

**厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等総合研究事業**

**内頸動脈閉塞症にともなう血行力学的脳梗塞の
発症予防に関する研究**

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 宮本 享

平成16(2004)年3月

目 次

I. 総括研究報告書

内頸動脈閉塞症にともなう血行力学的脳梗塞の発症予防に関する研究

宮本 享 1

資料(表1) 登録状況-平成17年3月末現在

II. 分担研究報告

内頸動脈閉塞症にともなう血行力学的脳梗塞の発症予防に関する研究

小川 彰 9

森 悦朗 11

林田 孝平 14

榊 寿右 17

永廣 信治 20

井上 亨 22

永田 泉 24

富永 悌二 25

山田 和雄 27

中川原 譲二 29

岡田 芳和 36

石川 達哉 38

橋本 信夫 40

III. Japanese EC/IC bypass Trial-2

ケースカード 42

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 58

V. 研究成果の刊行物・別刷 62

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）
総括研究報告書

内頸動脈閉塞症にともなう血行力学的脳梗塞の発症予防に関する研究

主任研究者 宮本 享 国立循環器病センター脳神経外科部長

研究要旨 循環器病委託研究 13 指-3（脳主幹動脈閉塞による高次脳機能障害の病態と予防的治療に関する研究）の結果、薬物治療単独に比して、それに血行再建術を加えた方が虚血性脳卒中の再発を予防できることが証明された。この結果解析から、薬物治療単独による脳卒中再発率が増加する閾値は、従来予想より軽症にある可能性が示唆された。本研究では薬物治療単独による脳卒中再発率が増加する閾値を解明することを目的として、平成 16 年度から 13 指-3 とほぼ同じ研究参加施設の多施設前方向きコホート登録研究により、薬物治療のみで治療された脳血流量の慢性的軽症低下が脳虚血発作の再発や高次脳機能障害の進行にもたらす影響を検討する。脳血流量低下軽症例を安静時脳血流量と血管反応性から 4 群に細分し、これらを層別解析することにより、脳虚血発作の再発率が増加する閾値を同定し、脳血流量軽度低下例の中でどの群において脳血行再建術による脳血流量の改善が、高次脳機能障害の進行を予防ないし改善し、患者の予後を改善させうるかを検討する。平成 17 年 3 月 22 日時点において、55 例の登録がされており、目標症例 200 例に向けて新規症例の登録を推進する。

分担研究者氏名・所属機関および所属
機関における役職

榊 寿右
奈良県立医科大学脳神経外科
教授

小川 彰
岩手医科大学脳神経外科 教授
(医学部長)

永廣 信治
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部脳神経外科学分野教授

森 悦朗
東北大学大学院医学
研究科内部高次機能障害学講座
(高次機能障害学分野) 教授

井上 亨
独立行政法人国立病院機構九州
医療センター脳神経外科 科長

林田 孝平
武田病院画像診断センター
センター長

永田 泉
長崎大学大学院医歯薬学総合研
究科神経病態制御学 (脳神経外

科) 教授

富永 悌二

東北大学大学院医学系研究科神経科学講座神経外科学分野 教授

山田 和雄

名古屋市立大学大学院医学研究科神経機能回復学分野 教授

中川原 譲二

医療法人医仁会中村記念病院 脳神経外科 部長

岡田 芳和

東京女子医科大学脳神経外科 助教授

石川 達哉

北海道大学医学部・歯学部附属病院脳神経外科 講師

橋本 信夫

京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座脳神経外科 教授

A. 研究目的

内頸動脈閉塞症にともなう血行力学的脳梗塞の発症予防に関しては循環器病委託研究(13指-3)において、1) 慢性的脳虚血が高次脳機能障害の進行に与える影響や、2) 脳血行再建術による脳虚血改善が、脳虚血再発作や高次脳機能障害の進行を予中等度以上に低下した群において解明されつつある。本研究の目的はこれを発展させ、脳血流量が軽度防できるかどうかを検討して

きたが、これは脳血流量が中等度以上に低下した群において解明されつつある。本研究の目的はこれを発展させ、脳血流量が軽度に低下した慢性期血行力学的脳虚血において脳梗塞など予後不良に陥る脳血流量の閾値を解明し、脳血行再建術により予後改善を見込める治療適応を明らかにすることにある。本研究は13指-3を通じて治療・検査手法が既に標準化された多施設間共同研究体制を用いて質の高い大規模臨床研究を行うことにより、国際的にも解明されていない脳血行再建術の的確な治療適応を明らかにして、脳卒中に対する「根拠に基づく医療」を推進するものである。的確な適応に基づく脳血行再建術により高次脳機能障害の進行や重症脳梗塞の発症を予防できれば、有効な治療法が存在しない血管性痴呆への治療域を広げ、高齢化社会におけるQuality of lifeの改善が見込まれる。このことは重症脳梗塞や痴呆症例に振り向けられている財政的・人的資源を節減し、国民福祉の観点からも大きな利益をもたらすと期待される。13指-3において検討の対象となった中等度または重症脳虚血例血例の数倍は、軽症低下例があると推測され、本研究を通して、さらに血行再建術により利益を享受する対象が拡大する可能性があるため、意義深いと思われる。

