

Title	123I-IMP を用いた非浸襲的脳血流定量法-肺の放射能測定による方法-
Author(s)	小口, 和浩; 春日, 敏夫; 曾根, 脩輔 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1993, 53(6), p. 696-703
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/20368">https://hdl.handle.net/11094/20368</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

$^{123}\text{I}$ -IMP を用いた非侵襲的脳血流定量法  
—肺の放射能測定による方法—

1) 信州大学医学部放射線医学教室

2) 倉本記念病院脳神経外科

小口 和浩<sup>1)</sup> 春日 敏夫<sup>1)</sup> 曾根 脩輔<sup>1)</sup>  
中西 文子<sup>1)</sup> 伊藤 敦子<sup>1)</sup> 谷崎 義生<sup>2)</sup>

(平成4年4月9日受付)

(平成4年10月26日最終原稿受付)

Noninvasive Quantitative Measurement  
of Cerebral Blood Flow with  $^{123}\text{I}$ -IMP  
—Lung Monitoring Method—

Kazuhiro Oguchi<sup>1)</sup>, Toshio Kasuga<sup>1)</sup>, Shusuke Sone<sup>1)</sup>,  
Fumiko Nakanishi<sup>1)</sup>, Atsuko Ito<sup>1)</sup> and Yoshio Tanizaki<sup>2)</sup>

1) Department of Radiology, Shinshu University, School of Medicine

2) Department of Neurosurgery, Kuramoto Memorial Hospital

---

Research Code No. : 721.2

---

Key words : Cerebral blood flow, Lung clearance,  
Scintillation probe,  $^{123}\text{I}$ -IMP

---

In order to perform a less invasive determination of regional cerebral blood flow (rCBF) using  $^{123}\text{I}$ -IMP, we used the lung clearance curve as a substitute for the arterial blood activity curve as an input function. We assumed that a major portion of the intravenously injected  $^{123}\text{I}$ -IMP initially accumulates in the lung and then is gradually cleared from the lung pool to enter the systemic circulation. In this case lung clearance could be considered nearly equal to the integral of arterial blood activity shown during the examination.

We used a single probe detector to obtain the lung clearance curve as the difference between sequential lung activity and peak lung activity. The absolute value of the sequential change in arterial blood activity was estimated from the differentiated lung clearance curve compared with the arterial blood activity that was estimated by actual blood sampling once during the examination. The rCBF was calculated by the thus estimated arterial blood activity curve and brain activity by SPECT image using the microsphere model.

The values of rCBF obtained by this method were similar to those obtained by the continuous arterial sampling method, and this lung monitoring method was thought to be applicable to clinical use.

はじめに

方法

N-isopropyl-p-[<sup>123</sup>I] iodoamphetamine (以下 IMP)を用いた Single photon emission computed tomography (SPECT)による局所脳血流量測定法として現在代表的なものは Kuhl らによる持続動脈採血法と<sup>1),2)</sup>、松田らによる1回静脈採血法<sup>3)</sup>である。両者とも優れているが、前者は侵襲的で、その手技に伴う痛みや出血の危険などがある。一方、松田法は簡便であるが、脳血流量の計算に必要な被検者の動脈血の放射能濃度曲線については、これを被検者自身のものでなく、脳血管障害を有する者4名から彼らが得た値の平均値を代用しているために、ある程度の不正確さが加わると思われる。我々は、被検者自身のデータをできるだけ少ない侵襲下で求めて、局所脳血流量 (regional cerebral blood flow : 以下 rCBF) を測定する方法を開発したので報告する。

1. 原理

静注された IMP は、初回循環でほぼその全量が、主に肺の毛細血管の内皮細胞に取り込まれる。そしてその後、徐々に洗い出されて、左心系を経て全身に分布する<sup>5)</sup> (Fig.1)。

