

# 慢性脳虚血における脳酸素代謝量と benzodiazepine 結合との比較

## -PET study-

湯川 宏胤、小笠原邦昭、安田 重、小林 正和、紺野 広、  
小林 哲人、笹生 昌之、小川 彰、寺崎 和典\*、佐々木敏秋\*

岩手医科大学医学部脳神経外科学講座  
020-8505 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 岩手郡滝沢村留が森 348-58

### 1. はじめに

benzodiazepine receptor( BZR )は GABA 受容体及びクロライドイオンチャンネルとともに複合体を形成し、大脳皮質に高密度に分布している<sup>5)</sup>。現在、PET, SPECT での BZR の評価は、脳血管障害、てんかん、変性疾患、精神疾患など多岐において行われている<sup>5)</sup>。特に、BZR に特異的に結合する<sup>11</sup>C-flumazenil を用いた PET にて BZR の分布を知ることは、神経細胞の viability の評価に繋がると考えられている<sup>2)</sup>。

今回我々は、脳主幹動脈閉塞性病変による慢性脳虚血症例について PET を施行し、flumazenil 結合能と脳酸素消費量との関係について検討した。

### 2. 対象と方法

対象は一過性脳虚血発作、完成卒中で発症、もしくは無症候性で偶然に発見され、脳血管撮影にて、内頸動脈系に閉塞性病変を認めた 10 例である。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 73 歳(平均 65.1 歳)、男性 6 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 3 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行った。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ンにて作成した<sup>15</sup>O 標識の H<sub>2</sub><sup>15</sup>O、<sup>15</sup>O<sub>2</sub>、C<sup>15</sup>O 及び<sup>11</sup>C-flumazenil を用いた。H<sub>2</sub><sup>15</sup>O 1110MBq 静注法により脳血流量( cerebral blood flow: CBF )を、<sup>15</sup>O<sub>2</sub> 1480MBq 吸入法により脳酸素摂取量( oxygen extraction fraction: OEF )を測定し、両者から脳酸素消費( cerebral metabolic rate of oxygen: CMRO<sub>2</sub> )を算出した。また、C<sup>15</sup>O 1036MBq 吸入法により脳血流量( cerebral blood volume: CBV )を測定し、CMRO<sub>2</sub> を補正した。<sup>11</sup>C-flumazenil の PET については、一週間後に<sup>11</sup>C-flumazenil 740MBq を静注し、49 分間の連続撮影を行った。トレーサー静注後 20~40 分

の静止画像が最も定量に適しているとの報告<sup>4)</sup>に基づき、トレーサー静注 30 分後の flumazenil 結合能画像を作成した。CMRO<sub>2</sub>、flumazenil 結合能の両画像とも、関心領域は側脳室前角、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(Fig.1)。CMRO<sub>2</sub> は病側 / 健側比を、<sup>11</sup>C-flumazenil 結合能については、病側の RI カウント値 / 健側の RI カウント値 (対側比) を算出した。

