

論文題目

複雑部分発作患者脳の血流調節メカニズム

TITLE The mechanism of controlling regional cerebral blood flow in patients with complex partial seizure.

指導教官名 松下 正明 教授

平成元年4月

東京大学大学院医学系研究科

第3種博士課程(医学)

第二臨床医学専攻(精神医学) 入学

氏名 片山 成仁

①

論文題目

複雑部分発作患者脳の血流調節メカニズム

TITLE The mechanism of controlling regional cerebral blood flow in patients with complex partial seizure.

指導教官名 松下正明教授

平成元年4月

東京大学大学院医学系研究科

第3種博士課程(医学)

第二臨床医学専攻(精神医学) 入学

氏名

片山成仁

抄録

目的：複雑部分発作(CPS)患者における脳血流調節因子 CO_2 の役割を調べること。

対象：12人の複雑部分発作(CPS)患者と15人の健常被験者。

方法：I. H_2^{15}O -PET(Positron Emission Tomography)を用いた脳血流(CBF)(ml/100g/min)と動脈血中 CO_2 分圧(PaCO_2)(mmHg)・同pH・同 $[\text{HCO}_3^-]$ (mEq/ml)・同 O_2 分圧(PaO_2)(mmHg)・呼吸数(回/min)を同時測定した。

II. 検査課題としては過呼吸負荷(HV)により PaCO_2 を変動させ、安静覚醒状態(rest)と比較した。 PaCO_2 の変動に対するCBFの変化率 $\text{VrCO}_2 = \Delta \text{CBF}\% / \Delta \text{PaCO}_2$ を、各部位および全脳で求め、患者群の病側、対側と健常者群で比較した。

III. 側頭葉でCBFと VrCO_2 の左右比を求め、それぞれの間の相関を見た。

IV. 全脳 VrCO_2 を用いて、全脳血流補正值($\text{PaCO}_2 = 40\text{mmHg}$ とした時の値)を求め、両群間で比較した。

結果：I. 患者群ではpHが健常被験者よりも有意に低く、 $[\text{HCO}_3^-]$ ・ PaCO_2 ともに有意に高かった。特に PaCO_2 に関しては患者群では健常被験者と比較して約13%高かった。また、 PaO_2 と呼吸数には群間差がなかったことにより、この結果は一時的な呼吸の変動によるものではなかった可能性が高い。全脳血流に関しては患者群で健常者群と比較して約7%の低下が見られたが、有意な差ではなかった。

II. PaCO_2 の変動に対する脳血流の変化率 VrCO_2 に関しては患者群の両側側頭葉・両側小脳・病側側頭葉で健常者群と比較して有意に低下していた。

III. CBFの左右比と VrCO_2 の左右比とは患者群の内側側頭葉・外側側頭葉・全側頭葉で有意な正の相関があった。

IV. 全脳血流補正值は患者群で健常者群と比較して約17%低く、有意に低かった。

考察：脳神経の活動に伴い、糖が代謝されると CO_2 などの代謝産物が生成される。それら代謝産物の増減により細動脈が拡張-収縮し、脳血流が変動するメカニズムを脳血流の化学的調節という。患者群の側頭葉などで CO_2 に対する脳血管の反応性が低下していたことはこの化学的調節機構に障害がある可能性を示唆する。その背景には安静覚醒時に焦点周囲部位で脳血管が病的に収縮している可能性を考えた。

PaCO_2 をはじめ血液ガスの値については患者群に慢性の呼吸性アシドーシスと類似の機序があるものと考えた。患者群で全脳血流補正值が有意に低いにもかかわらず、脳血流で有意差がないのは、 PaCO_2 を高く保つことで脳血流を増加させる機構の存在が示唆された。 CO_2 には抗てんかん効果とともに発作間欠期に焦点周囲組織中に貯留する糖代謝産物を排泄させる働きもあるため、代償的に CO_2 を呼吸性に高く維持している可能性を考えた。

Key Words: Cerebral Blood Flow, Epilepsy, Hypercapnia, Hypocapnia, Positron Emission Tomography, Vasoreactivity

目次

抄録	・ ・ ・ ・ 2
目次	・ ・ ・ ・ 3
1.はじめに	・ ・ ・ ・ 4
2.対象	・ ・ ・ ・ 5
3.方法	・ ・ ・ ・ 6
4.結果	・ ・ ・ ・ 9
4-1.安静覚醒時の血液ガス・呼吸数	・ ・ ・ ・ 9
4-2.安静覚醒時の脳血流値および補正值	・ ・ ・ 10
4-3.脳血管反応性	・ ・ ・ 10
4-4.側頭葉における脳血流の左右比と脳血管反応性の左右比の関係	・ ・ ・ 11
5.考察	・ ・ ・ 11
6.まとめ	・ ・ ・ 17
謝辞	・ ・ ・ 18
7.文献	・ ・ ・ 19
(表.1)健常被験者の脳血流・PaCO ₂ データ	・ ・ ・ 24
(表.2)CPS患者の脳血流・臨床・PaCO ₂ データ	・ ・ ・ 25
(表.3)PaCO ₂ ・CBF・VrCO ₂ の値(健常者群)	・ ・ ・ 26
(表.4)PaCO ₂ ・CBF・VrCO ₂ の値(患者群)	・ ・ ・ 27
(表.5)部位別脳血管反応率	・ ・ ・ 28
(図.1)PETスキャナー	・ ・ ・ 29
(図.2)ROI(region of interest)の設定	・ ・ ・ 30
(図.3)PaCO ₂	・ ・ ・ 33
(図.4)pH	・ ・ ・ 34
(図.5)[HCO ₃ ⁻]	・ ・ ・ 35
(図.6)全脳血流	・ ・ ・ 36
(図.7)全脳血流補正值	・ ・ ・ 37
(図.8)HVによるCBF・PaCO ₂ の変動	・ ・ ・ 38
(図.9)PaCO ₂ の時間経過	・ ・ ・ 39
(図.10)側頭葉のVrCO ₂	・ ・ ・ 40
(図.11)内側側頭葉のAI	・ ・ ・ 41
(図.12)外側側頭葉のAI	・ ・ ・ 42
(図.13)全側頭葉のAI	・ ・ ・ 43
(図.14)脳血管反応性画像	・ ・ ・ 44

1.はじめに

てんかん発作国際分類(ICES = International Classification of Epileptic Seizures, International League Against Epilepsy, 1981)によれば、てんかん発作を、焦点性であるかどうかによって部分発作・一次性全汎性発作に、発作起始時に意識障害が伴うかどうかによって複雑発作・単純発作に分類している。複雑部分発作は、発作初期に意識障害とともに自動症・錯覚・自律神経発作・精神症状・幻覚・幻嗅などの発作症状をきたす。焦点は多くは側頭葉内側(海馬・扁桃体など)にあり、アンモン角に硬化などの病理所見やMRI画像上のグリオーシスを認めることがある。そのため側頭葉てんかん(TLE = Temporal Lobe Epilepsy)とも呼ばれる。複雑部分発作は精神科領域で注目されることが多い。発作間欠期に幻覚・妄想などの精神分裂病に類似した症状や躁状態・うつ状態など感情病に類似した症状が出現することが他の発作型と比較して多い上に、罹病期間が長いと粘性・不機嫌・爆発性などの性格変化をきたすからである。この発作型では焦点部位・焦点周囲部位を中心に脳血流に異常があることが指摘^{2,43)}されている。

この脳血流異常の病態を調べるために脳血流の調節機構を調べることをテーマとしたが、その機構は大きく神経性調節・化学的調節とに分けられる。ノルアドレナリン・コリン・セロトニン・ヒスタミン・VIPなどの神経伝達物質は神経性調節に役割を果たしているとされている。神経性調節では脳血管に対する影響は比較的限制されており、たとえば交感神経を電気刺激した時の脳血管の収縮率は7-12%程度に過ぎない⁴⁵⁾。しかし急性の高血圧時には大きな役割を果たしており、脳血流のautoregulationに役立っている。

神経性調節と比較して、化学的物質が直接血管に作用を及ぼす化学的調節の方が血管を収縮-拡張させる度合いは大きい。 $O_2 \cdot H^+ \cdot CO_2 \cdot Angiotensin \cdot Vasopressin \cdot Oxytosin \cdot Prostagrandin \cdot NO$ などが化学的調節の代表的物質であるが、とりわけ $O_2 \cdot H^+ \cdot CO_2$ は血管に対する影響が大きいことが知られている。 PaO_2 はその分圧が20-30mmHg以下の時⁴⁶⁾や3.5atm以上の時^{24,25)}では脳血流に大きく影響するが、生理的範囲内での影響は比較的小さい。また、組織中の H^+ 濃度は脳血流に対しての影響は大きい¹⁵⁾が、 H^+ はBBB(Blood Brain Barrier)を透過しないので、血中のpH変動が脳血流に影響する度合いは小さい。それに対して、 CO_2 が脳血流を変動させる力は極めて大きく¹⁰⁾、BBBも自由に透過するので、動脈血中の CO_2 分圧を変動させることにより容易に動脈を拡張-収縮させることができる。

Gotoh ら¹²⁾や Lassen^{25,26)}は CO_2 が脳血管に作用を及ぼすモデルを提唱した。 CO_2 吸入やHV課題により $PaCO_2$ が変動すると CO_2 分子は自由にBBBを透過し、血管平滑筋の組織 PCO_2 を変動させることによって、細胞外pHをも変動させ、そのことによって平滑筋を収縮-弛緩させる。 $PaCO_2$ が低下する場合はこの逆の現象が起

こる。このようにCO₂は血管に対する影響が大きく、容易に変動させ得るので脳血流・脳血管分野の研究に適している。

CO₂の血管に対する影響に関してはいくつかの研究がある。たとえばPCO₂が増加する時には細い血管の拡張する度合いの方が大きいこと、PaCO₂が低下する時には血管径と関係なく、血管が収縮すること。CO₂を吸入させた時に血管が拡張するまで1.5-2.5分かかり、この遅れの原因はPaCO₂が増加するまでにかかる時間によるものであることなどである。

脳に疾患がある場合の研究では、モヤモヤ病では hypercapnia に対する反応性が障害されるが hypocapnia に対する反応性は保たれること⁴²⁾、他の脳血管障害¹⁸⁾の急性期では障害部位でCO₂-脳血管反応性が低下していることが知られている。

当研究ではH₂¹⁵Oをトレーサーとして用いたPET(Positron Emission Tomography)による脳血流測定法と動脈血中ガス分圧測定法を応用し、さらに動脈血中CO₂分圧(PaCO₂)を低下させる過呼吸課題を用いて動脈の収縮反応を明らかにすることによって複雑部分発作(CPS = complex partial seizure)患者の脳血流調節メカニズムを調べることが目的とした。

