

氏 名 (本籍) 日 向 野 修 一

学 位 の 種 類 博 士 (医 学)

学 位 記 番 号 医 第 2 4 6 8 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 4 年 9 月 9 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 59 年 3 月 27 日
東北大学医学部医学科卒業

学 位 論 文 題 目 Evaluation of ischemic threshold for therapeutic reperfusion of acute stroke.
(急性期脳虚血例に対する再灌流療法の適応決定のための虚血閾値の評価)

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 坂 本 澄 彦 教 授 吉 本 高 志

教 授 福 田 寛

論 文 内 容 要 旨

近年の interventional radiology の進歩や tissue type plasminogen activator 等の優れた血栓溶解剤の出現により、急性期脳虚血例に対する再灌流療法が見直されている。実際、脳虚血急性期の自然再開通や血栓溶解療法による超急性期の血行再建により改善の認められた例の報告もある。一方、不適切な血流再開は脳浮腫の助長や出血性梗塞の誘発により状態を悪化させる可能性もある。脳梗塞発症の閾値については多くの動物実験や人間での報告があるが、実際の臨床例での急性期の研究、とくに酸素代謝を含めての報告は極めて少ない。我々は、血行再建療法の適応を考慮する上での参考データを得ることを主目的に、ポジトロン CT (PET) を用いて急性期脳虚血例の脳循環代謝を測定し検討した。

【対象と方法】

過去に明らかな脳血管障害の既往がなく、今回突然に発症した脳梗塞症例で、48 時間以内 (7-32 時間) に PET を施行しえた 9 症例を対象とした。全例に脳血管撮影が施行されたが、2 例では血管閉塞は認められず検査前に自然再開通したものと考えられた。

^{15}O 標識ガス定常吸入法を用いて、脳血流量、脳酸素消費量、脳酸素摂取率、脳血液量を定量的に測定した。患側半球の中大脳動脈領域の皮質部に虚血巣も含めて円形ないし楕円形の関心領域を設定して解析した。これらの関心領域は経時的な CT 所見から次の 4 群に分類した。

LD-B : PET 施行前 (Before) にすでに低吸収化していた部位

LD-S : PET 施行前は等吸収であったが施行直後 (Soon) には低吸収化していた部位

LD-L : PET 施行後数時間以上等吸収を保っていたが、後に (Later) 低吸収化した部位

ND : 最後まで低吸収化しなかった部位

【結 果】

脳血流量が低下するに従い脳酸素消費量も低下する傾向が見られたが、一部の LD-B 群には血流量が高いのに酸素消費量が極めて低い部位が見られた。これらは全て血管撮影上閉塞部の認められなかった症例に属しており、酸素摂取率も 0.3 以下と著明な低値を示し、luxury perfusion の状態にあると考えられた。これらの部位を除いて検討すると、PET 施行時に明らかに CT 上等吸収を示していた部位 (LD-L, ND) は、その他の部位 (LD-B, LD-S) と酸素消費量 1.6 ml/100 g/min を境界として分けられた。一方、追跡 CT にて低吸収化した部位 (LD-B, LD-S, LD-L) は等吸収を保った部位 (ND) と血流量 17 ml/100g/min で境された。

次に LD-B,LD-S,LD-L の 3 群間でその血流代謝値の平均値を検討した。LD-L 群の平均血流量、酸素消費量（それぞれ 14.0 ml/100g/min, 1.82 ml/100g/min）は共に他の 2 群（LD-B 群：9.3 ml/100g/min, 1.03 ml/100g/min, LD-S 群：10.4 ml/100g/min, 1.31 ml/100g/min）に対し優位に高く、一方、LD-B,LD-S の 2 群間にはこれらに有意差は認めなかった。

各群につき発症から測定までの時間を検討すると、LD-B 群（18.6 時間）は他の 2 群（LD-S 群：9.6 時間、LD-L 群：8.0 時間）に対し有意に測定した時期が遅いものの、後 2 者間に有意差はなかった。

