

《原 著》

慢性脳動脈閉塞例における CO₂ と Diamox 負荷に対する 脳血管反応の比較

—H₂¹⁵O PET による検討—

桑原 康雄* 一矢 有一* 佐々木雅之* 赤司 祐子*
福村 利光* 吉田 毅* 増田 康治*

要旨 H₂¹⁵O PET を用い慢性脳動脈閉塞例を対象に CO₂ 吸入時と Diamox 静注後に脳血流を測定し、脳血管反応を両者で比較検討した。対象は一側内頸動脈閉塞 5 例と高度狭窄 6 例の計 11 例である。脳血流は安静時、5% CO₂ 吸入開始 2 分、Diamox (1 g) 静注後 5 分と 20 分に測定した。CO₂ 負荷時と Diamox 負荷時の脳血流の患側／健側比はよく相関したが、Diamox 投与 20 分後の方が 5 分後よりも CO₂ 負荷時との相関がよかつた。CO₂ 負荷時と Diamox 投与後の脳血流変化率も有意に相関したが、Diamox 投与 5 分後では患側において脳血流が逆に減少する steal 現象が少なからずみられ、同部での反応の遅れが示唆された。また、個々の例でバラツキがみられるものの Diamox 1 g 負荷時の脳血流増加率は 5% CO₂ 吸入時の増加率よりやや多いか同等であり、PaCO₂ では 10 mmHg の上昇に相当した。したがって、CO₂ と Diamox 負荷ではほぼ同等の情報が得られると考えられたが、臨床検査に用いる場合にはそれぞれの特徴を考慮し負荷法を選択すべきと考えられた。

(核医学 32: 569-577, 1995)

I. はじめに

脳循環予備能の測定には、直接灌流圧を低下させ血流を減少させる方法と、脳血管拡張物質を用いて間接的にみるものとがあるが、臨床検査では後者が比較的安全な方法としてよく用いられている。脳血管拡張物質としては CO₂ や Diamox があるが、Diamox に対する反応は脳代謝を介しており、両者では患側と健側での反応速度や血圧等の全身的影響が異なると考えられる。また、CO₂ は

5% の吸入、Diamox は 1 g が静注されることが多いが、病的状態における脳血流増加率等の関係については充分調べられていない。今回、H₂¹⁵O PET を用い慢性脳動脈閉塞例を対象に 5% CO₂ 吸入時と Diamox (1 g) 静注後に脳血流を測定し、両者を比較検討した。また、脳循環予備能の評価におけるこれら 2 つの負荷法の特徴についても考察した。

II. 対象ならびに方法

対象は慢性一側内頸動脈閉塞 5 例と高度狭窄 6 例の計 11 例(男性 8 例、女性 3 例)である。患者の年齢は 46 歳から 75 歳(平均 61.8 ± 7.7 歳)で、9 例は血管撮影、2 例は MR アンギオまたは超音波検査で主幹脳動脈の狭窄または閉塞がみられた症例である。全例に CT または MRI を施行して

* 九州大学医学部放射線科

受付：7 年 3 月 10 日

最終稿受付：7 年 4 月 21 日

別刷請求先：福岡市東区馬出 3-1-1 (〒812-82)

