

シリーズ「生理学者のための分子モニタリング技術講座」

SPECT による脳循環動態および神経伝達機能測定

松 田 博 史

(国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部)

I. は じ め に

近年の脳高次機能の解明に大いに威力を発揮しているのが、ポジトロン放出断層撮像法 (Positron Emission Tomography; PET) や単光子放出コンピュータ断層撮像法 (Single Photon Emission Tomography; SPECT) による非侵襲的核医学的脳画像診断法である。これまで動物の研究レベルで止まっていた神経生理学的脳機構や認知機能などの解明が、生きたままのヒト脳において次々と非侵襲的に行えるようになり、各種の知覚系における認知機能の脳局在とニューラルネットワークが明らかになりつつある。

PET ではポジトロン (陽電子) を使用する。電子の反粒子であるポジトロンは、陽電子崩壊 (β^+ 崩壊) によって原子核から放出されると、周辺組織の電子と出会い消滅する。そのとき電子の質量に見合った一対の消滅放射線 (511 KeV) をお互い正反対の方向 (180度) に放出する。この1対の消滅放射線を体外周囲に張り巡らした検出器によって同時計測することにより、その位置を同定することができる。つまり、PET では、ポジトロンを放出するアイソトープ (^{11}C , ^{13}N , ^{15}O および ^{18}F など) で標識された薬剤を投与し、その体内分布や脳内分布を PET 装置 (検出器) を用いて計測し、血流量や酸素代謝、糖代謝などの生体機能を断層画像化するものである。ただし、これらのポジトロン放出核種は、半減期が約2分～2時間ときわめて短く、おのおのの研究施設や病院内に小型サイクロトロン (サイクロトロン) の設置が必要である。適用に応じてポジトロン放出核種を製造し、自動合成装置などを用いて目的とする放射性医薬品の標識を

行う。さらに、安全性のチェックなど品質管理を各自で行う必要がある。このように現状では、PET 検査を実施するためには多くの費用と人手を要するのが欠点である。そのために、多くは研究目的に使用されることが多い。

一方、SPECT では、従来から臨床で用いられてきたガンマカメラと同様に、投与した放射性薬品から出される γ 線を検出してその位置を決定する。SPECT での放射性医薬品は、ほとんどが $^{99\text{m}}\text{Tc}$ または ^{123}I で標識される。それらの半減期はそれぞれ6時間および13時間であり、医薬品メーカーから供給される。例えば、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ は、核異性体転移により ^{99}Tc に変化する際に 140 KeV のエネルギーを有する1本の γ 線を放出する。したがって、特定の方向からのみの γ 線を検出するためのコリメータ装着が必須となる。このことにより、PET に比べ、SPECT ではまだ感度と画像分解能が低くその定量性にも様々な難点がある。しかし、最新の装置は、技術の進展により7～8 mm の分解能 (PET の分解能は3～4 mm) と定量性にも信頼性の高いものが開発されてきている。サイクロトロンなどの装置は必要がなく、簡便で安価な SPECT 装置は、本邦では1,300台以上が臨床の場で使用されている。また、PET で得られた成果は、つぎつぎと SPECT に技術転換されている。

今や PET の一部の検査や SPECT の脳血流検査は医療保険の適応となり、また、後に述べる神経伝達機能系のイメージングも、近い将来、保険適応になると期待されている。PET のみならず SPECT 装置の性能向上および画像解析技術の革新にともない精神医学領域などへもおおいに応用され、治療に直結した情報が得られ

ていくものと思われる。本稿では、SPECT による脳循環測定および神経伝達機能について述べる。

II. 脳循環動態

脳循環を表すパラメータには、脳血流量 (Cerebral Blood Flow; CBF), 脳血液量 (Cerebral Blood Volume; CBV), 脳血管内平均通過時間 (Mean Transit Time; MTT), 脳血管抵抗 (Cerebral Vascular Resistance; CVR) などがある。脳血流量は脳組織単位重量あたりの毎分流量 (ml/100 g/min), 脳血液量は脳組織単位重量あたりの血管容積 (ml/100 g), 平均通過時間は分(ときに秒)で表現される。脳の局所において $MTT = CBV/CBF$ という関係があり、また CBV と CVR は反比例する。脳血流は脳代謝、および神経細胞の機能的活動度と密接に関連し、生理的条件下ではこれらは比例する。このため脳血流情報より間接的に神経細胞の機能的活動度を知ることができる。しかし、脳血管障害などの病的条件下では、これらはしばしば乖離する。

正常脳では、血圧の変動に対して脳血流を一定に維持しようとする自動調節機能が働く。この調節には自律神経が関与していると考えられている。この機構により、平均動脈血圧が 60 mmHg から 150 mmHg 程度まで変化しても脳血流はほぼ一定に保たれる。この自動調節機構は、血圧変動による脳血管灌流圧の変化に対して、脳血管径(すなわち血管抵抗)を制御することによってなされる。高血圧ではこの自動調節域がより高い血圧レベルに移動し、長期の降圧治療では再び正常域近くまで回復する。また、内頸動脈閉塞などの慢性的灌流圧低下では自動調節域はより低い血圧レベルに移動する。自動調節域を越える血圧レベルでは血圧と脳血流量は正比例するようになる。これを、break-through phenomenon といい、正比例するようになる点を breakthrough point という。脳血流量は脳血管容積を反映し、これにより脳血流の主要な調節因子である血管径の変化を推定する。平均通過時間は、血管内を通過する血液の

速さを示すものである。

炭酸ガスは脳血管を最も強力に拡張する物質である。動脈血中の二酸化炭素分圧は、20~60 mmHg の間では脳血流量と正の相関にあり、1 mmHg の変化につき脳血流は 4~5% 変動する。その他に、脳血流に影響を与える因子としては、頭蓋内圧、血液粘度などがある。

ヒトにおける最初の脳血流測定は、1945年の Kety-Schmidt による N_2O 法¹⁾ であるが、これは大脳半球または全脳の平均血流量を知るのみである。その後、脳の局所ごとの血流量が測定されるようになり、局所脳循環測定といわれるようになった。測定結果は、脳の形態に従った脳循環パラメータの分布像として表現される。最近では、後述の新しい脳血流シンチグラフィ用剤が開発され、SPECT 装置を用いることにより三次元脳血流断層像が得られるようになり、一般病院でも脳血流情報を容易に評価することが可能になった。

III. 脳血流 SPECT 用放射性医薬品

脳循環代謝の測定には次の3種類のトレーサが用いられる。まず、血液脳関門を通過せず、脳血液量の測定や脳血管内平均通過時間の測定に用いる血管内トレーサとして、 ^{99m}Tc -赤血球や ^{99m}Tc -ヒト血清アルブミンがある。脳血流測定に用いるため、血液脳関門を自由に通過し、すみやかに脳組織に拡散し洗い出される拡散性トレーサとしては、 ^{133}Xe ガスまたは注射液がある。最後に、脳血流測定に用いるため、血液脳関門を通過し、すみやかに脳組織に拡散した後、脳内に長くとどまる蓄積型トレーサとして、N-isopropyl- $[^{123}I]$ p-iodoamphetamine (^{123}I -IMP), ^{99m}Tc -hexamethylpropylene amine oxime (^{99m}Tc -HMPAO), ^{99m}Tc -ethyl cysteine dimer (^{99m}Tc -ECD) がある。脳血流測定用のトレーサは、血液脳関門をなるべく自由に通過しなければならない。この通過性の指標として、permeability surface area product (PS product) がある。これは、単位断面体積あたりの透過率(permeability)と通過する血管の総表面

積 (surface area) の積で表される。PS product が高いほど、初回循環でのトレーサの脳内摂取率 (Extraction Fraction; EF) が高くなり、高血流域でも忠実に脳血流量を反映することができる。脂溶性の高いトレーサほど PS product は高く、水溶性になるに従って低下する。f を脳血流量とすると、 $EF = 1 - \exp(-PS/f)$ という関係が想定されている²⁾。現在使用されている脳血流用トレーサの特徴を以下に述べる。

a) ^{133}Xe

^{133}Xe は組織内で産生も代謝もされない不活性ガスであり血液脳関門を自由に通過しうる拡散性物質である。1979年、Kanno と Lassen³⁾ により、 ^{133}Xe クリアランス法による従来の2次元の脳血流測定を SPECT を用いた3次元測定に応用しようという試みが報告された。この方法では採血することなく非侵襲的に脳血流量を算出することが可能である。 ^{133}Xe の投与量は吸入法で 1.85 GBq 強必要である。統計雑音軽減のため画像マトリクスが粗く解像力に劣るのが最大の欠点である。また、高速に投影データを収集するダイナミック SPECT 装置が必要である。利点は、非侵襲的に繰り返し脳血流測定が可能なことである。

b) ^{123}I -IMP

1980年に開発された N-isopropyl- ^{123}I p-iodoamphetamine (^{123}I -IMP) は中性の脂溶性物質である⁴⁾。静注後、ほとんどが肺に取り込まれ、その後、動脈血中に放出される。血液中の ^{123}I -IMP は、血液脳関門を通過し、最初の循環ではほぼ100%脳内に取り込まれる。投与量の約8%が脳に取り込まれ、以後長時間脳内に停滞する。脳の放射能は投与後20~30分でピークに達する。脳内での代謝産物は脂溶性の p- ^{123}I iodoamphetamine であるが、この物質の脳内挙動は ^{123}I -IMP とほぼ同等である。血液中には p- ^{123}I iodobenzoic acid などの水溶性代謝産物が存在するが血液脳関門が正常の場合には脳内には取り込まれない。 ^{123}I -IMP の脳内停滞機序に関しては大容量で親和性の低い細胞成分に結合しているという説が有力であ

