1.1 PET

C型慢性肝炎、肝硬変患者における抗ウイルス治療前後での

脳内グルコース代謝動態の変化: PET による観察

佐原 圭¹、加藤章信¹、宮坂昭生¹、熊谷一郎¹、阿部弘一¹、鈴木一幸¹、世良耕一郎²

¹岩手医科大学消化器肝臓内科 020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

²岩手医科大学サイクロトロンセンター 020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

1 はじめに

C型慢性肝炎の標準的治療法として PEG-IFN とリバビリンの併用療法が行われてきており、その著効率 (ウイルス消失)も約 60%と向上してきている。しかしながら、最近は抗ウイルス療法の対象となる患者の 高齢化が進んできており、治療の適応を慎重に見極める必要性が生じてきている。とくに、65 歳以上の患者 においては、血圧、糖尿病などの重篤な合併症を認めない患者を原則としているが、今後、対照患者の年齢 がさらに高齢化する可能性がある。一方、抗ウイルス療法の副作用は多彩であり、時に重篤な精神神経異常 (不眠、鬱)が発現することがあり、治療の中断を余儀なくされる。我々の教室では、これまで肝硬変患者

の脳内物質代謝動態を PET、MRI、MRS などを用いて多方面から検討し、肝硬変患者では脳内グルコース代 謝率が健常者対照に比較して低下していることを明らかにし、潜在性肝性脳症例、非潜在性肝性脳症例での 違いを明らかにしてきた。そこで、PEG-IFN とリバビリンの併用療法施行例において精神神経機能異常の有 無と脳内グルコース代謝率との関連を明らかにするために本研究を企画立案した。

2 研究の対象と研究方法

2.1 対象:

C型慢性肝炎および肝硬変患者で標準的な抗ウイルス療法(PEG-IFN とリバビリンの併用療法)受ける 予定の患者。

なお、施行前に脳血管障害、高血圧、糖尿病などの既往および現在治療中の患者は除外する。

2.2 研究方法:

上記患者について抗ウイルス療法施行前、施行後3ヶ月、12ヶ月(治療終了時)、24ヶ月(観察期) に下記の検査項目を実施する。

- 1)精神神経機能検査
- 2) 脳波検査(mapping)
- 3) PET 検査による脳内グルコース代謝率の測定

ブドウ糖代謝量は FDG をトレーサーとして用い、Sokoloff の脳内糖代謝モデルに基づき求めた。また、 画像データについて、左右の前頭葉、側頭葉、後頭葉、大脳基底核、白質について関心領域を設定した。 尚、今回の検討では対照との比較のために、レンズ核、視床、尾状核の関心領域を合わせて大脳基底核 とした。 4) 血中サイトカイン測定

5)血液生化学検査(末梢血液、肝機能、ウイルス量など) 上記検査を各種行い、抗ウイルス療法 施行前、施行中、施行後の脳内グルコース代謝を比較検討し、また、 その他の各種検査及び精神機能異常との関連を検討する。

3 結 果

現在、本年度計10例を目標に現在進行中である。

以下は以前、当科で研究した肝硬変患者における潜在性肝性脳症例、非潜在性肝性脳症脳内ブドウ糖代謝量 を比較検討した結果である。

Table 1 に脳の前頭葉、側頭葉、後頭葉、大脳基底核の灰白質と白質のブドウ糖代謝量の平均値(mg/min/100g) と標準偏差を示した。潜在性肝性脳症例では非潜在性肝性脳症例および対照に比し大脳皮質内のブドウ糖代 謝量は低下していた。潜在性肝性脳症例と非潜在性肝性脳症例との比較では前頭葉、側頭葉、後頭葉の各皮 質で有意であった。また、潜在性肝性脳症例と対照と比較では前頭葉、側頭葉、後頭葉、大脳基底核で有意 であった。一方、非潜在性肝性脳症例と対照との比較では明かな差は認めなかった。

Table 1 Regional cerebral glucose metabolism

	SHE (+)	SHE (-)	Control	
Frontal lobe	3.9±0.5*#	6.7±0.7	7.1±0.8	
Temporal lobe	3.9±0.5*#	6.8±0.1	7.0±0.8	
Occipital lobe	4.0±0.7*#	5.4±0.2	7.0±0.8	
Basal ganglia	4.2±1.3*	7.9±0.9	6.4±0.1	
White matter	2.8±1.2*#	4.4±0.4	4.9±0.8	

(mean±SD)

SHE(+): cirrhosis with subclinical hepatic encephalopathy
SHE(-): cirrhosis without subclinical hepatic encephalopathy

3 考 察

以前我々は肝硬変を精神機能検査により潜在性肝性脳症の有無で分け、脳内各部位の糖代謝量を比較検討 した。その結果、非潜在性肝性脳症では脳内ブドウ糖代謝は対照とほぼ同程度の脳代謝が維持されていたが、 潜在性肝性脳症では脳各部位とも著明な脳内ブドウ糖代謝の低下が見られた。従って、肝硬変での脳内糖代 謝低下は精神神経機能の低下が見られるような病態ではじめて生じると考えられ、精神神経機能の低下の機 序に脳内ブドウ糖代謝低下が関与しているものと推察される。しかしながら、脳内ブドウ糖代謝低下の機序 については現時点では明らかではなく、今後検討を要する。

今回、我々は、慢性肝炎、肝硬変における抗ウイルス療法において神経機能異常の有無と脳内ブドウ糖代 謝率との関連をあきらかにし、その病態の解明に努め、今後の治療に役立てる事を目的として現在この研究 を進めている。

参考文献

1) Hepatitis C and Cognitive Impairment in a Cohort of Patients With Mild Liver Disease Daniel Forton et al.

Hepatology 2002; 35: 433-439

- Molecular and Bioinformatic Evidence of Hepatitis C Virus Evolution in Brain Fishman SL, Murray JM, Eng FJ, Walewski JL, Morgello S, Branch AD J Infect Dis 2008; 197: 597-607
- Emerging evidence of hepatitis C virus neuroinvasion Laskus T, Radkowski M, Adair DM, Wilkinson J, Scheck AC, Rakela J AIDS 2005; 19 (suppl 3): S140-S144
- 4) Identification of Unique Hepatitis C Virus Quasispecies in the Central Nervous System and Comparative Analysis of Internal Translational Efficiency of Brain, Liver, and Serum Variants Forton DM, Karayiannis P, Mahmud N, Taylor-Robinson SD, Thomas HC J Virology 2004; 78(10): 5170-5183
- 5) **Subclinical portal-systemic encephalopathy.** Gitlin N: Am J Gatroenterol 83 : 8-11, 1988
- 6) Failure of glucose and branched-chain amino acids to normalize brain glucose use in portacaval shunted rats.

Man A, Davis DW, Hawkins RA et al : J Neurochem 47: 1434-1443, 1986

7) Altered cerebral blood flow and glucose metabolism on patients with liver disease and minimal encephalopathy.

Lockwood AH, Yap EWH, Rhodes HM et al: J Cereb Blood Flow Metab 11: 331-336, 1991

8) Positron-emission tomographic localization of abnormalities of brain metabolism in patients with minimal hepatic encephalopathy.

