

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：31201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861288

研究課題名(和文) 分子イメージングを用いた頸動脈内膜剥離術後認知機能改善のメカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanism of the cognitive function improvement after carotid endarterectomy using the molecular imaging

研究代表者

齋藤 秀夫 (SAITO, HIDEO)

岩手医科大学・医学部・研究員

研究者番号：70552727

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：慢性脳虚血に対する血行再建術後に認知機能の改善とともに脳代謝が改善する。この事実は、機能を停止しているがviableである神経組織が存在することを示唆する。一方、ヒトで低酸素環境下のviable tissueを画像化できる18F-FRP170がある。そこで、150-gas PETおよび18F-FRP170 PETを用いて、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について調べた。その結果、貧困灌流かつCMRO2が中等度低下した部位で低酸素環境下のviable tissueが存在することがわかった。

研究成果の概要(英文)：PET detects hypoxic but viable tissue present in an acute ischemic area in the human brain. The present study using PET with 18F-FRP170 aimed to determine whether tissue with an abnormally elevated uptake of 18F-FRP170 exists in human chronic cerebral ischemia due to unilateral atherosclerotic major cerebral artery occlusive disease. Tissues with abnormally elevated uptake of 18F-FRP170 exist in human chronic cerebral ischemia characterized by a combination of misery perfusion and moderately reduced oxygen metabolism due to unilateral atherosclerotic major cerebral artery occlusive disease.

研究分野：脳循環代謝

キーワード：慢性脳虚血 貧困灌流 PET 認知機能 18F-FDG 18F-FRP170 糖代謝 低酸素組織

1. 研究開始当初の背景

申請者の施設では、頸部内頸動脈狭窄症に対する頸動脈内膜剥離術後に認知機能が改善する、すなわち可逆的認知機能低下症例が全体の 10%にあることを明らかにした。このような症例では、術前に病変側大脳半球における貧困灌流があることも証明した。さらに、血行再建術後、脳血流量の明らかな改善を示す症例のみで認知機能が改善する事実を見出した。また、最近の申請者の magnetic resonance spectroscopy を用いた研究では、頸動脈内膜剥離術後に認知機能が改善する症例の神経組織においては、N-acetyl-aspartate および choline が増加することが示された。以上の事実から、申請者は、術前の可逆的認知機能低下をもつ慢性虚血脳においては、生存しているが機能を停止している神経細胞が存在し、この神経細胞はエネルギー産生に必要な酸素が低下した環境（低酸素細胞）にあり、糖代謝が低下しているのではないかと考えた。さらに、この神経細胞は頸動脈内膜剥離術による脳循環改善後に低酸素状態から脱出し、糖代謝の改善と共に機能を回復し、認知機能の改善を示すという作業仮説を立てた。

一方、近年悪性腫瘍の画像診断法として、低酸素細胞を検出できる positron emission tomography (PET) 用トレーサーとして ^{18}F -FRP170 が開発された。同トレーサーを用いた PET が、ヒト悪性脳腫瘍における低酸素細胞の検出に用いられている。また、動物の急性脳虚血モデルにおいて、脳血流は低下しているが細胞そのものは生存しているいわゆる ischemic penumbra に ^{18}F -FRP170 PET 上低酸素細胞が存在することが示されている。脳代謝を最も反映する糖代謝は ^{18}F -FDG PET を用いて測定できることは確立されており、 ^{18}F -FDG PET 上の糖代謝は認知機能と関連することも証明されている。

2. 研究の目的

頸部頸動脈狭窄による慢性虚血脳における低酸素細胞の存在および糖代謝低下の存在を示し、その血行再建術による変化と認知機能改善との関係について、低酸素細胞をイメージングできる ^{18}F -FRP170 PET と糖代謝をイメージングできる ^{18}F -FDG PET を用いて検討する。

3. 研究の方法

頸部頸動脈内膜剥離術を予定している頸部頸動脈狭窄症例に対し、まず術前に脳血流 single photon emission computed tomography (SPECT) を行う。この検査において病側の脳血流量および脳血管反応性の両者の低下している貧困灌流症例を今回の研究の対象とする。術前および術後一カ月後に以下の検査を行う：1) ^{18}F -FRP170 PET による脳低酸素細胞密度の測定、2) ^{18}F -FDG PET による脳糖代謝の測定、3) 神経心理検査による認知機能測定。3D-SSP および 3D-SRT の解析ソフトを用い、1)と2)から脳低酸素細胞密度および脳糖代謝の術後変化の程度、部位を算出する。3)から術後認知機能改善の有無を判定し、脳低酸素細胞密度および脳糖代謝の術後変化の程度、部位との関連を検討する。

4. 研究成果

(1) ^{18}F -FRP170 PET の研究では、 ^{15}O -gas PET および ^{18}F -FRP170 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明らかにした。

