

《原 著》

IMP 標準入力関数の作成と臨床検討

志賀 哲* 梶 智人* 甲野 智也* 影山 広行*
 加藤千恵次** 畑澤 順*** 奥 直彦*** 植林 勇****
 太田 仁八***** 小森 剛***** 林 万寿夫***** 玉木 長良*

要旨 IMP-ARG 法で用いられる標準入力関数の構成要素の一つである動脈血オクタノール抽出率に市販の IMP 2 医薬品間で有意差があるとの報告がある．そこで、後発品 (以下, IMP_B) 用標準入力関数を作成し、先発品 (以下, IMP_A) の標準入力関数使用による脳血流量値と比較した．IMP_B 投与後の動脈血オクタノール抽出率は 5～16 分まで 0.77～0.78 と安定しており、IMP_A のそれより高値であった．IMP_B と IMP_A から作成した標準入力関数との組み合わせでは、従来法 (IMP_A と IMP_A から作成した標準入力関数の組み合わせ) より脳血流量に有意差はないが高い傾向にあった．IMP_B と IMP_A から作成した標準入力関数との組み合わせでは、IMP_B と IMP_B から作成した標準入力関数の組み合わせより脳血流量が有意に高値であった．IMP_B と IMP_B から作成した新標準入力関数の組み合わせは従来法 (IMP_A と IMP_A から作成した標準入力関数の組み合わせ) とほぼ同等の脳血流量が得られ、IMP_B 用新標準入力関数を用いることにより、より適切に定量できることが示された．

(核医学 44: 1-7, 2007)

I. はじめに

塩酸 *N*-イソプロピル-4-ヨードアンフェタミン (¹²³I) (以下, IMP) はその高い初回循環抽出率、脳組織でのトレーサ保持能で脳血流製剤として広く用いられている¹⁻³⁾．本邦においては、異なる二つの製薬メーカーから供給され (以下, 先発品: IMP_A, 後発品: IMP_B)、持続動脈採血法、非侵襲

的マイクロスフェア法 (以下, NIMS 法), ARG 法で比較検討されている．持続動脈採血法、NIMS 法では、脳血流量値に大きな違いはなかった^{4,5)}．また ARG 法⁶⁾ においては、2 製剤間で脳内分布には差がないが、定量値が IMP_B で有意差はないものの高い症例があるとの報告がある．その報告では動脈血オクタノール抽出率のみ、両者間で有意差があった^{7,8)}．ARG 法では、頻回動脈採血や動脈血オクタノール抽出操作を簡便化するため、1 回の動脈採血カウントから脳への ¹²³I-IMP の入力量を算出するための「標準入力関数」が使用されている．動脈血オクタノール抽出率に差があるということは、両製剤間で「標準入力関数」に相違がある可能性があり、より適切な定量測定には、使用薬剤ごとの標準入力関数の作成が必要である．従来報告されている標準入力関数 (以下, 秋田 I-A) は IMP_A を用い、秋田県立脳血管研究センターにて作成されたものである．

* 北海道大学大学院医学研究科病態情報学講座
核医学分野

** 北海道大学医学部保健学科

*** 大阪大学大学院医学系研究科核医学講座

**** 大阪医科大学附属病院放射線科

受付: 18 年 8 月 1 日

最終稿受付: 18 年 11 月 6 日

別刷請求先: 札幌市北区北 15 条西 7 丁目

(☎ 060-8638)

北海道大学大学院医学研究科
分子イメージング講座

志賀 哲

本研究では、後発品である IMP_B について新たに標準入力関数を作成し、適切な脳血流量が算出されることを確認したので報告する。

II. 対象および方法

対 象

標準入力関数作成に用いた対象は、インフォームドコンセントのとれた頭部 MRI にて異常がなく、精神・神経疾患のない 25～55 歳、成人男性 (平均 41 ± 10 歳) 19 例である。この研究は北海道大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた。ま

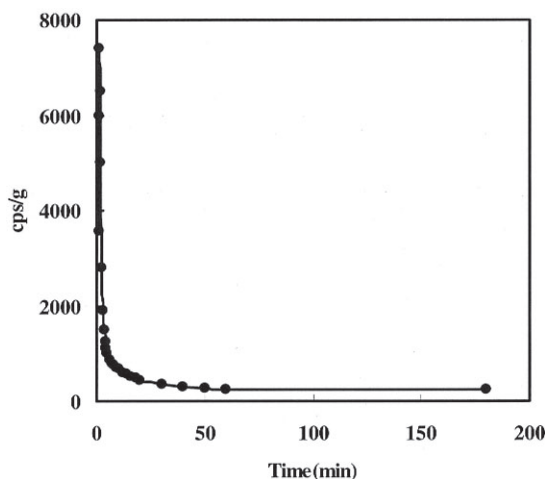


Fig. 1 Standard input function.

