

3 症 候

●はじめに

頸動脈狭窄症の多くは、高血圧症や高脂血症、糖尿病、喫煙などを基礎疾患として中高年以降に出現するアテローム血栓症によるものである。頸動脈狭窄により脳や眼の虚血症状が起こるが、その原因は支配領域の血流低下(血行力学性機序)と、頸動脈狭窄部位プラークや血栓などからの塞栓症(artery to artery embolism: 動脈間塞栓症)がある。また、若年に比較的多い頭蓋外頸動脈解離でも、高度狭窄に伴う血流低下や動脈間塞栓症による虚血症状が起こる。特徴的な症候として、解離局所の痛みや、解離部位の血管拡張による圧迫が原因で起こる脳神経麻痺症状がある。頸動脈狭窄症を見逃さないために、どのような症候から頸動脈狭窄症を疑うかを概説する。

1 過性脳虚血発作(TIA)および軽症脳卒中

過性脳虚血発作(TIA)は、虚血性脳血管障害の前駆症状として重要である。脳血管障害の約10%にTIAが先行するが、頭蓋外頸動脈の閉塞性病変では50~75%と高頻度で前駆症状として出現する^{1)~4)}。一方で、TIAや軽症脳卒中を発症した患者の約10%が1週間以内に脳卒中を発症するが、早期の評価と治療開始により実に80%の脳卒中を予防できる^{5)~7)}。つまりTIAや軽症脳卒中患者の中に頭蓋外頸動脈狭窄症例が含まれており早期介入が重要となる。典型的な頸動脈系TIAの症状は、1~10分程度で消失することが多い。食欲低下や感染などによる脱水、排尿や飲酒後の血圧低下などが誘因となり、血行力学性に片麻痺や半身の感覚運動障害などを呈する¹⁾。TIAや軽症脳卒中が出現する症候性頭蓋外頸動脈狭窄患者では、無症候である場合より積極的に頸動脈内膜剝離術(CEA)や頸動脈ステント留置術(CAS)などの外科的血行再建術を考慮する。

2 頸動脈狭窄症による症候

軽度から中等度の頸動脈狭窄では無症候に経過することも多い。North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial(NASCET)の狭窄度で50~70%を超えると虚血性脳血管障害や眼の虚血症状を発症する危険性が高くなる。内頸動脈から灌流する、眼動脈領域や中大脳動脈領域、前大脳動脈領域(後大脳動脈領域を含む場合もある)の虚血症状が起こるが、症候の組み合わせはさまざまである。ただし、眼動脈虚血と脳虚血を同時に発症することは少ない。

症候のみから頸動脈病変の存在を明らかにすることは比較的困難であるが、頸動脈聴診による血管雑音や、TIAや軽症脳卒中の先行、階段状の症状進行などから頭蓋外頸動脈病

変の存在を疑い、頸動脈超音波検査や頸部 MRA 検査、3D-CT 血管造影検査、脳血管造影検査で評価する。脳や眼の虚血症候を呈する場合には、短時間で症状が消失する場合でも、また症状が軽症である場合でも、頸動脈狭窄症の存在を疑い評価する。眼の症状として病側の単眼性視野障害が出現し、後頭葉や側頭葉の障害が原因で起こる半盲や四分盲とは病歴聴取や診察で鑑別できる。脳虚血症候では、ラクナ梗塞では通常出現しない大脳皮質の障害による意識障害や大脳皮質症状を呈し得る。病側と反対側の運動神経麻痺(片麻痺)や感覚障害、失語症状(多くは左大脳半球障害)、半側空間無視(多くは右大脳半球障害)、病側への共同偏視が代表的な症候である。一方、椎骨脳底動脈系の虚血に特徴的な複視、失調、回転性めまいは頸動脈系では通常起らないが、浮動性めまい、悪心、嘔吐、半盲や下四分盲は起こり得るので注意が必要である。また、頸動脈病変による広範な梗塞の場合には、病変と同側の発汗低下、眼瞼下垂、縮瞳などのホルネル症候群を認めることがある⁹⁾。

表 1 に頸動脈狭窄性病変によって起こる神経学的異常所見をまとめた⁹⁾⁻¹¹⁾。最も多い症候は頸動脈狭窄と反対側の運動神経麻痺(片麻痺)で、顔面を含まない場合もある。境界領域である皮質に限局した虚血の場合には手や肩、下肢に比較的限局する場合もある。血行力学的機序でも、動脈間塞栓症でも最も障害が出現しやすい身体部位は、対側の前腕と手である。麻痺とともに、もしくは単独で病変と反対側半身の感覚障害が出現し得る。虚血病巣の拡がりにもよるが、皮質症状として、優位半球(多くは左)の病変では失語(運動性失語、感覚性失語、超皮質性運動性失語、超皮質性感覚性失語、全失語など)、失計算、失書、失読など、劣位半球(多くは右)の病変では、半側空間無視や身体失認、病態失認などを伴うこ

表 1. 頸動脈狭窄症による虚血性脳血管障害の神経学的異常

		症候
意識		軽度から高度の意識障害
眼球位置		病側への共同偏視
高次脳機能性障害	優位半球障害 (多くは左)	失語症(運動性失語、感覚性失語、超皮質性運動性失語、超皮質性感覚性失語、全失語など)、ゲルストマン症候群(手指失認、左右失認、失算、失書)、失読など
	劣位半球障害 (多くは右)	半側空間無視、身体失認、病態失認、着衣失行など
脳神経		稀に半盲、下四分盲(後頭葉や側頭葉の障害)
運動		病側と反対側の片麻痺 顔面や四肢の一部に限局することがある
感覚		病側と反対側の全感覚低下 顔面や四肢の一部に限局することがある
深部腱反射、病的反射		病側と反対側の深部腱反射亢進 病側と反対側の病的反射出現
失調		基本的には出現しない
特徴的所見		Limb shaking Transient hemichorea 病変と同側のホルネル症候群

とがある。劣位半球の病変では、患者が症状に気づいていない可能性があり病歴聴取が困難なこともある。麻痺がなく、皮質症状のみを呈する場合には認知症状を呈する他疾患と間違われることがあり注意を要する。

3 頸動脈狭窄性病変に特徴的な症候

頻度は少ないが、高度な内頸動脈の狭窄性病変に特徴的な症候に limb shaking がある¹²⁾¹³⁾。Transient upper limb tremor と呼ばれ、発症早期に出現する。狭窄の対側上下肢の繰り返す、不随意的で、不規則な、震える動きである。Limb shaking は CEA によって消失するので、皮質境界領域の血行力学的な機序が原因と考えられている。局在関連性でんかんと鑑別に重要であるが、脳波異常を伴うこともある。

Transient hemichorea は、片側の手足を不規則に、目的なく迅速に動かす不随意運動であり、内頸動脈の閉塞性病変に比較的特徴的である。皮質下の血行力学的な虚血が原因とされる¹⁴⁾。

4 眼動脈虚血の症候

眼の虚血状態が非代償性に長期間継続すると、虚血性眼症を発症する¹⁵⁾。これは緩徐で進行性の視力低下で、不可逆性の網膜障害をきたす。進行すると、網膜や硝子体、虹彩に新生血管を認め、二次性緑内障や白内障を合併する。角膜や水晶体、硝子体が混濁し失明に至り、診断が困難となることもある。

一過性に片眼の視力が霧がかすんだように低下する一過性黒内障は、古くから頸動脈狭窄性病変に伴う塞栓性機序や網膜局所の血流低下が原因の一つと考えられてきた。古典的なカーテンが下りてくるような症状は1~2割程度と少なく、部分的な単眼性視野欠損の場合も多い¹⁶⁾。15分以内に症状が消失することが多く、ほとんどは1~5分程度である。一過性黒内障のみが脳卒中の前兆となることは少ないが、詳細に病歴を聴取すると TIA の前兆となっている場合が少なくない。眼底検査で網膜動脈内に検出されるコレステロール結晶(Hollenhorst 斑)は、頸動脈狭窄(アテローム性プラーク破綻など)からの塞栓子を示唆する重要な所見である。

5 頭蓋外頸動脈解離に伴う症候

欧米では、比較的若年者(45歳以下)の脳梗塞の10~20%は頭頸部動脈解離によると報告されており、わが国でも若年者の脳梗塞の原因として注目されている。頭蓋外内頸動脈解離の好発部位は、内頸動脈起始部よりも2~3cm遠位部から頭蓋骨の頸動脈管入口部までであり、20~40%の例に同部位周辺の痛みを伴う。

表 2. 頭蓋外内頸動脈解離の特微的症候

症候	頻度
脳梗塞	40~90%
一過性脳虚血発作(TIA)	10~20%
非特異的な片側性の頸部痛	20~40%
一過性黒内障	10~15%
頭痛	80%
拍動性耳鳴	10~15%
ホルネル症候群	40~50%
Ⅲ~Ⅻ脳神経麻痺	5~12%

(文献17)より改変)

表2に頭蓋外頸動脈解離に特徴的な症候を示す¹⁷⁾¹⁸⁾。半数程度に脳梗塞を伴うが、ほかには頭痛、拍動性耳鳴、一過性黒内障、TIA、ホルネル症候群、脳神経(Ⅲ~Ⅻ)麻痺が出現し得る。通常の頸動脈超音波検査の可視範囲よりも遠位部に病変があることが多いので、このような症候を認める場合には経口腔頸部血管超音波検査や頸部MRI・MRA検査、3D-CT血管造影検査、脳血管造影検査で評価する。

6 まとめ

症候を呈する頸動脈狭窄(症候性頸動脈狭窄)は、TIAや軽症脳卒中で初発することが多く、早期介入によりその後の脳卒中を予防できる可能性が高い。眼の虚血症状で初発する場合には、頸動脈狭窄を見逃さないように注意する。眼や大脳半球の虚血症候が疑われたら早期に頸動脈を評価し、頸動脈狭窄を発見したら早期に抗血小板薬を投与し、外科的血管再建術の必要性を検討することが重要である。

(古賀政利、豊田一則)

◆文献

- 1) Pessin MS, Duncan GW, Mohr JP, et al: Clinical and angiographic features of carotid transient ischemic attacks. N Engl J Med 296: 358-362, 1977.
- 2) Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, et al: The harvard cooperative stroke registry: A prospective registry. Neurology 28: 754-762, 1978.
- 3) Russo LS Jr.: Carotid system transient ischemic attacks: Clinical, racial, and angiographic correlations. Stroke 12: 470-473, 1981.
- 4) Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, et al: Prognostic importance of leukoaraiosis in patients with symptomatic internal carotid artery stenosis. Stroke 33: 1651-1655, 2002.
- 5) Lavallee PC, Meseguer E, Abboud H, et al: A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access(SOS-TIA): Feasibility and effects. Lancet Neurol 6: 953-960, 2007.
- 6) Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al: Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke(EXPRESS study): A prospective population-based sequential comparison. Lancet 370: 1432-1442, 2007.
- 7) Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, et al: Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence(FASTER): A randomised controlled pilot trial. Lancet Neurol 6: 961-969, 2007.

