

-登録1年後の報告-

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1年以内の再発作、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-1年 (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)

17. 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

-脳虚血発作の報告-

- 医療機関名：
- 代表者名：
- 担当医名：
- 被検者イニシャル： (姓) (名) 5. 性別：男 女
- カルテ番号：
- 生年月日： 19 年 月 日
- CBF分類：A群 B群 C群 D群
- 登録日： 200 年 月 日 10. 登録番号：
- 再発作、死亡の原因疾患、責任血管
登録時と同じ
登録時と異なる ()
- 再発作 時期 200 年 月 日
 - 発症様式 TIA
completed stroke
 - 神経症状 (右・左) 片麻痺 失語症 意識障害
その他 ()
 - CT/MRI所見： _____
 - 血管撮影(MRA)所見： _____
- 再発作後のADL： Modified Rankin Disability Scale _____
登録時に比べ 改善 不変 悪化
- 死亡の場合 死亡年月日 200 年 月 日
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

-脳虚血発作以外による死亡、disability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. 脳虚血再発作以外による死亡またはdisability(Modified Rankin Disability Scale 3以上)の発生年月日:
 200 年 月 日
12. 原因疾患 : _____
13. 悪化後のADL :
 Modified Rankin Disability Scale _____
14. 死亡年月日 : 20 年 月 日

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

-登録後の新たな手術の施行の報告-

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. C B F 分類： A 群 B 群 C 群 D 群
9. 登録日： 200 年 月 日 10. 登録番号：

11. 登録後の新たな手術の施行理由：

- 1) 内科医の判断で外科治療へ移行
 2) バイパスの再手術
 3) 頭蓋内における他の部位の手術

具体的理由

その他；

12. 新たな手術の年月日：200 年 月 日

13. 新たな手術の術式：

14. 術後のADL： Modified Rankin Disability Scale

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
片野広之 山田和雄	脳虚血の病態と遺伝子発現	河瀬 斌	脳神経外科学体系 神経科学	中山書店	東京	2006	163- 175
Okada Y.	A case of right carotidendar terectomy and axilloaxillary bypass for symptomatic carotid stenosis with innominate artery occlusion.	Kobayashi S.	Neurosurgery of Complex Vascular Lesions and Tumors	Thiem, New- York Stuttgart	New- York	2004	115- 119
岡田芳和	成人先天性心疾患に必要な 基礎知識—神経学的合併症—	丹羽公一郎	新目でみる循環器病 シリーズ 先天性心 疾患	メジカルビ ュー社	東京	2005	57— 63

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
小笠原邦昭 小川 彰	脳梗塞に対する外科的療法 の現状—CEA, ステント, EC-ICバイパス	日本医師会雑誌	133	662- 664	2005
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	2006
Iizuka O, Hosokai Y, Mori E	Trigeminal neuralgia due to pontine infarction	Neurology	66	48	2006
川口正一郎	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
川口正一郎	頸動脈狭窄性病変に対する STENT留置術中眼動脈ド プラ血流検査 -術中塞栓の 観察-	Neurosonology	17(3)	136- 139	2004

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
宇野昌明、西京子、鈴木淳彦、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
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
富永悌二	脳動脈解離と頭痛	第5回宮城頭痛研究会 抄録集		1-4	2005
清水宏明、大友 智、藤原 悟、富永悌二	Diffusion/perfusion mismatchを有するアテローム血栓性梗塞におけるアルガトロバンの効果	Progress in Medicine	25	1670-1675	2005
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
中川原譲二	SPECT	Medical Postgraduates	43	406-409	2005
Okada Y.	Scaled suction for microneurosurgery	Neurosurg.	57 (ONS suppl 3)	ONS4 13-	2005
Kawamata T, Okada Y.	Carotid tissue levels of argatroban after direct delivery during carotid endarterectomy to prevent perioperative cerebral embolism	Neurosurg.	56	913-918	2005
岡田芳和	頸部頸動脈狭窄病変に対する外科的治療指針—現時点でのCEAの問題点と対策—	脳卒中の外科	33	335-341	2005
岡田芳和	狭窄脳血管病変に対する外科治療—頸部会動脈以外の頭蓋外血管狭窄—	救急医学	29	1044-1053	2005
Kuroda S et al.	Cerebral oxygen metabolism and neuronal integrity in patients with impaired vasoreactivity due to occlusive carotid artery disease.	Stroke	37	393-398	2006
Kuroda S et al.	Incidence and clinical features of disease progression in adult moyamoya disease.	Stroke	36	2148-2153	2005
Nanba R, Kuroda S et al.	Clinical features of familial moyamoya disease.	Child Nerv Syst	22	258-262	2006

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.	Journal of Neurosurgery	20	304- 310	2005
--	---	-------------------------	----	-------------	------

[再発予防のための慢性期治療]
脳梗塞に対する外科的療法の現状
—CEA, ステント, EC-IC バイパス

小笠原邦昭* 小川 彰**

キーワード ◎ 脳梗塞 頸部頸動脈内膜剝離術 頸動脈ステント バイパス術

はじめに

脳組織を栄養する動脈の閉塞性病変が原因で末梢の脳循環が低下し、灌流域の脳組織が壊死に陥る脳梗塞は、その発生機序により脳塞栓症、脳血栓症、血行力学的脳虚血の3つに分類されている。頸部頸動脈の狭窄性病変は慢性的に灌流域末梢の脳血流を低下させ（血行力学的脳虚血）、あるいは狭窄部に血栓を形成し、この血栓が頭蓋内動脈に飛んでこれを閉塞させ（artery-to-artery embolism；脳塞栓症）、脳梗塞を来す。

この病変に対する予防的外科的治療が頸部頸動脈内膜剝離術（carotid endarterectomy；CEA）である。この有効性に関しては、多くの大規模研究にて証明されている。最近、頸部頸動脈狭窄性病変に関し、血管内手術手技によるステントを用いた血管形成術も行われ始めてきており、その有効性については現在大規模研究が進行中である。一方、CEAができない頸動脈閉塞症あるいは頭蓋内脳主幹動脈狭窄・閉塞症のうち、血行力学的脳虚血に関しては、脳梗塞の再発予防として脳血流を術直後より増加させることの可能なバイパス術が有効であろうと考えら

れてきた。これに関しても本邦で大規模研究が行われ、その結果が出てきつつある。

本稿ではCEA、ステントおよびEC-IC（extracranial-intracranial；頭蓋外・内）バイパスに関しての大規模研究を紹介し、現段階における考え方について述べる。

