



Title	脳虚血モデルを用いたN-isopropyl-p-iodoamphetamineの脳内分布に関する実験的研究
Author(s)	陣之内, 正史; 星, 博昭; 渡邊, 克司 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1988, 48(3), p. 352-366
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19565
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

脳虚血モデルを用いた N-isopropyl-p-iodo- amphetamine の脳内分布に関する実験的研究

宮崎医科大学放射線医学教室

陣之内正史 星 博昭 渡辺 克司

同 脳神経外科学教室

上 田 孝

同 衛生学教室

山 口 忠 敏

（昭和62年6月10日受付）

（昭和62年8月6日最終原稿受付）

The Distribution of N-isopropyl-p-iodoamphetamine in Experimental Ischemic Brain of the Mongolian Gerbil

Seishi Jinnouchi, Hiroaki Hoshi, Katsushi Watanabe,

*Takashi Ueda and **Tadatoshi Yamaguchi

Department of Radiology, *Department of Neurosurgery, **Department of Hygiene
Miyazaki Medical College, Miyazaki

Research Code No. : 721

Key words : N-isopropyl-p-iodoamphetamine, ischemic brain model,
mongolian gerbil

We studied the distribution of N-isopropyl-p-[I-131]-iodoamphetamine (IMP) in permanent and temporary ischemic brains of mongolian gerbils. For the permanent ischemic brain model, the right common carotid artery was ligated under ether anesthesia. For the temporary ischemic brain model, the right common carotid artery was clamped by a clip and recirculated at 3 hours thereafter. After given time intervals, 1.35 MBq (50 μ Ci) of IMP was injected intravenously into 17 gerbils (permanent ischemic brain model), 18 gerbils (temporary ischemic brain model) which had severe neurological symptoms, and 3 normal gerbils for controls. One minute, 10 minutes, 1 hour and 6 hours after the injection, gerbils were sacrificed and autoradiography of the brain was performed. The activity of IMP in various parts of the brain was calculated from each autoradiogram.

In permanent ischemic brains, low perfusion areas were observed in the right cerebral hemisphere, the brain stem (5~20% of normal value), and in the left hemisphere (40~60% of normal value). In temporary ischemic brains, focal areas of increased activity were observed in the right cerebral hemisphere and the thalamus from 10 minutes to 24 hours after recirculation. The high activity disappeared rapidly at 10 minutes after the injection. It seemed that this high activity represented luxury perfusion in the region with severe tissue damage. In the left hemisphere, almost complete recovery of perfusion occurred at 1~3 days after recirculation.

These results suggested the possibility of IMP to demonstrate cerebral ischemia, luxury perfusion and diaschisis.

I. はじめに

Winchellら¹⁾により開発されたN-isopropyl-p-iodoamphetamine (IMP) は脂溶性物質であり²⁾, 容易に血液脳関門 (BBB) を通過して, 一回の循環ではほぼ完全に脳内に取り込まれ, 一定時間脳内にとどまることが知られている^{1)4)~6)}. 従って IMP 静注後の早期の脳内分布は, 局所脳血流に一致すると考えられる⁷⁾. このことから¹²³I で標識された IMP は, 定常状態で脳血流分布を知ることのできる脳血流シンチグラフィ用放射性医薬品として臨床的に利用され, 広くその有用性は認められつつある^{8)~37)}. 特に脳血管障害, その中でも脳梗塞例においては X 線 CT にて変化のみられない早期に異常を検出することが可能であるとされている^{8)~15)18)~30)}. しかし, 虚血時間による, あるいは血流再開がおこった場合の時間による IMP 脳内分布の変化や挙動の違いについては不明な点が多い⁶⁾. われわれは正常状態における IMP の経時的体内分布, 脳内分布についてはマウス, ラットを用いて報告した³⁸⁾. この実験を基礎に, Willis 輪の形成不全のため一側総頸動脈を結紮あるいはクリップすることにより 30~60%^{39)~41)}に脳梗塞を生じることが知られている mongolian gerbil を用いて, 脳虚血モデルを作製し, 虚血部分における IMP の経時的分布について検討した.

II. 方 法

1. IMP の標識法

前回報告したように³⁸⁾, 和光純薬 (株) に依頼して合成した IMP を Carlsen ら⁴²⁾の方法に準じて¹²³I の同位体交換反応により標識した. IMP 20 mg を硬質ガラス管 ($\phi=0.9$ cm, $L=12$ cm) に入れ, 酢酸 10 μ l, Cu (II) nitrate (Cu^{2+} , 50 μ g) 5 μ l, ¹²³I-Nal 185MBq (5mCi) を蒸留水で洗い込み, 全量を 0.5ml にして封管する. 時々攪拌しながらシリコンオイル 120℃ で 2 時間加熱する. 室温で冷却後反応管を開封, NaI 溶液 (10 μ g/ml) 0.1ml, 2N 水酸化ナトリウム溶液 1ml を加え充分振盪後, エーテル 1ml を加え抽出 (2~3 回), エーテル層を集め蒸留水で水洗後, エーテル留去し結晶を得た (標識率 95% 以上, 放射化学的収率 85% 以上). 0.3N 塩酸で溶解し, 沈澱を生じない程度に

0.3N 水酸化ナトリウムを加え中和, 生理的食塩水で希釈して, 37MBq/ml (1mCi/ml) の¹²³I-IMP に調整した.

2. 脳虚血モデルの作製

実験動物は mongolian gerbil (50~80g) を用いた.

(1) 永久虚血モデル

エーテル麻酔下に, 頸部を切開し右総頸動脈を剝離, 3 号絹糸で結紮した. その後 1 分, 1 時間, 3 時間, 6 時間, 24 時間後 (虚血時間という) に, ¹²³I-IMP を静注して以下の実験に供した. また, この間の神経症状の有無, 程度を観察した.

(2) 一時虚血モデル

同様な方法で, 右総頸動脈を剝離, 静脈用クリップにて血流を遮断し, 虚血時間 3 時間後にクリップを開放, 血流の再開を確認した. 再開後 1 分, 10 分, 3 時間, 24 時間, 3 日, 7 日後 (再開通過時間という) に, ¹²³I-IMP を静注して以下の実験に供した. またこの間の神経症状を観察した.

3. オートラジオグラフィ

上記の虚血時間, または再開通過時間後, ¹²³I-IMP 1.35MBq (50 μ Ci) を剝離した大腿静脈より静注し 1 分後に断頭した. また, 虚血時間 3 時間, 再開通過時間 24 時間のモデルでは, 静注 1 分後, 10 分後, 1 時間後, 6 時間後に断頭した. 断頭後ただちに開頭し, 脳を摘出して, CMC 包埋後 -80℃ にて凍結させ, -20℃ のオートクライオームにて 40 μ m の厚さの冠状断切片を前頭葉領域から橋のレベルまで作製した. 切片を -20℃ で 2 日間乾燥後, 片面乳剤フィルム (Kodak OM-1) にカセット内で密着させ, 3~5 日間露出後現像した. 得られたオートラジオグラムより, 大脳皮質, 大脳基底核, 中脳, 橋のおもな核の黒化度を densitometer で測定し, 前回報告した方法³⁸⁾を用いて, 脳各部位の放射活性を %Dose/g として算出した. なお, 正常コントロールとして 3 匹の mongolian gerbil を用いた.

