Headtome II である。コリメータは前者で中エネルギー型, 後者で高分解能型ターボファンコリメータを使用した。

1. 感度

直径 20 cm, 高さ 20 cm のアクリル製円柱ファントムに水を満たしその中へ I-123 2 mCi を注入し均等混和したものを線源とした。対向型 ECT では, 回転半径 24 cm, 1 方向 45 秒で 64 方向から投影データを収集した。Headtome II ではサンプリング時間 10 秒で合計 24 分かけて投影データ収集を行った。画像再構成には両者ともに, Shepp and Logan の関数によるフィルター逆投影法を用いた。エネルギーウィンドウは $159 \text{ keV} \pm 10\%$ に設定した。得られたファントム横断像全体を囲む ROI を設定し, ROI 内全カウントをデータとして用いたが, 両装置でスライス厚さが異なるので対向型 ECT ではスライスを 3 ピクセル分加算しスライス厚さを 19 mm とすることにより, Headtome II (スライス厚さ約 20 mm) と比較しうのようにした。

2. 分解能

前述のアクリル製円柱ファントムの中央およびその左右 5 cm の部分に 1 mCi/ml の I-123 線源を入れた内径 1 mm のビニール管をスライス面に垂直に設置し, 両装置により空中の断層像を撮像した。また線線源を入れたファントム内に水中での測定も行った。分解能として線線源の横断像上のプロファイルデータから半値幅 (FWHM) を算出した。

3. 濃度直線性

さらに同じ円柱ファントム内に, 放射能濃度がそれぞれ 2.5, 5, 10, 20 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$ (濃度比 1 : 2 : 4 : 8) の I-123 溶液を満した 4 本の内径 3 cm の注射筒を同心円状に配置した。ファントム内の線源以外の部分に空気および水を満したときの横断像を撮像した。

IV. 生理的刺激による局所脳血流変化の検討

26 歳および 29 歳の健康男性各 1 名で安静閉眼仰臥位における血流像を得た。1 ないし 2 週間後に同一人で IMP 3 mCi 静注 1 分間前から刺激を開始し, 20 分間続けて刺激時脳血流像を得た。刺激の内容は左指運動, 音読および聴覚刺激である。指運動では, 閉眼で左手母指に左手の残りの指を順々に, 連続的かつ迅速に接触させる運動 (motor sequence test) を行った。音読刺激は照度 115 ルクスのもとで仰臥位にて週刊朝日を音読させた。聴覚刺激ではカセットレコーダー (National Rx-2700) と付属のヘッドフォン (RD-9277, 遮蔽能力 5~10 dB) を用いた男の声でランダムな言語の羅列を聞かせた。その中で飲食物の単語が出てきた時に右第二指で軽くベッドを叩かせることにより語音に注意を集中させた。以下, 脳血流断層像の撮像にはすべて中エネルギー用コリメータを装着した対向型 ECT 装置を用い, 1 方向 30~45 秒で 64 方向から投影データを収集した。得られた断層像に 5×5 ピクセルの ROI を設定し, 刺激時に変化のみられた局所とそれに対応する安静時の局所のピクセル当たりの平均カウントを求めた。さらに刺激時と安静時の全脳のピクセル当たりの平均カウントを求め, 次式により変化率 (%) を求めた。

$$\text{変化率} = \left(\frac{\text{刺激局所平均カウント}/\text{pixel}}{\text{刺激全脳平均カウント}/\text{pixel}} - \frac{\text{安静局所平均カウント}/\text{pixel}}{\text{安静全脳平均カウント}/\text{pixel}} \right) \times 100$$

なお, SPECT 装置の回転軸と被験者の OM 線を垂直に保ち, 同一方向の投影像で断層像再構成範囲を一致させることにより, 刺激時と安静時の断層像を一致させた。

V. 脳血管障害例における脳血流測定

1. 脳血流算出

対象は 42 例の脳血管障害患者 (男 23 例, 女 19 例,

12~76歳、平均51歳)で、IMP静注法に動脈血持続採血によるreference sample法を併用し、計53回脳血流絶対値算出を行った。症例の内訳は、臨床症状、神経学的所見、脳血管撮影、X線CT等により診断された、クモ膜下出血17例、脳梗塞14例、橋出血2例、モヤモヤ病2例、可逆性虚血性神経学的脱落症状1例、慢性硬膜下血腫2例、脳動静脈奇形2例、一過性脳虚血発作1例、内頸動脈海綿静脈洞瘻1例である。発症から検査までの間隔は5~284日(平均46日)であった。IMP静注に先立ち撓骨動脈にカニューレを挿入し、持続採血ポンプ(Harvard infusion-withdrawal pump Model 940)に接続した。動脈血ガス分析を行ったのち、IMP静注直後から5分間、約1.2~1.9 ml/minでヘパリン加50 ml注射器に動脈採血した。また、ガンマカメラで全脳の時間放射能曲線を静注直後から、脳血放射能がほぼプラトーに達する30分後まで作成した。35~45分後から、1方向45秒で64方向から24分かけて投影データを収集した。各投影データのピクセルカウントを10倍し、WienerとButterworthの合成フィルター処理²⁴⁾を行ったのちShepp and Loganの関数でフィルター逆投影法により画像の再構成を行った。再構成時に吸収補正は行わなかったがI-123線源を満たした円柱ファントムの横断層像上で周辺部の1ピクセル当たりの平均カウントが399であったのに対して中央部では339であったため、実際の臨床例において脳の中心部ではカウントを18%引き上げて脳血流値を算出した。血流値の算出は、reference sample法に従って次式から求めた。

$$F=R \cdot C_b / (N \cdot A)$$

ここで、Fは脳血流値(ml/100g・min)、Rは持続採血速度(ml/min)、C_bは脳組織放射能(μCi/g)、Nは動脈血中の未代謝のIMPの割合(文献値0.75²⁴⁾を用いた)、Aは5分間採取した全動脈血の放射能(μCi)である。全脳の時間放射能曲線からIMP静注5分間後と30分後の計数率比を求め、断層像上のピクセルカウントにその比を乗算することにより、C_bを求めた。脳血管障害例42例中5例では、5分までの動脈血中の未代謝のIMPの分画(N)を測定するため0.5 mlの動脈血全血に5 mlのオクタノールを混ぜ、ヴォルテックスミクサーで1分間攪拌したのち2000回転/分で10分間遠心した。遠心分離後、オクタノール層を1 mlとりウェル型シンチレーションカウンターで測定し、全血のカウントと比較することによりN値を算出した。なお、SPECT装置とウェル型シンチレーションカウンターとの計数効率の違いを補正するため、I-123線源を用いて相互較正を行った。42例の患者のうち9例(脳梗塞5例、クモ膜下出血3例、モヤモヤ病1例)では、

Xe-133吸入法による脳血流測定も併せて施行した。IMP静注法とXe-133吸入法との測定間隔は同日が5回、5日以内が2回、12~20日以内が2回、37日と5か月が1回であった。間隔が開いた症例では、その間、神経学的所見やCT所見に変化を認めないことを確認した。Xe-133吸入法は、Novo Cerebrographを用い、脳血流指標としてフーリエ法のinitial slope index (ISI)を使用した。1回の測定で両半球で10~11か所、計119か所の局所脳血流値を選んで、IMP静注法で得た対応する皮質の血流値と比較した。

