

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

A. 研究目的

内頸動脈系の閉塞性脳血管障害に対する頭蓋内外バイパス手術は、我が国における共同研究 (JET study)により、脳血流が正常値の 80%未満まで低下し、かつ、アセタゾラミドによる脳血管反応性が 10%未満に低下した中等症から重症の脳循環予備能低下患者ではバイパス手術の効果が示された。しかし、その研究では内科治療群において脳血流 criteria 上の重症群と中等症群の間で endpoint 発生率に差がなく、脳虚血発作再発の有無に関する限界点は脳血流 criteria 上より軽症の部分にある可能性も示唆された。

そこで JET study の副研究として JET study における臨床的および放射線診断上の inclusion criteria は満たすものの、脳血流 criteria のみを満たさない脳血流 criteria 軽症群の自然経過についての前向き研究が必要となり、JET-2 として多施設研究として施行されることとなった。

長崎大学における本研究は、平成16年9月10日に行われた長崎大学医学部倫理委員会で承認された後に実施された。

B. 研究方法

内頸動脈系の動脈硬化性閉塞性脳血管病変による TIA または minor stroke を3ヶ月以内に認めた年齢73歳以下で ADL が自立している患者を対象とし、脳血流量では安静時で正常値の 80%以上、90%未満またはアセタゾラミドによる脳血管反応性が 10%以上 30%未満のいずれかを示すものを対象とし、これらの症例に薬物治療を行い、登録後2年間にわたり神経症候、CT/MRI、脳血流測定、脳血管撮影、高次脳機能といった評価を一般臨床の範囲で行う。

C. 研究結果

1例の登録を行った。現時点で end point に達しておらず、経過観察中である。

D. 考察・結論

今後、症例登録を進めていく必要があり、地域での研究会で同研究内容につき説明し、基幹病院には書面にて症例の紹介につき依頼した。

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 富永 悌二 東北大学脳神経外科学講座 教授

研究要旨 脳梗塞はその予防が重要であることは論をまたない。高度の脳循環不全患者においてはバイパス手術が脳梗塞再発において薬物療法単独よりも有効であることが証明された。現時点での課題は、どの程度の脳循環不全であれば手術適応となりうるかの閾値を見いだすことであると考えられる。そこで本研究では、より軽度な脳循環不全患者における薬物療法下の脳梗塞再発率を明らかにすることを目的とした。比較的軽度の脳循環不全患者 3 例を薬物療法にて経過を観察した。約 1.5 年の間いずれの患者も脳梗塞の再発なく経過しているが、今後 2 年まで観察する予定である。

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。本年は主に登録例の経過観察を行った。

B. 研究方法

平成 16 年厚生労働科学研究「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」のプロトコールに準拠した。軽度の血行力学的脳虚血の定義として以下の 4 グループを設けた: A 群、安静時血流量が正常値の 80%以上 90%未満かつ循環予備能が 10%未満; B 群、安静時血流量が正常値の 80%未満かつ循環予備能が 10%以上、20%未満; C 群、安静時血流量が正常値の 80%以上 90%未満かつ循環予備能が 10%以上 20%未満; D 群、安静時血流量が正常値の 90%未満かつ循環予備能が 20%以上 30%未満。

神経症候、CT/MRI、脳血流、高次脳機能検査と脳梗塞再発の有無を登録半年後、一年後、二年後に prospective に観察した。(倫理面への配慮)

本研究に該当する患者はもともとバイパス手術の適応はなく薬物療法を行うべきと判

断される。本研究に参加するかどうかは患者の自由意志によることを説明したうえで同意を得られた場合にのみ参加した。事務局報告等にあたっては、患者個人情報漏洩しないよう、とくに注意した。

C. 研究結果

本施設ではこれまで、3 例が登録され、薬物治療にて最長約 1.5 年経過をみているが、再発はしておらず、神経学的にも変化なく経過している。

D. 考察

平成 11 年厚生省循環器病研究「10 公-8: 脳主幹動脈閉塞性病変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」により、安静時血流が正常の 80%未満かつ、脳循環予備能が 10%未満の高度脳循環不全の患者では、バイパス手術が有効であることが証明された。今回検討中の、これより軽症の脳循環不全を呈する患者の脳梗塞再発率はこれまで知られていないため、どのような結果が得られても、有用な知見と考えられる。

今後も症例追跡、蓄積に努めていく予定である。

E. 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 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

研究要旨 血行力学的脳虚血の高次脳機能に対する影響と自然経過を明らかにし血行力学的脳虚血軽症例に対する EC-IC bypass 術の有効性を判断する基礎資料を得ることが本研究班の目的である。私の分担研究の役割はこの脳血流低下軽症例の薬物治療についての調査(JET-2 study) に患者を登録し、抗血小板剤を中心とする内科的治療の効果について明らかにし、血行力学的脳虚血の高次脳機能に対する影響と頭蓋外・頭蓋内バイパス術の有効性を判断することにある。

