

compensatory response to oxidative stress [40]. The decreased plasma MnSOD levels in our edaravone-treated patients may be reflective of the reduced oxidative stress as well as the decreased OxLDL levels after edaravone treatment.

Ours is the first evidence that the efficacy of edaravone can be assessed by measuring plasma biomarkers. Our findings indicate that edaravone is useful, especially in patients with cortical infarcts, for reducing oxidative damage and that it may thereby contribute to limiting brain damage in patients with infarction.

References

- Zhang, R. L.; Lu, C. Z.; Ren, H. M.; Xiao, B. G. Metabolic changes of arachidonic acid after cerebral ischemia-reperfusion in diabetic rats. *Exp. Neurol.* **184**:746–752; 2003.
- Hall, E. D.; Braughler, J. M. Central nervous system trauma and stroke: II. Physiological and pharmacological evidence for involvement of oxygen radicals and lipid peroxidation. *Free Radical Biol. Med.* **6**:309–313; 1989.
- Halliwell, B. Reactive oxygen species and the central nervous system. *J. Neurochem.* **59**:1609–1623; 1992.
- Watanabe, T.; Egawa, M. Effects of an antistroke agent MCI-186 on cerebral arachidonate cascade. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **271**:1624–1629; 1994.
- Shichinohe, H.; Kuroda, S.; Yasuda, H.; Ishikawa, T.; Iwai, M.; Horiuchi, M.; Iwasaki, Y. Neuroprotective effects of the free radical scavenger edaravone (MCI-186) in mice permanent focal brain ischemia. *Brain Res.* **1029**:200–206; 2004.
- Toyoda, K.; Fujii, K.; Kamouchi, M.; Nakane, H.; Arihiro, S.; Okada, Y.; Ibayashi, S.; Iida, M. Free radical scavenger, edaravone, in stroke with internal carotid artery occlusion. *J. Neurol. Sci.* **221**:11–17; 2004.
- Zhang, W.; Sato, K.; Hayashi, T.; Omori, N.; Nagano, I.; Kato, S.; Horiuchi, S.; Abe, K. Extension of ischemic therapeutic time window by a free radical scavenger, Edaravone, reperfused with tPA in rat brain. *Neurol. Res.* **26**:342–348; 2004.
- Doi, K.; Suzuki, Y.; Nakao, A.; Fujita, T.; Noiri, E. Radical scavenger edaravone developed for clinical use ameliorates ischemia/reperfusion injury in rat kidney. *Kidney Int.* **65**:1714–1723; 2004.
- Edaravone Acute Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. *Cerebrovasc. Dis.* **15**:222–229; 2003.
- Uno, M.; Kitazato, K. T.; Nishi, K.; Itabe, H.; Nagahiro, S. Raised plasma oxidized LDL in acute cerebral infarction. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **74**:312–316; 2003.
- Uno, M.; Harada, M.; Takimoto, O.; Kitazato, K. T.; 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 predictive of infarct enlargement. *Neurol. Res.* **27**:94–102; 2005.
- Endo, T.; Tanaka, T.; Isobe, T.; Kasai, H.; Okuyama, T.; Hidaka, H. Calcium-dependent affinity chromatography of S-100 and calmodulin on calmodulin antagonist-coupled Sepharose. *J. Biol. Chem.* **256**:12485–12489; 1981.
- Fulle, S.; Pietrangelo, T.; Mariggio, M. A.; Lorenzon, P.; Racanicchi, L.; Mozrzykmas, J.; Guarnieri, S.; Zucconi-Grassi, G.; Fano, G. Calcium and fos involvement in brain-derived Ca (2+)-binding protein (S100)-dependent apoptosis in rat pheochromocytoma cells. *Exp. Physiol.* **85**:243–253; 2000.
- Zimmer, D. B.; Cornwall, E. H.; Landar, A.; Song, W. The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res. Bull.* **37**:417–429; 1995.
- Stefansson, K.; Wollmann, R. L.; Moore, B. W. Distribution of S-100 protein outside the central nervous system. *Brain Res.* **234**:309–317; 1982.
- Rothermundt, M.; Peters, M.; Prehn, J. H.; Arolt, V. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc. Res. Tech.* **60**:614–632; 2003.
- Matsui, T.; Mori, T.; Tateishi, N.; Kagamiishi, Y.; Satoh, S.; Katsube, N.; Morikawa, E.; Morimoto, T.; Ikuta, F.; Asano, T. Astrocytic activation and delayed infarct expansion after permanent focal ischemia in rats: Part I. enhanced astrocytic synthesis of s-100beta in the periinfarct area precedes delayed infarct expansion. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **22**:711–722; 2002.
- Bertsch, T.; Casarin, W.; Kretschmar, M.; Zimmer, W.; Walter, S.; Sommer, C.; Muehlhauser, F.; Ragoschke, A.; Kuehl, S.; Schmidt, R.; Eden, B. P.; Nassabi, C.; Nichterlein, T.; Fassbender, K. Protein S-100B: a serum marker for ischemic and infectious injury of cerebral tissue. *Clin. Chem. Lab. Med.* **39**:319–323; 2001.
- Missler, U.; Wiesmann, M.; Friedrich, C.; Kaps, M. S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke* **28**:1956–1960; 1997.
- Herrmann, M.; Vos, P.; Wunderlich, M. T.; de Bruijn, C. H.; Lamers, K. J. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: a comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein. *Stroke* **31**:2670–2677; 2000.
- Eltling, J. W.; Sulter, G. A.; Kaste, M.; Lees, K. R.; Diener, H. C.; Hommel, M.; Versavel, M.; Teelken, A. W.; De Keyser, J. AMPA antagonist ZK200775 in patients with acute ischemic stroke: possible glial cell toxicity detected by monitoring of S-100B serum levels. *Stroke* **33**:2813–2818; 2002.
- Goldstein, L. B.; Samsa, G. P. Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. Extension to non-neurologists in the context of a clinical trial. *Stroke* **28**:307–310; 1997.
- Bamford, J.; Sandercock, P.; Dennis, M.; Burn, J.; Warlow, C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* **337**:1521–1526; 1991.
- Itabe, H.; Yamamoto, H.; Imanaka, T.; Shimamura, K.; Uchiyama, H.; Kimura, J.; Sanaka, T.; Hata, Y.; Takano, T. Sensitive detection of oxidatively modified low density lipoprotein using a monoclonal antibody. *J. Lipid Res.* **37**:45–53; 1996.
- Toshima, S.; Hasegawa, A.; Kurabayashi, M.; Itabe, H.; Takano, T.; Sugano, J.; Shimamura, K.; Kimura, J.; Michishita, I.; Suzuki, T.; Nagai, R. Circulating oxidized low density lipoprotein levels: a biochemical risk marker for coronary heart disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **20**:2243–2247; 2000.
- Ehara, S.; Ueda, M.; Naruko, T.; Haze, K.; Itoh, A.; Otsuka, M.; Komatsu, R.; Matsuo, T.; Itabe, H.; Takano, T.; Tsukamoto, Y.; Yoshiyama, M.; Takeuchi, K.; Yoshikawa, J.; Becker, A. E. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* **103**:1955–1960; 2001.
- Itabe, H.; Takeshima, E.; Iwasaki, H.; Kimura, J.; Yoshida, Y.; Imanaka, T.; Takano, T. A monoclonal antibody against oxidized lipoprotein recognizes foam cells in atherosclerotic lesions. Complex formation of oxidized phosphatidylcholines and polypeptides. *J. Biol. Chem.* **269**:15274–15279; 1994.
- Buttner, T.; Weyers, S.; Postert, T.; Sprengelmeyer, R.; Kuhn, W. S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke* **28**:1961–1965; 1997.
- Wunderlich, M. T.; Ebert, A. D.; Kratz, T.; Goertler, M.; Jost, S.; Herrmann, M. Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke* **30**:1190–1195; 1999.

- [30] Harada, M.; Uno, M.; Yoneda, K.; Hori, A.; Nishitani, H.; Matsuda, T. Correlation between flow-sensitive alternating inversion recovery perfusion imaging with different inversion times and cerebral flow reserve evaluated by single-photon-emission computed tomography. *Neuroradiology* **46**:649–654; 2004.
- [31] Toyoda, K.; Fujii, K.; Kamouchi, M.; Nakane, H.; Arihiro, S.; Okada, Y.; Ibayashi, S.; Iida, M. Free radical scavenger, edaravone, in stroke with internal carotid artery occlusion. *J. Neurol. Sci.* **221**:11–17; 2004.
- [32] Liu, H.; Uno, M.; Kitazato, K. T.; Suzue, A.; Manabe, S.; Yamasaki, H.; Shono, M.; Nagahiro, S. Peripheral oxidative biomarkers constitute a valuable indicator of the severity of oxidative brain damage in acute cerebral infarction. *Brain Res.* **1025**:43–50; 2004.
- [33] Dempsey, R. J.; Roy, M. W.; Cowen, D. E.; Maley, M. E. Lipoxygenase metabolites of arachidonic acid and the development of ischaemic cerebral oedema. *Neurol. Res.* **8**:53–56; 1986.
- [34] Chan, P. H.; Fishman, R. A.; Caronna, J.; Schmidley, J. W.; Prioleau, G.; Lee, J. Induction of brain edema following intracerebral injection of arachidonic acid. *Ann. Neurol.* **13**:625–632; 1983.
- [35] Ramos-Damian, M.; Acosta-Ruiz, R.; Hernandez-Delgado, J.; Vazquez-Valls, E.; Gomez-Estrada, H. Radioprotecting effect of propylgalate and butylated hydroxyanisol. *Arch. Invest. Med. (Mex.)* **12**:421–430; 1981.
- [36] Hu, J.; Castets, F.; Guevara, J. L.; Van Eldik, L. J. S100 beta stimulates inducible nitric oxide synthase activity and mRNA levels in rat cortical astrocytes. *J. Biol. Chem.* **271**:2543–2547; 1996.
- [37] Fassbender, K.; Schmidt, R.; Schreiner, A.; Fatar, M.; Muhlhauser, F.; Daffertshofer, M.; Hennerici, M. Leakage of brain-originated proteins in peripheral blood: temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke. *J. Neurol. Sci.* **148**:101–105; 1997.
- [38] Wainwright, M. S.; Craft, J. M.; Griffin, W. S.; Marks, A.; Pineda, J.; Padgett, K. R.; Van Eldik, L. J. Increased susceptibility of S100B transgenic mice to perinatal hypoxia-ischemia. *Ann. Neurol.* **56**:61–67; 2004.
- [39] Shatrov, V. A.; Brune, B. Induced expression of manganese superoxide dismutase by non-toxic concentrations of oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) protects against oxLDL-mediated cytotoxicity. *Biochem. J.* **374**:505–511; 2003.
- [40] Csonka, C.; Pataki, T.; Kovacs, P.; Muller, S. L.; Schroeter, M. L.; Tosaki, A.; Blasig, I. E. Effects of oxidative stress on the expression of antioxidative defense enzymes in spontaneously hypertensive rat hearts. *Free Radical Biol. Med.* **29**:612–619; 2000.

