

## 《原 著》

# 痴呆患者における rCBF 測定中の終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度の変動と その影響および補正について

駒谷 昭夫\*    山口 昂一\*    虻 眞弘\*    高梨 俊保\*  
篠原 正夫\*\*    川勝 忍\*\*    矢崎 光保\*\*

**要旨** マウスピースによる呼吸は、呼吸パターンの変化をきたし PaCO<sub>2</sub> を変動させる。その変動が脳血流に及ぼす影響と、終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度による脳血流の補正について検討した。痴呆患者の脳血流測定中の終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度は、老年健常者 (SC) に比し低く、かつ大きくばらつく傾向が認められた。この傾向はアルツハイマー病 (AD)、中でも I 期の中～後期に著しく、経過観察中この時期に異常な過小評価をする原因となることがわかった。AD 群およびアルツハイマー型老年痴呆 (SDAT) 群の平均脳血流の終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度 (%) に対する変化率は  $13.9 \pm 2.9\%$  ( $3.6\%/mmHg$  PaCO<sub>2</sub> に相当) で、健常者の  $14.0 \pm 2.1\%$  と有意の差はなかった。脳血管障害を伴わない痴呆患者の脳血流補正は CO<sub>2</sub> 反応性を一定とする終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度による補正が実用上可能であり、より正確な脳血流の評価にはマウスピース呼吸が及ぼす影響の補正は必須であると考えられた。

## I. はじめに

動脈血の炭酸ガス分圧 (PaCO<sub>2</sub>) の変化が、脳血流 (rCBF) を大きく変化させる要因であることはよく知られている<sup>1)</sup>。Xe-133 吸入による rCBF 測定法では、特にマウスピースを用いる場合、呼吸パターンが乱れ、PaCO<sub>2</sub> の変動をきたし<sup>2)</sup>、それが脳血流に及ぼす影響は無視できない<sup>3,4)</sup>。しかし、日常検査において、動脈血採血を要する PaCO<sub>2</sub> の測定は症例によっては必ずしも容易ではない。一方、肺に拡散障害などの病変がない限り、PaCO<sub>2</sub> の代わりに終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度 (End-tidal CO<sub>2</sub>) を用いて補正することが可能である<sup>5)</sup>。本研究では、痴呆患者の終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度の変化の実態を解析し、脳血流の終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度

による補正係数を求めた。さらに、痴呆の病型や程度による終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度の変化を分析し、補正の妥当性と有用性について検討した。

## II. 対象および方法

対象は、DSM-III<sup>6)</sup> の診断基準により診断されたアルツハイマー病 (AD) 12 例 (男性 8, 女性 4)、アルツハイマー型老年痴呆 (SDAT) 8 例 (男性 4, 女性 4)、多発梗塞性痴呆 (MID) 12 例 (男性 6, 女性 6) の各痴呆群、および老年健常者 (SC) 8 例 (男性 3, 女性 5) で、Table 1 に示すごとくである。

Table 1 Subjects

|      | n  | Age range | Mean $\pm$ SD |
|------|----|-----------|---------------|
| AD   | 12 | 36-72     | 58 $\pm$ 8.6  |
| SDAT | 8  | 70-79     | 73 $\pm$ 3.4  |
| MID  | 12 | 57-75     | 69 $\pm$ 5.9  |
| SC   | 8  | 69-77     | 71 $\pm$ 4.2  |

AD: Alzheimer disease

SDAT: senile dementia Alzheimer type

MID: multi infarct dementia

SC: senile control

\* 山形大学医学部放射線科

\*\* 同 精神科神経科

受付: 63 年 8 月 2 日

最終稿受付: 63 年 10 月 7 日

別刷請求先: 山形市飯田西 2-2-2 (☎ 990-23)

山形大学医学部放射線科

駒谷 昭夫

脳血流の測定はリング型SPECT(HEADTOME SET-021, 島津)によるXe-133ガス吸入法にて行った. 本装置の空間分解能は, FWHM値で, 横断面上15 mm, 体軸方向25 mmである.

