

神経画像法を用いた虚血性脳疾患の前臨床・臨床試験と病態把握

林 拓也*, 武信洋平*², 久富信之*, 渡部浩司*, 寺本 昇*, 佐藤博司*, 越野一博*, 岩西雄大*, 永沼雅基*², 森脇 博*², 横田千晶*², 成富博章*², 峰松一夫*², 飯田秀博*

はじめに

多くの研究にもかかわらず、脳卒中の治療法で国際的に認められた薬剤は未だにt-PA(組織プラスミノゲンアクチベータ)以外にない。t-PAの厳密な適応条件を満たす症例も2%程度しかない。Astrupらがペナンブラ(penumbra)の概念を提唱し¹⁾、神経細胞死・保護のメカニズムの解明が進んで30年近く経つが、未だ国際的に認められた神経保護薬はない。最も研究が進んだのはNMDA

阻害剤で、グルタミン酸過剰による神経細胞死を抑制するものとして期待され、実際に動物実験でも有効性を示したが、臨床試験では否定された。同様にフリーラジカル捕捉剤NXY-059も齧歯類や霊長類の動物実験で有効性が示唆され、第一期臨床試験(SAINT1)で投与後90日の有効性が示唆されたものの、より症例数を増やしたSAINT2では、その結果を再現しなかった。また、t-PAに代わって神経細胞障害の少ない血栓溶解剤デスモブラーゼも、初期の臨床試験(DIAS-I, DEDAS)で有効性が示唆されたものの^{2,3)}、症例数を増やした試験(DIAS-II)では再現しなかった⁴⁾。そのほかにも多くの薬剤が、有効性だけでなく副作用やドラッグデリバリーの点で臨床試験が中止されており、Astrupが提唱した“気絶脳”は救済できないのかという絶望感すら臨床医や研究者の間で漂っている。

Key word

cerebral blood flow
oxygen metabolism
PET
MRI
quantification
standardization

Clinical and preclinical studies for assessing pathophysiology of brain ischemia using PET and MRI

*Takuya Hayashi, Nobuyuki Kudomi, Hiroshi Watabe, Noboru Teramoto, Hiroshi Sato, Kazuhiro Koshino, Katsuhiko Iwanishi, Hidehiro Iida :

Department of Investigative Radiology,
Advanced Medical Engineering Center,
National Cardiovascular Center Research Institute
国立循環器病センター研究所
先進医工学センター 放射線医学部

**Yohei Takenobu, Masaki Naganuma,
Hiroshi Moriwaki, Chiaki Yokota, Hiroaki Naritomi,
Kazuo Minematsu :
Cerebrovascular Division, Department of Medicine,
National Cardiovascular Center
国立循環器病センター 脳血管内科

I. 臨床試験・前臨床試験における標準化画像評価法の必要性

こうした悲観的状况は今までの臨床試験、動物実験それぞれに理由や問題点が考えられる。脳卒中臨床試験の難しさの1つは、endpoint(主評価項目)としての神経脱落症状の多彩さにある。通常、発症90日後の神経脱落症状がendpointとされ、それ以外の項目はsurrogate marker(代用評価項目)とされる。脳卒中における神経脱落症状は、(薬剤を使わない場合でも)有意に自発的に回復する例も多く、責任血管の部位によっても神経症状

が多彩で、病変部位によって症状の自発回復度も均一でない。さらに血管の閉塞度や側副血行路の発達度によって脳循環不全の程度も多彩で、自発的回復度に影響を与える。これらの問題点に対し、脳循環不全のある症例を選択する手段として、神経画像法の応用が叫ばれるようになった。近年の技術進歩により可能になった拡散強調磁気共鳴画像 (diffusion-weighted MRI : DWI) および灌流画像法 (perfusion-weighted MRI : PWI) を用い、これらの画像の異常部位の差分 (DWI/PWI mismatch) が、脳循環不全状態 (misery perfusion) と考えられた。こうした仮説のもと DIAS では DWI/PWI mismatch の有無が患者選択に応用されたものの、上述のように有効性が示せなかったことから、この画像評価法自体の信頼性も疑問視され、さらに高い精度で生理機能や病態を反映する画像法の必要性が高まっている。

一方、前臨床試験での動物実験にも、いくつかの問題点が指摘されている⁹⁾。動物の場合には臨床試験に近い神経脱落症状の定量的評価は困難である。また動物モデルと言えども、再現性ある神経症状の病態モデルを作成することが難しく、剖検脳における脳梗塞の体積評価も死後変化は避けられない。加えて動物実験では、ラットやマウスなど齧歯類を対象とすることが多く、効果・安全性にヒトとの間に種差がある可能性が考えられる。さらに、(臨床試験のように) 動物実験を無作為・盲目的に行うことは単一実験室レベルでは少ない。評価の客観化や、無作為化・盲目性高い前臨床研究の必要性が叫ばれている。

このように脳卒中の臨床試験、前臨床試験ともに神経画像法を活用し、患者適応選択法や surrogate marker として使えないか期待されている。そのためには、病態・生理機能を定量できる画像作りや画像法の標準化、surrogate marker としての画像応用法の開発、新

しい病態を見る画像法の開発が必要である。

II. PETによる迅速脳血流酸素代謝測定法

虚血による組織障害の本質は、酸素供給低下による組織酸素代謝の低下である⁶⁾。そのため、組織の酸素代謝の測定は、虚血度を見る方法として重要視されてきた。従来、脳酸素代謝測定はポジトロンエミッショントモグラフィ (PET) でのみ可能で、長時間 (1~2 時間程度) かけて測定するため慢性期疾患のみに適応が限られてきた。当部では、より短時間で血流・酸素代謝の測定ができる方法の開発を進め、診断用薬剤の投与方法および解析手法の工夫によって短時間で脳血流・酸素代謝測定が可能であることを示した⁷⁾。実際に、全脳酸素摂取率の測定法として確立している脳動静脈較差法と比較しても、十分な精度で測定できることも確認した (図 1A~C)。

この画像法開発は、工学的な技術とソフトウェア・プログラミング技術に依存している。脳の血流を測定するには診断薬剤として $^{15}\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ 、脳酸素代謝を測定するためには $^{15}\text{O}-\text{O}_2$ を用い、いずれも半減期が約 2 分と、半減期の非常に短い放射能標識薬剤である。しかし、1つの薬剤を生体に投与し PET 撮像を終了した後、別の薬剤を投与するには、最初に使用した薬剤の放射能濃度が無視できる程度に減衰するのを待つ (通常 10~15 分程度) 必要があった。この待ち時間に注目し、前の薬剤の放射能が残留しても次の薬剤を投与できるよう、工学的工夫により可能になったのである。

現在、検査時間は (PET 撮像だけで) 約 20 分以内で行うことが可能で、実際に国立循環器病センター病院でも臨床検査が行われ、急性期脳卒中の病態診断の有用性も検討されている (図 1D)。こうした技術開発の応用には PET 装置だけでは不十分で、薬剤投与後の動脈中の放射性薬剤濃度測定、臓器での薬物動

