＜合同シンポジウムⅡ＞

虚血性脳血管障害超急性期における核医学脳機能画像の
意義—SPECT および PET について

下瀬川恵久

秋田県立脳血管研究センター放射線医学研究部

Key words: PET (ポジトロン断層撮影装置), SPECT (単光子断層撮影装置), MRI (磁気共鳴断層装置), 脳酸素消費量, 灌流—拡散画像
(脳卒中 24: 536—541, 2002)

虚血性脳血管障害では、虚血巣の有無、範囲、重症度を迅速に評価することが重要である。核医学脳機能検査は、Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) による脳血流測定の利便性の向上に伴い、過去 10 年以上にわたり臨床の現場において虚血性脳血管障害の脳循環の評価に活用されてきた。本稿では、脳梗塞急性期の脳血流 SPECT の有用性を再確認するとともに、超急性期の Positron Emission Tomography (PET) 測定による虚血巣の代謝を含めた評価についての我々の検討結果を報告し、さらに Magnetic Resonance Imaging (MRI) 機能画像と PET 画像を対比することによって、急性期の脳機能評価方法の今後の展望について述べる。

脳血流 SPECT 測定は、 ^{99m}Tc 製剤の開発により、発症数時間以内の脳梗塞急性期での利用が可能になった。このため、1990 年代から発症 6 時間以内の脳血流 SPECT 所見と長期臨床予後との対比や血栓溶解療法施行例での測定結果が報告されるようになった。Hanson らによる発症 6 時間以内の SPECT での脳血流低下と 3 カ月後の Barthel Index による予後評価との相関¹⁾や、Baird らや Infeld らによる Streptokinase 投与前後の脳血流 SPECT 所見の変化と臨床予後の関係²⁾³⁾は、急性期の SPECT 測定が長期臨床予後の予測や血栓溶解療法の脳血流モニタリングに有効であることを示した。一方、これらの報告では一定の放射能値以下の虚血域を容積的に算出する手法が行われていたため、解析に時間を要し、救急医療の現場での脳血流 SPECT 利用は汎用性に乏しかった。そこで、虚血の程度を迅速かつ客観的に判定して治療へ結びつけるために、虚血巣の放射能値を健常部分の放射能値で簡便に

標準化する半定量的な評価が行われるようになり、形態学的あるいは臨床予後的帰結と対比することによって、虚血閾値が設定された。Giubilei らは、発症 6 時間以内の technetium-99m hexamethylpropyleneamine oxime (^{99m}Tc -HMPAO) を用いた脳血流 SPECT 測定の結果、患側対健側比で 0.4 以下の虚血巣を有し、かつ入院時の Canadian Neurological Scale (CNS) が 6.5 以下の症例では、発症 1 カ月後の予後が不良であったと報告している⁴⁾。Shimosegawa らは、同じく発症 6 時間以内に ^{99m}Tc -HMPAO を用いた脳血流 SPECT 測定での虚血域と follow-up CT 上の梗塞域および非梗塞域とを対比して、梗塞巣が出現する虚血閾値は患側対健側比で 0.4 以下の領域であるとした⁵⁾。このような簡便な虚血閾値の測定が臨床的に最も寄与するのは、脳梗塞急性期に血栓溶解療法の適応を考慮する場合である。療法後に重篤な出血性梗塞が生じる閾値は、Ueda らが対小脳比で 0.35 以下、Ezura らも対健側比で 0.35 以下であり⁶⁾⁷⁾、両者は一致している。また、再開通により梗塞の発生を免れる閾値は、Sasaki らが対小脳比で 0.55～0.75、対健側比で 0.65～0.85 としており⁸⁾、Ezura らは対健側比で 0.35～0.70 としている⁷⁾。以上の報告を図 1 にまとめる。 ^{99m}Tc -HMPAO SPECT では、定量的な PET 測定と比べて正常小脳の血流量が高く算出されるため、一般的に対小脳比は対健側比よりも低く算出されることや、直線化補正を行わないと比が過大評価されることなどを考慮すると、対小脳比と対健側比による虚血閾値はよく一致している。したがって、これらの簡便かつ半定量的な評価方法は、施設の差異による影響が少ない、安定した指標であるといえる。

図1 各文献の報告に基づいたSPECT測定による血栓溶解療法前の残存脳血流量と療法後の形態学的予後。Ueda Tら(文献6参照), Sasaki Oら(文献8), Ezura Mら(文献7)の報告より抜粋。対小脳比, 対健側比で0.35以下の著明な虚血域では, 急性期の血栓溶解療法後に再開通が得られた場合でも重篤な出血性梗塞を合併する場合があります, 適応を考慮する必要がある。