2. 左右差指数による異常の検出

対象は右利きの正常人7人(男6人、女1人、24~53歳、平均30歳)と脳血管障害患者40例に対してそれぞれ7回および46回脳血流断層の撮像を行った。脳血管障害の内訳は、クモ膜下出血15例、脳梗塞17例、橋出血2例、慢性硬膜下血腫2例、モヤモヤ病3例、脳動静脈奇形1例である。SPECTによる断層像の撮像条件は脳血流値の算出の場合と同様である。断層像として横断、冠状および矢状断を再構成し、横断または冠状断層像を参考にして矢状断層像における左右大脳半球の中心となるスライスを求めた。この際、大脳縦裂または小脳半球を参考にした。このスライスを境界として、左および右半球に層する矢状断層像をそれぞれ加算し左半球像(L)および右半球像(R)を得た。左右差指数(laterality index, LI)は次式によって与えられる。

$$LI=100 \times \left(1 + \frac{R-L}{R+L}\right)$$

ここでLIが100以上は右半球優位、100未満は左半球優位、100のときは左右等しいことを意味する。左右半球像LおよびRの全体平均カウントを式のLおよびRに代入することにより全脳平均の左右差指数を得ることができ、半球像LおよびRを式に従って画像間演算することによってピクセルごとの左右差指数すなわち左右差指数イメージを作成した。左右差指数の正常値を決める際に最も問題となるのが矢状断層像における中心スライスの決定である。そのため同一人で中心スライスを1スライス以内でずらした場合で3回、別の日に再構成しなおして1回の計4回、7人の正常人で計28回、全脳平均およびピクセルごとの左右差指数を算出し、平均(mean)および標準偏差(S.D.)を求めた。それらのmean±2 S.D.を正常範囲とした。ピクセルごとの正常範囲を決定したのち、脳血管障害例で求めた左右差像と正常限界値との減算により、対側よりも有意に脳血流の多い部分を画像化し異常脳血流部位の判定に用いた。さらにこの画像による脳血流

異常の検出能と X 線 CT での異常低吸収域の出現とを比較した。

成 績

I. オートラジオグラフィによる動物実験

図 1 に正常ラットの IMP オートラジオグラムを示す。皮質灰白質、海馬回、歯状回、視床、線状体、前障などの部位に高い集積を認める。脳梁、内包は相対的に集積は低い、この脳内分布は、従来報告されている C-14 標識の iodoantipyrin の脳内分布と類似している¹⁸⁾²⁶⁾²⁷⁾。オートラジオグラムのデジタル化により、脳血流値を算出したところ、視床を通るレベルでの皮質灰白質は、右で 157 ± 17 ($n=12$)、左では 158 ± 14 ml/100 g · min ($n=12$)、視床は右で 131 ± 16 ($n=4$)、左で 125 ± 15 ml/100 g · min ($n=4$)であった。図 2 に示す動脈閉塞後 24 時間のラットでは、患側の血流値は、皮質で 67 ml/100 g · min、患側被殻の血流値は、54 ml/100 gmin であり、血流分布パターンは動物閉塞後 48 時間のラットとほぼ同一であった。

II. 正常人の体内分布と内部被曝線量

静注された IMP は速やかに肺集積し、40 秒後の肺

集積率は 48% であった。その後急速に肺の放射能は減少し、30 分後では、20.3% となった。肺内放射能の有効半減期は、5.4 分および 1.1 時間の二相性であった。肝には 40 分で 9.5% が集積した。IMP 静注後 1.5 時間以降の各臓器における IMP の経時的分布の一例を、表 1 に示す。脳には 1.5 時間で、8.5% 集積し、以後緩やかに減少し、その有効半減期は 7.8 時間および 16.4 時間の二相性であった。イメージ上、腸管と膀胱への排泄がみられたが、甲状腺²⁸⁾、眼球²⁸⁾や睪²⁹⁾には明らかな集積は認めなかった。被験者 2 名の IMP 尿中排泄率の平均は全投与量に対し、0 ~ 6 時間で 1.6% (1.5%, 1.6%)、6 ~ 24 時間で、26.3% (27.1%, 25.4%)、合計 27.9% であった。IMP 静注後の体内分布曲線を図 3 に示す。脳および肝の経時的集積は、肺および全身が急速に集積減少するのに対して緩徐であった。この曲線をもとに各臓器における累積放射能を求め、MIRD 法により算出した内部被曝線量を表 2 に示す。各臓器全体の被曝線量としては肺が最も高く、脳がそれに次ぐ結果となった。灰白質と白質に設定した RO I 内のピクセル当たりの平均カウント比は、IMP 静注後 30 分で 1.4、5 時間では、1.2 であった。

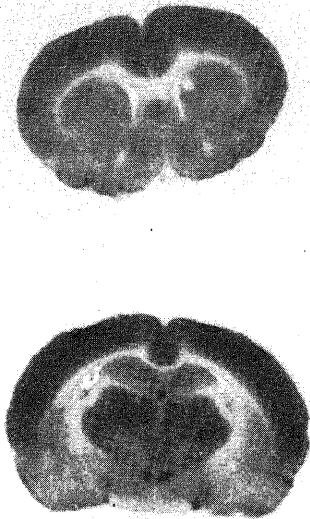


Fig. 1. Autoradiogram using N-Isopropyl-p [I-123] Iodoamphetamine (IMP) in a normal rat brain. Corpus striatum (top) and thalamus (bottom) level sections.

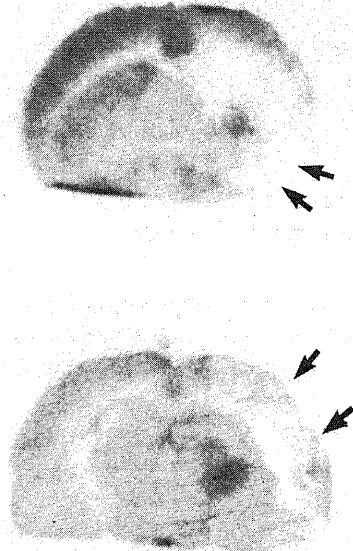


Fig. 2. IMP autoradiogram in an ischemic rat brain after occlusion of left middle cerebral artery. Corpus striatum (top) and thalamus (bottom) level sections. Arrows show low perfusion areas.

Table 1. Time course of organ distribution expressed as percent of injected dose

| Organ | Time after injection (hr) | | | | |
|------------|---------------------------|------|------|------|------|
| | 1.5 | 3.6 | 5.4 | 30 | 54 |
| Brain | 8.5 | 7.0 | 6.2 | 2.1 | 0.9 |
| Lung | 11.4 | 10.4 | 9.5 | 3.2 | 1.3 |
| Liver | 14.7 | 13.8 | 12.8 | 3.2 | 1.1 |
| Total body | 100.0 | 91.3 | 86.5 | 28.8 | 13.8 |

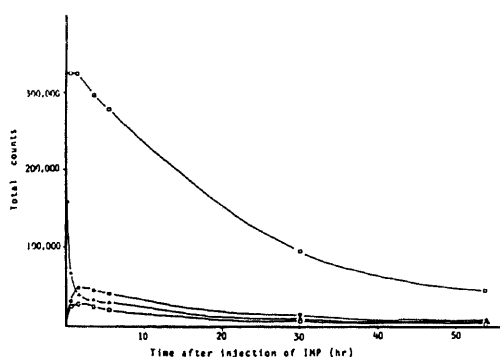


Fig. 3. Time-activity curves for various organs after intravenous injection of IMP in a normal subject.

□, total body; ▲, lung; ●, liver; ○, brain.

