PETにより評価した脳主幹動脈閉塞症の脳循環動態と長期予後

山内 浩

Cerebral Hemodynamic Status Evaluated with PET and Long Term Prognosis in Major Cerebral Arterial Occlusive Diseases

Hiroshi YAMAUCHI, M.D., Ph.D.

Research Institute, Shiga Medical Center, Moriyama, Japan

Summary: In major cerebral arterial occlusive diseases, patients with increased oxygen extraction fraction (OEF), which is measured with positron emission tomography (PET), may be at increased risk for cerebral ischemia. The purpose of the first study was to determine whether increased OEF is a predictor of long-term risk of subsequent stroke. We prospectively evaluated the relationship between the regional hemodynamic status of cerebral circulation and the subsequent risk of stroke in 40 patients with symptomatic internal carotid artery (ICA) or middle cerebral artery occlusive diseases who underwent PET. Patients were divided into 2 hemodynamic categories according to the mean hemispheric value of OEF in the hemisphere supplied by the artery with symptomatic disease: patients with increased OEF and those with normal OEF.

All patients were followed for 5 years with medical treatment until death or the recurrence of stroke. During 5 years, 11 strokes, 9 of which were ipsilateral ischemic, occurred. Five of 7 patients with increased OEF had ischemic strokes, and 6 of 33 patients with normal OEF had ischemic strokes. There were 4 ipsilateral ischemic strokes in patients with increased OEF and 5 in those with normal OEF. Kaplan-Meier analysis revealed that the risks of all stroke and ipsilateral ischemic stroke in patients with increased OEF were significantly higher than in those with normal OEF (log-rank test; $p < 0.0002$ and $p < 0.0018$, respectively). Multivariate analysis with the Cox proportional hazards model demonstrated that increased OEF significantly increased stroke recurrence: the relative risk was 7.2 (95% confidence interval [CI], 2.0–25.5; $p < 0.005$) for all stroke and 6.4 (95% CI, 1.6–26.1; $p < 0.01$) for ipsilateral stroke. These findings suggest that an increased OEF is an independent predictor of 5-year risk of subsequent stroke.

The purpose of the second study was to determine whether in patients with ICA occlusion and initially normal OEF, subsequent deterioration of cerebral hemodynamics occurs during long-term follow-up and, if so, whether the increase of the OEF is associated with subsequent ischemic stroke. We used PET to serially evaluate 7 medically treated patients with unilateral ICA occlusion and initially normal OEF at intervals ranging from 24 to 64 months. No intervening ischemic attacks occurred between the 2 examinations. In the hemisphere with ICA occlusion, the OEF increased and the blood flow decreased during follow-up. At the follow-up evaluation, 3 patients showed an abnormally increased OEF value. In all patients with increased OEF, subsequent ipsilateral ischemic strokes occurred, whereas none of those who still showed normal OEF had a subsequent stroke. In patients

Key words:

- cerebrovascular disease
- PET
- hemodynamics
- oxygen extraction fraction
- stroke risk

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 30: 1–6, 2002

滋賀県立成人病センター研究所 画像研究部門(受稿日 2001.7.2)〔連絡先: 〒524-8524 滋賀県守山市守山5-4-30 滋賀県立成人病センター研究所 画像研究部門 山内 浩〕[Mailing address: Hiroshi YAMAUCHI, M.D., Research Institute, Shiga Medical Center, 5-4-30 Moriyama, Moriyama-city, Shiga 524-8524, Japan]

with ICA occlusion and initially normal OEF, subsequent deterioration of cerebral hemodynamics occurred. The increase of the OEF was associated with subsequent ischemic stroke. Evaluation of the changes in cerebral hemodynamics may be useful for identifying patients in whom the risk for ischemic stroke increases during long-term follow-up. Identification of patients with increased OEF may have clinical significance in preventing recurrent stroke.

