

脳腫瘍の増殖能と浸潤能

都立駒込病院 脳神経外科 長 島 正

はじめに

我々は、形態学に基づく病理診断から得られた「悪性度」によって脳腫瘍の臨床上の態度を予測し、さらにそれに対してどのような治療を選択したら良いかという根拠を得て来た。ここで言う従来の「悪性度」は、腫瘍が mass として増大する度合である増殖能と、腫瘍が周囲組織へ浸入・拡大してゆく浸潤能とを特に区別したものではなく、その両者を共に含む腫瘍の生物学的な activity といった概念であったと思われるが、いずれにせよ病理診断上のこうした「悪性度」が脳腫瘍の治療を考える上で最も重要な情報として利用されて来た訳で、その意味で病理診断には従来より大変重大な使命が課せられて来ていると言える。

しかしながら従来の形態学に基づく病理診断は定性診断としての性格が強く、悪性度の分類にどうしても曖昧さが残っており、また診る人の主観が入り込む余地が残されている為、得られた悪性度が必ずしも脳腫瘍の臨床上の態度と一致しないことが経験されて来た。このことは、得られた悪性度によって治療を考えようとする場合に大きな問題となって来る。したがって腫瘍の悪性度を評価しようとする際に、従来の形態学に基づく病理診断を補って、主観の入り込む余地を最少にする様な何らかの定量的な方法が望まれる。

ここでは、脳腫瘍—主に glioma におけるさまざまな生物学的特性の中で、特に悪性度の示標と考えられる増殖能と浸潤能とにつきそれぞれの定量化について述べてみたい。

脳腫瘍の増殖能

生体内では腫瘍を構成する全ての細胞が分裂・増殖を行っている訳ではなくて、全体の中のある一部の細胞が分裂・増殖を繰り返しているに過ぎない。これらの細胞をひとつの集団と考えて proliferating pool と呼んでいるが、それ以外の大多数の細胞は全く分裂をしないでおとなしくしている resting cell と呼ばれる細胞や、死んでゆく運命にある細胞である。さて、こうしたさまざまな細胞の集団から成る腫瘍が mass として増大してゆくことに関係する要素については二つの可能性が考えられる。ひとつは proliferating pool の細胞の分裂の速さであり、もうひとつはこの proliferating pool が腫瘍全体に占める割合である。おもしろいことに、これまでの腫瘍の成長解析の研究で腫瘍の組織系を問わず細胞が分裂周期を回る速さに大きな違いのないことが分かって来た⁸⁾。したがって、後者の proliferating pool の全体に占める割合—これは growth fraction (GF) と呼ばれる—これが腫瘍の増殖能と密接に関係していると考えられている。もちろん死んでゆく細胞の割合も実際の腫瘍全体の mass の増大ということに関係するのでそう単純ではないが、一応、分裂・増殖している細胞の全体に占める割合、すなわち GF の大きさが腫瘍全体の増殖能を評価するひとつの示標と考えられる。残念ながら現在のところ、この GF を直接求め得る信頼の出来る方法が確立されていない。proliferating pool にある細胞は、分裂期である M 期から G₁ 期を経て S 期と呼ばれる DNA 合成期に入り、さらに G₂ 期を経て再び分裂期に入るという周期を繰り返しているが、今のところこの周期に入っている細胞全部を一括して認識する信頼

の出来る方法がない訳である。現在この周期のうちで何らかの方法で情報を取り出すことの出来るのは M 期と S 期とである。M 期については HE 染色標本で mitosis の多寡で評価するが、これは従来病理診断で腫瘍の悪性度を評価して来た手法である。ただ mitosis の数は全体に占める割合が非常に少ない為に定量化することが困難で、不正確にならざるを得ない。

S 期、すなわち DNA 合成期はこれまでは主に³H で label した thymidine を合成中の DNA に取り込ませ、autoradiography で取り込んだ細胞を区別して全細胞に対する S 期細胞の百分率を求め、これを labeling index (LI) と呼んで細胞の成長解析の研究に利用して来た。Hoshino⁸⁾らは、脳腫瘍においてこの LI が先に述べた腫瘍全体の増殖能の示標である GF に大変よく相関していることを報告した。したがって増殖能を表わす示標として GF を求めるかわりに LI を求めることによって脳腫瘍の増殖能を評価することが可能と考えられる。実際にこの LI が腫瘍の増殖能をうまく表現して臨床上の腫瘍の態度を予測しているかどうかについて Hoshino⁹⁾らは 24 例の glioma に対して³H-thymidine を用いて LI を求め、その患者の予後との相関を報告した。それによると glioma ではその組織系を問わず LI が 5% 以上であるか 5% 未満かで分けてみたところ、5% 未満のものは比較的予後が良いのに対して 5% 以上のものは全て治療開始後 6 ヶ月以内に死亡していることが分り、いろいろ治療との絡みもあるが LI が脳腫瘍の増殖能をうまく表現していることが分った。

この様に LI を求めることによって患者の予後を推定し、したがってより積極的な治療の選択などを行うことが出来る訳であるが、従来の方法は主に³H-thymidine などの放射性物質を用いなければならない為に患者への使用も制限され、また環境汚染の問題もあって実際の臨床には役立てることが出来なかった。ところが、従来放射線増感剤として頭頸部癌あるいは脳腫瘍に用いられて来た bromodeoxyuridine (BrdU) に対する monoclonal 抗体が開発され⁶⁾たことから、LI を臨床上でも求めることの出来る可能性が出て来た。BrdU は thymidine の pyrimidine 環第 5 位の methyl 基が Br に置き換った類似体で、これを細胞の集団に与えると DNA を合成している S 期の細胞は、新たに合成される DNA 内に adenine の対としてこの BrdU を取り込む。つまりこの段階で S 期の細胞のみが DNA 内に

BrdU を取り込むことになる。この様にして BrdU を取り込ませた後、細胞を 70% ethanol で固定し、さらに塩酸などで二重鎖の DNA を単鎖にして BrdU を露出させ、これに抗 BrdU monoclonal 抗体を作用させる。これに更に fluorescein 抱合 2 次抗体を作用させると、BrdU を取り込んだ細胞の核のみが蛍光を発する様になる。この中で蛍光を発している細胞すなわち BrdU を取り込んだ S 期の細胞数を求めて、全体の細胞数に対する百分率を求めると LI が得られる。

このような蛍光抗体法を用いて S 期細胞を標識した上で、flow cytometry で迅速に LI を求める方法もある¹⁰⁾が、我々は BrdU を取り込んだ腫瘍組織の paraffin 包埋切片上で S 期細胞を標識して LI を求める方法を開発した¹⁵⁾。これは例えば麻酔導入時に 50mg/m² の BrdU を 30 分で点滴静注するというような方法で BrdU を投与し、摘出した腫瘍を 70% ethanol で固定して paraffin 包埋切片を作成する。これに塩酸で単鎖 DNA への変性処理を行い、以下

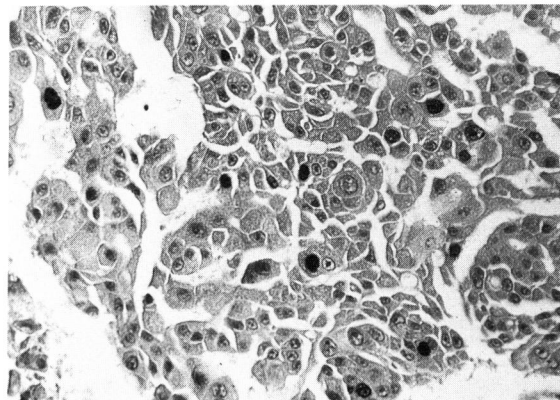


Fig.1 : metastatic adenocarcinoma
BrdU-peroxidase & HE 染色 (×600)

間接 peroxidase 法などで BrdU を取り込んだ核を標識し顕微鏡下で観察する。**Fig.1** は肺癌からの転移性脳腫瘍であるが、peroxidase で濃く染まっているのが BrdU を投与した時間に S 期であった細胞で、これらの数と視野内の全腫瘍細胞数とを計数して S 期細胞の割合を求めると LI が得られる。この方法を用いると HE 染色さらには PAS 染色などで counter stain をすることによって病理所見と対比しつつ、例えば腫瘍内の血管成分を除外したり viable な部分を選択して LI を求めることが出来る為、より正確に腫瘍のもつ増殖能を評価出来ると考えられる。

この様な方法によって 1984 年 4 月以来 California 大学で、大学および NIH から許可を得て、各患者

Table 1 BUdR LABELING INDICES OF 227 NEUROECTODERMAL TUMORS

TUMOR TYPE	NO. OF CASES	LABELING INDEX (%)		NO. OF CASES OF LI		
		MEDIAN	RANGE	< 1 %	1 - 5	> 5 %
MEDULLOBLASTOMA	13	9.8	<1.0-38.2	1	1	11
GLIOBLASTOMA MULTIFORME	78	7.3	<1.0-30.5	0	17	61
HIGHLY ANAPLASTIC ASTROCYTOMA	36	2.7	<1.0-21.2	5	21	10
MODERATELY ANAPLASTIC ASTROCYTOMA	48	<1.0	<1.0-9.3	29	16	3
EPENDYMOMA	20	<1.0	<1.0-18.9	15	4	1
JUVENILE PILOCYTIC ASTROCYTOMA	14	<1.0	<1.0-4.3	7	7	0
MIXED GLIOMA	12	1.7	<1.0-8.0	5	5	2
GANGLIOGLIOMA	6	<1.0	<1.0-2.4	4	2	0
TOTAL	227	-	-	66	73	88

(UCSF, 2/88)

highly anaplastic astrocytoma は WHO 分類の anaplastic astrocytoma に、
また moderately anaplastic astrocytoma は WHO 分類の astrocytoma に相当する。

の承諾のもとにおよそ500例の脳腫瘍患者から BrdU-LI を求めて来た。Table 1 はそれらの中の glioma の群をまとめたものであるが、これを見るとだいたいにおいて従来言われている組織学的悪性度と BrdU-LI とはよく一致していることが分る。しかしながら詳細に見ると、glioblastoma multiforme (GM) の中でも少数ながら LI の低いもの、逆に moderately anaplastic astrocytoma (MoAA) あるいは pilocytic astrocytoma のような穏やかな経過をとると考えられている腫瘍の中にも LI の高いものがみられ、組織学的悪性度と BrdU-LI との間に discrepancy の見られる部分のあることが分って来た。この様な組織学的悪性度と BrdU-LI との間の discrepancy について考えてみると、例えば GM の中で低い値を示したのものについては sampling の問題を否定することが出来ないで、これらについては今後の症例の追跡検討を待たねばならないが、MoAA すなわち分化型の astrocytoma の中に高い値を示すものが一定程度存在したことは重要である。Hoshino¹¹⁾らはここに注目してそれらの経過を追い、その結果を最近報告している。それによると、MoAA と診断された症例の最長3年間の追跡で LI が1%未満のものでは10%に再発がみられたのに対し、1%以上のものでは67%に再発がみられており、incomplete observation による Kaplan-Meier での予後の予測でも1%未満のもの予後が1%以上の

ものに比べて著しく良いことが分った。したがって従来の病理組織所見の上に、さらにこの LI を参考にして高い LI を示すものに対しては GM に準ずる積極的な治療が必要であると判断することも可能であろう。

この様にして術前に BrdU を投与しておいて摘出した腫瘍組織に比較的簡単な免疫組織化学の手法を用いることにより、誰でも容易に素早くかつかなり客観的に脳腫瘍の増殖能を判定することが可能となった。また、その情報をすぐに臨床での治療の選択に役立てることも可能になった。ただ、従来治療薬として用いられて来た BrdU を診断に用いる訳であるから、その使用に重大な副作用があっては好ましくない。抗体の改良により BrdU は50mg/m²を30分間で投与して S 期細胞の標識が可能となっているが、これは従来より放射線増感剤として臨床的に用いて来た量の1/200~1/300程度の量であり骨髄抑制や皮膚沈着などの急性毒性の発現は認められない。しかし本剤は DNA 内に取り込まれる為、mutation の誘発などが問題になる。California 大学で当初用いた200mg/m²1時間投与の場合で血中最高濃度は平均で8 μ M ということが分った¹⁰⁾が、我々が渉漁し得た範囲では低い値でも25時間もの接触で50 μ M 以下の BrdU では mutation を誘発しないという報告である¹⁷⁾。また松岡らは FM 3 A 細胞を用い BrdU 接触後の ouavine 耐性株の出現頻度をみ

たが、30分から2時間までの BrdU との接触では 50 μ M までこの point mutation の誘発を認めなかった (personal communication)。

この様に本法に用いる BrdU は量的には問題は無いにせよ、BrdU を術前の一定時間に投与するという複雑さや患者の負担を考えると、腫瘍の増殖能を評価し得るさらに簡便でより安全でしかも信頼の出来る方法を開発する努力は今後も続けてゆく必要がある。しかし当面、特に術前に glioma と考えられる例で、術後の適切な追加治療の選択に対して情報が必要な場合、さらに形態学のみからは悪性・良性の診断が容易でない meningioma などでのその診断に役立てたり、術後 irradiation などの追加治療を必要とするかどうかの判断を迫られる場合など、悪性度を定量化出来る本法はおおいにその有用性を発揮するものと期待される。

脳腫瘍の浸潤能

これまで脳腫瘍の悪性度をその増殖能の点からみて来たが、脳腫瘍の悪性度を評価しようとする場合、glioma の大きな特徴である周囲脳組織へ浸潤性に進展してゆく能力も必ず考慮しなければならない点であろう。

glioma は一般に神経系に存在する血管や硬膜などの natural barrier を破壊して他臓器へ転移するという事は極めて稀で、そうした能力はほとんど無いと考えられているが glioma には capsule が存在せず脳実質内に多少とも浸潤性に生育してゆく性質を持っている。

MRI など画像診断の進歩によって、極めて限局性で全摘出も可能とさえ考えられる glioma から、初診時にすでに脳実質内に広範に広がっているいわゆる diffuse glioma と呼ばれる極めて浸潤傾向の強い腫瘍までさまざまな程度に腫瘍が周囲組織へ浸潤していることが分って来た。つまり脳腫瘍の浸潤能は腫瘍個々で大変異なっており、例え同一の組織系であっても個々の腫瘍間で差のあることが分って来た。この差が何によるのか、そしてその差をどのようにして評価し定量化するかということを検討することは、脳腫瘍の悪性度を評価する上でもまた例え術後の放射線治療の範囲を決定するという実際の臨床の上でも大変重要なことと思われる。しかし残念ながら、脳腫瘍においてはこの浸潤能に関する体系的な研究は未だ少ない¹²⁾¹⁶⁾。

これまで他臓器の腫瘍については、大変重要な問題である癌転移の観点から浸潤能もその前段階とし

ての病態という意味で広く研究が行われて来た¹⁴⁾。それらによると腫瘍の周囲組織への浸潤は multiple stage process であることが明らかになって来ている。Liotto¹³⁾らが提唱している三段階仮説では、第一段階は細胞外に存在する matrix に腫瘍細胞が膜にある laminin あるいは fibronectin などに対する receptor を介して接着する。次にこの signal によって腫瘍細胞から細胞外の matrix を溶解する enzyme、すなわち各種の protease が産生・放出され周囲の matrix が局所的に壊される。最後にこの壊れた matrix のすき間に向かって腫瘍細胞自身が運動を起こして移動・浸潤してゆくと考えられている。一般の癌においては、最初に接着・破壊すべき細胞外の matrix は主に basement membrane であるが、glioma の場合はこの basement membrane を対象にすることは無く別の free の matrix を対象にしていると考えられ、この点で glioma は他臓器癌と決定的に異なっている。しかし浸潤そのものの過程は multiple stage process であると考えられ、このことを念頭において glioma の浸潤能にはどのような因子が関与するかを考えてみたい。

Glioma の浸潤能に関与すると考えられる因子を Fig.2 に模式的に示したが、第一に細胞外 matrix の問題がある。現在までのところ神経系の細胞外 matrix については proteoglycan や glycosaminoglycan などの存在が一部証明されている¹⁷⁾に過ぎず、詳細は解明されていない。したがって glioma の浸潤能を考える場合、まず神経系の正常組織および腫瘍組織の細胞外 matrix を明らかにしてゆくことが重要であると考えられる。

次に、先の細胞外 matrix を溶解するところの protease の産生能が腫瘍の浸潤能に関係する因子のひとつと考えられている。培養 rat glioma で peptidase I および II の type の産生が亢進している²⁾こと、ヒト glioma で plasminogen activating enzyme の分泌がみられること⁵⁾などが報告されているが、神経系の細胞外 matrix が未だ明らかでない現在、これらの意義は充分には分っていない。これら protease 測定は今のところ対象が極めて微量である為に方法論的に困難な点もあるが、これらの量が真に浸潤能に相関しているとすれば、これらを定量化する方法は浸潤能そのものを評価・定量する大変有力な手段になると考えられるので、これも浸潤能研究のひとつの方向と考えられる。