九州大学医学部放射線科

桑原 康雄

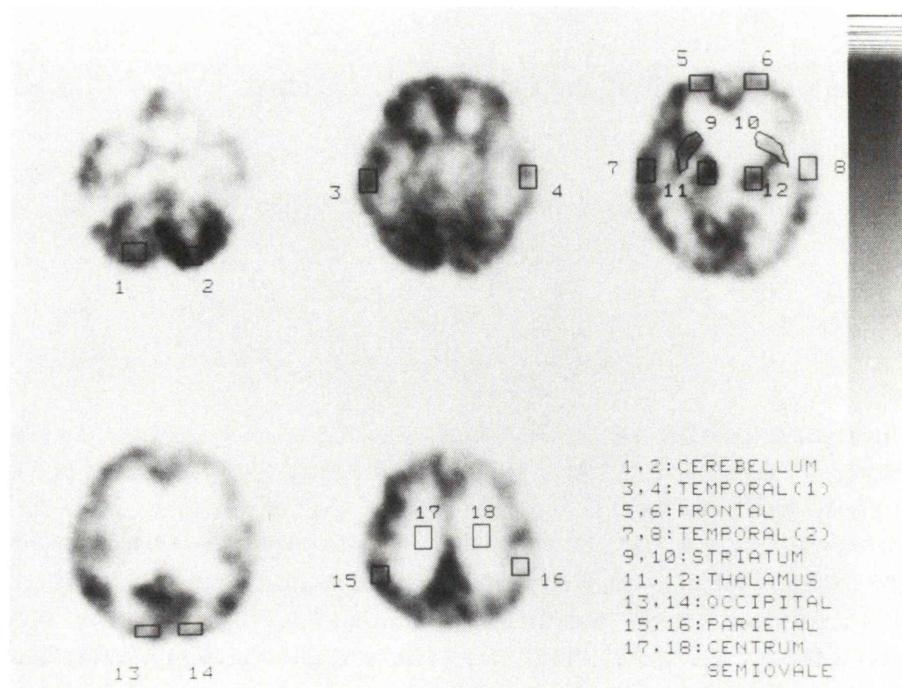


Fig. 1 Regions of interest.

Table 1 Arterial blood gas (PaCO_2), maximum and minimum blood pressure at the resting state, during an inhalation of 5% CO_2 , 5 and 20 min after the administration of Diamox

	PaCO_2 (mmHg)	arterial blood pressure	
		max (mmHg)	min (mmHg)
at the resting state	37.7 ± 3.2	157 ± 26	79 ± 10
5% CO_2 inhalation	44.8 ± 2.8	176 ± 26	85 ± 11
5 min after Diamox i.v.	38.2 ± 4.1	164 ± 22	80 ± 9
20 min after Diamox i.v. (mean \pm SD)	37.5 ± 3.9	173 ± 23	86 ± 12

おり、3 cm 以上の梗塞例は除外した。また、発作から PET 検査までの期間は全例 2か月以上経過している。

PET 装置は HEADTOME-III (FWHM 10.5 mm) を用い、 H_2^{15}O ポーラス静注法 (オートラジオグ

ラフィ法¹⁾により脳血流を測定した。スキャンは OM ラインに平行に +20, 35, 50, 65, 80 mm (スライス間隔 15 mm) のレベルで行った。仰臥位にて大腿動脈にカニューレを挿入し、 H_2^{15}O 740 MBq を約 10 秒で静注した。頭部放射線モニタの上昇開始とともにスキャンを開始し、75 秒間データ収集した。同時に大腿動脈より 15 ml/min の速度で持続採血し、ベータカウンタで動脈血放射能濃度を測定した。脳血流測定は安静時、5% CO_2 吸入開始 2 分後、Diamox 静注後 5 分と 20 分後に行った。Diamox は 1 g を 1 分間かけて静注した。検査は同日にこの順に行い、それぞれの検査は 15 分以上の間隔をあけた。 PaCO_2 、最大および最低血圧は脳血流測定開始時と終了時に 2 回測定し平均した。

関心領域は、PET 画像上で前頭葉、側頭葉、後頭葉、頭頂葉、線条体、視床および白質(半卵円中心)に、線条体では形状に合わせ、その他は 14 × 21 mm の矩形に設定した (Fig. 1)。なお、関心

Table 2 The cerebral hemispheric blood flow at the resting state, during an inhalation of 5% CO₂, 5 and 20 min after the administration of Diamox

case no.	non-occlusive side				occlusive side			
	at rest	5% CO ₂	Diamox (5 min)	Diamox (20 min)	at rest	5% CO ₂	Diamox (5 min)	Diamox (20 min)
1	25.1	32.7	36.1	36.4	19.4	20.9	19.8	20.4
2	34.8	45.4	48.3	48.3	32.3	42.2	47.7	48.2
3	42.3	53.1	52.6	55.6	37.3	46.7	43.3	50.5
4	41.2	55.1	57.9	62.3	30.9	38.1	38.6	42.0
5	37.7	44.4	48.2	49.1	30.5	34.4	35.3	38.1
6	44.3	52.8	58.4	57.1	39.3	43.4	45.9	48.7
7	26.7	32.7	33.4	35.7	23.8	27.9	24.2	27.1
8	30.8	39.6	47.7	46.0	26.6	36.3	40.7	39.6
9	26.7	32.7	29.2	27.0	21.0	24.3	21.4	20.8
10	23.7	48.4	45.7	46.7	21.3	42.7	37.5	39.8
11	28.9	25.6	38.4	35.6	24.0	25.6	26.6	27.6
mean	32.9	42.1	45.1	45.4	27.9	34.8	34.6	36.6
SD	7.5	10.0	9.7	10.8	6.7	8.8	10.0	11.0