Lockwood AH, Murphy BW, Donnelly KZ et al: Hepatology 18: 1061-1068, 1993

The changes of glucose metabolism in the brain before and after antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis

K. Sawara¹, A. Kato¹, A. Miyasaka¹, I. Kumagai¹, K. Abe¹, K. Suzuki¹ and K. Sera²

¹Iwate medical university Department of Gastroenterology and Hepatology 19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

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

Abstract

Recently, PEG-IFN and ribavirin combination therapy as an antiviral therapy for chronic hepatitis is performed as a standard treatment. And this efficiency rate is getting increased.

However, the side effect of antiviral therapy is diverse, sometimes serious psychiatric and neurological abnormalities (insomnia, depression) to be expressed and it will force to suspend the treatment. Previously, we examined the dynamics of brain metabolism in patient with cirrhosis by using PET, MRI, MRS and various fields. We found out the glucose metabolism in the brain of patient with cirrhosis is depressed as compared to control.

Thus our AIM is to clarify the relationship between the glucose metabolism in the brain and the psychiatric and neurological dysfunction in cases of PEG-IFN and ribavirin combination therapy.

METHODS: We examine PET imaging of the brain using 2-(18F)- fluoro-2-deoxy-D-glucose, Neurological test, Auditory brain stem reaction and electroencephalogram, cytokine measurements in blood ,biochemical test in blood (peripheral blood, liver function and viral load) before antiviral therapy and 3 month after from the start of the therapy, 12month after (the therapy is finished),24month after(observation period).

And after the measurement, We analyzed the relationship between the various tests and other mental dysfunction and the glucose metabolism in the brain.

コドン180変異の家族性クロイツフェルト・ヤコブ病例における

脳血流・酸素代謝と MRI 画像の比較検討

柴田俊秀¹、米澤久司¹、高橋 智¹、高橋純子¹、工藤雅子¹

小原智子1、寺山靖夫1

佐々木敏秋²、寺崎一典²、世良耕一郎²

1岩手医大附属病院神経内科・老年科 020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

²岩手医大サイクロトロンセンター 020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

1 はじめに

プリオン病は、生体内で正常に存在するプリオン蛋白(PrPc)が感染性を有する異常プリオン 蛋白(PrPsc)に変換され中枢神経に蓄積して神経機能を障害する疾患である。現在のところ有効 な治療法がなく発症すると必ず死に至る。感染性の高い組織中のプリオン蛋白を介して個体か ら個体へ伝播する可能性があるため、我が国では第5類感染症に分類されており、診断後1週 間以内に保健所に届け出る義務がある¹⁾。世界的な変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) の出現により、日本では厚生労働省のサーベイランス対象疾患として、全数把握を目標に登録 され、1999年4月から2008年9月まで9年6ヶ月の間に、日本全国で1129人が新規のプリ オン病患者として登録された。このうち弧発性 CJD が 869 例 (77%)、家族性 CJD は 146 例 (13%)、 医原性 CJD が 70 例 (6%)、変異型 CJD が 1 例と登録されている²⁾。プリオン病の一病型であ る、弧発性 CJD は急速に始まる認知症で、その経過は早く、1 から2ヶ月の間に無言無動状態 になる。近年、MRI 拡散強調画像上、プリオン病では皮質に高信号を多くが認めることがわ かり、診断に大きな進歩をもたらし、さらに、弧発型 CJD においては、MRI 拡散強調画像の 高信号病変の出現以前に SPECT あるいは PET 検査で脳循環代謝量が低下することが報告され ている³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾。プリオン蛋白遺伝子異常で生じる家族性 CJD では、経過がゆっくりなタイ プが存在し、皮質の炎症を生じる脳炎やミトコンドリア脳筋症との鑑別が難しい症例もある。 我々は、ミトコンドリア脳筋症との鑑別が困難であった Codon180 変異の家族性 CJD 症例を経 験し、頭部 MRIと PET 検査所見の詳細な検討を行ったので報告する。

2 症例

症例 78 歳、男性

主訴 物忘れ

既往歴 胆石症 膀胱癌手術 その他、角膜移植歴、人工硬膜移植歴、輸血歴なし

家族歴 特記事項なし

職業歴 元大工

嗜好歴 飲酒歴なし 喫煙歴なし

現病歴 H19 年 8 月中旬、部屋を間違えたり、左右が分からなくなることがあった。また 10 月 25 日、右白内障の手術のため入院した際、点眼方法が覚えられなかった。12 月 11 日、左 白内障の手術のため再入院した際、部屋を間違え他人のベッドに入ったり、携帯電話や財布を 置き忘れるなどの行動を認めたため、12 月 18 日当科初診。

入院時現症 一般身体的所見上明らかな異常なし。神経学的所見は、記銘力障害、構成失行、 失語、左側同名半盲を認めた。その他、錐体路症状や錐体外路症状、ミオクローヌスは、認め なかった。

検査所見 血液一般、血液生化学、血液凝固系、血清検査で異常なし。ANA 80 倍、抗 DNA 抗体 陰性、LEテスト 陰性、PR3-ANCA 10 未満、MPO-ANCA 10 未満、血清乳酸 18.9 mg/dl(3 ~17)、血清ピルビン酸 1.39 mg/dl(0.3~0.94)。脳脊髄液検査:初圧 160 mmH₂O、外観:清、 細胞数 3 /µl(すべて単核球)、蛋白 33 mg/dl、糖 63 mg/dl、オリゴクローナルバンド 陰性、 ミエリン塩基性蛋白 40.0 以下 、乳酸 18.9 mg/dl、ピルビン酸 1.38 mg/dl。

脳波: generalized intermittent theta(6~7Hz). 周期性同期性放電(PSD)は認めなかった。知的 機能検査:改訂版長谷川式簡易認知症スケール(HDS-R) 11 点、WAIS-R:言語性 IQ 76、動作 性 IQ 55、総 IQ 63 軽度低下を認めた。ゴールドマン視野検査:左側の同名半盲を認めた。

3 方法

頭部 MRI を 2008 年 1 月、5 月、2009 年 2 月に経時的に施行し、拡散強調画像と FLAIR 画 像との比較を行った。PET 検査は、C¹⁵O₂、¹⁵O₂の持続吸入法による steady-state 法により実施 した。局所脳血流量(rCBF)、局所酸素消費量(rCMRO₂)および局所脳酸素摂取率(rOEF) を測定した。関心領域(ROI)を前頭葉皮質、側頭葉皮質、側頭後頭葉皮質、後頭葉極、尾状 核、被殻、視床に置き、rCBF、rCMRO₂、rOEF をそれぞれについて、MRI 拡散強調画像で異 常信号のない部位(前頭葉皮質、尾状核、被殻、視床)と異常信号のある部位(側頭葉皮質、 側頭後頭葉皮質、後頭極)において比較検討した。

4 結果

4.1 本症例の画像所見

- (1) rCBF は、大脳皮質では 18.5~28.4ml/100ml/min、基底核と視床においては 22.4~ 30.9ml/100ml/min と、全般的に著明な低下を認めた。拡散強調画像で異常を認めなかった 部位においても rCBF は低下していた。臨床上障害の強かった右後頭葉極では 28.4ml/100ml/min と他の皮質に比べ高値であった(図 1)。
- (2) rCMRO₂ は、大脳皮質では 1.15~1.85ml/100ml/min、基底核と視床においては 1.65~
 2.15ml/100ml/min と、rCBF と同様に全般的に著明な低下を認めた。拡散強調画像で異常のなかった部位でも低下を示し、右後頭葉極では、1.15ml/100ml/min と特に低下していた(図 2)。