4. 病理標本

オートラジオグラフィ用切片の作製と同時に, 10 μ m の切片をスライドガラス上にとり, 固定, 水洗後, ヘマトキシリンエオジン (HE) 染色を行い,

低倍率で鏡検，オートラジオグラムと比較した。

III. 結 果

1. 神経症状

麻酔からの回復後，意識障害，片まひや異常回転運動等の症状⁴⁰⁾がみられたものを神経症状有りと判定し，各々のモデルの結果を Table 1 に示した。永久虚血モデルでは35匹中12匹（36.4%）に神経症状がみられ，10匹には異常を認めず，8匹はRI 静注処理の予定時間経過前に死亡した。また，5匹は頸動脈結紮から断頭まで2分（虚血時

間1分）のもので，神経症状の観察ができなかった。一方一時虚血モデルでは，44匹中18匹（40.9%）に神経症状がみられ，20匹は異常なく6匹が死亡した。

2. IMP 脳内分布

オートラジオグラフィは，神経症状のみられたものに対しておこなった。永久虚血モデルでは12匹と症状不明の5匹の合計17匹，一時虚血モデルでは18匹である。

(1) 永久虚血モデル

得られたオートラジオグラムの黒化度より放射活性値（%Dose/g）として換算した健側および患側脳内各部のIMP分布の変化を Table 2 に示す。正常コントロールの値も併記した。また，大脳皮質，海馬，視床および橋の経時的変化を Fig. 1a~d に示した。虚血時間1分の5匹の中では，オートラジオグラムにて3匹の右大脳半球に血流低下を認め，これについて放射活性を求めた。虚血1，3，6，24時間の動物数はそれぞれ3，4，

Table 1 Number of the ischemic brain models with neurological symptoms

Model	Neurological symptoms			Dead*	Total
	Unknown	Absent	Present		
Permanent ischemia	5	10	12	8	35
Temporary ischemia		20	18	6	44

*died before sacrificed

Table 2 IMP distribution in the permanent ischemic brains. The values are the percent dose per gram (mean±s.d.)

Structures		Duration of ischemia					Controls n=3
		1 min. n=3	1 hr. n=3	3 hrs. n=4	6 hrs. n=3	24 hrs. n=2	
Cerebral cortex	(normal side)	3.11±0.67◇	2.56±0.69†	1.94±0.58#	2.13±0.96◇	2.14±0.64◇	5.13±0.23
	(affected side)	0.43±0.19#	0.25±0.01#	0.27±0.03#	0.26±0.05#	0.24±0.04#	
Hippocampus	(normal side)	1.97±0.02	1.95±0.18	1.76±0.37	1.82±0.28	1.46±0.22	2.07±0.68
	(affected side)	0.44±0.03*	0.28±0.04*	0.28±0.06†	0.27±0.07*	0.23±0.05	
Internal capsule	(normal side)	1.24±0.28	0.93±0.15	0.86±0.13	1.01±0.43	0.86±0.05	1.17±0.20
	(affected side)	0.24±0.04‡	0.28±0.05‡	0.29±0.06‡	0.26±0.06‡	0.25±0.04◇	
Caudate-putamen	(normal side)	2.29±0.54	1.65±0.85	1.34±0.33	1.86±0.38	1.79±0.32	2.92±0.96
	(affected side)	0.35±0.04◇	0.30±0.05◇	0.33±0.12	0.26±0.06◇	0.24±0.05	
Amygdala	(normal side)	2.48±0.23	1.69±0.69	2.23±1.23	2.82±1.55	2.10±0.18	2.79±0.63
	(affected side)	0.40±0.28†	0.31±0.06†	0.53±0.38‡	0.54±0.46◇	0.26±0.05*	
Thalamus	(normal side)	2.73±0.14	2.63±0.41	2.56±0.50	2.87±0.65	2.06±0.48	2.96±1.10
	(affected side)	0.47±0.28*	0.42±0.24*	0.42±0.39◇	0.32±0.12*	0.24±0.04	
Lateral geniculate	(normal side)	2.79±0.54	2.26±0.96	2.32±0.40	0.74±0.32	2.16±0.71	3.32±1.27
	(affected side)	0.25±0.07*	0.38±0.11*	0.45±0.20◇	0.29±0.08*	0.24±0.05	
Inferior colliculus	(normal side)	2.57±0.13	3.20±0.70	2.93±0.30	2.91±0.35	2.36±0.77	3.10±1.15
	(affected side)	0.57±0.31	0.49±0.17*	0.53±0.33*	0.50±0.14	0.30±0.05	
Pons	(normal side)	2.43±0.17	2.28±0.17	2.83±0.30	3.11±1.13	2.16±0.27	2.57±0.90
	(affected side)	0.68±0.05*	0.51±0.36*	0.60±0.47*	0.35±0.12*	0.25±0.05	

*p<0.05, ◇p<0.02, †p<0.01, ‡p<0.005, #p<0.001

(% Dose/g)

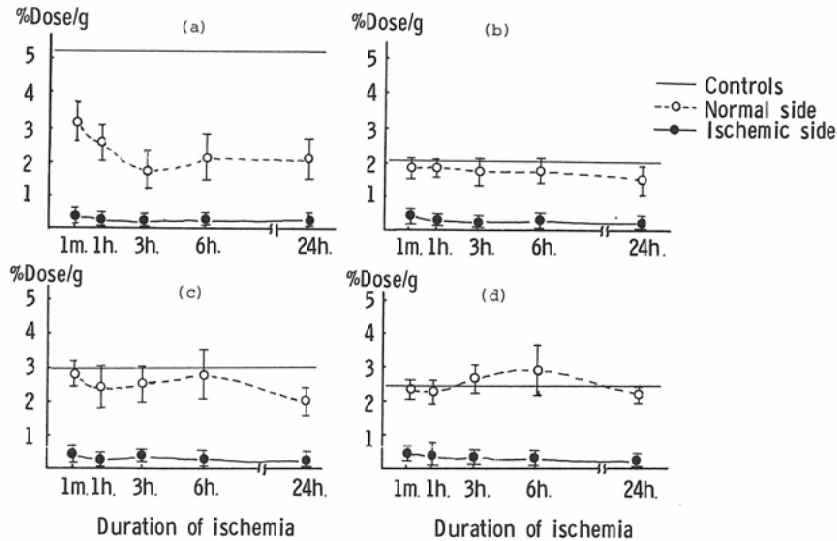


Fig. 1a~d IMP distribution in 4 parts of the permanent ischemic brains; (a) cerebral cortex, (b) hippocampus, (c) thalamus, (d) pons. The straight lines showed the mean values of normal controls. In ischemic side (●), the value of each part showed very low activity continuously. Normal side (○) showed relatively low activity.

3, 2匹であった。患側大脳半球の放射活性は、大脳皮質では虚血1分で0.43%Dose/g (正常5.13%Dose/gの8.4%, $p < 0.001$), その後は1時間から24時間まで0.25%Dose/g前後の値 (正常の4.9%) ではほぼ一定して (Fig. 1a) 有意に低下し、海馬でも同様な値と傾向を示している (Fig. 1b)。そのほか尾状核、視床 (Fig. 1c)、橋 (Fig. 1d) においても同様に患側は虚血時間1分で0.35~0.68%Dose/g (正常の12~26.5%) とやや高いものの、その後それぞれ0.3~0.5%Dose/gと有意に低値を示した。一方、健側半球は、大脳皮質では虚血時間1分で3.11%Dose/g (正常の60.6%, $p < 0.02$), その後漸減して虚血時間6時間から24時間で2.14%Dose/g (正常の41.7%, $p < 0.02$) と有意に低値を示した (Fig. 1a)。海馬 (Fig. 1b)、尾状核においても健側は有意差はないが正常の50~90%の値を示した。視床 (Fig. 1c)、橋 (Fig. 1d) ではほぼ正常値を示した。

正常コントロールの頭頂、海馬、視床および内包を通る冠状面のオートラジオグラムを Fig. 2 に、虚血時間1分から24時間の永久虚血モデルの同一レベルの像を Fig. 3a~e に示す。虚血時間1