はじめに

脳主幹動脈閉塞により脳組織灌流圧が低下すると、脳血流と代謝を維持するために、以下に述べる一連の代償反応が起こる。ポジトロンCT (PET)を用いれば、脳血流量のみならず、脳血流量、酸素摂取率 (oxygen extraction fraction; OEF) および酸素代謝率などのパラメータが測定でき、灌流圧低下に起因する脳循環代謝の変化を詳細に検討できる²⁾。1) 脳主幹動脈が閉塞しても側副血行が良好な場合には、局所脳組織灌流圧は正常に保たれる。PET検査上のパラメータはすべて正常である。2) 灌流圧低下が軽度な場合、血管拡張による血管抵抗減少により脳血流量は一定に保たれる。この段階はPET検査上、血管拡張を反映した血流量の増加として検出される。3) 灌流圧低下が高度な場合、血管拡張による代償が限界に達し、脳血流量は低下する。しかし、酸素供給減少は酸素摂取率の増加により代償され酸素代謝が維持される。これらのパラメータの変化を検出することにより、個々の患者においてさらに灌流圧が低下したときに脳梗塞が生じる危険性の程度がわかる。3) のごとく、脳血流量が減少し、酸素摂取率が上昇した状態は misery perfusion と呼ばれ¹⁾、理論上さらに灌流圧が低下したときに虚血性変化が生じる危険性が高い。

1. Misery perfusion と脳梗塞再発の関係⁵⁾⁶⁾

しかしながら、実際に misery perfusion を呈する脳主幹動脈閉塞症患者 (内頸あるいは中大脳動脈の閉塞ないし高度狭窄症患者) が、呈しない患者よりも脳梗塞を高率に生じるかどうかは明らかではない。そこで、脳主幹動脈閉塞症患者の脳循環動態をPETを用いて評価し、misery perfusion と脳梗塞再発頻度との関係について前向きに検討した。

1. 対象と方法

症候性の脳主幹動脈閉塞性患者40例を、内科的治療で5年間経過観察した。患者の選択は、前向きに行い、inclusion criteriaは、1) 脳血管撮影上内頸 (ICA) あるいは中大脳動脈 (MCA) に閉塞あるいは70%以上の狭窄を有し、2) 血管病変と同側の症状を呈し、脳CT上梗塞巣が

ないか、わずかな梗塞巣のみを認める例で (TIA または軽症脳梗塞)、exclusion criteriaは、3) 検査後外科的治療を受け、内科的に経過観察できなかった患者とした。

患者の内訳は、男性30例、女性10例 (年齢、平均±標準偏差; 62 ± 8 歳) で、臨床的にはTIA 6例と軽症脳梗塞34例である。最終発作とPET検査との期間は1カ月から55カ月 (8 ± 11 カ月) である。脳血管撮影上は、一側性病変32例、両側性8例 (うち両側性閉塞3例) で、ICA病変36例、MCA病変4例である。8例の両側血管病変例において、症候性の血管病変はすべて一側であり、閉塞側であった。すべての患者は、抗血小板剤の投与を受け、最低3カ月に一度の病歴聴取と神経学的診察を受け、5年間経過観察された。症候性脳血管障害の発生をendpointとし、その定義は脳血管障害を示唆する症候が24時間以上続くものとした。再発例では、CTまたはMRIを撮像し、再発前の画像と比較することで再発を確認した。症候性脳血管障害の再発および死亡をもって追跡終了とした。

¹⁵O 標識ガス持続吸入法により脳血流量、酸素代謝率、および酸素摂取率を、^{C15}O 吸入法で脳血流量を測定した。用いた装置は日立メディコ製のPositologicaIII (17例) とPCT3600W (23例) である。半卵円中心から基底核・視床レベルまでの3 (PositologicaIII) および6 (PCT3600W) スライスについて、中大脳動脈領域の脳皮質に直径10 mmの円形の関心領域を18-20個敷き詰めて設定し、その平均値を患側半球脳皮質の値とした。脳循環動態は、酸素摂取率の値により分類した。すなわち、健常者10名 (52 ± 13 歳) (各PET装置5名) における20半球脳皮質の値 ($42.6 \pm 5.1\%$) の95%信頼区間の上限値 (53.3%) を越えるものを異常とし、酸素摂取率 (OEF) 増加群とOEF正常群の2群に分類した。

