原 著

小児期てんかんにおける ^{123}I -IMP SPECT 法による 局所脳血流動態の測定

Regional Cerebral Blood Flow in Epileptic Children Using ^{123}I -IMP SPECT

小 西 徹* 村上美也子 山谷美和 紺田 応子
岡田敏夫 二谷立介** 瀬戸 光

要旨: てんかん小児 24 例について, ^{123}I -IMP SPECT 法による局所脳血流動態の測定を行った。部分てんかんにおいて焦点部位の診断(血流量異常)は11例/20例 55%で可能であり, 脳波上の焦点とよく一致した。この11例の全例で焦点部位血流量は低下を示し対側同部位の値の67~93%であった。機能性てんかん(BECC, BEOSW)では, その他のてんかんに比して焦点部位の診断率が低く血流異常の程度も軽い傾向を認めた。焦点部位血流量異常は難治例で高頻度であった。しかし, 脳波上の発作波出現頻度と血流量異常には関連性を認めなかった。また, x線 CT の異常部位は SPECT でより広範で著明な血流異常部位として確認された。本法はてんかんにおける焦点の部位・特徴, 基礎病変・二次性病変の診断に有用と考えられる。

てんかん研究 1988; 6: 69-75

Key Words: child epilepsy, regional cerebral blood flow, ^{123}I -iodoamphetamine, single photon emission CT, epileptic foci.

はじめに

アミン(p-iodoamphetamine)の isopropyl 誘導体は脳関門を自由に通過し, 静注後すみやかに神経細胞内に取り込まれ, 30分でピークに達し, 数時間一定値を保った後尿中に排泄される^{17,18)}。このためアミンの isopropyl 誘導体を標識した ^{123}I -N-isopropyl-p-iodoamphetamine (IMP) をトレーサーとした脳スキャンは脳循環を表現すると考えられる。また, 回転式・リング式ガンマカメラ

を使用した Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) は脳内トレーサーの分布を立体的に把握することが可能である^{4,8)}。近年 IMP を用いた SPECT 法 (IMP-SPECT 法) が開発され臨床応用されている。本法では IMP の集積量が定量性を示し, 局所脳血流量と比例関係を示すため脳内局所脳血流量の測定が可能であり^{7,14)}, 脳梗塞を中心とした血管性疾患においてその早期診断に対する有効性が報告されている^{2,3,5,8,12,14)}。

* 富山医科薬科大学小児科

[〒930-01 富山市杉谷 2630]

Tohru Konishi, Miyako Murakami, Miwa Yamatani, Masako Konda, Toshio Okada

Department of Pediatrics Faculty of Medicine Toyama Medical and Pharmaceutical University

** 同 放射線科

Ryusuke Futatsuya, Hikaru Seto

Department of Radiology Faculty of Medicine Toyama Medical and Pharmaceutical University

1988年1月4日受理

Table 1 Patient profiles

case	age	sex	seizure type	EEG	x-ray CT	other signs
1	9 y 10m	M	SPS (BECCT)	lt C	n.p	—
2	7 y 10m	M	SPS (BECCT)	bil C	n.p	—
3	5 y 9m	F	CPS, sGTC (BEOSW)	rt O (G)	n.p	—
4	7 y 5m	M	CPS (BECCT)	lt C	n.p	—
5	9 y 4m	M	SPS, sGTC (BECCT)	lt C (G)	n.p	—
6	9 y 8m	M	SPS, sGTC (BECCT)	lt C	n.p	—
7	7 y 3m	M	CPS (BEOSW)	rt O	n.p	—
8	16 y 3m	M	CPS, sGTC	lt mT (G)	n.p	mild MR
9	11 y 8m	M	CPS, sGTC	rt F (G)	lt T LDA	mod. MR
10	6 y 11m	F	CPS, sGTC	bil C (G)	n.p	mild MR
11	15 y 8m	F	CPS	rt C	n.p	—
12	10 y 3m	M	CPS, sGTC	lt C (G)	rt atrophy	HHE
13	14 y 10m	F	CPS	lt F (G)	n.p	—
14	14 y 10m	F	CPS	lt F (G)	n.p	—
15	7 y 5m	F	CPS	lt aT	n.p	—
16	11 y 7m	M	CPS, sGTC	lt P (G)	n.p	post ence.
17	10 y 4m	F	sGTC	D sp & w	n.p	mod. MR
18	15 y 11m	F	CPS, sGTC	D sp & w	n.p	—
19	4 y 10m	F	CPS, sGTC	rt mT(G)	n.p	MR, motor d
20	1 y 5m	M	sGTC-West sy.	bil O-hyps.	D atrophy	atonic CP
21	5 y 8m	M	Myoclonic	D polysp & w	n.p	mild MR
22	8 y 7m	M	Myoclonic	D polysp & w	n.p	—
23	15 y 11m	M	pGTC	D sp & w	n.p	mod. MR
24	8 y 10m	F	pGTC	bil O slow	n.p	—

