¹²³I-IMP SPECT による脳動静脈奇形 (AVM) 周囲組織の脳循環動態に関する研究

中川原 譲二, 武田 利兵衛, 鈴木 知毅, 奥村 智吉
佐土根 朗, 岡 亨治, 堀田 隆史, 田中 靖通
中村 順一, 末松 克美*

Assessment of Hemodynamic Changes in Perifocal Tissue of Cerebral AVM using ¹²³I-IMP and SPECT

Jyoji NAKAGAWARA, M.D., Rihei TAKEDA, M.D., Tomoki SUZUKI, M.D.,
Tomokichi OKUMURA, M.D., Akira SATONE, M.D., Kouji OKA, M.D.,
Takashi HOTTA, M.D., Yasumichi TANAKA, M.D., Jun-ichi NAKAMURA, M.D.,
and Katsumi SUEMATSU, M.D.*

Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital, and

**Hokkaido Brain Research Foundation, Sapporo, Japan*

Summary : Using N-isopropyl-I-123-p-iodoamphetamine (IMP) and SPECT with acetazolamide (DIAMOX) activation test, the present study attempts to assess the regional cerebral perfusion and vasodilatory capacity in perifocal tissue of cerebral A-V malformation (AVM). Sixteen patients with cerebral AVM were studied, 10 males and 6 females, having an average age of 32. The AVM-nidus were mainly fed by cortical arteries. The angiographic diameter of AVM-nidus was classified as follows: less than 2 cm in 1 case, 2 to 2.5 cm in 6, 2.5 to 3 cm in 5, and 4.0 to 5 cm in 4. Their clinical features were divided as follows; 5 cases of hemorrhagic type (3 with a nidus of 2.0–2.5 cm in diameter, 2 with 3.0–3.5 cm), 9 cases of epileptic type and 2 cases of asymptomatic type. Regional cerebral perfusion in the perifocal area was assessed by the resting IMP SPECT in 13 patients and cerebral vasodilatory capacity was assessed by the DIAMOX-activated IMP SPECT in 12 patients.

Perifocal hypoperfusion areas were observed in 11 patients but were absent in 2 cases (one with a nidus of less than 2 cm in diameter, the other with 2 cm). The incidence of the perifocal hypoperfusion was as follows: 80% in AVM nidus of 2.0 to 2.5 cm in diameter, 100% in AVM nidus of more than 3 cm. The limitation of cerebral vasodilatory capacity in perifocal tissue was observed in 7 patients (1 with a nidus of 2 cm in diameter, 3 with 3.0–3.5 cm, 3 with 4.0–5.0 cm). In 6 of these 7 patients, a past history of seizure attack was noted. The incidence of the limitation of perifocal vasodilatory capacity was as follows: 25% in AVM nidus of 2.0–2.5 cm in diameter, 60% in AVM nidus of 3.0–3.5 cm, 100% in AVM nidus of 4.0–5.0 cm. Preoperative limitation of cerebral vasodilatory capacity in perifocal tissue was reversed by total removal of the AVM in 2 patients. It seems likely that the perifocal hypoperfusion area is caused by both the deactivation of perifocal tissue and intracerebral steal, because the perifocal hypoperfusion is not necessarily associated with the limitation of cerebral vasodilatory capacity. The limitation of cerebral vasodilatory capacity is probably caused by reduction of cerebral perfusion pressure due to intracerebral steal, because it is more

Key words :

- AVM
- Diamox®
- ¹²³I-IMP SPECT
- perifocal hypoperfusion
- steal phenomenon

apparent in patients with larger AVMs, and can be reversed by total removal of the AVM. Assessment of vascular reactivity in perifocal tissue of cerebral AVMs using ^{123}I -IMP SPECT activated by DIAMOX, might be a useful tool for the management of cerebral AVMs.

はじめに

脳動静脈奇形(AVM)のnidusは、血管抵抗の異常に低い血管網からなるため、大きなものほど動静脈シャント量が増大する。このシャント量の増大は、同時に導入動脈の血管内圧をも低下させるため、AVM周囲組織の脳灌流圧が脳血流の自動調節能の下限を下回ると、慢性的な低灌流状態が引き起こされる¹⁾²⁾。この現象はintracerebral stealとも呼ばれ、神経脱落症状が徐々に悪化したり、AVMの摘出によって逆に回復する³⁾といった臨床経験から、AVMの病態の1つとして認識されてきた。