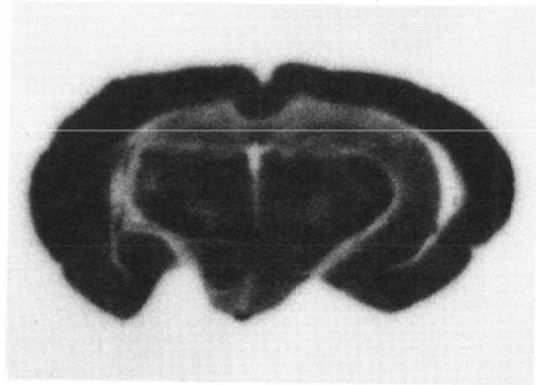
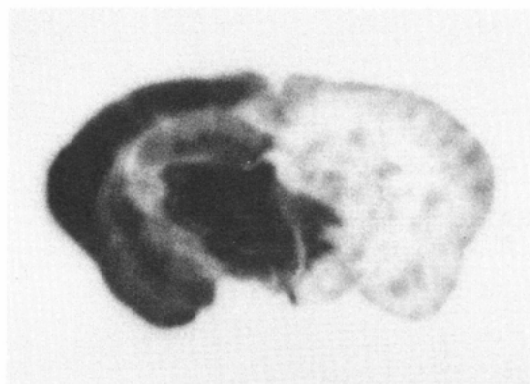


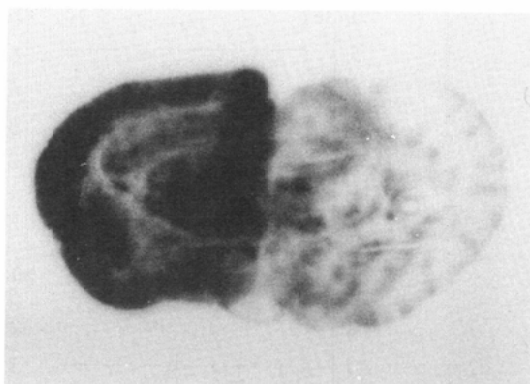
Fig. 2 Autoradiogram of normal control gerbil brain in coronal section.

分において患側大脳半球の広範な血流低下が認められ、健側の分布もやや不均一で血流低下を認めた (Fig. 3a)。虚血時間1時間から24時間においてもほぼ同様のイメージがえられ、3, 6時間, 24時間では浮腫のためと思われる患側半球の腫大の像がみられた。

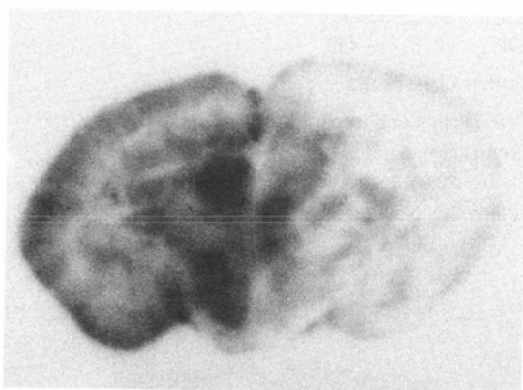
以上より、永久虚血モデルにおいて患側は大脳皮質から橋のレベルまで結紮直後から血流が著明に低下し、また健側も大脳皮質、海馬の血流が正



3a



3b



3c



3d



3e

Fig. 3a~e Autoradiograms of the permanent ischemic brains at various duration of ischemia; (a) 1 min., (b) 1 hour, (c) 3 hours, (d) 6 hours, (e) 24 hours. Almost complete defects in affected hemisphere are shown at each duration.

常より低下することが判明した。

(2) 一時虚血モデル

1. 再開通後の変化

一時虚血モデルの IMP 静注 1 分後の脳内各部の IMP 分布の変化を Table 3 に示した。再開通経過時間 1 分, 10 分, 3 時間, 6 時間, 3 日, 7 日の

Table 3 IMP distribution in the temporary ischemic brains (mean±s.d.)

Structures		Duration of recirculation						Controls n=3
		1 min. n=2	10 min. n=3	3 hrs. n=3	24 hrs. n=4	3 d. n=1	7 d. n=1	
Cerebral cortex	(normal side)	1.71±0.67†	1.98±0.53‡	2.90±0.35†	3.17±0.93*	4.04	5.09	5.13±0.23
	(affected side)	0.30±0.05#	1.01±1.05◇	2.48±0.42†	2.96±1.32	3.49	2.45	
		2.09±0.45‡	4.96±0.72	5.52±0.44	6.59±2.39	4.54	3.28	
Hippocampus	(normal side)	1.47±1.02	1.51±0.22	1.68±0.27	2.08±0.54	2.18	2.28	2.07±0.68
	(affected side)	0.31±0.06	1.63±0.72	1.45±0.63	2.09±0.63	2.12	1.42	
		1.11±0.19	3.62±0.54	3.98±0.96	4.18±1.47	3.22	1.98	
Internal capsule	(normal side)	0.84±0.32	0.76±0.25	0.94±0.25	1.41±0.37	1.32	1.65	1.17±0.20
	(affected side)	0.93±0.04	1.38±0.38	0.74±0.28	1.54±0.30	1.22	1.28	
Caudate-putamen	(normal side)	0.99±0.52	1.58±0.78	1.81±0.32	2.75±0.46	2.70	2.93	2.92±0.96
	(affected side)	1.72±0.77	2.98±0.69	2.55±0.21	3.29±2.02	3.92	2.89	
Amygdala	(normal side)	2.45±1.11	2.74±0.39	2.80±0.50	2.57±0.45	2.40	2.35	2.79±0.63
	(affected side)	1.83±0.99	2.96±0.79	2.27±0.76	2.87±1.00	3.03	2.18	
Thalamus	(normal side)	2.37±0.43	2.64±0.43	3.36±0.50	3.41±0.67	3.48	3.28	2.96±1.10
	(affected side)	0.30±0.07	2.21±0.51	2.35±0.48	2.47±0.85	2.35	2.10	
		2.71±0.60	4.95±1.17	4.90±1.13	4.61±1.29	3.91	2.10	
Lateral geniculate	(normal side)	2.59±0.86	2.58±0.75	3.00±0.55	2.97±0.84	3.46	3.29	3.32±1.27
	(affected side)	1.99±0.97	1.96±0.11	3.19±0.80	3.19±0.88	3.28	2.15	
Inferior colliculus	(normal side)	2.73±0.72	2.83±0.31	3.76±0.91	2.71±0.52	3.11	2.81	3.10±1.15
	(affected side)	3.55±0.63	2.84±0.55	3.27±1.03	2.75±0.71	3.22	2.48	
Pons	(normal side)	2.97±0.17	2.67±0.32	2.53±0.16	2.72±0.64	2.94	3.21	2.57±0.90
	(affected side)	2.11±0.35	2.11±0.35	2.24±0.64	2.28±0.55	2.24	2.02	
			3.84±1.30	3.53±1.62	3.81±0.16	3.27	2.45	

*p<0.05, ◇p<0.02, †p<0.01, ‡p<0.005, #p<0.001

(% Dose/g)

動物数はそれぞれ 2, 3, 3, 4, 1, 1 匹であった。患側の脳皮質、海馬、視床および橋においては血流の増加している部と低下している部とがあり、それぞれの値を併記した。また、これらの部の変化を Fig. 4a~d に示した。患側脳半球の変化をみると、脳皮質では再開通経過時間 1 分にてほとんど血流のみられない部 (0.30% Dose/g, 正常の 5.8%, $p<0.001$) と健側よりやや高い部 (2.09% Dose/g, 正常の 40.7%, $p<0.005$) とが混在し、再開通経過時間 10 分後から 24 時間後までは血流の非常に増加している部分が出現し (4.96~6.59% Dose/g, 正常の 96.7~128%), 7 日後にはみられなくなっている (Fig. 4a)。海馬、視床および橋においても同様の変化を示している (Fig. 4b~d)。一方健側の変化をみると、脳皮質 (Fig. 4a)、海馬 (Fig. 4b) では 1 分後に正常の

