

# $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO を用いた脳血流定量測定法の 検討と臨床応用

田中 尚

近畿大学医学部第3内科学教室

Quantitative measurement of cerebral blood flow using  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO

Hisashi Tanaka

Third Department of Internal Medicine, Kinki University  
School of Medicine, Osaka, Japan

## ABSTRACT

This study investigated a new method of measuring regional cerebral blood flow (rCBF), using  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO SPECT. Mean CBF (mCBF) was measured by the Patlak plot method and rCBF was calculated by Lassen's correction algorithm, as Matsuda et al. reported. The cerebral hemisphere was used as the reference region for Lassen's correction. The reference RI count rate was calculated from one slice at the basal ganglia level and correction factor  $\alpha$  was fixed at 2.0. Consequently, rCBF could be measured more easily than by utilising Matsuda's method. The contribution of age, laterality and gender to the CBF of normal subjects was studied. Furthermore, CBF change was evaluated after acetazolamide injection in patients with cerebral vascular disease and during hyperventilation in patients with partial epilepsy.

The mCBF value of 26 normal subjects was  $53.8 \pm 6.4$  ml/100 g/min and showed a significant correlation with advancing age ( $R = -0.644$ ,  $p = 0.0004$ ,  $n = 26$ ). The mean value for rCBF of the cerebellum, frontal area, temporal area, occipital area and parietal area were  $77.3 \pm 6.6$  ml/100 g/min,  $70.2 \pm 9.1$  ml/100 g/min,  $72.3 \pm 7.5$  ml/100 g/min,  $71.8 \pm 6.2$  ml/100 g/min and  $77.3 \pm 6.6$  ml/100 g/min respectively. Each of the above listed regions, except for the occipital area demonstrated a significant correlation with advancing age. The most remarkable decrease of rCBF with age was discerned in the frontal area ( $R = 0.757$ ,  $p = 0.0001$ ,  $n = 26$ ). There were no gender differences or laterality in mCBF or respective rCBF values.

The increase in CBF after 1.0 g acetazolamide administration was evaluated in 7 patients with ischemic cerebral vascular disease. The increase in mCBF on the affected side in 3 patients with unilateral occlusive vascular pathology was significantly lower than that on the unaffected side ( $p < 0.01$ ). In addition, reduced cerebrovascular reserve capacity was observed regionally on the affected side in those 3 patients by SPECT imaging.

The decrease in CBF during hyperventilation was evaluated during interictal phase in 7

patients with partial epilepsy. During hyperventilation, CBF was reduced by  $13.4 \pm 4.1$  ml/100 g/min ( $22.0 \pm 4.5\%$ ). There was no significant difference in the reduction of CBF between 4 patients with "build up" phenomenon on electroencephalogram and 3 patients without it. Under normal conditions, focal hypoperfusion on SPECT imaging was present in 4 of 7 patients, and in 6 patients during hyperventilation.

These results suggest that this new method of measuring CBF in a quantitative manner is very useful for a variety of clinical studies.

**Key words :** single photon emission computed tomography,  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO, cerebral blood flow, acetazolamide, hyperventilation

## 緒 言

近年、神経画像診断法の進歩はめざましく、single photon emission computed tomography (SPECT) や positron emission tomography (PET) などの核医学検査が発達してきた。brain computed tomography (CT) や magnetic resonance imaging (MRI) は形態的变化を捉えるのに対して、PET や SPECT は脳循環代謝を評価することが可能で機能的変化を捉えることができる。特に SPECT は核種の供給も簡便で多くの施設で日常検査として用いられている。しかしながら、SPECT では脳血流を定量的に測定する事は临床上煩雑で、定性的な脳血流表示にならざるを得なかった。定性的な脳血流表示では、びまん性脳血流低下や患者間の比較、経時的变化、手術前後や薬物の治療効果を評価することは不十分である。また luxury perfusion のような病態のとき障害部位が高血流なのか健常部位が低血流のように見えるのか判断できない。負荷試験においても、血流の分布の変化は捉えることができるが血流の増減については相対的あるいは半定量的評価しかできない。そのため SPECT を用いて、簡便に PET のような定量的脳血流測定が可能となることが望まれている。Technetium- $^{99m}$  hexamethylpropylene amine oxime ( $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO) は SPECT 用の核種で、取扱いが容易で現在広く用いられている。しかし、 $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO は脳組織内のみならず血液中でも

代謝される不安定な物質であり、脳血流定量法は困難であった<sup>1</sup>。Matsuda ら<sup>2</sup> は、 $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO による RI アンギオグラフィーに Patlak plot<sup>3,4</sup> を応用した非侵襲的な全脳血流定量法を開発した。さらに Lassen 補正<sup>5</sup> のための参照部を大脳半球とし、大脳半球平均 RI カウント数と脳血流に合わせて変化させた補正係数から局所脳血流量を求めた<sup>6</sup>。しかしながら大脳半球全体の平均 RI カウント数を算出し、補正係数を症例ごとに変化させることは煩雑で、日常臨床に使用することは困難である。著者は Lassen 補正のための大脳半球平均 RI カウント数を求める際に大脳半球以外で代用可能なスライスレベルや補正係数の検討を加えて臨床応用可能な局所脳血流測定法を新しく開発した。次に同法を用いて、正常者の全脳血流量 mean cerebral blood flow (mCBF) および局所脳血流量 regional cerebral blood flow (rCBF) を定量測定し、脳循環に対する加齢や性差の影響を検討した。また acetazolamide (Diamox<sup>R</sup>) 負荷と過換気負荷を施行し脳血流 SPECT の定量評価の有用性を検討した。

## 対象と方法

### 1. 対象

#### 1.1. 正常対象群

近畿大学医学部付属病院神経内科を頭痛、しびれ、めまいなどで受診し神経学的所見、頭部 MRI および脳波など神経学的検査にて異常がなく神経学的には正常と診断された右利き26名

(男性12名, 女性14名, 平均年齢40.0±16.7歳) である。糖尿病, 高血圧, 高脂血症の既往歴がなく, 血液生化学検査, 心電図および胸部エックス線写真で異常は認められなかった。全例に検査内容を説明し, 承諾を得た。

1.2. 虚血性脳血管障害患者群

対象は慢性期虚血性脳血管障害患者7名(男性5名, 女性2名, 平均年齢54.4±5.8歳)で, 臨床診断は脳梗塞5名(アテローム血栓性脳梗塞2名, ラクナ梗塞3名)および一過性脳虚血発作2名である。全例に検査内容を説明し, 承諾を得た。

1.3. てんかん患者群

対象はてんかん患者7名(男性3名, 女性4名, 平均年齢24.1±6.1歳)で, 発作型は部分てんかん(特発性6名, 症候性1名)である。全例に検査内容を説明し, 承諾を得た。

2. 方法

2.1. 半球平均脳血流量(mCBF)測定

仰臥位, 安静閉眼状態にて <sup>99m</sup>Tc-HM-PAO 300 MBq (2 ml) を右肘静脈からボラス静注した。静注直後より回転ガンマカメラ島津SNC510-Rを使用し128×128のマトリクスサイズで1秒毎80フレームで, 頭部より胸部にか

けて RI アンジオグラフィーを施行し, Patlak plot<sup>3,4</sup> を応用した Matsuda ら<sup>2</sup> の方法で mCBF を測定した。まず, 脳と大動脈に関心領域 region of interest (ROI) を設定し, RI アンジオグラフィーから時間放射線曲線 time activity curve (TAC) を得る (Fig. 1-a)。次に脳の TAC を左方へ偏位させ両者のピークを合わせ (Fig. 1-b), この脳と大動脈の TAC から両者の RI カウントの比を縦軸に, 大動脈の RI カウントの積分値と動脈血の RI カウントの比を横軸に plot すると数秒間の直線部分が得られる (Fig. 1-c)。この傾きは脳へのトレーサーの流入速度を示し, 脳と大動脈の ROI の大きさを補正することにより brain perfusion index が算出され, Matsuda ら<sup>2</sup> の報告した <sup>133</sup>Xe 吸入法 (early picture 法) との回帰式  $y=2.75x+17.7$  から mCBF を求めた。

2.2. 局所脳血流量(rCBF)測定

RI アンジオグラフィー撮影終了後, 安静閉眼状態のまま <sup>99m</sup>Tc-HM-PAO 430 MBq (3 ml) を追加投与し5分後撮影した。同回転型カメラにより360度, 64方向, 1方向あたり15秒かけて64×64マトリクスにて行った。Butterworth フィルターで前処理を行い, Shepp &

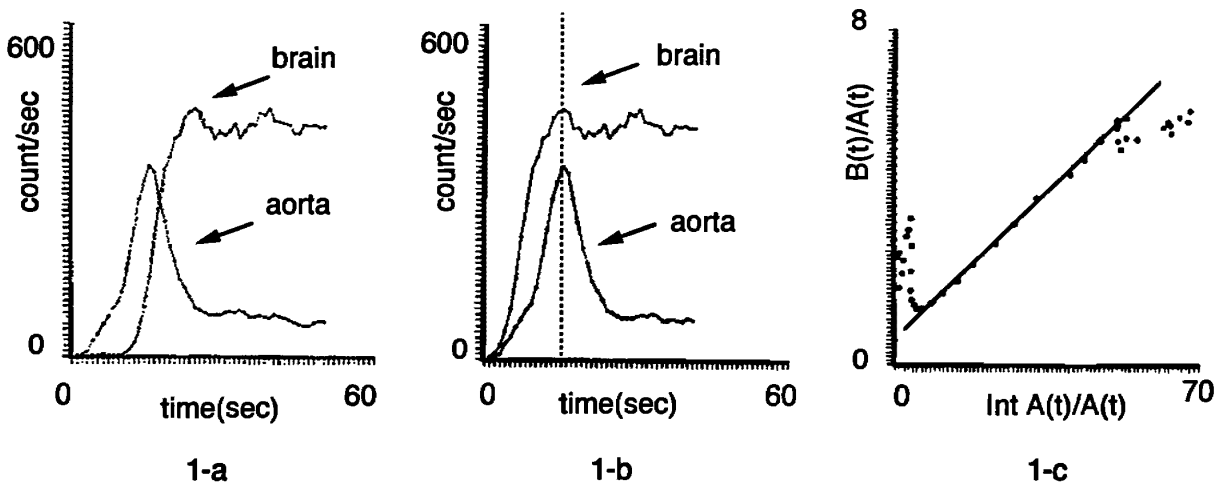


Fig. 1-a Time activity curve for brain and aortic arch  
1-b The brain time activity curve shifted to the left to match the peak times of both brain and aortic arch activity curves.  
1-c A graph of the ratio of brain activity during measurement to aortic arch activity at respective times versus the ratio of aortic arch activity time integral to the aortic arch activity at respective times.