る⁵⁾。 ^{123}I -IMP の脳内分布は時間とともに緩徐に変化する。静注後1時間以内の早期像では脳血流の多寡に応じて皮質および中心灰白質で高く、白質で低い脳内分布を示す。一方、静注後3時間以降の晚期像では灰白質と白質の放射能の差は軽減し、より均一な集積様式を示す。 ^{123}I -IMP の早期像で集積低下を示した部位が晚期像で他の部位と集積の差がなくなる現象を再分布と呼んでいる。当初この現象は脳組織の生存能力を示し、脳代謝とも関連するのではないかと報告されていた^{6,7)}が、われわれの実験的脳虚血における検討⁸⁾では否定的な結果であった。臨床的にも再分布の意義は現在疑問視されている⁹⁾。しかし、高血流域においても ^{123}I -IMP の脳放射能と血流量の比例直線性は良好であり、 ^{123}I -IMP は優れた脳血流トレーサーである。 ^{123}I -IMP の脳血液分配係数は20以上と極めて高く、血液中の放射能が低い。また、血球中では代謝されない。このことにより、 ^{123}I -IMP では脳血流の絶対値を採血により測定することが可能である¹⁰⁾。

c) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO

SPECT 用の脳血流シンチグラフィ用剤として重要な条件は脳組織への高い集積率と、長時間にわたる脳への停滞である。この条件を満たす $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識薬剤として $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hexamethylpropyleneamine oxime ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO) が開発された¹¹⁾。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO は $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識キットであり緊急時にも対応しうる。調製直後の標識率は90%前後であり、徐々に低下していく。投与された $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO は、その約5%が脳に集積する。初回循環での脳への摂取率は80~90%である。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO の血中濃度は高く、血球内での代謝および血清蛋白との結合のためとされている。脳血流量は脳実質の4%前後であり、通常は脳血流シンチグラフィにおいて脳血液プールは無視できる。しかし、脳動静脈奇形など脳血管床が増大した場合には脳血液プール像が脳血流像を修飾することが報告されている¹²⁾。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO は脳実質内において速やかに脂溶性化合物から水溶性化合物に代

謝される。この代謝にはグルタチオンが関与すると推定されている¹³⁾。この脳内での水溶性化合物への代謝速度は一定であり脳血流に対して十分に速いわけではない。従って、特に高血流の場合には脂溶性の ^{99m}Tc -HMPAO の一部は脳内で代謝されずに血液中へ逆拡散する。この静注後ごく初期の逆拡散により脳組織内での停滞率は高血流の場合ほど低下する。このことが ^{99m}Tc -HMPAO の脳血流シンチグラフィにおいて健常部と血流低下部位の濃度コントラストが低下する原因となる。この逆拡散を数学的に補正しようという試みが Lassen ら¹⁴⁾により開発された。その式は以下のごとくである。

$$F_i = F_r \cdot \frac{\alpha \cdot (C_i/C_r)}{[1 + \alpha - (C_i/C_r)]} \dots\dots\dots(1)$$

ここで F_i は領域 i の脳血流量、 F_r は参照部の脳血流量、 C_i は領域 i の SPECT 像での再構成カウント、 C_r は参照部の再構成カウントである。 α は補正係数であり、参照部位として小脳を選んだ場合には1.5、脳平均を選んだ場合には2.0が至適値であると報告されている^{15~17)}。 ^{99m}Tc -HMPAO は静注後ごく初期にはこのように逆拡散を示すものの、その後の脳放射能は長時間安定であり再分布という現象はみられない。この脳内分布が静注後数分以内のごく初期に決定し、以後不変という性質は脳血流トレーサーとして臨床的に極めて有用である。何故なら、投与さえしておけば後に撮像はいつでも可能なため緊急時や種々の負荷検査に適するからである。

d) ^{99m}Tc -ECD

^{123}I -IMP は剤型が標識済み注射液のため緊急時に対応することができず、また前述のとおり ^{99m}Tc -HMPAO は標識キットであるものの標識率が低く、しかも経時的に劣化するという欠点を有する。これらの欠点を補うべく、新しいキット製剤である ^{99m}Tc -ethyl cysteinate dimer (^{99m}Tc -ECD) が開発された^{18,19)}。 ^{99m}Tc -ECD はエステル基を導入した diamine-dithiol (DADT) 化合物である。本剤は血液脳関門を通過して脳実質内に取り込まれ、エステ

ラーゼ的作用により酵素的分解を受け水溶性化合物に代謝される。このため、血液脳関門通過性を失い、脳実質に保持される。血液中でも ^{99m}Tc -HMPAO と同じく水溶性化合物に代謝される。 ^{99m}Tc -ECD の初回循環における脳の摂取率は ^{99m}Tc -HMPAO よりやや低く、約60~80%である。放射化学的純度は調整後徐々に上昇し、30分以後は97~98%台とプラトーに達し、24時間後においても劣化しない。このため、投与時点が不確定なてんかん発作時の検査などには最も適したトレーサである。投与量の約6%が脳に集積し、以後1時間あたり平均約4~6%の割合でゆっくりと洗い出される。脳以外の組織での洗い出しはよりすみやかであり主に腎尿路系より排泄される。血液中の放射能も ^{99m}Tc -HMPAO より速く洗い出される。このためバックグラウンドの少ない良好な画質が得られる。静注後ごく初期の脳から血液中への逆拡散が ^{99m}Tc -HMPAO と同様に存在するが、その速度は ^{99m}Tc -HMPAO より低い。このため血液脳分配係数は ^{99m}Tc -HMPAO より高い。前述の Lassen らによる SPECT 像の逆拡散の補正において至適の α 値は ^{99m}Tc -HMPAO より高く2.59と報告されている²⁰⁾。他の薬剤との比較では、血流低下部位と健常部位との濃度コントラストの比は、皮質では ^{123}I -IMP よりも劣るが、中心灰白質では ^{123}I -IMP よりも優れ、また、いずれの部位においても ^{99m}Tc -HMPAO より優ると報告されている²¹⁾。一方、 ^{99m}Tc -HMPAO や ^{123}I -IMP で捉えられるぜいたく灌流が ^{99m}Tc -ECD では検出できないとされており、その部位におけるエステラーゼ活性の欠如によるものと考えられている²²⁾。

脳放射能は投与後2分でプラトーに達し、脳内分布は投与後1時間程度まではほぼ不変であり、脳実質外の放射能が洗い出されるため、投与直後より良好な画質の像が得られる。その後は軽微ながら脳内分布は変化し、中心灰白質の相対的集積増加が認められる。逆に大脳皮質の集積は相対的に減少する。しかしこの変化の程度は ^{123}I -IMP に比べればごく僅かである。こ

の脳内分布が緩やかに変化する点において ^{99m}Tc -ECD は、脳内分布が経時的にほとんど変化しない ^{99m}Tc -HMPAO と異なる。しかし、各部位の放射能はすべて経時的に徐々に減少し、 ^{123}I -IMP でみられるような再分布は示さない。これは ^{99m}Tc -ECD が血液中でも代謝され、もはや血液脳関門を通過しえないからである。

Ⅳ. 脳血流 SPECT 正常像

多検出器ガンマカメラ回転型装置による高解像度脳血流 SPECT (^{99m}Tc -ECD) の正常像とその解剖シェーマを Fig. 1a-c に示す。脳血流は神経細胞の豊富な大脳および小脳皮質、また中心灰白質で多く、白質では少ない。この血流量に比例して脳血流トレーサの分布が決定される。定性的な正常の脳血流 SPECT 像の特徴は以下に列記するごとくである。

(1) トレーサの集積はほぼ左右対称である。

- (2) 白質の集積は非常に少ないため、現時点での SPECT 装置では脳室と区別することはできない。
- (3) 閉眼では後頭葉皮質、視覚領の集積が開眼時よりも低い。
- (4) 前頭葉皮質の集積は、開眼では後頭葉皮質のそれと同程度、閉眼ではそれよりも高い。
- (5) 淡蒼球は白質成分が多いため、被殻に比べ集積が低い。
- (6) 橋底部は白質成分が多いため、橋被蓋に比べ集積が低い。
- (7) 側頭葉下部において、海馬傍回などの内側側頭葉皮質は外側側頭葉皮質に比べ集積が低い。
- (8) ^{99m}Tc -HMPAO では小脳皮質の集積が他のトレーサに比べて高く、 ^{99m}Tc -ECD では後頭葉内側皮質の集積が他のトレーサに比べ高い傾向にある²³⁾。
- (9) 小児では、小脳皮質の集積は大脳皮質のそ

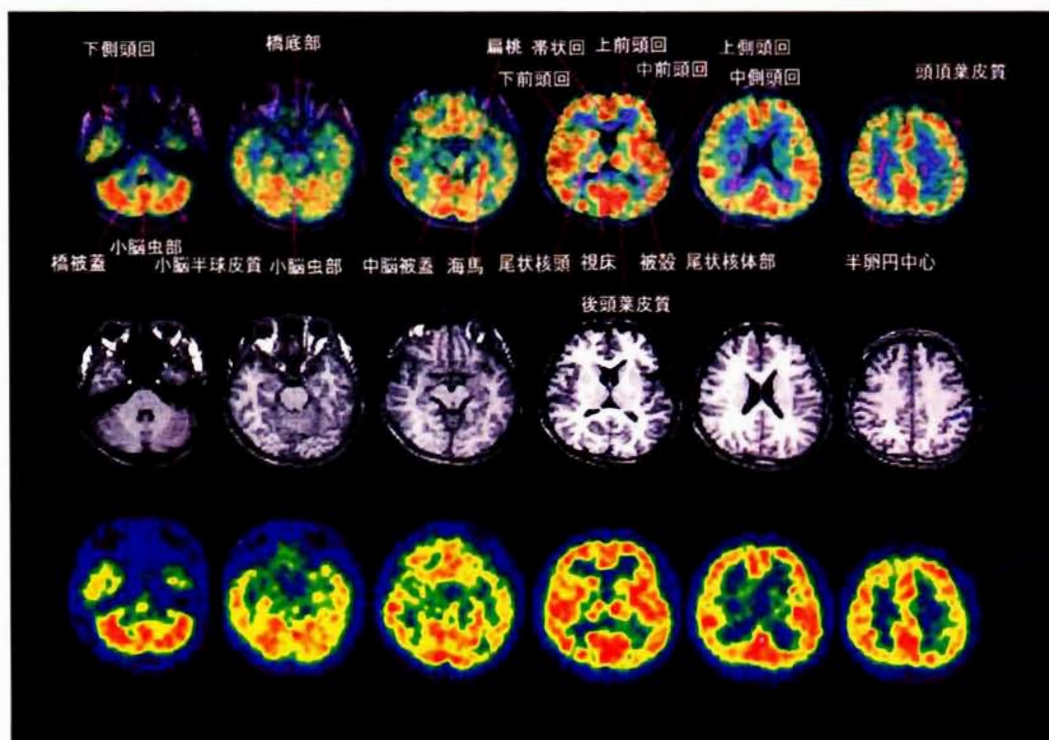


Fig. 1a. 正常者における脳血流 SPECT と MRI の T1 強調画像の横断像と機能解剖図譜。上段：両者の融合画像，中段：T1 強調画像，下段：脳血流 SPECT 画像。