35~70% の値で、その後経時的に回復し 24 時間後から 7 日後にはほぼ正常の値に近くなっている。視床 (Fig. 4c) から橋 (Fig. 4d) のレベルでは 1 分後からはほぼ正常に近い値を示し、変化が少ない。

再開通経過時間 1 分から 7 日までの一時虚血モデルの頭頂部から視床を通る冠状断のオートラジオグラムを Fig. 5a~f に示す。再開通経過時間 1 分のイメージでは、患側脳皮質、海馬、視床の中に部分的な欠損像がみられ、“no-reflow 現象”^{43)~45)} と思われた (Fig. 5a)。10 分後から 24 時間後のイメージでは、患側の脳皮質、視床の一部に放射活性の特に高い部を認めた (Fig. 5b,c,d)。これはどの gerbil においてもほぼ同様の部位に認められた。3 日後には周辺の放射活性がやや高く内部がやや低いリング状の高血流域となり (Fig. 5e)、7 日後にはこういった部分はほとんど

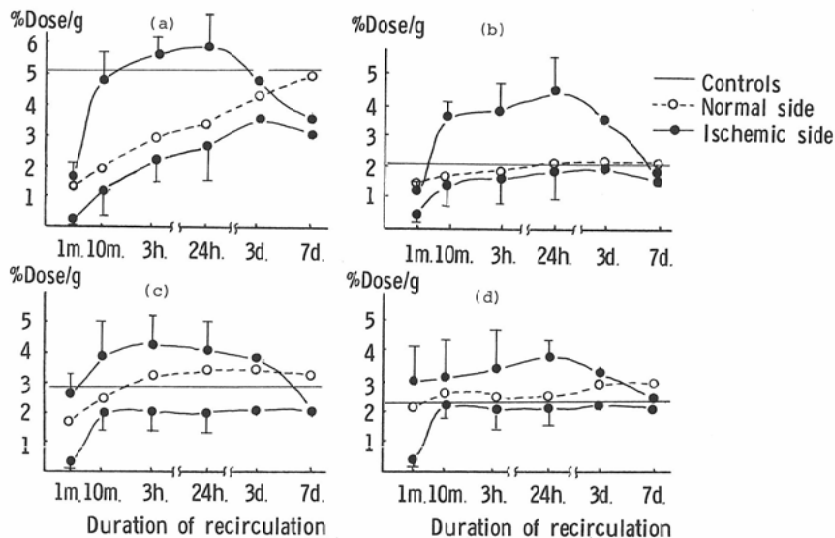


Fig. 4a~d IMP distribution in the temporary ischemic brains; (a) cerebral cortex, (b) hippocampus, (c) thalamus, (d) pons. In ischemic side (●), two values in parts of relatively high and low activity are shown. High activity portion of cerebral cortex (a) showed very low value at 1 min. after recirculation and increasing values from 10 min. to 24 hours after. Normal side (○) showed recovery at 3~7 days after.

消失し患側全体が萎縮した像を示している (Fig. 5f).

虚血時間 3 時間, 再開通経過時間 24 時間の一時虚血モデルのオートラジオグラムと HE 染色標本を Fig. 6a, b に示す. オートラジオグラム上高い放射活性を示す大脳皮質, 視床の一部は, 標本では染色性が低下しており組織障害が強く認められ (Fig. 6b), "luxury perfusion"^{44)~46)}を示しているものと思われた. 次に, この部の IMP の動態

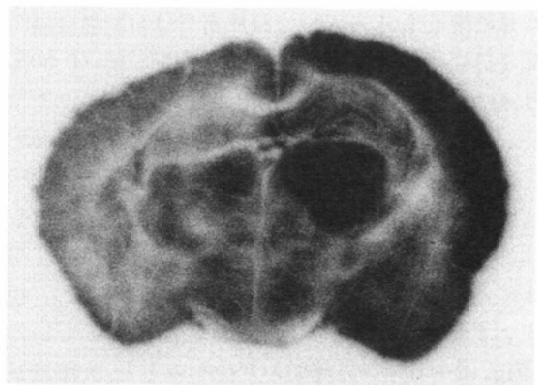
について検討した.

2. IMP 静注後の経時的変化

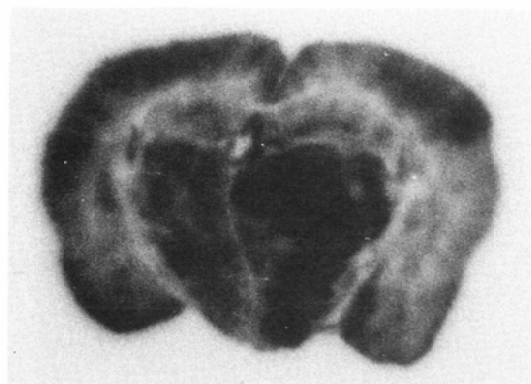
虚血時間 3 時間, 再開通経過時間 24 時間の一時虚血モデルにおける IMP 静注後の脳内分布の経時的変化を Table 4 および Fig. 7a~b に示す. HE 染色標本上組織障害の強い部分は, どの Gerbil においても大脳皮質, 海馬, 視床のほぼ同じ様な部位にみられ, その IMP の変化をみると, いずれにおいても静注 1 分後にはそれぞれ 6.59, 5.18,



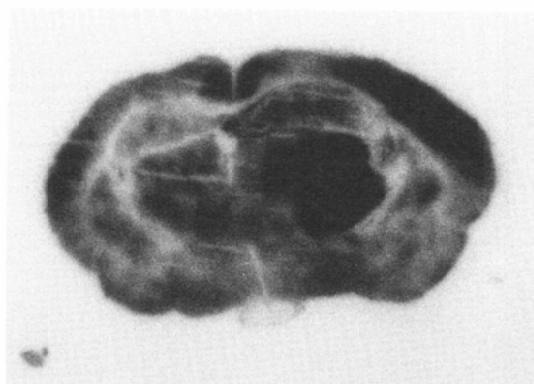
5a



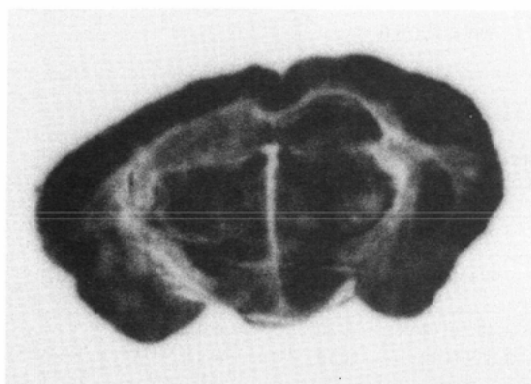
5b



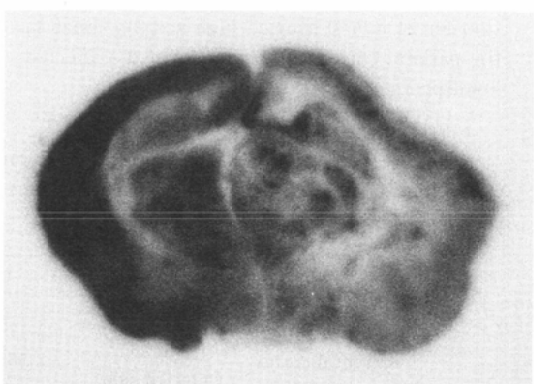
5c



5d



5e



5f

Fig. 5a~f Autoradiograms of the temporary ischemic models at various duration of recirculation; (a) 1 min., (b) 10 min., (c) 3 hours, (d) 24 hours, (e) 3 days, (f) 7 days. The affected cerebral hemisphere showed patchy pattern at 1 min. after recirculation. In affected cerebral cortex and thalamus, high activity parts were shown from 10 min. to 3 days after. At 7 days after, the affected hemisphere showed atrophy and disappearance of high activity portion.

