

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月1日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591845

研究課題名（和文） 分子イメージングPET核種を用いた頭部外傷における脳虚血の検出

研究課題名（英文） Detection of brain ischemia in patients with traumatic brain injury using molecular imaging positron emission tomography

研究代表者

河井 信行（KAWAI NOBUYUKI）

香川大学・医学部・准教授

研究者番号：40294756

研究成果の概要（和文）：重症頭部外傷患者における<sup>18</sup>F-フルオロミソニダゾール（FMISO）を用いた陽電子断層撮影（PET）検査では挫傷部周辺に低酸素領域は確認できなかった。その後、FMISO-PETを用いて脳梗塞と脳腫瘍症例において低酸素領域の検出を試みた。急性期脳梗塞症例では、全例にMRI拡散強調画像での高信号の周辺にFMISO集積領域を認め、その領域の一部は後日梗塞巣へ移行した。また悪性神経膠腫において全例に低酸素領域を認め、その体積はメチオニン-PETでの活動性腫瘍体積と有意な相関関係を認めた。

研究成果の概要（英文）：No hypoxic area was detected in surrounding brain contusion using <sup>18</sup>F-fluoromisonidazole (FMISO) positron emission tomography (PET) in patients with traumatic brain injury. Then, we tried to detect hypoxic area in patients with ischemic stroke and malignant brain tumor. All patients with acute cerebral infarction showed hypoxic area surrounding cerebral infarction and some of the hypoxic area resulted in cerebral infarction in the subacute phase. In patients with malignant gliomas, all tumors showed tissue hypoxia in the tumor and the hypoxia volume was significantly correlated with the volume of biological aggressiveness determined by methionine PET.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学、脳神経外科学

キーワード：低酸素、フルオロミソニダゾール、陽電子断層撮影（PET）、ペナンプラ、重症頭部外傷、脳挫傷、脳梗塞、悪性神経膠腫

## 1. 研究開始当初の背景

重症頭部外傷による脳損傷では依然として死亡率も高く、究明されても遷延性意識障害や重度の高次脳機能障害を後遺すること

が多い。重症頭部外傷により死亡した患者の脳組織には虚血性変化が観察されることが古くから知られており、また近年の脳循環代謝測定法の進歩により頭部外傷患者におい

ても虚血性脳血管障害患者の急性期に認められるような“ペナンプラ”領域が存在することが報告されている。この領域は放置すれば細胞死に陥るが、適切な治療により虚血状態を改善すれば回復が期待できる部位であると考えられている。しかし一方で、頭部外傷患者に認められる虚血領域は、脳酸素代謝の低下を伴うもので、真の意味でのペナンプラとは異なるとの報告もある。我々が以前に行ったPETを用いた脳挫傷周辺の脳循環代謝測定においても、脳挫傷周辺部には脳血流低下領域が認められるが、それ以上に脳酸素代謝は低下し、結果的に代謝に比較して血流が不足している（貧困灌流状態）部位は確認されなかった。このように頭部外傷急性期の脳循環代謝は、複雑で空間的にも多様な状態が混在し、また経時的にダイナミックに変化するため、従来までの画像診断法では典型的な病態像を評価することは困難である。今回の研究で着目した $^{18}\text{F}$ -フルオロミソニダゾールは、近年開発された虚血部位に特異的に結合するPET核種であり、低酸素領域へ高い集積を示すことが報告されている。

## 2. 研究の目的

本研究は従来まで頭部CTやMRIなどの形態学的画像評価が中心であった頭部外傷領域において、生体の生理・化学的情報を定量的に描出することが可能であるPETを用いた分子イメージングにより機能的画像評価を行うことが独創的である。今回の臨床研究では以下の3点を明らかにすることを目的とした。

(1) 急性期の頭部外傷患者において $^{18}\text{F}$ -フルオロミソニダゾールが集積する脳虚血（ペナンプラ）領域が存在するか否か。

(2)  $^{18}\text{F}$ -フルオロミソニダゾールで描出されるペナンプラ領域において、亜急性期から慢性期にかけて神経細胞死を起こし $^{11}\text{C}$ -フルマゼニル集積低下部位（神経細胞脱落）として描出されるか否か。