I. 頸動脈狭窄症 ■ 3. 症候

- 8) Schiffter R, Reinhart K : The telodiencephalic ischemic syndrome. *J Neurol* 222 : 265-274, 1980.
- 9) Ringelstein EB, Stogbauer F : Border zone infarcts. *Stroke syndromes*, Bogousslavsky J, Caplan LR(eds), pp564-582, Cambridge University Press, Cambridge, 2001.
- 10) Nicoli F, Bogousslavsky J : Carotid occlusion syndromes. *Stroke syndromes*, Bogousslavsky J, Caplan LR(eds), pp651-659, Cambridge University Press, Cambridge, 2001.
- 11) Mohr JP, Gautier JC : Internal carotid artery disease. *Stroke : Pathophysiology, diagnosis, and management*, Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, et al(eds), pp75-100, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2004.
- 12) Baquis GD, Pessin MS, Scott RM : Limb shaking ; a carotid TIA. *Stroke* 16 : 444-448, 1985.
- 13) Yanagihara T, Piepgras DG, Klass DW : Repetitive involuntary movement associated with episodic cerebral ischemia. *Ann Neurol* 18 : 244-250, 1985.
- 14) Waterston JA, Brown MM, Butler P, et al : Small deep cerebral infarcts associated with occlusive internal carotid artery disease : A hemodynamic phenomenon? *Arch Neurol* 47 : 953-957, 1990.
- 15) Carter JE : Chronic ocular ischemia and carotid vascular disease. *Stroke* 16 : 721-728, 1985.
- 16) Duncan GW, Pessin MS, Mohr JP, et al : Transient cerebral ischemic attacks. *Adv Intern Med* 21 : 1-20, 1976.
- 17) Brandt T, Orberk E, Hacke W : Cervical artery dissection syndromes. *Stroke syndrome*, Bogousslavsky J, Caplan LR(eds), pp660-666, Cambridge University Press, Cambridge, 2001.
- 18) Zweifler ZM, Silverboard G : Arterial dissections. *Stroke : Pathophysiology, diagnosis, and management*, Mohr JP, Choi DW, Grotta JC, et al(eds), pp549-573, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2004.

発症時刻が不明な虚血性脳卒中に対する画像評価を利用した局所線溶療法、内頸動脈閉塞症や椎骨脳底動脈系の閉塞症に対する局所線溶療法の有効性は十分には確立されていない (Class IIb)。

rt-PA 静脈内投与や UK による局所線溶療法の非適応患者に対して血栓除去・吸引デバイスによる血栓除去を考慮してもよい (Class IIb)、rt-PA 静脈内投与後に血管内治療を行うさいは、ヘパリンの総用量が 5,000 単位を超えないように留意する。

Knowledge gaps (今後の課題)

欧米では、いくつかの血栓除去・吸引デバイスがすでに使用されている。また、発症時刻が不明確であるなどの理由で rt-PA の静脈内投与の適応外となったり、rt-PA を投与しても再開通が得られない患者が少なくなく、また閉塞部位によっても再開通率に差がある。このような患者に対して血管内治療を加える効果に関しては、さらなる検討が必要である。

4) 脳出血

脳出血は救急疾患であり、とくに発症直後の数時間に起こりやすい血腫拡大や再出血が転帰に大きく影響するため、迅速な診断確定と治療開始が望まれる。とくに脳出血の治療法は脳梗塞と大きく異なるため、CT あるいは MRI を迅速に行って脳出血と脳梗塞とを鑑別する必要がある。

(1) 内科的治療

急性期の危険因子管理として、血圧の管理が勧められる。脳出血急性期に血圧は概して上昇し、急性期高血圧の患者は概して転帰不良である。収縮期血圧が 150 ~ 220 mmHg を呈する発症 6 時間以内の脳出血患者を収縮期血圧 180 mmHg と 140 mmHg の異なる降圧目標値に割り振った臨床試験では、140 mmHg を目標とする群で急性期血腫拡大率が低い傾向にあり安全性に差を認めなかった (J-LOE 1¹⁸⁵)。収縮期血圧が 170 mmHg 以上を呈する発症 3 時間以内の脳出血患者を 3 段階の降圧目標 (収縮期血圧 170 ~ 200 mmHg, 140 ~ 170 mmHg, 110 ~ 140 mmHg) に割り振った臨床試験では、いずれの群も予想された程度以上の安全性を示した (J-LOE 2¹⁸⁶)。血圧が 170mmHg を超える 60 人の脳内出血患者に、ニカルジピンの静脈内投与を行い、140mmHg 以下、140 ~ 170mmHg、170mmHg 以上の 3 群の目標を設定して血圧を管理した臨床研究では、血腫の増大、血腫周囲の浮腫、3 か月後の転帰に有意な差を認めなかった (J-LOE 2¹⁸⁷)。244 例の降圧薬の静脈内投与

を必要とした症例集積研究で最初の 24 時間に収縮期血圧が 138mmHg 未満であった脳内出血患者は、それより高い群に比べて転帰良好であった (J-LOE 4¹⁸⁸)。

急性期の ICP 亢進は望ましくないが、脳内出血に対するグリセロール、マンニトールの使用が転帰を改善するという良質なエビデンスはない。

ワルファリンなどの抗凝固薬を服用中の患者の脳出血は、わが国の多施設共同観察研究でも脳出血患者全体の 7% を占める (J-LOE 4¹⁸⁹)。PT-INR の是正手段のうち、ビタミン K は効果発現に数時間を要し、即効性に欠けるが、プロトロンビン複合体 (保険適応外) などの血液製剤と併用すると、迅速に PT-INR を是正しその効果が持続する (J-LOE 4¹⁹⁰)。

急性期の合併症対策のうち深部静脈血栓症や肺血栓症への予防として、弾性ストッキングのみでの効果は不十分であり (J-LOE 1¹⁹¹)、間欠的空気圧迫法と併用することでストッキング単独よりも深部静脈血栓の発現率を有意に抑えた (J-LOE 1¹⁹²)。

脳卒中急性期を疑う患者に対して CT あるいは MRI を迅速に行い、すみやかな診断確定、とくに脳梗塞との鑑別を行うべきである (Class I)。急性期脳出血患者は、脳卒中専門病棟 (Stroke Care Unit, Stroke Unit) で専門医療スタッフによる治療を受けることが勧められる (Class I)。

急性期脳出血患者に、収縮期血圧が 180 mmHg 未満または平均血圧が 130 mmHg 未満を維持することを目標とした降圧を考慮してよい (Class IIb)。収縮期血圧 140mmHg 未満を目標とした降圧治療は、おそらく安全で有益かもしれない (Class IIa)。

脳出血患者の ICP 亢進に対し、高張グリセロールもしくはマンニトールの静脈内投与を考慮してもよい (Class IIb)。

高度の凝固因子欠乏や血小板減少を有する急性期脳出血患者で、出血傾向を是正するためには血液製剤や血小板輸血が理にかなっている (Class IIa)。PT-INR が高値の場合は、抗凝固療法を中止し、血液製剤 (新鮮凍結血漿またはプロトロンビン複合体) とビタミン K を投与することが合理的である (Class IIa)。

運動麻痺を伴う急性期脳出血患者の深部静脈血栓症を予防するために、弾性ストッキングに加えて間欠的空気圧迫法が勧められる (Class I)。

Knowledge gaps (今後の課題)

脳出血急性期の内科的治療の具体的手段について良質な

エビデンスが必要である。とくに脳出血最大の危険因子である血圧の管理について降圧目標や降圧薬の選択に明確な指標が乏しく、今後の臨床研究の成果が待たれる。

(2) 外科的治療

脳出血の手術適応、手術時期などについては一致した見解がない。多施設大規模試験 the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH) の結果においても、テント上脳出血に対する72時間以内の手術療法と保存的療法の成績に差は認められなかったが、脳表から1cm以内の血腫に関するサブ解析では、96時間以内に手術をすることにより保存的治療に比べて、統計学的有意差はないものの転帰良好である傾向を示した。その一方、脳表から1cmを超えた深さの血腫、あるいはGCS合計点が8以下の患者は保存的治療に比べて外科的治療において転帰が悪い傾向がみられた (J-LOE 1¹⁹³)。また、30mlを超えるテント上皮質下出血あるいは被殻出血の手術療法と保存的療法の比較では手術療法群の転帰良好例が有意に多かったが、生存率では差を認めなかった (J-LOE 1¹⁹⁴)。