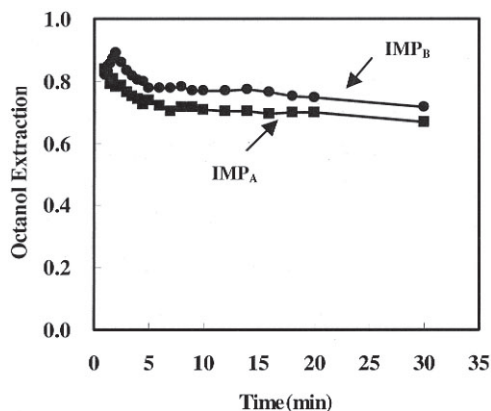


Fig. 2 Comparison of octanol extraction fraction.

た、脳血流量の評価に用いた対象はインフォームドコンセントのとれた臨床明らかな脳病変がないと思われる大阪大学の 37 例 (男性 15 例、女性 22 例、60～86 歳、平均 72 ± 6 歳)、大阪医科大学の 9 例 (男性 3 例、女性 6 例、50～80 歳、平均 73 ± 10 歳) である。

標準入力関数の作成

222 MBq の IMP_B を左正中皮静脈より 1 分間の

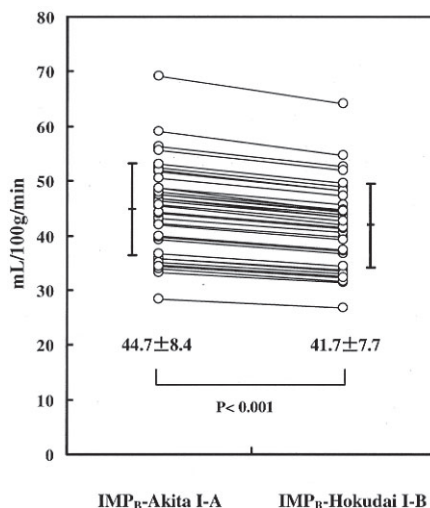


Fig. 3 Comparison of mCBF.

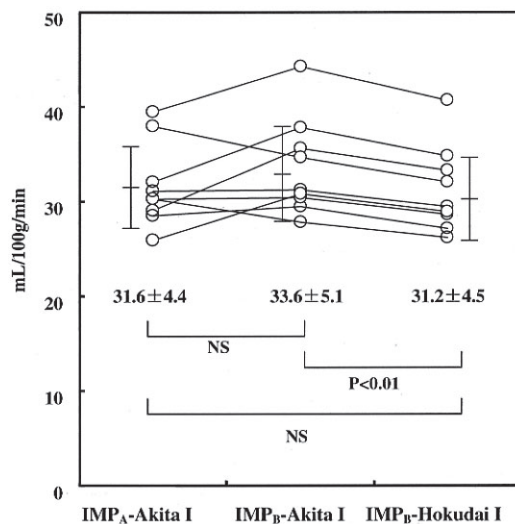


Fig. 4 Comparison of mCBF.