A. 研究目的

血行力学的脳虚血の高次脳機能に対する影響と自然経過を明らかにし血行力学的脳虚血軽症例に対する EC-IC bypass 術の有効性を判断する基礎資料を得ることが本研究班の目的である。私の分担研究の役割はこの脳血流低下軽症例の薬物治療についての調査(JET-2 study) に患者を登録し、抗血小板剤を中心とする内科的治療の効果について明らかにし、血行力学的脳虚血の高次脳機能に対する影響と頭蓋外・頭蓋内バイパス術の有効性を判断することにある。

B. 研究方法

本研究は、73 歳以下で ADL がほぼ自立しており(mRS 0,1,2)、CT, MRI で広範な脳梗塞巣を認めない内頸動脈、中大脳動脈本幹の閉塞あるいは高度狭窄例のうち、安静時脳血流量が 80%以上 90%未満または脳循環予備能 10%以上 30%未満のものを対象としその程度により A ($80 \leq rCBF < 90\%$, $\%VR < 10\%$), B

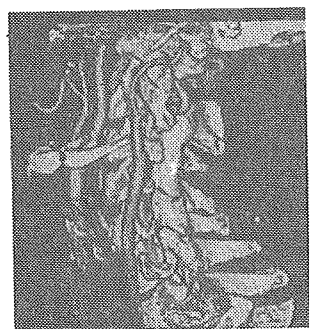
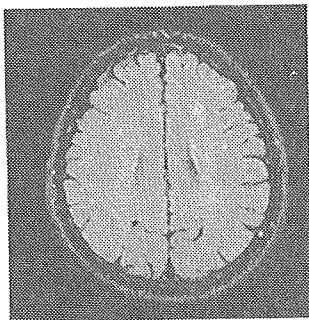
($rCBF < 80\%$, $10 \leq \%VR < 20\%$), C ($80 \leq rCBF < 90\%$, $10 \leq \%VR < 20\%$), D ($rCBF < 90\%$, $20 \leq \%VR < 30\%$) 群に分ける。薬物治療を行い神経症候、CT/MRI, 脳血流測定、脳血管撮影、高次脳機能をプロトコールにより、登録時、登録後 6 ヶ月、1 年、2 年まで検査観察する。本年度、当施設では上記基準を満たす 1 名の症例を登録した。

C. 研究結果

本年度登録した症例は、61 歳男性で、右下肢の一過性脱力発作で発症。MRI, MRA で多発性ラクナ梗塞(図 1)と左内頸動脈閉塞(図 2)を指摘された。脳神経外科紹介後、脳血流 SPECT 施行(図 3)。左半球の安静時脳血流量は、中大脳動脈領域で 32.9-35.2ml/min/100g、ダイアモックス負荷後 42.5-45.7ml/min/100g であった。中大脳動脈領域の局所脳血流量は、正常の 82.4-89.9%、脳循環予備能は 22.3-35.4%であり、JET 2 登録脳血流基準の D 群に相当した。

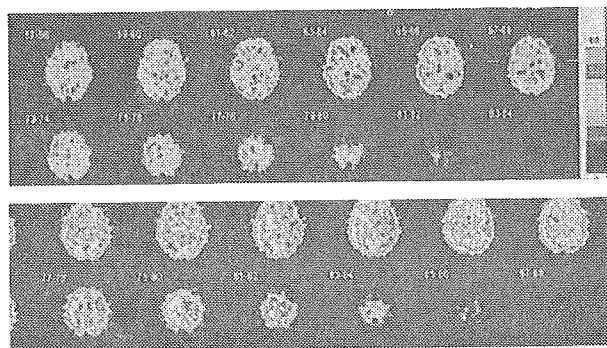
バイアスピリン 100mg を内服していたが、登録直前に、DWI で右中心前回、両側深部白質に新たな高信号が出現。パナルジン 200mg 内服を追加投与。高脂血症(Tchol 242mg/dl)にてリピトール 10mg 内服開始し以後、再発は認めていない。

図 1



1

図 2



D. 考察

脳主幹動脈閉塞に対する脳血行再建手術

の有用性について、JET study の全国多施設での結果の集計が行われ、血流の改善、脳循環予備能、高次脳機能の改善に関する EC-IC バイパス術の有効性を示す報告が近々予定されている。JET study の基準より軽症例を補完する JET 2 study の結果により、バイパス術の有効性と適応が広がる可能性があり、今後も分担研究者は内頸動脈閉塞症の症例につき、JET 2 の基準を満たす症例を登録していく。