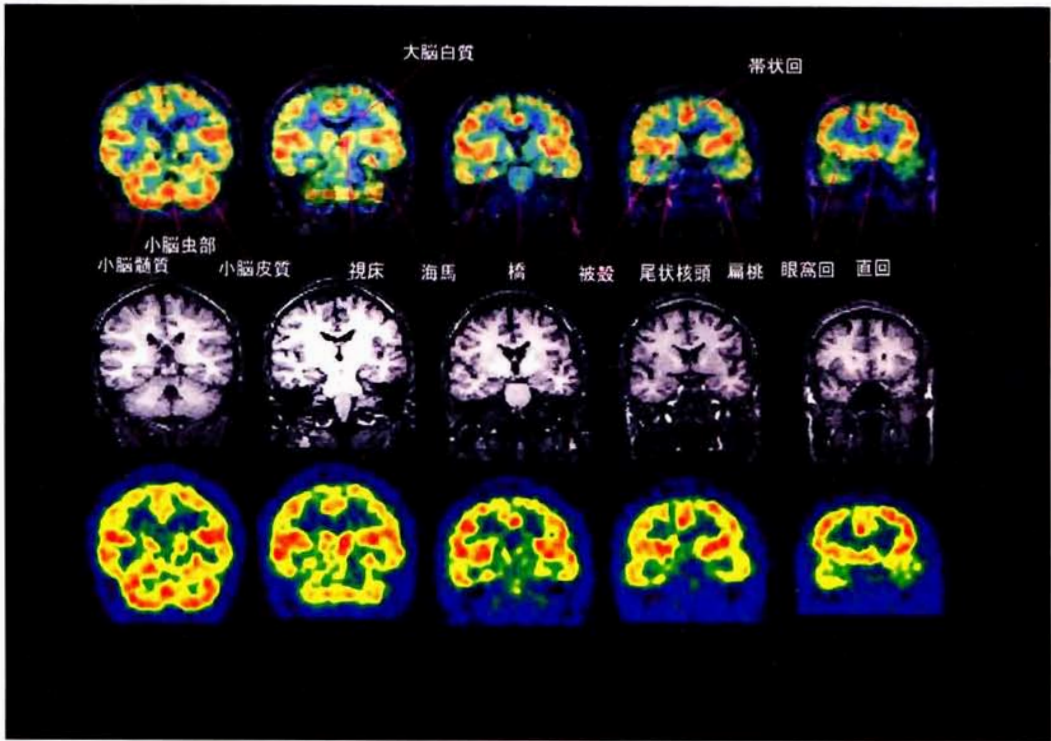


Fig. 1 b. 正常者における脳血流 SPECT と MRI の T1 強調画像の冠状断像と機能解剖図譜.

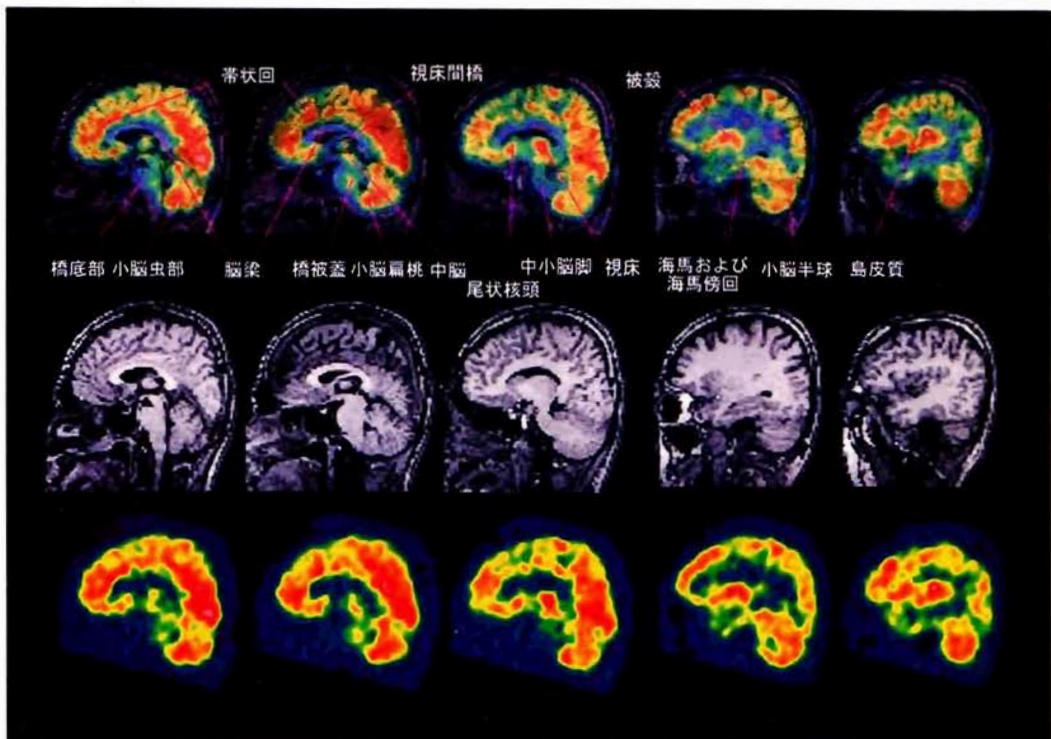


Fig. 1 c. 正常者における脳血流 SPECT と MRI の T1 強調画像の矢状断像と機能解剖図譜.

れに比べて相対的に低く²⁴⁾、加齢とともに差がなくなり、老齢になると逆転する。

- (10) 新生児から幼児にかけては、脳の発達に応じて脳血流分布が変化する。生後まもなくは中心溝周囲の感覚・運動野皮質、視床、脳幹、小脳虫部で血流が高い。次に頭頂葉、側頭葉、後頭葉皮質や基底核、小脳皮質の血流が高くなり、その後、生後6ヶ月以降、前頭葉皮質の血流が高くなってくる²⁵⁾。

V. 脳血流の定量化

脳血流 SPECT による定量的評価はびまん性脳血流低下の検出、経過観察、治療効果の判定などに必須であり、半定量的評価法と真の定量的評価法に分かれる。半定量的評価法とは脳血流分布を数値化する手法であり、現在まで種々の報告がなされている。左右比が最も一般的であるが、小脳または全脳平均に対する集積比の報告も多い。ただし、これらの方法では、びまん性の血流低下は検出しえない。また、神経投射系を介して、ある病変が他の遠隔部位に抑制または興奮を引き起こすことがある。このため局所病変が全脳に影響を及ぼすため、参照となる健常部は必ずしも正常血流を有するとは言えない。これらの半定量的評価法の欠点を克服するため真の定量的評価法が必要となる。真の定量的評価法とは、脳血流の絶対値もしくはそれに比例する指数を求める方法である。また、トレーサの集積率の変化が脳血流の変化率に比例するものであれば、何らかの負荷を行った場合、前後でそれぞれ脳血流の絶対値を求めなくても変化率を知ることができる。以下に、SPECT による代表的な脳血流測定法について述べる。

(a) ^{133}Xe 吸入または静注法

前述の Kanno と Lassen による ^{133}Xe クリアランス法による3次元測定では¹⁾、測定単位となる画素ごとの計数率が非常に低く統計雑音が大きいために、画素ごとの時間放射能曲線を直接解析することは困難である。彼らはこの問題を解決するために、10～15分の測定時間を1分ごとに区切り、各区分ごとに時間積分した統

計雑音の小さいデータより解析する方法を開発した。この方法は時間積分法と呼ばれている。この方法の概要は以下のごとくである。脳の時間放射能曲線を約1分ごとに積分し、それを全測定時間の曲線下面積で除す。これを各ピクセル単位で行い、各々の正規化した計数値時系列 $Q_1, Q_2, \dots, Q_n$ を得る。一方、各ピクセルの時間放射能曲線は、 ^{133}Xe 吸入または静注法の場合、入力曲線 $Ca(t)$ と脳よりのクリアランス曲線 e^{-kt} の重畳積分 $Ca(t) * ke^{-kt}$ で表される。この式を用いて、被験者の入力曲線に対して k 値を変化させることにより多数のシミュレーション曲線を作成する。このシミュレーション曲線を前述のごとく区間積分して正規化すれば、同曲線の正規化された多数の時系列 $q_1, q_2, \dots, q_n$ が得られる。これらの実測値の時系列 $Q_1, Q_2, \dots, Q_n$ とシミュレーションによる時系列 $q_1, q_2, \dots, q_n$ を最小自乗法で比較し最適の k 値を求める。血流量は、得られた k 値に ^{133}Xe の脳血液分配係数 λ を乗ずることにより計算できる。このように、各ピクセルすべての血流量を計算し、それを画像として表示する。本法は sequential pictures 法と呼ばれている。これに対して時間放射能曲線の初期部分のみを用いる early picture 法がある。入力曲線 $Ca(t)$ は、実際には終末呼気曲線より推定される。肺が正常機能を有する場合、 ^{133}Xe の動脈血中濃度と終末呼気曲線は相似形となることが知られている。このことにより採血することなく非侵襲的に脳血流量を算出することが可能である。局所の脳血液分配係数は全脳平均の報告値1.15を、全測定時間での局所の総計数率を全脳平均の総計数率で除した値を用いて比例配分することにより求めている。 ^{133}Xe の投与量は静注法で1.48 GBq 弱、吸入法で1.85 GBq 強必要である。静注法の場合、入力曲線をなるべく正確にとらえるため30秒間ぐらいのゆっくりとした投与が望ましい。吸入法の場合、 ^{133}Xe の吸入時間は1分である。呼吸状態が不良の場合は静注法の方が効率よく ^{133}Xe を体内に送り込めるため有利である。画像マトリクスは、統計雑

