

200500549A

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17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 宮本 享

平成18 (2006) 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18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 .....	7
森 悦朗 .....	8
林田孝平 .....	10
榊 寿右 .....	13
永廣信治 .....	15
井上 亨 .....	17
永田 泉 .....	19
富永悌二 .....	20
山田和雄 .....	22
中川原讓二 .....	24
岡田芳和 .....	29
黒田 敏 .....	30
橋本信夫 .....	32

## III. Japanese EC/IC bypass Trial-2

ケースカード .....	34
--------------	----

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	45
--------------------------	----

V. 研究成果の刊行物・別刷 .....	48
----------------------	----

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、中等度以上の血行力学的脳虚血に対しては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。また、結果解析からは、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。さらに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、層別解析を行うことにより、脳血流量軽度低下例の中に脳血行再建術の対象となりうる症例が存在するのかが検討する。平成 18 年 3 月 31 日時点において、13 指-3 の薬物治療群の症例数に相当する 106 例の登録がされ、現在追跡観察を行っている。

分担研究者氏名・所属機関および所属  
機関における役職

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  
医長

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

榎 寿右  
奈良県立医科大学脳神経外科  
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(脳神経外科)  
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

黒田 敏  
北海道大学病院神経外科  
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

- 1) 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。
- 2) 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)。

#### 3) 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。

③ 脳循環予備能の定義

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

④ 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。

Randomized trial ではないため、目標症例数に関する明らかな理論的根拠はないが、研究開始時における目標症例数は一応、CBF 基準の A, B, C, D 各群合計 200 症例とされた。登録予定期間は平成 19 年 3 月 31 日までである。

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～金曜 10:00～17:00)

研究事務局 e-mail: [bypass@mgt.ncvc.go.jp](mailto: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 年間における以下を 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、 $\chi^2$  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  $\chi^2$  検定および ANOVA を用い評価する。

#### C. 研究結果

登録症例は、平成 18 年 3 月末現在で 106 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 61.6 ± 9.5 歳(36-73 歳)で、性差は男 90 例、女 16 例である。既往歴は、高血圧症を 65 例、糖尿病を 24 例、高脂血症を 21 例、心疾患を 15 例(虚血性心疾患 9、弁膜症 1、心房細動 5)に認めた。

初回発作の症状は、一過性脳虚血発作が 58 例、completed stroke が 48 例であった。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。

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

388.2 ± 202.2 日、中央値 372.0 日(3-731 日:平成 18 年 3 月 31 日現在)であった。

閉塞病変の内訳は、内頸動脈 65 例(閉塞 55、狭窄 12)、中大脳動脈 23 例(閉塞 26、狭窄 20)、このうち内頸動脈/中大脳動脈に病変を合併した例を 6 例に認めた。現時点における登録症例の CBF 分類は、A 群 12、B 群 26、C 群 22、D 群 46 例である。

#### Endpoint の発生

平成 18 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: 2 例

1) 高次脳機能低下により、平成 15 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)

2) 平成 18 年 2 月 脳虚血発作を再発、同名半盲、行動異常を呈し mRankin3 となる。右中大脳動脈—後大脳動脈境界領域に脳梗塞を発症(登録日から 45 日、最終発作から 137 日)

C 群: 1 例 平成 16 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:

B 群: 1 例 平成 18 年 2 月 脳虚血発作を再発、右中大脳動脈—後大脳動脈境界領域(登録日から 45 日、最終発作から 137 日)

##### 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 stage II 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、従来の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 106 例と目標の半分に過ぎないが、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、3 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た。