I. CEA

多くの国際共同研究があるが、代表的な3つの研究結果を紹介する。

(1) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)¹⁾：北米で症候性の頸部頸動脈狭窄例を対象に行われたランダム化臨床比較試験である。高度狭窄（70～95%）群において薬物治療に対してCEAの脳梗塞発生予防に対する有効性が明瞭となった。

(2) European Carotid Surgery Trial (ECST)²⁾：ヨーロッパで症候性の頸部頸動脈狭窄例を対象に行われたランダム化臨床比較試験である。本検討でもNASCETの結果と同様に、高度狭窄（70～95%）群では薬物治療に対してCEAの有効性を示す結果が得られている。

(3) Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS)³⁾：北米で無症候性の頸部頸動脈狭窄例を対象に行われたランダム化臨床比較試験である。高度狭窄（60～95%）群では薬物治療に対してCEAの有効性を示す結果が得られている。

上記の3つの大規模研究を基にAHA（American Heart Association；米国心臓学会）では頸部



*おがさわら・くにあき(写真)：岩手医科大学助教授(脳神経外科)。昭和59年弘前大学医学部卒業。平成7年広南病院病棟医長。平成10年岩手医科大学講師。平成13年現職。主研究領域／脳血管障害、脳循環代謝。

**おがわ・あきら：岩手医科大学教授(脳神経外科)。

表1 共同研究により有効性が証明されたCEAの適応

	狭窄度	これまでの手術合併症の頻度
症候性症例	70%以上	6%以下
無症候性症例	60%以上	3%以下

(Moore WS, et al: Stroke 1995; 26: 188-201 より作成)

頸動脈狭窄症のCEAの適応を表1のように勧告している⁴⁾。この勧告で注目すべきは、術者あるいは施設のCEAによる合併症の発生頻度で手術適応を規定しているところである。すなわち、症候性症例では手術合併症6%以下、無症候性症例では3%以下でなければ手術の有効性がないとしている。

II. 頸動脈ステント留置術 (carotid artery angioplasty and stent placement; CAS)

CASはCEAと比較し、全身麻酔の必要がなく、また手技も比較的容易で一見非侵襲的に思える。しかし、今のところCASがCEAに比して有意に有効であるという大規模研究の結果はない。以下に、現在公表されている大規模研究の内容を示す。

(1) Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS)⁶⁾: 症候性頸部頸動脈狭窄性病変を対象にCEAおよびCASを比較したランダム化臨床比較試験である。脳卒中再発の頻度は、2群間で有意差を認めなかったと報告されている。

(2) Wallstent 臨床試験⁶⁾: 症候性頸部頸動脈狭窄性病変を対象にCEAおよびCASを比較したランダム化臨床比較試験である。この研究はCAS群の周術期の脳卒中または死亡の頻度の高さを理由に予定より早く中止された。

(3) Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy (SAPPHIRE)⁷⁾: 本研究は無症候性80%以上、症候性50%以上の狭窄性病変を

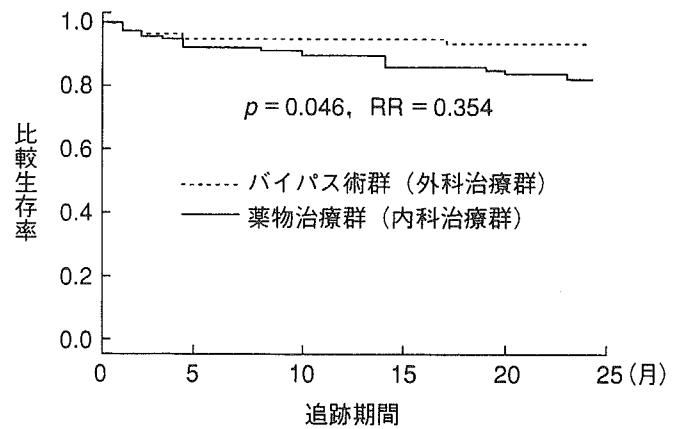


図1 生存曲線からみたバイパス術群(外科治療群)と薬物治療群(内科治療群)の比較
外科治療群の再発率が有意に少ない。

対象としたランダム化臨床比較試験である。初めて末梢保護デバイスを併用した試験として注目されている。2002年11月シカゴで開催されたAHA scientific sessionにおいて術後30日間の周術期治療成績が発表された。それによると、周術期の脳卒中または死亡の頻度はCEA群7.3%、CAS群4.4%であった。有害事象発現率はCEA群12.6%、CAS群5.8%であった。長期結果はまだ報告されていない。

以上を踏まえ、米国インターベンショナル神経放射線学会、米国神経放射線学会、米国IVR学会からCASの適応基準は以下のように勧告されている。

- (1) 症候性の重度狭窄で、外科的にアクセス困難な症例(血管分岐部の位置が高く、下顎骨の移動を要するなど)。
- (2) 症候性の重度狭窄で、重症疾患合併のため手術ハイリスクと判定された症例。
- (3) 症候性の重度狭窄で、次のいずれかに該当する症例。①血管内治療を必要とする可能性がある重度のタンデム疾患を認める。②放射線治療に起因した狭窄。③CEA後の再狭窄。④十分なインフォームド・コンセントにもかかわらず、CEAを拒否した症例。⑤動脈解離に伴う解離。⑥線維筋性形成異常に伴う狭窄。⑦高安動脈炎に伴う狭窄。⑧対側頸動脈閉塞に伴う重度

狭窄で、心臓手術の施行前に治療を要する症例。
⑨(頸動脈閉塞に起因すると思われる)脳卒中急性期に血栓溶解術により頸動脈再開通を得た後、頸動脈に重度の潜在的狭窄が検出された症例。⑩仮性動脈瘤。

なお、無症候性病変には基本的にはCASの適応はないとも勧告している。また、本邦の『脳卒中治療ガイドライン2004』⁹⁾においても「内頸動脈狭窄に対しCASを行う十分な科学的根拠はない」とも述べられている。

III. EC-ICバイパス術

1977～1982年にかけ、世界的規模でランダム化臨床比較試験が行われた。そして、バイパス術には内科的治療に勝る脳梗塞再発予防効果はないとする結果が発表された⁹⁾。この研究結果に対し、多くの批判がなされた。すなわち、患者選択に際し、上述した血行力学的脳虚血の概念が導入されていないということである。血行力学的脳虚血以外の原因で脳梗塞が再発している症例にはバイパス術は当然無効であり、また、脳主幹動脈閉塞性病変による脳梗塞の発症機序として、血行力学的脳虚血は全体の10%前後と少なく、これらが国際共同研究の結果に影響しているものと考えられた。

