

放射性医薬品を利用した脳血流量およびその測定に関する研究*

—第1報 ^{131}I -IHSA による脳血流量測定法の検討—

権 平 達 二 郎**

脳血流量の測定は、1945年 Kety および Schmidt^{1a)} による N_2O 法の発表以来、これが今日まで標準法として広く臨床的に用いられてきている。本法は直接流量計を用いて測定した値とよく一致し^{1b)}、十分信頼しうる方法であるとはいへ、脳循環動態の研究法としては決して完全かつ満足すべき方法ではない。ことに、操作の繁雑なこと、測定には通常少なくとも10分間の安定状態を必要とし、循環動態の急速な変化を追跡しえないことは大きな欠点であり、本法によって研究を行なう上での制約となっている。

著者らは、 ^{131}I -標識ヒト血清アルブミン（以下 ^{131}I -IHSA と略す）を頸動脈内へ急速に注入し、頭部での希釈曲線を体外から描記することによって急速な脳血流量の変化を追求する方法（以下 RI 体外希釈法と呼ぶ）を考案した。この場合、希釈曲線は単一指数曲線となり、その指数定数は血流量と血液量との比で表される²⁾。この値はグラフ上から読み取ることができ、しかも注入された放射性同位元素（以下 RI と略す）が頭部を流れ去るあいだ、高々20～30秒ほどの安定状態があれば測定が可能である。したがってこの原理の脳血管床への適用が妥当であるならば、脳循環動態の急激な変化を追求するに有用であろう。今回、この方法によってえられた成績の再現性、測定方法の細部について検討を加えた。また本法による測定値を同時に行なった N_2O 法による値と比較することによって本法の価値を検討した。

対象と方法

対象は、年齢28～69才の16名で、平均年齢は51.0才であった。そのうちわけは、高血圧症5名、脳血管障害5名、対照6名であった。実施はまず頸部皮下に2%プロカインで局所麻酔をほどこしたのち、特製の針（Fig. 1）で経皮的に総頸動脈を穿刺し、その内腔を通じてポリエチレン管（PE-50あるいはPX-018）を挿入した。これを

舌骨の高さから約2cm すすめて先端を内頸動脈内に留置し、針は抜去した。先端が内頸動脈内にあることは挿入の深さおよび冷水を約3ml 注入しても顔面、舌、咽頭部などに冷感を覚えないことにより確認した。ときに必要に応じ、ポリエチレン管の先端を総頸動脈内、または外頸動脈内へおいた。

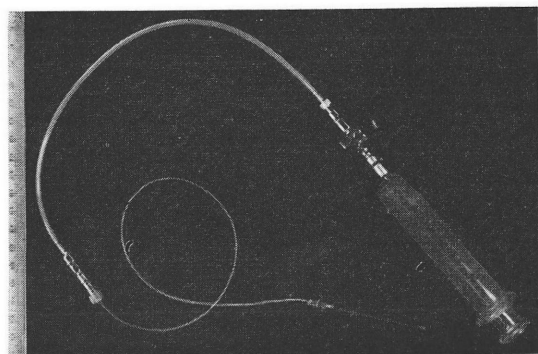


Fig. 1. 注入装置

ポリエチレン管には、さらにビニール管を接続して（Fig. 1）死腔を約1ml とし、ここへ生理食塩水で全量0.5ml に希釈した ^{131}I -IHSA をつめ、2ml の生理食塩水でフラッシュして急速に注入した。

測定には1'×1½'のNaI結晶を持つシンチレーション検クターに、Fig. 3に示す特性曲線をもつテーパコーンコリメーターをつけて用い、これを注入側前頭部に当てた（Fig. 4）。その当て方は、外耳道口と頭頂部の中点の高さで外耳道口を含む前顔面の外1/3と中1/3の間をねらい、全体の軸を矢状面から15°外方へ向けて当てた。この当て方により、主として注入側脳血管床の希釈曲線がえられる。なお一部の例では測定部位による差を検討するために、もう1個の検クターを同様に注入側側頭部に当てた。

