

## 脳主幹動脈狭窄閉塞性病変による慢性虚血脳における

### 低酸素組織の存在条件の検討

佐浦宏明<sup>1</sup>、小笠原邦昭<sup>1</sup>、斎藤秀夫<sup>1</sup>、吉田浩二<sup>1</sup>、  
寺崎一典<sup>2</sup>、小林正和<sup>1</sup>、吉田研二<sup>1</sup>、小川 彰<sup>1</sup>

<sup>1</sup>岩手医科大学附属病院脳神経外科  
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

<sup>2</sup>岩手医科大学サイクロトンセンター  
020-0603 岩手県滝沢市留が森 348-58

#### 1 背景

脳主幹動脈の慢性閉塞による慢性脳虚血の進行過程においては、脳組織が必要としている脳酸素代謝量に比して供給される酸素が低血流のため相対的に不足している状態（貧困灌流）が存在する<sup>1)</sup>。この状態は、<sup>15</sup>O-gas positron emission tomography (PET)で脳酸素摂取率の上昇としてヒトで検出可能である<sup>2,3)</sup>。さらに、この状態が続くとその後不可逆的神経細胞死である脳梗塞に陥りやすいことが知られている。また、貧困灌流に対して、外科的血行再建術を行うと貧困灌流の消失とともに脳酸素代謝量の改善が認められる<sup>4)</sup>。このことから、貧困灌流においては、「生存してはいるが代謝を下げるために自主的に機能を停止している神経組織が存在し、これらは低酸素の環境下にいるのではないか」と我々は推察した。一方で、最近ヒトで生存している低酸素環境下の組織を画像化できる 1-(2-<sup>18</sup>F-fluoro-1-[hydroxymethyl]ethoxy) methyl-2-nitroimidazole (<sup>18</sup>F-FRP-170)が開発された。本法はすでに、最も典型的な低酸素組織である悪性脳腫瘍の検出に臨床応用されている<sup>5,6)</sup>。

今回我々は、ヒトにおいて低酸素環境で生存している組織を画像化できる <sup>18</sup>F-FRP170 PET と <sup>15</sup>O-gas PET を用い、脳主幹動脈の慢性閉塞による慢性脳虚血における低酸素組織の存在の有無とその存在条件を検討した。

## 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) あるいは閉塞を有する45-82歳 (平均63歳) の30例 (男29人、女性11人) を対象とした。これらの対象は虚血性イベント後であり、16例は一過性脳虚血発作で発症しうち8人はMRIで分水嶺に梗塞巣を伴っていた。残りの14例は、MRIで分水嶺に梗塞を伴う minor strokeであった。脳血管撮影もしくはmagnetic resonance angiographyで狭窄率の評価を行った。

### 2.2 PET検査

$^{15}\text{O}$ -gas PETにより脳血流量 (cerebral blood flow; CBF)、脳酸素代謝量 (cerebral metabolic rate of oxygen;  $\text{CMRO}_2$ )、脳酸素摂取率 (oxygen extraction fraction; OEF) 画像および、 $^{18}\text{F}$ -FRP-170 PETにより低酸素組織画像を作成した。PET検査は最終脳虚血発作から一ヶ月経過しており、 $^{15}\text{O}$ -gas PETと $^{18}\text{F}$ -FRP-170 PETは1日~6日以内に施行した。

### 2.3 データ解析

全てのPET画像はSPM2を用いて解剖学的に標準化し<sup>7)</sup>、three-dimensional stereotaxic ROI (regions of interest) template (3D-SRT) を用いてMCA領域を前頭葉、側頭葉、頭頂葉に分けそれぞれROIを置いた<sup>8)</sup> (Fig.1)。CBF、 $\text{CMRO}_2$ 、OEFおよび $^{18}\text{F}$ -FRP-170それぞれで病側/健側で左右比を求めた。30例×3領域の計90領域で検討を行った。

健常者によるコントロール群に対して、 $^{15}\text{O}$ -gas PET検査あるいは $^{18}\text{F}$ -FRP-170 PET検査をそれぞれ10例に施行し、計30 ROIで同様にCBF、 $\text{CMRO}_2$ 、OEFおよび $^{18}\text{F}$ -FRP-170それぞれで、左大脳半球を病側として病側/健側で左右比を求め、平均とSDを算出した。CBF、 $\text{CMRO}_2$  ratioの異常低下はコントロール群から得られた平均-2SD (Standard deviation) 以下と定義した。またOEF、 $^{18}\text{F}$ -FRP-170 ratioの異常上昇はコントロール群から得られた平均+2SD以上と定義した。