2群間の比較には、Studentのt-test および χ^2 検定を用いた。経過観察中の再発の比較には、生存曲線分析 (Kaplan-Meier法およびlog-rank test) を用いた。多変量解析 (Coxの比例ハザードモデル) により、予後因子の脳梗塞再発に及ぼす影響を評価した。評価した変数は、年齢 (歳)、性別 (男/女)、病型 (脳梗塞かTIAか)、最終発作とPET検査との間隔、発作の多発、反対側病変 (50%以上の狭窄) の有無、合併症の有無 (高血圧、糖尿病、心筋梗塞および高脂血症)、喫煙歴および酸素摂取率上昇である。

Table 1 各群の背景因子

	酸素摂取率増加群	正常群	P 値*
症例数	7	33	
年齢(歳)	63±9	62±9	0.79
性別(男/女)	4/3	26/7	0.47
病型			0.52
TIA (amaurosis/hemispheric)	0 (0/0)	6 (1/5)	
Completed stroke	7	27	
発作の多発	3	8	0.59
最終発作と PET 検査との間隔(月)	10.6±15.2	8.0±11.2	0.61
血管病変			0.78
ICA (閉塞/狭窄)	6 (4/2)	30 (25/5)	
MCAstem (閉塞/狭窄)	1 (1/0)	3 (2/1)	
反対側病変(50% 以上の狭窄)	1	7	0.92
合併症			
高血圧	4	16	1.0
糖尿病	3	5	0.36
心筋梗塞	0	3	0.97
ヘモグロビン値(g/dl)	12.6±1.6	13.5±1.2	0.11

値は平均±標準偏差

*Student の t-test または χ^2 検定

危険率 5% 以下を有意とした。

2. 結果

患者は、OEF 増加群 7 名、正常群 33 名に分類された (Table 1)。非病変側の OEF は、OEF 増加群 7 名中 3 名で上昇していたが、OEF 正常群ではすべて正常であった。2 群間で危険因子に差はなかった。

出血性脳血管障害の発生はなく、再発はすべて虚血性脳血管障害(脳梗塞)であった。5 年間の全脳梗塞発生頻度は、OEF 増加群 7 名中 5 名 (71%)、および正常群 33 名中 6 名 (18%) であり、患側脳梗塞発生頻度は、OEF 増加群 7 名中 4 名 (57%)、および正常群 33 名中 5 名 (15%) であった。OEF 上昇群における脳梗塞再発は、すべて 1 年以内であった。5 年間の死亡は、OEF 増加群 1 名、および正常群 3 名であった ($p=0.78$)。生存曲線分析により、全脳梗塞および患側脳梗塞発生の 2 群間での比較を行うと、有意差が認められた(それぞれ $p=0.0002$ および $p=0.0018$) (Fig. 1)。再発 11 例中 8 例で、画像上境界あるいは終末領域に虚血性変化が生じ、再発機序として血行力学性機序が示唆された (Fig. 2)。この 8 例のうち OEF 増加群同側再発 3 例では再発に関連した要因は明らかではなかった。しかし、OEF 増加群反対側再発 1 例と OEF 正常群再発 4 例では、脳循環動態の悪化につながる状況(血圧低下、脱水、血管病変の進行および危険因子コントロール不良)を伴っていた。

多変量解析により、OEF 増加と発作の多発が有意な予

後因子と判明した。発作の多発を調整した、OEF 増加の相対危険度は、全脳梗塞再発に関して 7.2 (95% 信頼区間、2.0-25.5)、患側脳梗塞再発に関して 6.4 (1.6-26.1) であった。

3. まとめ

脳主幹動脈閉塞症において、酸素摂取率増加群では脳梗塞再発が高頻度であった。酸素摂取率増加群における脳梗塞の再発はすべて 1 年以内であった。これは、酸素摂取率増加と脳梗塞再発との関連が強いことを意味する。多変量解析により、酸素摂取率増加が脳梗塞再発の独立した危険因子であると判明した。以上より、脳循環障害が著明なために脳梗塞再発の危険性が高い患者群が確かに存在し、酸素摂取率増加を検出することで選別できることが明らかになった。

