

脳腫瘍の局所脳循環に関する研究

岡山大学医学部脳神経外科学教室 (指導: 西本 詮教授)

有 光 哲 雄

(昭和60年9月20日受稿)

Key words : Brain tumor, regional cerebral blood flow, scintigraphy.

緒 言

脳血流量測定の臨床応用は Kety と Schmidt²⁴⁾ が笑気法により全脳レベルでの血流測定を行なったのに端を発する。その後 Ingvar, Lassen^{19),20),26)} らは radioisotope (以下 RI と略す) を導入し, two compartmental analysis によりはじめて局所脳血流量を求めた。次いで Zierler⁴⁸⁾ らは stochastic method を考案し, その理論的根拠を確立した。近年これら RI を用いた局所脳血流測定法は, 脳血管障害をはじめ頭蓋内器質性病変の診断や治療方針を決定するうえで利用されるばかりでなく, 四肢運動により惹起される大脳運動領での変化などをもとらえうることから³¹⁾, 生理機能検査法の1つとしてもその評価は定まりつつある。しかし本法を利用する場合, 使用する拡散性不活性 RI ガスの物理学的特性や, 血流量計算に基づくいくつかの前提条件を熟知せねば, 思わぬ誤りをおかすことになる^{28,37),47)}。とりわけ器質性病変を有する脳組織では, 正常脳と異なり ¹³³Xe の脳内拡散が不均一になりやすいため, 局所脳血流測定に際し定められた前提条件が必ずしも満足されているとは言い難い。しかし臨床的に施行しうる脳血流測定法としては, 本法以上に簡単でしかも信頼しうる値をうる方法が他にない現況では, やむをえず病巣脳においても, 正常脳で用いたと同一の前提条件が満たされたものとして, 通常脳循環測定が行なわれている^{6),10-12),33)}。

そこで今回, 著者は主として脳腫瘍症例をとりあげ, ¹³³Xe を用いその病巣脳における局所脳循環を測定し, さらに病巣部で得られた,

減衰曲線が正常脳組織での減衰曲線パターンからいかに偏位しているかを求めることにより, 脳腫瘍症例での局所脳循環をどの程度まで把握しうるものかについて検討したので, 若干の文献的考察を加え報告する。

方 法

第1節 対象症例

対象症例は開頭術により病理組織学的診断の確認された脳腫瘍16症例 (glioblastoma 6例, astrocytoma 4例, meningioma 4例, metastatic brain tumor 2例) と arterio-venous malformation (AVM) 4例, intracerebral hematoma 3例の計23症例である。なおコントロール群としては, 脳血管撮影, 脳シンチグラムなどの補助検査にて何ら頭蓋内異常所見を認めなかった成人の6症例 (平均年齢36才) を用いた。

第2節 脳血流測定方法および測定機器

被検者には何ら前処置を行わず背臥位に保ち19G, 13cm のテフロン針を用いて経皮的総頸動脈穿刺を行った。さらに挿入をすすめテフロン針先端が内頸動脈内にあることを3% Evans blue液1mlを注入して確認した。次いで生理食塩水に溶解した ¹³³Xe (第1製薬社製, 放射能濃度1 mci/ml) 3 mci を2~3秒かけて注入した。脳組織内に分布した ¹³³Xe より生ずる radioactivity の時間的変化を2000ホール平行コーンメータを装備したガンマーカメラ (Nuclear Chicago 社製 PHO/GAMMAIII) にて連続的にとらえ, これに接続したVTR装置 (東芝製 VR-5100) に記録した。次いでVTRより image を再生し, 3×3 cm² の関心領域 (以下 ROI と略す) を6~

8ヶ所設定した。各ROIでの¹³³Xe放射能減衰曲線は小型コンピュータ(東芝製TOSBAC 40)を介してsampling time 8秒,¹³³Xe注入後800秒までの時系列データとして求めた。これよりstochastic methodに従い局所脳血流量(rCBF₁₀)を計算するとともに、オフラインにて中型コンピュータ(日本電気社製NEAC 2200)を用いて以下に述べる解析を行った(Fig. 1)

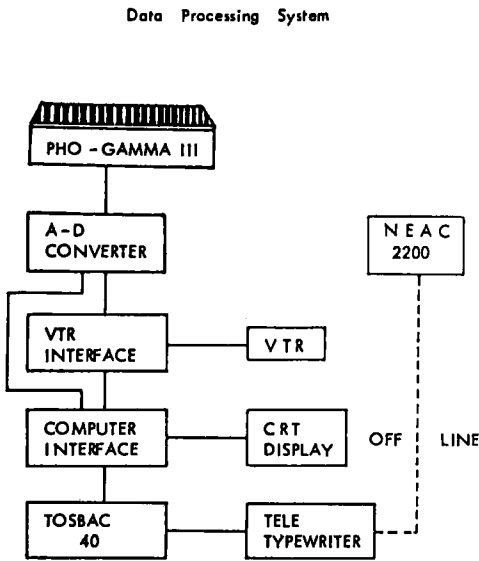


Fig. 1 ; Data processing system

第3節 局所脳循環の計算方法

第1項 局所脳血流量(rCBF₁₀)

局所脳血流量は次式より求めた。rCBF₁₀ = $\frac{\lambda \cdot \Delta H \cdot 100}{\Delta A}$ ml/100g/min, ただしλは血液と平均脳組織間での¹³³Xe分配係数で1.15を用いた^{21),39),46)}。ΔHは¹³³Xe注入直後の局所radioactivity計算値から10分後の計数値を差し引いた値, ΔAは¹³³Xe注入後10分間にえられた計数値の総和である。

第2項 非病巣脳組織におけるmodel curve作成

頭蓋内疾患を有さないコントロール症例ではIngvar & Lassen^{19),26)}らのtwo compartmental analysisが適用されることに基ずき, 非病巣脳組織におけるmodel curveを2つのexponential curveの和として近似した。すなわち局所の放射能減衰曲線はC(t) = I_g · exp(-k_gt) + I_w · exp(-k_wt)で, I_g = W_g · f_g, I_w = W_w · f_w, k_g = f_g/λ_g, k_w = f_w/λ_wとなる。ここでf_gは灰白質のf_wは白質の血流量を示し, W_gは灰白質のW_wは白質の相対的重量を意味する。さらにλ_gは灰白質と, λ_wは白質と血液間との¹³³Xe分配係数である。計算上, 上式はyy = A · exp(-k₁t) + B · exp(-k₂t)と書き換えることができる。時系列データはsampling timeが8秒間であり,

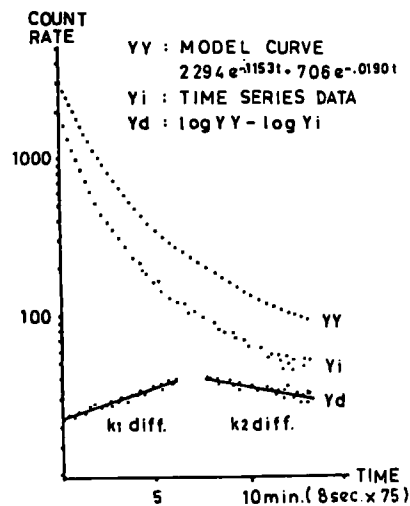
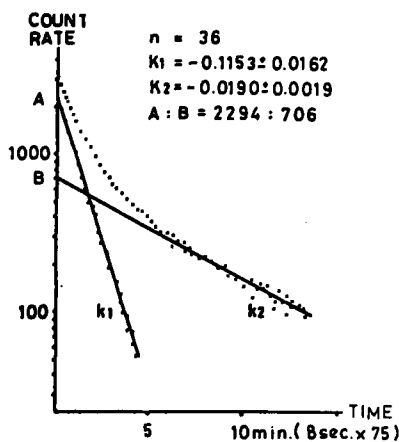


Fig. 2 ; Compartmental analysis and k difference

これを1ポイントとすると800秒間の計測では100ポイントのデータを得ることになる。そこでまず、局所放射能減衰曲線の後半部を占める51~100ポイントの計数値に基づいて1つの回帰直線を作成し、勾配 k_2 を求めた。次いでpeeling off methodにより、放射能減衰曲線の前半部を構成する1~40ポイントの計数値から勾配 k_1 を求めた。ここで非病巣脳組織では、灰白質・白質の血流量は脳各部でほぼ一定であり、しかも灰白質と白質の重量比も一定であると仮定すれば、A/Bは定数となる。こうしてコントロール群の非病巣脳組織から得られた36の減衰曲線よりmodel curveを求めた。(Fig. 2)

