

東医大誌 53(2): 243~249, 1995

^{99m}Tc-HMPAO SPECT を用いた起立負荷試験による 脳循環自動調節能の評価

東京医科大学老年病学教室
*同放射線学教室

阿部晋衛 羽生春夫 中野正剛 新井久之
岩本俊彦 高崎 優 鈴木孝成* 阿部公彦*
網野三郎*

Evaluation of Cerebral Autoregulation by SPECT Imaging During Supine and Standing Positions

Shin'e ABE, Haruo HANYU, Masataka NAKANO,
Hisayuki ARAI, Toshihiko IWAMOTO, Masaru TAKASAKI,
Takanari SUZUKI*, Kimihiko ABE* and Saburo AMINO*

Department of Geriatrics, Tokyo Medical College; *Department of Radiology, Tokyo Medical College

We developed a new method for evaluating cerebral autoregulation using consecutive brain SPECT. Five patients with cerebral ischemia symptoms during postural changes (2 olivopontocerebellar atrophy, 1 multiple system atrophy, and 2 Parkinson's disease) and 5 normal controls without symptoms were studied. In a supine position, 740 MBq (20 mCi) of ^{99m}Tc-HMPAO was injected and the first acquisition was performed, lasting a total of 10 minutes. Soon after the end of the first scan, subjects were instructed to stand from the supine position. While standing, an additional 20 mCi of ^{99m}Tc-HMPAO was injected, and a second acquisition was commenced in the same position as the first scan. Blood pressure in the supine and standing positions was recorded. The cerebral blood flow image in the standing position was obtained by subtracting the image in the first scan from that in the second. This method enabled us to perform the whole study within 40 minutes. A relative decrease in flow in the standing position was seen in each cerebral cortex in the patient, but not in controls. Dysautoregulation index ($\Delta\%$ flow/mmHg) in patients was significantly high compared with that of controls, suggesting impairment of autoregulation of cerebral blood flow.

In conclusion, our new SPECT technique is a simple and noninvasive method to evaluate cerebral autoregulation and can be applied in general practice.

はじめに

脳循環は巧妙な調節機構によって恒常性が維持さ

れ、短時間内における脳灌流圧の変動に対して脳血流量は一定に保たれる。これは自動調節能 autoregulation と呼ばれておりさまざまな病態において

(1994年11月22日受付, 1995年1月7日受理)

Key words: 脳循環自動調節能 (Cerebral autoregulation), SPECT (Single Photon Emission CT), ^{99m}Tc-HMPAO (^{99m}Tc-hexamethyl-propyleneamine oxime), 起立負荷試験 (Standing stress test)

障害されることが知られている^{1)~5)}。しかしこれを臨床例で簡便に評価し得る方法は少なく、多くは患者へ与える負担が大きい。特に脳血流量測定法の侵襲性や煩雑性などの点で必ずしも一般的なものとはいえない。

最近、いくつかの局所脳血流量測定用トレーサーが開発され、SPECT (single photon emission CT) を用いて比較的容易に三次元的局所脳血流量分布画像が得られている。この中で^{99m}Tc-hexamethylpropyleneamine oxime (^{99m}Tc-HMPAO)⁶⁾は、静注後約 2~3 分以内に脳内分布が決定し以後長時間保たれる特質⁷⁾⁸⁾を有することから、短時間内の負荷前後における連続撮像が可能である^{9)~11)}。

今回我々は、この^{99m}Tc-HMPAO の特徴を利用し、SPECT を用いて起立負荷前後での平均血圧の変動に対する脳血流量の変化から脳循環自動調節能を、簡便かつ非侵襲的に評価する方法を考案した。本報告では、その臨床的有用性について検討した結果を示す。

