

## 論文内容の要旨

Hypoxic viable tissue in human chronic cerebral ischemia due to unilateral major cerebral artery steno-occlusive disease

(脳主幹動脈狭窄閉塞性病変による慢性虚血脳での低酸素組織の存在 :  $^{18}\text{F}$ -FRP170 PET による検討)

(佐浦宏明, 小笠原邦昭, 別府高明, 吉田浩二, 小林正和, 吉田研二, 寺崎一典, 高井良尋, 小川彰)  
(Stroke (投稿審査中))

### I. 研究目的

慢性脳虚血に対する血行再建術後に認知機能の改善とともに脳代謝が改善することが報告されている。この事実は、機能を停止しているが viable である神経組織が存在することを示唆している。一方で、ヒトで低酸素環境下の viable tissue を画像化できる 1-(2-fluoro-1-[hydroxymethyl] ethoxy) methyl-2-nitroimidazole ( $^{18}\text{F}$ -FRP170) が最近臨床の場に出現し、使用されている。

本研究では  $^{15}\text{O}$ -gas Positron emission tomography (PET) および  $^{18}\text{F}$ -FRP170 PET を用い、脳主幹動脈の慢性閉塞による慢性脳虚血における、viable tissue の存在の有無とその存在条件を明らかにする。

### II. 研究対象ならび方法

対象は脳主幹動脈狭窄・閉塞性病変を有する 52 例で  $^{15}\text{O}$ -gas PET で cerebral blood flow (CBF), oxygen extraction fraction (OEF), cerebral metabolic rate of oxygen ( $\text{CMRO}_2$ ) 画像および  $^{18}\text{F}$ -FRP170 PET で低酸素組織画像をそれぞれ撮影した。健常者 20 例にも同様に撮影を行った。解析に Three-dimensional stereotactic ROI template (3DSRT) を用いて脳を解剖学的に標準化し、関心領域を中大脳動脈領域の前頭葉, 側頭葉, 頭頂葉の 3 か所に設け、病側/健側比を算出した。

CBF,  $\text{CMRO}_2$  ratio の異常低下はコントロール群から得られた平均-2SD (Standard deviation) 以下と定義した。また OEF,  $^{18}\text{F}$ -FRP170 ratio の異常上昇はコントロール群から得られた平均+2SD 以上と定義した。

### III. 研究結果

1.  $^{18}\text{F}$ -FRP170 PET 上,  $^{18}\text{F}$ -FRP170 ratio の異常上昇を示したのは 156 ROI 中 20 個 (13%) であった.
2.  $^{18}\text{F}$ -FRP170 ratio との相関を認めたのは OEF ratio のみであった ( $r=0.593$ ;  $p<0.0001$ ).
3.  $\text{CMRO}_2$  ratio の低下の程度により軽度低下 ( $\text{CMRO}_2$  ratio  $<$  平均-2SD), 中等度低下 (平均-2SD  $\leq$   $\text{CMRO}_2$  ratio  $\leq$  平均-4SD), 重度低下 ( $\text{CMRO}_2$  ratio  $>$  平均-4SD) と定義すると,  $^{18}\text{F}$ -FRP170 ratio の異常上昇を示した ROI では,  $\text{CMRO}_2$  ratio が中等度低下かつ OEF ratio が異常上昇していた.

### IV. 結 語

脳主幹動脈の慢性閉塞による慢性脳虚血において稀に低酸素環境下の viable tissue が存在し, その存在条件は, 貧困灌流かつ  $\text{CMRO}_2$  の中程度低下部位であることが示唆された.

### V. 学位申請後経過

- ※1 最終審査後, Stroke 46 巻 5 号に 2015 年 5 月に掲載.
- ※2 2 回の査読があり, 以下の内容変更があった.

- 1) 査読者からの指摘に対応して, 題名を変更した.

~~Hypoxic viable tissue in human chronic cerebral ischemia due to unilateral major cerebral artery steno-occlusive disease  
(脳主幹動脈狭窄閉塞性病変による慢性虚血脳での低酸素組織の存在  
:  $^{18}\text{F}$ -FRP170 PET による検討)~~

Hypoxic viable tissue in human chronic cerebral ischemia because of unilateral major cerebral artery steno-occlusive disease  
(脳主幹動脈狭窄閉塞性病変による慢性虚血脳での低酸素組織の存在  
:  $^{18}\text{F}$ -FRP170 PET による検討)

- 2) 査読者からの指摘に対応して, 解析方法を変更した.

### II. 研究対象ならび方法

~~解析に Three-dimensional stereotactic ROI template (3DSRT) を用いて脳を解剖学的に標準化し, 関心領域を中大脳動脈領域の前頭葉, 側頭葉, 頭頂葉の 3 か所に設け, 病側/健側比を算出した.~~

解析に Three-dimensional stereotactic ROI template (3DSRT) を用いて脳を解剖学的に標準化し, 関心領域を中大脳動脈領域の前頭葉, 側頭葉, 頭頂葉の 3 か所に設け, CBF,  $\text{CMRO}_2$ , OEF の定量値および,  $^{18}\text{F}$ -FRP170 の病側/健側比を算出した.