B. 研究方法

研究対象

内頸動脈系の閉塞性脳血管病変によるTIA(s)またはminor stroke(s)を6ヶ月以内に認めた症例。Progressing strokeないしはcrescendo TIAs等の

急性期症例は含まない。

1) Inclusion criteria

1. 臨床的 criteria

- 1) 73 歳以下
- 2) ADL がほぼ自立している
(Modified Rankin disability scale 0,1,2)

2. 放射線学的 criteria

2) CT, MRI 所見: CT ないし MRI にて一血管支配領域に渡る広範な脳梗塞巣を認めない症例。また梗塞巣が CT 上 enhance される時期を過ぎた症例。

3) 血管撮影所見: 内頸動脈、中大脳動脈本幹の閉塞あるいは高度狭窄例 (CEA の対象となる症例を除く)。

4) 脳循環動態:

① CBF 測定時期: last attack から 3 週間経過後

② CBF 測定法:

PET, SPECT (133Xe, IMP), Xe-CT を用いて、安静時及び diamox 負荷後の両者を測定する。

定量化を必須とする。

Diamox 負荷に際しては 17mg/Kg を静注し、IMP を用いる場合 diamox 静注 7-10 分後に IMP を投与し、その後 15-20 分後に測定する。その他の測定では diamox 静注後 15-20 分後にトレーサーを投与し測定する。

IMP では、安静時と diamox 負荷後の両者の測定を一週間以内に行う。

関心領域の決定: 側脳室前角のスライスで中大脳動脈灌流域の皮質領域に manual で関心領域を置く。参考として両側小脳と健側中大脳動脈灌流域にも関心領域を置き、カウント値或いは血流値を測定する。

①脳循環予備能の定義

$[(\text{Diamox 負荷後 CBF} - \text{安静時 CBF}) / \text{安静時 CBF}] \times 100\%$

②登録症例の基準

安静時血流量: 正常値の 80% 以上 90% 未満または脳循環予備能: 10% 以上 30% 未満のいずれかを示すものを本研究の対象とし、hemodynamic ischemia の程度により、下記 4 群に分ける。

- A. 正常値の $80\% \leq$ 安静時血流量 $< 90\%$ かつ 脳循環予備能 $< 10\%$
- B. 安静時血流量 $<$ 正常値の 80% かつ $10\% \leq$ 脳循環予備能 $< 20\%$
- C. 正常値の $80\% \leq$ 安静時血流量 $< 90\%$ かつ $10\% \leq$ 脳循環予備能 $< 20\%$
- D. 安静時血流量 $<$ 正常値の 90% かつ $20\% \leq$ 脳循環予備能 $< 30\%$

2) Exclusion criteria

- (1) 神経症候が重篤 (Modified Rankin disability scale 3 以上)
- (2) 非動脈硬化性病変によるもの
- (3) 悪性腫瘍、腎不全、心不全、肝不全、呼吸不全
- (4) 6 ヶ月以内の心筋梗塞
- (5) 空腹時血糖値 300mg/dl 以上、あるいはインスリン治療を要する症例
- (6) 拡張期血圧 110mmHg
- (7) Artery to artery embolism
- (8) Cardioembolism

インフォームド・コンセント

本研究にあたっては各施設の倫理委員会の承諾を受け、施設内基準に準じた書面によるインフォームド・コンセントを得ることとする。個々の患者への説明内容に関しては各施設の基準による。

研究方法、研究期間、目標症例数

本研究は上記 Inclusion criteria に合致する症例を対象として薬物治療を行い、登録後 2 年間の経過を観察する prospective cohort study である。

目標症例数は CBF 基準の A, B, C, D 各群合計 200 症例とし、登録予定期間は平成 17 年 3 月 31 日まで

なお、この症例登録期間中においては、本研究の症例登録基準に該当する症例に対する外科治療は禁止する。問題症例については事務局へ予め照会する。

報告、検査、観察項目

神経症候、CT/MRI、脳血流測定、脳血管撮影、高次脳機能を下記の予定に従って、登録時、登録後 6 ヶ月、1 年、2 年まで検査観察し、報告する。CT/MRI、脳血流測定、脳血管撮影は Key film を電子メールにて事務局まで送付する。脳血流測定時には、血圧測定を行い、血圧を銘記することとする。

薬物治療は、使用した薬剤についてその期間を報告する。

	治療前	6ヶ月後	1年後	2年後
神経症候	●		●	●
高次脳機能	●			●
CT/MRI	●	●	●	●
脳血流測定	●	●	●	●
血管撮影	●			●

● : MRA 可

高次脳機能検査は、

- (1) WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale Revised)
- (2) WMS-R (Wechsler Memory Scale Revised : 杉下版)

(3) Trails Making Test A,B

(4) Verbal Fluency test

症例報告及び各報告は当該フォームを e-mail で送信する。研究事務局は登録番号を E-mail または FAX で返信し、研究者はこれを受け取り登録されたことを確認する。

(登録受付は休日を除く月曜～金 10 : 00～17 : 00)

研究事務局

e-mail: bypass@mgt.ncvc.go.jp

問い合わせ先 : ☎ 565-8565 吹田市
藤白台 5-7-1 国立循環器病センター
脳神経外科

JET-2 study 事務局

飯原弘二

(kiihara@hsp.ncvc.go.jp)