(ml/min/100 ml)

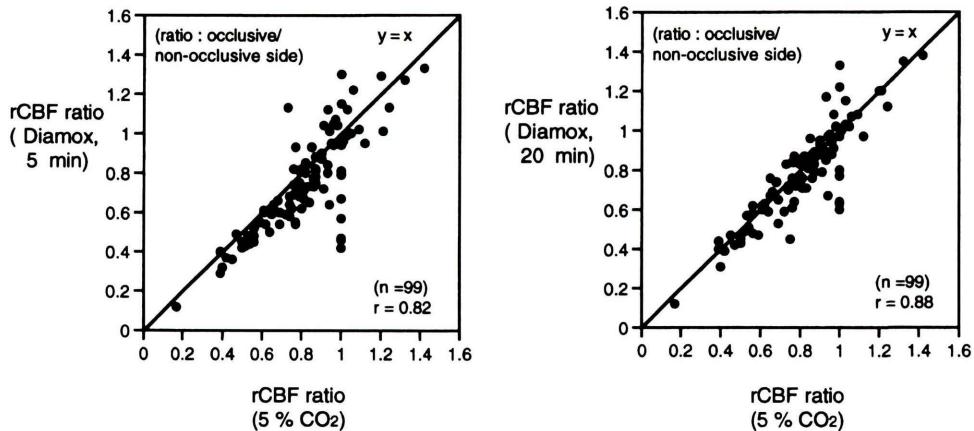


Fig. 2 The correlations between the rCBF ratios (occlusive/non-occlusive side) during the inhalation of 5% CO₂ and after Diamox i.v. They closely correlated with each other. The rCBF ratios during the inhalation of CO₂ were almost equal to those at 20 min after Diamox i.v. (right). However, the ratios at 5 min after Diamox i.v. were slightly lower than those during the inhalation of CO₂ (left).

領域は梗塞巣を避けて設定し、健側と患側でそれぞれ 99 領域で比較した。なお、Table 2 の大脳半球の血流量は線条体を含むスライスで半球全体に関心領域を設定して求めた。データ解析は負荷時における局所脳血流量 (rCBF) の患／健側比 (式 1) および安静時に対する脳血流変化率 (式 2) を求

め、CO₂ 負荷時と Diamox 負荷時で比較した。

$$\text{rCBF(患側)} \div \text{rCBF(健側)} \quad (1)$$

$$[\text{rCBF(負荷時)} - \text{rCBF(安静時)}] \div \text{rCBF(安静時)} \times 100 \quad (2)$$

また、CO₂ 負荷時の PaCO₂ の増加が個々の症例で異なることや Diamox の投与量を 1 g に固定

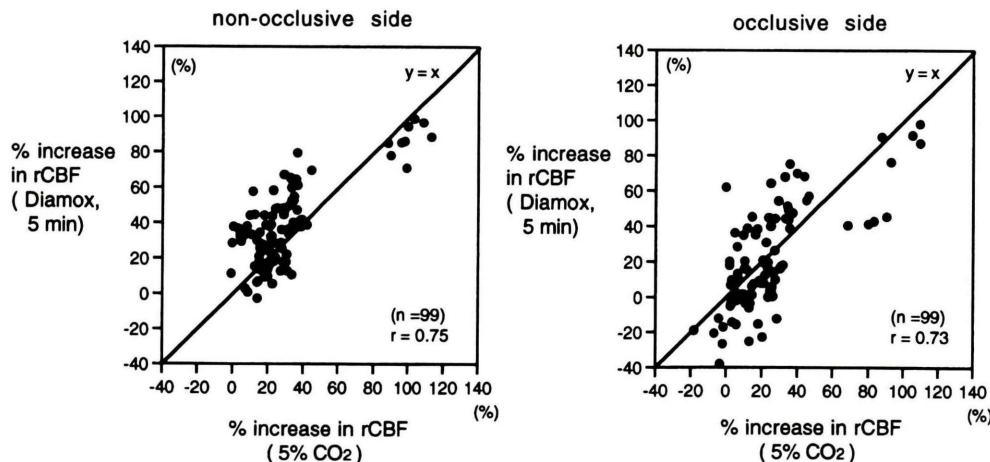


Fig. 3 The correlations between the percent increases in the rCBF both during the inhalation of 5% CO₂ and 5 min after Diamox i.v. They showed a significant correlation with each other. However, the rCBF decreased inversely at 5 min after Diamox i.v. in some regions on the occlusive side, which indicates the presence of a so-called "steal phenomenon".

