

脳主幹動脈閉塞性病変における脳循環代謝と flumazenil 結合能

湯川 宏胤、小笠原邦昭、安田 重、小林 正和、
紺野 広、遠藤 英彦、小川 彰、寺崎 一典*

岩手医科大学医学部 脳神経外科学講座
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

*岩手医科大学サイクロトンセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村留が森 348-58

1 はじめに

脳主幹動脈の慢性閉塞性病変により、その血管支配領域の灌流圧が低下し脳虚血症状が出現する血行力学的脳虚血においては、種々な程度で脳循環代謝が障害されることが知られている¹⁻³⁾。特に、血液供給が脳酸素需要に比べて減少し、脳酸素摂取率が上昇した状態は misery perfusion と呼ばれる⁴⁾。Misery perfusion を呈する患者は有意に脳梗塞を生じる確率が高いことが知られており^{5,6)}、これをいかに的確に検出するかは臨床上的重要な課題である^{1,2,7)}。

現在の臨床では、PETあるいはSPECTを用いて、強力な脳血管拡張物質である acetazolamide の負荷前後で脳血流を測定し、負荷後の脳血流増加率を算出し、脳血管の拡張状態を推定することによって脳酸素代謝を間接的に捉えることが行われている⁸⁻¹³⁾。しかし、acetazolamide に対する脳血管の反応性、すなわち脳循環予備能の低下が必ずしも misery perfusion を示さないことも知られており¹⁴⁾、そのメカニズムについてはほとんど論議されていない。

本研究では脳循環予備能低下と misery perfusion との間の解離には neuron density が関与しているのではないかと考え、viable な neuron の分布(neuron density)を示すとされている ¹¹C-flumazenil PET を用いて¹⁵⁻¹⁷⁾、脳主幹動脈閉塞性病変による慢性脳虚血症例において flumazenil 結合能と各脳循環代謝量との関係及び misery perfusion 検出における flumazenil 結合能の評価の有用性につき検討した。

2 対象および方法

2.1 対象

一過性脳虚血発作、完成卒中(minor stroke)で発症、もしくは無症候性で偶然に発見され、脳血管撮影にて、一側内頸動脈系に閉塞性病変を認めた 16 例を対象とした。全例 CT あるいは MRI 上、大脳皮質に梗塞巣を認めないか、分水嶺梗塞を認めるのみであった。年齢は 24 歳から 74 歳(平均 61.4 歳) 男性 12 例、女性 4 例であった。病変血管の内訳は内頸動脈狭窄が 1 例、内頸動脈閉塞が 9 例、中大脳動脈狭窄が 3 例、中大脳動脈閉塞が 3 例であった。脳循環代

謝の測定は、一過性脳虚血発作、完成卒中については発症一ヶ月以降の慢性期に、無症候性症例については確定診断後に行った。

2.2 PETによる脳循環代謝およびflumazenil結合能測定法

2.2.1 PET測定法

PET装置は島津社製のHEADTOMEを用いた。本装置の空間分解能は半値幅4.5mmであり、スライス厚は11mmである。ポジトロン放出核種としては島津社製小型サイクロトロンにて作成した¹⁵O標識のH₂¹⁵O、¹⁵O₂、C¹⁵O及び¹¹C標識の¹¹C-flumazenilを用いた。

2.2.2 各脳循環代謝量測定法

H₂¹⁵O 1110 MBq静注法により脳血流量(cerebral blood flow: CBF)を、¹⁵O₂ 1480 MBq吸入法により脳酸素摂取率(oxygen extraction fraction: OEF)を測定し、両者から脳酸素消費量(cerebral metabolic rate of oxygen: CMRO₂)を算出した。また、C¹⁵O 1036 MBq吸入法により脳血液量(cerebral blood volume: CBV)を測定し、CBF、OEF及びCMRO₂を補正した。また、acetazolamide 1g静注15分後の脳循環予備能(cerebrovascular reserve capacity: CVRC)を以下の式にて算出した。

$CVRC(\%) = (\text{acetazolamide 負荷後 CBF} - \text{負荷前 CBF}) / \text{負荷前 CBF} \times 100.$

