

# 脳虚血における脳循環代謝の 基礎知識と MR 灌流画像の臨床応用

三原 太<sup>1)2)</sup> 吉浦 敬<sup>3)</sup> 中根 博<sup>4)</sup>

IRYO Vol. 63 No. 3 (157-163) 2009

## 要旨

脳は血流が低下すると運ばれる酸素が足りなくなり機能が低下するが、この状態は脳虚血と呼ばれる。虚血が重度になると、脳は梗塞に陥るが、それまでの過程を灌流圧の低下の程度によって、以下のごとく、正常な状態から、乏血、ペナンプラ、梗塞と区分することができる。

- ① 正常な状態から灌流圧が低下すると、まずは脳血管が拡張して脳の血流が正常に保たれる。この段階は Autoregulation (自動調節能) と呼ばれる。そしてこの血管による代償機能は血管予備能と呼ばれる。
- ② さらに灌流圧が低下すると、脳血流量は減少を生じる。この段階は、乏血と呼ばれる。血流が減少しても、脳組織は酸素の取り込みを増やすため、利用される酸素量は正常に保たれる。この代償機能は代謝予備能と呼ばれる。
- ③ さらに灌流圧が低下すると、ついに利用される酸素量が減少してくる。この状態を虚血といい、この段階はペナンプラと呼ばれる。この段階になると、神経細胞の電気的活動は休止する。
- ④ さらに灌流圧が低下すると、酸素不足により脳細胞自体を維持するエネルギーを産出できなくなり、ついには梗塞となる。

現在、これらの状態は一般に放射性トレーサを用いた核医学画像検査 (単一光子放射断層撮影; SPECT, ポジトロン断層撮影; PET) で判定されているが、近年、MR を利用した灌流画像で判定することも可能となってきた。核医学画像検査は定量性に優れた安定した検査法であるが、一方、MR 灌流画像には、放射線被曝がない、検査時間が短い、拡散強調像などの他の MR 画像と組み合わせ判定ができるなどの利点がある。

MR 灌流画像の中で平均通過時間画像は、脳灌流圧に反比例する平均通過時間を利用したわかりやすい評価法であり、前述の脳の循環代謝の状態を判定するのに有用な評価法であると考えられる。

キーワード PET, MR 灌流画像, 平均通過時間画像, 脳虚血, 予備能

国立病院機構福岡東医療センター 1) 臨床研究部 2) 放射線科 3) 九州大学大学院医学研究院 臨床放射線科  
4) 国立病院機構福岡東医療センター 脳血管神経センター脳血管内科  
別刷請求先: 三原 太 国立病院機構福岡東医療センター 臨床研究部 〒811-3195 福岡県古賀市千鳥1-1-1  
(平成20年7月30日受付, 平成21年12月12日受理)

Basic Knowledge of Cerebral Blood Flow and Metabolism, and Clinical Application of Perfusion MR Imaging  
Futoshi Mihara 1) 2), Takashi Yoshiura 3), Hiroshi Nakane 4), 1) 2) 4) NHO Fukuokahigashi Medical Center,  
3) Graduate School of Medical Science, Kyushu University

Key Words: PET, MR perfusion imaging, mean transit time imaging, brain ischemia, reserve capacity

## はじめに

脳が働くためには、十分な血流が必要であり、十分な血流がなければ十分な酸素やブドウ糖が脳に供給されず、エネルギーの産出が不十分となるため、神経細胞の正常な代謝や電気的活動が保たれなくなる。とくに血流によって運ばれる酸素は、消費される割合が大きいために大切であり、この酸素不足の状態を虚血という。脳の血管が狭窄や閉塞をきたし、灌流圧の低下から脳の血流量が減少してくると、脳の恒常性（ホメオスタシス）を保つための様々な働きが低下していき、脳の血流量が15-20ml/100g/分以下まで減少してくると、脳は虚血の状態からついには梗塞に至るとされる<sup>1)-3)</sup>。