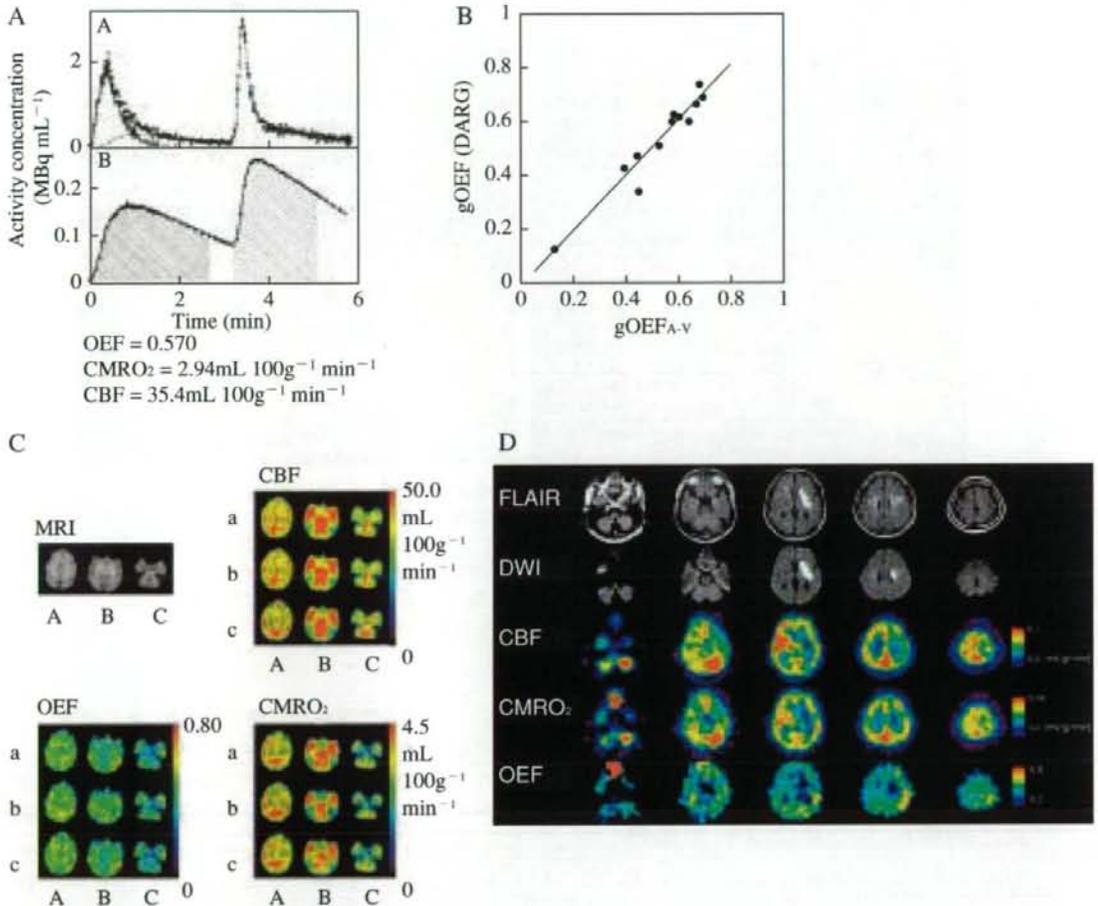


図1. PETを用いた迅速脳血流酸素代謝測定DARG法⁷⁾

- A: PET撮像中に2種類の放射性トレーサ; $^{15}\text{O}\text{H}_2\text{O}$ と $^{15}\text{O}\text{O}_2$ を投与した際の血液中(上段), 脳組織内(下段)の放射能濃度時間変化. 1回目の薬剤の放射能が残っている状態で, 2回目のトレーサを注入している. 残存する放射能を含めて動態解析することで, それぞれのトレーサから得る生理機能(脳血流, 酸素代謝)を定量的に評価する.
- B: 脳動静脈較差法による全脳酸素摂取率と, PETのDARG法により求めた全脳酸素摂取率との関係. 有意な相関を示し, 酸素摂取率の正確な評価ができていていることを示唆する.
- C: 過去の方法(ARG法)と比較し, DARG法の画像は画質の点でも遜色はない.
- D: 臨床例において行ったPET迅速脳血流酸素代謝測定. 急性期拡散強調画像(DWI)にて左基底核に高信号域を認める症例. 同時期に行ったPETにより同部の酸素代謝(CMRO₂)の低下, およびその周囲の血流(CBF)低下や酸素摂取率(OEF)上昇が観察された.

態モデルを仮定し生理量(脳血流や酸素代謝)の産出などの過程を含み, 測定装置それぞれの放射能測定の校正や装置間の校正作業など

が必要で, 工学者の支援も必要である. 煩雑な作業を昨今の医療環境で行うこと自体しばしば困難で, 定量測定法の汎用化を妨げてい

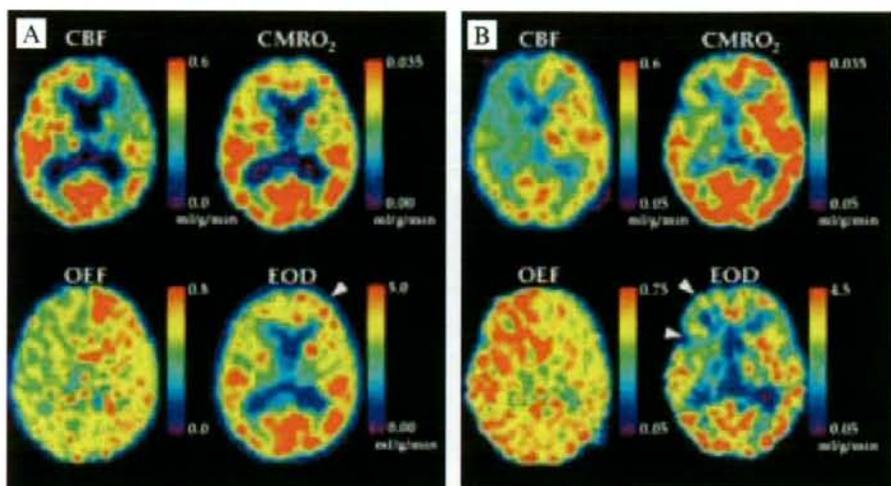


図2. 毛細血管機能を調べる画像評価法：有効酸素拡散能 (EOD)

同程度に虚血度の高い症例 (A), (B) において, 脳血流 (CBF) の低下, 酸素摂取率 (OEF) の上昇が観察されるが, 症例 (A) では有効酸素拡散能 (EOD) がやや上昇し, 酸素代謝 (CMRO₂) は保たれるが, 症例 (B) では EOD が低下し酸素代謝も低下している. 有効酸素拡散能は, 毛細血管レベルの機能的変化 (毛細血管床の増減やヘモグロビンの酸素親和性の変化) に左右され, 毛細血管機能の面から血流と代謝の関係を観察する方法と考えられている⁸⁾.

るのも確かで, 今後さらに簡略化・自動化する方策も必要である。

Ⅲ. 画像による新たな病態把握

脳虚血時の脳酸素代謝画像から, どのような情報が得られるか? 病態に, より直結する情報を得ることで, 診断精度の向上が可能と考えられる。虚血の本態は血流の途絶による酸素供給の低下である⁹⁾。組織への酸素供給量は, 血流量と血液から組織への酸素の取り込み効率で決まる。これは, 酸素が組織・細胞内への酸素移行がトランスポーターなどの担体蛋白などなしに, あくまで酸素分圧の高低差に依存して取り込まれるためである。動脈血中の酸素分圧は約 100mmHg, 脳組織内の酸素分圧は 0 ~ 5mmHg 程度と非常に低いことから, この分圧勾配に従って血液中 (毛細血管) から酸素が拡散し, 組織内に分散す

る。流入した酸素のほとんどは, ミトコンドリア内に存在するチトクローム C 蛋白と強力に結合し, 酸化・還元反応が進む。脳組織は非常にエネルギー代謝が速く, 脳内に酸素を貯留するシステムもほとんどないため, 流入した酸素は直ぐにエネルギー産生に使用される。脳梗塞が起きると血管の閉塞などにより脳血流が低下し, 脳内の酸素貯留はほとんどないため, 血流低下により酸素供給の低下は即エネルギー代謝維持不能に陥る可能性は高い。しかし, 低酸素症と異なり脳虚血の場合, 血液の酸素化は保たれているため, 脳の毛細血管の拡張・動員やヘモグロビンの酸素親和性の変化により, 実質的な組織酸素移行度が上昇する可能性が古くから指摘されてきた。我々はこの毛細血管レベルの酸素移行機能を一括したものとして画像化し⁸⁾, 従来の血流や酸素代謝画像では評価できない虚血病態の

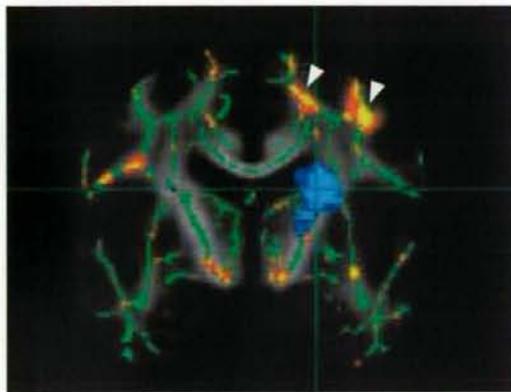


図3. 拡散テンソル画像法 (DTI) による皮質下脳梗塞慢性期の病態把握

Pure motor hemiparesis (片側運動麻痺) を呈した皮質下脳梗塞症例群に生じた白質微細構造上の変化。視床前部を通る冠状断を示す。皮質下梗塞は、側脳室レベルの半卵円中心に最も頻度高く分布 (青部)。拡散テンソル画像から得られる拡散異方性の指標 (FA 値) は、脳梗塞慢性期に (急性期に比して) 皮質下梗塞と同側の運動野皮質直下白質において低下し (赤-黄部、矢頭)、神経線維の逆行性もしくは順行性の変性を示唆する。個体間の脳白質の形の違いを標準化して解析するため、白質の骨格部 (緑の部分) への投影を行ったあと画素ごとに FA 値を比較した (Tract Based Spatial Statistics : TBSS 法¹⁰⁾。