対象と方法

対象は臨床的に自律神経障害が明らかで、起立などによる血圧低下時にしばしばめまい感や立ち眩み、失神などの脳虚血症状が出現し、脳循環自動調節能の障害が推測された 5 例 (patient, 以下 P 群) である。内訳はオリープ橋小脳萎縮症 2 例 (51 歳男性, 55 歳男性), 線条体黒質変性症 1 例 (48 歳女性), パーキンソン病 2 例 (73 歳女性, 77 歳女性) である。なお、神経学的に異常を認めず、血圧低下に伴う脳虚血症状を有さない健常者 5 例 (control, 以下 C 群) (65.6±7.0 歳, 男性 4 例, 女性 1 例) を対照と

した。

方法の概略を図 1 に示す。被験者はあらかじめ安静臥床のまま上腕に装着された自動血圧計にて、連続的に血圧を測定し、十分な安定を得た後^{99m}Tc-HMPAO 約 740 MBq (20 mCi) を静注し、5 分後より 1 回目の SPECT 撮像を開始した。撮像には約 10 分間を要し、撮像終了後直ちに立位とした。立位状態で約 5~10 分後、あるいは臥床時に比しおよそ 10 mmHg 前後の平均血圧の低下がみられた時点で、同じバイアルから同量の^{99m}Tc-HMPAO を追加投与した。同様に 5 分後から 2 回目の SPECT 撮像を開始し、10 分後に終了した。1 回目の^{99m}Tc-HMPAO 静注から 5 分間の連続血圧測定値の平均より臥位血圧を求め、2 回目の^{99m}Tc-HMPAO 静注 5 分間の平均より立位血圧を求めた。^{99m}Tc-HMPAO の初回投与から 2 回目投与までの時間は 25 分で、全検査は約 40 分以内に終了することができた。検査中被験者は開眼状態とした。

1 回目の SPECT 像は臥位時の脳血流分布を示し、2 回目の SPECT 像はこれに立位時のものが加算された画像となるため、2 回目の画像から 1 回目の画像を減算 (subtraction) することにより、立位時の脳血流分布像が得られる。したがって、臥位時と立位時における平均血圧 (ほぼ脳有効灌流圧を示すと考えられる) の変動に対する脳血流量の変化を三次元的に評価できることになる。

SPECT 装置は低エネルギー高分解能カメラ (Siemens ZLC/75 ROTA camera) を用い、島津社製シンチバック 2400 にてデータ処理した。1 方向 20 秒, 60 方向から 64×64 マトリックスでデータを収集し、OM ライン