シンチレーションはガルバノメーター型ペンレコーダーにパルス信号として送り、パルス幅からその時間内の平均計測値を求め、これを片対数方眼紙上に時間経過を

* 要旨は第5回日本核医学会総会にて発表した。

** T. Gondaira: 東京大学上田内科。

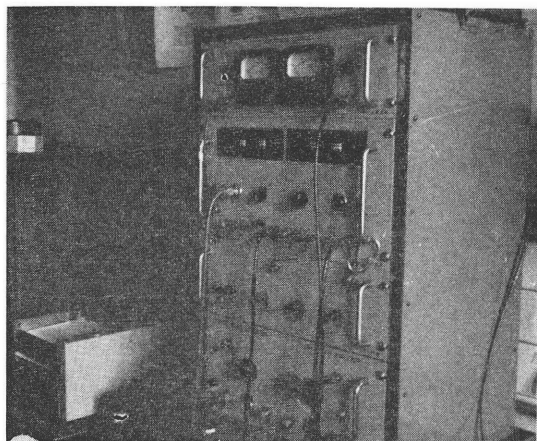


Fig. 2. シンチレーションカウンター
およびレコーダー

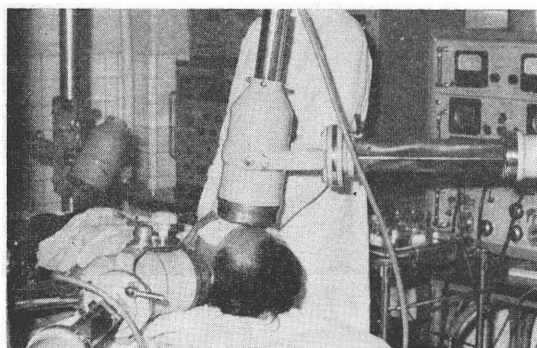


Fig. 4. デテクターの当て方

追って記録して希釈曲線をえた(Fig. 5).

N_2O 法による脳血流量測定は脱飽和法^{3,4)} によって行なった. すなわち, 15% N_2O ガスを10分間吸入させたのちマスクを外し, 同時に採血を開始した. 動脈側採血は RI 注入のため留置したポリエチレン管を利用して内頸動脈から行ない, 頸静脈球からの頸静脈側採血と同時に infusion/withdrawal pump, model 600/910 (Haward) を用いて毎分0.97ml の速さで10分間連続的に行なった.

計 算

前頭部あるいは側頭部で記録された希釈曲線は Fig. 5 にみるように, まず急激に上昇し, 次いで指数曲線を描いて下降して一定値に達する. この下降部分の時間 t における放射能計数値 C は, 特定の時間 t' における既知の計数値を C' とすると, 次式で表わされる.

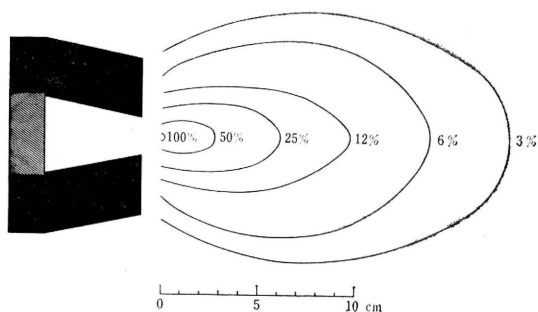


Fig. 3. コリメーターの特性曲線 (水中)