これらの脳の循環代謝の状態は、脳の血行力学性パラメータによって推定することができる<sup>1)</sup>。脳には主に3つの血行力学性パラメータがあり、それらは脳血流量、脳血液量、そして脳の平均通過時間である。現在、これらのパラメータは、主に核医学画像検査（単一光子放射断層撮影；SPECT, ポジトロン断層撮影；PET）を使用することで測定されるが、近年のMR検査の進歩にともない、MR灌流画像を使用することでも測定が可能となってきている。それぞれの検査を対比し、利点欠点を表1に示す。

ここでは、まず、脳灌流圧の低下と脳循環代謝のパラメータの変化に関する基礎的な事項について解説し、次いで、実際の臨床例において脳虚血や脳梗

塞について、<sup>15</sup>O標識のH<sub>2</sub>Oを用いたPETとMR灌流画像を対比しながら概説する。

## 脳循環代謝の基礎的な事項

前述の脳の3つの血行力学性パラメータのうちで、脳血流量が最も重要なパラメータである。一般的な核医学画像検査では、この脳血流量が最もよく利用され、脳血液量はあまり利用されない。脳血流量は脳を流れていく血液の流量、脳血液量は脳内の血液の量の指標である。

平均通過時間は、血液中の個々の粒子が、ある一定の組織を通り抜けるために必要とする時間の平均と定義される<sup>4)</sup>。脳の平均通過時間は、計算により、脳血液量/脳血流量の比からも求めることができる。平均通過時間は、また、脳血流を保つ原動力である、脳灌流圧に反比例するパラメータであるとされる<sup>1)5)</sup>。したがって、脳灌流圧が低下すると、平均通過時間が延長することになる。平均通過時間は、脳灌流圧に直接関連するため、脳血流量を決定する重要なパラメータである。

一方、脳の循環や代謝の状態は、灌流圧の低下によって4つの段階に区分することができるとされる（図1）。これらは①正常の状態およびAutoregulation（自動調節能）により脳血流が保たれた段階、②乏血、③ペナンプラ、④梗塞（コア）と区分される<sup>1)</sup>。Autoregulationとは、灌流圧低下時に脳血管

表1 脳血流評価法の比較

	核医学検査		MR検査
	PET	SPECT	灌流画像（MTT）
脳血流評価	○	○	○
定量解析	◎	○	△一部可能
動脈入力関数の取得	動脈血採血	容易	やや困難
酸素代謝	○	×	×
空間分解能	低い		高い
画像の歪み	なし		あり
トレーサ	放射性同位元素		Gd造影剤
被曝	あり		なし
検査時間	長い	中間	短い
汎用性	×	○	○
その他	院内サイクロトン必要	検査日にトレーサの配達必要	拡散強調像とのセット可能

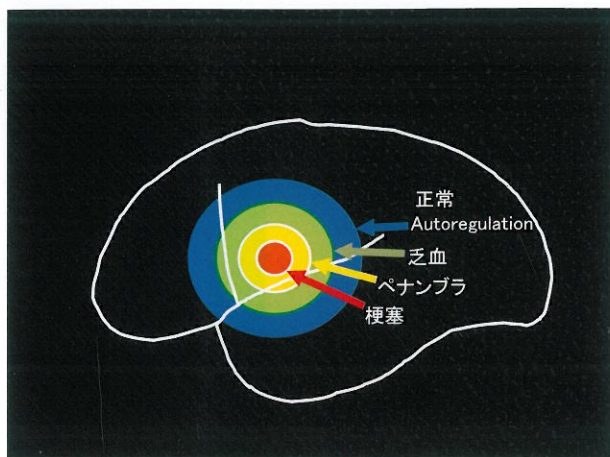


図1 脳灌流圧の低下と脳の状態の模式的区分  
 脳の灌流圧の低下にともない、外側から内側に向かって、正常から Autoregulation (青)、乏血 (緑)、ペナンブラ (黄)、梗塞 (コア) (赤) と区分される。