#### G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

#### H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

## 平成18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	11	0
奈良県立医科大学	0	10	1
中村記念病院	0	9	0
京都大学	4	5	0
九州医療センター	0	9	0
新潟県立新発田病院	0	8	0
長岡中央総合病院	0	7	0
国立循環器病センター	2	4	0
秋田県立脳血管研究センター	3	0	0
千葉循環器病センター	0	3	1
東北大学(広南病院)	0	3	1
東京女子医科大学	0	3	0
倉敷中央病院	0	3	0
長崎大学	0	2	0
都立豊島病院	0	1	1
岐阜大学	0	1	1
北海道病院	0	1	0
札幌医科大学	0	1	0
金沢医療センター	0	1	0
名古屋市立大学	0	1	0
徳島大学	0	1	0
中国労災病院	0	1	0
山口大学	0	1	0
島根県立中央病院	0	0	1
亀田総合病院	0	0	0
山梨大学	0	0	0
社会保険中京病院	0	0	0
広島大学	0	0	0
計	20	86	6



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。2006年2月までに前年度からの継続も含め計22例を登録した。追跡中であるが、1例で endpoint に達した。

#### 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て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、本研究の必要性和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、参加しないでもよいこと、一旦同意してもその同意は撤回できること。

#### C. 研究結果

本年度は昨年度に引き続き症例の登録を行

った。本年度の9例を含め合計22例の登録を行った。平均追跡期間が1.3年で1例が endpoint に達した。

#### 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、バイパス術を行う事により有意に脳梗塞再発を予防でき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いあるいはバイパス術が有効な脳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。平均追跡期間が1.3年で1例が endpoint に達したが、結論はまだ出ていない。

#### E. 結論

昨年度に引き続き症例の登録を行った。2006年2月までに前年度からの継続も含め計22例を登録した。追跡を継続中であるが、1例が endpoint に達した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 脳梗塞に対する外科的療法の現状—CEA, スtent, EC-IC バイパス. 日本医師会雑誌 133:662-664, 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

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 JET study の結果を再解析し、JET study と JET 2 study を比較して、研究デザインの点から JET 2 study における症例登録を考察した。その結果と JET 2 study は JET study で指摘されていた症例集積を困難にしている点に関して洗練されていて、その中に登録を遅らせる因子は見つけることができなかった。JET study の汎化に関して、その限界に関して研究者の理解を深め、登録を進めていく必要がある。

#### A. 研究目的

JET study は、hemodynamic ischemia に対する EC/IC bypass 術の再発予防効果を明らかにし、さらに hemodynamic ischemia の高次脳機能に対する影響と自然経過を明らかにし、EC/IC bypass 術による高次脳機能の改善あるいは悪化予防効果を明らかにする目的で行われた。その結果、中等度～重度の hemodynamic ischemia に対して EC/IC bypass 術に再発予防効果があることが示された。すなわち、2年間の重度障害・死亡発生に関して、相対危険減少率(RRR)41%、絶対危険減少率(ARR)9.7%、2年間の ipsilateral ischemic stroke 発生に関して、相対危険減少率(RRR)27%、絶対危険減少率(ARR)7.8%であった。周手術期の死亡・障害はなかった。また効果に関して、中等度虚血と重度虚血の間に差は認められなかった。ここでは JET study の結果から、JET study で示された EC-IC バイパスの臨床的効果とその限界を考察し、JET 2 study における解析の準備とする。

#### B. 研究方法

JET study における、臨床的転機、高次脳機能、脳血流の結果を再解析し、JET 2 study の進捗状況と研究デザインとの関係进行分析する。

#### C. 研究結果

JET study では脳血流と脳循環予備能が強く低下しているものを対象としていた。従って脳虚血軽症例には JET study の結果は適応できない。JET 2 では、脳卒中あるいは TIA 発症後6ヶ月以内の、脳循環動態が JET 基準より軽症のもの転帰を検討し、さらに EC-IC bypass の適応を拡大できる可能性を探るために JET 2 study が計画された。さらに JET study の限界の一つとして、JET study では2年間の経過が観察されたが、それ以上の長期の効果に関しては何も示していないことが挙げられる。さらに脳卒中発症後3ヶ月以内の例のみが JET study の対象であったので、それ以上経過した長期間経た例には適応できない。内科群における同側脳卒中発症率は、0-6ヶ月では0.97%/月、7-24ヶ月では0.27%/月であり、最初の6ヶ月間の発症率が高く、発症率が一樣であるとは考えられない。また脳血流および脳血流予備能は内科群であっても6ヶ月間で急速に回復し、脳血流および予備能の重症度は経過時間との関数であることが示された(図)。このことも EC-IC bypass の適応の拡大と関連する。