2.2.3 flumazenil結合能測定法

flumazenil結合能の測定は、脳循環代謝測定の約一週間後に行った。¹¹C-flumazenil静注後30分後の画像が最も定量に適しているとの報告¹⁸⁾に基づき、¹¹C-flumazenil 740 MBqを静注し、静注30分後から1分間のdynamic scanを行い、flumazenil結合能画像を作成した。また、flumazenil結合能には確立された定量法がないため、以下の方法にて対側比(病側/健側比)を算出し、半定量値とした。

flumazenil結合能対側比 = 病側のRIカウント値 / 健側のRIカウント値

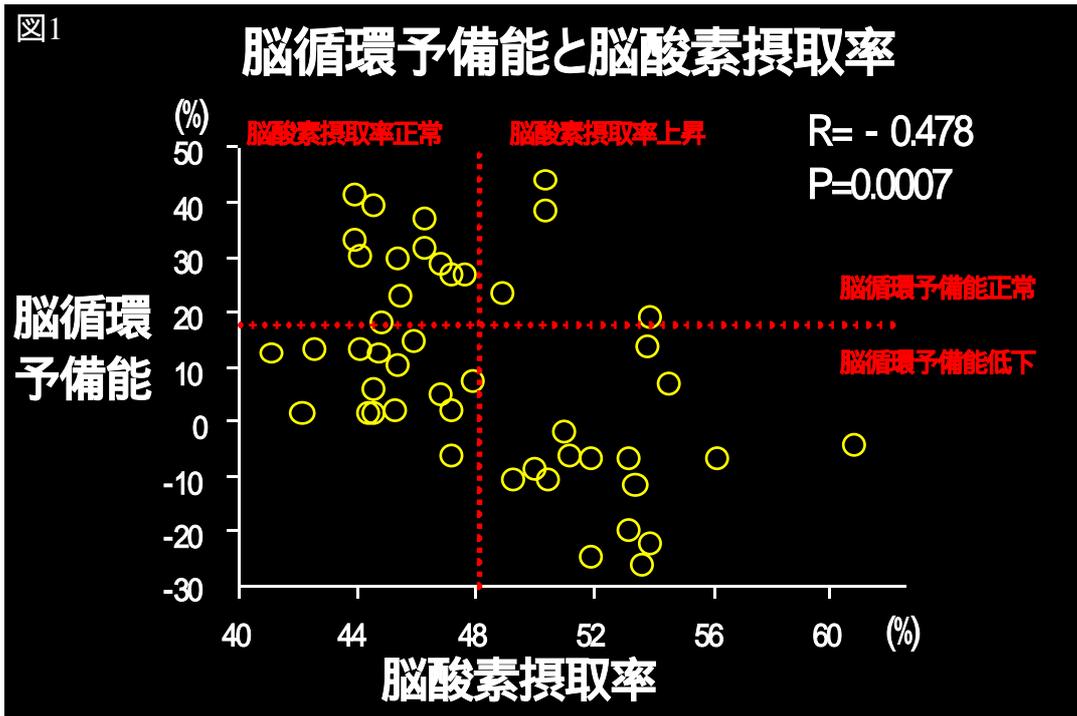
2.2.4 関心領域

関心領域は各脳循環代謝画像、flumazenil結合能画像ともに、側脳室前角、脳梁膨大部、及び半卵円中心の3スライス上で、両側中大脳動脈領域に設置した。

3 結果

3.1 OEFとCVRCの比較

全関心領域における脳循環予備能とOEFとの関係を図1に示す。両者の間には有意な負の相関($r = -0.478, p = 0.0007, y = 110.501 - 2.09x$)を認めた。脳循環予備能の低下を当施設の健常者の平均 $-2SD$ (18.2%)以下と定義すると、脳循環予備能低下を認める関心領域は29個存在した。さらにこの29個の関心領域の中で、OEF上昇[当施設の健常者の平均 $+1SD$ (0.48)以上]を示すものは17例、OEF正常[当施設の健常者の平均 $+1SD$ (0.48)未満]のものは12例存在した。



3.2 flumazenil 結合能と OEF の比較

脳循環予備能低下を認めた29個の関心領域において flumazenil 結合能と OEF との関係を見ると、OEF 正常群は OEF 上昇群に比し有意に flumazenil 結合能が低下していた(p=0.0003)(図 2)。特に flumazenil 結合能対側比が0.9以下の関心領域はすべて OEF が正常であった。脳循環予備能低下群の中で、OEF は上昇し flumazenil 結合能は正常であった代表例を図 3 に、OEF は正常で flumazenil 結合能は低下した代表例を図 4 に、OEF は正常で flumazenil 結合能も正常であった代表例を図 5 に示す。