Logan フィルターを用いて再構成を行った。半値幅は 13 mm である。吸収補正は行わなかった。スライス厚 5.7 mm の横断断層像を orbitomeatal line (OML) に平行に得た。得られた SPECT 画像は  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO の逆拡散現象のために SPECT カウントと血流値が比例せず、高血流部を過小評価している<sup>1,5</sup>。Lassen ら<sup>5</sup>はこの逆拡散を次式を用いて補正している。

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

ただし

Fr：参照部血流量

Fi：局所血流量

Cr：参照部 RI カウント数

Ci：局所 RI カウント数

$\alpha$ ：補正係数

したがって、大脳半球を参照部、mCBF を参照血流量として Lassen 補正し画像処理すると rCBF を示す画像が得られる。SPECT 画像は rCBF 10 ml/100 g/min ごとに 8 色のカラー表示し血流絶対値を示す rCBFmap を作製した。

### 2.3. rCBF 測定法の基礎的検討

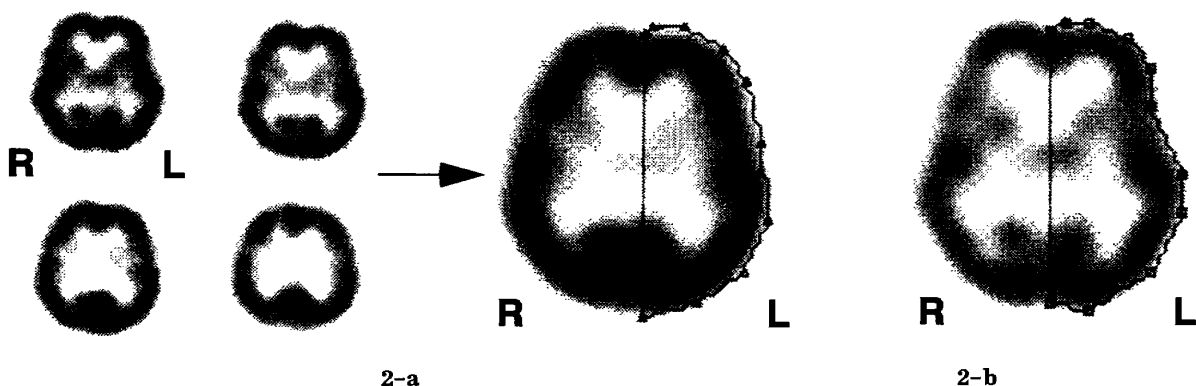
#### 2.3.1. 参照部位平均 RI カウント数測定の検討

大脳半球を参照部、mCBF を参照血流量として Lassen 補正を行うためには大脳半球平均 RI カウント数を求めることが必要である。しかし大脳半球全体の平均 RI カウント数を求め

るのは煩雑で日常臨床には応用困難である。そこで著者は大脳半球平均 RI カウント数を求める際に大脳半球以外で代用可能なスライスレベルを検討した。Matsuda ら<sup>3</sup>の方法で求める mCBF は仰臥位、正面から撮影した RI アンギオグラフィーを解析処理する。したがって、mCBF は正面から見て最も厚みのあるスライス面、すなわち基底核レベルの血流を最も反映すると考えられ、また基底核レベルは前中後大脳動脈の各血管領域を含み、脳室の占める割合が少なく脳萎縮の影響を受けにくい。それ故、基底核レベルが参照部平均 RI カウント数算出に適していると考え、基底核レベルの平均 RI カウント数が大脳半球の平均 RI カウント数に近似するかを検討した。

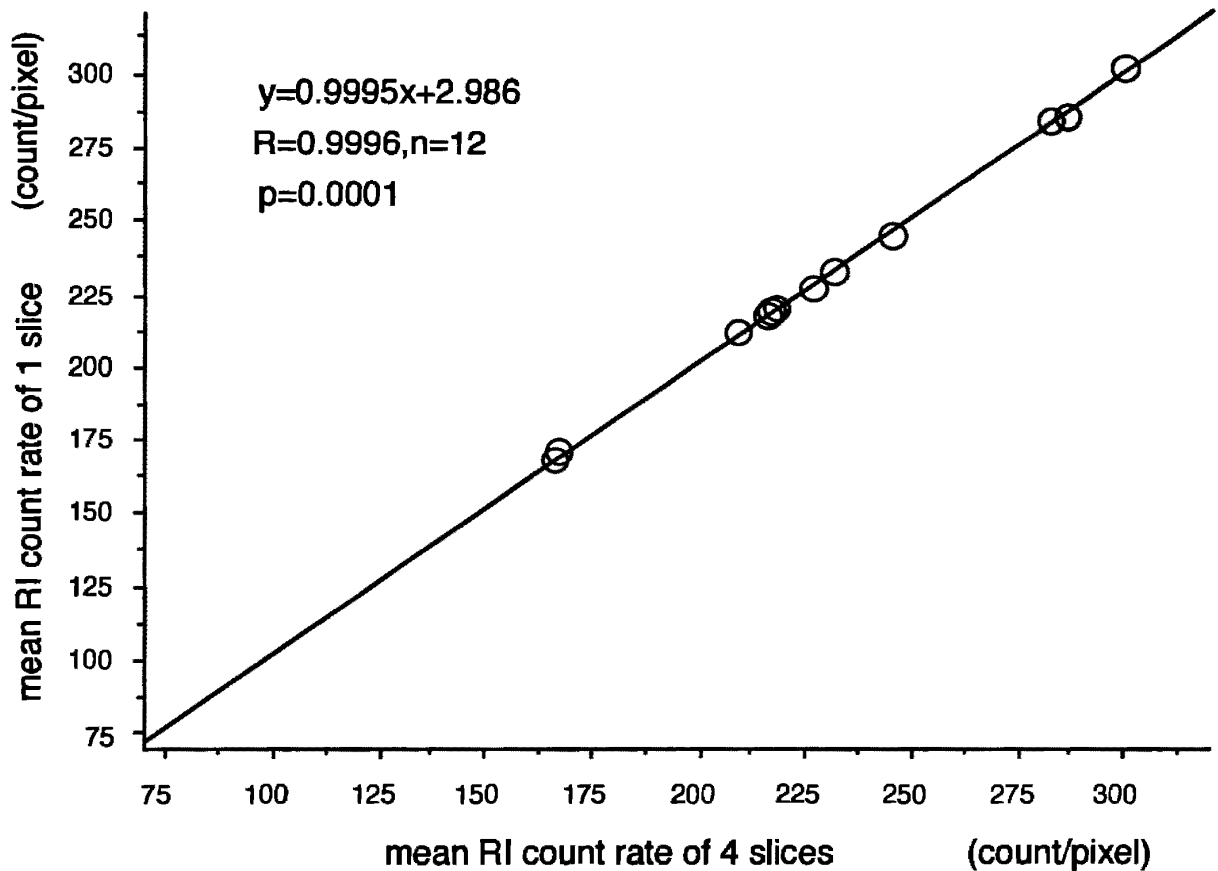
通常、大脳半球平均 RI カウント数として基底核、側脳室レベルの数スライスの加算画像の平均カウント RI 数が用いられている。そこで正常者12名を対象に基底核、側脳室を含む 4 スライス加算画像 (Fig. 2-a) と基底核レベル 1 スライス (Fig. 2-b) の左半球平均 RI カウント数を比較した。カットオフ値は視覚的に ROI を取り易い 50%とした。

4 スライス加算画像の平均カウント数は  $230.4 \pm 42.2$  (mean  $\pm$  SD), 最大 299.3, 最小 166.2であった。基底核レベル 1 スライスの平均カウント数は  $232.2 \pm 42.4$ , 最大 302.6, 最小 168.2で、両者は  $y = 0.9996x + 2.986$  ( $R =$



**Fig. 2-a** Addition of four slices of both basal ganglia and lateral ventricle levels  
The ROI was set to the left hemisphere.

**2-b** One slice of basal ganglia  
The ROI was set to the left hemisphere.



**Fig. 3** Correlation of mean RI count rate in four slices and one slice  
A highly significant correlation was demonstrated between them.

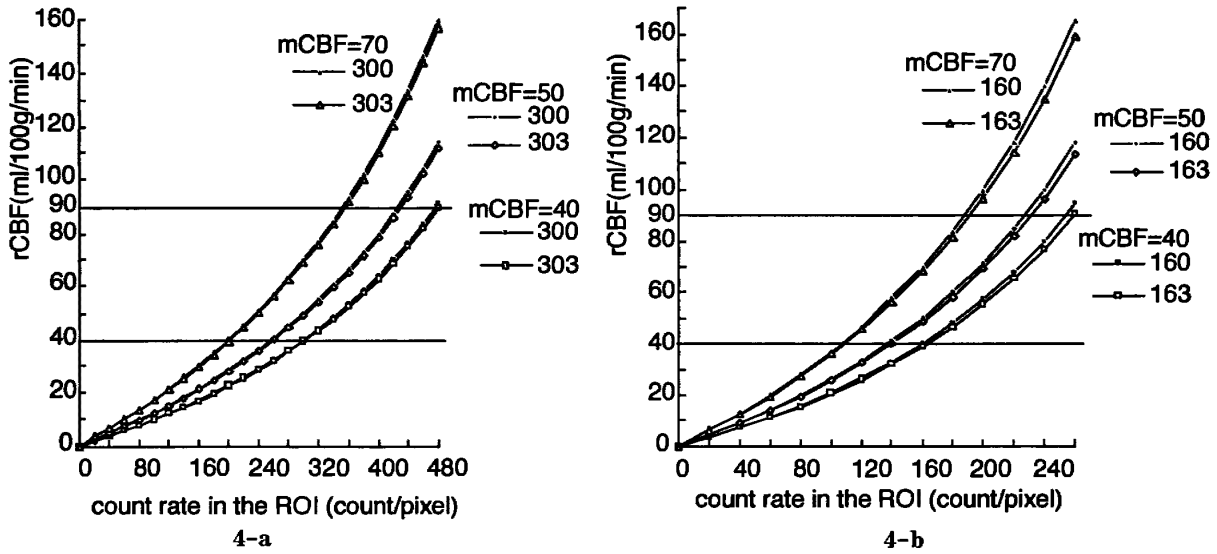
0.9996,  $p=0.0001$ ,  $n=12$ ) の良好な相関関係 (Fig. 3) にあった。基底核レベル1スライスの平均 RI カウント数は4スライス加算画像の平均 RI カウント数より約3カウント上回ることになる。

ついでこの3カウントの差の局所脳血流に対する影響を検討した。平均 RI カウント数303と300を比較すると (Fig. 4-a), mCBF が40, 50, 70 ml/100 g/min とした場合, rCBF が40~90 ml/100 g/min の範囲で前者は0.5~1.9 ml/100 g/min (1.2~2.1%) 過小評価した。同様に平均 RI カウント数163と160を比較すると (Fig. 4-b), 前者が0.9~3.5 ml/100 g/min (2.2~3.8%) の過小評価であった。以上より平均 RI カウント数が160, mCBF が40 ml/100 g/min, rCBF 90 ml/100 g/min の時, 3.8%の最大誤差を示した。rCBF を過小評価する傾向は平均 RI カウント数が少なく, mCBF が