【特別講演】

脳動脈解離と頭痛

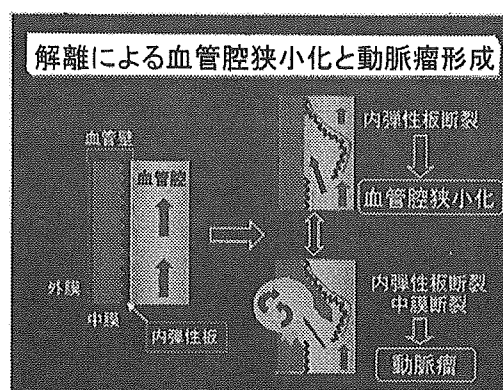
— 稀な頭痛の原因 —

東北大学大学院神経外科学分野

富永 悌二

脳血管障害には比較的高率に頭痛を伴うことはよく知られています。頭痛を伴いやすい血管障害としては、いわゆる三大脳卒中であるくも膜下出血・脳出血・脳梗塞が有名ですが、その他にも比較的稀な血管障害として脳動脈解離、静脈血栓症、もやもや病などが挙げられています。頻度的に多いもの、少ないものも合わせて、命に直結しかねない「怖い頭痛」の代表が脳血管障害といえます。本日はその中で脳動脈解離を取り上げてその臨床的特徴や治療方法などについて述べたいと思います。

脳動脈解離の状態を模式的に示しますとスライド1のようになります。動脈壁の内膜とその直下にある内弾性板に破綻が起こりますと、血液成分はその下にもぐりこみ、その結果、破綻した内膜・内弾性板は動脈内腔に向かってせり出して狭小化させ、一方、血圧が直接にかかるようになった中膜にさらに破綻が及んで行きますと結果として動脈の壁全体の破綻を来すこととなります。動脈の狭小化は血行力学的梗塞を



【スライド1】

、またもしその部位から穿通枝が出ていればその閉塞を、そして破綻した内弾性板にできた血栓が末梢に流出すれば塞栓症を起こすこととなり、そして中膜の破綻が動脈壁全体に及べばくも膜下出血を起こします。こうして脳動脈解離は結果として各種の梗塞やくも膜下出血を起こす原因となる病態の一つとなります。

脳動脈解離が初めて文献に報告されたのは1977年ですが、臨床的に広く知られるようになってきたのは1980年代になってからです。頭蓋内動脈の頻度が高く(頭蓋外は11%のみ)、発症時に頭痛発作が高頻度に起こり、椎骨脳底動脈系、特に椎骨動脈に多いことが分かっています(頸動脈系：椎骨脳底動脈系=1.5:8.5)。また男性は女性に比較して2倍多く、しかも40～50歳代の中年期に多いとされています。脳梗塞とくも膜下出血はほぼ同じ程度に起こるといわれています。

脳動脈解離と頭痛の関連(スライド2参照)ですが、もしくは膜下出血をおこせば脳動脈瘤破裂と同じく高頻度にかかるのは当然として、脳梗塞例でもその81%に頭痛が起こり、脳梗塞発作に先行して頭痛が見られるのは45%、その場合、頭痛出現から脳梗塞発作発症までの平均時間は14.5時間であったとの報告があります。場所は83%の例が後頭部で、持続

性頭痛が56%、拍動性頭痛が44%であったといわれています。ちなみに突発完成型の症候性頭痛を原因別にみてもスライド3のようで、くも膜下出血63%、低髄液圧14%、脳動脈解離13%、未破裂脳動脈瘤11%、静脈洞血栓症10%であったという報告があります。

脳動脈解離と頭痛

- 頻度 脳梗塞例の81%
- 時期 脳梗塞に先行45%
- 頭痛-脳卒中発症: 平均14.5時間
- 部位 後頭部痛83%
- 性状 持続性56% 拍動性44%

【スライド2】

突発完成型症候性頭痛

- くも膜下出血 63%
- 低髄液圧 14%
- 脳動脈解離 13%
- 未破裂脳動脈瘤 11%
- 静脈洞血栓症 10%

【スライド3】

最初に比較的少ない内頸動脈系の解離から少し詳細に紹介します。内頸動脈系の解離にも梗塞型と出血型がありますが、頻度は不明ですが、一般的には後者の方が多いといわれています。最初に梗塞型について述べます。

梗塞型はスライド4のように1980年以来、44例の文献報告があります。年齢は4~59歳平均して20.3歳と若く、発症時の状況がはっきりしている19例のうち16例がスポーツなどの活動中であったとのことで、頭痛は81%に認められ、症状としては意識障害が約40%にそして片麻痺は約90%の症例に認められていました。治療は抗凝固・ヘパリン・抗血小板療法などさまざま試みられ、結果として転帰良好群が28例/44例、死亡が12例/44例でした。

内頸動脈解離(梗塞型)
文献レビュー(広南 岡・清水)

- 1980年以上 44例の報告
- 年齢: 4-59歳 平均20.3歳
- 発症: スポーツ・活動中 16/19
- 発症時頭痛: 頭痛26/32 (81%)
- 症状: 意識障害18/44 片麻痺40/44
- 治療: 抗凝固・ヘパリン・抗血小板療法等々
- 転帰: 良好(GR+MD)28/44 死亡(D)12/44

【スライド4】

自験例を2例示します。第1例は14歳女性で、卓球の練習中に突然、右側頭部の拍動性頭痛が出現、ついで左麻痺と意識障害が起こり、搬入されています。右内頸動脈撮影で特徴的な頭蓋内内頸動脈の tapering 所見を認め、解離と診断しています。血圧のコントロールとラジカットの投与で、一旦は症状の改善を認めましたが、その後発症10日目に意識障害と左麻痺の再燃があり、血管再建術を試みましたが、既に中大脳動脈の広範な血栓化が進行しており、外減圧術にとどめた症例です。第2例は26歳男性で、シャワー中に突然、びりっという左側頭部痛とともに右片麻痺が起こり、救急搬入されました。MRI と頸動脈撮影で内頸動脈解離と診断し、ノバスタンとそれに続いて抗血小板薬で治療したところ、発症15日目に解離の進行を認めたため、浅側頭-中大脳動脈バイパス術を実施、症状の改

善を得て、独歩退院しました。

出血型では内頸動脈の前壁にできるいわゆる「血豆状動脈瘤」が知られています。これは予後の不良なもので、手術法についても色々試され、現時点では trapping+bypass 術が選択されることが多いのですが、それでもなかなか大変なものです。自験例では血豆状の動脈瘤を中大脳動脈に認めた症例のような例外的なものもありますが、発生する場所は一般的にほぼ決まっており、また動脈撮影上の所見も似たものが多いようです。

続いて椎骨脳底動脈系の解離についてお話しします。

椎骨動脈に多いことは前述したとおりですが、椎骨動脈でも解離は頭蓋内に多いとされています。頭蓋外にも起こりますが、多くは外傷が関与しており、急激な頸部の捻転に伴って起こる場合や、骨棘に血管が強く圧迫されたりする過程で起こることが多いようです。それに対して頭蓋内の椎骨動脈は、中膜のひ薄化や外弾性板の欠損、外膜の膠原線維が少ないことなどによって頭蓋外の動脈に対して相対的に脆弱になっていることが原因として指摘されています。10例の椎骨動脈の組織学的検討を行った Sato et Kodama によれば、硬膜を貫いたところから中膜の厚さは徐々に薄くなっていきますが、外膜はその部位から急速に薄さを増し、また内弾性板の欠損の箇所も後下小脳動脈の分岐部に至るまで急速に増えることが示されています。こうした組織学的な特徴が解離をもたらす要因になっていると推察されます。

さて最初に梗塞型について説明いたします。

椎骨動脈の解離が多発する部位は延髄を灌流する部位に一致します。したがって梗塞も延髄梗塞、なかでも延髄外側症候群（Wallenberg 症候群）を呈することが多い特徴があります。自験例を示します。症例は 59 歳の弾性で、左後頭部から後頸部の突然のピットした痛みが出現、その 10 日後、ふらつき、起立困難をきたして受診したものです。受診時、左小脳失調、嘔声、右下肢・左顔面の知覚低下、左縮瞳を認め、MRI では左延髄外側に梗塞巣を、動脈造影では左椎骨動脈に特有な tapering 像を認め、椎骨動脈解離による延髄外側症候群と診断しました。これまで、スライド 5 のように 7 例の経験がありますが、7 例中 4 例に発症時頭痛を認めました。これらの椎骨動脈解離による梗塞への治療は抗血小板剤、抗トロンビン剤、フリーラジカル捕捉剤、抗凝固療法など、いくつかの報告がありますが、いずれもいわゆる evidence となるようなレベルのものではありません。実際、脳梗塞にくも膜下出血を併発したものが 2%、脳梗塞後にくも膜下出血をおこしたものが 6% であると報告されていますので、その点も薬物療法の選択の困難さを示唆していると思います。