音軽減のため 32×32 または 64×64 である。このため解像力に劣るのが最大の欠点である。一方、利点は、非侵襲的に繰り返し脳血流測定が可能なことであり、二酸化炭素や種々の薬剤に対する血管反応性を負荷前後で評価しうる。

(b) ^{123}I -IMP 静注法

^{123}I -IMP による脳血流の定量化法としては、持続動脈採血によるマイクロスフェアに準じた方法¹⁰⁾が最も普及しており信頼性も高い。脳組織において代謝を受けない拡散性トレーサーを用いた場合、脳血流値は一般に次式により求められる。

$$F = \frac{Cb(T)}{\int_0^T Ca(t) \cdot e^{-k(T-t)} dt} \dots\dots\dots(2)$$

ここで F は脳血流量 ($\text{ml}/100 \text{ g}/\text{min}$)、 Cb は測定時間 T における脳の放射能濃度 ($\text{Bq}/100 \text{ g}$)、 Ca は時間 T における動脈血中の真の ^{123}I -IMP 濃度 (Bq/ml)、 k は脳から血液への逆拡散定数 ($1/\text{min}$) である。 k は $F/100$ を ^{123}I -IMP の平衡状態における脳組織と血液の物質濃度比 (脳血液分配係数、 λ) で除したものに等しい。 ^{123}I -IMP の λ は、ヒトの脳において 20 以上と高く、測定時間 T が短ければ脳組織よりの逆拡散をほぼ無視しうるため、式(2)は次のごとく簡略化しうる。

$$F = \frac{Cb(T)}{\int_0^T Ca(t) dt} \dots\dots\dots(3)$$

さらに式(3)は動物実験でマイクロスフェアにより臓器血流値を測定する際に用いられる次式と同等である。

$$F = \frac{R \cdot Cb}{N \cdot A} \dots\dots\dots(4)$$

ここで、 R は持続採血ポンプによる採血速度 (ml/min)、 A は採取した全動脈血の放射能 (Bq)、 N は動脈血中の未代謝の ^{123}I -IMP の割合を示し、オクタノール抽出法により算出する。この式(4)では動脈血の放射能測定が 1 回で済むので実用的である。測定時間 T は 5 分が妥当である。高速に断層像を得ることができる

SPECT 装置を用いた場合は、静注 5 分後における脳の放射能 Cb を得ることができる。しかし、通常のガンマカメラ回転型 SPECT 装置を用いた場合は脳の放射能濃度がプラトーに達した 20～30 分後からしか撮像できない。このため 2 次元測定により脳の時間放射能曲線を得、5 分後と SPECT 撮像開始直前の放射能比から断層像における 5 分後の脳局所の放射能を推定する方法²⁶⁾が一般的である。

持続動脈採血法以外では、標準入力曲線を用いて 1 回の動脈採血データから推定する方法があり、より簡便な検査法となっている²⁷⁾。

(c) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO および $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD 静注法

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO および $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD による脳血流の絶対値測定は報告されてはいるものの、頻回の動脈血採血を必要とし日常臨床への応用は困難である。また、このトレーサは脳組織内のみならず血液中でも速やかに、血液脳関門に対して脂溶性の拡散性物質から水溶性の非拡散性物質に代謝される。このため脳への入力となるトレーサ濃度を正確に測定するためには採血後迅速な脂溶性成分の抽出操作が必要となり、非常に煩雑である。しかし、われわれの開発した方法によれば、採血することなく解像力を保ったままで簡便に精度よく脳血流を測定することができる。以下にその詳細を述べる。

(解析理論) 血液と脳組織の間のトレーサー交換モデルに基づくと、血液から脳への一方向性のトレーサー移行は次式のごとく表わされる²⁸⁾。

$$B(t) = ku \cdot \int_0^t A(\tau) d\tau + V_n \cdot A(t) \dots\dots\dots(5)$$

ここで $A(t)$ は測定時間 (t) における動脈血中濃度、 t は時間、 ku は血液から脳への一方向性の流入速度定数、 V_n はトレーサーの非特異的初期分布容積である。式(5)の両辺を $A(t)$ でわると、

$$\frac{B(t)}{A(t)} = ku \cdot \frac{\int_0^t A(\tau) d\tau}{A(t)} + V_n \dots\dots\dots(6)$$

$B(t)/A(t)$ を X 軸に、 $\int_0^t A(\tau) d\tau / A(t)$ を Y 軸にグラフ上でプロットすると、直線の傾きが ku

となりY切片が V_n となる。

(測定方法)

仰臥位にて 370-555 MBq の ^{99m}Tc -HMPAO または ^{99m}Tc -ECD を右肘静脈に静注する。静注直後より大視野ガンマカメラにて心臓から脳へのトレーサの通過を前面から128×128のマトリクスサイズにて1秒毎80～110フレーム記録する。不正形の関心領域を大動脈弓($\text{ROI}_{\text{aorta size}}$, 128×128のマトリクスサイズの場合約55ピクセル)と大脳半球($\text{ROI}_{\text{brain size}}$, 約300ピクセル)に設定し、1秒毎の時間放射能曲線を得る。関心領域設定にあたっては、大動脈弓と左右大脳半球の関心領域設定を容易にするためにフレームを適宜加算する。それぞれの曲線にスムージング処理を行う。大動脈弓の時間放射能曲線と大脳半球のそれには時間的ずれが存在するため、両者のピーク時間または立ち上がりの時間を合わせるべく脳の時間放射能曲線を左方へ偏位させる。各パラメータの単位は、 $B(t)$ が大脳半球の関心領域における毎秒あたりの総計数率、 k_u が $\text{ROI}_{\text{brain size}}/\text{ROI}_{\text{aorta size}}/\text{秒}$ 、 $A(t)$ が大動脈弓の関心領域における毎秒あたりの総計数率、 V_n が $\text{ROI}_{\text{brain size}}/\text{ROI}_{\text{aorta size}}$ である。式(6)をグラフ上にプロットするとトレーサ投与後30秒以内の8～14秒間において直線部分が得られる。このことは、この方法が ^{99m}Tc -HMPAO および ^{99m}Tc -ECD にも応用可能であり、しかも血液から脳への一方向のみの動態を示す時間帯が短いながら存在することを示唆するものである。投与後約30秒以降では測定点が直線から下方にはずれるようになる。この時間以降では脳から血液へのトレーサの逆拡散が生じてくること、および血液内での拡散性トレーサから非拡散性トレーサへの代謝が生じてくるために式(6)の仮定が成り立たなくなることを示すものと考えられる。グラフ上のプロットから得られた傾き k_u は脳と大動脈弓と関心領域の大きさの比に依存する。以下の式により両者の関心領域の大きさの比を1:10と正規化し関心領域の大きさに依存しない指数を求め、これを Brain Perfusion Index (BPI) とした。

$$\text{BPI} = 100 \cdot k_u \cdot \frac{10 \cdot (\text{ROI}_{\text{aorta size}})}{(\text{ROI}_{\text{brain size}})} \quad \dots\dots\dots(7)$$

BPI と ^{133}Xe -SPECT の early picture 法で得られた脳血流量の相関係数は $r = 0.926$ ($P = 0.0001$)、直線回帰式は $Y = 2.75X + 17.7$ であった^{29,30)}。また、別の11人の患者において、 ^{99m}Tc -HMPAO と ^{99m}Tc -ECD の BPI を比較したところ、両者には $r = 0.935$ と極めて高い相関が得られ、この両者の直線回帰式と前述の ^{99m}Tc -HMPAO の BPI と ^{133}Xe -SPECT 脳血流測定法による直線回帰式から、 ^{99m}Tc -ECD の BPI を $Y = 2.60X + 19.8$ の直線回帰式で ^{133}Xe -SPECT の early picture 法で得られた脳血流量に換算することが可能である³¹⁾。この方法により19～87歳の73人の健康正常人から得られた大脳平均血流量は $48.8 \pm 5.2 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ であり、加齢と弱い負の相関を示している (Fig. 2a)。

この大脳平均血流量から局所脳血流量を算出するために、式(1)で示される Lassen らの提唱した ^{99m}Tc -HMPAO による SPECT 画像の濃度コントラスト補正法¹⁴⁾を用いる。補正係数 α は理論的には次の式により求められる。

$$\alpha = \frac{k_3}{k_{2r}} \quad \dots\dots\dots(8)$$

$$k_{2r} = \frac{k_{1r}}{\lambda} = \frac{E \cdot F_r}{\lambda} \quad \dots\dots\dots(9)$$

ここで k_3 は脳組織内で脂溶性のトレーサーが水溶性に代謝される速度定数、 k_{2r} は参照部において脳内から血液中へトレーサーが代謝されないまま逆拡散する速度定数、 λ は脂溶性トレーサーの血液脳分配係数、 K_{1r} は参照部での血液中から脳内へのトレーサー移行速度定数であり、式(9)のごとく1回循環での血液から脳への摂取率 E と参照部の脳血流量 F_r の積で表わされる。1回循環での血液から脳への摂取率は脳血流量 F が高くなるほど低下することが報告されているが、通常この補正は行なわれていない。Lassen らのコントラスト補正法においては、脳血液分配係数 λ および k_3 は一定と仮定されており、 ^{99m}Tc -HMPAO ではそれぞれ報