- (3) rOEF は、rCBF と rCMRO₂ がどちらも低下しているため、一見正常範囲であったが、臨床上障害の強かった右後頭極の値は、他の部位に比べ 0.27 と低値であった(図 3)。
- (4) MRI FLAR 画像では、両側側頭後頭葉の皮質に沿って認められた浮腫状の変化は、半年後には増強していたが、14 ヶ月後には軽減していた。拡散強調画像の高信号域は時間とともに次第に、大脳皮質全体に拡大した。大脳皮質の萎縮性変化は、14 ヶ月の間に、前頭葉皮質にのみ軽度認めた(図 4)。

4.2 本症例の臨床経過

本症例は当初ミトコンドリア病を疑われたが、入院1か月後には、記銘力障害、失語、失行の増悪を認め、入院3ヶ月後のHDS-Rは、0点(入院時11点)であった。臨床経過、諸検査、 頭部 MRI所見より、CJDも鑑別すべき疾患と考え、遺伝子検索を施行したところ、Codon180 (バリン→イソロイシン)変異を認める遺伝性 CJD と診断した。

5 考察

本症例は、高次機能障害で発症し、初診時の頭部 MRI 拡散強調画像にて両側側頭後頭葉皮 質に、広範囲に著明な高信号域を認めた症例である。認知機能障害の進行は、弧発性 CJD と 比べ緩徐であった。ミトコンドリア病のうち mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS)では MRI 上の後頭葉皮質の高信号部位で、rCBF の著明な増加とミト コンドリア代謝の異常による rCMRO₂ の低下が報告されている。本症例は、血清と脊髄液にて 乳酸とピルビン酸の上昇を認めたため、ミトコンドリア脳症を疑ったが、筋生検所見にてミト コンドリアの異常を認めず、さらに PET 検査での rCBF の低下所見からも否定された。

Codon180 変異の家族性 CJD の特徴は、平均 74.5 歳で発症と高齢発症であること、家族歴が なく弧発例であること、進行が比較的緩徐であること、視覚異常が初期に出現しないこと、頭 部 MRI DWI では臨床症状と不釣り合いに著明な高信号が大脳皮質に広範囲に認められるが、 初期には後頭葉内側は含まないと報告されている⁷⁾。本症例において、初期に後頭葉優位の病 巣を認め、視野障害を認めたことは、codon180 変異の家族性 CJD として稀な所見であった。 MRI 拡散強調画像の高信号は、病理学的に海面状変化やプリオン蛋白沈着が認められる部位 と関連があるといわれている⁸⁾⁹⁾。PET 検査と MRI 画像の比較では、以前の報告と同様に、 MRI の病巣部位に比し、rCBF はより広範な低下を認めた⁹⁾。このことは、PET 検査は、MRI 拡散強調画像よりも、早期に病巣を検出できる可能性を示唆している。rCMRO2も rCBF と同 様に、MRI の病巣部位よりも広範囲に、全般的な低下を認めた。血流と酸素代謝は平行して 障害され、rOEF は保たれる傾向があったが、MRI 画像上また臨床上障害の強かった右後頭葉 極では、rOEFの著明な低下がみられた。CJD において、髄液中の乳酸の上昇は、Awerbuch ら によって報告されているが機序は解明されていない¹¹⁾。本症例における右後頭葉極での rOEF の低下と乳酸値の上昇は、本症例における神経組織の嫌気性代謝の変動を示していると考えら れた。PET 検査は、ミトコンドリア病等の疾患との鑑別に有用であり、MRI 以上に病勢を反 映していた。

	PEI	-rGt	3F
00	÷	右	左
0	前頭葉	20.7	20.3
		19.7	18.5
	側頭葉	19.0	24.1
	側頭後頭葉	19.7	21.2
	後頭葉	28.4	21.4
Lt	尾状核	24.4	22.4
	被殻	28.7	30.9
ROI設定	視床	24.8	28.9

図1



図2

	PET	Γ– rOE	F	
00		右	左	
	前頭葉	0.44 0.46	0.45 0.52	
	側頭葉	0.47	0.49	
	側頭後頭葉	0.46	0.49	
O O	後頭葉	0.27	0.44	
Lt	尾状核	0.43	0.48	
	被殼	0.44	0.44	
関心領域ROI設定	視床	0.45	0.47	
MRI diffusionWIで異常信号の ない部位 のある部位.				

図3



図4

文献

- 2) 水澤英洋,山田正仁,定金敦子 et al:厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 プリオン病及び遅 発性ウイルス感染症に関する調査研究班 H20 年度プリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会 議
- 3) Demaerel P, Sciot R, Robberecht W, et al. Accuracy of diffusion-wighted MR imaging in the diagnosis of sporadic Creutzfelt-Jakob disease. J Neurol 2003;250:225-225
- 4) Shiga Y, Miyazawa K, Satoh S,et al. Diffusion-weighted MRI abnomalities as an ealy diagnostic marker for Creutzfelt-Jakob disease. Neurology 2004;63;443-449
- 5) 佐々木真理: プリオン病の早期診断における拡散強調画像. 神経内科 2008;69(4);307-309
- 6) 高野大樹, 前田哲也, 長田乾: プリオン病の早期における SPECT 画像. 神経内科 2008;69(4);310-315
- 7) K.Jin, Y.shiga,S. Shibuya et al : Clinical features of Creutzfelt-Jakob disease with V180I mutation Neurology 2004;62;502-505
- 8) Mittal S, Farmer P, Kalina P, et al. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance imaging with neuropathology in Creutzfelt-Jakob disease. Arch Neurol 2002;59:128-134
- 9) Haik S, Dormont D, Faucheux BA, et al. Prion protein deposits match magnetic resonance imaging signal abnomalities in Creutzfelt-Jakob disease. Ann Neurol 2002;51:797-799
- 10) 町田明, 三條伸夫, 水澤英洋: プリオン病と鑑別すべき疾患の画像. 神経内科 2008;69(4);329-335
- 1 1) Awerbuch G, Peterson P, Sandyk R : Elevated cerebrospinal fruid lactic acid levels in Creutzfelt-Jakob disease Int.J.Neurosci.1988 Sep;42(1-2):1-5

Comparison MRI findings and positron emission tomography of

Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation

Toshihide Shibata¹, Hisashi Yonezawa¹, Satoshi Takahashi¹, Junko Takahashi¹, Masako Kudoh¹ Satoko Obara¹, Yasuo Terayama¹ Toshiaki Sasaki², Kazunori Terasaki² and Kohichiro Sera²

> ¹Department of Neurology and Gerontology, 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

We report MRI and positron emission tomography (PET) findings of a 78-year-old man of Creutzfeldt-Jakob disease with codon 180 mutation who was difficult to be differentiated from mitochondrial encephalo- myopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). The patient showed slow progression of dementia including memory disturbance, aphasia, apraxia, and left hemispatial agnosia during several months. He was suspected of MELAS because of the high-intensity lesion in the occipital lobe by diffusion-weighted MRI (DWI), and elevation of lactic acid in cerebrospinal fluid and serum, while mitochondrial abnormality was not found in muscle biopsy and rCBF was decreased at the lesion by PET. Finally, genotype revealed familial CJD with V180I mutation. The cortical edema was progressed after 6 months and then reduced after 14 months, while high intensity area on DWI was expanding for entire cortex after 14 months. PET showed marked decrease in rCBF in earlier stage and the area was larger than DWI lesion by MRI. The result revealed that the decrease of rOEF and acid increase of lactic acid in the right occipital area anaerobic metabolism in the area suggesting that PET findings in conjunction with MRI are useful for differentiating patient with CJD.