さらに、腫瘍細胞の運動性も大きな因子と考えられる。腫瘍細胞の運動性については分子レベルの解

Fig.2

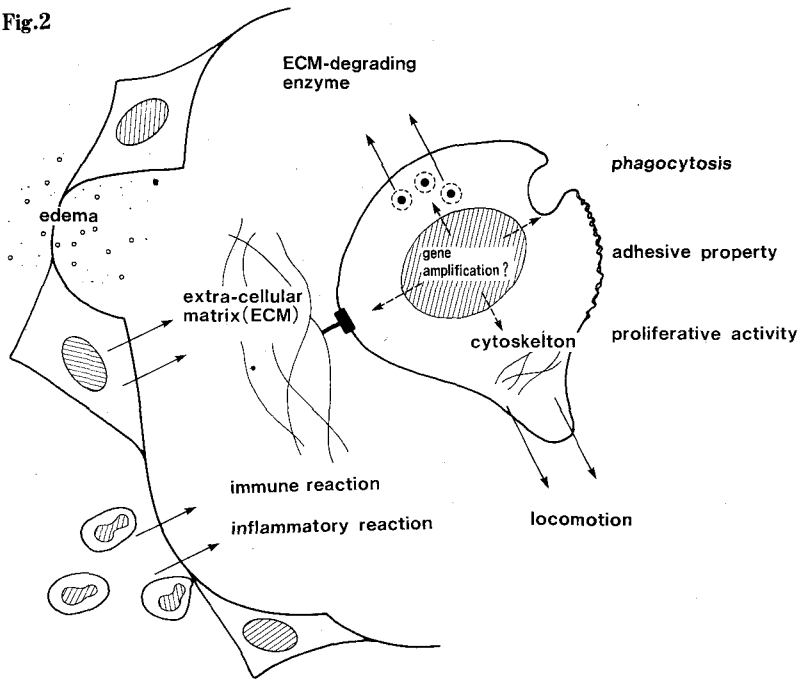
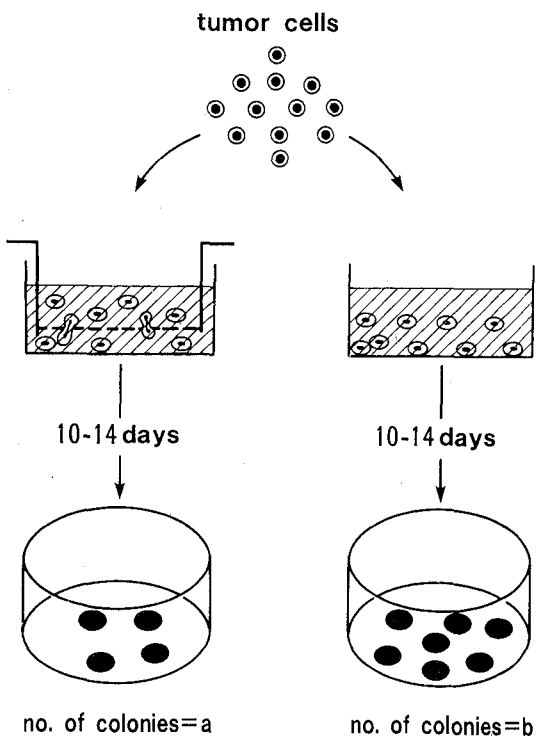


Fig.3



$$\text{Locomotion Index (\%)} = \frac{a}{b} \times 100$$

析がすすんでいるが、現在までのところ中間型 filament のひとつである actin、それに non-muscle type の myosin さらに filamin などの関与が分っている¹⁸⁾。現在これらに対して monoclonal 抗体が作られており、免疫組織化学の手法で細胞の運動性、つまり浸潤能のひとつを評価することが可能でありこうした方面から検討も有用であろう。また、直接細胞の運動性をみる方法として membrane invasion culture system があるが、我々は glioma 細胞の運動性をみる目的で、細胞が filter の目を active に通過する能力を次のような方法で検討した (Fig.3)。細胞径より小さな目の nylon filter あるいは cellulose nitrate filter 上に一定数の腫瘍細胞を播き、そのうちで filter を active に通過した細胞の数を、通過した細胞の中のさらに colony を形成したもの数 a で代表させ、同時に filter 上と同数の細胞を dish 上に播いて colony 数 b を求めて control とした。control に比べてどれだけの割合の細胞が通過したかを b に対する a の百分率で表わし、仮にこれを locomotion index と呼ぶことにしてその大きさを運動性を評価しようというものである。このような方法で rat gliosarcoma の 9L と rat glioma の RG12 および C6 の 3 つの cell line について、それぞれの運動性を検討してみた。active に filter を通過した細胞の割合と考えた locomotion index は 9L、RG12 および C6 でそれぞれ約 70%、35%、45%であった。用いた材質への細胞の親和性、細胞外 matrix が完全に欠如していることなどさまざまな

問題が残されており未だ preliminary な段階であって、この結果から単純に結論づけることは出来ないが、異なった腫瘍細胞の間でその運動性に差がありそうだということは分って来た。こうした方法をさらに洗練されたものに改良してゆくことも浸潤能の評価・定量化の方向と考える。

その他に浸潤能に関与する因子としては、宿主側のもものでは生体の防御因子、つまり免疫応答あるいは炎症反応の問題、さらに peritumoral edema のかわりなどが考えられ、また腫瘍細胞の側では腫瘍細胞の phagocytosis、膜の adhesive property さらに前半述べた proliferating activity など浸潤能に関与していると考えられる。これらさまざまな因子、特に腫瘍細胞の側の因子として述べたさまざまな細胞の表現型を発現させる遺伝子への目も向けられ始めている。浸潤能に関与する遺伝子が第7染色体上に存在すること⁴⁾、浸潤能が高い lymphoma 細胞で遺伝子の増巾を思わせる double minute chromosome が高頻度にみられること³⁾などが最近明らかになって来ている。しかしこれらもようやく緒についたところであり、我々はまず実際の臨床上で各腫瘍の浸潤性について十分な観察を行い、各腫瘍間の差がこれまで述べたどのような因子の差によるのか、その差を評価する方法を含めて明らかにし脳腫瘍の悪性度を定量的に評価出来るよう努力を続ける必要があると考える。

おわりに

現在のところ増殖能や浸潤能は脳腫瘍の悪性度を評価する最も重要な生物学的特性であると考えられるが、しかし脳腫瘍のもつ生物学的特性の全体像からみればそれぞれはたったひとつの側面にしか過ぎない。このようなひとつの側面に過ぎない増殖能や浸潤能も検討を加えてみると、例え同じ組織系の腫瘍であっても個々の腫瘍でそれぞれに差のあることが明らかになって来た。したがって、脳腫瘍のその他の生物学的特性を併せて考えれば、個々の患者の腫瘍は例え組織学的には同一とされるものでもそれぞれ全く異なる性格を持つものと考えなければならない。このことを考えると、ひとつの組織系の脳腫瘍を一括して共通の protocol で治療して来た従来の治療成績に限界があるのは己むを得ないことのように思われる。したがって将来は個々の腫瘍のもつさまざまな生物学的特性を腫瘍から取り出して定量化し、それに基づいて個々の腫瘍の最適の protocol を設定してきめ細かく治療を行う必要がある

と考える。すなわち individual tumor oriented therapy という概念を提唱したい。

ここで述べた BrdU を用いた増殖能の評価の方法も、さらに容易ですぐれた方法の開発は望まれるが、ともかく脳腫瘍の増殖能という特性をとり敢えず定量化する道は開けたと思われる。当面我々は、その他の多くの生物学的特性について、それらをいかにして取り出すか、そしてそれらをいかにして定量化するかということに努力を傾けてゆかなければならないと考える。そして将来それらの情報に基づいて適切な治療が組み立てられてゆくことを期待したい。

文 献

- 1) Aebersold PM. Mutagenic mechanism of 5-bromodeoxyuridine in Chinese hamster cells. *Mutat Res* 36: 357-362, 1976
- 2) Anderson KJ, Bjerkvig R, Laerum OD: Brain tumor cell invasion: possible role of lysosomal enzymes. In: Reid E, Anderson KJ (eds): *Investigation of cellular rearrangements*, Vol 17, Plenum Press, New York, 1987
- 3) Bevacqua SJ, Greef CW, Hendrix MJC: Cytogenetic evidence of gene amplification as a mechanism for tumor cell invasion. *Somatic Cell Mol Genet* 14: 83-91, 1988
- 4) Collard JG, Poll M, Scheffer A, Roos E, Hopman AHM, Kessel AHMG, Dongen JJM: Location of genes involved in invasion and metastasis on human chromosome 7. *Cancer Res* 47: 6666-6670, 1987
- 5) Dano K, Davelsteen E, Nielsen LS, Kaltoft K, Wilson EL, Zeuthen J: Plasminogen activating enzyme in cultured glioblastoma cells. *J Histochem Cytochem* 30: 1165-1170, 1982
- 6) Gratzner HG: Monoclonal antibody of 5-bromo- and 5-iododeoxyuridine: a new reagent for detection of DNA replication. *Science* 218: 474-476, 1982
- 7) Heartlein MW, O'Neill JP, Pal BC, Preston RJ. The induction of specific locus mutations and sister chromatid exchanges by 5-bromo- and 5-chlorodeoxy-uridine. *Mutat Res* 92: 411-416, 1982
- 8) Hoshino T, Wilson CB: Cell kinetic analysis of human malignant brain tumors (gliomas). *Cancer* 44: 956-962, 1979
- 9) Hoshino T: The cell kinetics of gliomas: its prognostic value and therapeutic implications. In: P Paoletti, MD Walker, G Butti, R Knerich (eds): *Multidisciplinary Aspects of Brain Tumor Therapy*, PP 105-112, Amsterdam, Elsevier / North Holland, 1979
- 10) Hoshino T, Nagashima T, Murovic J, Levin E, Levin VA: Cell kinetic studies of *in situ* human brain tumors with bromodeoxyuridine. *Cytometry* 6: 627-732, 1985
- 11) Hoshino T, Rodriguez LA, Cho KG, Lee KS, Wilson CB, Edwards MSB, Levin VA, Davis RL: Prognostic im-

- plications of the proliferative potential of low-grade astrocytomas. *J Neurosurg* 69 : 839-842, 1988
- 12) Laerum OD, Bjerkvig R, Steinsvag SK, Ridder L : Invasiveness of primary brain tumors. *Cancer Metastasis Reviews* 3 : 223-236, 1984
 - 13) Liotta LA : Tumor invasion and metastases—Role of the extracellular matrix : Rhoads memorial award lecture. *Cancer Res* 46 : 1-7, 1986
 - 14) Liotta LA, Rao CN, Barsky SH : Tumor invasion and the extracellular matrix. *Lab Invest* 49 : 636-649, 1983
 - 15) Nagashima T, DeArmond SJ, Murovic J, Hoshino T : Immunocytochemical demonstration of S-phase by anti-bromodeoxyuridine monoclonal antibody in human brain tumor tissues. *Acta Neuropathol (Berl)* 67 : 155-159, 1985
 - 16) 奥村禎三, 山下純宏, 徳力康彦, 菊池晴彦, 織田祥史, 半田 肇 : 浸潤能からみた脳腫瘍細胞の動態 Invasion test によるヒト脳腫瘍87例の検討. *Neurol Med Chir* 28 : 436-441, 1988
 - 17) Rutka JT, Apodaca G, Stern R, Rosenblum M : Review article — The extracellular matrix of the central and peripheral nervous systems : structure and function. *J Neurosurg* 69 : 155-170, 1988
 - 18) Weeds A : Review article-Actin-binding proteins-regulators of cell architecture and motility. *Nature* 296 : 811-816, 1982

質疑応答

(鎌田先生)

それでは、長島先生どうもありがとうございました。

長島先生のお話を聞いておまして、いろいろ教えられる所が非常に皆さんあったのではないかと思います。

まず、脳腫瘍に限らず、ガンそのものをいかに治療して行くかといった時に、基礎的なCancer Biologyを十分ふまえないと、なかなか本質的な治療法というのは出てこないといえるのではないかと思います。これは過去数十年いろいろな形でなされたガン治療が現段階にいたってもなおかつ、ガンを克服できないという現状に示されているのではないかと思います。

今日の長島先生のお話しの中には脳腫瘍細胞、敵そのものについて、いかに多くのことを知らなければいけないかということ、特に浸潤能に関しましてはExtracellular matrixの話も含めまして非常に示唆的な話があったのではないかと思います。

何か分からないこと、あるいはこれだけは聞いておきたいということがありましたら、遠慮なく質問をお願いします。

いかがですか。はい、西尾先生どうぞ。

(西尾先生)

ちょっとお聞きしたいのですが、labeling indexをMalignancyの指標にしているんですけれども、それはdoubling timeみたいなものと、ほとんど相関すると考えてよろしいでしょうか。

(長島先生)

腫瘍の成長速度を知る上で tumor doubling time が最終的に一番欲しい情報だろうと思います。この tumor doubling time に最も反映されるものが gross fraction と考えてよい訳ですが、この gross fraction と labeling index により相関があることから、間接的に tumor doubling time と labeling index との間に相関があると言えます。ただ実際には Cell loss factor などが入るために labeling index がそのまま正確に tumor doubling time を表現するものではないと思います。(Cell loss factor の少ない meningioma では labeling index と tumor doubling time との間に関係がよい相関があることが分っています)。

(西尾先生)

放射線科医の立場からいいますと、sublethal damageの状態、次の照射をしたいわけですね。

腫瘍細胞には、ですから非常に cell cycle が早いものに対しては、例えば Hyperfractionation のような、1日2回かけたり3回かけたりというようなことも、一つの approach としてはあるわけですね。

そういう意味で、ちょっとお聞きしたんですけれども、そういう点ではいわゆる普通の glioma の場合、例えば doubling time というのは間質の多さだとか、そういうものもおそらく関係するんだらうと思うんですけれども、腫瘍によってかなりそういう腫瘍の実質細胞と間質細胞の割合というものは、大きく異なるものではないでしょうか。

(長島先生)

Glioma に含まれる血管系細胞やリンパ球などの正常細胞ということで考えさせていただきますと、その含まれる割合は腫瘍によって非常に差がありまして、ほとんど含まれないものから80%も含まれるものまでであると言われております。したがってその差が放射線治療の効果に影響はしていると考えられます。ただ、このような Cell kinetics の面から放射線治療の効果を考えることは大切だろうと思いますが、実際に例えば pituitary adenoma では極めて低い labeling index にもかかわらず放射線感受性は比較的高く、一方 glioblastoma では labeling index は高いものが多いにもかかわらず放射線治療効果が思ったほどではないなど、むしろ本来腫瘍細胞の持つ放射線感受性というものがより大きな要素ではないかと思います。Cell kinetics の仕事をしていて、逆にむしろそちらの方面からの approach が重要のように考え始めています。

(鎌田先生)

いかがでしょう、他に何かございませんか。

はい、会田先生どうぞ。

(会田先生)

いつもお話を伺っていますけれども、ひとつお聞きしたいのですが。

UCSF の成績で、moderately malignant astrocytoma において、1%以下と、1%以上というものは全部が同じところでやっているわけではないと思うんですね。

(長島先生)

最後のグラフには確かにいくつかの要素が入っておりまして、単純にああいうふうには clear cut には言えないと考えています。例えば、1%以上の labeling index のものは再発の手術時に得られた例が多いものですから、その予後が悪いというグループに入る可能性もあると思います。

(会田先生)

実際問題として、先生の今の考え方としては、labeling indexを計りましてですね。例えば、grade IIという診断をされまして、labeling indexで1%以上と以下ですね。術後、先生は今どのように治療されますか？。例えばtotal grossでとった場合、それが、例えば1%以下であったら、もう全く何も治療しないで様子を見ていかれるか。それとも、やっぱりradiationを局所にかけるとか、chemotherapyだけはやるとか、そういうようなある程度のprotocolは、もう考えられているのかなあということです。

(長島先生)

実際に私がこちらに帰りましたから、まだ治療まで含めて体系的にやっている訳ではありませんので、きちんと決ったprotocolはありませんけれども、腫瘍の治療を行う場合先程申し上げましたように沢山の腫瘍からの情報が欲しいところですが、ようやくlabeling indexで増殖能だけはなんとか定量化できる目処が付いたという段階ですから、とりあえずはそれを用いて治療のprotocolを作っていく必要があると思っています。その一つの目安として、今言った1%以上には、やはりあれだけの差が出て来るならば、それらはglioblastomaと同じprotocolで積極的な治療を行うグループに含めるという方向でやりたいと思っています。

(会田先生)

1%以下は何もしませんか。

(長島先生)

今は何もしなくてよいと思っています。

(会田先生)

はい、わかりました。

(鎌田先生)

他にございませんか。

最近、私たちはmetaの経験が非常に多いのですが、実際的にradiationに対するsensitivityですとか、chemotherapyに対する反応がprimary lesionとmetastatic lesionを比較した場合ですね、かなりbiologicalな性質が違うような印象を持っているのですが、先生のご経験でprimary lesionと、それからmetastatic lesionですね、そのへんから見まして、何かデータがございましたら、教えて下さい。

(長島先生)

実際に同一の腫瘍を原発巣と転移巣とでlabeling indexを見たというcaseは残念ながらありません

が、私がまとめた中でmetastatic tumorのcaseはほとんどが10%以上という高いlabeling indexです。これは肺のかなり分化した腺癌でもそれ位の高い値を示します。ところが³H-thymidineを使ってin vivoでヒトの肺癌のlabeling indexを調べた人がありまして、これによりまして分化した腺癌の値は極めて低く1~2%という値です。

そういうことから見ますと、やはりheterogenousな原発巣の中で極めてinvasiveなあるいはmetastaticな能力の高い、つまりかなりaggressiveなcloneが飛んで行って転移巣をつくるんじゃないかと思うんです。そういうことからいたしますと転移して来た腫瘍の進行は大変早いということで、これは理論的な話になりますけれども、原発巣と脳転移巣とを同時に見つけた場合には脳転移巣から先に治療した方がいいだろうと私は考えております。

(鎌田先生)

他にございませんか。

それでは長島先生どうもありがとうございました。

クモ膜下出血後の脳血管攣縮

東京大学医学部 脳神経外科 佐々木富男

はじめに

クモ膜下出血 (SAH) 患者の生命・機能予後を左右する因子として、SAH による直接脳損傷、脳動脈瘤の再出血、脳血管攣縮が三大要因とされています²¹⁾。昔と比べますと、早期手術によって脳動脈瘤クリッピングが行なわれるため再出血は減少しています。脳血管攣縮によるトラブルも減少していると思われませんが、これは手術手技が向上し脳を retraction する時間が短縮したこと、術前・術後の患者管理が上達したことによると思われる。しかし、国際共同研究の結果²⁰⁾では脳血管攣縮による脳虚血性神経脱落症状は約23%に発生しており、依然として重大な問題であります。