椎骨動脈解離による脳梗塞の転帰

症例	診断	頭痛	VA所見	入院時 JCS	退院時 mRS
65F	Wallenberg	+	狭窄	1	0
69M	小脳梗塞	-	狭窄	0	1
69M	Wallenberg	+	狭窄拡張	0	1
51M	Wallenberg	-	狭窄	0	1
50M	Wallenberg	-	閉塞	0	0
52M	脳幹梗塞	+	閉塞	0	1
61M	Wallenberg	+	狭窄	0	0

【スライド 5】

つづいて出血型を説明いたします。

自験例は 67 歳の女性です。プールから上がった時、突然の後頭部痛と嘔吐あり、その 3 日後、突然の頭痛を訴えた後、ほどなく意識障害（昏睡）となり、近医入院、さらに 3 日後に紹介されたものです。来院時、意識レベルは 200、右外転神経麻痺を認めました。頭部 CT では橋前部に強いくも膜下出血を認め、動脈造影では右椎骨動脈に数珠状の広狭不整像を認め、同部の解離によるくも膜下出血と診断し、血管内治療を実施しました。こうした出血型に対する治療としては血管内塞栓術、開頭によるトラッピング術などの手術的治療が提唱されていますが、残念ながらいまだ evidence となるようなレベルではありません。当院での血管内塞栓術の 3 ヶ月後の転帰を検討しますと、18 例 / 30 例（60%）が良好となっており、今後も期待できる治療法ではないかと考えています。

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

Shimizu Hiroaki

清水 宏明¹⁾

Ohtomo Satoshi

大友 智²⁾

Fujiwara Satoru

藤原 悟¹⁾

Tominaga Teiji

富永 悌二³⁾

要 約

アルガトロバンは、脳血栓症治療薬として広く用いられているが、脳血流に対する効果は臨床的に十分に検討されていない。今回、magnetic resonance imaging (MRI) で検出された diffusion/perfusion mismatch を 3 次元的に評価し、これ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について検討した。

対 象：発症48時間以内のアテローム血栓性梗塞で、アルガトロバンによる治療を行った患者のうち、入院時に diffusion/perfusion mismatch を有し、4 週後まで経過観察可能であった連続 7 例を対象とした。

方 法：入院時、48時間後および 1 週後に拡散強調MRIおよび灌流強調MRIを施行し、4 週後に T₂強調MRIによる最終梗塞巣の判定を行った。また、各ポイントで神経症状を定量的評価した。

結 果：神経症状は 4 例が改善、3 例が不変であった。入院時拡散強調MRI上の梗塞巣と最終梗塞巣との大きさに有意な差はなかった ($p=0.463$)。Mismatch 領域の大きさは 1 週間で減少傾向を示した ($p=0.060$)。Mismatch 領域が大きいほど、神経症状の改善も大きい傾向があった ($r=-0.711$, $p=0.074$)。発症からアルガトロバン投与までの時間が短いほど、神経症状の改善がみられた ($r=0.831$, $p=0.021$)。

結 論：解析した 7 例において、梗塞巣に統計的に有意な増大なく mismatch 領域の縮小とともに神経症状の改善傾向がみられた。アテローム血栓性梗塞においてアルガトロバンは diffusion/perfusion mismatch を縮小させ、神経症状を改善する可能性が示唆され今後の検討が期待される。

はじめに

急性期脳梗塞の診断および治療において、既に梗塞に陥った回復不能な脳組織と、血流は低下しているが未だ梗塞に陥っていない回復可能な脳組織(ペナンプラ)を分けて考える必要がある。従来、急性期にこれらを診断することは困難であったが、最近の磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging : MRI)をはじめとした画像診断の進歩により可能となってきた。すなわち、梗塞に陥った回復不能な脳組織は、一部例外はあ

るものの、拡散強調MRI(diffusion-weighted MRI : DWI)により発症早期から高信号病変で示される^{1,2)}。一方、血流低下部位は灌流強調MRI(perfusion-weighted MRI : PWI)やsingle-photon emission computed tomography (SPECT)により描出可能である。DWIとPWIの病変領域の差(diffusion/perfusion mismatch)は、臨床的に回復可能なペナンプラと考えられ、急性期脳梗塞治療の主要なターゲット領域と考えられている^{3,4)}。脳梗塞分類¹¹⁾によると、アテローム血栓性梗塞は脳主幹動脈の狭窄・閉塞病変により生じ、典型的にはかなりの側副血行を有していることから、ペナンプラも大きくなる場合が多いと考えられる。これまでの報告によると、diffusion/perfusion mismatchを有

1) 広南病院脳神経外科 2) 仙台市立病院脳神経外科

3) 東北大学大学院脳神経外科学分野

する症例は抗血小板薬療法などを施行しても梗塞巣が増大するリスクが高いとされている^{8,12,13)}。

アルガトロバンは、わが国で脳血栓症急性期の治療薬として認可され、ヘパリン依存性抗体と相互作用せず、出血のリスクを増大することなく用量依存性に活性化部分トロンボプラスチン時間を延長する抗トロンビン薬である¹⁴⁾。本研究では、diffusion/perfusion mismatchの容積を測定し、この領域を有するアテローム血栓性梗塞に対するアルガトロバンの効果を検討したので報告する。

対 象

平成13年11月から平成15年9月までの間に当院に入院したアテローム血栓性梗塞患者を対象とした。対象患者は、以下の選択基準に合致し除外基準に抵触しないものとし、治療開始に先立ち文書による同意を得た。

1. 選択基準

1) 発症後48時間以内にアルガトロバンの投与が可能な患者。

2) DWI, PWIにてdiffusion/perfusion mismatchが認められた患者。

3) 文書による同意が得られた患者。

2. 除外基準

1) アルガトロバンの投与開始前に頭部CTにより出血病変が確認できた患者。

2) 意識レベル(Japan Coma Scale)30~300(Ⅱ-3~Ⅲ-3)の患者。

3) アルガトロバン投与開始前に局所線溶療法を実施した患者。

4) 高圧酸素療法、外科的処置を実施、または実施を予定している患者。

5) 消化性潰瘍、重篤な心、腎、肝疾患の合併のある患者。

方 法

MRIは1.5T装置を用い、入院時、48時間後および1週後にDWIおよびPWIを施行し、4週後にT₂強調MRI(T₂-weighted imaging: T₂WI)による最終梗塞巣の判定を行った。各ポイントで神経症状をJapan Stroke Scale(JSS)¹⁵⁾とNational Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS)¹⁶⁾により定量評価した。アルガトロバンは、はじめの48時間はアルガトロバン60

mg/24時間で持続点滴静注し、その後5日間は12時間ごとにアルガトロバン10 mgを点滴静注した。アルガトロバン投与中は、抗凝固薬、抗血小板薬、線維素溶解薬、脳保護薬は評価に影響を与える可能性があるため併用禁止とした。研究計画は、広南病院倫理委員会の認可を得た。

DWIはsingle-shot echo planar imagingを用い、b値は1,000 sec/mm²とした。PWIはガドリニウム造影剤15 mLをボラス静注し、脳内のfirst passの間の信号変化からFunctool™(GE社製)を用いて算出し、mean time to enhance(MTE)を指標とした(MTEはmean transit timeやtime to peakとほぼ同じ意義をもつパラメータであり、脳血流量とよく相関するとされている^{7,17)})。DWI高信号病変よりもPWIの血流低下領域が明らかに大きい場合にdiffusion/perfusion mismatchありとした。

MRI画像解析はMRI装置本体のコンピュータを用い、各ポイントのDWI, PWI, T₂WIにおける病巣(DWI, T₂WIでは高信号部位、PWIではMTE延長部位)と両側大脳をすべてのスライスにおいて手動でトレースし、それぞれの面積を測定した。その面積に各画像のスライス厚を乗じて足し合わせるにより体積を出した後、病変体積を両側大脳体積で割って病変スコアとした。PWI病変スコアからDWI病変スコアを引いたものをペナンブラ(Pen)スコアとした。各観察時間の各病変スコアは、例えば入院時のDWI病変スコアはDWI(0)、48時間後のDWI病変スコアはDWI(48h)などと表記した。JSSやNIHSSも同様に表記した。

統計解析はSAS version 8.2を用い、各観察ポイントにおける変化はtwo-tailed paired t-test、パラメータ間の相関にはPearson's correlation coefficientsを用いて検討し、いずれも有意水準を両側5%とした。

結 果

1) 選択基準に合致し、除外基準に抵触しない患者のうち、4週後まで経過観察が可能であった連続7例を解析対象とした。患者背景および臨床的パラメータをTable 1に示す。年齢は平均64歳。男性5例、女性2例。閉塞血管は中大脳動脈M1部5例、M2部1例、内頸動脈1例であった。発症から入院までの時間は5.6~29.0時間、平均16.4時間、発症からアルガトロバン投与開始までの時間は8.5~32.0時間、平均20.0時間であった。入院時神経症状は、JSS平均4.80、NIHSS平均

Table 1 解析対象症例の患者背景および臨床的パラメータ

No.	性	年齢	既往歴	閉塞血管	発症から 入院までの 時間(h)	JSS(0)	NIHSS(0)	発症からアルガ トロバン投与開 始までの時間	JSS(4W)	NIHSS(4W)
1	男	58	HT, DM, HL	lt. M1閉塞	21.0	-0.09	3	25.0	2.61	6
2	男	61	HT, DM	lt. M1狭窄	29.0	1.1	2	32.0	10.3	3
3	男	49	none	lt. M1閉塞	5.8	4.22	9	8.5	2.08	5
4	男	68	HT	rt. IC 閉塞	7.6	6.07	16	11.5	4.22	10
5	男	71	HT, Af	rt. M1狭窄	22.0	2.41	6	26.0	0.79	3
6	女	73	HL	lt. M1閉塞	5.6	17.6	25	9.3	15.90	17
7	女	69	HT	rt. M2狭窄	24.0	2.26	9	28.0	4.50	11
Mean		64			16.4	4.80		20.0		
SD		8.6			9.8	5.99		9.9		