頸動脈内膜剥離術後過灌流による大脳皮質神経細胞障害と

高次脳機能障害: IMZ-SPECT による検討

千田光平、小笠原邦昭、麻生謙太、菅康徳、斎藤秀夫、小林正和、吉田研二、小川彰

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

1はじめに

頸動脈内膜剥離術後過灌流のうち臨床症状を呈するものは過灌流症候群とされ、わずか1%に頭蓋内出血を 合併する以外は神経脱落症状の残存はないとされてきた¹⁻⁵⁾。一方近年の報告では、術後過灌流は無症候性で あっても高次脳機能障害を来し、過灌流症候群を伴った場合、高次脳機能障害は遷延するとされている⁴⁻⁸⁾。 しかし、ほとんどの症例はMRI上所見がなく、出現したとしても一過性である⁸⁾。¹²³I-iomazenilを用いた SPECT による benzodiazepine receptor 結合能画像は、神経細胞密度を表す⁹⁻¹²⁾。今回我々は、術後過灌流が大脳皮質 の神経細胞障害をきたすのか、また大脳皮質の神経細胞障害は術後高次脳機能障害と関連があるのかという 問題を IMZ-SPECT を用いて検討した。

2対象と方法

内頸動脈狭窄(>70%)に対し内膜剥離術を行った患者 60 名を対象とした¹³⁾。IMP-SPECT による脳血流量の 評価は、術前、術直後および術後 3 日に行った^{14,15)}。IMZ-SPECT による大脳皮質神経細胞密度の評価は、術 前および術後 1 ヶ月に行い 3D-SSP を用いて解析した^{11,12,16)}。高次脳機能障害の評価は、術前および術後 1 ヶ 月に行った¹⁷⁻²⁰⁾。

3結果

頸動脈内膜剥離術後過灌流(術前と比較し >100%のCBF増加)および術後高次脳機能障害は、 それぞれ9例(15%)および8例(13%)に認められた。 術後過灌流と benzodiazepine receptor 結合能低下 (95% CIs,2.765~148.804;p=0.0031)は有意に関連し た。また術後過灌流(95% CIs,1.183~ 229.447;p=0.0370)および benzodiazepine receptor 結 合能低下(95% CIs,1.003~77.381;p=0.0496)は、いず れも高次脳機能障害の出現と有意に関連した(図 1)。代表症例は77歳男性。左内頸動脈狭窄(95%) に対し、頸動脈内膜剥離術を行った。術直後の IMP-SPECT において、左大脳半球に広範な脳血流



の増加がみられた(図 2A)。この症例は術後高次脳機能障害を来し、術後1ヶ月の IMZ-SPECT において左前 頭葉を中心に神経細胞障害を認めた(図 2B)。3D-SSP を用いて解析すると、術後の有意な神経細胞障害は大脳 半球の 14.3%を占めていた(図 2C)。



4考察

頸動脈内膜剥離術後の神経細胞障害は、術中塞栓や遮断虚血によって生じる可能性もある^{21,22}。本研究で は術後に DWI にて新たな虚血巣が出現した症例は約 23%であったが、新たな虚血巣の有無と術後の benzodiazepine receptor 結合能低下との相関はみられなかった。また内頸動脈の遮断時間も、術後の benzodiazepine receptor 結合能低下と相関はみられなかった。術後過灌流を来した群における術後の benzodiazepine receptor 結合能低下領域は、過灌流を来さなかった群に比して有意に大きかった。つまり、術 後過灌流は術後の大脳皮質神経細胞障害を来すと考えられる。

頸動脈内膜剥離術後過灌流を来した症例において高次脳機能障害を伴う頻度は、約 10%~30%と報告されている^{23,24)}。しかし、術後高次脳機能障害を来したほとんどの症例において MRI 上所見がない²⁵⁾。本研究において術後の benzodiazepine receptor 結合能低下領域は、術後高次脳機能障害を伴った群で有意に大きかった。つまり、頸動脈内膜剥離術後の大脳皮質神経細胞障害は術後高次脳機能障害と関連すると考えた。

過灌流が大脳皮質神経細胞障害を来す機序に関しては、明確なところは不明である。我々は術後過灌流に 伴い MRI 上血管原性の脳浮腫を来した症例を経験しており、脳血管関門の破綻が神経細胞障害に関与してい るのではないかと考える。

5 結語

頸動脈内膜剥離術後過灌流は大脳皮質の神経細胞を障害し、高次脳機能障害を来すと考えられた。

参考文献

1. Piepgras DG, Morgan MK, Sundt TM Jr, Yanagihara T, Mussman LM. Intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy. *J Neurosurg.* 1988; 68:532-536.

2. Sundt TM Jr, Sharbrough FW, Piepgras DG, Kearns TP, Messick JM Jr, O'Fallon WM. Correlation of cerebral blood flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy, with results of surgery and hemodynamics of cerebral ischemia. *Mayo Clin Proc.* 1981; 56:533-543.

3. Solomon RA, Loftus CM, Quest DO, Correll JW. Incidence and etiology of intracerebral hemorrhage following carotid endarterectomy. *J Neurosurg.* 1986; 64:29-34.

4. Jansen C, Sprengers AM, Moll FL, Vermeulen FE, Hamerlijnck RP, van Gijn J, Ackerstaff RG. Prediction of intracerebral haemorrhage after carotid endarterectomy by clinical criteria and intraoperative transcranial Doppler monitoring: results of 233 operations. *Eur J Vasc Surg.* 1994; 8:220-255.

5. Ogasawara K, Sakai N, Kuroiwa T, Hosoda K, Iihara K, Toyoda K, Sakai C, Nagata I, Ogawa A. Intracranial hemorrhage associated with cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy and carotid artery stenting: retrospective review of 4494 patients. *J Neurosurg.* 2007; 107:1130-1136.

6. Ogasawara K, Yukawa H, Kobayashi M, Mikami C, Konno H, Terasaki K, Ogawa A. Prediction and Monitoring of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy by using single-photon emission computerized tomography scanning. *J Neurosurg.* 2003; 99:504-510.

7. Ogasawara K, Yamadate K, Kobayashi M, Endo H, Fukuda T, Yoshida K, Terasaki K, Inoue T, Ogawa A. Postoperative cerebral hyperperfusion associated with impaired cognitive function in patients undergoing carotid endarterectomy. *J Neurosurg.* 2005; 102:38-44.