一方、AVM周囲のこのような低灌流域では脳実質血管の代償性拡張が慢性化しているため、動静脈シャントの突然の閉塞による脳灌流圧の正常化に対して脳血流の自動調節が不能となり、hyperemic phenomenaとしての浮腫や出血が生じる可能性がある。この現象は、Spetzler⁴⁾が実験モデルにおいて初めて記載し、今日 normal perfusion pressure breakthrough (NPPB) と呼ばれ、特に巨大な high-flow AVM の治療に際してもっとも留意すべき重篤な合併症の発現機序として注目されている、それゆえ、AVM 症例の病態診断と安全な治療のためには、局所脳循環動態の解明が必要となる。

最近の機能的画像診断法の進歩により AVM 症例においても三次元的な局所脳血流測定が行われるようになり、AVM 周囲に低灌流域が存在すること^{5)~8)}や、対側大脳半球にも steal または diaschisis による低灌流域が存在すること⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁹⁾などが報告されている。しかし、局所の脳血管反応性を同時に検討した報告は、これまでにない。そこで本研究では、AVM の周囲組織における局所脳循環動態および acetazolamide (DIAMOX®) に対する局所脳血管拡張能を N-isopropyl-I-123-p-iodoamphetamine (^{123}I -IMP) SPECT にて画像化し、AVM nidus の直径や、臨床症状との関連について検討するとともに、術後の hyperemic phenomena について考察する。

対象・方法

大脳半球に局在し、皮質動脈を主な導入動脈とする AVM 16 例を対象とした。男性が 10 例、女性が 6 例で、平均年齢は 32 歳であった。脳血管造影上の AVM-nidus の直径は、2 cm 以下：1 例、2~2.5 cm：6 例、3~3.5 cm：5 例、4~5 cm：4 例と分類された。臨床症状としては、頭蓋内出血が 5 例、痙攣発作が 10 例に認められ、

2 例が無症候性であった。頭蓋内出血は、直径 2~2.5 cm の 3 例、3~3.5 cm の 2 例に合併した。

^{123}I -IMP SPECT の施行時期は原則として慢性期とし、頭蓋内出血例では発症 1 ヶ月以後とした。安静時 ^{123}I -IMP SPECT は、16 例中 13 例に対し施行した。使用した SPECT 装置は HEADTOME SET 031 で、 ^{123}I -IMP 6 mCi 静注 10 分後に early (E) 画像、5 時間後に ^{123}I -IMP の再分布を示す delayed (D) 画像を撮像した。SPECT 像の分解能は、中心部位で 9 mm (FWHM) であった。 ^{123}I -IMP SPECT では、AVM-nidus 内の shunt flow が画像化されず、nidus が cold area となることから、AVM 周囲の低灌流域の存在は、E および D 画像の比較から、視覚的に判定し、低灌流域なし(-)、軽度の低灌流域(+), 中等度の低灌流域(+++)の三段階評価を行った。一方、DIAMOX® 負荷 ^{123}I -IMP SPECT は、16 例中 12 例に対して施行した。DIAMOX® 1.0 g 静注 7 分後に ^{123}I -IMP 6 mCi を静注し、安静時同様、E 画像と D 画像を撮像した。DIAMOX® に対する局所脳血管拡張能については、安静時 E 画像と DIAMOX® 負荷時の E 画像とを比較し、DIAMOX® 負荷後、AVM 周囲組織の低灌流域が拡大しないもの(→)と、脳血管拡張反応の低下により拡大するもの(↓)とに分類した。

結 果

全 16 例の AVM の部位、脳血管造影上の nidus の直径、安静時および DIAMOX® 負荷 ^{123}I -IMP SPECT 所見、臨床症状を Table 1 にまとめた。

安静時 ^{123}I -IMP SPECT を施行した 13 例では、11 例において AVM 周囲に低灌流域が認められた。低灌流域が認められなかった 2 例は、AVM-nidus の直径が 1.5 cm と 2 cm でいずれも小型であった。また、AVM の直径が 5 cm の 1 例では、AVM 周囲組織の低灌流域がさら周囲に及んだ。AVM-nidus の直径と、周囲組織の低灌流域の出現頻度との関係は、Table 2 のように 2 cm 以下では 0%, 2~2.5 cm では 5 例中 4 例 80%, 3~3.5 cm では 4 例中 4 例 100%, 4~5 cm では 3 例中 3 例 100% となり、AVM-nidus の直径が 3 cm 以上の症例では AVM 周囲の低灌流域が常に捉えられた。