拡張を生じて脳血管抵抗を減少させることで脳血流量を正常に保つ機能である。ペナンブラとは、日食のときに周りにみられる半陰影の部分にたとえられた用語で、神経細胞の電気生理学的活動性（シナプス伝達）は低下、停止しているが死滅（梗塞）ではなく、まだ神経細胞のイオンポンプ機能は保たれており、血流の改善により回復の可能性が残された救済が可能とされる領域である。

さて、脳灌流圧の低下の割合を使用して以下のごとくの区分が示されている<sup>1)</sup>。正常の状態での脳の灌流圧を100%とし、灌流圧が低下していく過程を、灌流圧が100-60%の間を正常から Autoregulation の状態、60-40%を乏血、40-20%をペナンブラ、20%以下を梗塞とする区分である。一方、脳の平均通過時間は5秒程度が正常な状態とする報告がある<sup>7)</sup>。平均通過時間を上記の灌流圧の低下に従って、反比例して延長を計算すると、灌流圧が100-60%の正常から Autoregulation の状態では平均通過時間が5-8.3秒、60-40%の乏血では8.3-12.5秒、40-20%のペナンブラでは12.5-25秒、20%以下の梗塞では25秒以上として区分し直すことができ、MR 灌流画像の指標としても利用が可能となる<sup>8)</sup>。

このような区分が必要な理由の一つに、それぞれの段階が、梗塞になるまでに要する時間に違いがあるとの考えがある<sup>6)</sup>。大まかにいうと Autoregulation の状態では10年、乏血では年、ペナンブラでは時間、梗塞（コア）では分ほどの単位で梗塞に陥る危険性があると考えられる報告がある。灌流圧の低いと

ころほど、なるべく早く治療する必要があると考えられる。

また、別の理由として、血行力学性パラメータとは別のパラメータである、代謝性パラメータが、各々の段階で変化するとされ、その変化するところを境界にして脳の状態が区分できるとされるからである<sup>1)</sup>。代謝性のパラメータにも主に3種類があり、酸素摂取率、酸素消費量、ブドウ糖消費量がある。酸素摂取率は、供給される酸素のうちのどれほどの割合が使用されるかを示す指標である。酸素消費量、ブドウ糖消費量は、実際にどれだけの量の酸素やブドウ糖が使用されたかを示す指標である。

これらのうち、酸素摂取率と酸素消費量の変化する点が脳の状態を区分する境界点となる。これらの関連の模式図を図2に示す。概説すると、酸素摂取率が上昇し始める点を Autoregulation と乏血の境界（図2のA点）、酸素消費量が低下し始める点を乏血とペナンブラの境界（図2のB点）、脳神経細胞が耐えられる限界を超えてさらに酸素消費量が低下し始める点がペナンブラと梗塞との境界となる（図2のC点）。

- ①脳灌流圧が、正常（灌流圧100%、平均通過時間5秒）から低下し始めると、脳血管拡張が生じることで脳血流量を正常に保つ Autoregulation が生じる。正常の脳血流量はだいたい50±10ml/100g/分程度とされる。Autoregulation の状態では、血流量は正常に保たれるが、血管が拡張して容積が増大しているために血液量は増加する。この代償機能は、「血管予備能」と呼ばれる。
- ②さらに脳灌流圧が低下してくると、さらに脳血管は拡張するが、拡張能力にも限界があり、脳血管の拡張が限界に近づいた後もさらに灌流圧が低下していくと、ついには脳血流量が低下し始める。この時点から、不足する酸素を補うために、酸素摂取率が増大する（図2のA点）。正常の脳の酸素摂取率はだいたい40-45%程度とされており、これは、血液中にある酸素のうちの40-45%を使用していることを示す。この酸素摂取率の増加する点からが、乏血と呼ばれ、酸素の摂取率を80%程度にまで上げることで、酸素の消費される量を正常に保つことができる。この代償機能は、「代謝予備能」と呼ばれる。なお、酸素摂取率は今のところ、PET だけで測定可能であり、限られた施設でしか測定することができない。
- ③さらに灌流圧が低下すると、摂取率の上昇にも限