HT: 高血圧, DM: 糖尿病, HL: 高脂血症, Af: 心房細動, MI: 心筋梗塞, IC: 内頸動脈, JSS: Japan Stroke Scale, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale

Table 2 病変スコアの経時的変化

DWI病変スコア				PWI病変スコア			
	DWI(0)	DWI(48h)	DWI(1W)		PWI(0)	PWI(48h)	PWI(1W)
Mean	0.019	0.030	0.031	Mean	0.225	0.228	0.180
SD	0.014	0.018	0.024	SD	0.059	0.073	0.104
p value [#]		0.009	0.147	p value [#]		0.839	0.169

ペナンプラスコア				T ₂ WI病変スコア				
	Pen(0)	Pen(48h)	Pen(1W)		T ₂ WI(48h)	T ₂ WI(1W)	T ₂ WI(2W)	T ₂ WI(4W)
Mean	0.206	0.198	0.149	Mean	0.017	0.029	0.025	0.024
SD	0.056	0.075	0.095	SD	0.016	0.024	0.022	0.019
p value [#]		0.586	0.060	p value [*]	0.389	0.261	0.488	0.463

[#]: vs. 投与前

^{*}: vs. DWI(0), T₂WI(0)は発症早期の病変の検出感度が悪いのでDWI(0)と比較した検定法: two-tailed paired t-test

10.0で、神経症状の変化をNIHSSが4点以上変動した場合を変動ありとすると、4例が改善、3例が不変であった。

2) DWI, PWI, T₂WIの病変スコアとペナンプラスコアの経時的変化をTable 2に示す。DWI病変スコアは48時間後で有意に増大したが、1週後に統計的に差はなかった。PWI病変スコアとペナンプラスコアは1週後に著明な縮小を示す症例が2例あったものの、全体では有意な縮小を示さなかった。代表例の画像をFig. 1に示す。DWI(0)と最終梗塞巣のT₂WI(4W)とで大きさに有意な差はなく、20%以上の変動を変動ありとした場合⁵⁾、増大1例、不変5例、縮小1例であった。

3) 病変スコアと神経症状との相関はTable 3-1)に示すとおりであった。DWI(0)はJSS(0)およびNIHSS

(0)と強く相関し、JSS(4W)およびNIHSS(4W)とも有意に相関した。PWI(0)およびPen(0)はΔ(JSS(4W)-JSS(0))、すなわちJSS改善度と逆相関し、PWI(0)およびPen(0)が大きいほど、JSS改善が良好な傾向がみられた。しかしながら、これらの相関はNIHSSではみられなかった。

発症からアルガトロバン投与開始までの時間と神経症状、および病変スコアの変化との相関はTable 3-2)に示すとおりであった。発症からアルガトロバン投与開始までの時間とΔ(JSS(4W)-JSS(0))、Δ(NIHSS(4W)-NIHSS(0))は正の相関を示し、投与開始までの時間が短いほど神経症状の改善が大きかった。しかしながら、梗塞巣およびペナンプラスコアの変化との間(病変スコア)には相関はみられなかった。

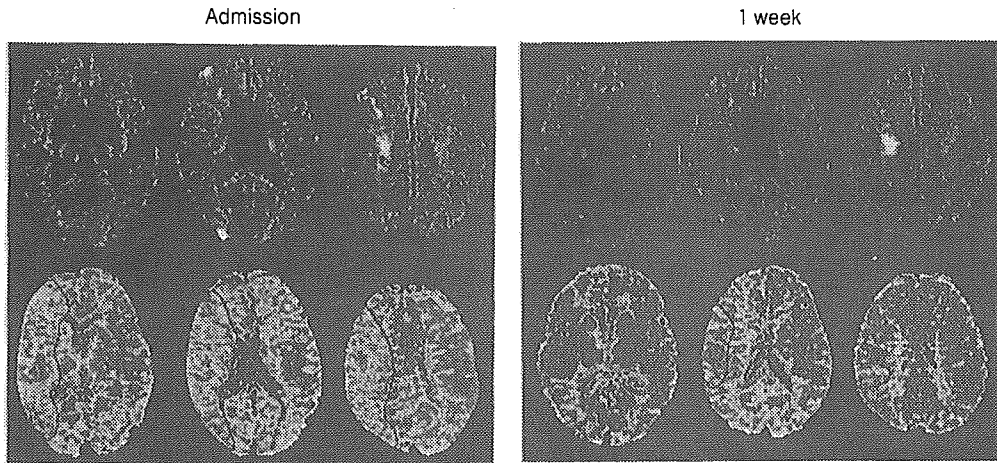


Fig. 1 症例5の拡散強調画像(DWI：上段)および灌流強調画像(PWI：下段)

左が入院時、右が1週後である。PWIのパラメータはmean time to enhancementであり、血流遅延があるほどより暖色を呈している。PWI上の病変(血流低下域)は、線で囲まれた領域であり、入院時に比べ1週後で顕著に縮小している。1週後のDWIでは病変増大はなく、むしろやや縮小している。

Table 3 各パラメータ間の相関性

1) 病変スコアと神経症状との相関

	T ₂ WI(4W)	JSS(0)	NIHSS(0)	JSS(4W)	NIHSS(4W)	Δ(JSS(4W)-JSS(0))	Δ(NIHSS(4W)-NIHSS(0))
DWI(0)	r=0.478 p=0.278	r=0.910 p=0.004	r=0.888 p=0.008	r=0.754 p=0.050	r=0.827 p=0.022	r=-0.331 p=0.469	r=-0.698 p=0.081
PWI(0)	r=-0.133 p=0.775	r=0.254 p=0.583	r=0.445 p=0.317	r=-0.291 p=0.526	r=0.244 p=0.598	r=-0.745 p=0.055	r=-0.557 p=0.194
Pen(0)	r=-0.257 p=0.578	r=0.049 p=0.916	r=0.258 p=0.577	r=-0.492 p=0.263	r=0.059 p=0.900	r=-0.711 p=0.074	p=-0.422 p=0.345

2) 発症から投与開始までの時間と神経症状および病変スコアの変化との相関

vs. Δ(JSS(4W)-JSS(0)) ; r=0.771, p=0.043
 vs. Δ(NIHSS(4W)-NIHSS(0)) ; r=0.831, p=0.021
 vs. Δ(T₂WI(4W)-DWI(0)) ; r=0.365, p=0.421
 vs. Δ(Pen(1W)-Pen(0)) ; r=-0.539, p=0.212

考 察

急性期脳梗塞では、従来の抗血小板薬あるいは抗凝固薬を用いた薬物治療を行っても病変が増大することが多いとされている^{8,12,13,18)}。発症60時間以内の半球性梗塞の患者では、43%に梗塞巣増大がみられ、特にdiffusion/perfusion mismatchを有する患者では、10例中7例(70%)に20%以上の梗塞巣増大が認められたと報告されている⁸⁾。これらの報告はすべて種々のタイプの脳梗塞を含んだ検討であり、アテローム血栓性梗塞に限定した検討は見当たらない。今回の研究は、急性期アテローム血栓性梗塞に焦点を当て、その中でもdiffusion/perfusion mismatchを有する患者のみを対象としたことに大きな特徴がある。このような患者群は

脳梗塞巣増大リスクが極めて高い⁸⁾と考えられるが、今回20%以上の梗塞巣増大を認めたのは7例中1例(14%)であった。

DWI(0)はJSS(0)およびNIHSS(0)のみならず、JSS(4W)およびNIHSS(4W)とも有意に相関したが、このことは他の報告とも一致しており^{2,13,18)}、入院時DWI病変による予後予測が可能と考えられた。また、PWI(0)およびPen(0)が大きいほど、神経症状(JSS)が改善する傾向が観察されたが、これはdiffusion/perfusion mismatchを有する患者では、梗塞巣拡大に伴い神経症状の増悪のリスクが高いとするこれまでの報告¹³⁾と相反する結果であった。しかし、diffusion/perfusion mismatchを有する患者では、適切な治療によりその後の神経症状が改善しやすいとする報告¹⁹⁾もあり、薬物治

療が奏効するかに左右されることが大きいものと推測された。

本結果の中で特筆すべきは、発症からアルガトロバン投与までの時間がJSSやNIHSSの改善度と強い相関を示したことであると思われる。すなわち、投与までの時間が短いほど、JSSやNIHSSの改善度が大きかった。これは、ペナンプラに対する早期治療の重要性を示唆する結果と思われた。

本研究は症例数が少ないこともあり、結果の解釈は慎重である必要があるが、少なくとも外科的緊急性を要さないアテローム血栓性梗塞の患者において、アルガトロバンはdiffusion/perfusion mismatchを縮小させ、神経症状を改善する可能性が示唆された。今後は、症例数を増やした、より大規模な検討を行う価値があるものと思われた。

結 論

Diffusion/perfusion mismatchを有するアテローム血栓性梗塞患者に対するアルガトロバンの効果について検討した。アルガトロバンには、梗塞巣増大抑制、diffusion/perfusion mismatch(ペナンプラ)の縮小、早期投与による神経症状の改善などの効果が示唆された。