小脳出血に関してはRCTはないものの、以前より最大径が3cm以上の出血で神経学的に症候が増悪している場合、または小脳出血が脳幹を圧迫し水頭症を生じている場合には手術が勧められるとの報告が欧米とわが国に多数ある。

視床出血および脳幹出血に関しての手術報告は限られている (J-LOE 4^{195,196})。

手術時期に関しては4時間以内に治療を開始する症例に再出血の危険性が増大すると指摘されており (J-LOE 2¹⁹⁷)、7~24時間以内の早期手術が時期としては最適であると報告されている (J-LOE 1¹⁹⁸)。

水頭症に関してはSTICH trialの全症例の23%、脳室内出血症例の55%に水頭症を認め、水頭症は転帰不良の予測因子であった (J-LOE 1¹⁹⁹)。

脳室内出血に対する脳室ドレナージからの、ストレプトキナーゼ、UK、rt-PAの投与は血腫を溶かし脳室から消去することにより死亡率を下げ、転帰を改善するかもしれない (J-LOE 2²⁰⁰、J-LOE 3²⁰¹)。

内視鏡手術や皮質下出血に対する吸引術などの低侵襲手術は血腫を多く除去できて死亡率を下げるが、機能的転帰の改善は示されていない (J-LOE 1²⁰²、J-LOE 2²⁰³、J-LOE 3²⁰⁴)。

脳出血のほとんどの症例では外科治療の有用性は不確実である (Class II b)。

神経症候の悪化した小脳出血、脳室圧迫による水頭症を

伴うか、たとえ伴わなくとも脳幹を圧迫する小脳出血は、可及的すみやかに血腫除去を考慮する (Class II a)。小脳出血による水頭症に対して脳室ドレナージのみを行うことは推奨されない (Class III)。また、30mlを超えるあるいは脳表から1cm以内のテント上脳出血に対しては、開頭血腫除去術を考慮してよい (Class II b)。テント上脳出血の発症4時間以内の血腫除去術により機能的転帰および生命転帰を改善する根拠は不十分で、再出血の危険性が增大するので注意する。

定位的あるいは内視鏡的な低侵襲的血腫除去の効果は、血栓溶解の有無にかかわらずその効果は不確実である (Class II b)。

意識レベルの低下を伴う水頭症の治療として、脳室ドレナージ術は理にかなっている (Class II a)。

脳室内出血へのrt-PA脳室内投与が合併症をきたすことは多くないが、この治療法の効果と安全性に関するエビデンスは十分でない (Class II b)。

Knowledge gaps (今後の課題)

脳出血の外科的治療は、現在に至るまでその有効性は確立してはいない。定位的手術あるいは内視鏡手術で脳への侵襲を最小限にして血腫を溶解したり脳室内血腫を排出する治療の研究が現在行われており、その結果が待たれる。

5) クモ膜下出血

破裂脳動脈瘤によるクモ膜下出血は、院外心停止や突然死の原因としても割合が高く、新しい治療法や知見が報告されているが、いまだ致死率が高く、神経学的後遺症も高率に存在する。

クモ膜下出血の再出血は、発症24時間以内に多く発生し、とくに発症早期に多い (J-LOE 3²⁰⁵) (J-LOE 3²⁰⁶)。このため発症直後はできるだけ安静を保ち、侵襲的な検査や処置は避けたほうがよいと指摘されている (J-LOE 3^{207,208})。

再出血予防のためには、十分な鎮痛と鎮静が必要であり、積極的に降圧薬を投与する (J-LOE 4^{209,210})。

破裂脳動脈瘤は、診断の遅れが転帰の悪化につながるため、迅速で的確な診断と専門医による治療が必要であり、入院時に状態のよい患者においては早期手術がよい結果となるが、もっともよい手術のタイミングについては、今後の検証を要すると考えられる (J-LOE 1²¹¹)。

破裂脳動脈瘤に対する再出血予防処置としては、外科的治療 (開頭クリッピング術) あるいは脳血管内治療 (コイル塞栓術) を行う。いずれの治療を選択するかは個々の施設における環境と患者によって判断するべきであるが、開

一次救命処置
(BLS)

二次救命処置
(ALS)

小児の蘇生
(PBLIS, PALS)

新生児の蘇生
(NCPRI)

急性冠症候群
(ACS)

神経蘇生
(NR)

言語・数値の認知検査
(EIT)

補遺

細野 茂春 日本大学医学部小児科学系小児科学分野准教授
 正岡 直樹 東京女子医科大学八千代医療センター産科准教授
 森 隆太郎 一般社団法人国際母子保健研究所所長

ACS作業部会
共同座長

木村 一雄 横浜市立大学附属市民総合医療センター心臓血管センター教授
 瀬尾 宏美 高知大学医学部附属病院総合診療部教授

ACS作業部会
委員

菊地 研 獨協医科大学心臓・血管内科准教授
 小島 淳 熊本大学医学部附属病院救急・総合診療部診療講師
 朔 啓二郎 福岡大学医学部心臓・血管内科学教授
 白井 伸一 小倉記念病院循環器内科副部長
 田原 良雄 横浜市立大学附属市民総合医療センター高度救命救急センター講師
 友淵 佳明 医療法人誠佑記念病院院長
 中尾 浩一 済生会熊本病院心臓血管センター循環器内科部長
 花田 裕之 弘前大学医学部附属病院高度救命救急センター副センター長
 的場 哲哉 九州大学循環器内科
 真野 敏昭 大阪大学医学部附属病院総合診療部講師
 横山 広行 国立循環器病研究センター心臓内科部門心血管系集中治療科特任部長

神経蘇生作業部会
共同座長

奥寺 敬 富山大学大学院危機管理医学(救急・災害医学)教授
 永山 正雄 国際医療福祉大学熱海病院神経内科教授

神経蘇生作業部
会委員

安心院康彦 帝京大学医学部救急医学講座准教授
 阿部 康二 岡山大学大学院脳神経内科学教授
 伊藤 勝博 弘前大学医学部附属病院高度救命救急センター講師
 小黒 浩明 島根大学神経内科講師
 亀井 聡 日本大学医学部内科学系神経内科学分野主任教授
 木下 浩作 日本大学医学部救急医学系救急集中治療医学分野診療教授
 後藤 淳 稻城市立病院神経内科部長
 園生 雅弘 帝京大学神経内科主任教授
 豊田 泉 岐阜大学大学院医学系研究科救急・災害医学分野准教授
 豊田 一則 国立循環器病研究センター脳血管内科部長
 長島 久 信州大学医学部附属病院脳血管内治療センター長・准教授
 中村 文洋 香川大学脳神経外科/脳神経生物学准教授
 西山 和利 杏林大学医学部神経内科准教授・脳卒中センター外来医長
 本多 満 東邦大学医療センター大森病院救命救急センター准教授
 三宅 康史 昭和大学医学部救急医学講座准教授
 梁 成勲 横浜市立脳血管医療センター神経内科医員
 若杉 雅浩 富山大学医学部救急・災害医学診療准教授

EIT作業部会
共同座長

石見 拓 京都大学環境安全保健機構附属健康科学センター助教
 濱那 朝雄 九州大学大学院医学研究院先端医療医学部門災害・救急医学助教・九州大学病院救命救急センター兼務助教講師

14

rt-PA 静注療法の適応決定に必要な血液検査は何ですか？
一般に脳卒中患者に必要な血液検査項目は？

1. rt-PA 静注療法の適応決定に必要な血液検査

遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ (recombinant tissue-type plasminogen activator: rt-PA) の静注療法は急性期脳梗塞の患者に対して、劇的な症状改善効果をもたらす特効薬であると同時に、症候性頭蓋内出血の危険を高める副作用も併せ持つ。したがって、その使用に際しては様々な注意事項がある。以下、治療前後に留意したい血液検査項目について概説する。

rt-PA 静注療法の適応決定に際しての血液検査の主な目的は、脳卒中との鑑別が必要な疾患の除外や、頭蓋内出血を起こしやすい患者の予測である。実際には、日本脳卒中学会による適正治療指針のチェックリストに従って、血液検査結果を含めた臨床情報から治療適応を判断する (表 1)¹⁾。

低血糖はそれ自体で脳卒中に似た局所神経脱落症状を呈することがあり、血糖値が 50 mg/dl 未満である患者は投与禁忌となっている。400 mg/dl を超える高血糖も禁忌項目とされているが、これは大規模臨床試験の層別解析で、来院時高血糖が症候性頭蓋内出血や神経学所見の改善不良などの転帰不良と関係したことに基づいている。来院時血糖値が 400 mg/dl 以下であっても、糖尿病のコントロールが不良である場合には頭蓋内出血が起こりやすいと考えられるので、慎重投与としてあげられている。同じく糖尿病性出血性網膜症や出血性眼症も慎重投与項目にあげられているので、治療適応を考えるうえで血糖の測定は不可欠である。

出血性素因の確認も、頭蓋内出血を含む出血性合併症を防ぐうえで重要である。適正治療指針¹⁾でも投与前の血小板数が 100,000/mm³以下の患者、ワルファリン内服中の場合は prothrombin time (PT) の国際標準比 (international normalized ratio: INR) が 1.7 を超えた場合、ヘパリン投与中の場合は、APTT の延長が前値の 1.5 倍以上または正常範囲を超えた場合は、治療禁忌と規定している。禁忌項

表 1 rt-PA 静注療法の禁忌・慎重投与となる血液所見
(日本脳卒中学会による適正治療指針¹⁾のチェックリストより抜粋)

禁忌

- 血糖異常 (<50 mg/dl, または >400 mg/dl)
- 血小板 100,000/mm³以下
- ワルファリン内服中, PT-INR > 1.7
- ヘパリン投与中, APTT の延長 (前値の 1.5 倍以上または正常範囲を超える)
- 重症な肝障害*
- 急性肺炎