Xe-133ガスの投与はマウスピースを用いて1分間の吸入で行い, それに引き続いて5分間の洗い出しをする, いわゆる6分法を採用した. 脳血流値の算出はKanno-Lassenのsequential picture法<sup>7)</sup>によった. 脳血流の測定はOM+35 mmと70 mmの断面について行い, 両断面の平均値を全脳の平均脳血流(mean CBF)とした.

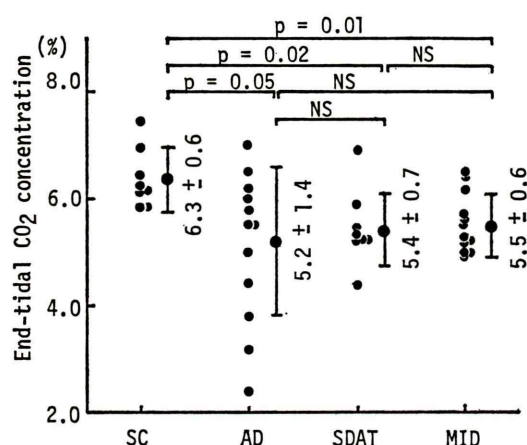


Fig. 1 End-tidal CO<sub>2</sub> concentration in dementia (AD, SDAT, MID) and senile control.

終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度の測定はマウスピースに挿入した細いチューブより呼吸空気の一部を連続吸引し, 呼気ガスモニター (1H21A, 三栄) にて行った. 脳血流測定中における1呼気ごとのピーク値の平均値をもって終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度とした.

### III. 結 果

#### 1. 痴呆病型による終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度の分布

対象とした各群の終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度を Fig. 1 に示す. 痴呆群では, 繰り返し検査を行った例もあるが, 初回時の終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度だけについて検討した. 痴呆群の終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度は, 老年健常者と比べ, いずれも有意に低かったが, 痴呆群間では有意差がなかった. 一方, 終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度のばらつきの程度は, AD 群で 2.4~7.0%と最も大きくばらつき, SDAT群, MID群, SC 群の順に小さくなる傾向が認められた.

#### 2. AD 患者の経過観察における終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度

終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度のばらつきが特に大きいAD群について, 繰り返し検査をし得た8例, のべ22回の終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度と長谷川式簡易知的機能スケール<sup>8)</sup>の得点(HDSスコア)との関係を Fig. 2に示す. HDSスコアは, 満点が32.5点で, 痴呆の進行とともに低下する痴呆程度評価の指標

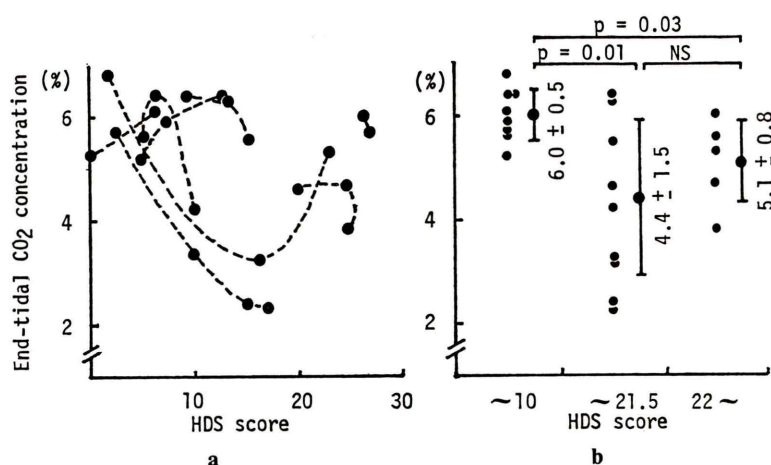


Fig. 2 a) End-tidal CO<sub>2</sub> concentration as a function of HDS score in AD. b) Correlation between end-tidal CO<sub>2</sub> concentration and dementia stage in AD.