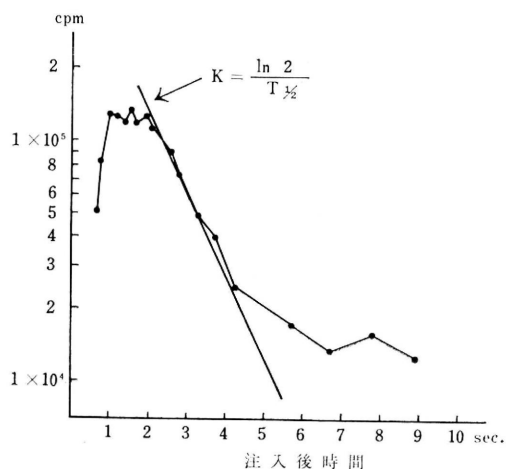
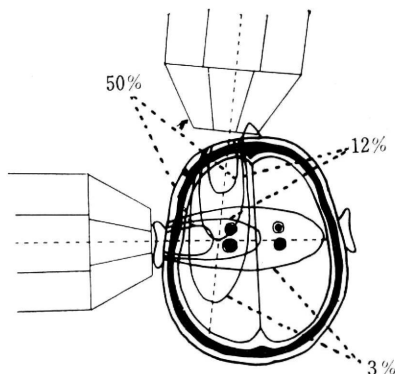


Fig. 5. 希釈曲線

$$C=C'e^{-k(t-t')}\quad (1)$$

ここで指数定数 K は下降脚の半減期 $T_{1/2}$ から次式によって計算される.

$$K=\frac{\ln 2}{T_{1/2}}=\frac{0.693}{T_{1/2}}\quad (2)$$

Single mixing chamber では, K は理論的に流量 F と液量 V との比によって決定される²⁾.

$$K=F/V\quad (3)$$

しかし, 実際には上記の理論式はそのままでは成立せず, 混和の不完全なこと, その他未知の要因に対する補正が行なわれねばならない.

$$K=f\frac{F}{V}\quad (4)$$

この場合にも, f が一定であれば K は F/V の相対的変動の指標として用いられる.

ところで, K を血流量 F の指標として用いる場合には血液量 V に対する補正が加えられねばならない. 注入せられた IHSA が全身血液と完全に混和し, 平衡値 E に達したのちの血中 IHSA 濃度はほぼ一定であるので, E の変化を頭部血液量の変化の指標とすると, 脳血流量 F は次式で表わされる.

$$F=\frac{1}{f}g\cdot K\cdot E\quad (5)$$

ここで g は測定条件その他によってきまる定数である.

したがって, ある状態から他の状態へ変わった場合の脳血流量の相対的変化は, この間を通じてデテクターの位置や感度が一定ならば, 換言すれば g が一定ならば次式で表わされる.

$$\frac{F_2-F_1}{F_1}\times 100=\frac{\frac{K_2 E_2-K_1 E_1}{f_2}}{\frac{K_1 E_1}{f_1}}\times 100(\%) \quad (6)$$

ここで f_1 が f_2 に等しければ, 脳血流量の相対的変動は次式によって計算されるはずである.

$$\frac{F_2-F_1}{F_1}\times 100=\frac{K_2 E_2-K_1 E_1}{K_1 E_1}\times 100(\%) \quad (7)$$

実際の測定にあたっては, まず IHSA を注入して K_1 および E_1 を求め, つづいて負荷を加えて状態の変化したところで IHSA を再度注入して K_2 を測定し, その直前の放射能を E_2 とした. E_2 および K_2 の測定は通常 1 分間以内に完了した.

成 績

1. RI 体外希釈法と N_2O 法との比較 (Table 1 および Fig. 6)

対象 9 例について, つぎの諸操作を加えた場合の脳血流量変化を RI 体外希釈法と N_2O 法とで比較した. 3~6% CO_2 を吸入させた 6 例では, RI 体外希釈法による脳血流量変化率は, 19.0~92.4%, 平均 41.4 ± 24.1 (S.D.)% の増加を示し, 一方 N_2O 法によつては $14.4\sim 48.3\%$, 平均 $52\text{ml}/100\text{g brain}/\text{min}$ から $70\text{ml}/100\text{g brain}/\text{min}$ へ, 35.4 ± 11.9 (S.D.)% の増加を示した. また, 85% O_2 を負荷した 3 例では, RI 体外希釈法によつて $-11.9\sim 21.3\%$, 平均 -17.9 ± 4.3 (S.D.)% 減少, N_2O 法によつて $-6.0\sim -19.4\%$, 平均 $60\text{ml}/100\text{g brain}/\text{min}$ から $52\text{ml}/100\text{g brain}/\text{min}$ へ, -14.7 ± 6.2 (S. D.)% 減少した.