一方、DIAMOX® 負荷 ^{123}I -IMP SPECT を施行した 12 例では、7 例に AVM 周囲組織における局所脳血管拡張の低下が認められた。内訳は AVM-nidus の直径が 2 cm の 1 例、3~3.5 cm の 3 例、4~5 cm の 3 例で、その出現

Table 1 Case summary of 16 patients with cerebral A-V malformation (AVM)

Case	Age / Sex		AVM		Perifocal tissue		Symptom
			location	size	hypoperfusion* ¹	vasoreactivity* ²	
1.	54	M	Lt. occipital	1.5cm	—		epilepsy
2.	7	M	Lt. occipital	2.0cm	+		hemorrhage
3.	42	M	Rt. frontal	2.0cm	+	→	—
4.	23	F	Lt. temporal	2.0cm	+	→	epilepsy
5.	16	F	Lt. temporal	2.0cm	—	↓	epilepsy
6.	37	F	Lt. occipital	2.3cm		→	hemorrhage
7.	18	F	Rt. temporal	2.5cm	+		hemorrhage
8.	36	M	Rt. temporal	3.0cm	+	→	epilepsy
9.	58	F	Rt. temporal	3.0cm	+	→	epilepsy
10.	46	F	Lt. temporal	3.0cm	+	↓	hemorrhage
11.	53	M	Lt. temporal	3.0cm		↓	epilepsy
12.	52	M	Lt. frontal	3.5cm	+	↓	epi. + hemor.
13.	30	M	Lt. temporal	4.0cm	+	↓	epilepsy
14.	27	M	Lt. parietal	4.5cm	+	↓	epilepsy
15.	19	M	Rt. parietal	5.0cm	++		—
16.	18	M	Rt. frontal	5.0cm		↓	epilepsy

*¹ Hypoperfusion: —; absent, +; mild, ++; moderate,*² Vasodilatory Capacity using DIAMOX®: →; normal, ↓; limited.**Table 2** Correlations among the size of AVM-nidus and perifocal hypoperfusion area and limitation of vasodilatory capacity in perifocal tissue

Size of nidus	Perifocal tissue	
	hypoperfusion	limitation of vasodilatory capacity
<2.0 cm	0/1 (0 %)	—
2.0~2.5 cm	4/5 (80 %)	1/4 (25 %)
3.0~3.5 cm	4/4 (100 %)	3/5 (60 %)
4.0~5.0 cm	3/3 (100 %)	3/3 (100 %)

頻度は **Table 2** に示すごとく、2 cm 以下では 0%，2～2.5 cm では 25%，3～3.5 cm では 60%，4～5 cm では 100% となった。したがって、DIAMOX® に対する AVM 周囲組織の脳血管拡張能の低下は、nidus の直径が大きくなるほど、高率に出現することが判明した。（代表症例を **Fig. 1, 2** に示す）。また、局所脳血管拡張能の低下が認められた 7 例中 6 例に、痙攣発作の既往歴があった。さらに AVM の全摘出術を施行した 2 例では、術前に認められた AVM 周囲組織の脳血管拡張能の低下が術後回復した。（代表症例 **Fig. 3, 4** に示す）。

考 察

AVM 症例に対する非侵襲的な三次元的脳血流測定によって、AVM 周囲における低灌流域の存在が近年相次ぎ明らかにされてきている。

Okabe ら⁵⁾ は、stable xenon-enhanced CT CBF 測定に

Fig. 1 Case 13. This 30 year-old man suffered from a seizure attack.

A: Contrast enhanced-CT. B: MRI T₂-WI (2000/80). C: Left carotid angiography showed a left temporal high flow AVM with an AVM nidus of 4cm in diameter.

Fig. 2 Case 13. Resting ^{123}I -IMP SPECT (*upper row*) and DIAMOX[®]-activated ^{123}I -IMP SPECT (*lower row*): Resting SPECT showed a mild perifocal hypoperfusion area. DIAMOX[®]-activated SPECT demonstrated an extension of the perifocal hypoperfusion area within the left temporal lobe. A limitation of cerebral vasodilatory capacity in perifocal tissue was observed clearly.

Fig. 4 Case 12. Resting ^{123}I -IMP SPECT (*upper row*) and DIAMOX[®]-activated ^{123}I -IMP SPECT (*lower row*): Preoperatively, resting SPECT showed a mild hypoperfusion area in bilateral ACA territories, and DIAMOX[®]-activated SPECT demonstrated a limitation of cerebral vasodilatory capacity in the same area. Postoperatively, resting SPECT showed a improvement of cerebral perfusion in bilateral ACAs. DIAMOX[®]-activated SPECT demonstrated a reversal of cerebral vasodilatory capacity.