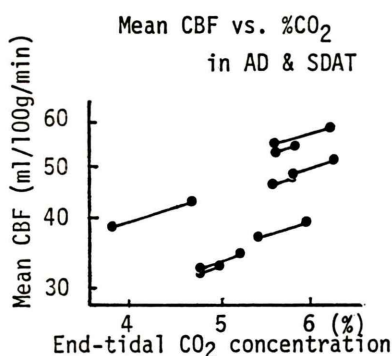


Fig. 3 Correlation between mean CBF and end-tidal CO<sub>2</sub> concentration for the initial and the second examinations. Plots for the same subject are connected with a line.

である。Fig. 2-a は、同一症例を点線で結び、経過観察中の終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度の変化を示した。Fig. 2-b には、HDS スコアにより痴呆の程度を dementia (10点以下), pre-dementia (10.5~21.5点), sub-normal (22~30.5点) の3段階に分類した時の各段階ごとに終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度を示した。経過観察において、終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度の平均値は pre-dementia の段階で最も低下し、dementia に進行すると再び上昇する傾向がみられた。また、終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度のばらつきの程度は、pre-dementia で 2.3~6.4% (mean=4.4±1.5) と最も大きかったが、dementia では 6.0±0.5(%) と小さくなり、老年健常者群の 6.3±0.6(%) とほぼ同程度となった。sub-normal では、5.1±0.8(%) で

中程度のばらつきであった。

### 3. 終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度による脳血流の補正

AD 群および SDAT 群のうち、1 か月以内に繰り返し検査を行い、しかもその間に治療薬の変更や HDS スコアが目だった変化がなかった 8 症例 (63.8±9.1 歳) での、のべ16回の測定について、終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度と平均脳血流との関係を Fig. 3 に示す。同一症例を直線で結び、グラフの縦軸 (平均脳血流) は対数目盛とした。したがって、直線の傾きは、終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度の変化に対する平均脳血流の変化率に対応する。図より、いずれの症例も終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度の上昇に伴い平均脳血流は増加し、しかもその増加率はほぼ一定であると考えられた。Table 2 には Fig. 3 で示したデータと、平均脳血流が終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度の増加とともに指数関数的に増加すると仮定した時の CO<sub>2</sub> 反応率 ( $\Delta\text{CBF}/\Delta\text{CO}_2$ ) を示す。CO<sub>2</sub> 反応率の平均値および SD は、13.9±2.9(%) であった (PaCO<sub>2</sub> 1 mmHg あたり 3.6% に相当)。一方、過去に行った同装置での健常者 (1.3~77 歳, n=55; 以下単に健常者と略し SC と区別する) の平均終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度は 5.8% (41 mmHg PaCO<sub>2</sub> に相当) であった<sup>4)</sup> ので、その値に規格化することとした。したがって、補正式は

$$F = f \cdot e^{0.14(5.8 - C)}$$

ここで、

F: 補正後の脳血流 (ml/100 g/min)

Table 2 Change in end-tidal CO<sub>2</sub> concentration and mean CBF from the initial and the second measurement, and the CO<sub>2</sub> reactivity ( $\Delta\text{CBF}/\Delta\text{CO}_2$ )

| Subjects |       |     |        | End-tidal CO <sub>2</sub> concentration (%) |        | Mean CBF (ml/100 g/min) |       | CO <sub>2</sub> reactivity $\Delta\text{CBF}/\Delta\text{CO}_2$ (%) |
|----------|-------|-----|--------|---|--------|-------------------------|-------|---|
| No.      | Age   | Sex |        | 1st   | 2nd    | 1st                     | 2nd   |   |
| 1.       | 50    | F   | (AD)   | 6.2   | 5.6    | 58.0                    | 54.5  | 10.4  |
| 2.       | 57    | F   | (AD)   | 5.8   | 6.2    | 48.5                    | 50.5  | 10.1  |
| 3.       | 57    | F   | (AD)   | 6.2   | 5.6    | 50.5                    | 45.5  | 17.4  |
| 4.       | 62    | M   | (SDAT) | 5.4   | 5.9    | 36.3                    | 39.0  | 13.2  |
| 5.       | 64    | F   | (AD)   | 3.8   | 4.7    | 38.5                    | 43.0  | 12.3  |
| 6.       | 73    | M   | (SDAT) | 4.8   | 5.2    | 32.0                    | 34.5  | 18.8  |
| 7.       | 73    | M   | (SDAT) | 5.2   | 4.9    | 34.5                    | 33.0  | 14.8  |
| 8.       | 77    | F   | (SDAT) | 5.8   | 5.6    | 53.5                    | 52.0  | 14.2  |
| Mean     | 63.8  |     |        | 5.4   | 5.5    | 44.0                    | 44.0  | 13.9  |
| (±SD)    | (9.1) |     |        | (0.76)                                      | (0.47) | (9.2)                   | (7.6) | (2.9)   |