慎重投与

- 重症な腎障害*
- コントロール不良の糖尿病*

*具体的な検査値の指標は示されていない

はあげられていないが、抗血小板薬やウロキナーゼなどの血栓溶解剤の投与中も出血傾向が助長されることがあり、慎重投与とされる。

「重篤な肝機能障害のある患者は、易出血傾向があり、また治療によって肝障害が悪化する恐れがあるため、治療禁忌である。急性膵炎の患者も、同様の理由で治療禁忌とされる。また重篤な腎障害のある患者も、治療により腎障害がさらに悪化する可能性があるため、慎重投与にあげられている。ただし、重篤な肝障害や腎障害がどの程度以上の障害を指し、どの程度までは許容できるか、十分に検討されているとはいえない。

二重として、すでに述べた血小板数以外に、出血性貧血を除外する目的での赤血球数、ヘモグロビン値など、禁忌・慎重投与項目にあげられる各種炎症性疾患（急性膵炎、髄膜炎、感染性心内膜炎など）の指標としての白血球値も重要である。同様にCRPなどの炎症マーカーにも留意する。

以上の情報を総合的に判断することによって、rt-PA 静注療法の適応判定が可能となる。rt-PA 使用時にはこれらの検査結果が発症3時間以内にすべて揃っていることが不可欠であり、来院時の速やかな採血と測定が必要である。投与後も重篤な出血が起こり得るので、出血の早期発見に留意し、血液生化学関連の血液検査を繰り返す必要がある。

2. 脳卒中診療一般に必要な血液検査

次に、一般的な脳卒中患者に必要な血液検査項目について簡単に概説する。脳卒中と鑑別を要する疾患の除外や、脳卒中の病型診断、危険因子の評価、治療としての抗血栓療法強度評価、合併症の評価などを、目的とする。

まず脳卒中と同様の症状をもたらす疾患の鑑別が重要である。糖代謝異常、電解質異常、酸塩基障害、高アンモニア血症による肝性脳症、甲状腺機能異常、CO₂ナルコーシスやビタミン欠乏症や、中毒性疾患としてアルコールや睡眠薬、抗精神薬などの服用を鑑別することを念頭に、検査を行う。

脳卒中の古典的な危険因子として、高血圧症、糖尿病、脂質異常などがあげられる。血糖に加えてヘモグロビンA1cの評価も重要であり、またインスリン分泌障害を診断するためには空腹時のみでなく、食後やブドウ糖経口負荷後の検査も重要である。脂質異常の評価指標には、総コレステロール値以上にLDLコレステロールが重視されている。一方、近年注目されているメタボリックシンドロームの診断には、HDLコレステロールや中性脂肪が必須である。

非古典的な危険因子として総ホモシステイン値などの動脈硬化を助長する因子、高感度CRPをはじめとする炎症関連因子、血栓止血学的因子などが重要である。たとえば抗リン脂質抗体症候群の指標となるループスアンチコアグラントや抗カルジオリピン抗体、血管炎の指標となる赤沈、免疫グロブリン、抗核抗体、リウマトイド因子、補体などを測定する（詳細は「7-14. 膠原病、血管炎による脳卒中について」317頁を参照）。これらの諸項目は、若年者や血管リスクを有さない患者の脳卒中の要因検索に有用である（表2）²⁾。腎機能障害も脳卒中のリスクとして知られるようになっている。クレアチニンを用いて計算される糸球体濾過量（eGFR）により診断される慢性腎臓病（CKD）は脳卒中の予知因子になりえる。また、脳ナトリウム利尿ペプチド（BNP）が心原性脳塞栓の患者で高値を示しているという報告もあり、心機能評価や病型診断の推定に有用性が期待される。

血栓止血学的因子は、特に塞栓性機序の脳梗塞の診断や抗血栓療法の強度評価に重要である。PT-INRやactivated partial thromboplastin time（APTT）、antithrombin III（AT III）、protein C、protein S、

表2 若年性脳梗塞の原因 (文献2より改変)

	虚血性脳 血管障害	脳出血	くも膜下 出血	全体
脳血管奇形 (AVM など)	0	83	11	94
動脈解離	41	0	16	57
もやもや病	33	13	0	46
抗リン脂質抗体症候群	14	0	0	14
その他の凝固異常	0	4	0	4
線維筋形成不全	3	0	0	3
静脈洞血栓症	3	0	0	3
多血症	3	0	0	3
Doiichoectasia	3	0	0	3
SLE	2	0	0	2
Marian 症候群	2	0	0	2
偏頭痛	2	0	0	2
妊娠や分娩	2	0	0	2
経口避妊薬	2	0	0	2
DIC	2	0	0	2
大動脈炎症候群	1	0	0	1
アレルギー性血管炎	1	0	0	1
特発性血小板減少性紫斑病	1	0	0	1
空気塞栓	1	0	0	1
医原性塞栓	1	0	0	1
白血病	0	1	0	1

発症7日以内に入院した脳卒中患者のうち、アテローム血栓性梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞に該当する患者を除いた解析。国内18施設の後向き共同研究 (循環器病研究委託費12指-2若年世代の脳卒中の診断、治療、予防戦略に関する全国多施設共同研究、主任研究者 峰松一夫) による。

表3 血液凝固異常症 (血栓性素因) のスクリーニング検査 (文献2より)

1. 凝固活性化マーカー	β トロンボグロブリン, 血小板第4因子, トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体, Dダイマー, プロトロンビン・フラグメント1+2
2. 抗リン脂質抗体	カルジオリピン抗体 (IgG, IgM), β 2GPI抗体, ループスアンチコアグラント, 血清梅毒反応 (生物学的擬陽性), 活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)
3. 凝固阻止因子	アンチトロンビンⅢ, プロテインC, プロテインS活性値, (遊離) プロテインS抗原量
4. その他	リポ蛋白 (a), ホモシステイン
5. 一般検査	CRP, 赤沈, 血算, ヘマトクリット, フィブリノゲン
6. 免疫学的検査	抗核抗体, 抗DNA抗体

2. 診断・検査. CT, MRI, 脳血管撮影, 超音波検査, 血液検査

thrombin-antithrombin III complex (TAT), D-dimer, fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) などが測定される (表 3)²⁾. 凝固系, 線溶系の亢進と生理的凝固阻止因子の低下は心原性脳塞栓症の発症時, 再発時, 心内血栓成長時にみられる. 麻痺をきたした人は深部静脈血栓症をきたしやすく, D-dimer などの変化で血栓の消長を予測できる.

抗血小板薬の効果判定に ADP 凝集能, collagen 凝集能などの血小板凝集能が, 抗凝固薬の効果判定にヘパリンには APTT など, ワルファリンには PT-INR が測定される. 一方で, 抗トロンビン薬であるダビガトランの効果判定に, PT-INR は適さない. 本来凝血学的なモニターが不要とされているが, 実用的な血液検査項目のうち APTT が, 大まかな効果の目安になり得る.

◆文献

- 1) 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会 rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法指針部会. rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針. 2005 年 10 月. 脳卒中. 2005; 27: 327-54.
- 2) 若年者脳卒中診療の手引き 循環器病研究委託費 12 指-2 若年世代の脳卒中の診断, 治療, 予防戦略に関する全国多施設共同研究. 峰松一夫, 編. 国立循環器病センター内科脳血管部門. 2003.

<鈴木理恵子 豊田一則>

Preserved acetazolamide reactivity in lacunar patients with severe white-matter lesions: ^{15}O -labeled gas and H_2O positron emission tomography studies

Tomohisa Nezu^{1,2}, Chiaki Yokota¹, Toshiyuki Uehara¹, Miho Yamauchi³, Kazuhito Fukushima⁴, Kazunori Toyoda¹, Masayasu Matsumoto², Hidehiro Iida³ and Kazuo Minematsu¹

¹Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Japan;

²Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima, Japan; ³Department of Bio-Medical Imaging, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute, Suita, Japan; ⁴Department of Radiology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Japan

Limited evidence exists on the relationships between severity of white-matter lesions (WMLs) and cerebral hemodynamics in patients without major cerebral artery disease. To examine changes of cerebral blood flow (CBF), oxygen metabolism, and vascular reserve capacity associated with severity of WML in patients with lacunar stroke, we used a positron emission tomography (PET). Eighteen lacunar patients were divided into two groups according to the severity of WMLs, assessed by Fazekas classification; grades 0 to 1 as mild WML group and grades 2 to 3 as severe WML group. Rapid dual autoradiography was performed with ^{15}O -labeled gas-PET followed by ^{15}O -labeled water-PET with acetazolamide (ACZ) challenge. Compared with the mild WML group, the severe WML group showed lower CBF (20.6 ± 4.4 versus 29.9 ± 8.2 mL/100 g per minute, $P=0.008$), higher oxygen extraction fraction (OEF) (55.2 ± 7.4 versus $46.7 \pm 5.3\%$, $P=0.013$), and lower cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO_2) (1.95 ± 0.41 versus 2.44 ± 0.42 mL/100 g per minute, $P=0.025$) in the centrum semiovale. There were no significant differences in the ACZ reactivity between the two groups ($48.6 \pm 22.6\%$ versus $42.5 \pm 17.2\%$, $P=0.524$). Lacunar patients with severe WMLs exhibited reduced CBF and CMRO_2 , and increased OEF in the centrum semiovale. The ACZ reactivity was preserved in both patients with severe and mild WMLs in each site of the brain.

Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism (2012) 32, 844–850; doi:10.1038/jcbfm.2011.190; published online 18 January 2012

Keywords: acetazolamide challenge; centrum semiovale; cerebrovascular reactivity; ischemic stroke; leukoaraiosis

Introduction

White-matter lesions (WMLs), observed as white-matter hyperintensity in T2-weighted magnetic reso-

nance imaging or fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) image, are commonly observed among elderly people (Hachinski *et al*, 1987). However, they are also associated with hypertension, diabetes, and other vascular risk factors (Murray *et al*, 2005; Pantoni and Garcia, 1997). Development of WMLs is known to be a cause of cognitive impairment, dementia, and disability (Prins *et al*, 2005). Recent studies showed that WMLs are not only a stroke risk factor (Streifler *et al*, 2002) but also a predictor of unfavorable stroke outcome (Koton *et al*, 2009). Despite accumulating evidence of the clinical significance of WMLs, the pathogenesis of WMLs has not been fully clarified.

Healthy elderly subjects with severe WMLs were reported to have reduced cerebral blood flow (CBF) and preservation of oxygen metabolism

Correspondence: Dr C Yokota, Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita, Osaka 565-8565, Japan.

E-mail: cyokota@hsp.ncvc.go.jp

This study was supported in part by Research Grants for Cardiovascular Diseases (22-4-1) from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan; a Grant for Translational Research from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan; a Grant for Nano Medicine from the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan; and a Grant-in-aid for Scientific Research from the Japan Society for the Promotion of Science.

Received 4 September 2011; revised 16 November 2011; accepted 28 November 2011; published online 18 January 2012

(Meguro *et al*, 1990). Patients with dementia of the Binswanger type have marked decrease of both CBF and oxygen metabolism in the white matter; however, patients without dementia have a lesser decrease in CBF with preservation of almost-normal oxygen metabolism (Yao *et al*, 1992). These findings indicated that chronic hypoperfusion due to the progression of small artery disease is associated with the development of WMLs. In addition, hemodynamic disturbance induced by internal carotid artery occlusive disease was suggested to contribute to the development of extensive WMLs (Yamauchi *et al*, 1999).

Limited evidence exists on the relationships between severity of WMLs and hemodynamic disturbance in patients without major cerebral artery occlusive disease. Some studies showed that vascular reactivity was not related to severity of WMLs (Birns *et al*, 2009; Turc *et al*, 1994). Other studies reported that vascular reactivity in patients with severe WMLs is impaired (Bakker *et al*, 1999; Chabriat *et al*, 2000; Fu *et al*, 2006; Isaka *et al*, 1994; Kozera *et al*, 2010; Mochizuki *et al*, 1997). These inconsistencies may be due to differences in modalities for evaluation of vascular reserve capacity; i.e., transcranial Doppler ultrasound (Bakker *et al*, 1999; Birns *et al*, 2009; Fu *et al*, 2006; Kozera *et al*, 2010), perfusion MRI (Chabriat *et al*, 2000), xenon inhalation computed tomography (Isaka *et al*, 1994; Mochizuki *et al*, 1997), and single photon emission computed tomography (Turc *et al*, 1994). There are also differences in the vasodilatory stimulus used; i.e., CO₂ inhalation (Bakker *et al*, 1999), breath holding, hyperventilation tests (Birns *et al*, 2009; Kozera *et al*, 2010), and acetazolamide (ACZ) challenge test (Chabriat *et al*, 2000; Fu *et al*, 2006; Isaka *et al*, 1994; Mochizuki *et al*, 1997; Turc *et al*, 1994). Although single photon emission computed tomography study with ACZ challenge can detect stage II hemodynamic failure (Powers, 1991) by positron emission tomography (PET) in patients with major cerebral artery occlusive disease (Hirano *et al*, 1994), the relationship between ACZ reactivity and oxygen metabolism in patients with WMLs without major artery disease has not been elucidated. We hypothesized that either impairment of vascular reserve capacity or chronic hypoperfusion in the white matter contributes to the development of WMLs without major artery disease.

The aim of this study was to examine the changes of CBF, oxygen metabolism, and vascular reserve capacity associated with the severity of WMLs in patients with lacunar stroke.

Materials and methods

Patients

This study was a single-center hospital-based prospective study. The study protocol was governed by the guidelines

of national government based on the Helsinki Declaration revised in 1983, and it was approved by the Institutional Research and Ethics Committee of our hospital. All patients gave written informed consent to participate in the study. Patients with lacunar stroke, at least 3 weeks after the onset, were enrolled between April 2009 and April 2010. All patients underwent PET studies with ¹⁵O-labeled gas (C¹⁵O₂, ¹⁵O₂, C¹⁵O) inhalation and ¹⁵O-water with ACZ challenge autoradiography as described previously (Kudomi *et al*, 2005, 2007), as well as MRI studies. Lacunar stroke was defined as a typical clinical syndrome associated with a small infarct, <15 mm in diameter on MRI, restricted to the territory of a perforating artery without adjacent major artery occlusive lesions. Patients with stenosis (>50% in diameter) or occlusion of the internal carotid artery or the trunk of the middle cerebral artery on magnetic resonance angiography or ultrasonography were excluded from the study. The median time interval between the onset of stroke and PET studies was 1,017 days (interquartile range 519 to 1,856).

Baseline clinical characteristics including age, sex, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, and current smoking were recorded. Information of risk factors and medical history was collected from a self-reported medical history or inferred from prescribed medication by the primary physicians. Criteria for hypertension, diabetes mellitus, and dyslipidemia were as previously defined (Yokota *et al*, 2009). Cognitive function was evaluated in all patients by the minimal state examination (Folstein *et al*, 1975) and clinical dementia rating (Hughes *et al*, 1982). Dementia was defined as clinical dementia rating ≥ 1 , and patients with dementia met the criteria proposed by National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA Alzheimer's Criteria) (Roman *et al*, 1993).

Magnetic Resonance Imaging

Magnetic resonance imaging was performed on a 1.5-T scanner (Magnetom Vision or Magnetom Sonata; Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany). The imaging protocol consisted of a T1-weighted spin-echo, a T2-weighted spin-echo, and FLAIR image. Severity of WMLs was assessed using the FLAIR (repetition time 900 ms, echo time 119 ms, field-of-view 230 × 201 mm², matrix 256 × 210, 4 mm slice thickness, and 2 mm gap between slices).

Two investigators (CY and TN), who were unaware of all clinical data, graded the degree of severity of WMLs by visual inspection using the Fazekas classification of WMLs as follows: none (grade 0), punctate (grade 1), early confluent (grade 2), and confluent lesions (grade 3) (Fazekas *et al*, 1987). The patients with grades 0 to 1 were defined as the mild WMLs group and those with grades 2 to 3 were defined as the severe WMLs group. Additionally, WMLs volume was measured manually based on FLAIR imaging (20 slices) using Dr View/LINUX software (AJS, Ver R2.5, Tokyo, Japan).

Positron Emission Tomography Imaging

We used an ECAT47 PET scanner (Siemens Medical Systems), which provided an intrinsic spatial resolution of 4.5 mm full-width at half-maximum at the center of the field-of-view. Data were acquired in 2D mode, and corrected for scatter compensation. A catheter was placed in the brachial artery for continuous monitoring of the arterial blood radioactivity concentration and arterial input function using a scintillator block detector system (BeCON; Molecular Imaging Labo, Suita, Japan) (Kudomi *et al*, 2003).

Quantitative images of CBF and oxygen extraction fraction (OEF) were obtained from a series of PET scans with ^{15}O -labeled gas (C^{15}O_2 , $^{15}\text{O}_2$, and C^{15}O) inhalation after a rapid dual autoradiography protocol as reported in a series of publications by Kudomi *et al* (2005, 2007). Briefly, after a 10-minute transmission scan for the attenuation correction and an ^{15}O -labeled carbon monoxide (C^{15}O) scan for the blood volume assessment, a single dynamic scan was performed for 8 minutes, during which 4,000 MBq of oxygen ($^{15}\text{O}_2$) and 5,000 MBq of ^{15}O -labeled carbon dioxide (C^{15}O_2) gases were inhaled each >1 minute, sequentially at an interval of 5 minutes. Time to complete the whole dual autoradiography protocol was ~40 minutes. Cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO_2) was calculated by multiplying the arterial oxygen content to the product images of OEF times CBF.

Additionally, two sets of PET scans were performed, each followed with ^{15}O -labeled water injection to assess regional CBF images using ^{15}O -water autoradiography (Kanno *et al*, 1987). The first scan was initiated without any pharmacological or physiological stress (at rest) and the second scan was performed at 10 minutes after an intravenous injection of ACZ titrated to 17 mg/kg. Physiological and laboratory data such as blood pressure, heart rate, and blood gas analysis (Siemens RAPIDLab 1265; Siemens Medical Systems) were obtained during the PET study.

