

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 11 月 26 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592142

研究課題名(和文) 脳主幹動脈閉塞性病変による貧困灌流の新たな非侵襲的画像診断法の開発と臨床応用

研究課題名(英文) Development and clinical application of new noninvasive diagnostic imaging of the misery perfusion due to the cerebrovascular obstructive lesion

研究代表者

小林 正和 (Kobayashi, Masakazu)

岩手医科大学・医学部・助教

研究者番号：60364345

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：慢性脳主幹動脈閉塞狭窄性疾患の再発リスク予測のために広くPET、脳血流SPECT検査が行われているが、これらは特殊な設備・薬剤を必要としたり、薬剤(造影剤、アセタゾラミド)使用に対する副作用等が問題として挙げられている。そのため、非侵襲的な新たな脳循環代謝測定の開発が望まれるところであった。今回、脳循環測定のgold standardであるPET、脳血流SPECTを指標として、3T-MRSを用いた脳温測定、3T-MRIを用いた磁化率画像、イオマゼニールSPECT測定によって脳循環代謝測定を行い、その精度確認及び実臨床における使用の可能性について研究した。

研究成果の概要(英文)：Positron Emission Tomography(PET), an examination of brain blood flow Single Photon Emission Computed Tomography(SPECT) are conducted for the recurrence risk prediction of the chronic brain chief editor arterial obstruction stenosis-related disease widely, but these need special facilities, drug, and problems include side effects for the drug (contrast media, acetazolamide) use. Therefore it was the place where development of the noninvasive new brain circulation metabolism measurement was expected. Brain circulation metabolism measured the PET that was gold standard of the brain circulation measurement this time, brain blood flow SPECT by measured of brain temperature using 3T-MRS, a susceptibility image using 3T-MRI, the iomazenil SPECT measurement for an index and studied possibility of the precision confirmation and the fruit clinical use.

研究分野：脳神経外科

キーワード：脳循環代謝 MRI PET SPECT 慢性脳主幹動脈病変

1. 研究開始当初の背景

本邦では脳主幹動脈の慢性狭窄閉塞患者が急速に増えている。われわれの施設は、過去に症候性内頸動脈あるいは中大脳動脈閉塞症において、「アセタゾラミド負荷脳血流 SPECT により脳循環予備能低下と診断した症例は有意に脳虚血症状を再発しやすい」ことを証明した。その後、アセタゾラミド負荷脳血流 SPECT により脳循環予備能低下と診断した症例を対象とした時、脳虚血症状再発を予防するための外科治療であるバイパス術が有効であることが大規模研究で証明された。また、頸部頸動脈狭窄症による脳虚血症状の出現・再発を予防するための外科治療である頸動脈内膜剥離術あるいは頸動脈ステント術において、「術前のアセタゾラミド負荷脳血流 SPECT により脳循環予備能低下と診断した症例は有意に周術期合併症（術後過灌流・術中脳梗塞）をきたしやすい」ことも証明した。このように脳血流 SPECT 測定は、脳内外主幹動脈閉塞狭窄病変の予後診断や周術期リスク判定・管理に重要な役割を担っていることがわかっている。

しかし、SPECT は放射性同位体および特殊な施設を必要とし、また放射性同位体は高コストかつ消費期限の短い薬剤であり、汎用性の高い検査ではない。また、これらの検討で使用したアセタゾラミドは実臨床の現場では使用時における副作用(軽度なものでは、めまい・しびれ感・嘔気・全身倦怠感等。重度のものでは Stevens-Jones 症候群等)出現が問題視され、われわれは過去にその合併症頻度・症例報告等を行ってきた。これらからアセタゾラミド負荷は、非侵襲的ではないことが分かったため、ガドリニウムあるいはヨード性の造影剤投与を用いた灌流 MRI・CT あるいは MRA のみを用

いた貧困灌流測定法とその臨床応用(頸動脈内膜剥離術における周術期合併症である術後過灌流あるいは術中脳梗塞の予知)を検討し、報告してきた。しかし、前者は測定精度は高いものの造影剤の副作用が再度問題となり、後者は貧困灌流の低い測定精度が問題となった。そこで、これらの問題を解決する新たな貧困灌流測定法を開発するに至った。