第4節 放射能減衰曲線の判定

第1項 k difference

病巣脳より得られた個々の放射能減衰曲線(y_i)がコントロール群の非病巣脳組織のそれを代表するmodel curve(yy)からどの程度偏位しているのかを以下のようにして求めた。まず放射能減衰曲線を前半部(1~40ポイント)と後半部(51~100ポイント)の2つのsegmentに分割した。ついで各segmentにおいて yy を対数変換した $\log yy$ と y_i を対数変換した $\log y_i$ との差、すなわち各回帰直線の勾配差を求め、各々 k_1 および k_2 difference(k differenceをk diffと略す)とした。ここでk diffがプラスを示す場合、その血流量は増加していることになる。 k_1 および k_2 diffの異常判定は、コントロール群から得た36の減衰曲線とmodel curveとの間で求

めた k_1, k_2 diffの標準偏差を基準とし、それ以上の偏位を示すものを軽度異常、標準偏差の2倍以上を高度異常とした。

第2項 monoexponentialまたはbiexponential

k_1 diffおよび k_2 diffの合計が、各segmentでの標準偏位合計の2倍以上に達しているか否かを基準として、病巣脳における放射能減衰曲線がmodel curveに較べ、よりmonoexponentialな傾向を有する曲線であるのか、あるいはよりbiexponential傾向の強い曲線であるかを判定した。

第5節 病巣・非病巣部の決定

対象症例で6~8ヶ所に設定したROIは、脳シンチグラフィ、脳血管撮影を参考とし、両検査で病巣の重複する部位を病巣部、一方のみで病巣が観察される部位を病巣周辺部、それ以外の部位を病巣遠隔部とした。各部位に複数のROIが存在する時、k diffおよび $rCBF_{10}$ は平均値で示した。

第6節 $rCBF_{10}$ と k_1 diffとの相関性

局所脳血流量と k_1 diffとの相関性について、コントロール群での両者間の相関関係を求め、これを基準として病巣部および非病巣部で両者間の相関関係を部位別に検討した。

結 果

第1節 コントロール群での36の減衰曲線よりmodel curveとして $yy = 2294 \exp(-0.1153t)$

Table 1 Summary of Control Cases

Case No.	Age	Sex	$rCBF_{10}$	mean k_1	mean k_2	k_1 diff.	k_2 diff.
1	28	M	45	-.1102	-.0185	-.0009	+.0013
2	31	F	49	-.1208	-.0198	+.0022	-.0017
3	34	M	51	-.1253	-.0203	+.0018	+.0034
4	36	M	42	-.1024	-.0187	-.0014	+.0021
5	39	M	43	-.1087	-.0174	-.0018	-.0024
6	45	M	47	-.1243	-.0194	+.0006	-.0029
Average	36		46	-.1153	-.0190	0	0
±	±		±	±	±	±	±
Standard Deviation	6		4	.0087	.0095	.0015	.0024

Table 2 Summary Findings of 23 Cases

Case No.	Age	Sex	Histology	Tumor Area			Neighboring Area			Remote Area		
				rCBF ₁₀	k ₁ diff.	k ₂ diff.	rCBF ₁₀	k ₁ diff.	k ₂ diff.	rCBF ₁₀	k ₁ diff.	k ₂ diff.
1	23	F	glioblastoma	68	+0.0109	-0.0026	58	+0.0082	+0.0011	30	-0.0041	-0.0023
2	38	M	"	34	-0.0098	-0.0032	28	-0.0148	-0.0030	34	-0.0072	-0.0034
3	46	M	"	36	-0.0031	-0.0020	28	-0.0126	-0.0045	27	-0.0148	-0.0032
4	49	M	"	40	-0.0009	-0.0031	38	-0.0018	-0.0040	32	-0.0138	-0.0027
5	63	M	"	52	+0.0120	-0.0027	37	-0.0022	-0.0010	35	-0.0084	-0.0031
6	68	F	"	46	+0.0017	+0.0001	34	-0.0092	-0.0027	28	-0.0160	-0.0024
7	23	M	astrocytoma	52	+0.0126	-0.0027	37	-0.0018	-0.0053	33	-0.0092	-0.0014
8	33	F	"	47	+0.0028	-0.0069	40	-0.0008	-0.0015	42	+0.0012	-0.0068
9	42	M	"	36	-0.0115	+0.0001	28	-0.0161	-0.0003	32	-0.0108	-0.0024
10	49	M	"	40	-0.0009	-0.0031	38	-0.0016	-0.0026	32	-0.0147	-0.0027
11	9	F	meningioma	68	+0.0151	+0.0033	52	+0.0108	+0.0045	55	+0.0123	+0.0112
12	32	F	"	62	+0.0121	-0.0002	58	+0.0113	+0.0034	40	-0.0026	-0.0041
13	55	M	"	36	-0.0058	-0.0026	28	-0.0150	-0.0004	32	-0.0081	-0.0014
14	62	M	"	34	-0.0092	-0.0014	28	-0.0138	-0.0026	23	-0.0024	-0.0053
15	46	F	metastatic tumor	28	-0.0144	-0.0023	33	-0.0069	-0.0041	34	-0.0041	-0.0021
16	58	M	"	35	-0.0098	+0.0001	28	-0.0144	-0.0025	31	-0.0136	-0.0027
17	17	F	AVM	75	+0.0116	-0.0040	38	-0.0026	-0.0042	37	-0.0024	-0.0056
18	28	M	"	45	+0.0007	+0.0008	40	+0.0013	-0.0018	43	-0.0004	+0.0012
19	32	M	"	55	+0.0075	+0.0014	42	+0.0009	-0.0014	45	-0.0012	-0.0012
20	51	M	"	58	+0.0202	+0.0042	39	-0.0023	-0.0025	35	-0.0073	-0.0015
21	12	M	intracerebral hematoma	31	-0.0131	-0.0024	37	-0.0034	-0.0036	42	-0.0026	-0.0041
22	39	M	"	32	-0.0051	-0.0012	34	-0.0047	-0.0038	37	-0.0024	-0.0010
23	63	M	"	35	-0.0102	-0.0014	33	-0.0096	-0.0041	40	+0.0018	+0.0001

rCBF₁₀ : (ml/100g/min.)

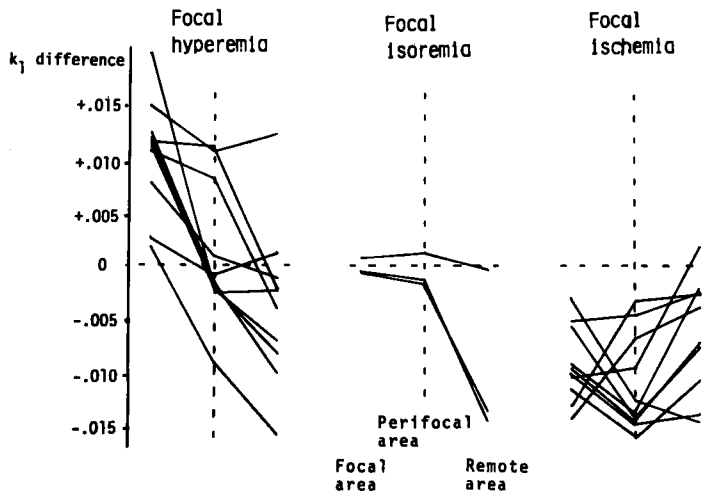


Fig. 3 ; Regional k₁ difference according to focal k₁ difference

+706exp(-0.019t)を得た。(Table 1, Fig. 2)

第2節 病巣部の局所脳循環

病巣部では血液, 病巣脳組織内の ¹³³Xe 分配

係数が不明であり rCBF₁₀ の信頼性が低いため, それは参考程度にとどめた (Table 2). 病巣部の k₁ diff により症例は 3 グループに分類された.