文 献

- 1) Sorensen, A. G., Buonanno, F. S., Gonzalez, R. G. et al. : Hyperacute stroke : evaluation with combined multi-section diffusion-weighted and hemodynamically weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 199 : 391-401, 1996
- 2) Lovblad, K. O., Baird, A. E., Schlaug, G. et al. : Ischemic lesion volumes in acute stroke by diffusion-weighted magnetic resonance imaging correlate with clinical outcome. *Ann. Neurol.* 42 : 164-170, 1997
- 3) Warach, S., Dashe, J. F. and Edelman, R. R. : Clinical outcome in ischemic stroke predicted by early diffusion-weighted and perfusion magnetic resonance imaging : a preliminary analysis. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 16 : 53-59, 1996
- 4) Grant, P. E., He, J., Halpern, E. F. et al. : Frequency and clinical context of decreased apparent diffusion coefficient reversal in the human brain. *Radiology* 221 : 43-50, 2001
- 5) Abe, O., Aoki, S., Shirouzu, I. et al. : MR imaging of ischemic penumbra. *Eur. J. Radiol.* 46 : 67-78, 2003
- 6) Astrup, J., Siesjo, B. K. and Symon, L. : Thresholds in cerebral ischemia—the ischemic penumbra. *Stroke* 12 : 723-725, 1981
- 7) Beauchamp, N. J. Jr., Barker, P. B., Wang, P. Y. et al. : Imaging of acute cerebral ischemia. *Radiology* 212 : 307-324, 1999
- 8) Baird, A. E., Benfield, A., Schlaug, G. et al. : Enlargement of human cerebral ischemic lesion volumes measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann. Neurol.* 41 : 581-589, 1997
- 9) Hillis, A. E., Wityk, R. J., Beauchamp, N. J. et al. : Perfusion-weighted MRI as a marker of response to treatment in acute and subacute stroke. *Neuroradiology* 46 : 31-39, 2004
- 10) Wintermark, M., Reichhart, M., Thiran, J. P. et al. : Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients. *Ann. Neurol.* 51 : 417-432, 2002
- 11) National Institute of Neurological Disorders and Stroke Ad Hoc Committee : Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 21 : 637-676, 1990
- 12) Karonen, J. O., Vanninen, R. L., Liu, Y. et al. : Combined diffusion and perfusion MRI with correlation to single-photon emission CT in acute ischemic stroke. Ischemic penumbra predicts infarct growth. *Stroke* 30 : 1583-1590, 1999
- 13) Beaulieu, C., de Crespigny, A., Tong, D. C. et al. : Longitudinal magnetic resonance imaging study of perfusion and diffusion in stroke : evolution of lesion volume and correlation with clinical outcome. *Ann. Neurol.* 46 : 568-578, 1999
- 14) Kobayashi, S. and Tazaki, Y. : Effect of the thrombin inhibitor argatroban in acute cerebral thrombosis. *Semin. Thromb. Hemost.* 23 : 531-534, 1997
- 15) Gotoh, F., Terayama, Y. and Amano, T. : Stroke Scale Committee of the Japan Stroke Society : Development of a novel, weighted, quantifiable stroke scale : Japan stroke scale. *Stroke* 32 : 1800-1807, 2001
- 16) Brott, T., Adams, H. P. Jr., Olinger, C. P. et al. : Measurements of acute cerebral infarction : a clinical examination scale. *Stroke* 20 : 864-870, 1989
- 17) Grandin, C. B., Duprez, T. P., Smith, A. M. et al. : Which MR-derived perfusion parameters are the best predictors of infarct growth in hyperacute stroke? Comparative study between relative and quantitative measurements. *Radiology* 223 : 361-370, 2002
- 18) Schwamm, L. H., Koroshetz, W. J., Sorensen, A. G. et al. : Time course of lesion development in patients with acute stroke : serial diffusion- and hemodynamic-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke* 29 : 2268-2276, 1998
- 19) Pantano, P., Caramia, F., Bozzao, L. et al. : Delayed increase in infarct volume after cerebral ischemia : correlations with thrombolytic treatment and clinical outcome. *Stroke* 30 : 502-507, 1999

*Effect of Argatroban in Acute Atherothrombotic Stroke :
Serial Diffusion/Perfusion-weighted Magnetic Resonance Imaging Study*

Hiroaki Shimizu¹⁾, Satoshi Ohtomo²⁾, Satoru Fujiwara¹⁾
and Teiji Tominaga³⁾

- 1) Department of Neurosurgery, Kohnan Hospital
- 2) Sendai City Hospital
- 3) Department of Neurosurgery, Tohoku University Graduate School of Medicine

Objectives : This study investigated effect of argatroban, a direct thrombin inhibitor, in patients with atherothrombotic stroke showing diffusion/perfusion mismatch.

Methods : Seven atherothrombotic stroke patients within 48 hours of the onset with diffusion/perfusion mismatch received ordinary argatroban treatment and their clinical symptoms and imaging findings were followed for 4 weeks.

Results : Four patients improved neurologically and three patients unchanged. There was no enlargement of the infarct size comparing admission diffusion-weighted images (DWI) and T₂-weighted images after 4 weeks ($p = 0.463$). The mismatch zone decreased during the first week, although not statistically significant ($p = 0.060$). Patients with larger mismatch on admission showed tendency of greater improvement of the clinical score ($r = -0.711$, $p = 0.074$). The time from onset to argatroban administration was strongly correlated with clinical improvement, which was greater when the interval was shorter ($r = 0.831$, $p = 0.021$).

Conclusions : Although the patient numbers are small, this preliminary study suggests that argatroban may improve neurological status through decrease of diffusion/perfusion mismatch.

虚血性病変に対する EC-IC バイパス手術

EC-IC bypass for hemodynamic cerebral ischemia

中川原譲二*

Jyoji Nakagawara

◆key words：血行力学的脳虚血，脳血流 SPECT 検査，EC-IC バイパス

はじめに

外頸動脈の分枝を用いた頭蓋外・頭蓋内血管吻合術（EC-IC バイパス術）の一術式である浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術（STA-MCA バイパス術）は、現在脳梗塞の再発予防を目的とする慢性期血行再建に加えて、もやもや病に対する血行再建、脳梗塞急性期の梗塞進展防止のための血行再建、巨大脳動脈瘤や頭蓋底腫瘍の治療に伴う血行再建などに臨床応用されている。しかし、その有効性に関するエビデンスの蓄積は、現在のところ不十分である。とくに、本手術の主たる臨床応用としての脳梗塞の再発予防を目的とする STA-MCA バイパス術に関しては、1985年に報告された Barnett らによる国際共同研究の結果によって、脳主幹動脈に閉塞性病変を有する広い疾患範囲を対象とした場合、その有効性はエビデンスをもって明確に否定された¹⁾。当時、この衝撃的な結果により脳梗塞の再発予防を目的とする STA-MCA バイパス術は本邦においても激減し、その有効性を見出すための新たな挑戦が本邦を中心として模索された²⁾。

1998年本邦において STA-MCA バイパス術の有効性を再度検証するための RCT が Japanese EC-IC Bypass Trial (JET study) として組織された。新たな RCT を組織した背景としては、SPECT を用いた脳血流定量法の進歩により血行力学的脳虚血の重症度評価が可能となり、STA-MCA バイパス術が適応となる subgroup を見い出すことができるようになったことがあげられるが、EBM に対する認識が深まり、STA-MCA バイパス術の存亡が本格的に危惧されたためでもあった³⁾。本稿では、JET

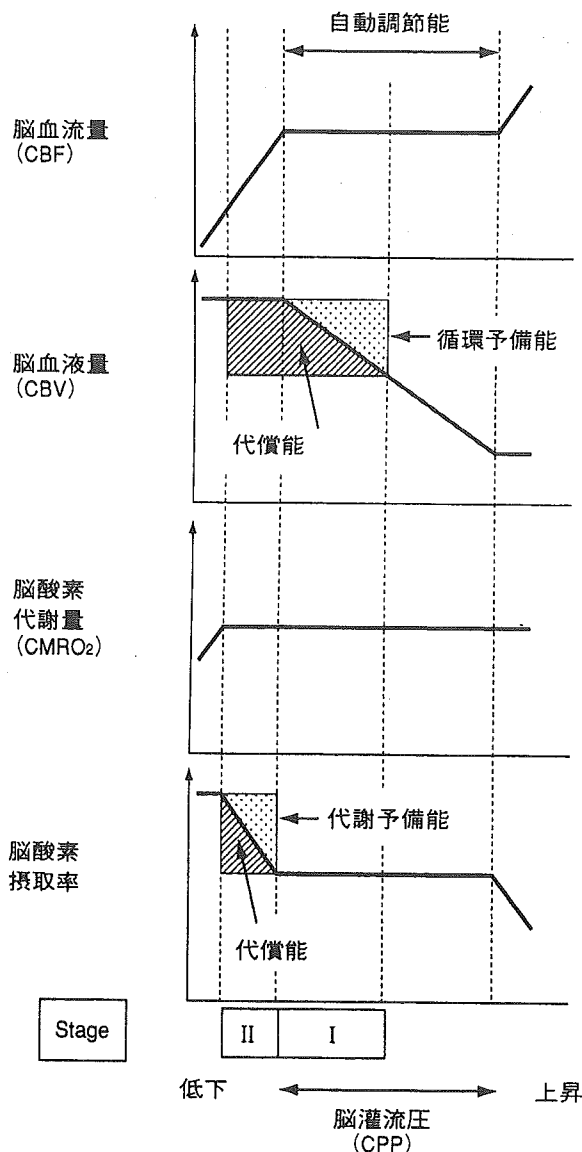
study の最終解析をふまえて、現状における脳梗塞の再発予防を目的とする STA-MCA バイパス術の理論的背景とその適応について述べる。

脳血行再建術の病態生理学的根拠

脳主幹動脈のアテローム血栓による閉塞や狭窄に伴う脳虚血のうち、末梢の脳灌流圧（cerebral perfusion pressure；CPP）の低下に起因する脳虚血を血行力学的脳虚血（hemodynamic cerebral ischemia）とよぶ⁴⁾が、この脳虚血病態の持続が慢性期において脳梗塞の再発予防を目的とする脳血行再建術の根拠となる。血行力学的脳虚血の病態生理学的特徴は、その重症度に応じて代償機転が働き、脳血流量や脳代謝量の維持が図られることである（図1）。脳灌流圧の低下が軽度の場合には、脳血管には自動調節能（auto-regulation）があるので、その範囲内であれば局所の脳血流量は主として脳血管の拡張あるいは脳血管床（cerebral blood volume；CBV）の増加によって維持される。脳血管の拡張反応に基づく脳血流量の代償機転は脳循環予備能（cerebrovascular reserve）ともよばれ、脳循環予備能は自動調節能の下限において喪失する。