高次機能に対する効果に関して、JET 中間解析の術前と術後6ヶ月のデータを用いて検討したところ、WAIS-R, WMS-R, Trails Making Test A & B, Verbal Fluency

test において内科群と外科群の差すなわち effect size が大きかった。また健常者のデータから、検査-再検査間信頼性、測定標準誤差、練習効果、検査の独立性の点を検討した結果、Trail Making Test, 音韻性語列挙, WCST の達成カテゴリー数は、検査-再検査間の相関高い、両者の差の SEM も小さく、検査-再検査間信頼性は高かった。一方、意味性語列挙と WCST のセット維持困難は、検査-再検査間の相関低く、両者の差の SEM も大きく、検査-再検査間信頼性が低かった。また、意味性語列挙, WCST のネルソン型保続数は再検査で有意な成績の上昇がみられ、練習効果があることが示された。検査間の相関は Trail Making Test, 語列挙, WCST とも各検査内の指標は互いに高い相関があったが、異なる検査間には高い相関は示さず、互いに独立していて、冗長性は低い。

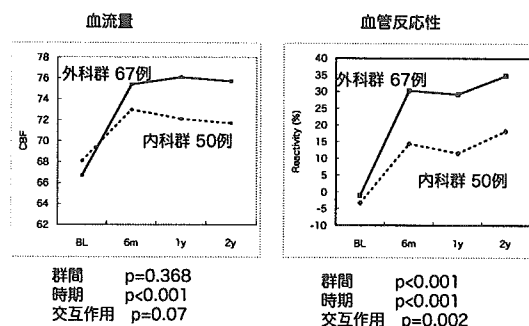


図. 経過による脳循環動態の変化。

#### D. 考察

JET study では血流基準は厳しいため、それを満たす対象者が少ないことが JET study での症例集積に時間がかかった理由だと言われていた。また JET 基準からもれた軽症脳虚血例はその数倍もいると言われていた。脳卒中あるいは TIA 発症から3ヶ月以内という条件もまた対象例を求めにくくしていると言

われたが、JET study の再検討からその条件は6ヶ月以内にまで拡大された。また JET study では高次脳機能検査が難しいとも言われていた。JET 2 study の研究デザインは JET study での経験と結果の分析を元に、JET study に比べ相当洗練されている。例えば、高次脳機能検査は、JET study の分析から EC-IC bypass の効果を検出するのに適していると考えられた Trail Making Test, 音韻性語列挙, WCST の達成カテゴリー数を指標にすることで検査項目を減らし、また WEB 登録の利用でデータ報告と収集が楽である。しかし現実には JET 2 study における登録は、JET 時代の前向き登録分 20 例を加えて、102 例と予定した症例登録数には達していない。その理由を研究デザインに求めることは困難である。JET study で EC-IC bypass が有効だと示され、研究に対するモチベーションが下がったことが理由として考えられる。

#### E. 結論

JET 2 study の研究デザインより JET study はより洗練されている。その中に登録を遅らせる因子は見つけることができない。JET study の汎化に関して、その限界に関して研究者の理解を深め、登録を進めていく必要がある。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

森悦朗. 痴呆性疾患の MRI による評価. *臨床脳波* 47: 753-761, 2005

森悦朗. 海馬萎縮と記憶障害. *脳と神経* 57: 1067-1078, 2005

Iizuka O, Hosokai Y, Mori E. Trigeminal neuralgia due to pontine infarction. *Neurology* 66: 48, 2006