8. Hirooka R, Ogasawara K, Sasaki M, Yamadate K, Kobayashi M, Suga Y, Yoshida K, Otawara Y, Inoue T, Ogawa A. Magnetic resonance imaging in patients with cerebral hyperperfusion and cognitive impairment following carotid endarterectomy. *J Neurosurg.* in press.

9. Millet P, Graf C, Moulin M, Ibanez V. SPECT quantification of benzodiazepine receptor concentration using a dual-ligand approach. *J Nucl Med.* 2006;47:783-792.

10. Nakagawara J, Sperling B, Lassen NA. Incomplete brain infarction of reperfused cortex may be quantitated with iomazenil. *Stroke*. 1997;28:124-132.

11. Hatazawa J, Satoh T, Shimosegawa E, Okudera T, Inugami A, Ogawa T, Fujita H, Noguchi K, Kanno I, Miura S. Evaluation of cerebral infarction with iodine 123-iomazenil SPECT. *J Nucl Med.* 1995;36:2154-2161.

12. Hatazawa J, Shimosegawa E, Satoh T, Kanno I, Uemura K. Central benzodiazepine receptor distribution after subcortical hemorrhage evaluated by means of [123I]iomazenil and SPECT. *Stroke*. 1995;26:2267-2271.

13. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med.* 1991; 325:445-453.

14. Ogasawara K, Ito H, Sasoh M, Okuguchi, Kobayashi M, Yukawa H, kazunori Terasaki, Akira Ogawa. Quantitative measurement of regional cerebrovascular reactivity to acetazolamide using [¹²³I]iodoamphetamine autoradiographic

method with single photon emission computed tomography: validation study using [15 O] H₂O positron emission tomography. *J Nucl Med.* 2003; 44: 520-525.

15. Iida H, Itoh H, Nakazawa M, Hatazawa J, Nishimura H, Onishi Y, Uemura K. Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. *J Nucl Med.* 1994; 35:2019-2030.

16. Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, Kuhl DE. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med.* 1995;36:1238-1248.

17. Shinagawa F, Kobayashi S, Fujita K. Japanese Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. Tokyo: Nihon Bunka Kagakusha, 1990.

18. Koyama M. Clinical psychology of brain damage. Tokyo: Gakuen Sha, 1985, pp 48-54.

19. Lezak MD. Neuropsychological assessment. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press, 1995.

20. Otawara Y, Ogasawara K, Ogawa A, Yamadate K. Cognitive function before and after surgery in patients with unruptured intracranial aneurysm. *Stroke*. 2005;36:142-143.

21. Smith JL, Evans DH, Fan L, Gaunt ME, London NJ, Bell PR, Naylor AR. Interpretation of embolic phenomena during carotid endarterectomy. *Stroke*. 1995;26:2281-2284.

22. Wolf O, Heider P, Heinz M, Poppert H, Sander D, Greil O, Weiss W, Hanke M, Eckstein HH. Microembolic signals detected by transcranial Doppler sonography during carotid endarterectomy and correlation with serial diffusion-weighted imaging. *Stroke*. 2004; 35:e373-e375.

23. Heyer EJ, Sharma R, Rampersad A, Winfree CJ, Mack WJ, Solomon RA, Todd GJ, McCormick PC, McMurtry JG, Quest DO, Stern Y, Lazar RM, Connolly ES. A controlled prospective study of neuropsychological dysfunction following carotid endarterectomy. *Arch Neurol.* 2002;59:217-222.

24. Ogasawara K, Kobayashi M, Suga Y, Chida K, Saito H, Komoribayashi N, Otawara Y, Ogawa A. Significance of

postoperative crossed cerebellar hypoperfusion in patients with cerebral hyperperfusion following carotid endarterectomy: SPECT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:146-152.

25. Karapanayiotides T, Meuli R, Devuyst G, Piechowski-Jozwiak B, Dewarrat A, Ruchat P, Von Segesser L, Bogousslavsky J. Postcarotid endarterectomy hyperperfusion or reperfusion syndrome. *Stroke*. 2005;36:21-26.

Postoperative cortical neural loss associated with cerebral hyperperfusion and cognitive impairment following carotid endarterectomy: ¹²³I-iomazenil SPECT study

K. Chida, K. Ogasawara, Y. Suga, H. Saito, M. Kobayashi, K. Yoshida, Y. Otawara and A. Ogawa

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

Abstract

Background and Purpose

While cerebral hyperperfusion following carotid endarterectomy (CEA) often impairs cognitive function, magnetic resonance imaging does not always demonstrate structural brain damage associated with postoperative cognitive impairment. The purpose of the present study was to determine whether postoperative cortical neural loss, which can be detected by ¹²³I-iomazenil (IMZ) single-photon emission computed tomography (SPECT), is associated with cerebral hyperperfusion following CEA and whether it correlates with postoperative cognitive impairment.

Methods

In 60 patients undergoing CEA for ipsilateral ICA stenosis (> 70%), cerebral blood flow (CBF) was measured using *N*-isopropyl-*p*-[¹²³I]-iodoamphetamine SPECT before and immediately after CEA and on the third postoperative day. The distribution of benzodiazepine receptor binding potential (BRBP) in the cerebral cortex was assessed using ¹²³I-IMZ SPECT before and one month after surgery and was analyzed using three-dimensional stereotactic surface projection. Neuropsychological testing was also performed preoperatively and at the first postoperative month.

Results

Post-CEA hyperperfusion (CBF increase >100% compared with preoperative values) and postoperative cognitive impairment were observed in 9 patients (15%) and 8 patients (13%), respectively. Post-CEA hyperperfusion was significantly associated with postoperative hemispheric reduction of BRBP (95% CIs, 2.765 to 148.804; p = 0.0031). Post-CEA hyperperfusion (95% CIs, 1.183 to 229.447; p = 0.0370) and postoperative hemispheric reduction of BRBP (95% CIs, 1.003 to 77.381; p = 0.0496) were also significantly associated with postoperative impairment.

Conclusions

Cerebral hyperperfusion following CEA results in postoperative cortical neural loss that correlates with postoperative cognitive impairment.

脳循環代謝におけるノーマルデータベースの利用法の検討

佐々木敏秋^{1,4,5}、米澤久司²、小笠原邦昭³、世良耕一郎¹、石井慶造⁵

¹岩手医科大学サイクロトロンセンター 020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

> ² 岩手医科大学神経内科 020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

> ³ 岩手医科大学脳神経外科 020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

⁴日本脳神経核医学研究会 650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町 2-2

⁵東北大学大学院工学研究科量子エネルギー工学専攻 先進原子核工学講座、先進原子核工学分野 980-8579 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-6-01-02

1 はじめに

Positron emission computed tomography (PET)は定量性が高いと評価されている。そのため、magnetic resonance imaging (MRI)あるいは computed tomography (CT)において脳血流を測定する場合には PET の脳血流定量値が 用いられることが多く、他にさまざまなリガンドを使用しての悪性腫瘍、レセプター、分子イメージング等 の研究分野に幅広く利用されている。