図4は正常人のIMP静注後85分, 3時間30分, 4時間25分および24時間の全身像である。脳および肝に持続性の高い集積が認められた。

III. SPECT装置による基礎実験

1. 感度

対向型ECTでは, 0.43 kcounts/ μ Ci/ml/sec (スライス厚19mm), Headtome IIが, 2.90 kcounts/ μ Ci/ml/secで, 後者の感度が約6.7倍に高い感度を有していた。

2. 分解能

空気中では, 対向型ECTは, 横断像視野中心部で16.1mm, 中心より5cmの距離で16.5mm, Headtome IIは, 中心部11.7mm, 中心から5cmで11.7mm FWHMであった。一方水中では, 対向型ECTは, 中心部で16.4mm, 中心より5cmで16.0mm, Headtome IIは, 中心部で11.4mm, 中心から5cmで11.4mm FWHMであった。

3. 放射能濃度直線性

図5および図6にそれぞれ空気中および水中での放射能濃度直線性を示す。2.5~20 μ Ci/mlの範囲でいず

れも良好な直線性を示した。

IV. 生理的刺激による局所脳血流変化の検討

1. 左指運動

図7上段のOM線+8.5cmの横断像では, 前頭前部(変化率+17%)と右ローランド氏感覚運動野(+28%), 中段の中心より3cm右の矢状断像では, 右補足運動野(+11%)と右ローランド氏感覚運動野(+17%), 下段の前から8.5cmの冠状断像では, 両側補足運動野(左+15%, 右+21%)と右ローランド氏感覚運動野(+19%)および右中心灰白質(+21%)に血流増加がみられた。

2. 音読刺激

図8に刺激前後の脳血流変化を示す。OM線+1.5cmの横断像では, 両側視覚連合野(左右とも+20%), OM+4cmの横断像ではBroca領域(+9%)とWernicke領域(+5%)および左視覚連合野(+14%), OM+7cmの横断像では, 左角回(+3%), 中心から1cm左の矢状断像では, 左補足運動野(+15%)と左前頭前部(+10%)および左視覚連合野(+27%), 中心から2.5cm, 右の矢状断像では, 右第一次視覚野(+35%)と右補足運動野(+17%), 前から8.5cmの冠状断像では, 左運動性眼野(+17%)に血流増加が認められた。

3. 聴覚刺激

図9上段のOM+4cmの横断像では, 両側前頭葉(左9%, 右+5%)と両側第一次聴覚野(左右ともに+17%), 下段の前から8cm冠状断像では, 両側第一次聴覚野(左右ともに+14%)の血流増加を認めた。中段のOM+6cmの横断像では, 両側ローランド領域(左-23%, 右-13%)に血流減少を認めた。

V. 脳血管障害例における脳血流測定

1. 脳血流値算出

53回の測定で, 全脳平均血流は11~40 ml/100g·minに分布した。IMP静注法により得られた脳血流値(y)とXe-133吸入法で得られた119か所の局所脳血流値(x)との間に $r=0.41$ ($P<0.001$)と有意の相

関が得られ回帰直線は $y=0.50x+27$ となった。また、同じ119カ所で投与量1mCi当たりのピクセル当たりの平均カウントとXe-133吸入法で得られた局所脳血流値とは、 $r=0.10$ ($p>0.2$)と有意の相関を示さなかった。IMP投与1mCi当たりの動脈血1ml中の放射能は、 $0.53 \times 10^{-3} \sim 2.10 \times 10^{-3} \mu\text{Ci}$ (平均 $1.39 \times$

$10^{-3} \mu\text{Ci}$)であった。IMP静注5分後と30分後の脳時間放射能曲線での計数率比は、 $0.40 \sim 0.89$ (平均 0.74)と症例によって差を認めたが、再測定した5例では2回の測定間でほぼ同一であった。オクタノールで抽出した未代謝のIMP分画の割合(N値)は、 0.74 ± 0.06 であった。

Table 2. Internal radiation dose per one millicurie of injected IMP

| Organ | Radiation dose (rads) |
|------------|-----------------------|
| Brain | 0.142 |
| Lung | 0.178 |
| Liver | 0.130 |
| Ovaries | 0.038 |
| Testes | 0.027 |
| Total body | 0.042 |

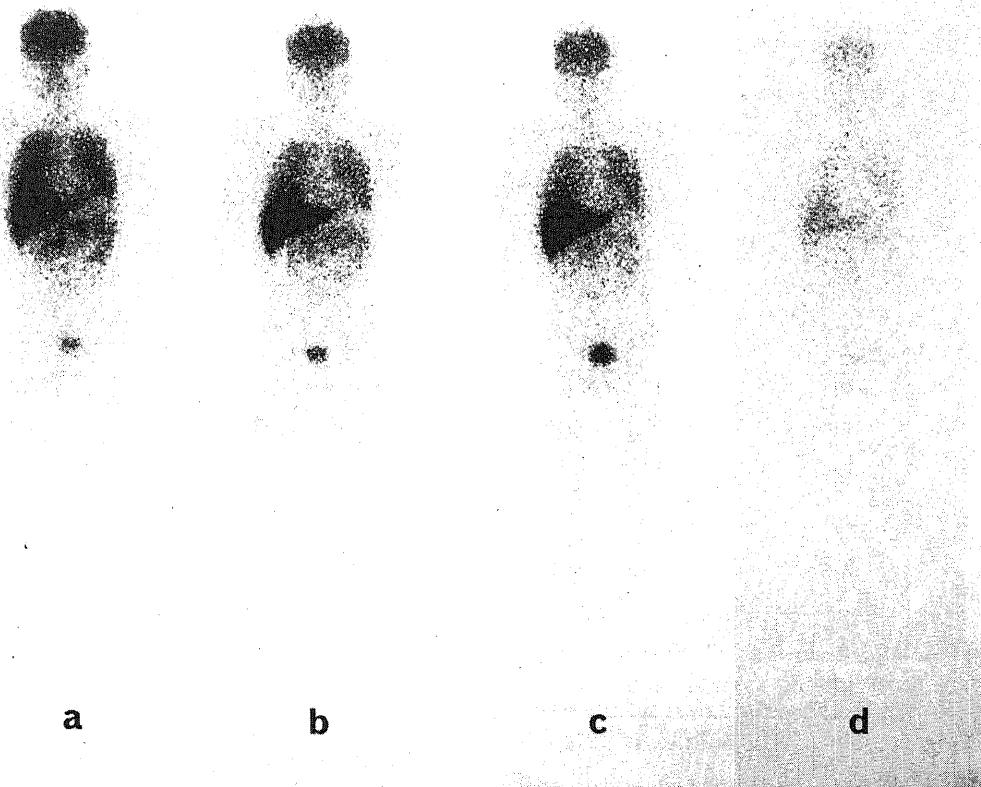


Fig. 4. Sequential whole body images after administration of IMP
a, 85 min; b, 3 hr 30 min; c, 4 hr 25 min d, 24 hr after administration of IMP.

2. 左右差指数による異常の検出

全脳平均およびピクセルごとの左右差指数の正常人における平均±標準偏差は、それぞれ 103 ± 2 ($n=7$), 103 ± 5 ($n=7$) となり、正常範囲はそれぞれ 99~107, 93~113 と決定した。正常例での左右差指数像と正常限界値との減算を行ったところ、異常値を示す部位が認められたがその領域の広さは 10 ピクセル以下であったため、脳血管障害例において正常限界値との減算で得られた異常部位のうち、その広さが 10 ピクセルを越えるもののみを有意とした。脳血管障害例に全脳平均およびピクセルごとの左右差指数を算出したところ、それぞれ 15 回 (33%), 38 回 (83%) に異常値および異常を示す領域が認められた。図 10 は全脳平均の左右差指数の分布で、正常範囲を灰色で表して

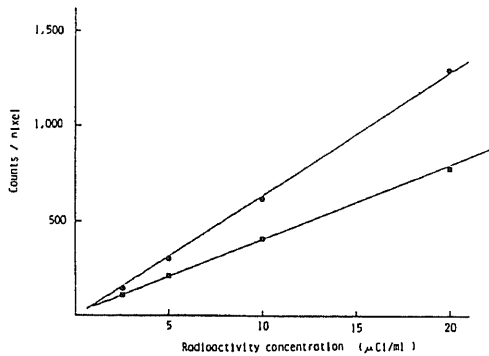


Fig. 5. Rotating gamma camera SPECT absolute activity calibration curve for I-123.
●, in air; ■, in water.

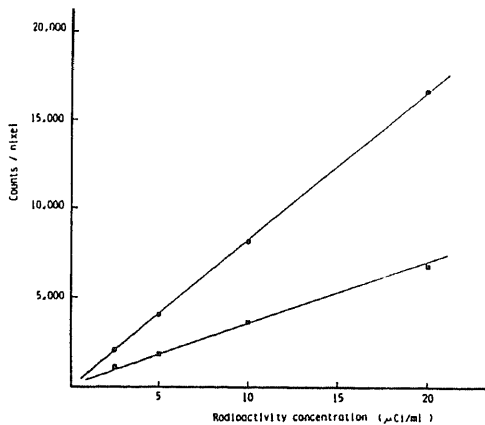


Fig. 6. Ring type SPECT absolute activity calibration curve for I-123.
●, in air; ■, in water.