(TEL: 06-6833-5012,

FAX: 06-6836-2876)

End Point

1. 再発予防に関する end point

1) 再発予防に関する primary end point

登録後 2 年間における以下を bad outcome としその比率で評価する。

① Completed stroke (TIA, minor stroke(Rankin1,2)は含まない。報告のみ)

② Vascular death

③ Death and severe disability of other causes

④ 新たな手術、他の部の手術、内科医の判断によるバイパス

①-④の発生について、報告する。

2) 再発予防に関する secondary end point

登録後 2 年間に於ける以下を bad outcome としその比率で評価する。

① ipsilateral stroke

② ipsilateral stroke による death

2. 高次脳機能に関する解析

高次脳機能各項目について改善、不変、悪化に分類し、不変或いは改善を good outcome、悪化を bad outcome とし各群の症例数の比率により評価する。

3. 脳血流に関する解析

脳血流について改善、不変、悪化に分類し、各群の症例数の比率により評価する。

解析

上記評価項目の各時期に関して現在行われている JET study moderate 及び severe 群の成績と比較検討する。

登録全例の解析を最初のエントリー時点から継続して行う。

統計処理は再発に関しては、 χ^2 検定、 Kaplan-Meier あるいは Cox proportional hazard model を、高次脳機能に関しては、各項目について観察時期前後の値の推移および各群の相違を χ^2 検定および ANOVA を用い評価する。

C. 研究結果

登録症例は、2005 年 3 月末現在で 55 例に留まり、現在登録期間を延長して新規症例登録を続行している。登録症例施設別一覧を示す (表 1)。

現時点での登録症例の平均年齢は 63.8 ± 8.0 歳 (38-73 歳) で、性差は男 48、女 7 例である。既往歴は、高血圧症を 30 例、糖尿病を 15 例、高脂血症を 12

例、心疾患を 7 例 (虚血性心疾患 5、弁膜症 1、心房細動 1) に認めた。

初回発作の症状は、一過性脳虚血発作が 51%、completed stroke が 47% であった。最終発作から登録までの期間は、平均 99.6 ± 56.4 日であった。

発症時の神経症候は、片麻痺 43 例 (右 17 例)、失語症 9 例、その他の症候を 11 例 (構音障害 4、感覚障害 3、視力視野障害 3 など) に認めた。登録日から最終フォローアップ日またはエンドポイント発生日までの観察期間は平均 277.4 ± 40.1 日、中央値 113.0 日

(9-1164 日:平成 17 年 3 月 31 日現在) であった。閉塞病変の内訳は、内頸動脈 35 例 (閉塞 27、狭窄 8; 右 18 左 17)、中大脳動脈 23 例 (閉塞 15、狭窄 8; 右 12 左 11)、内頸動脈/中大脳動脈合併を 4 例に認めた。現時点における登録症例の CBF 分類は、A 群 7、B 群 15、C 群 9、D 群 24 例である。

Endpoint の発生

平成 17 年 3 月末現在におけるエンドポイントの発生状況は以下の通りである。

1) Primary endpoint の発生:

B 群: 1 例 高次脳機能低下により、2003 年 2 月 27 日 STA-MCA bypass 術を施行 (登録日から 206 日、最終発作から 530 日)

C 群: 1 例 2004 年 1 月 17 日 突然死 (心臓発作疑い) (登録日から 159 日、最終発作から 246 日)

2) Secondary endpoint の発生:

なし

3) その他の脳卒中の再発:

現在のところ、再発作は1例のみ(左内頸動脈閉塞症D群、登録日から162日目に、左中大脳動脈—後大脳動脈境界領域に脳梗塞を発症)に認めるのみであり、同症例も再発作によってADLの変化がなく、エンドポイントには、至らなかった。

D. 考察

循環器病委託研究13指3(脳主幹動脈閉塞による高次脳機能障害の病態と予防的治療に関する研究:JET study)の結果、薬物治療単独に比して、それに血行再建術を加えた方が虚血性脳卒中の再発を予防できることが証明された。このJET studyは、脳血行再建術の脳卒中の再発予防効果を、比較的短期間の間に証明することを目的に計画されたことから、対象症例をPowersの分類でのstageIIに相当する症例に限り施行された。しかしこの結果解析から、薬物治療単独による脳卒中再発率が増加する閾値は、従来予想より軽症にある可能性が示唆されたことから、本研究(JET2 study)が開始された。

本研究では薬物治療単独による脳卒中再発率が増加する閾値を解明することを目的として、多施設前方向きコホート登録研究により、薬物治療のみで治療された脳血流量の慢性的軽症低下が脳虚血発作の再発や高次脳機能障害の進行にもたらす影響を検討することを目的に開始された研究である。軽症脳虚血を上記の4群にわけて、薬物治療にて前向きに2年間追跡し、JET studyにより得られた脳血行再建術の適応に加えて、新たな適応を探ることが目的である。理

論的には、JET studyにより得られた内科治療の脳卒中再発率に近い、再発率を示すグループが確定されれば、新たな脳血行再建術の適応となりうる軽症脳虚血群が存在することになり、新たなrandomized studyを計画することが可能となるため、本研究は極めて意義が高いと考えられる。