PET における脳循環代謝測定は¹⁵O 製剤が多く使用され、その測定法には lookup-table 法^{1,2)}、steady state 法³⁾が用いられている。どの方法においても各施設における健常者データ保有し、定量性においてその妥当 性は示されている。しかし、その PET 定量値データは各 PET 施設、PET 装置ごとに違いがあり⁴⁾、たとえ同 一被検者が数施設で同様の検査を行ったとしても定量値に違いが生じる可能性が高い。また最近は、PET ユ ーザが幾種類か画像再構成法を選択できるため、今後は、これまで以上に PET 定量値の違いが生じている可 能性がある。要するに脳血流を PET で測定したが、その定量値に至るまでの過程に選択肢が多くなり最終的 にどの値が本当に正しいのか判断することが困難になってきているといえる。

現在の3D-PET-CT は悪性腫瘍の検査を目的に特化した装置といっても過言ではなく、Fluoro deoxy glucose (FDG)の保険診療認可以後の PET 装置導入台数は増加している⁵⁾。一方で PET 検査の種類によっては、健常 者を十分確保できない PET 施設もある。当施設もそのうちのひとつであるが、その場合に、もし健常者デー タベースがあれば、その利用法を検討することで、健常者の数を抑えながら PET 定量値の精度向上に努める ことが可能と考えられる。

日本では脳循環代謝の健常者データベースを脳核医学研究会が保有している。その利用には自分の施設からの何例か健常者の登録等、一定の条件を満たせば可能となる。そこで、脳核医学研究会のデータベースを利用し、その脳核医学研究会のデータベースと日本アイソトープ協会仁科記念サイクロトロンセンター

(NMCC)における健常者データとどの程度の違いであるのか比較し、統計的検定も加えデータベースの利用法を検討することにした。

2 方法

2.1 PET における健常者データ

健常者データは脳核医学研究会で保有している脳循環代謝画像データベース(以下脳核医学データ)と NMCCにおける 2D-PET の健常者(以下 NMCC2D)、及び 3D-PET 専用機(以下 NMCC3D)の3者の健常者 群を比較した。脳核データと NMCC2D データは、1990年代のものが多く、PET 装置のほとんどが 2D 装置で あるとともに、脳全体をカバーできていない装置も含まれている。しかし、これらの装置は散乱線、それに 伴って起こる偶発同時計数も現在の 3DPET 装置に比較し半分以下のものがほとんどであり、それらの補正無 しで定量値として十分利用できていた時代の定量値である^{6,7)}。

現在の 3D-PET 装置は散乱線除去のためさまざまな補正を行っており、それらと比較してもその健常者デー タは信頼出来ると考えられる。 今後日本で普及の可能性がある半導体 PET、TOF-PET での健常者データにお いても、2D-PET での定量値は健常者データとして有用なデータベースと考えられる。

表 2-1-1 に脳核データと NMCC2D、NMCC3D データの被検者数と装置及びその台数を示す。

表 2-1-1 PE	脳血流健常者の数と	PET 台数
------------	-----------	--------

健常者データ	症例数	PET 装置の種類	台	数
脳核データ	83 例	表 2-1-2 参照	11	台
NMCC2Dデータ	43 例	SHIMAZDU HEADTOME-V	1	台
NMCC3Dデータ	5 例	SHIMAZDU EMINENCE-SOPHIA	1	台

表 2-1-2 脳核医学データベースの PET 装置名と台数

PET メーカ	装置名	台数
SIEMENCE	ECAT EXACT HR	2
SHIMAZDU	HEADTOME-IV	5
SHIMAZDU	HEADTOME-V	1
浜松ホトニクス	SHR2400	1
GE	ADVANCE	1
日立	PCT3600W	1

2.2 データ解析

脳核データの施設間の比較は過去にも報告がなされている⁴⁾。その報告は脳核データの施設間の定量値の 違いを表したもので、結果として施設間にばらつきがあるが施設内のデータにおいてもばらつきがみられる ため定量値として大きな有意差では無いと報告されている。

これまでの解析方法は、PET 画像上に関心領域(region of interest: ROI)を手動で設置していたため解析者及 び研究者によって結果に違いが生じる可能性があった。そこで本報告では統計的に PET 画像に処理を加え、 標準化した後に自動的に ROI を設置することが出来る 3 dimensional stereo tactic ROI template (3DSRT)⁸⁾を使用 し、誰が解析しても同じ結果が得られる方法とった。

2.2.1 解析処理手順

脳核データは PET 画像データとして Dr.view(旭化成情報システム)か ANALYZE(MAIYO CLINIC)の一 方のソフトウェアで書き込まれたデータ形式であり、PET 装置からの画像データに処理が加えられている画 像データも存在する。

本研究での解析処理手順として 3DSRT で画像を読み込むためには ANALYZE マットに変換する前処理を行 う必要がある。これは SPM99 が ANALYZE フォーマットを読みこむように出来ているためである。図 2-2-1 に 3DSRT における PET データ解析手順を示す。PET 画像の前処理として、ANALYZE の画像フォーマットに 変換する前処理を行う。その後、3DSRT で脳の標準化を行う。標準化には脳血流(Cerebral blood flow: CBF)の テンプレートを使用し、健常者であれば PET CBF の標準脳にそれぞれの被検者の PET 画像を正確に標準化す ることが出来る。テンプレートは CBF のみ存在し、脳酸素摂取率(Oxygen extraction fraction: OEF)、脳酸素消 費量 (Cerebral Metabolic Rate of Oxygen: CMRO₂)、及び脳血液量 (Cerebral blood Volume: CBV) は存在しない。 しかし、3DSRT での変換ファイル選択の1番目に脳血流を設置することにより、OEF、CMRO₂、CBV も同様 に CBF テンプレートで変換可能となる。それと同時にテンプレート上に ROI が設置されているため、ROI デ ータがそれぞれの画像から得られ、さらに CSV ファイルとして保管される。本報告では、その CSV ファイ ルを処理し、平均値の比較と検定を行った。



図 2-2-1 解析処理手順の概要

2.2.2 データベースの概要

表 2-2-1 は PET 健常者データを脳核データに登録した症例数とその年齢、ピクセルサイズ、測定法をまと めたものである。それぞれの施設で症例、年齢、データ収集法とそれに関わる処理が多岐にわたっているこ とが解る。健常者の年齢は施設により幅があり全体では 20 代から 70 代まで網羅されている.測定法は半数 以上が steady-state 法であった。この表 2-2-1 には記されていないが、脳核データは酸素分圧等 CMRO₂ 計算に 必要である重要なデータも保有している。ここでは脳核データのデータ収集法と画像変換にかかわる部分の み示してある。

施設	症	平均年齢	画 像	Pixel サイ	ピクセル	Scale	測定法 (CBF)	測定法
	例	と	マト	ズ(XY 方	サイズ	factor		(OEF,
	数	(標準偏差)	リク	向)	(Z 方向)			CMRO2)
			ス	(mm)	(mm)			
А	4	40.8(8.8)	128	2.03	7.0	1.0	ボーラス	Steady state
В	7	46.4(6.6)	128	2.0	4.2	0.01	Steady state	Steady state
С	11	47.8(13.6)	128	2.0	3.1	1.0	H2O ボーラ	O2 ボーラス
							ス	
D	6	29.7(10.9)	128	2.0	3.1	0.23	H2O ボーラ	O2 ボーラス
							ス	
Е	10	62.1(10.3)	128	1.0	1.7	0.23	Steady state	Steady state
F	10	62.0(11.0)	128	2.0	6.5	1	H ₂ O ボーラス	O ₂ ボーラス
G	4	43.0(22.6)	128	2.0	6.5	1	Steady state	Steady state
Н	16	31.9(14.9)	128	2.1	4.0	0.008	Steady state	Steady state
Ι	4	52.0(17.3)	128	2.0	6.5	1	Steady state	Steady state
J	6	60.8(9.1)	128	2.0	6.5	0.001	ビルドアップ	ビルドアップ
Κ	6	51.7(14.1)	192	1.3	6.5	0.01	Steady state	Steady state