ある。図 11 は、ピクセルごとの左右差指数像と X 線 CT での病変検出の比較である。X 線 CT では 46 回中 19 回 (41%) に異常な低吸収域を認め、そのうち皮質に異常があるもの 4 回、皮質から皮質下にわたるもの 10 回、皮質下のみにあるもの 5 回であった。

考 察

I. オートラジオグラフィによる動物実験

オートラジオグラフィによる脳血流測定は C-14, I-131 または I-123 で標識された indoantipyrin (IAP) を用いたものが報告されている¹⁸⁾²⁶⁾²⁷⁾³⁰⁾³¹⁾。IAP の脳血液分配係数は 0.8 と低いが²⁶⁾IMP は約 25 と高値である¹⁴⁾。このため IAP では血液による脳からの洗い出しを早期から考慮する必要があり、IMP では標識マイクロスフェアなどの微小塞栓物質を動脈内注入する場合と同様の reference sample 法の計算式を用いて脳血流値を算出することができ計算手順が簡略化される利点を有する¹⁴⁾。IAP と IMP により得られた

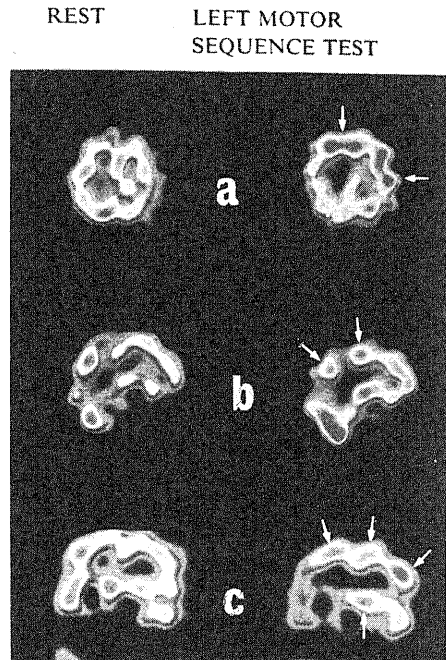


Fig. 7. Pattern of regional cerebral blood flow changes during left finger movement (motor sequence test) in a normal right-handed subject. Arrows show areas of increased perfusion. a, transverse section OM line +8.5 cm; b, sagittal section 3 cm right from the midline; c, coronal section 8.5 cm posterior from the frontal pole.

脳血流値は、ほぼ一致することが報告されている³²⁾。しかし脳梗塞モデルにIMPを用いた報告は全くない。今回の正常ラットの脳内分布パターンや算出した脳血流値は、IAPにより算出された脳血流値とよく一致した。脳梗塞モデルの患側皮質および被殻では広範なIMP集積低下が認められ脳血流の減少をよく反映していると考えられる。

なお、患側の視床の血流増加は、神経投射系を介した現象と思われる³²⁾³³⁾。従って、臨床例に応用した場合もIMP投与後早期の分布であれば局所脳血流を反

映していると考えてよいと思われる。オートラジオグラム上のフィルム黒化度の濃淡をデジタル化し、脳血流分布像と標準線源のデジタル値を比較することにより脳内放射能濃度を定量することができた。また、コンピュータを用いるのでフィルム面のバックグラウンドを除去でき画質の向上も可能であり、視覚的評価も容易となった。

II. 正常人の体内分布と内部被曝線量

IMPの脳時間放射能曲線が最高値に達したのち、脳からの放射能の減衰は有効半減期が7.8時間と緩徐であった(図3, 表1)。SPECTによる脳横断像上の灰白質・白質比は、30分後で1.4, 5時間後で1.2であり脳内分布も安定であった。Kuhlら¹⁴⁾も、静注後1時間以内であれば灰白質・白質比が約1.5で安定していると報告している。これらのことから、脳内放射能がプラトーに達する30分以後に脳断層像を撮像しても得られる画像は十分に局所脳血流を反映しているといえる。実験の灰白質と白質の血流比は4程度とされてい

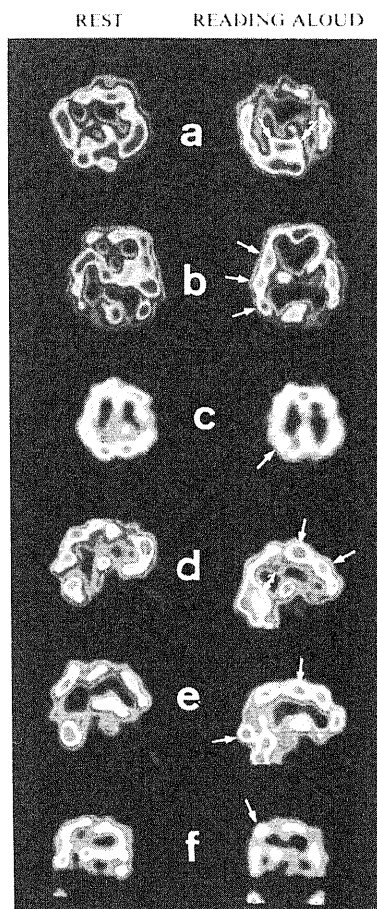


Fig. 8. Pattern of regional cerebral blood flow changes during reading aloud in a normal right-handed subject. Arrows show areas of increased perfusion.

a, transverse section OM line+1.5 cm; b, transverse section OM line+4.0 cm; c, transverse section OM line+7.0 cm; d, sagittal section 1.0 cm right from the midline; e, sagittal section 2.5 cm right from the midline; f, coronal section 8.5 cm posterior from the frontal pole.

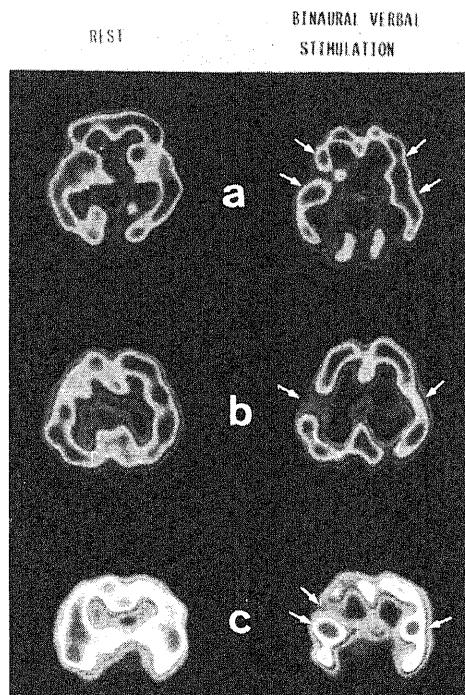


Fig. 9. Pattern of regional cerebral blood flow changes during word listening in a right handed normal subject. Arrows show areas of increased perfusion.

a, transverse section OM line+4.0 cm; b, transverse section OM line+6.0 cm; c, coronal section 8.0 cm posterior from the frontal pole.

