

## ●原 著

# <sup>1</sup>H-Magnetic resonance spectroscopy を用いた 虚血脳の乳酸代謝の検討 —HBO 施行群と非施行群との比較—

平川 亘\* 門田 紘輝\* 朝倉 哲彦\* 春園 明宏\*  
内村 公一\* 山崎 一朗\* 有川 和宏\*\* 藤元 登四郎\*\*\*

脳梗塞に対する高気圧酸素療法 (HBO) の効果機序を検討するために、高磁場 MR 装置を使った <sup>1</sup>H-Magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H-MRS) を用いて脳梗塞急性期に脳組織に蓄積する乳酸 (Lactate) の経時的变化を測定した。対象とした脳梗塞12症例の急性期における <sup>1</sup>H-MRS では、正常脳ではみられない Lactate の高いピークが認められた。脳梗塞発症後急性期の Lactate/Creatine 比は  $4.73 \pm 3.44$  (mean  $\pm$  SD) であり、主幹動脈型梗塞で  $6.77 \pm 2.79$ 、末梢動脈型梗塞で  $1.67 \pm 1.35$  であった。以後 Lactate/Creatine 比は全ての症例で慢性期に移行するに伴い低下したが、HBO 治療群で非治療群に比べて Lactate/Creatine 比の低下が明らかに早い傾向にあり、非治療群では Lactate の蓄積が遷延しているものと考えられた。以上より脳梗塞に対する HBO の効果の機序として、虚血部の Lactate を減少させることで脳機能の回復を促進させている可能性が、<sup>1</sup>H-MRS によって示唆された。

キーワード：脳梗塞，高気圧酸素療法，乳酸，magnetic resonance spectroscopy

## Lactate metabolism in the ischemic brain measured by <sup>1</sup>H-magnetic resonance spectroscopy: Comparison between patients with and without hyperbaric oxygen therapy

Wataru Hirakawa\*, Koki Kadota\*, Tetsuhiko Asakura\* Akihiro Haruzono\* Koichi Uchimura\* Ichiro Yamasaki\* Kazuhiro Arikawa\*\* Toshiro Fujimoto\*\*\*

\*Department of Neurosurgery, Kagoshima University

\*\*Department of Emergency Medicine, Kagoshima University 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima-shi, Kagoshima 890

\*\*\*South Japan Health Science Center, Fujimoto Hospital 17-4 Hayasuzu-cho, Miyakonojo-shi, Miyazaki 885

To investigate the mechanism of hyperbaric

oxygen therapy (HBO) in human cerebral infarction, changes of brain lactate level after acute cerebral infarction were estimated by <sup>1</sup>H-magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H-MRS) with a high resolution MRS apparatus. In 12 patients with cerebral infarction, <sup>1</sup>H-MRS performed in acute ischemic stage. The results revealed high peak lactate levels which were not found in normal brain. The lactate/creatinine peak ratio was  $4.73 \pm 3.44$  (mean  $\pm$  SD) in acute stage of infarction, with the ratio being  $6.77 \pm 2.79$  and  $1.67 \pm 1.35$  for patients with main trunk and peripheral vessel occlusion, respectively. Although the peak ratio decreased consistently over time in all patients, it decreased more rapidly in patients receiving HBO therapy than in those without its therapy, suggesting prolonged accumulation of lactate in the latter group. <sup>1</sup>H-MRS demonstrated that HBO therapy may improve metabolism in the ischemic brain and reduces the lactate levels.