### 2.4 統計解析

データは平均±SDとして示した。コントロールと患者のパラメーター間の相関はMann-Whitney U testを用いて評価した。統計学的有意差は $P < 0.05$  に設定した。 $^{18}\text{F}$ -FRP-170 ratioの異常上昇を検出するためのCBF、 $\text{CMRO}_2$ 、OEF ratio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平均値から0.5SDずつ増減して計算した。ROC 曲線下の面積の差は95% confidence intervals (CIs) を用いて分析した。

## 3 結果

CBFと $\text{CMRO}_2$  ratioではコントロール群に比べ有意に患者群で低下していた。OEFと $^{18}\text{F}$ -FRP-170 ratioではコントロール群に比べ有意に患者群で上昇していた。CBF ratioと $^{18}\text{F}$ -FRP-170 ratioの間に有意な相関は認められなかった。CBF ratioのカットオフ値 (平均-2SD) は0.934であった。CBF ratioが平均-5.5SD (0.818) を下回ると $^{18}\text{F}$ -FRP-170 ratioが平均+2SDを超えて集積する傾向を認めた。次に、 $\text{CMRO}_2$  ratioと $^{18}\text{F}$ -FRP-170 ratioの間に有意な相関は認められなかった。 $\text{CMRO}_2$  ratioのカットオフ値 (平均-2SD) は0.917であった。ここで、 $\text{CMRO}_2$  ratioの低下の程度により軽度低下 ( $\text{CMRO}_2$  ratio < 平均-2SD)、中

等度低下（平均 $-2SD \leq CMRO_2$  ratio  $\leq$  平均 $-4SD$  (0.833)）、重度低下（ $CMRO_2$  ratio  $>$  平均 $-4SD$ ）と定義すると、 $CMRO_2$  ratio が中等度低下したもので  $^{18}F$ -FRP-170 ratio が平均 $+2SD$  を超えて上昇しているものを認めた。また、OEF ratio と  $^{18}F$ -FRP-170 ratio に相関を認めた ( $r=0.593$ ;  $P<0.0001$ )。OEF ratio のカットオフ値（平均 $+2SD$ ）は 1.089 であった。 $CMRO_2$  ratio が中等度低下したもので  $^{18}F$ -FRP-170 ratio が平均 $+2SD$  を超えて上昇しているものが存在した。

#### 4 考察

本研究は、脳主幹動脈の慢性閉塞による慢性脳虚血における低酸素組織の存在の有無とその存在条件を検討した。その結果、貧困灌流かつ  $CMRO_2$  が中程度低下している部位で低酸素下の生存組織を検出することができた。本研究のように慢性期脳虚血における hypoxic tissue の検出は我々が渉猟した限り見つからなかった。Hypoxic tissue の検出は、 $^{18}F$ -fluoromisonidazole (FMISO) PET が hypoxic tissue を示し脳腫瘍、虚血心筋、急性期脳梗塞において行われ、多数報告されている。急性期脳虚血においては、梗塞巣であるコアとその周囲のペナンプラが存在する。ペナンプラは、正常な機能が損なわれたものとされているが、構造的に保たれ、潜在的に生存の可能性があるとして報告されている<sup>9,10</sup>。ペナンプラの存在は、 $^{15}O$  PET や FMISO PET で hypoxic tissue として多数報告されている。 $^{15}O$  PET でペナンプラはいわゆる貧困灌流の状態とされている<sup>11</sup>。急性期脳虚血（48時間以内）において FMISO を用いてこの hypoxic tissue の運命（生存 or 梗塞）は検討され、それぞれ梗塞に移行するものとリバーシブルに生存した hypoxic tissue は確認されている<sup>12,13</sup>。本研究で慢性脳虚血において、急性期脳虚血同様に hypoxic tissue は存在していた。その存在条件として、OEF の上昇（いわゆる貧困灌流）と  $CMRO_2$  の低下の程度が関係した。今後、術前後での hypoxic tissue を評価し、急性期脳虚血と同様に慢性期の生存する hypoxic tissue もリバーシブルであるのか検討し、その臨床的意義を見つければならない。

#### 5 結語

慢性脳虚血において低酸素下に生存組織が存在し、これらの生存組織は貧困灌流かつ脳酸素代謝量が中程度低下部位で存在していることが示唆された。

#### 参考文献

- (1) Baron JC, Bousser 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; 12:454-459.
- (2) Gibbs JM, Wise RJ, Leenders KL, Jones T. Evaluation of cerebral perfusion reserve in patients with carotid-artery occlusion. *Lancet*. 1984; 1:310-314.
- (3) Powers WJ. Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Ann Neurol*. 1991; 29:231-240.
- (4) Sasoh M, Ogasawara K, Kuroda K, Okuguchi T, Terasaki K, Yamadate K, Ogawa A. Effects of EC-IC bypass surgery on cognitive impairment in patients with hemodynamic cerebral ischemia. *Surg Neurol*. 2003; 59:455-463.