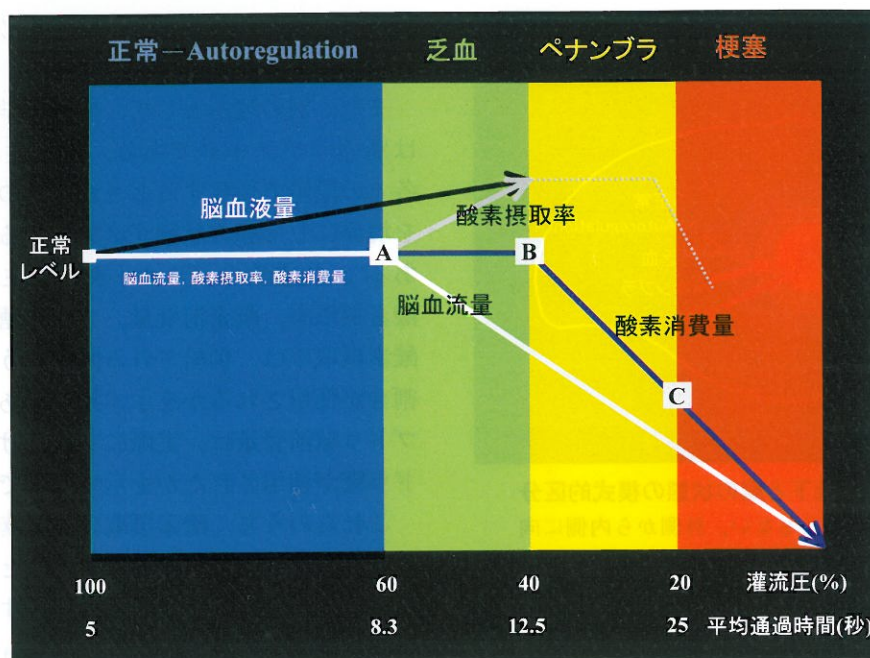


図2 脳灌流圧の低下と、血行力学性パラメータおよび代謝性パラメータの変化による、脳の状態の模式的区分  
A点は、乏血が始まる点。B点は、ペナンプラが始まる点。C点は、梗塞となる点。

界があり、ついには酸素の消費される量が低下する(図2のB点)。正常の脳の酸素消費量はだいたい3-3.5ml/100g/分程度とされるが、この酸素消費量が低下する点からが、ペナンプラと呼ばれる。このときの脳血流量は、正常の半分ほどの20-23ml/100g/分程度まで減少しているとされる。この状態では、脳の神経細胞は正常な電気的活動(シナプス伝達)が行えなくなる。

- ④さらに灌流圧が低下し、脳血流量がだいたい10-15ml/100g/分程度にまで低下し、酸素消費量も1.4ml/100g/分程度にまで低下してくると、酸素不足によって、十分なエネルギーが産出できなくなり、神経細胞は生存ができなくなり、ついには梗塞に陥る(図2のC点)<sup>1)</sup>。  
次に実際の臨床例を使用して概説を行う。

### 臨床応用 脳梗塞の臨床例

図3は、右中大脳動脈の狭窄によって、その灌流域の後部に脳梗塞が生じ、その後しばらくして、一過性の半身麻痺がしばしば生じるようになってきた症例である。図3には、a) 平均通過時間(MR灌流画像)、b) 脳血流量(血管拡張剤投与前)(<sup>15</sup>O)H<sub>2</sub>O-PET)、c) 脳血流量(血管拡張剤投与後)(<sup>15</sup>O)H<sub>2</sub>O-PET)、d) 酸素摂取率(<sup>15</sup>O)H<sub>2</sub>O-PET)