\*鹿児島大学医学部脳神経外科

\*\*鹿児島大学医学部脳神経外科救急部

\*\*\*南日本健康科学センター 藤元病院

**Keywords :**

cerebral infarction  
hyperbaric oxygen therapy  
lactate  
magnetic resonance spectroscopy

**はじめに**

脳梗塞に対する高気圧酸素療法 (HBO) の有用性についてはこれまでも多くの研究報告が見られるが、いまだその機序については論議が多い。臨床において脳梗塞患者の神経症状が HBO 後に改善することは度々経験されることではあるが、HBO の効果を明確にするためにはより客観的な基礎的、臨床的評価が必要である。

さて、Magnetic resonance spectroscopy (MRS) では、さまざまな生体内の物質の代謝情報を非侵襲的に得ることができる。生体脳への応用は Chance<sup>1)</sup>が1978年に行ったのが初めてとされるが、その後実験動物やヒト生体脳における代謝の研究成果が数多く蓄積されてきた。我々もこれまでに<sup>1</sup>H-MRS、あるいは<sup>31</sup>P-MRSを用いて、脳梗塞、脳腫瘍をはじめさまざまな脳疾患についてその病態を検討してきた<sup>2-7)</sup>。本研究においては HBO が脳代謝に与える影響について、<sup>1</sup>H-MRS を用いて脳梗塞急性期から慢性期にかけて脳組織に蓄積する乳酸 (Lactate) を測定し、脳梗塞に対する HBO の効果を検討したので報告する。

**対象と方法**

<sup>1</sup>H-MRS を施行した脳梗塞症例を表 1 に示す。対象は脳梗塞12症例 (男性6例, 女性6例, 年齢59~85歳, 平均70.8歳) で、内訳は内頸動脈、あるいは中大脳動脈の本幹型梗塞 (Trunk) が9例、中大脳動脈領域の末梢型梗塞 (Peripheral) が3例である。末梢型梗塞は MRS が測定可能な大きさの volume を持つ脳梗塞症例を対象とした。初発症状は意識障害、片麻痺や失語、構語障害などの高次機能障害であったが、比較的大きな脳梗塞であるために臨床的にはいずれも中等症から重症に分類される脳梗塞患者である。なお意識障害の程度及び症例の背景や輸液内容等その他の治療につ

いては、HBO 施行群 (9例)、HBO 非施行群 (3例) 間で特に差はない。

HBO は全ての症例において第二種高気圧酸素治療装置を用い、2.0ATA (60分) で1日1回の治療を行った。治療回数は20回を原則としたが、1例のみ30回の治療を行っている。

観察期間は脳梗塞発症直後の急性期 (0日~2週) から慢性期に至る最長5ヵ月までで、複数回の検査を含め延べ31回の MRS 測定を行った。

使用した装置は静磁場強度2.0T の MRI/S 装置 (Seimens-Asahi Medical) であり、測定には STEAM (stimulated echo acquisition mode) 法と SE (spin echo) 法を用いた。測定条件は TE270msec, TR1500msec で、voxel size は 3 × 3 × 3 cm (27ml) である。

<sup>1</sup>H-MRS では choline (Cho), creatine (Cre), N-acetyl aspartate (NAA), lactate などの物質のスペクトルが得られるが、スペクトルの信号強度は絶対値では得られないので、Lactate/Cre, NAA/Cre のスペクトルの比を求めて検討に用いた。

評価は経時的スペクトル比の変化を追ったが、HBO 前後にわたって複数回の MRS 測定を行っていない症例 (case 8~12) は、経時的変化についての検討から外したために、対象は HBO 施行群4例、非施行群3例となった。

**結 果**

図 1 に正常脳と梗塞巣の急性期の<sup>1</sup>H-MR スペクトルを示す。Lactate についてみると、梗塞巣では発症直後から正常脳ではみられない高いピークが認められ、Cho, NAA など他物質のピークは相対的に低下していた。このパターンは動脈本幹閉塞の大きな脳梗塞には共通にみられたが、末梢型の比較的小きな脳梗塞では周囲脳組織の情報の contamination があるためか、Lactate のピークは低値を示した (図 2)。経時的観察ではこの Lactate のピークは急性期以後徐々に低下するものの長期間の残存が認められ (図 3)、末梢型梗塞でも発症後数ヵ月後までピークが認められた。また NAA のピークは梗塞巣で発症直後より低下し、以後慢性期においても回復をみなかった。