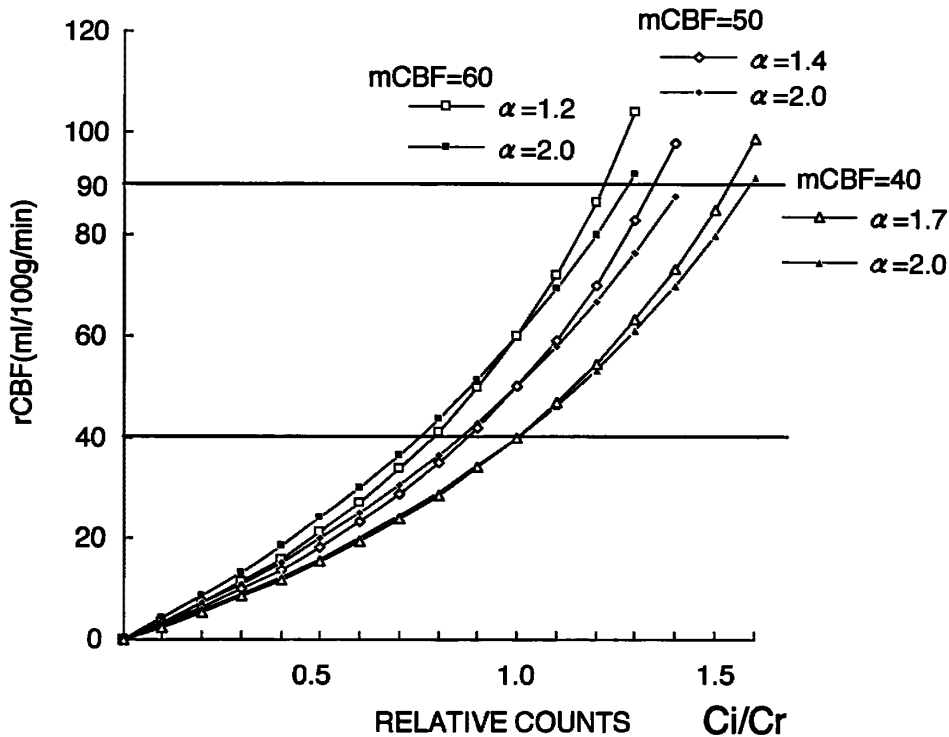
低く rCBF が高い場合ほど強かった。したがって, 基底核レベル1スライスの平均 RI カウント数を参照部の平均 RI カウント数とすると高血流部は若干過小評価する可能性がある。しかし通常の測定範囲内では0.5~3.5 ml/100 g/min の過小評価であり, 臨床的には無視しうるものと考え, 本研究では基底核レベル1スライスから参照部平均 RI カウント数を算出した。

### 2.3.2. 補正係数の検討

次に補正係数について検討した。補正係数 $\alpha$ は参照部における逆拡散の速度に対する脂溶性<sup>99m</sup>Tc-HM-PAO が水溶化される速度の比である<sup>5</sup>。Lassen ら<sup>5</sup> は小脳を参照部位とする場合 $\alpha=1.5$ として補正を行った。Inugami ら<sup>7</sup> はPET との比較で大脳半球を参照部位とする場合 $\alpha=2.0$ として補正を行い良好な相関性を報告しており,  $\alpha=1.5$ では過大評価となっている。一方, 補正係数 $\alpha$ は<sup>99m</sup>Tc-HM-PAO



**Fig. 4-a** Comparison of mean RI count 300 and 303  
 There was little difference between the two when rCBF was under 90ml/100g/min.  
**4-b** Comparison of mean RI count 160 and 163  
 There was little difference between the two when rCBF was under 90ml/100g/min.



**Fig. 5** Comparison of  $\alpha=1.2, 1.4, 1.7$  and  $\alpha=2.0$   
 There was little difference between the two when rCBF was above 40 ml/100g/min, under 90 ml/100g/min.

の血液から脳への摂取率により異なり、摂取率は脳血流量が高くなるほど低下することが報告されている<sup>5,8</sup>。Matsuda ら<sup>6</sup> は補正係数  $\alpha$  を mCBF により変動させ Lassen 補正を行った。そこで補正係数を変動させる方法と  $\alpha=2.0$  と

固定する方法を比較した。mCBF が 60 ml/100 g/min の時  $\alpha=1.2$ , 50 ml/100 g/min の時  $\alpha=1.4$ , 40 ml/100 g/min の時  $\alpha=1.7$  となるので<sup>5,6</sup>, それぞれ  $\alpha=2.0$  とした場合と比較した (Fig. 5)。局所 RI カウント数 (Ci) の参照

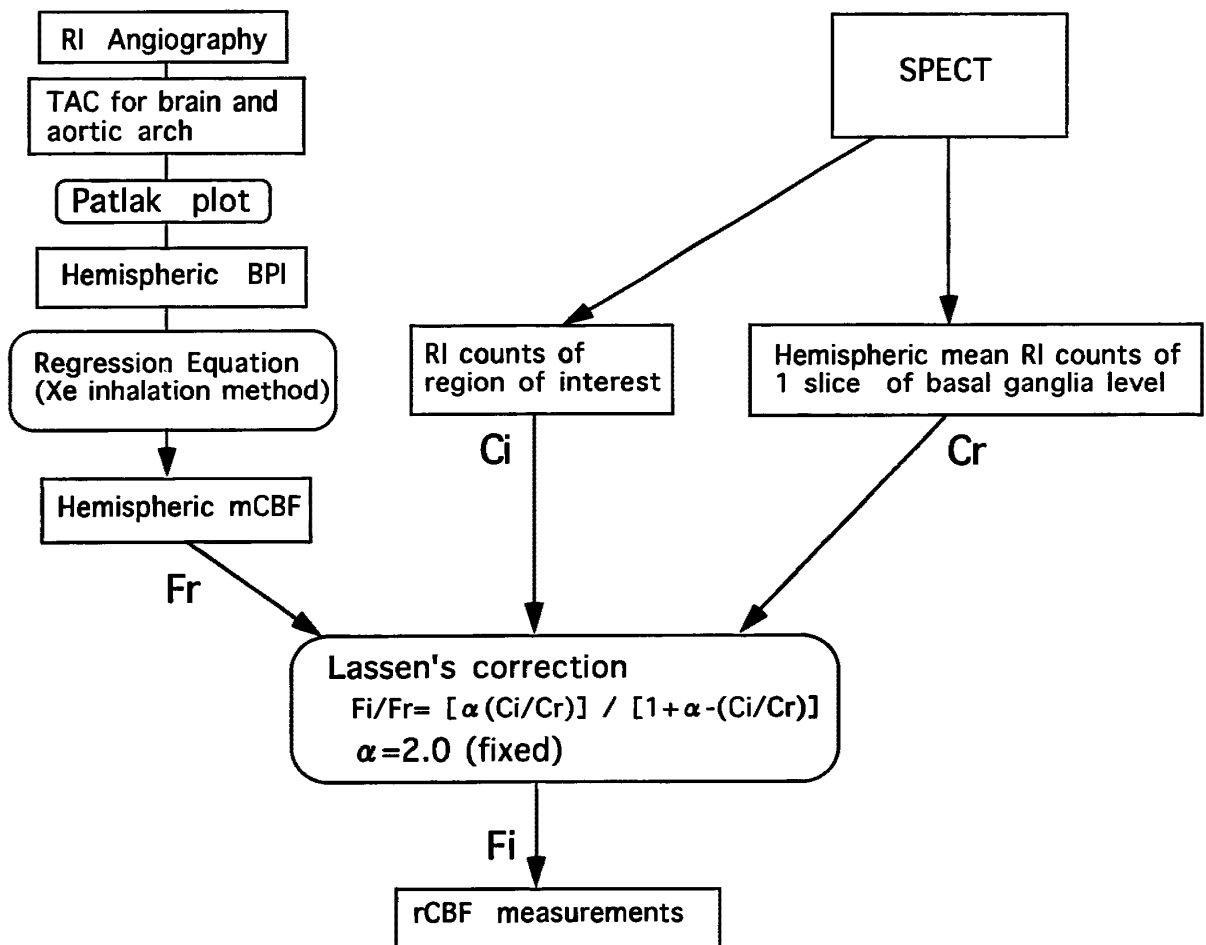
部 RI カウント数 (Cr) に対する比 (Ci/Cr) が1.0以下では  $\alpha=2.0$  は  $\alpha=1.2, 1.4, 1.7$  に対して高値を示したが, rCBF が 40 ml/100 g/min 以上の範囲では最大 2.6 ml/100 g/min (6.5%) 高値であった. Ci/Cr が1.0以上では,  $\alpha=2.0$  は  $\alpha=1.2, 1.4, 1.7$  に対し低値を示したが rCBF が 90 ml/100 g/min 以下の範囲では最大 8.2 ml/100 g/min (9.1%) 低値であった. rCBF が高値の場合,  $\alpha=2.0$  と固定すると rCBF が低値を示し差を生じるが, 通常の測定範囲内では影響は大きくないと考えられ, 著者は  $\alpha=2.0$  と固定して Lassen 補正した. 本研究での rCBF 測定の手順を Figure 6 に示した.

2.4. 正常対象群の検討

正常対象者に対して Figure 7 に示すごとく, 橋, 基底核, 側脳室体部上方レベルで左右の小脳に36ピクセル (34.2×34.2 mm), 前頭葉, 側頭葉, 後頭葉, 頭頂葉に16ピクセル (22.8×22.8 mm) の ROI を設定し rCBF を求めた. 大脳半球の ROI は前頭葉は上前頭回, 側頭葉は上側頭回, 後頭葉は楔部, 頭頂葉は縁上回近傍である. mCBF および rCBF の左右差, 男女差, 加齢による影響を検討した. また前頭葉 rCBF の後頭葉 rCBF に対する比 (frontal/occipital ratio) を求め年齢変化を検討した.