しているため、CO₂ 負荷時の PaCO₂ 1 mmHg あたりの脳血流変化率(式3)と Diamox の投与量を体重で補正した脳血流変化率(式4)を求め両者を比較した。

$$[\text{rCBF}(\text{CO}_2 \text{ 負荷}) - \text{rCBF}(\text{安静時})] \div [\text{rCBF}(\text{安静時}) \times \Delta \text{PaCO}_2] \times 100 \quad (3)$$

$$[\text{rCBF}(\text{Diamox}) - \text{rCBF}(\text{安静時})] \div \text{rCBF}(\text{安静時}) \div 57.3 \times \text{体重} \times 100 \quad (4)$$

Diamoxの投与量補正是体重あたりの投与量と脳血流変化率が直線関係にあると仮定して、個々の患者の体重を 11 例の平均体重 57.3 kg (範囲: 37.5~75.0 kg) で割った値を脳血流変化率に乘じた。これは体重 1 kg あたり 17.5 mg の Diamox 投与量に相当する。

III. 結 果

Table 1 に安静時、5% CO₂ 吸入時、Diamox 1 g 投与 5 分、20 分後の PaCO₂、最大および最低血圧を示す。CO₂ 負荷時には PaCO₂ が平均で 7.1 mmHg (範囲: 3.4~11.6 mmHg, SD: 2.8 mmHg) 増加した。Diamox 負荷では PaCO₂ はほとんど変化していない。血圧は安静時と比べ CO₂ 負荷時

と Diamox 投与 20 分後で 12~13% 上昇したが、CO₂ 負荷と Diamox 負荷で差はなかった。

Table 2 に健側および患側大脳半球における安静時、5% CO₂ 吸入時、Diamox 1 g 投与 5 分、20 分後の脳血流量を示す。それぞれの平均値は健側で、32.9±7.5, 42.1±10.0, 45.1±9.7, 45.4±10.8 ml/min/100 ml、患側では 27.9±6.7, 34.8±8.8, 34.6±10.0, 36.6±11.0 ml/min/100 ml であり 5% CO₂ 吸入時、Diamox 投与 5 分、20 分後では大きな違いはない。

Fig. 2 に CO₂ 負荷時と Diamox 負荷時の脳血流の患側/健側比の相関を示す。Diamox 投与後 5 分と 20 分とも相関係数がそれぞれ 0.82, 0.88 と両者はよく相関したが、Diamox 投与 20 分の方が 5 分後よりも CO₂ 負荷とはよく相関した。また、5 分後では CO₂ 負荷時に比べ患側/健側比が小さかった。Fig. 3 に CO₂ 負荷時と Diamox 投与後 5 分の脳血流変化率の相関を示す。相関係数は健側と患側でそれぞれ 0.75, 0.73 と有意な相関がみられたが、患側/健側比に比べ相関係数がやや低かった。また、患側において脳血流が逆に減少する部位が少なからずみられた。Fig. 4 に CO₂ 負