Fig. 3 Case 12. This 52-year-old man developed consciousness disturbance and right hemiparesis due to rebleeding from a left medial frontal AVM with an AVM nidus of 3.5cm in diameter. The 1st bleeding was treated conservatively 10 years ago. One month after the 2nd bleeding, surgical removal of AVM was performed. A: Preoperative contrast-enhanced CT. B: Postoperative plain CT. C: Preoperative left carotid angiography (lateral view). D: Postoperative left carotid angiography (lateral view).

よって AVM 症例では年齢を照合した対象群よりも有意に脳血流量が低く、特に、AVM 周囲で低下していると報告した。また、 $^{99\text{m}}\text{Kr}$ の動注と SPECT を用いた Takeuchi ら⁶⁾ は検討した 6 例全例において、AVM 周囲に低灌流域を認め、 ^{133}Xe 吸入法と SPECT を用いた Homan ら⁷⁾ は 11 例中 8 例に、CT 上正常域に低灌流域が認められたと報告した。さらに Batjer ら⁸⁾ は、 ^{133}Xe SPECT によって検討した 62 例全例に steal による低灌流域を認めたとし、steal の重症度を steal index (steal area の CBF/全脳平均 CBF) として求め、0.7 以下が 37%, 0.7~0.8 が 32%, 0.8 以上が 31% であったことを報告した。そして、steal の重症度は AVM 直径、脳血管造影上の steal の存在、導入動脈の数、穿通枝の関与などとは関係がなかったとした。このように AVM 症例では、多くの症例において AVM 周囲に低灌流域の存在が明らかにされてきたが、我々の 16 症例の検討では、周囲低灌流域の出現頻度は、AVM-nidus の size と関係しており、Batjer らの報告とは異なった結果となった。この相違は、SPECT 画像の分解能だけでなく、脳血流の測定方法上の相違に起因する可能性がある。すなわち脳血流トレーサーとして diffusible indicator である不活性ガス (^{133}Xe , $^{99\text{m}}\text{Kr}$ など) を用いた場合には、**Fig. 5** 上段に示すごとく、AVM-nidus 内の shunt flow が画像化されるため、多くの症例において、AVM 周囲組織の低灌流域を正確に判定しえないと考えられる。一方、microsphere 法に類似する ^{123}I -IMP SPECT では脳

Fig. 5 Case 14. ^{133}Xe SPECT (upper row) and ^{123}I -IMP SPECT early image (lower row). This 27 year-old man suffered from a seizure attack. Left carotid angiography showed a left parietal high flow AVM with an AVM nidus of 4.5cm in diameter. The shunt flow in a left parietal AVM-nidus was demonstrated as a hot area on the ^{133}Xe SPECT and a cold area on the ^{123}I -IMP SPECT.

血流の定量測定^{10) 11)}には問題があるもののnidus内のshunt flowが画像化されないため(**Fig. 5** 下段), AVM周囲組織の脳循環動態の評価法としてより適した方法とえられる。

AVM周囲の低灌流域の出現機序については一般にintracerebral stealに伴う局所脳灌流圧の低下によると説明されている。stealによる低灌流域では、脳灌流圧の低下により脳実質血管が代償性に拡張していると考えられる²⁾ため、閉塞性脳血管障害の場合と同様に、DIAMOX®に対する脳血管拡張反応が健常部に比して低下している^{12) 13) 14)}ことが予想される。しかし我々の検討では、AVM-nidusの直径が2~2.5 cmの症例では、周囲低灌流域が80%の症例に認められたのに対して、同部に局所脳血管拡張能の低下が認められた症例は25%と少なく、直径3~3.5 cmの症例では、周囲低灌流域が100%全例に認められたにもかかわらず、局所脳血管拡張能の低下は60%の症例にとどまった。このようにAVM周囲の低灌流域には必ずしも局所脳血管拡張能の低下を伴わない。したがって、AVM周囲の低灌流域の出現機序としては第1に脳血管拡張能の低下を伴わない周囲脳組織の不活化、第2にstealによる局所脳灌流圧の低下の関与が考えられた。

次に、治療に伴うhyperemic phenomenonについて考察する。intracerebral stealによる脳灌流圧の低下はAVM周囲の脳実質血管の代償性拡張を引き起こす²⁾が、これらの拡張した血管において、脳血流の自動調節能が保たれている場合には、AVMの切除に伴う脳灌流圧の上昇(正常化)は**Fig. 3, 4**の症例に見るごとく脳循環動態の改善をもたらす。しかし、慢性的な血管拡張によって脳血流の自動調節機能が不全状態にある場合には、術後一過性高灌流状態の生じる可能性があり、さらに、自動調節能が

Fig. 6 Possible mechanisms of perifocal hyperemic phenomena in treatment of cerebral AVM.