以上 9 例において両法の値はきわめてよく相関した. ($r=0.85$, $p<0.01$) なお, 脳血液量に対する補正を加えずに K 値の変化率を N_2O 法と比較してもよい相関があったが, その結果は補正を加えた場合に比較して劣った ($r=0.66$, $p<0.05$).

Table 1. N_2O 法と RI 体外希釈法との比較

氏名	年令	性	病名	負荷	N_2O 法による脳血流量 ml/100g 脳/min.			RI 体外希釈法による 脳血流量 (指数)		
					負荷前	負荷後	変化率%	負荷前	負荷後	変化率%
A. A.	40	男	HT	CO_2	35.1	46.7	+33.0	0.546	0.729	+33.5
A. M.	28	〃	C	〃	53.0	77.5	+46.2	0.335	0.644	+92.2
K. S.	60	女	CVD	〃	54.0	77.2	+42.9	0.341	0.462	+35.5
U. N.	69	男	HT	〃	48.9	72.5	+48.3	0.379	0.548	+44.6
W. K.	68	女	HT	〃	57.5	65.8	+14.4	0.462	0.550	+19.0
S. H.	52	男	CVD	〃	62.8	80.0	+27.4	0.415	0.513	+23.6
S. T.	52	〃	CVD	O_2	52.1	42.0	-19.4	0.428	0.377	-11.9
K. T.	59	〃	C	〃	61.9	58.2	-6.0	0.291	0.231	-20.6
S. J.	61	〃	CVD	〃	67.0	54.5	-18.7	0.314	0.247	-21.3

C: 対照 HT: 高血圧 CVD: 脳血管障害

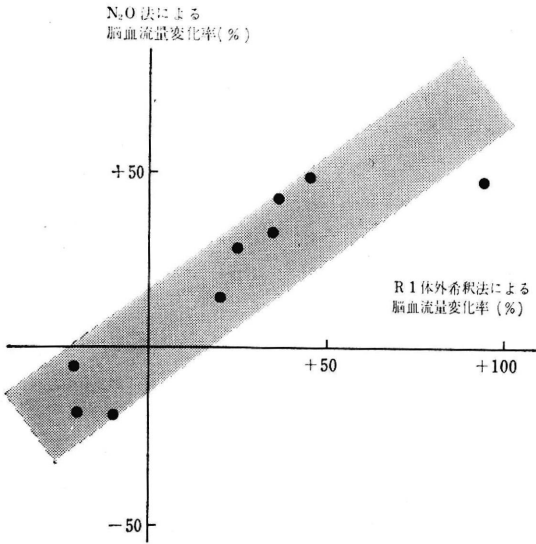
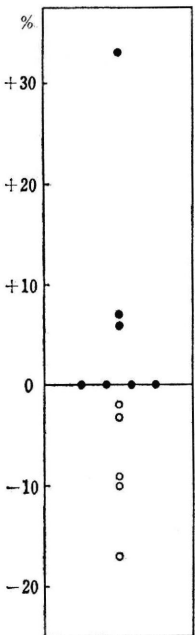