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～

分担研究者 林田 孝平 武田病院画像診断センター

**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

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)

#### 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験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。

#### 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

図1 脳血流量の変化

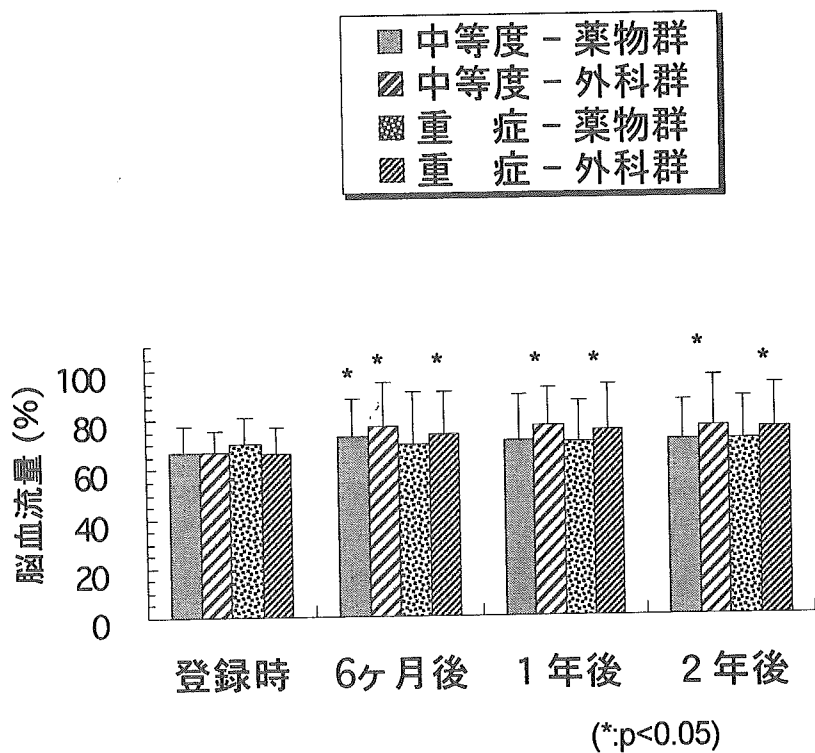
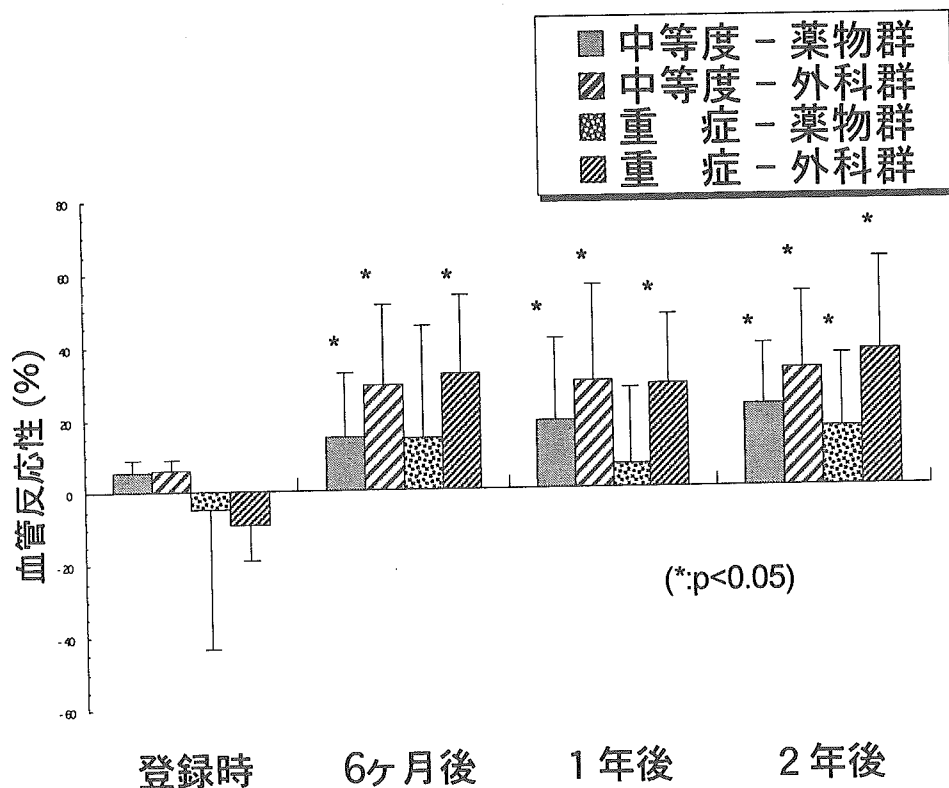