2. 対象

15人の健常被験者(表.1)、(男性14名・女性1名)、(右利き14名・左利き1名)、(平均年齢 = 31.5 ± 8.9歳: 21-50歳)と東京大学医学部附属病院精神神経科外来を受診中の12人の複雑部分発作(CPS)患者(表.2)(男性8名・女性4名)(全員右利き)(平均年齢 = 32.0 ± 14.3歳: 15-69歳)を対象とした。両群間の性比を検定した所、 $\chi^2(1) = 3.14$, n. s., フィッシャーの直接確率: $p > 0.1$ とそれぞれの検定法で有意差はなかった。また利き腕の左右比も検定した所、 $\chi^2(1) = 0.83$, n. s., フィッシャーの直接確率: $p > 0.5$ とそれぞれの検定法で有意差はなかった。

複雑部分発作の診断基準としてはてんかん発作国際分類(ICES)を用いた。患者はすべて、検査の1週間前後には臨床発作は抑制されており、検査中の脳波測定およびビデオモニターにおいても臨床上の発作活動は認められず、それにより検査施行中は発作間欠期とみなした。

焦点側は脳波の発作活動の優位側をもって決定し、9名は右側焦点で3名は左側焦点であった。脳波は最低2回測定し、最後の回はスキャンと同時に計測した。

検査時に抗てんかん薬(Carbamazepine・Phenytoin・Primidone・Valproate)を服用していた11名の患者では、抗てんかん薬の処方検査前1ヶ月間は変更せず、抗てんかん薬以外の薬物は服用していなかった。抗てんかん薬の血中濃度はいわゆる治療域の範囲内にあった。

被験者は全員頭部X線CT・MRI上、梗塞巣・腫瘍・血管病変・奇形・著明な萎縮などの明らかな器質的病変を認めなかった。また autoregulation の調節域^{14,25)}を越える高血圧・低血圧・貧血・多血症患者は対象から除いた。

なお本研究は東京大学医学部研究倫理審査委員会の承認を受けた。その承認に基づいて、被験者全員に口頭および書面で検査内容を説明した。主治医・紹介者を除く複数の精神科医師が検査前に被験者を診察した。その結果、知能面で正常域にあり、その上検査時点で意識障害・思考障害・情動障害などの精神症状を認めなかったもののみを同意能力ありと認め、被験者全員より口頭および書面での同意を得た。健常被験者のうち1名は検査中に中止を訴えたのでただちに検査を終了し、対象から除いた。

3. 方法

複雑部分発作患者の脳血流・脳血管系の病態生理を調べるために、 PaCO_2 とともに PaCO_2 に影響を与える因子として、動脈血 pH ・ PaO_2 ・呼吸数も同時に測定した。また $[\text{HCO}_3^-]$ は計算により求めた。

次に過呼吸(HV)負荷課題を用いて複雑部分発作患者の CO_2 -脳血管反応性を H_2^{15}O -PETで測定した。HVにより CO_2 が呼気中に排泄されると PaCO_2 が減少する。この PaCO_2 減少に応じた脳血流減少が見られるかどうかを、病側側頭葉-対側側頭葉間・病側側頭葉-健常者の側頭葉間・対側側頭葉-健常者の側頭葉間で比較した。

また全脳血流値を求め、健常被験者と患者群で比較した。さらに CO_2 -脳血管反応性値で全脳血流補正值を求め、両群間で比較した。

検査前準備の手順は以下のとおりである。被験者を座椅子(図1)に仰向位で横たえた。脳波上の発作活動・基礎律動の徐波化・覚醒度をモニターするために16個の脳波電極を国際10-20法に基づき頭皮上両側のFp・F・C・P・O・aT・mT・pTに装着した。呼吸の深さと回数をモニターするためにレスピラトリバンドを腹部に設置した。血液中の放射能とガス分圧を測定するために20ゲージのカテーテルを左橈骨動脈中に挿入した。また H_2^{15}O を静脈注射するために20ゲージのカテーテルを右前腕部静脈に挿入した。

脳血流・血液ガスは被験者の安静状態・覚醒状態に影響されるので、以下の点に留意した。あらかじめ、安静覚醒状態であり、発作状態でないことを確認した。室内の照明はトランスミッションスキャン(後述)の5分前より最小限にし、被験者を暗さに慣らしておいた。さらに検査中も安静状態を一定にするために閉眼させ、さらにアイキャップをつけた。被験者には動かず、話をしないように指示した。体動を最小限にするためにモニターテレビで監視した。音は最小限にし、検査中は耳栓をつけた。検査中は眠らないように脳波でモニターし、睡眠脳波が出現したものに

関しては、覚醒後再検査を施行した。呼吸はレスピラトリーバンドで監視し、呼吸状態が大きく変化した場合は対象からはずした。

動脈採血・血液ガス測定の手順は以下のとおりである。動脈血は内径1mmのカテーテルを通して8ml/分の定速で採血した。その動脈血中の放射性物質の濃度は、 β デテクターで崩壊時に放射される β 線を検出することによって測定した。

動脈血中の PaCO_2 ・ pH ・ PaO_2 は血液ガス分析器(Radio Meter ABL 330)を用いて測定した。検体はPETスキャンの直前直後に1.5分間の間隔をあけて2回測定したものを採用し、両測定値の平均を取った。 $[\text{HCO}_3^-]$ は Henderson-Hasselbalch の式

$$\text{pH} = 6.10 + \log \left(\frac{[\text{HCO}_3^-]}{0.03 \times \text{PCO}_2} \right) \quad \text{により求めた。}$$

過呼吸負荷時では課題開始時よりスキャン終了3分間まで30秒毎に PaCO_2 を測定したが、(図.9)で分るようにHV課題中の PaCO_2 はスキャンの前後でほぼ一定なのでHV課題の時も同様に PaCO_2 を検査前後2回の平均で求めたものを用いた。

脳血流測定方法は以下のとおりである。PETスキャナーについてはHEADTOME-IV(島津製作所製)(図.1)を用いてスキャンを行った。スライスOM-Line上20mmより6.5mm間隔で14枚であった。 H_2^{15}O を用いた空間解像度は半値幅で平面内8mm、垂直方向11mmであった。

実際の測定の前に、局所減衰係数を測定するために($^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$)を用いたトランスマッションスキャンを行った。ついでスキャンで用いるのと等量(3ml)の生理的食塩水を静脈注射し、sham scan(空のスキャン)を行って初回検査効果を排除した。

放射性同位元素 ^{15}O は住友重工製 Cypris Cyclotron System で製造した。その手順は N_2 99.5%、 O_2 0.5%混合気中に重陽子を照射し、 $^{14}\text{N}(\text{d},\text{N})^{15}\text{O}$ の核反応により約5%の濃度で $^{15}\text{O}_2$ ・ ^{15}O 混合気を作った。次にケミカルブラックボックス中で H_2 ガスを混合し、170℃に熱した白金触媒上を通し、水蒸気を発生させた。これを生理的食塩水でトラップし、 H_2^{15}O 注射液を作った。この H_2^{15}O の半減期は2.07分である。

スキャン直前にこの740-1480MBqの H_2^{15}O を3mlの生理的食塩水に溶解し、左前腕に確保してある静脈カテーテルを通じてボーラス(急速一回投与法)で注射した。続いてカテーテル・静脈に残存する H_2^{15}O を全部洗い流す目的で5ccの生理的食塩水を静注した。各スキャンは注射の5-10秒後より開始し、90秒間にわたって行った。

動脈血中の分散誤差は逆ラプラス変換¹⁰⁾を用いて計算した。局所脳血流(ml/100g/min)を求めるのにダイナミックイメージと放射線のカーブを用いた。また H_2^{15}O は不活性・拡散性で組織中で全ての水と瞬時に交換可能で分布も平衡に達す

ること、関心領域が100%組織で満たされており血流量は均一かつ一定であること、分配定数は関心領域内で一様であることにより Kety^{21,22)} の single compartment modelを用いた。

スキャンは20分間隔で3回行った。最初は安静覚醒状態、ついで過呼吸負荷(HV)、最後にもう一度安静覚醒状態とした。

過呼吸負荷時の測定では、スキャンの3分前より1.5分のスキャンが終わるまで4.5分間過呼吸させた。呼吸のテンポは2-3秒間に1回とし、安静覚醒時より若干速くした。安静覚醒時の呼吸をあらかじめレスピラトリノバンドでモニターし、被験者が可能な限り深く呼吸した時の腹部拡張幅を測定した。その深呼吸時の腹部拡張幅と比較して検査時の拡張幅が著明に小さい時には呼吸を深くするように口答で指示した。

PaCO₂の変化に対する動脈の反応率 VrCO₂⁴¹⁾(式.1)はrestとHVを比較したPaCO₂の変化(mmHg)に対する局所脳血流の変化率(%)で定義した。(式.1)この式は、脳血流は部位により違いがあること、PaCO₂の変化に対して脳血流の変化はシグモイドカーブ的に変化するが生理的範囲内ではほぼ直線的であるという考え³⁴⁾、指数的に変化するが生理的範囲内ではほぼ直線的であるという考え⁴¹⁾を根拠にしている。

$$VrCO_2 = \frac{CBF_{(HV)} - CBF_{(rest)}}{CBF_{(rest)}} \times \frac{1}{PaCO_{2(HV)} - PaCO_{2(rest)}} \cdots (式.1)$$

(ここで添字 (hv), (rest) はそれぞれ過呼吸課題、安静覚醒状態の時の値を示した。)

脳血流補正值を求めるために、安静覚醒時と過呼吸課題時のPaCO₂とCBFをそれぞれ測定し、簡単のため一次関数になっているものと仮定し、(式.2)を用いて、PaCO₂ = 40(mmHg)の時のCBFを計算した。

$$CBF_{(40)} = CBF_{(rest)} - \frac{CBF_{(rest)} - CBF_{(HV)}}{PaCO_{2(rest)} - PaCO_{2(HV)}} \times (PaCO_{2(rest)} - 40) \cdots (式.2)$$

血管反応性の画像化するために、過呼吸時の脳血流イメージを安静覚醒時の脳血流イメージでスライス毎にピクセル単位で割り算したもの(HV ÷ rest division image)を血管反応性のイメージとした。

CBF測定のために、半径16mm、面積 1.64cm² の61個の円形ROI(region of interest = 関心領域)を設定(図.2)し、小脳(左右 2 ROIの平均)・橋(1ROI)・内側側頭葉(左右 12ROIの平均)・外側側頭葉(左右 8ROIの平均)・上部外側側頭葉(左右 6ROIの平均)・前頭眼窩部(左右 4ROIの平均)・上部前頭葉(左右 10ROIの平均)・頭頂葉(左右 6ROIの平均)・後頭葉(左右 6ROIの平均)・尾状核(左右 2ROIの平均)・被殻(左