2.5. 虚血性脳血管障害患者に対する acetazolamide 負荷試験

安静時の mCBF, rCBF 測定後 4 週以内に



**Fig. 6** Flow chart of the rCBF measurements  
TAC; time activity curve BPI; brain perfusion index mCBF; mean cerebral blood flow rCBF; regional cerebral blood flow Fr; cerebral blood flow in the reference region Fi; cerebral blood flow in the region of interest Cr; RI count rate in the reference region Ci; RI count rate in the region of interest

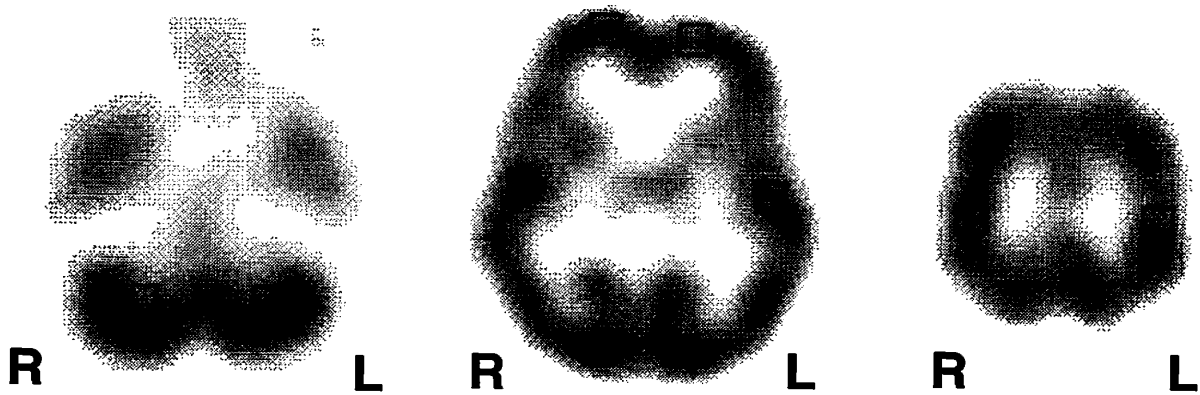


Fig. 7 Schema for the ROI in the cerebellum, frontal area, temporal area, occipital area and parietal area

acetazolamide 負荷試験を施行した。acetazolamide 1g を静注し、15~20分後に mCBF, rCBF を測定した。全例に頭部 MRI および脳血管造影または magnetic resonance angiography を施行した。主幹動脈狭窄性病変の有無を検討し、脳血流の acetazolamide の反応性を評価した。

2.6. てんかん患者に対する過換気負荷試験  
発作間欠期の mCBF, rCBF を測定し、その後1カ月以内に過換気 hyperventilation (HV) 負荷試験を施行した。呼吸回数40回/分程度のペースで HV させ3分後 RI アンギオグラフィーを施行し直後に2回目の  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO を静注した。RI アンギオグラフィー施行中と2回目の  $^{99m}\text{Tc}$ -HM-PAO 静注後3分間は同様の HV を続行させた。1例を除き Ohmeda 社製 Ohmeda4700 OxiCap を用いて終末呼気二酸化炭素分圧 (PECO<sub>2</sub>) をモニターした。過

換気による mCBF, rCBF, PECO<sub>2</sub> の変化と臨床診断、脳波、頭部 MRI を比較検討した。

## 2.7. 統計処理

得られたデータは mean±SD で表した。有効数字は小数点第1位である。群間比較は t 検定を用い、相関は Pearson の相関係数を求め、5%の危険率をもって有意とした。

## 結 果

### 1. 正常対象群

#### 1.1. 正常対象群の成績

正常対象群の結果を Table 1 に示した。mCBF は全脳平均では  $53.8 \pm 6.4$  ml/100 g/min で左右差は認めなかった。

rCBF は小脳が  $77.3 \pm 6.6$  ml/100 g/min, 前頭葉が  $70.2 \pm 9.1$  ml/100 g/min, 側頭葉が  $72.3 \pm 7.5$  ml/100 g/min, 後頭葉が  $71.8 \pm 6.2$  ml/100 g/min, 頭頂葉が  $73.8 \pm 8.6$  ml/100 g/min

Table 1 mCBF and rCBF in normal subjects

	left	right	mean
mCBF	$53.4 \pm 6.3$	$54.1 \pm 6.7$	$53.8 \pm 6.4$
rCBF			
cerebellum	$77.4 \pm 7.3$	$77.2 \pm 6.5$	$77.3 \pm 6.6$
frontal	$69.9 \pm 9.4$	$70.5 \pm 9.0$	$70.2 \pm 9.1$
temporal	$72.5 \pm 7.8$	$71.9 \pm 7.5$	$72.3 \pm 7.5$
occipital	$71.8 \pm 6.3$	$71.8 \pm 6.2$	$71.8 \pm 6.2$
parietal	$73.4 \pm 9.0$	$74.3 \pm 8.3$	$73.8 \pm 8.6$

mCBF; mean cerebral blood flow: ml/100g/min mean±SD

rCBF; regional cerebral blood flow: ml/100g/min



min, であった. 小脳が最も高血流で, 以下, 頭頂葉, 側頭葉, 後頭葉, 前頭葉の順であった. 各領域は左右差を認めなかった.

1.2. 性差の検討

性別の mCBF, rCBF を Table 2 に示した. 男女の年齢に有意差はなかった. mCBF では男

**Table 2** Age, mCBF and rCBF of male and female in normal subjects

	male	female
number of subjects	12	14
age	39.1±15.8	40.8±18.1
mCBF	53.5± 5.8	53.9± 7.1
rCBF		
cerebellum	78.1± 5.9	76.6± 7.3
frontal	71.7± 7.8	68.9±10.2
temporal	72.8± 6.5	71.7± 8.5
occipital	72.7± 6.3	71.0± 6.1
parietal	75.5± 8.1	72.3± 9.0

mean±SD

mCBF; mean cerebral blood flow: ml/100g/min

rCBF; regional cerebral blood flow: ml/100g/min

性 53.5±5.8 ml/100 g/min, 女性 53.9±7.1 ml/100 g/min で性差は認めなかった. rCBF についても性差は認めなかった.

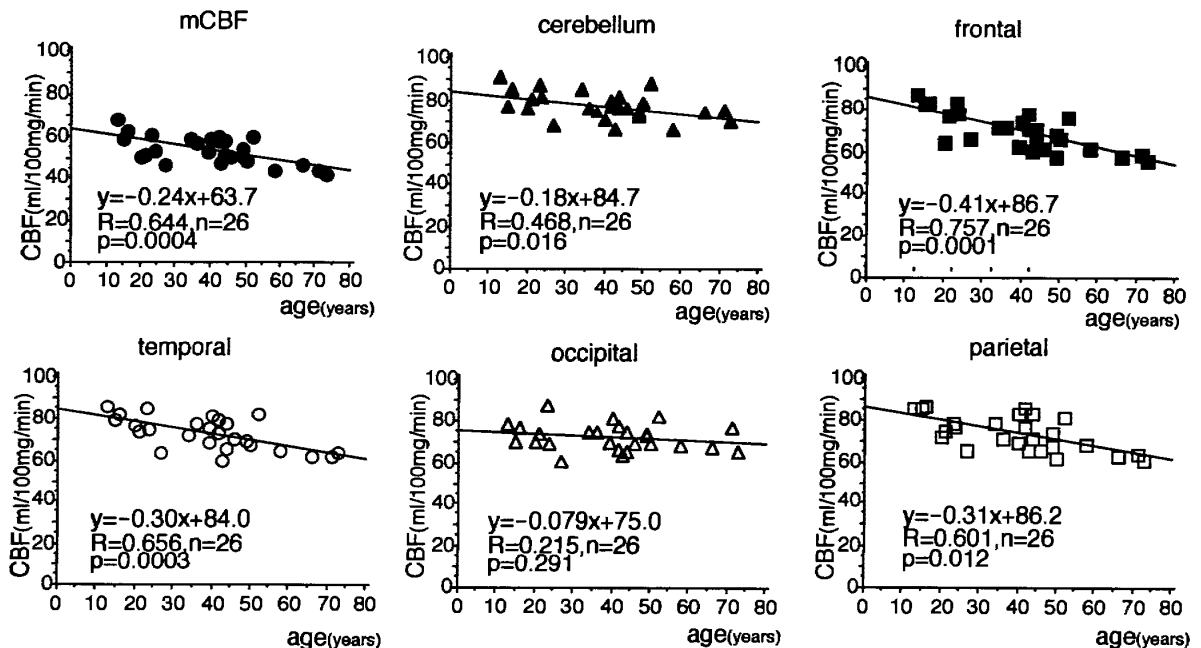
1.3. 加齢による脳血流への影響

mCBF と rCBF の加齢による変化を Figure 8 に示した. mCBF と加齢の関係は回帰式  $y = -0.24x + 63.7$  ( $R = 0.644, p = 0.0004, n = 26$ ) であり, 負の相関が見られた. rCBF と加齢の関係は, 前頭葉では回帰式  $y = -0.41x + 86.7$  ( $R = 0.757, p = 0.0001, n = 26$ ) で, 最も年齢の影響を受けて血流低下が見られ, ついで頭頂葉, 側頭葉, 小脳の順に加齢の影響をうけた. 後頭葉では相関関係はなく, 年齢によらず安定していた.

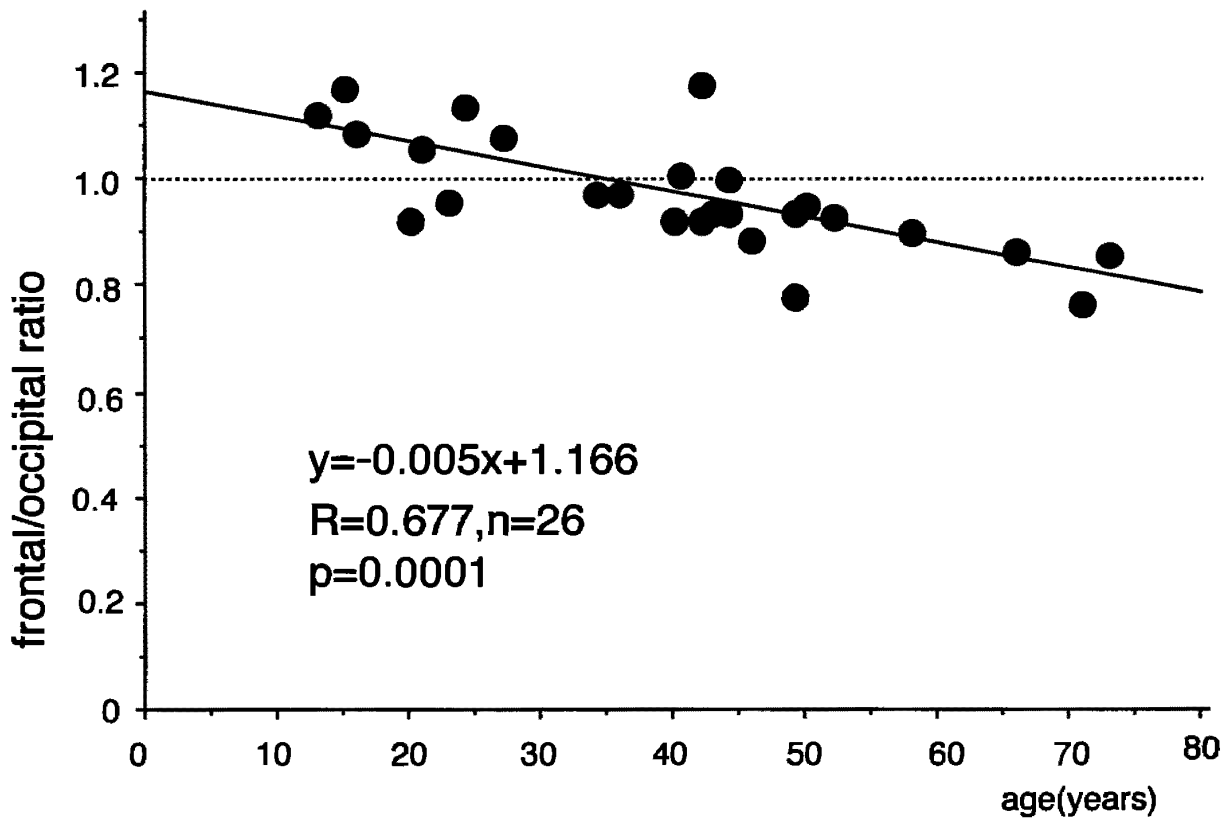
1.4. 血流分布の検討

前頭葉 rCBF の後頭葉 rCBF に対する比 (frontal/occipital ratio) の年齢変化を Figure 9 に示した. 若年者では前頭葉優位の傾向を認めるが年齢とともに後頭葉優位となった.