II. 脳循環動態の悪化とその後の脳梗塞再発との関連⁷⁾

酸素摂取率増加と脳梗塞再発との関連は、酸素摂取率正常群で長い間たってから再発する例 (Fig. 1) では、再発前に脳循環動態が悪化しているのではないかと推定させる。すなわち、最初酸素摂取率が正常でも、経過観察中に酸素摂取率増加が起これば、脳梗塞再発の危険性が高くなる。そこで、初回 PET 検査で、酸素摂取率が正常であった内頸動脈閉塞症患者を、長期の経過観察後に再検査し、脳循環動態の悪化が起こるかどうか、もし悪化し、酸素摂取率増加を認めるなら、その後の脳梗塞発症と関連があるか検討した。

Fig. 1 酸素摂取率 (OEF) 増加群および OEF 正常群の Kaplan-Meier 曲線。
上段：すべての脳梗塞
下段：病変血管と同側の脳梗塞
死亡は脱落として取り扱っている。
図の下に数字は、12 カ月ごとの、脳梗塞再発および死亡がなく、経過観察可能な患者数を示す。
(上；酸素摂取率 (OEF) 増加群，下；OEF 正常群)

1. 対象と方法

対象は一側性内頸動脈閉塞症患者 7 例 (男性 5 例，女性 2 例， 62 ± 6 歳) で，1) 脳血管撮影で診断し，2) 初回酸素摂取率が正常で，3) 内科的治療で経過観察でき，その間再発作がない例である。2 回の検査の間隔は 24 から 64 カ月 (42 ± 17) で，臨床診断は，無症候 1 例，TIA 1 例，軽症脳梗塞 5 例で，MRI 上大脳皮質下にのみ小梗塞を有する例である。血管撮影上，一側性内頸動脈閉塞以外の血管病変はなく，側副血行は 6 例が前交通動脈であった。全例，抗血小板剤を内服していた。

前述のごとく，PET (PCT3600W) を用いて，脳血流量，酸素代謝率，酸素摂取率，および血流量を測定し，大脳半球皮質平均値を求めた。PCT3600W で測定した 7 人の健康者 (男性 5 例，女性 2 例， 57 ± 15 歳) の 14 半球の酸素摂取率の値は $41.7 \pm 4.9\%$ であり，95% 信頼区間上限値の 52.3% 以下を酸素摂取率正常とした。

2. 結果

経過観察中，糖尿病コントロールが不良になった例が 2 例あった。また新たに糖尿病と診断された例が 2 例あり，このうち 1 名は高血圧も診断された。MRI 上，点状 T2 高信号領域の増加を 1 例で，癒合性 T2 高信号領域の拡大鮮明化を 3 例で認めた。MR アンギオ上，明らかな狭窄病変の出現を 3 例に認め，病変血管は，同側 PCA および反対側 MCA，反対側頭蓋外 ICA，反対側頭蓋内 ICA であった。

Fig. 2 Misery perfusion を呈し，脳梗塞を再発した右内頸動脈狭窄症例。
再発前の酸素摂取率の局所増加領域 (赤矢印) と脳梗塞再発領域 (青矢印) とが一致している。Misery perfusion を呈する領域で脳梗塞再発の危険性が高いことを示唆する。

Fig. 3 各症例の閉塞側半球の脳循環代謝の変化。
破線は正常範囲のそれぞれ、下限(脳血流量、脳酸素代謝率、および脳血流量/脳血液量比)および上限(脳酸素摂取率、血液量)。経過観察時、血流量は減少し、酸素摂取率は増加、血液量/血液量比は減少している。脳酸素摂取率が正常範囲の上限を超えた3例で、その後脳梗塞が再発した(星印)。

Fig. 4 脳循環が悪化し梗塞を再発した左内頸動脈閉塞症の1例。
最初のPET検査では、閉塞側半球で血流量と酸素代謝率が軽度平行して低下しているが、酸素摂取率の増加は認めない。下は41ヵ月後の再検査であるが、閉塞側半球に著明な、両側性の酸素摂取率の増加を認める。この時点で、糖尿病のコントロールは悪化しており、MRアンギオ上、矢印で示すように反対側の中大脳動脈および同側の後大脳動脈に新たな狭窄が出現している。この15ヵ月後、閉塞側の後大脳動脈領域および後ろの境界領域に梗塞が生じた。