(Fig. 3) 第1グループは k_1 diff がプラス偏位し病巣部血流の異常増加が示唆された症例で、glioblastoma 3例, astrocytoma 2例, meningioma 2例, AVM 3例であった。これら10症例の k_2 diff には一定の傾向はみられなかった。第2グループは k_1 diff がマイナス偏位し同部血流減少の示唆された症例で、glioblastoma 2例, astrocytoma 1例, meningioma 2例, metastatic tumor 2例, intracerebral hematoma 3例であった。この10症例での k_2 diff は7例まで正常値であった。第3グループは k_1 diff が正常範囲にあり病巣部正常血流量が示唆された症例で、glioblastoma 1例, astrocytoma 1例, AVM 1例であった。 k_2 diff は2例にマイナス偏位していた。

病巣部での放射能減衰曲線が model curve に較べさらに monoexponential 傾向を示したものは10症例(glioblastoma 2例, astrocytoma 1例, meningioma 2例, metastatic tumor 2例, intracerebral hematoma 3例)あり、いずれも k_1 diff はマイナス偏位を示し、 k_2 diff は正常域か、マイナス域への分布をしていた。病巣部減衰曲線が biexponential 傾向を示した症例は8症例(glioblastoma 3例, meningioma 2例, AVM 3例)で、いずれの症例も k_1 diff は高度にプラス偏位していたが、 k_2 diff には一定の傾向はみられなかった。

第3節 非病巣部の局所脳循環

コントロール群における正常成人6症例での k_1 diff と k_2 diff の平均標準偏差は0.0015と0.0024であった。 $rCBF_{10}$ は 46 ± 4 ml/100g/min (mean \pm SD) であった。対象症例での非病巣部(病巣周辺部および遠隔部)は 36 ± 8 ml/100g/min と減少し、しかも病巣周辺部で 37 ± 9 ml/100g/min、病巣遠隔部で 36 ± 7 ml/100g/min と部位別による有意差はなかった。しかし個々の症例では glioblastoma 6例中5例, astrocytoma 4例中2例, meningioma 4例中1例, AVM 4例中2例の計10症例においては、周辺部血流が遠隔部に較べて増加し、relative perifocal hyperemia と言える所見が見られた。これに対し relative perifocal ischemia は glioblastoma 6例中1例, astrocytoma 4例中2例, meningioma

4例中2例, metastatic tumor 2例中1例, intracerebral hematoma 3例中2例の計8症例にみられた。他の5症例では2局所間に血流量の有意差を認めなかった。

第4節 病巣部、非病巣部における局所脳循環の比較

まず、病巣部 k_1 diff がプラス偏位した病巣部高血流群10症例での非病巣部平均血流量は 41 ± 9 ml/100g/min で、また k_1 diff において丁度病巣部は relative focal hyperemia を呈していた。この10症例での非病巣部血流を局所別に調べると、病巣周辺部での血流減少した症例が5例(glioblastoma 2例, astrocytoma 1例, AVM 2例)、病巣遠隔部での血流減少した症例が7例(glioblastoma 3例, astrocytoma 1例, meningioma 2例, AVM 2例)と、周辺部より遠隔部での血流減少症例が多かった。そこで各症例について2局所間での血流量の比較をすると、遠隔部での相対的血流減少(周辺部での相対的血派増加)、すなわち relative perifocal hyperemia が10例中7例(glioblastoma 3例, astrocytoma 1例, meningioma 1例, AVM 2例)に観察された。

第2に病巣部 k_1 diff がマイナス偏位した病巣部低血流群10症例での非病巣部平均血流量は 32 ± 5 ml/100g/min と病巣高血流群での 41 ± 9 ml/100g/min に較べ著しく減少していた。病巣部と非病巣部での比較では、relative focal hyperemia が10例中4例(glioblastoma, astrocytoma, meningioma, metastatic tumor 各1例)に、relative focal isoremia が2例(glioblastoma, meningioma の各1例)に、relative focal ischemia が4例(metastatic tumor 1例, intracerebral hematoma 3例)と、病巣部低血流群では病巣部血流が非病巣部血流に対して種々の関係にあることが判明した。病巣周辺部の血流量は全例減少していたが、これを病巣遠隔部血流量と比較すると relative perifocal ischemia が10例中7例(glioblastoma 1例, astrocytoma 1例, meningioma 2例, metastatic tumor 1例, intracerebral hematoma 2例)に認められた。

第3に、病巣部 k_1 diff が正常範囲内の病巣部正常血流群の3症例においても非病巣部平均血

流量は 37 ± 4 ml/100g/minと減少していた。3例中2例(glioblastoma, meningioma各1例)において病巣部はrelative focal hyperemiaを示すと同時に、非病巣部ではrelative perifocal hyperemiaを示した。他の1例(AVM)では、各局所とも正常血流量であった。(Table 3, Fig. 3).

病巣部自体の血流量からはFig. 4に示すごとく、病理組織別による特異性を見出すことは容易でなかった。そこで各症例の病巣部血流を非病巣部平均血流と比較すると、relative focal hyperemiaを示す症例はglioblastoma 6例中5例, astrocytoma 4例中4例, meningioma 4例中3例, metastatic tumor 2例中1例,

rCBF in the Focal and Perifocal Region

Case No.	Histology	* mono-exponent * bi-exponent		Focal			Relative Focal			Perifocal			Relative Perifocal		
		hyperemia	isoremia	ischemia	hyperemia	isoremia	ischemia	hyperemia	isoremia	ischemia	hyperemia	isoremia	ischemia		
1	glioblastoma		++	0			0			0			0		
2	"	+				0		0				0			0
3	"	+				0		0				0			0
4	"				0			0				0			0
5	"		++	0				0				0			0
6	"		++	0				0				0			0
7	astrocytoma			0				0				0			0
8	"			0				0				0			0
9	"		++			0		0				0			0
10	"				0			0				0			0
11	meningioma		+	0				0				0			0
12	"		+	0				0				0			0
13	"		+			0		0				0			0
14	"		++			0		0				0			0
15	metastatic tumor		+			0			0			0			0
16	"		+			0		0				0			0
17	AVM		++	0				0				0			0
18	"				0			0				0			0
19	"		+	0				0				0			0
20	"		+	0				0				0			0
21	intracerebral hematoma		+			0			0			0			0
22	"		+			0			0			0			0
23	"		++			0			0			0			0

* mono- or bi-exponent : Xe^{133} clearance curve in the tumor area is more mono-exponential or bi-exponential than the model curve.