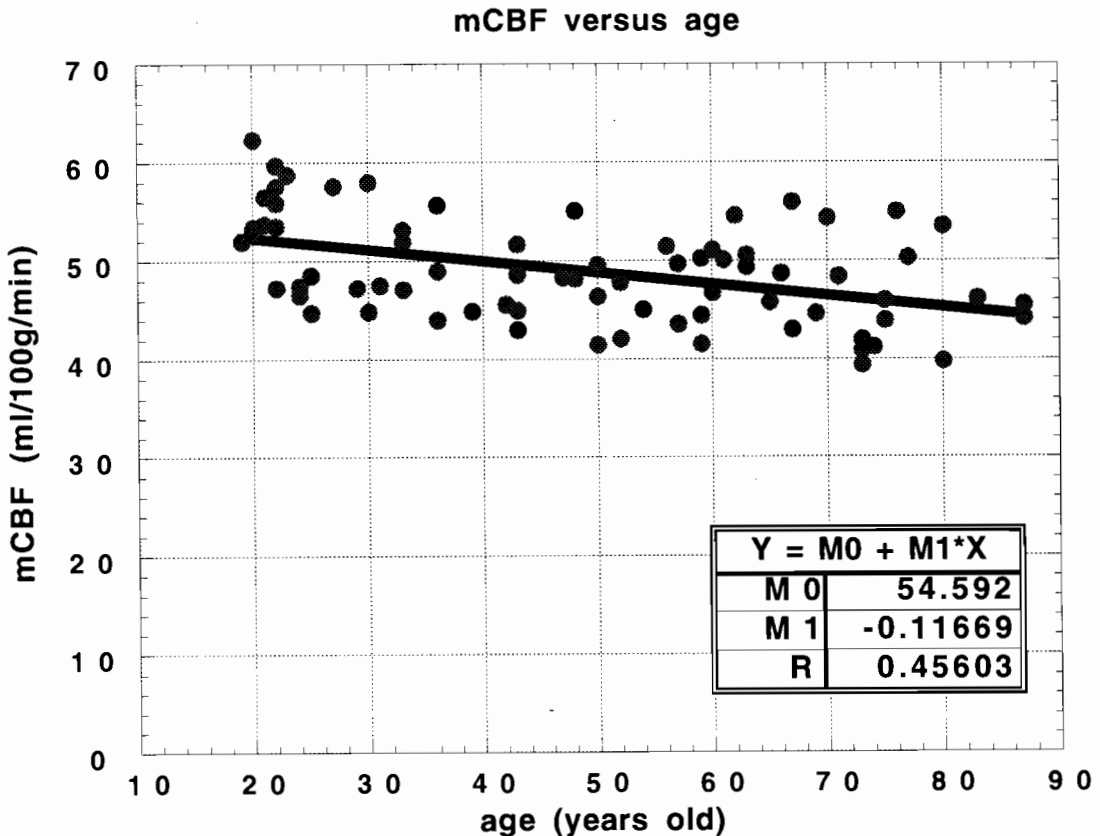


Fig. 2 a. 19～87歳，正常者75人の大脳平均血流量と加齢との関係．加齢により軽度の低下をみる．

告値 0.67 ml/g および $0.80/\text{min}$ を¹⁴⁾，^{99m}Tc-ECD ではそれぞれ報告値 1.33 ml/g および $0.57/\text{min}$ を²⁰⁾ 代入する．このようにして求められる補正係数 α は，参照部の脳血流量が $20 \sim 60 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ と変化した場合，^{99m}Tc-HMPAO では $3.2 \sim 1.2$ に分布し，^{99m}Tc-ECD では $6.3 \sim 2.1$ に分布する．この補正係数が高くなればなるほど，逆拡散補正の程度が少なくなる． α 値が低い^{99m}Tc-HMPAO では参照部脳血流量に依存した変動 α 値を用いるべきであるが， α 値が高い^{99m}Tc-ECD では報告されている平均 α 値の 2.59 を固定値として用いても得られる局所脳血流量値の誤差は少なく，臨床的に十分な精度を有する．

VI. データ解析法

PET や SPECT による従来の画像診断は，頭部 CT や MRI などと同様に主として視察と ROI (region of interest) の解析によって行われてきた．しかし，定量的な様々なパラメータの表現が可能な PET/SPECT 画像の潜在性を十分に生かし切っているとは言い難い．

最近，Statistical Parametric Mapping (SPM)³²⁾ が画像解析に多く用いられるようになってきた．SPM は，形態の異なる各個人の脳機能情報を，Talairach の標準脳に合うように変形することによって脳形態の個人差をなくし，さらに $8 \sim 20 \text{ mm}$ のフィルタをかけることでノイズと脳機能局在の個人差を吸収する．これらの操作により，脳画像のボクセル単位での



Fig. 2 b. Statistical Parametric Mapping (SPM)による局所脳血流量と年齢との関連の解析. 標準脳の MRI, T1 強調画像上加齢により統計学上有意の血流低下を示す領域がカラースケールで投影されている. 両側シルビウス裂周囲と帯状回前部で血流低下が著しい.

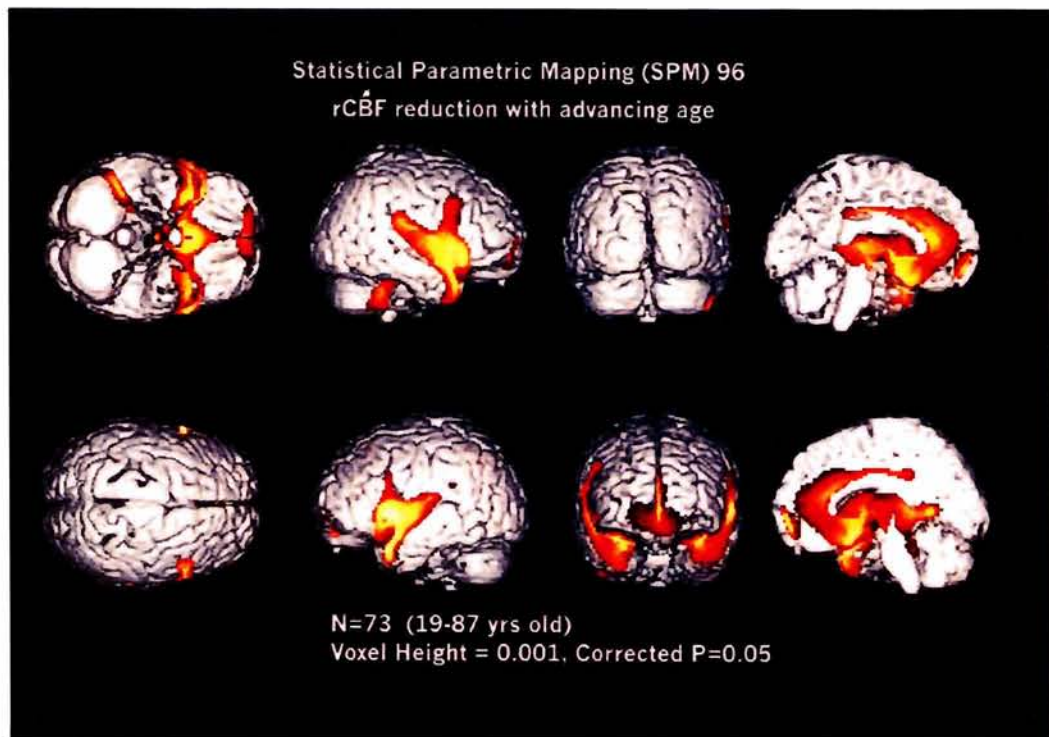


Fig. 2 c. 標準脳の3次元ボリュームレンダリング上への Fig. 2b の統計処理結果の投影.

統計検定が可能となった。脳局所の各ボクセル毎の t 検定を行うことにより、賦活によって有意に血流が変化した部位やグループ間で血流に有意の差がみられる部位などを検出する。さらに、局所脳血流と年齢や症状評価スケールなどとの相関を求めることも可能である (Fig. 2b, c)。得られた t 値は標準正規分布に従う Z 値に変換後、3次元脳上の投影図として表示される。この方法は、局在診断の精度を飛躍的に向上させ、世界的な標準手法となりつつある。

SPM では、各人の脳の定量値そのものを扱うことが望ましいが、例えば、脳血流は様々な要因 (血中二酸化炭素濃度や心理状態、検査誤差など) によって個人間および個人内変動が大きい。そのため、その全脳血流量を $50 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ に正規化することによって (ANCOVA, Proportional Scaling)、微細な局所脳血流量の変動や差違、相対的な脳血流分布としても解析する

ことができる。SPM の応用として、正常データベースと個々の症例の脳血流を比較することで、視察では判定困難な病変を同定もしくは再確認することにも利用できる (Fig. 3a, b)。SPM の問題点として、局所的な脳萎縮や粗大な脳損傷が存在すると脳形態の標準化が困難となることもあるが、この場合、非線形変換処理をせず一部の線形変換のみで標準化をおこなえば、ある程度の標準化は可能である。また、SPM は画像解析ソフトウェアである Matlab のマクロとして開発され、UNIX 上で作動するため、高価な初期投資が必要であったが、最近では PC-UNIX 上でも動作が確認されている。さらには、Windows 95 上で動き、全く他のソフトウェアを必要としない簡易版の SPM がフリーウェアとしてインターネット上に公開されている。