図2

脳循環予備能低下群における 脳酸素摂取率と flumazenil 結合能

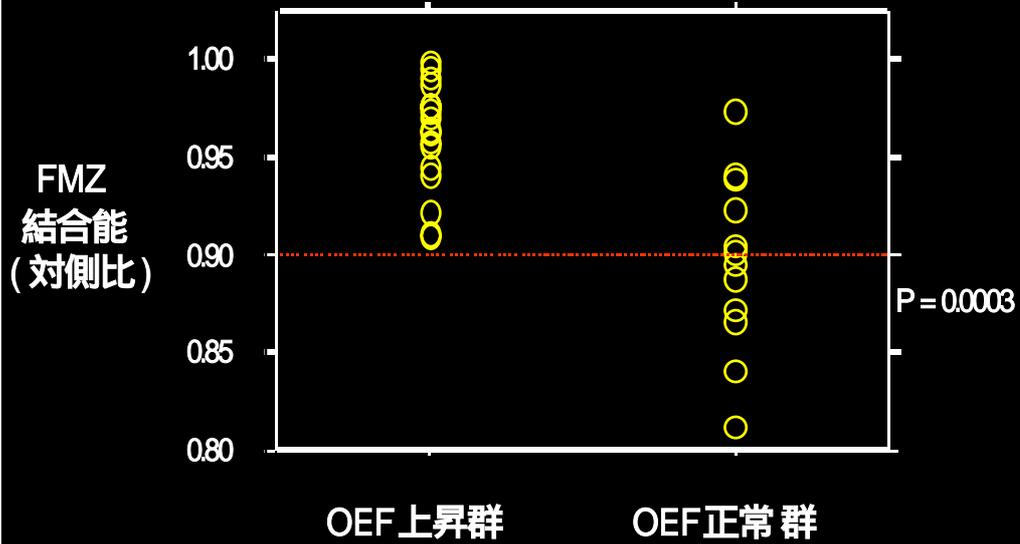
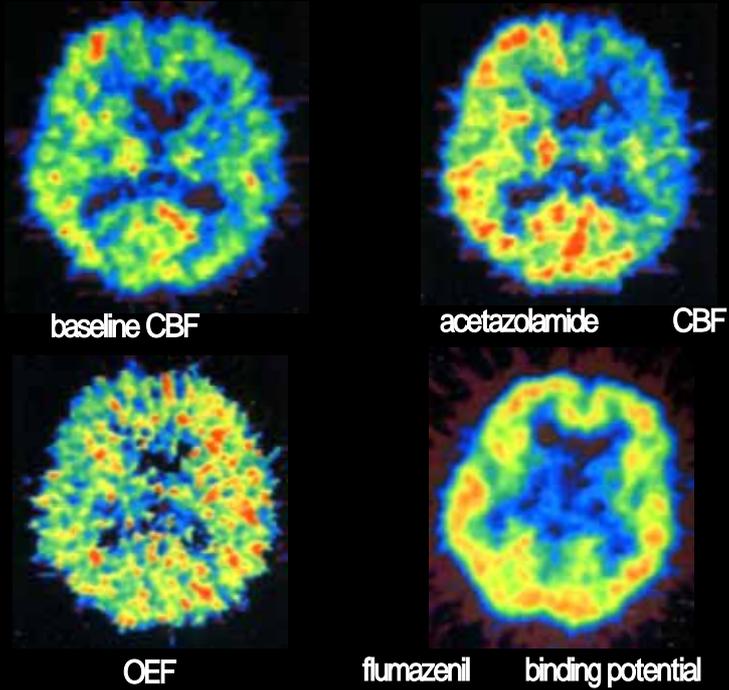