存在を観察した (図2)。今後、さらに虚血時の病態把握への応用が期待される。

もう1つ近年注目されている画像法は、MRIを用いた拡散テンソル画像 (DTI) である。これは、虚血診断用の拡散強調画像 (DWI) と違って、拡散運動の方向依存性を詳細に観察するため、拡散強調傾斜磁場の方向解像度を上げた撮像法である。神経線維の走行方向に依存し拡散運動の特性が変化するため、神経線維連絡性の変化を観察する手法として期待されている。当部では、空間的に均等な81方向の拡散テンソル画像収集法や解析法を開発し、脳卒中や限局性脳損傷での病態把握研究を進めている (図3)。過去のサル脳で

の電気生理学および解剖学的検討では、限局性の運動野皮質梗塞によってその脱落機能を再現するため、周囲の皮質 (前運動野など) の機能的活動が賦活すること¹¹⁾や、また周囲の皮質間の神経線維連絡 (前運動野と感覚野間など) の再生¹²⁾などが観察されており、機能の代償や可塑性のメカニズムも少しずつ分かっている。近年、ロボットを用いた運動機能補助技術や Brain-Machine Interface (BMI) による脳神経活動情報収集技術¹³⁾などの工学分野の研究・技術革新が進んでおり、こうした可塑性のメカニズムの解明研究を併せて進めることで脳損傷慢性期患者の機能補助治療の進歩が期待される。

IV. 画像による脳梗塞予後推定能・リスク評価

さて、急性期脳卒中の画像が得られたとしても、虚血度に関わる情報をどのように抽出するか。簡単そうであるが、難しい問題である。PETで得られる画像は脳血流、酸素代謝、酸素摂取率、血液量などいくつかの変量が得られるが、それぞれの変量がどのように変化しているかは分かっても、どの程度予後を推定できるかという点で定量的な解析はされてこなかった。過去の動物実験やPET研究から、脳血流値として脳梗塞に至る閾値は8~10mL/100g/min以下、ペナンプラ領域として15~20mL/100g/min以下と考えられてきたが、実際には血流低下後の組織の転帰は脳血流閾値で明確に二分できず、生物現象として確率的に梗塞転化が起こると考えられる。また、脳血流だけでなく酸素代謝、摂取率、血液量が測定できたとき、それぞれの測定変量がどの程度梗塞転化を予測できるかという点で実際の解析が乏しかった。

複数の測定変量がある場合に、それらと関連する事象が確率的に生じる場合、先の測定変量からその事象の発生確率を数学的に予測

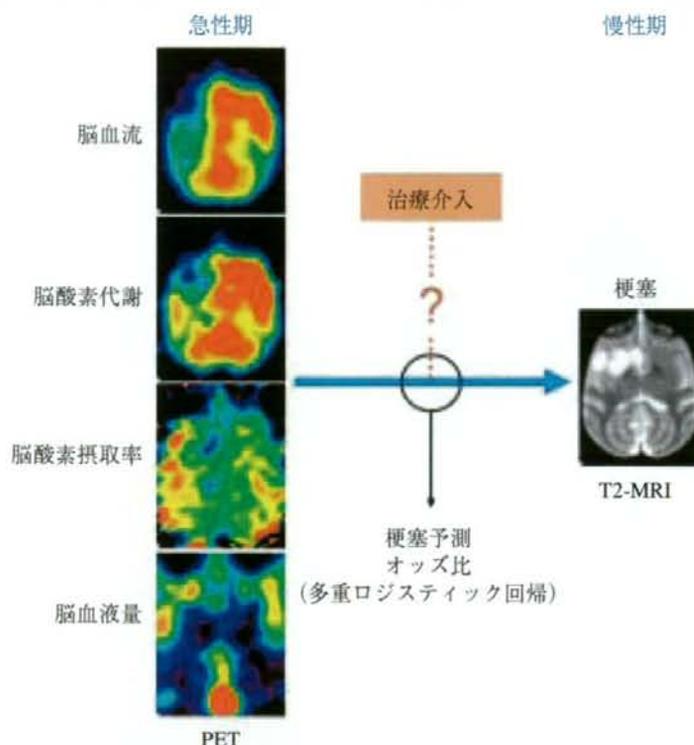


図4. 急性期PET画像と慢性期梗塞分布画像(T2強調画像)から判定する梗塞危険率の評価

病変部位の多彩な脳梗塞では部位に対応する脱落症状も多彩で、症状の観察のみでは多数例での観察が避けられない。前臨床段階でも多数例の実験や症状定量的評価は困難で、surrogate markerとしての画像評価法への期待は大きい。急性期PET画像(左列:脳血流, 酸素代謝, 酸素摂取率, 脳血液量)と慢性期梗塞分布画像(右: T2強調画像)を用いて多重ロジスティック回帰を行うことで、梗塞転化の危険率(オッズ比)を評価できる。治療の介入の際は、対象群と比して梗塞危険率が低値を呈するか検定することで治療効果が調べられる。神経保護薬や血栓溶解剤の試験に有用と考えられる。

することが可能である。多重ロジスティック回帰と呼ばれる解析法で、医療界ではフラミンガムスタディ(Framingham study)で初めて使用され、危険因子や危険率という概念が導入された。これを応用することで複数の脳機能測定値を用いて、その後に発生する脳梗塞を予測し、それぞれの変量の変化量に対する(梗塞になる)危険率を評価できる。すなわ

ち、急性期に得た脳血流・酸素代謝画像(脳血流, 脳酸素代謝, 酸素摂取率, 脳血液量)を使って慢性期に得る脳梗塞の分布(例えばT2強調画像)を解析することで、各PET測定項目の変化がどの程度脳梗塞の転化を予測できるか、その危険率をオッズ比として評価できる(図4)。この手法を応用することで、新しい薬剤が有効であったかどうかを、梗塞転

化の危険率が下がったかを調べることで検討できると考えられる。また、学習題材として既に急性期虚血時画像と慢性期脳梗塞分布画像があれば、それらに基づいた梗塞予測確率マップを作製することも可能で、患者選択法として応用できる可能性もある。

V. 脳卒中治療開発と前臨床試験と画像法

脳卒中治療法の開発段階で多くの動物実験が行われる。細胞レベルや齧歯類動物を用いた基礎的検討は必ず行われるが、その知見をそのままヒトの脳に応用できるか疑問は大きい。動物種の違いによって虚血や脳機能再生の病態が異なること⁹⁾、特にラット、マウス、マーモセットのような無皺脳とヒト脳のような有皺脳では血管構築などの違いから虚血病態が違う可能性¹⁰⁾も指摘されており、ヒトに近い脳構造を持つ高等霊長類動物での研究が望ましいと考えられている。ヒヒ属やマカク属サルなど高等霊長類動物の脳虚血動物モデルは1970年代から使われ、多くは中大脳動脈第1部(M1)を標的として人工塞栓術、経眼窩的結紮術、クリッピング、バルーンカテーテルによる閉塞術などで作製されたが、梗塞巣の発現率が低く、致死例も存在し、薬効評価に耐える安定したモデルに至っていない。これはモデル作製法が侵襲的であることや、M1部分の閉塞ではそれ以遠の血管閉塞度や皮質枝間側腹血行路の程度により虚血度に個体差が生じるためと考えられる。また、外科的手法による血管閉塞では臨床病態と異なるため、血栓溶解剤を含めた薬効評価に使用できない。

そうしたなか、Kitoらはあらかじめ内頸動脈に留置したカテーテル経路で自家血栓を注入する方法で、より非侵襲的に、より臨床に近い病態の脳梗塞モデルを作製した¹¹⁾。このモデルは病態が臨床に酷似するが、梗塞巣の分布はバラつき神経症状も多彩である。