表 2-2-1 脳核医学研究会データベースの概要

表 2-2-2 は NMCC における健常者のデータである。NMCC2D は NMCC 開設直後からのデータをまとめた ものである。NMCC3D は健常者数 5 例をデータとしてそろえることができたが、脳循環代謝測定を行ううえ で十分なデータがあるとは必ずしもいえない。しかし、脳核データと比較することで、どの程度の定量値に 違いが現れ、健常者データのさらなる必要性の可否をこの症例数で検討する。

すべての健常者データはCT、MR等で大きな脳梗塞がないのを確認しているか、それに関わる症状がない ことを確認している。多少年齢の高い健常者によっては、さらに他の疾患に罹患していないことを確認し、 NMCCデータでは本報告のリストに上げている。

表 2-2-2	NMCC	におけ	る健常	者デ	ータ
---------	------	-----	-----	----	----

施設	症例数	平均年齢と標準	画像マトリ	Pixel サイズ	ピクセル	Scale	測定法(CBF)	測定法
		偏差	クス	(mm)	Z方向(mm)	factor		(OEF、CMRO2
NMCC_2D	43	44.9 (15.7)	128	2.0	6.5	1	Steady state	Steady state
NMCC_3D	5	28.6 (0.9)	128	2.0	2.6	1	Steady state	Steady state

3 結 果

3.1 平均值比較

ここでは脳核データと NMCC2D、NMCC3D との平均値の比較とその検定の結果を報告する。解析ソフト ウェアとして 3DSRT は、脳を左右 24 の領域に分割し、536 個の ROI を設置する。その領域は、脳梁辺縁、 中心前、中心、頭頂、角回、側頭、後大脳、脳梁周囲、レンズ核、視床、海馬、小脳半球に分類されており、 これらの区分は、大動脈の一次分枝の領域が支配していることを前提としている。さらには、設定された ROI は一つの部位につきいくつかのスライスにまたがっている。

3.1.1 脳血流(CBF)の結果

解析した結果を図 3-1-1 に示す。結果は平均値とその標準偏差±2SD の範囲を示している。脳血流での平均 値は脳梁辺縁で脳核データは 42.9ml/100ml/min、NMCC2D では 39.2ml/100ml/min、NMCC3D では 38.0ml/100ml/min1 であった。ほとんどの部位で脳核データが 2-3ml/100ml/min 程度 CBF 値が高く、NMCC3D においては低い傾向であった。

標準偏差については脳核データではバラツキが大きく、NMCC3D が小さい傾向であった。しかし、小脳の NMCC3D では脳核データよりも大きな値となっている。





図 3-1-1 CBF における平均値比較と標準偏差 A:脳核データ B:NMCC 2D C: NMCC 3D

3.1.2 脳酸素摂取率(OEF)の結果

続いて図 3-1-2 に OEF の結果を示す。OEF は CBF とは反対に脳核データが低く、続いて NMCC2D 、 NMCC3D の順に高くなっている部位が多い。しかし、レンズ核、視床、海馬、小脳では NMCC2D が最も高 く脳核データと NMCC3D がほぼ同様の値であった。脳梁辺縁での平均値は脳核データ 0.415、NMCC2D 0.436、 NMCC3D 0.440 であった。

標準偏差は脳核データのばらつきが大きく、NMCC3Dが小さい結果となった。これは検査人数が少ないために NMCC3D の範囲が小さいと考えられ、検査数を多くするに従い散らばり度も大きくなると考えられる。

3.1.3 脳酸素消費量(CMRO₂)の結果

CMRO₂の結果を図 3-1-2 に示す。脳梁辺縁での平均値は脳核データで 3.3ml/100ml/min、NMCC2D で 3.2ml/100ml/min、NMCC3D では 3.3ml/100ml/min であり、どれもほぼ同様の値となった。しかし、側頭、脳 梁周囲、レンズ核、視床、海馬、小脳については違いがあり、NMCC2D が最も低い値となっている。標準偏 差をみると脳核データの散らばりの程度は大きく、NMCC2D の程度が小さい結果となった。CMRO₂におい ては症例数の少ないにもかかわらず標準偏差は大きな値となった。



図 3-1-2 OEF における平均値比較と標準偏差 A:脳核データ B:NMCC 2D C: NMCC 3D





図 3-1-3 CMRO₂における平均値比較と標準偏差 A:脳核医学研究会データベース B:NMCC 2D C: NMCC 3D

3.1.4 脳血液量(CBV)の結果

CBV の結果を図 3-1-4 に示す。CBV も OEF 同様に脳核データが低く NMCC は高い値となっているが、側 頭では NMCC2D が最も低く、脳梁周囲では 3 者ともほぼ同様であった。後大脳、レンズ核、小脳では NMCC2D と NMCC3D はほぼ同程度の値であった。脳梁辺縁での平均値は脳核データが 4.03ml/100ml、NMCC2D が 4.29ml/100ml、NMCC3D が 4.84ml/100ml であった。標準偏差は脳核データがばらつきが小さく、NMCC3D で は大きな値となった。





3.2 統計による比較検定

3 2

これまでの結果は単に平均値を脳核データとNMCC2Dデータ、NMCC3Dデータを比較したものであった. 単なる平均値のみの比較では脳核データをデータベースとして引用または利用することが出来ない。そこで 統計解析を行い、平均値の検定を行った。もし、ここで有意差がなければ脳核データを直接引用できる可能 性がある。本報告でのデータは3種類あるため、分散分析法を用いて比較した。有意差5%で評価したところ 以下の表のようになった。

	脳梁辺	中心前	中心	頭頂	角回	側頭	後大脳	脳梁周	レンズ	視床	海馬	小脳
	縁							囲	核			
CBF	有	有	有	NS	有	有	有	有	NS	有	有	有
OEF	有	NS	NS	有	有	有	有	有	有	NS	有	有
CMRO2	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	有	有	NS
CBV	NS	有	有	有	有	有	有	NS	有	有	NS	有

表 3-2-1 各部位の有意差比較

23

^{*} 有:有意差あり NS:有意差なし

4 考察

健常者の定量値の違い、自分の施設で健常者を十分確保できない場合のデータベース引用法の検討を目的 として解析を行った。脳核データと比較し NMCC2D、NMCC3D ともに平均値に有意な差はあるが、これま での解析結果⁴⁾と同様にそれぞれの健常者データ内においてもばらつきが大きく、有意差については大きな問 題はないといえる。全体的にどの健常者データにおいてもはずれ値のような値があり、これが標準偏差を大 きくしている原因と思われる。