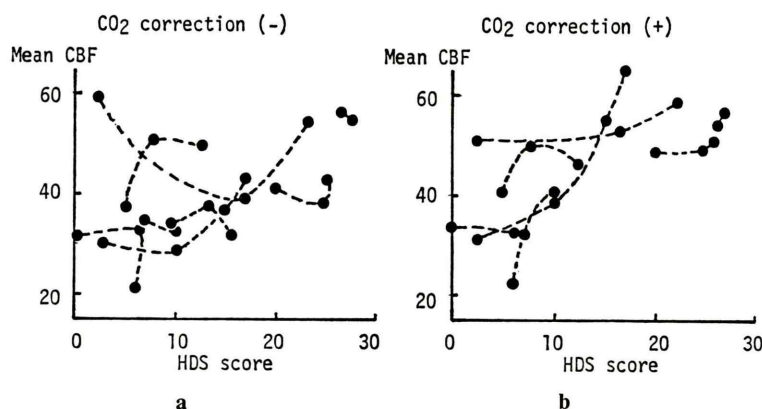


Fig. 4 Mean CBF as a function of HDS score, before (a), and after (b) the correction of mean CBF data for end-tidal  $\text{CO}_2$  concentration. Plots for the same subject are connected with a dotted line.

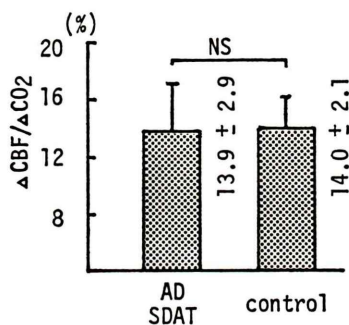


Fig. 5  $\text{CO}_2$  reactivity ( $\Delta\text{CBF}/\Delta\text{CO}_2$ ). No significant differences are seen on the  $\text{CO}_2$  reactivity between in demented groups (AD, SDAT) and control group.

f: 補正前の脳血流 (ml/100 g/min)

C: 終末呼気  $\text{CO}_2$  濃度 (%)

となる。この式により AD 群の経過観察における平均脳血流の補正を行った。結果を Fig. 4 に示す。補正前 (a) と補正後 (b) の HDS スコアに対する平均脳血流をプロットし、同一症例を点線で結び示した。補正前の脳血流は、HDS スコアの低下につれて一時期低下するが、痴呆の進行につれて再び逆に増加するという不自然な現象がみられた。しかし、補正をすることにより、HDS スコアの低下につれて脳血流も低下する傾向が明らかになり、不自然さは大幅に改善された。また、個々の測定値における HDS スコアに対する平均

脳血流の回帰式、および相関係数は、 $Y=0.55X+32.8$ ,  $r=0.45$  ( $p<0.003$ ) が補正後には  $Y=0.86X+32.3$ ,  $r=0.64$  ( $p<0.0008$ ) となり、相関関係も明らかに改善される結果となった。