脳循環代謝測定法の発達によって血行力学的脳虚血の診断が日常臨床でも可能となり、本邦で多施設共同によるランダム化臨床比較試験が施行された(Japanese EC-IC Bypass Trial; JET Study)¹⁰⁾。本研究の特徴は脳循環の測定を定量的に高い精度で行い、血行力学的脳虚血を有する患者のみを対象とすることであった。本研究の中間解析では、薬物治療群が外科治療群に比して有意に($p=0.046$)高い頻度で脳梗塞再発を来していた(図1)。すなわち、バイパス術に脳梗塞再発作予防効果があることが報告されている¹⁰⁾。本邦でのJET Studyに刺激され、米国でも同様の研究方法でCOSS(Carotid Occlusion Surgery Study)が組織され、患者登録が開始さ

れている。

おわりに

頸部頸動脈の狭窄性病変に対する第一選択は、現在のところCEAである。CASは今後の大規模研究の結果によっては、CEAと並ぶ治療法となる可能性がある。頸部頸動脈閉塞あるいは頭蓋内主幹動脈狭窄・閉塞性病変に対しては、脳循環測定により血行力学的脳虚血が証明されればバイパス術の適応となる。

文 献

- 1) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445—453.
- 2) European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70~99%) or with mild (0~29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991; 337: 1235—1243.
- 3) Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995; 273: 1421—1428.
- 4) Moore WS, Barnett HJ, Beebe HG, *et al*: Guidelines for carotid endarterectomy: a multidisciplinary consensus statement from the ad hoc Committee, American Heart Association. *Stroke* 1995; 26: 188—201.
- 5) Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 1729—1737.
- 6) Alberts MJ for the Publications Committee of the Wall-stent Trial: Results of a multicenter prospective randomized trial of carotid artery stenting vs carotid endarterectomy (abstr). *Stroke* 2001; 32: 325.
- 7) Yadav JS: Carotid stenting in high-risk patients: design and rationale of the SAPPHERE trial. *Cleve Clin J Med* 2004; 71 (Suppl 1): S45—S46.
- 8) 脳卒中合同ガイドライン委員会(篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男他)編: 脳卒中ガイドライン2004. 協和企画, 東京, 2004.
- 9) The EC/IC Bypass Study Group: Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke: results of an international randomized trial. *N Engl J Med* 1985; 313: 1191—1200.
- 10) JET Study Group: Japanese EC-IC Bypass Trial (JET Study) 中間解析結果(第二報). 脳卒中の外科 2002; 30: 434—437.

Risk factors for occlusive lesions of intracranial arteries in stroke-free Japanese

T. Uehara^a, M. Tabuchi^a and E. Mori^b

^aNeurology Service and ^bInstitute for Aging Brain and Cognitive Disorders, Hyogo Brain and Heart Center, Himeji, Japan

Keywords:
intracranial artery, MR
angiography, risk factor

Received 7 March 2004

Accepted 7 July 2004

The aim of this study was to identify relevant risk factors for occlusive lesions of the intracranial arteries in stroke-free population. The subjects of this study were 425 patients without a history of stroke or transient ischemic attack and without any abnormality on a neurological examination who consecutively visited a neurology clinic between January 1994 and June 2001 requesting medical evaluation for possible cerebrovascular diseases. Subjects included 245 men and 180 women ranging in age from 33 to 89 years (mean \pm SD = 64.0 \pm 10.0 years). We performed cervical and intracranial magnetic resonance angiography (MRA) in all subjects. Using a validated rating scheme of MRA for occlusive lesions, we evaluated the degree of stenoses in the extracranial portion of the internal carotid artery (ICA) and the intracranial arteries including the intracranial portion of the ICA, middle cerebral artery (MCA) stem, intracranial portion of the vertebral artery (VA), and basilar artery (BA). More than 25% stenoses were regarded as significant lesions in this study. Multiple logistic regression analyses showed that significant and independent predictors for extracranial ICA lesions were age, hyperlipidemia, and ischemic heart disease (IHD), those for intracranial ICA lesions were age, hypertension, diabetes mellitus, and IHD, those for MCA lesions were age and hypertension, those for intracranial VA lesions were hyperlipidemia and IHD, and those for BA lesions were hypertension and diabetes mellitus. The present study suggested that atherosclerosis of the intracranial VA was related to hyperlipidemia and IHD as was the case for the extracranial carotid artery, whilst atherosclerosis of other sites of intracranial arteries was associated with hypertension and diabetes mellitus in stroke-free Japanese.

Introduction

In a previous study of stroke-free subjects using magnetic resonance angiographies (MRAs) (Uehara *et al.*, 1998), we found that the risk factors for occlusive lesions in the cervical carotid artery and intracranial arteries were different. Age and hyperlipidemia were risk factors for the former, and age and hypertension were risk factors for the latter. In that study we categorized the basilar artery (BA) into a common group of intracranial arteries together with the intracranial internal carotid artery (ICA) and the middle cerebral artery (MCA). However, some investigators (Caplan *et al.*, 1986; Yasaka *et al.*, 1993) have suggested that, in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA), risk factors for BA lesions differ from those for MCA lesions. According to Caplan *et al.* (1986), extracranial ICA and BA lesions belong to a group closely related to hyperlipidemia and coronary heart disease, whilst MCA lesions belong to another group related to hypertension but not to hyper-

cholesterolemia. They also pointed out that the intracranial ICA and the intracranial vertebral artery (VA) did not fall clearly into any of these groups because of a lack of information for these vessel sites (Caplan *et al.*, 1986). Yasaka *et al.* (1993) demonstrated that, in patients with ischemic stroke or TIA, MCA trunk atherosclerosis was related to advanced hypertension, and that atherosclerosis of both the BA and the extracranial ICA was associated with high serum lipid levels, coronary heart disease, and diabetes mellitus. However, until now, no studies have been carried out to examine risk factors for occlusive lesions in each site of the intracranial arteries in stroke-free subjects. We therefore looked for regional differences in the risk factors for occlusive lesions of the intracranial arteries in Japanese without stroke by using MRA.