現在のところ、登録症例は55例と目標の4分の1に過ぎないが、JET studyの経験から、JET2 studyに相当する軽症脳虚血群はJET studyの対象群の数倍は存在することが分かっている。現在エンドポイントに到達した症例は、2例に過ぎないが、今後登録期間を延長し、目標症例数を達成することができれば、新たな脳血行再建術の適応となりうる軽症脳虚血群を決定することができる可能性があるため、今後さらに登録症例の増加に努める必要がある。

E. 結論

内頸動脈閉塞症にともなう血行力学的脳梗塞の発症予防に関する研究(Japanese EC/IC bypass Trial-2)の研究の概要と現在までの進行状況をまとめた。

F. 健康危険情報

これまでのところ9ヶ月後に高次機能悪化によりEC-IC bypassを行った1例、エンドポイントに達しない同側性脳卒中が1例報告されているが、自然経過として予測範囲内と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- なし
2. 学会発表
- なし

(表 1)

平成 17 年 3 月末現在の症例登録状況

参加施設	登録 (PE)	登録 (JET-2)	仮登録
岩手医科大学	11	1	0
京都大学	4	4	0
九州医療センター	0	5	0
奈良県立医科大学	0	4	1
中村記念病院	0	4	0
国立循環器病センター	2	2	0
秋田県立脳血管研究センター	3	0	0
長岡中央総合病院	0	3	0
千葉県循環器病センター	0	2	1
新潟県立新発田病院	0	2	0
倉敷中央病院	0	2	0
東北大学 (広南病院)	0	1	1
都立豊島病院	0	1	1
東京女子医科大学	0	1	0
金沢医療センター	0	1	0
徳島大学	0	1	0
山口大学	0	1	0
島根県立中央病院	0	0	1
北海道大学	0	0	0
札幌医科大学	0	0	0
亀田総合病院	0	0	0
山梨大学	0	0	0
名古屋市立大学	0	0	0
社会保険中京病院	0	0	0
岐阜大学	0	0	0
広島大学	0	0	0
中国労災病院	0	0	0
長崎大学	0	0	0
計	20	35	5

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）
分担研究報告書

内頸動脈閉塞症にともなう血行力学的脳梗塞の発症予防に関する研究

分担研究者 小川 彰 岩手医科大学脳神経外科学講座教授

研究要旨 研究プロトコルを改訂し、登録を開始した。2005年2月までに前年度からの継続も含め計13例を登録した。追跡を継続中であるが、現在の所 endpoint は起こっていない。

A. 研究目的

本研究では、研究参加施設の多施設前方向きコホート登録研究により、薬物治療のみで治療された脳血流量の慢性的軽症低下が脳虚血発作の再発や高次脳機能障害の進行にもたらす影響を検討する。

B. 研究方法

脳主幹動脈閉塞性病変症例の登録を行い、前向きコホート研究を行う。安静時血流量が正常値の80%以上90%未満、または脳循環予備能が10%以上30%未満のいずれかを示すものを本研究の対象とし、脳血流量と脳循環予備能の値により4群に分けて、いずれも薬物治療を行う。登録終了は平成17年3月を予定している。登録後2年間の追跡を行い、層別解析により各群の脳梗塞再発率や予後を解明し、高次脳機能および脳機能画像の経時的評価を行う。

(倫理面への配慮)

本研究にあたっては倫理委員会の承諾を受け、施設内基準に準じた書面によるインフォームド・コンセントを行う。対象者に対しては、軽度脳血流低下例に対し

ではこれまで原則として薬物治療の適応とされており、本研究においても薬物治療を行うこと、本研究の必要性と予想される危険性を説明し、本研究についての理解を得る。その上で、本研究に協力するかどうかは自由であり、参加しなくてもよいこと、一旦同意してもその同意は撤回できることとする。

C. 研究結果

本年度は7月中までに研究プロトコルを改訂し、昨年度に引き続き症例の登録を行った。本年度の2例を含め合計13例の登録を行った。平均追跡期間が1.2年でend pointに達した症例は現在の所ない。

D. 考察

脳主幹動脈閉塞性病変を持つ症例で、脳循環予備能が低下している症例は有意に脳梗塞再発をきたしやすいことは知られている。また、脳循環予備能の低下が重度な症例においては、バイパス術を行うことにより有意に脳梗塞再発を予防することも証明されている。しかし、脳梗

塞再発を有意にきたしやすくないあるいはバイパス術が有効な能循環閾値は決定されていない。

本研究はこれを決定しようとする研究である。現在の所まだ end point はなく、結論はでていない。

E. 結論

研究プロトコルを改訂し、登録を開始した。2005年2月までに前年度からの継続も含め計13例を登録した。追跡を継続中であるが、現在の所 end point は起こっていない。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) ブレインアタック 治療の新しい展開 — 超急性期 — 維持期 — (MELT-Japan, JET)

第33回日本脳卒中の外科学会. 名古屋. 2004

2) Japanese EC/IC Bypass Trial (The JET Study), 1st Asian Pacific Conference Against Stroke. 香港. 2004

3) Japanese EC/IC Bypass Trial (The JET Study), 7th Japanese and Korean Friendship Conference on Surgery for Cerebral Stroke. 慶州. 2004