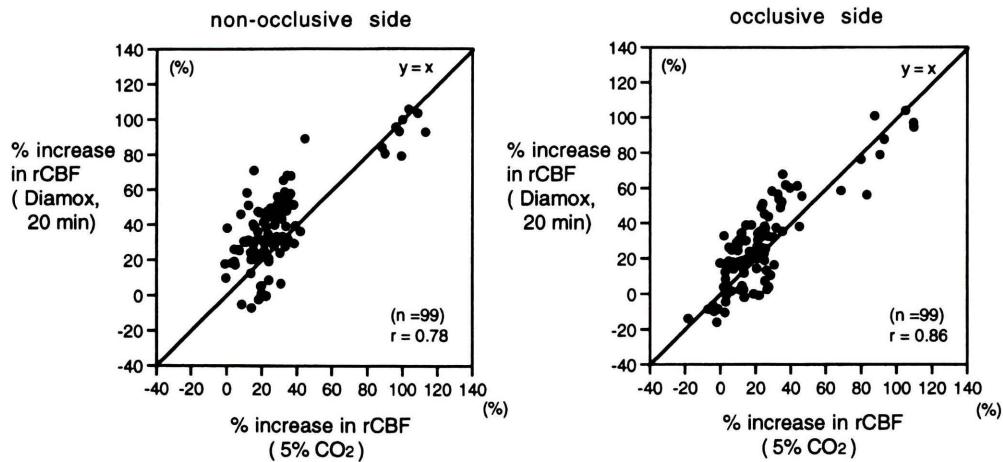


Fig. 4 The correlations between the percent increases in the rCBF during the inhalation of 5% CO₂ and 20 min after Diamox i.v. They showed a significant correlation with each other. The percent increases in the rCBF after 1 g Diamox i.v. were slightly more or almost equal to those during the inhalation of 5% CO₂ on both the non-occlusive and occlusive sides.

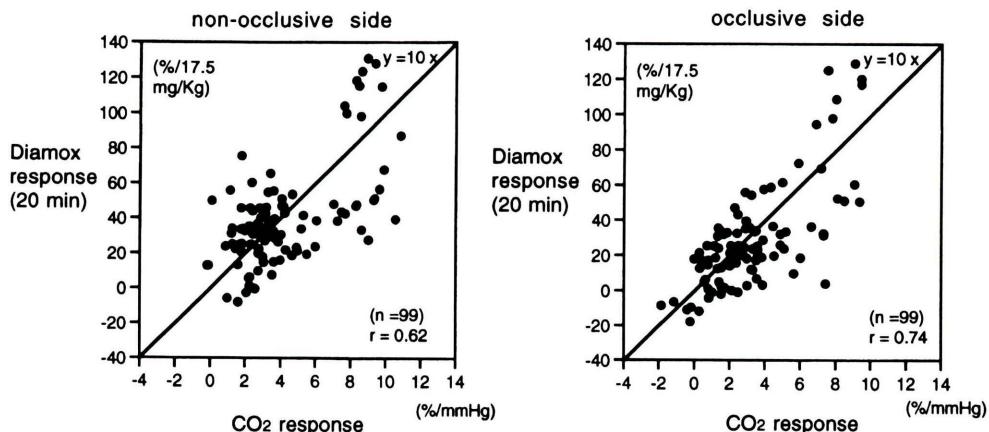


Fig. 5 The correlations between the percent increases in the rCBF per 1 mmHg change of PaCO₂ during the inhalation of 5% CO₂ and the body-weight corrected percent increases in the rCBF at 20 min after Diamox i.v. They showed a significant correlation with each other. However, the correlation coefficients showed no improvement after these corrections for both PaCO₂ change and the Diamox dose. The 40%/17.5 mg/kg in the Diamox response corresponded to the 4%/mmHg in CO₂ response.

荷時と Diamox 投与後 20 分の脳血流変化率の相関を示す。相関係数は健側と患側でそれぞれ 0.78, 0.86 と 5 分後に比べ相関係数が高かった。Diamox 負荷時の脳血流増加率は 5% CO₂ 吸入時の増加率に比べやや高いか同等であった。Fig. 5

に投与量補正した Diamox 投与 20 分後の脳血流変化率と CO₂ 負荷時の PaCO₂ 1 mmHgあたりの脳血流変化率との関係を示す。相関係数は 0.62, 0.74 と補正しない場合より低く、バラツキも大きかった。なお、Diamox 1 g (17.5 mg/kg) 投与時の