右 2ROIの平均)・視床(左右 2ROIの平均)の12群に分類した。この12群の平均を全脳血流量とした。

側頭葉の局所CBF・ $VrCO_2$ を計算するために26対(左右13個ずつ)のROIを選んだ。ROIはそれぞれ左右の内側側頭葉・外側側頭葉・上部外側側頭葉の6群に分類した。内側側頭葉は扁桃体・海馬・海馬周囲の3スライスに6対のROIを置いた。外側側頭葉には、上側頭回・中側頭回の2スライスにある4対のROIを置いた。上部外側側頭葉には上側頭回・中側頭回・下側頭回の1スライスに3対のROIを置いた。この6群は病側と対側とに分類し、それぞれ1要素として統計処理された。

脳血流画像と脳血管反応性画像の関係を調べるために、側頭葉におけるCBFの左右比と $VrCO_2$ の左右比を比較した。左右比を表すための指数として asymmetry index³⁶⁾(= AI)(式.3)を用いた。CBFのAIと、 $VrCO_2$ のAIを各被験者の内側側頭葉・外側側頭葉・上部外側側頭葉・全側頭葉について求め、その相関を患者群・健常者群で求めた。このAIはPETの画像診断で低代謝域を求めるのに有用である³⁶⁾とされている。

$$AI = 100 \times \frac{L-R}{(L+R)/2} \quad \dots (式.3)$$

ここで AI は asymmetry index, L・R はそれぞれ左・右のCBF値・ $VrCO_2$ 値を示した。

統計処理の群間比較では、日本電気社製パーソナルコンピュータPC-9801シリーズ上のソフトウェア SAS/STAT Release 6.04³⁷⁾中の分散分析³⁸⁾-ANOVAプロシジャ、群間比較³⁸⁾-TTESTプロシジャ、無関連の検定^{7,20)}-FREQプロシジャ、相関分析-CORRプロシジャを用いた。

4. 結果

4-1. 安静覚醒時の血液ガス・呼吸数

$PaCO_2$ (mmHg)は健常者群(n=15)で平均 40.67 ± 2.37 、患者群(n=12)で平均 46.11 ± 2.32 で、患者群で有意に高かった。(t(25) = 5.99, p<0.001)(図.3)

PaO_2 (mmHg)は健常者群(n=15)で平均 97.64 ± 14.11 、患者群(n=11, 1名の被験者では測定不能)で平均 96.70 ± 11.76 で、有意差はなかった。(t(24) = -0.18, n.s.)

動脈血pHは健常者群(n=15)で平均 7.400 ± 0.021 、患者群(n=12)で平均 7.374 ± 0.020 で、患者群で有意に低かった。(t(25) = -3.30, p<0.01)(図.4)

[HCO₃⁻](mEq/l)に関しては健常者群(n = 15)で平均 24.36 ± 1.66、患者群(n = 12)で平均 25.98 ± 1.15 で、患者群で有意に高かった。(t(25) = 2.87, p<0.01)(図. 5)

呼吸数(毎分)は健常者群(n = 7, 8名の被験者では測定できなかった)で平均 15.10 ± 3.12、患者群(n = 11, 1名の被験者では測定できなかった。)で平均 14.93 ± 3.70 で、有意差はなかった。(t(16) = -0.10, n. s.)

以上まとめると安静覚醒時において患者群は[H⁺]・[HCO₃⁻]・[CO₂]の3者ともに健常者群よりも高かったことがわかる。また、PaO₂・呼吸数には群間差がなかったことにより、この結果は一時的な呼吸の変動によるものではなかった可能性が高かった。

4-2. 安静覚醒時の脳血流値および補正值

全脳血流値(ml/100g/min)は健常者群(n = 14)(表. 3)で平均 48.76 ± 8.54、患者群(n = 12)(表. 4)で平均 45.52 ± 9.33 で有意差はなかった。(t(25) = -1.02, n. s.)(図. 6)

一方全脳血流値補正值は健常者群(n = 14)で 48.02 ± 9.04、患者群(n = 12)で 40.06 ± 7.27 で、患者群で有意に低かった。(t(24) = -2.44, p<0.05)(図. 7)

4-3. 脳血管反応性

健常者群(n = 14)ではPaCO₂(mmHg)は平均 40.77 ± 2.43 から 23.70 ± 4.42 になり約40%減少した(図. 8)(表. 3)。その時間的経過は患者群と併せて(図. 9)に図示した。スキンの前後ではPaCO₂は両群ともほぼ一定となっていた。

全脳血流(ml/100g/min)は平均 48.76 ± 8.54 から平均 28.49 ± 5.17 へと40%減少した(表. 3)(図. 8)。側頭葉の脳血流は平均 46.80 ± 8.06 から 27.33 ± 4.51 へと42%減少した。

VrCO₂(%/mmHg)(側頭葉)は平均 2.557 ± 0.898。VrCO₂(全脳)は平均 2.565 ± 1.006 であった。(図. 10)

患者群ではPaCO₂(mmHg)は平均 46.11 ± 2.32 から平均 27.46 ± 5.62 へと40%、全脳血流(ml/100g/min)は平均 45.51 ± 9.33 から平均 27.88 ± 6.49 へと39%それぞれ減少した。(表. 4)(図. 8)

病側側頭葉CBFは平均 42.69 ± 7.74 から平均 26.22 ± 5.39 と39%減少したのに対し対側側頭葉は平均 46.97 ± 9.76 から平均 27.51 ± 6.89 と41%減少した。(表. 4)

VrCO₂(全脳)は平均 1.957 ± 0.606 (%/mmHg)。VrCO₂(病側側頭葉)は平均 1.976 ± 0.547 (%/mmHg)。VrCO₂(対側側頭葉)は平均 2.145 ± 0.667 (%/mmHg)であった。(図. 1 0)

VrCO₂に関しては複雑部分発作患者の病側側頭葉は健常対象者の側頭葉と比較して有意に低かった($t(118) = -3.60, p < 0.001$)。また複雑部分発作患者の健側側頭葉も健常対象者の側頭葉と較べて有意に低かった($t(118) = -2.47, p < 0.05$)。部位別のVrCO₂は(表. 5)に表した。

4-4. 側頭葉における脳血流の左右比と脳血管反応性の左右比の関係

CBFのAIとVrCO₂のAIは、患者群($n = 12$)の内側側頭葉($r = 0.852, p < 0.001$)(図. 1 1)、同群の外側側頭葉($r = 0.730, p < 0.01$)(図. 1 2)、同群の全側頭葉($r = 0.824, p < 0.01$)(図. 1 3)で有意な正の相関を示したが、患者群の上部外側側頭葉($r = -0.124, n. s.$)、健常者群($n = 14$)の内側側頭葉($r = 0.103, n. s.$)・外側側頭葉($r = 0.298, n. s.$)・上部外側側頭葉($r = 0.015, n. s.$)・全側頭葉($r = 0.064, n. s.$)では相関は見られなかった。

脳血管反応性の画像と解説を(図. 1 4)に提示した。患者の方の画像(図. 1 4-1)上のCBFの低下域と、VrCO₂の低下域が一致していた。一方で健常者の画像(図. 1 4-2)ではCBFは標準的な分布を示し、VrCO₂は均一な分布を示した。

5. 考察

in vivo における脳血流の測定法としては現在、Xenon-CT・SPECT(Single Photon Emission Computed Tomography)・PETなどが用いられる。当研究でPETを用いた理由は、他の検査と比較して定量性・空間解像度・時間解像度・繰り返し検査が可能であること・生理学的課題賦活の容易さの5点において秀れているからである。H₂¹⁵O-PETを用いたCBF測定では動脈血採血を併用していること、H₂¹⁵Oボーラス静注法を用いたこと、H₂¹⁵Oは拡散性かつ不活性で、組織中の血流量は場所的・時間的に一定で、分配定数は関心領域中では一定であることにより数学的解析のためには Kety^{21,22)}の single compartment modelを用いて (ml/100g/min)の単位で定量可能である。

PETを用いた脳機能の画像化法の主なものとして、1回の撮像で画像化できるものとしては、FDGを用いた糖代謝画像・¹⁵Oを用いたO₂代謝画像・C¹⁵O₂やH₂¹⁵Oを用いた血流画像・C¹⁵Oを用いた血液量画像・NMSPなどのレセプターアンタゴニストやアゴニストや前駆体を用いた神経伝達物質レセプター画像などがある。2回以上の撮像を組合わせて画像化できるものとしては、神経心理課題賦活時の画像から安静覚醒時の画像を pixel by pixel で引き算して作る task - rest subtraction 画像がある。

また異なったトレーサーを用いて、それぞれ安静覚醒時の画像を割り算処理する $\text{rest}(\text{O}_2) \div \text{rest}(\text{CO}_2)$ division 画像法もある。

当研究では過呼吸課題の画像を安静覚醒時課題の画像で pixel by pixel で割り算する $\text{task} \div \text{rest}$ division 画像法を用いて、脳血管反応性を画像化する方法を開発した。この画像は(式.4)

$$\frac{\text{CBF}(\text{hv})}{\text{CBF}(\text{rest})} \quad \dots (式.4)$$

をイメージしている。VrCO₂の画像に対して負の画像となるが、画像処理上色調を調整することによってVrCO₂と同等の画像を得た。この方法によって脳血管反応性を直接画像化することができる。この画像は計算処理を加えているので画像上のノイズが発生するが、患者群の側頭葉ではCBFの左右比とVrCO₂の左右比とが強い正の相関を示していたという結果からも診断面でも有用である可能性を示唆している。

当研究では過呼吸課題を用いて hypocalpnia 時の脳血管反応性を測定したが、いくつかの問題点があげられる。過呼吸課題では動脈血中のPaCO₂が低下する。一方で、脳神経活動によって糖の代謝産物が生成する時はCO₂が組織中に放出される。そのためCO₂の組織中の局所作用が、PaCO₂(つまり動脈中)の変動による効果で説明可能かどうかという点である。この問題に対しCO₂は blood brain barrier (BBB) を自由に通過し血管周囲組織のPCO₂も低下すること、また組織PCO₂を一定に保ったままPaCO₂を変動させる実験・逆にPaCO₂を一定に保ったまま組織PCO₂を変動させる実験²³⁾では血管の反応性自体は両者とも等しいことが分っており、両課題はCO₂-脳血管反応性を見るには同等であると見なしてよいとされている。

次に hypercapnia 時と hypocalpnia 時の血管反応性が同じかどうかという問題がある。脳神経活動では活動亢進時にCO₂の放出が増加し、活動低下時には減少する。それぞれの場合において脳血管が拡張-収縮反応を起こす。過呼吸課題では血管収縮時の血管反応性を説明し得るが、CO₂が増加する時の血管拡張時の血管反応性をも説明可能かどうかという点である。この問題に対して Ringelsteinら³⁵⁾はHV課題で見た時の脳血管反応性とCO₂を増加させた場合の脳血管反応性は同じであることを示しているが、この研究では必ずしもあてはまらない可能性もある。