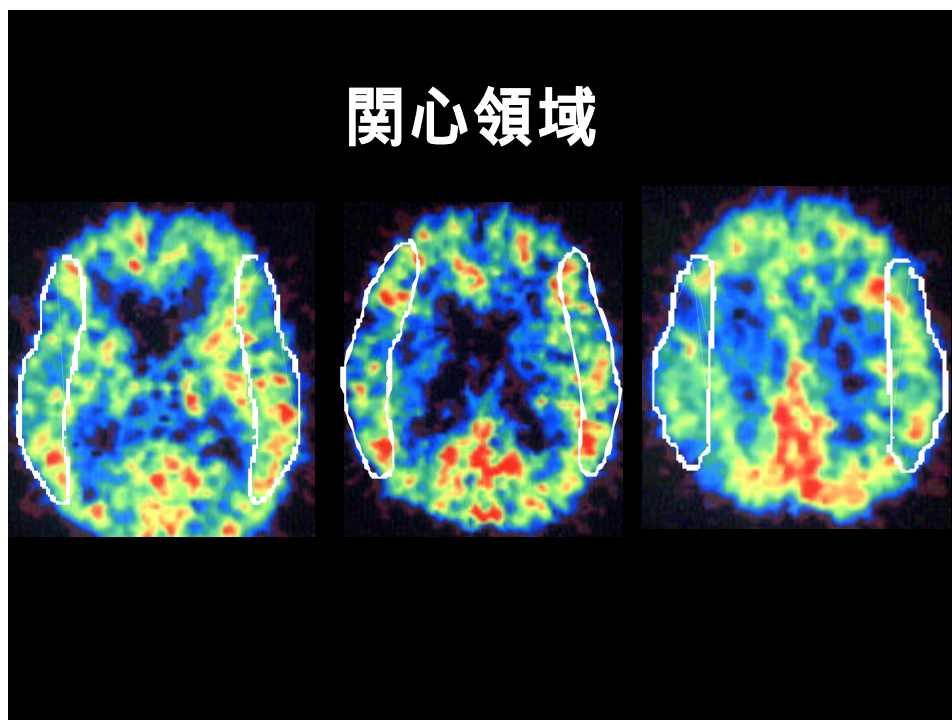


Fig.1.

### 3. 結果

10 例 30 スライス中 26 スライスにて CMRO<sub>2</sub> 及び flumazenil 結合能は、ともに病側において健側よりも低下を示し、両画像は類似していた。代表症例を Fig.2 に示す。一方、残りの 4 スライスでは病側の flumazenil 結合能は対側と同様に保たれるが、CMRO<sub>2</sub> は対側に比して低下していた。代表例を Fig.3 に示す。

Fig.4 に各関心領域における CMRO<sub>2</sub> と flumazenil 結合能との対側比による比較を示す。画像上 CMRO<sub>2</sub> のみが低下していた 4 スライスを除くと、CMRO<sub>2</sub> と flumazenil 結合能との対側比は直線関係を示しており、両者の間には有意な正の相関( $r=0.757$ ,  $p<0.0001$ )が認められた。

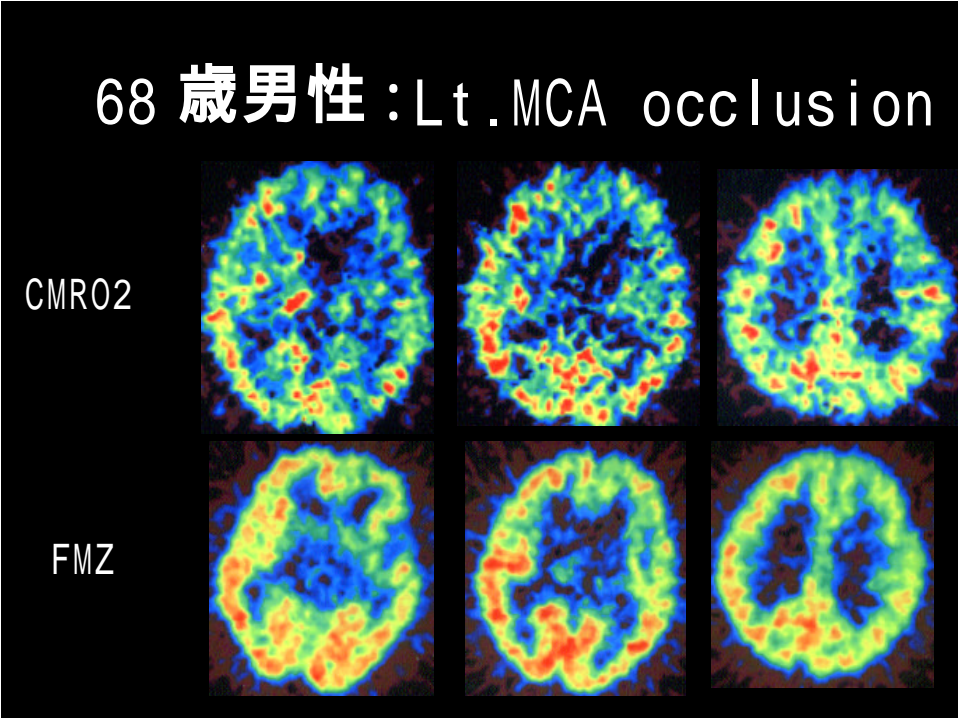


Fig.2.