(3) 頭部外傷急性期の脳虚血と亜急性期から慢性期の脳皮質神経細胞脱落の有無が神経学的機能予後（特に高次脳機能障害）に関連しているか否か。

これらの検討により、重症頭部外傷患者における低酸素領域の存在の有無と低酸素により二次的に神経細胞死が起こるか否かを明らかにすることが可能である。その結果、頭部外傷患者における治療方針が明確になり、二次的脳損傷が原因となる遷延性意識障害患者や重度の後遺障害を減少させることを究極の目標とする。

## 3. 研究の方法

受傷後1週間以内で頭部CTにて脳挫傷などの異常所見を認める頭部外傷患者において $^{18}\text{F}$ -フルオロミソニダゾールを用いた主研究を開始する。CT/PET合成画像を作成し、頭部外傷患者に認められたPET上の虚血部位がCT上の脳挫傷などの異常所見とどのような関係にあるかの検討を行う。同一患者において受傷2週間から1ヶ月前後に頭部MRIと $^{11}\text{C}$ -フルマゼニルPET検査を行い、 $^{18}\text{F}$ -フルオロミソニダゾールで描出された脳虚血領域において、その後細胞死による神経細胞脱落が起こるか否かを評価する。また神経細胞脱落と頭部MRIでの脳萎縮の関係と比較検討する。また高次脳機能検査（全般的認知機能検査、記憶検査、前頭葉検査、注意機能など）を実施し、 $^{18}\text{F}$ -フルオロミソニダゾールで描出される急性期脳虚血の分布とその程度、 $^{11}\text{C}$ -フルマゼニルで描出される脳皮質神経細胞脱落の有無がどの様に神経学的予後、特に高次脳機能障害と関連しているかの検討を行う。

初期の検討で頭部外傷患者において $^{18}\text{F}$ -フルオロミソニダゾール集積で描出される脳虚血（ペナンプラ）領域が検出されない場合は、出血性脳血管障害（くも膜下出血や脳内出血）や虚血性脳血管障害（脳梗塞）において同じ研究を展開する。脳内出血患者においては血腫周囲に、またくも膜下出血患者においては脳血管攣縮時期に脳虚血の病態が存在する可能性があり、頭部外傷と同様に高次脳機能障害を後遺する可能性が高い疾患である。

## 4. 研究成果

当初の計画では $^{18}\text{F}$ -フルオロミソニダゾールを用いて頭部外傷急性期に脳虚血（低酸素領域）の研究を行う予定であったが、重症例が多く急性期の測定が困難で十分な症例が得られなかった。また少数例の経験ではあるが、急性期脳挫傷周辺には $^{18}\text{F}$ -フルオロミソニダゾールが集積する低酸素領域は認められなかった。そこで研究対象を慢性期の高次脳機能障害患者、脳梗塞患者、悪性神経膠腫患者に変更して以下の研究を行った。また急性期頭部外傷患者においては、PETによる脳循環代謝測定と脳内微小透析法の研究を行った。

### (1) 脳外傷後高次脳機能障害患者における $^{11}\text{C}$ -フルマゼニルを用いたPET検査による局所神経細胞障害の評価

データベース作成のための正常被験者は、

男性 9 名、女性 10 名の 19 名（平均年齢 24.9 ± 4.0 歳、22～35 歳）であった。また患者群として重症頭部外傷後に高次脳機能障害を後遺した男性 4 名、女性 3 名の 7 名（平均年齢 24.6 ± 6.3 歳、19～36 歳）で、原因となった頭部外傷は、びまん性軸索損傷 5 名、脳挫傷 1 名、急性硬膜下血腫 1 名であった。脳挫傷の症例を除いて形態学的画像診断では強い局所性脳損傷は確認されなかった。PET 検査は、<sup>11</sup>C-FMZ 静注後 60 分間のダイナミック撮影を行い、撮像開始後 20～40 分間の画像を収集し binding potential (BP) 画像を作成した。正常被験者では比較的均一な BP 画像が得られ、統計学的画像解析のためのデータベースが得られた。脳挫傷症例では損傷部に一致して FMZ BP の低下が認められた。また他の症例においては、形態学的画像診断では明らかな損傷を認めなかった前頭葉内側（前部帯状回）、前頭葉眼窩面などに共通して FMZ BP の低下が検出された（図 1）。正常被験者 19 名を対象に統計学的画像解析のための正常データベースの構築を行った。頭部外傷に伴う高次脳機能障害患者において FMZ-PET を施行することにより、形態学的画像診断では異常を認めない部位にも大脳皮質神経細胞脱落が確認された。

