

図4 Apolipoprotein E ε4遺伝子数によって分類し、年齢、性、罹病期間、MMSEを一致させたアルツハイマー病患者3群における海馬(左)、扁桃体(中)、全脳(右)の体積(頭蓋腔容積で補正)の比較(文献10) 海馬および扁桃体はε4遺伝子数が多いほど体積が小さく(萎縮が強く)、全脳は逆にε4遺伝子数が多いほど体積が大きい(萎縮が軽い)。

能に関係していることを示し、病前の脳の大きさが少なくとも一部の認知機能の予備能の決定因子であることを意味していると考えられる。

apolipoprotein E ε4遺伝子(APOE ε4)はADの重要な危険因子であるが、脳萎縮にも影響を及ぼす。Lehtovirtaらは小規模な研究でAPOE ε4を有するAD患者の海馬は有さない患者より萎縮が強いことを見出した<sup>7)</sup>。しかし、より大規模に正確に行われたJackらの研究では、健常者でもAD患者でもAPOE ε4の有無による海馬萎縮の差は見い出せなかった<sup>8)</sup>。われわれは連続例でAPOE ε4の数と全脳萎縮を検討し、APOE ε4の数が多い方が全脳萎縮は軽いことを見出し、APOE ε4を有する患者では認知機能の障害は全脳萎縮より先行するという可能性を指摘し<sup>9)</sup>、さらに重症度などを一致させた症例対照研究で、海馬体積および扁桃体体積はAPOE ε4の数と負の相関を示し、逆にAPOE ε4の数と全脳体積は正の相関を示すことを見出した(図4)<sup>10)</sup>。すなわち、APOE ε4を持つ場合、全脳萎縮は軽く、海馬に強調された萎縮が生じているということを示す。また、縦断研究では、海馬萎縮の進行速度は初期の例でも進行例でも、APOE ε4のない例に比べ有する例で速く、さらにAPOE ε4の数と相関することも示された(図5)<sup>11)</sup>。

海馬体積はADの病理学的な進行の指標である。われわれの縦断研究における海馬萎縮率の研究は、

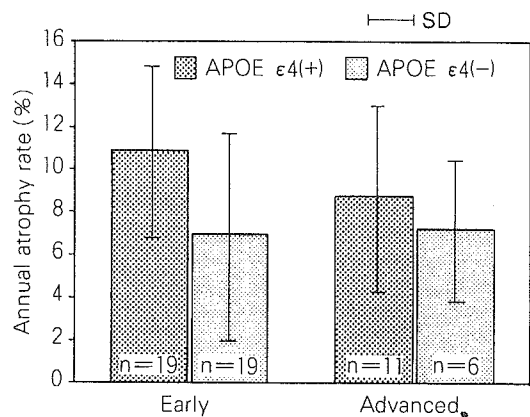


図5 初期あるいは進行期のアルツハイマー病におけるApolipoprotein E ε4遺伝子の有無による1年間の海馬萎縮率の違い(文献11)

初期、進行期ともにApolipoprotein E ε4遺伝子を有する群で海馬萎縮速度が有意に速い(p=0.038)が、病期の効果および交互作用は有意ではなかった。

MRIによる海馬体積測定が治療の代理エンドポイントとして用いることができることを示した<sup>11)</sup> それによって対症の効果と区別して、神経保護作用を知ることができる。コリンエステラーゼ阻害薬は脳内アセチルコリンを増加させることでADの認知障害を改善させるが、その効果は対症的であると考えられてきた。しかし最近、コリンエステラーゼ阻害薬の効果に、対症療法を超えた、神経保護作用があるのではないかと指摘されるようになった<sup>12)</sup>。われわれはコリンエステラーゼ阻害薬である塩酸ドネペジルの神経保護作用を調べるために、ドネペジル認可前の例を歴史的対照とし

たコホート研究で、ドネペジルの有無による1年間の海馬萎縮率の違いを検討した<sup>13)</sup>。海馬の萎縮率は投与群で平均3.82±2.84%、非投与群で5.04±2.54%であり、これまで報告されている認知機能低下抑制に加え、塩酸ドネペジル投与に24%の

海馬萎縮抑制効果が示された(図6)。APOE ε4の有無に関係なく、この効果は観察された。同様の海馬萎縮抑制効果は小規模な塩酸ドネペジルのランダム化比較試験でも示されている<sup>14)</sup>。

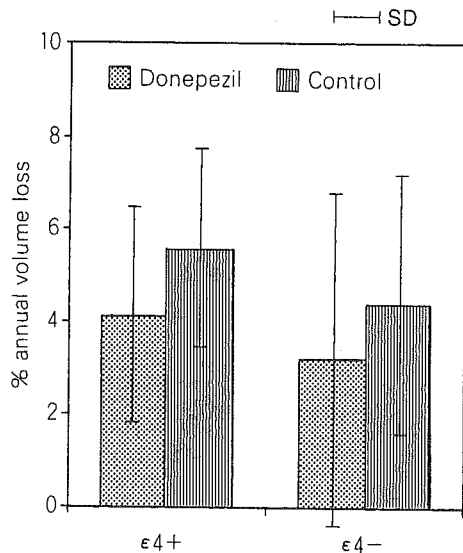


図6 Donepezil投与を受けたアルツハイマー病患者と受けていない患者の1年間の海馬萎縮率の比較(文献13)

Apolipoprotein E ε4遺伝子を有する群で海馬萎縮率が高かったが Apolipoprotein E ε4遺伝子の有無にかかわらず、Donepezil投与群では非投与群に比べ有意に海馬萎縮率が低かった(Donepezil効果 p=0.005, APOE効果 p=0.023, 交互作用 p=0.78)。

### ■ ■ アルツハイマー病における内側側頭葉萎縮と記憶障害

ADにおいて、海馬体積が記憶と相関しているという研究結果は繰り返し報告されている。海馬体積が記憶と相関しても、同時に海馬体積がMini Mental State Examinationなど全般的な認知障害の程度とも相関が見られるなら、海馬体積と記憶との関係は病理学的重症度を介した副現象にすぎないのかも知れず、海馬が特異的に記憶障害に関係しているということを単純に結論することはできない。いくつかの研究によって、海馬体積が特定のエピソード記憶とのみ相関することが示され、したがって、海馬萎縮が単に重症度の表現ではなく、特異的に記憶障害を説明していることが示唆されている。われわれは内側側頭葉構造の記憶障害に対する寄与を偏相関分析によって統計学的に分離して検討し、言語性記憶障害には左海馬台(図7)、視覚性記憶障害には右扁桃体の萎縮が最も関係していることを示した<sup>15)</sup>。海馬体積と記憶障害との有意な関係が示された他の研究で

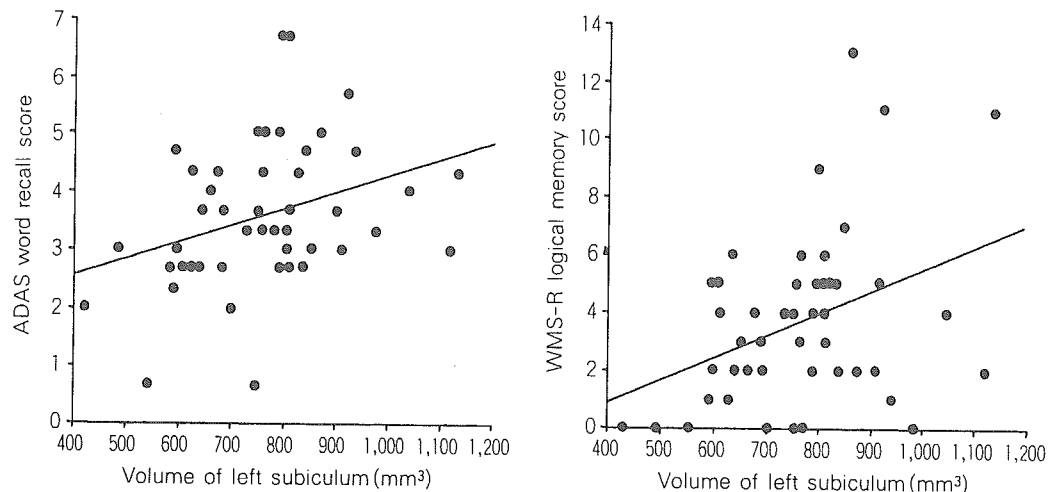


図7 アルツハイマー病患者における左海馬台体積と言語性記憶課題成績の関係(文献15)  
海馬体積は頭蓋内腔容積にしたがって標準化してある。左海馬台体積はADAS単語再生課題成績とはr=0.337(p=0.022)、WMS-R論理記憶課題成績とはr=0.374(p=0.010)の相関を示した。

は海馬台は海馬に含まれていること、海馬台はCA1とともにADで最も冒されやすい部位であることがこのわれわれの結果を説明するかも知れない。また、扁桃体の記憶に対する関与は未だ議論のあるところだが、いくつかのAD<sup>16)</sup> およびMCIにおける研究で、扁桃体体積と記憶との関連が示されている。われわれは阪神大震災に遭遇したAD患者の地震に関する記憶を調査し、それと海馬および扁桃体の萎縮との関係を検討した<sup>17)</sup>。その結果、海馬に比べて扁桃体体積の方が地震に関する記憶をより強く説明していることが示され、情動性記憶には扁桃体が関与しているという生理学的研究や扁桃体損傷例で示されている知見と矛盾しない結果が得られた。

### ■ ■ 脳萎縮パターンによる 痴呆性疾患の鑑別

レビー小体型痴呆 (dementia with Lewy bodies, DLB) はADの次に多い変性性痴呆である。病理学的に皮質へのレビー小体の出現で特徴づけられる疾患であるが、脳萎縮の分布はADと似たところがある。それでもADに比べDLBでは病理学的に海馬の病変が軽く、認知障害のパターンをADと比べるとDLBでは記憶障害が軽いことが指摘されている。われわれは症例対照研究でDLB、AD、健常高齢者においてMRIを用いて海馬、扁

桃体、全脳の体積測定を行い、それらの萎縮の程度を比較した<sup>18)</sup>。海馬体積はDLBで健常者より小さいが、ADより大きく、扁桃体と全脳は健常者より小さく、ADと差がなかった(図8)。このことは、DLBの比較的軽い記憶障害を説明し、また臨床的にはDLBをADと鑑別する際に役立つ。

萎縮は断層像の視覚的評価で可能ではあるが、断層像の上のみではなく、脳構造を3次元表示することで萎縮を立体的にとらえる方法もある。MRIの3次元表示は脳外科手術のシミュレーションなどのために主として開発されてきた。病理解剖で得られた脳標本に対して、まず表面から観察し、次いで断面をいれていくと同様に、立体をまず表面から観察することはわれわれの理解を助ける自然なやり方である。CTやMRIの断層像にはこの過程が欠如していた。3次元表示によって断層像からは得にくい局在情報を容易に理解することができる。特に皮質、すなわち脳回の萎縮の評価には力を発揮する。われわれはMRIから自動抽出した断層像から3次元表示をするソフトウェアを開発し、前頭側頭型痴呆 (frontotemporal dementia: FTD) および皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration) の皮質萎縮パターンを検討した。