【考 察 と 結 論】

CT 上の等吸収域が必ずしも viable tissue を示すとは限らないが、LD-L 領域は、PET 終了後数時間は等吸収を保っており、少なくとも PET 施行時には非可逆性変化が生じていなかったものと考えられる。従って、今回の結果は、酸素消費量 1.6 ml/100g/min を境界として、viable tissue と non-viable tissue とが分けられること、即ち、この付近に閾値があることを示している。

一方、血流量には、こうした閾値（viable vs non-viable）は明らかではない。しかし、追跡 CT にて梗塞が生じた部位とこれを免れた部位とは、luxury perfusion の部位を除けば、血流量 17ml/100ml/min を境に分けることができた。時間的因子を考慮すれば、短時間での梗塞発生閾値は血流量約 10 ml/100g/min 付近に、より長時間の閾値が 17ml/100g/min 付近にあると言えよう。

本研究は症例数が少なく、また発症 7 時間以内に PET を施行できた症例がなく対象が限られているが、脳梗塞発生閾値が大きく 2 段階に分けられる可能性が示された。また、血流量が 10-17ml/100g/min にある部位の中には発症 7 時間以上 viability のある部位の含まれる可能性も示唆された。これらの結果は超急性期の脳虚血の再灌流療法の適応を決めるうえで参考にすべきデータと考えられる。

審査結果の要旨

この論文は、ポジトロンCT (PET) を用いて測定した局所脳血流量及び脳酸素消費量と、CTにて評価した脳の形態学的変化とを、急性期の脳虚血症例において比較検討し、脳梗塞の発生閾値について論じている。

対象は発症後7-32時間にPETを施行しえた突然発症の脳虚血症例9例である。内頸動脈領域の脳皮質域を中心に関心領域を設定し、それぞれの部位をCT所見の経時変化から、1) PET施行前に低吸収化、2) PET施行直後に低吸収化、3) PET施行数時間後に低吸収化、4)最後まで低吸収化せず、の4群に分け、それぞれの局所脳循環代謝値との関連を検討している。この結果から、酸素消費量1.6ml/100g/minを境界として、viable tissueとnon-viable tissueとが分けられること、即ち、この付近に酸素消費量の閾値があることが示唆された。一方、脳血流量にはviable tissueとnon-viable tissueとを分ける閾値は認められなかった。しかし、発症からPET施行までの経過時間を考慮することにより、短時間での梗塞発生閾値は脳血流量約10ml/100g/min付近に、より長時間の閾値が17ml/100g/min付近にあることが推測された。本研究は症例数が9例と少なく、また発症7時間以内にPETを施行できた症例がなく対象が限られているが、脳梗塞発生閾値が大きく2段階に分けられる可能性が示された。また、血流量が10-17ml/100g/minにある部位の中には発症後7時間以上経過してもviabilityのある組織の含まれる可能性も示唆された。

脳梗塞の発生閾値については従来より数多くの研究報告があり、本論文の結果は過去に報告されているデータと良く一致している。この点においては、本論文に付加すべき新しい知見はない。しかし、実際の臨床例での急性期の研究とくに酸素代謝を含めての報告は極めて少なく、急性期の脳血流量の梗塞発生閾値を臨床例にて時間的因子を考慮して論じたまとまった報告はない。近年、interventional radiologyの進歩やtissue type plasminogen activator等の優れた血栓溶解剤の出現により、急性期脳虚血症例に対する再灌流療法が見直されてきている。しかし、不適切な血流再開は脳浮腫の助長や出血性梗塞の誘発により状態を悪化させる可能性もあり、臨床例における急性期の脳循環代謝状態を知ることは、より安全で、合理的治療を行う上で重要といえる。この意味で、この論文の結果は臨床例における脳虚血の急性期の治療法を選択する上で参考になる貴重なデータであり、学位授与に値するに十分な論文と評価する。