患者群では特に焦点周囲領域で hypocalpnia 時のCO₂-脳血管反応性が低下していた。Johanssonら¹⁷⁾・Muellerら³⁰⁾によると、てんかん発作により脳に局所高血圧が生じ、その結果 Blood Brain Barrier (BBB) が破壊される。BBBが破壊されるとH⁺・HCO⁻などの極性物質が血管内から血管周囲組織に透過できるようになる。これらの物質は血管平滑筋に働きかけて血管の拡張-収縮に関わるので、血管の反応性が変化する可能性を考える。もう一つには神経性調節を介して脳血管が収縮して

いる可能性がある。NAなどの神経伝達物質は脳血管を収縮させるが、CPS患者では脳内カテコールアミンに異常があるという報告¹¹⁾もあるのでその影響も考えられる。ここで提案したCO₂-脳血管反応性の画像化法を用いることで、このような障害部位のプロフィールを得ることができる。

てんかん患者の脳血流研究に関しては、部分てんかん患者の発作焦点やその周囲で低血流部位が見られること²⁾、病状と低血流の程度が相関すること⁴⁹⁾、CBFの左右比を *asymmetry index* で見ることによって焦点の周囲低血流域が明らかにできること³⁹⁾などが報告されている。また *asymmetry index* で見た側頭葉のCBFの左右比とVrCO₂の左右比が有意に相関していたことで、VrCO₂もCBFと類似の側頭葉間の分布を示しているものと考えられる。つまり焦点側の側頭葉では低血流となっておりともに *hypocapnia* 時の血管反応性も低下していることがわかる。

低血流はてんかんの発作間欠期の病態生理をなんらかの意味で反映しているものと思われる。その機構に関しては焦点周囲の「抑制」機構によるものとの考えがあるが、詳細は明らかではない。脳血流低下要因にはいくつか考えられる。部分発作患者脳の焦点周囲で低糖代謝域が見られること⁹⁾が報告されている。また *Theodore*^{39,40)}は、薬剤の種類によってその程度は異なるものの、抗てんかん薬の投与で全脳糖代謝が10-30%減少することを報告している。また著者ら¹⁹⁾は複雑部分発作患者の病側側頭葉で *hypocapnia* に対する血管反応性が低下していることを示した。また、痙攣発作により脳血流は増加するが、発作初期には発作による血流需要を満たすほど充分ではなく、その後は過剰な血流が供給されるという報告²⁹⁾がある。これら各種の要因によりてんかん患者脳は低血流となってしまう。脳血流が減少すると酸素需要が満たされなくなるのみならず、CO₂・乳酸などの老廃物の排泄が不十分となり、焦点周囲に蓄積される²⁹⁾。その結果組織中のpHが低下し、脳神経機能も障害される上に痙攣発作の危険も増加する。

CPS患者では全脳の血流が低下するだけでなく、焦点周囲領域で著明な低血流である場合も多いことを考えあわせてみると、ある領域で血流減少が起る理由としては2つの仮説が考えられる。①開存血管減少要因：組織の糖・酸素需要が減少するために開存毛細血管が生理的に減少する。②血管収縮要因：何らかの病的要因により動脈が攣縮を起こしている。前者の場合は *hypocapnia* に対する血管の反応性自体は保たれるものと考えられる。後者の場合は *hypocapnia* としても動脈はそれ以上の攣縮を起こすのが困難な状態にある。実際に安静覚醒時に病側側頭葉は対側側頭葉や健常者の側頭葉と比較して低血流であるが、過呼吸課題によって脳血管を下限近くまで収縮させた時にはその差がほとんど見られなくなる。これは病側側頭葉の低血流が開存血管量の低下によるものではない可能性が高いことを示している。また脳血管が収縮しているとすれば、前項の血管反応性の低下をも併せて説明する

こともできる。これらのことにより、後者の方の要因が大きいと考える。脳血管の病的収縮により酸素の需要が満たされず、老廃物の洗い流しも不十分となるので組織中に乳酸・ CO_2 の貯留・pHの低下が見られ、それにより神経活動が障害される可能性があることが考えられる。実際、てんかん焦点付近で乳酸が増加するというMRS(核磁気共鳴)による研究²⁰⁾もあり、この障害メカニズムの存在を示唆している。CPS患者の発作後や発作間欠期でしばしば見られる意識状態の変容や認知障害はこのような脳の機能障害を反映している可能性もあるものと考えられる。

安静覚醒時の健常被験者脳では脳神経活動・脳糖代謝・脳血流は同時に増減し、ほぼ正比例しているということが分っている。〔「糖代謝－血流カップリング」¹⁾という〕。PET・SPECTなどの画像診断において見られる低血流域・低血糖域を低機能域と判断するのが一般的だが、この「カップリング」がその理論的背景となっている。てんかん患者で糖代謝と脳血流がカップリングしていないことを示唆する研究もいくつかある。Ochsら³²⁾は部分発作患者で発作間欠期の局所脳糖代謝と局所脳酸素代謝率を測定し、酸素代謝率の方が糖代謝率よりも減少していることを示した。Bernardiら²⁾はCPS患者でOEF(酸素摂取率)を測定し、焦点側の側頭葉でOEFが増加するという所見を発表している。Yamamotoら⁴⁰⁾はOEFが患者では減少するとし、それとは逆の結果を出している。それとは対照的にFranckら⁹⁾はOEFに有意差はないとした。

当研究では脳神経活動－糖代謝－血流カップリングの介在物質の一つである CO_2 の低下(hypocapnia)に対してCPS患者脳の側頭葉の脳血管の収縮反応が低下していることを示した。つまり糖代謝で生成する CO_2 が減少しても血管の収縮が比例しなくなる可能性が考えられる。一方、糖代謝増加時に脳血流も比例して増加しない場合は、前項で述べた O_2 需要が満たされないことや、糖代謝産物の貯留などの問題が起る。これに関してはhypercapniaに対する脳血管反応性を調べる必要があるであろう。

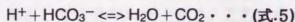
結果的には患者群で CO_2 脳血管反応率に関して患者群の側頭葉は両側とも健常者の側頭葉より低かったものの、病側－対側側頭葉間では有意な左右差を見なかった。その理由としては、頭皮上脳波を測定し、発作性活動の多寡によって病側－対側を決定したことが一つの理由に挙げられる。CPS患者では頭皮上脳波と深部電極脳波は一致しないことも多く、頭皮上脳波だけで病側を決定できなかったり、間違っているケースが3割前後あるものとされている。また、CPS患者では焦点が対側の側頭葉や他の領域にも広がることも多いこともその理由の一つとして挙げられる。たとえば、前頭葉眼窩部・小脳などでもCPS患者では脳血管反応率が低かったが、特に前者に関してはCPS患部の焦点が広がりやすい場所であることが影響しているものと考えた。

てんかん患者での血液ガスの異常に関しては、発作後に代謝性の高乳酸血症によるアシドーシスとなる症例も以前より報告³⁹⁾されている。この場合発作後数時間経った時点ではアシドーシスは正常化している。当研究では1週間以上発作のない症例を対象としているので、発作による代謝性アシドーシスの影響はないものと考えられる。

また、小児のてんかんで抗てんかん薬服用による代謝性アシドーシスはあるもののPaCO₂はてんかん患者群と健常被験者群とでは有意差はないと指摘する見解³¹⁾もある。この研究では複雑部分発作患者を用いてはいない上に、対象が小児なので当研究とは母集団が異なっている。

一方で、Meyerら²⁹⁾はPvCO₂(静脈血)の高値を示したてんかん患者が6名中2名いたことを報告している。その2人は、健常者のPvCO₂の平均 54.1±6.9 mmHgに対してそれぞれ、60.0, 68.2 mmHgを示したとしている。PaCO₂(動脈血)については測定していないが、PaCO₂の増加を反映していた可能性も考えられる。この2名は脳器質性の疾患を持っておらず、残りの4名は全て粗大な脳器質性の疾患を持っていた。それに対し、当研究では対象の患者群12名は全員粗大な器質性の疾患を持っていなかったという点で共通している。

血液ガスデータで、患者群に高PaCO₂とともに低pH(= 高[H⁺]・高[HCO₃⁻])が見られた。動脈血pHが低下していたという事(=代謝性アシドーシス)と、PaCO₂が高いこと(=呼吸性アシドーシス)とどちらが、primaryであるかが問題である。



の平衡を考えると両辺の各要素が高いことが分る。代謝性にH⁺やHCO₃⁻のいずれかが増加することを考えると前者の場合H⁺↑・HCO₃⁻↓・CO₂↑、後者の場合H⁺↓・HCO₃⁻↑・CO₂↑となる。CO₂は呼吸性に調節されており、CO₂が高い時のみH⁺・HCO₃⁻の両方ともが上昇する。よってCPS患者における低pH・高HCO₃⁻・高PaCO₂の本態は呼吸性の高PaCO₂血症であることが推察される。

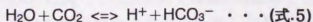
PaCO₂は呼吸性に制御されるが、その呼吸制御モデルとしてCO₂を調節系とみなす解析とCO₂・O₂の2つを変数とする呼吸制御系の2とおりの説明がされる。その中でもCO₂は最も有効な呼吸中枢刺激物質である。PaCO₂が増加すること・PaO₂が低下すること・pHが低下することは肺胞換気量を増加させる原因となる。3者の中ではCO₂が一番強い呼吸中枢刺激作用を持っている。pHに関して言えばpH = 7.25以下になってはじめて呼吸刺激作用を持つ⁴⁾こと、O₂に関してはてんかん患者と健常被験者を比較した場合差がないこと、PaO₂が60mmHg以下の場合に限り呼吸促進作用があることによりそれぞれ影響は少ないので、CO₂だけを考慮すればいいことになる。Cunninghamら⁴⁾によれば、PaCO₂が40.67mmHgと46.11mmHgの時を比較すれば肺胞換気量は2倍以上になるとしている。両群で毎分呼吸数では

違いがないこととPaO₂に関しては両群で違いがないことからわかるように検査時に過呼吸や呼吸の抑制も見られないことがわかる。つまりCPS患者ではPaCO₂が高い状態で平常呼吸となっているものと考えられる。

このような呼吸性の hypercapnia によって脳組織のPCO₂はどのような影響を受けているかが問題となる。そこでPaCO₂・PvCO₂・組織PCO₂・CSF(脳槽)-PCO₂・ISF-PCO₂の関係について以下に述べる。組織・ISF・CSF(脳槽)間は交通が多いので、組織PCO₂とCSF-PCO₂とISF-PCO₂はほぼ等しい⁴⁾とされている。組織PCO₂に関してはPaCO₂の影響を受けるとともに局所で生成するCO₂と血流の関係やCO₂の乖離曲線にも影響を受けている。そこでPaCO₂とCSF(脳槽)-PCO₂の関係はPaCO₂の値によって異なってくる。normocapnia ではCSF(脳槽)-PCO₂はPaCO₂より平均で6.0mmHg高いという報告⁴⁴⁾がある。このCO₂分圧較差は理論的には著明な呼吸性 hypocapnia 時は小さくなり、著明な呼吸性 hypercapnia 時には大きくなるが、呼吸性にPaCO₂を41→48に上げた研究³⁾ではCSF(lumbar)も同程度に変動したことによりCSF(脳槽)-PCO₂の変動も同程度と推定される。このPaCO₂の変動範囲は、当研究の範囲と同程度なのでCPS患者の脳組織PCO₂も同程度に変動していると考えられる。