Data Analysis

The small circular regions of interest (ROIs) (10 mm in diameter) were placed in the frontal cortex, parietal cortex,

occipital cortex, basal ganglia, and centrum semiovale based on automatic registration of MRI to PET by using PVElab (the PVEOut Consortium) (Quarantelli *et al*, 2004; Svarer *et al*, 2005). The program is followed by automatic segmentation (running with Statistical Parametric Mapping 5 (SPM5) Software (Institute of Neurology, University College of London, London, UK) and correction of PET counts for fractional volume as determined from the segmentation. The ROIs were manually placed on the FLAIR images and transferred to the CBF images for analysis (Figure 1). We defined the ACZ reactivity as the percentage increase in CBF after ACZ administration relative to baseline CBF. In each subject, the mean measures were obtained by averaging the values for both hemispheres.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using JMP 7.0 software (SAS Institute, Cary, NC, USA). The statistical significance of inter-group differences was assessed by χ^2 tests, unpaired *t*-tests, and the Mann–Whitney *U*-test, as appropriate. Logarithmic transformation was performed on WMLs volumes, which was a skewed variable. The relationship between each parameter of PET and log-WML was examined by Pearson's correlation. A value of $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Patients were divided into two groups of severe WMLs ($n = 9$) and mild WMLs ($n = 9$) on the basis of MRI findings. There were no significant differences in age, sex, and vascular risk factors between the two groups (Table 1). Three patients with dementia defined as clinical dementia rating ≥ 1 were enrolled in the severe WMLs group; however, the rating of mini-mental state examination was not significantly different between the two groups. There were no significant differences in baseline CBF values between the gas-PET and H_2O -PET results. Compared with patients in the mild WMLs group, the patients

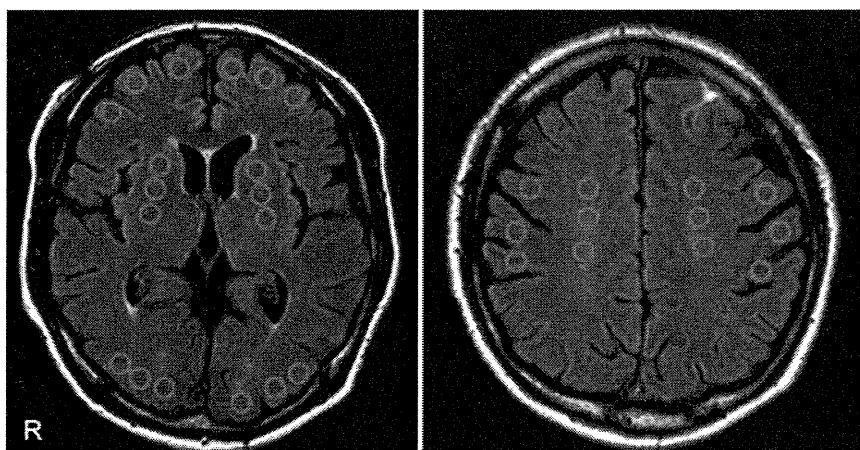


Figure 1 Regions of interest (ROIs) on fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR). The small circular ROIs (10 mm in diameter) were placed on the frontal cortex, parietal cortex, occipital cortex, basal ganglia, and the centrum semiovale based on FLAIR image.

Table 1 Baseline characteristics

	Severe WMLs group (n = 9)	Mild WMLs group (n = 9)	P
Age (years)	76 (73–78)	74 (70–77)	0.329
Male	6 (67)	8 (89)	0.577
Current smoker	7 (78)	7 (78)	0.999
Hypertension	9 (100)	8 (88)	0.999
Diabetes mellitus	3 (33)	3 (33)	0.999
Dyslipidemia	6 (67)	6 (67)	0.999
WMLs (cm ³)	33.3 (21.5–90.9)	3.1 (1.3–4.4)	0.003
History of stroke	3 (33)	2 (22)	0.999
Time interval between stroke onset and PET study (days)	953 (445–1,958)	1,017 (519–1,623)	0.847
MMSE	24.0 (20.5–28.5)	28.0 (24.5–29.5)	0.140
CDR	0.5 (0–1)	0 (0–0.5)	0.185
Dementia	3 (33)	0 (0)	0.206

WMLs, white-matter lesions; PET, positron emission tomography; MMSE, mini-mental state examination; CDR, clinical dementia rating.

Data are number of patients (%), median (interquartile range) for discontinuous variables.

in the severe WMLs group had lower CBF (20.6 ± 4.4 versus 29.9 ± 8.2 mL/100 g per minute, $P=0.008$), higher OEF (55.2 ± 7.4 versus $46.7 \pm 5.3\%$, $P=0.013$), and lower CMRO₂ (1.95 ± 0.41 versus 2.44 ± 0.42 mL/100 g per minute, $P=0.025$) in the centrum semiovale, by gas-PET study (Table 2). There were no significant differences in any other parameters of the gas-PET in other ROIs between the two groups. Cerebral blood flow and CMRO₂ had a negative correlation with the severity of WMLs, and OEF had a positive correlation with the severity of WMLs (Figure 2). There were no significant differences in ACZ reactivity between the severe and mild WMLs groups in each site of the brain by H₂O-PET examination (Table 3). The results of physiological data and blood gas analysis during ACZ challenge were comparable between the two groups (data not shown). The ACZ reactivity was not correlated with the OEF or with the severity of WMLs ($P=0.422$ and $P=0.316$, respectively) (Figure 3).

Discussion

This study showed reduced CBF, reduced CMRO₂, and increased OEF in patients with severe WMLs compared with those with mild WMLs in the centrum semiovale. All patients in this study had lacunar stroke without major cerebral artery disease. The study also showed that ACZ reactivity was not impaired in either the cortex or the white matter of the patients of both groups.

Hatazawa *et al* (1997) found asymptomatic WMLs subjects exhibited reduction of CBF in the white matter and basal ganglia without decrease in CMRO₂. They also observed an increase in OEF in these areas, suggesting a chronic hypoperfusion in these territories. The present study provided additional information of reduction of both CBF and CMRO₂ with an increase in OEF in the WML in the patient groups with severe WMLs. Centrum semiovale is

Table 2 Comparison of each parameter of the gas-PET study between patients with severe or mild WMLs in the brain

	Severe WMLs group (n = 9)	Mild WMLs group (n = 9)	P
<i>Frontal cortex</i>			
CBF (mL/100 g per minute)	35.7 ± 9.0	37.8 ± 8.5	0.630
CBV (mL/100 g)	3.0 ± 0.9	3.0 ± 0.6	0.969
OEF (%)	54.1 ± 14.7	48.3 ± 5.2	0.275
CMRO ₂ (mL/100 g per minute)	3.24 ± 0.49	3.26 ± 0.73	0.946
<i>Parietal cortex</i>			
CBF	40.2 ± 6.9	44.1 ± 11.6	0.403
CBV	2.8 ± 0.7	3.1 ± 0.5	0.284
OEF	50.6 ± 6.9	46.3 ± 4.9	0.146
CMRO ₂	3.53 ± 0.35	3.62 ± 0.80	0.743
<i>Occipital cortex</i>			
CBF	40.4 ± 8.6	47.4 ± 16.1	0.266
CBV	3.5 ± 0.9	3.7 ± 1.5	0.745
OEF	55.8 ± 8.8	50.4 ± 4.5	0.116
CMRO ₂	3.88 ± 0.63	4.22 ± 1.16	0.442
<i>Basal ganglia</i>			
CBF	45.1 ± 9.4	49.5 ± 13.1	0.426
CBV	2.3 ± 0.7	2.5 ± 0.5	0.521
OEF	52.8 ± 7.9	50.5 ± 6.3	0.505
CMRO ₂	4.14 ± 0.66	4.43 ± 0.90	0.441
<i>Centrum semiovale</i>			
CBF	20.6 ± 4.4	29.9 ± 8.2	0.008
CBV	1.2 ± 0.4	1.4 ± 0.3	0.217
OEF	55.2 ± 7.4	46.7 ± 5.3	0.013
CMRO ₂	1.95 ± 0.41	2.44 ± 0.42	0.025

CBF, cerebral blood flow; CBV, cerebral blood volume; CMRO₂, cerebral metabolic rate of oxygen; OEF, oxygen extraction fraction; PET, positron emission tomography; WMLs, white-matter lesions.

P value by Mann–Whitney *U*-test.

located at the border of an area supplied by deep perforating arteries and the terminal branches of the middle cerebral artery. A decrease in CBF with reduction of CMRO₂ in the centrum semiovale in the present study should indicate a consequence of a reduced tissue metabolism in this terminal zone.

In the present study, patients with severe WMLs without major artery disease had increased OEF showed by gas-PET; however, their ACZ reactivity by H₂O-PET was preserved. The vascular reserve capacity evaluated by ACZ reactivity was preserved in both patients with severe and mild WMLs. Reduction of both CBF and CMRO₂ in the white matter was previously shown in patients with the Binswanger type dementia (Yao *et al*, 1990), being consistent with our results. Postmortem neuropathologic studies have shown decreased neuronal connectivity in the white matter in progressive subcortical vascular encephalopathy of Binswanger type (Yamanouchi *et al*, 1989, 1990). Functional reduction in cortical neuronal activity due to disruption of connections between the cortex and subcortex, as indicated previously (Pozzilli *et al*, 1987; Sette *et al*, 1989), is likely to be associated with a reduction of CMRO₂ in the centrum semiovale

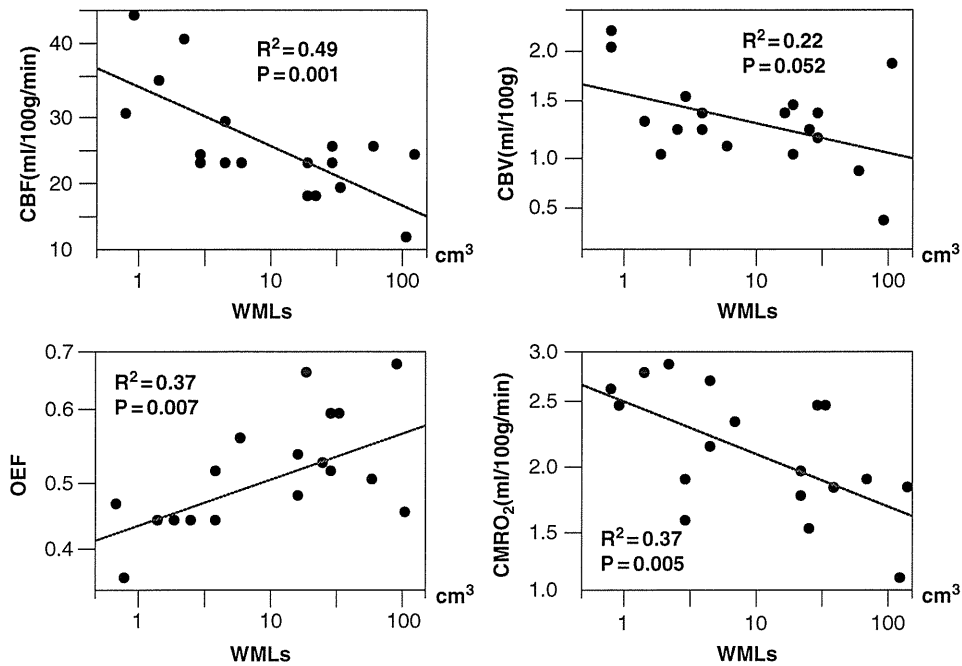


Figure 2 Correlation between WML volume and each gas-PET parameter in the centrum semiovale. CBF and CMRO₂ had a negative correlation with the severity of WMLs, while OEF was positively correlated with the severity of WMLs. CBF, cerebral blood flow; CBV, cerebral blood volume; OEF, oxygen extraction fraction; CMRO₂, cerebral metabolic rate of oxygen; WMLs, white-matter lesions; PET, positron emission tomography.