脳主幹動脈狭窄・閉塞性病変があり、かつ脳虚血イベントの経験のある 52 例（男：女 = 34 : 18、年齢 42 ~ 82 歳、平均 62 歳）を対象とし、 ^{15}O -gas PET で脳血流量 (CBF)、脳酸素摂取率 (OEF)、脳酸素代謝量 (CMRO₂) 画像および ^{18}F -FRP170 PET で低酸素組織画像をそれぞれ撮影した。Three-dimensional stereotactic ROI template (3DSRT) を用いて脳を解剖学的に標準化し、関心領域を中大脳動脈領域の前頭葉、側頭葉、頭頂葉の 3 か

所に設け、病側/健側比を算出した。

その結果、 ^{18}F -FRP170 の左右比と CBF との間、 ^{18}F -FRP170 の左右比と CMRO_2 との間に有意な相関は得られなかった。しかし、 ^{18}F -FRP170 の左右比と OEF との間には、有意な相関が得られた ($p < 0.0001$)。 ^{18}F -FRP170 PET 上、低酸素組織の存在を示した ROI は 21 個 (13%) であった。OEF 上昇と CMRO_2 の中等度上昇を合わせて見た場合に、 ^{18}F -FRP170 の左右比の異常上昇を検出するための特異度と陽性予測率は有意に高かった。 ^{18}F -FRP170 PET 上、低酸素組織の存在を示した領域では、CBF の低下 (CBF $< 35.9\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ で、コントロール群の平均 - 1.5SD 以下)、 CMRO_2 の中等度低下 ($2.51 < \text{CMRO}_2 < 3.31\text{ml}/100\text{g}/\text{min}$ 、コントロール群の平均 - 0.4 ~ - 2.4SD の間)、OEF の上昇 (OEF $> 46.3\%$ 、コントロール群の平均 + 1.6SD 以上) を示した。

以上のことから、貧困灌流 (CBF の低下、OEF の上昇) かつ CMRO_2 が中等度低下した部位で低酸素環境下の viable tissue が存在することが証明された。

(2) ^{18}F -FDG PET の研究では、頸部頸動脈内膜剥離術 (CEA) 症例の術前後において、fluorodeoxy-glucose PET (FDG-PET) を用いて脳糖代謝を画像化し、認知機能の変化と脳糖代謝変化との関連について検討した。

CEA を施行した 88 症例のうち、術前の脳血流 SPECT で脳循環予備能が低下していた 22 症例を対象とした。術前後に神経心理検査 (WAIS-R の performance IQ と verbal IQ、WRS、Rey test の copy と recall) を行い、これらのデータをもとに認知機能の術後改善、不変、悪化の 3 つのカテゴリーに分類した。また、術前後に FDG-PET を用いて脳糖代謝画像を撮像し、3D-SSP を用いて認知機能不変群の術前後変化を対象として、各症例の大脳皮質における術後の有意な糖代謝増加あるいは糖代謝低下の面積を算出した。

その結果、術後認知機能が改善した症例は

7 例、不変であった症例は 9 例、悪化した症例は 6 例であった。大脳皮質における術後の糖代謝が増加した面積は改善 $>$ 不変 $>$ 悪化の順で有意差を認め、糖代謝が低下した面積は改善 $<$ 不変 $<$ 悪化の順で有意差を認めた。

以上のことから、CEA 後の認知機能変化と手術側大脳半球の脳糖代謝変化とは相関することが証明された。

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 1 件)

Koji Yoshida, M.D., Kuniaki Ogasawara, M.D., Hiroaki Saura, M.D., Hideo Saito, M.D., Masakazu Kobayashi, M.D., Kenji Yoshida, M.D., Kazunori Terasaki, Ph.D., Shunrou Fujiwara, Ph.D., Akira Ogawa, M.D.、Post-carotid endarterectomy changes of cerebral glucose metabolism on ^{18}F -Fluoro-Deoxyglucose positron emission tomography associated with postoperative improvement and impairment in cognitive function、Journal of neurosurgery 掲載予定

[学会発表](計 4 件)

斎藤秀夫、頸動脈内膜剥離術後の認知機能改善および悪化：主観的評価と客観的評価の比較、第 22 回日本脳ドック学会総会、2013 年 6 月 21 日 ~ 22 日、江陽グラントホテル (宮城県仙台市)

斎藤秀夫、高齢者における頸動脈内膜剥離術後認知機能変化：若年者との比較、第 72 回日本脳神経外科学会総会、2013 年 10 月 16 日 ~ 18 日、パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)

斎藤秀夫、Crossed cerebellar hypoperfusion を用いた脳主幹動脈閉塞病変の貧困灌流検出、第 25 回日本脳循環代謝学会総会、2013 年 11 月 1 日 ~ 2 日、

京王プラザホテル（北海道札幌市）
齋藤秀夫、Crossed cerebellar hypoperfusion を用いた脳主幹動脈閉塞病変の貧困灌流検出、Stroke 2014、2014年3月13日～15日、大阪国際会議場（大阪府大阪市）

〔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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齋藤 秀夫 (SAITO Hideo)
岩手医科大学・医学部・研究員
研究者番号：70552727

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者 ()

研究者番号：