組織内PCO₂とともにpHが変動すると、乳酸・ピルビン酸などの糖代謝産物の定常レベルが変動すること¹³⁾も知られている。アルカローシスでは糖代謝産物が貯留し、pHを低下させる。また、呼吸性アシドーシスでは糖代謝産物濃度が減少し、結果として細胞内pHが上がる。このように、CPS患者ではPaCO₂を高く保つことにより、前述した焦点周囲の糖代謝産物の貯留を防止している可能性も考えられる。

最近あまり注目されていないが、CO₂はCBF維持機能以外にも抗てんかん作用を持っている⁴⁷⁾。CO₂と脳血流と抗てんかん作用の関係を考えあわせてみるために、一つの例として抗てんかん薬としても用いられている炭酸脱水素酵素阻害剤 acetazolamide を取り上げる。同薬は(式・5)



の反応を促進する炭酸脱水素酵素の働きを阻害する。その結果脳組織内のCO₂分圧を上げる。抗てんかん作用はこの増加したCO₂の働きに拠っている。Woodburgら⁴⁷⁾は、末梢のCO₂は焦点部位の異常活動を抑えることにより作用しているとしている。しかし、治療量(250-500mg/day)の acetazolamide 投与では脳組織中でPCO₂を増加させる効果は、投与した acetazolamide による脳血流の増加率から見て、せいぜい数%のオーダーであり、実際には脳の代謝を減少させる効果は少ないことから

Woodburgらの考え⁴⁷⁾は説得力に乏しい。組織中 PCO_2 の増加で脳血流を増加させることの方が効果として大きいのかも知れない。

CO_2 の抗てんかん作用と脳血流増加作用の関係を示すもう一つの論拠として、てんかん患者の一部では、過呼吸課題- CO_2 を体外に強制排泄させることにより発作性脳波異常を呈し、さらには痙攣発作を誘発することを挙げることができる。とりもなおさず CO_2 が発作防止に有用であることを示している。CPS患者ではHV課題で側頭葉発作波を誘発できる例が多いことはよく知られている。この意味でもCPS患者で PaCO_2 が高いことは、痙攣発作を予防する目的もあるものと考えることができる。

PETで測定した全脳血流は、 PaCO_2 で補正しない場合は健常被験者群と患者群では約7%の違いでしかなく有意ではなかった。一方全脳血流を PaCO_2 で補正すると患者群は健常対照群に対して約17%低く、有意な違いがあることが分った。

結果的に患者群では呼吸性に PaCO_2 が高いことにより脳血流が高めに維持されていることになる。

患者群で全脳血流補正值が低かった理由としては、抗てんかん薬の服用による脳代謝の低下や病的血管収縮域の存在などが考えられる。このような要因で全脳血流が低いと、以上述べたような脳に対する悪影響も考えられる。よってCPS患者では呼吸性調節により PaCO_2 を高く保つことで、全脳・局所の低血流や病的血管収縮を代償するとともに焦点周囲の糖代謝産物の貯留を防止する目的もあるものと考えられる。

6. まとめ

健常被験者を対照に複雑部分発作患者(CPS)の安静時・hypocapnia時のCBF、CBF補正值および CO_2 -脳血管反応性、それに動脈血ガスを測定した。患者群ではpHが健常被験者よりも有意に低く、 $[\text{HCO}_3^-] \cdot \text{PaCO}_2$ ともに有意に高かった。特に PaCO_2 に関しては患者群では健常被験者と比較して約13%高かった。全脳血流に関しては患者群で健常者群と比較して約7%の低下が見られたが、有意な差ではなかった。

PaCO_2 の変動に対する脳血流の変化率 VrCO_2 に関して患者群の両側側頭葉・両側小脳・病側頭頂葉で健常者群と比較して有意に低下していた。患者群の側頭葉ではCBFの左右比と VrCO_2 の左右比は有意に相関していた。

全脳血流補正值に関しては患者群で健常者群と比較して約17%低く、有意な低下であった。

患者群の側頭葉などで CO_2 に対する脳血管の反応性が低下していたことは化学的調節のメカニズムに障害がある可能性を示唆する。その背景には安静覚醒時に焦点周囲部位で脳血管が収縮している可能性を考えた。

PaCO_2 をはじめ血液ガスの値については患者群に慢性の呼吸性アシドーシスと同じメカニズムがあるものと考えた。CPS患者では脳血流の維持と痙攣予防のためと糖代謝産物の排泄のために PaCO_2 を呼吸性に高く維持している可能性を考えた。

謝辞

稿を終えるにあたり大学院における研究・臨床全汎にわたるご指導、ご校閲をいただきました指導教官・松下正明東京大学医学部精神医学教室教授に深謝いたします。また、臨床研究における精神科受診患者の同意能力および informed consent についてのご指導をいただきました、前指導教官・神奈川県立精神医療センター原田憲一所長と東京都精神医学総合研究所西山詮参事に深謝いたします。

てんかんの病態・生理・脳波の読解に関してのご指導と研究に対するご激励をいただきました福島県立医科大学神経精神医学教室丹羽真一教授、放射線医学の観点からの貴重なご意見をいただきました東京大学医学部放射線医学教室百瀬敏光先生に心から感謝いたします。

実際の検査に多大な協力をいただき、臨牀的観点からの重要な意見をいただいた東京大学医学部精神医学教室の同僚である佐野威和雄先生、中嶋義文先生、中島亨先生、東京大学医学部附属病院放射線部核医学部門の皆様感謝します。

最後に、臨床研究の意義に対しての十分な理解の上で検査に協力して頂いた患者の皆様、健常被験者の皆様感謝いたします。

7. 文献

1. Baron, J. C.: The interrelationship of cerebral blood flow and cerebral metabolism and its study with positron emission tomography in man. *Diagnostic Imaging Medicine*, Reba, R. C., Goodenough, D. J. and Davidson, H. F., eds. Boston. Maritus Nijhoff: pp 407-435, 1983.
2. Bernardi, S., Trimble, M., Frackowiak, R. S., et. al.: An interictal study of partial epilepsy using positron emission tomography and the oxygen-15 inhalation technique. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 46: pp 473-477, 1983.
3. Clark, J. M., Sinclair, R. D., Welch, B. E.: Rate of acclimatization to chronic hypercapnia in man. *Underwater Physiol*, Lambertsen, C. J. eds. New York. Academic: pp 399-417, 1971.
4. Cunningham, D. J. C. and Lloyd, B. B. (eds.): *Regulation of human respiration*. Oxford. Blackwell Sci Publ: 1963.
5. Dripps, R. D. and Comroe, J. H. Jr.: Respiratory and circulatory response of normal man to inhalation of 7.6 and 10.4 per cent CO₂ with comparison of maximal ventilation produced by severe muscular exercise, inhalation of CO₂ and maximal voluntary hyperventilation. *Am J Physiol* 149: pp 43-51, 1947.
6. Fencel, V.: Acid-base balance in cerebral fluids. The Respiratory System, section 3, Vol. 2, Control of breathing, part 1, *Handbook of Physiol.* Bethesda ML. American Physiology Society: pp 115-141, 1986.
7. Fienberg, S. E.: *The analysis of cross-classified data*. Cambridge, MA. MIT Press: 1977.
8. Fisher, R. A.: *The design of experiments, 3d edition*. Edinburgh. Oliver & Boyd: 1942.
9. Franck, G., Sadzot, B., Salmon, E., et. al.: Regional cerebral blood flow and metabolic rates in human focal epilepsy and status epileptics. *Advances in Neurol* 44: pp 935-948, 1986.

10. Gibbs, E. L., Gibbs, F. A., Lennox, W. G., et. al.: Regulation of Cerebral CO₂. *Arch Neurol Psychiatr* 47: pp 879-89, 1942.
11. Goldstein, D., Nadi, N. S., Stull, R., et. al.: Levels of catechols in normal and epileptic regions of the human brain. *J Neurochem* 50: pp 225-229, 1988.
12. Gotoh, F., Tazaki, Y., Meyer, J. S.: Transport of gases through brain and their extravascular vasomotor action. *Exp Neurol* 4: pp 48-58, 1961.
13. Granholm, L., Siesjo, B. K.: The effects of hypercapnia and hypocapnia upon the cerebrospinal fluid lactate and pyruvate concentrations and upon the lactate, pyruvate, ATP, ADP, phosphocreatine and creatine concentrations of cat brain tissue. *Acta Neurol Scand* 75: pp 257-266, 1969.
14. Ha(e)ggendal, E., Nilsson, N. J., Norba(e)ck, B.: Effects of blood corpuscle concentration on cerebral blood flow. *Acta Chir Scand Suppl.* 364: pp 3-12, 1966.
15. Heistad, D. D. and Kontos, H. A.: Cerebral circulation. The cardiovascular system, Vol. III, Peripheral circulation and organ blood flow, part 1, Chapter 5: *Handbook of physiol.* Bethesda ML. American Physiology Society: pp 137-182, 1982.
16. Iida, H., Kanno, I., Miura, S., et. al.: Error analysis of quantitative measurements was performed using H₂¹⁵O autoradiography, with respect to the dispersion of the input function. *J Cereb Blood Flow Metab* 6: pp 536-545, 1986.
17. Johansson, B. B. and Lund, S.: Effect of sympathetic nerve stimulation on the blood-brain barrier dysfunction induced by amphetamine and by epileptic seizures. *Acta Physiol Scand* 104: pp 281-286, 1978.
18. Kanno, I., Uemura, K., Higano, S., et. al.: Oxygen extraction fraction at maximally vasodilated tissue in the ischemic brain estimated from the regional CO₂ responsiveness measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 8: pp 227-235, 1988.