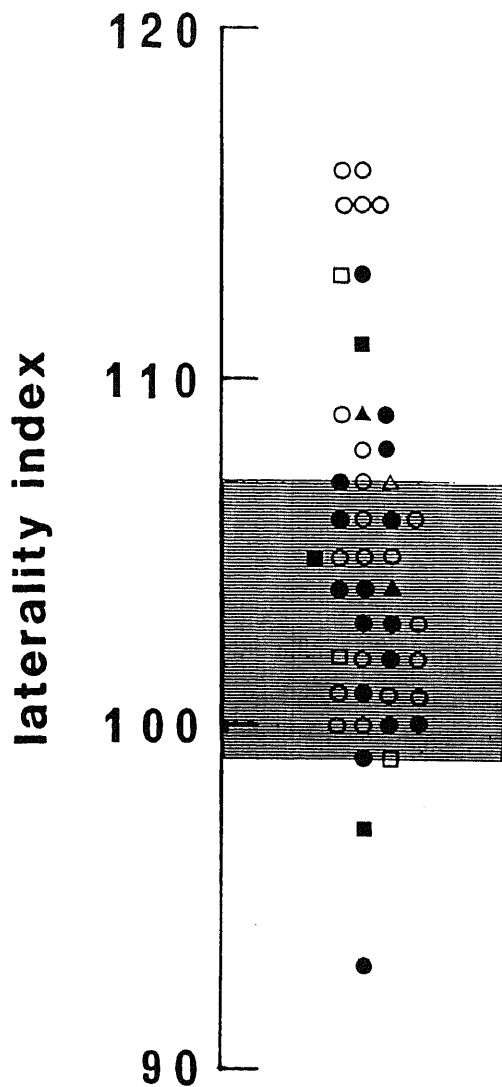


Fig.10. Brain mean laterality indices in various diseases. Shaded area indicates normal value (mean \pm 2s.d.).

●, subarachnoid hemorrhage; ○, cerebral infarction; ▲, pontine hemorrhage; ■, chronic subdural hematoma; △, arteriovenous malformation; □, moyamoya disease.

るのに対し、SPECT画像上の両者のカウント比が低いのはSPECTの解像力が低いことによるいわゆるpartial volume effectとコンプトン散乱の影響と思われる。IMPは静注後高率に肺に集積し(図3,表1),その後急速に肺から洗いだされ動脈血中に入り脳への入力となる。脳からの洗い出しが遅いことに関しては、Winchellらは脳組織内の低いpHによる化学的変化

(いわゆるpHシフト)の関与は少ないとしており、むしろ結合部位の存在が示唆される¹²⁾¹³⁾。I-125で標識されたIMPを用いたラット脳での飽和実験では、IMP結合の最大結合能(Bmax)および解離定数(K_D)はそれぞれ15.7 nmol/mgタンパクおよび56 μ Mと高い値を示し³⁴⁾、このことから神経伝達物質受容体ではなく、より大容量で特異性、局在性および親和性に乏しい細胞成分に結合していると推測される。IMPの肺への結合はアミン受容体の存在が推測されているが²⁰⁾、詳細は明らかではない。肝への集積のピークは比較的遅くて全身像で24時間後でも明瞭に肝が描出されていることから(図4)、肝の集積は主にIMPの代謝を反映していると考えられる。内部被曝線量に関しては、Kuhlら¹⁴⁾およびHolmanら²⁸⁾の報告がある。Kuhlらは投与IMP 1 mCi当たり、脳0.14, 肺0.98, 肝0.82, 全身0.09 radsと算出している。脳以外の臓器の吸収線量はすべて今回の算出結果(表2)よりも高値である。これはKuhlら¹⁴⁾が臓器から洗い出し半減期を一律に66時間と仮定したためと考えられる。一方Holmanら²⁸⁾は、サルを用いてIMP静注後15分、1時間4時間、24時間、48時間および、5日における体内分布を調べた上でヒトに換算して、投与IMP 1 mCi当たり、脳0.084, 肺0.089, 肝0.173, 卵巣0.061, 睪丸0.035, 全身0.034 radsとしている。IMPは静注直後に肺に92%程度集積することが観察されており²⁰⁾静注直後には投与した量すべてが肺に集積すると仮定してもさしつかえない。しかしその後は、肺の時間放射能曲線は有効半減期5.4分および1.1時間の二相性で減少してゆく(図3,表1)。したがって、最初の15分間では肺内放射能の変化が著しい。Holmanらは、静注後15分間のデータがないため、肺の吸収線量を低く見積もっている可能性がある。

III. SPECT装置による基礎実験

SPECT装置は、ガンマカメラ回転型とリング型検出器とに大別される。前者は同時多層断層が可能で、従来どおりにプラナー像も撮像できるため普及しつつある。しかし脳の断層撮像の場合、カメラのコリメーター面と被験者の頭部との間に肩の間隔が入り離れるので後者に比べて解像力は低い。この点を改良するため、ガンマカメラの外装の一部を切断し肩が入らないようにして回転半径の縮小を図ったもの³⁵⁾、スラントホールコリメーターを使用して頭部とコリメーター面を接近させたもの³⁶⁾などの工夫が見られる。感度、分解能、放射能濃度直線性だけでは定量的の評価としては不十分であるが、臨床例では脳血流値算出に際して簡単な吸収補正を施した。SPECT装置とウェル型シンチレーションカウンターとの間で計数効率の相互較正

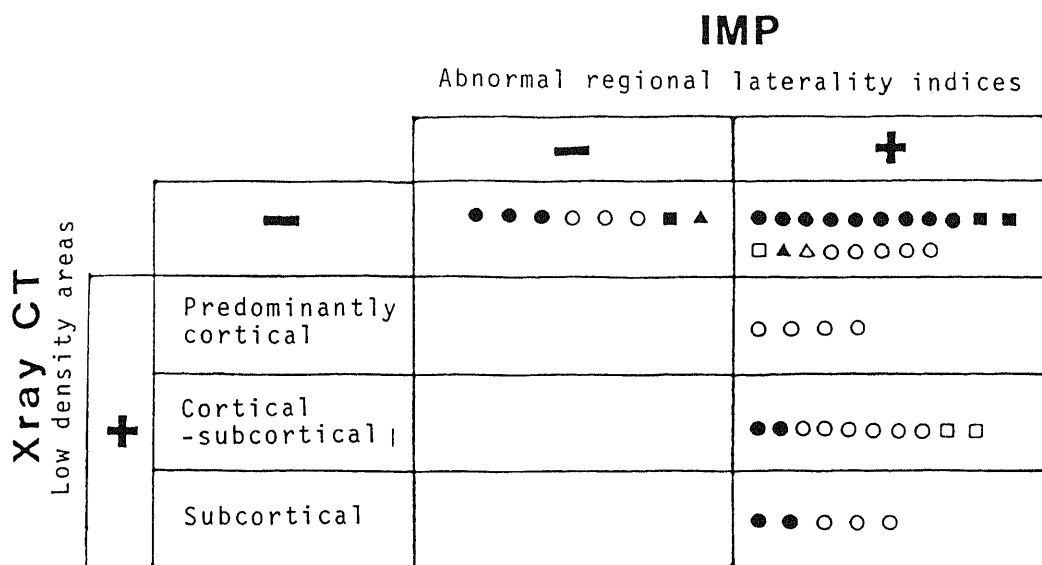


Fig. 11. Detectability of abnormal areas by regional laterality indices with IMP brain images and X ray CT. Notations are the same as in Fig. 10.

を厳密に行うことにより脳組織内放射能の定量は可能と思われる。

IV. 生理的刺激による局所脳血流変化の検討

1. 左指運動

Roland ら³⁷⁾は、指運動時の大脳皮質の血流変化をXe-133 吸入法で、深部も含めた脳血流変化をポジトロンCTを用いたKr-77 脳クリアランス法³⁸⁾で報告している。彼らによると、負荷後に対側のローランド氏感覚運動野と両側補足運動野で局所血流が増加したという。また大脳深部では、両側の被殻と淡蒼球で血流増加を認めたという。本報におけるIMP 静注法の結果(図7)は、皮質血流に関してはRolandらと一致した。今回用いた対向型ECTはポジトロンCTに比べて解像力で劣るため、基底核と視床を明瞭に区別しえなかった。右中心灰白質の血流増加が、対側の淡蒼球および視床の血流増加に一致するものと考えられる。

2. 音読刺激

音読刺激時における局所脳血流変化については、Ingvar ら³⁹⁾がXe-133 動注法を用いて、前頭前野、ローランド氏感覚運動野中下部、側頭葉前中部および後頭葉の血流増加を報告している。IMP 静注法では、左角回にわずかな血流増加を認めたほか、前運動野では両側補足運動野と左運動性眼野、後頭葉では第一次視覚野と視覚連合野の血流増加をそれぞれ区別して認めることができた(図8)。補足運動野と視覚野の血流増加

