

Crossed cerebellar hypoperfusion を用いた 慢性一側性脳主幹動脈狭窄閉塞病変における貧困灌流の検出 : SPECT と PET の比較

齋藤秀夫¹、小笠原邦昭¹、寺崎一典²、小林正和¹、吉田研二¹、小川 彰¹

¹岩手医科大学脳神経外科

020-0585 岩手県盛岡市内丸 19-1

²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滝沢留が森 348-58

1 はじめに

脳主幹動脈閉塞症例において、病側大脳半球の脳代謝需要に対して血液供給が足りていない状態（貧困灌流）¹⁾は脳虚血リスクを増大させる²⁾。この貧困灌流は、Positron emission tomography (PET) による脳酸素摂取率 (Oxygen extraction fraction; OEF) の上昇によって検出される。過去の報告では、症候性脳主幹動脈閉塞症例において脳卒中発症の独立した予測因子として OEF の上昇が示された^{3~5)}。

実際の臨床において、脳血流 Single-photon emission computed tomography (SPECT) の acetazolamide 負荷による脳血管反応性 (Cerebrovascular reactivity; CVR) は、脳灌流障害を検出するために用いられる²⁾。過去の報告では、SPECT-CVR が PET-OEF と相関することが示された^{6~10)}。さらに、SPECT による CVR と脳血流 (Cerebral blood flow; CBF) がともに低下した症候性脳主幹動脈閉塞症例において脳卒中リスクが増加した^{11,12)}。しかし、acetazolamide には、静注後に頭痛、嘔気、めまい、耳鳴、四肢のしびれ、Stevens-Johnson 症候群等の副作用がある^{13,14)}。これらの副作用は、日常生活や仕事に影響を及ぼす¹⁴⁾。

一方、Crossed cerebellar hypoperfusion (CCH) はテント上病変の対側小脳半球における血流減少と定義される¹⁵⁾。この現象は、SPECT あるいは PET による CBF 画像で検出できる^{15~18)}。CCH のメカニズムは、機能的な求心路遮断による皮質橋小脳路の途絶と対側小脳半球への神経線維を經由した代謝低下からなる^{17~18)}。一側内頸動脈閉塞症例において、小脳 CBF の「対側/病側」比は、大脳の脳酸素代謝量 (Cerebral metabolic rate of oxygen; CMRO₂) の「病側/対側」比を反映する¹⁹⁾。PET-OEF は CMRO₂/CBF で表されるため、SPECT による小脳 CBF の「対側/病側」比÷大脳 CBF の「病側/対側」比は、PET による大脳 OEF の「病側/対側」比を反映すると考えられる。もしこの仮説が正しいならば、acetazolamide 負荷なしの CBF 画像のみを用いて貧困灌流を検出できるかもしれない。

本研究では、慢性一側性中大脳動脈あるいは内頸動脈閉塞症例において、SPECT による小脳 CBF の「対

側／病側」比⇨大脳 CBF の「病側／対側」比が、PET による大脳 OEF の「病側／対側」比と相関するか検討した。さらに、SPECT による小脳 CBF の「対側／病側」比⇨大脳 CBF の「病側／対側」比が病側大脳半球の貧困灌流を検出できるかどうか検討した。

2 対象と方法

2.1 対象

一側中大脳動脈(Middle cerebral artery; MCA)あるいは内頸動脈(Internal carotid artery; ICA)狭窄 (ICA:70%以上、MCA:50%以上) あるいは閉塞のある症例の中で、脳血流 SPECT 上、病側大脳半球の脳血流減少を認めた 63 例を対象とした。

2.2 SPECT 検査

脳血流は *N*-isopropyl-*p*-[¹²³I]-iodoamphetamine(¹²³I-IMP)を用いて評価した。検査は最終脳虚血発作後 3 週以上経過してから施行した。

2.3 PET 検査

PET 検査は SPECT 画像で病側大脳半球の脳血流減少を認めた症例にのみ、SPECT 検査後 2～6 日の間に施行した。また、対象症例を PET 検査施行時期が最終虚血イベント後 3 か月以内 (early PET study) の群と 3 か月以降 (late PET study) の群に分類した。