FTDにおける萎縮は、ニューロンの喪失による灰白質量の減少、白質量の減少、グリオシス

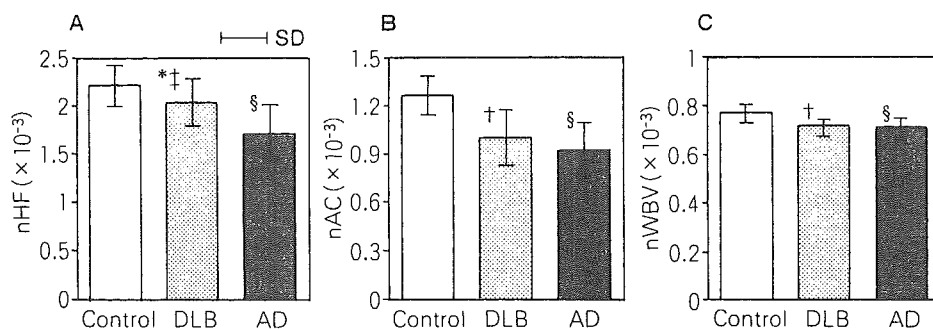


図8 レビー小体型痴呆とアルツハイマー病の海馬、扁桃体、全脳の体積 (文献18) 年齢、性、MMSEを一致させたレビー小体型痴呆患者群とアルツハイマー病患者群、および年齢、性を一致させた健常対照群を比較した。各構造は頭蓋内容積にしたがって標準化してある。(A) 平均海馬体積、(B) 平均扁桃体体積、(C) 平均全脳体積。\*レビー小体型痴呆対健常対照  $p < 0.05$ , †レビー小体型痴呆対健常対照  $p < 0.001$ , ‡レビー小体型痴呆対アルツハイマー病  $p < 0.001$ , §アルツハイマー病対健常対照  $p < 0.001$ 。

の結果である。FTDでは際だった限局性の萎縮が特徴であり、ADの萎縮が頭頂葉や内側側頭葉に強調はあるもののびまん性であることと対照的である。MRI上では、比較的左右差の強い前頭葉と扁桃体および海馬前部を含む側頭葉前部に萎縮がみられる。ピック病にみられる局所的な強い萎縮はナイフの刃様萎縮 (knife blade atrophy) と称される。われわれはFTDの大脳皮質萎縮をMRI volumetry および脳表立体的表示を用いて健常高齢者およびADと比較したが、皮質萎縮は広範にみられるが、ADと比較すれば前頭葉内側面・穹窿面および前部側頭葉の萎縮が有意に強く (図9)、また、大脳半球の萎縮の左右差はADに比べて有意に強かった<sup>19)</sup>。MRIで示される重度の前頭葉萎縮と萎縮の左右差は他の痴呆からFTDを鑑別するのに高い感度と特異度を有している。CBDはFTDと同じくtauopathyに属し、FTDと近縁あるいは異同が問題とされる疾患である。CBDも皮質の左右差のある限局性皮質萎縮が生じる<sup>20)21)</sup>。頭頂葉にはFTDにみられるのと似たナイフの刃様萎縮がみられることもある。病巣の分布はFTDと異なり、頭頂葉が中心であるが、前頭葉もしばしば含まれている。一次運動感覚野も病巣に含まれていることが特徴的と言える (図9)。

たSPM (statistical parametric mapping) を用いて、脳の形態を voxel-by-voxel に解析しようという手法が、voxel-based morphometry (VBM) である。それは脳MRIを自動的に灰白質、白質、脳脊髄液の3つに分節し、灰白質を2値化し、smoothingと空間的正規化を行い、全脳の灰白質を共変量として、灰白質密度をvoxelごとに統計解析するという方法である。この方法では操作者による介入がないため、volumetryに比べ、作業は楽で、信頼性が高く、客観的であるという利点がある。また総当たりの解析であるため、volumetryのように対象物を事前に仮定しておく必要もない。ここわずか数年の間に急速に広まっているが、この手法の妥当性は十分確認されていないままである。またパラメータによる結果の違いや、解剖学的標準化や統計に未だ問題があり、なによりもみているものは何かという妥当性はvolumetryほどには高くない。しかしながら、少なくとも萎縮の明白な痴呆性疾患においてはVBMで示されている所見は“結果的に”は妥当なようにみえる。われわれがADを対象に行った研究では、ADでは両側の内側側頭葉領域に変化がみられ、さらに若年 (初老期) 発症のADに限っては頭頂葉、後部帯状回一楔前部に変化が認められた (図10)<sup>22)23)</sup>。この所見は、少なくとも萎縮性疾患においてVBMが妥当であることを“結果的に”示唆している。しかし、そのことがVBMでみているものが灰白質密度であるということ、つまり内容妥当

■ ■ volumetry と voxel-based morphometry (VBM)

PETなどの機能画像の解析のために開発され

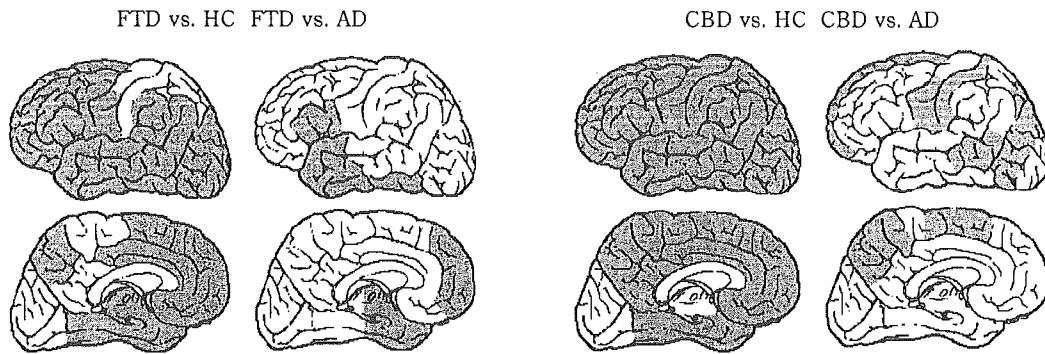


図9 前頭側頭葉変性症 (FTD, 左) および皮質基底核変性症 (CBD, 右) における大脳皮質萎縮, 健常対照 (HC) およびアルツハイマー病患者 (AD) との比較 (文献19および20) 有意に ( $p < 0.05$ ) 異なる脳回に陰影を付ける。

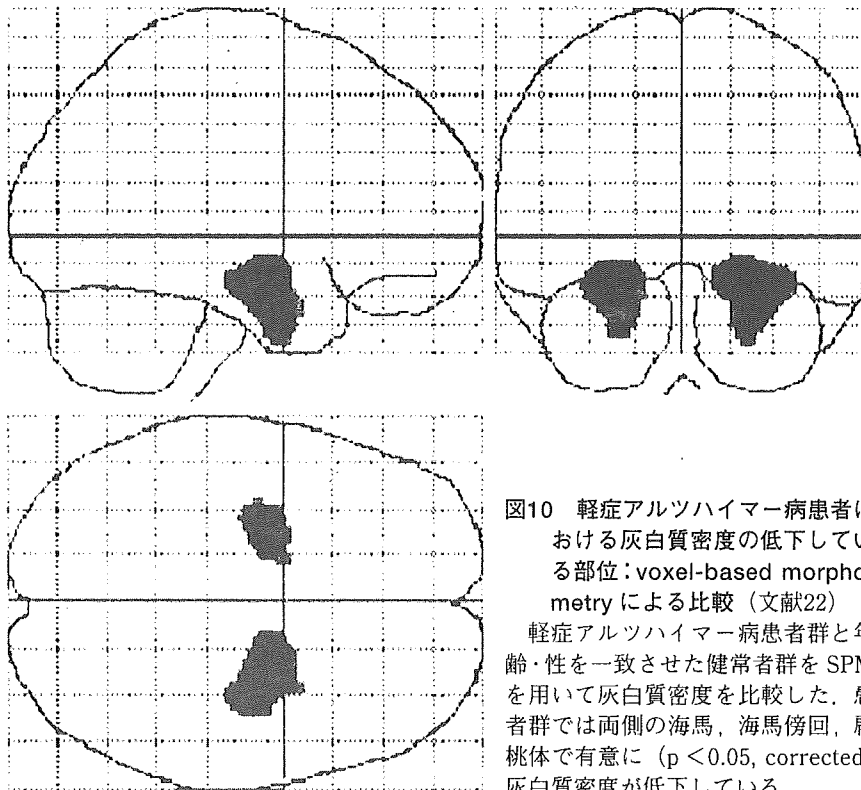


図10 軽症アルツハイマー病患者における灰白質密度の低下している部位: voxel-based morphometry による比較 (文献22)

軽症アルツハイマー病患者群と年齢・性を一致させた健常者群をSPMを用いて灰白質密度を比較した。患者群では両側の海馬、海馬傍回、扁桃体で有意に ( $p < 0.05$ , corrected) 灰白質密度が低下している。

性を示しているというわけではなく、萎縮して変形した構造が分節化や解剖学的標準化に及ぼした影響によって生じた結果のようにも思われる。今

後VBMの内容妥当性について十分検討されなければならない。

## 文 献

- 1) Mori E, Yoneda Y, Yamashita H et al: Medial temporal structures relate to memory impairment in Alzheimer's disease: an MRI volumetric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63: 214-221, 1997.
- 2) Hata Y, Kobashi S, Hirano S et al: Automated segmentation of human brain MR images aided by fuzzy information granulation and fuzzy inference. *IEEE Trans Syst Man Cybern C* 30: 381-395, 2000.
- 3) 森 悦朗: 海馬萎縮と記憶障害. 脳と神経, (印刷中)
- 4) Silbert LC, Quinn JF, Moore MM et al: Changes in premorbid brain volume predict Alzheimer's disease pathology. *Neurology* 61: 487-492, 2003.
- 5) Bobinski M, de Leon MJ, Wegiel J et al: The histological validation of post mortem magnetic resonance imaging-determined hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 95: 721-725, 1999.
- 6) Mori E, Hirano N, Yamashita H et al: Premorbid brain size as a determinant of reserve capacity against intellectual decline in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 154: 18-24, 1997.
- 7) Lehtovirta M, Soininen H, Laakso MP et al: SPECT and MRI analysis in Alzheimer's disease: relation to apolipoprotein E  $\epsilon$  4 allele. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60: 644-649, 1996.
- 8) Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC et al: Hippocampal atrophy and apolipoprotein E genotype are independently associated with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 43: 303-310, 1998.
- 9) Yasuda M, Mori E, Kitagaki H et al: Apolipoprotein E epsilon 4 allele and whole brain atrophy in late-onset Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 155: 779-784, 1998.
- 10) Hashimoto M, Yasuda M, Tanimukai S et al: Apolipoprotein E  $\epsilon$  4 and the pattern of regional brain atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* 57: 1461-1466, 2001.
- 11) Mori E, Lee K, Yasuda M et al: Accelerated hippocampal atrophy in Alzheimer's disease with apolipoprotein E  $\epsilon$  4 allele. *Ann Neurol* 51: 209-214, 2002.
- 12) Mori E, Hashimoto M, Krishnan KR, Doraiswamy PM: What constitutes clinical evidence for neuroprotection in Alzheimer's disease: Support for the cholinesterase inhibitors? *J Neuropathol Exp Neurol*, (in press)
- 13) Hashimoto M, Kazui H, Matsumoto K et al: Does donepezil treatment slow the progression of hippo-