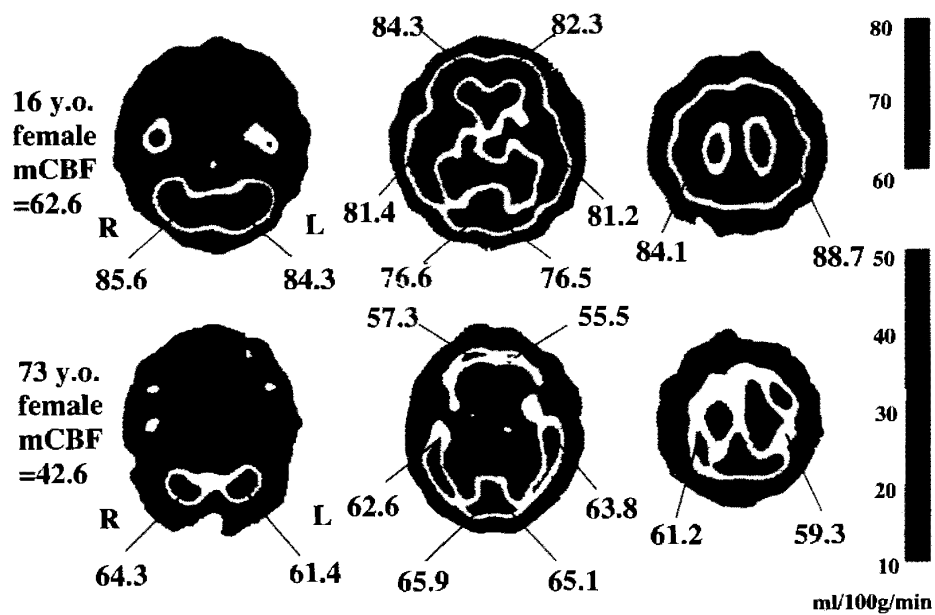
Figure 10 に16歳女性と73歳女性の rCBF map を示した. 16歳女性では, 後頭葉に比して前頭葉優位の血流分布が見られた. 73歳女性



**Fig. 8** Correlation of the CBF and age mCBF(●) and rCBF of the frontal area(■), parietal area(□), temporal area(○), cerebellum(▲) showed significant negative correlation with advancing age. There were no correlation between advancing age and rCBF of the occipital area(△).



**Fig. 9** Correlation of the frontal/occipital ratio and age. There was significant negative correlation between them.



**Fig. 10** rCBF map in normal subjects. Upper column was obtained from a 16-year-old female. Lower column from a 73-year-old female.

**Table 3** Clinical features of ischemic cerebrovascular disease and CBF change after acetazolamide loading

case	age (years) /gender	Dx	angio	mCBF(ml/100g/min)				rCBF map				
				affected side		unaffected side		affected side		unaffected side		
				resting	ATZ increase	resting	ATZ increase	resting	ATZ	resting	ATZ	
1	63/M	TIA	L-IC occl	42.4	45.4 (7.1%)	42.0	51.5 (22.6%)	9.5 (22.6%)	hypo	poor	N	good
2	53/M	TIA	R-IC occl	41.3	44.1 (6.8%)	44.6	51.9 (16.4%)	7.3 (16.4%)	hypo	D	N	good
3	48/M	AI	R-IC occl	51.6	52.7 (2.1%)	50.9	56.7 (11.4%)	5.8 (11.4%)	hypo	poor	N	good
4	48/M	AI	L-MCA 75%sth	43.5	46.2 (6.2%)	42.7	50.4 (18.0%)	7.7 (18.0%)	hypo	poor	N	good
5	52/F	LJ	stn(-)	42.2	51.4 (21.8%)	42.2	50.5 (19.7%)	8.1 (19.7%)	N	good	N	good
6	57/F	LJ	stn(-)	56.8	67.3 (18.5%)	57.4	67.3 (17.2%)	9.9 (17.2%)	N	good	N	good
7	60/M	LJ	stn(-)	45.5	54.9 (20.7%)	46.0	56.6 (23.0%)	10.6 (23.0%)	N	good	N	good

angio; angiography, mCBF; mean cerebral blood flow, rCBF; regional cerebral blood flow, ATZ; acetazolamide loading, Dx; diagnosis, M; male, F; female, TIA; transient ischemic attack, AI; atherothrombotic infarction, LJ; lacunar infarction, IC; internal carotid artery, MCA; middle cerebral artery, occl; occlusion, stn; stenosis, L; left, R, right, hypo; hypoperfusion, N; normal, good; marked increase, poor; slight increase, D; decrease.

では16歳女性より全体的に rCBF は低値で前頭葉に比して後頭葉優位の血流分布を示した。

## 2. 虚血性脳血管障害患者群

Table 3 に虚血性脳血管障害患者群の結果を示した。頭部 MRI では症例 3, 4 は皮質枝領域に脳梗塞を認め、症例 1, 2, 5~7 は穿通枝領域に脳梗塞を認めた。MRI 上は全例長径 3.0 cm 以下で中等度以下の梗塞巣であった。症例 1~4 に内頸動脈系の閉塞または高度狭窄性病変を認め、症例 5~7 は主幹動脈の狭窄性病変を認めなかった。内頸動脈系狭窄閉塞群では患側で安静時に局所性血流低下部を認め、acetazolamide 負荷では血流増加反応は不良であった。症例 2 では血流低下を示し、intracranial steal 現象が疑われた。健側では安静時に局所性血流低下部はなく、acetazolamide 負荷に対する良好な血流増加反応を認めた。主幹動脈非狭窄群では患側、健側とも安静時に局所性血流低下部はなく、acetazolamide 負荷に対する良好な血流増加反応を認めた。Table 4 に両群の mCBF を比較した。内頸動脈系狭窄閉塞群の mCBF は患側  $44.7 \pm 4.7$  ml/100 g/min, 健側  $45.1 \pm 4.1$  ml/100 g/min で左右差は見られなかった。主幹動脈非狭窄群の mCBF は患側  $48.2 \pm 7.7$  ml/100 g/min, 健側  $48.5 \pm 7.9$  ml/100 g/min で左右差はみられず、また内頸動脈系狭窄閉塞群の健側、患側の mCBF とそれぞれ有意差は見られなかった。次に acetazolamide 負荷を検討すると、内頸動脈系狭窄

閉塞群の mCBF は健側  $52.6 \pm 2.8$  ml/100 g/min, 患側  $47.1 \pm 3.8$  ml/100 g/min であった。それぞれ安静時より  $7.6 \pm 1.6$  ml/100 g/min ( $17.1 \pm 4.6\%$ ),  $2.4 \pm 0.9$  ml/100 g/min ( $5.6 \pm 2.3\%$ ) 増加した。健側、患側の増加量と増加率は推計学的に有意差を認め ( $p < 0.01$ ), 患側では acetazolamide に対する反応は不良であった。主幹動脈非狭窄群の mCBF は健側  $58.1 \pm 8.5$  ml/100 g/min, 患側  $57.9 \pm 8.4$  ml/100 g/min であった。それぞれ安静時より  $9.6 \pm 1.2$  ml/100 g/min ( $20.0 \pm 2.9\%$ ),  $9.7 \pm 0.7$  ml/100 g/min ( $20.3 \pm 1.7\%$ ) 増加した。健側、患側の増加量と増加率は有意差は認めず、両側とも acetazolamide に対する反応は良好であった。

Figure 11 上段に症例 1 の rCBFmap を示した。安静時、左中大脳動脈領域に血流低下を認めた。病変部と健側対称部に  $16 \times 16$  ピクセルの ROI を設定すると rCBF は  $51.3$  ml/100 g/min と  $59.2$  ml/100 g/min であった。acetazolamide 負荷後、rCBF は患側  $53.9$  ml/100 g/min, 健側  $71.0$  ml/100 g/min と患側の血流増加反応は不良で脳血管予備能が低下していた。

## 3. てんかん患者群

Table 5 にてんかん患者群の結果を示した。脳波では 1 例を除き、spike などの epileptic discharge が認められ、過呼吸賦活では症例 1~4 で build up 現象を認めた。症例 6 は頭部