IMP 静注後の早期には、IMP は肺へ極めて高率に集積するので、再循環、すなわち肺に集積したものの一部が体循環に出て再び肺に帰ってくるものの影響は、肺の放射能の経時的測定においては無視できよう。そうすると、肺から洗い出された IMP の量と、体循環系内の特定の動脈を通過する IMP の積分がほぼ比例することになり、次式が成立する<sup>10)</sup>。

$$L(\max) - L(t) = CO \int_0^T Ca(t) dt \dots\dots\dots(1)$$

L(max) : 肺全体の放射能を経時的にみた

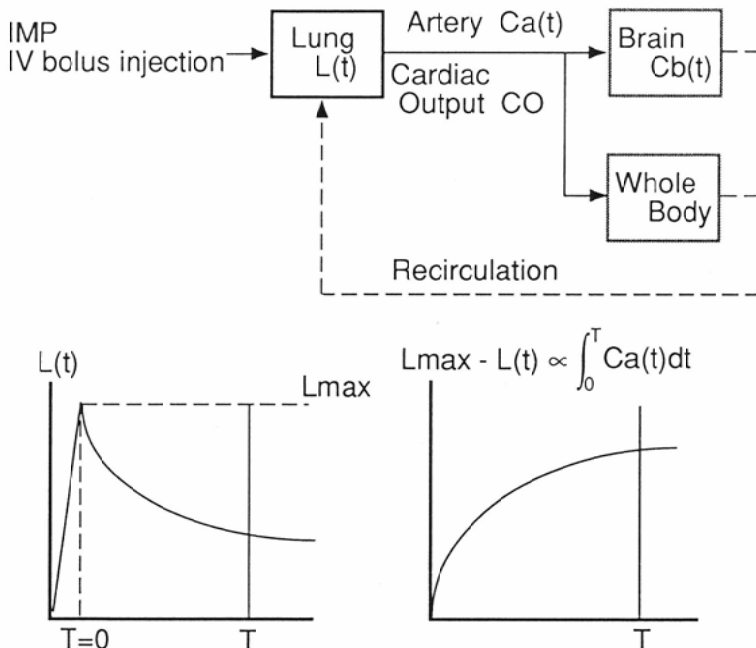


Fig. 1 Schematic model of distribution of IMP

Immediately following intravenous injection, IMP accumulates to the lung and partly enters into systemic circulation. As the recirculation of IMP from the systemic circulation into pulmonary circulation is negligible, the IMP clearance from the lung nearly equals to the integral of arterial blood activity until that time. Bottom left shows the time activity curve of the lung, and bottom right shows lung clearance curve.

時の最高値

L(T) : 時間 T における肺全体の放射能

T : IMP 静注から測定までの時間 (sec)

Ca(t) : 時間 t における動脈血 1 ml 中の放射能

CO : 心拍出量 (ml/sec)

上式における左辺の L(T) は、経時的に変化する肺全体の放射能であるから測定困難であり、我々は、これに代えて体表からの肺の放射能の測定値 l(T) を用いた。

すなわち

$$L(T) = B \cdot l(T) \quad \dots\dots\dots(2)$$

l(T) : プロープで体表から測定した、時間 T における肺の放射能

B : 定数 (プロープの検出効率)

式(1)に(2)を代入すると

$$B \cdot [l(\max) - l(T)] = CO \int_0^T Ca(t) dt$$

となり、これを整理すると

$$l(\max) - l(T) = k \int_0^T Ca(t) dt \quad \dots\dots\dots(3)$$

但し、 $k = CO/B$  : 定数

式(3)の両辺を微分し、整理すると

$$-\frac{1}{k} \cdot \frac{dl(t)}{dt} = Ca(t) \quad \dots\dots\dots(4)$$

となる。(4)式は、プロープで測定した肺の時間放射能曲線の微分が、動脈血中濃度に比例する曲線を与えることを示す。そこで、肺の放射能を測定する間に、1回のみ動脈から採血を行い、動脈血 1 ml あたりの放射能を実測し、これを微分曲線に代入すれば、曲線を絶対値化でき、動脈血の放射能 Ca(t) の経時変化を知ることができる。