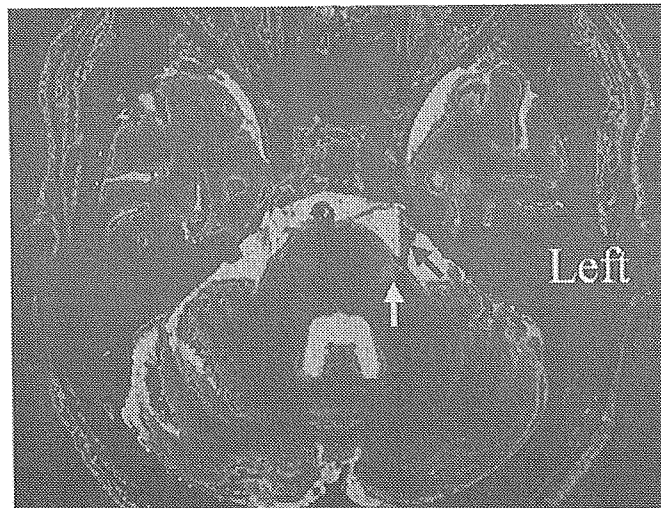
- campal atrophy in patients with Alzheimer's disease? *Am J Psychiatry* 162 : 676-682, 2005.
- 14) Krishnan KR, Charles HC, Doraiswamy PM et al : Rogers S. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of donepezil on neuronal markers and hippocampal volumes in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 160 : 2003-2011, 2003.
  - 15) Mori E, Yoneda Y, Yamashita H et al : Medial temporal structures relate to memory impairment in Alzheimer's disease : an MRI volumetric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63 : 214-221, 1997.
  - 16) Mizuno K, Wakai M, Takeda A, Sobue G : Medial temporal atrophy and memory impairment in early stage of Alzheimer's disease : an MRI volumetric and memory assessment study. *J Neurol Sci* 173 : 18-24, 2000.
  - 17) Mori E, Ikeda M, Hirono N et al : Amygdalar volume and emotional memory in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 156 : 216-222, 1999.
  - 18) Hashimoto M, Kitagaki H, Imamura T et al : Medial temporal and whole-brain atrophy in dementia with Lewy bodies : a volumetric MRI study. *Neurology* 51 : 357-362, 1998.
  - 19) Kitagaki H, Mori E, Yamaji S et al : Frontotemporal dementia and Alzheimer disease : evaluation of cortical atrophy with automated hemispheric surface display generated with MR images. *Radiology* 208 : 431-439, 1998.
  - 20) Kitagaki H, Hirono N, Ishii K, Mori E : Corticobasal degeneration : evaluation of cortical atrophy by means of hemispheric surface display generated with MR images. *Radiology* 216 : 31-38, 2000.
  - 21) Taki M, Ishii K, Fukuda T et al : Evaluation of cortical atrophy between progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration by hemispheric surface display of MR images. *AJNR Am J Neuroradiol* 25 : 1709-1714, 2004.
  - 22) Ishii K, Sasaki H, Kono AK et al : Comparison of gray matter and metabolic reduction in mild Alzheimer's disease using FDG-PET and voxel-based morphometric MR studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32 : 959-963, 2005.
  - 23) Ishii K, Kawachi T, Sasaki H et al : Voxel-based morphometric comparison between early- and late-onset mild Alzheimer's disease and assessment of diagnostic performance of z score images. *AJNR Am J Neuroradiol* 26 : 333-340, 2005.

## Trigeminal neuralgia due to pontine infarction

Osamu Iizuka, MD; Yoshiyuki Hosokai, BS; and Etsuro Mori, MD, Sendai, Japan

An 85-year-old man with diabetes mellitus suddenly developed dysesthesia over the left side of the face, which persisted for a few months and then disappeared. Two years later, he experienced intermittent lancinating pain in the territory of the maxillary branch of the left trigeminal nerve triggered by brushing teeth and chewing. Neurologic examination disclosed slightly diminished superficial sensation in the territory of the maxillary branch of the left trigeminal nerve. MRI revealed a tiny wedge-shaped lesion in the pontine base consistent with an old infarction, which has affected the intramedullary portion of the left trigeminal root (figure). Pontine infarction is believed to cause trigeminal neuralgia,<sup>1,2</sup> and this case documents a clear relationship between the trigeminal root entry zone lesion and trigeminal neuralgia.

Copyright © 2006 by AAN Enterprises, Inc.



*Figure. T2-weighted MRI superimposed on a three-dimensional constructive interference in the steady state image revealing a tiny wedge-shaped lesion in the pontine base consistent with an old infarction (white arrow), which has affected the intramedullary portion of the left trigeminal root. Black arrow indicates the left trigeminal nerve.*

Disclosure: The authors report no conflicts of interest.

Address correspondence and reprint requests to Dr. Osamu Iizuka, Department of Behavioral Neurology and Cognitive Neuroscience, Tohoku University Graduate School of Medicine, 2-1, Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980-8575, Japan; e-mail: oiizuka@mail.tains.tohoku.ac.jp

1. Balestrino M, Leandri M. Trigeminal neuralgia in pontine ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:297-298.
2. Kim JS, Kang JH, Lee MC. Trigeminal neuralgia after pontine infarction. *Neurology* 1998;51:1511-1512.

## 原著

# 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—

川口正一郎 藤本憲太 飯田淳一 榊 寿右

奈良県立医科大学脳神経外科

## Ophthalmic Artery Flow as the Collateral Pathway in Patients with Internal Carotid Artery Occlusion

Shoichiro KAWAGUCHI, Kenta FUJIMOTO, Jun-ichi IIDA, Toshisuke SAKAKI

Department of Neurosurgery, Nara Medical University

We attempted to evaluate the function of ophthalmic artery (OA) flow as the collateral pathway in cases of internal carotid artery occlusion (ICAO).

**Methods.** We examined 18 patients having symptomatic ICAO who underwent OA color Doppler flow imaging (CDFI) and quantitative SPECT regional cerebral blood flow (rCBF) study.

**Results.** (1) The OA CDFI findings were reversed OA flow in 10 patients and antegrade flow in 8. (2) The mean resting rCBF was 25.2 ml/100 g/min in the patients with reversed OA flow, and 26.7 ml/100 g/min in the patients with antegrade OA flow. The mean cerebral blood flow reserve capacity with acetazolamide was 8.68% in the former and 28.3% in the latter. This difference was statistically significant ( $p < 0.05$ ). (3) In eight patients with severe hemodynamic compromise with a cerebral blood flow reserve capacity of less than 10% and a resting rCBF of less than 80%, the reversed OA flow was visualized significantly frequently ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** In ICAO patients, OA CDFI findings are well correlated with the hemodynamic stage and development of other collateral pathways. Reversed OA flow indicates severe intracranial hemodynamic compromise.

**Key words :** color Doppler flow imaging, internal carotid artery occlusion, ophthalmic artery, SPECT

## はじめに

虚血性脳血管障害の症状発現には塞栓性と血行力学的因子があるが、内頸動脈閉塞症では血行力学的因子の評価が治療方針の選択に重要である<sup>2,3,20</sup>。血行力学的脳虚血では頭蓋内血行動態に影響する。ウイリス動脈輪を介した一次側副血行路、頭蓋外や leptomeningeal anastomosis による二次側副血行路の発達が症状の発現に関係する<sup>1</sup>。従来、側副血行路の発達と頭蓋内血行動態の関係は、脳血管撮影や、magnetic resonance angiography (MRA)、経頭蓋超音波診断 (TCD)、single photon emission computed tomography (SPECT)、positron emission tomography (PET) により検討されてきた。

今回著者らは内頸動脈閉塞症の血行動態を SPECT で観察し、二次的側副血行路である眼動脈血流をドプラ血流検査で評価し、眼動脈血流の側副血行路としての役割を脳血行

動態の点から明らかにした。

## 対 象

脳血管撮影により診断された症候性一側内頸動脈閉塞症 18 例を対象とした。年齢は 50 歳から 73 歳平均年齢 63 歳で、男性 14 例女性 4 例であった。臨床症状は、一過性脳虚血発作 10 例、reversible ischemic neurological deficit (RIND) 4 例、completed stroke 4 例 (Modified Rankin Scale Score : 2 以下) であった。対側内頸動脈に 50% 以上の狭窄を認めた症例はなかった。脳血管撮影上の側副血行路は、前交通動脈を介したものを認めた症例 (ACoA (+) 群) 15 例、認めなかった症例 (ACoA (-) 群) 3 例で、後交通動脈を介したものを認めた症例 (PCoA (+) 群) 6 例、認めなかった症例 (PCoA (-) 群) 12 例で、leptomeningeal anastomosis による血流を認めた症例 (Lept (+) 群) 9 例、認めなかった症例 (Lept (-) 群) 9 例であった。

## Reprint request

川口正一郎：〒634-8522 奈良県橿原市四條町 840 奈良県立医科大学脳神経外科

Shoichiro KAWAGUCHI : Department of Neurosurgery, Nara Medical University, 840 Shijo-cho, Kashihara, Nara 634-8522, Japan

[Received April 14, 2004 ; Accepted June 9, 2004]



## 方 法

眼動脈血流は Acuson 社製 Computed sonography 128XP により、眼動脈血流方向、収縮期最大血流速度を観察した。眼動脈ドプラ血流検査は、被検者を安静仰臥位で閉眼させ、眼瞼上にリニア型探触子をあて施行した。出力 50mW/cm<sup>2</sup>、周波数 7MHz で、一側眼動脈の検査時間は 5 分以内とした。眼動脈は眼窩内で可能な限り内頸動脈に近い部位で観察し、眼動脈血流方向は、頭蓋内内頸動脈から眼球方向を順流、眼球から頭蓋内内頸動脈方向を逆流とした<sup>15)</sup>。血流速度はパルスドプラ法により収縮期最大速度 (PSFV) を測定した。今回の検討では、血流方向による検討を中心に行ったため、角度補正は入射角 10° 以下の場合行なわなかった。

対照例 (36 例、平均年齢：62 歳、女性 17 例、男性 19 例) での平均 PSFV は 0.37m/sec で、血流方向は全例順流であった<sup>15)</sup>。

脳血流量は<sup>123</sup>I-IMP autoradiography (ARG 法) による SPECT で定量的に測定した<sup>9,18)</sup>。SPECT 検査は Multispect 3 (Siemens 社製) を用い、安静仰臥位閉眼状態で行った。ACZ 負荷 SPECT は、ACZ：17mg/Kg 静注 10 分後にトレーサーを投与し測定した。安静時と acetazolamide (ACZ) 負荷時に、JET study<sup>10)</sup> で設定された中大脳動脈領域の region of interest (ROI) で局所脳血流量を計測し、安静時血流と脳循環予備能を評価した。脳循環予備能は、{(ACZ 負荷後 CBF - 安静時 CBF) / 安静時 CBF} × 100% で評価した。正常対照例の MCA 領域の安静時血流量は 40ml/100g/min であった。

眼動脈ドプラ血流検査及び脳血流検査は全例発症 4 週 - 6 週の症状が安定した時期に 1 週間以内に全て行なった。値は平均 ± 標準偏差で表示し、統計学的解析は、student t-test, chi-square test により行い、p 値が 0.05 以下のとき有意と判定した。

## 結 果

### 1. 眼動脈ドプラ血流検査

眼動脈血流方向は、10 例で逆流 (R 群)、8 例で順流 (A 群) であった。PFV は、R 群：-0.29 ± 0.25m/sec、A 群：0.12 ± 0.06m/sec であった。ACoA, PCoA, leptomeningeal anastomosis を介する側副血行路の発達と眼動脈血流方向との関係では、PCoA (-) 群で有意に ( $p < 0.05$ ) 眼動脈血流が逆流している症例が多かったが、他の側副血行路と眼動脈血流の血流方向の検討では有意な関係はなかった (Table)

### 2. 脳血流量

患側血流量は 25.9 ± 4.00ml/100g/min で、患側脳循環予備能は 17.4 ± 19.8% であった。健側の血流量 30.6 ± 3.93ml/100g/min、脳循環予備能 35.3 ± 17.1% で、脳血流量、脳循環予備能とも患側では健側に比し有意に ( $p < 0.05$ ) 低下していた。

Table Relationship between Collateral Pathway and Ophthalmic Artery Flow Direction

Collateral pathway	Ophthalmic Artery Flow Direction		
	Antegrade flow (cases)	Reversed flow (cases)	
Anterior communicating artery			NS
Positive	6	9	
Negative	2	1	
Posterior communicating artery			$p < 0.05$
Positive	5	1	
Negative	3	9	
Leptomeningeal anastomosis			NS
Positive	2	7	
Negative	6	3	

NS, not statistically significant; P, value revealed from the statistical analysis using chi-square analysis.