Table 4 CBF change after acetazolamide loading

	age (years)	mCBF(ml/100g/min)					
		affected side			unaffected side		
		resting	ATZ	increase	resting	ATZ	increase
stn/occl	$53.0 \pm 7.1$	$44.7 \pm 4.7$	$47.1 \pm 3.8$	$2.4 \pm 0.9$ ( $5.6 \pm 2.3\%$ )	$45.1 \pm 4.1$	$52.6 \pm 2.8$	$7.6 \pm 1.5$ ( $17.1 \pm 4.6\%*$ )
stn(-)	$56.3 \pm 4.0$	$48.2 \pm 7.7$	$57.9 \pm 8.4$	$9.7 \pm 0.7$ ( $20.3 \pm 1.7\%$ )	$48.5 \pm 7.9$	$58.1 \pm 8.5$	$9.6 \pm 1.2$ ( $20.0 \pm 2.9\%$ )

mCBF; mean cerebral blood flow

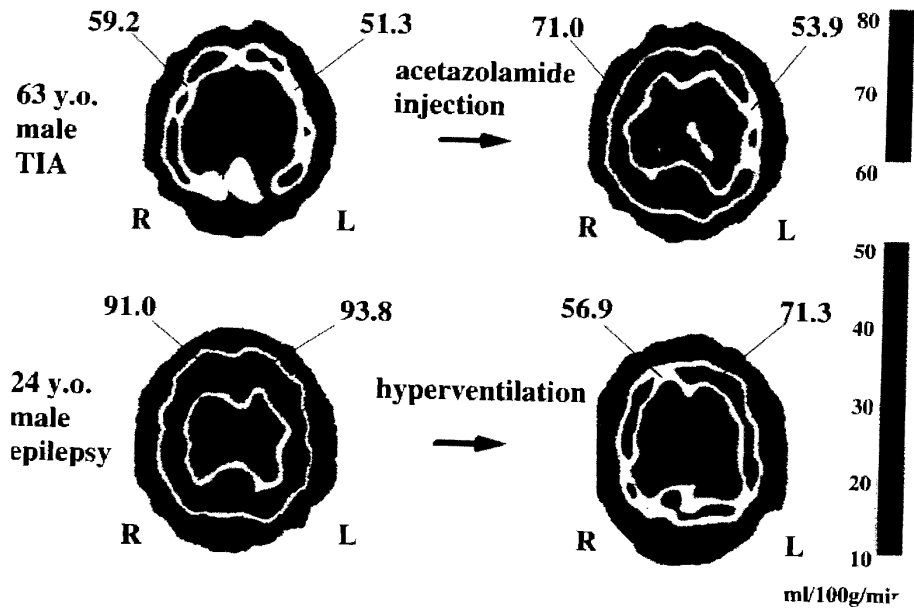
mean  $\pm$  SD

ATZ; acetazolamide loading

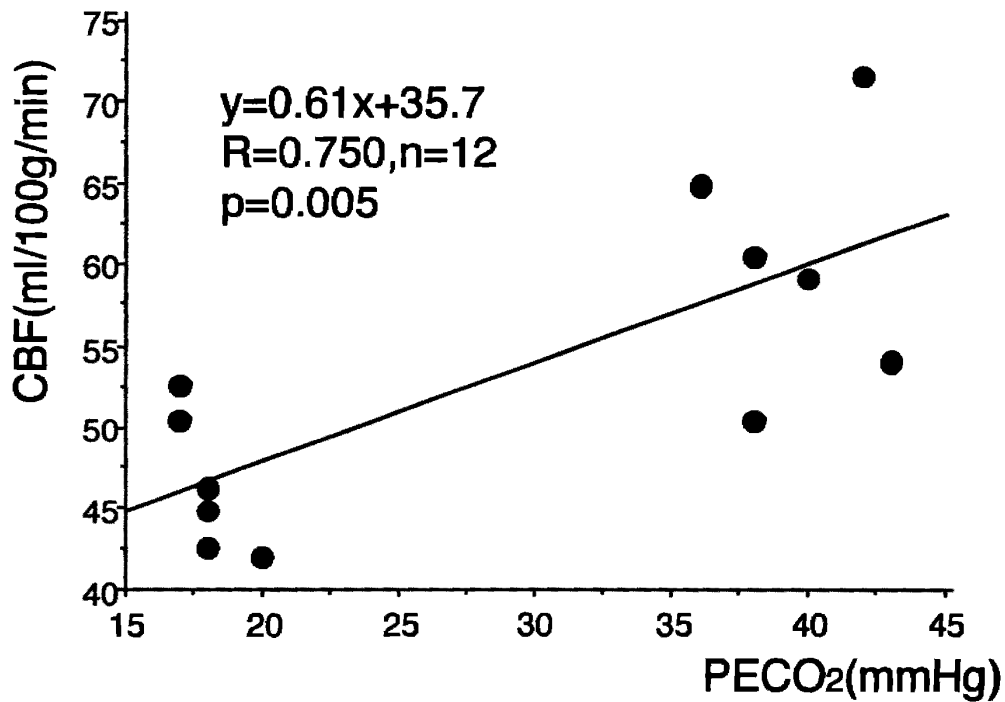
\* $p < 0.01$  compared to the affected side

stn/occl; patients with carotid axis occlusive vascular pathology

stn(-); patients without stenosis in main tract of cerebral artery



**Fig. 11** rCBF map of loading tests  
Upper column shows rCBF increase after acetazolamide injection in a patient with transient ischemic attack (TIA). Lower column shows rCBF decrease during hyperventilation in a patient with epilepsy.



**Fig. 12** Correlation of the mCBF and PECO<sub>2</sub>  
There was significant correlation between them.

**Table 5** Clinical features of patients with epilepsy and PECO<sub>2</sub>, CBF change during hyperventilation

case	age(years) /gender	Dx	EEG	focus	MRI	PECO <sub>2</sub> (mmHg)		mCBF (ml/100g/min)			hypoperfusion	
						resting	HV	resting	HV	decrease	resting	HV
1	21/F	SPS SGS	polys&w BU(+)	L-P	N	—	—	60.0	48.5	11.5 (19.2%)	L-T	L-T
2	23/F	SPS SGS	spike BU(+)	L-F	N	43	20	53.9	42.0	11.9 (22.1%)	L-F	L-F,T
3	33/F	CPS	θburst s&w,BU(+)	R-F	N	40	18	59.2	44.8	14.5 (24.4%)	none	R-F
4	22/M	SPS SGS	s&w BU(+)	R-H	N	36	17	64.9	52.4	12.5 (19.3%)	none	none
5	24/M	SPS SGS	spike BU(-)	R-F	N	38	18	60.4	46.2	14.3 (23.6%)	none	R-F
6	15/M	SPS CH	normal BU(-)	~	tumor L-T	42	17	71.2	50.3	21.3 (29.7%)	L-T	L-T
7	31/F	SPS SGS	s&w BU(-)	R-H	N	38	18	50.3	42.4	7.9 (15.6%)	L-T	R-T

Dx; diagnosis, EEG; electroencephalography, focus; focus on EEG, MRI; magnetic resonance imaging, PECO<sub>2</sub>; end tidal PCO<sub>2</sub>, mCBF; mean cerebral blood flow, hypoperfusion; site of hypoperfusion on SPECT, HV; hyperventilation, F; female, M; male, SPS; simple partial seizure, SGS; secondary generalised seizure, CPS; complex partial seizure, CH; cavernous hemangioma, s&w; spike&wave, BU; build up, L; left, R; right, P; parietal, F; frontal, T; temporal, H; hemisphere, N; normal.

MRI で tumor を認め腫瘍摘出術後の組織診断で海綿状血管腫と診断された。症例 6 以外、頭部 MRI 上異常を認めなかった。全例、過換気により PECO<sub>2</sub>, mCBF は減少した。mCBF の平均値は安静時 60.0±6.9 ml/100 g/min, 過換気負荷時 46.6±3.9 ml/100 g/min で、過換気負荷により mCBF は 13.4±4.1 ml/100 g/min (22.0±4.5%) 低下した。PECO<sub>2</sub> と mCBF は正の相関関係が得られ、PECO<sub>2</sub> 1 mmHg あたり mCBF は 0.61 ml/100 g/min 変化した (Fig. 12)。rCBFmap では局所性血流低下部を 4 例に認め、症例 2 は過換気負荷により血流低下部が拡大した。安静時、局所性血流低下部を認めなかった 3 例のうち 2 例は過換気負荷により局所性血流低下部を認めた。症例 7 は血流低下部位が過換気負荷により左右逆転した。症例 4 は安静時、過換気時ともに血流低下部を認めなかった。

**Table 6** Age and PECO<sub>2</sub>, mCBF change during hyperventilation in patients with and without "buildup" phenomenon

	buildup(-)	buildup(+)
number of subjects	3	4
age	23.3±8.0	24.8±5.6
PECO <sub>2</sub> resting	39.6±2.3	39.7±3.5*
HV	17.7±0.6	18.3±1.5*
mCBF resting	60.7±10.6	59.5±4.5
HV	46.3±3.9	46.9±4.5
mCBF decrease	14.5±6.7 (23.0±7.0%)	12.6±1.3 (21.3±2.5%)

age : years    HV ; hyperventilation

\*N=3 mean±SD

PECO<sub>2</sub> ; endtidalCO<sub>2</sub> : mmHg

mCBF ; mean cerebral blood flow : ml/100g/min

脳波上 build up 現象を認める群 (症例 1, 2, 3, 4) と build up 現象を認めない群 (症例 5, 6, 7) の過換気負荷による脳波への影響を検討した (Table 6)。両群は、平均年齢、安静時、過換気時の PECO<sub>2</sub> に有意差はなく、安静時および過換気時の mCBF, mCBF の減

少量、減少率にも有意差は見られなかった。

症例 5 の rCBFmap を Figure 11 下段に示した。脳波上は右半球に spike を認めたが、rCBFmap では血流異常は認めなかった。過換気負荷時は、全般性にびまん性の血流低下を認め、右前頭葉には局所性血流低下部が見い出された。同部位の rCBF は 56.9 ml/100 g/min で、対側対称部の rCBF は 71.3 ml/100 g/min であった。

## 考 察

### 1. 局所脳血流測定の基礎的検討

脳血流量定量化の検討は現在、神経画像診断学上最も必要とされているものの一つである。特に、広く普及している SPECT 装置で定量的脳血流画像が可能となれば、臨床上脳血管障害、老年痴呆、てんかんなど多岐にわたる神経疾患への診断へ寄与するところは大きい。そのため、まず著者は核種として、取扱いが比較的容易で、キットで供給されるため緊急時を含め常時使用可能な <sup>99m</sup>Tc-HM-PAO<sup>9</sup> に着目した。Matsuda ら<sup>2,6</sup> は <sup>99m</sup>Tc-HM-PAO による RI アンギオグラフィーに Patlak plot<sup>3,4</sup> を応用した非侵襲的な全脳血流量測定法を開発し、さらに得られた半球平均脳血流量から局所脳血流量を求めた。しかし画像処理上煩雑な方法を残しており、一般施設で日常臨床に使用することは困難であった。そこで著者は Matsuda ら<sup>6</sup> の方法を改良し、一般施設で日常臨床に使用可能な方法について検討した。Matsuda ら<sup>6</sup> の局所脳血流測定の手順のなかで、第一に全脳血流量から Lassen 補正を行う際の大脳半球平均 RI カウント数の算出を 1 スライス測定で代用すること、第二に脳血流量に合わせて変化させていた補正係数を固定可能か否かについて検討を加えた。

Matsuda ら<sup>2</sup> の方法で求める mCBF は仰臥位、正面から撮影した RI アンギオグラフィーを解析処理する。したがって mCBF は正面から見て最も厚みのあるスライス面、すなわち基底核レベルの血流を最も反映すると考えた。ま

た基底核レベルは前中後大脳動脈の各血管領域を含み、脳室の占める割合が少なく脳萎縮の影響をうけにくい。以上のことから、基底核レベルの画像から参照部平均 RI カウント数を算出するのが適当と考えた。通常、大脳半球平均 RI カウント数として、基底核、側脳室レベルの数スライス加算画像の平均 RI カウント数が用いられている。そこで著者は、基底核、側脳室を含む4スライス加算画像と基底核レベル1スライスの半球平均 RI カウント数を比較した。両者の平均 RI カウント数には正の相関が得られ相関式では基底核レベル1スライスの方が約3カウント高値を示し rCBF を若干過小評価したが臨床的には無視しうるものと考えた。