19. Katayama, S., Momose, T., Sano, I., et. al.: Temporal lobe vasoreactivity in patients with complex partial seizures. *Japanese J Psychiat Neurol* 46: pp 379-385, 1992.
20. Kendall, M. and Stuart, A.: *The advanced theory of statistics*, Vol 2. New York NY. Macmillan Publishing Company Inc: 1979.
21. Kety, S. S.: The theory and applications of the exchange of inert gas at the lung and tissue. *Pharmacol Rev* 3: pp 1-41, 1951.
22. Kety, S. S.: Measurement of local blood flow by the exchange of an inert, diffusible substance. *Methods Med Res* 8: pp 228-236, 1960.
23. Kontos, H. A., Wei, E. P., Patterson, J. L. Jr.: Local mechanism of CO₂ action on cat pial arterioles. *Stroke* 8: pp 226-229, 1977.
24. Lambertsen, C. J., Kough, R. H., Cooper, D. Y., et. al.: Effects in man of oxygen inhalation at 1 and 3.5 atmospheres upon blood gas transport, cerebral circulation and cerebral metabolism. *J Appl Physiol* 5: pp 471-486, 1953.
25. Lambertsen, C. L.: Carbon dioxide and respiration in acid-base homeostasis. *Anesthesiology* 21: pp 642-651, 1960.
26. Lassen, N. A.: Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* 39: pp 183-238, 1959.
27. Lassen, N. A.: Brain extracellular pH: the main factor controlling cerebral blood flow. *Scand J Clin Lab Invest* 22: pp 247-251, 1968.
28. Matthews, P. M., Andermann, F., Arnold, D. L.: A proton magnetic resonance spectroscopy study of focal epilepsy in humans. *Neurology* 40: pp 985-989, 1990.
29. Meyer, J. S., Gotoh, F., Favale, E.: Cerebral metabolism during epileptic seizures in man. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 21: pp 10-22, 1966.

30. Mueller, S. M., Heistad, D. D., Marcus, M. L.: Effect of sympathetic nerves on cerebral vessels during seizures. *Am J Physiol* 237 (Heart Circ Physiol 6): pp H178-H184, 1979.
31. 永井文作: 抗痙攣剤長期服用患者に見られる代謝性アシドーシスの成因に関する臨床のおよび基礎的研究。北海道医学雑誌。 57: pp 706-21, 1982.
32. Ochs, R. F., Yamamoto, Y. L., Gloor, P., et. al.: Correlation between the PET measurement of glucose metabolism and oxygen utilization with focal epilepsy. *Neurology* 34(Suppl. 1): pp 125, 1984.
33. Orringer, C. E., Eustace, J. C., Wunsch, C. D., et. al.: Natural history of lactic acidosis after grand-mal seizures. A model for the study of an anion-gap acidosis not associated with hyperkalemia. *N Engl J Med* 297: pp 796-799, 1977.
34. Reivich, M.: Arterial PCO₂ and cerebral hemodynamics. *Am J Physiol* 206: pp 25-35, 1964.
35. Ringelstein, E. B., van Eyke, S., Mertens, I.: Evaluation of cerebral vasomotor reactivity by various vasodilating stimuli: comparison of CO₂ to acetazolamide. *J Cereb Blood Flow Metab* 12: pp 162-168, 1992.
36. Sackellares, J. C., Siegel, G. J., Abou-Khalil, B. W., et. al.: Differences between lateral and mesial temporal metabolism interictally in epilepsy of mesial temporal origin. *Neurology* 40: pp 1420-1426, 1990.
37. SAS Institute Inc.: *SAS/STAT user's guide*, Release 6.03 edition. Cary, NC. SAS Institute Inc: 1988.
38. Satterthwaite, F. W.: An approximate distribution of estimates of variance components. *Biometrics Bulletin* 2: pp 110-114 1946.
39. Theodore, W. H.: Complex partial seizures. Cerebellar metabolism. *Epilepsia* 28: pp 319-323, 1987.
40. Theodore, W. H.: Antiepileptic drugs and cerebral glucose metabolism. *Epilepsia* 29 (Suppl. 2): pp S48-S55, 1988.

41. Tominaga, S., Strandgaard, S., Uemura, K., et. al.: Cerebrovascular CO₂ reactivity in normotensive and hypertensive man. *Stroke* 7: pp 507-510, 1976.
42. 戸村則昭、菅野巖、穴戸文男ら：脳血管モヤモヤ病の脳循環代謝：特に脳血管反応性について—ポジトロンCTによる検討—。 *脳神経* 41: pp 895-904, 1989.
43. Valmier, J., Touchon, J., Daures, P., et. al.: Correlations between blood flow variations and clinical parameters in temporal lobe epilepsy: an interictal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 50: pp 1306-1311, 1987.
44. Van Heijst, A. N. P., Maas, A. H. J., Visser, B. F.: Comparison of the acid-base balance in cisternal and lumbar cerebrospinal fluid. *Pfuegers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere* 287: pp 242-246, 1966.
45. Wei, E. P., Raper, A. J., Kontos, H. A., et. al.: Determinants of response of pial arteries to norepinephrine and sympathetic nerve stimulation. *Stroke* 6: pp 654-658, 1975.
46. Wolff, H. G. and Lennox, W. G.: Cerebral circulation. The effect on pial vessels of variations in the oxygens and carbon dioxide content of the blood. *Arch Neurol Psychiatr* 32: pp 1097-1120, 1930.
47. Woodburg, D. M., Rollins, L. T., Henrie, J. R., et. al.: Effects of carbon dioxide and oxygen on properties of experimental seizures in mice. *Am J Physiol* 184: pp 202-208, 1956.
48. Yamamoto, Y. L., Ochs, R., Gloor, P.: Patterns of rCBF and focal energy metabolic changes in relation to electroencephalographic abnormality in the interictal phase of partial epilepsy. Baldy-Moulinier, M., Ingvar, D. H., Meldrum, B. S., eds: *Current problems in epilepsy*. London. John Libbey: pp 51-62, 1983 .

(表. 1) 健常被験者の脳血流・PaCO₂ データ

症 例	性 別	年 齢	全脳 CBF値	PaCO ₂	CBF 補正值
1	女	42	46.86	41.00	45.79
2	男	31	47.80	41.40	46.61
3	男	50	32.93	38.50	34.92
4	男	28	65.02	39.30	66.91
5	男	36	47.24	40.50	46.02
6	男	25	58.09	43.50	53.20
7	男	28	53.08	41.90	49.42
8	男	21	33.02	42.30	31.72
9	男	25	55.50	38.90	57.60
10	男	28	47.77	44.15	44.69
11	男	24	49.06	44.80	43.85
12	男	26	48.22	40.10	48.11
13	男	48	45.40	40.10	45.35
14	男	25	52.61	36.65	58.09
15	男	35	52.23	38.70	--

(HV データ撮影失敗)

(表. 2) CPS患者の脳血流・臨床・PaCO₂データ

症 例	性 別	年 齢	発病 年齢	薬剤	発作型	発作 焦点	全脳 CBF値	PaCO ₂	CBF 補正值
1	男	46	29	CBZ	複	RT	46.60	45.75	41.06
2	男	17	15	CBZ,PHT	複	RT>RF	60.71	44.50	54.03
3	女	15	14	CBZ,PHT	複&二	RT>RF	60.19	49.30	47.74
4	女	33	10	CBZ,PHT	複&二&自	RT	46.42	44.10	42.13
5	男	25	11	PHT	複&二	RT	40.95	51.50	31.72
6	男	69	17	CBZ	複&二	RT	38.23	43.95	35.71
7	男	28	8	-	複&二	LT>LF,LP	41.25	43.45	37.47
8	女	31	12	CBZ,PHT	複&二	RT	40.47	45.95	36.29
9	男	24	16	VPA	複&二	RT	46.25	47.05	41.04
10	男	34	6	CBZ,VPA,PMD	複&二	LT>RT	44.21	46.45	39.72
11	女	34	12	PHT	複&二	LT	27.46	49.05	27.11
12	男	28	16	CBZ,PHT	複&二	RT	53.44	45.35	46.74

ここで複 = 複雑部分発作 : 二 = 二次性全汎化 : 自 = 自律神経発作

PHT = Phenytoin, CBZ = Carbamazepin, VPA = Valproate, PMD = Primidone

R = 右, L = 左, T = Temporal, F = Frontal, P = Parietal

(表. 3) $\text{PaCO}_2 \cdot \text{CBF} \cdot \text{VrCO}_2$ の値 健常者 14 名平均および S D

	全脳CBF (ml/100g/min)	側頭葉CBF (ml/100g/min)	PaCO_2 (mmHg)
rest	48.76 ± 8.54	46.80 ± 8.06	40.77 ± 2.43
HV	28.49 ± 5.17	27.33 ± 4.51	23.70 ± 4.42

$\text{VrCO}_2(\text{全脳}) = 2.565 \pm 1.006$ (%/mmHg)

$\text{VrCO}_2(\text{側頭葉}) = 2.557 \pm 0.898$ (%/mmHg)

(表. 4) $\text{PaCO}_2 \cdot \text{CBF} \cdot \text{VrCO}_2$ の値 患者 12 名平均および S D

	全脳 CBF (ml/100g/min)	病側側頭葉 CBF (ml/100g/min)	対側側頭葉 CBF (ml/100g/min)	PaCO_2 (mmHg)
rest	45.51 ± 9.33	42.69 ± 7.74	46.97 ± 9.76	46.11 ± 2.32
HV	27.88 ± 6.49	26.22 ± 5.39	27.51 ± 6.89	27.46 ± 5.62

$\text{VrCO}_2(\text{全脳}) = 1.957 \pm 0.606$ (%/mmHg)

$\text{VrCO}_2(\text{病側側頭葉}) = 1.976 \pm 0.547$ (%/mmHg)

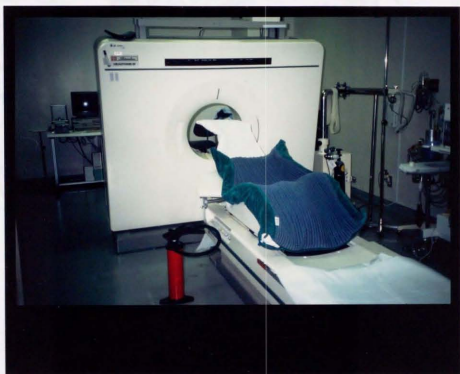
$\text{VrCO}_2(\text{対側側頭葉}) = 2.145 \pm 0.667$ (%/mmHg)

(表.5)部位別脳血管反応率(平均±SD)

	健常者	CPS の病側	CPS の対側	健-病	健-対	病-対
小脳	2731±0.774	2111±1.005	2156±0.915	*		*
前部前頭葉	2544±1.023	2012±0.678	1938±0.664			
尾状核	2436±1.037	1759±0.760	1815±0.866	*		
前頭葉眼窩部	2597±1.104	1888±0.602	1823±0.982	*		*
頭頂葉	2450±0.627	1906±0.833	1990±0.797	*		
被殻	2500±1.518	1826±0.604	1723±0.788			
視床	2453±1.517	1800±1.170	1848±1.026			
帯状回	2644±1.317	1900±0.683	1886±0.789			
内側側頭葉	2575±0.940	1957±0.607	2165±0.618	*		
外側側頭葉下部	2663±0.974	2032±0.500	2275±0.625	*		
外側側頭葉上部	2403±0.785	1938±0.575	1994±0.774			
運動野	2224±0.788	1881±0.585	1821±0.754			