Table 3

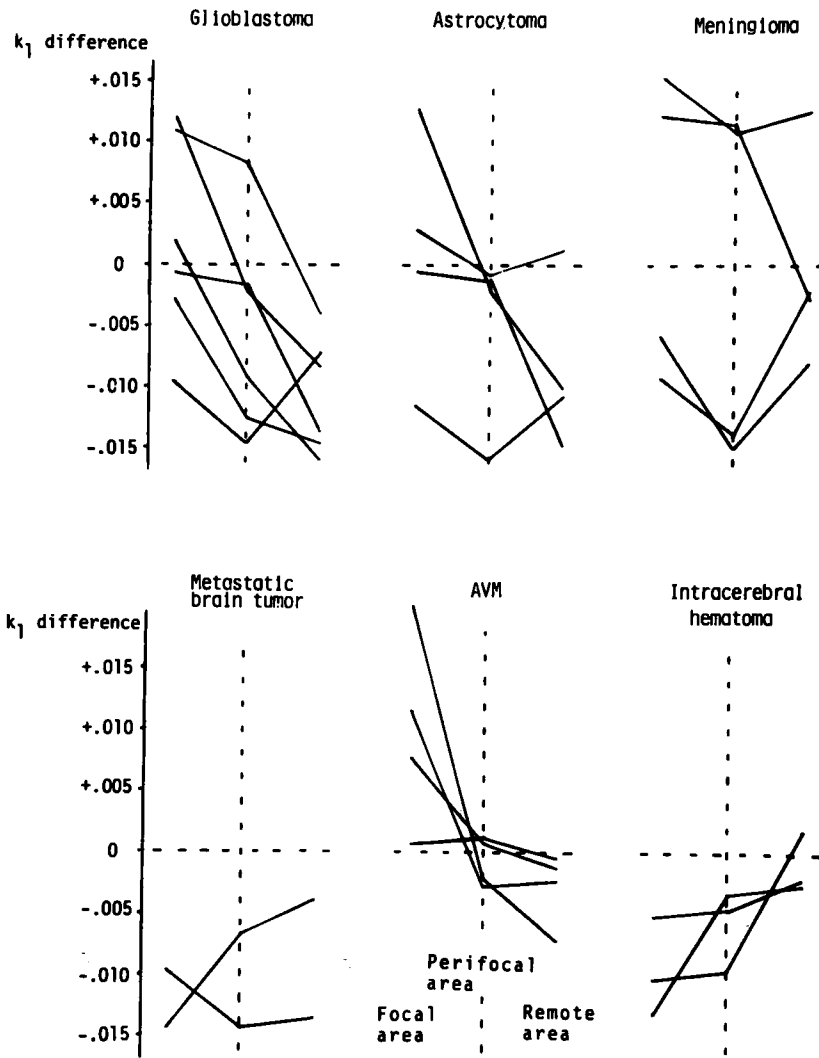


Fig. 4 ; Regional k_1 difference in 23 cases

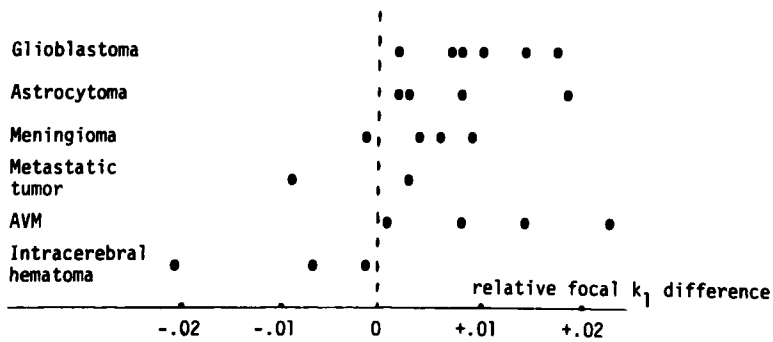


Fig. 5 ; Relative focal k_1 difference which is the difference between tumor and non-tumor k_1 difference.

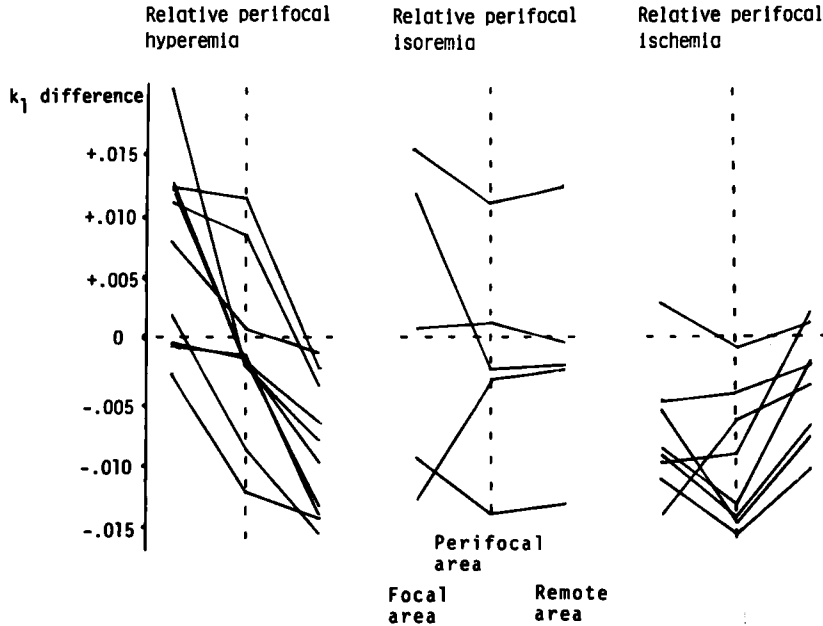


Fig. 6 ; Regional k_1 difference according to relative perifocal k_1 difference which is the difference between perifocal and remote k_1 difference.

AVM 4 例中 3 例の計 16 症例であり, relative focal ischemia をなす症例は intracerebral hematoma 3 例全例と, metastatic tumor 1 例の計 4 症例で relative focal isoremia をなす症例は glioblastoma meningioma, AVM の各 1 例の計 3 症例であった。(Fig. 5)

非病巣部局所脳循環において, 病巣周辺部は病巣部との比較により relative perifocal hyperemia, relative perifocal isoremia, relative perifocal ischemia に区別した。それぞれが 10 例, 5 例, 8 例において観察された。(Fig. 6) この変化がどのような要素と関連しているのかを, 病巣部血流量, 相対的病巣部血流状態, 非病巣部平均血流量, 病巣周辺部血流量などと比較検討した。(Fig. 7) その結果 relative perifocal ischemia を呈した 8 例中 7 例での病巣部は低血流量をなし, relative perifocal hyperemia の 10 例中 6 例での病巣部は高血流量を示した。それ以外の要素は非病巣部局所間での相対的血流差異と関連性が認められなかった。

第 5 節 $rCBF_{10}$ と k difference との相関性

コントロール群における $rCBF_{10}$ と k_1 および k_2 diff 間での相関係数は 0.95 と 0.14 で, $rCBF_{10}$ は k_1 diff 間においてのみ有意な相関関係があった。(Fig. 8)。さらに k_1 diff がプラスを示す ROI においては $\gamma=0.91$, k_1 diff がマイナスを示す ROI においても $\gamma=0.89$ と k_1 diff の差異によっても $rCBF_{10}$ との間には同様の相関関係が認められた。対象症例においても病巣部で $\gamma=0.90$, 非病巣部で $\gamma=0.89$ と同様の相関関係がみられた。しかし k_1 diff がプラスを示す病巣部においては $\gamma=0.62$, マイナスを示す病巣部においては $\gamma=0.78$ とコントロール群に比較し, 各々 1% 以下および 5% 以下の危険率で相関関係は薄れていた。(Fig. 8)。

一方 $rCBF_{10}$ と k_2 diff 間の相関関数は病巣部で $\gamma=0.20$ と両者間に相関は認めず, 非病巣部においては $\gamma=0.56$ と軽度の相関性がみられる程度であった。(Fig. 9)。

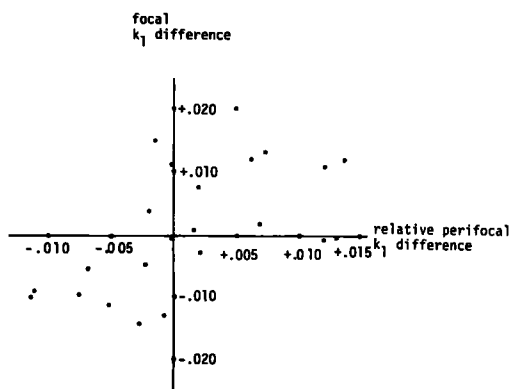


Fig. 7 (a)

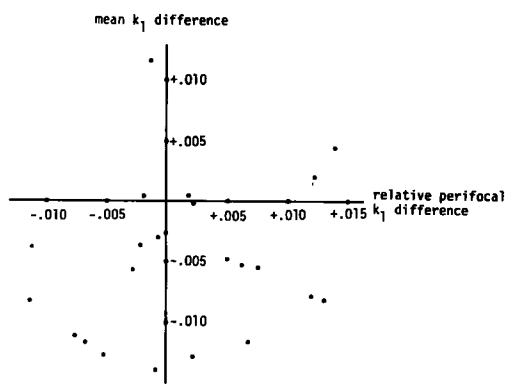


Fig. 7 (c)

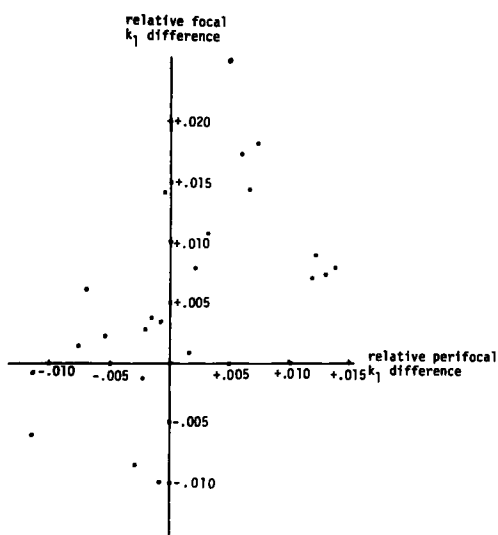


Fig. 7 (b)