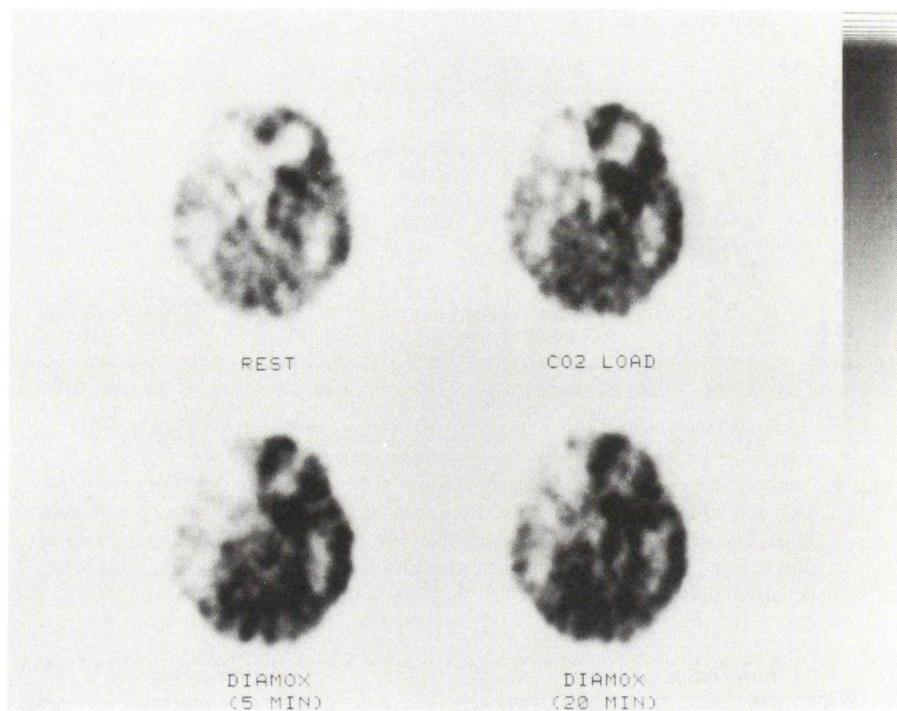


Fig. 6 (a 46-year-old male) The rCBF images at the resting state, during the inhalation of 5% CO₂, both at 5 and 20 min after Diamox i.v. MRI showed a low density lesion (0.7×1.5 cm) in the right internal capsule. Angiography demonstrated an occlusion at the proximal portion of the right internal carotid artery. The collateral circulation was observed only in the posterior part of the right middle cerebral artery territory through the right posterior cerebral artery. The rCBF decreased in the cerebral hemisphere at the resting state. In this region, the cerebrovascular responses to both CO₂ and Diamox were impaired. The rCBF image at 5 min after the Diamox i.v. revealed a delayed response on the occlusive side, which indicates the presence of a so-called "steal phenomenon". The rCBF image during the inhalation of CO₂ was similar to the image at 20 min after Diamox i.v.

脳血流増加率は CO₂ 負荷時では 10 mmHg の PaCO₂ 増加に相当し、Diamox 反応性の 40%/17.5 mg/kg は CO₂ 反応性では 4%/mmHg であった。

Fig. 6 に 46 歳、男性、右内頸動脈閉塞例の安静時、CO₂ 負荷時、Diamox 投与 5 分と 20 分後の脳血流画像を示す。MRI では右内包に 0.7×1.5 cm の梗塞を認めた。血管撮影では右内頸動脈が近位部で完全閉塞しており、側副血行路は右後大脳動脈を介したもののが右中大脳動脈領域の後半のみにみられた。安静時検査で右大脳半球に広範な血流低下を認める。CO₂ 負荷後 PaCO₂ は 4.6

mmHg 増加した。右大脳半球では CO₂ および Diamox 負荷に対する反応が低下している。CO₂ 負荷時の画像は Diamox 投与 20 分の画像に近い。Diamox 投与 5 分では患側の反応が遅れている。

IV. 考 察

CO₂ は脳血流を調節する最も重要な化学物質であり、強力な脳血管拡張作用を有している。CO₂ の作用機序に関しては、脳組織 CO₂ 濃度の上昇のみでは脳血流は増加しないことが知られています²⁾、CO₂ が直接脳血管に作用するのではなく、

$H_2O + CO_2 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$ の反応で生じた H⁺ が平滑筋に作用し脳血管が拡張すると考えられている³⁾.

一方、Diamox は脳組織や赤血球内に多量に存在する炭酸脱水酵素の阻害剤であり、解糖系の最終過程における $H_2O + CO_2 \rightarrow H^+ + HCO_3^-$ の反応を阻害する⁴⁾. 前述したように脳血管を拡張させるのは CO₂ではなく H⁺であると考えられていることから、Diamoxにより脳組織の炭酸脱水酵素が完全に阻害されると H⁺が生じず、脳血管は拡張しないことになる. 事実、大量の Diamox では脳血流が増加しない⁵⁾. しかしながら、Diamox により脳組織の pH が低下することや^{5,6)}、Diamox の脳組織への移行速度が赤血球膜透過に比べ遅いことから⁴⁾、Diamox は主として赤血球の炭酸脱水酵素に作用し、脳からの CO₂洗い出しの減少と CO₂の脳血管平滑筋への逆拡散を増加させ、これが炭酸脱水酵素により H⁺を生じ、脳血管を拡張させると説明されている⁷⁾. したがって、Diamox の作用機序には不明な点もあるものの、最終的には CO₂負荷と同じ機序により脳血管を拡張させると考えられている. なお、Diamox は動脈血 CO₂濃度そのものにはほとんど影響しないと報告されているが⁸⁾、今回の結果でも Diamox 投与後、動脈血 CO₂濃度はほとんど変化しなかった.