Fig. 5

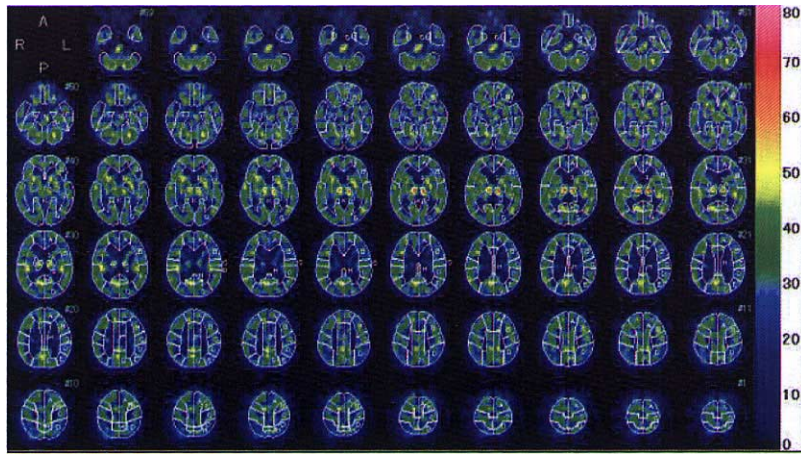


Fig. 6

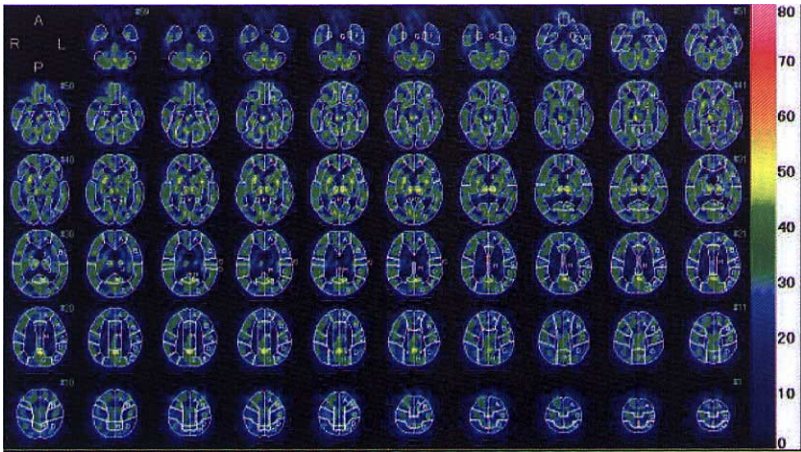


Fig. 7

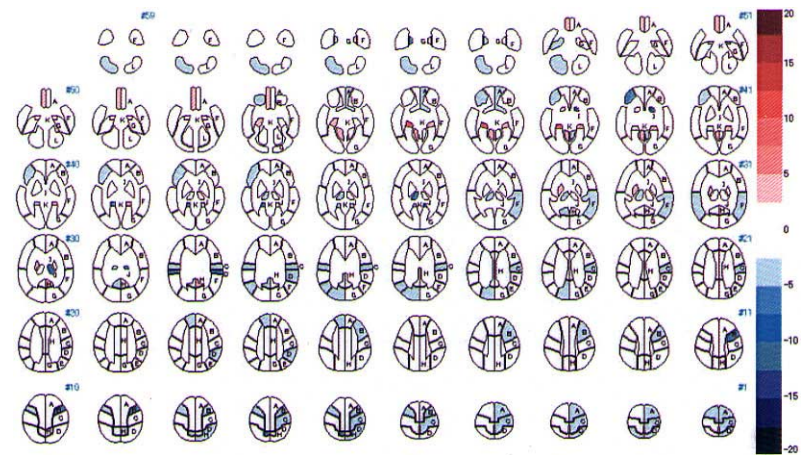


Fig. 5 Diagram of the SPECT image (Hokudai I-B) of a subject.

Fig. 6 Diagram of the SPECT image (Akita I-A) of a subject.

Fig. 7 Diagram of the {(Hokudai I-B) - (Akita I-A)} SPECT image of a subject.

定速静注し (9 例 167 MBq, 10 例 222 MBq), 2 分までは 15 秒間隔, 2~5 分の間は 30 秒間隔, 6~10 分の間は 1 分間隔, 以後 12, 14, 16, 18, 20, 30, 40, 50, 60, 180 分 (180 分採血は 10 例) まで, 右撓骨動脈より多点動脈採血を行った. 得られた血液はウェル型シンチレーションカウンタ (アロカ社製 ARG-380) にて動脈血中の放射能を測定し, さらにオクタノール抽出を施し⁹⁾, 脂溶性分画の放射能濃度を測定した. 脂溶性分画の放射能濃度を入力関数とし, 19 例の平均を求め, IMP_B の標準入力関数 (以下, 北大 I-B) とした. なお, 静注総量 222 MBq 当たりの入力関数となるよう, 167 MBq を静注した測定データに関しては, 222/167 を乗じた.

採血時, pH, 動脈血ガス, 血圧, 脈拍数測定を適宜行い, SPECT 検査中, 異常のないことを確認した.

SPECT スキャン

静注直後よりダイナミック SPECT を開始した.

スキャンは, 2 分間スキャンを 5 回, 5 分間スキャンを 2 回, 10 分間スキャンを 4 回, さらに投与 180 分後の採血を行った症例では, 静注後 170 分から 2 分間スキャンを 10 回行った. データ収集は 128×128 マトリックス, 4 度ステップ・120 度回転で行った.

