

氏名(本籍)	佐藤始広(栃木県)				
学位の種類	博士(医学)				
学位記番号	博乙第784号				
学位授与年月日	平成4年3月25日				
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当				
審査研究科	医学研究科				
学位論文題目	脳循環動態に関する基礎的, 臨床的研究 ——脳血流シンチグラフィを用いた検討—— (Dissertation形式)				
主査	筑波大学教授	医学博士	大野忠雄		
副査	筑波大学教授	医学博士	小泉準三		
副査	筑波大学教授	医学博士	内藤裕史		
副査	筑波大学教授	医学博士	本村幸子		
副査	筑波大学教授	医学博士	松下松雄		

論文の要旨

<目的>

N-isopropyl-p- [¹²³I] iodoamphetamine (¹²³I-IMP)や^{99m}Tc-hexamethyl propyleneamine oxime (^{99m}Tc-HM-PAO)などのγ線放射性同位元素を用いたsingle photon emission computed tomography (SPECT)による脳血流シンチグラフィは, 分解能の高い三次元的脳血流分布像を得ることができ, 脳血管障害の非侵襲的検出法として臨床的に広く利用されるようになった。しかし, SPECT検査では, 簡便な定量法がなく, ¹²³I-IMPや^{99m}Tc-HM-PAOの体内動態に関する基礎的な研究が乏しく, 得られたデータの臨床的意義も十分には検討されていない。本研究は, 脳血流シンチグラフィにより脳血流量を定量化し, IMPの代謝と体内動態を明らかにすることを目的として行なった。また, 脳血管障害以外の疾患における脳血流シンチグラフィについてもその有用性を検討した。

<対象ならびに方法>

1) 脳血管障害患者28例において, ¹²³I-IMPを111-222MBq静注後リング型SPECT装置でdynamic scanを行い, 動脈血中濃度を指標として局所脳血流量を定量した。また, IMP-SPECTと同時期に施行したX線CTとで, 病変の描出能を比較した。

2) 内頸動脈ないし中大脳動脈の狭窄や閉塞症の患者18例において, 炭酸ガス負荷の前後に^{99m}Tc-HM-PAOを投与してSPECT撮像を行い, 脳血流の反応性を検討した。

3) 脳血管障害患者10例および脳血管障害の既往のない者11例において, ¹²³I-IMPを111MBq静注し, 15分後(早期)および3時間後(晩期)に大視野ガンマカメラで肺, 肝臓のdynamic scanを

行い、さらに脳のSPECT像を得た。肺、肝臓のdynamic scanと脳のSPECT像の早期値（E値）、晩期値（D値）およびD/E比から、各臓器へのIMP集積の関連性を検討した。

4) 砂ネズミ12匹を用い、右総頸動脈を一時的に結紮して脳を虚血状態にした。 ^{125}I -IMPを1.85 MBq投与後15分および3時間に脳、肺、肝臓、全血、血漿を採取し、これら臓器における ^{125}I -IMPとその代謝産物の集積を高速液体クロマトグラフィにより分析した。

5) 脳血管障害以外に、単純ヘルペス脳炎1例、ミトコンドリア脳筋症(MELAS)3例および頭蓋骨早期癒合症11例に ^{123}I -IMPによる脳血流シンチグラフィを施行し、SPECT像をX線、CT、MRIと比較した。MELASの2例では局所脳血流量の定量も行った。

〈結果〉

1) 脳血管障害患者28例における局所脳血流量は $15.2\text{--}58.8\text{ml}/100\text{g}\cdot\text{brain}/\text{min}$ であった。28例中24例では、X線CTで捉えられない血流低下がIMP-SPECTで検出された。特に7列で、症状に相当する病巣がX線CTで認められず、IMP-SPECTではじめて検出できた。

2) 炭酸ガス負荷により脳循環予備能を評価できた。18例中10例で、炭酸ガス負荷後に血流低下域の拡大が認められた。内頸動脈ないし中大脳動脈閉塞症では83.3%、に高度狭窄症（90%以上）では60%に血管反応性の低下を認めたが、狭窄90%以下の例では血管反応性の低下は認められなかった。

3) 脳血管障害の既往のない者では、脳と肺でのD/E比の間に有意の正の相関が認められた。早期の局所脳血流量とD/E比の間には、有意の負の相関が認められた。

4) 砂ネズミの脳の正常側では、IMP静注15分後に、IMPが94.3%を占めた。3時間後には脂溶性代謝産物が有意に増加したが、水溶性代謝産物の集積は認められなかった。虚血側の脳でも同様の結果が得られた。肺も同様の傾向を示した。肝臓、血液中では、15分後より水溶性代謝産物が増加した。

5) 単純ヘルペス脳炎では、病極期に側頭葉でIMPの集積増加を認め、症状の軽快にともない集積低下を示した。MELASでは、頭頂葉、後頭葉でIMPの集積低下が認められ、脳卒中様発作後に低集積域は隣接部位へ拡大した。しかし、局所脳血流量を定量した結果、低集積部位でも血流量は比較的保たれていた。頭蓋骨早期癒合症では、術前に13例中8例で部分的血流低下を認めたが、術後には6例で血流の改善が確認された。

〈考察ならびに結論〉

脳血流シンチグラフィは脳血管障害の診断に有用な情報を提供するが、動脈採血による定量化や炭酸ガス負荷による脳循環予備能の評価により、さらに正確な病態把握が可能であった。また、 ^{123}I -IMPの脳集積には肺における ^{123}I -IMPの動態が関与し、 ^{123}I -IMPの再分布現象は局所脳血流量に依存することが明らかになった。砂ネズミで得られた結果は、 ^{123}I -IMPの脳内分布に関与するのはIMPとその脂溶性代謝産物で、水溶性代謝産物は無視し得ることを示している。単純ヘルペス脳炎、ミトコンドリア脳筋症、頭蓋骨早期癒合症でも、それぞれに特徴的なIMP集積パターンが認められた。よって、 ^{123}I -IMPおよび $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM-PAOを用いた脳血流シンチグラフィは、脳・神経疾患の診

断，経過観察に有用であると考えられる。

審 査 の 要 旨

本研究では，脳血管障害と他の種々の疾患で ^{123}I -IMPおよび $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM-PAOを用いた脳血流シンチグラフィの臨床的有用性を検討し， ^{123}I -IMPの代謝と体内動態を解析したものである。IMP-SPECTでは，局所脳血流量の定量化が可能で，X線CTで捉えられない血流低下域を検出できた。PAO-SPECTでは，脳循環予備能を評価できた。また，この方法は，脳血管障害以外の疾患の診断や経過観察にも有効であり，臨床的に有用であることが示された。さらに，本研究で得られたIMPの代謝および体内動態に関する新知見は，IMPを用いた脳血流シンチグラフィの結果を解釈する上で貴重な基礎的データであり，本研究の成果は高く評価される。

よって，著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。