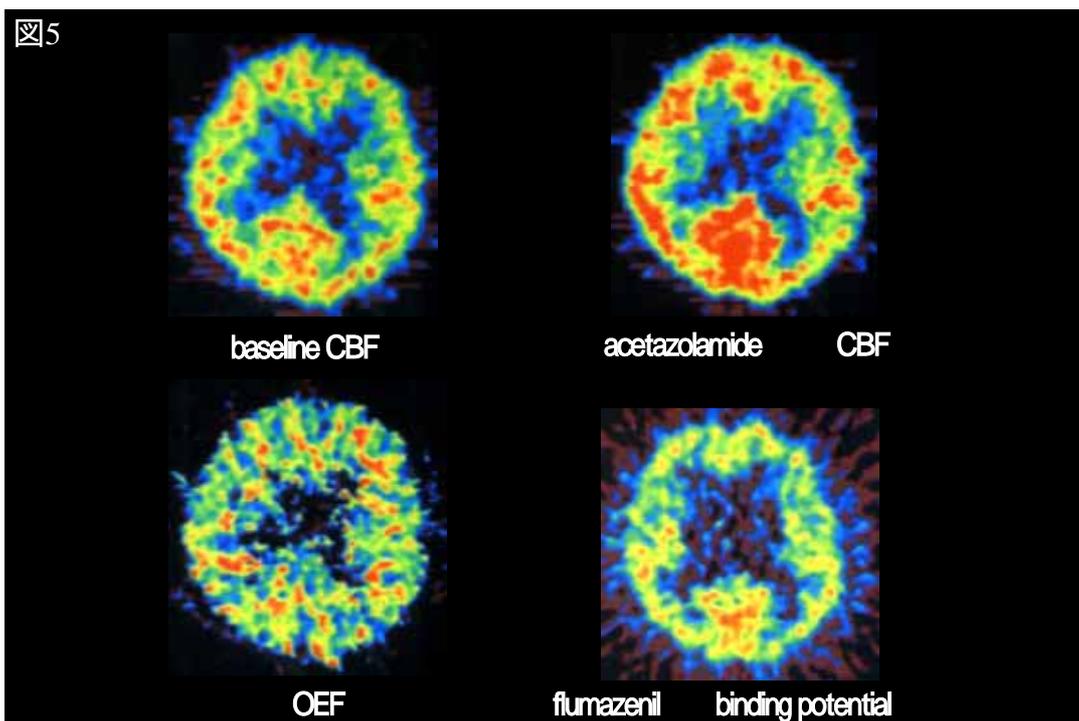
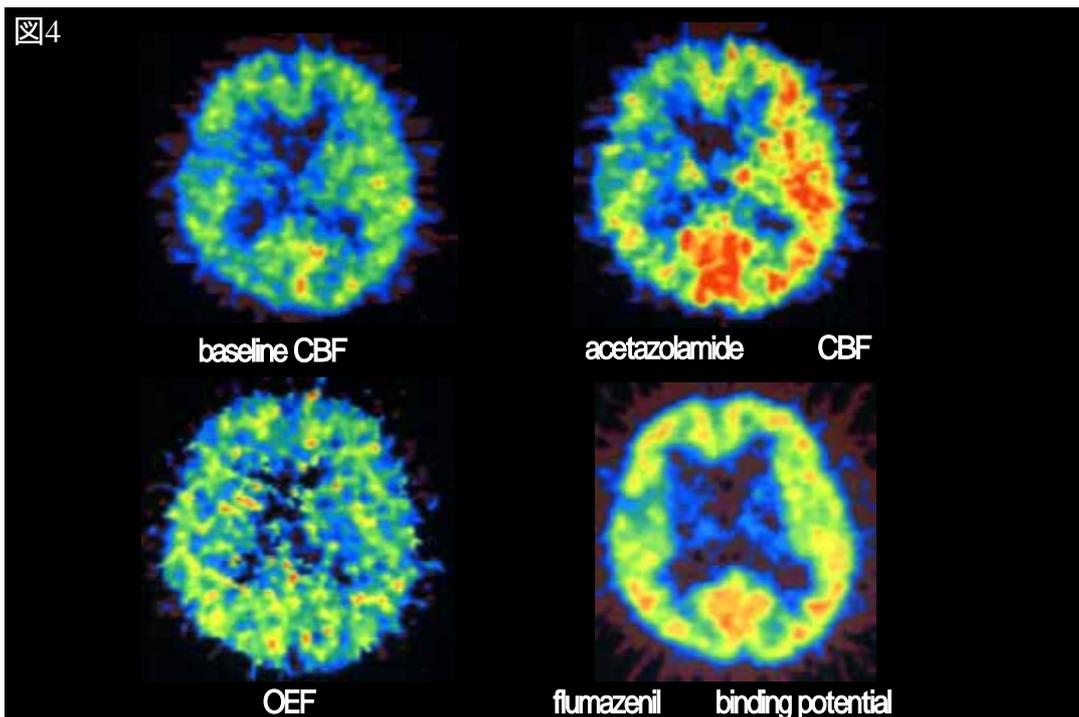