その方法として、以下の3つの方法を考案した。1)脳温度画像: 脳温度は脳の活発な代謝から発生する代謝熱とそれを冷却する役割の脳血流との関数で決定されると報告されている<sup>2)</sup>。脳主幹動脈の慢性的な狭窄閉塞により冷却する役割の血流が徐々に減っていくが、脳代謝がまだ正常に営まれる状態であれば、脳温度は上昇することが予想される。この脳血流と脳代謝の関係が当に貧困灌流であり、脳温度の上昇は貧困灌流を示すことが予想される。我々は、Positron emission tomography(PET)と3T-MRIによるsingle-voxel magnetic resonance spectroscopy(MRS)を用いて、この関係を証明した。現在、multi-voxelによるchemical shift imagingを用いて脳温度の2次元画像を開発中である。2)磁化率位相(還元ヘモグロビン濃度)画像: 脳の静脈血は脳全体の血液の90%を占め、この静脈血の還元ヘモグロビン濃度を測定することにより、貧困灌流の有無をみることが理論上可能である。すなわち、貧困灌流では脳代謝に比して脳血流がより低下することにより、静脈側の還元ヘモグロビン濃度が上昇していることが予想される。われわれは3T-MRIを用いた磁化率強調画像と独自に作成したソフトウェアを用い、位相画像を作成し、脳血液の還元ヘモグロビン濃度を画像化することを開発しつつある。すなわち、位

相画像から得られた還元ヘモグロビン濃度画像により貧困灌流の分布を表せる可能性がある。3)ベンゾジアゼピンレセプター/脳血流 SPECT 画像：ベンゾジアゼピンレセプターの分布をみるために用いるイオマゼニール SPECT は大脳皮質神経細胞の密度を表す。このため、脳酸素代謝とも相関関係にある。貧困灌流を表すパラメーターである酸素抽出率は脳酸素代謝量/脳血流量の関数であり、この式の脳酸素代謝をイオマゼニール SPECT によるベンゾジアゼピンレセプター結合能と入れ替えることが可能である。すなわち、ベンゾジアゼピンレセプター/脳血流 SPECT 画像は、酸素抽出率を表している可能性がある。前述の 3T-MRI に加えて、7T-MRI、7T-MRS も施行し、その結果と 3T-MRI で得られた結果の比較も行い、新たな脳循環予備能測定法を開発するに至った。

## 2. 研究の目的

脳主幹動脈の慢性狭窄閉塞性病変は脳虚血症状の出現・再発をきたしやすい。この疾患に対し「脳虚血症状の出現あるいは再発の予知、その予防のための外科治療の適応決定あるいは周術期合併症の予知」を目的として acetazolamide 負荷脳血流 SPECT による脳循環予備能の測定が行われている。しかし、SPECT は放射性同位体および特殊な施設を必要とする。そのため、最近広く臨床の現場で普及し、かつ非侵襲的検査である MRI を用いて、PET、SPECT の代わりとなりうる検査法を模索するに至った。具体的には、1)「3T-MRS による脳温度画像」、「3T-MRI による磁化率位相画像」、「ベンゾジアゼピンレセプター/脳血流 SPECT 画像」の3つの方法論による画像が貧困灌流診断の gold standard である PET による脳酸素抽出率画像と相関

関係にあるのかを明らかにし、さらに、それぞれの方法論で得られた値の貧困灌流検出の感度・特異度・陽性予測率・陰性予測率を明らかにする。2) この3つの方法論による貧困灌流測定精度が現在臨床で最も汎用されている アセタゾラミド負荷脳血流 SPECT による脳循環予備能の貧困灌流診断精度と同等以上であるのか明らかにする。3) 頸動脈内膜剥離術において、「上記の3つの方法論により貧困灌流と診断した症例は有意に周術期合併症（術後過灌流・術中脳梗塞）をきたしやすい」かどうかを明らかにする。すなわち、周術期合併症（術後過灌流・術中脳梗塞）を予測する感度・特異度・陽性予測率・陰性予測率を算出し、その臨床的有用性を明らかにする。

学術的な特色・独創的な点：上記で述べた「3T-MRS による脳温度画像」、「3T-MRI による磁化率位相画像」、「ベンゾジアゼピンレセプター/脳血流 SPECT 画像」の方法論はすべて我々が考案した独自のものであり、これまで報告はない。また、アセタゾラミド等の薬物負荷あるいはヨード・ガドリニウム性の造影剤投与を伴うものではなく、非侵襲的な方法である。さらに、方法論としては新たなものであるが、使用装置はすでに臨床で使用されているものであり、他施設で十分応用可能な方法である。