図2 脳循環予備能の変化



#### D. 考察

脳血流量測定における登録時と2年後の比較では、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  
なし
2. 学会発表  
なし

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 榊 寿右 奈良県立医科大学 脳神経外科 教授  
川口正一郎 奈良県立医科大学 脳神経外科 助教授

A. 研究目的

本研究では血行力学的脳虚血の脳循環動態を内頸動脈閉塞症で、脳血流シンチ(SPECT)と眼動脈ドプラ血流検査で評価した

B. 研究方法

血行力学的脳虚血症状を呈した内頸動脈閉塞症 19 例(男性 15 例、女性 4 例、平均年齢 63 歳)を対象とした。SPECT と眼動脈ドプラ血流検査により脳循環動態を評価した。定量的 SPECT(IMP-ARG 法)で中大脳動脈領域の安静時血流とアセタゾラミド負荷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、収縮期最大流速(PFV)を評価した。これらの所見と脳血管撮影上の側副血行路の発達について観察した。倫理面は、本研究が治療方針を左右するものではなく、遺伝子に関する研究でもないが、本研究にご参加いただくにあたり患者様自身から口頭で承諾を得た。

C. 研究結果

眼動脈血流方向は、11 例で逆流(R 群)、8 例で順流(A 群)であった。PFV は、R 群:  $-0.30 \pm 0.24$  m/sec、A 群:  $0.12 \pm 0.06$  m/sec であった。ACoA、PCoA、leptomeningeal anastomosis の側副血行の発達と眼動脈血流方向との関係では、PCoA を介した側副血行路の発達が不良な群で眼動脈血流が逆流している症例が有意に( $p < 0.05$ )多かった。

患側血流量が正常対照値の 80%未満で脳循環予備能が 10%未満の症例(S 群)は 9 例で、その以外の症例(L 群)は 10 例であった。眼動脈血流方向は、S 群 9 症例中 8 例で逆流、順流は 1 例であった。一方、L 群 10 例中逆流していた症例は 3 例、他の 7 例

は順流であった。血行力学的脳虚血の程度が強い S 群で有意に( $p < 0.05$ )眼動脈血流の逆流症例が多かった。眼動脈の血流方向による患側安静時血流の比較では、R 群  $24.9 \pm 4.01$  ml/100g/min、A 群  $26.7 \pm 4.01$  ml/100g/min と差はなかったが、患側脳循環予備能は R 群  $8.67 \pm 15.4\%$ 、A 群  $28.3 \pm 20.2\%$  と、R 群で有意に( $p < 0.05$ )低値を示した。

D. 考察

本研究では眼動脈の血流方向が逆流している症例で、脳循環予備能が有意に低く、血行力学的脳虚血の程度が強い症例が有意に多かった。これは、内頸動脈閉塞症で眼動脈血流が逆流し脳循環の側副血行路として機能しているにもかかわらず、脳血流量、脳循環予備能が不十分であることを意味する。従って、眼動脈ドプラ血流検査上の眼動脈血流の逆流は、脳循環予備能の障害や血行力学的脳虚血の存在と臨床症状の発現を示唆する重要な所見であることが明らかとなった。