新たな硬化性変化の出現が2例で、反対側頭蓋外ICAに認められた。

閉塞側半球において、初回検査時の値と比較して、再検査時の血流量は有意に減少し、酸素摂取率は増加した (Fig. 3)。再検査時の酸素摂取率の値は、7例中3例で異常(増加)と判定された。異常3例中2例で、MR アンギオ上、新たな狭窄病変が出現していた。再検査後、平均18カ月の経過観察期間において、3例の酸素摂取率増加群に同側性に脳梗塞が再発したが、正常群の4例では再発はなかった (Fig. 3, 4)。再発3例中2例で、境界領域に脳梗塞が再発し、hemodynamicな発生機序が示唆された。

3. まとめ

脳循環障害が軽度な内頸動脈閉塞症患者のうち、長期の経過観察中に脳循環動態が悪化する患者が存在した。悪化の程度が高度で、酸素摂取率増加を認めた患者では、その後脳梗塞が再発した。この結果は、酸素摂取率増加と再発との関連をさらに支持している。脳循環動態の経時的測定により、脳主幹動脈閉塞後脳梗塞再発の危険性が高まる患者を同定できる可能性がある。

考察と結論

本研究は、脳主幹動脈閉塞症患者において、misery perfusionが脳梗塞再発の危険因子であることを明らかにした。この結果は、最近他のPET研究においても支持された³⁾⁴⁾。misery perfusionは、脳血流量が低下した領域で、二酸化炭素やアセタゾラミドなどの脳血管拡張刺激による血流増加反応の消失を定量的に検出することにより、SPECT, Xe-CT, およびドップラーなどを用いても検出できる可能性がある²⁾。実際、これらの方法を用いて検出した脳血流増加反応の低下と脳梗塞再発との関連を支持する報告が近年蓄積している²⁾。ハイリスクグループ(全体の15%前後と少数)であるmisery perfusionを呈する患者を検出し、適切に治療することが脳梗塞再発予防に重要である。

浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術の脳梗塞再発予防効果は、国際共同研究により、脳主幹動脈閉塞症すべてを対象とした場合には否定された。しかし、この手術は、mis-

ery perfusionを呈する患者に施行された場合、脳血流量を増加し misery perfusionを改善する可能性がある。ゆえに、misery perfusionを呈する患者を対象として本手術の有効性を検討する必要がある²⁾。本邦では、平成10年11月より、脳血流量が低下し、かつアセタゾラミドによる血流増加反応が高度に低下した患者を対象としたrandomized studyが進行中である(平成10年度循環器病研究委託事業「脳主幹動脈閉塞性病変による高次脳機能障害の病態と予防的治療に関する研究、略称JET Study」)。JET Studyにより脳主幹動脈閉塞症の治療における脳循環動態評価の意義が検証されることを期待する。

PETを施行していただき、その検討にさいしご指導いただきました京都大学医学部放射線・核医学科小西淳二教授、および同教室の諸先生方に深謝いたします。また、本研究を直接指導していただきました京都大学医学部高次脳機能総合研究センター福山秀直教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Baron JC, Bousser MG, Rey A, *et al*: Reversal of focal "misery-perfusion syndrome" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. A case study with ¹⁵O positron emission tomography. *Stroke* 12: 454-459, 1981
- 2) Derdeyn CP, Grubb RL Jr, Powers WJ: Cerebral hemodynamic impairment. Methods of measurement and association with stroke risk. *Neurology* 53: 251-259, 1999
- 3) Derdeyn CP, Videen TO, Fritsch SM, *et al*: Compensatory mechanisms for chronic cerebral hypoperfusion in patients with carotid occlusion. *Stroke* 30: 1019-1024, 1999
- 4) Grubb RL Jr, Derdeyn CP, Fritsch SM, *et al*: Importance of hemodynamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion. *JAMA* 280: 1055-1060, 1998
- 5) Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, *et al*: Evidence of misery perfusion and risk for recurrent stroke in major cerebral arterial occlusive diseases from PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61: 18-25, 1996
- 6) Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, *et al*: Significance of increased oxygen extraction fraction in 5-year prognosis of major cerebral arterial occlusive diseases. *J Nucl Med* 40: 1992-1998, 1999
- 7) Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, *et al*: Long-term changes of hemodynamics and metabolism after carotid artery occlusion. *Neurology* 54: 2095-2102, 2000