どのような患者に脳血管攣縮が発生しやすいか

脳血管攣縮発生の危険因子や増悪因子を把握しておくことは、脳血管攣縮に対する予防的対策をたてるうえで重要であります。

1) 危険因子

国際共同研究の結果²⁰⁾によりますと、意識清明の患者よりも軽度の意識障害が認められる患者に脳血管攣縮が発生しやすい傾向があります。しかし、重症意識障害の患者では、その発生頻度は低いとされています。頭痛や項部硬直など髄膜刺激症状が強い場合にも脳血管攣縮が発生しやすい。血圧は170~180mmHg 位の高血圧の患者に虚血性神経脱落症状が発生しやすく、200mmHg 以上の高度の高血圧患者では却って発生しにくいとされています。検査所見での危険因子としては、クモ膜下血腫の量およびその分布が重要な因子とされています。thick な血腫が

diffuse にクモ膜下腔に認められ、かつ、血腫の吸収が遅れ数日間残存するタイプに脳血管攣縮が発生しやすい。その他、CT スキャンでクモ膜下腔が強く enhancement される場合⁴⁾、髄液中に FDP¹⁰⁾ や fibrinopeptide A、 $B\beta$ ⁴⁴⁾ が増量する場合にも脳血管攣縮の発生頻度が高いといわれています。

2) 増悪因子

SAH 患者では脳血流 (CBF) に関する自動調節能が障害されている¹⁶⁾ため、血圧の低下は脳還流圧の低下につながり CBF の減少をきたす可能性があります。SAH そのものによって、程度の差はあれ CBF は低下しているため軽度の血圧低下によって神経症状の発現閾値以下に CBF が低下しやすく、血圧の管理は極めて重要であります³⁵⁾。頭蓋内圧の上昇も脳灌流圧を低下させ CBF の減少を招くこととなります。また、SAH 患者は発作後食餌摂取が制限されていることが多い、手術 (早期手術) 中の少量の出血に対しては輸血が行なわれないことが多い、などの理由から往々にして循環血液量が低下しているといわれています²³⁾。循環血液量の低下は、脳微小循環の障害を招き虚血性神経脱落症状の発生を促進させる可能性があります。その他、抗線溶療法は脳動脈瘤の再破裂を減少させるものの脳血管攣縮による虚血性神経脱落症状の発生頻度を増加させることが判明しております¹⁹⁾。

脳血管攣縮の発生機序

脳血管攣縮は、各種の血管収縮物質による血管平滑筋の収縮が基盤を成していると考えられています。その他幾つかの構成因子も推定されており、全体像は明らかにされていません。私は、脳血管攣縮を①血管平滑筋の収縮、②血管の弛緩機構の障害、

③血管内皮傷害を介した内膜肥厚による管腔狭窄、
④微小血栓の形成を介した脳循環の障害、という四つの構成因子にわけて考えるとその全体像を比較的把握しやすいのではないかと考えています。

1) 血管平滑筋の収縮

正常な脳動脈の静止膜電位は約 -50mV くらいであるが、SAH 後の脳動脈では -40mV くらいの軽度の脱分極状態にあり収縮しやすい状態になっていると言われています¹²⁾。脳血管攣縮は、SAH によって髄液腔に放出された血管収縮物質によって initiate されることは間違いないと思われませんが、髄液中の濃度が平滑筋の強い収縮を起こし得るレベルに達しており、かつ髄液中の濃度の time course が脳血管攣縮の経過と一致するような物質は同定されていません。従って、現時点では、いくつかの攣縮起因物質の協同作用によると考えられています³⁸⁾。そうしたなかで、最近、我々は内皮由来収縮因子のひとつである endothelin に注目し動物実験を行いましたので、その結果を簡単に紹介します。De-May and Vanhoutte (1982年)³⁾によって内皮由来収縮因子の存在が示唆されていましたが、1988年に柳沢ら⁴⁹⁾によって内皮由来収縮因子の一つと考えられる endothelin がブタ大動脈の培養内皮細胞の上清から単離精製されました。Endothelin は、アミノ酸21残基よりなる分子量約2500のペプチドで強力な血管収縮能を有すると言われています。

Fig. 1 は、イヌ脳底動脈リング状標本における容量反応曲線です。Endothelin の EC_{50} 値は、 $2.1 \pm 0.5 \times 10^{-9} \text{ M}$ (mean \pm S.E) であり、最大収縮は 40mMKCl の収縮を100%として比較すると $130 \pm 30\%$ とイヌ脳底動脈において強力な収縮能を示すことが判明しました¹⁴⁾¹⁵⁾。次に、endothelin をイヌの髄腔内に注入して脳底動脈の収縮が惹起されるか否かについて検討したところ、 $1.2 \times 10^{-12} \text{ mol/kg}$ という微量の endothelin の注入によって長時間持続する二相性の収縮が惹起されることが判明しました¹⁴⁾¹⁵⁾。今後、endothelin の血液中や髄液中濃度を測定して脳血管攣縮との相関を検討する必要があると思っています。

攣縮起因物質を探索するうえで、脳血管平滑筋の生理学的特性を知っておくことは極めて重要であります。脳血管攣縮の発生とクモ膜下腔血腫の量が良く相関する²⁰⁾ことから、血腫から溶解する物質が攣縮物質ではないかと考えられヘモグロビンが注目されました。ヘモグロビンは、イヌの末梢動脈では収縮性を示さないがイヌの脳動脈をよく収縮させる⁴⁾

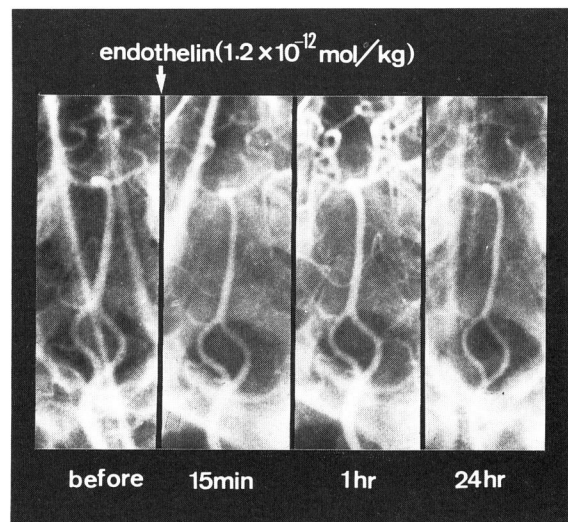
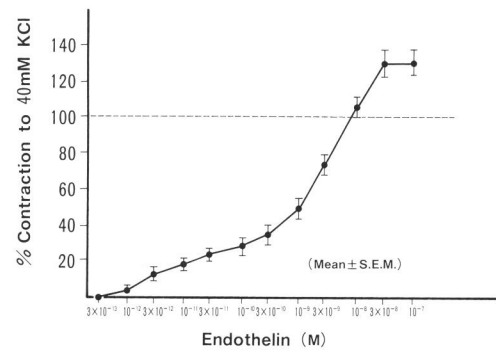


Fig. 1 上：イヌ脳底動脈リング状標本における endothelin の容量-反応曲線
下：endothelin のイヌ大槽内注入による脳底動脈径の変化

²⁹⁾ため脳血管攣縮の主因子ではないかと考えられましたが、その後、ヘモグロビンはヒトの脳動脈をほとんど収縮させないとの報告⁴²⁾や、髄液中のヘモグロビン濃度と脳血管攣縮は相関しないとの報告⁴⁷⁾がみられ、ヘモグロビンの役割に疑問がなげかけられました。しかし最近、半田¹¹⁾は、 $400 \sim 500 \mu\text{m}$ 以上の比較的太い新鮮なヒト脳動脈はヘモグロビンに良く反応することを報告しています。今後の展開が期待されるところであります。

また、ノルエピネフリン (NE) は、末梢動脈において強力な血管収縮性を示すことから攣縮起因物質の有力候補と考えられていましたが、脳動脈における収縮能は弱く攣縮物質としての役割は疑問視されるようになりました。しかし、ヘモグロビンとは逆に、NE はイヌの脳動脈では弱い収縮性しか示さな

血管平滑筋収縮・弛緩におけるカルシウム(Ca²⁺)の役割

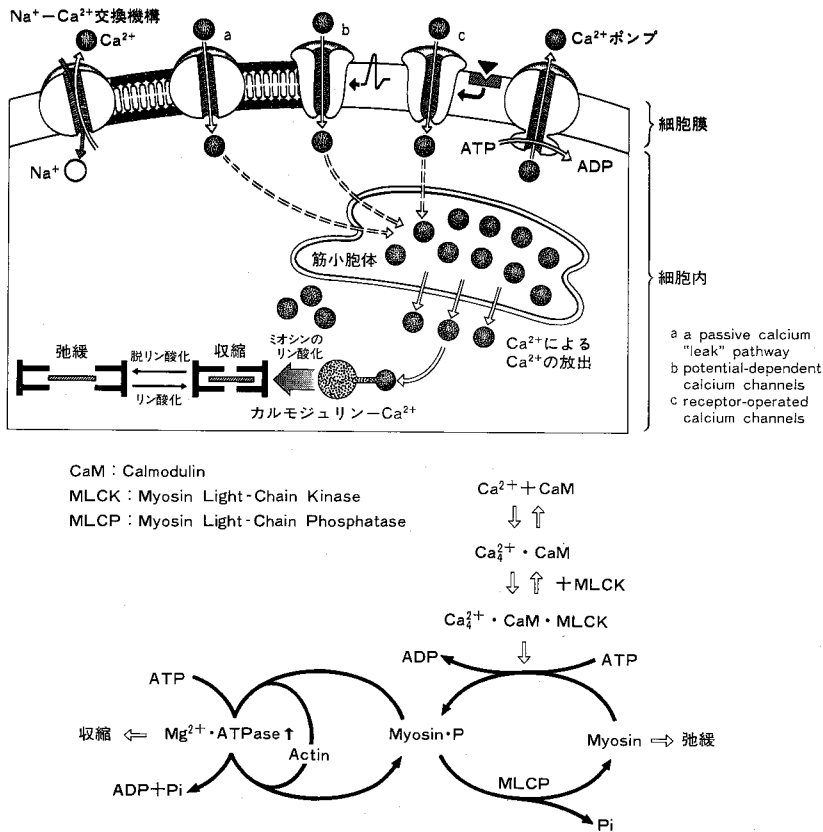


Fig. 2 血管平滑筋収縮・弛緩におけるカルシウム(Ca²⁺)の役割

いが、ヒトやサル脳動脈では比較的強い収縮性を示すことが近年明らかにされ³²⁾⁴³⁾、再び脳血管攣縮への関与が推察されています。この反応性の差は、post-junctional α -adrenoceptor の type の差によるものと考えられています³²⁾⁴³⁾。この様に、薬剤の血管反応性には種差や臓器差があるため、攣縮起因物質の検討は最終的にはヒト脳血管で行なわれなければならないと思われます。

攣縮起因物質が何であれ、脳血管攣縮の基本的因子は血管平滑筋の収縮と考えられるため、血管平滑筋の収縮-弛緩機構を理解しておくことは重要であります。血管平滑筋の収縮-弛緩現象は、細胞内Ca²⁺の増減により調節されており細胞内Ca²⁺濃度の増加が収縮を惹起します (Fig. 2)。細胞内Ca²⁺濃度の増加は、電位依存性Ca²⁺流入、受容体の活性化によるCa²⁺流入、細胞内に貯蔵されたCa²⁺の放出によって起こると考えられています。血管収縮物質の刺激により増加した細胞内Ca²⁺は、カルモジュリンと結合して myosin light-chain kinase (MLCK) を活性化します。活性化された MLCK は、

ミオシン軽鎖をリン酸化します。リン酸化されたミオシン軽鎖とアクチンが Mg²⁺ · ATPase 活性を發揮し ATP を分解することにより収縮現象を起こします。一方、Ca²⁺ポンプ、Na⁺-Ca²⁺交換機構の働きにより細胞内Ca²⁺濃度が10⁻⁶M以下になるともはや MLCK は働かず、常時作動している myosin light-chain phosphatase の作用が優位となり、ミオシン軽鎖が脱リン酸化され血管平滑筋は弛緩すると考えられています³⁸⁾。

この様に、細胞内Ca²⁺の増減によって収縮-弛緩現象が調節されていますが、末梢血管と脳血管では細胞外Ca²⁺が収縮に関与する割合が異なります。一般に、脳血管の収縮反応は末梢血管に比較し細胞外Ca²⁺の流入に依存する割合が高いと言われていいます。しかし、同じ脳血管でも個々の収縮物質によって細胞外Ca²⁺の収縮に関与する割合が異なります。例えば、セロトニン、ヘモグロビン、エンドセリンなどによる収縮はほとんど細胞外Ca²⁺の流入に依りますが、PGF₂ α やTXA₂による収縮は約15~25%が細胞内Ca²⁺の放出に依るのであります³³⁾⁴⁹⁾。

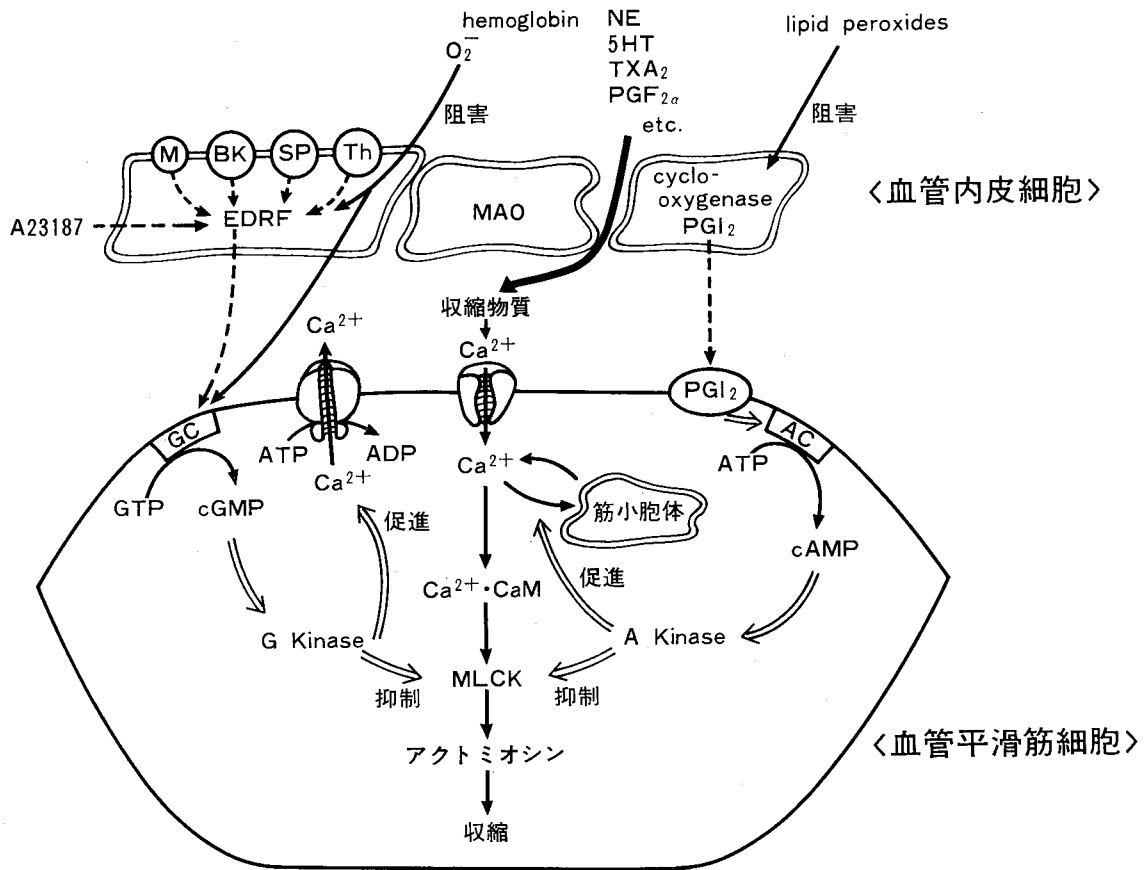


Fig. 3 脳血管攣縮発生における内皮細胞傷害の役割

M : muscarinic receptor, BK : bradykinin receptor,
 SP : substance P receptor, Th : thrombin receptor
 CaM : calmodulin, MLCK : myosin light chain kinase
 MAO : monoamine oxidase, GC : guanylate cyclase
 AC : adenylate cyclase, EDRF : endothelium-derived relaxing factor

2) 弛緩機構の障害

脳血管攣縮を構成する基本的因子は血管平滑筋の収縮と考えられますが、私達はこの収縮を増強・持続させる因子として血管内皮傷害を介した弛緩機構の障害という面に注目してきました³⁵⁾³⁷⁾。

血管内皮細胞は、血管作動物質の制御に重要な役割を果たしています。血小板凝集阻害作用と平滑筋弛緩作用をもつ PGI₂ の合成、線溶系を活性化するプラスミノゲンアクチベーターの合成・分泌、カテコールアミンの代謝、アンギオテンシン I を II に変換することなどが報告されています³⁷⁾。血管内皮細胞は、この様に血液循環の調節に重要な役割を果たしていると考えられていますが、SAH が起こると脳主幹動脈の内皮細胞が広汎に傷害されることが判明しており³⁴⁾³⁶⁾、こうした調節機構が破綻をきたすと推定されます (Fig. 3)。以下に、我々の実験結果の概略を紹介します。