一方、IMP は脳を 1 度循環する間に、その 90% 以上が脳に摂取される。そして脳からの洗い出しは極めて緩徐である。従って、静注後早期の IMP の動きはマイクロスフェア・モデルで扱われており、IMP 静注 T 分後の脳の局所における放射能 Cb(T) は次式で表されている<sup>1),2)</sup>。

$$Cb(T) = F \int_0^T Ca(t) dt \quad \dots\dots\dots(5)$$

F : rCBF (ml/g/min)

(5)式における Cb(T) は SPECT 像より得られ、Ca(t) は前述の方法で得られる。従って、これらを用いて次式のように rCBF は計算される。

$$F = \frac{Cb(T)}{\int_0^T Ca(t) dt} \quad \dots\dots\dots(6)$$

## 2. 対象

対象は、脳血管障害、パーキンソン症候群などの脳疾患を有する患者 14 例で、男性 9 例、女性 5 例、年齢は 29 歳から 79 歳、平均 62 歳である。

## 3. 測定

使用装置は、島津製作所製 SET-050 頭部専用リング配列検出器型 SPECT 装置で、頭部の放射能を測定すると同時に、肺からの放射能を測定する目的で、28 mm × 16 mm のシンチレーションプロープを検査台に装着した (Fig. 2)。

撮像に際し、プロープを右前胸部第 2 肋間から第 5 肋間の範囲で、鎖骨中央線上に当て、左肘静脈より IMP 222 MBq をボラス静注した。

IMP 静注直後から 10 分間、SPECT 装置で頭部撮像を行い、これと同時にプロープで肺の放射能を測定した。この撮像中、IMP 静注後約 5~10 分後に、血液ガス測定用の採血セット (22 G 針) を用いて左上腕動脈より動脈採血を行った (Fig. 3)。

測定した肺の洗い出し曲線を、IMP 静注直後の洗い出しが極めて速い部分と、それ以後の洗い出しが緩徐な部分に分けて指数関数で近似し、近似曲線を得た (Fig. 4 (A), (B))。この際、両者の曲線上での移行点は、検査者が視覚的に判断した。2つの部分に分けて近似が困難な場合には、3つの部分に分けて近似を行った。この近似曲線の微分は、動脈血中の IMP 量の経時変化に比例する曲線である。ここで、脳に摂取される IMP は脂溶性 IMP 量であることから、1回の動脈採血で得た血液の放射能濃度とオクタノール抽出率との積によって動脈血 1 ml 中の脂溶性 IMP による放射能を求め、これを先に求めた微分曲線に代入して動脈血中の放射能濃度の経時変化を示す曲線とし、その積分曲線を作成した (Fig. 4