Fig. 6. N_2O 法と RI 体外希釈法との比較

2. 脳血液量の変化

対象 12 例について、 ^{131}I -IHSA 注入 10 分後から放射能の前頭部体外測定値を連続記録し、 CO_2 あるいは O_2 を 10 分間吸入させた前後での変化を測定した。3~6% CO_2 を吸入させた 7 例では脳血液量は 0~33%，平均 6.6 ± 11.2 (S.D.)% の増加を示した。一方、85% O_2 を吸入させた他の 5 例では -2~-17%，平均 -8.2 ± 5.4 (S.D.)% の減少を示した。(Fig. 7)



● 3~6% CO_2 吸入
○ 85% O_2 吸入

Fig. 7. CO_2 または O_2 吸入 10 分後の脳血液量の変化

3. 測定部位の検討 (Fig. 8)

対象 10 例について前頭部および側頭部にデテクターを当て、両者で同時に K 値を測定した。安静臥位でえられた値は、前者に対して 0.477 ± 0.104 (S.D.)，後者に対して 0.442 ± 0.097 (S.D.) で有意差はなかった。

さらに、これら 10 例のうち

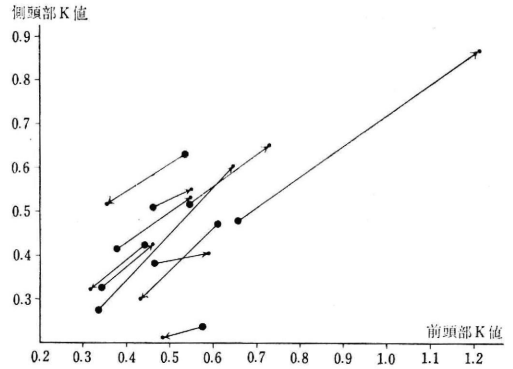


Fig. 8. 前頭部 K 値と側頭部 K 値との比較

7 例に 3~6% CO_2 を、他の 3 例に 85% O_2 を吸入させて K 値の変動をみた。 CO_2 に対して、前頭部 K 値は平均 47.9 ± 26.5 (S.D.)%，側頭部 K 値は平均 42.7 ± 38.9 (S.D.)% の増加を示した。 O_2 に対してはそれぞれ、平均 -25.2 ± 6.6 (S.D.)%，および平均 -23.3 ± 11.0 (S.D.)% の減少を示した。両測定部位における K 値の変化率は高い相関を示し ($r=0.95$, $p<0.01$)，かつ系統的な差はみとめられなかった。

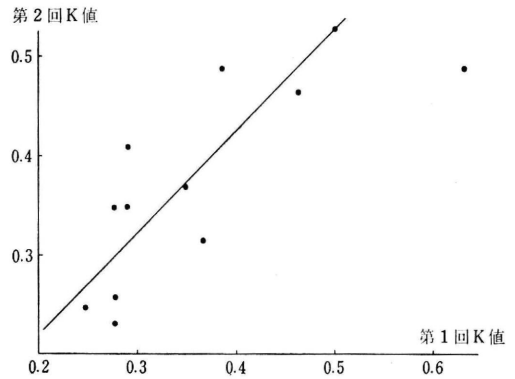


Fig. 9. K 値の再現性

4. 再現性

対象 9 例について 10 分の間隔をおいて繰り返し 2 回の測定を行ない、K 値を求めた。第 1 回の平均は 0.449 ± 0.093 ，第 2 回の平均は 0.480 ± 0.070 で、両者はよく相関した ($r=0.84$, $p<0.01$)。(Fig. 9)

考 按

一般に Fig. 10 のごとき single mixing chamber (容

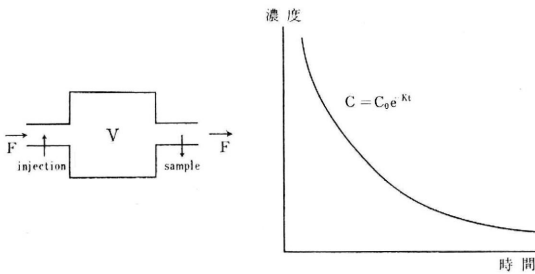


Fig. 10.

