

両側椎骨動脈慢性閉塞症による後頭蓋下貧困灌流に対しバイパス術を 施行した1例：¹⁸F-FRP-170 PETによる低酸素組織の変化

佐浦宏明¹、小笠原邦昭¹、別府高明¹、斎藤秀夫¹、吉田浩二¹、
寺崎一典²、佐々木敏秋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
020-8505 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
020-0603 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¹。この状態は、¹⁵O-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^{2,3}。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⁴。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-(2-¹⁸F-fluoro-1-[hydroxymethyl]ethoxy)methyl-2-nitroimidazole (¹⁸F-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^{5,6}。これらのことから我々は、¹⁸F-FRP-170 PETと¹⁵O-gas PETを用い慢性脳虚血において低酸素下に生存組織が存在し、またこ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を証明した⁷。

今回我々は、慢性脳虚血における低酸素環境下の生存組織の外科的血行再建術前後の変化について検討した。

2 対象と方法

2.1 症例

患者は46歳男性。主訴はめまい、ふらつき感。2012年に両側後頭葉脳梗塞の診断で抗血小板薬内服開始となった。同年10月に上記主訴出現し、脳梗塞再発にて入院加療となった。その際のThree-dimensional computed tomography angiographyおよびMagnetic Resonance Angiographyで両側椎骨動脈閉塞を認め、精査・加療目的に当院当科紹介となった。脳血管撮影、脳循環代謝検査を行ったところ外科的血行再建術の適応ありと判断され、手術目的に2013年2月に入院となった。

2.2 PET 検査

^{15}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; CMRO_2)、脳酸素摂取率 (oxygen extraction fraction; OEF) 画像および、 ^{18}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}O -gas PETと ^{18}F -FRP-170 PETは1日～6日以内に施行した。術後6か月後に術前と同様に検査を行った。

2.3 データ解析

PET画像はSPM2を用いて解剖学的に標準化し⁸、three-dimensional stereotaxic ROI(regions of interest) template(3D-SRT)を用いて作成した。CBF、 CMRO_2 、OEFおよび ^{18}F -FRP-170それぞれを術前後で比較した。

3 結果

術前の後頭葉領域と小脳領域の ^{15}O -gas PET および ^{18}F -FRP-170 PET 画像を示す (Fig.1A、1B)。両側後頭葉でCBFの低下とOEFの上昇を認め、貧困灌流を認めた。また、両側後頭葉で ^{18}F -FRP-170が異常集積していた。小脳領域でも同様の傾向が認められた。外科的血行再建術後の脳血管撮影 (右外頸動脈選択) を提示する (Fig.2)。浅側頭動脈からの血流により椎骨脳底動脈系が良好に描出されており、バイパスが開存していることがわかる。次に、術前後の後頭葉領域および小脳領域のOEFと ^{18}F -FRP-170 PET 画像を示す (Fig.3A、3B)。術前に認めていたOEFの上昇が術後に正常化しているのがわかる。また、 ^{18}F -FRP-170の異常集積の低下も認められた。