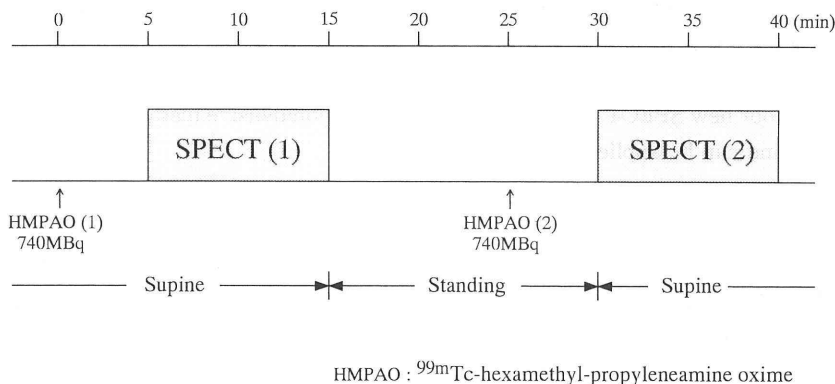


図 1 起立負荷試験方法略図

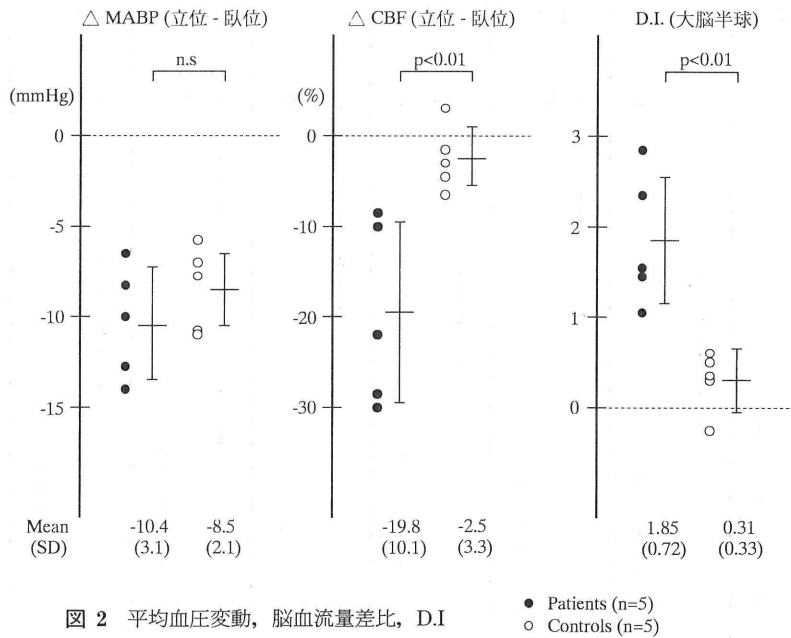


図 2 平均血圧変動, 脳血流量差比, D.I

● Patients (n=5)
○ Controls (n=5)

に平行な各スライス厚 6 mm の横断断層像を得た。連続撮像によるスライスのズレを防ぐため、ここでは OM 0 cm 上にマーキングし、レーザーポインターを当て基準線の設定を厳密に行った。関心領域 (ROI) は、脳解剖アトラスを参考に Hanyu ら¹²⁾の方法にしたがい設定した。ここでは OM 54 mm, OM 66 mm, OM 78 mm の 3 スライスを用いた。OM 54 mm 上の下部前頭葉皮質 (LF), 側頭葉皮質 (T), 後頭葉皮質 (O), OM 66 mm 上の中部前頭葉皮質 (MF), 側頭頭頂葉皮質 (TP), OM 78 mm 上の上部前頭葉皮質 (U), 運動感覚皮質 (MS), 頭頂葉皮質 (P) にそれぞれ隣接した 3×3 pixels (18×18 mm) の正方形 ROI を左右対象となるように設定した。

脳循環自動調節能の評価には、平均動脈圧 mean arterial blood pressure (MABP) の低下に対する脳血流量の減少を表すパラメータとして Dysautoregulation Index (以下 D.I.) を用いた。臥位時の脳血流量 cerebral blood flow 像 (臥位 CBF) と立位時の脳血流量像 (立位 CBF) から前述した関心領域での RI カウント数を求め、

脳血流量変化率 ($\Delta\%$ CBF) = (立位 CBF - 臥位 CBF) / 臥位 CBF を算出し、これを MABP の変動量 Δ MABP (立位血圧 - 臥位血圧) で除した値を

$$D.I. (\Delta CBF / \text{mmHg}) = \Delta\%CBF / \Delta MABP$$

として求めた。ここで立位時の MABP は立位に際して脳灌流圧が心臓より脳までの水注圧差分低下することを考慮し、第 2 肋間から耳孔までの水注圧差を平均血圧より減じた値を採用した。D.I. は平均血圧 (脳灌流圧) の変動量に対する脳血流量の変化率を示し、この値が大きくなれば自動調節能の障害が示唆されることになる。なお、各領域の D.I. の平均から大脳半球平均を求めた。

結 果

図 2, 3 に結果を示す。 Δ MABP (立位-臥位) は両群 (P 群: -10.4 ± 3.1 mmHg, C 群: -8.5 ± 2.1 mmHg) の間に有意な相違はみられなかった。しかし Δ CBF (立位-臥位) は C 群の $-2.5 \pm 3.3\%$ に対し P 群は $-19.8 \pm 10.1\%$ と P 群で有意な減少がみられた ($p < 0.01$)。D.I. (大脳半球平均) についても、C 群の 0.31 ± 0.33 に対し、P 群ではいずれも 1.0 以上と高値で (1.85 ± 0.72) で有意に大であった ($p < 0.01$)。