まず、脳主幹動脈のプロスタグランディン (PG) 産生パターンについて検討した結果、脳動脈は主に PGI₂ を合成することが判明しました (Fig. 4)³¹⁾。この PG 産生パターンは、SAH 後の脳動脈でも同じでした。次に、PGI₂ 合成能が SAH によってどの様に変化するかについて検討したところ、脳動脈における PGI₂ 合成能は SAH 後、有意に低下することが判明しました³¹⁾。従って、SAH 後、脳主幹動脈において PGI₂ と TXA₂ の局所的不均衡が発生することが推定されます。

1980年に Furchgott ら⁸⁾は、摘出血管のアセチルコリン (Ach) による弛緩反応に健全な内皮細胞の存在が不可欠であることから内皮依存性弛緩因子 (EDRF) の存在を示唆しました。その後の研究によって Ach だけでなく、Ca²⁺ イオノフォア、ATP、ADP、substance P、ブラジキニン、ヒスタミン、トロンピンなどによる弛緩反応も内皮依存性である

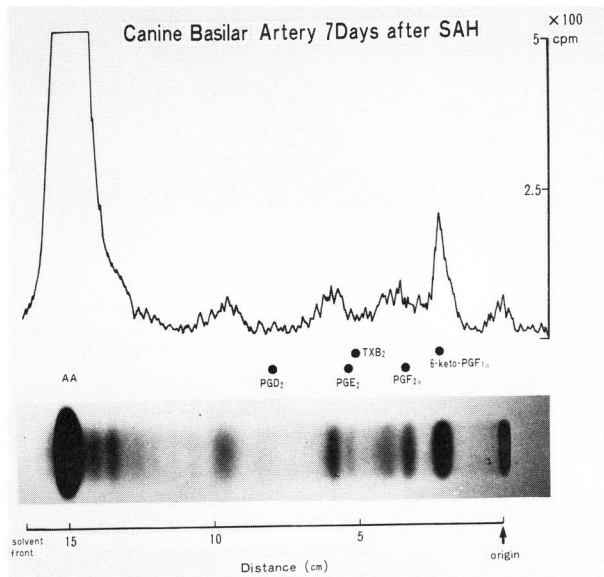


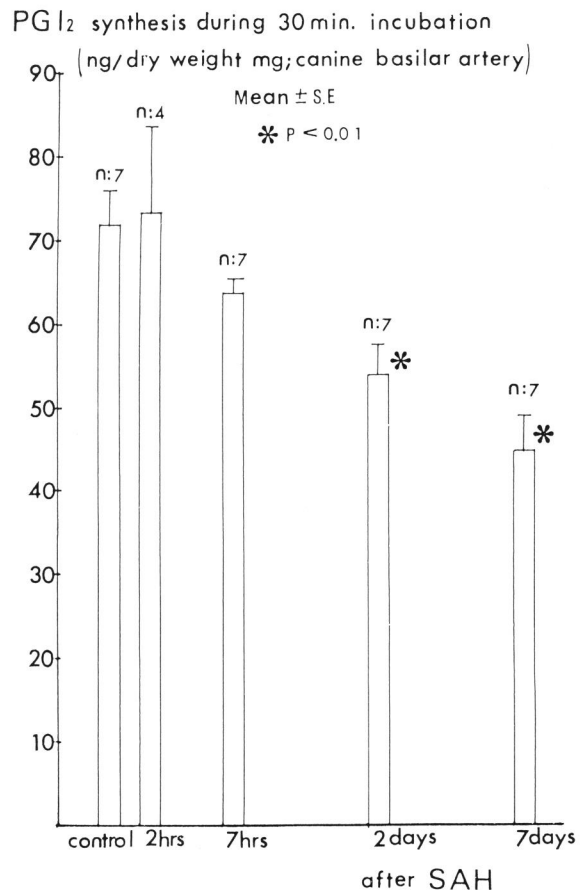
Fig. 4 左：イヌ脳底動脈における PG 産生パターン
 脳底動脈は主に PGI₂を産生した
 右：SAH がイヌ脳底動脈の PGI₂産生能に及ぼす影響
 脳底動脈における PGI₂産生能は、SAH 後 2 日、
 7 日に有意に低下していた

ことがわかっています⁴⁵⁾。我々は、脳血管攣縮と内皮依存性弛緩反応の関連について検討しました。その結果、Ach、ATP や Ca²⁺ イオノフォアによる弛緩反応は内皮依存性であること⁷⁾²⁷⁾²⁸⁾、ヘモグロビン⁷⁾や血性髄液³⁷⁾がEDRF による弛緩反応を抑制すること、ウサギの大槽内に自家血を注入するSAH モデルにおいて ATP や Ach による弛緩反応が SAH 後に障害されること²⁷⁾²⁸⁾、などが明らかとなりました (**Fig. 5**)。なお、ヘモグロビンは血管平滑筋の guanylate cyclase を抑制し、cyclic-GMP レベルを低下させることにより内皮依存性弛緩を阻害すると考えられています²⁴⁾。

この様に、SAH が発生すると、脳血管攣縮が起こり始める時期に一致して PGI₂や EDRF の産生が低下し、残存する EDRF の作用も血性髄液中のヘモグロビンによって阻害されると、収縮と弛緩の均衡が破綻し、各種の収縮物質によって惹起された収縮が増幅される可能性があるのではないかと考えています。

3) 内皮細胞傷害を介した血管内腔の狭小化

造影 CT スキャンで脳底槽が異常増強される症例では、脳血管攣縮が高頻度に発生するとの報告⁴⁾があり、脳主幹動脈の透過性亢進と脳血管攣縮の関連



が推察されていましたが、脳主幹動脈の透過性に関する体系的な研究はなされていませんでした。そこで我々は、SAH によってこの透過性がどのように変化するかについて検討してきましたので紹介します。

正常動物の脳主幹動脈では、内頸動脈や椎骨動脈が硬膜を貫通した直後数mmの transitional zone と血管分岐部では blood-arterial wall barrier が十分に備わっていませんが、その他の部位では blood-arterial wall barrier が存在し血中の macromolecules は血管壁内に透過しえませんが、SAH が発生すると、この blood-arterial wall barrier が破綻し、二相性に血管透過性が亢進します³⁴⁾³⁶⁾⁴⁰⁾。まず、SAH 急性期に transendothelial transport の賦活を介する透過性亢進が起こります。この透過性亢進は、一時、消退しますが数日後に再び透過性が亢進します (**Fig. 7**)。この慢性期の透過性亢進は、内皮細胞の変性を介した intercellular junction の解離が主因と考えられました。こうした二相性に発生する脳主幹動脈の透過性亢進は、SAH 後、二相性に発生する脳血管攣縮の経時変化とよく一致しています¹⁷⁾⁴⁰⁾。

脳血管攣縮の主たる因子は血管平滑筋の収縮であ

A) Inhibitory effect of CSF after SAH on dilatation response by ATP (monkey basilar artery)

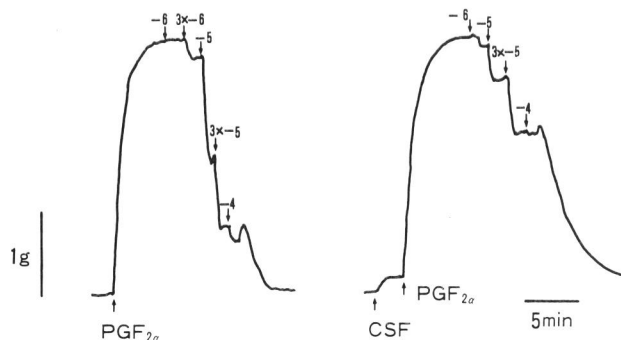


Fig. 5 上：ATP による内皮依存性弛緩に対する血性髄液の抑制効果

サル脳底動脈において、ATP による内皮依存性弛緩が血性髄液の前処置により抑制された

下：SAH が内皮依存性弛緩に及ぼす影響

SAH 4日後には、ATP と Ach による弛緩がともに障害されていた。3週間後には、ATPによる弛緩はまだ障害されていたが Ach による弛緩は回復していた

*P < 0.05, ***P < 0.01

B) Effect of Subarachnoid hemorrhage on endothelium-dependent relaxation (rabbit basilar artery)

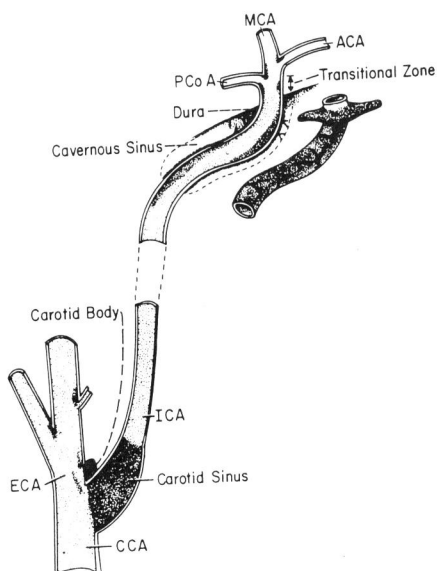
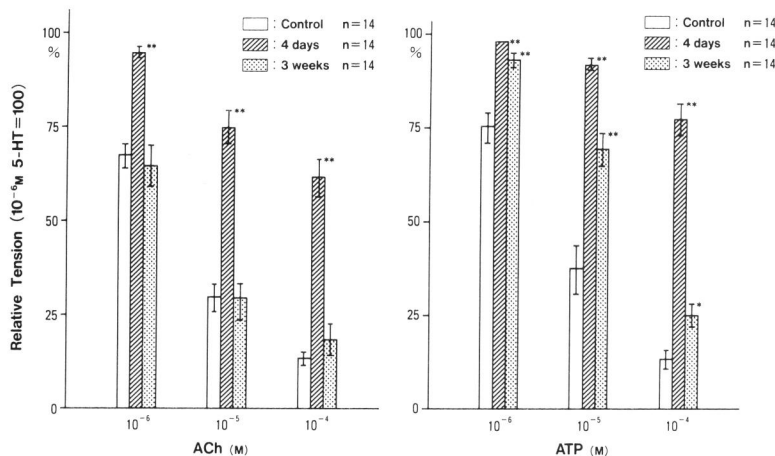


Fig. 6 イヌ頸動脈における血管透過性の図説

り、髄液腔に放出された各種収縮物質の協同作用によると考えられていますが、クモ膜下動脈の透過性が亢進すれば流血中の収縮物質も中膜筋層に透過し脳血管攣縮の発生に与与する可能性があります。一方では、脳血管攣縮は単なる脳動脈の収縮ではなく

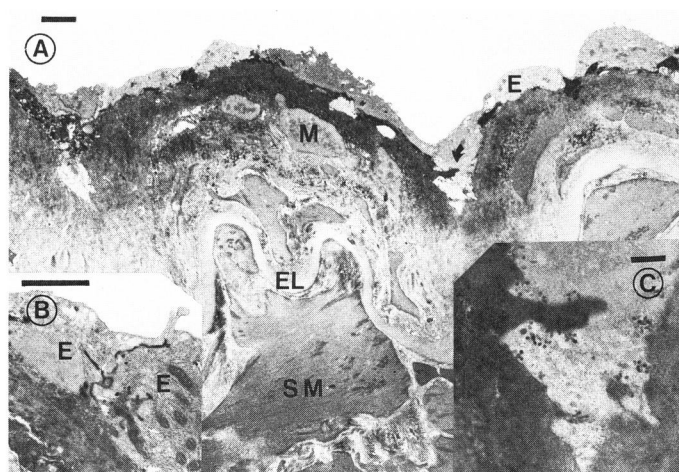


Fig. 7 SAH 3日後のイヌ内頸動脈におけるHRP 透過性 HRP-reactive products が plasmalemmal vesicles, interendothelial space, subendothelial space に認められた

器質的変化による内腔狭窄、つまり proliferative vasculopathy であるという仮説²⁵⁾があります。クモ膜下動脈の透過性亢進により血漿成分が内膜下に浸潤すれば内膜水腫が、血小板由来因子などの筋細胞遊走・増殖因子が透過すれば中膜筋細胞の内膜への

遊走が惹起され、内膜の線維性肥厚が発生して動脈内腔を狭小化させることから脳血管攣縮の病態形成に關与する可能性があります。

4) 微少血栓の形成を介した脳循環の障害

脳主幹動脈の収縮や内膜肥厚によって動脈内腔が狭小化すれば CBF は減少しますが、微小血栓の形成・遊離によっても CBF は減少します。SAH 後の脳血管では、内皮細胞の傷害、内膜への血小板の付

着や血栓形成が觀察されることから、微小血栓の形成・遊離が脳循環の障害、虚血性神経脱落症状の發生に關与することが推察されています¹⁸⁾。臨床試験において、血小板機能抑制剤²⁶⁾や TXA₂合成酵素阻害剤³⁰⁾が CT スキャン上の低吸収域の出現を抑制し患者の予後の改善傾向を示したとの報告は、脳血管攣縮による脳虚血の發生に thromboembolism が關与するとの考えを裏付けるものと思われます。

Table 1 脳血管攣縮の治療

○クモ膜下腔の血腫除去
surgery
CSF drainage
cisternal irrigation with or without urokinase
○攣縮血管の拡張を図る方法
α-blocker...phentolamine, phenoxybenzamine, nitroprusside
β-stimulant...isoproterenol
serotonin blocker...methysergide reserpine, kanamycin
cholinergic blocker...atropine
phosphodiesterase inhibitor...aminophylline, papaverine
angiotensin-converting enzyme inhibitor...teprotide
thromboxane A ₂ synthetase inhibitor...OKY-046
PGI ₂
hydrocortisone
free radical scavenger ... vitamin E, 1, 2-bis(nicotinamide)-propane [AVS]
Ca ²⁺ -channel blocker...nimodipine, nifedipine, diltiazem, verapamil
calmodulin antagonist...chlorpromazine
lipoxigenase inhibitor...AA861
antithrombin III
local anesthetics...lidocaine
balloon catheter
○血管攣縮により發生する脳虚血の治療
Ca ²⁺ -channel blocker
hemodynamic improvement
hypertension...dopamine
hypervolemia...blood, albumin
hemodilution...mannitol, dextran
oxygen carrier...Fluosol-DA
prevention of thromboembolism...heparin, ticlopidine, OKY-046
○脑梗塞の予防
barbiturates
Y-9179(nizofenone)

脳血管攣縮の治療

脳血管攣縮の治療法を要約すると、Table 1 に示す様に①クモ膜下腔の血腫を除去し攣縮の發生を予防せんとする方法、②血管平滑筋の収縮を予防あるいは攣縮血管の拡張を図る方法、③血管攣縮によって發生する脳虚血に対処する方法、④脑梗塞の予防、に大別されると思います。これらのうち、早期手術による血腫

除去、urokinase による脳槽灌流法^{22) 50)}、Ca²⁺拮抗薬、hypervolemia や hypertension などによる hemodynamic improvement、balloon angioplasty^{13) 51)}などの方法が注目されています。早期手術によるクモ膜下腔の血腫除去は、収縮物質を取り除くという意味だけでなく血腫によって stretch されている血管周囲の arachnoid band を切ることにより mechanical な

Table 2 Ca²⁺拮抗薬臨床使用例の報告

	薬剤	投与方法	効果	
			脳血管写での攣縮	神経脱落症状
Allen, et al.(1983)	nimodipine	経口 (21日間) 0.35mg/kg × 6 / 日	/	有効
Auer(1984)	nimodipine	術中局所 静注 (Day 14 まで) 15~30 μg/kg/hr 経口 (~Day 21 まで) 60mg × 4 / 日	/	有効
Ljunggren, et al. (1984)	nimodipine	術中局所 静注 (7~12日間) 30 μg/kg/hr 経口 (7日間) 45mg × 6 / 日	無効	有効
Grotenhuis, et al. (1984) (※脳血管攣縮が発生した患者に投与)	nimodipine	頸動脈内注入 0.068~1.0mg 静注 (5日間) 2 mg/hr 経口 (3日間) 60mg × 4 / 日	無効	無効
Philippon, et al. (1986)	nimodipine	経口 (Day 21 まで) 60mg × 6 / 日	軽減 (しかし、有意差⊖)	有効
Flamm, et al.(1988)	nicardipine	静注 (Day 14 まで) 0.01~0.15mg/kg/hr	有効	有効
Petruk, et al.(1988)	nimodipine	経口 (Day 21 まで) 90mg × 6 / 日	無効	有効

stretch という因子を取り除いているという意味もあるのではないかと考えています。

脳血管攣縮の治療薬としてのCa²⁺拮抗薬の有効性を最初に報告したのは Allen and Bahr(1979年)⁴¹⁾ ですが、彼らは nifedipine の舌下によって犬の血管攣縮が寛解したことを報告してその有効性を強調しました。その後、Ca²⁺拮抗薬の有効性が幾つか報告され期待が寄せられていましたが、最近では、脳血管撮影で確認される攣縮に対してはその効果を疑問視する報告もみられています。Varsosら⁴⁶⁾は、強度の攣縮が作製できる自家動脈大槽内2回注入モデルでは nimodipine の静注で血管攣縮が寛解されなかったと報告し、Espinosaら⁵⁾は、ヒトのSAHに近似しているとされるサルモデルでは nimodipine の経口投与により血管攣縮の発生が予防されなかったと報告しています。最近の研究によって、Ca²⁺拮抗薬は太い動脈よりも70 μm以下の脳軟膜動脈をより拡張させることが判明しており²⁾、クモ膜下腔の太い動脈に生じる血管攣縮を予防ないし寛解させなくても CBF を増加させるのではないかと考えもあります。Ca²⁺拮抗薬の臨床使用例の報告をTable 2にまとめてみましたが、血管撮影で確認される攣縮の発生を予防ないし寛解させる