Materials and methods

Subjects

Subjects of this study were recruited from outpatients without stroke or TIA who consecutively visited the

Correspondence: Toshiyuki Uehara MD, Neurology Service, Hyogo Brain and Heart Center, 520 Saisho-ko, Himeji, 670-0981, Japan (tel.: 81 792 93 3131; fax: 81 792 95 8199; e-mail: tuehara@hbhc.jp).

clinic of the neurology service in our hospital between January 1994 and June 2001. All the patients without any history of stroke or TIA episode who requested medical evaluation for possible cerebrovascular diseases because of reasons including a simple fear of stroke, positive family history of stroke, vascular risk factors, and non-specific subjective symptoms such as headache or dizziness, and without a contraindication for magnetic resonance imaging (MRI) were invited to the study. Informed consent for the study was obtained from all the patients. Patients were carefully checked for their medical history and given a complete neurological examination, and cranial MRIs were employed. Patients whose examination was indicative of stroke or those whose scans revealed incidental significant lesions (except for asymptomatic lacunar infarcts in white matter, basal ganglia, or thalamus) were excluded (nine patients). Patients with migraine (four patients) and those with vertigo possibly caused by brainstem or cerebellar dysfunction (five patients) were not included in this study. Finally, the subjects of this study were 425 patients, including 245 men and 180 women ranging in age from 33 to 89 years (mean \pm SD = 64.0 \pm 10.0 years). One hundred and fifty-six of these subjects also participated in the previous study (Uehara *et al.*, 1998).

Magnetic resonance angiography examinations

All MRA examinations were performed with a 1.0 tesla MR system (Magnetom Impact; Siemens, Erlangen, Germany). Image acquisition and reconstruction are described elsewhere (Uehara *et al.*, 1994, 1995). The extracranial portion of the ICA was evaluated based on the carotid MRA. The intracranial portion of the ICA, the horizontal portion of the MCA, the intracranial portion of the VA, and the BA were evaluated based on the intracranial MRA. Two investigators (T.U. and M.T.), who were blinded to all clinical information, independently reviewed the MRAs and rated occlusive lesions for each arterial portion into five grades depending on the narrowness of the arteries (Uehara *et al.*, 1994, 1995): <25% reduction of an arterial diameter was graded as normal, 25–49% reduction was graded as mild stenosis, 50–74% reduction was graded as moderate stenosis, 75–99% reduction was graded as severe stenosis, and no opening was graded as occlusion. When the judgment of the two readers was inconsistent, a decision was entrusted to a third investigator (E.M). To measure the percent stenosis of the extracranial portion of the ICA, we compared the diameter of maximal stenosis with that of the normal-appearing proximal ICA beyond the carotid bulb [North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Steering Committee, 1991]. Apl-

asia or hypoplasia of the VA is not uncommon, in which MRA assessment of stenosis is impractical. We regarded as VA aplasia/hypoplasia when fulfilled the followings: (i) the diameter of the VA in the dominant side being not smaller than the diameter of the BA, (ii) a smooth transition from the dominant VA to the BA, and (iii) the VA of the non-dominant side being not visible, constantly narrow through the whole length or terminated into the posterior inferior cerebellar artery.

The accuracy of MRA in detecting occlusive disease of extra- and intra-cranial ICA system was previously shown to be high (Uehara *et al.*, 1994, 1995). An additional validation study was carried out to evaluate the accuracy of MRA for the vertebrobasilar artery system, comparing MRA with conventional angiography. Subjects of this validation study consisted of 58 patients (44 men and 14 women, mean \pm SD = 60.7 \pm 11.3 years old) selected from those who were admitted to our hospital for suspected ischemic cerebrovascular diseases (45 patients with ischemic stroke, 10 patients with TIA, two patients with cervical bruit, and one patient with transient global amnesia) between April 1992 and December 1993 and were given both MRA and conventional angiography studies within 1 month of each other. Seven vessels of the VA, which showed hypoplasia on both MRA and conventional angiography, were excluded because they were unable to estimate the degree of stenosis. The Spearman rank correlation coefficients between the conventional angiography rating and the MRA rating were 0.86 for the VA, 0.89 for the BA, and 0.80 for the posterior cerebral artery (PCA). When considering the normal-abnormal dichotomy, the sensitivity was 100% for the VA, 100% for the BA, and 83.3% for the PCA. The specificity was 93.9% for the VA, 96.0% for the BA, and 83.7% for the PCA. Because PCA lesions were uncommon, this portion was not considered in this study. Moreover, the proximal portion of the VA was not also taken into consideration in this study, as the origin of the VA, a common site of occlusive lesions, was unable to evaluate on the cervical MRA.

Risk factors

Hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, smoking habit, and ischemic heart disease (IHD) were evaluated as risk factors. Hypertension was judged as present when either a systolic pressure of > 140 mmHg or a diastolic pressure of > 90 mmHg was demonstrated on repeated examinations or when a history of treatment for hypertension was present. Diagnosis of diabetes mellitus was made when the fasting blood glucose level was > 126 mg/dl or when a history of treatment for diabetes mellitus was present. Hyperlipidemia was judged as present when laboratory

examination of the serum at presentation showed a high total cholesterol level of >220 mg/dl, a high triglyceride level of >150 mg/dl, a low high-density-lipoprotein cholesterol level of <40 mg/dl, or when a history of treatment was present. Smoking habit included previous history of smoking. IHD was defined as a known history of myocardial infarction or angina pectoris.

Statistical analyses

Multiple logistic regression analyses were used to estimate independent effects of the predictive variables on the cerebral arterial occlusive lesions. The contrast was between those with and without lesion in each site. All statistical analyses were carried out with StatView software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). The level of significance was set at $P < 0.05$ for all statistical analyses.

Results

Two hundred five subjects (48.2%) were hypertensive, 91 subjects (21.4%) were diabetic, and 113 subjects (26.6%) were hyperlipidemic. One hundred thirty-nine subjects (32.7%) had a smoking habit. IHD was positive in 109 subjects (25.6%).

The results of MRA findings are summarized in Table 1. For estimation of MRA findings, the rate of agreement between two readers (T.U. and M.T.) was 94.6% ($\kappa = 0.92$). Four vessels of the intracranial ICA and five vessels of the MCA were not assessable because of occlusion in their proximal portion. For the VA, 48 vessels were not assessable because of hypoplasia. Bilateral lesions were found in the extracranial ICA in 11 subjects, in the intracranial ICA in three subjects, in the MCA in two subjects, in the intracranial VA in two subjects. Fifteen subjects had both extracranial and intracranial lesions.

