

論文内容要旨

Preserved Acetazolamide Reactivity in Lacunar Patients with Severe White-Matter Lesions: ^{15}O -labeled Gas and H_2O Positron Emission Tomography Studies

(重症白質病変を有するラクナ梗塞患者においてアセタゾ
ラミド反応性は保たれている: ガス PET および水 PET 研究)

Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 32:844-850,
2012.

主指導教員：松本 昌泰 教授
(応用生命科学部門 脳神経内科学)
副指導教員：栗栖 薫 教授
(応用生命科学部門 脳神経外科学)
副指導教員：丸山 博文 准教授
(応用生命科学部門 脳神経内科学)

柊津 智久

(医歯薬学総合研究科 創生医科学専攻)

[はじめに]

大脳白質病変や脳微小出血、ラクナ梗塞は脳小血管病と総称され、加齢、高血圧と関連し、日常生活自立度の低下や認知機能低下が見られる例が多いことから極めて重要な病態である。大脳白質病変の進展には慢性脳低灌流状態、脳循環予備能の低下、脳血管反応性の低下、血管内皮機能障害等が示唆されているが不明な点も多く、その病態を反映する臨床検査指標のエビデンスは乏しい。脳小血管病の重症度を反映する放射線学的、生理学的指標を横断的に検討した。

<第一報>

[背景]

重症の白質病変を有する患者は脳血管反応性が低下しているという報告がある一方で、脳血管反応性が保たれているという報告も散見され一定の見解を得られていない。本研究は PET を用いて、脳循環代謝諸量とアセタゾラミド(ACZ) 負荷脳血管反応性を同時に測定し大脳白質病変の重症度との関連を検討した。

[対象と方法]

頭蓋内外主幹脳動脈に 50%以上の狭窄性病変を有さない慢性期ラクナ梗塞 18 例（男 14 例、平均 74 歳）を対象とした。大脳白質病変を Fazekas 分類で評価し年齢、性をマッチさせ軽症群（Fazekas 0-1）と重症群（Fazekas 2-3）に分類した。脳循環代謝動態はガス PET による脳血流量 (CBF)、脳血液量 (CBV)、酸素摂取率 (OEF)、酸素代謝量 ($CMRO_2$) の測定を行い、引き続き同一日に ^{15}O 標識の水を用いた PET で ACZ 負荷脳血管反応性を評価し、前頭葉、頭頂葉、後頭葉、基底核、半卵円中心に関心領域を設定し評価した。

[結果]

ガス PET における脳循環代謝諸量は前頭葉、頭頂葉、後頭葉、基底核で CBF、CBV、OEF、 $CMRO_2$ いずれも両群間で差はなかったが、半卵円中心においては重症群で CBF、 $CMRO_2$ が低く、OEF が有意に高かった。更に、半卵円中心では CBF と $CMRO_2$ は白質病変体積と負に相関し、OEF は正に相関した。一方、ACZ 反応性はいずれの部位でも両群で差を認めず、白質病変体積との関連もなく、半卵円中心部における OEF と ACZ 反応性の関連も認めなかった。

[考察]

重症白質病変を有する慢性期ラクナ梗塞患者は、穿通枝と皮質枝の終末領域であり最も灌流圧低下が生じやすい半卵円中心において CBF 低下、OEF 上昇が起こっていることから、白質病変の病態には慢性脳低灌流が関連し、かつ $CMRO_2$ 低下から神経細胞、神経線維の代謝も低下していると考えられる。一方で白質病変の体積と ACZ 反応性に関連は認めなかった。白質病変の病態は慢性

低灌流と、それに並行して生じる神経脱落が関連しているが、その病態の評価方法として ACZ 反応性を用いることは適切でないことが示唆された。

<第二報>

[背景]

血流依存性血管拡張反応 (flow-mediated dilation: FMD) は血管内皮細胞から放出される一酸化窒素を反映し、非侵襲的に血管内皮機能を評価できる。FMD が心血管リスク因子と関連し、心血管イベントの予測に有効であることが近年示されているが、脳小血管病との関連は不明である。上腕動脈で評価した FMD が脳小血管病の重症度に関連するか検討した。

[対象と方法]

心血管リスク因子を有する患者 102 例 (男性 69 例、70±9 歳) を対象とした。大脳白質病変を Fazekas 分類 (Grade0-3) で評価し、Grade0-1 を軽症群、Grade2-3 を重症群とした。また、96 例は T2*強調画像にて脳微小出血の有無を評価した。血管内皮機能は上腕動脈の血管拡張能を FMD で評価した。

[結果]

重症白質病変群は軽症白質病変群よりも高齢であり、高血圧、糖尿病を有する率が高く、FMD は有意に低かった。脳微小出血は 30 例 (31%) で有していた。重症白質病変群、および脳微小出血を予測する FMD のカットオフ値は 3.9 (感度 83%、特異度 66%)、3.7 (感度 73%、特異度 68%) であり、FMD<4.0% は年齢、性、患者背景因子で補正後も独立して重症白質病変と関連し、FMD<3.8% は脳微小出血と関連した。

[考察]

脳小血管病の一つであるラクナ梗塞患者は他の脳梗塞病型に比べて FMD が低下している報告があるが、本検討から大脳白質病変、脳微小出血といった脳小血管病の重症度にも FMD が関連している可能性が示唆された。

以上の結果から、白質病変には慢性脳低灌流状態と脳組織代謝の低下が関連し、アセタゾラミド負荷脳血管反応性は白質病変重症度と関連しなかったが、FMD は白質病変重症度と関連することが明らかとなった。本研究から得られた知見は脳小血管病の病態解明の一助となり、脳小血管病の適切な病態評価方法の確立に寄与する可能性がある。