HBO 施行前、急性期 (0日~2週) における Lactate/Cre 比は  $4.73 \pm 3.44$  (mean ± SD) であ

Summary						
No.	Age	Sex	Infarcted area		HBO	
1	74	M	L-MCA	total		day44- <input type="text" value="20"/>
2	61	M	R-MCA	peripheral		day7- <input type="text" value="30"/>
3	65	F	R-MCA	total		day4- <input type="text" value="30"/>
4	85	M	R-MCA	total		day7- <input type="text" value="30"/>
5	78	F	R-MCA	total		
6	69	F	R-MCA	peripheral		
7	66	F	L-MCA	total		
8	70	F	L-MCA	total		day7- <input type="text" value="20"/>
9	80	M	R-MCA	total		day7- <input type="text" value="20"/>
10	59	M	L-MCA	peripheral		day7- <input type="text" value="20"/>
11	62	F	R-MCA	total		day7- <input type="text" value="20"/>
12	80	M	R-MCA	total		day7- <input type="text" value="20"/>

表 1 <sup>1</sup>H-MRS を施行した脳梗塞症例一覧

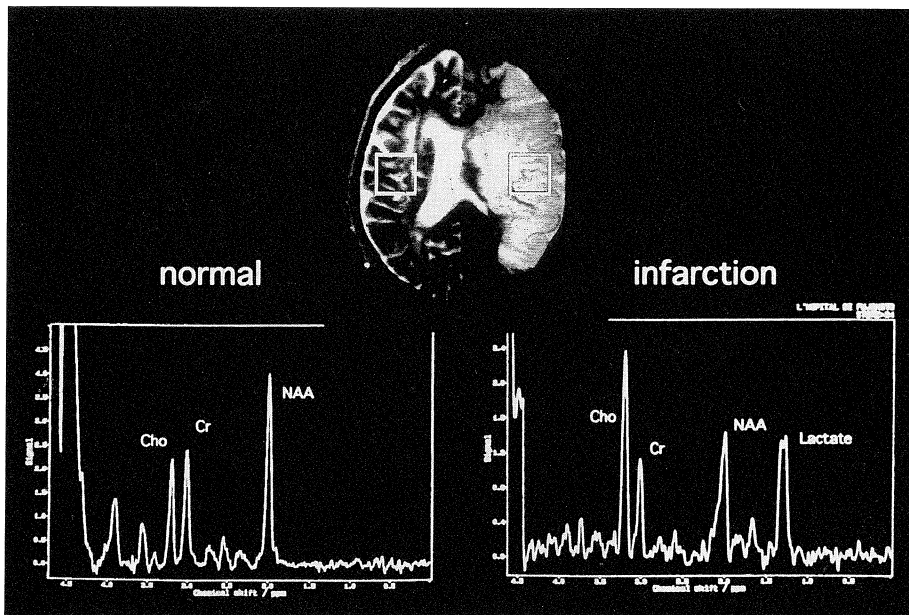


図 1 正常脳 (normal) と梗塞部 (infarction) の <sup>1</sup>H-MRS (Case3)