次に補正係数について検討した。補正係数  $\alpha$  は参照部における逆拡散の速度に対する脂溶性  $^{99m}\text{Tc-HM-PAO}$  が水溶化される速度の比である<sup>5</sup>。補正係数  $\alpha$  は  $^{99m}\text{Tc-HM-PAO}$  の血液から脳への摂取率により異なり、摂取率は脳血流量が高くなるほど低下することが報告されている<sup>5,8</sup>。Matsuda ら<sup>6</sup> は補正係数  $\alpha$  を mCBF により変動させ Lassen 補正を行った。一方、Lassen ら<sup>5</sup> は小脳を参照部位とする場合  $\alpha = 1.5$  として補正を行った。また、Inugami ら<sup>7</sup> は PET との比較で大脳半球を参照部位とする場合  $\alpha = 2.0$  として補正を行い良好な相関性を報告しており、 $\alpha = 1.5$  では過大評価となるとしている。今回著者は  $\alpha = 2.0$  として Lassen 補正し、Matsuda ら<sup>6</sup> が用いている補正係数を変動させる方法と比較した。mCBF, rCBF が高値の場合、 $\alpha = 2.0$  と固定すると rCBF が低く出る傾向があるが、著明な高血流でない限り影響は大きくないと考えた。しかし、てんかん発作時、脳腫瘍、脳炎など病的な高血流域を検出する場合や  $\text{CO}_2$  負荷、acetazolamide 負荷といった血流を増加させる場合 rCBF を過小評価する可能性がある。逆に高齢者や脳虚血性病変、過換気負荷時などの血流低下を評価する場合、影響は少ないと考えられる。

以上の検討により、著者は大脳半球平均 RI

カウント数の計測を基底核レベル1スライスで代用し、補正係数を  $\alpha = 2.0$  と固定して Lassen 補正しても、通常の測定範囲内での局所脳血流測定では大きな差が出ないことを明らかにした。よって、著者はより簡便に日常臨床において応用可能な rCBF 測定方法に発展させることができた。

## 2. 全脳および局所脳血流測定の臨床的応用

### 2.1. 正常対象群

今回著者の検討では正常者の mCBF は全脳平均で  $53.8 \pm 6.4 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$  であった。脳血流量の正常値は測定方法により異なり報告者によっても異なるが、 $50 \sim 60 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$  前後と報告されている<sup>10,11,12,13</sup>。 $^{99m}\text{Tc-HM-PAO}$  を用いた Matsuda ら<sup>6</sup> の報告では  $46.8 \pm 2.7 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$  である。著者の成績は他の報告者と比較しても妥当なものと考えられた。mCBF の左右差については、左右差がみられない<sup>14</sup>、あるいは左半球優位である<sup>11</sup> という報告もあり報告者により意見が異なっている。今回の著者の検討では mCBF は左右差を認めず、性差も認めなかった。次に加齢による mCBF に対する影響について検討した。著者の検討では mCBF と年齢は負の相関が見られた。mCBF は年齢と共に脳血流は減少するという報告<sup>6,12,14,15</sup> と変化はないという報告<sup>16,17</sup> がある。加齢の影響を検討する際、血流低下が正常の加齢現象なのか、病的なものかを区別することは困難である。しかし著者は神経学的診察や MRI、脳波等の神経学的検査を行い、無症候性脳梗塞などを除外した。その結果、著者は加齢とともに mCBF は減少すると考えたい。また辻ら<sup>18</sup> は正常者の mCBF は10歳から20歳までは年齢により急激な減少を示し、20歳以上では穏やかな減少を示したと報告している。著者の対象群は10歳代の症例数が少ないため検討の余地があるが、mCBF が著明な高値を示す例はなかった。

著者の rCBF の成績はいずれも  $70 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$  以上であった。PET では皮質  $43 \sim 65 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ 、白質  $21 \sim 25 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ 、小脳



51~55 ml/100 g/min と報告されている<sup>17,19</sup>。cold Xe 法では皮質 70~80 ml/100 g/min, 白質 25~30 ml/100 g/min, 小脳約 80 ml/100 g/min である<sup>20,21</sup>。著者の成績は PET の報告より若干高値を示し, cold Xe 法よりはやや低値であった。著者の使用した SPECT 装置は解像度を示す半値幅は 13 mm であり詳細な解剖学的部位に一致させ ROI を設定することは困難で, 皮質と白質を区別できず両者を含む領域の rCBF を測定した。<sup>99m</sup>Tc-HM-PAO を用いた Matsuda ら<sup>6</sup> は皮質  $62.6 \pm 6.1$  ml/100 g/min, 白質  $23.9 \pm 2.6$  ml/100 g/min, 小脳  $75.6 \pm 6.5$  ml/100 g/min と報告しており, 著者の成績より小脳以外の rCBF は低値を示した。著者の成績が若干高値を示した原因は ROI 設定の違いが影響していると推測される。Matsuda ら<sup>6</sup> は不整形 ROI を MRI と対比させ脳表の輪郭に沿って設定した。著者は血流の高く安定した部位に ROI を設定し, 部分容積効果のため血流が低下していると思われる脳表や脳室の境界域は測定しなかった。解像力の問題で明確に脳実質の輪郭を区別して ROI を設定できないので, ROI を小さくとり過小評価を避けるよう比較的高血流で安定した脳実質の rCBF を測定した。このため平均血流としてはやや高値を示したと思われる。

今回, 著者の検討では rCBF は左右差および性差はみられなかった。脳血流分布では頭頂葉の血流がやや優位であった。頭頂葉の血流が高値を示した理由は, 回転型ガンマカメラを使用した場合, 頭頂部はどの方向からも組織吸収の影響が比較的少ないためと考えられる。また, 著者は皮質のみ厳密に ROI を設定したのではないため, 得られた rCBF は一部白質を含んでいる。頭頂部は球面に近く, 設定した頭頂葉の ROI は基底核レベルの ROI より空間的に白質の占める割合が少ないと考えられ, 高血流である皮質血流を反映したと考えられる。加齢の影響は, 前頭葉, 側頭葉, 頭頂葉, 小脳に年齢と負の相関が得られ, このうち前頭葉がもっとも相関が強く, 小脳は相関が低かった。

後頭葉は年齢と相関関係は得られなかった。そのため後頭葉 rCBF に対する前頭葉 rCBF の比は年齢と共に低下し, 若年者では前頭葉優位であるが, 高齢者では後頭葉優位となった。従来の報告でも, 大脳の脳血流分布については前頭葉優位であり<sup>6,12,22</sup>, 前頭葉が加齢による血流低下が著しいことが指摘<sup>6,11,15,23</sup>されている。また MRI では前頭葉が白質病変の好発部位とされていること<sup>24</sup> や頭部 CT 上高齢者の前頭葉萎縮が知られていること<sup>25</sup> は, 加齢による前頭葉の血流低下との関連が示唆される。逆に小脳は年齢と相関なく後頭葉は年齢の影響が少ないという報告<sup>6</sup> がある。前頭葉は加齢の影響が強く椎骨脳底動脈系領域は影響が少ないという点で著者の成績は, これらの報告に合致するものである。脳血管性痴呆患者では前頭葉の血流が低下することが報告されており<sup>26,27</sup>, 加齢変化としての血流低下との区別を要する。このように脳循環の正常加齢現象を理解することは, 病的状態の脳循環を評価する上で重要である。

## 2.2. 負荷試験への応用

<sup>99m</sup>Tc-HM-PAO は投与後 2~3 分で脳内の取り込みが定常状態となり, その後安定した血流分布を保つ<sup>9</sup>。この性質を利用して種々の負荷試験が可能である。著者は虚血性脳血管障害患者に脳血流を増加させる負荷として acetazolamide 負荷, てんかん患者に脳血流を減少させる負荷として過換気負荷を施行した。

### 2.2.1. 虚血性脳血管障害患者への acetazolamide 負荷

acetazolamide (Diamox<sup>®</sup>) は脳血管拡張作用を有しており, 虚血性脳血管障害の脳血管予備能の評価に用いられ, 病態把握や治療効果の判定について報告がなされている<sup>29,30</sup>。SPECT では従来定性的, 半定量的評価がなされていた<sup>31,32</sup>。著者の検討では, acetazolamide 負荷を施行すると内頸動脈系狭窄閉塞群の mCBF は健側  $52.6 \pm 2.8$  ml/100 g/min, 患側  $47.1 \pm 3.8$  ml/100 g/min で, それぞれ安静時より  $17.1 \pm 4.6\%$ ,  $5.6 \pm 2.3\%$  増加したが, 患側で

は acetazolamide 負荷に対する反応は不良で脳血管予備能は障害されていた。主幹動脈非狭窄群の mCBF は健側、患側とも約20%増加し、acetazolamide 負荷に対する反応は良好であった。また、rCBFmap を作成し rCBF を画像化することにより局所的な脳血管予備能を評価でき非常に有用であった。

### 2.2.2. てんかん患者への過換気負荷試験

著者はてんかん患者を対象に過換気負荷試験を施行した。過換気により脳血管は収縮し脳血流が低下することが報告されている<sup>33,34,35</sup>。著者の検討では mCBF は過換気負荷により $22.0 \pm 4.5\%$ 低下した。PECO<sub>2</sub> と mCBF の間には正の相関関係が得られ、PECO<sub>2</sub> 1 mmHg あたり脳血流は約 0.6 ml/100 g/min 変化した。動物実験では、PaCO<sub>2</sub> 5~55 mmHg の範囲で PaCO<sub>2</sub> 1 mmHg あたり脳血流は 1~2 ml/100 g/min 変化し PaCO<sub>2</sub> 25 mmHg 以下になると変化率は減少すると報告されている<sup>36</sup>。PECO<sub>2</sub> を用いた成績と従来の報告を直接比較できないが、著者は PECO<sub>2</sub> をモニターすることにより患者へ確実に十分な過換気負荷をかけることができ、mCBF 減少効果があったと考えられた。

ところで、脳波の過換気負荷による build up 現象はてんかんなどの機能的異常を知る方法として用いられている。しかし build up 現象については脳血流低下との関連が指摘されている<sup>36</sup>がまだ十分には解明されていない。そこで、著者は build up の有無で過換気負荷による脳血流減少量を検討したが、有意差は見られなかった。このことは build up 現象が脳血流の減少により直接引き起こされるだけではなく、脳細胞自体の血流低下に対する反応性の違いなど二次的要因が関与していることを示唆している。

てんかん患者の脳血流を評価することは外科的治療をふまえた焦点の検索や病態把握に有用である。てんかんの脳血流については発作間欠時は脳血流低下、発作時は血流増加と報告されている<sup>37</sup>。しかし血流異常の出現率や脳波上焦点との一致率は30~80%とさまざまである<sup>38</sup>。