4) Japanese EC/IC Bypass Trial (The JET Study), 第63回日本脳神経外科学会総会. 名古屋. 2004

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）
分担研究報告書

内頸動脈閉塞症にともなう血行力学的脳梗塞の発症予防に関する研究

分担研究者 森 悦朗 東北大学大学院医学系研究科教授

研究要旨 内頸動脈系の閉塞性病変による軽症の hemodynamic ischemia の 2 年間にわたる転帰を前向きコホート観察研究で調査する。本分担研究においては研究デザインの立案、研究の中間解析を行い、介入研究の実現可能性を検討した。対象の選択・除外基準は、軽症の hemodynamic ischemia である以外は JET study と共通、エンドポイント、調査項目、調査方法も基本的には JET study と共通とし、高次脳機能の評価、症例報告は効率化させた。これまでのところ症例集積は遅れていて、その理由と対策について考察した。さらに介入研究を想定して、 $\alpha=5\%$ 、 $\text{power}=80\%$ で検出力分析を行うと、保存的治療で同側性脳卒中の発生率が $10\%/2$ 年、EC-IC bypass でそれが 3% になると仮定して、必要症例数は各群 180 例、各群 5% の同側性脳卒中以外のエンドポイントが生じるとすると各群 319 例となった。

A. 研究目的

hemodynamic ischemia に対する EC/IC bypass 術の再発予防効果と認知機能に対する効果に関する前向き無作為化臨床試験(JET study)において、発症 3 ヶ月以内の中等度~重度の hemodynamic ischemia に対して EC/IC bypass 術は、2 年間にわたって、同側性脳梗塞を 27% (95% 信頼区間: $8\sim93\%$)に減じ、さらに全ての理由による不良な転機を考慮に入れても要介護または死亡を 41% (95% 信頼区間: $18\sim95\%$)に減じることが示された。さらに中等症と重症の hemodynamic ischemia に分けての階層解析において、2 群間に差はなく、EC/IC bypass が有益・無益である境界はより軽症の hemodynamic ischemia にある可能性が示唆された。また中等度~重度は内頸動脈系閉塞症例の 5% 程度しか存在せず、軽症脳虚血例はその数倍存在するが指摘された。そこでこの研究

においては、介入研究の可能性を視野に入れながら、内頸動脈系の閉塞性病変によって軽症の hemodynamic ischemia がある例を対象に、前向きに 2 年間追跡し転帰を検討する。本分担研究においては、研究デザインの立案、研究の中間解析を行う。

B. 研究結果

本研究は前向きコホート観察研究である。そこで得られた軽症の hemodynamic ischemia の 2 年後の転帰は、JET study における中等度~重度の hemodynamic ischemia 例の転帰と比較し、介入研究の実現可能性、試験デザインの背景とする。対象の選択・除外基準は、軽症の hemodynamic ischemia である以外は JET study と同じである。エンドポイントも JET study と同じく modified Rankin Scale 3 以上の全ての原因による

障害または死亡、あるいは同側性虚血性脳血管障害とした。調査項目、調査方法も基本的には JET study と同じだが、高次機能に関する評価は JET study における知見をもとに効率化・簡略化し、症例報告はインターネットを用いて電子化・ネットワーク化した。

(倫理面への配慮)

各施設における倫理委員会による承認を要し、また本試験は GCP に準拠して行われている。有害事象および中間解析の結果は独立した安性監視委員会に報告している。

C. 研究結果

JET study の手術例の転帰に基づけば、同側性脳卒中の発生率が JET study における中等症~重症虚血例の手術例の 3%/2 年を超えるなら EC-IC bypass は有効といえることができる。しかしその程度のエンドポイントの発生率では効果を証明するのに大規模な臨床試験が必要であり、何よりも、対照群との差は小さく (NNT が大きく) 臨床的意義が小さすぎる。そこで保存的治療で同側性脳卒中の発生率が 10%/2 年であると仮定するならば、EC-IC bypass で中等症~重症虚血例と同じ 3% であるとしても、 $\alpha=5\%$ 、 $\text{power}=80\%$ で検出力分析を行うと必要症例数は各群 180 例である。さらに各群 5% の同側性脳卒中以外のエンドポイントが生じると仮定すると必要症例数は各群 319 例となった。一方ここまでの進捗状況に関して、症例のエントリーは極めて遅い。しかもエントリーはわずかに 4 施設のみからと偏っている。従って中間解析が行えなかった。

D. 考察

軽症虚血例において同側性脳卒中の発生率が 10%/2 年であれば、軽症虚血例が中等症~重症虚血例の数倍存在すると言われていたので、各群 300 例余の無作為化対照試験を実施することは非現実的ではない。またその場合の NNT は 14 であり効果の大きさから治療は有意義と言えるかも知れない。しかし今回の研究からどのようなタイプの軽症脳虚血例がハイリスクなのかを同定することができれば、さらに現実的な介入試験が計画できる。