使用機種は東芝社製 GCA9300, データ処理は東芝社製 GMS5500 にて行った.

Cross calibration factor

Cross calibration factor は, 円筒型ファントム (内径 16 cm, 高さ 15 cm, 容量 3,016 mL) を用いて測定した.

脳血流量測定

脳血流量測定は ARG 法で行い⁶⁾, Vd 値を大阪大学は 40 mL/mL, 大阪医科大学は 45 mL/mL に設定した.

全脳平均血流量 (mCBF) の比較

局所脳血流量自動解析ソフト 3DSRT^{10,11)} を用い大阪大学において IMP_B を使用し, 標準入力関数 (秋田 I-A) を用いて全脳平均脳血流量を測定した 37 例につき, 北大 I-B を用いて脳血流量を求

Table 1 Whole-blood radioactivity curve [$C_{\text{whole-blood}}(t)$], octanol extraction fraction [$E_{\text{octanol}}(t)$] and the standard input function [$Ca(t)$]

Time (min)	$C_{\text{whole-blood}}(t)$	$E_{\text{octanol}}(t)$	$Ca(t)$
1	4355	0.821	3575
1.25	7039	0.849	5974
1.5	8632	0.856	7392
1.75	7435	0.873	6494
2	5630	0.891	5018
2.5	3260	0.859	2800
3	2270	0.833	1892
3.5	1843	0.819	1509
4	1546	0.805	1244
4.5	1398	0.798	1115
5	1277	0.779	995
6	1129	0.779	880
7	1029	0.777	800
8	966	0.780	754
9	915	0.767	702
10	872	0.767	669
12	792	0.770	610
14	737	0.771	568
16	692	0.766	530
18	636	0.751	478
20	594	0.749	445
30	486	0.717	348
40	416	0.730	303
50	375	0.698	262
60	354	0.674	238
180	386	0.600	232

$$Ca(t) = [C_{\text{whole-blood}}(t)] \times [E_{\text{octanol}}(t)]$$

め比較した. また, 大阪医科大学で, より正確な症例内比較を行うことを目的として, 4 例は IMP_A を, 5 例は IMP_B を先行投与し, 2 週間以内に薬剤を交換して次の投与を行った. 臨床症状と MRI などの画像で脳病変のないことを確認された全 9 例に関し, 秋田 I-A を用いて測定された脳血流量につき, 北大 I-B を用いて求めた脳血流量および脳内分布を比較検討した.

統計解析

グループ間の平均値の差は両側 Paired-t 検定により検定した. また, 統計学的有意差の検定基準は 5% の危険率で行った.

III. 結 果

標準入力関数の作成

IMP_B 投与直後 1 分までの全血カウント、オクタノール抽出率は個人差が大きいので、1 分以降について標準入力関数を作成した。Table 1, Fig. 1 に 19 例の入力関数から作成した標準入力関数 (北大 I-B) を示す。

薬剤投与後の動脈血オクタノール抽出率についてみると (Fig. 2), IMP_B のオクタノール抽出率は 5~16 分まで 0.77~0.78 と安定しており、従来の報告^{7,8)} と同様、IMP_A のオクタノール抽出率⁶⁾ より高値を示した。

全脳平均血流量の比較

大阪大学において IMP_B を使用し、秋田 I-A を用いて脳血流量を測定した臨床データ 37 例について、北大 I-B を用いて改めて脳血流量を求めた (Fig. 3)。IMP_B と秋田 I-A での全脳平均血流量は 44.7 ± 8.4 mL/100 g/min で、北大 I-B で求めると 41.7 ± 7.7 mL/100 g/min と秋田 I-A でのほうが約 7% 有意に高値を示した ($p < 0.001$)。

また、大阪医科大学において IMP_A および IMP_B を投与測定された同一症例の 9 例⁷⁾ につき、北大 I-B を用いて全脳平均血流量を求めた (Fig. 4)。IMP_B と秋田 I-A での平均血流量 (33.6 ± 5.1 mL/100 g/min) は、IMP_A と秋田 I-A での平均血流量 (31.6 ± 4.4 mL/100 g/min) より高い傾向はあるが有意差はなかった ($p > 0.05$)。

これに対し、北大 I-B を用いて IMP_B での平均血流量を求めると、 31.2 ± 4.5 mL/100 g/min となり、IMP_A と秋田 I-A での平均血流量 (31.6 ± 4.4 mL/100 g/min) と差がなくなった。