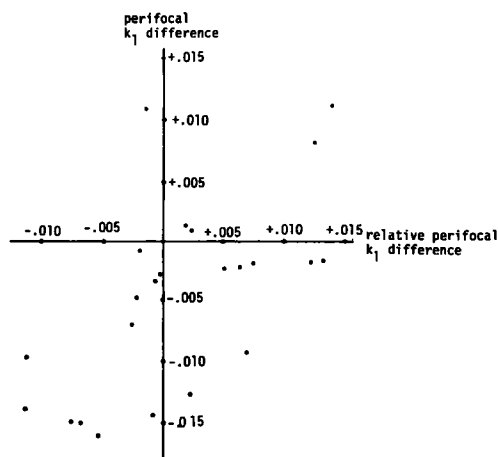


Fig. 7 (d)

Fig. 7 ; Relationship between relative perifocal k_1 difference and focal k_1 difference (a), relative focal k_1 difference (b), mean k_1 difference (c) and perifocal k_1 difference (d).

考 察

内頸動脈内に注入した拡散性不活性 RI の計測を体外より行ない、脳血流量を計算しようとする試みは Ingvar と Lassen にらより確立された^{19),20),26)}。彼らは脳組織での RI 減衰曲線が通常 2 つの相から構成されていることを見だし、

おのおのが灰白質と白質での血流を反映したものと考へて、各相での血流量を求めた後、脳組織での平均血流量を求める two compartmental method を考案した。続いて Zierler⁴⁸⁾ は平均通過時間と脳血流量の積が脳血液量に等しいという関係式に注目し、stochastic method により脳血流量を求めた。この独自に考案された計算

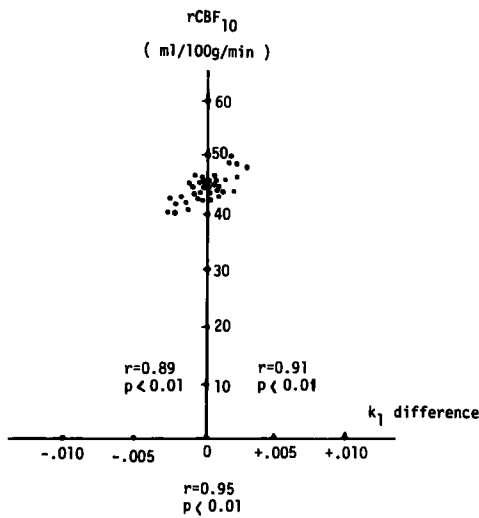


Fig. 8 (a)

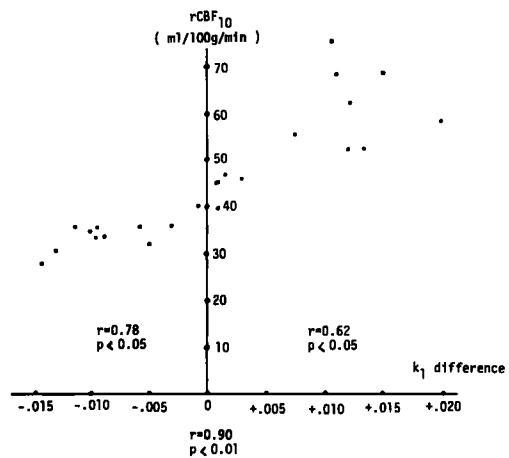


Fig. 8 (b)

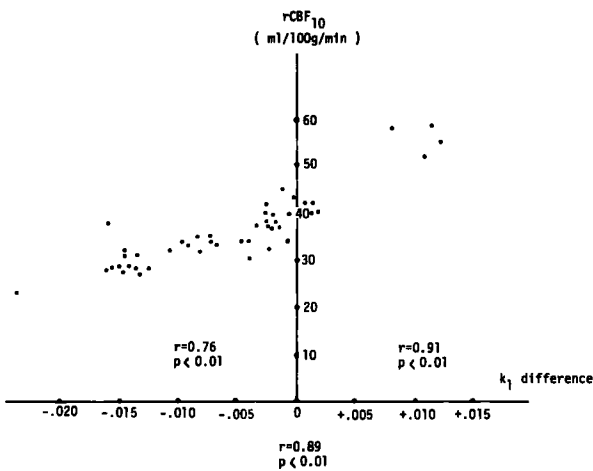


Fig. 8 (c)

Fig. 8 ; Correlation between rCBF₁₀ and k₁ difference in the control cases (a), tumor areas (b) and non-tumor areas (c).

理論は Kety-Schmidt の式を介して同一の側面を有し³⁷⁾, 各方法で求められる脳血流量値は類似した値をとることから現在では両計算法とも頻繁に使用されている。しかし共通する基本的な注意事項として、使用する RI の物理学的特性や計算理論に起因する前提条件を十分に熟知していなければ算出された血流量の評価をあやまる危険性がある。すなわち脳循環測定時に脳組織内を灌流する血流は一定であること、体内に注入された RI は組織内で速かに拡散すること、

RI の組織内分布は均等であり、組織内濃度も一様であることなどの前提条件が必要である。一般に正常組織での測定においては、これらの前提条件はさほど問題にならないが、器質性病変を有する病巣脳では、RI の脳内拡散が不均一になりやすく、上記の前提条件が必ずしも満足されているとはいえない。とくに脳血管閉塞症例などにおいては、血管閉塞領域への、RI 拡散が十分速やかに行なわれているのかという問題が残る、また

血液と病巣脳組織間での RI 分配状態が、正常脳組織におけると同じ比率で行なわれているかどうかの問題も十分に解明されていないまま本法の利用がなされている。そこで、主として脳腫瘍症例をとりあげ、こうした不明瞭な因子を極力除外した上で、病巣脳組織での血液循環を非病巣部でのそれと比較することは、病巣脳における局所脳循環を正確に理解する上で興味深いことと考えられる。

ここで研究対象として主に脳腫瘍症例をとり

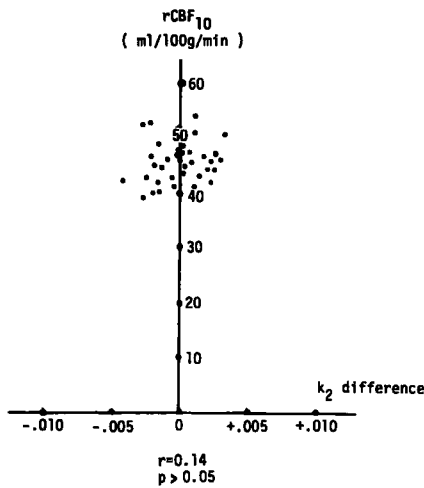


Fig. 9 (a)

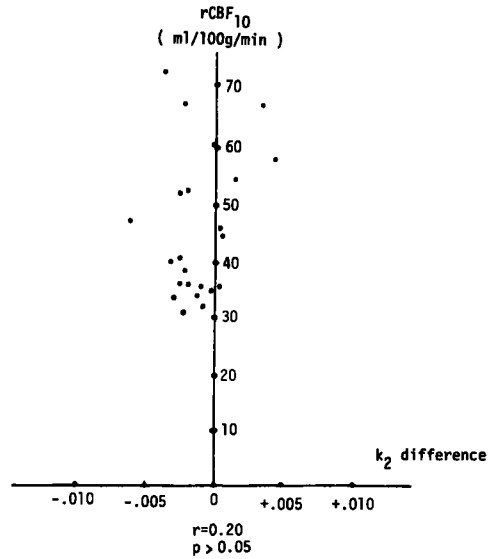


Fig. 9 (b)

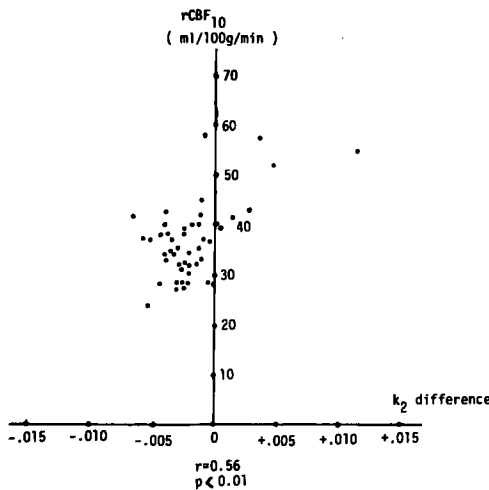


Fig. 9 (c)

Fig. 9 ; Correlation between $rCBF_{10}$ and k_2 difference in the control cases (a), tumor areas (b) and non-tumor areas (c).