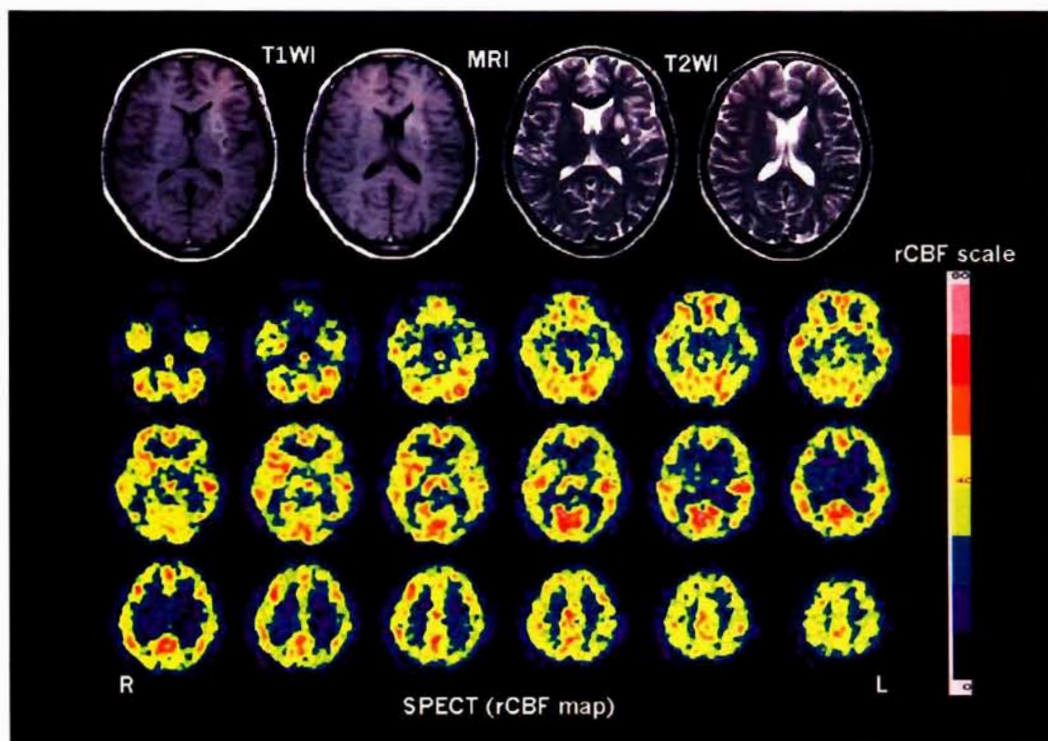


Fig. 3a. 左中大脳動脈穿通枝領域の出血性脳梗塞例の MRI 画像と $^{99\text{m}}\text{Tc-ECD}$ による脳血流 SPECT 画像。

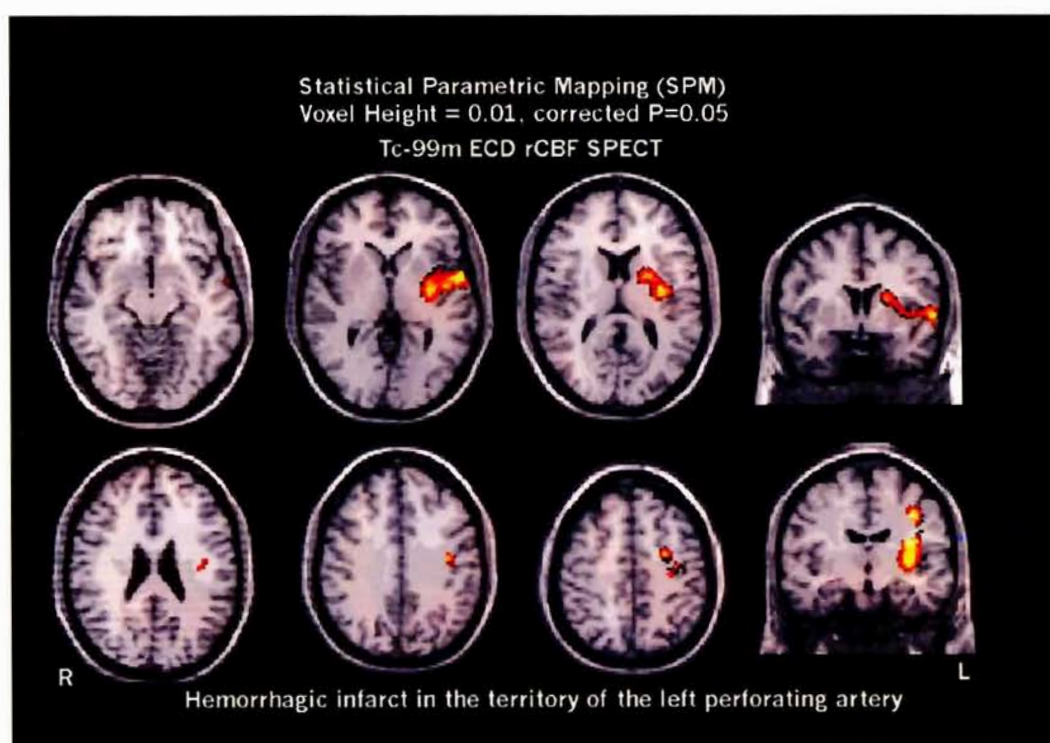


Fig. 3 b. 同症例の SPECT を正常データベースと SPM により統計的に比較解析した結果を標準脳の MRI 上に表現. 有意の血流低下部位および範囲が明瞭に評価できる.

VII. SPECT による神経伝達物質・受容体のイメージング

神経伝達物質・受容体のイメージングは、PET により行われてきたが、近年は一般臨床での利用をめざして SPECT 製剤の開発およびその臨床応用に関する研究が盛んになってきている.

(a) 中枢性ベンゾジアゼピン受容体

本邦で既に臨床治験が終了し、近々に保険適用が期待される神経伝達機能イメージングとして ^{123}I -iomazenil による中枢性ベンゾジアゼピンイメージングが挙げられる³³⁾. ベンゾジアゼピン受容体は中枢性と末梢性のサブタイプがあり、脳において中枢性ベンゾジアゼピン受容体は主に神経細胞に、末梢性ベンゾジアゼピン受容体は主にグリア細胞に存在する. この中枢性ベンゾジアゼピン受容体に対するイメージン

グ用剤として、本邦で既に臨床治験が終了している ^{123}I -iomazenil が挙げられる. ^{123}I -iomazenil は中枢性ベンゾジアゼピン受容体の antagonist または partial inverse agonist としての薬理的性質を有する. その中枢性ベンゾジアゼピン受容体に対する親和性、特異的結合は PET で用いられる ^{11}C -flumazenil よりも高く、投与 2～3 時間後には特異的結合部位を反映した画像となる. すなわち、大脳皮質、小脳皮質の集積は高いが、基底核や脳幹部の集積は低く、白質の集積は極めて低い (Fig. 4). 精神・神経疾患への臨床応用としては、てんかん焦点の検出が挙げられる³⁴⁻³⁶⁾. てんかん性異常発射が、焦点での GABA 作動性ニューロンの機能低下によるシナプス抑制低下に起因するというシナプス伝達異常説が存在する. ベンゾジアゼピン受容体はこの GABA_A 受容体と共役し、またシナプス抑制に関与する GABA—ベンゾ

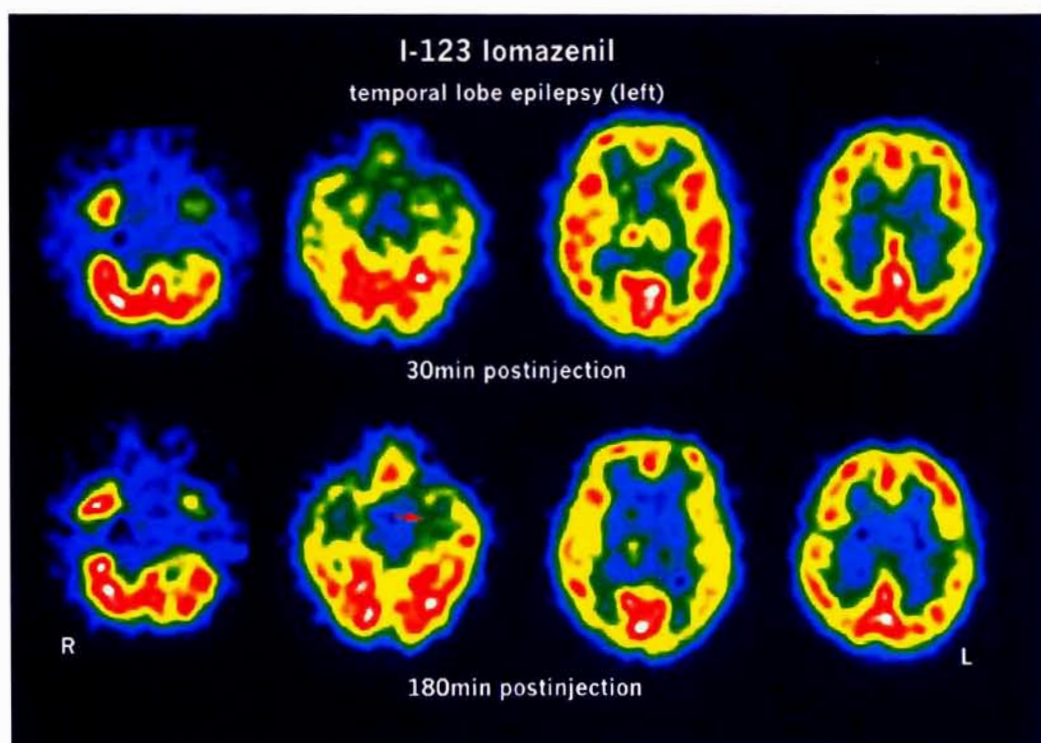


Fig. 4. 側頭葉てんかんにおける ^{123}I -iomazenil SPECT の投与30分後と180分後の SPECT 画像。180分後では、中枢性ベンゾジアゼピン受容体の分布に従い、基底核、脳幹部、白質の集積が低い。矢印で示す左内側側頭部の集積低下は、てんかん焦点を示す。

ジアゼピン複合体のマーカであるため、てんかん焦点でこの受容体数の減少が検出される。 ^{123}I -iomazenil は脳血流 SPECT よりも発作間欠期のてんかん焦点の検出において感度、特異度、的確度とも優る。てんかん手術により摘出された海馬のオートラジオグラフィでは、中枢性ベンゾジアゼピン受容体の濃度は神経細胞の密度に高く相関して減少しており、本イメージングは神経細胞の密度を描出する³⁴⁾。また、中枢性ベンゾジアゼピンイメージングで検出される集積低下部位は、 ^{18}F -FDG による糖代謝でみられる発作間欠期の集積低下部位より狭く限局しており、焦点の局在をより明瞭化する。他の応用としては脳血管障害における神経細胞残存の評価が挙げられる。脳血流は梗塞巣を中心に広範囲で低下し、さらに神経線維連絡を介して遠隔部位でも低下する。このため、治療の対象となる生存能力を有する脳組織の評