局所的に D.I. を比較しても、P 群では C 群に比し後頭葉皮質を除く大脳半球皮質の広範な領域で有意に大となり、脳循環自動調節能の障害が示唆された。

ここで C 群と P 群の代表的症例を呈示する。

図 4 は C 例の ^{99m}Tc-HMPAO SPECT 像である。

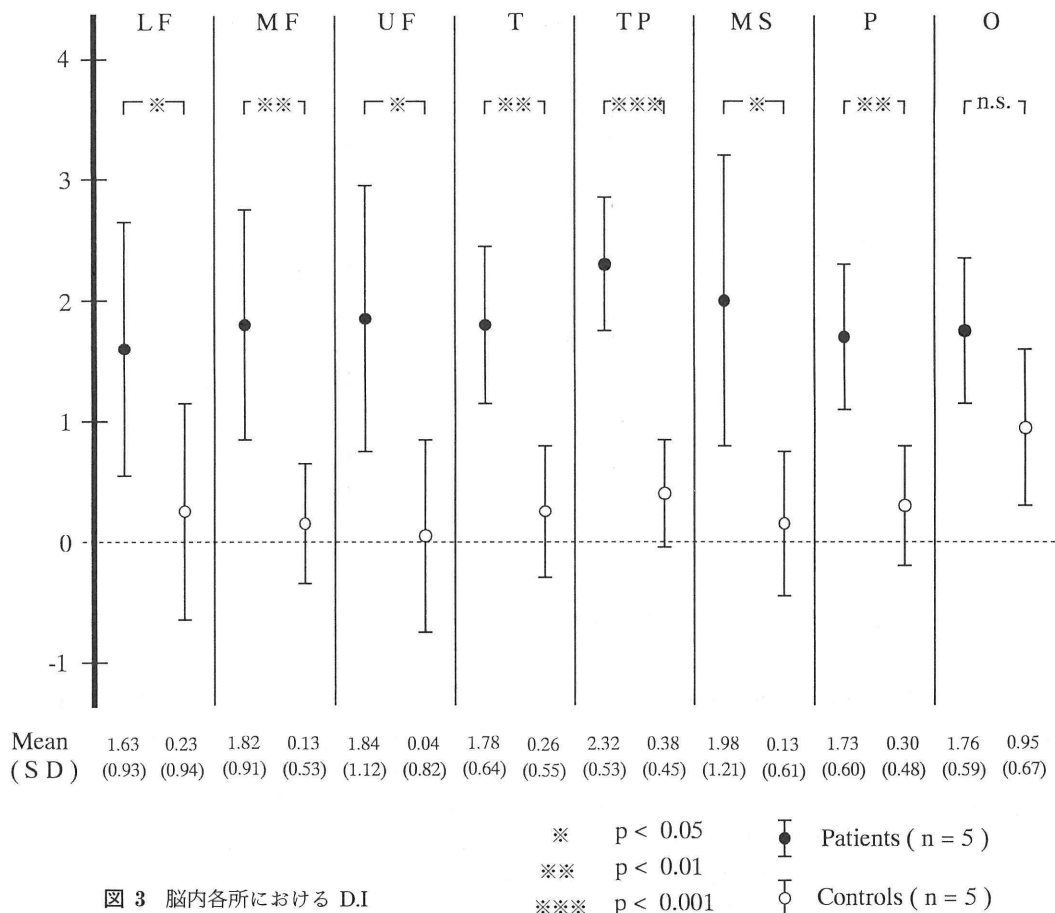


図 3 脳内各所における D.I

左側は 1 回目の撮像(臥位), 右側は 2 回目の撮像から 1 回目の減算画像(立位)である。C 例では臥位, 立位ともに明らかな血流低下を認めない。

図 5 は P 群のうち線条体黒質変性症例(SND)である。立位では臥位に比し右側優位のびまん性の血流低下を認める。

なお被験者の中で, 約 10 mmHg 前後の平均血圧の低下後に脳虚血症状の出現したものはみられなかった。

考 察

これまで脳循環自動調節能を評価する手段としては, さまざまな脳灌流圧の変動法や脳血流量測定法の組合せからいくつかの方法が用いられてきた。しかし短時間内の灌流圧の変動に対して脳血流量の変化を知る必要があることから, 方法論的には限られたものとなり, 煩雑かつ侵襲的なものが少なくな

った。例えば脳動静脈血酸素較差法 cerebral arterio-venous oxygen difference method¹³⁾¹⁴⁾ や ¹³³Xe 内頸動脈注入法¹⁵⁾ などである。これらは臨床例において, 特に老年者などでは必ずしも一般的な方法とは言い難い。脳循環自動調節能を評価することが, 単に病態の把握に有用であるのみならず, 適切な降圧療法や血圧の管理などを行う上で必要不可欠であることから, 安全かつ容易に評価する方法が望まれてきた。