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 25.2 ± 4.08ml/100g/min、A 群 26.7 ± 4.01ml/100g/min と差はなかったが、患側脳循環予備能は R 群 8.68 ± 15.4%、A 群 28.3 ± 20.2% と、R 群で有意に ( $p < 0.05$ ) 低値を示した。

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 8 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 8 症例中 7 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。

## 考 察

内頸動脈閉塞症で、血行力学的脳虚血発作が着目されるのは、Powers ら<sup>20)</sup>の Stage 2 を示す症例では、その後の脳卒中中の危険性が高く、血流を増加させる脳血行再建術の適応となる症例が存在するためである<sup>5,17,19)</sup>。著者も脳血行再建術が血行力学的脳虚血に対して有用であることを、局所脳血流の検討や運動負荷 SPECT 等により報告してきた<sup>11,13)</sup>。血行力学的脳虚血は、PET で脳血流量と酸素摂取率を計測するのが最も確実に診断可能だが施行可能な施設が限られている。従って、一般には装置が安価で、試薬の調整も容易な定量的 SPECT により脳血流量を脳循環予備能とともに計測し血行力学的脳虚血を診断されている。本報告では、定量的 SPECT とドプラ血流検査で脳循環動態を評価し、内頸動脈閉塞症で血行力学的脳虚血の病態を側副血行路としての眼動脈血流を中心に検討した。

今回の検討では、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を示唆する重要な所見であることが明らかとなった。

内頸動脈閉塞症における二次的側副血行路である眼動脈血流は、ACoA, PCoAなどの一次側副血行路が十分な血流量を供給しない場合に機能するとされている<sup>7,20)</sup>。実際今回の検討でも、PCoAを介した側副血行路が描出されていない症例では有意に眼動脈が逆流し側副血行路として機能していた。これは、眼動脈血流とPCoAは、頭蓋内血流に対して相補的に作用し、PCoAの発達が良いのであれば頭蓋内血流はPCoAにより維持され、眼動脈血流も順行性のままであるが、PCoAの発達が不良の場合頭蓋内血流を眼動脈血流でも維持しようとし眼動脈が逆流すると考えられた。(Fig.)しかしながら、ACoAを介した側副血行路と眼動脈の血流方向の関係には一定の傾向がなかった。今回の検討では、15例(83%)に前交通動脈を介した側副血行路が認められた。これらのうち9例(60%)の症例で眼動脈が逆流していた。ACoAを介した側副血行路の発達は血行力学的脳虚血の程度が比較的低い症例であるとの報告<sup>10)</sup>があるが、今回対象とした症例は、眼動脈が順流であった症例でもSPECT上安静時血流は低下しており血行力学的脳虚血の程度は比較的強い症例が多かった。従って、症例毎の血行力学的な脳虚血の程度に応じて、ACoAによる側副血行路だけでは不十分な場合、眼動脈血流による側副血行路も要し中大脳動脈領域の血流量を維持しようと機能していると考えられた。

今回の側副血行路と脳血流量の検討は、血行力学的脳虚血の程度は重篤でも、神経症状が軽微な症例を対象とした。更に発症1ヵ月後という亜急性期の検討であるので、発症前から側副血行路がある程度発達していた症例や今後様々な側副血行路が発達してくる可能性は否定できない。従って、病態の進行に応じて側副血行路の発達や血行力学的脳虚血の程度も時間の経過により変化し、側副血行路の発達や要求される脳血流量などが変化すると考えられる。

側副血行路としての眼動脈の評価は、脳血管撮影やMRA, TCDでなされることが多い。今回、側副血行路である眼動脈血流の観察は、眼動脈ドプラにより行なった。脳血管撮影で眼動脈の造影方向が同定できた症例では、眼動脈ドプラ血流検査所見と眼動脈造影所見がほぼ一致することを著者は既に報告している<sup>12)</sup>が、脳血管撮影では、眼動脈の造影方向が明らかでない症例や、造影されない症例も存在するが、そのような症例でも眼動脈ドプラ血流検査では眼動脈が同定可能である。また、MRAでは血流方向を同定することができないことや、側副血行路を過小評価する可能性がある。更に、TCDでは、眼動脈を観察していることの確証が困難でartifact混入の可能性を否定することは難しい。本報告では、眼動脈を生理的に直視下に観察可能な眼動脈ドプラ血流検査により、側副血行路としての眼動脈血流を観察した。

著者は、眼動脈血流波形と、定性的脳血流測定から、眼

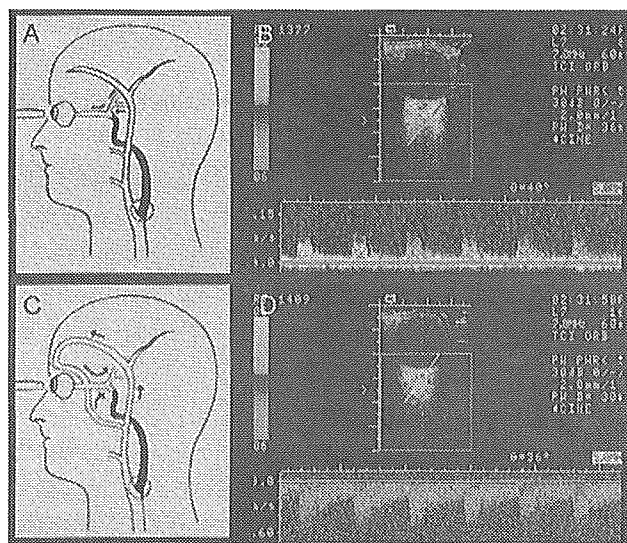


Fig. Relationship between hemodynamic pathways and ophthalmic artery color Doppler flow imaging in internal carotid artery occlusion. A, antegrade ophthalmic artery flow with a well developed collateral pathway via the posterior communicating artery. B, arched [DD1] stenotic ophthalmic artery color Doppler flow pattern. C, reversed ophthalmic artery flow with poor collateral blood flow via the posterior communicating artery. D, reversed ophthalmic artery color Doppler flow pattern.

動脈の波形異常を示した症例では、脳循環が障害されている可能性が存在することを既に報告している<sup>14)</sup>。今回の検討では、脳血流を脳循環予備能も含めて定量的に行い、客観的に評価した。局所脳血流量は、運動機能を反映する中大脳動脈領域で観察した。前頭葉や後頭葉など他の部位を評価することにより、高次脳機能や視機能など、他の脳機能を有する部位での血流を評価し、眼動脈血流をはじめとする側副血行路との関係を明らかにすることも興味深い。また、今回の対象症例は、症候性的内頸動脈閉塞症と非常に限定され、症例数も限られていた。今後、対象症例を増やし解析するとともに、無症候性的内頸動脈閉塞症の血行力学的脳虚血の程度と側副血行路の発達を時間的経過により観察し、一層内頸動脈閉塞症での側副血行路の機能を明瞭とし、病態の進行を予防し、発症を未然に防ぐ可能性が考えられた。

眼動脈ドプラ血流検査の特徴は、非侵襲的に迅速かつ簡便に繰り返し、眼動脈血流の把握が可能な点である。眼動脈に対する超音波検査の注意点の一つは、眼窩内組織の熱の放散が不良なため、超音波の発熱効果による組織損傷である。著者らは、出力50mW/cm<sup>2</sup>で5分以内に検査を終了した。出力50mW/cm<sup>2</sup>は米国のFood and Drug Administrationが推奨している17mW/cm<sup>2</sup>より高いが、American Institute of Ultrasound in Medicineが規定している安全限界100mW/cm<sup>2</sup>より低い<sup>4,6)</sup>。Huらは12年間にわたり25000例に50mW/cm<sup>2</sup>で眼動脈ドプラ血流検査を行い、合併症の生じた症例はなかったと報告している<sup>9)</sup>。今回対象とした症例でも検査後合併症を生じた症例はなかったが、眼動脈ドプラ血流検査の施行に当たってはパルスドプラ法の施行時間やカラード

プラの範囲を必要最小限とするなど、安全性には極力注意を払う必要がある。

## 結 語

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しめしており、病態の解析に際して注意を要する所見である。

内頸動脈閉塞性病変での眼動脈ドプラ血流検査は血行力学的脳虚血の指標として、病態の解析やスクリーニング検査、経過観察として非侵襲的で有用な検査法である。

## 文 献

- 1) Bisschops RHC, KlijinCMJ, Kappelle LJ, vanHuffelen AC, van der Grond J: Collateral flow and ischemic brain lesions in patients with unilateral carotid artery occlusion. *Neurology* 60: 1435-1441, 2003
- 2) Caplan LR, Hennerici M: Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Arch Neurol* 55: 1475-1482, 1998
- 3) Derdeyn CP, Khosla A, Videen TO, Fritsch SM, Carpenter DL, Grubb Jr RL, Powers WJ: Severe hemodynamic impairment and border zone-region infarction. *Radiology* 220: 195-201, 2001
- 4) Flaharty PM, Lieb WE, Sergott RC, Bosley TM, Savino PJ: Color Doppler imaging. *Arch Ophthalmol* 109: 522-526, 1991
- 5) Grubb RL, Derdeyn CP, Fritsch SM, Carpenter DA, Yundt KD, Videen TO, Spitznagel EL, Powers WJ: Important of hemodynamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion. *JAMA* 280: 1055-1060, 1998
- 6) Hodek-Demarin V, Muller HR: Reversed ophthalmic artery flow in internal carotid artery occlusion: a re-appraisal based on ultrasonic Doppler investigations. *Stroke* 10: 461-463, 1979
- 7) Hofmeijer J, Klijn CJM, Kappelle LJ, van Huffeleen AC, van Gijn J: Collateral circulation via the ophthalmic artery or leptomeningeal vessels is associated with impaired cerebral vasoreactivity in patients with symptomatic carotid artery occlusion. *Cerebrovas Dis* 14: 22-26, 2002
- 8) Hu HH, Luo CL, Sheng WY, Teng MMH, Wong WJ, Luk YO: Transorbital color Doppler flow imaging of the carotid siphon and major arteries at the base of the brain. *Am J Neuroradiol* 16: 591-598, 1995
- 9) Iida H, Itoh H, Nakazawa M, Hatazawa J, Nishimura H, Onishi Y, Uemura K: Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. *J Nucl Med* 35: 2019-2030, 1994
- 10) JET Study Group: Japanese EC-IC Bypass Trial (JET Study) -Study design と中間解析結果-. *Surg Cereb Stroke (JPN)* 30: 97-100, 2002
- 11) Kawaguchi S, Sakaki T, Ohnishi H: Efficacy of superficial temporal to middle cerebral artery anastomosis against hemodynamic stroke. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 33: 820-823, 1993
- 12) 川口正一郎, 榑 寿右, 森本哲也, 石田泰史, 西川憲清: 頸部頸動脈閉塞性病変のスクリーニング検査としての眼動脈 Doppler 血流検査. *Neurosonology* 9: 17-22, 1996
- 13) Kawaguchi S, Noguchi H, Sakaki T, Morimoto T, Sakaki T, Hoshida T, Yonezawa T, Imai T, Ohichi H: Evaluating the effect of superficial temporal artery to middle cerebral artery bypass on pure motor function using motor activation single photon emission computed tomography. *Neurosurgery* 41: 1065-1072, 1997
- 14) Kawaguchi S, Noguchi H, Goda K, Morimoto T, Sakaki T: Correlation between ophthalmic artery color Doppler flow imaging and SPECT findings in ischemic cerebrovascular diseases. *Neurosonology* 11: 113-117, 1998
- 15) 川口正一郎, 奥野修三, 榑 寿右: 内頸動脈閉塞性病変での眼動脈 Doppler 血流検査所見. *Neurosonology* 13: 184-188, 2000
- 16) Kluytmans M, van der Grond J, van Everdingen KJ, Klijn CJM, Kappelle LJ, Viergever MA: Cerebral hemodynamics in relation to patterns of collateral flow. *Stroke* 30: 1432-1439, 1999
- 17) Kuroda S, Houkin K, Kamiyama H, Mitsumori K, Iwasaki Y, Abe H: Long-term prognosis of medically treated patients with internal carotid or middle cerebral artery occlusion: can acetazolamide test predict it? *Stroke* 32: 2110-2116, 2001
- 18) Ogasawara K, Okuguchi T, Sasoh M, Kobayashi M, Yukawa H, Terasaki K, Inoue T, Ogawa A: Qualitative versus Quantitative Assessment of Cerebrovascular Reactivity to Acetazolamide Using iodine-123 -N-Isopropyl-p-Iodoamphetamine SPECT in Patients with Unilateral Major Cerebral Artery Occlusive Disease. *Am J Neuroradiol* 24: 1090-1095, 2003
- 19) Ozgur HT, Walsh K, Masaryk A, Seeger JF, Williams W, Krupinski E, Melgar M, Labadie E: Correlation of cerebrovascular reserve as measured by acetazolamide-challenged SPECT with angiographic flow patterns and intra- or extracranial arterial stenosis. *Am J Neuroradiol* 22: 928-936, 2001
- 20) Powers WJ: Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Ann Neurol* 29: 231-240, 1991