JET study では高い血流基準のために対象者が少なく、選択基準からもれた軽症脳虚血例は何倍もいると言われていた。また JET study では高次脳機能検査が難しいと指摘されていたが、検査法は有効性の高いものに簡略化・効率化され、施行が容易になっている。さらに JET study ではデータの報告に不備が多く、遅れが出ていたが、今回は WEB の利用で簡便かつ、同時的になっている。このような条件の良さ、また手法に種々の工夫によって症例の集積が進むはずと考えられていたが、実際はきわめて遅い。JET study で EC-IC bypass が有効だと示されたため、治療者のモチベーションが下がったということが指摘できるかも知れないが、軽症脳虚血例には JET study の結果は適応できず、EC-IC bypass の対象患者は未だごく一部にすぎないということを確認しなければならぬ。今後症例集積を促進する努力が必要であろう。

E. 結論

内頸動脈系の閉塞性病変によって軽症の hemodynamic ischemia がある例を対象

に、前向きに2年間追跡し転帰を検討するため前向きコホート観察研究の研究デザイン立案、研究の中間解析を行った。軽症虚血例において同側性脳卒中の発生率が10%/2年であれば、 $\alpha=5\%$ 、power=80%で検出力分析で同側性脳卒中をエンドポイントとしたときの必要症例数は各群180例、各群5%の同側性脳卒中以外のエンドポイントが生じると仮定すると必要症例数は各群319例であり、軽症虚血例が中等症~重症虚血例の数倍存在するとわれているので、無作為化対照試験を実施することは非現実的ではない。軽症脳虚血例にはJET studyの結果は適応できず、EC-IC bypassの対象患者は未だごく一部にすぎないということを確認しなければならない。今後症例集積を促進する努力が必要であろう。

2. 学会発表
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 森悦朗. アルツハイマー病と血管性痴呆の鑑別. よく分かるアルツハイマー病, 永井書店, pp91-105, 2004
- 2) 安部光代, 鈴木匡子, 岡田和枝, 三浦利奈, 藤井俊勝, 森悦朗, 山鳥重. 前頭葉機能検査における中高年健常日本人データの検討: Trail Making Test, 語列挙, ウイスコンシンカード分類検査(慶応版). 脳と神経 56:567-574, 2004
- 3) Uehara T, Tabuchi M, Mori E. Risk factors for occlusive lesions of intracranial arteries in stroke free Japanese. Eur J Neurol 12: 218-22, 2005

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）
分担研究報告書

内頸動脈閉塞症にともなう血行力学的脳梗塞の発症予防に関する研究
ー血行再建術適応症例の薬物治療群と外科治療群における2年後の脳循環指標の追跡調査ー

分担研究者 林田 孝平 武田病院画像診断センターセンター長

研究要旨 登録から1年後の追跡調査では外科群が、薬物群と比較して脳循環指標の観点から有効な改善があった。しかし血行再建術の適応例の外科治療による有効性を実証していくためには長期の追跡調査を行う必要がある。今回は、これら治療別の脳循環指標における2年後追跡調査を行った。2年間の追跡調査が終了した症例は約56.8%であり、血行再建術にて、脳循環指標の観点から脳梗塞発症のリスクの軽減効果を期待できた。

A. 研究目的

登録から1年後の追跡調査では外科群が、薬物群と比較して脳循環指標の観点から有効な改善があった。しかし血行再建術の適応例の外科治療による有効性を実証していくためには長期の追跡調査を行う必要がある。今回はこれら治療別の脳循環指標における2年後追跡調査を行った。

査された117例の脳循環指標の追跡調査を行ったので報告する。

B. 研究方法

脳血流量と脳血管反応性から脳血管障害の重症度評価ができる。正常脳血流量に対して80%未満に加え、アセタゾルアマイド負荷による脳血流増加率10%未満～0%以上を中等度例、0%未満を重症例として分類、国立循環器病センター治療管理室にて無作為法で薬物群、外科群を振り分けられた。2002年3月31日までで登録が終了した。これまでに206例が登録され、無作為法にて、中等度113例（薬物群57例、外科群56例）、重症93例（薬物群47例、外科群46例）に振り分けられた。このうちで2年間追跡調

C. 研究結果

117例は、中等度60例で薬物群24例・外科群36例、重症57例で薬物群26例・外科群31例に振り分けられていた。脳血流量測定における登録時と2年後の比較では、薬物群では中等度、重症ともに変化なく、外科群は中等度、重症ともに有意な増加を認めた($p < 0.05$) (図1)。アセタゾルアマイド負荷による脳血流増加率を用いた脳血管予備能の測定における登録時と2年後の比較では、全群で有意な改善を認めた($p < 0.05$) (図2)