- 3) 査読者からの指摘に対応して, 定義を変更した.

### II. 研究対象ならび方法

~~CBF, CMRO<sub>2</sub> ratio の異常低下はコントロール群から得られた平均-2SD(Standard deviation)以下と定義した。また OEF, <sup>18</sup>F-FRP170 ratio の異常上昇はコントロール群から得られた平均+2SD 以上と定義した。~~

ROC 曲線のカットオフ値から CBF は 35.9 ml/100g/min 以下を CBF の低下と定義した。また OEF は ROC 曲線のカットオフ値から 46.3%以上を OEF の上昇と定義した。<sup>18</sup>F-FRP170 ratio の異常上昇はコントロール群から得られた平均+2SD 以上と定義した。

4) 査読者からの指摘に対応して、定義を変更したため結果の記載を変更した。

### III. 研究結果

~~2. <sup>18</sup>F-FRP170 ratio との相関を認めたのは OEF ratio のみであった (r=0.593; p<0.0001)。~~

2. <sup>18</sup>F-FRP170 ratio との相関を認めたのは OEF のみであった (r=0.509; p<0.0001) .

~~3. CMRO<sub>2</sub> ratio の低下の程度により軽度低下 (CMRO<sub>2</sub> ratio<平均-2SD) , 中等度低下 (平均-2SD ≤ CMRO<sub>2</sub> ratio ≤ 平均-4SD) , 重度低下 (CMRO<sub>2</sub> ratio >平均-4SD) と定義すると, <sup>18</sup>F-FRP170 ratio の異常上昇を示した ROI では, CMRO<sub>2</sub> ratio が中等度低下かつ OEF ratio が異常上昇していた。~~

3. CMRO<sub>2</sub> の低下の程度により軽度低下 (CMRO<sub>2</sub> <3.31 ml/100g/min) , 中等度低下 (3.31 ml/100g/min ≤ CMRO<sub>2</sub> ≤ 2.51 ml/100g/min) , 重度低下 (CMRO<sub>2</sub> >2.51 ml/100g/min) と定義すると, <sup>18</sup>F-FRP170 ratio の異常上昇を示した ROI では, CMRO<sub>2</sub> が中等度低下かつ OEF が異常上昇していた。

## 論文審査の結果の要旨

### 論文審査担当者

主査 教授 岡林 均 (心臓血管外科学講座)

副査 教授 別府 高明 (高気圧環境医学科)

副査 准教授 米澤 久司 (内科学講座:神経内科・老年科分野)

慢性脳虚血に対する血行再建術後に認知機能の改善とともに脳代謝が改善することが報告されている。この事は、慢性脳虚血において機能を停止しているが viable である神経組織が存在する可能性を示唆している。本論文は 1-(2-fluoro-1-[hydroxymethyl]ethoxy) methyl-2-nitroimidazole ( $^{18}\text{F}$ -FRP170)を用い、ヒトで慢性脳虚血における低酸素環境下の viable tissue の検出を行った論文である。結果として、脳主幹動脈の慢性閉塞による慢性脳虚血においてまれに低酸素環境下の viable tissue が存在し、その存在条件は、貧困灌流かつ  $\text{CMRO}_2$  の中程度低下部位であることを示した論文である。

本論文は、慢性虚血状態にある脳組織を FRP-170 PET を用いて脳循環代謝を解析し、viable tissue が存在する可能性を示しており、慢性脳虚血患者の治療戦略の決定や予後向上に寄与する学術的・臨床的インパクトの高い論文であり学位に値する。

### 試験・質問の結果の要旨

慢性脳虚血の脳循環代謝に関する検査方法、その解釈、治療法戦略の方針決定について試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考える。

### 参考論文

- 1) Hypoxic viable tissue in human chronic cerebral ischemia due to unilateral major cerebral artery steno-occlusive disease  
(脳主幹動脈狭窄閉塞性病変による慢性虚血脳での低酸素組織の存在： $^{18}\text{F}$ -FRP170 PET による検討) (佐浦宏明 他 8 名と共著)  
Stroke, 投稿審査中
- 2) Intractable yawning associated with mature teratoma of the supramedial cerebellum  
(病的あくびにて発症した小脳正中上面部成熟奇形腫の 1 例) (佐浦宏明, 他 6 名と共著)  
Journal of neurosurgery, 121 巻, 2 号 (2014) : p387-389.
- 3) Effect of combination therapy with the angiotensin receptor blocker losartan plus hydrochlorothiazide on brain perfusion in patients with both hypertension and cerebral hemodynamic impairment due to symptomatic chronic major cerebral artery steno-occlusive disease: a SPECT study  
(症候性脳主幹動脈狭窄閉塞性病変の脳循環に対する降圧合剤の影響:SPECT による検討) (佐浦宏明, 他 7 名と共著)  
Cerebrovascular Diseases, 33 巻, 4 号 (2012) : p354-361.