予想される結果と意義：「3T-MRS による脳温度画像」では脳温度が高ければ、「3T-MRI による磁化率位相画像」では脳静脈中の還元ヘモグロビンの濃度が高ければ、「ベンゾジアゼピンレセプター/脳血流 SPECT 画像」ではこの比が高ければ、それぞれ PET 上の脳酸素摂取率が高い、すなわち貧困灌流であるという結果が予想される。これらの貧困灌流検出精度は アセタゾラミド負荷脳血流

SPECT による精度と同等以上であることが予想される。さらに、脳温度が高ければ、脳静脈中の還元ヘモグロビンの濃度が高ければ、ベンゾジアゼピンレセプター/脳血流比が高ければ、頸動脈内膜剥離術における周術期合併症（術後過灌流・術中脳梗塞）の発生率が高いことが予想される。

これまで、アセタゾラミド等の薬物負荷あるいはヨード・ガドリニウム性の造影剤投与をしなければ知り得なかった貧困灌流が高精度かつ非侵襲的な方法でも十分応用可能な方法で検出可能となる。

本邦においては、国民 1 人当たりの MRI 普及率は非常に高く、特殊な薬剤を必要としない、本検査の有用性を検証することは、今後の脳梗塞再発予防の診断・加療の一助になることが十分に考えられる。

### 3. 研究の方法

岩手医科大学脳神経外科を受診した症例のうち、対象を PET、3-MRI、SPECT 施行可能な内頸動脈あるいは中大脳動脈狭窄・閉塞性病変をもつ慢性期症例とする。これらの症例に対し、PET による脳酸素抽出率画像、3T-MRS による脳温度画像、3T-MRS による還元ヘモグロビン濃度画像、SPECT によるベンゾジアゼピンレセプター/脳血流画像、アセタゾラミド負荷脳血流 SPECT をすべて行う。病変側大脳半球の脳酸素抽出率と脳温度画像、還元ヘモグロビン濃度、ベンゾジアゼピンレセプター/脳血流比との相関を解析し、貧困灌流を表す脳酸素抽出率の上昇の検出精度を各検査法で算出する。次に、この3つの方法論による貧困灌流測定精度とアセタゾラミド負荷脳血流 SPECT の脳循環予備能による貧困灌流診断精度とを比較する。最後に、上記の3つの方法論の値と頸動脈内膜剥離術周術期合併症（術後過灌流・術中脳梗塞）の発生の有無とを比較し、その予測精度を

算出する。

#### 1. データ収集

##### 1) PETによる脳酸素抽出率の測定

装置は島津社製 SET-3000GCT/M scanner を、核種は<sup>15</sup>Oを用い、定量法は steady-state 法を用いる。患者群は発症から一カ月以上経過後に測定する。

##### 2) SPECTによる脳血流、アセタゾラミド負荷脳血流 SPECTによる脳循環予備能およびベンゾジアゼピンレセプター/脳血流比の測定

装置は島津社製 HEADTOME 080 を、脳血流測定のため核種は<sup>123</sup>I-IMP を、ベンゾジアゼピンレセプターの測定は<sup>123</sup>I-*iomazenil* を用いる。脳血流の定量法は autoradiography 法を用いる。PET 施行後 1 週間以内に脳血流、アセタゾラミド負荷脳血流、ベンゾジアゼピンレセプター測定を行う。SPM を用いて、ベンゾジアゼピンレセプター密度画像を脳血流画像で pixel-by-pixel に割り算をし、ベンゾジアゼピンレセプター/脳血流画像を作成する。また、同様にアセタゾラミド負荷脳血流と負荷前脳血流画像から脳循環予備能画像を作成する。

##### 3) 3T-MRSによる脳温度の測定

装置は General Electric 社製 SIGNA Excite 3T MRI 装置を用いる。Proton MRS を施行し、水と N-acetylaspartate との信号差から我々が独自に開発したソフトウェア (J Appl Physiol 2005;98:282-287) を用いて温度を算出し、これを Multi-voxels による chemical shift imaging として 2 次元表示する。本法は、PET 施行後 2 週間以内に行う。