一方, 脳梗塞の脳血流SPECT所見では, 発症6時間以内の急性期においても血流が変動し, 10%程度の頻度で局所的な血流上昇が観察される⁵⁾。これは, 虚血後の局所脳循環調節の障害により血管麻痺が生じた部位に対して, 閉塞血管の自然再開通や側副血路の発達により血流が供給され, 異常な高血流を示すものと考えられる。このような部位では, 脳血流測定のみで組織障害の程度を知ることは不可能であり, 組織代謝の情報を得ることが重要と思われる。現在, 代謝のパラメーターはPETのみで測定可能であるが, 定量的評価のためには入力関数測定のための動脈確保や脳血流量補正のための $C^{15}O$ 測定が必要で, 最低でも検査に約90分を要し, 緊急検査には適さない。そこで, 我々は動脈採血を行わず, $H_2^{15}O$ 静注および $^{15}O_2$ 吸入後の放射能値のみを画像化し, 虚血域の放射能値を健常域の放射能値で標準化して, それぞれ定性的脳血流量および脳酸素消費量として急性期の脳組織障害の評価を試みた。この方法では, 検査全体に要する時間は約30分である。一側性脳底部主幹動脈閉塞症例での検討では, $H_2^{15}O$ および $^{15}O_2$ 画像の患側対健側比は, それぞれPET定量画像の同比と良好な正の相関を示した(定量的脳血流量対 $H_2^{15}O$; $y = 0.28 + 0.76x$, $r = 0.98$, 定量的脳酸素消費量対 $^{15}O_2$; $y = 0.28 + 0.76x$, $r = 0.94$)。また, $H_2^{15}O$ および $^{15}O_2$ 画像から算出した $^{15}O_2/H_2^{15}O$ の患側対健

側比は, 定量的脳酸素摂取率の同比と良好な正の相関関係を示した($y = 0.28 + 0.76x$, $r = 0.94$)。以上から, $H_2^{15}O$ および $^{15}O_2$ 画像を用いて放射能値を患側対健側比で評価する方法は, PET定量測定法に比べて簡便に脳梗塞急性期の脳循環代謝情報を得ることができ, misery perfusionの領域も検出可能であることが明らかとなった。

さらに我々は, この定性的なPET検査方法を用いて, 現在MRI機能画像でtissue at risk領域として評価されている灌流画像と拡散強調画像とのmismatch領域の病態を比較し検討した。このmismatch領域に関しては, 脳梗塞症例の約20%で経過観察中に梗塞巣が拡大することが知られている一方, 拡散強調画像の信号正常化に伴ってmismatch領域が消失することも報告されており, 病態生理学的な意義は未だ不明である。我々は, 一側性脳底部主幹動脈閉塞症例で, 定性的PET検査およびMRI機能画像検査を発症6時間以内に施行し, 各画像を発症3日後のMRI T₂強調画像に対してregistrationを行った後, 両者を対比した。入院時のMRI拡散強調画像で信号上昇を示し, 3日後のMRIで完全梗塞巣へ移行した部位を虚血中心域, 灌流画像と拡散強調画像とのmismatch領域の中で3日後のMRIで梗塞巣が拡大した領域を梗塞拡大域, mismatch領域の中で梗塞巣が発生しなかった領域を灌

流異常域として、この3領域に関して関心領域を設定した。その結果を図2に示す。患側対健側比による定性的脳血流量および脳酸素消費量の平均は、それぞれ虚血中心域で 0.24 ± 0.11 および 0.30 ± 0.13 、梗塞拡大域で 0.42 ± 0.07 および 0.53 ± 0.07 、灌流異常域で 0.57 ± 0.10 および 0.76 ± 0.10 であり、灌流異常域に比して梗塞拡大域では有意に低下していた($p=0.05$, $p=0.001$)。特に梗塞拡大域の定性的脳酸素消費量は、発症6時間以内に既に健側の53%まで低下しており、灌流異常域の定性的脳酸素消費量の低下と明確に区別が可能であった。定性的脳酸素摂取率は、虚血中心域、梗塞拡