効果はあまり認められないが、攣縮によって惹起される虚血性神経脱落症状は抑制されるとの報告が多い様です。手術中あるいは手術直後より投与を開始した場合には有効性が認められていますが、Grotenhuisら⁹⁾によると脳血管攣縮の発生が認められた後に投与しても効果はないとのことであり、早期投与の重要性がうかがわれます。これまでの報告のうち、脳血管写で確認される攣縮に対してCa²⁺拮抗薬が有効であったというのは Flammら⁹⁾による dose-escalation study の報告だけであります。私達は、Flammらが使用した最大量の nicardipine (0.15mg/kg/hour, iv) の効果につきイヌの double hemorrhage モデルで検討していますので、その結果を少し紹介いたします³⁹⁾。Fig. 8に示します様に、Day2では攣縮血管を軽度拡張させますがDay7ではほとんど拡張させません。つまり、攣縮が強くなればなるほど nicardipine の血管拡張作用は弱くなるのであります。従って、血管攣縮が発生する前から予防的に使用すべきであり、強度の攣縮が発生してから使ってもあまり効果はないと思われます。nicardipine 投与による血圧と CBF の変化を検討した結果をFig. 8に示します。nicardipine 投与によって血圧は直後より低下しますが、約15分後には一定

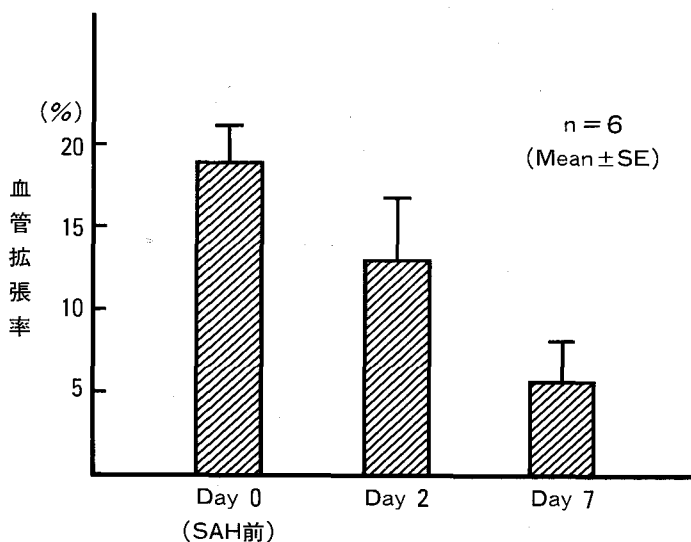
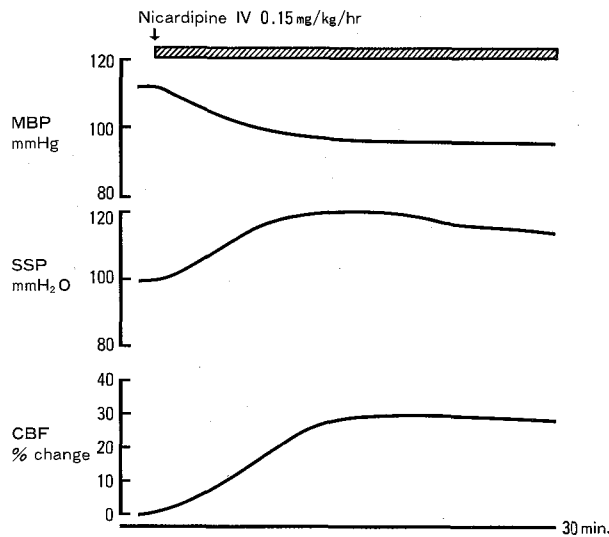


Fig. 8 上：nicardipine 静注による脳血流量の変化

SAH Day7 のイヌにおいて、nicardipine を静注すると血圧の低下にもかかわらず脳血流量の増加が認められた

MBP : mean blood pressure

SSP : sagittal sinus pressure

CBF : cerebral blood flow

下：nicardipine 静注による脳底動脈径の変化

SAH 前および SAH Day2 では、nicardipine の静注により脳底動脈の拡張がみられたが、SAH Day7 には有意な拡張がみられなかった

の血圧になり進行性に低下するわけではありません。

CBF は、血圧の低下にもかかわらず増加しました。こうした動物実験の結果は、Ca²⁺拮抗剤は脳血管収縮で認められる攣縮を寛解させる効果はあまりないが、虚血による神経脱落症状の発生予防に対しては有効であるとの臨床試験の結果と一致しているように思えます。

hemodynamic improvement の効果に関しては、私は有効であると思っています。マンニトールは手術中から、低分子デキストランは術後より約1週間使用しています。

hypertension と hypervolemia に関しては、私自身は、mild hypertension と normovolemia でよいと思っています。SAH 後には、CBF に関する自動調節機能が障害されているため血圧の低下は CBF の低下に直結する可能性があります。患者のふだんの血

圧がわかれば、術後それ以下には絶対にしないこと、できればドーパミンを使って平均血圧をふだんの血圧より10mmHg 位高目に保つ様になっています。volume に関しては、あえて hypervolemia をめざさず、anemia があれば輸血で、protein が少なければ albumin を補ってヘマトクリット値を32前後に保つようにしています。

balloon angioplasty に関しては、私達は経験がありませんが、最近、注目されている方法であり有効であると言われています。balloon angioplasty 後に出血性梗塞が起こったとの報告¹³⁾もありますが、balloon angioplasty によって虚血症状も改善し脳血管収縮で認められる攣縮も寛解したまま増悪もしなかったという報告⁵¹⁾もあります。balloon angioplasty を行なう時期の決定が難しいとは思いますが、今後、balloon angioplasty による治療が普及してゆく様に思っています。

文 献

- 1) Allen GS, Bahr AL : Cerebral arterial spasm : Part 10. Reversal of acute and chronic spasm in dogs with orally administered nifedipine. *Neurosurgery* 4 : 43-47, 1979
- 2) Auer LM, Oberbauer RW, Schalk HV : Human pial vascular reactions to intravenous nimodipine infusion during EC-IC bypass surgery. *Stroke* 14 : 210-213, 1983
- 3) De May JG, Vanhoutte PM : Heterogeneous behavior of the canine arterial and venous wall. *Circ Res* 51 : 439-447, 1982
- 4) Doczi T, Ambrose J, O, Laoire S : Significance of contrast enhancement in cranial computerized tomography after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 60 : 335-342, 1984
- 5) Espinosa F, Weir B, Overton T, et al : A randomized placebo controlled trial of nimodipine after subarachnoid hemorrhage in monkeys : Part I . Clinical and radiological findings. *J Neurosurg* 60 : 1167-1175, 1984
- 6) Flamm ES, Adams HP, Beck DW, et al : Dose-escalation study of intravenous nicardipine in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 68 : 393-400, 1988
- 7) Fujiwara S, Kassell NF, Sasaki T, et al : Selective hemoglobin inhibition of endothelium-dependent vasodilation of rabbit basilar artery. *J Neurosurg* 64 : 445-452, 1986
- 8) Furchgott RF, Zawadzki JV : The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288 : 373-376, 1980
- 9) Grotenhuis JA, Bettag W, Fiebach BJO, et al : Intracarotid slow bolus injection of nimodipine during angiography for treatment of cerebral vasospasm after SAH. A preliminary report. *J Neurosurg* 61 : 231-240, 1984
- 10) Guggiari M, Dageou F, Rivierez M, et al : Prediction of cerebral vasospasm. value of fibrinogen degradation products(FDP) in the cerebrospinal fluid(CSF) for prediction of vasospasm following subarachnoid hemorrhage due to a ruptured aneurysm. *Acta Neurochir (Wien)* 73 : 25-33, 1984
- 11) 半田 寛 : 脳血管攣縮の発生機序に関する実験的研究 -特に新鮮ヒト脳動脈の収縮性, およびクモ膜下出血後の血管反応性の変化について. *日本外科宝函* 56 : 124-137, 1987
- 12) Harder DR, Dernbach P, Waters A : Possible cellular mechanism for cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in the dog. *J Clin Invest* 80 : 875-880, 1987
- 13) Hieshima G : Balloon angioplasty for cerebral vasospasm. *Proceedings of the 47 th Annual Meeting of the Japan Neurosurgical Society, Kobe, 1988*
- 14) 井出勝久, 中込忠好, 山川健太, 佐々木富男, 斎藤勇, 栗原裕基, 吉栖正生, 矢崎義雄, 高倉公朋 : Endothelin の脳血管攣縮発生への関与. *医学のあゆみ* 147 : 223-224, 1988
- 15) Ide K, Yamakawa K, Nakagomi T, et al : The role of endothelin in the pathogenesis of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurological Research (in press)*
- 16) Ishii R : Regional cerebral blood flow in patients with ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 50 : 587-594, 1979
- 17) Johshita H, Sasaki T, Lehman RM, et al : Disruption of blood-arterial wall barrier following subarachnoid hemorrhage. In *Cerebral Vasospasm*, RH. Wilkins (ed), Raven Press, New York, 1988, pp.211-218.
- 18) Kapp JP, Neill WR, Neill CL, et al : The three phases of vasospasm. *Surg Neurol* 18 : 40-45, 1982
- 19) Kassell NF, Torner JC, Adams HP : Antifibrinolytic therapy in the acute period following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 61 : 225-230, 1981
- 20) Kassell NF, Torner JC, Haley EC, et al : Predictors of focal ischemic deficits following subarachnoid hemorrhage. presented at the International Symposium on Surgery for Cerebral Stroke, Sendai, Japan, 1987.
- 21) 北村勝俊, Kassell NF, Torner JC, 他 : 破裂脳動脈瘤の手術時期に関する国際共同研究における日本の成績. *脳神経外科* 15 : 1155-1166, 1987
- 22) Kodama N, Sasaki T, Yamanobe K, et al : Prevention of vasospasm : Cisternal irrigation therapy with urokinase and ascorbic acid. In *Cerebral Vasospasm*, RH. Wilkins(ed), Raven Press, New York, 1988, pp. 415-418.
- 23) Maroon JC, Nelson PB : Hypovolemia in patients with subarachnoid hemorrhage : therapeutic implications. *Neurosurgery* 43 : 223-226, 1979
- 24) Martin W, Villani GM, Jothianandan D, et al : Selective blockade of endothelium-dependent and glyceryl trinitrate-induced relaxation by hemoglobin and by methylene blue in the rabbit aorta. *J Pharmacol Exp Ther* 232 : 708-716, 1985
- 25) Mizukami M, Kin H, Araki G, et al : Is angiographic spasm real spasm? *Acta Neurochir (Wien)* 34 : 247-259, 1976
- 26) 水上公宏, 北村勝俊, 菊池晴彦, 他 : 脳血管攣縮後の脳梗塞発生に対する抗血小板チクロピジンの効果 - プラセボとの二重盲検試験 -. *外科診療* 25 : 1189-1202, 1983
- 27) Nakagomi T, Kassell NF, Sasaki T, et al : Effect of subarachnoid hemorrhage on endothelium-dependent vasodilation. *J Neurosurg* 66 : 915-923, 1987
- 28) Nakagomi T, Kassell NF, Sasaki T, et al : Impairment of endothelium-dependent vasodilation induced by acetylcholine and adenosine triphosphate following experimental subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 18 : 482 - 489, 1987
- 29) Osaka K : Prolonged vasospasm produced by the breakdown products of erythrocytes. *J Neurosurg* 47 : 403 - 411, 1977

- 30) 佐野圭司, 半田肇, 鈴木重晴, 他: 脳動脈瘤破裂後の脳血管攣縮ならびに遅発性神経脱落症状に対する thromboxane 合成酵素阻害薬 OKY-046・Na の有用性—多施設二重盲検比較試験による検討—. 医学のあゆみ 138 : 455-469, 1986
- 31) Sasaki T, Murota S, Wakai S, et al : Evaluation of prostaglandin biosynthetic activity in canine basilar artery following subarachnoid blood injection. J Neurosurg 55 : 771-778, 1981
- 32) Sasaki T, Kassell NF, Turner DM, et al : Pharmacological comparison of isolated monkey and dog cerebral arteries. Stroke 16 : 482-489, 1985
- 33) Sasaki T, Kassell NF, Zuccarello M : Dependence of cerebral arterial contractions on intracellularly stored Ca^{++} . Stroke 17 : 95-97, 1986
- 34) Sasaki T, Kassell NF, Yamashita M, et al : Barrier disruption in the major cerebral arteries following experimental subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 63 : 433-440, 1985
- 35) Sasaki T, Kassell NF, Colohan ART, et al : Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In Cerebrovascular Survey Report 1985 for the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke, FH. McDowell and LR. Caplan (eds), NIH, 1985, pp, 109-132.
- 36) Sasaki T, Kassell NF, Zuccarello M, et al : Barrier disruption in the major cerebral arteries during the acute stage after experimental subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery 19 : 177-184, 1986
- 37) 佐々木富男, 野口信, 中込忠好: 内皮細胞傷害からみた脳血管攣縮の発生機序. 実験医学 6 : 51-55, 1988
- 38) 佐々木富男, 野口信, 高倉公朋: クモ膜下出血と脳血管攣縮. 神経研究の進歩 32 : 309-319, 1988
- 39) 佐々木富男, 山川健太, 高倉公朋: カルシウム拮抗薬の臨床応用. くも膜下出血と脳血管攣縮 Clinical Neuroscience 6 : 1229-1231, 1988
- 40) 佐々木富男, 椿真一, 野口信, 他: 脳血管障害と血液脳関門. 神経研究の進歩 32 : 985-995, 1988
- 41) Tanishima T : Cerebral vasospasm : contractile activity of hemoglobin in isolated canine basilar arteries. J Neurosurg 53 : 787-793, 1980
- 42) 谷島健生: 脳血管攣縮の基礎的研究—ヒトおよびイヌ脳血管薬物反応性の比較. 脳神経 35 : 323-329, 1983
- 43) Toda N : Alpha adrenergic receptor subtype in human, monkey and dog cerebral arteries. J Pharmacol Exp Ther 226 : 861-868, 1983
- 44) 東保肇, 日野明彦, 鈴木憲三, 他: クモ膜下出血と凝固線溶異常—脳血管攣縮と fibrinopeptide A, fibrinopeptide B β について(第一報). 脳神経 36 : 1009 - 1014, 1984
- 45) Vanhoutte PM, Rubanyi GM, Miller VM, et al : Modulation of vascular smooth muscle contraction by the endothelium. Annu Rev Physiol 48 : 307-320, 1986
- 46) Varsos VG, Liszczak TM, Han DH, et al : Delayed cerebral vasospasm is not reversible by aminophylline, nifedipine or papaverine in a two hemorrhage canine model. J Neurosurg 58 : 11-17, 1983
- 47) White RP, Macleod RM, Muhlbauer MS : Evaluation of the role hemoglobin in cerebrospinal fluid plays in producing contractions of cerebral arteries. Surg Neurol 27 : 237-242, 1987
- 48) Yamashita M, Kassell NF, Sasaki T, et al : Topographic distribution of barrier function in cervico-cephalic arteries of dog. Major cerebral arteries possess definite barrier function? Stroke 16 : 875-879, 1985
- 49) Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al : A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 332 : 411-415, 1988
- 50) 吉田康成, 林龍男, 天羽正志, 他: 破裂脳動脈瘤急性期手術での plasminogen activator (ウロキナーゼ) による髄腔内灌流療法. 神経外科 23 : 659-666, 1983
- 51) Zubkov YN, Niklforov BM : Balloon catheter technique for dilatation of constricted cerebral arteries after aneurysmal SAH. Acta Neurochir (Wien) 70 : 65-79, 1984

質疑応答

(和田先生)

臨床面、それから基本的な実験、それからカルシウム拮抗剤などの基礎的な研究までのお話で、スパズムに関してのほとんどが含まれていたのではないかと思います、何かご質問ございますか。

先生、カルシウム拮抗剤では、ICPを上げるという報告が相次いでいますね。

(佐々木先生)

実際、ICPを計ってみますと、上がりますね。

臨床面で、カルシウム拮抗剤の投与で、ICPが高い状態での患者さんの症状、そのICPによって悪くなっている患者さんにカルシウム拮抗剤を使うのはどうかというような話が必ず出てますが、実際私共は経験していないように思いますが、何か症状がありますか。私共はまだ実際にあれだけの量のニカルジピンを患者さんに使っていないので、ちょっとその点は私には分らないのですが、先生たち、もし使われていたら逆に教えて頂けますか。

(和田先生)

大量まで私達も使っていないですね。実際効果あるとなると大量でないだめかなという印象もあるんですが、ちょっと怖いところは、血圧低下の問題も出て来ますし。

(佐々木先生)

血圧は動物実験で調べている限りでは0.15mg/kg/hrは、日本でCo-operative studyが行われた時に、石井先生たちが行った時の量にくらべて10倍以上高い量なんですよね。それでも血圧の低下は20mmHg前後下がるわけで、それ以上あまり下がらないっていうのは、我々の結果なんですけど。

(和田先生)

カルシウム拮抗剤は4種類ぐらいが大きく取り上げられてますけど、どれがよさそうですか。

(佐々木先生)

私、実際にはCa²⁺ channel blockerは、スパズムの患者には今までは使っていないです。

実験をやりまして今後使っていこうかと思っておりますが、実際には先程言いましたように私は患者さんを手術した場合に、術後はヘマトクリット値とヘモグロビン量と、それからNa、Kとかを調べて、もし、hypovolemiaの状態があるならば、normovolemiaに直して下さいと若い先生に言います。血圧がもし、普段の血圧よりも、術後の血圧が低いようだったら、ドパミンを使って上げて下さいとも言