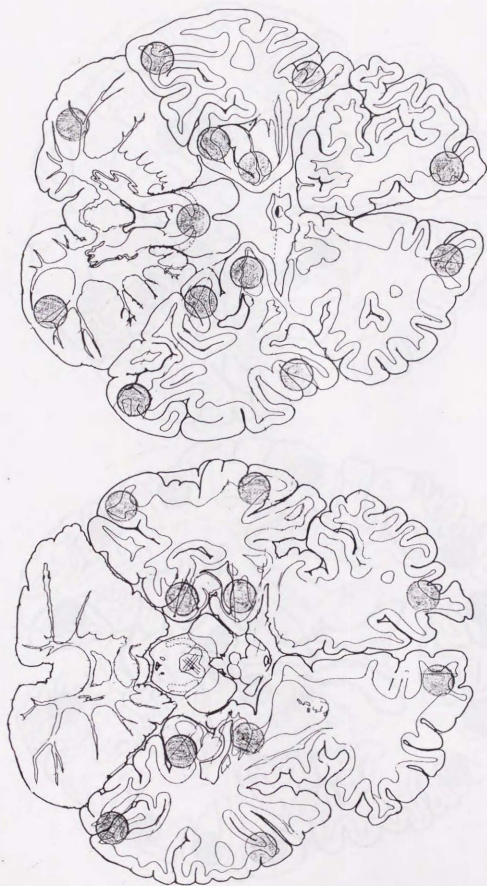
* . . . p<0.05

(図.1)PETスキャナー



PETスキャナーと座椅子とを示した。

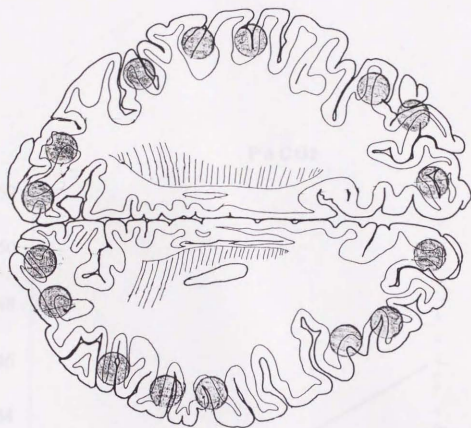
(図. 2 - 1) ROI(region of interest)の設定



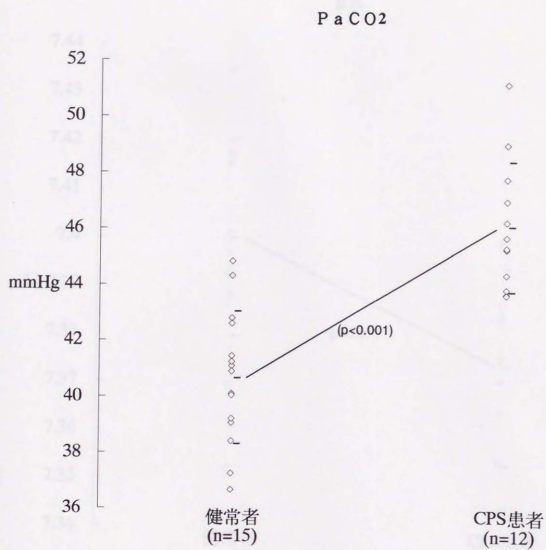
(図. 2 - 2) ROI(region of interest)の設定



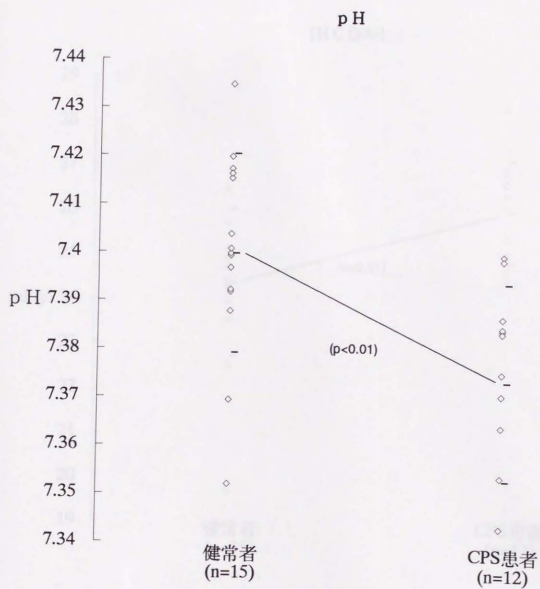
(図. 2 - 3)ROI(region of interest)の設定



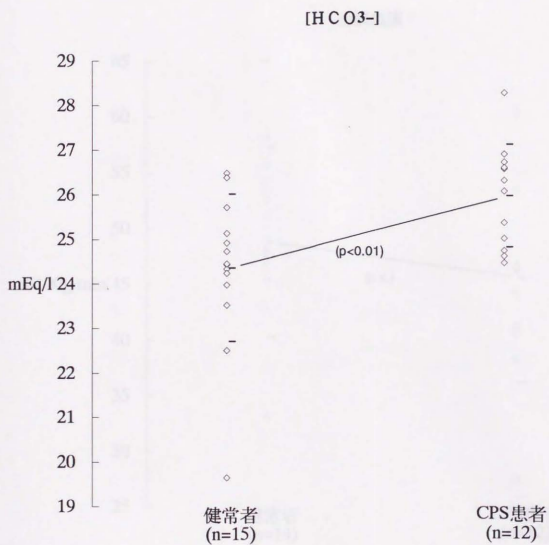
(図. 3)



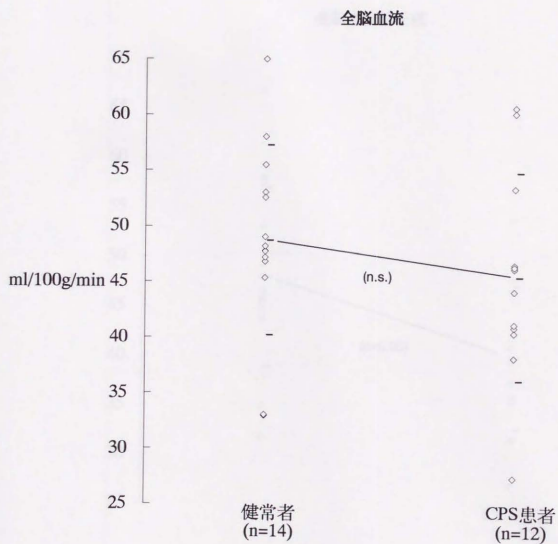
(図. 4)



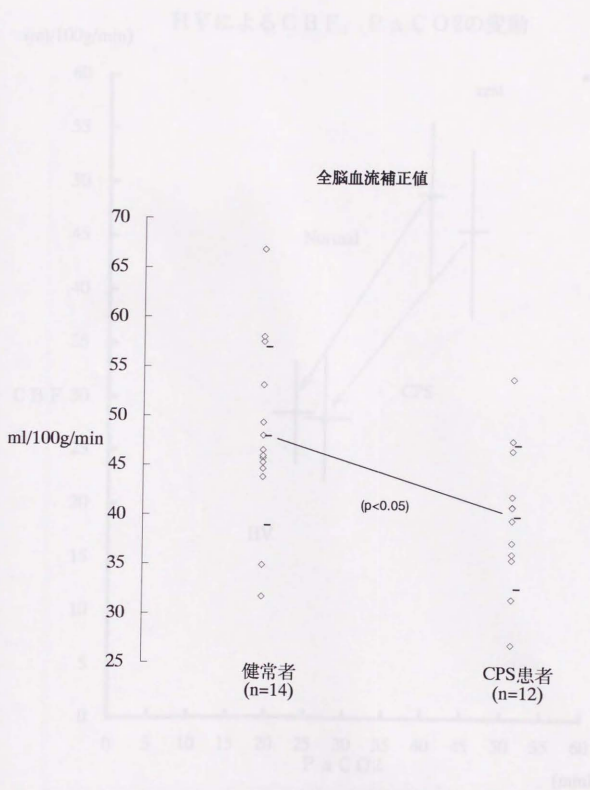
(図. 5)



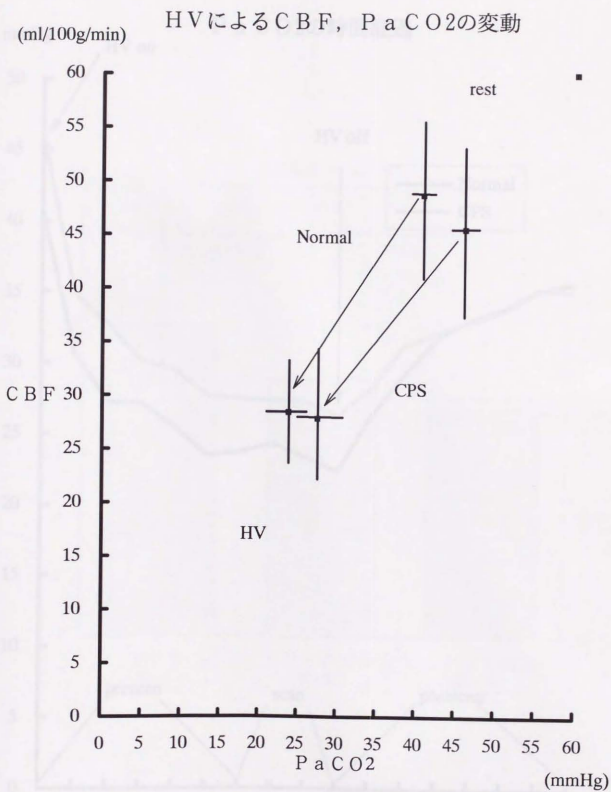
(図. 6)



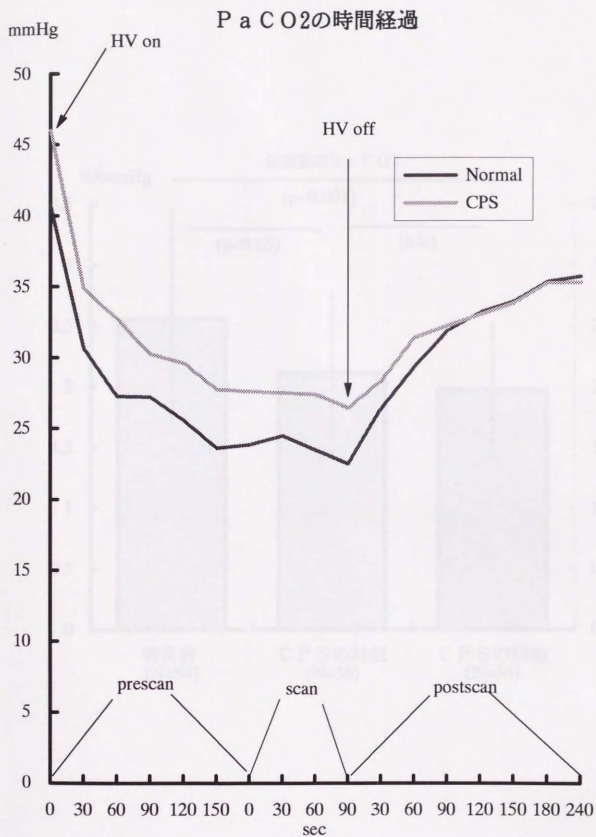
(図. 7)