Table 3 Comparison of CBF between patients with severe or mild WMLs in the brain by H₂O-PET

	Severe WMLs group (n=9)	Mild WMLs group (n=9)	P
<i>Frontal cortex</i>			
CBF baseline	36.1 ± 7.2	40.2 ± 7.3	0.244
CBF ACZ	58.5 ± 10.2	59.9 ± 10.3	0.770
ACZ reactivity (%)	64.6 ± 28.5	49.7 ± 14.9	0.183
<i>Parietal cortex</i>			
CBF baseline	39.7 ± 4.8	45.7 ± 10.5	0.136
CBF ACZ	62.0 ± 7.1	66.9 ± 14.6	0.387
ACZ reactivity (%)	57.2 ± 17.1	47.1 ± 13.5	0.181
<i>Occipital cortex</i>			
CBF baseline	38.1 ± 7.1	45.7 ± 11.5	0.109
CBF ACZ	61.7 ± 13.3	70.1 ± 17.0	0.259
ACZ reactivity (%)	62.2 ± 21.5	54.2 ± 16.6	0.392
<i>Basal ganglia</i>			
CBF baseline	47.1 ± 9.8	54.6 ± 11.3	0.148
CBF ACZ	73.7 ± 10.5	85.7 ± 24.6	0.200
ACZ reactivity (%)	60.9 ± 31.0	55.7 ± 22.9	0.694
<i>Centrum semiovale</i>			
CBF baseline	19.0 ± 4.1	29.8 ± 9.2	0.005
CBF ACZ	28.5 ± 5.9	41.8 ± 10.9	0.005
ACZ reactivity (%)	48.6 ± 22.6	42.5 ± 17.2	0.524

ACZ, acetazolamide; CBF, cerebral blood flow; PET, positron emission tomography; WMLs, white-matter lesions.
P value by Mann-Whitney U-test.

in the patients with severe WMLs. Furthermore, the cerebral vessels would not dilate during fluctuations in systemic arterial pressure in daily life in these conditions of disruption of connections. Chronic hypoperfusion with a reduction of CMRO₂ in accordance with a disconnection between the cortex and subcortex may be the cause of development of WMLs without major artery disease.

To our knowledge, this is the first report of alterations in CBF, CMRO₂, and OEF, with preservation of ACZ reactivity in patients with mild or severe WMLs, with careful consideration of possible methodological errors. Indeed, quantitation of physiological parameters using PET is still a challenging issue, particularly in the white-matter area. As shown in earlier studies (Herscovitch and Raichle, 1983; Huang et al, 1987), the absolute values of both CBF and CMRO₂ could be biased because the spatial resolution of PET devices is limited compared with the physical size of the brain tissue component, or the partial volume effects. Oxygen extraction fraction is relatively stable and is less affected by partial volume effects. Our observation of increased OEF could not be explained by partial volume effects alone. Scatter is smaller in 2D mode in PET as compared with 3D acquisition. In this study, scatter correction was applied to minimize the contribution of radioactivity from the surrounding tissue components due to scatter. The ROIs were placed carefully with a guide of anatomical MRI to

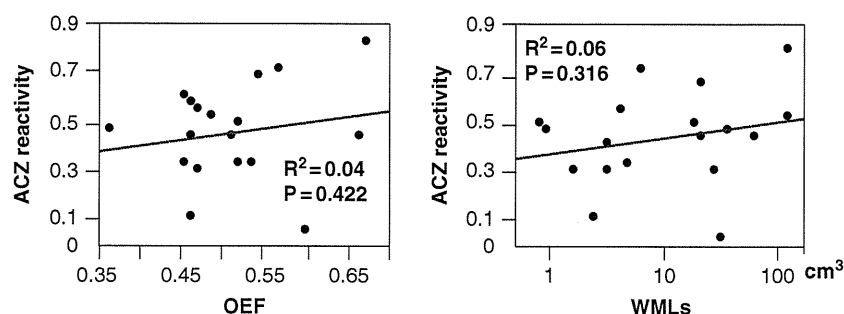


Figure 3 The correlation between ACZ reactivity and OEF or WML volume in the centrum semiovale. Neither OEF nor WML volume was correlated with ACZ reactivity. ACZ, acetazolamide; OEF, oxygen extraction fraction; WMLs, white-matter lesions.

minimize the errors arising from radioactivity counts of surrounding tissues. These factors remain concerns to be dealt with in future investigations.

There are several issues that need to be addressed, as follows. First, we intended to avoid possible bias in the patient selection, but a relatively small number of subjects could cause selection bias despite our efforts. Second, three patients with dementia were enrolled in the severe WMLs group. Because oxygen metabolism in demented patients was reported to be different from that in non-demented patients (Yao *et al*, 1992), a reduced CMRO₂ with reduced CBF in the severe WMLs group could be attributed to secondary effects arising from decreased cognitive function. Third, we examined the vascular reserve capacity by ACZ challenge. Recently, ACZ-induced vasodilation was reported not to inhibit the visually evoked flow response (Yonai *et al*, 2010), which indicates that the vasodilatory mechanism during neurovascular coupling may be different from the mechanism of ACZ-induced vasodilation. Acetazolamide at a dose of 17 mg/kg would not cause maximal cerebral vasodilatation. However, there were no significant differences in ACZ reactivity between the two groups, and ACZ reactivity was preserved in all patients in the present study. Fourth, PET imaging in the present study was a single scatter subtraction technique based on the Klein–Nishina formulation which was implemented in the reconstruction software (Watson, 2000). This technique was shown to provide reasonable accuracy in several phantom experiments. It should also be noted that the data were acquired in 2D mode, which has much smaller amount of scatter as compared with recently available 3D mode. Further, the filtered-back projection technique was applied for the image reconstruction. In this procedure, the scatter contribution is likely reduced in the reconstructed images. However, limited spatial resolution of PET devices is a significant source of errors that causes possible contamination of radioactivity counts of cortical grey matter tissue. Exact magnitude of errors in the calculated parameters in the WML cannot be well defined. In addition, PET scanning in the present study has not been applied to age-matched normal subjects. Further systematic study is needed.

In conclusion, we showed that there is reduced CBF and CMRO₂, and increased OEF in the centrum semiovale of patients with severe WMLs compared with patients with mild WMLs. The ACZ reactivity was preserved in both patients with severe and mild WMLs. Further studies will be needed to clarify the pathogenesis of WMLs.

Disclosure/conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- Bakker SL, de Leeuw FE, de Groot JC, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM (1999) Cerebral vasomotor reactivity and cerebral white matter lesions in the elderly. *Neurology* 52:578–83
- Birns J, Jarosz J, Markus HS, Kalra L (2009) Cerebrovascular reactivity and dynamic autoregulation in ischaemic subcortical white matter disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80:1093–8
- Chabriat H, Pappata S, Ostergaard L, Clark CA, Pachot-Clouard M, Vahedi K, Jobert A, Le Bihan D, Bousser MG (2000) Cerebral hemodynamics in CADASIL before and after acetazolamide challenge assessed with MRI bolus tracking. *Stroke* 31:1904–12
- Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA (1987) MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 149:351–6
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12:189–98
- Fu JH, Lu CZ, Hong Z, Dong Q, Ding D, Wong KS (2006) Relationship between cerebral vasomotor reactivity and white matter lesions in elderly subjects without large artery occlusive disease. *J Neuroimaging* 16:120–5
- Hachinski VC, Potter P, Merskey H (1987) Leuko-araiosis. *Arch Neurol* 44:21–3
- Hatazawa J, Shimosegawa E, Satoh T, Toyoshima H, Okudera T (1997) Subcortical hypoperfusion associated with asymptomatic white matter lesions on magnetic resonance imaging. *Stroke* 28:1944–7
- Herscovitch P, Raichle ME (1983) Effect of tissue heterogeneity on the measurement of cerebral blood flow with the equilibrium C15O2 inhalation technique. *J Cereb Blood Flow Metab* 3:407–15