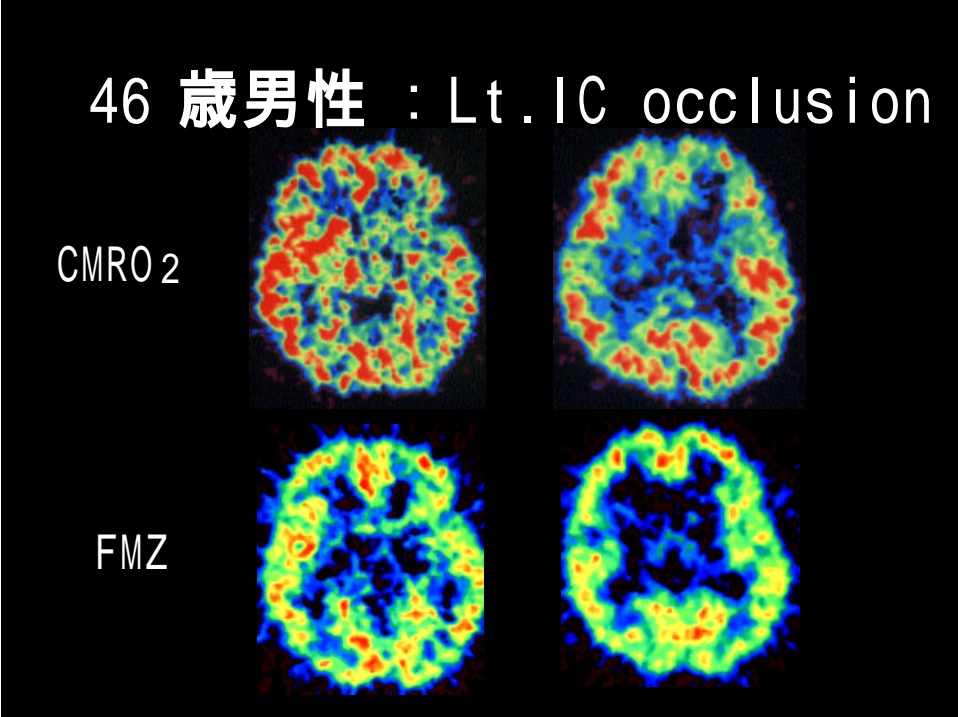


Fig.3.