脳灌流圧がさらに低下すると、局所脳血流量は、脳灌流圧に依存して減少するが、脳酸素摂取率（oxygen extraction fraction；OEF）の上昇によって、脳酸素代謝量（cerebral metabolic rate of oxygen；CMRO₂）は維持される⁵⁾。OEF の上昇に基づく脳酸素代謝の代償機転は脳代謝予備能ともよばれ、この段階の脳虚血を PET（positron emission tomography）では misery perfusion（貧困灌流）[OEF の上昇（>0.4）]⁶⁾と呼称する。脳灌流圧のさらなる低下により、OEF の上昇による脳代謝予備能が喪失した時点より、局所の脳酸素代謝量の減少

* 中村記念病院脳神経外科部長



Stage I : 脳血流の維持+脳循環予備能の低下
 Stage II : 脳血流の低下+脳循環予備能の喪失
 +脳代謝予備能の低下 (misery perfusion)
 図1 血行力学的脳虚血の重症度と脳循環予備能および脳代謝予備能との関係 (概念図)

が始まり、不可逆的に脳梗塞が進展する。

以上のような代償機転の関与に基づき、血行力学的脳虚血の重症度は、脳循環予備能が喪失するまでを Stage I、脳循環予備能の喪失から脳代謝予備能の喪失までを Stage II として分類されるが、安静時脳血流量と脳循環予備能 [(acetazolamide 負荷脳血流量/安静時脳血流量-1)×100%] の測定によって、次のように重症度分類することもできる⁷⁾。すなわち、安静時脳血流量の維持と脳循環予備能の低下がみられる場合を Stage I、安静時脳血流量の減少と脳循環予備能の喪失 (脳代謝予備能は低下するが、脳代謝は維持される) がみられる場合を Stage II と分類することができる (図1)。

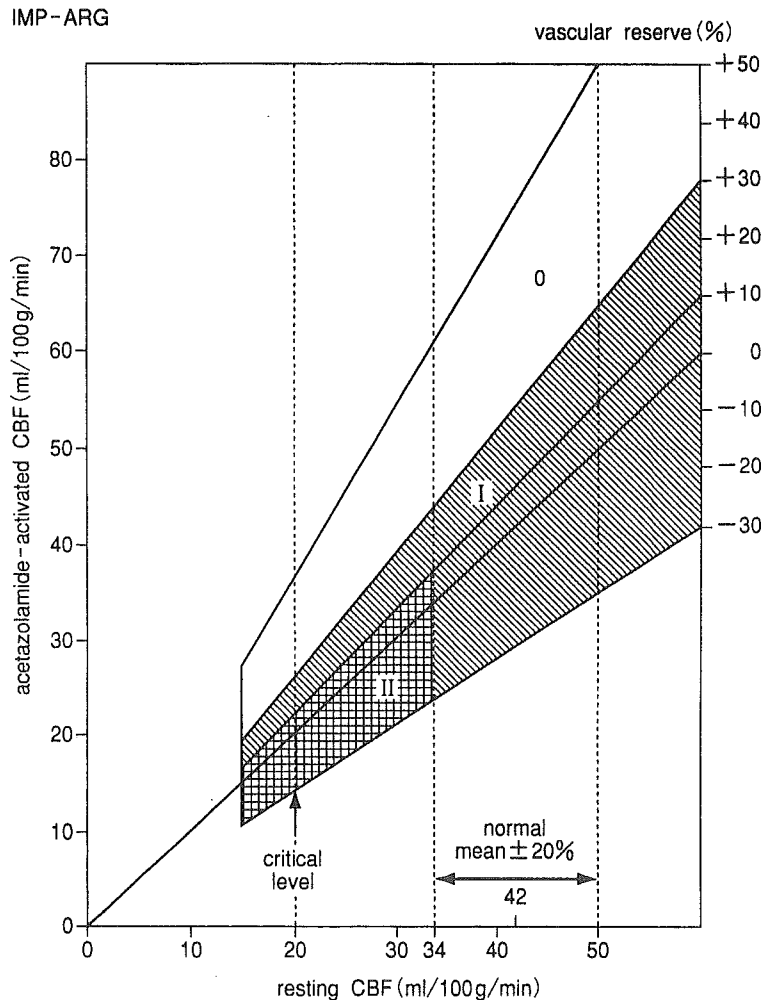
血行力学的脳虚血 Stage II, すなわち misery perfusion は、1982年に Baron らによって提唱された概念であるが、STA-MCA バイパス術によって救済可能な可逆的病態であることが確認されている⁸⁾。すなわち、STA-MCA バイパス術によりそれまでに低下していた脳灌流圧が上昇し、OEF の正常化と脳血流量の増加がもたらされ、血行力学的脳虚血の軽症化が図られる。一方、脳酸素代謝量を測定することができない脳血流 SPECT では、定性画像を用いる限り misery perfusion を診断することは困難であったが、最近では¹²³I-IMP-ARG 法⁹⁾¹⁰⁾ などのような簡便でしかも精度の高い脳血流 SPECT 定量画像法が臨床応用され、安静時脳血流量と脳循環予備能とに閾値を設定して misery perfusion に相当する病態を定量的に判定することができる (図2)。

安静時および acetazolamide 負荷時の脳血流量を X-Y 座標軸上にプロットすると、血行力学的脳虚血の重症度は、図2のごとく階層性に示される。Stage 0 は、安静時脳血流量には関係なく、脳循環予備能が+30%以上に保たれている場合となる。Stage I は、脳循環予備能が+10%~+30%に保たれている場合、あるいは脳循環予備能が+10%以下でも、安静時脳血流量が正常範囲内である場合となる。Stage II は、安静時脳血流量が正常平均値の80%未満 (IMP-ARG 法では34ml/100g/min 以下) で、かつ脳循環予備能が測定誤差を考慮して+10%以下と喪失している場合となる¹¹⁾。

定量的に判定された Stage II に対する STA-MCA バイパス術では、脳循環予備能の改善とともに安静時脳血流量が有意に増加し、血行力学的脳虚血の軽症化が図られることが明らかにされている (図3, 4)¹²⁾。

慢性期脳血行再建術のエビデンス

misery perfusion や血行力学的脳虚血 Stage II に相当する慢性脳虚血がみられる症例を保存的に治療した場合には、有意に脳梗塞の再発をきたしやすいたことが近年相次いで報告されている^{13)~17)} が、これらの症例に対する STA-MCA バイパス術が脳梗塞の再発を有意に低下させるかどうかについては、これまで不明であった。脳梗塞の再発予防を目的とする STA-MCA バイパス術の有効性に関する RCT は、前述のように1985年に報告された Barnett らによる国際共同研究が唯一のものであり、一般に脳主幹動脈に閉塞性病変を有する広い疾患範囲を対象と



- Stage 0 : 脳循環予備能 : 正常 (30% <)
 Stage I : 脳循環予備能 : 低下 (10% <, ≤ 30%), あるいは
 安静時脳血流量 : 正常範囲 (正常平均値の 80% ≤)
 Stage II : 脳循環予備能 : 喪失 (≤ 10%), かつ
 安静時脳血流量 : 低下 (< 正常平均値の 80%)

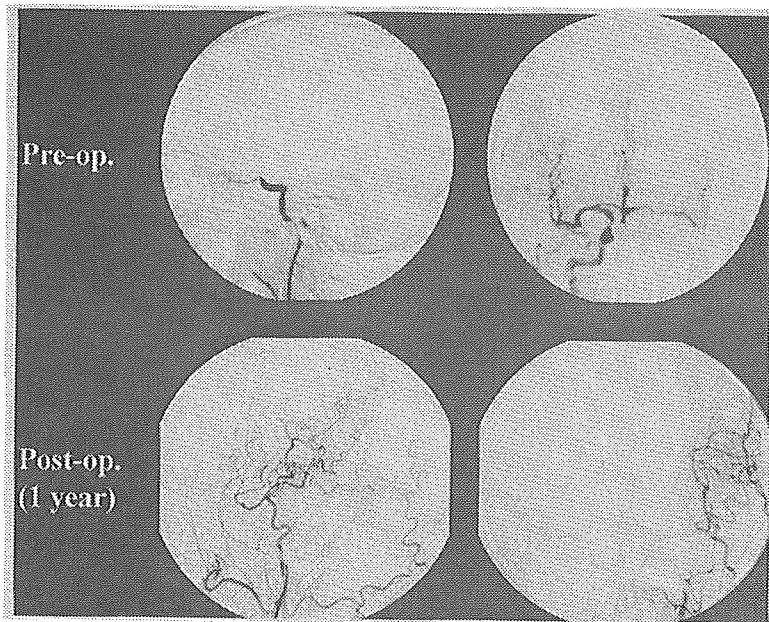
図2 安静時および acetazolamide 負荷時脳血流量測定 (^{123}I -IMP-ARG 法) による血行力学的脳虚血の定量的重症度評価 (斜線の傾きが脳循環予備能の程度を示す)

した場合には, STA-MCA バイパス術には脳梗塞の再発を抑制する効果がないとされている¹⁾。しかしその後, 血行力学的脳虚血の定量的重症度評価により, 血行再建術が有効と考えられる subgroup (血行力学的脳虚血 Stage II) が見い出された。そこで, これらの subgroup に対する STA-MCA バイパス術の脳梗塞再発抑制効果を科学的に検証するための RCT として Japanese EC-IC Bypass Trial (JET study) が組織された³⁾。

この trial では, 血行力学的脳虚血の定量的重症度判定が必須項目とされていることが特徴的であり, 定量的に Stage II と判定された症例 (最終的に 206 例) が登録され, 無作為に分けられた手術群と非手術群との間で転帰不良群 (modified Rankin