図3





4 考察

脳主幹動脈閉塞性病変は閉塞部末梢での局所脳灌流圧の低下を惹起する。脳灌流圧が低下すると、これに対して末梢細動脈が拡張し局所脳血流量を維持しようとする働きが生じる(stage)。灌流圧が更に低下すると血管拡張による代償機構が限界を超え、脳血流量は減少し始める。しかし、この段階になると血液中から脳組織への脳酸素摂取率の亢

進によって脳の代謝が維持される(stage = misery perfusion).更に灌流圧が低下し脳血流量の低下が進むと、脳酸素摂取率の亢進によっても必要な酸素量を確保できないためにエネルギー産生が不十分となり、脳機能障害、ついには不可逆的な脳損傷(stage = 脳梗塞)に陥る¹⁻³⁾。このように脳主幹動脈閉塞後に起こる脳循環動態変化には一連の段階があり、その把握のための最も有効な手段が PETである。PETでは stage は脳血液量の増加、脳血流量の維持、stage では脳血流量の低下、脳酸素摂取率の亢進として表される¹²⁾。中枢性 BZRはシナプス後の細胞膜受容体である GABA_A受容体およびクロライドイオンチャネルとともに複合体を形成し、GABA_A受容体での抑制性神経伝達におけるアロステリック調節に携わっている¹⁹⁻²¹⁾。これまで ¹¹C-flumazenil PET及び ¹²³I-iodozepam SPECTによる BZRイメージングはてんかん、Alzheimer病、不安障害、急性期脳血管障害などを対象に行われてきた。Savicらはてんかんの焦点において BZR密度が低下していることを報告している²²⁾。また Heissらは脳梗塞急性期に ¹¹C-flumazenil PETを行い、flumazenil 結合能が低下している領域は不可逆的な脳損傷に陥ると報告している^{15,16)}。このように ¹¹C-flumazenilによる PETは viableな neuronの分布(neuron density)を示すと考えられる¹⁵⁻¹⁷⁾。

脳循環予備能低下群において OEF と flumazenil 結合能を比較した本検討では、OEF 正常群は OEF 上昇群に比し有意に flumazenil 結合能が低下していた。この中で OEF 上昇かつ flumazenil 結合能正常を示した領域はいわゆる misery perfusion =stage の状態を表しており、OEF 及び flumazenil 結合能ともに正常であった領域は stage から stage の移行部の状態を表していることが予想される。問題となるのは OEF 正常かつ flumazenil 結合能低下を示した領域である。この部分は不可逆的損傷を来した neuron が多数存在しているため、正常な代謝が行われず、acetazolamide に対する化学反応も低下している状態と考えられる。

本研究のように ¹¹C-flumazenil PETを用いてneuron density を評価することにより、OEFを測定しなくても脳循環予備能低下群の中からstage (misery perfusion)あるいはstage から への移行部とstage の病態を区別できる可能性が示唆された。現在、flumazenil の誘導体である ¹²³I-iodozepamが SPECT用トレーサーとして開発されており、acetazolamide 負荷脳血流 SPECTとの組み合わせにより、一般臨床の場においても misery perfusionの検出が可能となることが期待される。

5 結語

flumazenil 結合能の評価から、脳循環予備能低下症例において、高い確率で misery perfusion を検出できることが示唆された。

文献

- 1) Powers WJ, Press GA, Grubb RL, et al.: The effect hemodynamically significant carotid artery disease on the hemodynamic status of cerebral circulation. *Ann. Intern. Med* **106**, 27-35, 1987.
- 2) Powers WJ: Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Ann. Neurol* **29**, 231-240, 1991.
- 3) Whisnant JP, Basord RJ and Bernstein EF: Special report from the national institute of disorders and stroke: classification of cerebrovascular disease . *Stroke* **21**, 637-676, 1990.