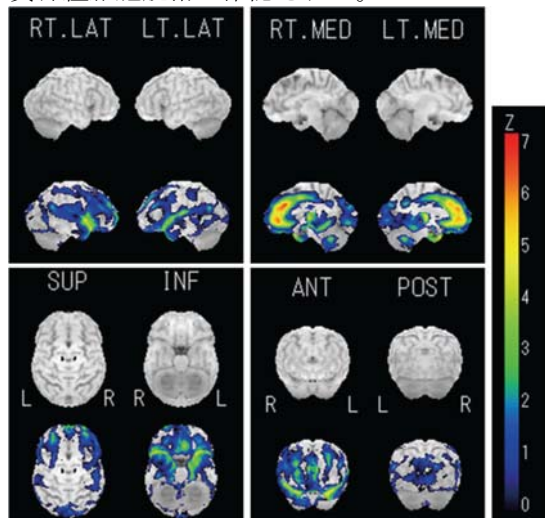


図 1 高次脳機能障害患者における神経細胞障害部位

(2) 脳梗塞患者における<sup>18</sup>F-フルオロミソニダゾールを用いたPET検査による脳梗塞周辺での低酸素領域の検出

対象とした症例は、虚血性脳血管障害の診断、治療の目的で当院に入院し FMISO-PET 検査を施行した 11 例（男性 8 名、女性 3 名、平均年齢 60.5 ± 19.2 歳、27-82 歳）である（表 1）。脳梗塞発症 2 日以内の急性期に施行した症例は 3 例、発症 3 週間以内の亜急性期に施

行した症例は 3 例であり、残りの 5 例は慢性期の脳梗塞症例である。結果は、急性期症例（発症 18～34 時間）では全例に MRI 拡散強調画像での高信号の周辺に FMISO 集積領域を認め、その領域の一部は後日梗塞巣へ移行した。亜急性期症例の 1 例（発症 7 日後）にも FMISO 集積領域を認めたが、その後の脳梗塞巣の拡大はなかった。慢性期以降の症例には低酸素領域は認められなかった。

年齢性別	原因疾患	FMISO-PET	集積	拡大
39/M	中大脳動脈閉塞	18 時間	+	+
82/M	内頸動脈狭窄	33 時間	+	+
60/F	内頸動脈閉塞	34 時間	+	+
38/F	もやもや病	7 日	±	-
27/F	もやもや病	11 日	-	-
69/M	中大脳動脈狭窄	11 日	-	-
78/M	内頸動脈閉塞	22 日	-	-
66/M	中大脳動脈閉塞	24 日	-	-
78/M	内頸動脈狭窄	>30 日	-	-
68/M	内頸動脈狭窄	>30 日	-	-
62/M	心原性脳塞栓症	>30 日	-	-

表 1 脳梗塞患者における FMISO 集積と脳梗塞巣の拡大

(3) 悪性神経膠腫患者における<sup>18</sup>F-フルオロミソニダゾールと<sup>11</sup>C-メチオニンを用いたPET検査による低酸素領域と活動性腫瘍領域の相関

対象とした症例は、病理学的に膠芽腫と診断され、術前に FMISO とアミノ酸代謝を評価するメチオニン (MET) を用いた PET 検査を施行した 10 例（男性 7 名、女性 3 名、平均年齢 57.8 ± 12.7 歳、27-72 歳）である。全例に低酸素領域を認め、その体積は MET-PET での活動性腫瘍体積と有意な相関 ( $r=0.94$ ,  $P<0.01$ ) 関係を認めた（図 2）。また低酸素領域の体積は、造影 MRI で求めた腫瘍体積と同等であった。低酸素状態は、脳腫瘍の悪性化への進展や治療抵抗性に重要な役割を有していると考えられており、今回の結果は低酸素領域が悪性神経膠腫の治療 target となることを示している。