4.61%Dose/g と高い放射活性を示しているが、10分後には1.39, 1.01, 0.92%Dose/g と急速に低下し、早期に洗い出されている(Fig. 7a, b). IMP 静注1時間後の一時虚血モデルのオートラジオグラムを Fig. 8a に、HE 染色標本を Fig. 8b に示す。標本では静注1分後のもの(Fig. 6b)と同様に大脳皮質と視床の一部に染色性が低下し組織障害の強い部があり(Fig. 8b)、オートラジオグラムでは Fig. 6a とは対照的に欠損像となっている(Fig. 8a)。

以上より、虚血時間3時間の一時虚血モデルにおいて、患側大脳半球は再開通後短時間の“no-

reflow 現象”を経て、10分後から24時間後まで組織障害の強い部分の“luxury perfusion”を示し、その後萎縮していくことが、また“luxury perfusion”を示す部分ではIMPが早期に洗い出されることが判明した。

IV. 考 察

Mongolian gerbil は、一側総頸動脈の血流を継続的に遮断すると30~60%の頻度で脳梗塞が発生する^{39)~41)}。これは後交通枝、前交通枝の欠如という Willis 動脈輪の形成不全によるとされ³⁹⁾⁴⁰⁾、梗塞の範囲は前交通動脈の走行に左右されるが患側大脳半球の大部分が含まれる⁴¹⁾。症状としては、意

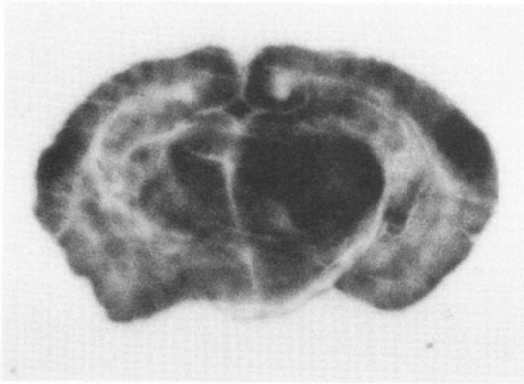


Fig. 6a Autoradiogram of the temporary ischemic brain (ischemia for 3 hours and recirculation for 24 hours) showed high activity areas in the parietal cortex and thalamus of the affected hemisphere.

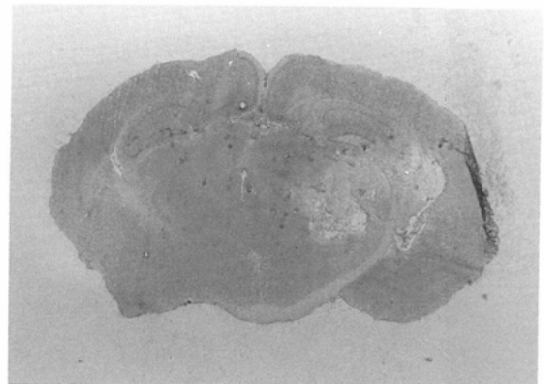


Fig. 6b Histological specimen (H.E. stain) of the same section as in Fig. 6a. Severe tissue damages were shown.

Table 4 IMP distribution in the temporary ischemic brains (ischemia for 3 hours and recirculation for 24 hours), (mean±s.d)

Structures		Postinjection duration			
		1 min. n=4	10 min. n=2	1 hrs. n=1	6 hrs. n=1
Cerebral cortex	(normal side)	3.17±0.93	3.49±0.04	3.80	0.16
		2.96±1.32	3.37±0.12	3.10	0.11
	(affected side)	* 6.59±2.39	1.39±0.30	1.08	0.00
Hypocampus	(normal side)	2.08±0.54	2.52±0.22	3.34	0.24
		2.49±0.63	2.27±0.72	2.94	0.10
	(affected side)	* 5.18±2.47	1.01±0.54	—	0.05
Thalamus	(normal side)	3.41±0.67	3.31±0.50	2.92	0.14
		2.47±0.85	3.37±0.17	2.70	0.14
	(affected side)	* 4.61±1.29	0.92±0.21	0.43	—

* : severely damaged portion

(% Dose/g)

識障害、片マヒ、異常回転運動、間代性あるいは強直性けいけんなどの異常が観察される⁴⁰⁾。Kahnら⁴⁰⁾、堀添ら⁴¹⁾は、一側総頸動脈永久虚血モデルの自然経過の観察より神経症状は53%程度にみられ、これらは全例同側の脳梗塞を生じており、1週間以内に死亡したと報告している。

われわれの作製した脳虚血モデルの神経症状の有無、頻度をみると、永久虚血モデルでは症状の判定できた30匹中12匹に異常を認め、8匹は24時間以内に死亡した。一時虚血モデルでは、44匹中18匹に異常を認め6匹は死亡した。以上のごとく

74匹中44匹(59.5%)に神経学的異常を認めるかあるいは死亡しており、先の報告^{39)~41)}と同様の頻度であった。このことから、われわれのモデルにおいて異常症状のみられたものには処理側の脳虚血が生じていることが推測される。本実験ではこの有症状の mongolian gerbil を用いて、血流途絶状態における、また3時間血流遮断後血流再開した状態におけるIMP脳内分布の経時的变化について検討した。

IMP脳内分布は、ラットにおける脳内正常分布に関する報告³⁸⁾と同様の方法で、オートラジオグ

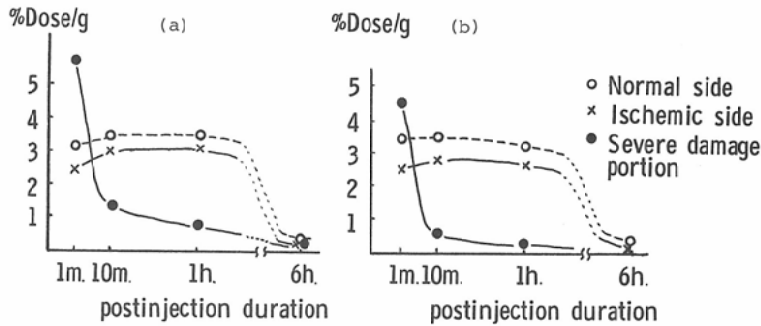


Fig. 7a,b IMP distribution in the temporary ischemic brains after injection (ischemia for 3 hours and recirculation for 24 hours); (a) cerebral cortex, (b) thalamus. In severe damaged portion (●), the values were high at 1 min. after injection and decreased rapidly thereafter.

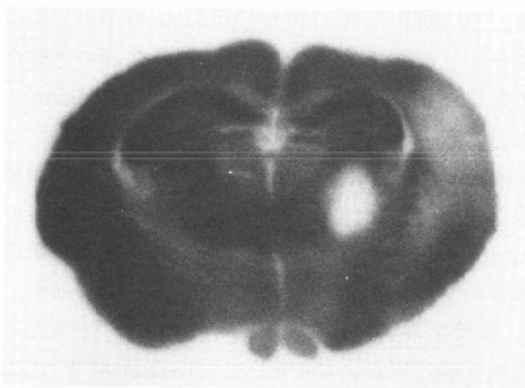


Fig. 8a Autoradiogram of temporary ischemic brain at 1 hour after injection (ischemia for 3 hours, recirculation for 24 hours) showed low activity areas in the parietal cortex and thalamus.