我々は超選択的カテーテルを用いて、血栓を目的とする部位に注入することで再現性高い大きさ・分布の梗塞巣を形成し、梗塞部位に対応した神経脱落症状を呈するモデルを作製し¹²⁾、今後の薬効評価に応用可能と考えている。再現性高く血管を閉塞したとしても、側副血行による代償機構は個体ごとに異なるため、画像法を導入して前節に述べた解析を用いることで個体差を考慮した有効性判定が可能と考えられる。

VI. 画像法・解析法の標準化と臨床試験

さて、定量的病態画像化が可能になっても、脳梗塞の新規薬剤の開発に直結するだろうか？ 臨床試験の場合には多施設多症例の試験が必要で、測定や解析が高度になるほど施設間・測定装置間を超えた高いレベルの標準化の整備も重要な課題である。急性期のperfusion CT, MRIやdiffusion MRIについて標準化が重視され、撮像パラメータや解析法の標準化、撮像データの中央集約化が現在進行中である^{14,15)}。古くから脳血流診断法として一般病院でも行われてきたシングルフォトンエミッショントモグラフィ(SPECT)装置も標準化の動きがあり、標準化された放射能校正、画像収集、画像再構成、吸収補正などを一括したソフトウェアパッケージが使われるようになった。これにより装置間や施設間差を最小としたSPECT画像の標準化が進み、従来不可能であった物理量としての放射能分布の定量画像が得られるようになってきた¹⁶⁾。この意義は大きく、今後、多施設・多症例検討が必要な臨床研究での画像診断法として期待が大きい。生理機能画像の定量化には、それ以外にも検査者の手技・検査実施法の標準化(薬剤の投与方法など)や、ハード面での標準化(複数の測定間の均一性、安定性や精度校正など)も重要で、今後これらの簡略化、自動化など機器メーカー側の協力・開

発も必要である。

まとめ

近い将来の新しい脳卒中治療法として、神経保護薬や脳・血管再生医療などにかかる期待は大きい。安全帯域が狭いことの多い脳卒中急性期治療の試験では、これからも患者選択法としての画像法利用が進むと思われるが、その際には、①病態・生理機能を定量できる画像作り、②画像法の標準化、という課題の克服が鍵となっている。一方、surrogate markerとしての画像応用は未開発領域で、予後推定法など個体差を考慮した画像評価法の構築が望まれ、前臨床、臨床試験を含めた応用研究が必要である。また、一度脱落した脳機能を回復させる慢性期の脳卒中治療法が全くないうえ、非侵襲画像法を用いた可塑性に関わる病態解明とBMIの医工学技術と組み合わせることで機能補助医療の進歩が期待される。

§ 文 献

- 1) Astrup J, Symon L, Branston NM, et al : Cortical evoked potential and extracellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischemia. *Stroke* 1977;8(1): 51-57.
- 2) Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, et al : Dose escalation of desmoteplase for acute ischemic stroke (dedas) : Evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke* 2006;37(5):1227-1231.
- 3) Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, et al : The desmoteplase in acute ischemic stroke trial (dias) : A phase ii mri-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke* 2005; 36(1):66-73.
- 4) Lo EH : A new penumbra : Transitioning from injury into repair after stroke. *Nat Med* 2008;14(5): 497-500.
- 5) Recommendations for standards regarding preclinical neuroprotective and restorative drug development. *Stroke* 1999;30(12):2752-2758.
- 6) Siesjo BK : Brain energy metabolism. Wiley, New York, 1978.
- 7) Kudomi N, Hayashi T, Teramoto N, et al : Rapid measurement of CMRO₂ and CBF with the dual administration of ¹⁵O-labeled oxygen and water during a single pet scan - a validation study and error analysis in anesthetized monkeys. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005;25(9):1209-1224.
- 8) Hayashi T, Watabe H, Kudomi N, et al : A theoretical model of oxygen delivery and metabolism for physiological interpretation of quantitative CBF and CMRO₂. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:1314-1323.
- 9) Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, et al : Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* 1996;272(5269):1791-1794.
- 10) Dancause N, Barbay S, Frost SB, et al : Extensive cortical rewiring after brain injury. *J Neurosci* 2005; 25(44):10167-10179.
- 11) Lebedev MA, Nicolelis MA : Brain-machine interfaces : Past, present and future. *Trends Neurosci* 2006;29(9):536-546.
- 12) Kito G, Nishimura A, Susumu T, et al : Experimental thromboembolic stroke in cynomolgus monkey. *J Neurosci Methods* 2001;105(1):45-53.
- 13) Piao R, Hayashi T, Teramoto N, et al : Acute embolic stroke model in cynomolgus monkeys using autologous blood clot. 23rd International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function. 2007.
- 14) Wintermark M, Albers GW, Alexandrov AV, et al : Acute stroke imaging research roadmap. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(5):e23-30.
- 15) Wintermark M, Albers GW, Alexandrov AV, et al : Acute stroke imaging research roadmap. *Stroke* 2008;39(5):1621-1628.
- 16) Kim KM, Watabe H, Hayashi T, et al : Quantitative mapping of basal and vasoreactive cerebral blood flow using split-dose ¹²⁵I-iodoamphetamine and single photon emission computed tomography. *Neuroimage* 2006;33(4):1126-1135.
- 17) Smith SM, Johansen-Berg H, Jenkinson M, et al : Acquisition and voxelwise analysis of multi-subject diffusion data with tract-based spatial statistics. *Nat Protoc* 2007;2(3):499-503.

心血管疾患診療のエクセレンス

監修 矢崎義雄

編集 相澤義房/今泉 勉/島本和明/友池仁暢/永井良三/松崎益徳

発行 平成20年7月1日

日本医師会

〒113-8621 東京都文京区本駒込2-28-16

電話(03)3946-2121(代表)

別 冊

中沢一雄, 原口 亮, 東 将浩: 代表的心血管疾患の最新画像診断——心血管系の構造。矢崎義雄(監), 心血管疾患診療のエクセレンス, 日医雑誌 2008; 137(特別号<1>): S2-3

川村 淳: 代表的心血管疾患の最新画像診断——狭心症。矢崎義雄(監), 心血管疾患診療のエクセレンス, 日医雑誌 2008; 137(特別号<1>): S4-5

須山和弘: 代表的心血管疾患の最新画像診断——不整脈。矢崎義雄(監), 心血管疾患診療のエクセレンス, 日医雑誌 2008; 137(特別号<1>): S6-7

大塚頼隆: 代表的心血管疾患の最新画像診断——急性心筋梗塞。矢崎義雄(監), 心血管疾患診療のエクセレンス, 日医雑誌 2008; 137(特別号<1>): S7-8

中谷 敏: 代表的心血管疾患の最新画像診断——弁膜疾患。矢崎義雄(監), 心血管疾患診療のエクセレンス, 日医雑誌 2008; 137(特別号<1>): S9

東 将浩, 内藤博昭: 代表的心血管疾患の最新画像診断——心膜疾患。矢崎義雄(監), 心血管疾患診療のエクセレンス, 日医雑誌 2008; 137(特別号<1>): S10

橋村一彦: 代表的心血管疾患の最新画像診断——心筋疾患。矢崎義雄(監), 心血管疾患診療のエクセレンス, 日医雑誌 2008; 137(特別号<1>): S11

竹下 聡: 代表的心血管疾患の最新画像診断——動脈疾患。矢崎義雄(監), 心血管疾患診療のエクセレンス, 日医雑誌 2008; 137(特別号<1>): S12

占政康直: 代表的心血管疾患の最新画像診断——動脈硬化。矢崎義雄(監), 心血管疾患診療のエクセレンス, 日医雑誌 2008; 137(特別号<1>): S13

中西宣文: 代表的心血管疾患の最新画像診断——肺循環系疾患。矢崎義雄(監), 心血管疾患診療のエクセレンス, 日医雑誌 2008; 137(特別号<1>): S14

石田良雄: 代表的心血管疾患の最新画像診断——全身疾患に合併する心血管疾患。矢崎義雄(監), 心血管疾患診療のエクセレンス, 日医雑誌 2008; 137(特別号<1>): S15-16