班友 小鹿幸生 名古屋市立大学大学院
神経病態学
山脇健盛 名古屋市立大学大学院
神経病態学
片野広之 名古屋市立大学大学院
神経機能回復学

E. 研究発表

1. 論文発表

片野広之、山田和雄. 脳虚血の病態と遺伝子発現. 河瀬 斌編. 脳神経外科学大系. 神経科学. pp163-175, 中山書店 東京 2006

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 中川原譲二 中村記念病院脳神経外科 部長

研究要旨 Japanese EC-IC Bypass trial(JET study)以降、再発予防を目的とする脳血行再建術の適応を決定するためには、脳血流 SPECT 定量測定を用いた厳密な重症度評価により血行力学的脳虚血 Stage2 の確認が必要となる。しかし、Stage2と診断された場合に、救済されるべき皮質神経細胞が慢性的な脳虚血により有意に脱落している領域を見出すことは、脳血行再建術の適応条件を絞り込む上で有用と考えられる。そこで、皮質神経細胞のマーカーとしてすでに臨床応用されている 123I-Iomazenil (IMZ) SPECT を用いて、Stage2 における皮質神経細胞の脱落の程度について検討した。IMZ-SPECT の Z-score 解析の結果、血行力学的脳虚血 stage2 の領域内には皮質神経細胞の脱落が見られない領域や有意な脱落が見られる領域が混在し、その分布の程度は様々であった。今後は、脳血行再建術の適応条件の一つとして IMZ-SPECT による皮質神経細胞の脱落に関する閾値の設定が課題となる

A. 研究目的

内頸動脈系のアテローム血栓性脳梗塞のうち血行力学的に生じた脳梗塞では、脳虚血の重症度評価が、再発を予見するために有用とされる。また、再発予防を目的とする脳血行再建術(EC-IC Bypass)の適応を決定するためには、脳血流 SPECT 定量測定を用いて血行力学的脳虚血 Stage2(安静時脳血流量<正常平均値の 80%、かつ脳循環予備能<10%)を判定することが必須条件である。しかし、脳血流 SPECT 定量測定により血行力学的脳虚血 Stage2 と診断された場合に、救済されるべき皮質神経細胞が慢性的な脳虚血により有意に脱落している領域を見出すことは、脳血行再建術の適応条件を絞り込む上で有用と考えられる。そこで、皮質神経細胞のマーカーとしてすでに臨床応用されている 123I-Iomazenil (IMZ) SPECT を用いて、血行力学的脳虚血 Stage2 における皮質神経細胞の脱落の程度について検討した。

B. 研究方法

①123I-Iomazenil(IMZ) SPECT の撮像方法と解析:アテローム血栓性脳梗塞で血行力

学的脳虚血 Stage2 を示す 10 症例を対象として IMZ 167MBq を静注し、皮質神経細胞の定性的分布を示すとされる投与 3 時間後の SPECT を撮像した。IMZ-SPECT の解析方法として、統計画像解析法の一つである 3-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP)解析法を用いた。本法では、SPECT 原画像のうち脳表のトレーサー分布データのみが標準脳座標系に変換され、被検者の皮質神経細胞の分布を正常者の皮質神経細胞の分布に関するデータベースとの間で各 pixel について Z-score (標準偏差の倍数)解析を用いて統計学的に処理し、皮質神経細胞が有意に低下している領域を 8 方向の脳表面像として定量的に描出した。Z-score>2 の pixel からなる領域を有意な神経細胞の脱落領域とした。

②Dual table ARG (DTARG) 法による脳血流定量測定と血行力学的脳虚血の重症度判定:DTARG 法では、等量のトレーサー (IMP:167MBq) と同一の入力関数を用いて安静時と acetazolamide 負荷時の定量的脳血流 SPECT を連続的に求めることができる。定量的脳血流 SPECT データを segmental

extraction estimation(SEE)解析を用いて 3D-SSPと同じ標準脳座標系に展開し、脳表における安静時脳血流量、acetazolamide 負荷時脳血流量、脳循環予備能、血行力学的脳虚血の重症度をそれぞれ pixel by pixel に8方向の脳表面像として表示し、IMZ-SPECT の Z-score 解析画像と比較した。

(倫理面への配慮)

IMZ-SPECT の検査適応は、現在、外科治療が適応されるてんかん患者に限られているため、血行力学的脳虚血の症例に対する IMZ-SPECT 検査については、院内の倫理委員会において臨床研究としての審査と承認を受け、検査の施行に際してはその概要を説明し、文書による同意を得た。

C. 研究結果

①IMZ-SPECT による皮質神経細胞の脱落の程度を判定する方法としては、従来健側患側比(asymmetry index: A.I.)による半定量的評価方法が用いられてきたが、この方法では血行力学的脳虚血に伴う皮質神経細胞の脱落の程度を定量的に判定することが十分出来なかった。一方、3D-SSP による定位定性的画像解析では、MRI で表示される標準脳座標系に対して8方向からの画像が得られ、Z-score>2 の領域を有意な皮質神経細胞の脱落領域として判定することが可能であった。