完全に失われている場合にはNPPB,あるいは重篤なhyperemic phenomenaの生じる危険性があると考えられる(**Fig. 6**).最近, Batjerら¹⁵⁾は治療後にNPPBを生じたAVM症例の術前の脳循環動態について興味ある所見を報告している。すなわち、その症例では術前のCBF値がNPPBを起こさなかった対象群よりも有意に低く、DIAMOX®負荷時には脳血流が逆に対象群よりも有意に増大したとのことである。AVM周囲の慢性的低灌流域において認められたDIAMOX®に対する過剰反応と術後の灌流圧増大に対する血管収縮能の欠如は、同領域の脳血管反応性の異常な乖離を示唆する所見として注目すべきであり、今後、多数例において追試する必要があると考えられる。

以上のことから、AVMの治療に先立ち、AVM周囲の脳循環動態を三次元的に検索する場合には、周囲組織の低灌流域の有無だけではなく、局所脳血管反応性についても同時に検討することが臨床的に有用と考えられた。

文 献

- 1) Nornes H, Grip A: Hemodynamic aspects of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* **53**: 456-464, 1980
- 2) Spetzler RF, Selman WR: Pathophysiology of cerebral ischemia accompanying arteriovenous malformations. *In*: Wilson CB, Stein BM (eds), *Intracranial Arteriovenous Malformations*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1984, pp 24-31
- 3) Norlen G: Arteriovenous aneurysms of the brain. Report of 10 cases of total removal of the lesion. *J Neurosurg* **6**: 475-494, 1949
- 4) Spetzler RF, Wilson CB, Weinstein P, *et al*: Normal perfusion pressure breakthrough. *Clin Neurosurg* **25**: 651-672, 1978
- 5) Okabe T, Meyer JS, Okayasu H, *et al*: Xenon-enhanced CT CBF measurements in cerebral AVM's before and after ex-

- cision. J Neurosurg **59**: 21-31, 1983
- 6) Takeuchi S, Kikuchi H, Karasawa J, *et al*: Cerebral hemodynamics in arteriovenous malformations: Evaluation by single-photon emission CT. AJNR **8**: 193-197, 1987
- 7) Homan RW, Devous MD, Stokely EM, *et al*: Quantification of intracerebral steal in patients with arteriovenous malformation. Arch Neurol **43**: 779-789, 1986
- 8) Batjer HH, Devous MD, Seibert GB, *et al*: Intracranial arteriovenous malformation: Relationship between clinical and radiographic factors and ipsilateral steal severity. Neurosurgery **23**: 322-328, 1988
- 9) Batjer HH, Devous MD, Seibert GB, *et al*: Intracranial arteriovenous malformation: Contralateral steal phenomena. Neurol Med Chir (Tokyo) **29**: 401-406, 1989
- 10) Kuhl DE, Barrio JR, Hung SC, *et al*: Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-p-[¹²³I]-iodoamphetamine (IMP) tomography. J Nucl Med **23**: 196-203, 1982
- 11) Matsuda H, Higashi S, Tsuji S, *et al*: A new noninvasive quantitative assessment of cerebral blood flow using N-isopropyl (iodine 123) -p-iodoamphetamine. Am J Physiol Imaging **2**: 49-55, 1987
- 12) 中川原譲二, 武田利兵衛, 中村順一: 第3章 SPECT による虚血脳の病態診断について. 中川 翼(編) 脳虚血の病態—基礎的並びに臨床的研究—, にゅーろん社, 東京, 1989, pp 39-63
- 13) 中川原譲二, 和田啓二, 武田利兵衛, ほか: DIAMOX®負荷 ¹²³I-IMP SPECT による破裂脳動脈瘤術後脳血管攣縮症例の脳虚血域の出現予知に関する検討. 脳卒中の外科 **17**: 301-307, 1989
- 14) Vorstrup S: Tomographic cerebral blood flow measurements in patients with ischemic cerebrovascular disease and evaluation of the vasodilatory capacity by the acetazolamide test. Acta Neurol Scand **77** (Supple 144): 1-48, 1988
- 15) Batjer HH, Devous MD, Meyer YJ, *et al*: Cerebrovascular hemodynamics in arteriovenous malformation complicated normal perfusion pressure breakthrough. Neurosurgery **22**: 503-509, 1988