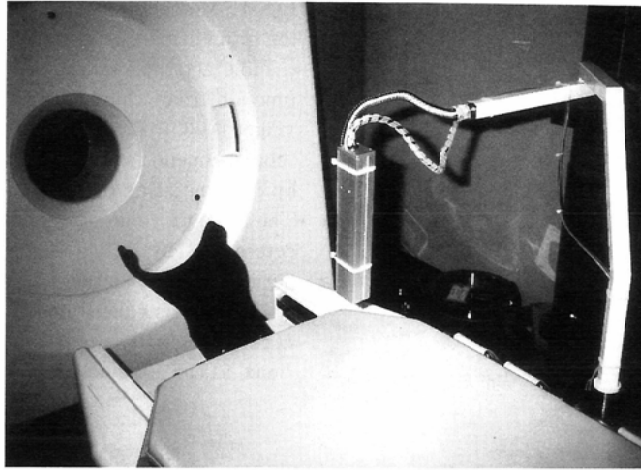


Fig.2 SPECT scanner (SET-050) with scintillation probe

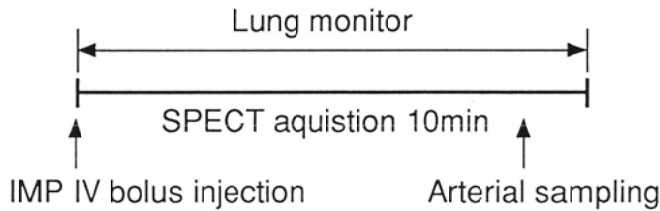


Fig.3 Time schedule for data acquisition

(C). 今回は、オクタノール抽出率は一定であると仮定し、症例毎の動脈血のオクタノール抽出は行わずに定数 0.75 を用いた。

この曲線から、0~10 分の IMP 動脈血中濃度積分値を求め、この値と、IMP 静注後 10 分間の

頭部 SPECT 画像から求めた脳放射能とから、式(6)を用いて rCBF を計算し、rCBF 画像を作成した。この際、良好な SPECT 画像を得るために、0~10 分の頭部画像を用いた。

検査施行症例中 2 症例 3 回の検査については、

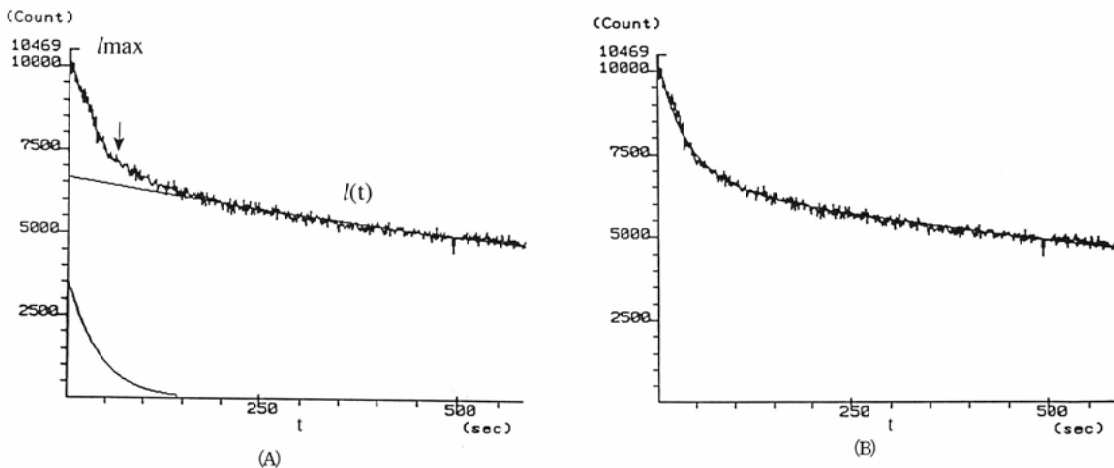


Fig.4 Method of estimating arterial input function to the brain using time activity curve of the lung

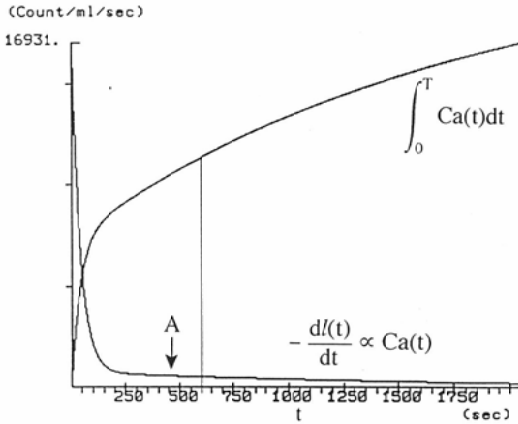


Fig. 4 (C)

頭部撮像と同時に10分間の持続動脈採血を行い、IMP血中濃度積分値を実測し上記と同様に式(6)を用いてrCBFを計算し上記の方法と比較した。

### 結果

まず、検討に先だてて脳動静脈奇形1例において、IMP静注後に経時的に動脈血を採血してその放射能を実測した値と、我々の方法、すなわち肺の洗い出し曲線を微分して動脈血の放射能を推定した値を比較してFig.5に示す。両者はよく近似している。