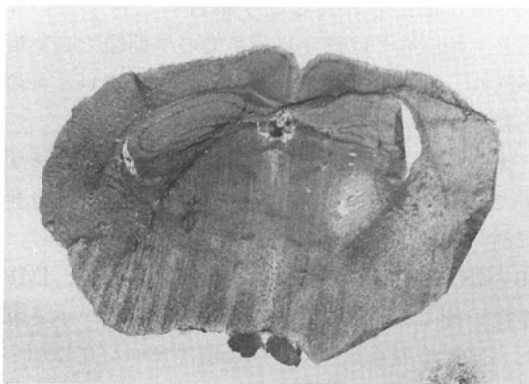


Fig. 8b Histological specimen of the same section shown in Fig. 8a. Severe tissue damages were similar to those in Fig. 6b.

ラムの各部位の黒化度から単位重量当たり投与量の $\%$ (%Dose/g)として求めた。Mongolian gerbilの正常コントロールのIMP静注1分後の脳内分布は、大脳皮質領域で5.13%Dose/g、白質で1.17%Dose/gとラットにおける結果³⁸⁾に比べやや高めの値であるが、その比は4.38でラットとほぼ同様であった。そのほか脳内各部の分布もラットに比べやや高めの値であった。

永久虚血モデルにおけるIMP分布をみると、患側の大脳皮質は結紮1分後に0.43%Dose/g(正常の8.4%)と著明に低下しており、その後は24時間後まで0.25%Dose/g前後(正常の4.9%)でほとんど一定であった。そのほかの部位も橋のレベルまで大脳皮質と同様に著明に低下し、24時間後までほぼ一定であった。Holmanら⁴⁷⁾は、一側総頸動脈を2.8時間結紮したgerbil 13匹を用いて¹²⁵I-IMP静注12分後の左右大脳半球を切離して別々にカウントし、有症状群6匹の患側半球の放射活性が正常コントロールの約25%、健側の約45%に低下したと報告している。われわれの結果では、患側大脳皮質は正常の5~10%、健側の10~20%に低下し、彼らの結果より著しい低下であった。これはHolmanら⁴⁷⁾の方法が切離した大脳半球全体の放射活性を測定しているのに対し、われわれはオートラジオグラム上の各点での放射活性を測定したことによる違いと思われる。Itoら⁴⁸⁾は¹⁴C-antipyrineを用いたオートラジオグラムによる検討で、患側半球は健側の10%以下であった

とし、われわれのIMPの結果と同様であった。一方、健側の脳皮質も正常値よりも低下し、2~3%Dose/g(正常の40~60%)前後であった。Holmanら⁴⁷⁾も健側半球の放射活性は正常コントロールの約50%に低下したと報告しており、健側半球の脳血流が虚血の発症直後から低下していることが明らかとなった。これは、広範な脳虚血では支配血管の領域のみならず脳全体への影響があること³⁸⁾⁴⁷⁾⁴⁹⁾⁵⁰⁾を示しており、臨床的にはdiaschisisなどのremote effectとして検出されている^{19)23)~25)28)29)31)37)51)}所見に対応すると思われた。オートラジオグラムでは、結紮1分後から脳皮質、海馬、視床、橋など患側半球全体の明瞭な欠損像あるいは血流低下像が得られた。すなわちIMPは虚血の発症直後で病理学的変化のない時期に脳血流の異常を描出することができ、臨床的にはX線CT上異常所見のみられない早期の脳血流障害の診断が可能である^{8)~15)18)~30)}ことの裏付けとなる所見である。

一時虚血モデルの脳内分布をみると、患側の脳皮質は、再開通1分後に欠損部(0.30%Dose/g)と健側よりやや高い高血流部が(2.01%Dose/g)混在し、10分後に欠損部は消失した。すなわち短時間に回復する一過性の部分的な血流低下が観察されたが、これは伊藤ら⁴⁴⁾⁴⁵⁾が同じ様な脳虚血gerbilを用いて生物用carbon blackにて確認した“no-reflow現象”に相当するものと思われる。彼らはこの“no-reflow現象”は、1時間以上の虚血で現れ、虚血時間が長い程持続時間も長い、いずれも5分以内に消失すると報告した。また、発生機序は機能的なもので、血管内腔の狭小化、血流のうっ滞、血液濃縮により虚血半球内の血管抵抗が上昇しているところへ血流を再開させると、全身血圧の瞬時的下降に基づく灌流圧の低下も加わって、局所脳循環の回復が遅れ一時的な“no-reflow”として観察され、全身血圧が上昇すると消失すると説明している。この現象は脳皮質のみならず、海馬、視床、橋にも観察された。

再開通10分以後の変化をみると、10分後に患側の脳皮質、海馬、視床および橋に正常コントロールよりも高い放射活性を示す部分が生じ、24時間

後まで持続しており、7日後には消失していた。伊藤ら⁴⁴⁾⁴⁵⁾は虚血時間と再開通経過時間を変え、¹⁴C-antipyrine オートラジオグラムを用いた実験を行い次の結果をえている。虚血時間1時間では再開通経過時間3時間後から、虚血時間3時間では再開通経過時間15分後から脳皮質頭頂部と視床の上下側部に postischemic hyperemia (luxury perfusion) が出現し、3日後には消失し、同部位には強い組織障害を認めた。われわれも同じ様な組織障害の強い部位にIMPの高い集積を認め、luxury perfusionを示しているものと思われた。Luxury perfusionと確定するには血流と代謝のuncouplingの証明が必要である^{52)が}、隅屋ら⁵³⁾は、¹²⁵I-IMPと¹⁴C-2-deoxyglucoseを用いて脳虚血ラットの患側視床で血流の増加と代謝の正常な部を認めたと報告しており、luxury perfusionに相当するものと考えられる。この血流の増加する成因として、1. 組織障害にともなう血管自動調節能の完全な消失、2. 障害組織内で組織に固有のturgorの消失による血管の受動的拡張、3. 組織障害に基づく細胞外K⁺の増加による血管拡張、4. 血管拡張物質の蓄積をあげている⁴⁴⁾⁴⁵⁾。また、動物実験⁴⁴⁾⁴⁵⁾およびPETを用いた研究⁵⁴⁾⁵⁵⁾によると、luxury perfusion (hyperemia)には発症早期に起こるものと遅れて出現するものがあり、早期は血管の自動調節能の消失によるもので、後期は壊死周囲の新生血管によるものと説明されている。臨床例においても、IMPによりluxury perfusionが描出されたという報告²⁰⁾²¹⁾²⁴⁾²⁶⁾²⁸⁾²⁹⁾がみられ、藤江ら²⁸⁾は静注15分までの早期像で高集積があり、5~8時間の後期像で消失していくものと残存しているものがあると報告している。

虚血時間3時間、再開通経過時間24時間のモデルでIMP静注後の経時的変化をみると、1分後に高い放射活性を示した組織障害の強い部分は、10分後には著明に放射活性が低下しており、IMPの洗い出しが早期に起こっていることが示された。IMPの脳組織内での結合機序については明らかではないがその脳内分布には、1. 血流、2. 抽出、3. 停滞と洗い出し、4. tissue viabilityが関与するといわれている^{1)~4)6)}。このうち、IMPが数