FWHMは20 mm, collimatorから4 cm離れたパラフィン中で21 mmであった事より effective resolutionは15~20 mmと判断している。本研究でも3×3 cmのROIを設定する時、隣接するROIが2 cm以上離れる様に留意しており、その局所表示性には互いのoverlappingが少いと言える。また等感度曲線はコリメータ表面から4 cm離れた部位で50%となっており、Hartmann¹²⁾らの指摘するごとく深在性病変はやや低い血流量として評価される傾向がある。図1に示したdata processing systemに従いphotopeak 80 KeV, window width 15%の設定で2点線源法¹⁾で求めた dead timeは 1.6×10^{-6} secであった。従って crystal 全域における計測値が200,000 cpm以上の時3%以上の数えおとしが生じる。通常¹³³Xe 2~3 mCiを使用した場合、頭部全域での計測値は最変140,000cpm 最低75,000cpmに分布していたことより、対象症例に関しては dead timeによる補正を行なわなくとも、数えおとし率は2.5%以下におさまっていると言える。RIの計測値自体がポアソン分布

あげたのは、RIの脳内分布が不十分と考えられる脳血管閉塞症例を除外した病巣脳の代表的な症例と考えたからである。RI検出器としてガンマーカメラを使用したのが、算出される脳血流量値の信頼性の上からも、その特性を明記しておかなければならない^{4),14),38),42)}。Nuclear Chicago製PHO/GAMMA IIIの解像力についてHeiss¹⁴⁾は直径3 mmの¹³³Xe線源を用いて full width at half maximum (FWHM) heightを検討している。その結果、平行多孔型 collimator での

を^{11, 12/28}していることより、任意ROIでの計測値が低くなった場合、この計測値の信頼度も低下する¹⁾。RI注入量の少ない場合や脳血流量の少ない場合、計測値に誤差を生じやすい。菅野ら^{22), 23)}は、減衰曲線の初期値が1,000 cpsだと3.2%、100 cpsだと10%の計算誤差を生ずると報告し、初期計測値が少なくとも1,000 cps以上、しかも数えおとし率が高くならぬ様投与RI量を決定すべきだと述べている。ここで計算誤差を生ずる初期計測値の限界を1,000 cpsとすると、本研究でのsampling timeは8 secであるので、1,000 count per 8 secに相当する。対象症例での任意ROIにおける初期値が2,500~800 count per 8 secに分布していたことより、算出された脳血流量計算誤差は3.5%以下となり、充分信頼されうる条件下で脳血流量測定がなされたと言える。

RI減衰曲線を求める為に設定したsampling time 8秒間という時間はTOSBACであらかじめ固定された時間であるが、RI注入直後の急激な変化をもつ減衰曲線初期の動きを捕えるには長すぎる時間であり、また計数値が低く緩やかな変化をもつ減衰曲線後半の動きを正確に描くには短かすぎる時間と考えられる。Potchen³⁴⁾らはRI注入直後の変化を正確に描出するには0.4秒以下のsampling timeを必要とすると指摘しているが、この時期にはしばしば有効血流となりえないshunt peakやtissue peak^{6), 32)}が混入する危険性がある。とはいえ最も適切なsampling timeの設定は、使用機器に固定された条件下での選択に制限されていたが、正常症例での平均脳血流量は46 ml/100 g/minとなり、他報告者による値と近似した値であったことから⁴³⁾、有効血流量を求めるには信頼に耐えうる設定条件であったと言える。

さて本研究において異常減衰曲線の判定は正常症例より得られたmodel curveからの偏位程度に基づいて行なわれたわけであるが、まずmodel curve作成にあたり、これを2つのsegmentに分ける妥当性について考察する必要がある。単一組織での減衰曲線は関係式 $C_i(t) = C_{b_0} \exp(-f/\lambda t)$ が成立することから、減衰曲線を $y = a/\exp(\sum b_i t_i)$ にて近似しfitting method

にて5次式迄の精度を調べた所、2次式以上の近似式ではそれ以上に精度が上昇しなかった。このことより正常症例での減衰曲線は2つの相から構成されていると判断した。これについて、Høedt-Rasmussen^{16), 17)}らも同様の結果を得ている。さらに減衰曲線を前半部と後半部に分割し k_1 および k_2 segmentとしたのは、上式より求めた2つの相での分曲部が40~50ポイント間に存在していたためである。さらに k_1 segmentにおける減衰曲線勾配はtwo compartment analysisの考えを参考にすると¹⁷⁾、主として灰白質部での血流が強く反映されたものであり、 k_2 segmentにおけるそれは主に白質部での血流が反映されたものと言える。ことに k_1 segmentでの減曲線の変化(k_1 diff)は正常症例および非病巣部において $rCBF_{10}$ 値との間に強い相関関係が成立しており、局所脳血流量を代表するに足るindicatorと評価され得る。しかし病巣部においては k_1 diffと $rCBF_{10}$ 間での相関関係は、正常症例および非病巣部におけるそれよりも弱い傾向がみられた。しかるに、病巣部での局所脳血流量を検討する場合、 k_1 diffと $rCBF_{10}$ どちらがより正確に循環状態を反映しているのかという問題が生ずる。病巣部での血流量を計算するためには、病巣組織での¹³³Xe分配係数値が必要である。O'Brien³⁰⁾らの実測した脳腫瘍20症例における値は、腫瘍組織別あるいは同一腫瘍でも部位別による値のばらつきを示したが、平均値は 0.968 ± 0.002 であった。この値は正常灰白質での値0.8と正常白質での値1.5に両者の相対重量比を乗じて得られた平均脳組織での値1.15と比較して明らかに低い値であることがわかる。そのため彼らは、腫瘍部での血流量計算に正常脳での¹³³Xe分配係数値(1.15)を代用させた場合、真の血流量より30%以上過大評価されると注意している。このことは試みに計算した病巣部 $rCBF_{10}$ がとくに高値となる領域において、 $rCBF_{10}$ と k_1 diff間にある従来の強い相関関係が著しく弱まっていたという本報告の結果を理解する上で参考となる。またO'Brienらの求めた脳腫瘍部の¹³³Xe分配係数平均値0.97は、正常白質での値1.5よりも正常灰白質での値0.8に近い値である。以上の点より病巣部における局

所脳循環量をより正確に反映した指標としては、 $rCBF_{10}$ 値よりは $k_1 \text{ diff}$ 値の方が適切であり、病巣部と非病巣部との局所脳循環比較にあたって、 $k_1 \text{ diff}$ を基準として検討する方がより妥当と考えられる。

脳腫瘍症例における非病巣部平均血流量は $36 \pm 8 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ であった。これは正常症例における平均値 $46 \pm 4 \text{ ml}/100\text{g}/\text{min}$ に比べ明らかに低い値である。脳腫瘍という局所的な存在にもかかわらず頭蓋内全域におよぶ脳血流量減少をきたすことは、Kety²⁵⁾、Ingvar²⁰⁾、Høedt-Rasmussen¹⁵⁾ らによりすでに報告されており、今回23症例中18例に認められた。彼らは頭蓋内圧亢進のため脳血流量が減少すると指摘しているが、両者が必ずしも関連しなかったという。Cronquist⁶⁾ らの報告もみられる。けれどもこの報告では頭蓋内圧亢進の診断にうっ血乳頭の存在を主な基準とするなどその判定基準が臨床所見に偏りすぎため頭蓋内圧亢進が脳血流量減少の要因でないと結論するのは困難と思われる。さらに脳腫瘍に付随する脳浮腫⁴⁹⁾も血流減少の要因の1つと考えられている。