の各画像を示している。最も定量性に優れるPET検査を基準として、MR平均通過時間画像の有用性を解説する。図3aの平均通過時間画像の色調は、図2の区分とおおよそ同じ色調のスケールに設定してある。なお、MR灌流画像の撮像には、1.5T装置でグラディエントエコー・エコープラナー法を用いて、右尺側肘静脈からガドリニウム造影剤を急速静注することなどが推奨されている<sup>9)</sup>。

### 血管予備能について

脳血管の灌流圧が低下してくるとき、脳動脈の血管拡張を生じて血流を保とうとする代償機能である血管予備能は、一般に核医学画像検査において、血管拡張剤(ダイアモックス)を投与前と後の2回の脳血流の検査を比較することで測定される。この検査において、代償機能を使って血管がすでに拡張しているところは、もうあまり血管が拡張する余力がないため、血管拡張剤を投与しても血流はあまり増えなかったり、あるいはまったく増えなかったりするが、場合によっては、周辺の血管拡張の大きい領域に血流をとられてかえって減少することもある(スチール現象)。この脳血管の拡張反応は、脳血管反応性と呼ばれている。

図3bの血管拡張剤投与前の検査での血流低下を

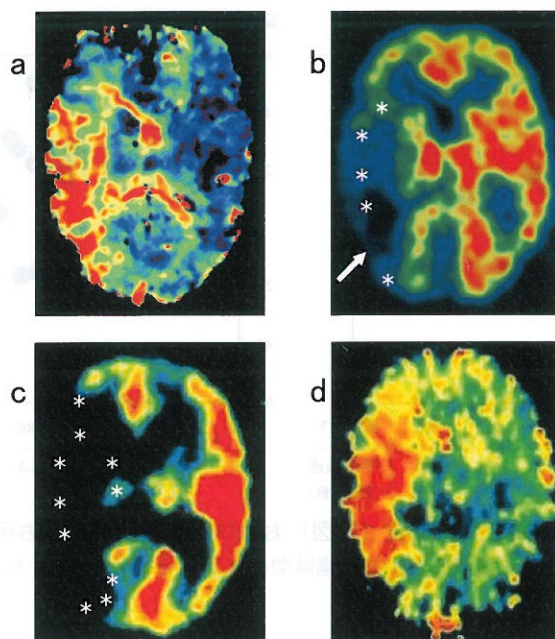


図3 右中大脳動脈の高度狭窄をともなう症例

a: 平均通過時間 (MR 灌流画像), b: 脳血流量血管拡張剤投与前 ( $[^{15}\text{O}] \text{H}_2\text{O}$ -PET), c: 脳血流量血管拡張剤投与後 ( $[^{15}\text{O}] \text{H}_2\text{O}$ -PET), d: 酸素摂取率 ( $[^{15}\text{O}] \text{H}_2\text{O}$ -PET), の各画像。

示す領域 (b の\*印) と比べて, 図 3c の投与後の検査では血流増加が不十分な領域 (c の\*印) が, 辺縁部に拡大して認められる. おおむねこの拡大した領域が, 血管予備能を使用して血流を保っている, Autoregulation の領域に相当する. 図 3a の MR 平均通過時間画像では, おおむね青-緑の移行領域に相当する. MR 検査では, 血管拡張剤を使用することなく 1 回の検査で描出することが可能である.

PET と MR 灌流画像を対比した研究では, 平均通過時間と脳血流量とは統計学的に有意な逆相関を示し ( $r=-0.74, p<0.001$ )<sup>5)</sup>, また, 平均通過時間と脳血管反応性も有意な逆相関を示した ( $r=-0.73, p<0.001$ )<sup>5)</sup> (図 4). したがって, MR 脳灌流画像の平均通過時間の延長で, 脳血流量の低下や, 脳血管反応性を介して血管予備能の低下をある程度検出できると考えられる.