- (5) Shibahara I, Kumabe T, Kanamori M, Saito R, Sonoda Y, Watanabe M, Iwata R, Higano S, Takanami K, Takai Y, Tominaga T. Imaging of hypoxic lesions in patients with gliomas by using positron emission tomography with 1-(2-<sup>18</sup>F-fluoro-1-[hydroxymethyl]ethoxy) methyl-2-nitroimidazole, a new <sup>18</sup>F-labeled 2- nitroimidazole analog. *J Neurosurg.* 2010; 113:358-368.
- (6) Beppu T, Terasaki K, Sasaki T, Fujiwara S, Matsuura H, Ogasawara K, Sera K, Yamada N, Uesugi N, Sugai T, Kudo K, Sasaki M, Ehara S, Iwata R, Takai Y. Standardized uptake value in high uptake area on positron emission tomography with <sup>18</sup>F-FRP170 as a hypoxic cell tracer correlates with intratumoral oxygen pressure in glioblastoma. *Mol Imaging Biol.* 2013; 16:127-135.
- (7) 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.
- (8) 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.
- (9) Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia: the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12:723-725
- (10) Hossmann K-A. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol* 1994; 8:51-57.
- (11) Baron JC. Pathophysiology of acute cerebral ischemia: PET studies in humans. *Cerebrovasc Dis* 1991; 1:22-31.
- (12) Read SJ, Hirano T, Abbott DF, Sachinidis JI, Tochon-Danguy HJ, Chan JG, Egan GF, Scott AM, Bladin CF, McKay WJ, Donnan GA. Identifying hypoxic tissue after acute ischemic stroke using PET and <sup>18</sup>F-fluoromisonidazole. *Neurology* 1998; 51:1617-1621.
- (13) Markus R, Reutens DC, Kazui S, Read S, Wright P, Pearce DC, Tochon-Danguy HJ, Sachinidis JI, Donnan GA. Hypoxic tissue in ischemia stroke; persistence and clinical consequence of spontaneous survival. *Brain* 2004; 127:1427-1436.

## Hypoxic tissue in human chronic cerebral ischemia due to unilateral atherosclerotic major cerebral artery steno-occlusive disease

H. Saura<sup>1</sup>, K. Ogasawara<sup>1</sup>, H. Saito<sup>1</sup>, K. Yoshida<sup>1</sup>,  
K. Terasaki<sup>2</sup>, M. Kobayashi<sup>1</sup>, K. Yoshida<sup>1</sup> and A. Ogawa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, Iwate Medical University  
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

<sup>2</sup>Department of Cyclotron Research Center, Iwate Medical University  
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0603, Japan

### Abstract

**Background and Purpose:** Positron emission tomography (PET) with radiolabeled 2-nitroimidazoles detects hypoxic but viable tissue that exists in the penumbra area in acute ischemic stroke. the purpose of the present study using PET with a new radiolabeled 2-nitroimidazoles, 1-(2-<sup>18</sup>F-fluoro-1-[hydroxymethyl]ethoxy) methyl-2-nitroimidazole (<sup>18</sup>F-FRP-170) was to determine whether viable tissue under the hypoxic condition exists in human chronic cerebral ischemia due to unilateral atherosclerotic major cerebral artery steno-occlusive disease.

**Methods:** <sup>18</sup>F-FRP-170 PET was performed and cerebral blood flow and metabolism were assessed using <sup>15</sup>O-gas PET in 10 healthy subjects and 30 patients. All images were transformed into the standard brain size and shape by linear and nonlinear transformation using SPM2 for anatomic standardization. A region of interest (ROI) was automatically placed in three segments of the middle cerebral artery territory in both the cerebral hemispheres using a three-dimensional stereotaxic ROI template and the ratio of the value in the affected hemisphere to that in the contralateral hemisphere was calculated in each image.

**Results:** A significant correlation was observed between oxygen extraction fraction (OEF) ratios and <sup>18</sup>F-FRP-170 ratios ( $r=0.593$ ;  $P<0.0001$ ).

**Conclusions:** Viable tissue under the hypoxic condition exists in human chronic cerebral ischemia with a combination of misery perfusion and moderately reduced oxygen metabolism due to unilateral atherosclerotic major cerebral artery steno-occlusive disease.