Meyer²⁹⁾ らは glyceol を用い、Hadjidimos¹⁰⁾ らは Dexamethasone 投与により頭蓋内圧亢進が改善された結果、血流改善がもたらされたと述べている。その他 Ingvar²⁰⁾ らは vasomotor center の存在する脳幹の障害による脳血流減少症例を報告している。脳腫瘍症例においても頭蓋内圧亢進による脳幹機能障害はしばしば経験されるが、こうした機構も脳血流減少に関与する要素と考えられる。

病巣部局所脳循環においては、同じ組織診断であっても症例ごとに血流量の増減があるばかりでなく、1つの病巣内であっても血流量は不均一であり¹⁸⁾、これが model curve よりも bi-exponential 傾向の強い curve として描かれたと理解される。症例として glioblastoma 3例、meningioma 2例、AVM 3例が挙げられるが、組織内での血管構築の多様性^{8,35,36,41)}、内頸および外頸動脈系からの血流の共存、intra-lesional steal 現象などが反映されたものと考えられ、直視的 microcirculation^{7,45)} 観察による報告もみられる。一方 monoexponential 傾向の強い

症例として glioblastoma 2例、meningioma 2例、metastatic tumor 2例、intracerebral hematoma 3例が挙げられる。均一化された病巣血流系の影響で、重複正常組織血流がマスクされたものと理解される。

非病巣部局所間での相対的血流異常は、病巣部での血流量の増減に関連していることが判明した。すなわち病巣部血流の亢進した症例では、非病巣部は漸減性の血流減少パターンを呈し、病巣部血流の減少した症例であっても relative focal hyperemia を認める場合は同様の漸減性パターンを示すが、relative focal ischemia を認める場合に限って非病巣部は漸増性の血流増加パターンを示す傾向にあると云える。どの様な病態により、こうしたパターンが生じるのかは不明であるが、Wallenfang^{13,40)} らの報告した局所組織圧勾配、あるいは intracerebral steal 現象などが複雑に影響するためと推察される。

前述のごとく、病巣部自体の血流量からは、AVM 症例での増加傾向ならびに metastatic tumor, intracerebral hematoma 症例での減少傾向が認められた以外には組織像との間には特異性が明らかでなかった。しかし非病巣部血流量との相対的比較によりある程度特徴が判明した。すなわち relative focal hyperemia が glioblastoma 6例中5例、astrocytoma 4例中4例、meningioma 4例中3例、metastatic tumor 2例中1例、AVM 4例中3例の合計16症例に観察され、逆に relative focal ischemia は intracerebral hematoma 3例全例と、metastatic tumor 2例中1例に観察された。このことは脳血管撮影で、しばしば hypervascularity あるいは腫瘍陰影^{5,9,36)} として病巣の直接所見を認める症例は relative focal hyperemia を呈する傾向があり興味ある結果であった。

脳腫瘍症例を所脳循環の面より理解しようとする試みは、形態学を基盤とするアプローチでないためか、病理組織分類とかならずしも一致するものでなかった。病巣部のみならず非病巣部において血流量の不均一性が明らかになるにつれ、局所間での相対的比較による多面的な把握が必要となってくる。局所脳循環測定の精度は、近年急速に向上しており本研究で指摘さ

れた局所間比較による病態解析は今後とも詳細な報告があるものと期待される。

結 語

^{133}Xe の内頸動脈内注入法により、主として脳腫瘍23例の局所循環を測定した。その結果、病巣部および非病巣部での局所のみならず、局所間での脳循環動態の不均一性が明確になった。すなわち、病巣部組織は脳循環動態の面より単一の系あるいは2つの系より構成されていた。また非病巣部での相対的局所血流異常は、病巣

部での血流状態に関係していた。以上の点に留意して、脳腫瘍症例における異常な局所脳循環の基本的パターンを把握することが出来た。

稿を終わるに当たり、御懇篤なる御指導と後鞭達を賜った恩師西本詮教授に深謝するとともに、本研究に御助言を賜った松本皓先生に厚くお礼申し上げます。

なお、本論文の要旨は、第33回日本脳神経学会総会において発表した。

文 献

1. アイソトープ便覧, 日本アイソトープ協会編, 丸善, pp.422—423, 1973.
2. Aleu, F., Samuels, S. and Ransohoff, J.: The pathology of cerebral edema associated with glioma in man. *Am. J. Pathol.* 48, 1043—1064, 1966.
3. Bakay, L.: The extracellular space in brain tumors. *Brain* 93, 693—698, 1970.
4. Craddock, T.D. and Fedoruck, S.O.: An experimental determination of overall spacial resolution of a scintillation camera. *Phys. Med. Biol.* 10, 67—76, 1965.
5. Cronqvist, S., Ingvar, D.H. and Lassen, N.A.: Quantitative measurements of regional cerebral blood flow related to neuroradiological findings. *Acta Radiol. Diag.* 5, 760—766, 1966.
6. Cronqvist, S. and Agee, F.: Regional cerebral blood flow in intracranial tumors. *Acta Radiol. Diag.* 7, 393—404, 1968.
7. Feindel, W., Yamamoto, Y.L., Hodge, C.P.: The cerebral microcirculation in man: Analysis by radioisotopic microregional flow measurement and fluorescein angiography. *Clin. Neurosurg.* 18, 225—246, 1970.
8. Front, D.: Scintigraphic assessment of vascularity and blood-tissue barrier of human brain tumors. *J. of Neurology, Neurosurg. Psychiatr.* 41, 18—23, 1977.
9. Hadjidimos, A.A., Brock, M., Haas, J.P., Dietz, H., Wolf, R., Fischer, F. and Schurmann, K.: Correlation between rCBF angiography, EEG and scanning in brain tumors. *Cerebral blood flow.* Springer, Berlin-Heiderberg-New York, pp.190—193, 1969.
10. Hadjidimos, A., Steingass, V., Fischer, F. Reulen, H.J. and Schurmann, K.: The effect of dexamethasone on rCBF and cerebral vasomotor response in brain tumors. *Eur. Neurol.* 10, 25—30, 1973.
11. Hadjidimos, A., Fischer, F. and Reulen, H.J.: Restitution of vasomotor autoregulation by hypocapnia in brain tumors. *Adv. Neurosurg.* 3, 92—97, 1975.
12. Hartmann, A., Alberti, E., Lange, D. and Mathew, N.T.: CBF-studies from three sides in patients with intracranial tumor. *Adv. Neurosurg.* 3, 412—417, 1975.
13. Heilbrun, M.P., Jorgenses, P.B. and Boysen, G.: Relationship between perfusion pressure and regional cerebral blood flow in patients with intracranial mass lesions. *Europ. Neurol.* 8, 111—117, 1972.
14. Heiss, W.D., Prosenz, P. and Roszuck, A.: Technical considerations in the use of a gamma