著者の検討では、SPECT 画像上、局所性血流低下部を安静時は7例中4例に認めたが、過換気負荷により6例に認め、血流異常検出率が向上した。しかしてんかん焦点と一致しない例や過換気により血流低下部位が左右逆になった例もあった。過換気負荷時の脳血流と焦点については、臨床症状や脳波との十分な比較検討が必要である。

## 結 論

1. <sup>99m</sup>Tc-HM-PAO を用いた Matsuda ら<sup>6</sup>の方法を一部改変しより簡便に日常臨床において応用可能な rCBF 測定方法を検討した。
2. 大脳半球平均 RI カウント数の計測を基底核レベル1スライスで代用し、補正係数を  $\alpha = 2.0$  と固定して Lassen 補正する rCBF 測定法は、臨床的に応用可能であることを示した。
3. 正常対象者の mCBF は  $53.8 \pm 6.4$  ml/100 g/min であった。左右差、性差はみられず、年齢と共に低下した。
4. 正常対象者の rCBF は小脳  $77.3 \pm 6.6$  ml/100 g/min、前頭葉  $70.2 \pm 6.1$  ml/100 g/min、側頭葉  $72.3 \pm 7.5$  ml/100 g/min、後頭葉  $71.8 \pm 6.2$  ml/100 g/min、頭頂葉  $73.8 \pm 8.6$  ml/100 g/min であった。左右差、性差は見られなかった。後頭葉以外年齢と負の相関が得られたが、前頭葉が最も年齢の影響を受け血流は低下した。
5. 虚血性脳血管障害患者に対して acetazolamide 負荷を施行すると内頸動脈系狭窄閉塞群は健側では  $7.6 \pm 1.5$  ml/100 g/min ( $17.1 \pm 4.6\%$ ) 増加したが、患側では  $2.4 \pm 0.9$  ml/100 g/min ( $5.6 \pm 2.3\%$ ) の増加しかなく脳血管予備能は障害されていた。
6. 部分てんかん患者に対して過換気負荷を施行すると、mCBF は平均  $13.4 \pm 4.1$  ml/100 g/min ( $22.0 \pm 4.5\%$ ) 低下した。PECO<sub>2</sub> と mCBF の間には正の相関関係が得られ、PECO<sub>2</sub> 1 mmHg あたり脳血流は約 0.6 ml/100 g/min 変化した。脳波上 build up 現象を認める群と

認めない群では脳血流の反応性の違いはなかった。過換気負荷を行うことにより血流異常の検出率が向上した。

7. 日常臨床において応用可能な <sup>99m</sup>Tc-HM-PAO による rCBF 測定方法を検討し、虚血性脳血管障害患者、てんかん患者に負荷試験を施行し、臨床的有用性について明らかにした。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲賜りました第3内科堀内篤教授、神経内科科長高橋光雄助教授に深謝致します。また検査施行に際して御配慮頂きました放射線科石田修教授に感謝致します。さらに本研究に御協力頂いた神経内科医局、ならびに中央放射線部アイソトープ室各位に感謝致します。

本論文の一部は第5回日本脳循環代謝学会（平成5年11月、福岡）において発表した。

文 献

1. Andersen AR. <sup>99m</sup>Tc-D, L-hexamethylene propyleneamine oxime (<sup>99m</sup>Tc-HMPAO): basic kinetic studies of a tracer of cerebral blood flow. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1989 ; 1 : 288-318.
2. Matsuda H, Shuke N, Tsuji S, Sumiya H, Tonami N, Hisada K. A quantitative approach to technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime. *Eur J Nucl Med* 1992 ; 19 : 195-200.
3. Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983 ; 3 : 1-7.
4. Patlak CS, Blasberg RG. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. Generalizations. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985 ; 5 : 584-590.
5. Lassen NA, Andersen AR, Friberg L, Paulson OB. The retention of [<sup>99m</sup>Tc]-d, l-HM-PAO in the human brain after intracarotid bolus injection: a kinetic analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988 ; 8 Suppl 1 : S13-S22.
6. Matsuda H, Shuke N, Tsuji S, Sumiya H, Tonami N, Hisada K. Noninvasive measurements of regional cerebral blood flow using technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime. *Eur J Med* 1993 ; 20 : 391-401.
7. Inugami A, Kanno I, Shishido F, et al. Linearization correction of <sup>99m</sup>Tc-labeled hexameth-

- yl-propylene amino oxime (HM-PAO) image in terms of regional CBF distribution: comparison to C<sup>15</sup>O<sub>2</sub> inhalation steady-state method measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988 ; 8 Suppl 1 : S52-S60.
8. Andersen AR, Friberg H, Knudsen KBM, et al. Extraction of [<sup>99m</sup>Tc]-d, l-HM-PAO across the blood brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988 ; 8 Suppl 1 : S44-S51.
9. 久田欣一, 渡邊俊明, 松田博史ら. 脳・心臓の核医学 SPECT 東京: 中山書店, 1992 ; 33-41.
10. Kety SS, Schmit CF. The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow: theory, procedure and normal values. *J Clin Invest* 1948 ; 27 : 476-483.
11. Shaw TG, Mortel KF, Meyer JS, Rogers RL, Hardenberg J, Cutaia MM. Cerebral blood flow changes in benign aging and cerebrovascular disease. *Neurology* 1984 ; 34 : 855-862.
12. Melamed E, Lavy S, Bentin S, Cooper G, Rinot Y. Reduction in cerebral blood flow during normal aging in man. *Stroke* 1980 ; 11 : 31-35.
13. 浅井 努, 芦田敬一, 井坂吉成ら. 最新脳卒中学 東京: 南山堂, 1992 ; 52-53.
14. Matsuda H, Maeda T, Yamada M, Gui LX, Tonami N, Hisada K. Age matched normal values and topographic maps for regional cerebral blood flow measurements by Xe-133 inhalation. *Stroke* 1984 ; 15 : 336-342.
15. Imai A, Meyer JS, Kobari M, Ichijyou M, Shinohara T, Oraves WT. LCBF values decline while Lλ values increase during normal human aging measured by stable xenon enhanced computed tomography. *Neuroradiology* 1988 ; 30 : 463-472.
16. Yamaguchi T, Kanno I, Uemura K, et al. Reduction in regional cerebral metabolic rate of oxygen during human aging. *Stroke* 1986 ; 17 : 1220-1228.
17. Itou M, Hatazawa J, Miyazawa H, et al. Stability of cerebral blood flow and oxygen metabolism during normal aging. *Gerontology* 1990 ; 36 : 43-48.
18. 辻 志郎, 松田博史, 秀毛範至, 隅家 寿, 利波紀久, 久田欣一. <sup>99m</sup>Tc-HM-PAO を用いた脳血流の簡便な定量的評価法—Patlak Plot 法における手技的, 原理的考察—. *核医学* 1993 ; 30 : 499-506.

19. Frackowiak RSJ, Lenzi GL, Jones T, Heather JD. Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using  $^{15}\text{O}$  and positron emission tomography: theory, procedure, and normal values. *J Comput Assist Tomogr* 1980 ; 4 : 727-736.
20. Meyer JS, Hayman LA, Amano T, et al. Mapping local blood flow of human brain by CT scanning during stable Xe inhalation. *Stroke* 1981 ; 12 : 426-436.
21. Tachibana H, Meyer JS, Okayasu H, Kandula P. Changing topographic patterns of human cerebral blood flow with age measured by xenon CT. *A J R* 1984 ; 5 : 139-146.
22. Ingvar DH. "Hyperfrontal" distribution of the cerebral gray matter flow in resting wakefulness; on the functional anatomy of the conscious state. *Acta Neurol Scandinav* 1979 ; 60 : 12-25.
23. Waldemar G, Hasselbalch SG, Anderson AR, et al.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -d, l-HMPAO and SPECT of the Brain in normal aging. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991 ; 11 : 508-521.
24. Wahlund LO, Agartz I, Almqvist O, et al. The brain in healthy aged individuals; MR imaging. *Radiology* 1990 ; 174 : 675-679.
25. 吉井文均. 白質病変の臨床と画像診断. *神経進歩* 1992 ; 36 : 116-127.
26. Jaugast WJ, Budinger TF, Reed BR. The diagnosis of dementia with single photon emission computed tomography. *Arch Neurol* 1987 ; 44 : 258-262.
27. 宮川弘一, 渡辺 像, 鈴木美智代, 上嶋権兵衛. 脳血管性痴呆の SPECT による局所脳血流の検討. *脳卒中* 1989 ; 11 : 300-306.
28. 平井俊作, 田中 真, 瓦林 毅. 脳血管性痴呆の PET. *脳卒中* 1989 ; 11 : 653-657.
29. Vorstrup S, Brun B, Lassen NA. Evaluation of the cerebral vasodilatory capacity by the acetazolamide test before EC-IC bypass surgery in the patients with occlusion of the internal carotid artery. *Stroke* 1986 ; 17 : 1291-1298.
30. Yamashita T, Hayashi M, Kashiwagi S, et al. Cerebrovascular reserve capacity in ischemia due to occlusion of major arterial trunk: studies by Xe-CT and acetazolamide test. *J Comput Assist Tomogr* 1992 ; 16 : 750-755.
31. Burt RW, Witt RM, Cikrit DF, Reddy RV. Carotid artery disease: evaluation with acetazolamide-enhanced Tc- $^{99\text{m}}$ HMPAO SPECT. *Radiology* 1992 ; 182 : 461-466.
32. 井坂吉成, 飯地 理, 今泉昌利, 芦田敬一. 非発作時 TIA における脳血流分布と血管反応性: 脳血流 SPECT を中心として. *臨床神経* 1992 ; 32 : 834-839.
33. Yamaguchi F, Meyer JS, Sakai F, Yamaoto M. Normal human aging and cerebral vasoconstrictive responses to hypocapnia. *J Neurol Sci* 1979 ; 44 : 87-94.
34. Bednarczyk ED, Rutherford WF, Leisure GP et al. Hyperventilation-induced reduction in cerebral blood flow: Assessment by positron emission tomography. *DICP Ann Pharmacother* 1990 ; 24 : 456-460.
35. Jibiki I, Kurokawa K, Matsuda H, Fukushima T, Yamaguchi N, Hisada K. Widespread reduction of regional cerebral blood flow during hyperventilation-induced EEG slowing ('build up'). *Neuropsychobiology* 1992 ; 26 : 120-124.
36. Reivich M. Arterial  $\text{Pco}_2$  and cerebral hemodynamics. *Am J Physiol* 1964 ; 206 : 25-35.
37. Lang W, Podreka I, Suess E, Muller C, Zeitlhofer J, Deecke L. Single photon emission computerized tomography during and between seizures. *J Neurol* 1988 ; 235 : 277-284.
38. 地引逸亀, 山口成良. てんかんの SPECT (PET). *神経内科* 1993 ; 38 : 552-560.