②DTARG 法では血行力学的脳虚血の重症度評価の測定精度を改善することが可能であり、得られた定量画像をSEE解析することによって、標準脳座標系に血行力学的脳虚血の重症度を定量的に表示することが可能であった。これらの方法を用いて定量的に捉えられた血行力学的脳虚血 stage2 の領域とIMZ-SPECT の Z-score 解析画像とを比較したところ、血行力学的脳虚血 stage2 の領域内には皮質神経細胞の脱落が見られない領域や有意な脱落が見られる領域が混在し、その分布の程度は様々であった。図1に58歳男性、右内頸動脈閉塞症例のDTARG法による脳血流定量測定の見解解析(左)とIMZ-SPECTの3D-SSP Z-score解析(右)の結果(右側と上方の2方向)を示す。

前者では右内頸動脈領域に広範な血行力学的脳虚血 stage2 が認められ、後者では右前頭葉弁蓋部に皮質神経細胞の脱落が認められた。図2に72歳男性、右頸動脈高度狭窄症のDTARG法による脳血流定量測定の見解解析(左)とIMZ-SPECTの3D-SSP Z-score解析(右)の結果(右側と上方の2方向)を示す。前者では右内頸動脈領域に広範な血行力学的脳虚血 stage2 が認められ、後者では右前頭葉・頭頂葉に比較的広範な皮質神経細胞の脱落が認められた。

D. 考察

JET study以降、内頸動脈系のアテローム血栓性脳梗塞では、血行力学的脳虚血の定量的重症度判定が極めて重要となっている。特に、再発予防を目的とする脳血行再建術の適応を決定するためには、脳血流SPECT定量測定を用いて血行力学的脳虚血 Stage2 を判定することが必須条件であり、その測定精度、判定精度の改善が大きな課題となった。DTARG法の導入により、入力関数の誤差を排除して安静時とacetazolamide負荷時脳血流量が連続的に定量測定することが可能となり測定精度が改善した。また、脳血流SPECTの定位定量的解析法であるSEE解析では、安静時脳表血流量の分布、acetazolamide負荷時脳表血流量の分布、脳循環予備能の分布、血行力学的脳虚血の重症度(Stage)の分布が定量的に得られることから、血行力学的脳虚血の重症度に関して客観的な判定が可能となった。

しかし、IMZ-SPECT Z-score解析により、血行力学的脳虚血 Stage2 の領域では、救済されるべき皮質神経細胞が慢性的な脳虚血により有意に脱落している領域が存在することが見出された(血行力学的脳虚血に伴う遷延性皮質神経細胞脱落)。内頸動脈系のアテローム血栓性脳梗塞では、再発予防を目的とする脳血行再建術の適応条件として、血行力学的脳虚血 Stage2 の判定に加えて、IMZ-SPECT Z-score解析により皮質神経細胞の脱落の程度を明らかにすることが脳血行再建術の適応条件を絞り込む上で

有用と考えられた。今後は、脳血行再建術の適応条件の一つとしてIMZ-SPECTによる皮質神経細胞の脱落に関する閾値の設定が課題となる。

E. 結論

IMZ-SPECT Z-score 解析により血行力学的脳虚血 Stage2 領域における皮質神経細胞の脱落の程度を判定することが可能となった。血行力学的脳虚血の定量的重症度評価の測定精度や判定精度の改善に加えて、皮質神経細胞の脱落に関する閾値の設定が課題となる。

F. 研究発表

1.論文発表

- 1) 中川原譲二:虚血性病変に対するEC-IC バイパス手術. 救急医学 29: 1055-1059, 2005

2.学会発表

- 1) 中川原譲二:脳血管障害臨床共同研究における脳血流SPECT画像の標準化～慢性期脳梗塞. 第30回日本脳卒中学会総会. 平成17年4月21日 盛岡
- 2) 中川原譲二:Standardized CBF-SPECT Imaging on EC-IC Bypass Surgery for Hemodynamic Cerebral Ischemia. 第22回国際脳循環代謝学会. 平成17年6月7日 アムステルダム
- 3) 中川原譲二:脳血流 SPECT 画像解析の進歩. 第14回日本脳ドック学会. 平成17年7月1日 名古屋
- 4) 中川原譲二:脳循環代謝測定ー研究と臨床の最前線 SPECT による神経細胞マーカーを用いた脳機能評価. 第17回日本脳循環代謝学会. 平成17年11月25日 名古屋