Diamox に対する脳血管反応性には用量と時間依存性があることが知られている. Gotoh ら⁹⁾は脳循環が正常と考えられる症例で Diamox 0.5 g の投与 20 分後で 30% の脳血流增加、Bonte ら⁹⁾は健常者において 1 g 投与で 15 分後に 30% の血流增加、Vorstrup ら¹⁰⁾は 20 分後で 73%⁸⁾と 31%¹⁰⁾の増加を報告している. さらに、Posner ら¹¹⁾は 2 g 投与後 30 分で 94% の増加を報告しており、用量と脳血流増加率に正の関係がうかがわれる. このため体重あたりの投与量と脳血流変化率が直線関係にあると仮定し、Diamox 反応性の投与量補正を試みた. また、CO₂負荷時の脳血流増加率も PaCO₂ 1 mmHgあたりの増加率で表示し、両者を比較した. しかしながら、補正により相関係数はむしろ低下し、予想に反した結果であった. この

原因としては PaCO₂ や脳血流量の測定誤差のほかに、症例によっては 1 g 投与ですでに最大反応が起こっており、体重での補正が不適切である可能性が考えられた. なお、個々の例でばらつきはみられるものの Diamox 1 g 投与時の脳血流増加率は PaCO₂ が 10 mmHg 上昇した場合の増加率に相当し、今回の症例では CO₂ 負荷により平均で PaCO₂ が 7 mmHg 増加したことから、5% CO₂ の吸入と Diamox 1 g 投与は負荷量としては Diamox の方がやや多いか同等に近いと考えられた.

時間依存性に関して、Gotoh らは前述の論文⁷⁾で Diamox 0.5 g の投与で 2 分後より脳血流が増加し始め、10 分と 20 分後では 30% の増加を認めたと報告している. Vorstrup ら⁸⁾は 1 g の投与で 3 分後に 55%，20 分後では 73% 脳血流が増加したと報告している. 前述したように、Diamox の脳血管拡張作用は糖の代謝産物を介したものであり、代謝が低い部位では反応が遅れると推測される. また、栄養血管に狭窄や閉塞がある場合には脳組織への Diamox 到達量が健側に比べ少くなる可能性がある. これに対し、CO₂を直接吸入する方法は反応が早く、投与開始約 2 分で平衡に達すると報告されている¹²⁾. 今回の検討でも、Diamox 投与 20 分の方が CO₂ 負荷時の患／健側比との相関がよかった. これに対し、5 分後では逆に脳血流が減少するいわゆる steal 現象が少なからずみられ、患側の反応が遅れるためと考えられた.

これまで述べたように、CO₂ 負荷と Diamox 負荷では反応時間に差があるものの、ほぼ同等の情報が得られると考えられたが、臨床検査で用いる場合にはそれぞれに特徴がある. すなわち、CO₂ は吸入開始から平衡に達するまでの時間が短く、吸入中止により速やかに負荷前の状態にもどるために同時に酸素代謝や血液量を測定する場合に行い易いという利点がある. ただし、CO₂ 負荷は吸入中に過換気が起こり定常状態を保てない例があることや、PaCO₂ の測定誤差が結果に影響する等の問題点もある. また、¹²³I-I-MP のように投与後、脳への入力が長く続く場合には使用しにくい. こ

れに対して Diamox は最大反応の発現までに 5–10 分を要すことや、作用時間が長いため、いったん投与すると同日に安静時検査は行えないなど不便な点があるが、負荷量を一定にすることが容易であり、治療前後で検査する場合などに有利である。なお、Diamox は肝性脳症で症状の増悪が報告¹¹⁾されていることや前述したように投与早期に steal 現象を起こし易く、注意すべき点と考えられた。