E. 結論

症候性内頸動脈閉塞症でのドプラ血流検査における眼動脈血流の逆流所見は、脳血流量とともに脳循環予備能が低下し血行力学的脳虚血の程度が強いことを示しており、病態の解析に際して注意を要する所見である。

F. 研究発表

1. 論文発表

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(1):14-17, 2004

川口正一郎: <目でみる神経超音波診断  
> 眼動脈ドプラ血流検査による内頸動脈血  
管性病変の評価. Neurosonology 17 (3):  
118-120, 2004

## 2. 学会発表

Kawaguchi S., et al.: Effects of STA-MCA  
bypass for the ocular ischemic syndrome due  
to occlusive internal carotid artery diseases.  
13th World Congress of Neurological  
Surgery Morocco 2005.6.22

川口正一郎、他: 内頸動脈病変における  
眼動脈血流 -眼動脈血流ドプラ血流検査所  
見による評価-. 第 24 回日本脳神経超音波  
学会 大阪 2005.7.12

‘Kawaguchi S., et al.: Ophthalmic artery  
Doppler flow imaging as the risk indicator  
for the stroke. The 12th Meeting of the  
Neurosonology Research Group of the World  
Federation of Neurology Osaka  
2005.7.14



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 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 教授

研究要旨 前回の JET-1 で hemodynamic ischemia 重症群に対して EC/IC bypass 術の有効性が本邦の外科治療での prospective randomized study として初めて有効性が示された。今回は JET-1 に引き続き、hemodynamic ischemia の高次脳機能に対する影響と自然経過を明らかにし、hemodynamic ischemia 軽症群に対する EC/IC bypass 術の有効性を判断する基礎資料を得るための多施設共同研究を行い、その症例を登録した。

A. 研究目的

Hemodynamic ischemia の高次脳機能に対する影響と自然経過を明らかにし、hemodynamic ischemia 軽症群に対する EC/IC bypass 術の有効性を判断する基礎資料を得る

B. 研究方法

徳島大学病院の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ヶ月以内に認めた患者で以下の選択基準を満たす症例を対象とした。

1. 臨床的criteria: 73歳以下でADLがほぼ自立している。
2. 放射線学的criteria: 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。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。脳循環動態: 登録症例の基準が安静時血流量: 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% ≤ 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% ≤ 脳循環予備能 < 20%

- C. 正常値の 80% ≤ 安静時血流量 < 90%  
かつ 10% ≤ 脳循環予備能 < 20%
  - D. 安静時血流量 < 正常値の 90% かつ  
20% ≤ 脳循環予備能 < 30%
- 以上の計画書を倫理委員会に提出した。

C. 研究結果

当院の倫理委員会から承認を受け、登録を開始した。現在まで1例の登録を行い、保存的加療で経過を観察中である。また 2005年6月より当院に脳卒中センターを開設し、急性期脳梗塞症例も積極的に加療している。その症例の中から上記登録基準に見合う症例を登録する予定である。

D. 考察

JET-1 では重症の hemodynamic ischemia 重症群に対して EC/IC bypass 術の有効性が本邦の外科治療での prospective randomized study として初めて有効性が示された。しかし、その研究で重症群と中等度低下群での手術の有効性の差がなかったことより、それより血流低下が軽度の群でも手術の有効性がある可能性が考えられた。本研究では軽症群を4群に分類し、その保存的加療での脳卒中再発率を脳血流検査とともに観察している。この研究で再発率が高いことが示されれば、手術群との比較が必要となろう。

## E. 結論

内頸動脈閉塞による hemodynamic ischemia 軽症群に対して、prospective study を計画し、症例を登録した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Uno M, Harada M, Takimoto O, Kiatazato KT, Suzue A, Yoneda K, Morita N, Itabe H, Nagahiro S : elevation of plasma oxidized LDL in acute stroke patients is associated with ischemic lesions depicted by DWI and prediction of infarct enlargement. *Neurol Res* 27:94-102, 2005