### 代謝予備能について

さらに脳血流が低下するに従って, 2 番目の代償機能である代謝予備能により酸素の摂取率が上がり, 代謝が保たれる. 図 3b の脳血流量画像中の矢印は, 慢性の梗塞に相当する領域で, 慢性の脳梗塞の近接領域には酸素摂取率の増大を認める (図 3d の黄-赤). 酸素摂取率の上昇がある領域は, おおむね平

均通過時間の延長している, 灌流圧低下の領域に対応する (図 3a 黄-赤).

前述の PET と MR 灌流画像を対比した研究では, 平均通過時間と酸素摂取率とは統計学的に有意な正の相関を示した ( $r=0.61, p<0.01$ )<sup>5)</sup> (図 5). したがって, MR 脳灌流画像の平均通過時間の延長で, 酸素摂取率の上昇もある程度検出できると考えられる. なお, この症例では, 脳血管バイパス術が行われ, 脳虚血発作が消失した.

以上のように, MR 脳灌流画像は脳循環代謝の障害を判定するのに役に立つ評価法であると考えられ, すでに急性期, 慢性期ともに多くの有用例が報告されている<sup>10)11)</sup>. とくに超急性期の場合には, 発症早期に梗塞巣 (コア) を描出する拡散強調像と組み合わせることで, その周辺に広がる血流低下域との範囲の違い (diffusion-perfusion mismatch) を同定し, ペナンプラなど助け得る領域を推定することで, 早期治療を有効に行えるとされる<sup>9)10)</sup>.

MR 灌流画像にはしかしながら, 問題点も存在する. 解析方法には, Deconvolution 法と First moment 法があるが, 前者では脳循環諸量の定量評価が可能とされ, その際には動脈入力関数の取得が必要であるが, 画像の歪みなどにより正確な取得が困難なこともあり, 定量評価は現時点では一般的とは

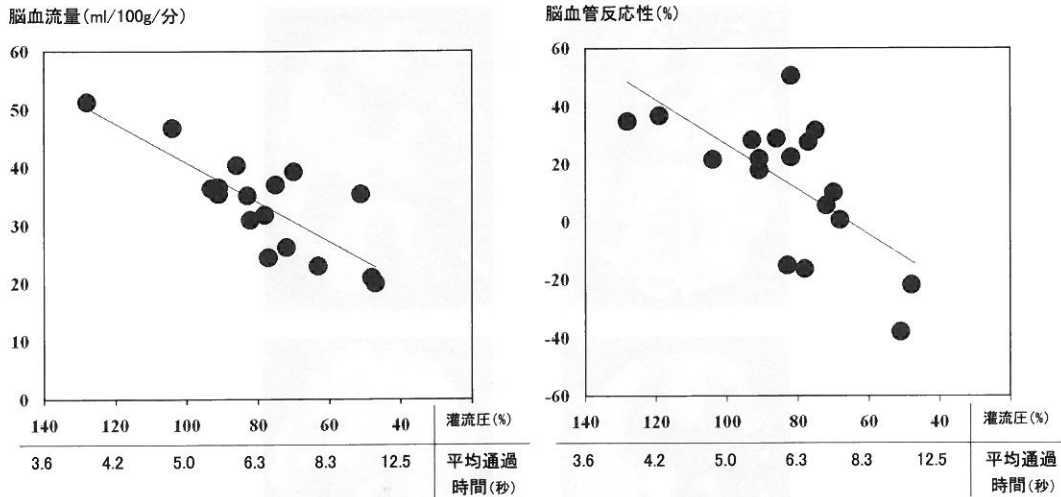


図4 平均通過時間と脳血流量(左図)および脳血管反応性(右図)との相関。  
図2に示された灌流圧と平均通過時間のX軸に合わせて文献<sup>5)</sup>を改変。