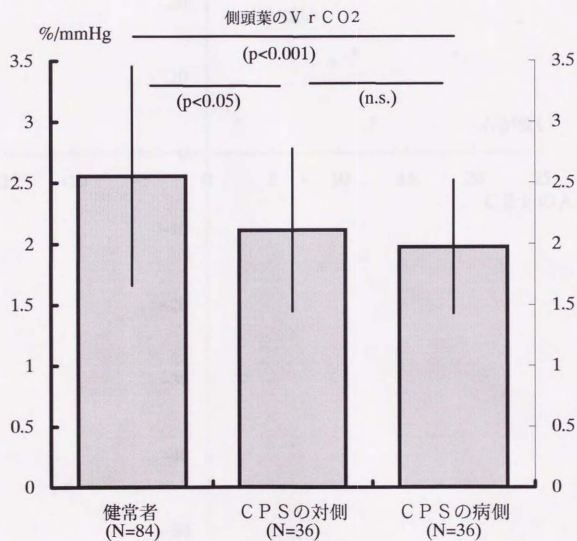
(図. 8)



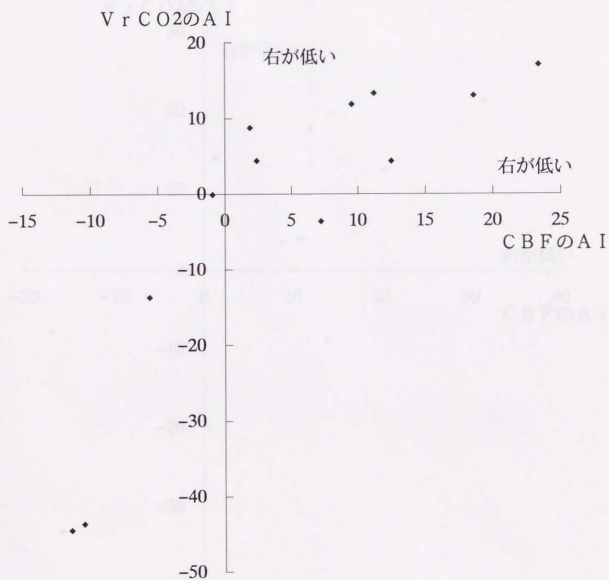
(図. 9)



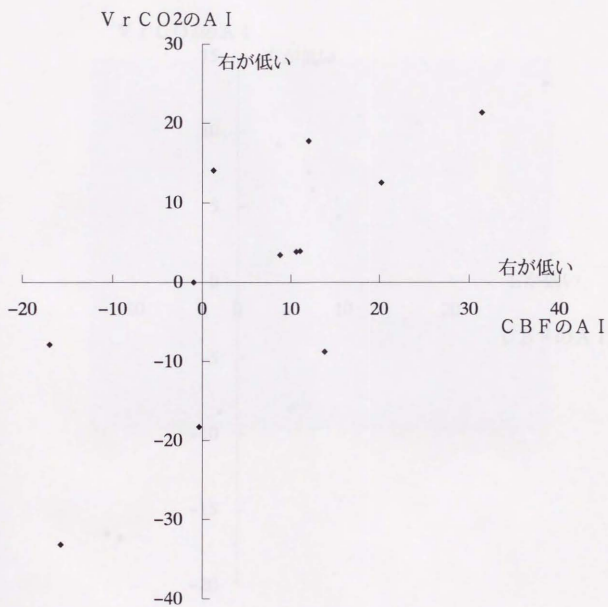
(図. 10)



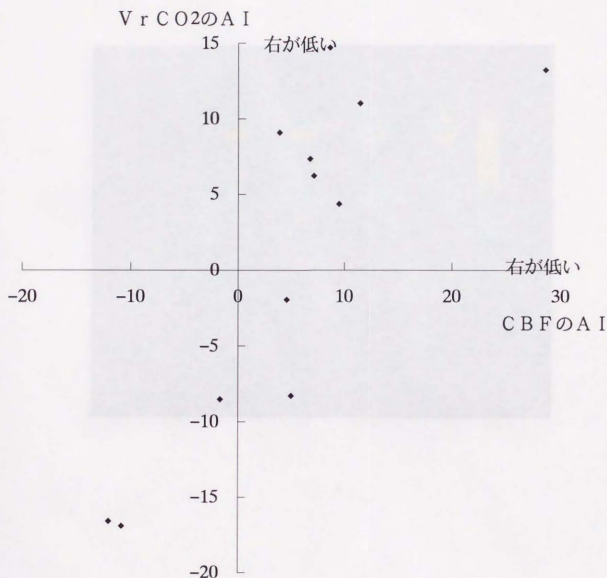
(図. 11) 内側側頭葉のA I



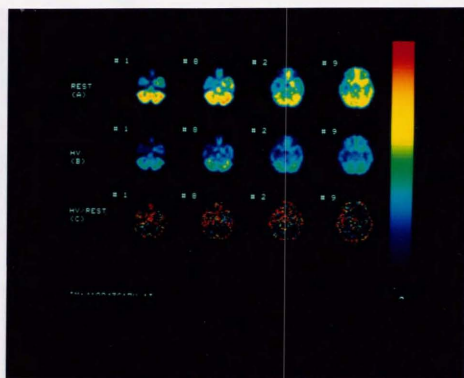
(図. 12) 外側側頭葉のA I



(図. 13) 全側頭葉のA I



(図.14-1)脳血管反応性画像-患者の例



複雑部分発作患者(症例.3)における血管反応性の画像：

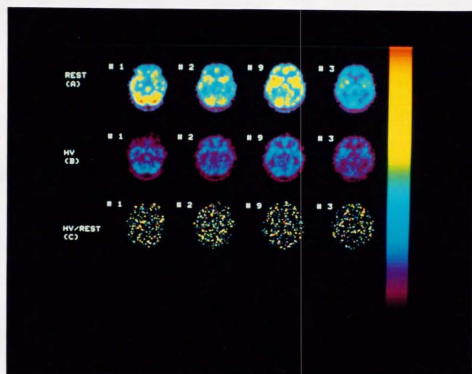
(A)安静時の脳血流イメージ：右側頭葉(画像上向かって左)に低血流域が見られた。

この症例は脳磁図上は右上側頭回に、脳波上右側頭葉に焦点が見られた。

(B)過呼吸課題中の脳血流イメージ：安静覚醒時の脳血流と比較して全汎的に減少が見られた。

(C)hypocapnia 時の CO_2 -脳血管反応性のイメージ：(B)の画像を(A)の画像で割り算したもので右側頭葉、特に内側部に血管反応性低下域が赤く見られた。

(図. 1 4 - 2)脳血管反応性画像－健常者の例

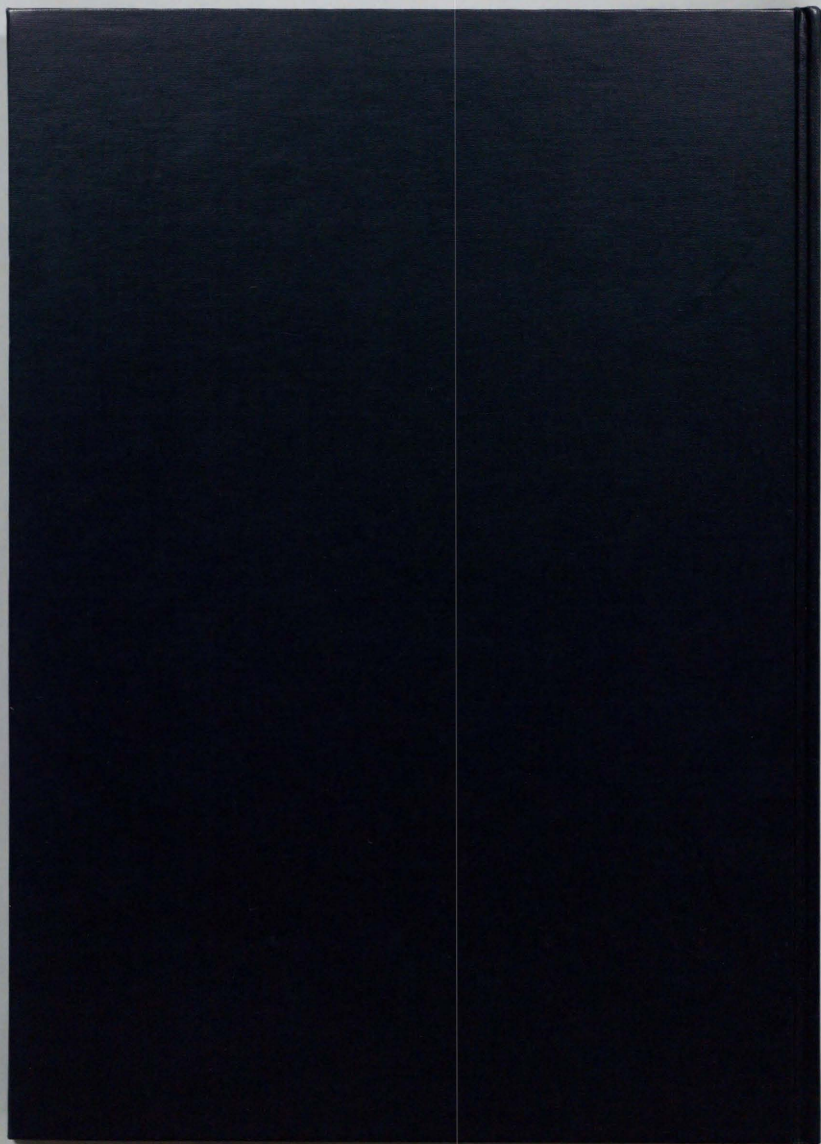


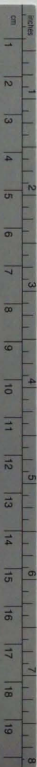
健常被験者(症例. 1 4)における血管反応性の画像

(A)安静時の脳血流イメージ：標準的な脳血流分布を示している。

(B)過呼吸課題中の脳血流イメージ：安静覚醒時の脳血流と比較して全汎的に著明な減少が見られた。

(C)hypocapnia 時の CO_2 -脳血管反応性のイメージ：(B)の画像を(A)の画像で割り算した。均一な分布をしており、血管反応性の低い部位は見られなかった。





Kodak Color Control Patches

© Kodak, 2007 TM Kodak

Blue Cyan Green Yellow Red Magenta White 3/Color Black



Kodak Gray Scale



© Kodak, 2007 TM Kodak

A 1 2 3 4 5 6 M 8 9 10 11 12 13 14 15 B 17 18 19