2.4 データ解析

全ての SPECT および PET 画像は SPM99 を用いて解剖学的に標準化し²⁰⁾、three-dimensional stereotaxic ROI(regions of interest) template(3D-SRT)を用いて両側 MCA 領域と両側小脳領域に ROI を置いた²¹⁾ (Fig. 1)。SPECT と PET の脳血流の放射線カウントの平均値は MCA 領域と小脳領域の ROI で測定された。PET の CMRO₂ と OEF の平均値は両側 MCA 領域で測定された。MCA 領域の左右比 (Asymmetry ratio in the MCA ROI; AR_{MCA}) は、「病側大脳半球の値／対側大脳半球」の値として、小脳領域の左右比 (Asymmetry ratio in the cerebellar hemispheric ROI; AR_{cbi}) は「対側小脳半球の値／病側小脳半球」の値として計算した。

SPECT の AR_{MCA} が 0.933 以下であった時、病側大脳半球の血流減少と定義し、本研究に登録した。

健常者によるコントロール群に対して、PET 検査あるいは SPECT 検査をそれぞれ 10 例に施行した。PET-OEF の AR_{MCA} あるいは SPECT-CBF の AR_{cbi} / AR_{MCA} は、左大脳半球を病側として計算した。PET-OEF の AR_{MCA} の異常上昇は、コントロール群から得られた平均+2SD(Standard deviation)以上と定義した。

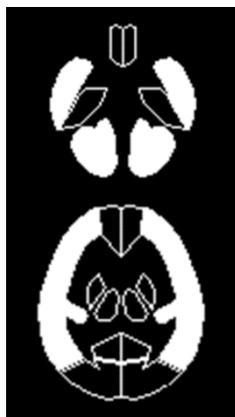


Figure 1

2.5 統計解析

データは平均±SDとして示した。パラメーター間の相関は線形回帰分析を用いて決定した。統計学的有意差は $P < 0.05$ に設定した。PET-OEFの異常上昇を検出するためのSPECT-CBFの AR_{cbl}/AR_{MCA} の精度は、receiver operating characteristic(ROC)曲線で決定した。ROC曲線は、健常者から得られたSPECT-CBFの AR_{cbl}/AR_{MCA} の平均値から0.5SDずつ増減して計算した。

3 結果

全63例の平均年齢は 59 ± 11 才、43例がearly PET study群、20例がlate PET study群であった。

PET-CBFの AR_{cbl} と AR_{MCA} の間に有意な相関はなかった(Fig. 2a)。しかし、PET-CBFの AR_{cbl} は、PET- $CMRO_2$ の AR_{MCA} と相関を示した($r = 0.305$ [95% confidence interval(CI), 0.062 to 0.514]; $P = 0.0147$) (Fig. 2b)。early PET study群43例で再分析すると、相関係数はより高かった($r = 0.522$ [95% CI, 0.262 to 0.711]; $P = 0.0003$)。

SPECT-CBFの AR_{MCA} は、PET-CBFの AR_{MCA} と相関した($r = 0.845$ [95% CI, 0.755 to 0.903]; $P < 0.0001$) (Fig. 3a)。SPECT-CBFの AR_{cbl} はPET- $CMRO_2$ の AR_{MCA} と相関した($r = 0.515$ [95% CI, 0.307 to 0.677]; $P < 0.0001$) (Fig. 3b)。early PET study群43例で再分析すると、相関係数はより高かった($r = 0.653$ [95% CI, 0.439 to 0.797]; $P < 0.0001$)。

SPECT-CBFの AR_{cbl}/AR_{MCA} は、PET-OEFの AR_{MCA} と相関した($r = 0.459$ [95% CI, 0.239 to 0.635]; $P = 0.0001$) (Fig. 4)。early PET study群43例で再分析すると、相関係数はより高かった($r = 0.609$ [95% CI, 0.363 to 0.762]; $P < 0.0001$)。