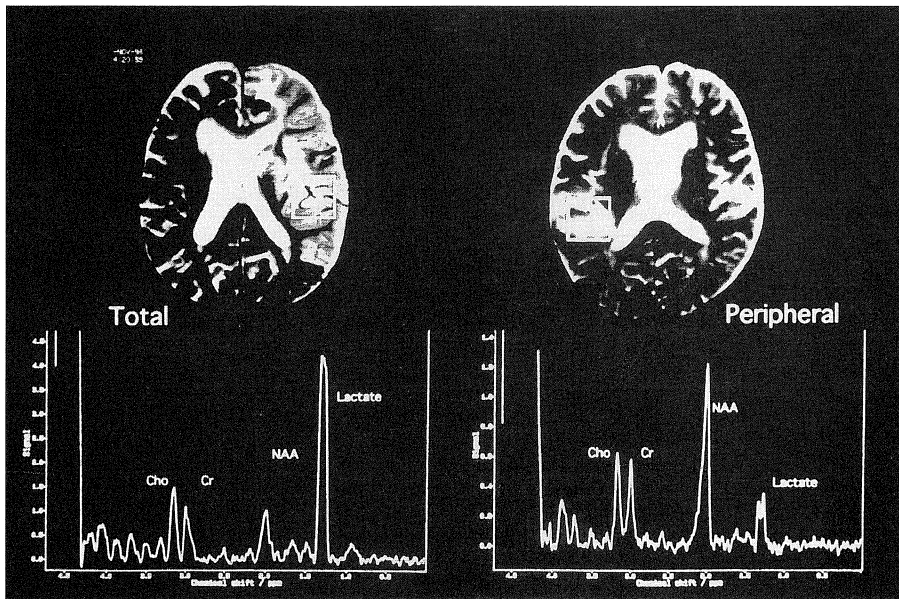


図2 脳梗塞急性期における動脈本幹閉塞型梗塞 (Trunk : Case4) と末梢型梗塞 (Peripheral : Case6) の<sup>1</sup>H-MRS

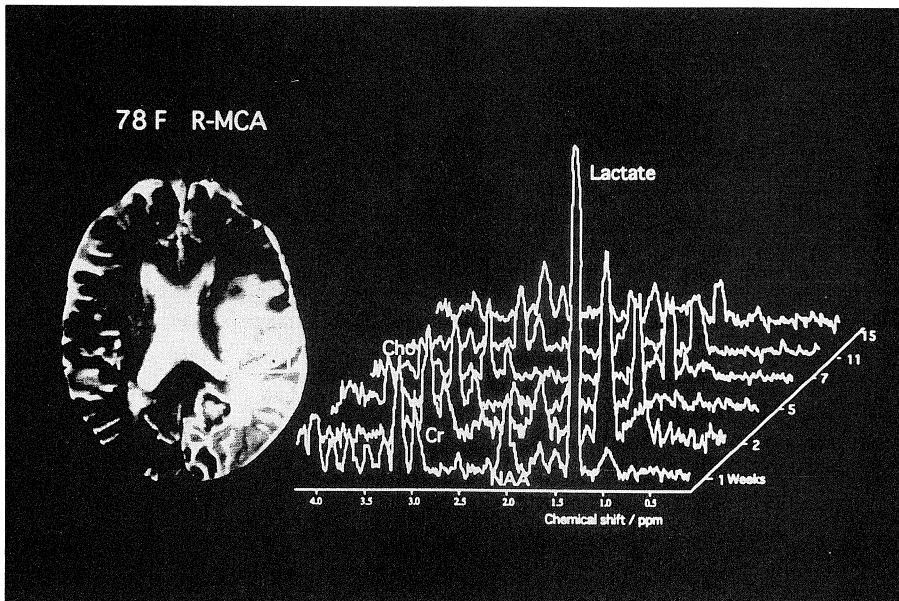


図3 動脈本幹閉塞型梗塞における<sup>1</sup>H-MRSの経時的変化 (Case5)