価は脳血流 SPECT のみでは困難である。神経細胞密度を示す ^{123}I -iomazenil SPECT は生存可能な神経細胞の評価に有用である³⁷⁾。中枢性ベンゾジアゼピンは抗不安作用を有し、従来から不安障害の病因における GABA_A/ベンゾジアゼピン受容体の関与が示唆されている。Schlegel ら³⁸⁾ および Kuikka ら³⁹⁾ はパニック障害における iomazenil SPECT での異常を報告しているが、異常な部位、集積程度には差異がみられ未だ一定した結果は得られていない。

(b) ドパミン D₂ 受容体

ドパミン D₂ 受容体に対しては、 ^{123}I -IBZM および、それよりも親和性が4倍ほど高い ^{123}I -ヨードベンゾフラン (IBF) が開発された⁴⁰⁾。 ^{123}I -IBF は D₂ レセプターに加え D₃ レセプターにも同様な親和性を有するとされている⁴¹⁾。このリガンドを用いて、パーキンソン病と線条体黒質変性症などの症候性パーキンソ

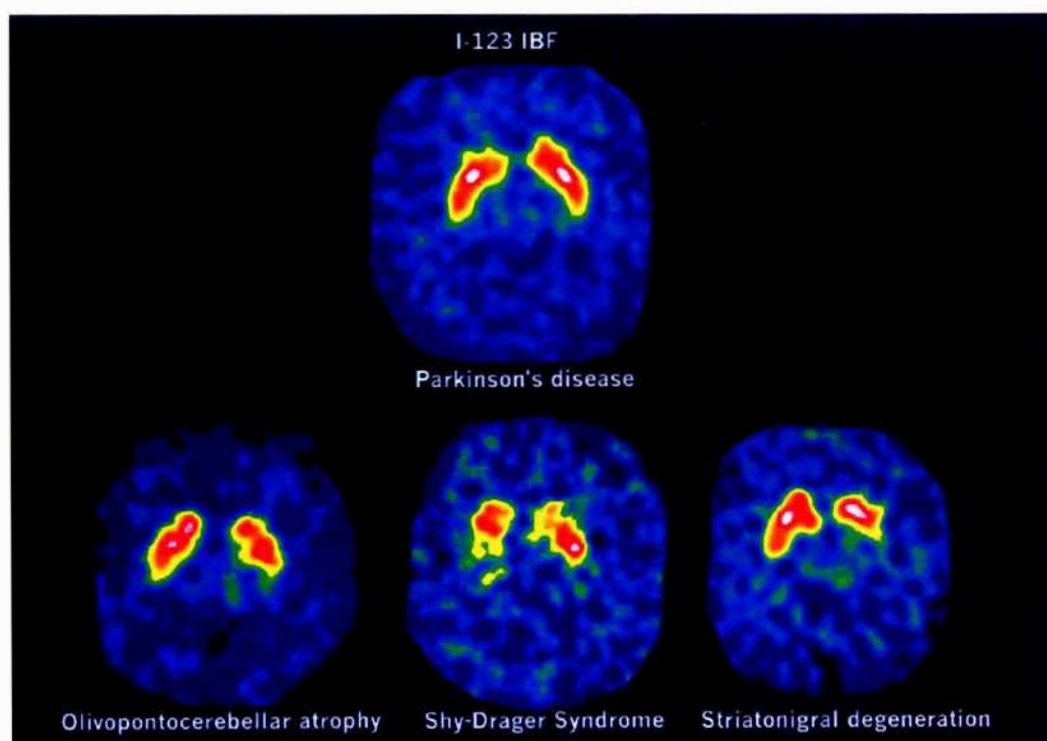


Fig. 5. ^{123}I -IBF 投与 2 時間後における D_2 ドパミン受容体 SPECT 画像. パーキンソン病では両側の線条体に良好な集積が認められるが, 多系統萎縮症では, 線条体への集積が不均一に低下し, 左右差も強い. 両疾患の鑑別に極めて有用である.

ニズムとを鑑別することが可能である (Fig. 5). パーキンソン病では線条体への集積が保たれているが, 症候性パーキンソニズムでは低下する^{42,43)}. また, 精神疾患におけるこのイメージングの応用として, 向精神薬の D_2 レセプタの占拠率を測定することにより, 向精神薬の選択および至適投与量の決定に役立つと期待されている.

(c) ドパミントランスポーター

コカインの結合部位でもあるドパミントランスポーターは神経終末に存在し, シナプス間隙に放出されたドパミンを神経終末に再取り込みして神経伝達を終了させる働きを持つ. 近年, このトランスポーターのイメージング用剤が開発され, ドパミン神経細胞のマーカーとして研究が進んでいる. ^{123}I - β -カルボキシノドフェニルトロパン (^{123}I - β -CIT) はセロトニン (5 HT) とドパミンの両方のトランスポーターイメージング

用剤である⁴⁴⁾. 前者は投与後 1 ~ 3 時間の早期の画像から得られ, 後者は投与 1 日後の後期の画像から得られる. 精神・神経疾患への臨床応用としては, ドパミントランスポーターイメージングによるパーキンソン病の早期診断と重症度診断が可能であり, 特に被殻で強い集積低下がみられる^{45,46)}. また, 5 HT トランスポーターイメージングでは, うつ病での内側前頭葉皮質での集積低下, パニック障害での大脳皮質でのび慢性集積増加が報告されている. また, ドパミントランスポーターイメージングにおいても, 向精神薬服用中の分裂病患者において線条体の集積低下がみられている⁴⁷⁾.

この他に, ムスカリン性アセチルコリン受容体, アセチルコリン神経終末, ドパミン D_1 受容体, セロトニン S_2 受容体等を描出するリガンドが開発されている.

VIII お わ り に

核医学の最大の特徴は、目的に応じたトレーサの使用により、種々の情報を区別して表現できることにある。今後の脳の核医学の主力は脳血流から神経伝達機能イメージングに移行していくものと期待される。これらの核医学的機能情報を MRI など得られた情報と相補的に用いることにより種々の精神・神経疾患の治療に直結した情報を得ることが可能となると思われる。また、核医学の欠点である乏しい空間解像力を補うため、日常臨床レベルでの MRI 等との重ね合わせ手法が用いられる必要がある。

文 献

- 1) Kety SS: The theory and application of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. *Pharmacol Rev* **3**: 1-41, 1951
- 2) Crone C: The permeability of brain capillaries to non-electrolytes. *Acta Physiol Scand* **64**: 407-417, 1965
- 3) Kanno I, Lassen NA: Two methods for calculating regional cerebral blood flow from emission computed tomography of inert gas concentrations. *J Comput Assist Tomogr* **3**: 71-76, 1979
- 4) 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. *J Nucl Med* **21**: 947-952, 1980
- 5) Mori H, Shiba K, Matsuda H, Tsuji S, Hisada K: Characteristics of the binding of N-isopropyl-p- ^{125}I iodoamphetamine in the rat brain synaptosomal membranes. *Nucl Med Commun* **11**: 327-331, 1990
- 6) Creutzig H, Schober P, Gielow P, Friedrich H, Becker H, Dietz HS, Hundeshagen H: Cerebral dynamics of N-isopropyl- ^{123}I p-iodoamphetamine. *J Nucl Med* **27**: 178-183, 1986
- 7) Defer G, Moretti JL, Cesaro P, Sergeant A, Raynaud C, Degos JD: Early and delayed SPECT using N-isopropyl p-iodoamphetamine iodine 123 in cerebral ischemia. A prognostic index for clinical recovery. *Arch Neurol* **44**: 715-718, 1987
- 8) Matsuda H, Tsuji S, Oba H, Shiba K, Terada H, Kinuya K, Mori H, Sumiya H, Hisada K: Autoradiographic analysis of iodoamphetamine redistribution in experimental brain ischemia. *J Nucl Med* **31**: 660-667, 1990
- 9) Gupta S, Bushnell DL, Milcoch A, Eastman G, Barnes WE, Fisher SG: Utility of late N-isopropyl-p- (iodine-123) -iodoamphetamine brain distribution in predicting outcome following cerebral infarction. *Stroke* **22**: 1512-1518, 1991
- 10) Kuhl DE, Barrio JR, Huang S-C, Selin C, Ackermann RF, Lear JL, Wu JL, Lin TH, Phelps ME: Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p- ^{123}I iodoamphetamine. *J Nucl Med* **23**: 196-203, 1982
- 11) Neirinckx RD, Canning LR, Piper IM, Nowotnik DP, Pickett RD, Holmes RA, Volkert WA, Forster AM, Weisner P, Marriott JA, Chaplin SB: Technetium-99m d, l-HM-PAO: A new radiopharmaceutical for SPECT imaging of regional cerebral blood perfusion. *J Nucl Med* **28**: 191-202, 1987
- 12) Hayashida K, Nishimura T, Imakita S, Uehara T: Filling out phenomenon with technetium-99m HMPAO brain SPECT at the site of cerebral ischemia. *J Nucl Med* **30**: 591-598, 1989
- 13) Neirinckx RD, Bürke JF, Harrison RC, Forster AM, Andersen AR, Lassen NA: The retention mechanism of Tc99m-D, L-HMPAO: intracellular reaction with glutathione. *J Cereb Blood Flow Metabol* **8** [Suppl 1]: S4-S12, 1988
- 14) Lassen NA, Andersen AR, Friberg L, Paulson OB: The retention of Tc99m-D, L-HMPAO in the human brain after intracarotid bolus injection: a kinetic analysis. *J Cereb Blood Flow Metabol* **8** [Suppl 1]: S13-S22, 1988
- 15) Yonekura Y, Nishizawa S, Mukai T, Fujita T, Fukuyama H, Ishikawa M, Kikuchi H, Konishi J, Andersen AR, Lassen NA: SPECT with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -d, l-hexamethyl-propylene amine oxime (HM-PAO) compared with regional cerebral blood flow measured by PET: effects of linearization. *J Cereb Blood Flow Metabol* **8** [Suppl 1]: S82-S89, 1988
- 16) Gemmel HG, Evans NTS, Besson JAO, Roeda D, Davidson J, Dodd MG, Sharp PF, Smith FW, Crawford JR, Newton RH, Kulkarni V, Mallard JR: Regional cerebral blood flow imaging: a quantitative comparison of technetium-99m-HMPAO SPECT with C^{15}O_2 PET. *J Nucl Med* **31**: 1595-1600, 1990
- 17) Inugami A, Kanno I, Uemura K, Shishido F, Murakami M, Tomura N, Fujita H, Higano S: Linearization correction of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled hexamethyl-propylene amine oxime (HM-PAO) image in terms of regional CBF distribution: comparison to C^{15}O_2 inhalation steady-state method measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metabol* **8** [Suppl 1]: S52-S60, 1988
- 18) Walovitch RC, Hill TC, Garrity ST, Cheesman EH, Burgess BA, O'Leary DH, Watson AD, Ganey