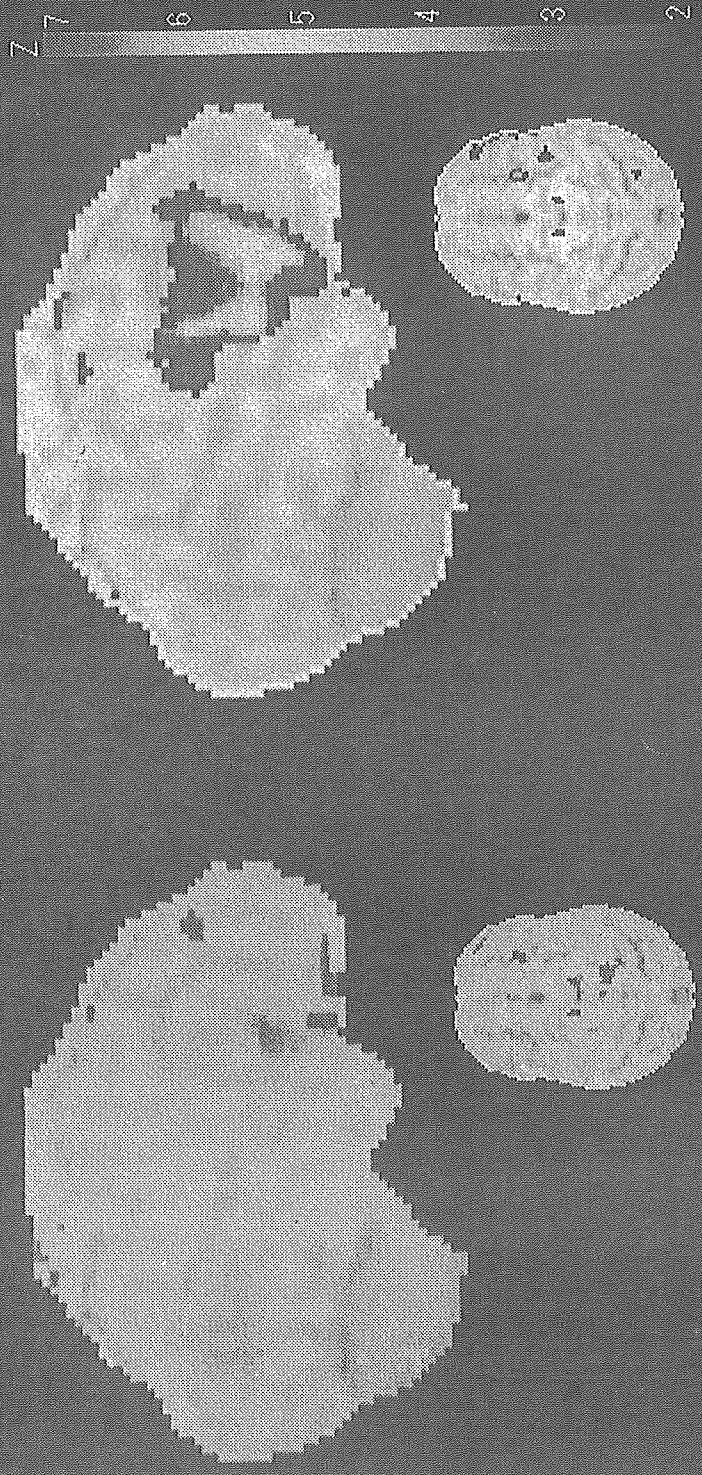
G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Case M.K. 58 M Rt. ICA occlusion

SEE JET Stage classification~

3D-SSP for IMZ, Z-score>2
(GLB)



Case M.K. 72 M Rt. Carotid stenosis

SEE JET Stage classification

3D-SSP for IMZ, Z-score>2
(GLB)



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 分担研究者 岡田芳和 東京女子医科大学脳神経外科 助教授

研究要旨 STA-MCA バイパス術において術中、術後の血行動態と術後の脳神経機能を検討した。血管反応性の著しく低下した例で術後鎮静下で対側の50%以上の過還流状態を7側で認め、5側で出血や神経脱落症状を認めた。今後過還流の診断基準、治療法の確立が望まれる。

A. 研究目的

閉塞性脳血管障害例には様々な虚血状態を認めるが、重篤な還流障害が示唆される症例にバイパス術後に過還流を認める事が報告されているが、その病態並びに神経脱落症状や脳内出血に至る機序や予防法はいまだ不明の点が多い。本研究では術中術後の血流測定と神経学的所見から過還流の発生状態を検討した。

B. 研究方法

脳虚血症状を認めた内頸動脈閉塞症ともやもや病症例に対して32側のSTA-MCAバイパス術(supra-, infra-Sylvian領域の2箇所)を行った。術中レーザドップラー、サーモグラフィーで循環動態を検討した。術前後の脳血流をXe-CTにて検討し、ダイアモックス負荷による脳循環予備能も検索した。

C. 研究結果

過還流は7側、(もやもや病での5側、内頸動脈閉塞での2側)の術後に認めた。術中血流測定では著明な血流増加が把握できた。Xe-CTではプロポフォール鎮静下でも中大脳動脈領域全体で50%以上、過還流