います。ただし、あまり上げすぎる必要がなくて、普段の血圧イコールかあるいは、10mmHgぐらい上げるかその程度で、あとは点滴などを使ってmicro circulationを良くして、あとはglycerolを1日朝晩ぐらい使って、4~5日間ですね。脳圧をcontrolするという事だけしか言いません。それで、治療の関係でいろいろ言いますので、後は、コメリアンとかいろいろな薬を使って特別この薬が特に効果があったっていうのは、あまり経験ありませんので、やはり最初に言った基本的な所だけで、ある程度いいのではないかと考えております。

Ca²⁺ channel blockerを使わなければいけないとは思ってないですね。その4種類ぐらいあるCa²⁺ channel blockerのどれが一番いいのかということは、私は経験ありませんので、逆に教えて下さればありがたいですが。

(和田先生)

nimodipineあたりが最近多く取り上げられてきていますね。mildだとか言われてますが、どうなんでしょうか。

(佐々木先生)

私は実際に、それを使ってないんでわからないです。

(和田先生)

何か他に質問ございませんか。

(佐々木先生)

逆に、この病院では例えばそのCa²⁺ channel blockerを使われて何かのimpressionがございますでしょうか。

(和田先生)

差異はそんなにないんですけど。ただnikardipineは入った時からずっと使ってますけど、60mg/dayぐらい。他にhemodilution therapyですか。

普段の治療をやっているながら1週間目ぐらいで症状が出た時はどうなさいますか。

(佐々木先生)

1週間目で、ある程度麻痺が出て来て、CTでlow density areaが出た場合ですか。

まず血圧をもう少し上げさせます。それでCTでmass effectが非常に強い場合には、僕はdecompressionをさせます。外減圧をします。

(和田先生)

私達は内減圧をする場合もあります。例えば血圧を上げて、それで駄目で、mannitol、glycerolを増やして、駄目だったという場合に、内減圧をしにくわけですが、大抵結果はあまり良くないですね。

(佐々木先生)

内減圧をしたことは、もちろんありますけれど。

最近では手術中にある程度もう、これは非常に grade とかで、最初から脳が腫れているような case で、ものすごい、べたーっという出血の場合にはですね、ある程度もう、その early surgery の時期に内減圧をする場合もあります。

この case がおそらくこうなるだろうということ を予測して内減圧をして frontal の方を開けておいて、それから drainage をして骨もはずしてしまうという case。そういうのは余程のひどい case ですけれども。

(和田先生)

他にございませんか。

それでは佐々木先生どうもありがとうございました。

SPECT による脳機能測定

京都大学医学部 核医学科 米倉 義晴

はじめに

1920年代に放射性同位元素(ラジオアイソトープ)が初めてヒトに投与されて¹⁾以来、核医学は半世紀を超える歴史の中でめざましい発展を遂げてきた。この間に様々な検査法が登場したが、どれをとってみても、いずれもトレーサーとして投与したラジオアイソトープの動態を追跡する機能診断法としての共通の特徴を有する。

例えば、脳における循環代謝の測定は、古く1945年における N_2O ガスを用いた全脳での測定に始まる²⁾。その後、ラジオアイソトープの臨床診断への普及にともなって、 ^{133}Xe などの不活性ガスをトレーサーとして用いた局所脳血流量の測定が開始された³⁾。残念ながら ^{133}Xe から出るガンマ線はそのエネルギーが弱く、脳の比較的表層部の血流評価に限られていたが、これらのラジオアイソトープを用いる核医学診断法では、ごく微量の化学物質を標識してトレーサーとして投与することにより、生体の生理・代謝系になんら影響を与えることなくその動きを観察できる特徴がある。

近年、X線CTあるいは核磁気共鳴画像(MRI)といった新しい画像診断法の登場により従来のX線診断学が大きな変貌を遂げたが、機能診断法としての核医学もまた次の新しい飛躍を迫られている。例えば、X線CTの登場によって脳のシンチグラフィが激減したように、単に病変の位置やひろがりを検出する方法としての核医学画像はその役割が低下してきている。また、X線診断学における各種のデジタル画像の出現は、従来もっぱら核医学画像が得意としていた画像処理の領域にも入り込んでいく。

それでは、核医学の次のステップとはどのような方向なのだろうか。その鍵は核医学が本来持っているトレーサー法としての特徴にあると思われる。1970年代後半におけるポジトロン断層法(positron emission tomography: PET)の登場は、この特徴を最もよく利用したものと言えるだろう。様々な化学物質を標識して利用できるようになり、その体内分布を断層像として正確に測定できる利点⁴⁾と併せて、局所脳機能の三次元的なマッピングへと応用されるようになった。PETは限られた施設で研究を目的として行われているに過ぎないが、体の中で使われる様々な生化学物質を標識して投与し、これを体外から測定できれば、核医学にとって全く新しい分野が開けるわけで、しかもその可能性には計り知れないものがある。

残念ながらPETは、まだ限られた施設で研究を目的として行われているに過ぎないが、PETと同様にラジオアイソトープの断層像が得られるシングルフォトン・エミッションCT(single photon emission computed tomography: SPECT)は、一般の核医学診療施設においても普及してきており⁵⁾、もしPETと同じような情報が得られるとすればその臨床への寄与はきわめて大きいと思われる。本項ではこのSPECTによる脳機能測定を取り上げ、その基礎的な成果と将来の方向について述べる。

SPECT による機能測定の特徴

1) PET との比較

ラジオアイソトープの断層像への試みは古く1960年代にさかのぼる。1970年代にX線CTが登場すると、核医学の分野でもPETやSPECTの研究が進められ、これらは常に対比して議論されてきた。

Table 1 PET と SPECT の歴史

PET	
1962	S. Rankowits (Positron scanner)
1975	M. M. Ter-Pogossian (PETT)
1979	M. Reivich (Regional glucose metabolism)
1980	R. S. J. Frackowiak (RCBF & oxygen metabolism)
1983	H. N. Wagner, Jr. (Dopamine receptor imaging)
SPECT	
1963	D. E. Kuhl (Radionuclide tomography)
1976	D. E. Kuhl (MARK IV)
1982	D. E. Kuhl, T. C. Hill (IMP with SPECT)
1984	W. C. Eckelman (Muscarinic receptor imaging)

Table 2 PET と SPECT の特徴

		PET	SPECT
物理的特徴	感度	◎	×
	空間解像力	○	△
	定量性	◎	△
	エネルギー情報	×	◎
化学的特徴	放射性医薬品の準備	△	○
	代謝情報	◎	○
その他	操作の容易性	×	○
	費用	×	○
	検査時間	△	○

Table 3 PET と SPECT による
脳機能測定と標識化合物

Brain Function	PET	SPECT
BBB	Ga-68 EDTA	Tc-99m DTPA
Blood volume		
Red Blood Cells	O-15 CO, C-11 CO	Tc-99m RBC
Plasma	Cu-62 HSA	Tc-99m HSA
Flow	O-15 CO ₂ , O-15 H ₂ O	I-123 IMP, Tc-99m HM-PAO
Metabolism		
Oxygen	O-15 O ₂	
Glucose	F-18 FDG, C-11 glucose	I-123 IBG, I-123 BGA
Amino acid	C-11 methionine	I-123 AMT
Neurotransmission		
Transmitter	F-18 FDOPA	
Receptor	C-11 NMSP	I-123 ISP
	C-11 carfentanil	
		I-123 IQNB

Table 1 に、PET と SPECT の発展の鍵となる出来事を示したが、両者がきわめてよく似た歩みを示してきたのが明らかである。これは偶然ではなく、お互いに強い影響を与えながら進んできたことを示すものであろう。

しかし一方で、PET と SPECT は同じように輪切りの断層像が得られるというものの、その原理や測定法から実際の運営に至るまで大きな差が存在する⁶⁾。それぞれの特徴を Table 2 に模式的に示した。物理的な視点からみると、その性能では PET がはるかに SPECT を凌いでいるが、SPECT はガンマ線のエネルギー情報を利用できるという利点がある。これを用いて、同時に多核種の分布を調べることが可能で、これは PET にはない特徴である。また、その操作の容易性と一般の臨床への普及度を考えると、将来的にも臨床核医学の中心が SPECT にあることは疑いようのない事実である。ここで、SPECT の将来にどの程度期待できるかは、何より

も放射性医薬品の開発にかかっていることが明らかである。すなわち、PET で得られるような代謝情報を SPECT で捉えられるのかどうか最大の課題となっている。

2) 放射性医薬品の特徴

Table 3 に示したような多くの標識化合物が SPECT の臨床で用いられており、また新しく開発されている。単に血液プールや血流のみならず、代謝やレセプターなどの幅広い機能測定も可能となりつつある。ここで注意しなければならないのは、PET で使われた化合物が炭素、窒素、酸素などのラジオアイソトープを利用して、代謝物質そのものを標識したのに対して、SPECT では全く異なるアイデアが要求される点である。SPECT では、^{99m}Tc や ¹²³I など生体にとっては異物を用いて標識しなければならないので、SPECT による代謝イメージングでは、代謝のある一部のみを測定することをねら

Table 4 新しく開発された脳血流トレーサー

IMP : I-123 N-isopropyl-p-iodoamphetamine
HM-PAO : Tc-99m d, l-hexamethyl-propyleneamine oxime
ECD : Tc-99m L, L-ethyl-cysteinate dimer

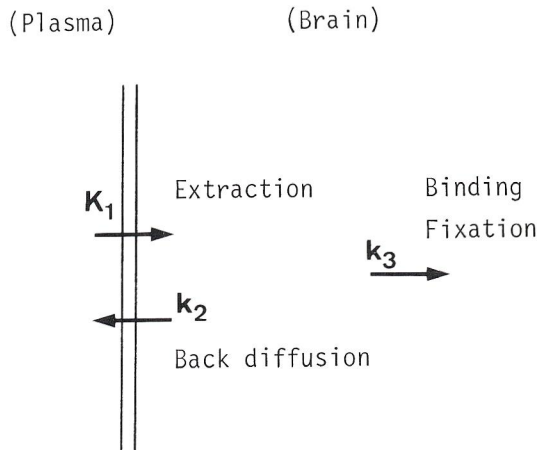


Fig. 1 脳血流トレーサーの動態モデル

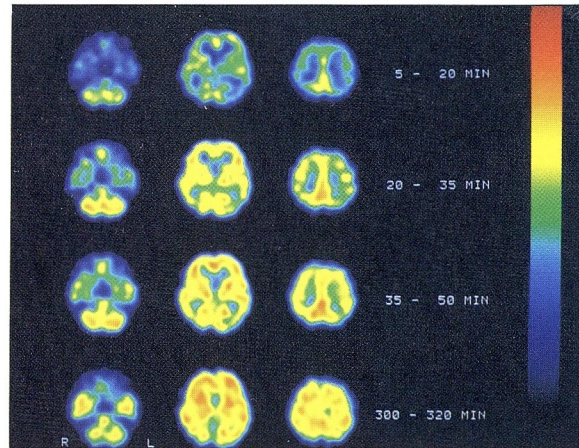


Fig. 2 IMPの経時的变化 (正常例)

って開発されたものが多い。しかしながら、これらの化合物がどのような機能を表わすのかについては、注意深い検証が必要となる。

脳血流の評価

臓器の血流を評価することを目的としたトレーサーは、以前より多くある。例えば、脳血流測定のための ^{133}Xe や心筋血流の評価を目的とした ^{201}Tl などは、臨床でも広く使われてきた。最近新しく開発された化合物は、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ や ^{123}I を用いることによってSPECTによる三次元的なマッピングを目的としている。Table 4に、最近開発された局所脳血流トレーサーを示す。これらの放射性医薬品は、いずれも高い脂溶性を有し、初回循環で高率に脳組織に取り込まれるが、それぞれ異なったメカニズムによって脳にとどまる。このために脳内における挙動にも差が見られ、臨床利用に際してもそれぞれの特徴をよく理解しておくことが重要である。

すなわち、これらの血流分布の評価を目的として開発されたトレーサーは、マイクロスフェアと同様に血流によって組織に運ばれた量のうち大部分がそのまま組織内にとどまれば理想的だが、実際には様々な要因によって組織から洗い出されてくる。Fig. 1に、これらの血流トレーサーの脳における挙動を

示す一般的な動態モデルを示す。ここで、脳組織への取り込みを示す k_1 は、血流量とextractionの積で表わされる。これに対して、組織へのretentionを表わす k_3 は、それぞれのトレーサーによってその意味がかなり異なっている。IMPでは、これが非特異的なアミン結合によるとされているが⁷⁾、脳内における挙動は血流に依存した要因が大きい。HM-PAOでは、脂溶性の化合物が水溶性の化合物に変換されるためにretentionすると考えられるが、組織からの逆拡散(k_2)がかなり存在するために組織にとどまったトレーサーが必ずしも血流量と比例しない問題点を抱えている⁸⁾。ECDでは、このretentionのメカニズムが脳内の代謝に関連するのではないかと報告されている⁹⁾が、その詳細は明らかではない。以下に、現在臨床に用いられているIMPと近い将来に利用できるHM-PAOについてそれぞれの特徴を述べる。

1) IMP

IMPは、脳腫瘍や脳梗塞の亜急性期の一部の症例をのぞいて、投与直後にはほぼ脳血流と一致した分布を示すが¹⁰⁾¹¹⁾、時間の経過とともにその分布が変化することが知られている。Fig. 2にその正常例における変化を示すが、投与5時間後には全脳でほぼ均一な分布が得られている。しかしよくみると、小

Fig. 3 IMPによるSPECTとPETによる脳血流量との比較
X線CTで明らかな梗塞の見られない一側性虚血例について患側/健側比を比較した結果を示す

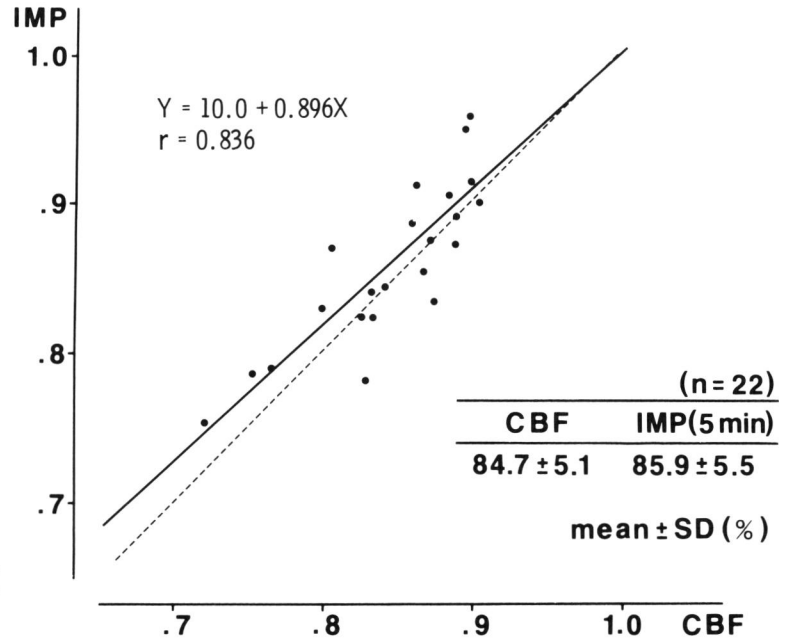


Fig. 4 a

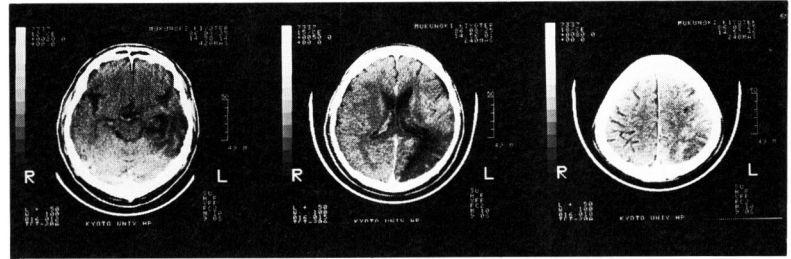
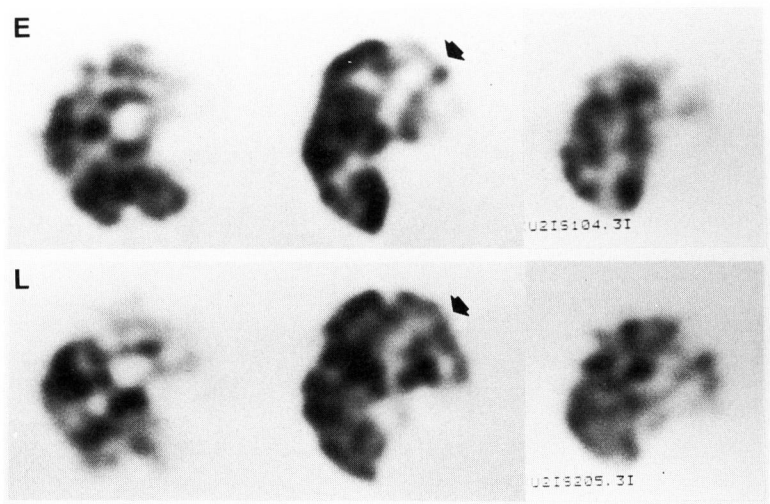


Fig. 4 IMPの“再分布”現象
a X線CT像
b IMP投与後20~50分の早期像(E)と5時間後の後期像(L)
X線CTで低吸収となっていない左前頭部(矢印)で“再分布”が見られる



脳や後頭葉の大脳皮質では比較的洗い出しが速いのに対して、前頭葉皮質や基底核では相対的に高い集積がみられ、IMPの挙動が単なる血流のみによって規定されているのではないことをうかがわせる¹²⁾。

このような脳内分布の経時的な変化は、IMPを用いて脳血流を評価する際に投与後できるだけ早期にSPECTを施行する必要があることを示してい

る。IMP投与後20分以内の分布は、比較的軽度の脳虚血においてもPETを用いて測定した脳血流量とよく一致するが¹²⁾ (Fig. 3)、脳腫瘍などでは投与直後から分布の変化が観察される¹³⁾。