次に本法によって推定した14例の左右大脳半球rCBFの値をTable 1に示す。半球平均rCBFは49 ml/100 g/mlであり、2例でのCT上の低吸収域の平均は38 ml/100 g/mlであった。動脈採血時刻がIMP静注後5~7分の症例では、rCBFは特に低い値や高い値をとる場合があった。

2例において、本法で求めたrCBF値と、持続動脈採血により実測した動脈血中濃度積分値を用いて計算したrCBF値との比較をTable 2に示す。本法で求めたIMP静注後10分間のIMP動脈血中濃度積分値は実測した値よりも小さな値をとり、このため、計算されるrCBFは高い値を示した。安静時とDiamox負荷を行った症例13では、健側半球では安静時76 ml/100 g/min、Diamox負荷時105 ml/100 g/min、患側半球では安静時66 ml/100 g/min、Diamox負荷時86 ml/100 g/minとDiamox負荷に対するrCBF

Fig. 4 Method of estimating arterial input function to the brain using time activity curve of the lung

Time activity curve is simulated using exponential function from which lung clearance curve is obtained (Fig. 4 (A), (B)). Arrow indicates the separate point for 2-compartment. Arterial time activity curve is estimated by differentiating the lung clearance curve (Fig. 4 (C)). The absolute value of arterial activity concentration is determined by actual arterial blood sampling once during the examination (A), and integral curve of arterial activity is calculated.

$I(T)$ : Lung activity curve obtained by probe detector,  
 $I_{max}$ : Peak lung activity

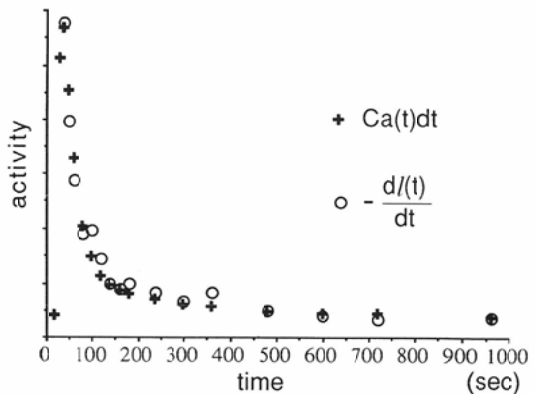


Fig. 5 Temporal changes in arterial blood activity [ $Ca(t)$ ] and differentiated lung clearance curve [ $-dI(t)/dt$ ] estimated from a patient with arteriovenous malformation

の変化を捉えることができたが、この症例でも持続動脈採血法に比し本法で2~3割ほど高く計算された。

### 考察

IMPは、1982年に、Winchellらにより<sup>11)</sup>脳血流イメージングのための薬剤として開発された。そして本剤は、手軽に使用でき、比較的良好な分解能を与えるために、現在臨床的に利用されている。しかし、IMP SPECT像は、あくまでも相対的なイメージであるために、脳全体の血流の低下は捉え難く、その定量化が必要と考えられてきた。

IMPは、初回脳循環で高率に脳に取り込まれ、長時間ここに停留する性質から、静注後の十数分

Table 1 The regional cerebral blood flow (rCBF) obtained by the current lung monitoring method. TIA ; tansient ischemic attack, LDA ; low density area on X-ray CT

No.	Age	Sex	Diagnosis	Sampling time (min)	rCBF (ml/100 g/min)		
					Right	Left	LDA
1	53	M	Infarct	8	49	50	—
2	50	F	Neck tumor	8	65	63	—
3	68	M	Parkinsonism	6	36	35	—
4	68	M	Neck tumor	7	39	40	—
5	69	F	Infarct	6	39	40	—
6	52	M	Metaboloic dis.	9	45	45	—
7	72	F	Parkinsonism	6	37	38	—
8	29	F	TIA	9	60	60	—
9	60	M	Infarct ?	7	42	43	—
10	70	M	SAH, Meningioma	10	50	44	37
11	61	M	Infarct	7	53	54	—
12	79	M	Dementia	5	66	66	—
13	66	F	Infarct	10	56	64	—
14	70	M	Infarct	6	50	49	38