Table 1 Magnetic resonance angiography findings

Stenosis rating ^a	Extracranial		Intracranial		
	ICA	ICA	MCA	VA	BA
Normal	384	398	398	409	416
Mild stenosis	26	16	21	9	6
Moderate stenosis	7	7	0	3	1
Severe stenosis	4	3	5	3	2
Occlusion	4	1	1	1	0
Abnormal (%) ^b	9.6	6.4	6.4	3.8	2.1

^aBased on the rating of more affected side in case of bilateral vessel lesions.

^bStenoses of more than 25%.

ICA, internal carotid artery; MCA, middle cerebral artery; VA, vertebral artery; BA, basilar artery.

Multiple logistic regression analyses showed that significant and independent predictors for lesions were age, hyperlipidemia, and IHD for the extracranial ICA, age, hypertension, diabetes mellitus, and IHD for the intracranial ICA, age and hypertension for the MCA, hyperlipidemia and IHD for the intracranial VA, and hypertension and diabetes mellitus for the BA (Table 2).

Discussion

Multiple logistic regression analyses showed that significant and independent predictors of the extracranial ICA lesions were age, hyperlipidemia and IHD, and

Table 2 Predictors for stenoses

Variable	Odds ratio	95% confidence interval	P-value
Extracranial ICA			
Age (> 65 years)	2.67	1.30–5.48	0.0074
Male sex	1.88	0.93–3.79	0.0782
Hypertension	1.62	0.84–3.11	0.1492
Diabetes mellitus	1.37	0.66–2.86	0.3982
Hyperlipidemia	2.38	1.23–4.60	0.0099
Smoking habit	1.70	0.89–3.27	0.1110
Ischemic heart disease	3.95	2.05–7.64	<0.0001
Intracranial ICA			
Age (> 65 years)	5.36	1.82–15.85	0.0024
Male sex	2.08	0.85–5.06	0.1069
Hypertension	5.01	1.85–13.55	0.0015
Diabetes mellitus	4.05	1.81–9.08	0.0007
Hyperlipidemia	2.14	0.95–4.80	0.0664
Smoking habit	1.55	0.69–3.48	0.2847
Ischemic heart disease	2.25	1.00–5.07	0.0496
MCA			
Age (> 65 years)	3.36	1.33–8.51	0.0105
Male sex	0.91	0.42–2.00	0.8203
Hypertension	6.96	2.37–20.51	0.0004
Diabetes mellitus	1.90	0.82–4.38	0.1331
Hyperlipidemia	1.69	0.75–3.80	0.2084
Smoking habit	1.23	0.55–2.75	0.6206
Ischemic heart disease	1.78	0.79–4.01	0.1662
Intracranial VA			
Age (> 65 years)	2.02	0.69–5.93	0.1984
Male sex	3.31	0.93–11.78	0.0651
Hypertension	2.49	0.85–7.29	0.0967
Diabetes mellitus	2.25	0.80–6.37	0.1256
Hyperlipidemia	13.39	3.74–47.95	<0.0001
Smoking habit	2.12	0.78–5.78	0.1410
Ischemic heart disease	6.98	2.37–20.59	0.0004
BA			
Age (> 65 years)	7.41	0.92–59.77	0.0601
Male sex	1.48	0.37–6.00	0.5822
Hypertension	9.07	1.12–73.15	0.0385
Diabetes mellitus	7.67	1.88–31.32	0.0045
Hyperlipidemia	2.25	0.59–8.55	0.2322
Smoking habit	1.03	0.25–4.18	0.9677
Ischemic heart disease	1.46	0.36–5.95	0.5956

that those of the MCA lesions were age and hypertension. These findings were well consistent with the findings of previous studies (Heyden *et al.*, 1970; Crouse *et al.*, 1986, 1987; Salonen *et al.*, 1988; Craven *et al.*, 1990; Handa *et al.*, 1990; Howard *et al.*, 1990; Tanaka *et al.*, 1993; Yasaka *et al.*, 1993; Fabris *et al.*, 1994; Fine-Edelstein *et al.*, 1994; Uehara *et al.*, 1998). Heyden *et al.* (1970), who analyzed a group of patients with angiographically documented non-embolic cerebral artery occlusion, noted that patients with extracranial carotid lesions had a high frequency of associated IHD and hypercholesterolemia. Several ultrasonography studies have shown that extracranial carotid lesion is related to hyperlipidemia (Crouse *et al.*, 1987; Salonen *et al.*, 1988; Handa *et al.*, 1990; Fabris *et al.*, 1994; Fine-Edelstein *et al.*, 1994) and IHD (Crouse *et al.*, 1986, 1987; Craven *et al.*, 1990; Howard *et al.*, 1990; Tanaka *et al.*, 1993).

Although there have been fewer studies of MCA lesions than of extracranial ICA lesions, the results of the present study were consistent with those in the previous studies (Heyden *et al.*, 1970; Yasaka *et al.*, 1993; Uehara *et al.*, 1998; Takahashi *et al.*, 1999). Caplan *et al.* (1986) suggested that very common hypertension and relatively uncommon hypercholesterolemia could explain a predilection for occlusive lesions of the MCA and a low prevalence of occlusive extracranial ICA disease and coronary artery disease in Japanese. Yasaka *et al.* (1993) concluded that advanced hypertension was related to MCA trunk atherosclerosis. Takahashi *et al.* (1999) reported that hypertension and high serum levels of glycosylated hemoglobin A1c were significant and independent predictors of atherosclerotic lesions of the MCA detected by MRA in Japanese.

Like the MCA lesions, the intracranial ICA lesions had age, hypertension, and diabetes mellitus as significant and independent predictors. In addition, we found a weak but significant correlation between intracranial ICA lesions and IHD. Ingall *et al.* (1991) demonstrated that significant and independent predictors of intracranial ICA atherosclerosis found by conventional angiography were duration of cigarette smoking, age, hypertension, and diabetes mellitus. Marzewski *et al.* (1982), who followed up > 66 patients with more than 50% stenosis of the intracranial ICA for an average of 3.9 years, concluded that intracranial ICA stenosis was a marker of extensive cerebrovascular and systemic atherosclerotic disease, especially coronary artery disease. Little is known about the risk factors for intracranial ICA occlusive lesions.