ところで、IMPの脳内分布が変化することを逆に利用して診断に有用な情報が得られないかと期待されている。Fig. 4は、脳梗塞例におけるIMPの

分布を投与後1時間以内と5時間後で比較した結果だが、X線CTで低吸収を示す領域ではどちらの画像でも欠損像となっているが、比較的軽度の虚血部では5時間後の像で健常部とのコントラストが低下してきている（いわゆる“再分布”現象）。RaynaudらがIMPの後期像が脳組織の酸素代謝と関連していると報告して以来¹⁴⁾、IMPの経時的な変化が注目されてきたが、必ずしも明確な結論は得られていない。慢性期の脳梗塞では、梗塞部では“再分布”現象が見られず、X線CT上で低吸収を示さない領域では多少ともこの現象がみられるのは事実だが、問題はIMPの後期像がX線CT以上の情報を提供するかどうかにある。Fig. 5にPETを用いて測定した酸素消費量と対比検討した結果を示すが、酸素消

費量がある閾値（ $1.5 \text{ ml O}_2/\text{min}/100 \text{ g}$ ）以下の領域では確かに“再分布”が悪いものの、これを越える領域では酸素消費量と“再分布”の程度は必ずしも相関しない¹⁵⁾。しかし、血行再建術を行った症例での検討では、“再分布”と術後の脳血流の回復にはよい相関がみられたとの報告もあり¹⁶⁾、今後の検討課題である。

2) HM-PAO

HM-PAOは、^{99m}Tc標識化合物のため画質に優れることとジェネレーターを用意しておけば緊急時の検査が可能になる点で、その臨床への普及が期待されている。しかしIMPとHM-PAOを比較した結果では、虚血部におけるコントラストが低いことが指摘されている¹⁷⁾ (Fig. 6)。この原因としては、一

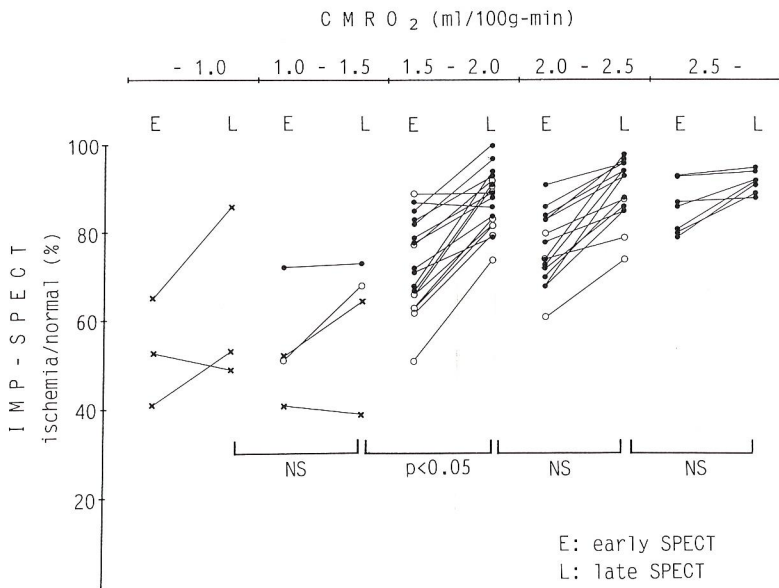


Fig. 5 IMPの経時的変化と酸素消費量の比較
 $1.5 \text{ ml O}_2/\text{min}/100 \text{ g}$ 以下に酸素消費量の低下した領域では“再分布”が悪い

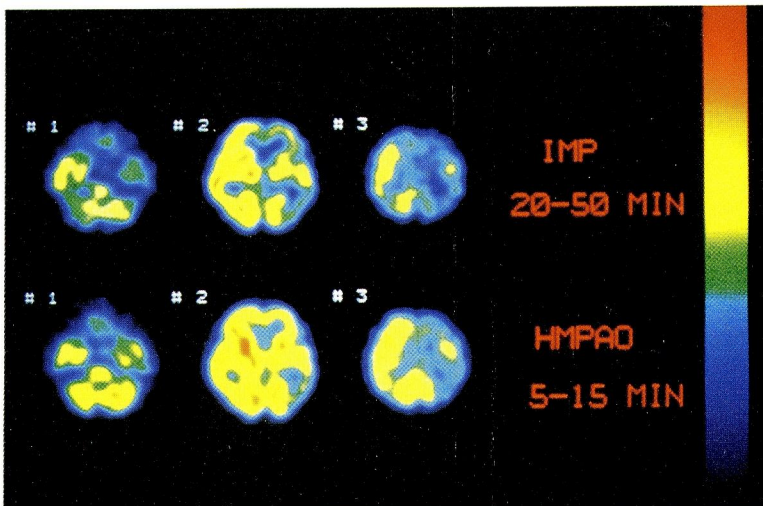


Fig. 6 同一症例によるIMPとHM-PAOの比較
 左半球の虚血部でHM-PAOのコントラストが悪い

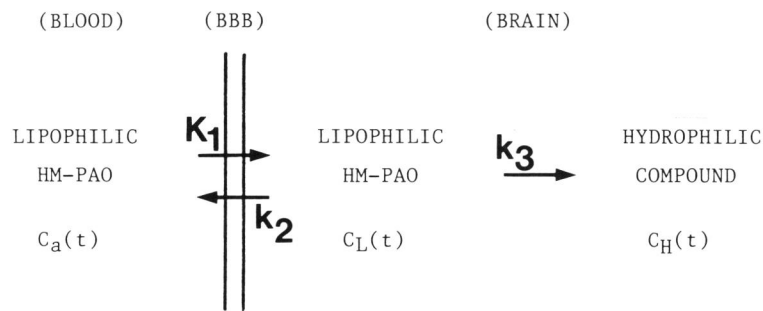


Fig. 7 HM-PAO の脳内挙動を示すコンパートメントモデル

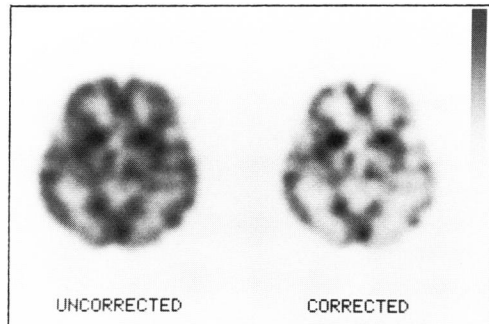


Fig. 8 HM-PAO SPECT における逆拡散の補正効果

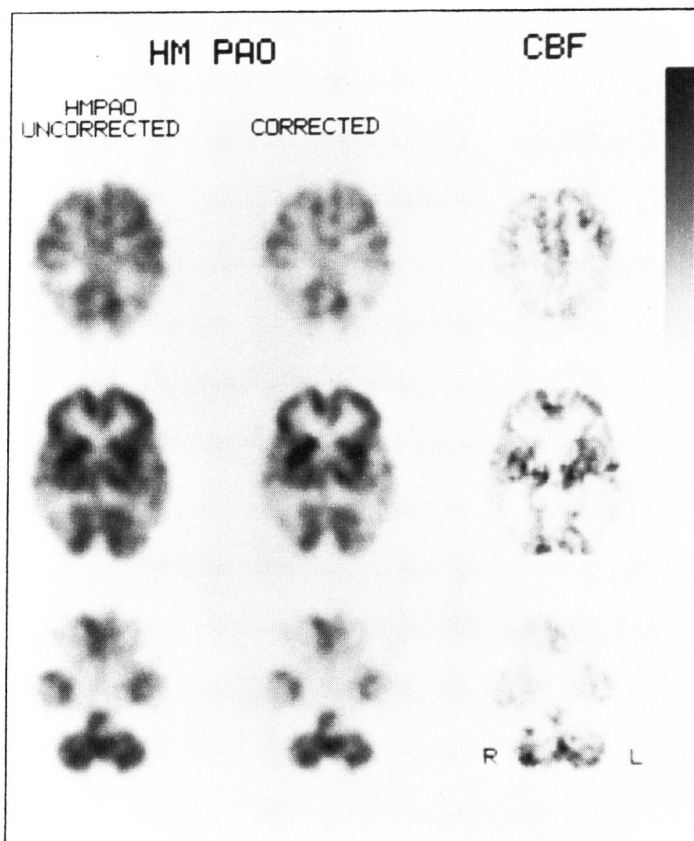


Fig. 9 アルツハイマー病の HM-PAO による SPECT と PET を用いて測定した脳血流量
 左：HM-PAO SPECT (補正前)
 中：HM-PAO SPECT (補正後)
 右：PET による脳血流量

度脳組織に取り込まれたトレーサーのうち、かなりの部分が再度血液中に逆拡散してくるためではないかと考えられている。この逆拡散は、投与後かなり早期に起こり、数分後には定常状態となる。正常脳

組織において最終的に脳組織にとどまる割合は50～60%と考えられ、この逆拡散するトレーサーの量は血流量の多い部位ほど多いことになる¹⁸⁾。

Lassen らは、HM-PAO の挙動について Fig. 7 の

ようなコンパートメントモデルを提唱し、この逆拡散するトレーサーの量を補正して、血流量に比例する分布を求めることができるとしている¹⁸⁾。この場合に、水溶性の HM-PAO が水溶性の化合物に変化

いはこれらの物質を組織に送り込む血流もまた刻々と変動する点である。つまり、グルコースや酸素の消費量を測定することによって、代謝の状態を評価し、さらには局所の神経活動の状態を推定できるわ

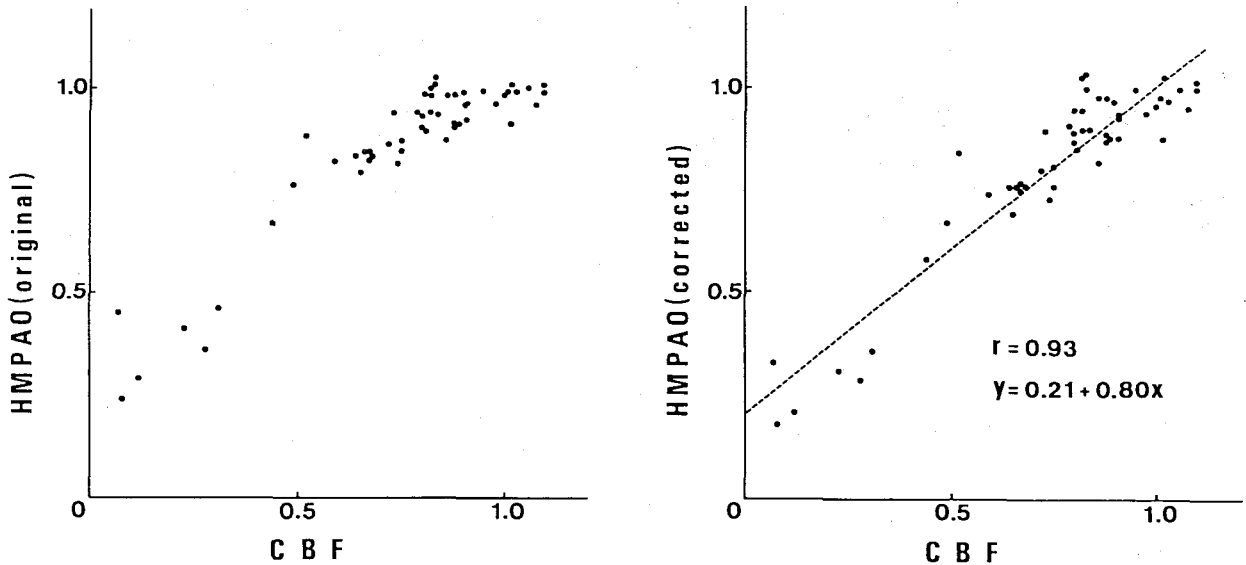


Fig.10 HM-PAO SPECT と PET による脳血流量 (CBF) の比較
小脳に対する比として比較したもので、HM-PAO の逆拡散の補正前(左)に比べて、補正後(右)は直線に近づいている

する割合 (k_3) が脳組織全体で一定であること、脳内のどこかの領域の血流量がわかっていることが前提となる。一般には、小脳の血流量を一定と仮定すれば実用上差し支えない範囲でこの補正が可能である。

小脳の血流量を 55 ml/min/100 g と仮定してこのような補正を行った結果を Fig. 8 に示す。Fig. 9 は、アルツハイマー病における結果を PET を用いて測定した局所脳血流量の分布と比較したもので、両側の頭頂葉および側頭葉における血流低下が明らかになり、PET の血流画像に近づいている。HM-PAO の画像を PET で求めた脳血流分布と比較した結果でも、補正によって血流量との関係がより直線的になっている¹⁹⁾ (Fig. 10)。

代謝の評価

1) 血流測定による推定

脳は、グルコースを主なエネルギー源として利用し、酸素の供給のもとに好氣的糖代謝を行っている (Fig. 11)。ここで脳に特徴的なのは、エネルギーの蓄積が行われないので、必要となるエネルギー需要の変化に応じて利用される酸素やグルコース、ある

けである²⁰⁾ (Fig. 12)。

生理的な刺激を加えると脳の局所における神経活動が高まる様子を、血流や代謝の増加として捉えることができる。PET は、その初期の段階から神経生理学や神経科学の領域から注目されており、視覚や聴覚などの刺激を加えてその反応を観察する研究もなされてきた。これは、脳における機能の局在化を実証するのみならず、各種の病態における神経機能の脱落を明らかにする意義もある²¹⁾。

血流と代謝が一致して変化するような疾患では、

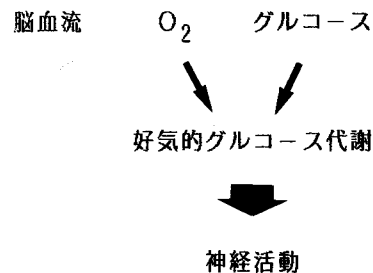


Fig.11 脳循環代謝の模式図

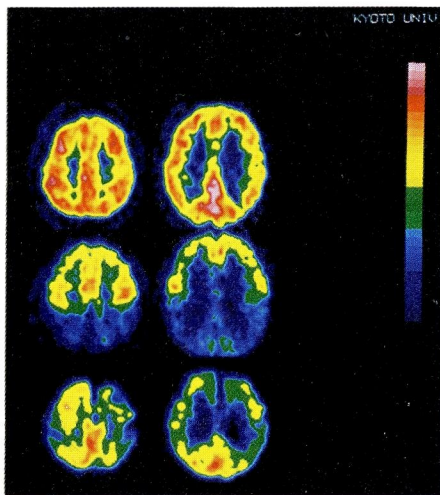


Fig.12 PETによる糖代謝の測定
 上：正常例
 中：アルツハイマー病
 下：脳血管性痴呆

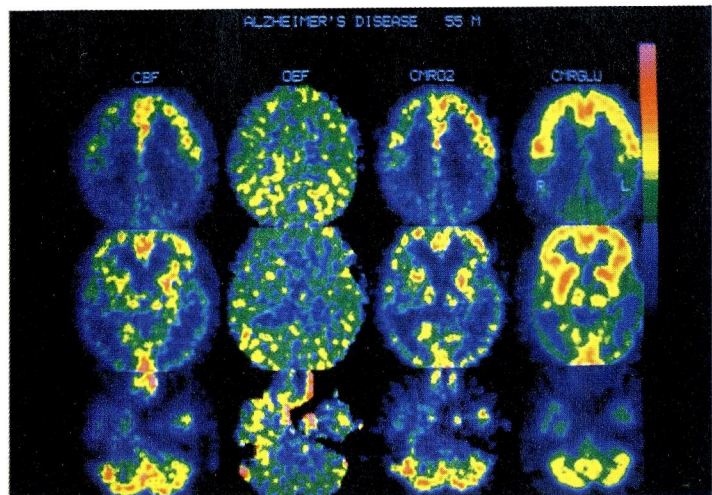


Fig.13 アルツハイマー病の脳循環代謝
 左から脳血流量 (CRF)、酸素摂取率 (OEF)、酸素消費量 (CMRO₂)、グルコース消費量 (CMRGLU)を示すが、側頭頂葉皮質で血流と代謝の一致した低下が見られる

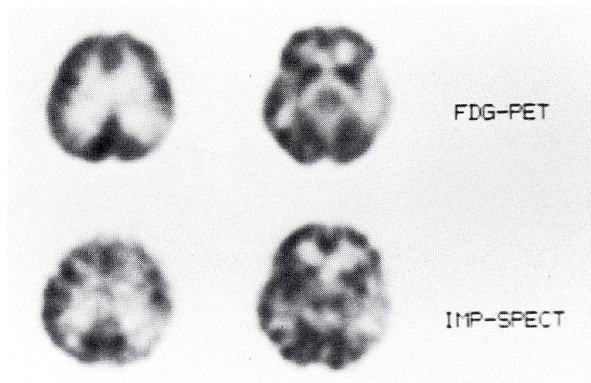


Fig.14 アルツハイマー病のPETによる糖代謝像とIMPによる脳血流SPECT像

前述の血流の情報から代謝を推定することも可能である。例えば、多くの神経疾患では神経機能の脱落が血流と代謝の一致した低下として現われることが、PETを用いて確認されており (Fig. 13)、SPECTによる脳血流測定の意味がある。Fig. 14はこのような一例で、FDGを用いて測定したグルコース消費量を示すPET像と全く同じような画像が、IMPによる脳血流のSPECT像でも得られている。

2) 糖代謝測定の可能性

もちろんSPECTにより代謝そのものを画像化するためには、新しい標識化合物の開発が鍵となるが、SPECTで利用されるガンマ線核種は、その多くが生体にとって異物である。^{99m}Tcや¹²³Iといった重い元素を標識することによって、元の化合物の性質は大きく変化する。このために、代謝そのものを追跡するのではなく、これに関連した機能を評価する方向が考えられている⁶⁾。