- MV, Morgan RA, Williams SJ: Characterization of technetium-99m-L, L-ECD for brain perfusion imaging, Part 1: Pharmacology of technetium-99m ECD in nonhuman primates. *J Nucl Med* 30: 1892-1901, 1989
- 19) L  veill   J, Demonceau G, De Roo M, Rigo P, Taillefer R, Morgan RA, Kupranick D, Walovitch RC: Characterization of technetium-99m-L, L-ECD for brain perfusion imaging, Part 2: Biodistribution and brain imaging in humans. *J Nucl Med* 30: 1902-1910, 1989
- 20) Friberg L, Andersen AR, Lassen NA, Holm S, Dam M: Retention of ^{99m}Tc-bicisate in the human brain after intracarotid injection. *J Cereb Blood Flow Metab* 14 [Suppl 1]: S19-S27, 1994
- 21) Matsuda H, Li YA, Higashi S, Sumiya H, Tsuji S, Kinuya K, Hisada K, Yamashita J: Comparative SPECT study of stroke using Tc-99m ECD, I-123 IMP, and Tc-99m HMPAO. *Clin Nucl Med* 18: 754-758, 1993
- 22) Nakagawara J, Nakamura J, Takeda R, Okumura T, Seki T, Hayase K, Satoh K, Suematsu K: Assessment of postischemic reperfusion and diamox activation test in stroke using ^{99m}Tc-ECD SPECT. *J Cereb Blood Flow Metabol* 14 (Suppl 1): S49-S57, 1994
- 23) Patterson JC, Early TS, Martin A, Walker MZ, Russel JM, Villanueva Meyer H: SPECT image analysis using statistical parametric mapping: comparison of technetium-99m-HMPAO and technetium-99m-ECD. *J Nucl Med* 38: 1721-1725, 1997
- 24) Chiron C, Raynaud C, Mazi  re B, Zilbovicius M, Laflamme L, Masure MC, Dulac O, Bourguignon M, Syrota A: Changes in regional cerebral blood flow during brain maturation in children and adolescents. *J Nucl Med* 33: 696-703, 1992
- 25) Chugani HT, Phelps ME, Mazziotta JC: Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol* 22: 487-497, 1987
- 26) Matsuda H, Seki H, Sumiya H, Tsuji S, Tonami N, Hisada K, Fujii H, Kobayashi H: Quantitative cerebral blood flow measurements using N-isopropyl- (Iodine 123) p-iodoamphetamine and single photon emission computed tomography with rotating gamma camera. *Am J Physiol Imaging* 1: 186-194, 1986
- 27) Iida H, Itoh H, Nakazawa M, Hatazawa J, Nishimura H, Onishi Y, Uemura K: Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using Iodine-123-IMP and SPECT. *J Nucl Med* 35: 2019-2030, 1994
- 28) Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD: Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metabol* 3: 1-7, 1983
- 29) Matsuda H, Tsuji S, Shuke N, Sumiya H, Tonami N, Hisada K: A quantitative approach to technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime. *Eur J Nucl Med* 19: 195-200, 1992
- 30) Matsuda H, Tsuji S, Shuke N, Sumiya H, Tonami N, Hisada K: Noninvasive measurements of regional cerebral blood flow using technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime. *Eur J Nucl Med* 20: 391-401, 1993
- 31) Matsuda H, Yagishita A, Tsuji S, Hisada K: A quantitative approach to technetium-99m ethyl cysteinate dimer: a comparison with technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime. *Eur J Nucl Med* 22: 633-637, 1995
- 32) Friston KJ: Analyzing brain images: principles and overview: In Human Brain Function, Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Mazziotta JC (eds), 1st ed, Academic Press, San Diego, 1997, pp25-41
- 33) Beer HF, Bl  uenstein PA, Hasler PH, Delaloye B, Riccabona G, Bangerl I, Hunkeler W, Bonetti EP, Pieri L, Richards JG, Schubiger PA: In vitro and in vivo evaluation of iodine-123-Ro 16-0154: a new imaging agent for SPECT investigations of benzodiazepine receptors. *J Nucl Med* 31: 1007-1014, 1990
- 34) Johnson EW, de Lanerrolle NC, Kim JH, Sundaresan S, Spencer DD, Mattson RH, Zoghbi SS, Baldwin RM, Hoffer PB, Seibyl JP: Central and peripheral benzodiazepine receptors: opposite changes in human epileptic tissue. *Neurology* 42: 811-815, 1992
- 35) Kurokawa K, Jibiki I, Matsuda H, Fukushima T, Tsuji S, Yamaguchi N, Hisada K: Comparison of benzodiazepine receptor and regional cerebral blood flow imaging of epileptiform foci in hippocampal kindled rabbits: a study with in vivo double tracer autoradiography using ¹²⁵I-Iomazenil and ^{99m}Tc-HMPAO. *Brain Res* 642: 303-310, 1994
- 36) Schubiger PA, Hasler PH, Beer-Wohlfahrt H, Bekier A, Oetli R, Cordes M, Ferstl F, Deisenhammer E, De Roo M, Moser E. Evaluation of a multicentre study with Iomazenil-a benzodiazepine receptor ligand. *Nucl. Med. Commun.* 12: 569-582, 1991
- 37) Hatazawa J, Satoh T, Shimosegawa E, Okudera T, Inugami A, Ogawa T, Fujita H, Noguchi K, Kanno I, Miura S, Murakami M, Iida H, Miura Y, Uemura K: Evaluation of cerebral infarction with iodine-123-iomazenil SPECT. *J Nucl Med* 36: 2154-2161, 1995
- 38) Schlegel S, Steinert H, Bockisch A, Hahn K, Schloesser R, Benkert C: Decreased benzodiazepine receptor binding in panic disorder measured by IOMAZENIL-SPECT. A preliminary report. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 244: 49-51,

- 1994
- 39) Kuikka JT, Pitkanen A, Lepola U, Partanen K, Vainio P, Bergström KA, Wieler HJ, Kaiser KP, Mittelbach L, Koponen H: Abnormal regional benzodiazepine receptor uptake in the prefrontal cortex in patients with panic disorder. *Nucl Med Commun* **16**: 273-280, 1995
 - 40) Kung MP, Kung HF, Billings J, Yang Y, Murphy RA, Alavi A: The characterization of IBF as a new selective dopamine D-2 receptor imaging agent. *J Nucl Med* **31**: 648-654, 1990
 - 41) Laruelle M, van Dyck C, Abi Dargham A, Zea Ponce Y, Zoghbi SS, Charney DS, Baldwin RM, Hoffer PB, Kung HF, Innis RB: Compartmental modeling of iodine-123-iodobenzofuran binding to dopamine D2 receptors in healthy subjects. *J Nucl Med*, **35**: 743-754, 1994
 - 42) Brücke T, Podreka I, Angelberger P, Wenger S, Topitz A, Kufferle B, Müller Ch, Deecke L: Dopamine D2 receptor imaging with SPECT: studies in different neuropsychiatric disorders. *J Cereb Blood Flow Metabol* **11**: 220-228, 1991
 - 43) Buck A, Westera G, Sutter M, Albani C, Kung HF, vonSchulthess GK: Iodine-123-IBF SPECT evaluation of extrapyramidal diseases. *J Nucl Med* **36**: 1196-1200, 1995
 - 44) Neumeyer JL, Wang S, Gao Y, Milius RA, Kula NS, Campbell A, Baldessarini RJ, Zea Ponce Y, Baldwin RM, Innis RB: N-w-Fluoroalkyl analogues of (1R) -2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl) tropane (β -CIT): radiotracers for positron emission tomography and single photon emission computed tomography imaging of dopamine transporters. *J Med Chem*, **37**: 1558-1561, 1994
 - 45) Innis RB, Seibyl JP, Scanley BE, Laruelle M, Abi-Dargham A, Wallace E, Baldwin RM, Zea-Ponce Y, Zoghbi S, Wang S: Single photon emission computed tomographic imaging demonstrates loss of striatal dopamine transporters in Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci USA* **90**: 11965-11969, 1993
 - 46) Seibyl JP, Marek KL, Quinlan D, Sheff K, Zoghbi S, Zea Ponce Y, Baldwin M, Fussell B, Smith EO, Charney DS: Decreased single-photon emission computed tomographic [123 I] β -CIT striatal uptake correlate with symptom severity in Parkinson's disease. *Ann Neurol* **38**: 589-598, 1995
 - 47) Kuikka, J. T., Tiuhonen, J., Bergstroem, K. A., Karhu J, Hartikainen P, Viinamäki H, Länsimies E, Lehtonen J, Hakola P: Imaging of serotonin and dopamine transporters in the living human brain. *Eur J Nucl Med* **22**: 346-350, 1995