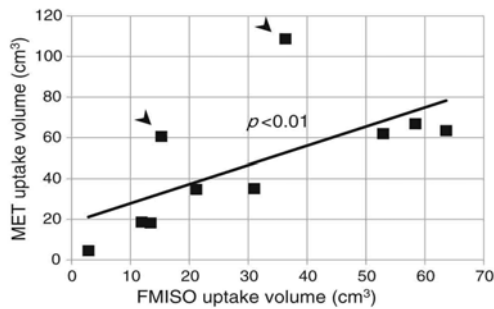


図2 膠芽腫におけるFMISO-PETによる低酸素体積とMET-PETによる活動性腫瘍体積の相関

(4) 重症頭部外傷急性期患者におけるPETによる脳循環代謝測定と脳内微小透析法 (MD) による生理学的パラメータの測定

急性期のPET検査は、脳挫傷を認めた22名(男性16名、女性6名)を対象とした。また脳内微小透析法(MD)による局所脳代謝と生化学的パラメータの測定は、重症頭部外傷例8名(全例男性)を対象とした。検査は、①脳循環代謝測定は、 $^{15}\text{O}$ ガス吸入法により脳血流量(CBF)、脳酸素代謝率(CMRO<sub>2</sub>)、脳酸素摂取率(OEF)を定量的に測定し画像化した。②低酸素領域の検出には、 $^{18}\text{F}$ -フルオロミソニダゾールを用いて有意な集積部位を描出した。③MDは、プローブを局所性脳損傷では脳挫傷周辺部に留置して1時間ごとに連続測定を行った。結果として、①脳挫傷周辺部におけるCBFは対側大脳皮質に比較して約89%と軽度の低下であったが、CMRO<sub>2</sub>、OEFはそれぞれ約67%、75%と強度に低下しており脳挫傷周辺部において脳血流障害に比して強い脳酸素代謝の障害が認められた(相対的贅沢灌流状態)。②今回検討した症例には、脳挫傷周辺部に明らかな低酸素部位は同定できなかった。③脳挫傷周辺部に留置したプローブからの測定で、乳酸/ピルビン酸比が上昇した症例があった。脳挫傷周辺部ではいわゆる相対的な贅沢灌流状態が、急性期のみならず亜急性期まで持続することが明らかとなった。また $^{18}\text{F}$ -フルオロミソニダゾールを用いたPET検査により脳挫傷周辺部では明らかな低酸素領域は確認できなかったが、MDでは乳酸/ピルビン酸比が上昇した症例があった。以上の結果から、脳挫傷周辺部にはペナンプラと考えられる低酸素領域は存在せず、急性期から亜急性期にかけて脳血流は改善傾向を示すが、脳酸素代謝障害が長く続くことが明らかとなった。MDで認められた乳酸/ピルビン酸比の上昇は脳虚血以外の要因があると考えられた。

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26件)

① Yamamoto Y, Maeda Y, Kawai N, Kudomi N, Aga F, Ono Y, Nishiyama Y. Hypoxia assessed by  $^{18}\text{F}$ -fluoromisonidazole positron emission tomography in newly diagnosed gliomas. Nucl Med Commun 査読有 33, 2012, 621-625

② Kawai N, Maeda Y, Kudomi N, Miyake K, Okada M, Yamamoto Y, Nishiyama Y, Tamiya T. Correlation of biological aggressiveness assessed by  $^{11}\text{C}$ -methionine PET and hypoxic burden assessed by  $^{18}\text{F}$ -fluoromisonidazole PET in newly diagnosed glioblastoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 査読有 38, 2011, 441-450

③ Sasakawa Y, Kudomi N, Yamamoto Y, Monden T, Kawai N, Nishiyama Y. Omission of [ $^{15}\text{O}$ ]CO scan for PET CMRO(2) examination using ( $^{15}\text{O}$ )-labelled compounds. Ann Nucl Med 査読有 25, 2011, 189-196