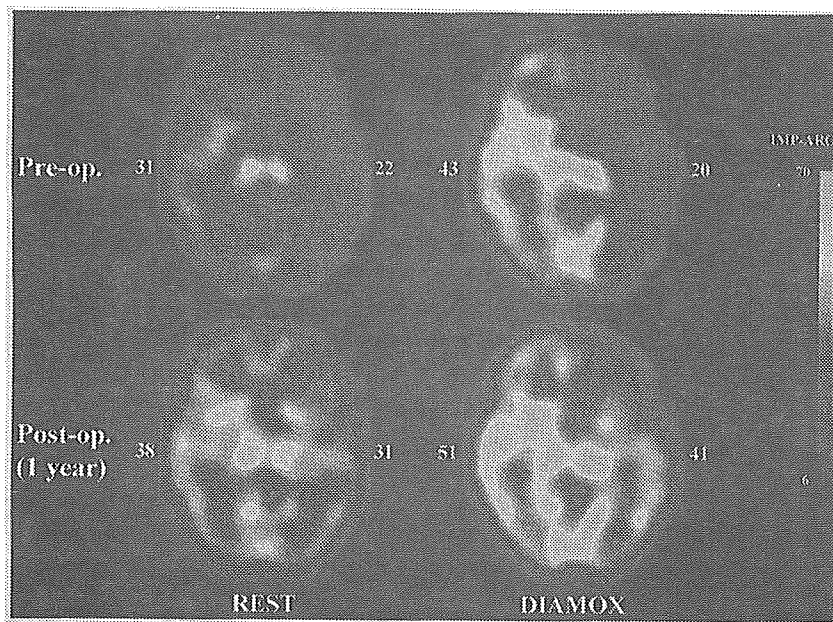
Scale ; mRS ≥ 3) となった症例数 (primary endpoint) と同側の脳梗塞を再発した症例数 (secondary endpoint) が比較検討された (追跡期間 2 年間)。

中間解析の結果では, primary endpoint に達した症例数は平均追跡期間 11 カ月で非手術群 9 例, 手術群 2 例であり, Kaplan-Meier analysis による解析では $p = 0.0577$ で, 非手術群が手術群に比して primary endpoint に達しやすい傾向であったが³⁾, 最終解析の結果では, primary endpoint に達した症例数は平均追跡期間 24 カ月で非手術群 17 例, 手術群 7 例であり, Kaplan-Meier analysis による解析では手術群において primary endpoint に達する症例が非手術群よりも有意に低下していた ($p = 0.039$)。



65 歳男性，右片麻痺・言語障害にて発症した左内頸動脈閉塞症の術前の左内頸動脈造影側面像（上段左）と右内頸動脈造影正面像（上段右），および左 STA-MCA バイパス術後の左外頸動脈造影側面像（下段左）と正面像（下段右）

図3 血行力学的脳虚血 Stage II 症例の血行再建術前後の脳血管造影検査



術前の安静時脳血流 SPECT の定量解析（左上段），acetazolamide 負荷時脳血流 SPECT の定量解析（右上段），および術後の安静時脳血流 SPECT の定量解析（左下段），acetazolamide 負荷時脳血流 SPECT の定量解析（右下段）を示す。図2の評価基準により，左側中大脳動脈領域が術前 Stage II，術後 Stage I と判定される

図4 血行力学的脳虚血 Stage II 症例の脳血流 SPECT 定量画像解析（図3の症例）

一方，secondary endpoint に達した症例数は平均追跡期間24カ月で非手術群11例，手術群3例であり，Kaplan-Meier analysis による解析では手術群における同側脳梗塞の再発率が非手術群よりも有意に低下していた ($p=0.042$) (JET study 最終報告)。JET study のこのような結果から，subgroup（血行力学的脳虚血 Stage II）に対する STA-MCA バイパス術の有効性が初めて確認された。

慢性期脳血行再建術のガイドライン

脳梗塞の再発予防を目的とする STA-MCA バイパス術の現時点での適応基準は，JET study³⁾ に準じて以下の項目を満たす必要がある。

①内頸動脈系の閉塞性血管病変（アテローム血栓性）による TIA あるいは minor stroke を3カ月以

内に認めた73歳以下の症例で、modified Rankin disability scale (mRS) が1あるいは2の症例であること。②放射線学的な基準としては、CTあるいはMRI上一血管支配領域にわたる広範な脳梗塞巣を認めず、脳血管造影上内頸動脈あるいは中大脳動脈本幹の閉塞あるいは高度狭窄をもつ症例であること。③脳循環動態の基準としては、最終発作から3週間以上経過後に行ったPET, SPECT (^{133}Xe あるいは ^{123}IMP)、あるいはcold Xe CTを用いた定量的な脳循環測定にて、中大脳動脈領域の安静時脳血流が正常平均値の80%未満かつ脳循環予備能が10%以下の症例であること。

一方、除外基準としては、①神経症候が重症な症例 (mRS が3以上)、②非動脈硬化病変の症例、③悪性腫瘍・腎不全・心不全・肝不全・呼吸不全の合併する症例、④6カ月以内の心筋梗塞を合併する症例、⑤空腹時血糖値が 300mg/dl 以上あるいはインスリン治療が必要となる症例、⑥拡張期血圧が 110mmHg 以上の症例、⑦動脈原性脳塞栓症、⑧心原性脳塞栓症、などがあげられる。また、このほか周術期の合併症を回避するためには、術者の条件として本手術を十分習熟していること、治療施設の条件として術後集中治療室において十分な術後管理ができること、などが重要である。

JET study は、血行力学的脳虚血 Stage II と診断される症例を対象とした場合において、脳梗塞の再発予防を目的とする STA-MCA バイパス術の有効性を示したものであり、より軽症の血行力学的脳虚血に対する STA-MCA バイパス術の有効性はいまだ確立していない。今後は、より軽症の血行力学的脳虚血を対象とした場合の STA-MCA バイパス術の有効性に関する検討が必要である。

【文 献】

- 1) 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* 313: 1191-1200, 1985.
- 2) 中川翼: 頭蓋外・内吻合術 (バイパス手術). 脳神経外科疾患の手術と適応 II, 阿部弘, 他編, 朝倉書店, 東京, 1990, pp 113-161.
- 3) JET Study Group: Japanese EC-IC Bypass Trial (JET study); Study design と中間解析結果. 脳卒中

の外科 30: 97-100, 2002.

- 4) National Institute of Neurological Disorders and stroke Ad Hoc Committee: Classification of cerebrovascular disease III. *Stroke* 21: 637-676, 1990.
- 5) Powers WJ, Grubb RL Jr, Raichle ME: Physiological responses to focal cerebral ischemia in humans. *Ann Neurol* 16: 546-552, 1984.
- 6) Baron JC, Boussier MG, Rey A, et al: Reversal of "misery perfusion syndrome" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia: A case study with ^{15}O positron emission tomography. *Stroke* 12: 454-459, 1981.
- 7) 中川原譲二: SPECT と PET. 脳卒中学 The Frontiers of Strokeology, 山口武典, 他編, 医学書院, 東京, 1998, pp 139-154.
- 8) Samson Y, Baron JC, Boussier MG, et al: Effects of extra-intracranial arterial bypass on cerebral blood flow and oxygen metabolism in humans. *Stroke* 16: 609-616, 1985.
- 9) Iida H, Itoh H, Nakazawa M, et al: Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. *J Nucl Med* 35: 2019-2030, 1994.
- 10) 飯田秀博: IMP-ARG 法. SPECT 機能画像; 定量化の基礎と臨床, 西村恒彦編, メジカルビュー社, 東京, 1999, pp 72-78.
- 11) 中川原譲二: 脳虚血の臨床画像診断. 脳と神経 51: 502-513, 1999.
- 12) 中川原譲二, 新谷朋子, 氷見徹夫, 他: 脳血流 SPECT の最新の画像解析とその臨床的意義. 脳外誌 9: 483-490, 2000.
- 13) Yonas H, Smith HA, Durham SR, et al: Increased stroke risk predicted by compromised cerebral blood flow reactivity. *J Neurosurg* 77: 483-489, 1993.
- 14) Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, et al: Evidence of misery perfusion and risk for recurrent stroke in major cerebral arterial occlusive diseases from PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61: 18-25, 1996.
- 15) Grubb RL Jr, Derdeyn CP, Fritsch SM, et al: Importance of hemodynamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion. *JAMA* 280: 1055-1060, 1998.
- 16) Derdeyn CP, Grubb RL Jr, Powers WJ: Cerebral hemodynamic impairment: Methods of measurement and association with stroke risk. *Neurology* 53: 251-259, 1999.
- 17) Kuroda S, Houkin K, Kamiyama H, et al: 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.

第3回北海道ブレインアタックフォーラム

SPECT

中川原 讓二*

要 旨：SPECTによる脳循環測定は、CT時代から虚血脳のviabilityあるいはreversibilityを表す機能的画像診断であった。心原性塞栓では、依然として血栓溶解療法の適応例と適応除外例を判定するところにSPECTの診断価値を見出すことが出来る。また、アテローム血栓性梗塞の場合には、急性期のprogressing strokeに対してどのような治療が妥当であるかを判定する際に、SPECTによる脳循環動態の情報が重要な役割を果たすと考えられる。

Key words : 脳梗塞, 急性期, SPECT, ischemic penumbra, progressing stroke

脳梗塞急性期の神経画像診断と治療選択

脳梗塞急性期の診療では、虚血脳に対する血栓溶解療法や血行再建術の適応判定に画像診断が果たす役割は重要である。脳梗塞に関する画像診断は、CT, MRIによる組織障害の診断, SPECTなどによる脳循環動態の評価, DSA, MRAなどによる責任血管病変の同定, という三つにカテゴリーされる(図1)。CT, MRIによりearly ischemic signが同定され, 主として心原性脳塞栓に対して血栓溶解療法の適応が検討されるが, 治療の安全性を考慮すると, SPECTによる脳循環動態の情報が役立つ。一方, アテローム血栓性梗塞の急性期治療では原則として抗血栓薬物治療が選択されるが, 時に外科的な急性期血行再建術が選択され, 治療適応の決定にはSPECTによる脳循環動態の情報が必須となる。

本稿では, 心原性塞栓あるいはアテローム血栓性梗塞の急性期におけるSPECT画像を用いた虚血脳のviabilityあるいはreversibilityの判定と治療について述べる。