Abbreviations: 1) seizure type SPS=simple partial seizure; CPS=complex partial seizure; pGTC=primary generalized tonic-clonic convulsion; BECCT=benign epilepsy in childhood with centro-temporal spikes; BEOSW=benign epilepsy with occipital spike-waves, 2) EEG lt=left; rt=right; D=diffuse; (G)=generalization, 3) x-ray CT LDA=low density area, 4) other signs MR=mental retardation; ence.=encephalitis; HHE=hemicconvulsion hemiplegia epilepsy syndrome.

一方、てんかんにおける脳血流動態の検討は、ポジトロン CT などを使用し行われており¹⁶⁾、てんかんの病因・病態に関して新しい側面からのアプローチがされている。しかし、いまだ報告は散見されるにすぎず、特に小児期における報告は少ない。今回われわれは、小児期発症の各種てんかん児において IMP-SPECT 法を臨床応用したので報告する。

対象・方法

対象は、難治性または頻回発作を有するてんかん患児 24 例で、年齢は 1～16 歳（平均 9 歳 11 カ

月）である。臨床発作型分類は単純部分発作 2 例・複雑部分発作 6 例・二次性全汎化発作 12 例の部分発作計 20 例と、全汎発作 4 例（強直性間代性けいれん 2・ミオクロニー発作 2）である（Table 1）。その他の神経症状として、片麻痺を 1 例に脳性麻痺を 1 例に精神発達遅滞を 6 例に認めている。

IMP-SPECT 法は、IMP 3 mCi を安静覚醒開眼時に静注し、5 分間開眼状態を保ち、静注 30 分後よりスキャンした。スキャンは、GE 社製の回転式ガンマカメラ Maxi Camera 400A/T およびデータ処理装置 Maxi Star を使用し、画像はスラ

Table 2 Findings of SPECT and EEG

	partial seizures		generalized seizures
	functional foci	other foci	
no. of cases	7	13	4
decreased rCBF in foci	3 (43%)	8 (62%)	—
increased rCBF in foci	0	0	—
decreased rCBF* in other r.	2	5	1
no change	3 (43%)	4 (31%)	3

* decreased rCBF in basal of temporal lobe; 7 cases
markedly decreased rCBF in temporal lobe (infarction); 1 case
diffuse decreased rCBF in hemisphere (HHE); 1 case

Fig. 1 Case 2 7-year-old boy

The accumulation of ^{123}I -IMP in the right anterior temporal area is decreased (83%) compared with that of contralateral regions on the transverse scans.

イス幅 6 mm で transverse, sagittal, coronal section の各断層像を作製した¹⁴⁾。なお、各断層像において rCBF 異常の存在する場合には、関心領域と反対側同部位の RI count 数の比較を行いその変動率で表わした。脳波は IMP 静注前 20 分間・後 10 分間モニターし、突発波頻度・焦点部位の決定に使用し、また同日 x 線 CT scan を施行し SPECT 所見との対比を行った。

結 果

今回の IMP-SPECT 施行時は、全例発作間欠期または発作後 2 時間以上経過していた。IMP 静注は、午前 9 時から 10 時の間で全例ほぼ一定の条件で検査した。

1. 部分てんかんにおける SPECT 所見 (Table 2)

部分てんかん 20 例中てんかん焦点と考えられる部位に rCBF の異常を示したものは、11 例 (55.0%) であった。全例 rCBF の低下であり rCBF 増加を示した例はなかった。RI count による反対側同部位との血流量比は 67~93% (平均 86.2%) であった。rCBF 異常部位と脳波上の焦点部位の関連性については 9 例でほぼ一致した部位であり、1 例は反対側同部位 (case 13) に、1 例では脳波上焦点が不明であるにも拘らず、SPECT で rCBF 異常部位を認めた (case 17)。

次に、部分てんかんを臨床経過、発作波の特徴より Rolandic discharge を示す BECCT または occipital spike を示す BEOSW の機能性・良性

before Flunarizine

after Flunarizine

Fig. 2 Case 9 11-year-old boy

Upper part shows the transverse scans of SPECT before Flunarizine therapy. The rCBF is diffusely decreased in the left temporal lobe, due to old infarction, and mildly decreased in the right frontal lobe, corresponding to EEG focus.