域のみでは2倍以上の上昇であった。また過還流を来たした症例はいずれも術前のダイアモックス負荷試験でsteal現象がみられるような反応性の低下を認めていた。過還流は術直後の脳血流測定にて評価し、直ちに厳重な血圧管理、ラジカット等による脳保護

を図ったが、7側のバイパス術後に症状を4側で認めた。

いずれも成人(40歳以上)であった。このうち2側では脳内出血を来たした。

D. 考察

バイパス術をより必要と考えられる症例程過還流を来たしやすいことが推察された。過還流の診断には臨床症状と脳血流測定で行うが、症状を確認してからでは治療が間に合わないとも考えられる。本研究では術中の脳血流測定や術直後の鎮静下状態での脳血流測定で過還流状態の把握は可能出る事が示唆された。さらに脳内出血や神経脱落症状を来たす状況の診断基準として対側の50%を超える中大脳動脈領域の血流量や対側の2倍を超える局所過還流域の把握が重要な指標となる可能性が推察された。

E. 研究発表

Okada Y et al: Scaled suction for microsurgery. Neurosurgery 57 (ONS suppl): ONS413, 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 黒田 敏 北海道大学病院神経外科 講師

研究要旨 閉塞性内頸動脈病変を有する症例の場合、脳 SPECT 上の acetazolamide (ACZ)反応性低下が脳 PET 上の脳酸素抽出率(OEF)上昇と相関するかどうかを明らかにする目的で前向き比較研究を行なった。その結果、脳 SPECT 上で脳血流量(CBF)、ACZ 反応性(CVR)両者が低下した重度虚血群(Type 3)の 43.5%で OEF が上昇していたものの、56.5%では OEF は正常範囲内であった。OEF は脳酸素摂取率(CMRO₂)および ¹¹C-flumazenil (FMZ)結合能と相関していた。したがって、Type 3 例においては脳血行不全を有する例と有しない例が混在しており、後者では虚血性神経細胞障害が潜在的に進行していると考えられた。

A. 研究目的

これまでの研究から、閉塞性内頸動脈病変を有する症例 ACZ 反応性の低下、OEF 上昇の両者が脳梗塞再発の予測因子となりうる事が判明している。しかしながら、両者は異なる病態を観察しており、2つのパラメータがどの程度相関するのかはあまり明らかにはされていない。今回、両者のパラメータを前向きに比較検討したので報告する。

B. 研究方法

内頸動脈あるいは中大脳動脈に 90%以上の狭窄あるいは閉塞を有し、脳 SPECT で CBF、CVR 両者が低下した 46 例の重度虚血群(Type 3)を対象とした。¹⁵O-gas PET にて CBF、脳血液量(CBV)、CMRO₂、OEF を測定した。19 例では ¹¹C-FMZ PET を実施して神経細胞密度を検討した。

C. 研究結果

46 例のうち 20 例(43.5%)で OEF が上昇していたが、ほかの 26 例(56.5%)では OEF は正常範囲であった。前者は後者に比べると CMRO₂ が有意に高値で、CBV が上昇した症例の比率も高かった。

各症例における OEF は CMRO₂ および ¹¹C-FMZ 結合能と有意の正相関を示した。CMRO₂と ¹¹C-FMZ 結合能との間にも有意な正の相関を認めた。

D. 考察

今回の研究により、脳 SPECT にて Type 3 を呈する症例は2つのサブグループに大別されることが判明した。すなわち、約 40%の症例では ¹¹C-FMZ 結合能、CMRO₂ が比較的正常に維持されているために OEF が上昇し、miserable perfusion あるいは Powers らの stage 2 虚血を呈していた。ほかの約 60%の症例では ¹¹C-FMZ 結合能、CMRO₂ が低下しており OEF も正常範囲以内にとどまり、matched hypometabolism の所見を呈していた。後者の PET 所見は、CBF が低下しているものの CVR が正常である b 群(Type 4)と同一であり、Type 3 虚血の半数あまりは虚血により選択的神経細胞障害が生じ、metabolic demand が低下していると考えられた。

E. 結論

今後、脳血行再建術をより効率的に実施するためには、汎用性の高い脳 SPECT にて OEF が上昇した症例を高い感度、特異度で抽出する方法論を模索すべきである。

F. 研究発表

Kuroda S et al. Stroke 37:393-398, 2006

G. 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 橋本信夫 京都大学医学研究科
脳統御医科学系脳神経外科講座 教授

研究要旨 内頸動脈閉塞症に伴う血行力学的脳虚血軽症群の自然経過と高次脳機能に対する影響を追跡調査する。

A. 研究方法

血行力学的脳虚血軽症群の自然経過と高次脳機能に対する影響を明らかにしこの群に対する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