#### IV. 考 察

終末呼気  $\text{CO}_2$  濃度は、肺に病変がない場合、 $\text{PaCO}_2$  ときわめて密な正の相関を有する<sup>5)</sup>ので、実用上  $\text{PaCO}_2$  の代わりに終末呼気  $\text{CO}_2$  濃度による議論が可能であることはわれわれも確認している<sup>3,4)</sup>。また、フェースマスクによる Xe-133 吸入は、鼻腔内 Xe-133 からの散乱線が増加し、測定誤差の要因となるので、できるだけマウスピースを用いるべきであることも確認している<sup>9)</sup>。しかし、マウスピースによる呼吸は、フェースマスクよりも呼吸パターンが乱れやすく、終末呼気炭酸ガス濃度の変化と、それに伴って  $\text{PaCO}_2$  の変化をきたしやすいとされている<sup>2)</sup>。健常者の場合、マウスピースによる Xe-133 吸入法での脳血流測定中の終末呼気  $\text{CO}_2$  濃度は、平均 5.8% (41 mmHg  $\text{PaCO}_2$  に相当) であり、加齢とともに高くなる傾向、および、幼・若年者ほど大きくばらつく傾向があった<sup>4)</sup>。今回対象とした老年健常者 (SC) の平均終末呼気  $\text{CO}_2$  濃度 ( $6.3\pm0.6\%$ ) は健常者の 5.8% に比しやや高い値であるが、SC の年齢構成を考慮すると妥当な値であった。 $\text{CO}_2$  反

応率は、脳血管障害を伴わない痴呆患者 (AD, SDAT) の場合は  $13.9 \pm 2.9\%$  であったが、この値は健常者での  $14.0 \pm 2.1\%$  と比べ有意差はなかった (Fig. 5)。しかし、特に SDAT の場合には、高齢であるだけに、症例によっては動脈硬化が進んで、CO<sub>2</sub> 反応率が低い可能性もありうると考えなければならない。また、MID 群では終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度の変動幅が狭かったので、CO<sub>2</sub> 反応率を求められなかったが、梗塞巣の数や程度によっては、やはり CO<sub>2</sub> 反応率が変化すると予想される。したがって、補正後の数値の解釈には、X-CT や脳血管撮影等の所見も考慮し、過信にならないよう注意すべきである。いずれにしろ、今回の分析結果から、痴呆患者の脳血流測定中の終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度は、老年健常 (SC) 群と比し低い傾向があり、それを補正しないと、痴呆群の脳血流をいっそう低めに評価してしまう可能性があることがわかった。特に、アルツハイマー病 I 期の中～後期に相当する pre-dementia 群での終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度は最も低く、かつ、そのばらつきの程度は最も大きかった。これに関し、脳血流と不安の強さは逆比例の関係があるとする Mathew ら<sup>10)</sup> の報告があるが、われわれの結果からも次のように推論した。すなわち、マウスピース呼吸という慣れない環境は、被検者の不安、とまどいを引き起こし、呼吸パターンを乱す原因となる。呼吸パターンの乱れにより、呼吸状態は過呼吸となりやすく、終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度の低下をもたらすと考えられる。そして、検査時の不安やとまどいは、AD 群、中でも pre-dementia の患者に最も起こりやすいということになるが、検査中の被検者の観察からも結果的には納得できる現象と思われた。同一患者の経過観察においても、pre-dementia の時期に終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度が低下しやすく、ばらつきも大きくなるので、これを補正しないと痴呆の進行と逆行して脳血流が増加するという現象すら起こった。この現象は、脳血流値を終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度で補正することにより是正されたが、本補正法の妥当性を裏づける一つの材料と解釈される。痴呆の脳血流測定、特に AD 群においては終末呼

気 CO<sub>2</sub> 濃度は低くなりやすく、かつばらつきが大きいが、終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度による脳血流の補正が可能であり、精度向上のために有効であると考えられた。

脳血管障害がなく、かつ終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度の変化が、少なくとも呼吸パターンの変化に起因する程度の範囲 (2.3~7.0) では、CO<sub>2</sub> 反応性を一定とする今回の補正法が適用可能であった。しかし、脳血管障害や病的な高血圧、動脈硬化の進行の場合、あるいは極端な hypo または hyper capnia の状態では、CO<sub>2</sub> 反応性が一定でないため<sup>1,11)</sup>、本補正法は適切でないと考えられる。このような場合や MID 群の補正に関しては、今後解決されるべき研究課題であると思う。

## V. 結 語

Xe-133 吸入法による脳血流測定において、マウスピースを用いる場合、痴呆患者の終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度は健常者に比し低く、かつ、大きくばらつく傾向が認められた。特に AD 群では顕著で、それによる脳血流の変動は無視できない。