④ Monden T, Kudomi N, Sasakawa Y, Yamamoto Y, Kawai N, Nishiyama Y. Shortening the duration of [ $^{18}\text{F}$ ]FDG PET brain examination for diagnosis of brain glioma. Mol Imaging Biol 査読有 13, 2011, 754-758

⑤ Gao D, Kawai N, Tamiya T. The anti-inflammatory effects of D-allose contribute to attenuation of cerebral ischemia-reperfusion injury. Med Hypotheses 査読有 76, 2011, 911-913

⑥ 河井信行、矢野達也、河北賢哉、黒田泰弘、田宮 隆. 重症頭部外傷に対する脳モニタリング:multimodality neuromonitoring. Neurosurgical Emergency 査読有 16, 2011, 129-140

⑦ 河井信行、川西正彦、山本由佳、西山佳宏、田宮 隆. びまん性脳外傷後高次脳機能障害患者における局所性神経細胞障害:統計学的画像解析法を用いた $^{11}\text{C}$ -flumazenil PETによる検討. 脳循環代謝 査読有 22, 2011, 57-64

⑧ Kawai N, Maeda Y, Kudomi N, Yamamoto Y, Nishiyama Y, Tamiya T. Focal neuronal

damage in patients with neuropsychological impairment after diffuse traumatic brain injury: evaluation using  $^{11}\text{C}$ -flumazenil positron emission tomography with statistical image analysis. J Neurotrauma 査読有 27, 2010, 2131-2138

⑨ Kawai N, Zhen HN, Miyake K, Yamamoto Y, Nishiyama Y, Tamiya T. Prognostic value of pretreatment  $^{18}\text{F}$ -FDG PET in patients with primary central nervous system lymphoma: SUV-based assessment. J Neurooncol 査読有 100, 2010, 225-232

⑩ 河井信行, 岡内正信, 河北賢哉, 田宮隆. 頭部外傷後高次脳機能障害評価のための $^{11}\text{C}$ -フルマゼニルによる中枢性ベンゾジアゼピン受容体測定. 神経外傷 査読有 33, 2010, 173-179

[学会発表] (計 26 件)

① 河井信行, 畠山哲宗, 岡内正信, 田宮隆. 脳外傷後高次脳機能障害患者におけるPIB-PETを用いた脳内アミロイド蛋白検出の試み. 第 35 回日本脳神経外傷学会、平成 24 年 3 月 9 -10 日、東京

② 河井信行, 山地奈津美, 十河彩子, 黒川清博, 田宮隆. 高次脳機能障害患者におけるフルマゼニルPETも用いた大脳皮質神経障害部位の検出. 第 35 回日本高次脳機能障害学会学術総会、平成 23 年 11 月 11-12 日、鹿児島

③ Kawai N, Hatakeyama T, Okauchi M, Tamiya T. Focal neuronal damage in cognitive dysfunction after diffuse TBI: evaluation using flumazenil PET. The XVth International Symposium of Brain Edema and Cellular Injury, 2011 年 10 月 22-24 日、東京

④ 河井信行, 矢野達也, 新堂 敦, 川西正彦, 田宮隆. 虚血性脳血管障害における神経分子イメージングの応用と限界. 社団法人日本脳神経外科学会第 70 回学術集会、平成 23 年 10 月 12-14 日、横浜

⑤ Kawai N, Hatakeyama T, Tamiya T. Focal neuronal damage in patients with neuropsychological impairment following diffuse traumatic brain injury -evaluation using  $^{11}\text{C}$ -flumazenil positron emission tomography with statistical image analysis-. 24th International symposium on Cerebral blood flow, metabolism, and function & 10th international conference on quantification of brain function with PET,

2011 年 5 月 24-28 日、Barcelona

⑥ 河井信行, 岡田真樹, 畠山哲宗, 田宮隆. 特発性正常圧水頭症における補助診断としてのFDG-PETの役割. 第 34 回日本脳神経CI学会、平成 23 年 2 月 4-5 日、米子