In the present study, atherosclerosis of the intracranial VA was related to hyperlipidemia and IHD as was the case for the extracranial carotid artery, whilst atherosclerosis of BA was associated with hypertension

and diabetes mellitus. Our results clearly suggested that intracranial VA lesions belong to the same class as extracranial ICA lesions, which are closely related to hyperlipidemia and IHD. Although no studies comparable to the present study have examined the risk factors for intracranial VA occlusive lesions, the New England Medical Center Posterior Circulation Registry (Muller-Kupfers *et al.*, 1997; Shin *et al.*, 1999) reported that the prevalences of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, smoking, and IHD were high in patients with symptomatic intracranial VA occlusive lesions. In addition, the prevalence of coronary artery disease in patients with symptomatic intracranial VA occlusive disease was reportedly quite high, ranging from 20 to 36% (Bogousslavsky *et al.*, 1986; Moufarrij *et al.*, 1986; Muller-Kupfers *et al.*, 1997; Shin *et al.*, 1999), which supports our findings. However, our results failed to verify the previous view. Caplan *et al.* (1986), in a review of occlusive cerebrovascular disease, found that atherosclerosis of the large arteries including extracranial ICA and BA, was closely related to hyperlipidemia and coronary artery disease. Yasaka *et al.* (1993) demonstrated that atherosclerosis of extracranial ICA and BA was strongly associated with high serum lipid levels, coronary heart disease, and diabetes mellitus in patients with ischemic stroke. This discrepancy may be attributable to the different characteristics of the cohorts, a difference between patients with ischemic stroke and stroke-free subjects, or to the small number of subjects with BA stenosis. In the present study, the proximal segment of the VA was not studied, as it was not accessible on the cervical MRA we used. As the origin of the VA is a critical site, risks for the proximal VA lesions should be elucidated in future.

Finally, limitations of the present study have to be mentioned. The subjects of this study were patients without a history of stroke or TIA and without any abnormality on a neurological examination who visited a neurology service requesting medical evaluation for possible cerebrovascular diseases. To minimize the selection bias as far as possible, subjects of this study were prospectively recruited from consecutive outpatients. The cohort in the present study is a part of stroke-free general population. However, this kind of study is prone to referral or selection bias. The prevalence derived from such a hospital-based study should be carefully interpreted and applied to general population. Nevertheless, at least the association between risk factors and vascular lesions demonstrated could be generalizable, as the association would be universal. Another weakness is that the individual lesion numbers were all low, which may introduce type II errors. The ideal study method is to conduct a population-based study rather than a hospital-based study,

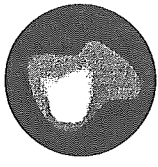
and larger population-based studies are evidently needed to confirm our findings. Low prevalence also affects the creditability of the MRA rating results. False positives, which may unavoidably occur in MRA, are of concern especially in a low-risk population. The most vulnerable site for MRA is the intracranial ICA, where the false positive rate is considerably high. Signal discontinuity caused by tortuosity of the vessel in this region would be often judged as 'severe' stenosis (Uehara *et al.*, 1994). However, in the present study, as the occasion of 'severe' rating was very few, most of the stenotic ratings should be true.

In conclusion, the present study suggested that atherosclerosis of the intracranial VA was related to hyperlipidemia and IHD as was the case for the extracranial carotid artery, whilst atherosclerosis of other sites of major intracranial arteries was mainly associated with hypertension and diabetes mellitus in stroke-free Japanese. Our results might shed light into the important question why there were ethnic differences in the distribution of atherosclerotic lesion. In the future, a study investigating the correlation between the severity of the occlusive lesions and risk factors is needed to determine the predictors of the development of atherosclerosis.

References

- Bogousslavsky J, Gates PC, Fox AJ *et al.* (1986). Bilateral occlusion of vertebral artery: clinical patterns and long-term prognosis. *Neurology* **36**:1309–1315.
- Caplan LR, Gorelick PB, Hier DB (1986). Race, sex and occlusive cerebrovascular disease: a review. *Stroke* **17**:648–655.
- Craven TE, Ryu JE, Espeland MA *et al.* (1990). Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case-control study. *Circulation* **82**:1230–1242.
- Crouse JR, Harpold GH, Kahl FR *et al.* (1986). Evaluation of a scoring system for extracranial carotid atherosclerosis extent with B-mode ultrasound. *Stroke* **17**:270–275.
- Crouse JR, Toole JF, McKinney WM *et al.* (1987). Risk factors for extracranial carotid artery atherosclerosis. *Stroke* **18**:990–996.
- Fabris F, Zancocchi M, Bo M *et al.* (1994). Carotid plaque aging, and risk factors: a study of 457 subjects. *Stroke* **25**:1133–1140.
- Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH *et al.* (1994). Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology* **44**:1046–1050.
- Handa N, Matsumoto M, Maeda H *et al.* (1990). Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke* **21**:1567–1572.
- Heyden S, Heyman A, Goree JA (1970). Nonembolic occlusion of the middle cerebral and carotid arteries: a comparison of predisposing factors. *Stroke* **1**:363–369.
- Howard G, Ryu JE, Evans GW *et al.* (1990). Extracranial carotid atherosclerosis in patients with and without transient ischemic attacks and coronary artery disease. *Arteriosclerosis* **10**:714–719.
- Ingall TJ, Homer D, Baker Jr HL *et al.* (1991). Predictors of intracranial carotid artery atherosclerosis. Duration of cigarette smoking and hypertension are more powerful than serum lipid levels. *Arch Neurol* **48**:687–691.
- Marzewski DJ, Furlan AJ, St Louis P *et al.* (1982). Intracranial internal carotid artery stenosis: long-term prognosis. *Stroke* **13**:821–824.
- Moufarrij NA, Little JR, Furlan AJ *et al.* (1986). Basilar and distal vertebral artery stenosis: long-term follow-up. *Stroke* **17**:938–942.
- Muller-Kuppens M, Graf KJ, Pessin MS *et al.* (1997). Intracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Eur Neurol* **37**:146–156.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Steering Committee (1991). North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: methods, patient characteristics, and progress. *Stroke* **22**:711–720.
- Salonen R, Seppänen K, Rauramaa R *et al.* (1988). Prevalence of carotid atherosclerosis and serum cholesterol levels in Eastern Finland. *Arteriosclerosis* **8**:788–792.
- Shin HK, Yoo KM, Chang HM *et al.* (1999). Bilateral intracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Arch Neurol* **56**:1353–1358.
- Takahashi K, Kitani M, Fukuda H *et al.* (1999). Vascular risk factors for atherosclerotic lesions of the middle cerebral artery detected by magnetic resonance angiography (MRA). *Acta Neurol Scand* **100**:395–399.
- Tanaka H, Sueyoshi K, Nishino M *et al.* (1993). Silent brain infarction and coronary artery disease in Japanese patients. *Arch Neurol* **50**:706–709.
- Uehara T, Mori E, Tabuchi M *et al.* (1994). Detection of occlusive lesion in intracranial arteries by three-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography. *Cerebrovasc Dis* **4**:365–370.
- Uehara T, Tabuchi M, Ohsumi Y *et al.* (1995). Usefulness of 3-dimensional time-of-flight MR angiography for evaluation of carotid artery bifurcation stenosis. *Cerebrovasc Dis* **5**:199–203.
- Uehara T, Tabuchi M, Mori E (1998). Frequency and clinical correlates of occlusive lesions of cerebral arteries in Japanese patients without stroke: evaluation by MR angiography. *Cerebrovasc Dis* **8**:267–272.
- Yasaka M, Yamaguchi T, Shichiri M (1993). Distribution of atherosclerosis and risk factors in atherothrombotic occlusion. *Stroke* **24**:206–211.