は両側性であるが、他の変化は右半球よりも左半球において著しく、これは話すときには多くの成人で左半球が優位であることと一致する。

3. 聴覚刺激

聴覚刺激時の脳血流変化に関しては、Larsen ら⁴⁰⁾およびKnopmann ら⁴¹⁾が報告している。Larsen らはXe-133 動注法で、擬声語を聞かせて前頭葉後下部、頭頂葉下部に血流増加を認めたという。一方Knopmann らはXe-133 吸入法を用いて、側頭葉後上部の血流増加を報告している。IMP 静注法では、両側で同等の血流増加を第一次聴覚野および前頭葉に認めた(図9)。この所見は、単なる雑音とは異なり言語はより複雑で注意集中や連想を伴うためと考えられる。現在までIMPを用いた刺激時脳血流変化は、Hill ら⁴²⁾の閉眼および開眼での報告がみられるのみであり、指運動、音読および聴覚刺激をIMPで検討した報告はみられない。IMP 静注法とSPECTにより従来のXe-133法の二次元(平面投影)画像ではなしえなかった、三次元の立体的に詳細な局所機能像が得られた。

V. 脳血管障害例における脳血流測定

1. 脳血流絶対算出

持続動脈採血を併用した血流値の算出法はreference sample 法と呼ばれ主に動物実験で臓器血流を測定するときに用いられてきた¹⁵⁾¹⁶⁾。reference sample 法は本来、標識された微小塞栓物質を左心房あるいは左心室内に注入し股動脈などから採血するものであ

る。IMP 静注法に reference sample 法を応用できるのは IMP の脳血液分配係数が約 25 と高く、早期では血流による洗い出しが無視しうるからである。脳血管障害例において算出した脳血流値は、11~40 ml/100g・min に分布した。5 例の正常人で Kuhl ら¹⁴⁾が算出した全脳平均脳血流値が 47 ± 5 (平均土標準偏差) であることから、本法による値が妥当なものであるといえる。Lee ら⁴³⁾、O'Leary ら⁴⁴⁾は半定量的な方法として、IMP 投与量 1 mCi 当たりのピクセルのカウントをもって局所脳血流の指標としている。この方法では Xe-133 吸入法との相関はなかった。一方 reference sample 法により算出した脳血流値は Xe-133 吸入法との間に、相関係数は 0.41 と低いものの有意の相関を認めた。この原因は Lee ら、O'Leary らの方法が、動脈血中の IMP 濃度を考慮していないためである。すなわち、IMP の動脈血中濃度は肺集積程度の個体差、肺疾患の有無あるいは循環血液量などによって影響され、脳への入力を測定しないかぎり、脳局所の放射能濃度自体は脳血流値とは無関係である。reference sample 法では、持続採血終了時点での脳内放射能濃度が必要である。持続採血時間は 5 分としたが、これは採血量を多くしすぎないためである。しかし、IMP 静注後 5 分では脳内放射能が最高値の 74% に達しているとはいえ、なお増加中である。そのためガンマカメラ回転型 SPECT 装置では追従しにくい。従って、脳内放射能がほぼプラトーに達する 30 分以後に必要で十分な時間をかけて撮像するほうが有利であり、画像上統計変動の改善にもなる。Kuhl ら¹⁴⁾によれば、静注 10 分以後の灰白質と白質の IMP 集積比は、静注 5 分後のその比に比べて 8% 低下するが、静注 1 時間後まで IMP の脳内分布は局所脳血流を反映しているとみなしてよいという。よって、30 分以後と、静注 5 分後の脳内相対分布は等しく 30 分以後 SPECT 撮像中その分布はかわらないと仮定した。SPECT 撮像にききかけて収集した脳時間放射能曲線から静注 5 分後と 30 分後の計数率比を断層像のピクセルのカウントに乘算することにより 5 分後の脳組織内放射能濃度を算出した。こうすることによって、ガンマカメラ回転型 SPECT 装置でも局所脳血流値の定量が可能となった。5 分間の動脈血からオクタノールにより、未代謝の IMP 分画を抽出した結果は、 0.74 ± 0.06 (平均土標準偏差) と Kuhl ら¹⁴⁾の値に近いものとなった。したがって IMP の代謝臓器である肝などの機能に異常がない場合には IMP 分画として 0.75 を採用してきしつかえないと思われる。SPECT 像の吸収補正については、ファントム実験で求めた横断像の周辺部と中心部のピクセル当たりのカウント比を利用して簡易な補

正を試みたが、この方法は便宜的であり、より正確な補正法が望ましい。Ingvar⁴⁵⁾によると脳血管障害では局所虚血型、局所充血型およびびまん性血流低下型に分けられる。局所性病変ならば IMP の相対的分布像や Kr-81m 内頸動脈持続注入法など定性的方法で検出しうるが、びまん性に血流低下している例では、定性的方法のみでは診断できないことがあり、脳血流値算出が有用である。

2. 左右差指数による異常の検出

脳血流絶対値算出により客観的な診断が可能であるが、動脈へのカニューレーションが必要なため多少の侵襲を伴う。非侵襲的で実用的な診断法として左右差の検出がある。正常人でも安静時脳血流にある程度の左右差が存在するが⁴⁶⁾、それを異常な左右差と区別するために、7 人の正常ボランティアで正常範囲を決定した。左右差指数を横断像に応用することも可能であるが、多数のスライスがある上必ずしも脳構造が左右対象ではないという問題がある。そのため、左右各半球に属する矢状断像をそれぞれ加算することにより、左右半球像 L および R を作成した。こうすることにより、画像間演算に必要な 2 つの像の重ね合わせを正しく行うことができ、ずれによる誤差がなくなる。また、いったん再構成した矢状断像を用いることにより、対側からの影響すなわち cross talk がなくなる。ひとりの正常人のデータにつき、個別に 4 回左右差指数を算出することで正常範囲は広くなるが臨床例においては多少の中心スライスのずれは問題とならなくなる。全脳平均左右差指数の異常値が 15 回 (33%) と少なかったが、これは全脳平均により小さな異常部位を平均化してしまうことや、検査対象中に広範な血流低下域を有する例がなかったためと考えられる。しかし、ピクセルごとの左右差指数すなわち左右差指数像を作成し、正常限界値との減算を行うことにより異常検出率は向上し X 線 CT での異常低吸収域の出現よりも鋭敏であった。Yamamoto ら⁴⁷⁾は、X 線 CT で異常低吸収域が出現するのは脳血流値が正常時の 15% 以下になったときであると報告している。すなわち、脳血流値が正常から 15% までの間の病態評価は X 線 CT の吸収係数からは困難である。X 線 CT 上、低吸収域が出現するまでの間には、いわゆる ischemic penumbra といわれる状態が含まれていると考えられ、IMP 脳血流像で血流低下の程度を評価し、X 線 CT で低吸収域がなければ、これが推定できると思われる。IMP 静注法に、reference sample 法を併用し脳血流絶対値算出を行い、さらに左右差指数を用いることにより客観的な診断が可能になる。本法は、病態評価、経過観察、血行再建術適応の決定および治療効果の判定に有用で

あると考えられる。

結 論

脳血流測定用剤としてのIMPの性質を動物および正常人で基礎的に検討し、さらに脳血管障害例に応用し以下の結論を得た。

1. 正常および脳梗塞モデルラットで得られたオートラジオグラムをデジタル化し算出した脳血流値は、従来のidoantipyrinの結果とよく一致し血流評価が可能であった。

2. 正常人の体内分布をガンマカメラで計測撮像したところ、静注後1.5時間で投与量の8.5%が脳に集積した。最高集積後の脳内放射能の減少は有効半減期7.8時間と緩徐であった。他の主な集積臓器は肺と肝であり眼球や脾への集積は認めなかった。MIRD法に基づき内部被曝線量を算出したところ、脳0.142, 肺0.178, 肝0.130, 卵巣0.038, 精巣0.027, 全身0.042, rads (投与IMP 1 mCiあたり)であった。