健常者におけるPET-OEFの AR_{MCA} は 1.001 ± 0.044 であり、PET-OEFの AR_{MCA} の異常上昇は1.089以上と定義した。その結果、15例をPET-OEFの AR_{MCA} の異常上昇ありと判定した。ROC解析により得られたcut-off point (1.101)におけるSPECT-CBFの AR_{cbl}/AR_{MCA} を用いたPET-OEFの AR_{MCA} の異常上昇を検出するための感度と特異度は、それぞれ100% (15/15)、58% (28/48)であった(Fig. 4)。同様のcut-off pointにおける陽性予測率と陰性予測率は、それぞれ43% (15/35)、100% (28/28)であった。このcut-off pointは健常者から得られたコントロール値の平均+2SDであった。

同様のcut-off pointを用いてearly PET study群43例で再分析した時、PET-OEFの AR_{MCA} の異常上昇を検出するためのSPECT-CBFの AR_{cbl}/AR_{MCA} の感度、特異度、陽性予測率、陰性予測率は、それぞれ100% (13/13)、83% (25/30)、72% (13/18)、100% (25/25)であった(Fig. 4)。

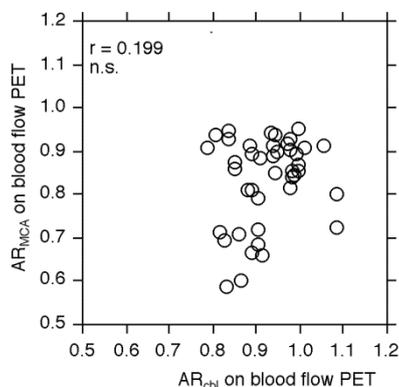


Figure 2a

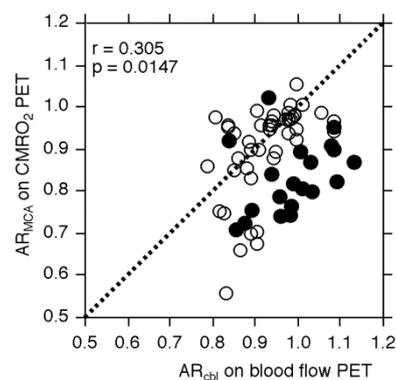


Figure 2b

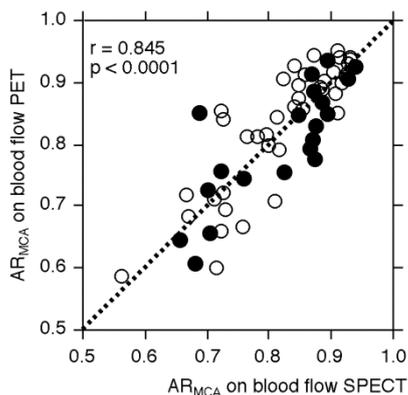


Figure 3a

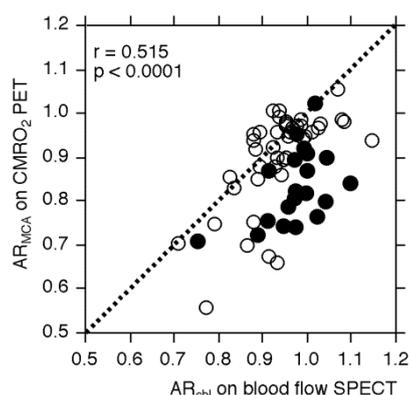


Figure 3b

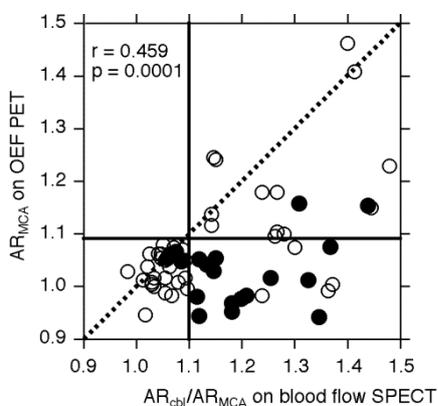


Figure 4

*○ : early PET study 群, ● : late PET study 群

4 考察

本研究は、慢性一側性中大脳動脈および内頸動脈閉塞症例における SPECT による小脳 CBF の「対側/病側」比+大脳 CBF の「病側/対側」比が PET による大脳 OEF の「病側/対側」比と相関することを実証した。さらに、この SPECT-CBF 比によって病側大脳半球の貧困灌流を検出できた。