- 4) **Baron JC, Bousser MG, Rey A, et al.**: Reversal of focal “misery- perfusion syndrome” by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. A case study with ¹⁵O positron emission tomography. *Stroke* **12**, 454-459, 1981.
- 5) **Yamauchi H, Fukuyama H, Fujimoto N, et al.**: Significance of low perfusion with increased oxygen extraction fraction in a case of internal carotid artery stenosis. *Stroke* **23**, 431-432, 1992.
- 6) **Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, et al.**: Evidence of misery perfusion and risk for recurrent stroke in major cerebral arterial occlusive disease from PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **61**, 18-25, 1996.
- 7) **外山 宏, 竹下 元, 竹内 昭, 他**: SPECT による TIA の検討—病態解析および misery perfusion の検出—. *核医学* **26**, 1487-1492, 1989.
- 8) **奥口 卓**: 脳血流 SPECT による脳循環予備能低下の検出能. *岩手医誌* **52**, 129-135, 2000.
- 9) **Kazumata K, Tanaka N, Ishikawa T, et al.**: Dissociation of Vasoreactivity to Acetazolamide and Hypercapnia: Comparative study in Patients With Chronic Occlusive Major Cerebral Artery Disease. *Stroke* **27**, 2052-2058, 1996.
- 10) **Kuroda S, Kamiyama H, Abe H, et al.**: Acetazolamide test in detecting reduced cerebral perfusion reserve and predicting long-term prognosis in patient with internal carotid artery occlusion. *Neurosurgery* **32**, 912-919, 1993.
- 11) **Kuroda S, Houkin K, Kamiyama H, et al.**: Long-term prognosis of medically treated patients with internal carotid or middle cerebral artery occlusion. :Can acetazolamide test predict it?. *Stroke* **32**, 2110-2116, 2001.
- 12) **Ogasawara K, Ogawa A, Terasaki K, et al.**: Use of cerebrovascular reactivity in patient with symptomatic major cerebral artery occlusion to predict 5-year outcome: Comparison of Xenon-133 and iodine-123-IMP single-photon emission computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* **22**, 1142-1148, 2002.
- 13) **Ogasawara K, Ogawa A and Yoshimoto T**: Cerebrovascular reactivity to acetazolamide and outcome in patients with symptomatic internal carotid or middle cerebral artery occlusion: a xenon-133 single-photon emission tomography study. *Stroke* **33**, 1857-1862, 2002.
- 14) **小林正和**: 血行力学的脳虚血における acetazolamide 負荷後の脳血流量の経時的変化と脳酸素代謝の関係. *岩手医誌* **53**, 251-258, 2001.
- 15) **Heiss WD, Grond M, Thiel A, et al.**: Permanent Cortical Damage Detected by Flumazenil Positron Emission Tomography in Acute Stroke. *Stroke* **29**, 454-461, 1998.
- 16) **Heiss WD, Kracht LW, Thiel A, et al.**: Penumbra probability thresholds of cortical flumazenil binding and blood flow predicting tissue outcome in patient with cerebral ischemia. *Brain* **124**, 20-29, 2001.
- 17) **Hatazawa J and Simosegawa E**: Imaging neurochemistry of cerebrovascular disease with PET and SPECT. *QJ Nucl Med* **42**, 193-198, 1998.
- 18) **Mishina M, Senda M, Kimura Y, et al.**: Intrasubject correlation between static scan and distribution volume images for [¹¹C]Flumazenil PET. *Ann Nucl Med* **14**, 193-198, 2000.
- 19) **森本 清**: 脳のベンゾジアゼピン受容体イメージング. *核医学* **36**, 307-313, 1999.
- 20) **鳥塚莞爾, 上村和夫, 融 道男, 他**: 中枢性ベンゾジアゼピン受容体イメージング剤¹²³I-イオマゼニルの第3相臨床試験(第4報). *核医学* **33**, 329-344, 1996.

21) **Stahl SM**: Essential psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications, pp. 175-191, Cambridge University Press, Cambridge, 1996.

22) **Savic I, Pauli S and Thorell JO**: In vivo demonstration of altered benzodiazepine receptor density in patients with generalized epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry **57**, 797-804, 1994.