この様な観点から, 我々は簡便で非侵襲的な脳循環自動調節能の評価法を考案し, 本法の臨床的有用性を検討した。^{99m}Tc-HMPAO は静注後数分以内に脳内血流分布が決定し, 以後, 長時間保たれるという薬理学的特徴を有する⁷⁾⁸⁾ ことから, すでに acetazolamide⁹⁾ や Matas test¹⁰⁾, CO₂ 吸入¹¹⁾ などの負荷前後における連続撮像法が試みられている。我々は同様に, ^{99m}Tc-HMPAO を用いた SPECT から灌

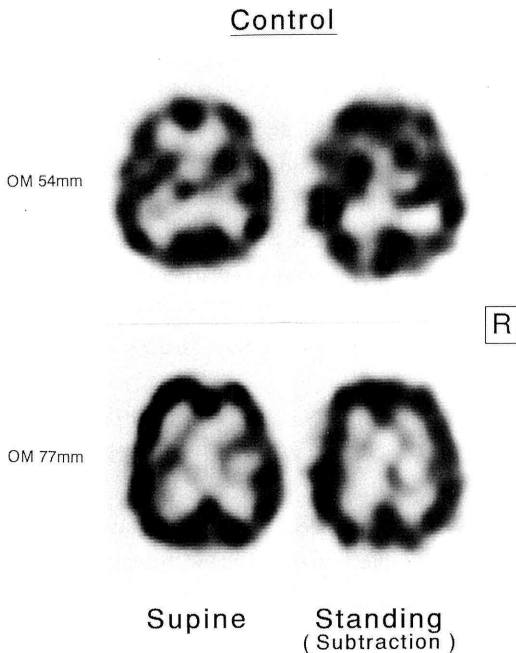


図 4 Control 72 歳，男性
臥位，立位ともに明らかな血流低下を認めない

流圧の低下手段として起立負荷により，平均血圧の変動に対する脳血流量の変化を測定し，脳循環自動調節能を評価した。

本検討で対象とした P 群の 5 例は，いずれも起立性低血圧や，膀胱直腸障害，発汗障害などの自律神経障害が認められた。さらに体位変換に伴う血圧低下時に脳虚血症状が出現し，臨床的に脳循環自動調節能の障害が推測されていた。今日，自動調節能の発現機序については不明な点もあるが，神経性調節を中心とした複数のメカニズムを介して作動しているものと理解されている。そして，自律神経系に障害を有する疾患，特に Shy-Drager 症候群を含む多系統萎縮症やオリブ橋小脳萎縮症，パーキンソン病などでは脳循環自動調節能に障害の見られることが知られている^{3)~5)16)17)}。