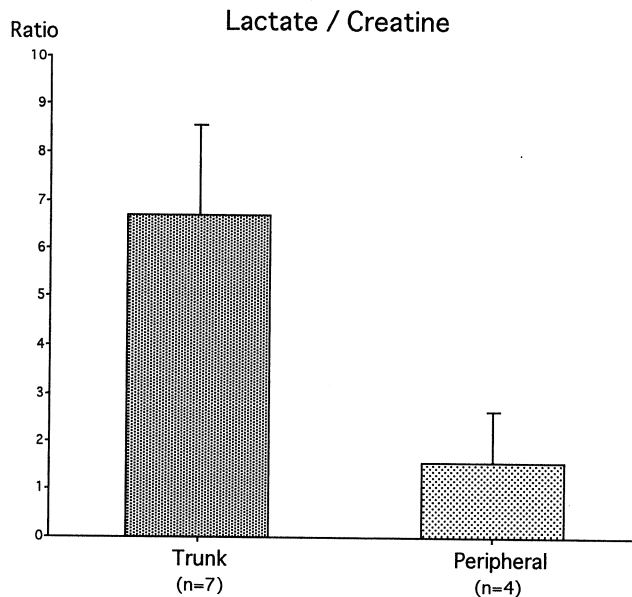


図4 動脈本幹型脳梗塞 (Trunk) と末梢型脳梗塞 (Peripheral) の急性期 (0日～2週目) における Lactate/Creatine 比

り、動脈本幹型梗塞で $6.77 \pm 2.79$ 、動脈末梢型梗塞で $1.67 \pm 1.35$ であった (図4)。

図5 (A, B) は急性期から慢性期にかけて複数回の測定を行った HBO 施行群 (4例)、非施行群 (3例) における Lactate/Cre 比の経時変化である。Lactate/Cre 比は全ての症例で慢性期に移行するに伴い低下したが、HBO 施行群では2例で治療後に Lactate のピークがほとんど消失しており、非施行群に比べて Lactate/Cre 比の低下が早い傾向にあった。

また NAA/Cre 比の経時変化については、総じて急性期から低下しているものの ( $1.25 \pm 0.54$ ) 以後の経過は症例毎のばらつきが多く、回帰分析では HBO 施行群と非施行群との間に明らかな差は認めなかった。

## 考 案

脳梗塞をはじめ脳出血、髄膜炎、頭部外傷などでは髄液中の Lactate 濃度が上昇することが知られている<sup>10)~14)</sup>。脳梗塞の中心部は組織の虚血による hypoxia で嫌気性代謝が亢進しており、脳組織内に Lactate が蓄積する。

一方、虚血周辺部のいわゆる ischemic penumbra は、いまだ蘇生への可逆性を持つ部位であり、従って脳梗塞に対する治療は主にこの部位を救うことを目的とするとされる<sup>8)</sup>。

HBO の脳梗塞に対する効果を説明する理論のひとつは、HBO により高められた血液中の溶解酸素がこの penumbra、およびその周囲の浮腫領域の脳組織に酸素を与えることで、これらの領域が縮小、あるいは組織の再生がはかられるためと理解されている<sup>9)</sup>。血管内から組織への酸素の拡散は、その分圧差が高くなるほど酸素が組織へ入りやすいので、HBO 下においては虚血部位では周囲正常脳組織より一層、酸素が供給されることになる。

一方、<sup>1</sup>H-MRS で得られる Lactate のピークは、この虚血中心部のみならず penumbra 領域からも、またその周りの浮腫領域からも低いながら観察される。これは、ある程度の嫌気的解糖が虚血周辺部で行われているためとも考えられるが、虚血中心部において蓄積した Lactate が周囲脳組織に拡散している可能性も考えられる。

脳梗塞に対する HBO の有用性について

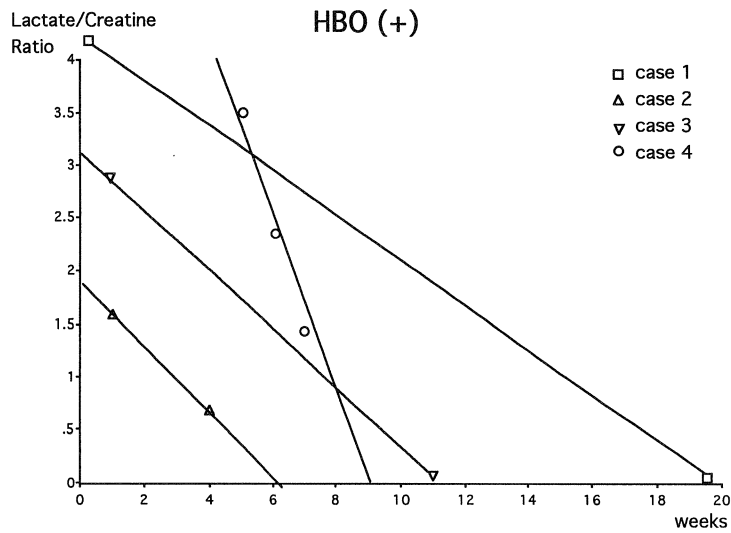


図 5-A Lactate/Creatine 比の経時変化 (HBO 施行群)