以上、CO₂、Diamox 負荷とも脳循環予備能を評価する点ではほぼ同等の情報を与えると考えられるが臨床検査においては両者の特徴を考慮し、負荷法を選択すべきと考えられた。

文 献

- 1) Huang SC, Carson RE, Phelps ME: Quantitative measurement of local cerebral blood flow in humans by positron emission tomography and ¹⁵O-water. *J Cereb Blood Flow Metab* **3**: 141–153, 1983
- 2) Severinghaus JW, Lassen N: Step hypocapnia to separate arterial from tissue PCO₂ in the regulation of cerebral blood flow. *Circ Res* **20**: 272–278, 1967
- 3) Kontos HA, Raper AJ, Patterson JL: Analysis of vasoactivity of local pH, PCO₂ and bicarbonate on pial vessels. *Stroke* **8**: 358–360, 1977
- 4) Maren TH: Carbonic anhydrase: Chemistry, Physiology, and Inhibition. *Physiol Rev* **47**: 595–781, 1967
- 5) Meyer JS, Gotoh F: Interaction of cerebral hemodynamics and metabolism. *Neurology* **11**: 46–65, 1961
- 6) Severinghaus JW, Cotev S: Carbonic acidosis and cerebral vasodilatation after diamox. *Scand J Lab & Clin Invest*, 1968 (Suppl. 102)
- 7) Gotoh F, Meyer JS, Tomita M: Carbonic anhydrase inhibition and cerebral venous blood gases and ions in man. *Arch Intern Med* **117**: 39–46, 1966
- 8) Vorstrup S, Henriksen L, Paulson OB: Effect of acetazolamide on cerebral blood flow and cerebral metabolic rate for oxygen. *J Clin Invest* **74**: 1634–1639, 1984
- 9) Bonte FJ, Devous M, Reisch JS: The effect of acetazolamide on regional cerebral blood flow in normal human subjects as measured by single-photon emission computed tomography. *Invest Radiol* **23**: 564–568, 1988
- 10) Vorstrup S, Brun B, Lassen NA: Evaluation of the cerebral vasodilatory capacity by the acetazolamide test before EC-IC bypass surgery in patients with occlusion of the internal carotid artery. *Stroke* **17**: 1291–1298, 1986
- 11) Posner JB, Plum F: The toxic effects of carbon dioxide and acetazolamide in hepatic encephalopathy. *J Clin Invest* **39**: 1246–1258, 1960
- 12) Shapiro W, Wasserman AJ, Patterson JL: Human cerebrovascular response to combined hypoxia and hypercapnia. *Circ Res* **19**: 903–910, 1966

Summary

A Comparison of the Cerebrovascular Responses to CO₂ and Diamox in Patients with Unilateral Occlusive Cerebral Arteries: A H₂¹⁵O PET Study

Yasuo KUWABARA, Yuichi ICHIYA, Masayuki SASAKI, Yuko AKASHI, Tsuyoshi YOSHIDA, Toshimitsu FUKUMURA and Kouji MASUDA

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyushu University

We studied the relationship between the cerebrovascular responses to CO₂ and Diamox in patients with chronic cerebrovascular diseases. The subjects consisted of 11 patients with unilateral occlusive or highly stenotic carotid artery. The cerebral blood flow was measured at the resting state, during the inhalation of 5% CO₂, at both 5 and 20 min after Diamox i.v. (1 g). The rCBF ratios (occlusive/non-occlusive side) during the inhalation of CO₂ and 20 min after Diamox i.v. closely correlated with each other. However, the ratio at 5 min after Diamox i.v. was slightly lower than that during the inhalation of CO₂. The percent increases of rCBF also showed a significant correlation between 5% CO₂ inhalation and 20 min after Diamox i.v. How-

ever, the rCBF decreased inversely at 5 min after Diamox i.v. in some regions on the occlusive side, which indicates the presence of a so-called "steal phenomenon". The percent increases in the rCBF after 1 g Diamox i.v. were more or equal to those during the inhalation of 5% CO₂. The CO₂ and Diamox were thus considered to be equally useful in the evaluation of the perfusion reserve capacity. However, these various characteristics as described above should be considered in the clinical practice.

Key words: CO₂ response, Diamox, H₂¹⁵O, Positron emission tomography, Occlusive cerebrovascular disease.