心原性脳塞栓症の急性期治療とSPECT

1) 脳梗塞急性期の血栓溶解療法に関するエビデンス

心原性脳塞栓症の急性期治療として経静脈血栓溶解療法, 選択的経動脈血栓溶解療法が推奨されており, 前者はNINDS, ECASS, 後者はPROACT I, IIなどのランダム化比較試験(RCT)によってエビデンスが確立されている。脳卒中治療ガイドライン2004では, 脳梗塞急性期の血栓溶解療法に関するエビデンスレベルは高く, 米国のNINDSトライアルで3時間以内のt-PA静注法の有用性が認められたことがその根拠となっている。proUK局所動注法はPROACT IIが高いエビデンスになっているが, PROACT IIIが実施されていないためペンディングの状態である。

血栓溶解療法の静脈内投与はCTでearly ischemic signがないか, または軽微という条件でグレードA(強く推奨する)とされているが, この診断は標準化されていないため, かなりの経験と訓練が必要になる。経動脈的投与はCTで梗塞が認められないという条件でグレードBに推奨されている。しかし脳血流の画像所見に関しては, SPECTなどで残存血流が35%未満は推奨されな

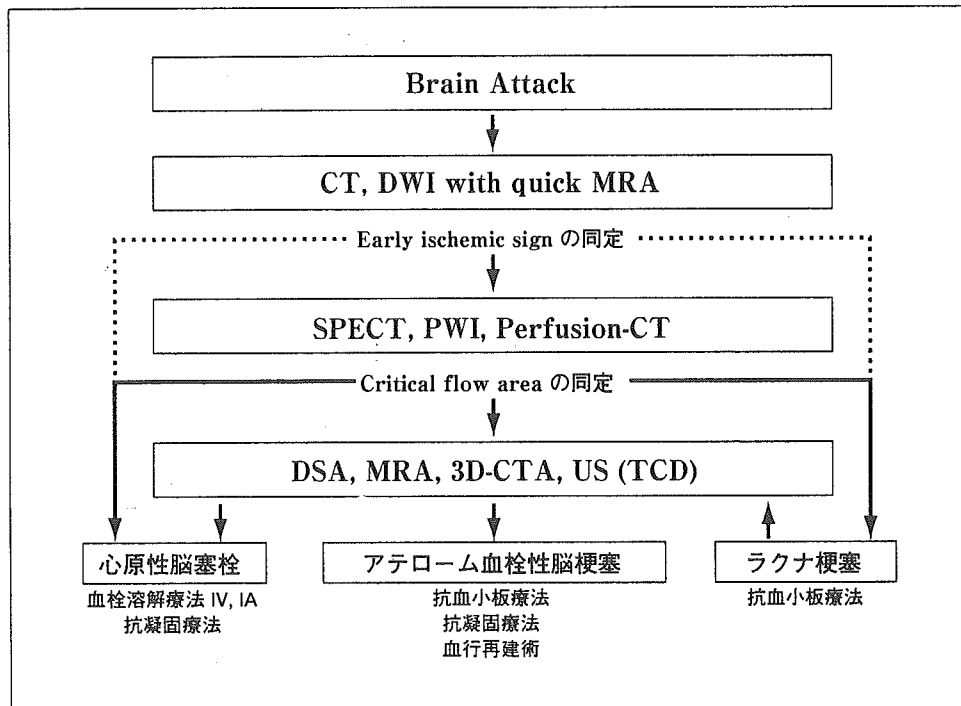


図1 脳梗塞急性期の神経画像診断と治療選択

い (グレードD)。

2) ischemic penumbraとcoreの診断

急性期脳塞栓の治療には画像診断によって ischemic penumbraとcoreを判別することが重要である。CTでは脳虚血病巣 (core) をearly ischemic signとして捉え、coreとその周辺のpenumbraを判別する。MRIを用いたdiffusion-perfusion mismatchも脳梗塞の中心部とその辺縁の血流低下部分の不一致がpenumbraとして定義されている。一方、SPECTによる診断では、測定される残存脳血流量と発症経過時間からpenumbraにおける脳組織の可逆性が判定される。脳梗塞が形成されるまでの時間は、残存脳血流量の程度に依存しており、残存脳血流量が正常の30%以下では3時間以内であっても脳梗塞が形成され、残存脳血流量が正常の50%前後では3～6時間の間に脳梗塞の形成が始まる。したがって、SPECTによる残存脳血流の評価では、常に発症からの時間を考慮に入れることが必要となる。また、血栓溶解療法では、神経画像診断によって発症3時間以内の適応除外例、3～6時間以内の適応症例を判定することに大きな意義がある。

3) Therapeutic windowの拡大

また、発症早期の発症経過時間と残存血流量で決定されるpenumbraの可逆性領域を脳保護により広げられるか、というtherapeutic windowの拡大が今後の課題となる。国内で導入されている脳保護薬エダラボンは、脳卒中ガイドラインでは急性期の使用がグレードBに推奨されている。しかし、エダラボンが急性期にtherapeutic windowを広げられるかどうかは、まだ十分には検討されていない。エダラボンの併用により血栓溶解療法のtime windowが3時間以後にも拡大するかどうかについては、SPECTを用いた臨床薬理学的研究を行う必要がある。

progressing strokeを呈するアテローム血栓性脳梗塞の急性期治療とSPECT

1) 急性期の血行再建とガイドライン

アテローム血栓性梗塞でprogressing strokeを呈する場合の外科的な血行再開治療に関しては、いまのところエビデンスはない。脳卒中治療ガイドライン2004では頸部内頸動脈狭窄性病変に対するCEA (緊急頸動脈内膜剥離術)、経皮的血管形成術 (PTA) とステント留置術については、いずれも十分な科学的根拠はない (グレードC1)

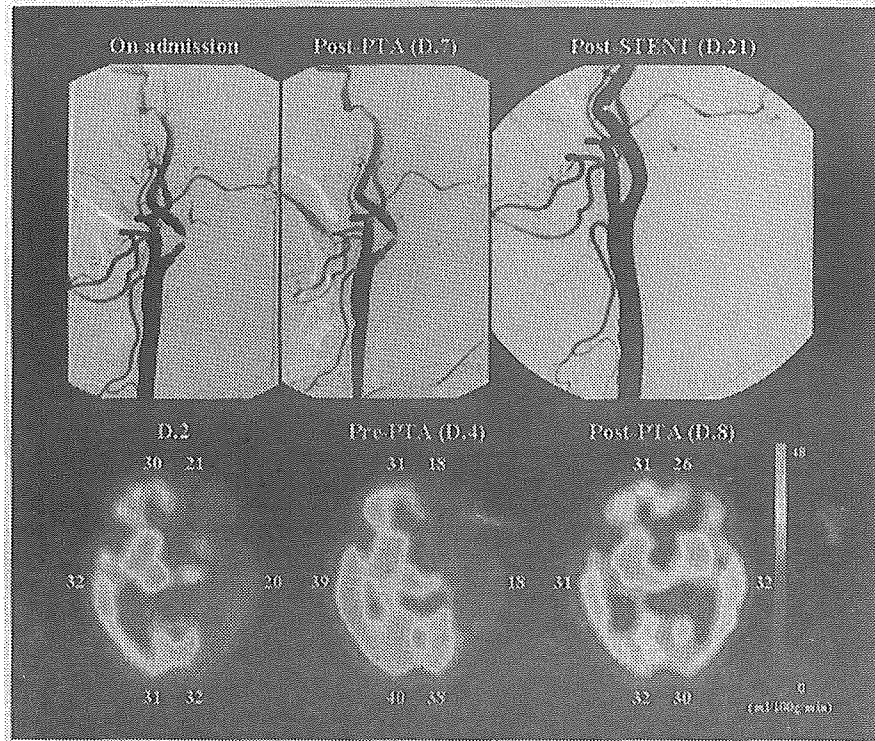


図2 急性期PTAにより脳血流の改善がみられた頸部内頸動脈狭窄症例

とされている。一方, progressing stroke に対する急性期バイパス手術については, 十分な科学的根拠はなく, 記載すらないのが現状である。

2) 頸部内頸動脈狭窄性病変に対するPTA, ステント, CEA

頸部内頸動脈狭窄性病変の急性期症例では, 脳血流量がクリティカルレベルのために脳梗塞の進展が予想される場合には急性期のpercutaneous transluminal angioplasty (PTA) やステント留置が考慮されるが, その一方で急性期の保存的治療により, 脳循環動態の改善が得られる症例も経験される。以下に, われわれが経験した頸部内頸動脈狭窄性病変の急性期症例を以下に呈示する。

76歳, 女性 (図2) : 右片麻痺と言語障害にて発症来院した。左内頸動脈に9割以上の狭窄があり, SPECTでは左大脳半球の血流量がクリティカルレベルであった。薬物治療により脳血流の改善が見られなかったため7日目にPTAを行ったところ, 脳血流が改善した。その後, 3週目にステントを留置した。エコーでは入院時のpeak systolic velocityが400cm/秒を超えており, 通常の薬物治療を開始した後でも約300cm/秒であ

ったが, PTA施行後に182cm/秒となり狭窄度の改善がみられた。PTA治療前まで脳血流はクリティカルレベルに推移していたが, 治療後のわずかな狭窄の改善により脳血流は正常化した。血行力学的虚血の場合には, 脳灌流圧のわずかな改善によって脳血流が正常化することが認められた。

64歳, 男性 (図3) : 左片麻痺にて発症来院した。MRAにて右内頸動脈に狭窄があり, 脳血流も中大脳動脈領域全体でクリティカルレベルに低下していた。抗凝固及び抗血小板剤等の薬物治療開始前の脳血管造影では, 右内頸動脈の狭窄部に浮遊している壁在血栓がみられ, 末梢は塞栓性閉塞のような状況になっていた。薬物治療5日後には脳血流が正常化し, 14日後の脳血管造影では壁在血栓が消えて, 狭窄だけが残っていた。頸動脈エコー検査では浮遊していた壁在血栓は溶解していた。薬物治療によって劇的な改善が認められた症例であり, 最終的には右内頸動脈狭窄に対してCEA (頸動脈内膜剥離術) を施行した。

3) progressing stroke に対する血管内治療

急性期の頸部内頸動脈狭窄性病変や錐体部内頸