図1 脳血流量の変化

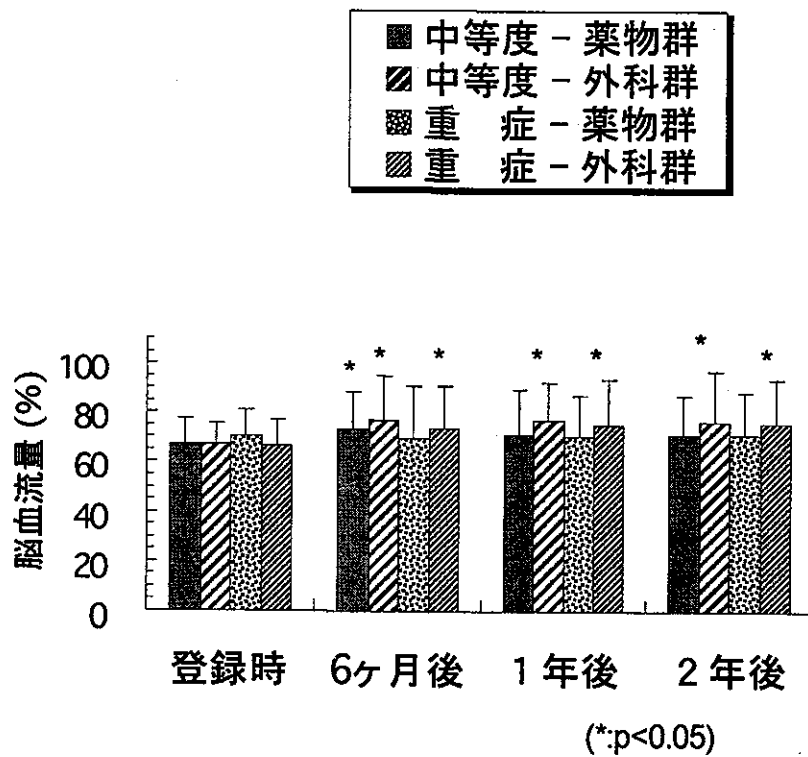
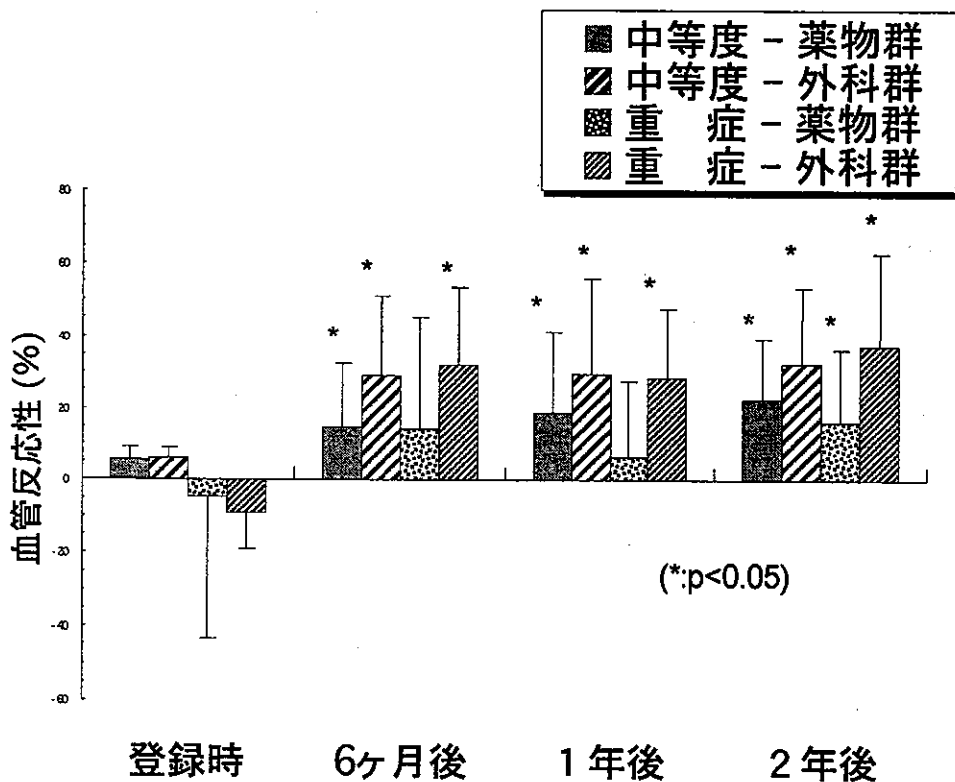


図2 脳循環予備能の変化



比較では、外科群は中等度、重症ともに有意な改善があったが、内科群では変化がなかった。血行再建術にて、貧困灌流の改善が示唆された。外科群の中等度、重症ともに血行力学的な改善に差がないことにより軽症例の検討が必要となる。

E. 結論

2年間の追跡調査が終了した症例は約56.8%であり、血行再建術にて、脳循環指標の観点から脳梗塞発症のリスクの軽減効果を期待できた。

班友

国立循環器病センター 福地一樹

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito H, Kanno I, Kato C, Sasaki T, Ishii K, Ouchi Y, Iida A, Odazawa H, Hayashida K, Tsuyuguchi N, Ishii K, KUwabara Y, Senda M.: Database of normal human cerebral blood flow, cerebral blood volume, cerebral oxygen extraction fraction and cerebral metabolic rate of oxygen measured by positron emission tomography with 150-labelled carbon dioxide or water, carbon monoxide and oxygen: a multicentre study in Japan. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31 635-643, 2004
- 2) Taguchi A, Matsuyama T, Moriwaki H, Hayashi T, Hayashida K, Nagatsuka K, Todo K, Mori K, David M. Sotern,

Soma T, Naritomi H. Circulating CD34-Positive Cells Provide an Index of Cerebrovascular Function. *Circulation* 109, 2972-2975, 2004

- 3) Moriwaki H, Uno H, Nagakane Y, Hayashida K, Miyashita K, Naritomi H. Losartan, an angiotensin II (AT1) receptor antagonist, preserves cerebral blood flow in hypertensive patients with a history of stroke. *Journal of Human Hypertension* 18, 693-699, 2004