今月のテーマ 精神疾患の脳画像



痴呆性疾患のMRIによる萎縮評価

MRI assessment of brain atrophy in dementia

森 悦 朗

MORI Etsuro

最近の痴呆研究で用いられている萎縮の評価法を解説し、それらの方法を用いてわれわれが行った痴呆性疾患の萎縮に関する知見を紹介する。

- ・痴呆性疾患によって冒されやすい部位には特徴があり、そのことが症候の違いを生み出す。
- ・MRIは、高い密度分解能故に、痴呆性疾患の萎縮の評価に適している。
- ・萎縮評価の目的は、診断、痴呆発症のリスク評価、代用エンドポイントとして治療効果判定、さらに病巣-症候連関、すなわち神経心理学などがある。

KEY WORDS 痴呆性疾患, 脳萎縮, MRI, MRI volumetry, voxel-based morphometry

痴呆をきたす変性疾患の多くで、神経変性、すなわちニューロンの脱落、シナプスの減少、グリオシスなどの結果として大脳の萎縮が生じる。疾患によって冒されやすい部位には特徴があり、そのことが症候の違いを生み出す。例えば、アルツハイマー病ではびまん性大脳萎縮を来すが、大脳辺縁系と頭頂側頭葉新皮質連合野に強く、したがって記憶障害や構成障害などいわゆる後方症状が顕著であり、ピック病では一側あるいは両側の前頭葉や側頭葉の限局性萎縮が生じ、脱抑制や常同行動などのいわゆる前方症状が特徴的である。大脳の構造的変化-萎縮は、生前に computed tomography (CT) や magnetic resonance imaging (MRI) で認められ、萎縮の評価が疾患の診断の一助になっている。特にMRIは骨の影響もなく、高い密度分解能故に、痴呆性疾患の萎縮の評価に

適している。MRIによる大脳萎縮の視覚的評価は臨床の場で日常的に行われているが、ここでは日常臨床を離れ、最近の痴呆研究で用いられている萎縮の評価法を解説し、それらの方法を用いてわれわれが行った痴呆性疾患の萎縮に関する知見を紹介する。そのような研究における萎縮評価の関心部位は、全脳、海馬・扁桃核・内嗅皮質などの脳の局所構造、および脳室やくも膜下腔を含む脳脊髄液であり、萎縮評価の目的は、痴呆発症のリスク評価のため、さらに代用エンドポイントとして治療効果判定のためである。また、神経科学的関心から、病巣-症候連関、すなわち神経心理学な利用もある。

東北大学大学院医学系研究科機能医科学講座高次脳機能障害学分野 教授

Address/MORI E : Dept. of Behavioral Neurology and Cognitive Neuroscience, Tohoku University, Sendai 980-8575

■ ■ volumetry

全脳あるいは脳局所の体積を測定することで、より客観的で、より高い精度の萎縮の評価を行うことができる。同時に頭蓋腔容積も定量し脳体積の個体差を排除することが必要である。CTにおいては、脳構造の中の2点間の距離(例えば Evance ratio や interuncal distance), あるいは断面積を計測すること(planimetry)で代用されていたが、MRIを用いれば、海馬などの体積を正確に計測できる。一般的に、3次元T1強調MRI画像において用手的に目的とする構造を分節化し、スライス厚を乗じて体積が算出される。多くの場合同時に全頭蓋内容積によって正規化を行う(図1)¹⁾。volumetryに伴う問題について最初に簡単にまとめておく。まず、用手的分節化に熟練を要し、時間もかかることであり、そのことが臨床的な普及を妨げている。また、各研究者の間でさまざまな体積計測の手法が用いられているため、研究間での比較が困難である。体積計測には構造体の正確な分節化が必要で、種々のアルゴリズムを用いた自動化が図られてきたが、必ずしも成功はしてい

ない。われわれは全脳体積と頭蓋内容積の全自動の抽出と計測の手法を開発し、妥当性と信頼性を確認した上で研究に用いてきた(図2)²⁾。しかし、それ以外の部分の計測には未だ人の手によるトレースが必要であり、技量、作業量、検者間信頼性の問題が残っている。また、解剖学的構造体の定義や境界は計測値に大きく影響し、また精度と信頼性は画像取得法(機種、シーケンス、スライス厚など)、画像処理法、計測法に依存している³⁾。

volumetryの技術的問題に加えて、その妥当性に関して、計測されるのは体積であり、体積が小さいことが必ずしも病理学的な萎縮の表現ではないことにも留意しておかねばならない。体積に反映するのは、神経細胞喪失のほか、グリオーシス、圧排、など他の病理、発達の異常、さらに個体差がある。たとえ萎縮であったとしても、病因によって萎縮と組織損傷の関係は恐らく異なっている。したがって、異なる病因による萎縮を同じ基準でとらえることはできない。同様に萎縮と発達障害は異なる。さらに健常者における体積に違い(個体差)と病的に生じている萎縮とは全く同列には論じられない。すなわち、一つの疾病あるいは病態という同じ病理学的背景の上でのみ、体積