##### 4) 3T-MRI 磁化率位相画像による還元ヘモグロビン濃度

装置は General Electric 社製 SIGNA Excite 3T MRI 装置を用いる。まず、磁化率強調画像を撮像し、そのデータから我々が独自に開発中のソフトウェアを用いて位相画像を作成する。ここで得られた信号強度そのものが脳静脈血中の還元ヘモグロビン濃度となる。本法は上記 3) と同時に行う。

5) 頸部頸動脈内膜剥離術周術期合併症の診断  
頸部頸動脈内膜剥離術症例において 1.5T-MRI を用いて術前 3 日以内および術後 2 4 時間以内に拡散強調画像を撮像し、術中塞栓による脳虚血病変の出現の有無を決定する。さらに、術直後に上記 2) と同様な方法で脳血流 SPECT を施行し、過灌流の有無を決定する。

## 2. データ解析

1) 解析ソフトを用いて、各対象者のそれぞれの画像を標準化し、重ね合わせを行い、関心領域におけるそれぞれの値を算出する。

2) 対照正常者10例の「PETによる脳酸素抽出率」および「3T-MRSによる脳温度画像」、「3T-MRIによる磁化率位相画像」、「ベンゾジアゼピンレセプター/脳血流SPECT画像」、「アセタゾラミド負荷脳血流SPECTによる脳循環予備能」の正常値を算出し、そのばらつきを検討する。

3) 患者群において、「3T-MRSによる脳温度画像」、「3T-MRIによる磁化率位相画像」、「ベンゾジアゼピンレセプター/脳血流SPECT画像」の値とPETによる脳酸素抽出率画像との相関関係を解析する。

4) 患者群において、「アセタゾラミド負荷脳血流SPECTによる脳循環予備能」の値とPETによる脳酸素抽出率画像との相関関係を解析する。

## 4. 研究成果

アセタゾラミド負荷はこれまで、脳主幹動脈閉塞狭窄性病変の脳梗塞再発予知及びこれらに対する血行再建術の際のリスク予知に広く用いられてきたが、アセタゾラミド負荷脳血流 SPECT は現在のところ保険収載外使用であり、われわれは以前に頸部内頸動脈狭窄に対する脳梗塞再発予防の手術である頸部内頸動脈血栓内膜摘出術(Carotid artery endarterectomy: CEA)の術後合併症の1つである過灌流予知のために、安静時脳血流およびアセタゾラミド負荷脳血流を測定していた。そこで、CEA 術後過灌流出現予知に関して、安静時脳血流のみとアセタゾラミド負荷脳血流測定を加えたものとの、感度・特異度・陽性予測率・陰性予測率を算出したが、いずれにおいても、アセタゾラミド負荷脳血流を加えたものの方が優っていた。この度、2015年4月に日本脳卒中学会・日本脳神経外科学会から「アセタゾラミド適正使用に関する指針」が発表された。この中には「治療方針を決定する上で必要不可欠と考えられる症例に限りアセタゾラミド負荷検査を行うこと」とあり、前述の副作用出現のリスクを加味すると、アセタゾラミド負荷検査は可能な限り限局的に行うべきと考える。そのため、汎用性があり、アセタゾラミド負荷検査と同等またはそれ以上の精度を持つ、アセタゾラミド負荷を行わない検査法の開発が望まれるところである。

岩手医科大学脳神経外科を受診し、インフォームドコンセントが得られた慢性期脳主幹動脈閉塞狭窄症例60例(内頸動脈狭窄症36例、内頸動脈閉塞症17例、中大脳動脈狭窄症3例、中大脳動脈閉塞症4例)について、それぞれ<sup>15</sup>O-水 PET、安静時脳血流 SPECT、アセタゾラミド脳血流 SPECT、及び<sup>15</sup>O-ガス PET および3T MRI による磁化率位相画像によるアセタゾラミド負荷後の経時的な大脳静脈血中の還元ヘモグロビン濃度画像を全て1か月以内に撮像した。

1) SPECT による脳血流、アセタゾラミド負荷脳血流 SPECT による脳循環予備能およびベンゾジアゼピンレセプター/脳血流比の測定による PET との比較

大脳半球の PET-OEF を基準として、イオマゼニールを用いた SPECT-BRBP (benzodiazepine receptor binding potential) / CBF の患側対反対側の感度、特異度、陽性予測率、陰性予測率は、100%、86.4%、66.7%、及び100%。