内頸動脈系の閉塞性脳血管病変におけるTIAまたはminor strokeを6ヶ月以内に認められた73歳以下の症例でADLが自立し脳循環動態が血行力学的脳虚血軽症群に属すると判断された患者を内科的治療し、6ヶ月、1年目、2年目に定期的にCT, MRI, 脳血流検査、高次脳機能検査を行い経過を追跡する。

(倫理面への配慮)

研究は京都大学医の倫理委員会の承認を得て行い、患者への説明は統一した説明文を用いて行う。患者データは連結可能匿名化して管理しプライバシー保護に配慮する。

C. 研究結果

H17年度に京都大学病院に入院した内頸動脈系の閉塞性脳血管病変を有する患者のうち同意が得られた3名を新たに登録し、以前より経過追跡していた患者6名を含め9名の追跡調査を行った。性別は6名全員男性、平均年齢60.8歳、本研究で定めた脳血流分類でB群4名、C群2名、D群3名であった。H16年度までに2例がendopontとなった。B群の1例が登録6ヶ月後に脳血流および高次脳機能の悪化を来

たし、脳血管バイパス術を必要とし endpointとなりC群の一例で登録5ヵ月後に急死し endpointとなった。死因は心疾患が疑われている。

残りの7名についてはD群の一例で登録1年後に脳血流が中等症にまで悪化した。高次機能は保たれ神経学的悪化を認めないことから経過観察となり、登録2年目まで変化を認めていない。さらにB群の一例において、登録10ヶ月で高度の記名力低下と脳血流の悪化を示した。入院の上ガスPETおよびFDG-PETを施行したところ虚血よりもむしろArtzheimer病の合併が疑われた。

D. 考察

軽症群の中にもバイパス手術が必要となる例が存在することが明らかになってきた。記名力障害の悪化について本研究ではinclusion時にArtzheimer病を完全に除外することが困難な例が存在する。

E. 結論

統計学的群間解析を行うためさらなる症例集積および経過観察が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Takagi Y, Nishimura M, Morizane A, Takahashi J, Nozaki K, Hayashi J, Hashimoto N.

Survival and differentiation of neural progenitor cells derived from embryonic

stem cells and transplanted into ischemic brain.

J Neurosurg. 2005 Aug;103(2):304-10.

2. 学会発表 なし

- 登録時チェックリスト -

1. 医療機関名 :
2. 代表者名 : 3. 担当医名 :
4. 被検者イニシャル : (姓) (名) 5. 性別 : 男 女
6. カルテ番号 :
7. 生年月日 : 19 年 月 日
8. CBF分類 : A群 B群 C群 D群
9. 登録日 : 200 年 月 日

Inclusion criteria (以下の項目をチェックして下さい)

1. 臨床的 criteria

- 内頸動脈系の閉塞性病変によるTIAまたはminor completed stroke を6ヶ月以内に認める (progressing stroke ないしは crescendo TIA 等の急性期症例は含まない)。
- ADLがほぼ自立している(Modified Rankin disability scale 0,1 or 2)。
- 73歳以下である。

2. 放射線学的 criteria

1) CT/MRI 所見 :

- 一血管支配領域にわたるような広汎な脳梗塞巣を認めない。
- 脳梗塞巣はCT上のcontrast enhancementを受けない。

2) 血管造影所見 :

- 内頸動脈、中大脳動脈本幹の閉塞あるいは高度狭窄を示す (CEAの対象となる症例を除く)。

3) 脳循環動態 :

- 最終発作から3週間以上経過した後にPET, SPECT(^{133}Xe , ^{123}IMP), coldXe-CTを用いて軽症の hemodynamic ischemiaを示す (安静時CBF \geq 80%または10% \leq 脳循環予備能 $<$ 30%)

Exclusion criteria (該当項目がある時にチェックして下さい)

- 神経症候が重篤 (Modified Rankin Disability Scale 3以上)
- 非動脈硬化性病変によるもの
- 悪性腫瘍、心不全、肝不全、腎不全、呼吸不全
- 6ヶ月以内の心筋梗塞、および冠動脈不全
- 空腹時血糖値が300mg/dl以上、あるいはインスリン治療を要する耐糖能低下
- 拡張期血圧 110mmHg以上の高血圧症

発症から登録までの期間 3ヶ月以内 3ヶ月-6ヶ月

研究事務局 e-mail : bypass@mgt.ncvc.go.jp

Key film 送信先 : 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 -2study 事務局

(TEL: 06-6833-5012, FAX: 06-6836-2876)

※受付は休日を除く月曜～金曜 10:00～17:00

* CTまたはMRI、脳血管撮影、脳血流検査 (安静時およびdiamox負荷後) の key filmを各1枚 (Powerpointで作成) メールにて上記アドレスまで送信してください。