2. 学会発表

なし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等総合研究事業）
分担研究報告書

内頸動脈閉塞症にともなう血行力学的脳梗塞の発症予防に関する研究
～血行力学的脳虚血に対する脳血行再建術の有用性について～

分担研究者 榊 寿右 奈良県立医科大学脳神経外科教授

研究要旨 脳主幹動脈閉塞症に頭蓋外—頭蓋内バイパス術は、1985年に発表された国際共同研究でその有用性が否定された¹⁾。この報告での最大の問題は脳循環の評価がなされていない点にあった。本研究では、血行力学的脳虚血に対する脳血行再建術の有用性を脳循環の観点から、脳血流シンチ(SPECT)、眼動脈ドプラ血流検査で評価した。

A. 研究目的

脳主幹動脈閉塞症に頭蓋外—頭蓋内バイパス術は、1985年に発表された国際共同研究でその有用性が否定された¹⁾。この報告での最大の問題は脳循環評価がなされていない点にあった。本研究では、血行力学的脳虚血に対する脳血行再建術の有用性を脳循環の観点から、脳血流シンチ(SPECT)、眼動脈ドプラ血流検査で評価した。

B. 研究方法

脳血行再建術を施行した内頸動脈閉塞症42例、内頸動脈狭窄症13例の計55例を対象とした。男性46例、女性9例、平均年齢64歳であった。臨床症状は、TIA34例、RIND18例、minor completed stroke3例であった。SPECT、眼動脈ドプラ血流検査を術前、術1ヶ月後、術3ヶ月後に施行した。SPECTは安静時血流とアセタゾラミド負荷時による脳循環予備能を評価した。眼動脈ドプラでは患側眼動脈の血流方向、血流波形、収縮期最高流速(PFV)を評価した。

C. 研究結果

眼動脈ドプラ血流検査では、手術前46例は眼動脈の逆流（平均PFV:-0.34m/sec）を認めた。9例は順流（平均PFV:0.10m/secであったが異常波形を示した。手術1ヶ月後には、術前逆流を呈した21例が順流となり、PFVも平均0.07m/secへ有意に（ $p < 0.05$ ）改善した。手術3ヶ月後、術前逆流していた症例は30例で順流へ改善し、PFVも平均0.09m/secへと、術1ヶ月後に比べ有意に（ $p < 0.05$ ）増加した。一方術前順流であった症例では、波形が改善した症例があったが、収縮期最大流速の有意な変化はなかった。SPECTでは、術前全例患側血流量の低下と脳循環予備能力の障害を認めた。術1ヶ月後26例で安静時血流量の改善を、24例で循環予備能の改善を認めた。術3ヶ月後、39例で安静時血流量の改善を、37例で脳循環予備能の改善を認めた。手術後、神経症状の悪化再発を認めた症

例はなかった。術前虚血性網膜症が存在した症例では視力障害が術後 49%の症例で改善した。

D. 考察

内頸動脈閉塞性病変に対する脳血行再建術の有用性について、眼動脈ドプラ血流検査と SPECT 所見から著者らは従来からその有用性について報告してきた²⁻⁶⁾。今回の報告では、これら検査所見の改善と臨床症状の経過を観察し、その有用性について明らかとした。

SPECT で脳循環予備能の低下している症例では、眼動脈ドプラで眼動脈が逆流している症例が多く、眼動脈血流の障害と脳循環予備能の低下が相関して見られた。脳血行再建術によりこのような血行力学的脳虚血の状態が改善され、神経症状の発現予防や軽減が可能となると考えられた。

E. 結論

内頸動脈閉塞性病変における血行力学的脳虚血に対する脳血行再建術の有用性を、眼動脈ドプラ血流検査と SPECT 所見より明らかにした。

班友 川口 正一郎 奈良県立医科大学
脳神経外科

F. 研究発表

1. 論文発表

1) The EC/IC bypass study group: Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 313:1191-1200,1985

2) Kawaguchi S. et al.: Effects of

bypass on ocular ischaemic syndrome caused by reversed flow in the ophthalmic artery. *Lancet* 354:2052-2053, 1999

3) Kawaguchi S. et al.: Effect of carotid endarterectomy on ophthalmic artery flow. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 9:233-234, 2000

4) Kawaguchi S. et al.: Effect of direct arterial bypass on the prevention of future stroke in patients with the hemorrhagic variety of moyamoya disease. *J Neurosurg* 93:397-401, 2000

5) Kawaguchi S. et al.: Effect of carotid endarterectomy on the ophthalmic artery. *Acta Neurochir(Wien)* 144:427-432, 200,

6) 川口正一郎、他：内頸動脈閉塞症における側副血行路としての眼動脈血流-血行力学的脳虚血との関係-
Neurosonology 17:14-17, 2004

2. 学会発表

1) Kawaguchi S. et al.: Effect of STA-MCA bypass for the ocular ischemic syndrome due to the occlusive internal carotid artery diseases. 11th AACNS Singapore 2003,11,23.

2) Kawaguchi S. et al.: The effect of STA-MCA bypass for the ocular ischemic artery diseases. The 2004 Annual Meeting of the American Association of Neurological Surgeons Orlando 2004,4.30-5,6.

3) Kawaguchi S. et al.: Ophthalmic artery flow during carotid artery