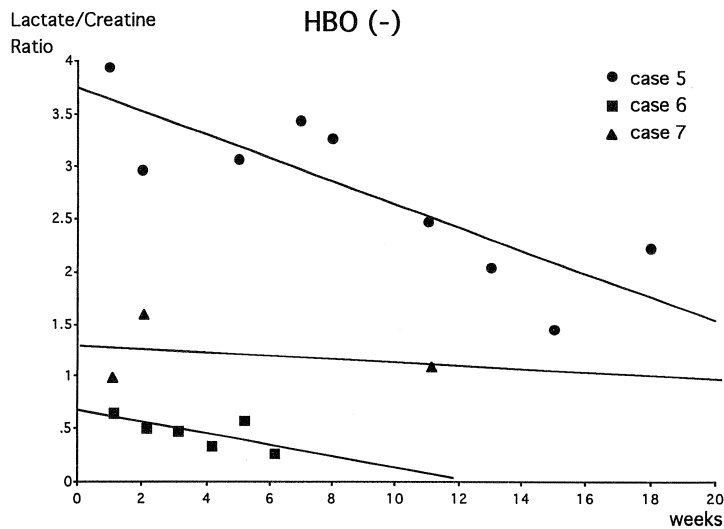


図 5-B Lactate/Creatine 比の経時変化 (HBO 非施行群)

Lactate に着目し検討した報告は少ない。

塩川ら<sup>15)</sup>は脳梗塞に対する HBO の効果機序を検討するために, spontaneously hypertensive rats (SHR) を用いたラット脳虚血モデルで, 虚血脳組織をすり潰して組織の Lactate 値を測定し, HBO 群で有意に Lactate の低下を認めたと

報告している。また大島ら<sup>16)</sup>は, 脳梗塞症例において HBO 前後の髄液中の Lactate 値を測定し, HBO 群で髄液の Lactate が有意に低下していたと報告しており, Lactate 値と臨床症状もまた相関したとしている。これらの研究から Lactate は, 虚血脳の脳代謝を反映し, また HBO による脳

代謝の改善の指標になり得るものと考えられる。

MRSを用いた今回の検討では、梗塞巣の大きさにかかわらず HBO 施行群の方が HBO 非施行群よりも慢性期における Lactate/Cre 比の低下が明らかに早い傾向にあった。スペクトル上の Lactate の変化は Cre の変化よりも格段に大きいので、この比の変化は主に Lactate の低下を示している。これは HBO によって虚血部位、あるいはその周辺組織への酸素の供給が高められることによって、組織の嫌気性代謝の亢進が抑制され、その結果 Lactate の低下が早められたものと解釈できる。

今回の MRS による虚血脳の検討は、Lactate の急性期から慢性期に及ぶ経時的な推移から HBO の効果を明らかにしたという点で意義があるものとする。

また今回の検討は症例数が少ないこともあり、Lactate 以外の物質については明らかな傾向をつかめなかったが、今後症例を重ねて正常神経細胞数を反映するとされる NAA、あるいはエネルギー代謝を反映する Cho、Cre などの物質についての検討をすすめれば、梗塞巣の代謝の病態像についてのさらなる知見が得られるものと期待できる。また <sup>31</sup>P を対象核種とする <sup>31</sup>P-MRS を用いれば、脳組織の無機リン、ATP、細胞内 pH などの情報が得られるが、これらについても現在脳梗塞症例を対象にデータを検討中であるので今後まとめて報告したい。