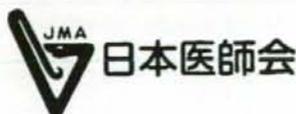
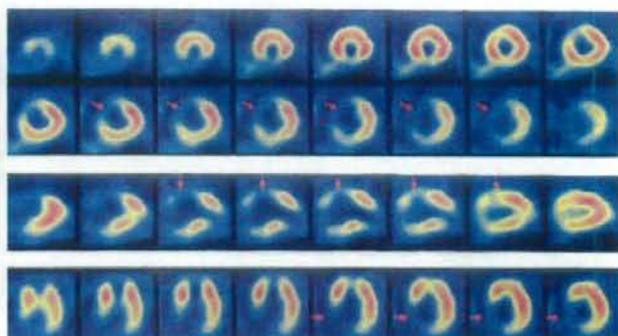


図1 心サルコイドーシスの画像診断

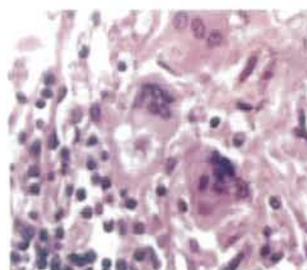
心サルコイドーシスでは、心電図(Holter 心電図)(完全右脚ブロック、房室ブロック、心室頻拍、心室性期外収縮、異常Q波、ST変化など)、心エコー図(a)、心筋血流シンチグラフィ(b)において特徴的な異常所見が観察される。しかし、これらは必ずしも疾患に特異的なものでなく、これらの方法では診断が困難な場合が少なくない。そこで、確定診断は、心筋生検による病理組織診断(c)に委ねられることになる。“乾酪壊死を伴わない類上皮肉腫”の存在が決め手となる。しかし、心筋生検では、病巣が一般には限局性であるために組織採取がうまくいかず、確定されないケースも少なくない。この限界に対して、腫瘍・炎症病巣を映像診断できる^{99m}Tc-⁴³KGa(ガリウム)シンチグラフィ(d)や¹⁸F-FDG PET 検査(e)の適用が注目されている。



a: 心エコー図
中隔基部の菲薄化(↑)。



b: 心筋血流シンチグラフィ(SPECT)
冠動脈走行に一致しない局所欠損像(↑)。心基部に多い。



c: 心筋生検
乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉腫。



d: ^{99m}Tc-⁴³KGa(ガリウム)シンチグラフィ
左室心筋の前壁ならびに前側壁の基部に陽性集積が認められる。

(次ページにつづく)

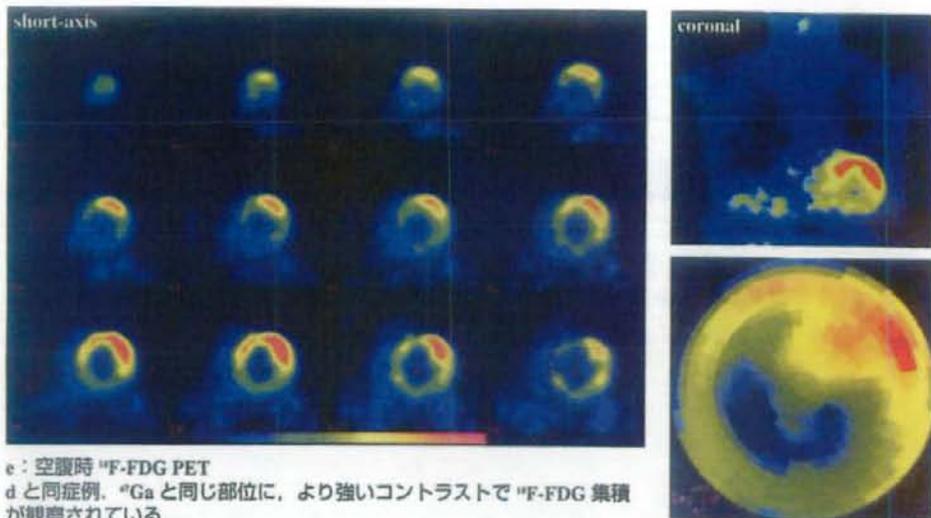
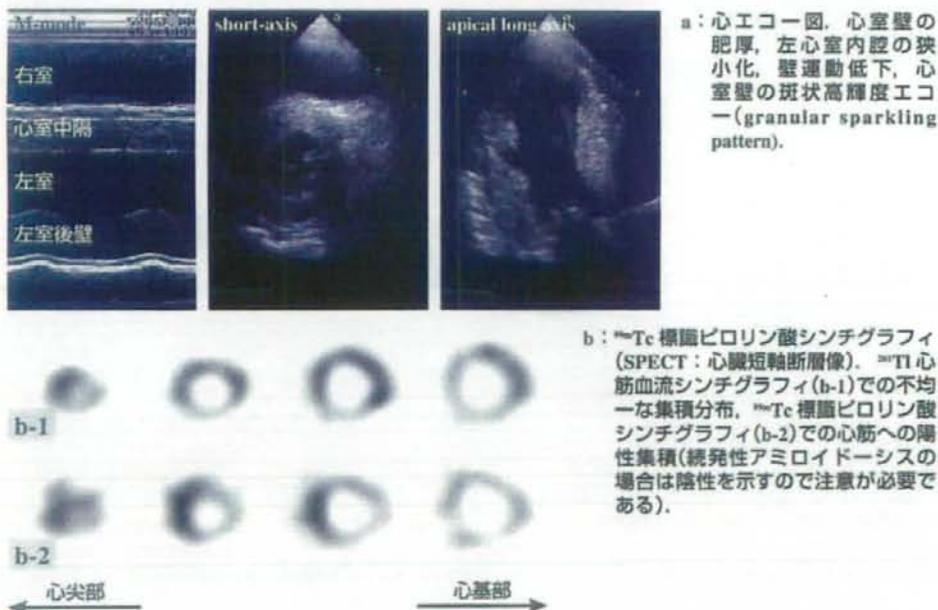


図2 心アミロイドーシスの画像診断

心アミロイドーシスでは、高度な心室壁の肥厚が認められるにもかかわらず、心電図で高電位が観察されないこと、心エコー図(a)での心室壁の斑状高輝度エコー所見、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識ピロリン酸シンチグラフィ(b)での心筋への陽性集積像などが特徴的である。最終的には心筋生検(コンゴレット染色)にて確定診断が行われる。



1. 頸動脈

1-4. ^{18}F FDG-PETによる動脈硬化(プラーク)
イメージングの現状

Can ^{18}F -Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography
Imaging Provide a Noninvasive Measure of Plaque Inflammation?

福地 一樹¹⁾, 石田 良雄²⁾

静岡県立総合病院 PETイメージングセンター¹⁾ 国立循環器病センター 放射線診療部²⁾

Kazuki Fukuchi, M.D.¹⁾ and Yoshio Ishida, M.D.²⁾

1) PET Imaging Center, Shizuoka General Hospital

2) Department of Nuclear Medicine and Radiology, National Cardiovascular Center

日獨医報 第53巻第2号 2008

別刷

1. 頸動脈

1-4. ¹⁸F-FDG-PETによる動脈硬化(プラーク)イメージングの現状

福地 一樹¹⁾, 石田 良雄²⁾

静岡県立総合病院 PETイメージングセンター¹⁾ 国立循環器病センター 放射線診療部²⁾

Can ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Imaging Provide a Noninvasive Measure of Plaque Inflammation?

Kazuki Fukuchi, M.D.¹⁾ and Yoshio Ishida, M.D.²⁾

Summary

Preliminary data have demonstrated that positron emission tomography (PET) with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸FDG) can identify inflamed atherosclerotic plaques in animal models. In the clinical setting, we have encountered the several cases with severe atherosclerosis and positive accumulation of ¹⁸FDG in vessel walls, arterial aneurysms and carotid plaque. ¹⁸FDG accumulation in atherosclerotic lesions might indicate the severity of plaque inflammation. However, the usefulness of ¹⁸FDG-PET in diagnosing atherosclerotic plaques has yet to be evaluated on sufficiently large number of patients and the clinical meaning of what ¹⁸FDG accumulation indicates, in detail, remains unclear. Further evaluation is needed to clarify whether ¹⁸FDG-PET may be of value for determination of therapeutic strategy. To solve this issue, hybrid PET/CT

- 1) PET Imaging Center, Shizuoka General Hospital
2) Department of Nuclear Medicine and Radiology, National Cardiovascular Center

NICHIDOKU-IHO
Vol. 53 No. 2 52-58 (2008)

technology is useful to detect plaque inflammation and anatomical information including degree of luminal stenosis and calcification, simultaneously.