過去の報告で、高血圧性被殻出血症例において、CCH は発症後 2~3 ヶ月で消失するというものがある²²⁾。このことは、CCH は大脳半球の CMRO₂ 左右比を反映するが、CMRO₂ 左右比の有無に関わらず最終テント上脳血管イベント後数ヶ月経過して消失するという本研究結果と一致する。

また、PET で CCH を認めない時、脳主幹動脈閉塞側の脳半球で CBF 減少を示す症例では、大脳 OEF が上昇しているという報告がある^{2・19・23)}。これは、SPECT による小脳 CBF の「対側/病側」比+大脳 CBF の「病側/対側」比が PET による大脳 OEF の「病側/対側」比と相関したという本研究結果と一致する。しかし、最終虚血イベント後 3 ヶ月以上経過してから検査した症例において、この CBF 比は OEF 比を過小評価する。このことは、大脳半球の CMRO₂ の左右比があるにも関わらず、最終脳血管イベント後 3 ヶ月以上で CCH が消失するということと関連する。

本研究における SPECT と PET の比較は、SPECT の CCH が PET の MCA 領域の $CMRO_2$ 左右比の程度と相関すること、SPECT の CCH÷MCA 領域の CBF 左右比が PET の MCA 領域の OEF 左右比を反映することを実証した。さらに、この SPECT の CBF 比は感度と陰性予測率がともに 100% で、病側大脳半球の貧困灌流を検出した。特異度と陽性予測率は、大脳半球の $CMRO_2$ 左右比があるにもかかわらず、最終脳血管イベント後 3 ヶ月以上経つと CCH が消えることにより相対的に低かった。しかし、SPECT-CBF 画像のみで簡単に貧困灌流が検出できること、様々な副作用のある acetazolamide が必要ないということは利点である。特に最終虚血イベント後 3 ヶ月以内の症例において PET 検査が必要かどうかを決定するためのスクリーニングテストとして有用である。

本研究には議論が必要な limitation がある。元々の虚血性脳皮質損傷に加えて、皮質下に脳梗塞のある症例では、2 次的な脳皮質代謝低下が CCH を引き起こす¹⁹⁾、特に内包部を破壊する深部梗塞は重度の CCH を引き起こすことが知られている¹⁸⁾。内包後脚に限局した脳梗塞でさえ、病側大脳皮質の代謝低下なしに CCH を引き起こすとされる²⁴⁾。そのため、内包後脚を含む皮質下梗塞症例は本研究で除外した。