時間脳内にとどまるのは3の停滞であり、IMPが脳のアミン類に対する非特異的な結合部位と結合するためと考えられている。Luxury perfusionを示した組織障害の強い部分は、実際に血流が増加しておりIMP静注1分後には放射活性が高いが、IMPの結合能が低下しているため早期に洗い出されるものと考えられる。臨床的にこの現象をとらえるにはリング型ECT装置によるdynamic studyが有用である。われわれは梗塞例ではないが髄膜腫など血流の豊富な腫瘍例や脳動静脈奇形例でIMP静注1~2分のイメージ上ではhotに描出され、以後速やかに放射活性の減少する例を報告したが³²⁾、この現象と同じメカニズムによると思われる。再開通7日後の像をみると、luxury perfusionを示した部分は、脳組織は死滅し萎縮におちいつている。黒崎ら²⁴⁾は左前頭葉、側頭葉および頭頂葉の広範な脳梗塞例で、発症1週間後にIMPにてluxury perfusionを認め、2週~3ヵ月後にX線CT上萎縮を示した症例を報告している。このようにIMPにてluxury perfusionがみられ早期に洗い出される部位は、組織障害が強くいずれ死滅していく部分であることが推測される。

一方、健側半球の変化をみると、大脳皮質では再開通直後1.7%Dose/g(正常の33.3%)であったものが次第に回復し、3~7日後にはほぼ正常値に戻っている。これは、患側半球の血流の低下している部分も同じ様に回復していることから、remote effectの消失や浮腫の軽減に伴う頭蓋内圧の低下などによるものと思われる。

以上、永久虚血モデルを用いた実験の結果、患側は大脳皮質から橋のレベルまで結紮直後からIMP分布が著明に低下し、また健側も大脳皮質、海馬の分布が正常より低下することが判明した。また、虚血時間3時間の一時虚血モデルを用いた実験の結果、患側大脳半球は再開通後短時間の“no-reflow現象”を経て、10分後から24時間後まで組織障害の強い部分に高い放射活性(luxury perfusion)を示し、その後萎縮していくこと、また、luxury perfusionを示す部ではIMPが早期に洗い出されることが判明した。上記のことは、臨

床的にはIMPはX線CT上異常のみられない発症早期の脳血流障害を検出でき、diaschisisといったremote effectを検出できることに相当する結果である。また、IMPの早期像でluxury perfusionがみられ後期像で急速に洗い出される部分は、組織障害が強くいずれは萎縮していく部分であることを示唆している。

IMPによる脳血流シンチグラフィは、広く普及している回転型カメラでもSPECT像が得られ、リング型カメラを必要とする¹³³Xeガス法や侵襲性の高い^{81m}Kr動脈内注入法に比べて臨床的有用性が高い。また、PETでも血流量測定は可能で定量性も高いが、特別の装置、医薬品を必要とし、日常的に行い得る検査とはなりにくい。この点IMPは通常用いられている核医学イメージング装置にて施行可能であり、虚血性脳疾患のみならず、脳腫瘍、てんかん、痴呆などの各種脳疾患における脳血流評価の有力な手段となり得、臨床面における貢献が期待される。

V. 結 語

Mongolian gerbilの一側総頸動脈の血流を途絶させた状態における、また3時間の血流遮断後に血流再開させた状態におけるIMP脳内分布の経時変化について検討した。

1. 永久虚血モデルにおいて

1) 患側は大脳皮質からの橋のレベルまで結紮直後から血流が著明に低下した(正常コントロールの5~25%, 健側の20~30%)。

2) 健側も大脳皮質、海馬の血流が正常より低下する(正常の40~60%)ことが判明した。

2. 一時虚血モデルにおいて

1) 患側大脳半球には再開通後短時間の“no-reflow現象”がみられた。

2) 10分後から24時間後まで患側の大脳皮質、海馬視床、橋の組織障害の強い部分には“luxury perfusion”がみられ、その後この部分は萎縮した。

3) “luxury perfusion”を示す部分はIMPが早期に洗い出されることが判明した。

4) 健側では再開通後時間経過とともに回復がみられた。

以上、虚血状態の脳におけるIMPの分布、経時

的变化を明らかにした。

稿を終えるにあたり、終始本実験に多大な御援助をいただきましたRI実験センターの田原義弘氏に深謝致します。また、御協力いただきました教室員各位、山田直子さん、御手洗麗子さん、藤久美子さん、丸田英子さんに心よりお礼申し上げます。

本論文の内容の一部は、第112回日本医学放射線学会九州地方会、第26回日本核医学会総会、第46回日本医学放射線学会総会において発表した。

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
- Holman BL, Hill TC, Lee RGL, et al: Brain imaging with radiolabeled amines. Freeman L, Wissmann HS (eds): *Nuclear Medicine Annual*. New York, Raven Press, 131-165, 1983
- Winchell HS: Radiopharmaceuticals for study of the brain. Freeman L, Wissmann HS (eds): *Nuclear Medicine Annual*. New York, Raven Press, 225-260, 1983
- Winchell HS, Horst WD, Braun L, et al: N-Isopropyl- ^{123}I -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
- Holman BL, Zimmerman RE, Schapiro JR, et al: Biodistribution and dosimetry of N-isopropyl-p- ^{123}I -Iodoamphetamine in the primate. *J Nucl Med* 24: 922-931, 1983
- Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, et al: Quantifying local cerebral blood flow by N-Isopropyl-p- ^{123}I -Iodoamphetamine (IMP) tomography. *J Nucl Med* 23: 196-203, 1982
- LaFrance ND, Wagner NH Jr, Whitehouse P, et al: Decreased accumulation of isopropyl-iodoamphetamine (I-123) in brain tumors. *J Nucl Med* 22: 1081-1083, 1981
- Hill TC, Holman BL, Lovett R, et al: Initial experience with SPECT (single photon computerized tomography) of the brain using N-isopropyl I-123 p-iodoamphetamine: Concise communication. *J Nucl Med* 23: 191-195, 1982
- Lee RGL, Hill TC, Holman BL, et al: Comparison of N-isopropyl(I-123)p-iodoamphetamine brain scans using anger camera scintigraphy and single photon emission tomography.

Radiology 145: 789-793, 1982

- Lee RGL, Hill TC, Holman BL, et al: N-isopropyl(I-123)p-iodoamphetamine brain scans with single photon emission tomography: Discordance with transmission computed tomography. *Radiology* 145: 795-799, 1982
- O'Leary DH, Hill TC, Lee RGL, et al: The use of ^{123}I -iodoamphetamine and single photon emission computed tomography to assess local cerebral blood flow. *AJNR* 4: 547-549, 1983
- 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
- Buell U, Olteanu-Nerbe V, Kirsch CM, et al: ^{123}I -amphetamine single photon emission computed (SPECT) tomography versus ^{133}Xe dynamic SPECT: Preliminary results. *Nuclear Medicine Communications* 5: 439-449, 1984
- Hill TC, Magistretti PL, Holman BL, et al: Assessment of regional cerebral blood flow (rCBF) in stroke using SPECT and N-isopropyl-(I-123)-p-iodoamphetamine (IMP). *Stroke* 15: 40-45, 1984
- Lee RGL, Hill TC, Holman BL, et al: Predictive value of perfusion defect size using N-isopropyl-(I-123)-p-iodoamphetamine emission tomography in acute stroke. *J Neurosurg* 61: 449-452, 1984
- 松田博史, 関 宏恭, 石田博子, 他: N-isopropyl-p- ^{123}I -Iodoamphetamine による局所脳血流測定, 核医学, 21: 445-448, 1984
- 松田博史, 関 宏恭, 石田博子, 他: N-Isopropyl-p- ^{123}I -Iodoamphetamine による局所脳血流像, 一左右差の検出について, 核医学, 21: 1587-1596, 1984
- 松田博史, 関 宏恭, 石田博子, 他: N-Isopropyl-p- ^{123}I -Iodoamphetamine とガンマカメラ回転型ECTによる局所脳血流測定, 核医学, 22: 9-18, 1985
- 棚田修二, 米倉義晴, 鳥塚莞爾, 他: N-Isopropyl-p- ^{123}I -Iodoamphetamine によるシングル・フォトン・エミッションCT-脳血管障害例におけるX線CTとの対比検討, 脳卒中, 7: 275-282, 1985
- 坂井文彦, 田崎義昭, 石井勝己, 他: N-Isopropyl-p- ^{123}I -Iodoamphetamine による局所脳血流測定-脳血管障害患者の検討, 脳卒中, 7: 402-410, 1985
- 塩崎 宏, 岸川 高, 池田 純, 他: N-Isopropyl-p- ^{123}I -Iodoamphetamine による脳血流イメージの臨床的意義-脳血管障害を中心に, 核医学,