本研究からはデータベースを利用することで定量値の直接的な引用は、平均値に差があること、標準偏差 の施設内でのばらつきが大きいここと、さらに脳核データとの平均値に優位差が生じていることを考慮する と困難と言わざるをえない。しかし、健常者数の少ない NMCC3D データにおいて、OEF ではデータのばら つきが極度に小さい等の問題はあるものの、定量値としてほぼ同様の値が得られたため、今後の健常者数を 減らすことが可能と考えられる。また、脳核データ、NMCC2D、NMCC3D の3者を比較することで、NMCC2D においては、これまでの検査における定量値の精度と傾向をつかむことができた。

今後定量値そのものは解析法が変われば多少の違いが表れると思われるが、本報告の結果からは同じ解析 を行う限り、ほぼ同様の結果が得られるということが確認された。本研究では 3DSRT を使用したため、脳の 一部ではなく、脳全体を網羅している点、ROI の設置方法は研究者または解析者によらないという点におい て誰が解析しても基本的に同じ結果を得ることができる。したがって、今後新たな方式の PET 装置が導入さ れた場合でも、大きくこれらのデータと比較し違いが出た場合にはそれらの検査法,手技等の検討を迫られ る可能性が高く、それらを確認するための手段として大いに役立つと考えられる。

5 結論

脳核データ 83 例、NMCC2D 43 例、NMCC3D 5 例のそれぞれを比較解析し、健常者における PET 定量値の 平均値とその標準偏差、平均値の検定を行い、データベースの利用法を検討した。結果から、NMCC2D にお ける脳血流定量値の精度と脳核データからの傾向を確認することができた。NMCC3D においては、健常者を 十分確保できない場合においても、脳核データからの定量値の直接的な引用は困難であるが、平均値とその データの散らばりの程度が脳核データと比較し同様の値であったため、健常者数を今後多く必要としないと いうことが確認され健常者数減少の可能性が示唆された。

謝辞

データベースを提供いただいた、日本脳神経核医学研究会の PET 正常データベースワーキンググループ(千田道雄座長) に感謝いたします。

参考文献

- 1. Jones, T, Chesler, A Andter-pogossion, MM:"The continuous inhalation of oxygen-15 for assessing regional oxygen extraction in the brain of man Brain ", Journal of Radiology, Vol. 49, pp.339-343(1976).
- 2. Frackowiak Rs, LenziGL, Jones T, etal:"Quantitatine measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using 15O and positron emission tomography: heory, procedure, nad normal values", journal comput assist tomography, Vol.4, pp. 727-736(1980).
- Sadato N, Yonekura Y, Senda M, etal:" PET and the autoradiographic method with continuous inhalation of oxygen-15-gas theoretical analysis and comparison with conventional steady-state method", Journal of Nuclear Medicine, Vol.34,pp.1672-1680(1993).
- 4. Hiroshi Ito, Iwao Kannno, Chietsugu Kat, Toshiaki Sasaki, Kenji Ishii, Yasuomi Ouchi, Akihiko Iida, Hidehiro Okazawa, Kohei Hayashida, Naohiro Tsuyuguchi, Kazunari Ishii, Yasuo Kuwabara, Michio Senda:"Database of normal human cerebral blood flow, cerebral blood volume, cerebral extraction fraction and cerebral metabolic rate of oxygen measured by positron emission tomography with 15O-labelled carbon dioxide of water ,carbon monoxide and oxygen: a multicentre study in Japan", Euro Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Vol.31, No. 5 (2004).
- 5. 日本核医学会 PET 核医学委員会;"PET 検査件数に関するアンケート調査" 第6報 isotope news 2009.6.
- Keiichi Matsumoto, Keishi Kitamura, Tetsuro Mizuta, Kazumi Tanaka, Seiichi Yamamoto, Setsu Sakamoto, Yuji Nakamoto, Masaharu Amano, Kenya Murase, and Michio Senda;"Performance Characteristeics of a New 3-Dimensional Continuous-Emission and Spiral-Transmission High-Sensitivity and High-Resolution PET Camera Evaluated with the NEMA NU 2-2001 Standard", The journal of Nuclear Nedicine, Vol.47,No.1(2006).
- 7. (社)日本アイソトープ協会 医学・薬学部会 サイクロトロン核医学利用専門委員会 核医工学ワーキング グループ: "PET 性能評価のための測定指針"Radioisotops, Vol.43, No.9, pp.115-135(1994).
- R. Takeuchi, H. Matsuda, K. Yonekura and Y. Yonekura:"cerebral blood flow SPET in transient global amnesia with automated ROI analyze by 3DSRT", Europian Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Vol.31,No.4, pp.578-589 (2004).

Study for utilization of databases of CBF and metabolism Comparison of the normal data among the Japanese Council of Nuclear Neuroimaging, NMCC 2D and NMCC 3D

T. Sasaki^{1,4,5}, H. Yonezawa², K. Ogasawara³, K. Sera¹ and K. Ishii⁵

¹Cyclotron Research Center, Iwate Medical University 348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

²Neurology, Iwate Medical University 19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

³Neurosurgery, Iwate Medical University 19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

⁴The Japanese Council of Nuclear Neuroimaging 2-2 Minatojima, Minamimachi, Chuo-ku, Kobe, Hyogo 650-0047, Japan

⁵Department of Quantum Science and Energy Engineering School of Engineering Tohoku University 6-6-1-2, Aoba, Aramaki, Aobaku, Sendai, Miyagi 980-8579, Japan

Abstract

Positron Emission Computed Tomography (PET) is widely used in clinical centers not only for diagnosis, staging and therapy monitoring in oncology, but also for brain studies such as functional imaging of cerebral blood flow (CBV) and oxygen metabolism. Most PET facilities obtain normal volunteers' data before applying PET study to patients. If those normal data are available to each other , it helps to reduce the number of healthy volunteers for PET study in all. There are PET database of CBF, oxygen extraction fraction (OEF), cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO2) and cerebral blood flow(CBV) of healthy volunteers in Japan, and they are kept in the Japanese Council of Nuclear Neuroimaging(JCNN). The Purpose of this paper is to consider to utilize the JCNN database to check preciseness of the PET quantitative value in our facility. We compared 3types of PET quantitative database (the JCNN data, NMCC 2 Dimension (NMCC2D) data and NMCC 3 dimension (NMCC3D)data) and their standard deviations.

Method: We used the 3DSRT to set automatically the region of interest and analyzed the 3 types of database.

Result: Mean value's for superior frontal are as follows, CBF: JCNN=42.9, NMCC2D=39.1, NMCC3D= 38.0(ml/100ml/min), OEF: JCNN=0.41, MCC2D=0.44, NMCC3D=0.44, CMRO2: JCNN=3.3, NMCC2D=3.2,

NMCC3D=3.3(ml/100ml/min), CBV: JCNN=4.0, NMCC2D=4.3, NMCC3D=4.8(ml/100ml). There are significant differences in many areas for CBF, OEF and CBV while CMRO2 values are similar among 3 types of the database. **Conclusion:** It seems difficult for us to directly quote CBF, OEF, CBV from JNCC, because our NMCC2D and NMCC 3D CBF quantitative values are lower, and OEF and CBV are higher than JNCC. But by comparing with JNCC data, we can recognize our data's inclination and variance, and this may serve to reduce the number of healthy normal volunteers for PET study.