3. ガンマカメラ回転型およびリング検出器型SPECT装置を用いたI-123線源のファントム実験の結果では、横断断層像のデジタル値は良好な放射能濃度直線性を示し、三次元的な定量評価が可能であった。

4. 正常人に各種生理的刺激(左指運動, 音読および聴覚刺激)を加えたところ、負荷前に比べ左指運動では対側ローランド氏感覚運動野(+19%), 両側補足運動野(+11%)など音読では第一次視覚野(+17%), 視覚連合野(+20%), BrocaおよびWernicke領域(+9%, +5%)など、聴覚刺激では特にWernicke領域で著しい両側側頭葉(+17%)と両側前頭葉(+7%)において局所的血流増加を認めた。脳局所の運動感覚機能マップをSPECTではじめて三次元的にとらえることができた。

5. 脳血管障害患者42例に計53回IMP静注法による脳血流測定を行い、動脈血持続採血を併用し脳血流絶対値を算出した。全脳平均血流は11~40 ml/100 g minに分布し、9例で同時に行ったXe-133吸入法による血流値とも有意な相関を示した。また、左右差指数では83%の症例が異常を示しX線CT低吸収域出現率41%よりも鋭敏に虚血性病変を指摘できた。IMP静注法にSPECTを用いることによりX線CTや脳血管撮影とは異なった血流機能情報が得られ、二次元像であるXe-133法に比べ、三次元の定量的局所脳機能像を得ることができた。

謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜りました久田欣

一教授に深く感謝いたします。また、貴重な症例の御教示を頂きました金沢大学医学部脳神経外科山本信二郎教授ならびに諸先生、金沢大学アイソトープ総合センター森 厚文助教授、柴 和弘助手、金沢大学医学部附属病院アイソトープ部、松平正道技師、山田正人技師、飯田泰治技師、河村昌明技師、金沢大学医療技術短期大学部小島一彦教授、金沢大学医学部核医学講座松田博史先生ならびに教室員各位に深く御礼申し上げます。

また、IMPを提供くださいました日本メジフィジックス社に感謝いたします。

本研究費の一部は、厚生省がんだ助成金(田中班)によることを付記し、深謝いたします。

文 献

- 1) Kety, S. S. & Schmidt, C. F.: The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. *Am. J. Physiol.*, **143**, 53-66 (1945).
- 2) Ingvar, D. H. & Lassen, N. A.: Quantitative determination of regional cerebral blood flow in man. *Lancet*, **2**, 806-807 (1961).
- 3) Mallet, B. L. & Veall, N.: Investigation of cerebral blood flow in hypertension using Xenon-133 inhalation and extracranial recording. *Lancet*, **1**, 1081-1082 (1963).
- 4) Mallet, B. L. & Veall, N.: The measurement of regional cerebral clearance rates in man using Xenon-133 inhalation and extracranial recording. *Clin. Sci.*, **29**, 179-191 (1965).
- 5) Veall, N. & Mallet, B. L.: Regional cerebral blood flow determination by ^{133}Xe inhalation and extracranial recording: The effect of arterial circulation. *Clin. Sci.*, **30**, 353-369 (1966).
- 6) Obrist, W. D., Thompson, H. K. Jr., King C. H. & Wang, H. S.: Determination of regional cerebral blood flow by inhalation of ^{133}Xe . *Circ. Res.*, **20**, 124-135 (1967).
- 7) Obrist, W. D., Thompson, H. K. Jr., Wang H. S. & Wilkinson, W. E.: Regional cerebral blood flow estimated by ^{133}Xe inhalation. *Stroke*, **6**, 245-256 (1975).
- 8) Risberg, J., Ali, Z., Wilson, E. M., Wills, E. L. & Halsey, J. H. Jr.: Regional cerebral blood flow by ^{133}Xe inhalation. *Stroke*, **6**, 142-147 (1975).
- 9) Risberg, J.: Regional cerebral blood flow measurements by ^{133}Xe inhalation: Methodology and applications in neuropsychology and psychiatry. *Brain Lang.*, **9**, 9-34 (1980).
- 10) Risberg, J. & Prohovnik, I.: rCBF measurements by ^{133}Xe inhalation: Recent methodological

advances. In Juge, O. & Donath, A. (eds.) Prog. Nucl. Med., 7, p70-81, Karger Basel & Univ. Park Press, Baltimore, 1981.

11) Kanno, I. & Lassen, N. A. : Two methods for calculating regional cerebral blood flow from emission computed tomography of inert gas concentrations. J. Comput. Assist. Tomogr., 3, 71-76 (1979).

12) Winchell, H. S., Baldwin, R. M., & Lin, T. H. : 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).

13) Winchell, H. S., Horst, W. D., Braun, L., Oldendorf, W. H., Hattner, R. & Parker, H. : N-Isopropyl- [I-123] 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).

14) Kuhl, D. E., Barrio, J. R., Huang, S. C., Selin, C., Ackerman, R. F., Lear, J. L., Wu, J. L., Lin, T. H. & Phelps, M. E. : Quantifying local cerebral blood flow by N- Isopropyl-P- [I-123] Iodoamphetamine (IMP) tomography. J. Nucl. Med., 23, 196-203 (1982).

15) Malik, A. B., Kaplan, J. E. & Saba, T.M. : Reference sample method for cardiac and regional blood flow determination in the rat. J. Appl. Physiol., 40, 472-475 (1975).

16) Ishise, S., Pegram, B. L., Yamamoto, J., Kitamura, Y. & Frohlich, E. D. : Reference sample microsphere method: cardiac output and blood flows in conscious rat. Am. J. Physiol., 238, H443-H449 (1980).

17) Tamura, A., Graham, D. I., McCulloch, J. & Teasdale, G. M. : Focal cerebral ischemia in the rat: 1. Description of technique and early neuropathological consequences following middle cerebral artery occlusion. J. Cereb. Blood Flow Metabol., 7, 53-59 (1981).

18) 田村 晃・折井弘武・松谷雅生: 画像診断の基礎的研究 1. 脳梗塞モデルにおけるオートラジオグラフィ法による脳循環測定. 日医放会誌, 43, 377-380 (1983).

19) MIRD pamphlet No.11 (1975).

20) Rahimian, J., Glass, E. C., Touya, J. J., Akbar, S. F., Graham, L. S. & Bennett, L. R. :

Measurement of metabolic extraction of tracers in the lung using a multiple indicator dilution technique. J. Nucl. Med., 25, 31-37 (1984).

21) MIRD pamphlet No.5 (1969).

22) MIRD pamphlet No.1 (1968).

23) MIRD pamphlet No.10 (1975).

24) 和 秀信・高橋重和・細羽 実: 二次元フィルタを用いた SPECT の画像改善. 核医学, 20, 1215-1217 (1983).

25) Jablonski, T., Prohovnik, I., Risberg, J., Stahl, K. E., Maximilian, V. A. & von Sabsay, E. : Fourier analysis of 133-Xe inhalation curves: Accuracy and sensitivity. Acta Neurol. Scand., 60 (Suppl. 72), 216-217 (1979).

26) Sakurada, O., Kennedy, C., Jehle, J. Braun, J. D., Carbin, G. L. & Sokoloff, L. : Measurement of local cerebral blood flow with iodo [C-14] antipyrin. Am. J. Physiol., 243, H59-H66 (1978).

27) Mies, G., Niebuhr, I. & Hossmann, K. A. : Simultaneous measurement of blood flow and glucose metabolism by autoradiographic techniques. Stroke, 12, 581-588 (1981).

28) Holman, B. L., Zimmerman, R. E., Schapiro, J. R., Kaplan, M. L., Jones, A. G. & Hill, T. C. : Biodistribution and dosimetry of N-Isopropyl-P- [I-123] Iodoamphetamine in the primate. J. Nucl. Med., 24, 922-931 (1983).