Lower part shows the transverse scan after Flunarizine therapy. The rCBF in the right frontal lobe has returned to normal, but rCBF in the old infarction remains to be a low perfusion.

てんかん (case 1~7) と、その他の部分てんかん (case 8~20) に分けて検討した。SPECT での焦点部位確認率は、良性てんかんで42.9%であるのに対して、その他の部分てんかんでは61.5%であり軽度の差を認めた。反対側同部位との血流量比でも、良性てんかんではrCBF低下が軽度である傾向は認めたが有意ではなかった。なお、rCBF低下領域の広さについては両群に差はなかった。

2. 全汎てんかんにおける SPECT 所見

原発全汎てんかんにおいては、焦点と考えられるrCBF異常部位は認めなかった。しかし、脳幹部・基底核部と思われる部位の血流量低下を認めた例があった (case 22)。

部分発作の二次性全汎化例においては、coronal scanで片側または両側の側頭葉底部の血流量低下を示す例が多く7例に認められた。

典型的な SPECT 所見を示した症例を呈示する。

症例2 7歳男児、単純部分発作 (Fig. 1)

7歳より睡眠初期または覚醒前、口周囲・頬部

の部分運動発作が出現、CBZ投与にて容易に発作は抑制された。脳波では特に睡眠時に両側Rolandic領域 (右側優位) に鋭徐波複合が頻発するいわゆるBECCTの患者である。x線CTは正常であるがSPECTでは右前側頭部にrCBF低下領域を認めた。

症例9 11歳男児、複雑部分発作・二次性全汎化発作 (Fig. 2)

生後10カ月熱性けいれん初発、1歳6カ月より無熱性けいれんとなる。年に数回のけいれん重積を示し7歳頃よりadversive seizure, affective seizure, automatismなどの発作となり、特に朝方・夕方に数回/日起こす難治例である。x線CTでは、左側頭部に径1.5cmの低吸収領域が存在する (陳旧性梗塞)。SPECTでは、x線CT異常部を中心に左側頭部全体を占める広範な低血流部を認め、さらに脳波上の焦点の存在する右前頭部でもrCBF低下を認めた。本症例ではFlunarizineの投与を試み、発作回数の減少を認めた。治療後のSPECTでは、梗塞部に変化を認めなかった

Fig. 3 Case 20 One-year-old boy

He had an abnormal x-ray CT of diffuse cortical atrophy. SPECT shows markedly and widely decreased rCBF in bilateral parietal and occipital lobes including EEG foci.

が、焦点部の rCBF 低下は消失した。

症例20 1歳男児，点頭てんかん (Fig. 3)

新生児期に仮死・低血糖・多血症があり，以後精神運動発達遅滞 (atonic CP) が著明な例である。7カ月頃より脳波上両側頭頂部・後頭部に多焦点性棘波が出現し，1歳5カ月に点頭けいれんに発展した。x線CTでは，diffuseな萎縮が見られる。SPECTでは，焦点の存在する頭頂・後頭部の広範で著明な血流量低下が認められた。

3. x線CT所見とSPECT所見の比較

x線CTで異常所見を示した例は，症例9 (陳旧性梗塞)，症例12 (HHE)，症例20 (全般的萎縮) の3例であった。SPECT上では，これらの異常部位はより広範囲に，かつ明瞭な所見として表現された。なお，x線CTでてんかん焦点を確認できた例はなかった。

4. 臨床発作・脳波上の突発波頻度とSPECT所見の関連性

臨床発作頻度とSPECTでの焦点部 rCBF 異常の出現については，その他のてんかん群で発作の多い難治例ほど確認率が高く有意の相関が見られた。しかし，良性てんかんでは関連性を認めな

かった。脳波所見とSPECTでの異常出現に関しては，突発波頻度の多い例ほど rCBF 異常 (焦点の確認) が多い傾向を示したが有意の相関は見い出せなかった。また，基礎波異常についても，HHEなどの明らかな器質性病変の存在する例では，脳波上の徐波化とSPECT所見は良く一致したが，てんかん焦点部の確認に関しては明白な関連性はなかった。