2) Uno M, Kitazato KT, Suzue A, Matsuzaki K, Harada M, Itabe H, Nagahiro S.: Inhibition of brain damage by edaravone, a free radical scavenger, can be monitored by plasma biomarkers that detect oxidative and astrocyte damage in patients with acute cerebral infarction. *Free Radic Biol Med.* 39:1109-16, 2005

3) 宇野昌明、西京子、鈴江淳彦、松原俊二、佐藤浩一、永廣信治、森田奈緒美、西谷弘、原田雅史:脳卒中診断の最前線。四国医学雑誌 61:13-20,2005

### 2. 学会発表

1) 宇野昌明、松原俊二、佐藤浩一、森田奈緒美、原田雅史、永廣信治:3T-MRI による Stroke MRI の現状と問題点。第 28 回日本脳神経 CI 学会総会。シンポジウム。高松、平成 17 年 3 月 18 日、19 日

2) 宇野昌明、鈴江淳彦、西京子、永廣信治:バイパス手術の適応と手術成績。Mt.Fuji on CVD 2005, 福岡 2005 年 9 月 3 日

3) 宇野昌明、原田雅史、永廣信治:Stroke MRI の現況と将来展望。第 17 回日本脳循環代謝学会総会。シンポジウム。平成 17 年 11 月 25 日、名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況  
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

分担研究者 井上 亨 国立病院機構九州医療センター脳神経外科 医長

研究要旨 血行力学的脳虚血軽症群に対して、登録様式を作成しこれまでに 8 例の登録を実施した。脳循環予備能低下の基準を満たしたこれら 8 症例に対して薬物治療を行い最長 1 年間の経過観察を行っているが、これまでに脳梗塞再発例は認めていない。また、JET study 適応症例では、バイパス術前後に STDU を行い SPECT による中大脳動脈領域の血流変化と比較検討した結果、その有用性が示唆された。

#### A. 研究目的

血行力学的脳虚血に対して EC-IC bypass 術による脳梗塞再発予防効果が証明されたが(JET study)、どの程度の脳虚血例に対してまで EC-IC bypass 術が有効であるかどうかは明らかでない。本研究では、血行力学的脳虚血軽症群に対して、hemodynamic ischemia の高次脳機能への影響と自然経過を明らかにし EC-IC bypass 術の有効性を明らかにすることを目的とした。また JET study 適応症例では、超音波装置によるバイパス術前後の浅側頭動脈の血流測定(STDU)を行い中大脳動脈領域の術後血流増加と比較検討した。

#### B. 研究方法

研究対象は内頸動脈系の閉塞性脳血管病変による一過性脳虚血発作(TIA)または軽症脳梗塞を 6 カ月以内に認めた症例とし、progressing stroke ないしは crescendo TIAs などの急性期症例は含まないこととした。年齢は 73 歳以下とし、ADL がほぼ自立している Modified Rankin disability scale(0,1,2)とした。放射線学的には、頭部 CT ないし MRI で広範な脳梗塞巣を認めず、また、梗塞巣が CT 上 enhance される時期を過ぎた症例である。脳血管撮影で、内頸動脈、中大脳動脈本幹の閉塞あるいは高度狭窄を呈し、PET,SPECT,Xe-CT を用いて以下の基準を満たした症例を登録した。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し下記 4 群に分けた。A.正常値の 80%≤ 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%≤脳循環予備能<20%C.正常値の 80%≤ 安静時血流量<90%かつ 10%≤脳循環予備能<20%D. 安静時血流量<正常値の 90%かつ 20%≤脳循環予備能<30%。これらの 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 年間の経過観察を行う。JET study 適応症例では、バイパス術前後に STDU を行い SPECT による中大脳動脈領域の血流変化と比較検討した。