大域、灌流異常域でそれぞれ 1.18 ± 0.22 , 1.31 ± 0.15 , 1.38 ± 0.17 であり、3領域ともに健側に比して上昇して misery perfusion の状態を示していた。特に梗塞拡大域および灌流異常域では、健側の30%以上の有意な上昇を認めた($p<0.01$)。代表的な症例を図3に示す。また、梗塞拡大域と灌流異常域の間では、拡散強調画像上の信号変化や拡散係数値の変化に有意差を認めず、急性期の拡散画像から梗塞拡大域を予測することは不可能であった。

以上の結果より、脳梗塞発症から3日以内に梗塞巣が拡大する領域では、発症直後から酸素代謝が低下し

図2 定性的PETを用いて測定した発症6時間以内のMRI機能画像の脳循環代謝。MRI灌流—拡散画像上の虚血中心域、梗塞拡大域、灌流異常域の脳血流量(A)、脳酸素消費量(B)、および脳酸素摂取率(C)。灌流異常域に比して梗塞拡大域では、発症6時間以内の時点で既に平均で健側の53%まで酸素代謝が低下している。また、いずれの領域も発症6時間以内には脳酸素摂取率が上昇しており、misery perfusionの状態を示している。

図3 右内頸動脈閉塞症例。発症4時間後のMRI拡散強調画像(上段左)では、右基底核を中心とした著明な信号上昇域を認める。平均循環時間によるMRI灌流画像(上段中)では、右内頸動脈領域の広範な灌流障害を認める。発症3日後のMRI T₂強調画像(上段右)では、入院時の拡散強調画像の信号上昇域よりも拡大した領域で梗塞巣が形成されている。発症3時間後に施行した定性的PET検査では、拡散強調画像の信号上昇域での著明な脳血流量(下段左)および脳酸素消費量(下段中)の低下のみならず、梗塞拡大域でも両者は低下している。脳酸素摂取率(下段右)は、灌流異常域に一致して広範に上昇している。

図4 右中大脳動脈起始部閉塞症例。左列から順に、発症110分後の定性的PET検査による脳血流量、脳酸素消費量、脳酸素摂取率、および発症80分後のBOLD-T₂*強調画像。右中大脳動脈領域の脳血流量は広範に低下しており、特に後枝領域で著明である。脳酸素消費量も同領域で低下しているが、脳血流量の低下に比べ軽度であり、その結果として脳酸素摂取率は著明に上昇している。BOLD-T₂*強調画像では、脳酸素摂取率の上昇域に一致して信号が低下している(白矢印)。

ていることが明らかとなった。同時期に測定した拡散画像ではこの領域に変化がないことから、発症 6 時間以内の時点において、梗塞拡大域の酸素代謝の低下はあるものの、イオンポンプの障害による水分子の拡散低下には至っていないことが示唆される。この領域では、発症 6 時間以上を経過すると、虚血閾値が上昇し、水分子の拡散障害から不可逆性脳組織障害へと移行するものと思われ、急性期の再灌流療法や脳保護剤投与などにより梗塞巣拡大を防止することができる領域といえる。以上のように、脳梗塞による組織障害を最小限に留めるためには、組織代謝の情報を得ることが重要であり、定性的 PET 測定は、緊急時において簡便にこの情報を提供することが可能である。

一方、MRI では脳血流量に相当する情報は得られるが、組織代謝の情報は単独では得られない。しかし、misery perfusion のような循環と代謝の不均衡を知ることは可能である。酸化ヘモグロビンは反磁性体である一方、脱酸化ヘモグロビンは常磁性体であるため、両者の血液中の相対量に依存した T_2 および T_2^* 緩和時間の短縮が生ずる。脳血流量の低下に比して脳酸素消費量の低下が少ない misery perfusion 場合には、酸化ヘモグロビンに比べて脱酸化ヘモグロビンの量が相対的に増加しているため、 T_2^* 強調画像の信号値が低下する。Tamura らは一側性の中大脳動脈閉塞症例に対して、発症 4 時間以内に施行した Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) 法による MRI T_2^* 強調画像の信号変化を検討した結果、患側半球の T_2^* 値の低下を報告しており、misery perfusion の領域は MRI でも検出可能であるとしている⁹⁾。我々の検討でも、発症 6 時間以内に施行した定性的 PET における脳酸素摂取率の上昇部位と BOLD- T_2^* 強調画像の信号低下域はよく一致していた (図 4)。このことは、misery perfusion のような脳循環代謝の不均衡部位を簡便に検出するという点において MRI は有力な方法となり得ることを示しており、さらに MRI による酸素代謝画像作成へ発展する可能性も秘めている。今後は一過性脳虚血発作や慢性期の閉塞性脳血管障害での検討を重ねることによって、その有用性が確認され、かつ定量的な評価方法が確立されることにより、MRI 機能画像は虚血巣の病態に関して核医学的検査方法と同等の情報をもたらすものと思われる。