考 案

近年，CT scan, MRI^{6,9)}, Positron Emission CT (PET)¹⁶⁾ などの新しい画像診断技術の開発により，非侵襲的に脳の病変・脳内の代謝などの把握が可能となった。この新しい画像診断技術は，各種神経疾患の診断・病変部位の診断のみならず，その病因・病態の解明に大きく寄与するものと思われる。IMP-SPECT法もその一つであり，局所脳循環動態の把握に有効な手段である。

てんかん患者の脳内局所における循環動態・代謝異常については，PET, SPECT法を使用した報告が散見される。特に部分てんかんにおいて焦点部の血流異常・代謝異常の存在が報告されている^{10,11,13,15,16)}。これらによると，てんかん焦点部位は発作間欠期には低血流 (時に高血流)・低代謝領域として確認され，発作時は逆に高血流になるとされている。また，PET または SPECT 法による焦点部位の診断率はほぼ100%に近いとの報告が多い。今回の検討では，全例発作間欠期であったためか焦点部位の rCBF は低血流量を示し，従来の報告と一致した所見であった。しかし，焦点部位の診断率は部分てんかんの55%と低値であった。この原因として，

1) 小児期のてんかんと成人のてんかんとは性質が異なる。例えば，小児期には機能的な焦点が多く，成人になるに従い器質性の焦点となる。

2) 焦点部位が小さい，または大脳深部に存在するためにSPECTで表現できない。

3) 今回の検討は覚醒開眼時の検査であるためにてんかん性放電が起こりにくい。

などが考えられる。今後これらの点につき症例を重ね検討する必要があると思われる。焦点部位確認率は以前の報告より低値であったが，部分てん

かんの半数以上, 特に難治例で焦点部位の診断または血流動態が明らかとなったことは画期的なことと思われる。さらに, 本法は脳内の rCBF を三次元表示できるため焦点部位の広がりや立体的に把握することができる利点もある。x 線 CT との比較においても焦点部位の診断については, はるかに優れており, 脳波上の焦点と一致率も高く, 今後焦点部位の診断・治療方針の決定・予後の判定など広く臨床応用できるものと思われる。

さて, 小児期の部分てんかんには, BECCT や BEOSW などの良性の経過を取る例や, 明らかな器質性病変を有する難治例まで多種多様の病因・病態の存在が推察されている。したがって, これらのてんかん焦点部位における血流・代謝異常も質・程度などで異なることが予想される。今回 BECCT, BEOSW などの良性てんかんとその他の部分てんかんに分けて SPECT 所見の比較を行った。その結果, 明らかに有意とはいえないが良性てんかんでは焦点部位の診断率が低く rCBF 低下も軽度である傾向を認めたことは興味ある所見であった。今後症例を重ね, SPECT 所見の違い(焦点部位の血流動態の特徴)からみた臨床的特徴を検討することにより, 小児期部分てんかんの病因・病態の解明・てんかん分類の補助診断となることが期待される。また, 二次性全汎化のある部分てんかん例で側頭葉底部の低血流を認めたことも, 全汎化の機序を解明するうえで興味ある所見であった。

てんかん焦点部以外の SPECT 所見では, 特に脳血管障害に対する早期診断・障害の範囲決定に有用性が報告されている^{2,3,5,8,12,14)}。今回 x 線 CT 上異常所見のあった3例においても x 線 CT 異常領域に比較して, より広範囲でかつ明瞭な rCBF 低下領域として確認された。これは, 器質的病変部の低血流とその周辺部における血流状態も同時に表現しているためと考えられる。なお, 器質的病変部における rCBF 低下率は焦点部位血流量低下率より大きかった。このように, 本法は焦点部以外の rCBF 異常も診断可能であり, てんかんによる二次性の脳病変例えば mesial temporal sclerosis などの診断にも有用性があるものと思われる。今回の検討は, IMP 静注後1時間

以内の early scan におけるものだけであり, 今後5~6時間後の delayed scan も行うことによりさらに新しい知見が得られるものと思われる¹⁾。