¹⁸F-FDGによる動脈硬化イメージングの原理

分子生物学的手法による動脈硬化の病態解明が進むなか、炎症反応や炎症細胞浸潤が、動脈硬化巣の形成から不安定プラークの破綻に至るさまざまな局面に関与していることが確認されるようになってきている¹⁾。また炎症マーカーである高感度C-reactive protein(CRP)が動脈硬化の病態と密接な関係があることが臨床的にも判明し、現在では動脈硬化を炎症の観点から探求するに至っている。

一方、核医学の分野においては¹⁸F-FDG-PETによる腫瘍イメージングの普及に伴い、¹⁸F-FDGのさまざまな非腫瘍

性病変への集積が判明してきた。そして、それらの多くは炎症巣あるいは炎症細胞への集積であることから、最近ではこの特性を利用した「¹⁸F-FDG-PETによる炎症イメージング」も行われている。PETは、従来の白血球や好中球をガンマカメラ用の放射性薬物で標識する炎症シンチグラフィに比較し、より空間分解能と感度に優れたイメージを短時間で得ることが可能である²⁾。この「PETによる炎症イメージング」という概念をさらに発展させたのが「¹⁸F-FDG-PETによる動脈硬化およびプラークの性状診断」である。これは、急性冠症候群や急性脳塞栓症といった、不安定プラークの破綻に端を発する病態において、従来の形態診断とは異なる情報、つまり動脈硬化

の炎症細胞活性を機能的に画像化する試みである。これまで動脈硬化のモデル動物を用いた実験系では、 ^{18}F FDGの集積と動脈硬化巣の活動性やマクロファージの数との相関、あるいは*in vivo*画像の可能性が報告されており³⁾、臨床応用が大変注目されている。本稿では、頸部・胸部・腹部動脈硬化巣の ^{18}F FDGによる評価の現状と問題点をこれまでの報告と自験例を含めて解説する。

撮像方法と評価法

通常の腫瘍 ^{18}F FDG-PETに準ずる方法で行われる。すなわち、5時間以上の絶食条件下で、 ^{18}F FDG 3.7~5.0MBq/kgを静注し、1時間後から撮像する。これまでのデータの多くは、PET検診や担癌患者における腫瘍イメージングと併用されたプロトコルであるため、静注後1時間前後での検討であるが、プラークの描出に特化した場合、正常組織の集積(バックグラウンド)を下げ、コントラストの良い画像を得る目的で、投与量を増やし(5.0~8.0MBq/kg)、かつ静注後2~3時間後(^{18}F の1半減期以上)に撮像する方法も行われている。

得られたPETデータは解剖学的情報を有しないため、プラークの集積を検討するためには形態情報と融合することが必須である。通常は、別に撮像された造影CTやMRIとの融合画像作成が行われる。近年、普及しているPET/CTでは機能と形態診断を同時に行えるメリットがあり、プラーク診断においても、有用と考えられている(図1)。

PETは吸収補正の行われた正確なカウントを正確な位置情報とともに得るモダリティであるため、放射線量とPETカメラの校正が確実に行われていれば、トレーサ分布を定量的に計測することが可能である。 ^{18}F FDG-PETの場合、簡便な定量法として投与量を体重で正規化した「SUV(standardized uptake value)」という単位が用いられることが多い。これは「投与された ^{18}F FDGが体内に均一に分布し、排出されないと仮定した場合の組織の放射能濃度を1とし、それに対し、関心領域の放射能濃度が何倍であるか」を表現した値である。プラークの評価にもこのSUVが用いられるが、撮像のタイミングにより変化する数値であることから、定まったプロトコルでの比較が必要であることを念頭に置くべきである。

胸部大動脈

^{18}F FDGによる大動脈硬化プラークの描出では、「胸部大動脈における偶発的集積」がよく知られている(図2)。PET/CT装置を用いたTatsumiらの報告では、腫瘍 ^{18}F FDG-PET検査85例中15例で胸部大動脈壁への ^{18}F FDGの集積が認められている⁴⁾。またAlaviらのグループは、この血管(壁)描出頻度と患者の年齢に密接な関連があることを詳細に報告している⁵⁾。いずれも腫瘍 ^{18}F FDG-PET患者を対象にした後ろ向き研究であるが、今後、経食道超音波検査によるプラーク性状との対比や、脳塞栓症発症との関連性など詳細な前向き調査が待たれる。 ^{18}F FDG-PETにより加齢性の動脈硬化進行と病的レベルの動脈硬化の鑑別が可能となれば、「生活習慣病スクリーニング」としての ^{18}F FDG-PET検査の意義は大きくなると考えるが、それをサポートするエビデンスはまだない。

われわれは、胸部大動脈瘤において、CTにおける瘤壁の造影効果に一致した ^{18}F FDGの高集積を認めた例を経験している(図3)。また、原因不明のCRP高値を示す患者の ^{18}F FDG-PETにおいて、胸部大動脈にびまん性の集積を認め、造影CTにて無症候性の胸部大動脈乖離を確認した例も経験した(図4)⁶⁾。どちらの症例もグラフト置換術が行われ、摘出動脈に高度の動脈硬化性病変を認めている。FDG集積は、動脈硬化、炎症の高度な病変での代謝亢進を反映しているものと思われる。

腹部大動脈

胸部大動脈への ^{18}F FDGの集積が比較的高頻度に認められるのに対し、同じ大動脈でも腹部大動脈は異なった傾向を示し、同血管への ^{18}F FDG集積頻度は胸部大動脈に比し非常に低い。これは腹部大動脈は胸部と異なり、周囲に ^{18}F FDGの生理集積を生ずる腸管が存在するため、描出が不良となるという ^{18}F FDG検査の限界も関係するものと思われる。

Sakalihanは ^{18}F FDG集積の認められる腹部大動脈瘤は、急速な瘤径の拡大や破裂のリスクが大きいと、 ^{18}F FDG-PET検査の有用性を報告している⁷⁾。ただし、われわれがグラフト置換術の適応となる最大短径45mmを超える腹部大動脈瘤6例の術前に ^{18}F FDG-PETを行った結果、明らかな集積を示す例はなかった(図5)。腹部大動脈では動脈硬化の進行(動脈瘤の形成)には炎症反応より