例えば、Fig. 15に示すグルコースの誘導体の中で、FDGはPETによるグルコース代謝の測定に利用されているが、ヨードベンジルグルコース (IBG) とベンゾイルグルコースアミン (BGA) はSPECTへの応用の可能な¹²³Iによる標識を意図した化合物である。これらの化合物は単にグルコースとよく似た構造を持っているだけでなく、IBGはグルコースの細胞膜の輸送過程のみを表わし、BGAはグルコース代謝のその次のステップを調節するヘキソキナーゼとの関連が注目されている²²⁾。

3) その他の機能測定

血流やエネルギー代謝のみならず、広い分野で新しい標識化合物の開発が進められている。これらには、神経伝達機能の評価を目的とした化合物や、モノクローナル抗体を用いた標識化合物がある。

脳には多数のニューロンが複雑なネットワークを形成し、お互いに情報の伝達を行っているが、この

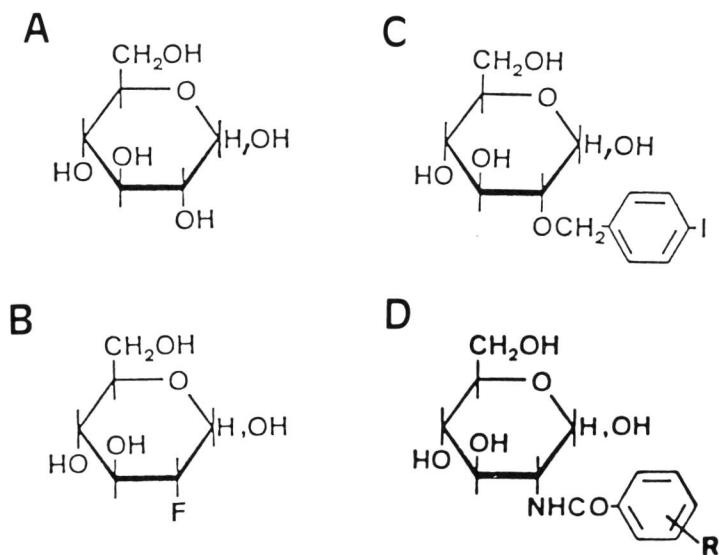


Fig.15 グルコースとその標識化合物
 A：グルコース
 B：フルオロデオキシグルコース (FDG)
 C：ヨードベンジグルコース (IBG)
 D：ベンゾイルグルコースアミン (BGA)

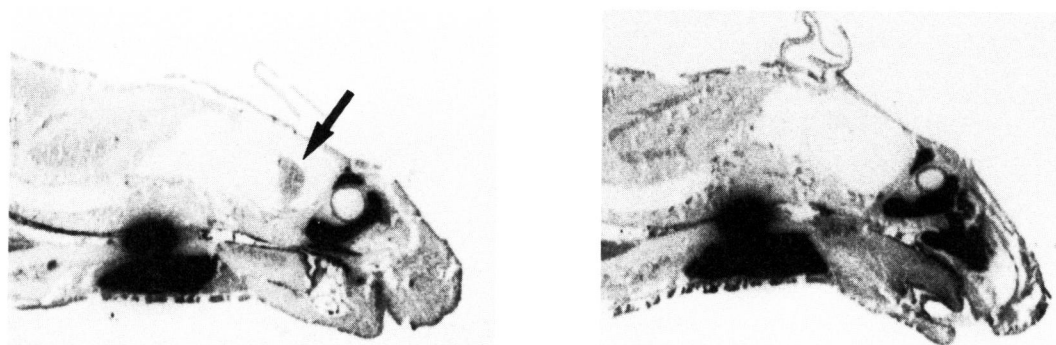


Fig.16 ヨードスピペロン (ISP) のマウスにおけるオートラジオグラム
 左：ドーパミン D₂ レセプターの豊富な線状体に強い集積 (矢印) が見られる
 右：あらかじめ (+)-ブタクラモルの投与によって阻害するとこの集積は見られない

間の情報のやりとりはシナプスを介して神経伝達物質によって行われる。すなわち、ニューロンの軸索 (アクソン) の電気的興奮によって伝送されてきた信号は、その終末から放出される神経伝達物質に受け継がれ、次のニューロンの受容体 (レセプター) に結合することによって情報が伝達される。PET では、この神経伝達物質の前駆物質やレセプターに結合する化合物の挙動が追跡されている²³⁾。

ヒトの脳におけるレセプターのイメージングは、1983年に Wagner らによって初めてドーパミンレセプターが視覚化されて²⁴⁾以来、各国の研究者により次々と報告されている。SPECT によるレセプターイメージングも急速な進歩を遂げており、既にいくつかの標識化合物が臨床利用の可能な段階にきている。Fig. 16 にその一つとして、ヨードスピペロン (ISP) によるドーパミン D₂ レセプターのオートラ

ジオグラムを示す²⁴⁾。PET によるレセプターイメージングは、最近では分裂病などの精神神経疾患へも研究が進められており、また治療に用いられる薬剤の効果判定などへの応用も考えられる。

おわりに

以上紹介してきたように、SPECT による血流や代謝などのイメージングはめざましい進歩を遂げつつある。ここで問題となるのは、単に PET と同じような方向を探るのではなく、SPECT の独自性を活かして臨床に即した応用を考えなければならない点であろう。

例えば、PET では原理的にラジオアイソトープの体内分布を絶対値として求められるので、定量的な機能測定がなされている。しかし SPECT では、ガンマ線の吸収や散乱の影響を完全には補正でき

ず、放射能の測定装置としては限界がある。

PET が従来の生化学の知識を基礎にしてこれをヒトに応用する点に重点がおかれてきたのに対して、SPECT では全く異なった発想が必要であろう。すなわち、標識化合物をターゲットとする臓器にまず集積させて、その後目的とするメカニズムによって組織内に捕捉させるといった方法が考えられる。SPECT の今後の進む方向は、核医学そのものの存在を問うものと考えてもよいのではなかろうか。

文 献

- 1) Blumgart HL, Yens OC : Studies on the velocity of blood flow. I. The method utilized. *J Clin Invest* 4 : 1, 1927
- 2) Kety SS, Schmidt CF : The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. *Am J Physiol* 143 : 53, 1945
- 3) Lassen NA, Ingvar DH : The blood flow of the cerebral cortex determined by radioactive Kr-85. *Experientia* 17 : 42, 1961
- 4) Eichling JO, Higgins CS, Ter-Pogossian MM : Determination of radionuclide concentrations with positron CT scanning (PETT). *J Nucl Med* 18 : 845, 1977
- 5) 米倉義晴, 鳥塚莞爾 : シングルフォトン ECT —その現状と展望—。日本臨床画像医学雑誌 3 : 546, 1984
- 6) 米倉義晴 : 核医学の新しい方向 : エミッション CT による代謝イメージング。日本放射線技術学会雑誌 44 : 652, 1988
- 7) Winchell HS, Horst WD, Braun L, et al : N-isopropyl-(I-123) p-iodoamphetamine : single-pass brain uptake and wash-out ; binding to brain synaptosomes ; and localization in dog and monkey brain. *J Nucl Med* 21 : 947, 1980
- 8) Lassen NA, Andersen AR, Friberg H, et al : Technetium-99m-HMPAO as a tracer of cerebral blood flow distribution : a kinetic analysis. *J Cereb Blood Flow Metab* 7 (suppl 1) : S535, 1987
- 9) Walovitch RC, Makuch J, Knapik G, et al : Brain retention of Tc99m-ECD is related to in vivo metabolism. *J Nucl Med* 29 : 747, 1988
- 10) Tanada S, Yonekura Y, Senda M, et al : Regional distribution of N-isopropyl-p-(I-123) iodo-amphetamine in cerebrovascular disease compared with regional cerebral blood flow and oxygen metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab* 5 (suppl 1) : S563, 1985
- 11) 米倉義晴, 鳥塚莞爾 : 脳の画像診断における SPECT と PET。日本医師会雑誌 96 : 226, 1986
- 12) Nishizawa S, Tanada S, Yonekura Y, et al : Regional dynamics of N-isopropyl- [¹²³I] p-iodoamphetamine in human brain. *J Nucl Med* 30 : (in press).
- 13) 西澤貞彦, 棚田修二, 藤田 透, 他 : 脳腫瘍における N-isopropyl-[I-123] p-iodoamphetamine による局所脳血流 SPECT の意義。核医学 24 : 15, 1987
- 14) Raynaud C, Rancurel G, Samson Y, et al : Measurement of oxygen metabolism, I-123-IMP distribution and rCBF-Xe in patients with ischemic vascular disease. *J Nucl Med* 25 : P8, 1984
- 15) Nishizawa S, Yonekura Y, Tanada S, et al : Value and limitation of early and late SPECT of I-123 IMP in CVD : comparison with PET measurement of cerebral blood flow and oxygen metabolism. *J Nucl Med* 29 : 844, 1988
- 16) Maurer AH, Vitti RA, Brooks K, et al : Significance of patterns of I-123 iodoamphetamine redistribution for predicting successful revascularization following carotid endarterectomy. *J Nucl Med* 29 : 844, 1988
- 17) 西澤貞彦, 米倉義晴, 藤田 透, 他 : Tc-99m-d, I-HMPAO を用いた脳血流 SPECT の検討。核医学 24 : 1521, 1987
- 18) Lassen NA, Andersen AR, Neirinckx RD, et al : Validation of ceretec. In : *The Clinical Application of rCBF Imaging by SPET*, Ell PJ, et al, eds, Amersham International PLC, Little Chalfont, 1987, p 14.
- 19) Yonekura Y, Nishizawa S, Mukai T, et al : SPECT with [^{99m}Tc]-d, I-hexamethylpropyleneamine oxime (HM-PAO) compared with regional cerebral blood flow measured by PET : effects of linearization. *J Cereb Blood Flow Metab* 8(suppl 1) : S82, 1988
- 20) 米倉義晴 : PET によるエネルギー代謝マッピング。病態生理 6 : 516-522, 1987
- 21) Mazziotta JC, Phelps ME : Positron emission tomography studies of the brain. "Positron Emission Tomography and Autoradiography : Principles and Applications for the Brain and Heart", Phelps ME, et al, eds, Raven Press, New York, 1986, p 493
- 22) Magata Y, Saji H, Arano Y, et al : Procurement of radioiodinated glucose derivative and its biological character. *Nucl Med Biol* 14 : 7, 1987
- 23) 米倉義晴, 鳥塚莞爾 : ポジトロン断層法 (PET) による神経受容体イメージング。医学のあゆみ 141 : 111, 1987
- 24) Wagner HN, Burns HD, Dannals RF, et al : Imaging dopamine receptors in the human brain by positron emission tomography. *Science* 221 : 1264, 1983
- 25) Saji H, Nakatsuka I, Shiba K, et al : Radioiodinated 2'-iodospiperone : a new radioligand for in vivo dopamine receptor study. *Life Sci* 41 : 1999, 1987

質疑応答

(中川原先生)

米倉先生、どうもありがとうございました。

SPECT については現在、flow studyが中心であります。米倉先生には SPECT の将来について展望していただいたわけですが、せっかくの機会ですから質疑応答をお願いいたします。

では、まず私の方から1つ質問いたします。今 H S A (Human serum albumin) という plasma volume を計るトレーサーの話が出てまいりましたが、これはそろそろ市販されるのでしょうか。

(米倉先生)

従来の HSA が例のミドリ十字さんのややこしいことで使えなくなったり、あるいは非常に不安定だということで、新しい HSA トレーサーが開発されています。

今年(昭和63年)の春に治験が終り、それから1年かかりますので来年の春くらいに出てくるのではないかと思います。

この HSA トレーサーは非常に安定した化合物で、多分ヨード131が使われますが、安定な化合物ですから、plasma volumeを計るという意味では多分、かなり役に立つのではないかと思います。

(中川原先生)

他に何かございませんでしょうか。丹治先生どうぞ。

(丹治先生)

一番最後のアミノ酸についてですが、特に iodo-spiperoneの分布にたいへん興味をもっているのですけれども、あの場合、分解能はどの位までわかるのでしょうか。

(米倉先生)

systemの分解能としては、現在我々がもっている SPECT 装置の使用中心で11mmなんですね。したがって、猿では画像化はきついですと言えますが、人間であれば11mmだとドパミンリセプターのマッピングが可能と思われれます。

また現在、これとは違う種類の化合物がアメリカで開発され臨床治験が開始されています。彼らは回転型のガンマカメラを使っています、分解能は多分20mm前後だと思えますけれども、右左の線状体が一体となって、ぼやーっと写っているという状態ですが、高い分解能の SPECT 装置を使えば、十分画像化はできると思われれます。

(丹治先生)

測定時間についてはどうでしょうか。

(米倉先生)

それは、そんなにかかりません。我々の場合でも高々5分以内の測定時間です。このトレーサーでは局在性が高いために画像としても非常に出しやすいということです。ただ、あの化合物でもし何か問題があるとしたら、化合物の安定性に関する問題です。血中でのヨードスピペロンは直ちに消えてしまいますので、脳の中では初回循環でほとんど瞬時に入った最初の非常に脂溶性が高い状態のものが、そのまま retention されますが、specificな binding site を持たない領域からは、どんどん洗い出されてきて、その結果あのような contrast が付くのではないかと思われれます。

それから、もしそうだとすると集積に関しては、そこへ行く blood flowの量に影響される可能性があるわけですから、そのことを別のflowトレーサーで押えなければならないかもしれません。

(中川原先生)

その他、ご質問はございませんか。どうぞ佐々木先生。

(佐々木先生)

素人の質問で大変申し訳ないのですが、IMPで認められる再分布現象はHM-PAOでは起こらないんですが、その差の理由と、本当にあのIMPのdelayed imageがtissue viabilityに関係すると言えるのか、そこらへんのことをもう少し詳しく教えていただきたいと思えます。

(米倉先生)

これは結論がついている問題ではないのですけれども、HM-PAOとIMPの差からお話したいと思うんですけれども、HM-PAOの場合にも先程ヨードスピペロンについて言ったと同じような問題点がありまして、投与して数分経ちますと血中にはlipophilicなものは存在しません。そのために脳の中に入り得るトレーサーは、投与後の最初の1回循環ぐらいで決ってしまいます。その直後、脳から50%ぐらいのHM-PAOが脳からもう1度出てきますが、それらはどんどん壊されて代謝されるので、最終的に動脈血から脳の中に取り込まれた段階(PETとかSPECTをやっている方はご存じだと思いますが、入力(input function)と言うのですが)のHM-PAOの、その後の脳内のactivityは、投与後大体2分から3分すると定常状態になります。だから初期分布とflowとは必ずしもlinearの関係にはないけれども、最初に得られた画像は、そのまま変化

しないのがHM-PAOの特徴なんです。そのため再分布という現象はもちろん起こらず、虚血の部分はトレーサーの集まりが少ないまま変化しないわけですから、これでtissue viabilityを判定することは不可能です。

一方、IMPの方は、実は一旦脳の中に取込まれたものがもう一度出てきたり、あるいは肺がリザーバーとなって、ここからじわじわIMPの格好で出てきたものが、もう一度脳の中に入っていきます。そのように、血液と脳の間でいろいろなturn overが起こります。そうすると何が起こるかという、血液と脳の中である種の平衡状態が生じます。血中濃度と組織内濃度の比は、partition coefficientで分配係数になりますが、この分配係数に添って平衡状態になった時点での分布は、その化合物が脳の中でbindしている部分、またはbindでき得る部分と血中濃度との比になります。たとえば、水を注射しますと最初脳血流に添って脳の中にパッと入りますけれども、その後は水の分布として存在するわけですが、それと同じことがIMPの場合にも起こり得るのではないかと考えられます。水の場合は瞬時に、かなり早い時期に洗い出されて平衡状態になりますけれども、IMPの場合には多分3時間、4時間、5時間経てようやく平衡状態になると思われれます。その状態で見ているのは、組織にbindし得るIMPの量ですから、非常に血流の低下がひどくなって、すでにbindできる組織が存在しない所にはもう集まって行きません。

以上がIMPの再分布についての一つの説明として考えられることです。それからもう一つの説明は、それほど単純ではないのですけれども、時間が経つことによって、組織からのIMPのclearance rateにflow dependentなものだけではなくて他のfactorが関与することによって、最終的には投与数時間後のdelayed scanにおいて、“再分布”と言われる現象が生じるという説明です。

次に再分布とtissue viabilityに関してですが、再分布が若干でもあるところは、ある程度組織が保存されている領域だというふうに考えていいと思いますが、問題は再分布の仕方にあると思います。たとえば、最初の分布で50%程度のコントラストの低下がみられたところが、再分布で80%になったからいいのか、あるいは60%にならなかったから悪いのか。そのような判定方法でtissue viabilityを評価できるかどうかは、今のところよく分らないわけです。また、本当に平衡状態になるまでみて行けば、多分、

viabilityの評価が言えるのでしようけれど、4時間、5時間では、まだそこまでいかないかもしれません。

さらに、もっとやっかいなことには肝臓などで代謝された代謝物質がどんどん血中に出てきますので、それが再分布に何らかの影響を与えると、かなり複雑な様相を呈する可能性があります。以上のように、IMPの再分布とtissue viabilityについては結論は出ていませんが、現象としてはCT上、低吸収域の部分には再分布はなく、CT上、低吸収域になっていない虚血の部分には、再分布という現象が見られます。これは事実ですから、何かそれに期待が持たれるのではないかと思います。

(中川原先生)

米倉先生、非常に詳しい説明をどうもありがとうございました。会員一同、大変勉強になったことと思います。

その他に質問がなければ、また懇親会の席でお話を伺いたいと思います。

どうも先生、本日は大変ありがとうございました。