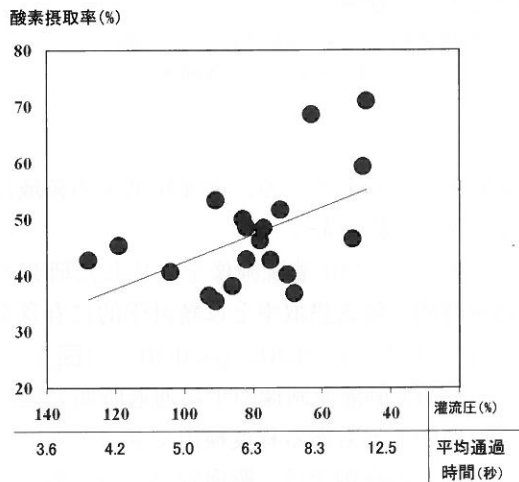


図5 平均通過時間と酸素摂取率との相関。  
図2に示された灌流圧と平均通過時間のX軸に合わせて文献<sup>5)</sup>を改変。

なっていない<sup>12)13)</sup>。現時点では、後者による解析が推奨されている<sup>5)9)</sup>。また、各メーカーやユーザーにより解析方法や表示法に統一性がなく、一貫した評価が困難である点も課題ではあるが、すでに標準化手法が提唱されており発展が期待される<sup>9)</sup>。

## まとめ

MR灌流画像を使用して、脳循環代謝の基礎的な事項を解説するとともに、その臨床応用を示した。MR灌流画像、とくに平均通過時間画像は、脳虚血などの脳の循環代謝の状態を判定するのに役に立つ評価方法であると考えられる。

## [文献]

- 1) Baron JC. Clinical use of positron emission tomography in cerebrovascular diseases. *Neurosurg Clin N Am* 1996; 7: 653-64.
- 2) Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM et al. Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg* 1981; 54: 773-82.
- 3) 藤島正敏監修, 井林雪郎, 長尾哲彦編. 脳梗塞. 大阪: メディカルレビュー社; 1999.
- 4) Rosen BR, Belliveau JW, Chien D. Perfusion imaging by nuclear magnetic resonance. *Magn Reson Q*. 1989; 5: 263-81.
- 5) Mihara F, Kuwabara Y, Tanaka A et al. Reliability of mean transit time obtained using perfusion-weighted MR imaging; comparison with positron emission tomography. *Magn Reson Imaging* 2003; 21: 33-9.
- 6) Hakim AM. Ischemic penumbra: the therapeutic window. *Neurology* 1998; 51 (Suppl 3): S44-6.
- 7) Schreiber WG, Guckel F, Stritzke P et al. Cerebral blood flow and cerebrovascular reserve capacity: estimation by dynamic magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; 18: 1143-56.
- 8) 三原太. 脳循環諸量絶対値のMRによる極簡便な測定法の確立. 平成12~15年度科学研究費補助金(基盤研究(C)(2)(1267880))研究成果報告書. 2004.

- 9) ASIST-Japan 実践ガイドライン策定委員会, 興木 征典, 渡邊嘉之, 佐々木真理編. 急性期脳梗塞画像診断実践ガイドライン 2007. 南江堂; 2007.
- 10) Tanaka A, Mihara F, Yoshiura T et al. Complete recovery after spontaneous thrombolysis of a middle cerebral artery embolism: An imaging report. *Comput Med Imaging Graph* 2005; *CMIG Extra: Caces* 29; 9-12.
- 11) Togao O, Mihara F, Yoshiura T et al. Cerebral hemodynamics in Moyamoya disease: correlation between perfusion-weighted MR imaging and cerebral angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 391-7.
- 12) Mihara F, Kuwabara Y, Yoshiura T et al. Semi-quantitative CBF and CBF ratios obtained using perfusion-weighted MR imaging. *Neuroreport* 2003; 15: 725-7.
- 13) Kaneko K, Kuwabara Y, Mihara F et al. Validation of the CBF, CBV, and MTT values by perfusion MRI in chronic occlusive cerebrovascular disease: a comparison with <sup>15</sup>O-PET. *Acad Radiol* 2004; 11: 489-97.