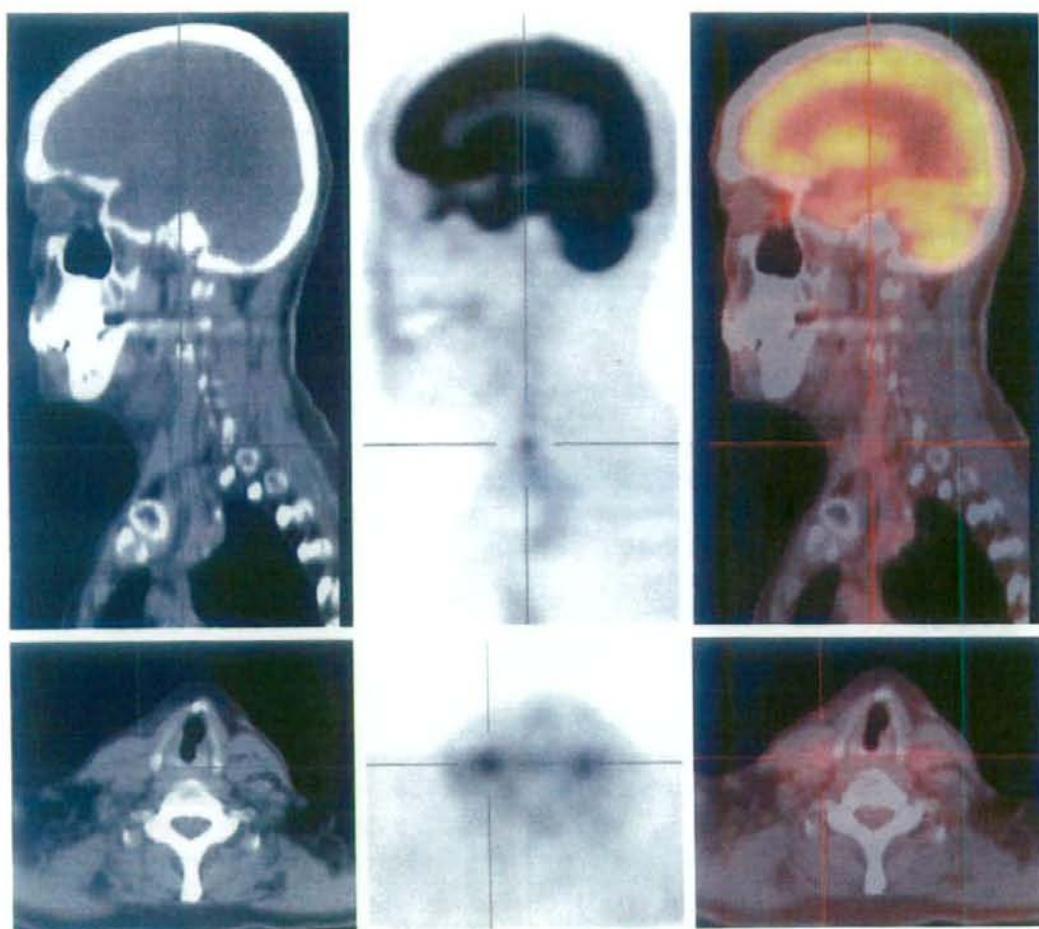


図1 腫瘍¹⁸F-FDG-PETでみつかった右総頸動脈狭窄症
PET/CTでは、CTによる形態情報とPETによる代謝情報を同時に得ることが可能である。

A | B | C

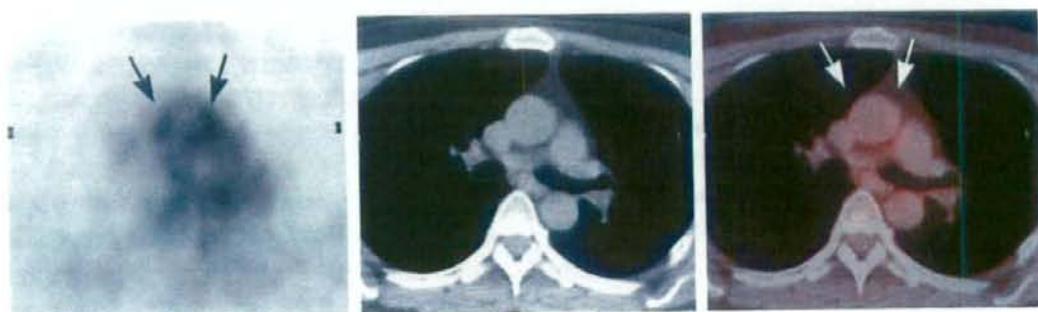


図2 腫瘍¹⁸F-FDG-PETでの胸部大動脈壁の¹⁸F-FDG集積例

A PET
B CT
C Fusion

A | B | C



図3 胸部大動脈瘤例

- A Enhanced CT
- B ¹⁸F-FDG-PET

A | B

造影CTで血栓形成と瘤壁の一部に造影効果を認める(A)。¹⁸F-FDGは造影効果のある部に一致した集積を認める(B)。

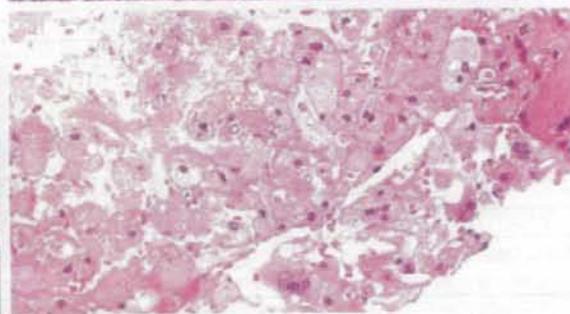
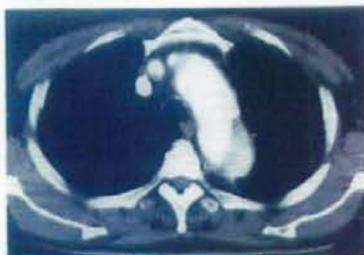
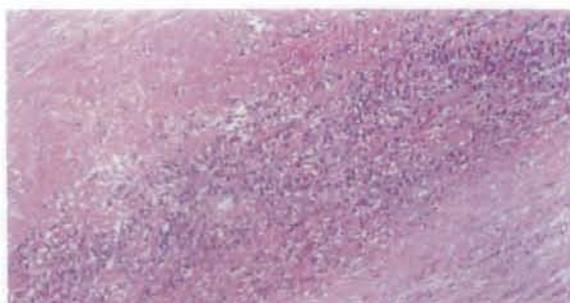


図4 ¹⁸F-FDG-PETで発見された無症候性大動脈炎例

- A ¹⁸F-FDG-PET
- B Enhanced CT
- C Histology

A | C
B | C

摘出標本で高度の動脈硬化性病変が確認された。

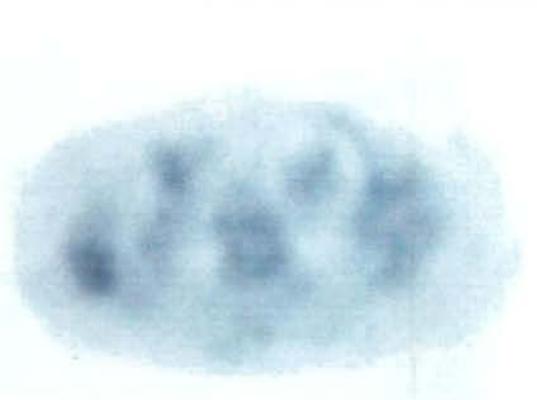


図5 88歳男性
A Enhanced CT
B ^{18}F -FDG-PET

腹部大動脈瘤(最大短径66mm)の術前CT(A)と ^{18}F -FDG-PET(B)。瘤壁への ^{18}F -FDGの集積は認められない。

A | B

機械的ストレスの影響が大きいとの報告も見受けられる⁹⁾。現時点では ^{18}F -FDGの集積から手術適応を決定するには至っていないが、今後の検討が待たれるところである。また、特殊な動脈瘤であるが、感染性動脈瘤や炎症性腹部大動脈瘤にも ^{18}F -FDGは炎症の活動性を反映し、集積するため、鑑別が必要となる場合もある。

頸動脈

頸動脈はプラークの性状診断が治療と予後に大きく関与する可能性が高い血管である。冠動脈に比べ、頸動脈は血管径が比較的大きく、また動きの影響が少ない。さらに、近傍に ^{18}F -FDGを集積する他臓器も少ないため、「 ^{18}F -FDG-PETによるプラークの画像化」のなかでも頸動脈のイメージングは大いに期待されている。

Weissbergらは2002年に少数例での検討ではあるが、症候性の頸動脈プラークには ^{18}F -FDGの集積が認められ、無症候性のプラークには集積を認めないことを報告している⁹⁾。2006年になり、Tawakolらは、頸動脈内膜剝離術(CEA)を受けた症例で術前の頸部 ^{18}F -FDG集積と摘出頸動脈標本のCD68染色によるマクロファージの割合を検討し、動物データと同様に ^{18}F -FDG集積とプラーク炎症に相関があることを示した¹⁰⁾。またTaharaらは、頸動脈の ^{18}F -FDG集積がスタチンによる抗炎症治療で改善することを報告しており¹¹⁾、臨床例でも頸動脈プラーク炎症の画像による評価のデータが蓄積されつつある。われわれも

総頸動脈のソフトプラークに ^{18}F -FDGが集積し、反対側のハードプラークには集積のない例を経験し、 ^{18}F -FDGがプラークの性状診断に有用な例を経験している(図6)。

しかしながら、症例が蓄積していくにつれ、偽陰性例が数多くみつまっている。われわれは、症候性でかつ血行再建術の適応となる重症頸動脈硬化患者13例を対象に ^{18}F -FDG-PET検査を試行したところ、わずか3例で有意狭窄病変への ^{18}F -FDG集積を認めたものの、多くの重症病変において ^{18}F -FDGの集積を認めなかった(図7)。特にCT、MRIなどの他の画像診断で重症と診断された病変への集積がほとんどなく、FDGが手術適応基準に新たな情報を付加することはなかった。前述のTawakolらのデータでも、 ^{18}F -FDG集積のない症例もCEA対象となっていることから、頸動脈プラークへの ^{18}F -FDG集積は、プラーク炎症の活動性を反映しているものの、strokeの発症メカニズム、治療方針決定など診断意義との関連を解明するには、さらに多数例での検討が必要と考えられる。また、偽陰性として血栓形成部にも有意集積がみられることがあり、注意を要すると考えられる(図8)。