# 目で見る 神経超音波診断

## Atlas of Neurosonology

### 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

#### 1. はじめに

眼動脈は、内頸動脈が脳硬膜を通過した後ウイリス輪を形成する後交通動脈を分枝する直前に、内頸動脈から分岐し視神経管を通過して眼窩内に入る。滑車上動脈、鼻背動脈を終枝とするまでに、網膜中心動脈や前篩骨動脈、涙腺動脈などを分枝し、外頸動脈系と豊富な吻合路をもつ。眼動脈血流は眼動脈自体の狭窄や閉塞で変化したり、内頸動脈閉塞症や狭窄症による眼動脈血流への直接の影響による変化、側副血行路としての役割、眼動脈から栄養される病変等により眼動脈血流は様々な態様を示す<sup>1,3-6)</sup>。眼動脈ドプラ血流検査ではこれら眼動脈血流の変化が評価可能である。

#### 2. 眼動脈ドプラ血流検査

眼窩内で眼動脈を捕え、眼動脈血流方向と血流波形、収縮期最大流速、pulsatility index (PI), resistance index (RI) を観察する。眼動脈血流方向は、内頸動脈から眼球に向かう方向を順流、その逆を逆流とする。正常の眼動脈血流波形は、立ち上がり急峻で、peak 後のノッチを特徴とする。(Fig. 1)<sup>3,5)</sup> 装置は既存のもので可能だが、出力はメーカーに問い合わせ眼窩用に設定する。

#### 3. 診断

まず、眼動脈血流方向を評価する。血流方向は、逆流と順流に大別され、それに to and fro pattern が加わる<sup>3,5,6)</sup>。

眼動脈血流方向が逆流の場合、内頸動脈の閉塞症や強度狭窄症で順行性の眼動脈血流が途絶し、頭蓋内血流への側副血行路としての眼動脈血流が必要な症例である。(Fig. 2A) この場合、頭蓋内からの後交通動脈や前交通動脈を介した側副血行路の発達が乏しく、血行力学的に脳循環障害の程度が比較的強い。PI 値は、眼動脈が頭蓋内への側副血行路として機能している場合低値であるので、アーチファクトの逆流所見との鑑別に有用である。眼動脈血流の逆流は、眼虚血症候群の発症の可能性が高いので注意を要する<sup>2)</sup>。眼動脈が内頸動脈の起始部で閉塞した場合でも逆流波形を呈する場合がある。

眼動脈血流が、to and fro pattern の場合 (Fig. 2B), 眼動脈の圧勾配が、内頸動脈からと、外頸動脈からとが拮抗している状態である。この場合、内頸動脈の強度狭窄症の存在が示唆される<sup>6)</sup>。

眼動脈血流が順流の場合、次に波形異常の有無に着目する。異常波形に、アーチ順流型、動脈硬化型、高血流型が主に挙げられる<sup>3,6)</sup>。アーチ順流型 (Fig. 2C) は、立ち上がりから peak までの時間 (acceleration time) が延長し、peak もなだらかなアーチ状の形状を示し、収縮期最大流速も低下している。アーチ順流

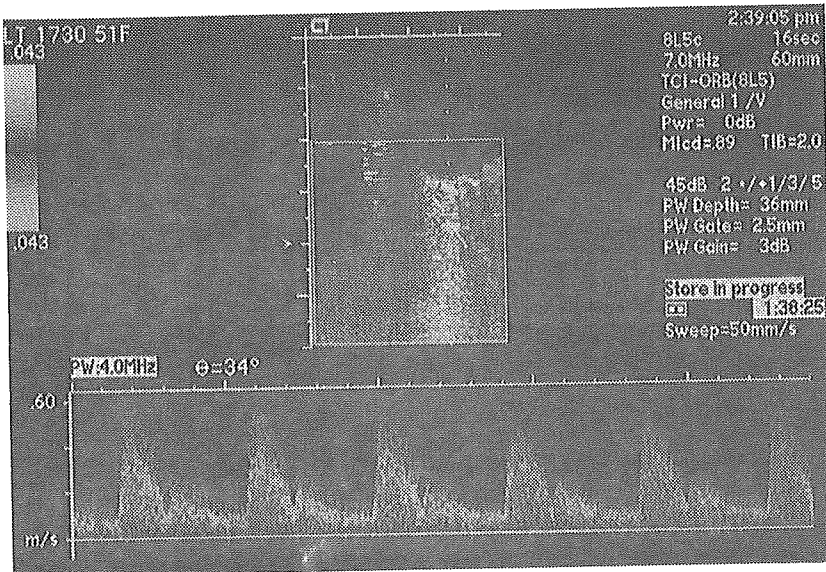


Fig. 1 正常眼動脈ドプラ血流検査所見

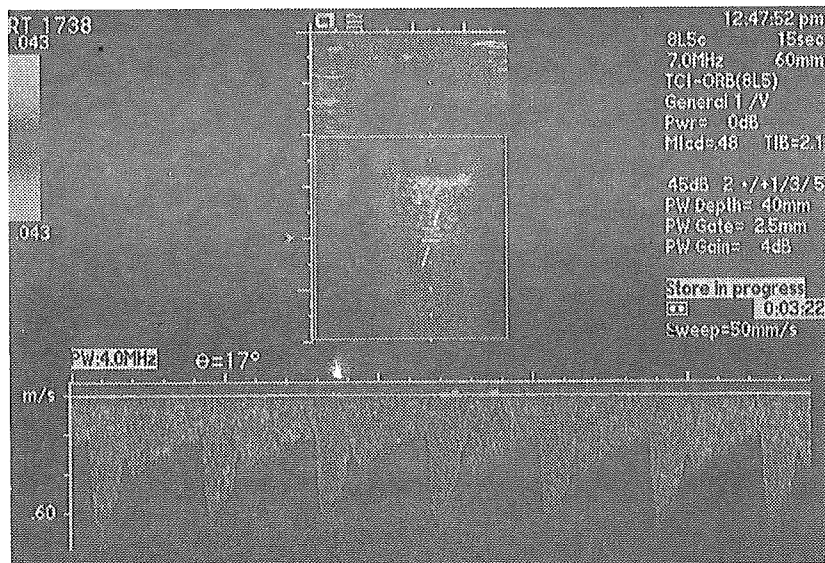


Fig. 2A 異常眼動脈ドプラ血流検査所見：逆流型波形

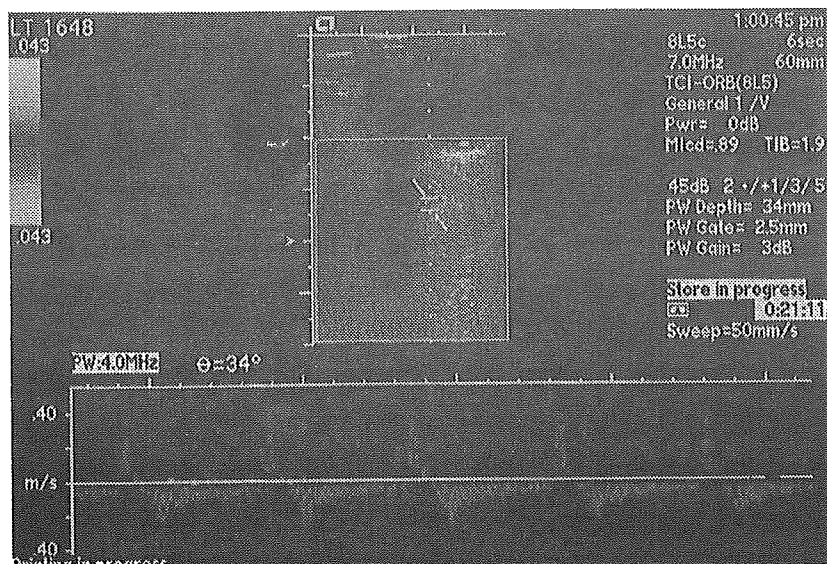


Fig. 2B 異常眼動脈ドプラ血流検査所見：to and fro型波形

型は、内頸動脈閉塞症で頭蓋内側副血行路が発達し眼動脈血流方向が順行性的の場合、内頸動脈の高度狭窄症で眼動脈血流に変化が生じた場合、眼動脈自体の狭窄の場合などに出現する。動脈硬化型 (Fig.2D) は、立ち上がりから peak までの時間は問題ないが、peak での先鋭な部分が途切れた形で、内頸動脈や眼動脈の動脈硬化性の変化を反映すると考えられる。高血流型 (Fig.2E) では、波形の立ち上がりが正常波形と同様急峻で収縮期最大流速は比較的速く、拡張期血流速度が速い。従って、PI 値も低くなるのが特徴で内頸動脈に近い血流波形を呈する。高血流型は、眼動脈からの分枝を栄養血管とする血管性病変が存在する場合（前頭蓋窩硬膜動静脈瘻等<sup>4)</sup>）やモヤモヤ病で前篩骨動脈からのモヤモヤ血管が発達した場合に見られる。

#### 4. 意義

眼動脈ドプラ血流検査所見により内頸動脈血管性病変の血行動態と眼循環の把握が可能である。注意すべき所見として、眼動脈血流の逆流や to and fro 所見、順流であってもアーチ順流型や高血流型の以上波形の所見が挙げられ、これらは頭蓋内、眼窩内での血行動態の異常を強く示唆する所見である<sup>1-6)</sup>。