29) Yamamoto, K., Som, P., Srivastava, S. C., Meinken, G. E. & Brill, A. B. : Pancreas accumulation of radiolabeled HIPDM in mice and rats. J. Nucl. Med., 26, 765-769 (1985).

30) Lear, J. L., Jones, S. C., Greenberg, J. H., Fedora, T. J. & Reivich, M. : Use of ¹²³I and ¹⁴C in a double radionuclide autoradiographic technique for simultaneous measurement of LCBF and LCMRgl Theory and Method. Stroke, 12, 589-597 (1981).

31) Lear, J. L., Ackerman, R. F., Kameyama M. & Kuhl, D. E. : Evaluation of [I-123] -Isopropylidoamphetamine as a tracer for local cerebral blood flow using direct autoradiographic comparison. J. Cereb. Blood Flow Metabol., 2, 179-185 (1982).

32) Hoedt-Rasmussen, K. & Skinhøj, E. : Transneuronal depression of the cerebral hemispheric metabolism in man. Acta Neurol. Scand., 40, 41-46 (1964).

- 33) **Skinhøj, E.** : Bilateral depression of CBF in unilateral cerebral diseases. *Acta Neurol. Scand.*, **41** (Suppl. 14), 161-163 (1965).
- 34) **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及び細胞下分布. 核医学投稿中.
- 35) **Larsson, S. A., Bergstrand, G., Bergstedt, H., Berg, J., Flygare, O., Schnell, P. O., Anderson, N. & Langergren, C.** : A special cut-off gamma camera for high-resolution SPECT of the head. *J. Nucl. Med.*, **25**, 1023-1030 (1984).
- 36) **Esser, P. D., Alderson, P. O., Mitnick R. J. & Arliss, J. J.** : Angled-collimator for SPECT (A-SPECT) : An improved approach to cranial single photon emission tomography. *J. Nucl. Med.*, **25**, 805-809 (1984).
- 37) **Roland, P. E., Larsen, B., Lassen, N. A. & Skinhøj, E.** : Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J. Neurophysiol.*, **43**, 118-136 (1980).
- 38) **Roland, P., Meyer, E. & Yamamoto, Y. L.** : Dynamic positron emission tomography as a tool in neuroscience : functional mapping in normal human volunteers. *J. Cereb. Blood Flow Metabol.*, **1** (Suppl 1), S463-S464 (1981).
- 39) **Ingvar, D. H. & Schwartz, M. S.** : Blood flow patterns in the dominant hemisphere by speech and reading. *Brain*, **97**, 273-288 (1974).
- 40) **Larsen, B., Skinhøj, E., Soh, K., Endo, H. & Lassen, N. A.** : The patterns of cortical activity provoked by listening and speech revealed by rCBF measurements. *Acta Neurol. Scand. Suppl.*, **64**, 14. 18-14. 19 (6977).
- 41) **Knopmann, D. S., Rubens, A. B., Klassen A. C., Meyer, M. W. & Niccum, N.** : Regional cerebral blood flow patterns during verbal and nonverbal auditory activation. *Brain Lang.*, **9**, 93-112 (1980).
- 42) **Hill, T. C., Holman, B. L., Lovett, B., O'Leary, D. H., Front, D., Magistretti, P., Zimmerman, R. E., Moor, S., Clouse, M. E., Wu, J. L., Lin, T. H. & Baldwin, R. M.** : Initial experience with SPECT (single-photon computerized tomography) of the brain using N-Isopropyl-I-123p-iodoamphetamine. *J. Nucl. Med.*, **23**, 191-195 (1982).
- 43) **Lee, R. G. L., Hill, T. C., Holman, B. L. & Clouse, M. E.** : N-isopropyl (I-123) p-Iodoamphetamine brain scan with singlephoton emission tomography : Discordance with transmission computed tomography. *Radiology*, **145**, 795-799 (1982).
- 44) **O'Leary, D. H., Hill, T. C., Lee, R. G. L., Clouse, M. E. & Holman, B. L.** : The use of ¹²³I-Iodoamphetamine and single photon emission computed tomography to assess local cerebral blood flow. *AJNR*, **4**, 547-549 (1983).
- 45) **Ingvar, D. H.** : Regional cerebral blood flow in cerebrovascular disorders. *Progress in Brain Research*, **30**, 57-61 (1981).
- 46) **Matsuda, H., Maeda, T., Yamada, M., Luo, X. G., Tonami, N., & Hisada, K.** : Age-matched normal values and topographic maps for regional cerebral blood flow measurements by Xe-133 inhalation. *Stroke*, **15**, 336-342 (1984).
- 47) **Yamamoto, Y. L., Little, J., Meyer, E., Thompson, C., Ethier, R. & Feindel, W.** : Evaluation of Kr-77 positron emission tomographic studies in stroke. *J. Comput. Assist Tomogr*, **2**, 663-664 (1978).

A Study on Regional Cerebral Blood Flow Measurement by N-Isopropyl-p-[1-123]Iodoamphetamine Hiroyasu Seki, Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 — J. Juzen Med. Soc., **95**, 279—294 (1986)

Key words: N-Isopropyl-p-[1-123] Iodoamphetamine, cerebral blood flow, single-photon emission computed tomography

Abstract

To investigate the *in vivo* characteristics of N-Isopropyl-P-[1-123]Iodoamphetamine (IMP) and establish the method for regional cerebral blood flow (rCBF) measurement by IMP and singlephoton emission CT (SPECT), some fundamental and clinical trials were performed. rCBF values were calculated by IMP digital autoradiography in normal and brain ischemic rats. Flow values obtained from IMP autoradiograms corresponded well to those from iodoantipyrin method. Organ distribution was investigated in a normal human subject after intravenous injection of IMP. Brain uptake was 8.5% of the injected dose and there were significant accumulations in the lung and liver. But neither eyeball nor pancreas were visualized. From organ distribution data, internal radiation doses were calculated using MIRD schema. Brain received 0.142, lung 0.178, liver 0.130, ovary 0.038, testes 0.027 and total body 0.042 rads/mCi. Prior to the clinical study, the physical characteristics of SPECT were tested, including sensitivity, spatial resolution and count lineality using 1-123 source. SPECT tested were rotating gamma camera and ring detector types. Sensitivity and resolution of the former were lower (0.43 kcounts/uCi/ml/sec and 16.4 mm FWHM, respectively) than those of the latter (2.90 kcounts/uCi/ml/sec and 11.4 mm FWHM, respectively). But both showed very linear response to radioactivity. Physiological stimulation (left finger movement, reading aloud and word listening) were applied to normal human subjects using IMP and SPECT. Left finger movement activated the prefrontal cortex, both supplementary motor areas, right primary sensorimotor hand area and right central grey matter in right-handed human subjects. Reading aloud activated the primary visual cortex, visual striate cortex, prefrontal cortex, both supplementary motor areas, left prefrontal eye field, Broca area, Wernicke's area and left angular gyrus. On word listening, there were focal activations in bilateral frontal and temporal cortices. Fifty-three rCBF measurements using IMP and SPECT were performed on 42 patients with cerebrovascular accidents. A catheter was placed into the radial artery and arterial blood was withdrawn continuously for 5 min. rCBF values were calculated from SPECT, and blood data by the reference sample method. Brain mean CBF values were distributed from 11 to 40 ml/100g/min. Brain maps showing laterality indices (LI) were made for detecting interhemispheric differences. Left (L) and right (R) lateral images were made by adding the sagittal section images in each hemisphere. LI was calculated as follows: $LI = 100 \times [1 + (R-L)/(R+L)]$. The normal range (mean±S.D.) of LI determined by those obtained in seven normal subjects were 103±2 and 103±5 for brain mean and each pixel, respectively. Out of 46 measurements on 40 patients with cerebrovascular accidents, brain mean LI Beyond the normal limit and areas showing abnormal regional LI were observed in 33% and 83%, respectively. X ray CT showed low density areas in 41%. rCBF image by IMP method is more sensitive than X-ray CT in detecting the brain ischemic lesions and gives three dimensional brain function maps. It is clinically useful to measure rCBF using IMP.