Table 2 The rCBF obtained by the current lung monitoring method (Lng Mon) and continuous arterial sampling method (Art Samp) (D); Diamox load

Case	rCBF (ml/100 g/min)				$\int_0^{10} \text{Ca}(t) dt$ (cpm)	
	Lng Mon		Art Samp		Lng Mon	Art Samp
	Right	Left	Right	Left		
12	51	45	44	39	125576	146079
13	66	76	50	58	147339	194712
13(D)	86	105	60	73	187978	269197

まではマイクロスフェアとして、すなわち一旦脳組織に摂取された後、しばらくは局所に蓄積する化学的塞栓物質とみなされている。このような考え方にたつて、持続動脈採血法<sup>11,12)</sup>、式(6)を用いて、SPECT像から求めた脳の放射能を、持続動脈採血によって求めた動脈血1mlあたりの放射能の積分値で除することにより、rCBFを計算している。この方法は、脳からの洗い出し分を無視しているため、rCBFをやや少なく見積もるが、かなり正確な方法とされてきた。しかし、持続的採血のために動脈に留置針を置かねばならず、また手技もやや煩雑なために、日常診療に広く用いられるには至っていない。

一方、IMPは、脳に集積した後、再び徐々に血液中に洗い出されるため、IMP静注後数時間の挙動は、<sup>133</sup>Xeと同様の拡散トレーサー、すな

わち、一度脳組織に摂取されるが、血流によって再び洗い出されると考えられている。松田らは<sup>3)</sup>、この考え方に立って、IMPの脳からの洗い出し率からrCBFを定量化する方法を考案した。これは早期像と、遅延像を各1回撮像し、これに1回の静脈採血を追加するという極めて簡便な手技である。しかし、IMPの動脈血中における放射能濃度曲線に、被検者のものとは別のデータを用いていることや、早期像と遅延像を撮像する時の、患者の位置の再現性が難しいなど、やや信頼性に欠ける点は否めない。現在、以上の2つの方法に加え、侵襲性を軽減し、検査法の簡便化、定量的信頼性の向上をめざして種々の方法が検討されている<sup>9),12),14)</sup>。

我々は、できるだけ非侵襲的にrCBFをもとめることを目的として、肺の時間放射能曲線から

動脈血中の放射能濃度曲線を推定する方法を検討した。肺の時間放射能曲線を動脈血中の放射能曲線に代用する場合に、測定した肺の時間放射能曲線をいかにフィッティングして近似式を求めるかが重要である。肺におけるIMPの主な集積部位は肺毛細血管の内皮細胞とされるが、そのほか、肺胞上皮細胞や間質へも集積し、肺胞腔へのIMPの漏出も証明されており、IMPの肺からの洗い出しの過程を、IMP静注後早期において肺血流を反映して急激に変化する相と、それ以後において間質および肺胞腔へ集積し緩徐な洗い出しを示すものとに分けて考えられている<sup>13)</sup>。