Fig. 5-7 に 3DSRT による脳内分布定量画像、増加減少量マップイメージングの 1 例を示すが、両者間には差はなかった。

IV. 考 察

両薬剤間で脳内トレーサ分布については、有意差がみられないとの報告がなされている^{7,8)}。一方、脳血流の定量測定に広く用いられている

IMP-ARG 法では、動脈血オクタノール抽出率は、定量値に直接影響を与えるため、使用薬剤によって動脈血オクタノール抽出率に相違がある場合、使用薬剤固有の標準入力関数の使用を考慮する必要がある。動脈血オクタノール抽出率は、従来の報告通り^{7,8)}、秋田 I-A に比べ北大 I-B が高値を示した。

¹²³I-IMP は先発品、後発品で有効成分としては同一であり、同様にオクタノールに抽出される。しかし、投与前の製剤としての放射化学的純度に違いがあれば動脈血オクタノール抽出率が異なることが推測される。¹²³I-IMP は静注後速やかに組織に吸収され血中からクリアランスされるが^{6,9,12)}、遊離 ¹²³I は血中クリアランスが遅いことが知られている^{13,14)}。したがって、投与薬剤の遊離ヨードの存在量により放射化学的純度に僅かに差がある場合、投与 10 分後において血中では遊離の放射性ヨード等の存在比率が増加し、純度が低い製剤において、動脈血オクタノール抽出率は有意に低下するものと考えられる。事実、IMP_B の純度が IMP_A より高いとする報告^{8,15)} があり、このため動脈血オクタノール抽出率が高かった可能性がある。

IMP_B と秋田 I-A の組み合わせは従来法 (IMP_A と秋田 I-A の組み合わせ) より ARG 法による脳血流量定量値が高い傾向があり、使用する標準入力関数の相違によることが推測された。

脳血流量の再現性について、松田らは 21~86 歳の種々の精神・神経疾患患者 14 人の 3 か月以内に ^{99m}Tc-ECD を用いて日を変えての大脳平均血流量は、良好な相関性を示したと報告している¹⁶⁾。また斎藤らは ¹²³I-IMP-ARG 法での 10 症例における 1 回目と 2 回目の安静時脳血流量に有意な差を認めないと報告しており¹⁷⁾、臨床症状に変化がなければ、脳血流量の有意な変動はないと思われる。大阪医科大学での 9 例については、臨床症状と MRI などの画像で retrospective ではあるが脳病変のないことを確認された症例である。したがって、2 回の血流測定値の相違は、症例の生理的な変動によるものでは説明し難く、使用製剤

や使用標準入力関数に起因しているものと思われる。

本研究の結果では、IMP_B を ARG 法に使用する場合は今回作成した北大 I-B を用いることにより、得られた脳血流量値は IMP_A と秋田 I-A の組み合わせで得られた値とよく一致した。したがって、各製剤ごとに、それぞれの製剤での標準入力関数を用いることで、より適切な ARG 脳血流量測定が可能となることが示された。