量 V) を流れる液体 (流量 F) の中へある標記物質を注入したとき、注入後の標記物質の濃度 C は、時間 0 での濃度を C_0 とすると

式 (1) で $t'=0$, $C'=C_0$ において、

$$C = C_0 e^{-Kt}, \quad K = F/V \quad (1')$$

で表わされる単一指指数曲線となる²⁾。この式が脳血管床に応用するか否かには原理的な問題点がいくつかある。まず、毛細管床が *single mixing chamber* と等価とみなされるのは理想的な条件下であるが²⁷⁾、この条件が成立するという直接的な証拠はない。しかしわれわれの結果では希釈曲線の下降脚は単一指指数曲線となり、しかもその傾斜に部位差はなかった。また Nylin ら⁵⁾の報告でも、頸静脈球から採血して記録した希釈曲線の下降脚は単一指指数曲線であった。これらのことは、すくなくとも大脳半球に関しては、標記物質を内頸動脈内へ注入する限り、ほぼ *single mixing chamber* と等価として扱ってよいことを示唆する。

つぎに Newman は、式 (1') の成立する条件として 5 項目をあげている²⁾。すなわち、(1) 標記物質の注入は瞬間的に行なわれること。(2) 標記物質注入後は標記物質を含まない液のみが系内に流れ込むこと。(3) 系から標記物質が漏出しないこと。(4) 系の流量および容量は一定であること。ならびに、(5) 標記物質は系内の液体と瞬間的かつ完全に混和されること。である。これらのうち(1)、(2)に関しては、われわれの方法では希釈曲線の立ち上がりが急峻で $IHSA$ 注入後 1 秒以内でピークに達することから、経験的かつ近似的に容認されるであろう。(3) に関して問題となるのは、頭部の各種血管系間の複雑な吻合を介する $IHSA$ の系外遊出である。もしもこのために血管床から $IHSA$ の洗い出される速度に部位差があれば、式 (1') は成立しない。しかし前述のごとく、希釈曲線下降脚は単一指指数曲線となり、かつその部位差も認められ

なかった。(4)に関しては、希釈曲線描記に要する時間が短かく通常臥位では 15 秒以内ですむので、血流量および血管床容積がかなり急速に変動する場合でも、相対的にこの条件を満足すると考えてよいであろう。(5)に対しては直接的な解答はえられなかったが、かりにかかる要因のために式 (4) の f が 1 にならないとしても、本法で測定された脳血流量の変動が広範囲にわたって N_2O 法とよく一致したことは、すくなくともこの範囲で f がほぼ一定であることを意味し、したがって本法の妥当性は容認されると考えられる。

さきに Fieschi ら⁹⁾は、われわれの方法と類似の方法を報告しているが、そのさい彼らは脳血液量の変化については触れず、希釈曲線からえられた K 値をそのまま脳血流量の指標として扱った。しかしわれわれのえた成績では、頭部血液量にもっとも大きな変化を示したものは、 CO_2 吸入の場合で 33% の増加、 O_2 吸入で -22% の減少を示した。 N_2O 法で測定した脳血流量の変化が CO_2 吸入で平均 35.4% の増加、 O_2 吸入で平均 -14.4% の減少であることを考慮すると、頭部血液量の変化は無視しえないと考えられる。

このさい注意を要することは、放射能平衡値 E には外頸動脈領域の血液が当然関与していることである。 K に対する補正は、本来内頸動脈領域の血液量によってなされなければならない。しかし、Fig. 3 からわかるように、外頸動脈領域に対するデテクターの測定視野は狭く、事実一部の対象で内頸動脈領域および外頸動脈領域へ等量の $IHSA$ を注入したさいの最高計数値の比は、およそ、16:1, 30:1 であった。その上、脳血管造影所見からも知られるように、外頸動脈領域の血液量は内頸動脈領域に比較して少なく、たとえば Kristiansen は、内頸動脈血流量 350 ml/min 外頸動脈血流量 150 ml/min と報告した¹³⁾。したがって放射能平衡値 E に対する外頸動脈領域の血液の関与はきわめてわずかであると考えられる。われわれの成績で、 E による補正を行なうと K 値と N_2O 法との相関が改善することは、この結論を支持する。