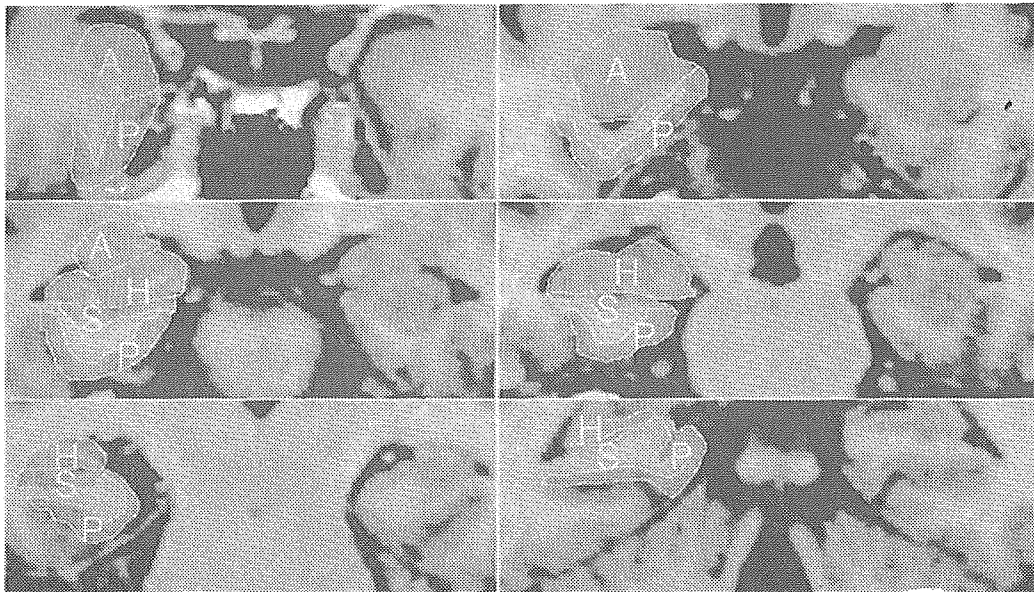


図1 海馬、扁桃体の体積計測の際の構造の境界(文献1)

Spoiled gradient echo (SPGR) 冠状断撮像(FOV=220mm, slice厚=1.5mm)からの選択した代表的な断面を示す。A:扁桃体, H:海馬, S:海馬台, P:海馬傍回皮質, しばしば海馬台は海馬に含められる。

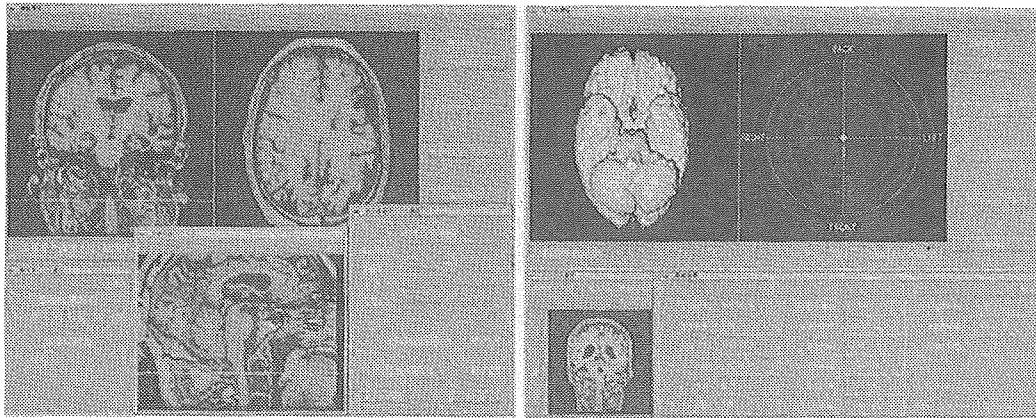


図2 全脳および頭蓋内腔の自動抽出・体積計測ソフトウェア (左) と脳3次元表示ソフトウェア (右) (文献2)

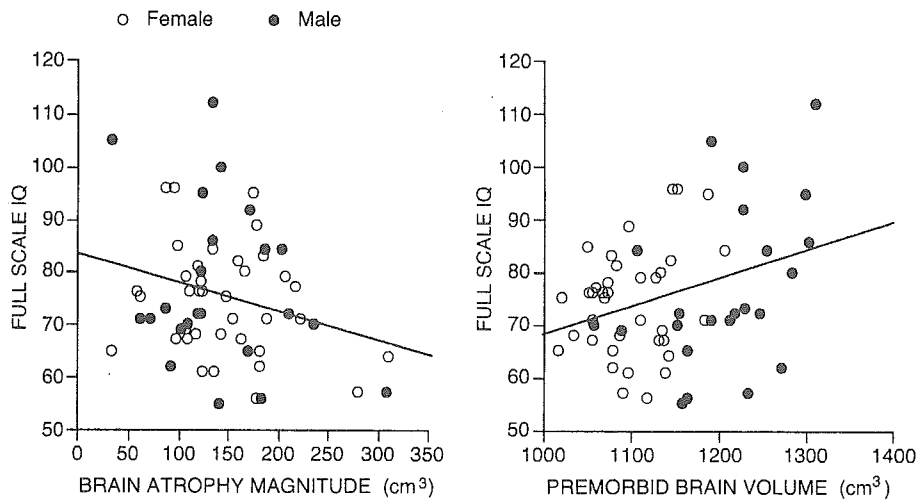


図3 アルツハイマー病におけるMRI頭蓋内腔から計算された全脳萎縮量(左)および病前全脳体積(右)と知能(WAIS-R FULL SCALE IQ)との関係(文献6) 知能は萎縮の強さと負の相関 ($r=0.279, p=0.03$) を示し、病前全脳体積と正の相関 ($r=0.327, p=0.01$) を示す。その関係は教育歴、年齢、性を交絡因子として加えた重回帰分析においても有意に認められた。

の変化すなわち萎縮の程度が損傷の程度を反映しているといえる。アルツハイマー病(AD)におけるMRI volumetryの妥当性は、生前のMRIで示された海馬体積と死後の病理学的検索における海馬の神経原線維性変化の量が相関すること⁴⁾、死後脳のMRIによる海馬体積計測の結果と組織学的に計測した海馬体積、さらに海馬におけるニューロン数との高い相関があることで示されている⁵⁾。



■ ■ アルツハイマー病と脳萎縮



ADにおいて、神経細胞の喪失は認知障害を引き起こし、脳萎縮を生じさせる。神経細胞数があ

る一定以上失われるまでは臨床的に認知障害が生じない、つまり予備能があると考えられている。より大きい脳にはより多くの神経細胞が存在するとするなら、より大きい脳にはより大きな予備能があるという仮説が成り立つ。この仮説を検証するために、われわれはMRI volumetryを用いてAD患者の全脳体積と頭蓋内腔容積を求め、さらに頭蓋内腔容積から病前の全脳体積と萎縮量を算出し、病前の脳体積の大きさが認知機能の予備能となっているかどうかを検討した⁶⁾。脳萎縮量は認知機能障害と相関する一方で、病前の全脳体積は、記憶・言語障害の間には関係が認められないが、精神測定による知能と相関していることを示した(図3)。このことは病前の全脳体積が発症後の知