* 登録番号をe-mailまたはFAXでご連絡いたしますので連絡先を下記に記入してください。

連絡先e-mailまたはFAX

~~FAX~~ 番号

事務局記載

登録日 : 200 年 月 日

症例登録番号 : _____

- 登録用紙 -

1. 医療機関名 :
2. 代表者名 : 3. 担当医名 :
4. 被検者イニシャル: (姓) (名) 5. 性別: 男 女
6. カルテ番号 :
7. 生年月日 : 19 年 月 日
8. CBF分類: A群 B群 C群 D群
9. 登録日 : 200 年 月 日 10. 登録番号 :
11. 同意取得 : 200 年 月 日
被検者本人 代諾者 (続柄)
12. 既往疾患 : 高血圧症 糖尿病 高脂血症 虚血性心疾患
心臓弁膜症 心房細動 脳卒中
その他 ()
13. 初回発作 : 時期200 年 月 日
 神経症状 (右・ 左)片麻痺 失語症
その他 ()
 発作型 TIA completed stroke
14. 初回発作と最終発作の間の発作 :
 発作型 TIA (回数: 回)
completed stroke (回数: 回)
15. 最終発作 : 時期 200 年 月 日
 神経症状 (右・ 左)片麻痺 失語症
その他 ()
 発作型 TIA completed stroke
16. 血管撮影所見: 責任血管 (右・ 左)ICA (閉塞・ 狭窄)
 (右・ 左)MCA (閉塞・ 狭窄)
合併病変 ()
17. CBF : 定量法 (IMP-SPECT・ Xe-SPECT・ cold Xe-CT・ PET)
 安静時CBF 正常値の ___% 脳循環予備能 (+ -) ___%
A群 B群 C群 D群
 CBF測定時血圧-登録時(収縮期/拡張期) (/)

18. 大脳高次機能 :

教育年数 ; 年、利き手 ; 右 左 両手、検査に使用した手 ; 右 左

1) WAIS-R : 符号

2) Verbal fluency test : animal words/min

あ words/min

ふ words/min

に words/min

「あ」、「ふ」、「に」の合計 words

3) WMS-R : 粗点

Information and Orientation / 14
 Mental control (精神統制) / 6
 Figural memory (図形の記憶) / 10
 Logical memory I (論理的記憶 I) / 50
 Visual paired I (視覚性対連合 I) / 18
 Verbal paired I (言語性対連合 I) / 24
 Visual reproduction I (視覚性再生 I) / 41
 Digit span (数唱) / 24
 Forward (順唱) / 12
 Backward (逆唱) / 12
 Visual taping span (視覚性記憶範囲) / 26
 Forward (同順序) / 14
 Backward (逆順序) / 12
 Logical memory II (論理的記憶 II) / 50
 Visual paired II (視覚性対連合 II) / 6
 Verbal paired II (言語性対連合 II) / 8
 Visual reproduction II (視覚性再生 II) / 41

重み付けされた粗点の合計

Verbal Memory (言語性記憶)
 Visual Memory (視覚性記憶)
 General Memory (一般性記憶)
 Attention/Concentration (注意/集中力)
 Delayed Recall (遅延再生)

4) Trail Making Test : A sec
 B sec

研究事務局 Key film送付先 e-mail : bypass@mgt.ncvc.go.jp

〒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 (TEL: 06-6833-5012, FAX: 06-6836-2876)

※受付は休日を除く月曜～金曜 10:00～17:00

-登録 6 ヶ月後の報告-

1. 医療機関名：
 2. 代表者名： 3. 担当医名：
 4. 被検者イニシャル：(姓) (名) 5. 性別： 男 女
 6. カルテ番号：
 7. 生年月日： 19 年 月 日
 8. CBF分類： A群 B群 C群 D群
 9. 登録日： 200 年 月 日 10. 登録番号：
11. 登録後6ヶ月以内の再発作、死亡、新たな手術の施行
あり (別紙報告のこと)
なし
12. 神経学的所見：
 登録時に比べ 改善 不変 悪化
13. ADL： Modified Rankin Disability Scale (3以上は別紙報告のこと)
 登録時に比べ 改善 不変 悪化
14. CT/MRI所見： 新たな梗塞巣 なし あり (部位)
 脳萎縮の進行 なし あり (部位)
15. CBF： 定量法 (IMP-SPECT・ Xe-SPECT・ cold Xe-CT・ PET)
 安静時CBF 正常値の _____ % 脳循環予備能 (+ -) _____ %
 CBF測定時血圧-6ヶ月 (収縮期/拡張期) (_____ / _____)

研究事務局 Key film送付先 e-mail: bypass@mgt.ncvc.go.jp
 〒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
 (TEL: 06-6833-5012, FAX: 06-6836-2876)
 ※受付は休日を除く月曜～金曜 10:00～17:00