RI 体外測定法を応用した脳血流量測定の試みはいくつかなされているが⁹⁻¹²⁾ その多くはデテクターを側頭部に当てている。われわれは脳の RI 注入側だけをみる目的で視野の狭いコリメーターをつけたデテクターを前頭部に当てた。この測定部位の差を検討するために、同時にもう 1 箇のデテクターを側頭部に当てて測定した。臥位での K 値は前者が 0.477 ± 0.104 (S.D.)、後者が 0.442 ± 0.097 (S.D.) で有意の差を示さず、さらに CO_2 または

O₂ を負荷した場合の両者の変化率はその相関係数が 0.95 となり、非常に高い相関のあることがわかった。すなわち、前頭部と側頭部の測定結果は、われわれの方法では同一に扱ってよい。

いくつかの問題点はあるにしても、われわれの方法の成績は N₂O 法とよく一致し、再現性もあって、十分実用に供しうるものと考えられる。とくに状態が連続的かつ急激に変化しつつある場合には従来の諸方法は応用しえないが、かかる条件下でも用いうる点は、本法のすぐれた特色であろう。

要 約

1. 従来の脳血流量測定法に比し、より急速な変化を測定しうる方法を開発した。本法は Newman の原理にもとずき、¹³¹I-IHSA を内頸動脈内に急速に注入し、体外から脳における希釈曲線を記録して脳血流量の相対的変動を測定するものである。
2. 従来 Fieschi らにより希釈曲線下降脚の傾斜を指標とする類似の方法が報告されているが、われわれは脳血液量変動に対する補正が計算上必要なことを示した。
3. 本法を N₂O 法と同時に行ない、CO₂ または高濃度 O₂ 負荷による脳血流量変動をそれぞれの方法で測定した。本法の成績は N₂O 法とよく一致した。

稿を終わるに臨み、ご指導、ご校閲を賜った恩師上田英雄教授に深甚なる感謝の意を表す。また終始、ご援助、ご協力をいただいた箕野脩一講師、小出直博士に心から感謝する。

- 文 献 1) a. Kety, S. S. & Schmidt, C. F.: *Am. J. Physiol.*, **143**: 53, 1945. b. Kety, S. S. & Schmidt, C. F.: *J. Clin. Invest.* **27**: 476, 1948. 2) Newman, E. V. et al.: *Circulation*, **4**: 735, 1951. 3) McHenry, L. C., Jr.: *Nature*, **200**: 1297, 1963. 4) Lassen, N. A. & Klee, A.: *Circulation Res.*, **16**: 26, 1965. 5) Kinsman, J. et al.: *Am. J. Physiol.*, **89**: 322, 1929. 6) Nylin, G. & Calender, H.: *Circulation*, **1**: 76, 1950. 7) Zierler, K. L.: *Handbook of Physiology*, Section 2, *Circulation*, Vol. 1. p. 585, 1962. 8) Nylin, G. & Blömer, H.: *Circulation Res.*, **3**: 79, 1955. 9) a. Fazio, C. et al.: *Neurology*, **13**: 561, 1963. b. Fieschi, C. et al.: *Circulation Res.*, **13**: 436, 1963. 10) Lassen, N. A. et al.: *Neurology*, **13**: 719, 1963. 11) Love, W. D. et al.: *J. Lab. & Clin. Med.*, **58**: 445, 1961. 12) Reinmuth, O. M. et al.: *Arch. Neurol.*, **12**: 49, 1965. 13) Kristiansen, K. & Krog, J.: *Neurology*, **12**: 20, 1962.

* * * * *

* * * * *