(倫理面への配慮)本研究にあたり、倫理委員会の承諾を受け、書面によるインフォームドコンセントを行い患者および家族の同意を得た。

#### C. 研究結果

現在までに、九州医療センターから 8 症例の登録を行い経過観察を行っている。登録症例はすべて男性であり、年齢は 36 歳から 73 歳である。最長 1 年の経過観察を行ったがこれまでに脳梗塞再発例は認めていない。prospective study であるため、脱落症例がないよう確実な経過観察が望まれる。また、JET study 適応症例に対する研究では、STDU は術後 bypass patency の評価と中大脳動脈領域の血流増加の parameter として

有用であった。

#### D. 考察

JET study により、発症 3 カ月以内の中等症および重症の血行力学的脳虚血に対しては EC-IC bypass 術の有効性が証明された。しかしながら、周術期の死亡・合併症が極めて低いことが前提であるとともに長期的な効果は不明であること、脳梗塞発症後長期間経過した症例には適応できないなどの問題は残っている。中でも、JET study で対象外とされた軽症脳虚血例の一部にも EC-IC bypass 術が有効かもしれないという可能性が示唆された。これまでに九州医療センターでは 8 例の症例登録を行い、最長 1 年の経過観察を行っているが脳梗塞再発例はない。さらに登録症例が増加するように九州地区の脳神経外科医・脳血管内科医・神経内科医の理解と協力をお願いする必要がある。

バイパス術の有効性が証明された JET study 適応症例に対する研究では、Superficial Temporal Artery Duplex Ultrasonography(STDU)はバイパス術前後に測定することにより術後の bypass patency の評価に有効であった。また、SPECT による術側中大脳動脈領域の血流増加の parameter としても極めて有用であることが証明された。

#### E. 結論

血行力学的脳虚血軽症群に対する登録様式を作成し、現在までに 8 例の登録を実施し経過観察を行っている。現在まで脳梗塞再発例はないが、今後とも注意深い経過観察が必要である。また、今後はこれまで以上に積極的に登録を増やすための努力が必要である。JET study 適応症例では STDU の有効性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

T Inoue, S Fujimoto. Prediction of cerebral blood flow restoration after extracranial-intracranial bypass surgery using superficial temporal artery duplex ultrasonography(STDU)

Acta Neurochir94:159-163,2005

Y Hirai, S Fujimoto, K Toyoda, T Inoue, T Uwatoko, N Makihara, K Yasumori, S Ibayashi, M Iida, Y Okada.  
Superficial Temporal Artery Duplex Ultrasonography for Improved Cerebral Hemodynamics after Extracranial-Intracranial Bypass Surgery. Cerebrovascular Diseases20:463 - 469, 2005.

##### 2. 学会発表

藤本 茂、井上 亨、豊田一則、矢坂正弘、佐渡島省三、岡田 靖  
浅側頭動脈超音波検査および経頭蓋カラー Doppler を用いた EC-IC バイパス術後の脳血行動態の評価

24<sup>th</sup> The Mt. Fuji Workshop on CVD 9/3/05

伊藤美智子、嶋田裕史、藤本 茂、井上 亨

頸部 Doppler を用いた STA-MCA バイパス術後における STA の対側との血流評価

24<sup>th</sup> The Mt. Fuji Workshop on CVD 9/3/05

勝田俊郎、中垣博之、卯田 健、佐山徹郎、井上 亨、一ツ松勤、鳥巢利奈

STA-MCA 吻合術における皮弁壊死の回避  
24<sup>th</sup> The Mt. Fuji Workshop on CVD 9/3/05

佐山徹郎、藤本 茂、卯田 健、岡田 靖、井上 亨

STA-MCA 吻合術後の脳血流: single vs double

24<sup>th</sup> The Mt. Fuji Workshop on CVD 9/3/05

具嶋久与、山崎美沙、高祖直美、猿渡千恵、

安心院ひろみ、深野久美、井上 亨

STA-MCA バイパス術におけるクリティカルパス作成

24<sup>th</sup> The Mt. Fuji Workshop on CVD 9/3/05

#### G. 知的所有権の取得状況

未