- Hirano T, Minematsu K, Hasegawa Y, Tanaka Y, Hayashida K, Yamaguchi T (1994) Acetazolamide reactivity on ^{123}I -IMP single photon emission computed tomography in patients with major cerebral artery occlusive disease: correlation with positron emission tomography parameters. *J Cereb Blood Flow Metab* 14:763–70
- Huang SC, Mahoney DK, Phelps ME (1987) Quantitation in positron emission tomography: 8. Effects of nonlinear parameter estimation on functional images. *J Comput Assist Tomogr* 11:314–25
- Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL (1982) A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 140:566–72
- Isaka Y, Okamoto M, Ashida K, Imaizumi M (1994) Decreased cerebrovascular dilatatory capacity in subjects with asymptomatic periventricular hyperintensities. *Stroke* 25:375–81
- Kanno I, Iida H, Miura S, Murakami M, Takahashi K, Sasaki H, Inugami A, Shishido F, Uemura K (1987) A system for cerebral blood flow measurement using an $\text{H}215\text{O}$ autoradiographic method and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 7:143–53
- Koton S, Schwammthal Y, Merzeliak O, Philips T, Tsabari R, Orion D, Dichtiar R, Tanne D (2009) Cerebral leukoaraiosis in patients with stroke or TIA: clinical correlates and 1-year outcome. *Eur J Neurol* 16:218–25
- Kozera GM, Dubaniewicz M, Zdrojewski T, Madej-Dmochowska A, Mielczarek M, Wojczal J, Chwojnicky K, Swierblewska E, Schminke U, Wyrzykowski B, Nyka WM (2010) Cerebral vasomotor reactivity and extent of white matter lesions in middle-aged men with arterial hypertension: a pilot study. *Am J Hypertens* 23:1198–203
- Kudomi N, Choi E, Yamamoto S, Watabe H, Kim K, Shidahara M, Ogawa M, Teramoto N, Sakamoto E, Iida H (2003) Development of a GSO detector assembly for a continuous blood sampling system. *IEEE Trans Nucl Sci* 50:70–3
- Kudomi N, Hayashi T, Teramoto N, Watabe H, Kawachi N, Ohta Y, Kim KM, Iida H (2005) Rapid quantitative measurement of CMRO₂ and CBF by dual administration of $(15)\text{O}$ -labeled oxygen and water during a single PET scan—a validation study and error analysis in anesthetized monkeys. *J Cereb Blood Flow Metab* 25:1209–24
- Kudomi N, Watabe H, Hayashi T, Iida H (2007) Separation of input function for rapid measurement of quantitative CMRO₂ and CBF in a single PET scan with a dual tracer administration method. *Phys Med Biol* 52:1893–908
- Meguro K, Hatazawa J, Yamaguchi T, Itoh M, Matsuzawa T, Ono S, Miyazawa H, Hishinuma T, Yanai K, Sekita Y (1990) Cerebral circulation and oxygen metabolism associated with subclinical periventricular hyperintensity as shown by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 28:378–83
- Mochizuki Y, Oishi M, Takasu T (1997) Cerebral blood flow in single and multiple lacunar infarctions. *Stroke* 28:1458–60
- Murray AD, Staff RT, Shenkin SD, Deary IJ, Starr JM, Whalley LJ (2005) Brain white matter hyperintensities: relative importance of vascular risk factors in nondemented elderly people. *Radiology* 237:251–7
- Pantoni L, Garcia JH (1997) Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke* 28:652–9
- Powers WJ (1991) Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Ann Neurol* 29:231–40
- Pozzilli C, Itoh M, Matsuzawa T, Fukuda H, Abe Y, Sato T, Takeda S, Ido T (1987) Positron emission tomography in minor ischemic stroke using oxygen-15 steady-state technique. *J Cereb Blood Flow Metab* 7:137–42
- Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Jolles J, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM (2005) Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain* 128:2034–41
- Quarantelli M, Berkouk K, Prinster A, Landeau B, Svarer C, Balkay L, Alfano B, Brunetti A, Baron JC, Salvatore M (2004) Integrated software for the analysis of brain PET/SPECT studies with partial-volume-effect correction. *J Nucl Med* 45:192–201
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, Moody DM, O'Brien MD, Yamaguchi T, Grafman J, Drayer BP, Bennett DA, Fisher M, Ogata J, Kokmen E, Bermejo F, Wolf PA, Gorelick PB, Bick KL, Pajeanu AK, Bell MA, DeCarli C, Culebras A, Korczyn AD, Bogousslavsky J, Hartmann A, Scheinberg P (1993) Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 43:250–60
- Sette G, Baron JC, Mazoyer B, Levasseur M, Pappata S, Crouzel C (1989) Local brain haemodynamics and oxygen metabolism in cerebrovascular disease. Positron emission tomography. *Brain* 112(Pt 4):931–51
- Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Alamowitch S, Fox AJ, Hachinski VC, Barnett HJ (2002) Prognostic importance of leukoaraiosis in patients with symptomatic internal carotid artery stenosis. *Stroke* 33:1651–5
- Svarer C, Madsen K, Hasselbalch SG, Pinborg LH, Haugbol S, Frokjaer VG, Holm S, Paulson OB, Knudsen GM (2005) MR-based automatic delineation of volumes of interest in human brain PET images using probability maps. *Neuroimage* 24:969–79
- Turc JD, Chollet F, Berry I, Sabatini U, Démonet JF, Ceisis P, Marc-Vergnes JP, Rascol A (1994) Cerebral blood flow, cerebral blood reactivity to acetazolamide, and cerebral blood volume in patients with leukoaraiosis. *Cerebrovasc Dis* 4:287–93
- Watson CC (2000) New, faster, image-based scatter correction for 3D PET. *IEEE Trans Nucl Sci* 47:1587–94
- Yamanouchi H, Sugiura S, Shimada H (1990) Loss of nerve fibres in the corpus callosum of progressive subcortical vascular encephalopathy. *J Neurol* 237:39–41
- Yamanouchi H, Sugiura S, Tomonaga M (1989) Decrease in nerve fibres in cerebral white matter in progressive subcortical vascular encephalopathy of Binswanger type. An electron microscopic study. *J Neurol* 236:382–7
- Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, Shiozaki T, Nishizawa S, Konishi J, Shio H, Kimura J (1999) Brain arteriolosclerosis and hemodynamic disturbance may induce leukoaraiosis. *Neurology* 53:1833–8
- Yao H, Sadoshima S, Ibayashi S, Kuwabara Y, Ichiya Y, Fujishima M (1992) Leukoaraiosis and dementia in hypertensive patients. *Stroke* 23:1673–7
- Yao H, Sadoshima S, Kuwabara Y, Ichiya Y, Fujishima M (1990) Cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with vascular dementia of the Binswanger type. *Stroke* 21:1694–9
- Yokota C, Minematsu K, Ito A, Toyoda K, Nagasawa H, Yamaguchi T (2009) Albuminuria, but not metabolic syndrome, is a significant predictor of stroke recurrence in ischemic stroke. *J Neurol Sci* 277:50–3
- Yonai Y, Boms N, Molnar S, Rosengarten B, Bornstein NM, Csiba L, Olah L (2010) Acetazolamide-induced vasodilation does not inhibit the visually evoked flow response. *J Cereb Blood Flow Metab* 30:516–21

Effects of patient movement on measurements of myocardial blood flow and viability in resting ^{15}O -water PET studies

Kazuhiro Koshino, PhD,^a Hiroshi Watabe, PhD,^b Junichiro Enmi, PhD,^a Yoshiyuki Hirano, PhD,^a Tsutomu Zeniya, PhD,^a Shinji Hasegawa, MD,^c Takuya Hayashi, MD,^d Shigeru Miyagawa, MD,^e Yoshiki Sawa, MD,^e Jun Hatazawa, MD,^b and Hidehiro Iida, DSc^a

Background. Patient movement has been considered an important source of errors in cardiac PET. This study was aimed at evaluating the effects of such movement on myocardial blood flow (MBF) and perfusable tissue fraction (PTF) measurements in intravenous ^{15}O -water PET.

Methods. Nineteen ^{15}O -water scans were performed on ten healthy volunteers and three patients with severe cardiac dysfunction under resting conditions. Motions of subjects during scans were estimated by monitoring locations of markers on their chests using an optical motion-tracking device. Each sinogram of the dynamic emission frames was corrected for subject motion. Variation of regional MBF and PTF with and without the motion corrections was evaluated.

Results. In nine scans, motions during ^{15}O -water scan (inter-frame (IF) motion) and misalignments relative to the transmission scan (inter-scan (IS) motion) larger than the spatial resolution of the PET scanner (4.0 mm) were both detected by the optical motion-tracking device. After correction for IF motions, MBF values changed from 0.845 ± 0.366 to 0.780 ± 0.360 mL/minute/g ($P < .05$). In four scans with only IS motion detected, PTF values changed significantly from 0.465 ± 0.118 to 0.504 ± 0.087 g/mL ($P < .05$), but no significant change was found in MBF values.

Conclusions. This study demonstrates that IF motion during ^{15}O -water scan at rest can be source of error in MBF measurement. Furthermore, estimated MBF is less sensitive than PTF values to misalignment between transmission and ^{15}O -water emission scans. (J Nucl Cardiol 2012)

Key Words: Myocardial blood flow • water-perfusable tissue fraction • PET • myocardial perfusion imaging • motion correction • ^{15}O -labeled water

INTRODUCTION

Positron emission tomography (PET) has been extensively utilized for a wide range of non-invasive

functional imaging of the myocardium in vivo. When using this method, the global body movements of patients could be a source of quantitative errors. Such

From the Department of Investigative Radiology,^a National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute, Osaka, Japan; Department of Molecular Imaging in Medicine,^b Department of Cardiovascular Surgery,^c Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan; Department of Cardiology,^c Osaka Koseinenkin Hospital, Osaka, Japan; Functional Probe Research Laboratory,^d RIKEN Center for Molecular Imaging Science, Hyogo, Japan.

This study was supported by a Research Grant from the New Energy and Industrial Technology Development Organization (NEDO), Japan; a Grant for Translational Research from the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) of Japan; a Grant for Advanced Medical Technology from the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) of Japan; the Program for Promotion of

Fundamental Studies in Health Science of the Organization for Pharmaceutical Safety and Research of Japan; and a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) of Japan.

Received for publication Apr 5, 2011; final revision accepted Jan 12, 2012.

Reprint requests: Kazuhiro Koshino, PhD, Department of Investigative Radiology, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute, 5-7-1 Fujishirodai, Suita, Osaka 565-8565, Japan; koshino@ri.ncvc.go.jp.

1071-3581/\$34.00

Copyright © 2012 The Author(s). This article is published with open access at Springerlink.com

doi:10.1007/s12350-012-9522-0