#### 文献

- 1) Costa VP, Kuznice S, Molnar LJ, Cerri GG, Puech-Leao P, Carvalho CA: Collateral blood supply through the ophthalmic artery. A steal phenomenon analyzed by color Doppler imaging. *Ophthalmology* 105: 689-693,

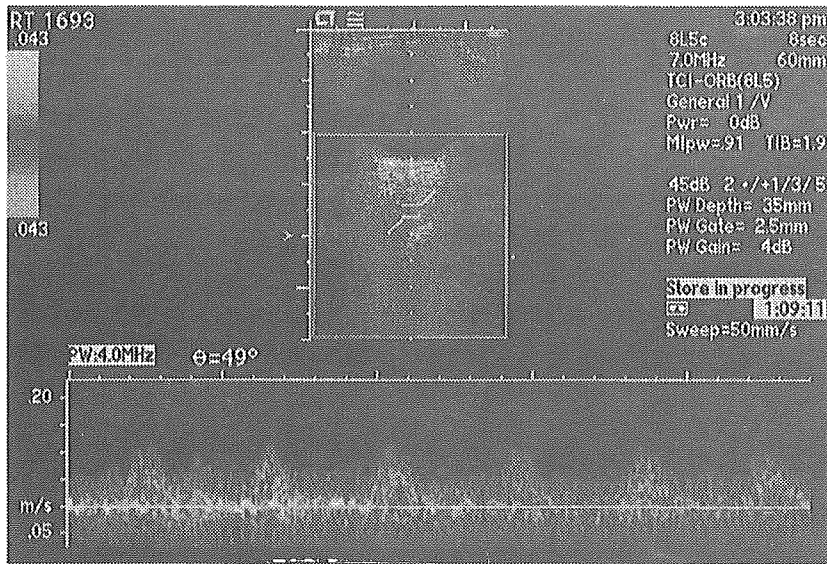


Fig.2C 異常眼動脈ドブラ血流検査所見：アーチ順流型波形

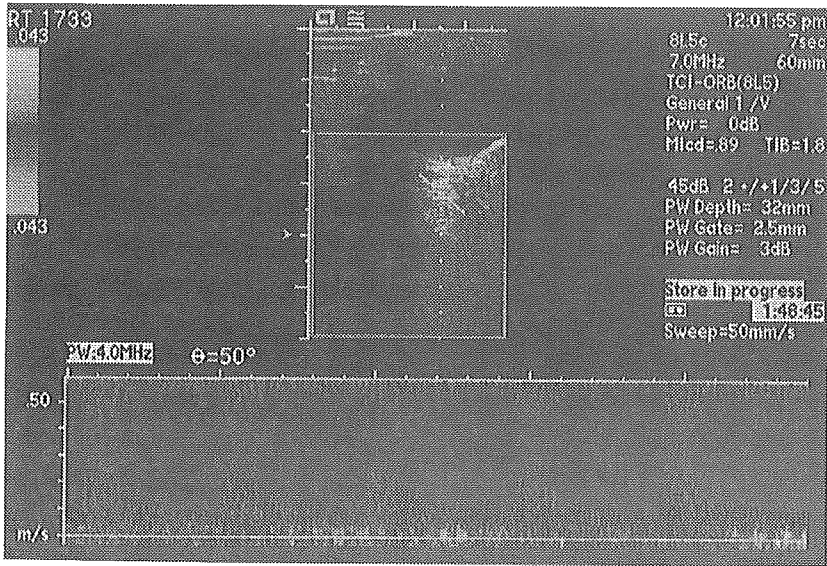


Fig.2D 異常眼動脈ドブラ血流検査所見：動脈硬化型波形

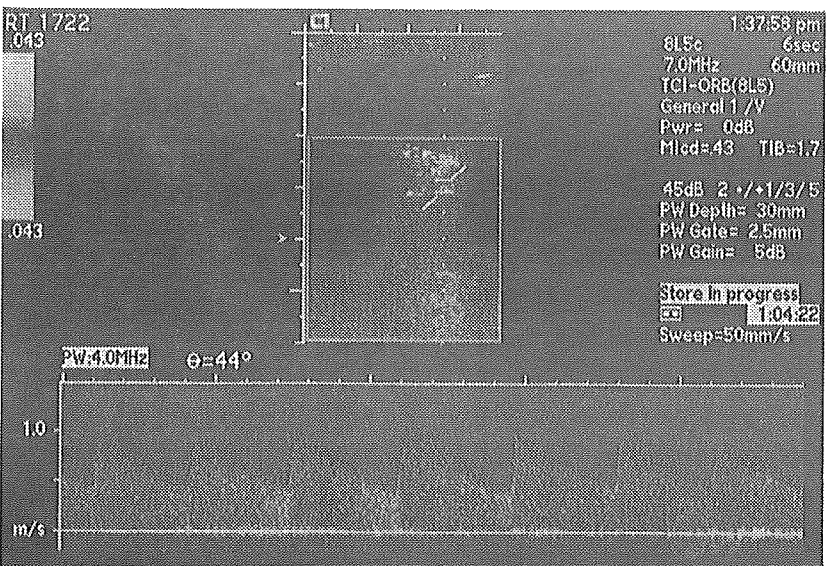


Fig.2E 異常眼動脈ドブラ血流検査所見：高血流型波形

1998

- 2) Kawaguchi S, Sakaki T, Morimoto T, Okuno S, Nishikawa N: Effects of ocular ischaemic syndrome caused by reversed flow in the ophthalmic artery. *Lancet* 354: 2052-2053, 1999
- 3) 川口正一郎, 奥野修三, 榎 寿右: 内頸動脈閉塞性病変での眼動脈 Doppler 血流検査所見. *Neurosonology* 13: 184-188, 2000
- 4) Kawaguchi S, Sakaki T, Okuno S, Uchiyama Y, Nishioka T: Peripheral ophthalmic artery aneurysm. Report of two cases. *J Neurosurg* 94: 822-825, 2001
- 5) 西川憲清: 内頸動脈閉塞性疾患に続発する眼病変と対策に関する研究. *眼紀* 42:1099-1105, 1991
- 6) Nuzzaci G, Righi D, Borgioli F, Nuzzaci I, Giannico G, Pratesi C, Pulli R, Chiti E, Gori F: Duplex scanning exploration of the ophthalmic artery for the detection of the hemodynamically significant ICA stenosis. *Stroke* 30: 821-826, 1999

川口正一郎  
(Shoichiro KAWAGUCHI)  
奈良県立医科大学 脳神経外科  
Department of Neurosurgery,  
Nara Medical University

Reprint request

川口正一郎：〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840 奈良県立医科大学脳神経外科

Shoichiro KAWAGUCHI : Department of Neurosurgery, Nara Medical University, 840 Shijo-cho, Kashihara, Nara 634-8522, Japan

## 原著

# 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—

川口正一郎 藤本憲太 三島秀明 朴 永銖 飯田淳一 榊 寿右

奈良県立医科大学脳神経外科

## Ophthalmic Artery Flow During Carotid Artery Stenting

Shoichiro KAWAGUCHI, Kenta FUJIMOTO, Hideaki MISHIMA, Young-Su PARK, Jun-ichi IIDA, Toshisuke SAKAKI

Department of Neurosurgery, Nara Medical University, Nara

This paper describes the detection of microembolism in the ophthalmic artery during carotid artery stenting (CAS).

Methods: During the CAS procedure, the ophthalmic artery was examined by color Doppler flow imaging (CDFI) in 18 patients with internal carotid artery stenosis. Ophthalmic artery CDFI provided high intensity transient signals (HITS) and flow direction.

Results: Fifteen patients (83%) showed HITS, and HITS was seen in every CAS phase. During the post-dilatation phase with a distal protection system, HITS was significantly more frequent in patients who underwent saline irrigation than in patients who did not ( $p < 0.05$ ). The ophthalmic artery flow direction was abnormal in 10 patients before the CAS procedure. During CAS, the ophthalmic artery flow direction changed in relation to the CAS phase. After CAS, the ophthalmic artery flow direction was normalized significantly in all patients ( $p < 0.05$ ).

Conclusion: The presence of microemboli in the ophthalmic artery was proved during the CAS procedure as HITS, and it was clarified that the microemboli entered the intracranial or retinal circulation via the ophthalmic artery. During the post-dilatation phase, saline irrigation was a significant risk factor for embolism even with a distal protection system.

Key words: carotid artery stenting, color Doppler flow imaging, HITS, ophthalmic artery

### はじめに

頸部頸動脈狭窄性病変に対する治療は NASCET<sup>1)</sup>をはじめとする大規模試験の結果より、頸動脈血栓内膜剥離術 (CEA) を中心に積極的に行われている。最近頸動脈狭窄性病変に対し CEA に代わって頸動脈ステント留置術 (CAS) が、その技術的進歩とともに施行される機会が増加している<sup>15)</sup>。しかしながら、CAS 術中の遠位部塞栓は治療に際し重要な問題である<sup>3,5,10)</sup>。CEA でも同様に術中塞栓が問題となり、そのモニターとして術中手術側中大脳動脈の transcranial Doppler (TCD) による、high intensity transient signals (HITS) の観察が行われる。

著者らは、従来内頸動脈閉塞性病変で眼動脈血流を観察してきた<sup>6)</sup>。本研究では、CAS 術中眼動脈でドプラ血流検査を施行し、CAS 術中微小栓子の出現と、眼動脈を介した頭蓋内循環あるいは眼循環への微小栓子流入の可能性、及びその危険因子について、眼動脈血流方向、眼動脈 HITS の所

見より検討した。

### 対 象

頸部頸動脈狭窄症に対し CAS を施行した 18 例を対象とした。CAS の適応は、CEA に対する NASCET の適応に準じた。男性 15 例、女性 3 例で、平均年齢 69.5 歳であった。狭窄の程度は、NASCET 法で 90% 以上狭窄が 14 例、70% 以上狭窄が 4 例で、神経症状は transient ischemic attack (TIA) 15 例、reversible ischemic neurological deficit (RIND) 3 例であった。頸部頸動脈超音波検査によるプラーク性状の評価<sup>4)</sup>は、安定プラーク 7 例、不安定プラーク 11 例であった。血管造影または頸部頸動脈超音波検査で狭窄部位に潰瘍形成を認めた症例は 10 例で、他の 8 例は潰瘍形成を認めなかった。術後一過性の神経症状が 3 例で出現したが、退院時神経学的異常所見を呈した症例はなかった。

ステント留置術は、全身麻酔下に、大脳動脈より頸動脈にシースを挿入し、前拡張の後、スマートステントを留置

### Reprint request

川口正一郎: 〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840 奈良県立医科大学脳神経外科

Shoichiro KAWAGUCHI: Department of Neurosurgery, Nara Medical University, 840 Shijo-cho, Kashihara, Nara 634-8522, Japan

[Received January 21, 2005; Accepted March 23, 2005]

Table 1 HITS in the Ophthalmic Artery in Each Phase of Carotid Artery Stenting

	Before sheath placement	Sheath placement	Wiring	Pre-dilatation	Stent deployment	Post-dilatation	After sheath removal	Through the procedure
HITS was seen	0	4	8	11	10	11	0	15
HITS was not seen	18	14	10	7	8	7	18	3

HITS: high intensity transient signals (cases)

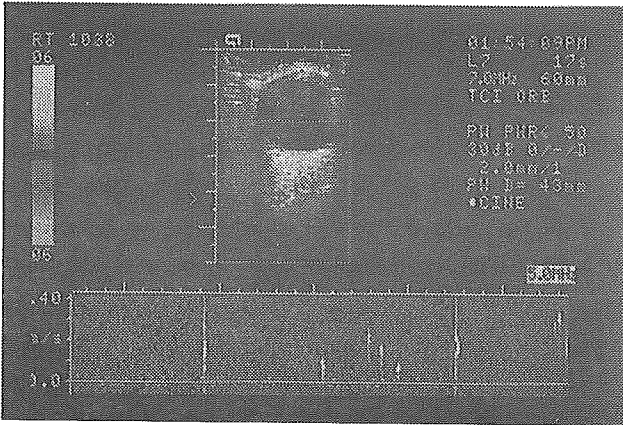


Fig. High intensity transient signals (arrows) in the ophthalmic artery revealed by ophthalmic artery color Doppler flow imaging.