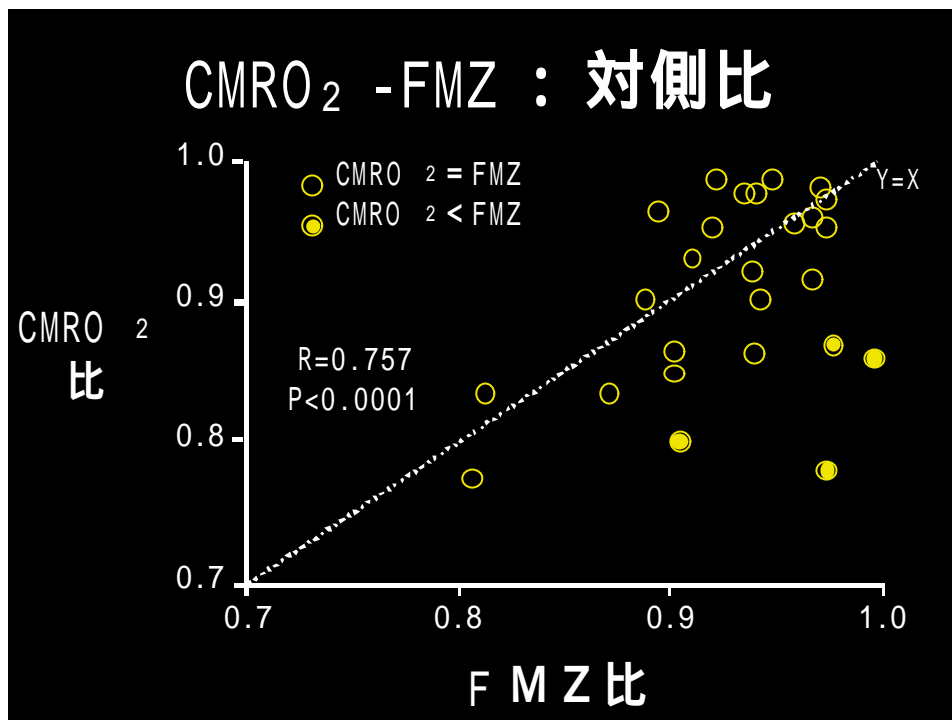


Fig.4.

#### 4. 考察

本研究では慢性脳虚血症例において、CMRO<sub>2</sub> と flumazenil 結合能は有意な正の相関を示した。flumazenil 結合能は不可逆的な脳細胞の損傷を表し、CMRO<sub>2</sub> と連動して低下し始めるものと考えられており、Heiss らの報告でもそれを示している<sup>2,3)</sup>。

また、30 スライス中 4 スライスの関心領域では、CMRO<sub>2</sub> が低下し flumazenil 結合能は保たれていた。この discrepancy が見られた原因として、脳局所の損傷にてその病巣と線維連絡のある遠隔領域に脳エネルギー代謝の低下を及ぼす diaschisis<sup>1,6)</sup>により、flumazenil 結合能は保たれ CMRO<sub>2</sub> のみが低下した可能性が考えられる。あるいは CMRO<sub>2</sub> と flumazenil 結合能の両パラメーターが低下し始める閾値に差があるために、このような状態が存在した可能性も考えられる。flumazenil 結合能は diaschisis の影響を受けずに慢性脳虚血における神経細胞損傷を評価できるものと考えられ、血行再建術の適応決定に際し、CMRO<sub>2</sub> よりも優れた情報を提供できる可能性が示唆された。

#### 5. 結論

CMRO<sub>2</sub> と flumazenil 結合能は有意な相関を示し、ともに脳組織の viability を評価しうると考えられる。しかしながら例外も多く、今後症例を重ね、flumazenil 結合能と各脳循環代謝量について更なる検討が必要と思われる。また、現在 <sup>11</sup>C-flumazenil と同義の BZR イメージング剤である <sup>123</sup>I-iomazenil が SPECT トレーサーとして開発されており<sup>7)</sup>、今後 SPECT にて脳組織の viability の評価が可能になるとと思われる。

## 文献

- 1) Feeney DM, Baron JC. Diaschisis. Stroke. 1986;17:817-830.
- 2) Heiss W-D, Grond M, Thiel A, Ghaemi M, Sobesky J, Rudolf J, Bauer B, Wienhard K. Permanent Cortical Damage Detected by Flumazenil Positron Emission Tomography in Acute Stroke. Stroke. 1998;29:454-461.
- 3) Heiss W-D, Kracht LW, Thiel A, Grond M, Pawlik G. Penumbra probability thresholds of cortical flumazenil binding and blood flow predicting tissue outcome in patient with cerebral ischemia. Brain. 2001;124:20-29.
- 4) Mishina M, Senda M, Kimura Y, Toyama H, Ishiwata K, Ohyama M, Nariai T, Ishii K, Oda K, Sasaki T, Kitamura S, Katayama Y. Intrasubject correlation between static scan and distribution volume images for [<sup>11</sup>C]Flumazenil PET. Ann Nucl Med. 2000;14:No.3:193-198.
- 5) 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. 1999;36:307-313.
- 6) 鳥塚莞爾, 上村和夫, 融 道男, 米倉義晴, 中川原譲二, 福山秀直, 他. 中枢性ベンゾジアゼピン受容体イメージング剤 <sup>123</sup>I-イオマゼニルの第 3 相臨床試験 (第 4 報). 核医学. 1996;33:329-344.
- 7) 上村和夫, 穴戸文男. Diaschisis(遠位効果). 循環科学. 1986;6:990-993.