おわりに

^{18}F -FDG-PETによる動脈硬化イメージングは緒に就いたばかりであり、いまだ不明な点も多いものの、今後、大いに注目すべき臨床研究であると思われる。 ^{18}F -FDG以外にも動脈硬化におけるアポトーシスを画像化する

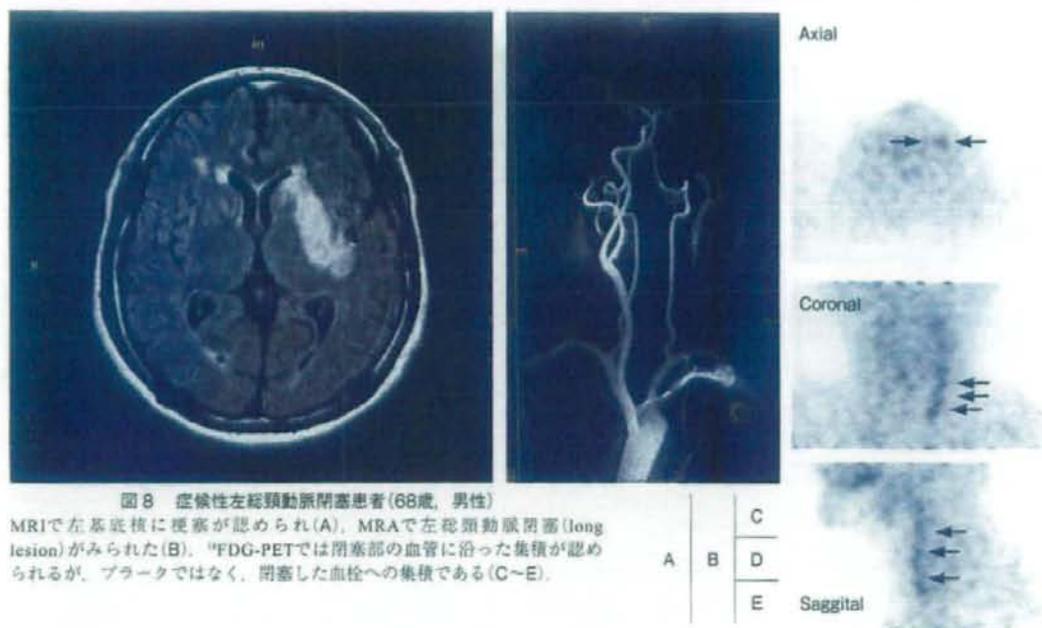


図8 急性性左総頸動脈閉塞患者(68歳, 男性)
MRIで左基底核に梗塞が認められ(A), MRAで左総頸動脈閉塞(long lesion)がみられた(B)。¹⁸F-FDG-PETでは閉塞部の血管に沿った集積が認められるが、プラークではなく、閉塞した血栓への集積である(C~E)。

Annexin Vやプラークの線維マトリックス溶解酵素に着目したSPECTリガンドなどの研究および開発も進行中であるが、広い臨床応用を考えると¹⁸F-FDGイメージングの可能性をさらに検討すべきであろう。

【参考文献】

- 1) Shah PK: Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol* 41: 15S-22S, 2003
- 2) Sugawara Y, Braun DK, Kison PV, et al: Rapid detection of human infections with fluorine-18 fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: preliminary results. *Eur J Nucl Med* 25: 1238-1243, 1998
- 3) Ogawa M, Ishino S, Mukai T, et al: ¹⁸F-FDG accumulation in atherosclerotic plaques: immunohistochemical and PET imaging study. *J Nucl Med* 45: 1245-1250, 2004
- 4) Tatsumi M, Cohade C, Nakamoto Y, et al: Fluorodeoxyglucose uptake in the aortic wall at PET/CT: possible finding for active atherosclerosis. *Radiology* 229: 831-837, 2003
- 5) Bural GG, Torigian DA, Chamroonrat W, et al: FDG-PET is an effective imaging modality to detect and quantify age-related atherosclerosis in large arteries. *Eur J Nucl Med*

Mol Imaging 35: 562-569, 2008

- 6) Yakushiji Y, Hasegawa Y, Fukuchi K, et al: Multiple acute ischemic brain lesions and increased fluorodeoxyglucose uptake in the ascending aorta. *Cerebrovasc Dis* 20: 480, 2005
- 7) Sakalihan N, Limet R, Defawe OD: Abdominal aortic aneurysm. *Lancet* 365: 1577-1589, 2005
- 8) Norman P, Spencer CA, Lawrence-Brown MM, et al: C-reactive protein levels and the expansion of screen-detected abdominal aortic aneurysms in men. *Circulation* 110: 862-866, 2004
- 9) Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, et al: Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation* 105: 2708-2711, 2002
- 10) Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG, et al: In vivo ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J Am Coll Cardiol* 48: 1818-1824, 2006
- 11) Tahara N, Kai H, Ishibashi M, et al: Simvastatin attenuates plaque inflammation: evaluation by fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 48: 1825-1831, 2006

トランスレーショナルリサーチを支援する

遺伝子医学 MOOK 9

Gene & Med.

ますます広がる 分子イメージング技術

生物医学研究から創薬,先端医療までを支える
分子イメージング技術・DDSとの技術融合

別 刷

株式会社メディカルドゥ

4. 心疾患の分子イメージング

1) 心筋エネルギー代謝

石田良雄・木曾啓祐

心臓病における心筋エネルギー代謝への注目は、代謝異常自身が直接の原因となる疾患が存在することとともに、原因にかかわらず心不全を進行させる重要な病態因子であることによる。本稿では、心筋代謝イメージング法として、①ATPなどの高エネルギーリン酸を計測する³¹P-MRS (核磁気共鳴スペクトル法, magnetic resonance spectroscopy), ②脂肪酸摂取を解析する¹²⁹I-BMIPP (β -methyl pentadecanoic acid) SPECT, ¹⁸F-FTHA (fluro-6-thia-heptadecanoic acid) PET, ③脂肪酸代謝速度を計測する¹³C-palmitate PET, ④グルコース摂取ならびに代謝率を解析する¹⁸F-FDG (fluorodeoxyglucose) PET, ⑤ミトコンドリアにおける酸素代謝 (TCA サイクル) を解析する¹³C-acetate PETを取り上げ、心臓病における臨床知見について概説する。

I. 心筋エネルギー代謝と分子イメージング

心臓は、周期的な心筋収縮・弛緩を維持するために、イオン輸送、サルコメア機能、細胞内カルシウムホメオスタシスなどの特別な細胞処理が必要であり、常に高いエネルギー (ATP) 需要がある。また、エネルギー基質を貯蔵する能力に限界があるため、ATP産生の代謝系は、需要と燃料供給 (エネルギー基質) の動的な変動に絶えず対応する必要がある。基本的には、主たるエネルギー基質としてグルコースと脂肪酸を利用し、「glucose-fatty acid cycle」と呼ばれる相補的な代謝調節に基づいて、需要に応じたATP産生能を維持している。そして、需要の急性変動ならびに慢性変動に対応するために、この代謝調節には基質の細胞内摂取から代謝プロセスにおいて多くのステップ

での制御機構がある。現在では、代謝中間産物、シグナル伝達、律速酵素や遺伝子調節などを介した酵素活性のアロステリック調節などの制御にまで研究が進んでいる。その中で、最近特に注目されているのが、脂肪酸摂取ならびにその代謝系を制御する核受容体型転写因子群 (PGC-1 α , PPAR α , ERR α) の役割である¹⁾。「glucose-fatty acid cycle」における基質の選択は、種々の生理的条件の変化ならびに病態によって変動することが知られているが (代謝シフト)、これを制御する重要な遺伝子機構と考えられている (図1)。

心臓病における心筋エネルギー代謝への関心は、代謝異常自身が直接の原因となる疾患が存在することとともに、原因にかかわらず心臓病の経過の中で心不全を進行させる重要な病態因子であることによる。心不全の進行は、ミトコンドリア呼吸鎖の活性が進行性に低下しATP産生能力が減少す

key words

心筋エネルギー代謝、代謝シフト、心不全、³¹P-MRS、SPECT、PET、¹²⁹I-BMIPP、¹³C-palmitate、¹⁸F-FDG、¹³C-acetate