- 22: 449—458, 1985
- 22) 星 博昭, 陣之内正史, 渡辺克司, 他: 脳血管障害例に対する ^{123}I IMP 脳血流イメージングの臨床的評価— ^{133}Xe および CT との比較—, 核医学, 22: 1485—1493, 1985
- 23) 曾根照喜, 福永仁夫, 大塚信昭, 他: 脳血管障害患者における N-Isopropyl-p- ^{123}I Iodoamphetamine による脳血流シンチグラフィ, 核医学, 22: 1447—1469, 1985
- 24) 黒崎敦子, 村田 啓, 関要次郎, 他: 局所脳血流異常の検出における N-Isopropyl-I-123-p-Iodoamphetamine の有用性について, 核医学, 22: 1505—1513, 1985
- 25) 松村 要, 中川 毅, 北野外紀雄, 他: N-Isopropyl-p- ^{123}I ヨードアンフェタミンによる脳血管障害例の脳血流シンチグラフィ, Radioisotopes 34: 364—370, 1985
- 26) 伊藤和夫, 竹井秀敏, 塚本江利子, 他: 脳血管障害に対する N-Isopropyl-p- ^{123}I Iodoamphetamine の臨床知見, 核医学, 22: 1727—1734, 1985
- 27) 瀬戸 光, 三谷立介, 亀井哲也, 他: N-Isopropyl-p- ^{123}I Iodoamphetamine (IMP) の SPECT 像による脳血管障害の局所脳血流の評価—IMP の脳半球摂取数と ^{133}Xe 動注法による脳血流量の比較—, 日本医放会誌, 45: 1135—1141, 1985
- 28) 藤江 博, 辻本 壮, 陳 鐘伯, 他: N-Isopropyl-p- ^{123}I Iodoamphetamine の臨床応用—Head-tome-II を使用して—, 映像情報, 17: 563—572, 1985
- 29) 犬山 篤, 相沢康夫, 三浦修一, 他: 脳血管障害の診断における N-Isopropyl-p- ^{123}I 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
- 30) 百瀬敏光, 小坂 昇, 西川潤一, 他: 脳血管障害例における N-Isopropyl I-123 p-Iodoamphetamine (I-123 IMP)—SPECT—主として crossed cerebellar diaschisis について—, 核医学, 23: 25—34, 1986
- 31) 河村 正, 村瀬研也, 長尾修自, 他: 脳血管障害における N-Isopropyl-p- ^{123}I Iodoamphetamine および SPECT による脳灌流像の検討, 日医放線会誌, 46: 38—48, 1985
- 32) 星 博昭, 陣之内正史, 渡辺克司, 他: ^{123}I -IMP による脳腫瘍患者のダイナミックシンチグラフィ— ^{133}Xe によるイメージとの比較—, 核医学, 23: 819—824, 1986
- 33) 陣之内正史, 星 博昭, 渡辺克司, 他: 脳腫瘍患者における ^{123}I -IMP SPECT— ^{133}Xe および X 線 CT との比較—, 核医学, 23: 869—876, 1986
- 34) Magistretti P, Uren R, Blume H, et al: Delination of epileptic focus by single photon emission tomography. Eur J Nucl Med 7: 484—485, 1982
- 35) Schulthess GK, Katz E, Schubiger PA, et al: Regional quantitative noninvasive assessment of cerebral perfusion and function with N-Isopropyl- ^{123}I p-Iodoamphetamine. J Nucl Med 26: 9—16, 1985
- 36) Knapp WH, Kummer R, Kubler W: Imaging of cerebral blood flow-to-volume distribution using SPECT. J Nucl Med 27: 465—470, 1986
- 37) Creutzig H, Schober P, Freidrich R, et al: Cerebral dynamics of N-Isopropyl- ^{123}I p-Iodoamphetamine. J Nucl Med 27: 178—193, 1986
- 38) 星 博昭, 陣之内正史, 渡辺克司, 他: N-Isopropyl-p-Iodoamphetamine の体内分布に関する実験的研究, 日医放会誌, 43: 497—514, 1987
- 39) Levin S, Payan H: Effects of ischemia and other procedures on the brain and retina of the gerbil (*Meriones unguiculatus*). Exp Neurol 16: 255—262, 1966
- 40) Kahn K: The natural course of experimental cerebral infarction in the gerbil. Neurol 22: 510—515, 1972
- 41) 堀添 宏, 福田武美, 田村 晃: Mongolian gerbil の脳底部血管走行と脳梗塞—前大脳動脈の血行走行と梗塞巣との関連—, 脳神経, 33: 825—831, 1981
- 42) Carlsen L, Anderson K: ^{131}I -labelled N-Isopropyl-p-Iodoamphetamine. Eur J Nucl Med 7: 280—281, 1982
- 43) Ames A III, Wright RL, Kawada M, et al: Cerebral ischemia II. The no-reflow phenomenon. Am J Path 1 52: 437—453, 1968
- 44) 伊藤梅男, 大野喜久郎, 富田博樹, 他: Mongolian Gerbil における一時的脳虚血後の脳障害に関する研究, 神経外科, 16(Part II): 313—322, 1976
- 45) 伊藤梅男, 稲葉 稔: 実験的脳卒中 Mongolian Gerbil における実験的脳梗塞(血行再開後の脳の変化について), 内科 Mook, No. 1: 113—142, 1978
- 46) Lassen NA: The luxury perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localized within the brain. Lancet 2: 1113—1115, 1966
- 47) Holman BL, Jolesz FA, Polak JF, et al: Comparison of I-123 IMP cerebral uptake and MR spectroscopy following experimental carotid occlusion. Invest Radio 20: 370—373, 1985
- 48) Ito S, Spatz M, Walker JT, et al: Experimental cerebral ischemia in mongolian gerbil. I. Light microscopic observation. Acta Neuropath 32: 209—223, 1975

- 49) Kempinsky WH: Experimental study of distal effects of acute focal brain injury. Arch Neurol Psychiat 79: 376—389, 1964
- 50) Ginsberg M, Reivich M, Giandomenico A, et al: Local glucose utilization in acute focal cerebral ischemia: Local dismetabolism and diaschisis. Neurol 27: 1042—1048, 1977
- 51) Baron JC, Boussier MG, Comar E, et al: Crossed cerebellar diaschisis in human supratentorial brain infarction. Trans Am Neurol Assoc 105: 459—461, 1980
- 52) Barson JC: Positron tomography in cerebral ischemia. A review. Neuroradiology 27: 509—516, 1985
- 53) 隅屋 寿, 松田博史, 関 宏恭, 他: オートラジオグラフィ法によるラットの脳血流脳代謝同時測定, 核医学, 23: 167—172, 1986
- 54) Ackerman RH, Correia JA, Alpart NM, et al: Positron imaging in ischemic stroke disease using compounds labeled with oxygen-15. Arch Neurol 38: 537—543, 1981
- 55) Ackerman RH, Alpart NM, Correia JA, et al: Importance of monitoring metabolic function in assessing the severity of a stroke insult (CBF: An epiphenomenon?). J Cereb Blood Flow Metab [Suppl. 1], 1: S502—S503, 1988
-