AD, SDAT 群の終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度 (%) に対する脳血流の変化率は、 $13.9 \pm 2.9\%$  ( $3.6\%/mmHg$  PaCO<sub>2</sub>) で健常者群の  $14.0 \pm 2.1\%$  と比し有意差がなかった。

脳血管障害を伴わない痴呆患者の脳血流の補正には、CO<sub>2</sub> 反応性を一定とする終末呼気 CO<sub>2</sub> 濃度による補正が実用上可能であり、精度向上のためには有用かつ必須と考えられた。

## 文 献

- 1) Reivich M: Arterial PCO<sub>2</sub> and cerebral hemodynamics. *Am J Physiol* **206**: 25-35, 1982
- 2) Hirsh JA, Bishop B: Human breathing patterns on mouthpiece or face mask during air, CO<sub>2</sub> or O<sub>2</sub>. *J Appl Physiol* **53**: 1281-1290, 1982
- 3) 駒谷昭夫, 高梨俊保, 蟻 眞弘, 他: HEADTOME Xe-133 吸入法による健常者の脳血流とその変動に及ぼす因子について. *核医学* **24**: 1119, 1987 (抄録)
- 4) 駒谷昭夫, 蟻 眞弘, 高梨俊保, 他: Xe-133 吸入 SPECT 法による脳血流年齢分布について. *核医学* **25**: 184, 1988 (抄録)
- 5) Guyton AC: *Physiology of the human body*.

- Saunders College Publishing, Philadelphia, 1979, p. 244
- 6) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-III), American Psychiatric Association, 1980
  - 7) 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 (1): 71-76, 1979
  - 8) Hasegawa K: The clinical assessment of dementia in the aged: a dementia screening scale for psychogeriatric patients. *Aging in the eighties and beyond* (Springer pub, company); 1983, pp. 207-218
  - 9) 駒谷昭夫, 高橋和栄, 安久津徹, 他: 局所脳血流測定の精度を左右する因子の検討——HEADTOMEによるXe-133吸入法について——. *核医学* 23: 1019-1024, 1986
  - 10) Mathew RJ, Wilson WH: Cerebral blood flow changes induced by CO<sub>2</sub> in anxiety. *Psychiatry Research* 23: 285-294, 1988
  - 11) Ackerman RH, Zikha E, Bull JWD, et al: The relationship of the CO<sub>2</sub> reactivity of cerebral vessels to blood pressure and mean resting blood flow. *Neurology* 23: 21-26, 1973

## Summary

### Effect of Breathing Fluctuations on Cerebral Blood Flow in Demented Patients and its Correction Method Using End-Tidal CO<sub>2</sub> Concentration

Akio KOMATANI\*, Koichi YAMAGUCHI\*, Masahiro KERA\*,  
Toshiyasu TAKANASHI\*, Masao SHINOHARA\*\*, Shinobu KAWAKATSU\*\*  
and Mitsuyasu YAZAKI\*\*

*\*Department of Radiology, \*\*Department of Neuropsychiatry,  
Yamagata University School of Medicine, Yamagata Japan*

During mouthpiece respiration of Xe-133 for a measurement of regional cerebral blood flow (rCBF), the breathing pattern of patients fluctuated and it caused a change of end-tidal CO<sub>2</sub> concentration that had an excellent correlation with PaCO<sub>2</sub> in patient without respiratory disease. The end-tidal CO<sub>2</sub> concentration of demented patients varied within lower ranges than senile control group. The range of fluctuation on the end-tidal CO<sub>2</sub> concentration was dependent on the type and the degree of dementia, and it fluctuated most widely at the middle stage of Alzheimer

disease. Mean cerebral blood flow increased by 13.9% for each 1% increase in end-tidal CO<sub>2</sub> concentration (3.6%/mmHg PaCO<sub>2</sub>) in the case of demented patients without cerebrovascular disease.

To improve the reliability of rCBF in demented patients, especially in Alzheimer disease, the correction of rCBF data for end-tidal CO<sub>2</sub> concentration should be performed.

**Key words:** Cerebral blood flow, Demented patient, End-tidal CO<sub>2</sub> concentration, Xe-133 inhalation method.