文 献

- 1) Creutzig H, Schober O, Gielow P, et al. Cerebral dynamics of N-isopropyl-(¹²³I) p-iodoamphetamine. *J Nucl Med* **1986**; 27: 178-183.
- 2) Ell PJ, Lui D, Cullum I, et al. Cerebral blood flow studies with ¹²³iodine-labeled amines. *Lancet* **1983**; 18: 1348-1352.
- 3) 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* **1982**; 23: 191-195.
- 4) Holman BL, Hill TC, Magistretti PL. Brain imaging with emission computed tomography and radiolabeled amines. *Invest Radiology* **1982**; 17: 206-215.
- 5) Holman BL, Hill TC, Polak JF, et al. Cerebral perfusion imaging with iodine ¹²³-labeled amines. *Arch Neurol* **1984**; 41: 1060-1063.
- 6) Jabbari B, Gunderson CH, Wippold, F, et al. Magnetic resonance imaging in partial complex epilepsy. *Arch Neurol* **1986**; 43: 869-872.
- 7) Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, et al. Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p-[¹²³I] iodoamphetamine (IMP) tomography. *J Nucl Med* **1982**; 23: 192-203.
- 8) Lee RGL, Hill TC, Holman BL, Uren RU, Clouse ME. Comparison of N-isopropyl (I-123) p-iodoamphetamine brain scans using anger camera scintigraphy and single-photon emission tomography. *Radiology* **1982**; 145: 789-793.
- 9) Lesser RP, Modic MT, Weinstein MA, et al. Magnetic resonance imaging (1.5 Tesla) in patients with intractable focal seizures. *Arch Neurol* **1986**; 43: 367-371.
- 10) Magistretti P, Uren R, Blume H, Schomer D, Royal H. Delineation of epileptic focus by single photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* **1982**; 7: 484-485.
- 11) Magistretti P, Uren R, Parker JA, et al. Monitoring of regional cerebral blood flow by single photon emission tomography of I¹²³-N-isopropyl-iodoamphetamine in epileptics. *Ann Radiol* **1983**; 26: 68-71.

- 12) 松田博史, 関 宏恭, 石田秀則, ら. N-isopropyl-p-[¹²³I] iodoamphetamine による局所脳血流測定. 核医学 **1984**; 21: 445-448.
- 13) Uren RF, Magistretti PL, Royal FD, et al. Single-photon emission computed tomography. A method of measuring cerebral blood flow in three dimensions (preliminary results of studies in patients with epilepsy and stroke). Med J Aust **1983**; 30: 411-413.
- 14) 瀬戸 光, 二谷立介, 亀井哲也, ら. N-isopropyl-p-[¹²³I] 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 ¹³³Xe 動注法による脳血流の比較—. 日本医放会誌 **1985**; 45: 1135-1141.
- 15) Schlthess GK, Ketz E, Schubiger PA, Bekier A. Regional quantitative non-invasive assessment of cerebral perfusion and function with N-isopropyl-[¹²³I] p-iodoamphetamine. J Nucl Med **1985**; 26: 9-16.
- 16) 清水弘之, 石島武一. てんかん焦点の局在診断におけるポジトロン CT と脳波の相関. 臨床脳波 **1987**; 29: 172-176.
- 17) 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.
- 18) Winchell HS, Horst WD, Braun L, et al. N-isopropyl-[¹²³I] 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.

Summary

Regional Cerebral Blood Flow in Epileptic Children Using ¹²³I-IMP SPECT

Tohru Konishi, Miyako Murakami, Miwa Yamatani, Masako Konda,
Toshio Okada, Ryusuke Futatsuya, Hikaru Seto

The recent development of single-photon emitting radiopharmaceuticals has introduced a new era for the investigation of neurological disease. We have performed single photon emission computed tomography (SPECT) with ¹²³I-N-isopropyl-p-iodoamphetamine (IMP) to measure regional cerebral blood flow (rCBF) in epileptic children. A total of twenty-four patients with epilepsy were investigated. 4 patients had primary generalized seizures and 20 patients had partial seizures. In 11 out of 20 patients with partial seizures, SPECT revealed a seizure focus, which correlated well with EEG findings. All of these abnormalities in foci were decreased rCBF findings. The relative values of decreased rCBF in foci showed from 67% to 93% compared with those of contralateral regions. The decreased rCBF findings in epileptic foci tended to be more extensive in the patients with organic and/or intractable epilepsy than functional and/or benign epilepsy (Rolandic discharges and occipital spike-waves). This method may be useful to determine the property of epileptic focus as well as localization.

On the other hand, three patients had abnormal organic lesions on x-ray CT scan. These were mild atrophy in the right hemisphere (HHE syndrome), small low density area in the left temporal lobe (old infarction) and diffuse cortical atrophy (due to hypoxic encephalopathy during neonate). The SPECT findings of these lesions showed a marked reduction of rCBF in the more extended area. This method may be also suitable to evaluate the underlying organic and secondarily involving disorders with epilepsy.

These results suggest that the measurement of rCBF by IMP-SPECT is of clinical use for the precise diagnosis and management of patients with epilepsy.

J. Jpn. Epil. Soc. 1988; 6: 69-75