⑦ 河井信行, 矢野達也, 河北賢哉, 黒田泰弘, 田宮隆. 重症頭部外傷に対する脳モニタリング -multimodality neuromonitoring-. 第 16 回日本脳神経外科救急学会、平成 23 年 1 月 29-30 日、名古屋

⑧ 河井信行, 川西正彦, 山本由佳, 西山佳宏, 田宮隆. びまん性脳外傷後高次脳機能障害評価のためのフルマゼニルPETを用いた中枢性ベンゾジアゼピン受容体測定. 第 22 回日本脳循環代謝学会総会、平成 22 年 11 月 26-27 日、大阪

⑨ 河井信行, 三宅啓介, 岡田真樹, 四宮あや, 田宮隆. 初発膠芽腫における $^{18}\text{F}$ -fluoromisonidazoleによる低酸素領域と $^{11}\text{C}$ -methionineおよび造影MRI画像との比較. 第 69 回日本脳神経外科学会学術総会、平成 22 年 10 月 27-29 日、福岡

⑩ 河井信行, 河北賢哉, 矢野達也, 黒田泰弘, 田宮隆. 蘇生後脳症患者における意識障害回復の指標としての $^{11}\text{C}$ -フルマゼニルPET. 第 19 回日本意識障害学会、平成 22 年 7 月 23-24 日、下関

⑪ 河井信行, 矢野達也, 河北賢哉, 黒田泰弘, 田宮隆. 低体温療法・積極的平温療法施行後の意識障害改善の指標としてのFDG-PETの有用性. 第 16 回日本脳神経モニタリング学会、平成 22 年 7 月 10 日、東京

⑫ 河井信行, 岡内正信, 新堂 敦, 川西正彦, 田宮隆. 脳主幹動脈の狭窄ないし閉塞に伴う大脳皮質神経細胞障害の検出： $^{11}\text{C}$ -フルマゼニルPETを用いた検討. 第 35 回日本脳卒中学会総会、平成 22 年 4 月 15-17 日、盛岡

⑬ 河井信行, 岡内正信, 河北賢哉, 田宮隆. 頭部外傷後高次脳機能障害評価のための $^{11}\text{C}$ -フルマゼニルによる中枢性ベンゾジアゼピン受容体測定. 第 33 回日本脳神経外傷学会、平成 22 年 3 月 5-6 日 東京

⑭ Kawai N, Okauchi M, Kawakita K, Kuroda Y, Tamiya T. Use of intracerebral microdialysis in severe traumatic brain injury. 2<sup>nd</sup> International Congress of the Asia-Oceania Neurotrauma Society, 2010 年 3 月 6-7 日、東京

[図書] (計 5 件)

① 河井信行, 【**神経保護 Q&A-神経救急・集中治療のアプローチの実際-**】 神経救急・集中治療における神経症候、各種診断法と脳機能

モニタリング：運動麻痺・運動失調・筋力低下、内野博之（特集編集）、救急・集中治療、23 巻 7-8 号、総合医学舎、2011、pp1057-1063  
②河井信行、田宮隆、外傷性脳神経麻痺はどのように治療するのか？編集 宮本享、新井一、鈴木倫保、渋井壮一郎、中瀬裕之、EBM 脳神経外科疾患の治療、中外医学社、2010、pp229-234

③河井信行、田宮隆、西山佳宏、メチオニン PET は、腫瘍性病変以外でも陽性を示す場合がある、編集 小川彰、脳神経検査のグノーティ・セアウトン Part 2 この検査では、ここが見えない、シナジー、2010、pp115-121

〔産業財産権〕

○出願状況（計 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◇件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.kms.ac.jp/~neuron/kenkyu1.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

河井 信行 (KAWAI NOBUYUKI)  
香川大学・医学部・准教授  
研究者番号：40294756

### (2) 研究分担者

川西 正彦 (KAWANISHI MASAHIKO)  
香川大学・医学部・助教  
研究者番号：80325349

河北 賢哉 (KAWAKITA KENYA)  
香川大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：10505803

山本 由佳 (YAMAMOTO YUKA)  
香川大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号：30335872

(3) 連携研究者  
( )

研究者番号：