し、ステント遠位部内頸動脈のバルーンによる閉塞を行い、後拡張を行った。この際、血栓やデブリスの回収のため、初期の9例では血液の吸引とその後生理的食塩水による洗浄を行った。後期の9例では洗浄を行わず、血液の吸引のみで回収した。遠位部バルーンの閉塞を解除し、血管撮影で十分な拡張を確認しシースを抜去した。

## 方 法

CAS術中に、ドプラ血流検査で術側眼動脈血流を観察し、眼動脈のhigh intensity transient signals (HITS)出現の有無、血流方向を評価した。ドプラ血流検査は、従来著者らが報告してきた方法にて行なった<sup>9)</sup>。Acuson社製Computed Sonography 128XP/10により、7MHzのリニア型のプローブで、出力50mw/cm<sup>2</sup>で行った。プローブの保持は手行的に行った。眼動脈血流でのHITSの診断基準は、TCDによる中大脳動脈のHITS<sup>2)</sup>に準じたものとした。周辺の信号より高信号で、一方向性で、心拍と無関係に出現し持続時間は300msec以下で、特有のchirping soundを伴うものとした(Fig)。眼動脈の血流方向は、眼窩先端部より眼球へ向かうものを順流、その逆を逆流とした。

眼動脈ドプラの観察は、CASの開始から終了時まで経時的に行った。CASの手技に従って観察期間を、1)ガイドシース挿入前、2)ガイドシース留置時、3)ワイヤー操作時、4)前拡張時、5)ステント留置時、6)後拡張時、7)ガイドシース抜去後の7期に分割し、各時期でのHITS出現の有無と、眼動脈の血流方向を観察した。

統計学的解析は、chi-square testにより行い、p値が0.05

以下のとき有意と判定した。

## 結 果

### 1. 眼動脈 HITS (Table 1)

CAS術中いずれかの時期にHITSを認めた症例は15例(83%)で、3例(17%)ではHITSを認めなかった。CASの手技によるHITSの出現頻度は、後拡張時に最も多く、次に前拡張時での出現頻度が高かった。CASの各手技で何れかの症例でHITSが認められ、HITSが全く出現しないCASの手技はなかった。後拡張時HITSを認めた症例は11例であった。後拡張時生理的食塩水による洗浄を行なった9例中8例(89%)にHITSを認めたが、洗浄を行わず吸引のみで血栓等を回収した9例では3例(33%)のみでHITSを認め、洗浄を行なった症例で有意に( $p < 0.05$ )HITSの出現が多かった。

狭窄部のプラーク性状によるHITS出現の解析では、不安定プラークでは11例中全例で、安定プラークでは7例中4例(57%)と、不安定プラークで有意に( $p < 0.05$ )多くHITSを認めた。潰瘍形成のあった症例では全例(10例)で術中HITSの出現を何れかの手技で認めたが、潰瘍形成のなかった症例では8例中5例(57%)でHITSを認め、潰瘍形成のあった症例で、有意に( $p < 0.05$ )HITSの出現頻度が高かった。

### 2. 眼動脈血流方向 (Table 2)

眼動脈の血流方向はガイドシース挿入前、順流8例、逆流9例、to and fro 1例であった。CAS術中眼動脈血流方向は手技に応じて血流方向は変化し、術前順流であった症例でも観察中逆流となる症例やその逆の症例も存在した。ステント留置術終了時、ガイドシース抜去時には全例、眼動脈血流方向は順流となった。血流方向は、CAS開始時に比べ統計学的に有意に( $p < 0.05$ )改善した。

## 考 察

CAS術中微小栓子は内頸動脈より頭蓋内循環へ直接流入する場合もあるが、CASの手技や側副血行路の発達により眼動脈を介した頭蓋内循環への流入が考えられる<sup>1)</sup>。しかしながら、実際眼動脈で微小栓子が確認され、頭蓋内または眼循環への流入を明らかにした報告は本報告を含め著者らのもの以外ない<sup>7)</sup>。本報告で著者らは、CAS中の眼動脈で微小栓子を確認し、その流通経路としての眼動脈の存



Table 2 Ophthalmic Artery Flow Direction in Each Phase of Carotid Artery Stenting

	Before sheath placement	Sheath placement	Wiring	Pre-dilatation	Stent deployment	Post-dilatation	After sheath removal
Antegrade	8	8	7	4	11	1	18
To and fro	1	1	2	0	1	1	0
Reversed	9	9	9	14	6	16	0

(cases)

在を明らかとした。MCAでのTCDによるHITSの観察では、当然ながら頭蓋内MCAへ流入した微小栓子を捉えることは可能だが、その流入経路の評価は不可能である<sup>8,9)</sup>。本研究では従来から頭蓋内への微小栓子の主な流入経路として考えられてきた眼動脈の存在を、眼動脈ドプラ血流検査によるHITSの観察から明らかとした。

1990年SpencerらはCEA術中TCDによるMCA血流の観察で、血流信号より明らかに異なる信号としてHITSを検出し、それが微小栓子と関連することを報告した<sup>10)</sup>。また、HITSが存在すると脳梗塞の危険が高まることや、HITSは無症候性頸動脈狭窄症に比較し症候性頸動脈狭窄症でより多く認められることも報告されている<sup>8,13)</sup>。MCAにおけるHITSの診断基準は装置や施設間の差もあり確固たるものはないが、一般的に、(1)検査施行中の注意深い観察によるアーチファクトの除外、(2)一方向性のシグナル、(3)背景信号と区別するデシベル閾値が6dB以上、(4)短い持続時間(300ms以下)、(5)Chirp音やsnap音を伴っている、(6)dual gateで時間差があるなどの条件<sup>2)</sup>が挙げられている。本報告では眼動脈における微小栓子をHITSとして観察し検討した。眼動脈でのHITSの報告はなく、MCAでのTCDによるものに準じ眼動脈HITSについて本報告では検討した。今後、眼動脈におけるHITSの診断基準について臨床的意義とともに検討を加える必要がある。

今回の研究では、眼動脈の血流方向も観察した。眼動脈の血流方向は、CAS操作の進行とともに適宜変化した。術前、眼動脈が順流であった症例でも、ワイヤー操作や、遠位部でのバルーンによる閉塞により直ちに眼動脈は逆流する。この経路を介して、CAS術中微小栓子は容易に頭蓋内循環に流入することが明らかとなった。また、順流でHITSが認められれば、微小栓子は眼循環に到達し眼虚血を来たす。従って、眼動脈血流方向はCAS術中塞栓が生じる部位の推測に重要な要素となる。後拡張時、塞栓性物質除去のために、たとえ遠位部内頸動脈のバルーンによる閉塞を行っていたとしても、塞栓物質を外頸動脈系に洗浄し流すことは逆流している眼動脈血流を介し、頭蓋内塞栓を誘発する危険性があり是非とも避けるべき手技であることが明らかとなった。

今回の検討では、狭窄部に潰瘍形成や、頸動脈エコーで不安定プラークの性状を示す症例ではHITSの出現が多かつ

た点は、従来の報告と一致する<sup>4,12)</sup>。しかしながら、これら術中塞栓のリスクファクターのない症例でも、約60%の症例でHITSを認め、これらの所見とは無関係に微小栓子が形成される可能性があり術中常に注意する必要がある。

本研究では、眼動脈血流をドプラ血流検査で行なった。従来から、著者らは本法を用いて眼動脈血流を内頸動脈閉塞性病変で観察し報告して来た<sup>6)</sup>。本検査法は手技としては確立されており比較的容易に眼動脈の血流方向、ドプラによる血流速度の評価が可能である。注意点は超音波により生じる熱の放散の点である。著者らは、従来から出力を十分に低下させ、眼球に対する安全性で問題ない範囲の出力で行なっている。ドプラによる眼動脈血流検査はCASの手技中経時的に行なった。しかしながら、プローブの固定の問題や、眼球及び眼動脈の拍動その他により観察部位が多少ずれを生じることがあり同一部位に検査中一刻の欠落もなく持続的に観察することは不可能であった。実際、眼動脈の観察を20-30秒間程度持続したら、数秒間観察は欠落せざるを得なかった。

眼動脈に対するドプラ血流検査が間欠的にならざるを得ないことは本研究における問題点でもある。それは、HITS把握のfalse negativeの可能性である。ドプラから眼動脈がずれた際にHITSとしてとらえるべきものが、眼動脈を通過した可能性は存在する。MCAでのHITSの観察は、単位時間あたりのHITSの出現頻度で論じられることが多い。しかしながら、今回の眼動脈の観察ではHITSの出現頻度の評価は、上記の方法論的要因から不可能であるので、本研究では各手技におけるHITSの出現の有無で評価し検討した。

本研究は対象とした症例数も少なく、眼動脈ドプラ血流検査ならではの検査上の問題もあり、結果の解釈には十分に注意を要する。今後、眼動脈でのHITSの出現頻度の検討が可能な検査法を考案し、CAS術中HITSの頭蓋内への流入経路を含めた検討を行う必要がある。また、MCAでのTCDによるHITSの所見との比較や、術後MRI所見との対比等により、本検査法の意義を検証する必要がある。

## 結 語

眼動脈ドプラ血流検査により、CAS術中術側眼動脈で81%の症例でHITSが認められた。眼動脈血流方向は、CASの手技に応じて適宜変化した。HITSは眼動脈血流方向と無関係

に出現し、眼動脈を介した頭蓋内、眼循環塞栓の可能性が明らかとなった。不安定プラークや潰瘍形成、後拡張時の洗浄は、術中微小栓子のリスクファクターであった。

## 文 献

- 1) Al-Mubarak N, Roubin GS, Vitek JJ, Iyer SS, New G, Leon MB: Effect of Distal-balloon protection system on microembolization during carotid stenting. *Circulation* 104: 1999-2002, 2001
- 2) 荒川竜樹, 古賀政利, 大坪亮一, 木村和美, 矢坂正弘: Microembolic signals 検出方法の実際. *Neurosonology* 13: 96-99, 2000
- 3) Cohen JE, Lylyl P, Ferrario A, Gomori JM, Umansky F: Carotid stent: The role of cerebral protection devices. *Neurol Res* 25: 162-168, 2003
- 4) Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, Byrne K, Lusby RJ: Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg* 29: 676-681, 1988
- 5) Kastrup A, Groschel K, Krapf H, Brehm BR, Dichgans J, Schulz JB: Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices. *Stroke* 34: 813-819, 2003
- 6) 川口正一郎, 奥野修三, 榊 寿右: 内頸動脈閉塞性病変での眼動脈 Doppler 血流検査所見. *Neurosonology* 13: 184-188, 2000
- 7) 川口正一郎, 藤本憲太, 三島秀明, 朴 永銖, 飯田淳一, 榊 寿右, 中川裕之, 吉川公彦: 頸動脈狭窄性病変に対する STENT 留置術中塞栓—眼動脈ドブラ血流検査による観察—. *日本血管内治療学会誌* (投稿中)
- 8) Markus HS, Harrison MJ: Microembolic signal detection using ultrasound. *Stroke* 26: 1517-1519, 1995
- 9) Markus HS: Monitoring embolism in real time. *Circulation* 102: 826-828, 2000
- 10) Muller-Hulsbeck S, Janke T, Liess C, Glass C, Grimm J, Martin H: Comparison of various cerebral protection devices used for carotid artery stent placement: An in vitro experiment. *J Vasc Interv Radiol* 14: 613-620, 2003
- 11) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med* 339: 1415-1425, 1998
- 12) Schulte-Altedorneburg G, Groste DW, Felszeghy S, Kellermann M, Popa V, Hegedeus D, Schmid M, Modis L, Ringelstein EB, Csiba L: Accuracy of in vivo B-mode ultrasound compared with pathological analysis. *Stroke* 32: 1520-1524, 2001
- 13) Siebler M, Kleinschmidt A, Sitzer M, Steinmetz H, Freud HJ: Cerebral microembolism in symptomatic and asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. *Neurology* 44: 615-618, 1994
- 14) Spencer MP, Thomas GI, Nicholls SC, Sauvage LR: Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 21: 415-423, 1990
- 15) Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Oureil K: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 351: 1493-1501, 2004