参考文献

- 1) Baron JC, Boussier MG, Rey A, Guillard A, Comar D, Castaigne P. Reversal of focal "misery-perfusion syndrome" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia: a case study with ^{15}O positron emission tomography. *Stroke* 1981;12:454-9.
- 2) Powers WJ. Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Ann Neurol* 1991; 29:231-40.
- 3) Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, Nabatame H, Ueno M, Nishizawa S, et al. Significance of increased oxygen extraction fraction in 5-year prognosis of major cerebral arterial occlusive diseases. *J Nucl Med* 1999;40:1992-8.
- 4) Grubb RL Jr, Derdeyn CP, Fritsch SM, Carpenter DA, Yundt KD, Videen TO, et al. Importance of hemodynamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion. *JAMA* 1998; 280:1055-60.
- 5) Yamauchi H, Higashi T, Kagawa S, Nishii R, Kudo T, Sugimoto K. Is misery perfusion still a predictor of stroke in symptomatic major cerebral artery disease? *Brain* 2012; 135: 2515-26.
- 6) Imaizumi M, Kitagawa K, Hashikawa K, Oku N, Teratani T, Takasawa M, et al. Detection of misery perfusion with split-dose ^{123}I -iodoamphetamine single-photon emission computed tomography in patients with carotid occlusive diseases. *Stroke* 2002; 33: 2217-23.
- 7) Yamauchi H, Okazawa H, Kishibe Y, Sugimoto K, Takahashi M. Oxygen extraction fraction and acetazolamide reactivity in symptomatic carotid artery disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:33-7.
- 8) Kuroda S, Shiga T, Houkin K, Ishikawa T, Katoh C, Tamaki N, et al. Cerebral oxygen metabolism and neuronal integrity in patients with impaired vasoreactivity attributable to occlusive carotid artery disease. *Stroke* 2006; 37:393-8.
- 9) Hokari M, Kuroda S, Shiga T, Nakayama N, Tamaki N, Iwasaki Y. Combination of a mean transit time measurement with an acetazolamide test increases predictive power to identify elevated oxygen

extraction fraction in occlusive carotid artery diseases. *J Nucl Med* 2008; 49:1922-7.

10) Kuroda H, Ogasawara K, Suzuki T, Chida K, Aso K, Kobayashi M, et al. Accuracy of central benzodiazepine receptor binding potential/cerebral blood flow SPECT imaging for detecting misery perfusion in patients with unilateral major cerebral artery occlusive diseases: comparison with cerebrovascular reactivity to acetazolamide and cerebral blood flow SPECT imaging. *Clin Nucl Med* 2012; 37:235-40.

11) Kuroda S, Houkin K, Kamiyama H, Mitsumori K, Iwasaki Y, Abe H. Long-term prognosis of medically treated patients with internal carotid or middle cerebral artery occlusion: can acetazolamide test predict it? *Stroke* 2001; 32: 2110-6.

12) Ogasawara K, Ogawa A, 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 computed tomography study. *Stroke* 2002; 33:1857-62.

13) Ogasawara K, Tomitsuka N, Kobayashi M, Komoribayashi N, Fukuda T, Saitoh H, et al. Stevens-Johnson syndrome associated with intravenous acetazolamide administration for evaluation of cerebrovascular reactivity. Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2006; 46:161-3.

14) Saito H, Ogasawara K, Suzuki T, Kuroda H, Kobayashi M, Yoshida K, et al. Adverse effects of intravenous acetazolamide administration for evaluation of cerebrovascular reactivity using brain perfusion single-photon emission computed tomography in patients with major cerebral artery steno-occlusive diseases. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2011; 51:479-83.

15) Komaba Y, Mishina M, Utsumi K, Katayama Y, Kobayashi S, Mori O. Crossed cerebellar diaschisis in patients with cortical infarction: logistic regression analysis to control for confounding effects. *Stroke* 2004; 35:472-6.

16) Takasawa M, Watanabe M, Yamamoto S, Hoshi T, Sasaki T, Hashikawa K. Prognostic value of subacute crossed cerebellar diaschisis: single-photon emission CT study in patients with middle cerebral artery territory infarct. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23:189-93.

17) Baron JC, Bousser MG, Comar D, Soussaline F, Castaigne P. "Crossed cerebellar diaschisis": a remote functional suppression secondary to supratentorial infarction in man. *J Cereb Blood Flow Metab* 1981; 1:s500.

18) Pantano P, Baron JC, Samson Y, Bousser MG, Derouesne C, Comar D. Crossed cerebellar diaschisis: further studies. *Brain* 1986; 109:677-94.

19) Yamauchi H, Fukuyama H, Yamaguchi S, Doi T, Ogawa M, Ouchi Y, et al. Crossed cerebellar hypoperfusion in unilateral major cerebral artery occlusive disorders. *J Nucl Med* 1992; 33:1637-41.

20) Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Dolan RJ, Lammertsma AA, Frackowiak RS. The relationship between global and local changes in PET scans. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990; 10:458-66.

21) Takeuchi R, Matsuda H, Yoshioka K, Yonekura Y. Cerebral blood flow SPET in transient global amnesia with automated ROI analysis by 3DSRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:578-89.

22) Ishikawa Y, Mukawa J, Kinjo T, Mekaruru S, Miyazato H, Takara E, et al. Crossed cerebellar diaschisis

in putaminal hemorrhage: evaluation by the Xe-133 clearance method. *Brain and Nerve (Tokyo)* 1994; 46:335-40.

23) Gibbs JM, Wise RJ, Leenders KL, Jones T. Evaluation of cerebral perfusion reserve in patients with carotid-artery occlusion. *Lancet* 1984; 1: 310-14.

24) Pappata S, Mazoyer B, Tran Dinh S, Cambon H, Levasseur M, Baron JC. Effects of capsular or thalamic stroke on metabolism in the cortex and cerebellum: a positron tomography study. *Stroke* 1990; 21: 519-24.

Detection of misery perfusion in the cerebral hemisphere with chronic unilateral major cerebral artery steno-occlusive disease using crossed cerebellar hypoperfusion : comparison of brain SPECT and PET imaging

H. Saito¹, K. Ogasawara¹, K. Terasaki², M. Kobayashi¹, K. Yoshida¹ and A. Ogawa¹

¹Department of Neurosurgery, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

²Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

Abstract

Purpose: In patients with unilateral internal carotid or middle cerebral artery (ICA or MCA) occlusive disease, the degree of crossed cerebellar hypoperfusion that is evident within a few months after the onset of stroke, may reflect cerebral metabolic rate of oxygen in the affected cerebral hemisphere relative to that in the contralateral cerebral hemisphere. The aim of the present study was to determine whether the ratio of blood flow asymmetry in the cerebellar hemisphere to blood flow asymmetry in the cerebral hemisphere on single-photon emission tomography (SPECT) correlates with oxygen extraction fraction (OEF) asymmetry in the cerebral hemisphere on positron emission tomography (PET) in patients with chronic unilateral ICA or MCA occlusive disease and whether this blood flow ratio on SPECT detects misery perfusion in the affected cerebral hemisphere in such patients.

Methods: Brain blood flow and OEF were assessed using ¹⁵O-PET and *N*-isopropyl-*p*-[¹²³I]-iodoamphetamine (¹²³I-IMP) SPECT, respectively, in 63 patients. All images were anatomically standardized using SPM2. A region of interest (ROI) was automatically placed in the bilateral MCA territories and in the bilateral cerebellar hemispheres using a three-dimensional stereotaxic ROI template, and affected-to-contralateral asymmetry in the MCA territory or contralateral-to-affected asymmetry in the cerebellar hemisphere was calculated. Sixty-three patients with reduced blood flow in the affected cerebral hemisphere on ¹²³I-IMP SPECT were enrolled in this study.

Results: A significant correlation was observed between MCA ROI asymmetry of PET-OEF and the ratio of cerebellar hemisphere asymmetry of blood flow to MCA ROI asymmetry of blood flow on SPECT ($r=0.459$; $P=0.0001$). The correlation coefficient was higher when reanalyzed in a subgroup of 43 patients

undergoing a PET study within 3 months after the last ischemic event ($r=0.541$, $P=0.0001$ for PET; $r=0.609$, $P<0.0001$ for SPECT). The blood flow ratio on brain perfusion SPECT in all patients provided 100% sensitivity and 58% specificity, with 43% positive- and 100% negative-predictive values for detecting abnormally elevated MCA ROI asymmetry of PET-OEF.

Conclusions: The ratio of blood flow asymmetry in the cerebellar hemisphere to blood flow asymmetry in the cerebral hemisphere on SPECT correlates with PET-OEF asymmetry in the cerebral hemisphere, and this blood flow ratio on SPECT detects misery perfusion in the affected cerebral hemisphere.