- camera 1600-channel analyser system for the measurement of regional cerebral blood flow. *J. Nucl. Med.* **13**, 534—543, 1972.
15. Høedt-Rasmussen, K. and Skinhj, J.E.: Transneuronal depression of the cerebral hemispheric metabolism in man. *Acta Neurol. Scand.* **10**, 41—48, 1964.
 16. Høedt-Rasmusen, K. and Skinhj, J.E.: In vivo measurement of the relative weights of the gray and the white matter in the human brain. *Neurology* **16**, 515—520, 1966.
 17. Høedt-Rasmussen, K., Sveinsdottir, E. and Lassen, N.A.: Regional cerebral blood flow in man determined by intraarterial injection of radioactive inert gas. *Circ. Res.* **18**, 237—247, 1966.
 18. Iliff, L., Zilkha, E., Bull, J., DuBoulay, G., McAllister, V., Marshall, J., Russell, R. and Symon, L.: Effect of changes in cerebral blood flow on proportion of high and low flow tissue in the brain. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* **37**, 631—635, 1974.
 19. Ingvar, D.H. and Lassen, N.A.: The blood flow of the cerebral cortex determined by Krypton-85. *Acta Physiol. Scand.* **54**, 325—332, 1962.
 20. Ingvar, D.H., Haggendahl, E. and Nilsson, N.J.: Cerebral circulation and metabolism in a comatose patient. *Acta Neurol. Scand.* **11**, 13—19, 1964.
 21. Isbister, W.H., Schofield, P.F. and Torrance, H.B.: Measurement of the solubility of Xenon-133 in blood and human brain. *Phys. Med. Biol.* **10**, 243—250, 1965.
 22. 菅野 巖, 上村和夫, 三浦佑子, 山口昂一: ^{133}Xe 脳クリアランス曲線解析上の誤差の定量化. 日医放会雑誌, **35**, 655—673, 1975.
 23. Kanno, I. and Uemura, K.: Some experimental errors in calculating regional cerebral blood flow from the intracarotid ^{133}Xe clearance curve. *Stroke* **6**, 370—375, 1975.
 24. Kety, S.S. and Schmidt, C.F.: The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man. *J. Clin. Invest.* **27**, 476—483, 1948.
 25. Kety, S.S., Schenken, H.A. and Schmidt, S.F.: The effect of intracranial pressure in cerebral circulatory function in man. *J. Clin. Invest.* **27**, 493—510, 1948.
 26. Lassen, N.D., Heat-Rasmussen, K., Srensen, S.C., Cronqvist, S. and Ingvar, D.H.: Regional cerebral blood flow in man determined by Krypton-85. *Neurology* **13**, 719—727, 1963.
 27. Lassen, N.A.: The luxury-perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localized within the brain. *Lancet* **2**, 1193—1115 (Nov.), 1966.
 28. Lassen, N.A. and Ingvar, D.H.: Radioisotope assessment of regional cerebral blood flow. *Prog. Nucl. Med.* **1**, 376—409, 1972.
 29. Meyer, J.S., Shimazu, F.K., Mathew, N.T. and Ohuchi, T.: Effect on regional cerebral blood flow of compression by a mass lesion. *Eur. Neurol.* **8**, 83—91, 1972.
 30. O'Brien, M.D. and Veall, N.: Partition coefficients between various brain tumors and blood for ^{133}Xe . *Phys. Med. Biol.* **19**, 472—475, 1974.
 31. Olsen, J.: Contralateral focal increase of cerebral blood flow in man during arm work. *Brain* **94**, 635—646, 1971.
 32. Olsen, J., Paulson, O.B. and Lassen, N.A.: Regional cerebral blood flow in man determined by the initial slope of the clearance of intra-arterially injected ^{133}Xe . *Stroke* **2**, 519—540, 1971.
 33. Pálvölgyi, R.: Regional cerebral blood flow in patients with intracranial tumors. *J. Neurosurg.* **31**, 149—163, 1969.
 34. Potchen, E.J., Danis, D.O., Whaiton, T., Hill, R., Taveras, J.M. and Lous, S.: Regional cerebral blood flow in man. *Arch. Neurol.* **20**, 378, 383, 1969.

35. Stalder, A., Kinser, J., Rösler, H., Schnaars, P. and Huber, P.: Type-specific tumor patterns in the cerebral radioangiography: Results in 195 patients. *Neuroradiology* **3**, 137—143, 1972.
36. Taveras, J.M. and Wood, E.H.: *Diagnostic Neuroradiology*, Williams & Wilkins, Baltimore, 1976.
37. 田崎義昭, 沢田 徹: 脳血流測定法, 血液と脈管, **2**, 37—45, 1971.
38. 上村和夫, 山口昂一, 高橋 弘: ^{133}Xe クリアランス法による局所脳循環測定に於ける検出器の表示性について, 日医放会雑誌, **31**, 307—313, 1971.
39. Veall, N., Mallett, B.L.: The partition of trace amounts of Xenon between human blood and brain tissues at 37°C. *Phys. Med. Biol.* **10**, 375—380, 1965.
40. Wallenfang, T., Schubert, R., Grote, J., Schaaf, W. and Reulen, H.J.: Regional cerebral blood flow and regional cerebrovascular reactivity following local brain injury. In *Brain Edema, Cerebello-Pontine Angel Tumor*. ed. Schurmann, K., Brock, M., Reulen, H.J. and Voth, D. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, pp. 176—183, 1973.
41. Wende, S., Nakayama, N., Palvölgi, R. and Schindler, K.: Comparison of cerebral scintigraphy with magnification angiography under hyperventilation in cerebral tumors. *Neuroradiology* **6**, 78—82, 1973.
42. Westerman, B.R. and Glass, H.J.: Physical specification of gamma camera. *J. Nucl. Med.* **9**, 24—30, 1968.
43. Wilkinson, I.M., Bull, J.W., Marshall, J., Russill, R.W. and Symon, L.: Regional blood flow in the normal cerebral hemisphere. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* **32**, 367—378, 1969.
44. 山本八一 and Feindel, W.: 脳循環, 脳神経外科, **2**, 435—449, 1974.
45. Yeh, S. and Peterson, R.D.: Solubility of Krypton and Xenon in blood, protein solutions and tissue homogenates. *J. Appl. Physiol.* **20**, 1041—1047, 1965.
46. 吉田 茂, 刀弥健治, 沢見和郎, 有本兼告: ^{133}Xe 局所脳血流測定とその問題点, 総合臨床, **20**, 1675—1688, 1971.
47. Zierler, K.L.: Equations for measuring blood flow by external monitoring of radioisotopes. *Circ. Res.* **16**, 309—321, 1965.
48. Zülch, K.L., Denkel, H.D. and Zimmermann, V.: Intracranial hypertension. *Handbook of Clinical Neurology*, No. 16 ed. P.J. Vinken, North-Holland, pp. 89—148, 1974.

Regional cerebral blood flow in brain tumors

Tetsuo ARIMITSU

Department of Neurological Surgery, Okayama University Medical School

(Director: Prof. A. Nishimoto)

Regional cerebral blood flow was measured with ^{133}Xe injected into the internal carotid artery in 23 cases of brain tumor and 6 cases of the control. Based on Stochastic method and compartmental method, mean regional cerebral blood flow measured 46 ± 4 ml/100g/min and a model curve was induced from control cases as $yy = 2294 \exp(-0.1153t) \pm 706 \exp(-0.019t)$.

Deviation value of each curve from the model curve was analysed as an index for rCBF of tumor and non-tumor area.

Regional cerebral blood flow on the tumor consisted of not only one compartment but also two compartments that abnormal high blood flow of arterio-venous channel accompanied with abnormal low blood flow or ordinary cerebral blood flow, namely intratumoral steal flow existed.

On the other hand, patterns of cerebral blood flow were simple on non-tumor areas; high or low blood flow, however, inter-regional inhomogeneity of rCBF was demonstrated as follows.

According to rCBF on tumor, three groups were classified to high blood flow group (3 cases of glioblastoma, 2 cases of meningioma, 2 cases of astrocytoma and 2 cases of AVM), low blood flow group (2 cases of glioblastoma, 2 cases of meningioma, 2 cases of metastatic tumor and 3 cases of intracerebral hematoma), and normal blood flow group (each case of glioblastoma, meningioma and AVM).

Mean rCBF was 36 ± 8 ml/100g/min on non-tumor areas: Perifocal area measured 37 ± 9 ml/100g/min and remote area from the tumor measured 36 ± 7 ml/100g/min. No difference of mean rCBF between perifocal and remote area presented. However, 10 cases showed relative perifocal hyperemia that rCBF on perifocal area was higher than on remote area. Eight cases showed relative perifocal ischemia that *vis-à-vis*. Five cases showed no difference between non-tumor areas.

In comparison of rCBF on tumor and non-tumor areas, relative focal hyperemia was demonstrated in 16 cases, relative focal ischemia in 4 cases, and relative focal isoremia in 3 cases. While 10 cases out of the 16 cases associated with relative perifocal hyperemia, all out of the 4 cases associated with relative perifocal ischemia. On another point of view, 6 cases out of 10 cases of relative perifocal hyperemia presented high blood flow on the tumor area and 7 cases out of 8 cases of relative perifocal ischemia presented low blood flow on the tumor area.

Cerebral blood flow dynamics of brain tumor was basically characterized into two patterns:

- 1) In cases of high blood flow on the tumor area, rCBF on the non-tumor areas centrifugally decreased according to the distance from the tumor, that may be called intracerebral steal flow.
- 2) In cases of low blood flow on the tumor areas, centrifugal increase in rCBF on non-tumor areas that may be functioned as pressure difference in the hemisphere due to brain edema.