今回の評価法では，C 群の D.I. が 0.31 ± 0.33 に対し，P 群はいずれも 1.0 以上の高値を示し，自動調節能の障害が推測された。脳血流変化率から求めた他の方法においても，健常者の D.I. はおおよそ 0.4 または 0.5 以下とされ¹⁴⁾¹⁸⁾，本法で得られた結果はほぼ妥当なものと推察される。

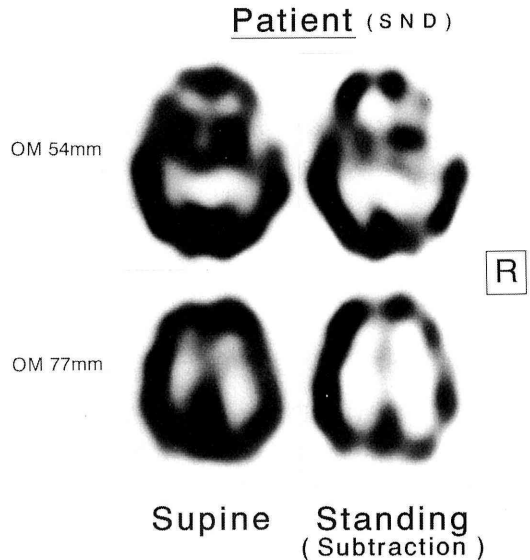


図 5 SND 48 歳，女性
立位では右側優位のびまん性血流低下を認める

ここで，脳血流量の変化を定量的に評価する際に，^{99m}Tc-HMPAO の経時的な標識率低下や連続撮像によるスライスのズレが問題となってくる。時間の経過とともに，^{99m}Tc-HMPAO の標識率は低下することが知られ，本法のように 1 回目の静注と 2 回目の静注との間に約 25 分の時間差がある場合，約 10% 近い標識率の低下が推定される⁶⁾¹⁹⁾²⁰⁾。したがって，厳密にはその補正が必要であるが，今回のように補正を行わなかった場合には，常に対照と比較した上で結果を解釈する必要がある。また，連続撮像上スライス面のズレが生じる可能性がある。これは画像の減算時に問題となり，RI カウント数に誤差を生じる大きな要因となる。特に，体位変換前後の撮像においてはこの影響は大きいと考えられる。そこで我々は，基準となる OM 0 cm 上をマーキングし，レーザーポインターを当てスライスのズレが最小限となるよう工夫を加えた。

一方，起立負荷前後において血圧変動 2 点間での血流量変化率から評価する際に，高血圧患者¹³⁾や老年者²¹⁾などですでに自動調節可能な血圧の下限値が右方に偏位し，安静時血圧と接近している場合には誤りが起こりやすい。そこで今回の検討では，平均血圧の低下が概ね 10 mmHg 前後と一定になるようにし，立位後の平均血圧がすべて 70 mmHg 以上

となるようにした。このことは、起立負荷による脳虚血症状の出現防止の上でも重要なことと考えられる。

このように、本法はより正確性をきたした評価法へと発展すべく、さらに方法論上の改良を加える必要があるが、簡便かつ非侵襲的な方法であり、老年者や外来患者などにも臨床応用が可能と考えられる。特に体位変換時に眩暈などの脳虚血症状を有する患者では血圧管理を考える上で有用な検査であると思われる。

結 語

^{99m}Tc -HMPAO SPECT を用い、起立負荷前後での血圧の変動に対する脳血流量変化率から、脳循環自動調節能を評価した。臨床例の検討において、D.I. を指標とした場合ほぼ妥当な結果が得られた。本法にはなお解決されるべき問題点も残されているが、従来の方法と比較し簡便かつ非侵襲的で、三次元的に評価し得ることから、日常の臨床に際し充分応用できると考えられた。