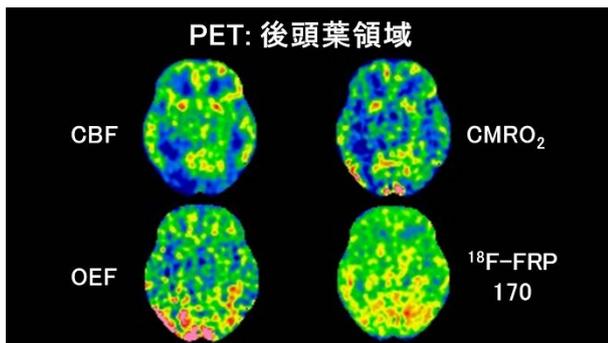


Figure.1A

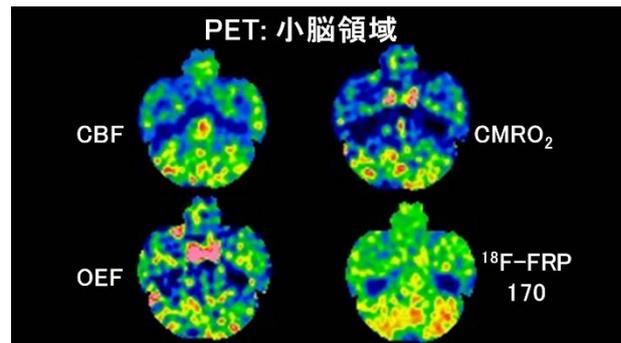


Figure.1B

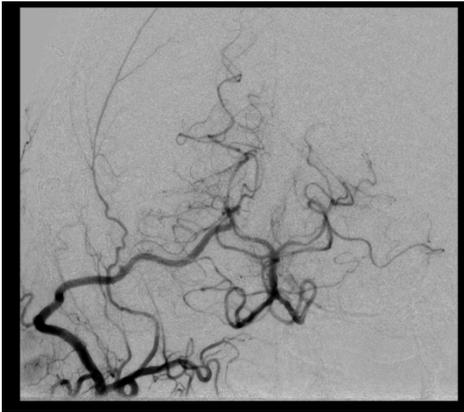


Figure.2

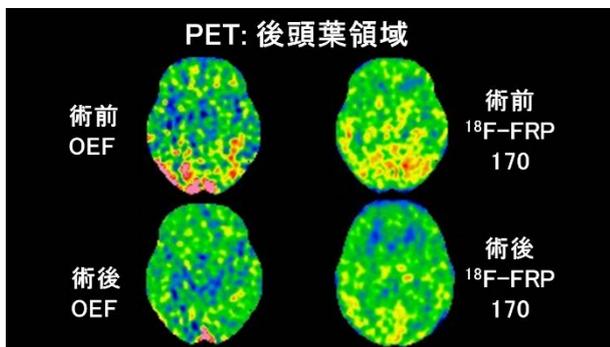


Figure.3A

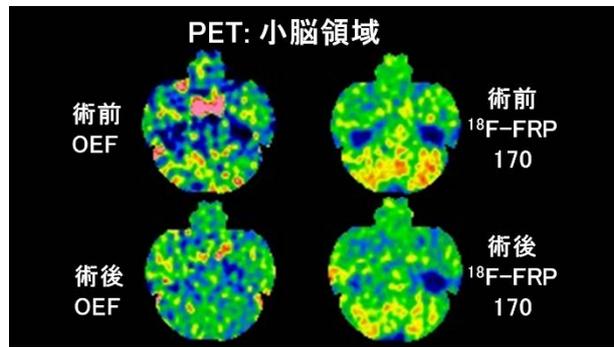


Figure.3B

4 考察

本研究は、以前我々が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を証明したことから、その生存組織が外科的血行再建術前後でどのように変化するのか検討したものである。その結果、外科的血行を行ったことにより OEF の正常化および ^{18}F -FRP-170 の異常集積の低下が認められた。

急性期脳虚血においては、梗塞巣であるコアとその周囲に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報告されている^{8,9}。ペナンプラの存在は、 ^{15}O PET や ^{18}F -fluoromisonidazole (FMISO) PET で生存組織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¹⁰。急性期脳虚血 (48 時間以内) において FMISO を用いてこの低酸素下の生存組織の運命 (生存 or 梗塞) は検討され、それぞれ梗塞に移行するものと可逆性に生存した組織が確認されている^{11,12}。本研究で慢性脳虚血においも、急性期脳虚血同様に低酸素環境下に存在する生存組織は可逆性である可能性が示唆された。今後、症例を増やしてこの仮説を証明し、その臨床的意義を見つけなければならない。

5 結語

両側椎骨動脈閉塞症例において、血行再建術を行うことにより貧困灌流の改善だけでなく、 ^{18}F -FRP 170 の異常集積の改善が認められた。

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- ^{18}F -fluoro-1-[hydroxymethyl]ethoxy)methyl-2-nitroimidazole, a new ^{18}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 ^{18}F -FRP170 as a hypoxic cell tracer correlates with intratumoral oxygen pressure in glioblastoma. *Mol Imaging Biol*. 2013; 16:127-135.
- (7) Saura H, Ogasawara K, Beppu T, Yoshida K, Kobayashi M, Yoshida K, Terasaki K, Takai Y, Ogawa A. Hypoxic viable tissue in human chronic cerebral ischemia because of unilateral major cerebral artery steno-occlusive disease. *Stroke*. 2015; 46:1250-1256.
- (8) Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia: the ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12:723-725
- (9) Hossmann K-A. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol* 1994; 8:51-57.
- (10) Baron JC. Pathophysiology of acute cerebral ischemia: PET studies in humans. *Cerebrovasc Dis* 1991; 1:22-31.
- (11) 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 ^{18}F -fluoromisonidazole. *Neurology* 1998; 51:1617-1621.
- (12) 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 consequences of spontaneous survival. *Brain* 2004; 127:1427-1436.

A case of arterial bypass surgery for misery perfusion in the posterior fossa
due to the bilateral vertebral artery occlusion: Changes in hypoxic tissue on
¹⁸F-FRP-170 PET

H. Saura¹, K. Ogasawara¹, T. Beppu¹, H. Saito¹, K. Yoshida¹,
K. Terasaki², T. Sasaki², 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 020-0603, Japan

Abstract

Positron emission tomography (PET) with radiolabeled 2-nitroimidazoles detects hypoxic but viable tissue that exists in acute and chronic ischemic stroke. A 46-year-old man present with recurrent dizziness. Angiography showed an occlusion in the bilateral vertebral arteries. The patient underwent a right superficial temporal artery - posterior cerebral artery anastomosis. ¹⁵O-gas PET revealed elevated oxygen extraction fraction (OEF) in the bilateral occipital lobes and cerebellar hemispheres where uptake of 1-(2-¹⁸F-fluoro-1-[hydroxymethyl]ethoxy) methyl-2-nitroimidazole (¹⁸F-FRP-170) was observed. Postoperatively, OEF returned to normal level and the uptake of ¹⁸F-FRP-170 resolved.