V. 結 論

IMP_B による標準入力関数を作成し、これを用いた IMP-ARG 法によって IMP_B での適切な脳血流量が算出されることを確認した。

製造会社ごとにそれぞれの製剤による標準入力関数を用いて IMP-ARG 法を施行することが望ましい。

本論文の要旨は第 45 回日本核医学会総会 (東京) にて発表した。

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* 1980; 21: 940-946.
- Winchell HS, Horst WD, Braun L, Oldendorf WH, Hattner R, Parker H: *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* 1980; 21: 947-952.
- Ito H, Iida H, Bloomfield PM, Murakami M, Inugami A, Kanno I, et al: Rapid calculation of regional cerebral blood flow and distribution volume using iodine-123-iodoamphetamine and dynamic SPECT. *J Nucl Med* 1995; 36: 531-536.
- Kikkawa N: Influence to a result analyzed in non invasive microsphere method by ^{123}I -IMP of different manufacturers. *Jpn J Nucl Med Tech* 2004; 24: 285-290.
- 中場貴紀, 寺下貴美, 伊藤幸平, 河野 良, 村上雅紀, 久保田亮, 他: *N*-isopropyl- ^{123}I -iodoamphetamine 2 製剤の脳血流量定量解析における解析結果の同等性の評価. 日本放射線技術学会第 59 回総会学術大会予稿集, 2003; 270.
- Iida H, Itoh H, Nakazawa M, Hatazawa J, Nishimura H, Onishi Y, et al: Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. *J Nucl Med* 1994; 35: 2019-2030.
- 太田仁八, 宇都宮啓太, 林万寿夫, 小森 剛, 小倉康晴, 足立 至, 他: 塩酸 *N*-イソプロピル-4-ヨードアンフェタミン (^{123}I) 2 製剤のオートラジオグラフィによる脳血流量値の検討. *RADIOISOTOPES* 2004; 53: 477-482.
- Ito H, Sato T, Odagiri H, Inoue K, Shidahara M, Suhara T, et al: Brain and whole body distribution of *N*-isopropyl-4-iodoamphetamine (I-123) in humans: Comparison of radiopharmaceuticals marketed by different companies in Japan. *Ann Nucl Med* 2006; 20: 493-498.
- Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, Selin C, Ackermann RF, Lear JR, et al: Quantifying local cerebral blood flow by *N*-isopropyl- ^{123}I -iodoamphetamine (IMP) tomography. *J Nucl Med* 1982; 23: 196-203.
- Takeuchi R, Yonekura Y, Matsuda H, Konishi J: Usefulness of a three-dimensional stereotaxic ROI template on anatomically standardized 99m-Tc-ECD SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 331-341.
- Takeuchi R, Yonekura Y, Katayama S, Takeda N, Fujita K, Konishi J: Fully automated quantification of regional cerebral blood flow with three-dimensional stereotaxic region of interest template: validation using magnetic resonance imaging. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2003; 43: 153-162.
- 佐藤始広, 石川演美, 武田 徹, 呉 勁, 倉本憲明, 板井悠二, 他: 高速液体クロマトグラフィを用いた ^{125}I -IMP の代謝産物の分析. 核医学 1991; 28: 429-435.
- Dadachova E, Bouzazhah B, Zuckier LS, Pestell RG: Rhenium-188 as an alternative to Iodine-131 for treatment of breast tumors expressing the sodium/iodide symporter (NIS). *Nucl Med Biol* 2002; 29: 13-18.
- Zuckier LS, Dohan O, Li Y, Chang CL, Carrasco N, Dadachova E: Kinetics of perrhenate uptake and comparative biodistribution of perrhenate, pertechnetate, and iodide by NaI symporter-expressing tissues *in vivo*. *J Nucl Med* 2004; 45: 500-507.
- 金井泰和, 長谷川新治, 奥 直彦, 伊藤 浩, 福田 寛, 畑澤 順: I-123-IMP 2 製剤のラットにおける比較検討. 核医学 2005; 42 (3): 322 (S196).
- 松田博史: $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 製剤 (HMPAO, ECD) によるパトリックプロット法. *INNERVISION* 1997; 12: 42-46.
- 斎藤京子, 村田 啓, 丸野広大, 森 一晃, 土田昌一: ^{123}I -IMP と SPECT を用いた Autoradiography (ARG) 法による安静時局所脳血流量の再現性. 核医学 1997; 34: 343-348.

Summary

Evaluation of the Product Specific Standard Input Function for the IMP-ARG Method

Tohru SHIGA*, Tomohito KAJI*, Tomoya KOHNO*, Hiroyuki KAGEYAMA*, Chietsugu KATOH**,
Jun HATAZAWA***, Naohiko OKU***, Isamu NARABAYASHI****, Hitoya OHTA****,
Tsuyoshi KOMORI****, Masuo HAYASHI**** and Nagara TAMAKI*

**Department of Nuclear Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine*

***Department of Health Sciences, Hokkaido University School of Medicine*

****Department of Nuclear Medicine and Tracer Kinetics, Osaka University Graduate School of Medicine*

*****Department of Radiology, Osaka Medical College*

To confirm the previous reports demonstrating the difference in the octanol extraction fractions between the currently available two *N*-isopropyl-4-iodoamphetamine (^{123}I) products (IMP_A and IMP_B), we newly developed the standard input function for IMP_B in 19 healthy volunteers and compared it with the established standard input function, which has been originally generated with IMP_A .

The octanol extraction fractions of IMP_B were stable from 5 minutes to 16 minutes post injection and significantly higher than those of IMP_A . The mCBFs calculated with IMP_B by using the established stan-

dard input function for IMP_A tended to be higher than those with the combination of IMP_A and the established standard input function though the difference was not significant.

When measured with IMP_B combined with the correspondent standard input function, mCBFs were identical to those calculated with IMP_A with the established standard input function, suggesting that the appropriate standard input function should be used according to the product used.

Key words: IMP, Standard input function, ARG method, CBF.