# Elevation of plasma oxidized LDL in acute stroke patients is associated with ischemic lesions depicted by DWI and predictive of infarct enlargement

Masaaki Uno\*, Masahumi Harada\*\*, Osamu Takimoto\*, Keiko T. Kitazato\*, Atsuhiko Suzue\*, Kazuhide Yoneda\*\*, Naomi Morita\*\*, Hiroyuki Itabe\*\*\* and Shinji Nagahiro\*

\*Departments of Neurosurgery and \*\*Radiology, School of Medicine, University of Tokushima, Tokushima, Japan

\*\*\*Department of Microbiology and Molecular Pathology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University, Kanagawa, Japan

Oxidized low-density lipoprotein (OxLDL) plays a major role in atherosclerosis. We undertook the present study to clarify the relationship between plasma OxLDL and the ischemic volume. We used ELISA to determine plasma OxLDL levels, and performed diffusion- and perfusion-weighted MRI (DWI, PWI) to measure the ischemic volume in 44 ischemic stroke patients. Based on the location of the ischemic lesion, they were divided into three groups: Group I (GI, n=21) had cortical lesions, Group II (GII, n=17) had lesions in the basal ganglia or brain stem, and Group III (GIII, n=6) had massive lesions that involved one entire hemisphere. In GI, but not GII and GIII, plasma OxLDL was significantly higher than in 19 age-matched controls ( $p<0.01$ ) and was significantly correlated with the initial ischemic volume visualized on DWI ( $p=0.01$ ), PWI ( $p<0.01$ ), and the DWI-PWI mismatch ( $p<0.05$ ). A persistent increase in plasma OxLDL was associated with enlargement of the ischemic lesion in the early phase after the insult. These findings suggest that elevated plasma OxLDL levels are associated with moderate ischemic damage in patients with cortical lesions (GI), but not those with massive hemispheric lesions (GIII), which may be irreversible. In addition, elevated plasma OxLDL may represent a predictor of enlargement of the ischemic lesion. [Neurol Res 2005; 27: 94-102]

Keywords: OxLDL; diffusion-weighted imaging; perfusion-weighted imaging; cerebral ischemia

## INTRODUCTION

The treatment outcomes in patients with acute ischemic stroke remain unsatisfactory and effective new therapies are needed to improve their prognosis<sup>1,2</sup>. The ability to distinguish between patients with potentially salvageable ischemic tissue and those with irreversible damage represents a crucial factor for the development of effective treatments. Oxidized low-density lipoprotein (OxLDL) plays a prominent role in the pathogenesis of atherosclerosis<sup>3-5</sup> and elevated plasma OxLDL levels were associated with coronary disease<sup>6,7</sup>. In our previous study<sup>8</sup>, we used specific antibody against oxidized phosphatidylcholine (FOH1a/DLH3)<sup>9</sup> by which OxLDL is recognized, and first demonstrated the significant association between raised plasma OxLDL and acute cerebral infarction, especially cortical infarction. We posited that plasma OxLDL

reflects oxidative stress in stroke patients and that it is a more specific biological marker than conventional risk factors in ischemic stroke patients<sup>8</sup>.

While it remains to be clarified, whether plasma OxLDL elevation is linked directly to brain damage, we speculated that it is associated with large lesion volumes. If the plasma OxLDL levels were, in fact, correlated with the severity of brain damage and could predict the expansion of the ischemic lesion, then plasma OxLDL would represent a useful biomarker to determine whether an acute ischemic stroke patient retained tissue responsive to treatment of the infarction.

Diffusion- and perfusion-weighted imaging (DWI, PWI) studies are the essential elements of an integrated MR examination of acute stroke patients, and they are the most widely used methods for the diagnostic evaluation and management of patients with ischemic lesions<sup>10,11</sup>. The region exhibiting PWI abnormalities in the presence of normal DWI findings is termed the DWI-PWI mismatch and appears to facilitate an approximation of the potentially salvageable ischemic area<sup>10-12</sup>. If, in addition to MRI and CT findings, we had

Correspondence and reprint requests to: Dr Masaaki Uno, Department of Neurosurgery, School of Medicine, University of Tokushima, 3-18-15, Kuramoto-cho, Tokushima, 770-8503, Japan. [muno@clin.med.tokushima-u.ac.jp]

available an easily accessible peripheral biomarker to provide information on the degree of brain damage, this would aid in assessing the diagnosis and monitoring of patients with cerebral infarction.

Based on these considerations, we set out to determine the relationship between the plasma OxLDL level, and the stroke volume and neuronal deficits, and evaluated whether a plasma marker is useful for identifying reversible brain damage in patients with acute cerebral infarction.

## MATERIALS AND METHODS

### Subjects

Our study population consisted of 44 patients (25 men, 19 women) ranging in age from 35 to 84 years (mean  $\pm$  SD, 68.3  $\pm$  11.6 years) who had suffered an ischemic cerebral infarct. The controls were 19 age-matched healthy volunteers who had no history of cerebrovascular accidents (nine men and 10 women, aged from 34 to 74 years; mean  $\pm$  SD, 61.2  $\pm$  9.6 years). The patients had been admitted consecutively between February 2000 and March 2002 to the Department of Neurosurgery at the University of Tokushima Hospital. Prior informed consent was obtained from all study participants or their relatives. All patients underwent an MRI examination at admission; echocardiography and extracranial duplex ultrasound were also performed in all patients. A diagnosis of stroke was based on clinical findings. An NIH Stroke Scale (NIHSS)<sup>13,14</sup> score was assigned at admission, and again 30 days after stroke onset or upon discharge. Baseline data (age, sex), conventional vascular risk factors (hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia), previous atrial fibrillation were recorded. Patients whose pertinent data could not be evaluated at the time of stroke onset and those with hemorrhagic infarction were excluded from this study. Four authors (MU, OT, AS and SN) blinded to the results of the OxLDL level studies classified the 44 patients into three groups based on clinical manifestations. As shown in *Table 1*, 17 patients were in the cardioembolic, 16 in the atherothrombotic and 11 in the lacunar infarction category. The stroke subtypes were defined according to the TOAST classification system<sup>15</sup>. The atherothrombotic infarction group included patients with clinical and imaging findings of either significant stenosis or occlusion of a major artery, or a branch of the cortical artery, presumably due to atherosclerosis. The cardioembolic infarction group included patients with arterial occlusion presumably due to an embolus arising in the heart. The lacunar infarction group included patients with one of the traditional clinical lacunar syndromes and no evidence of cerebral cortical dysfunction, and patients whose MRI did not show lesions exceeding 1.5 cm in diameter. Using the results of MRI studies, patients with cerebral infarction were further subdivided into three groups according to the site of the infarction (*Table 1* and *Figure 1*). Group I (GI,  $n=21$ ) consisted of patients whose infarction was located in cortical regions in the cerebral hemisphere and involved the frontal-, parietal-, and temporal lobe,

or the occipital lobe and cerebellum. Group II (GII,  $n=17$ ) contained patients whose infarcts involved basal ganglia regions in the anterior circulation (putamen, caudate head), corona radiata, or brain stem and thalamus. Patients with massive infarcts (ischemic volume  $>100$  cm<sup>3</sup>) that involved the cortex and basal ganglia were assigned to Group III (GIII,  $n=6$ ). Risk factors for each group are also shown in *Table 1*. MR angiography (MRA) or cerebral angiography revealed occlusion/stenosis of the internal carotid artery (ICA) or horizontal portion of the middle cerebral artery (MCA) in 14 of the 21 GI patients (66.7%). Of the 17 GII patients, two (11.8%) had ICA or MCA occlusion/stenosis, and all GIII patients manifested ICA or MCA occlusion. All patients were scored on the modified Rankin scale (mRS) at 1 month after stroke onset or at the time of discharge.

### Blood sampling

Venous blood samples for OxLDL assay and other biochemical analyses were obtained on admission (within 24 hours following stroke onset), and 3, 7, 14 and 30 days after onset. To measure plasma OxLDL levels, blood was drawn into tubes containing EDTA-2Na and centrifuged at 4°C for separation. Other routine chemical laboratory assays were performed according to protocols established by our Clinical Laboratory Department.

### Isolation of LDL

LDL isolation was performed by potassium bromide stepwise density-gradient ultracentrifugation as described previously<sup>16</sup>. Standard OxLDL was prepared by incubating LDL with 5  $\mu$ M CuSO<sub>4</sub> at 37°C for 3 hours and anti-OxLDL mAb was prepared as described previously<sup>16</sup>.

**Table 1:** Demographic characteristics of the patients

	GI	GII	GIII
N	21	17	6
Male/female (n)	14/7	7/10	4/2
E/A/L (n)	11/10/0	1/5/11	5/1/0
Age (years)	67.8 $\pm$ 12.6	66.1 $\pm$ 11.8	76.0 $\pm$ 5.5
OxLDL (ng/ $\mu$ g/apoB)	0.26 $\pm$ 0.14	0.16 $\pm$ 0.04*	0.22 $\pm$ 0.10
DWI (cm <sup>3</sup> )	18.2 $\pm$ 11.0	1.8 $\pm$ 2.2	288.0 $\pm$ 174.3**
PWI (cm <sup>3</sup> )	64.9 $\pm$ 66.4	1.4 $\pm$ 0.9*	MV
DWI-PWI mismatch	48.4 $\pm$ 64.0	-1.0 $\pm$ 2.6*	MV
Initial NIH stroke scale	8.2 $\pm$ 6.1	3.8 $\pm$ 3.1*	24.8 $\pm$ 6.8**
Modified Rankin Scale	2.5 $\pm$ 1.4	1.7 $\pm$ 0.8	5.3 $\pm$ 1.2**
Hypertension (%)	66.7	47.1	83.3
Diabetes mellitus (%)	47.6	41.2	50.0
Atrial fibrillation (%)	38.1	11.8	33.3
Hyperlipidemia (%)	38.1	52.9	16.7

Values are number (n), percentage (%) or mean  $\pm$  SD. E/A/L, stroke types defined according to TOAST classification system; E, cardioembolic; A, atherothrombotic; L, lacunar infarction. \* $p<0.05$ ; \*\* $p<0.01$  vs GI group by ANOVA followed by Scheffe's test. OxLDL, oxidized low density lipoprotein; NIH National Institutes of Health; MV, missing value.