我々も、IMPの肺からの洗い出し曲線を2つのコンパートメントに区別して指数関数式でフィッティングした。2つのコンパートメントの移行点は、肺時間放射能曲線を見て視覚的に症例ごとに設定した。肺の洗い出し曲線の最初の部分が極めて急峻でこの方法ではフィッティングが困難な症例では、3つのコンパートメントによる近似を行った。しかし、移行点の設定によって計算される結果が大きく異なる場合があり、肺の放射能曲線の変動が大きい場合などは、移行点の設定に苦慮することがあった。動脈採血のタイミングについては、IMP静注後5~7分に採血した症例では、rCBFが特に低くあるいは高く計算される場合があった。これは、IMP静注後早期では動脈血中濃度の変動が大きいために、作成した動脈血中濃度曲線に動脈採血で得た放射能濃度を代入する際に、時間的な誤差が大きくなった可能性が考えられた。また、すでに述べたように肺の集積が最高値に達する以前に肺から全身に送り出されるIMPや全身から肺に再循環してくるIMPが存在することも、本法の誤差の原因となっていると思われる。実際、持続動脈採血法と比べた症例12では本法が15%ほど高く計算されており、この影響によるものと考えられた。症例13では持続動脈採血法に比べ本法で25~30%高い値が計算されているが、この症例では肺の時間放射能曲線の変動が大きく、上記の種々の誤差要因が関与したものと考えられる。今後、症例を重ねると共に、他の方法との比較を含め、更に検討を要する

と思われる。

### まとめ

IMP SPECTに際し、シンチレーションプローブによる肺の放射能測定によって、動脈血中のIMPの放射能変化を推定することができた。これに1回の動脈採血を加えるという比較的簡便な手技で、脳血流の定量化が可能であり、本法は臨床応用が可能であると思われる。

### 文 献

- 1) Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, 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
- 2) 犬上 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-[<sup>123</sup>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
- 3) Matsuda H, Higashi S, Tsuji S, et al: A new non-invasive quantitative assessment of cerebral blood flow using N-isopropyl-(iodine 123)p-iodoamphetamine. *Am J Physiol Imaging* 2: 49-55, 1987
- 4) Touya JJ, Rahimian J, Grubbs DE, et al: A non-invasive procedure for in vivo assay of a lung amine endothelial receptor. *J Nucl Med* 26: 1302-1307, 1985
- 5) Moretti JL, Cinotti L, Cesaro P, et al: Amines for brain tomo-scintigraphy. *Nucl Med Commun* 8: 581-595, 1987
- 6) 佐藤始広, 武田 徹, 外山比南子, 他: N-isopropyl-p-[<sup>123</sup>I]iodoamphetamineの脳集積と全身動態との関係. *核医学* 26: 581-589, 1989
- 7) Nishizawa S, Tanada S, Yonekura Y, et al: Regional dynamics of N isopropyl-(<sup>123</sup>I)p-iodoamphetamine in human brain. *J Nucl Med* 30: 150-156, 1989
- 8) Yonekura Y, Fujita T, Nishizawa S, et al: Temporal changes in accumulation of N-isopropyl-p-Iodoamphetamine in human brain: Relation to lung clearance. *J Nucl Med* 30: 1977-1981, 1989
- 9) 米倉義晴, 岩崎 康, 藤田 透, 他: 大視野ガンマカメラを用いたN-isopropyl-p-[<sup>123</sup>I]iodoamphetamineによる脳血流SPECTの簡便な定量化法. *核医学* 27: 1311-1316, 1990
- 10) 小口和浩, 春日敏夫, 中西文子, 他: <sup>123</sup>I-IMPを用いた非侵襲的脳血流量定量法—第1報 入力関数測定法の検討—. *日医放* 51: 1247-1251, 1991
- 11) Winchell HS, Horst WD, Braun L, et al: N-isopropyl-[<sup>123</sup>I]p-Iodoamphetamine: sigle-pass



- brain uptake and washout: binding to brain synaptosomes: and localization in dog and monkey brain. *J Nucl Med* 21: 947-952, 1980
- 13) 荒木有三, 今井 秀, 宇野俊郎, 他: N-isopropyl- $^{123}\text{I}$ -p-Iodoamphetamine (IMP) を使用した SPECT による非侵襲的脳血流定量法. *核医学* 28: 1013-1019, 1991
- 14) 加藤邦彦, 高橋恒男:  $^{123}\text{I}$ -IMP 肺クリアランスの喫煙による影響. *核医学* 27: 1093-1098, 1990
- 15) 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定量法. *核医学* 29: 263-267, 1992
-