文 献

- 1) Lassen NA: Cerebral Blood Flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* **39**: 183~238, 1959.
- 2) Strandgaard S, Paulson OB: Cerebral autoregulation. *Stroke* **15**: 413~416, 1984.
- 3) 成富博章: Autoregulation. *Clin Neuroscience* **2**: 1082~1085, 1984.
- 4) 藤島正敏: Autoregulation と Dysautoregulation. *循環科学* **6**: 980~982, 1986.
- 5) 後藤文男: 脳循環調節機序. *臨床神経* **27**: 1500~1510, 1987.
- 6) Neirinckx RD, Canning LR, Piper IM, et al: Technetium-99m-d, 1-HMPAO: a new radiopharmaceutical for SPECT imaging of regional cerebral blood perfusion. *J Nucl Med* **28**: 191~202, 1987.
- 7) Andersen AR, Friberg HH, Schmidt JF, et al: Quantitative measurements of cerebral blood flow using SPECT and [^{99m}Tc]-d, 1-HMPAO compared to Xenon-133. *J Cereb Blood Flow Metab* **8**: S69~S81, 1988.
- 8) Matsuda H, Oba H, Seki H, et al: Determination of flow and rate constants in a kinetic model of [^{99m}Tc]-hexamethylpropylene amine oxime in the human brain. *J Cereb Blood Flow Metab* **8**: S61~S68, 1988.
- 9) 松田博史, 東荘太郎, 絹谷啓子, 他: ^{99m}Tc -HMPAO による acetazolamide 負荷前後脳血流 SPECT. *核医学* **27**: 485~492, 1990.
- 10) Matsuda H, Higashi S, Asli IN, et al: Evaluation of cerebral collateral circulation by technetium-99m HM-PAO brain SPECT during Matas test: report of three cases. *J Nucl Med* **29**: 1724~1729, 1988.
- 11) 橋川一雄, 森脇 博, 奥 直彦, 他: ^{99m}Tc -HMPAO SPECT の基礎と臨床応用. *日本臨床* **49**: 1480~1485, 1991.
- 12) Hanyu H, et al: Cerebrocerebellar relationships in normal subjects and patients with dementia of the Alzheimer type: a SPECT study. *Ann Nucl Med* **7**: 45~50, 1993.
- 13) Standgaard S, Olesen J, Skinhoj E, et al: Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *Brit Med J* **1**: 507~510, 1973.
- 14) 大岩海陽: 半球性脳血管障害における脳循環自動調節の経時的変化と副交感神経の関連. *脳卒中* **7**: 1~8, 1985.
- 15) 篠原幸人, 高木繁治, 後藤文男: 脳血管障害患者の脳血流・autoregulation に関する因子の研究一年齢・発症後時間・障害部位などの影響について. *日内会誌* **67**: 63~70, 1978.
- 16) Goto F, Ebihara S, Toyoda M, et al: Role of automatic nervous system in autoregulation of human cerebral circulation. *Eur Neurol* **6**: 203~207, 1971/72.
- 17) Meyer JS, Shimazu K, Fukuuchi Y, et al: Cerebral dysautoregulation in central neurogenic orthostatic hypotension (Shy-Drager syndrome). *Neurol* **23**: 262~273, 1973.
- 18) 坂井文彦: 画像診断からみた白質病変. (1) Leuko araiosis の意味. *臨床神経* **30**: 1342~1344, 1990.
- 19) 松田博史, 寺田一志, 東荘太郎, 他: ^{99m}Tc -d, 1-hexamethyl-propyleneamine oxime による脳血流シンチグラフィの基礎的. 臨床的検討. *核医学* **24**: 1329~1341, 1987.
- 20) 三村浩明, 小野志磨人, 柳元真一, 他: ^{99m}Tc -

HMPAO を用いた Diamox 負荷シンチグラフィの
基礎的検討. 核医学 28: 665~673, 1991.

~1118, 1979.

- 21) Wollner L, McCarthy ST, Soper ND, et al: Failure of cerebral autoregulation as a cause of brain dysfunction in the elderly. Brit Med J 1: 1117

(別刷請求先: 〒160 新宿区西新宿 6-7-1

東京医科大学老年病学教室 阿部晋衛)