## 結 論

<sup>1</sup>H-MRS による脳組織内乳酸 (Lactate) の経時的測定により、脳梗塞に対する高気圧酸素療法 (HBO) の有効性についての検討を行った。

HBO 施行例では非施行例に比べ、急性期から慢性期にかけての Lactate/Cre 比の低下が早い傾向にあり、HBO によって梗塞巣脳組織の代謝が改善し、脳内 Lactate がより早期から低下していることが示唆された。

なお本論文の要旨は、第30回日本高気圧環境医学会総会 (名古屋)、第19回日本脳神経 CI 研究会 (東京) において発表した。

## 〔参 考 文 献〕

- 1) Chance B, Nakase Y, Bond M, Leigh JS Jr, McDonald G: Detection of <sup>31</sup>P nuclear magnetic resonance signals in brain by in vivo and freezetrapped assays. Proc Natl Acad Sci USA 75:4925-4929, 1978
- 2) Tetsuhiko Asakura: Proton MR spectroscopy in human brain tumor as a tool for treatment monitoring. Crit Rev Neurosurgery 4:101-108, 1994
- 3) Tetsuhiko Asakura, Masahiro Sasahira: Magnetic resonance spectroscopy and chemical shift imaging of the brain: Neurosciences, 2083-101, 1994
- 4) 朝倉哲彦, 笹平正廣, 内村公一, 他: 脳腫瘍の <sup>31</sup>P Magnetic Resonance Spectroscopy と <sup>31</sup>P Spectroscopic Imaging. 鹿児島大学医学雑誌, 46: 29-39, 1994
- 5) 朝倉哲彦, 笹平正廣, 内村公一, 他: 脳神経外科疾患の <sup>31</sup>P-chemical shift imaging による脳エネルギーの代謝の臨床評価—脳梗塞, 高血圧性脳出血例の検討—. CT 研究, 13: 509-520, 1991
- 6) 笹平正廣, 内村公一, 朝倉哲彦, 他: 脳腫瘍, 脳血管障害の <sup>31</sup>P chemical shift imaging. CI 研究, 14: 517-531, 1992
- 7) Sasahira M, Uchimura U, Yatsushiro K, et al: Early detection of cerebral infarction by <sup>31</sup>P-chemical shift imaging. Neuroradiology, 32: 43-46, 1990
- 8) Astrup J, Siesjö BK, Symon L: Threshold in cerebral ischemia—The ischemic penumbra. Stroke 12: 723-725, 1981
- 9) 金谷春之, 鎌田 桂, 斉藤春雄: 脳血管障害における高気圧酸素治療 最新医学41 2 253-259, 1986
- 10) Siesjö BK, Kjallquist A, Zwetnow N: The CSF lactate / Pyruvate ratio in cerebral hypoxa. Life Science 7: 45-52, 1968
- 11) 杉東 明, 藤島正敏, 山口武典: 脳卒中患者における髄液および動脈血の乳酸ピルビン酸濃度と酸塩基平衡 臨床神経 15: 5-14, 1975
- 12) Fujishima M, Sugi T, Choki J: Cerebrospinal fluid and arterial lactate, pyruvate and acid-base balance in patients with intracranial hemorrhages. Stroke 6: 707-714, 1975
- 13) Jordan GW, Stalland B, Halsted C: CSF lactate in disease of the CNS. Arch Internal Med 143: 85-87, 1983
- 14) Fujishima M, Nakatomi Y, Tamaki K: Cerebrospinal fluid lactate and pyruvate concentrations in patients with malignant hypertension. J Neurol 231: 71-74, 1984
- 15) 塩川 幸, 梁井俊郎, 上田一雄, 他: 実験的脳虚

- 血における高気圧酸素治療の効果 生存時間と脳代謝 日高圧医誌18, 2 106-107, 1983
- 16) 大島光子, 佐渡島省三, 梁井俊郎, 他: 急性期脳梗塞患者における高気圧酸素療法の効果 臨床経過と髄液乳酸濃度を中心に 脳卒中10, 3, 208-214, 1988