虚血性脳血管障害の超急性期における画像診断では、最短の時間で最大の情報を得る必要がある。核医学検査では急性期における SPECT の利便性が向上し

た結果、脳血流測定については豊富な臨床実績に基づいた虚血閾値が簡便かつ安定した数値として算出可能である。PET についても、定性的手法を用いれば、代謝を含めた複数のパラメーターの迅速な評価が可能であり、核医学固有の情報をもたらし得る。一方、高磁場 MRI の普及により、MRI 機能画像も汎用化されつつあるが、その信号変化を PET と対比することによって、画像の示す病態生理学的背景を明らかにするものとする。

文 献

- 1) Hanson SK, Grotta JC, Rhoades H, et al: Value of single-photon emission-computed tomography in acute stroke therapeutic trials. *Stroke* 24: 1322—1329, 1993
- 2) Baird AE, Donnan GA, Austin MC, et al: Reperfusion after thrombolytic therapy in ischemic stroke measured by single-photon emission computed tomography. *Stroke* 25: 79—85, 1994
- 3) Infeld B, Davis SM, Donnan GA, et al: Streptokinase increases luxury perfusion after stroke. *Stroke* 27: 1524—1529, 1996
- 4) Giubilei F, Lenzi GL, Di Piero V, et al: Predictive value of brain perfusion single-photon emission computed tomography in acute ischemic stroke. *Stroke* 21: 895—900, 1990
- 5) Shimosegawa E, Hatazawa J, Inugami A, et al: Cerebral infarction within six hours of onset: prediction of completed infarction with technetium-99m-HMPAO SPECT. *J Nucl Med*: 1097—1103, 1994
- 6) Ueda T, Hatakeyama T, Kumon Y, et al: Evaluation of risk of hemorrhagic transformation in local intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke by initial SPECT. *Stroke* 25: 298—303, 1994
- 7) Ezura M, Takahashi A, Yoshimoto T: Evaluation of regional cerebral blood flow using single photon emission tomography for the selection of patients for local fibrinolytic therapy of acute cerebral embolism. *Neurosurg Rev* 19: 231—236, 1996
- 8) Sasaki O, Takeuchi S, Koizumi T, et al: Complete recanalization via fibrinolytic therapy can reduce the number of ischemic territories that progress to infarction. *Am J Neuroradiol* 17: 1661—1668, 1996
- 9) Tamura H, Hatazawa J, Toyoshima H, et al: Detection of deoxygenation-related signal change in acute ischemic stroke patients by T_2^* -weighted

magnetic resonance imaging. Stroke 33:967—

971, 2002

Abstract**Imaging of hyperacute cerebral infarction by means of single photon emission computed tomography and positron emission tomography**

Eku Shimosegawa, M.D, Ph.D.

Department of Radiology and Nuclear Medicine, Akita Research
Institute of Brain and Blood-Vessels

The usefulness of Cerebral Blood Flow (CBF) measurement by single photon emission computed tomography (SPECT) has been verified in patients with hyperacute stage of cerebral infarction, especially when a thrombolytic therapy is considered. Measuring residual CBF before thrombolysis is very important because patients with more than 40% decrease in CBF compared with the contralateral normal brain is at high risk of crucial hemorrhage after recanalization. Positron emission tomography (PET) can provide metabolic information of the ischemic brain in addition to the severity of CBF deterioration, and would be a powerful diagnostic tool if the measurement becomes feasible in emergency. We investigated qualitative PET measurement that took only half an hour for the examination, and demonstrated that qualitative PET could detect areas with misery perfusion in the affected cerebral hemisphere. Comparing the qualitative PET imaging with the functional magnetic resonance imaging (MRI) obtained within 6 hours after ischemic attack, we delineated that areas with perfusion-diffusion mismatch on MRI contained the area with decrease of oxygen metabolism where progressed to the irreversible brain damage without initial decrease of water diffusion. Qualitative PET measurement has the possibility to explicate the background of signal change of functional MRI that performed in the hyperacute stage of cerebral infarction.

(Jpn J Stroke 24:536—541, 2002)

Key words : PET, SPECT, MRI, CMRO₂, PWI-DWI mismatch