患側大脳半球で PET-OEF を基準として

SPECT-CBF と SPECT-CVR の組み合わせの分析間で差がなかった(相関係数 0.89; 95%信頼区間、0.80-0.94)と SPECT-BRBP / CBF (相関係数 0.93; 95%信頼区間 0.86-0.97)。この3つの組み合わせで特異度 97.0%、陽性予測率 90.0%と gold standard である PET-OEF と非常に良好な相関を示した。

2) 3T-MRS による脳温度の測定による PET・SPECT との比較及び頸部頸動脈内膜剥離術(Carotid endarterectomy:CEA) 後過灌流の出現について。術前の患側大脳半球と健側大脳半球の温度差が大きくなったときに(CEA)術直後の脳血流 SPECT 上の CBF 増加・過灌流と相関関係( $r=0.763$  および  $p<0.001$ )を認めた。術前の脳の温度差は、CEA 手術後の過灌流の唯一の有意な独立した予測因子であった。上昇した脳の温度差について、PET を患側大脳半球内の血行動態障害の指標として定義した場合には、術前の脳の温度差は、47%の陽性予測率、100%の陰性予測率、100%の感度および 87%の特異性を認めた。また、CEA の直後に SPECT 上過灌流を示した9人の患者のうちで、2人に3及び4日術後日に過灌流症候群を発症した。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計10件)

Kobayashi M(他9名、5番目), et al: Predicting carotid plaque characteristics using quantitative color-coded T1-weighted MR plaque imaging: correlation with carotid endarterectomy specimens. ANJR Am J Neuroradiol 2014 Apr; 35(4):766-71

Kobayashi M(他9名、3番目), et al: Noninvasive evaluation of collateral blood flow through circle of willis in cervical stenosis using selective magnetic resonance angiography. J stroke Cerebrovasc Dis. 2014 May-Jun; 23(5):1019-23

Kobayashi M(他10名、5番目), et al: Prediction of carotid plaque characteristics using non-gated MR imaging: correlation with endarterectomy specimens. ANJR Am J Neuroradiol. 2013 Jan;34(1):191-7

Kobayashi M(他11名、8番目), et al: Postoperative changes in cerebral metabolites associated with cognitive improvement and impairment after carotid endarterectomy: a 3T proton MR spectroscopy study. AJNR Am J Neuroradiol. 2013 May;34(5):976-82

Kobayashi M(他12名、7番目), et al: 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. Eur J Nucl Mol Imaging. 2013 Oct;40(10):1573-81

Kobayashi M(他9名、4番目), et al: Changes in cognitive function after carotid endarterectomy in older patients: comparison with younger patients. Neurol Med Chir(Tokyo). 2013;53(6):353-9

Kobayashi M(他7名、1番目), et al: Ischemic events due to intraoperative microemboli developing in the cerebral hemisphere contralateral to carotid endarterectomy in a patient with preoperative cerebral hemodynamic impairment. Neurol Med Chir(Tokyo). 2012;52(3):161-4.

Kobayashi M(他10名、5番目), et al: Prediction of carotid plaque characteristics using non-gated MR imaging: correlation with endarterectomy specimens. ANJR Am J Neuroradiol. 2013 Jan;34(1):191-7

Kobayashi M(他6名、3番目), et al: Improvement and impairment in cognitive function after carotid endarterectomy: comparison of objective and subjective assessments. Neurol Med Chir(Tokyo). 2012;52(3):154-60.

Kobayashi M(他7名、6番目), et al: Effect of combination therapy with the angiotensin receptor blocker losartan plus hydrochlorothiazide on brain perfusion in patients with both hypertension and cerebral hemodynamic impairment due to symptomatic chronic major cerebral artery steno-occlusive disease: a SPECT study. Cerebrovasc Dis. 2012;33(4):354-61.

〔学会発表〕(計1件)

小林正和(他9名、1番目)頸動脈内膜剥離術後過灌流の予知にアセタゾラミド負荷は必要か? 安静時脳血流量測定単独との精度比較。2015.2.13-14 第38回日本脳神経CI学会総会 愛知県名古屋市ウインクあいち。

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

特記なし。

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小林 正和 (KOBAYASHI, Masakazu)

岩手医科大学・医学部・助教

研究者番号: 60364345

### (2) 研究分担者

なし ( )

研究者番号:

### (3) 連携研究者

なし ( )

研究者番号: