

図3 急性期薬物治療により脳血流の改善がみられた頸部内頸動脈狭窄症例

動脈狭窄性病変に対してPTA，あるいはステント留置を考慮する際，現時点では抗凝固あるいは抗血小板剤等の薬物治療で初期経過を観察し，治療のタイミングをはかることが原則と考えられる。

progressing strokeに対する血管内治療に際しては，PTA後の急性閉塞を考慮して，ステントによるバックアップを常に考えなければいけない。また，不安定アテローム血栓の破碎に対しては十分な抗凝固治療を併用する。さらに，血行力

学的脳虚血の軽症化を治療の目標とする場合には，狭窄のわずかな改善による脳灌流圧の上昇によっても脳血流の改善が得られることも予め熟知する必要がある。

急性期アテローム血栓性梗塞にみられる progressing strokeは，血行力学的脳虚血Stage IIの中でも最重症のクリティカルグループに相当し，まだエビデンスレベルは低い，神経学的な増悪が考えられる進行症例に対して，血管内治療も含むストラテジーを考えておく必要がある。

脳梗塞急性期の迅速画像診断

中川原讓二 中村記念病院脳神経外科 部長

SUMMARY

脳梗塞急性期の迅速画像診断では、まず脳組織病変を診断する CT/MRI が施行され、続いて治療選択のための臨床的カテゴリー分類を確定する過程で、脳循環動態を診断する SPECT・CT/MRI 灌流画像や、責任血管病変を診断する DSA・MRA・3D-CTA などが適宜追加される。CT による early ischemic sign, MRI による diffusion-perfusion mismatch, SPECT による ischemic penumbra などの診断は、血栓溶解療法の適応決定に際し有用である。

はじめに

脳卒中の3分の2を占める脳梗塞の急性期診療では、各臨床病型に即した合理的な治療を選択するために、臨床的カテゴリー分類（主としてアテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞の三大臨床病型に分類される¹⁾）が重要と考えられている。この際、各種の画像診断から得られる診断情報によって病型・病態診断を迅速に進めることが可能となる。各種の画像診断から得られる診断情報は、主として脳組織病変に関連するもの（CT・MRI）、脳循環動態に関連するもの

（SPECT・CT/MRI 灌流画像）、責任血管病変に関連するもの（DSA・MRA・3D-CTA など）に分けられる。脳梗塞の急性期治療を成功させるためには、迅速な画像診断に基づき、適切な臨床病型診断と病態に即した合理的な治療計画を立てることが重要となる。本稿では、脳梗塞急性期の画像診断の位置付けと血栓溶解療法の適応を判定する際にとくに問題となる可逆的脳虚血病変としての虚血性ペナンプラ（Ischemic penumbra：詳細は後述）^{2,3)}の画像診断について述べる。

I

急性期の画像診断の位置づけ（図1）

急性期の脳卒中患者が搬入された場合、脳梗塞の迅速画像診断は以下のように進められる。第一に判定しなければならない点は、脳卒中が虚血性か出血性かを迅速に鑑別することであり、最初

の画像診断としては CT が選択される。この際、早期虚血所見 early ischemic sign（後述）を見落とさないことが重要である。CT により虚血性と判定された後に、脳梗塞巣（Ischemic core）

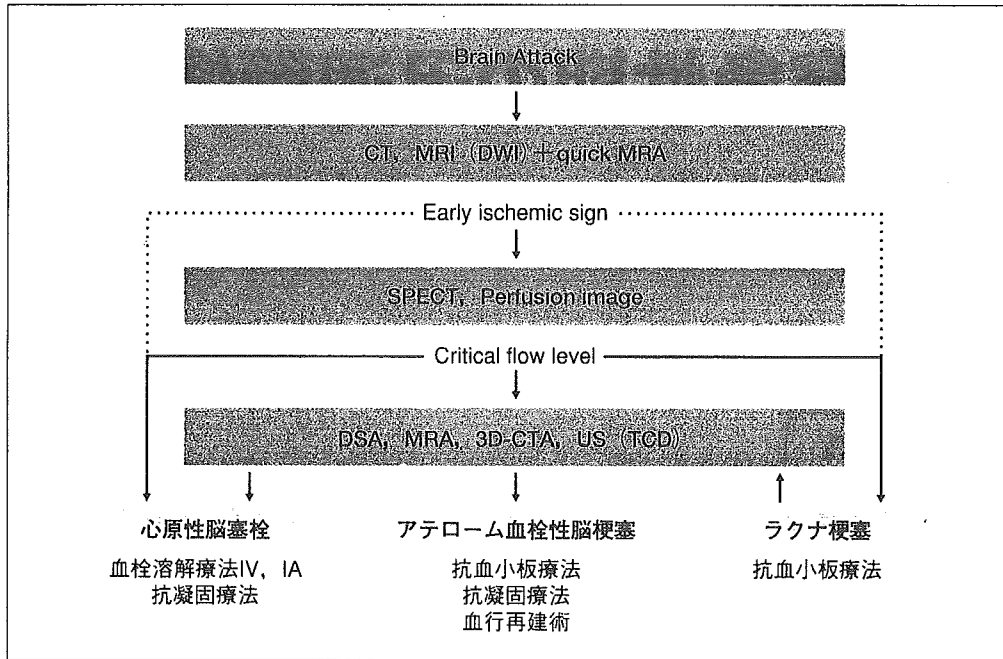


図1 脳梗塞急性期の画像診断の位置づけと治療選択へのフローチャート

の所在を明確にするために、MRI 拡散強調画像 (Diffusion weighted MR image : DWI) が施行される。一般に超早期の脳梗塞巣の検出については DWIの方がCTよりも有利である⁴⁾。また、MRIを行う際には一分間ほどの短時間で撮像可能な頭蓋内迅速 MRA を追加し、脳主幹動脈レベルの閉塞性病変の有無を確認することも重要である。

超早期の脳梗塞巣の周囲には虚血性ペナンプラ (Ischemic penumbra) の存在が推定されるが、その所在を明確にするためには、同領域の残存脳血流量が救済可能なレベル (critical flow level) であるかどうかを判定することが必要となり、SPECT や MRI 灌流画像 (Perfusion weighted MR

image : PWI)、CT 灌流画像を用いた脳循環動態の評価が追加される。皮質枝領域に critical flow level の脳虚血が認められた場合には、脳主幹動脈の責任血管病変の詳細を把握するために、急いで DSA などが行われる。心原性脳塞栓症と診断され、Ischemic penumbra の存在が確認された場合には、経静脈性または選択的経動脈性血栓溶解療法^{5,6)}が選択される。また、アテローム血栓性脳梗塞と診断された場合には、急性期には原則として抗血栓療法で経過をみるが、慢性期において脳梗塞の再発が問題となる症例では、脳卒中治療ガイドライン⁷⁾の基準に従い、血行再建術が選択される。

II 脳梗塞と Ischemic penumbra の診断

① CT による診断

a. Early ischemic sign の定義

急性期脳梗塞患者の超早期 CT では、一般に不

可逆的な脳虚血病巣を捉えることは困難なことが多いが、脳虚血が比較的重症で広汎な場合には捉えられる。これを早期虚血所見 early ischemic sign^{8,9)}と呼び、①レンズ核陰影の一部消失や不

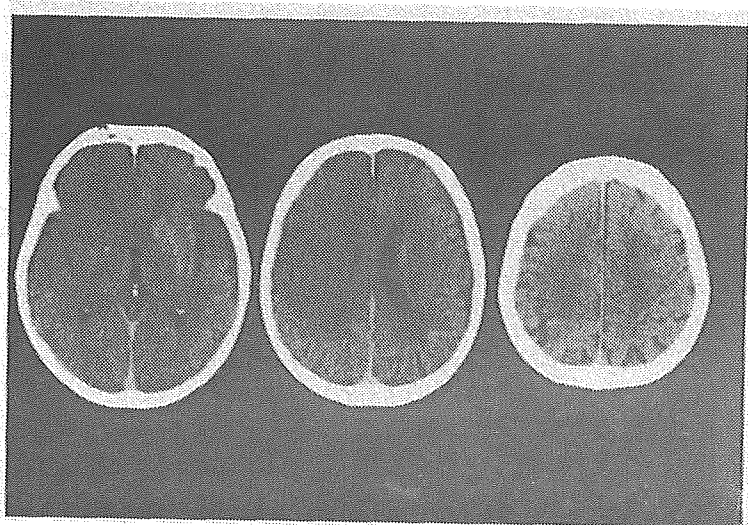


図2 発症から3時間後のCTにて early (ischemic) CT sign が認められた急性期脳梗塞症例

右中大脳動脈皮質枝領域の皮髄境界および脳溝の不明瞭化，レンズ核陰影の一部消失や不明瞭化，シルビウス裂の狭小化などが認められる。

明瞭化，ついで淡い低吸収域，②シルビウス裂の狭小化，③皮髄境界や脳溝の不明瞭化，などが認められる（図2）。Early ischemic sign の周囲には ischemic penumbra が存在すると考えられている。Early ischemic sign は最新のCTであっても撮像条件により捉えられない。スキャン方法をコンベンショナルスキャンとする，スライス厚を10mm前後とする，回転速度を2秒/回転以上とする，ウィンドウ幅を80以下として撮像する，ことが推奨されている。

b. Early ischemic sign の意義

rt-PA の静注による血栓溶解療法の有効性が確立した現在で early ischemic sign の有無は血栓溶解療法の適応を決定する際の重要な判断根拠とされている^{3,7)}。すなわち，発症から3時間以内のCTにて early ischemic sign が見られないかまたは軽微ながら存在する症例に対して rt-PA の静注による血栓溶解療法が適応となっている。しかしながら，急性期脳梗塞患者の超早期には early ischemic sign が見られなくても不可逆的変化が

すでに生じている場合のあることが最近のDWIを用いた画像診断によって明らかとなってきている。不可逆的変化が広範囲に見られる場合には，血栓溶解療法により重大な症候性頭蓋内出血を招く可能性があり，超早期CTの読影には慎重な態度が望まれる。

2 MRI による診断

a. 拡散強調画像 (DWI)

MRI (T2 強調画像) による脳梗塞の検出能は，皮質領域の小梗塞や天幕下病巣についてはCTよりも明らかに優れているが，DWIの臨床応用により脳梗塞の超早期病巣の検出が可能となっている¹⁾（図3）。脳梗塞の超早期病巣はDWI上高信号域として描出され，信号の強度は時間の経過とともに上昇する。広範な脳梗塞では，皮質や基底核などの灰白質領域における信号上昇が先行する。この信号上昇の機序としては，脳虚血に基づく細胞性浮腫により細胞外液腔が縮小し，細胞外液腔における水分子の拡散能が低下するために生

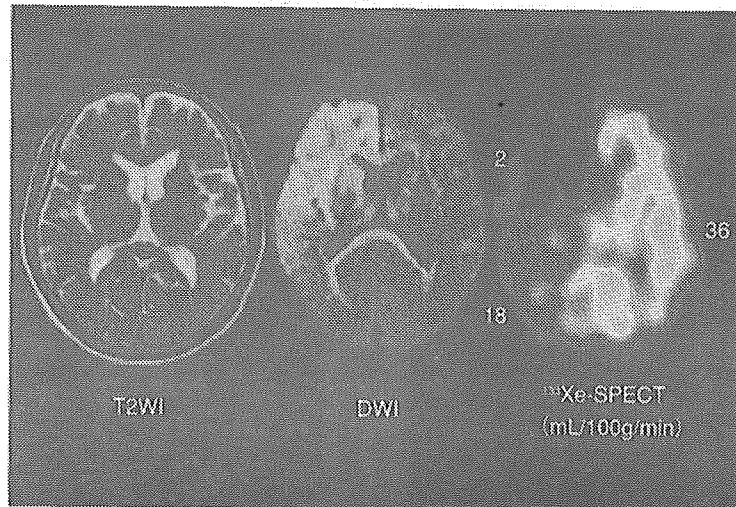


図3 図2の症例の発症から2時間後のMRIと2時間15分後の ^{133}Xe -SPECT (数字は中大脳動脈領域の平均脳血流量, 右側は前方と後方に分けて測定)

T2強調画像 (T2WI) では高信号域は見られないが, 拡散強調画像 (DWI) では前および中大脳動脈領域に高信号域が見られる。 ^{133}Xe -SPECT では, 右前頭葉の脳血流欠損域が ischemic core, DWI にて異常の見られない右側頭葉の脳血流低下域は残存脳血流量が 18mL/100g/min で ischemic penumbra と診断される。

じると考えられている。脳虚血早期の高信号域の可逆性については, さまざまな見解が示されているが, 臨床例におけるこれまでの検討では, 皮質に見られる高信号域については不可逆的变化 (ischemic core) として対処するのが現実的である¹⁰⁾。

b. 灌流強調画像 (PWI)

DWIの施行直後に, MRI造影剤 (Gd-DTPA) を肘静脈より静注し, 高速撮像法によって dynamic MRIを行うと各 voxel について信号強度の時間変化曲線が得られる。この時間変化曲線から, 脳循環動態の指標である局所平均通過時間 (MTT), 相対的局所血管床 (CBV), 相対的局所脳血流量 (CBF) などの画像を算出することができる。各種指標の分布画像を灌流強調画像 (PWI) と呼び, DWI に一致する多スライスの情報が得られる。血栓溶解療法の対象となる症例をより厳密に選択する場合には, DWI による ischemic core の検出とともにその周囲に ischemic penumbra を見出すことが重要であり, DWI + PWI の併用による diffusion-perfusion mismatch (DWI

と PWI の解離)¹¹⁾ の診断は ischemic penumbra に相当する領域を見いだす上で有用である。

③ SPECT による診断

a. ischemic core と ischemic penumbra の定義

脳主幹動脈が突発的に閉塞した場合の脳虚血域では, 残存脳血流が極めて不十分なために, 組織の不可逆的变化が直ちに生じる領域 (Ischemic core) と, その周囲に残存脳血流がある程度保たれ, 脳機能は停止しているものの組織の可逆性が一定時間維持される領域 (Ischemic penumbra^{2,3)}) とが混在する。脳虚血領域における ischemic core と ischemic penumbra の割合は, 残存脳血流の供給元である側副血行路の発達程度に依存する。SPECT では, 脳塞栓症急性期の ischemic core と ischemic penumbra を同時に見出すことが可能である。Ischemic penumbra における脳組織の可逆性は, 残存脳血流量と発症からの時間の2つの要因に依存し¹²⁾, その診断は血流の再開を目

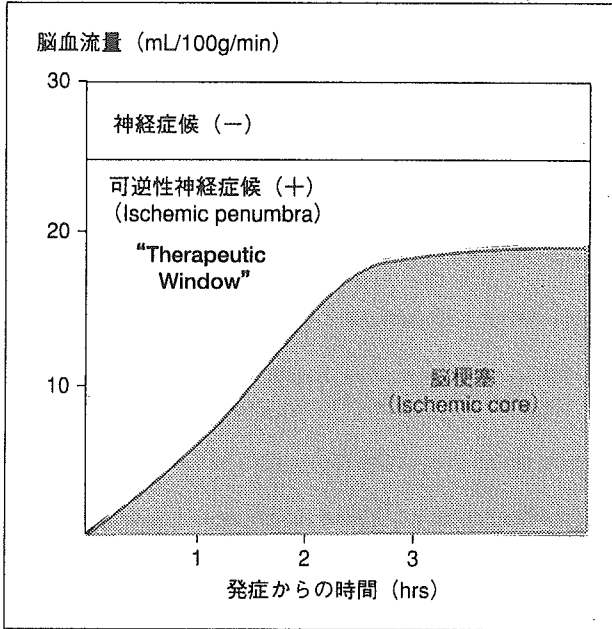


図4 発症からの時間と残存脳血流からみた神経症候の回復の可否 (ischemic penumbra と ischemic core (文献3) の図を改変)

Ischemic penumbra は、血栓溶解療法に開かれた窓 (Therapeutic window) に相当し、ischemic core (脳梗塞) は、発症からの時間と残存脳血流に依存して出現する。

的とする血栓溶解療法の適応判定に役立つ (図4)。

b. SPECT による脳虚血域の評価

^{133}Xe -SPECT による定量評価では、発症から3時間以内では15~30mL/100g/min, 3~6時間では20~30mL/100g/minの残存脳血流領域がischemic penumbraと推定され、残存脳血流がこれらの境界値 (critical flow level) よりも低い領域はischemic coreに相当する¹³⁾。一方、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO や $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD SPECT による半定量評価 (% CBF) では、発症から6時間以内で

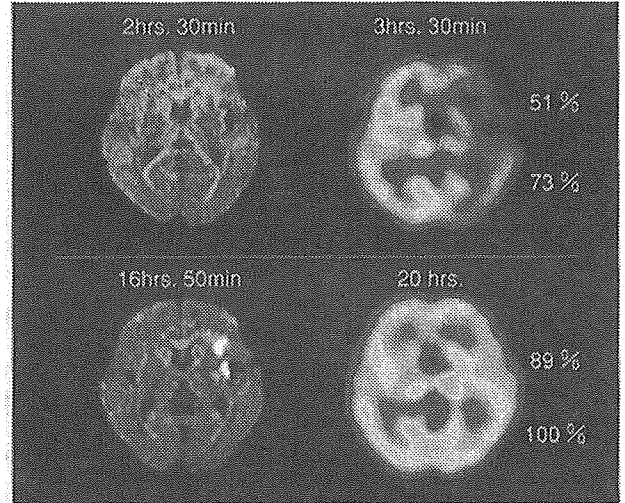


図5 58歳, 男性. 左中大脳動脈閉塞症 (心原性脳塞栓症): 経動脈性血栓溶解療法前後のDWIと $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT

発症から2時間30分後のDWIでは異常所見は認められず (左上段), 3時間30分後の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO SPECTでは、左中大脳動脈領域の前方が患側/健側比で51%, 後方が73%と測定された (右上段)。以上より左中大脳動脈領域全体がischemic penumbraに相当すると判定された。発症から4時間後の脳血管造影 (DSA) では、左中大脳動脈はM1の遠位部で閉塞しており (右下段), 直ちにウロキナーゼの選択的動注による血栓溶解療法が施行された。この結果、左中大脳動脈の側頭枝が発症から6時間後に再開通した。発症から16時間50分後のDWIでは、左島皮質一前方弁蓋皮質の一部に高信号域の出現を認めた (左下段) が、発症から20時間後の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO SPECTでは、左中大脳動脈領域の脳血流は前方で89%, 後方で100%とそれぞれ改善していた (右下段)。

35~70% CBFの領域がischemic penumbraに相当すると考えられている。いうまでもなく、SPECTとDWIの併用により、MRIによるdiffusion-perfusion mismatchと同等の診断が可能であり、本法により発症3~6時間以内のischemic penumbraの存在が明らかとなる (図5)。残存脳血流が35%未満の症例では、血栓溶解療法は推奨されていない⁷⁾。

おわりに

わが国においても、ようやくrt-PAを用いた血栓溶解療法が本格的に開始されようとしている。脳梗塞急性期の迅速画像診断は血栓溶解療法にとって必須の補助検査法といえるが、脳卒中治療

ガイドライン⁷⁾でも明らかなように、現在のところCTによる適応判定のみがエビデンスに基づいて確立している。他の画像診断については、エビデンスは十分ではないものの、血栓溶解療法の安

全性と有効性を高めるために積極的に用いられる必要がある。血栓溶解療法を念頭に入れた脳梗塞急性期の迅速画像診断では、DWI+PWIやDWI+SPECTによって、発症3時間以内における治療

適応除外例を見いだすこと、発症3～6時間以内における治療適応例を見いだすところに意義があると考えられる。

(参考文献)

- 1) National Institute of Neurological Disorders and stroke Ad Hoc Committee : Classification of cerebrovascular disease III. Stroke, 21 : 637-676, 1990.
- 2) Astrup J, Siesjo BK, Symon L : Thresholds in cerebral ischemia — The ischemic penumbra. Stroke, 12 : 723-725, 1981.
- 3) Lassen NA, Astrup J : Ischemic penumbra. In. Wood JH, editor. Cerebral Blood Flow, Physiological and Clinical Aspects. McGraw-Hill, New York, 458-466, 1987.
- 4) Warach S, Gaa J, Siewert B, et al : Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Ann Neurol, 37 : 231-241, 1995.
- 5) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group : Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med, 333 : 1581-1587, 1995.
- 6) 江面正幸, 高橋 明 : 超選択的局所線溶療法. 脳と神経, 52 : 865-870, 2000.
- 7) 脳卒中治療ガイドライン 2004. 協和企画, 2004.
- 8) Tomura U, Uemura K, Inugami A, et al : Early CT finding in cerebral infarction : obstruction of the lentiform nucleus. Radiology, 18 : 463-467, 1988.
- 9) von Kummer R, Nölte PN, Schnittger H, et al : Detectability of cerebral hemispheric ischemic infarcts by CT within 6h of stroke. Neuroradiology, 38 : 31-33, 1996.
- 10) 中川原譲二, 瓢子敏夫, 片岡丈人, 他 : 血栓溶解療法における画像診断 (SPECT/PET, CT/MRI) の役割. 脳と神経, 52 : 873-882, 2000.
- 11) Wu O, Koroshetz WJ, Østergaard L, et al : Predicting Tissue Outcome in Acute Human Cerebral Ischemia Using Combined Diffusion-and Perfusion-Weighted MR Imaging. Stroke, 32 : 933-942, 2001.
- 12) Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, et al : Threshold of focal cerebral ischemia in awake monkeys. J Neurosurg, 54 : 773-782, 1981.
- 13) 高田達郎, 中川原譲二, 瓢子敏夫, 他 : 局所血栓溶解療法における脳血流量と脳梗塞出現の有無との関係 : ^{133}Xe -SPECT による評価. 脳卒中, 20 : 573-576, 1998.



脳梗塞急性期における 神経画像診断の役割と治療

中村記念病院脳神経外科・脳卒中診療部
中川原 譲二

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神経画像診断が果たす役割は重要である。神経画像診断は、CT, MRIによる組織傷害の診断, SPECTも含めた灌流画像での脳循環動態の評価, 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ライズされる(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, 安全性を考慮すると, 脳循環動態の情報が必要である。

本稿では, 心原性脳塞栓あるいはアテローム血栓性脳梗塞の急性期における画像を用いた診断, 治療について考察する。

心原性脳塞栓症の急性期治療

1) 脳梗塞急性期の血行再建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^{1~5)}。アテローム血栓性梗塞に関する急性期治療のエビデンスはまだないが, 現在慢性期治療ではEC-ICバイパス, CEA, ステント治療のエビデンスが確立されつつある。

2) ischemic penumbra と core

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。また, SPECTにより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。これらの画像診断によって, 血栓溶解療法の適応を判定する。

3) 脳卒中治療ガイドライン2004

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は高く, 米国のNINDSトライアル¹⁾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 II⁵⁾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, シングルフォトンエミッションCT(SPECT)などで残存血流が35%未満は推奨されない(グレードD)^{6,7)}。

4) therapeutic window

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

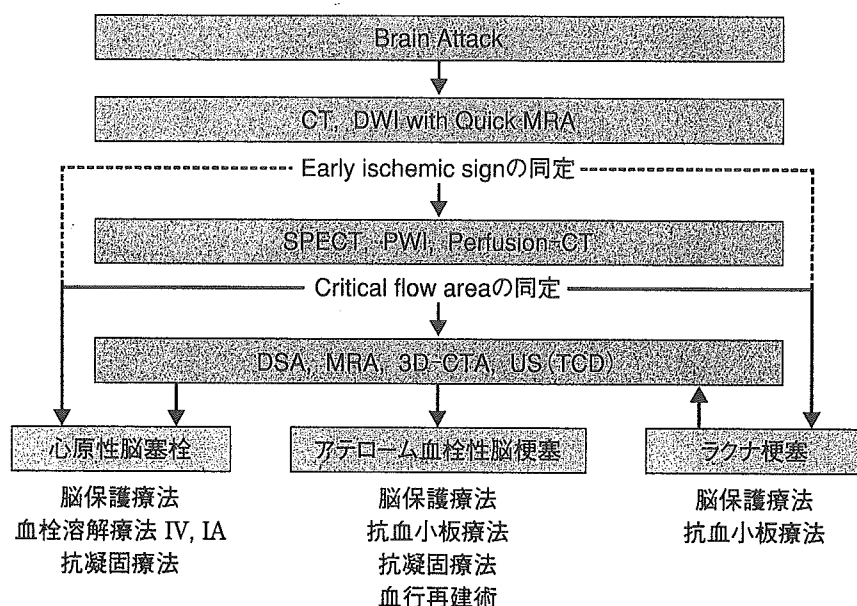


図1 脳梗塞急性期の神経画像診断と治療選択

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。

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。

アテローム血栓性脳梗塞と progressing stroke

1) 急性期の血行再建とガイドライン

アテローム血栓性脳梗塞で 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く、脳卒中ガイドライン2004ではCEA（緊急頸動脈内膜剥離術）、経皮的血管形成術（PTA）とステント留置術のいずれも十分な科学的根拠はない（グレードC1）とされている。

2) 薬物治療

脳梗塞急性期の薬物治療として、抗脳浮腫、抗凝固、抗血小板、脳保護、血液希釈がガイドラインで示されている。抗脳浮腫についてはグリ

セロール静脈内投与がグレードB、抗凝固療法として発症48時間以内で病変最大径が1.5cmを超すような脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）には選択的トロンビン阻害薬のアルガトロバンがグレードBと推奨されている。抗血小板療法ではアスピリン160～300mg/日がグレードA、脳保護薬のエダラボンがグレードBと勧められている。血漿増量薬を用いた血液希釈療法は十分な科学的根拠がない（グレードC1）とされている。

3) 頭蓋内内頸動脈閉塞病変に対するバイパス手術

上記の五つの薬物治療を行っても症状が進行する場合に、われわれは一定の criteria に基づいて急性期のバイパス適応症例を選択しているが、バイパス手術による梗塞進展の抑止効果を認めている。

頭蓋内内頸動脈が閉塞し progressing stroke を呈した症例（59歳、女性）にバイパス手術を施行したところ、皮質の血流改善、梗塞の進展抑制が認められ、3ヵ月後のmRSは2の自立するレベルまで改善し、上肢障害はあるが、歩行できる状態となった（図2）。

JET study以降での急性期バイパス手術群とJET群における急性期の血流を検討した。JET

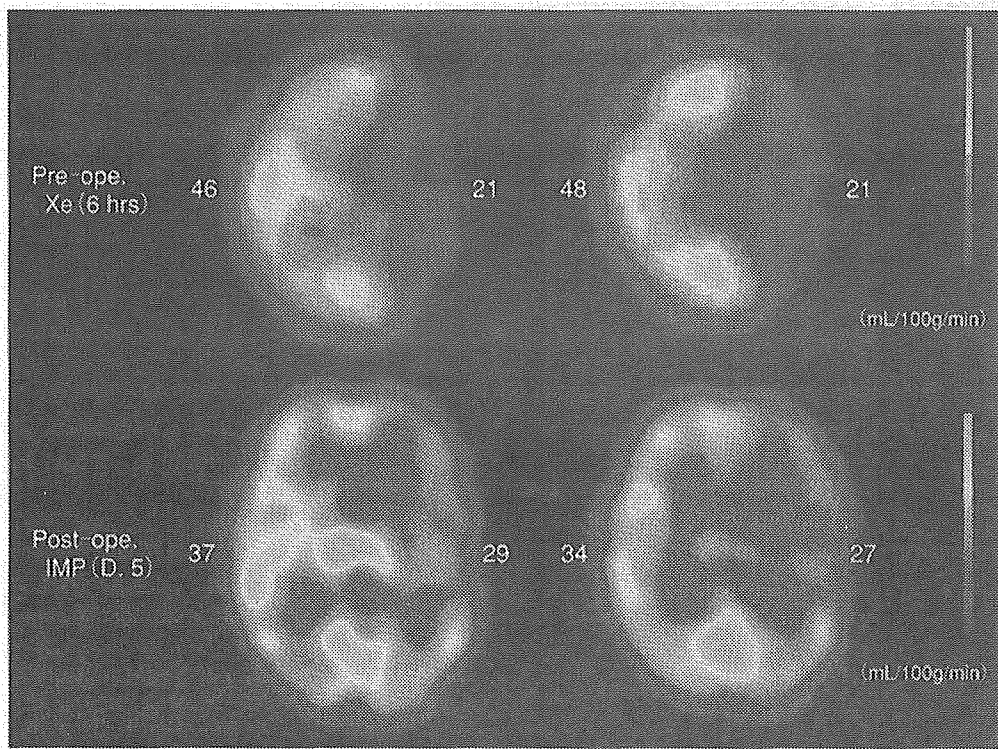


図2 急性期バイパス手術により改善がみられた頭蓋内内頸動脈閉塞症例の脳血流 SPECT

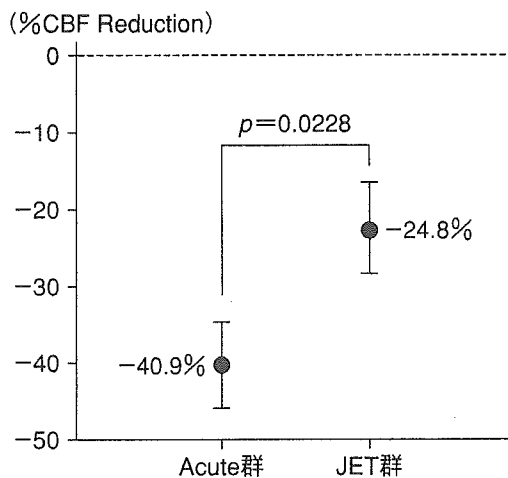


図3 急性期バイパス群およびJET群の発症直後の % CBF減少率

群は健側に対して24.8%減であるのに対して、急性期バイパス群は40.9%減と強い虚血を呈しており、このバイパス群は血行力学的脳虚血 Stage IIの最重症例に相当していた(図3)。急性期のバイパス手術により脳梗塞の拡大が抑止されることから、Stage II最重症例に対する急性期バイパス手術の適応も考えられる(図4)。

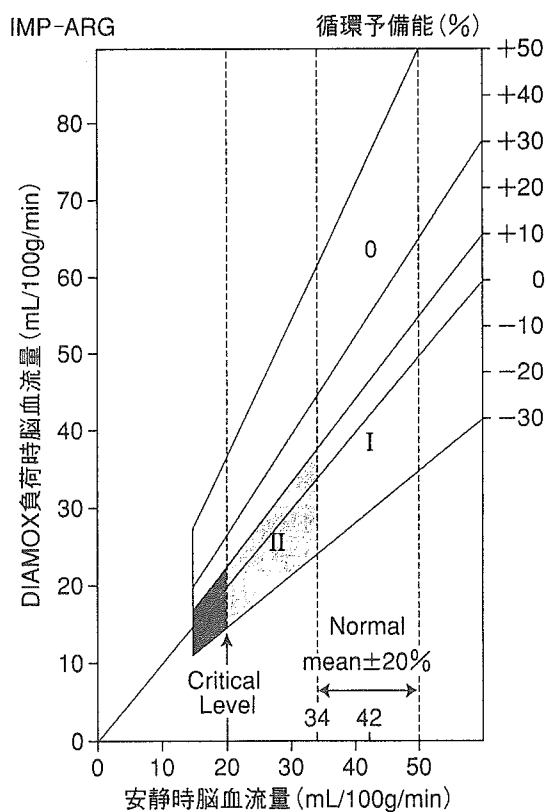


図4 急性期バイパスが適応となる progressing stroke と血行力学的脳虚血の重症度評価

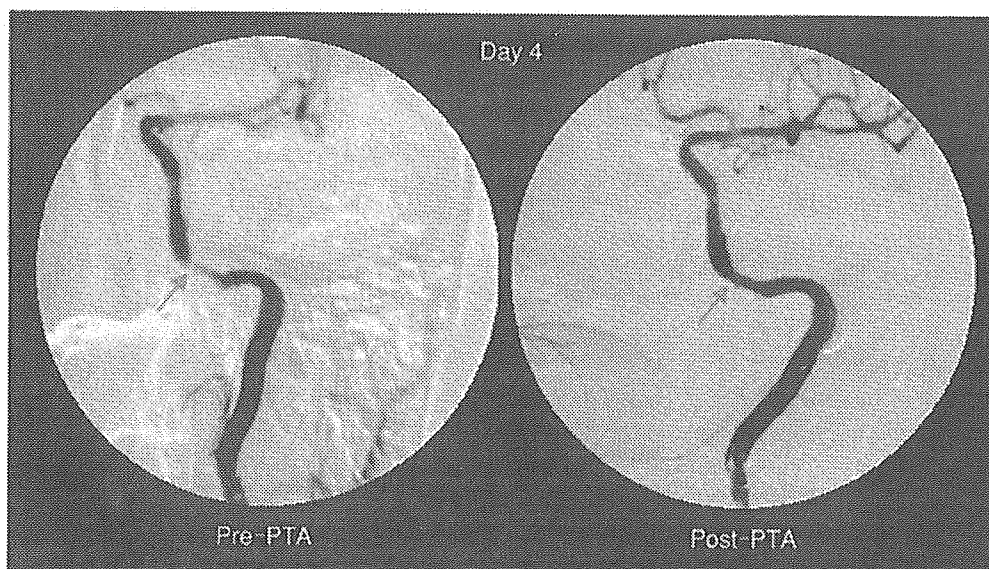


図5 PTAにより改善がみられた錐体骨部内頸動脈狭窄性病変症例の脳血管造影(1)

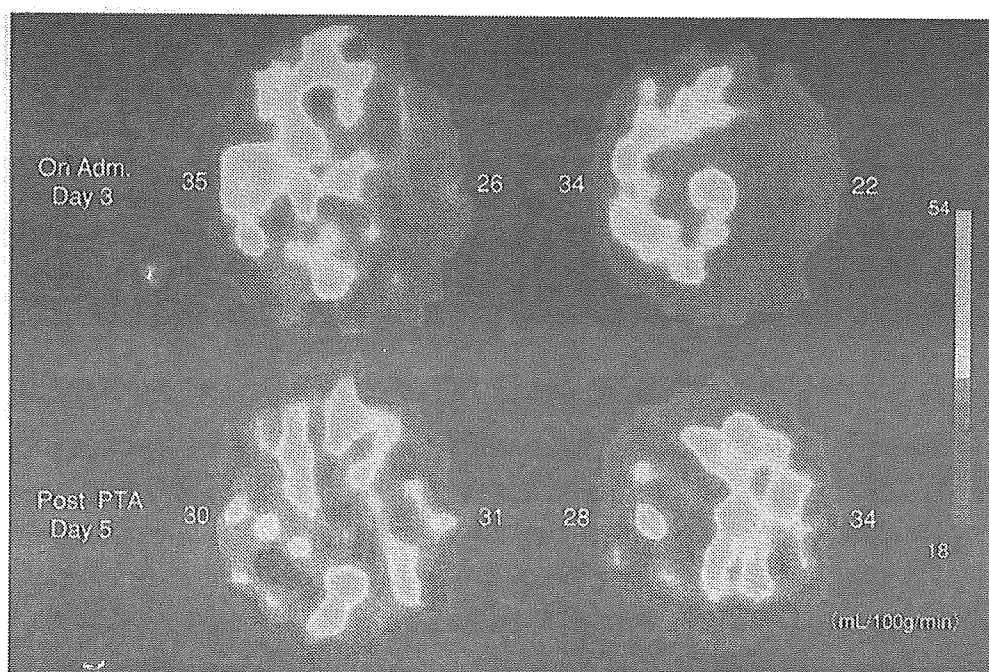


図6 PTAにより改善がみられた錐体骨部内頸動脈狭窄性病変症例の脳血流SPECT(2)

われわれは、全身血圧の変動がない神経症候の増悪、DWIによる皮質下梗塞巣の進行性拡大、健側の50～60%の残存脳血流量がみられる症例に対して、発症～72時間の血行再開を考えているが、これについても今後トライアルによる検証が必要であろう。

4) 錐体骨部内頸動脈狭窄性病変に対するPTA

われわれは、皮質下に徐々に小梗塞があらわ

れ右麻痺が進行した錐体骨部内頸動脈狭窄性病変の症例にPTAを施行したところ、梗塞進行の抑止、脳血流の改善が認められた(図5, 6)。クリティカルレベルの虚血グループに対して血管内治療のアクセスも考慮する必要がある。

5) 頸部内頸動脈狭窄性病変に対するPTA, ステント, CEA

われわれが経験した頸部内頸動脈狭窄性病変

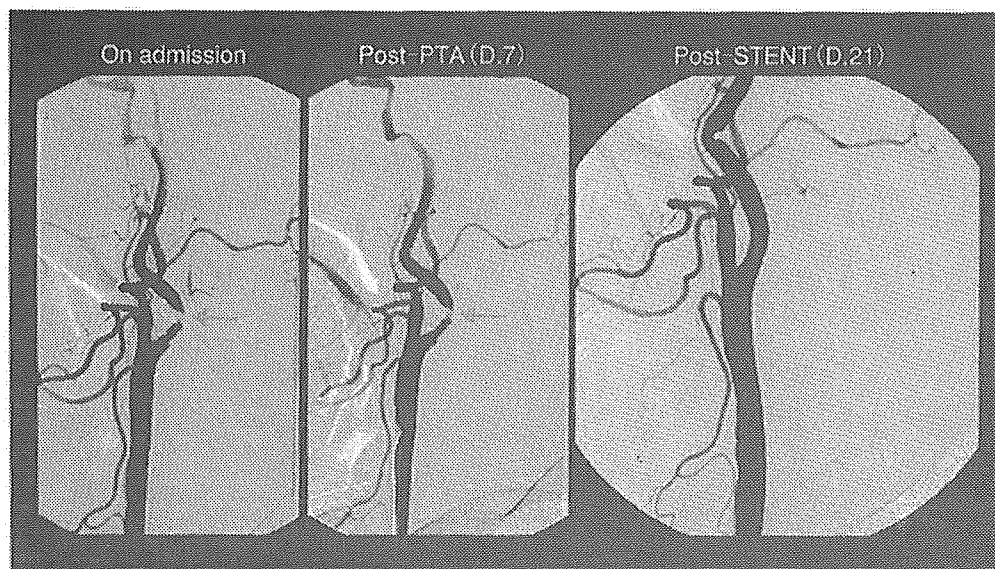


図7 PTAにより改善がみられた内頸動脈狭窄性病変症例の脳血管造影(1)

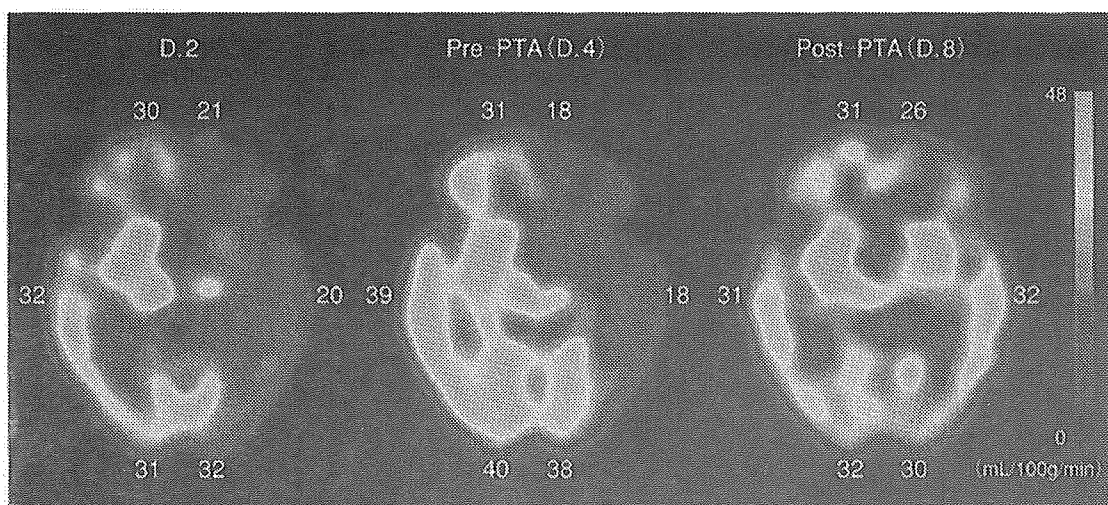


図8 PTAにより改善がみられた内頸動脈狭窄性病変症例の脳血流SPECT(2)

の急性期症例を以下に呈示する。

76歳，女性：左内頸動脈に9割以上の狭窄があり，7日目にPTAを行ったところ，脳血流が改善し，3週目にステントを留置した(図7)。エコーでは入院時のpeak systolic velocityが400 cm/sを超えており，五つの薬物治療でも約300 cm/sであったが，PTA施行後に182 cm/s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(図8)。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：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低下している状態であり，治療前の脳血管造影では，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(図9)。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(図10)。エコーをみると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CEAを行った。

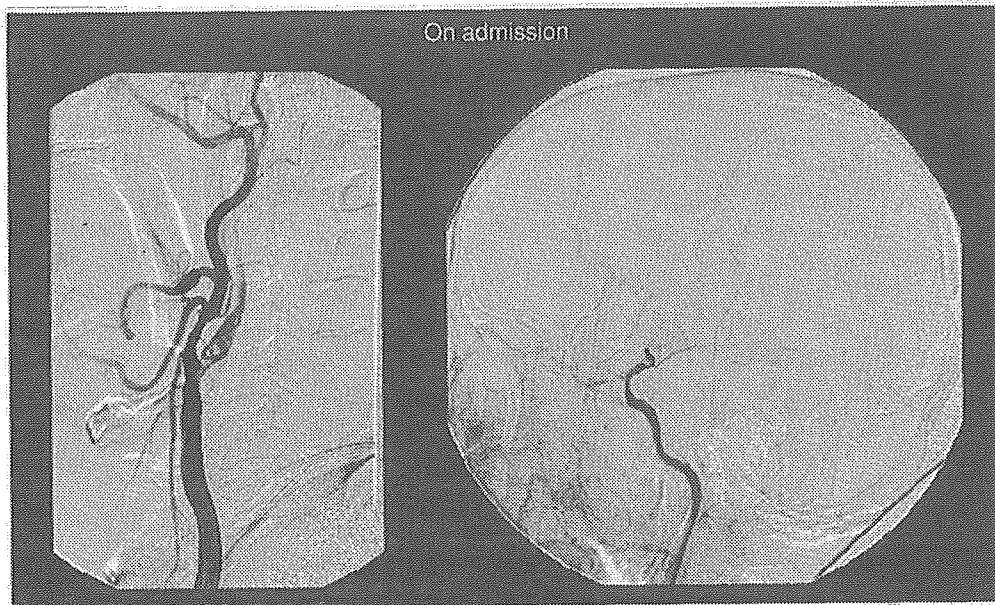


図9 急性期薬物治療前の内頸動脈狭窄症例の血管造影(1)

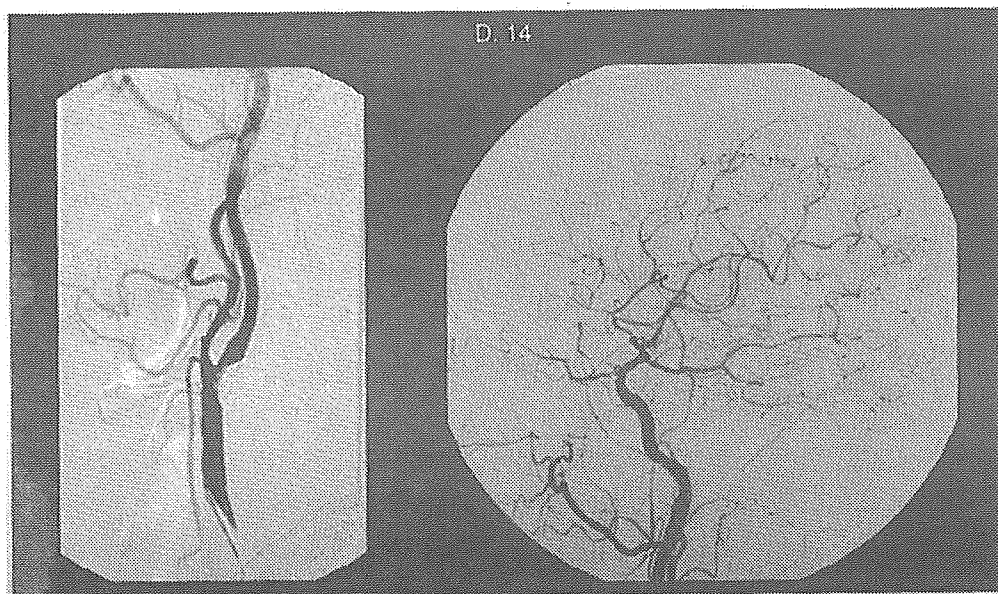


図10 急性期薬物治療後の内頸動脈狭窄症例の血管造影(2)

6) progressing stroke に対する血管内治療

急性期の狭窄症例に対してCEA,あるいはステントを施行する際,現時点では抗凝固あるいは抗血小板等の薬物治療で初期経過を観察し,治療のタイミングをはかることが原則と考えられる。

ただし progressing stroke に対する血管内治療では,PTA後の急性閉塞を考慮して,ステントによるバックアップを常に考えなければいけな

い。また,不安定アテローム血栓の破碎に対して十分な抗凝固治療を併用する。さらに,血行力学的脳虚血の軽症化を治療の目標とする場合には,狭窄のわずかな改善による脳灌流圧の上昇によっても脳血流が改善する。急性期治療には血管内治療も含むストラテジーを考えておく必要がある。

急性期アテローム血栓性脳梗塞にみられる progressing stroke は,血行力学的脳虚血 Stage

IIの中でも最重症のクリティカルグループに相当し、まだエビデンスレベルは低いですが、神経学的な増悪が考えられる進行症例に対して上記の血行再建治療を考慮する必要がある。

まとめ

脳梗塞急性期にはCTやMRIによる組織診断、灌流画像を用いたpenumbraの診断、責任血管病変の同定を行い、場合によっては血行再建というオプションも考慮する必要がある。

文 献

- 1) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-7.
- 2) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274:1017-25.
- 3) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352:1245-51.
- 4) Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M, et al. The PROACT Investigators: PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke* 1998;29:4-11.
- 5) Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA* 1999;282:2003-11.
- 6) Ueda T, Sakaki S, Yuh WT, Nochide I, Ohta S. Outcome in acute stroke with successful intra-arterial thrombolysis and predictive value of initial single-photon emission-computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:99-108.
- 7) Ezura M, Takahashi A, Yoshimoto T. Evaluation of regional cerebral blood flow using single photon emission tomography for the selection of patients for local fibrinolytic therapy of acute cerebral embolism. *Neurosurg Rev* 1996;19:231-6.

討 論

座長 日本大学医学部脳神経外科 片山 容一

片山 中川原先生、ありがとうございます。急性期の血行再建が重要であるという意見を示されました。その時点でのストロークの病態にはあまり関係なく、血行力学的な改善を図るのがよいと理解しましたが、それによろしいでしょうか。

中川原 血行力学的脳虚血の重症度がステージIIの範疇に入るグループで、梗塞が皮質下に局限する症例に対して急性期の血行再建が重要と思われます。JET研究が行われた約6年間、われわれは急性期バイパスを行いませんでした。

保存的治療では、皮質下に大きな梗塞をつくってしまい、アウトカムは極めてよくないという結果でした。血行力学的な急性期脳虚血で、皮質梗塞が回避されているグループに対しては、何らかの血行再建を考える必要があります。ただ、薬物治療で脳循環動態が改善する場合がありますので、発症から3日目、4日目でも神経症状の進行がある場合にオプションとしてのバイパス、あるいは血管内治療を考慮すべきであると考えています。

片山 ありがとうございます。

脳ドックの現状と課題

中川原 譲二¹⁾

1) ながわら じょうじ / 中村記念病院脳神経外科 部長

- ◇ 脳ドックについては、無症候性の脳および脳血管疾患の早期発見と予防という点から大きな期待がかけられているが、その自然経過、薬物や手術による介入の影響については、いまだエビデンスレベルの高い知見がほとんど集積されていない。
- ◇ 今後、脳ドックの有用性が確立されるためには、検診結果についての判定と指導を標準化し、データベース化することにより、将来の疾病がどの程度防止されるかをEBMの観点から科学的に検証することが課題となる。
- ◇ 日本脳ドック学会が策定した『脳ドックのガイドライン2003』に基づいて、最近の脳ドックで推奨されている検査対象と標準的な検査方法について解説するとともに、脳ドックで見つかった無症候性の脳血管疾患に対する対処方法について述べた。

KeyWords

脳ドック
MRI
MRA
無症候性脳梗塞
無症候性脳出血
未破裂脳動脈瘤

【連絡先】

〒060-8570 北海道札幌市中央区南1条西14丁目
中村記念病院脳神経外科

はじめに

日本脳ドック学会が策定した『脳ドックのガイドライン2003』¹⁾によると、脳ドックの目的は、「無症状の人を対象に、MRI(磁気共鳴画像診断)、MRA(磁気共鳴血管画像診断)による画像診断を主検査とする一連の検査により、無症候あるいは未発症の脳および脳血管疾患あるいはその危険因子を発見し、それらの発症あるいは進行を防止すること」とされている。そして、脳ドックで発見される代表的異常所見としては、表1に示す病変などがあり、現時点における知見に基づいて推奨される指針が示されている。

この新しい形の検診については、無症候性の脳および脳血管疾患の早期発見と予防という点から大きな期待が寄せられているが、その自然経過、薬物や手術による介入の影響については、いまだエビデンスレベルの高い知見がほとんど集積されていないことが問題点である。本稿では、最近の『脳ドックのガイドライン2003』で推奨されている検査対象と標準的な検査方法について解説するとともに、脳ドックで見つかった無症候性の脳血管疾患に対する対処方法について述べる。

表1 脳ドックで発見される代表的異常所見

- 1) 症候性脳梗塞
- 2) 大脳白質病変
- 3) 無症候性脳出血
- 4) 無症候性・脳主幹部動脈狭窄・閉塞
- 5) 無症候性未破裂脳動脈瘤
- 6) 無症候性脳動脈静脈奇形・海綿状血管腫・もやもや病
- 7) 無症候性脳腫瘍および腫瘍様病変

表2 脳ドックで行われる検査項目

- 1) 問診および診察(必須)
- 2) 血液・尿・血液生化学検査(必須)
- 3) 心電図検査やduplex血管超音波検査
- 4) 認知症のスクリーニング検査として脳血流SPECT検査や心理検査(オプション)
- 5) MRI診断(T_1 強調画像、 T_2 強調画像、FLAIR画像(またはプロトン密度画像)、および T_2^* 強調画像)
- 6) MRA診断(頭部は3D-TOF法、動脈は2D-TOF法もしくは3D-TOF法)

検査対象と整備すべき機器と設備

脳ドックの積極的な対象は中・高齢者であり、リスクの低い若年者や超高齢者は積極的な対象とはならない。さらに中・高齢者のなかでも、脳卒中の家族歴、高血圧、肥満、喫煙などの危険因子を有するハイリスク群に対して重点的に受診を勧めるべきである。また、受診時や受診結果の説明時には、脳ドックの目的と意義、検査の内容とリスク、発見された異常所見とその対処法などについて十分に説明し、受診者の納得を得ることが必要である(適切なインフォームドコンセントが必要)。

脳ドックで行われる検査項目(表2)は一律ではないが、診断に値する検査の精度が常に確保されなければならない。整備すべき機器と設備として、高性能MR装置、高次脳機能検査のためのソフトと人材、血液生化学検査システム、心電図測定機器、脳ドック専用診療録、インフォームドコンセントのための部屋、脳ドック受診者の控え室、超音波検査機器、などが推奨されている。

検査項目とその目的

問診および診察、血液・尿・血液生化学検査は必須であり、これらは脳卒中の一次予防のための介入可能な疾患を検出するために行われる。心電図検査やduplex血管超音波検査は、危険因子のスクリーニング検査として推奨される。特に血管超音波検査では、Bモード断層法とパルスドプラ法を組み合わせ、アテロームプラークや狭窄・閉塞病変の観察や血流速度の計測を行う²⁾。動脈硬化の初期変化の検出は、他の危険因子との関連の把握や心血管系の血管事故の予知などにも役立つ。その他の選択(オプション)検査では、認知症のスクリ

ーニング検査として脳血流SPECT(単光子放射型コンピュータ断層撮影法)検査や心理検査などが行われる。

MRI診断は、主として無症候性脳梗塞や大脳白質病変、無症候性脳出血の検出のために行われる。従って、少なくとも10mmかそれより薄いスライスで撮像された T_1 強調画像、 T_2 強調画像、ならびにFLAIR画像(またはプロトン密度画像)および可能な限り微小出血痕検出のための画像(T_2^* 強調画像)を含む鮮明な頭部軸位画像で行うことが推奨されている。

無症候性の脳ラクナ梗塞のMRI所見は、 T_2 強調画像、FLAIR画像(またはプロトン密度画像)のいずれかで、周辺が不明瞭で不規則な型をした最大3mm以上の高信号域を呈し、 T_1 強調画像で同部に低信号が見られる³⁾。

一方、鑑別すべき拡大血管周囲腔(état cribré)の所見の特徴は、大きさが3mm未満、一般に整形で均質、周囲に信号変化を伴わない、穿通動脈、髄質動静脈の走行に沿う、などである。ただし、大脳基底核下3分の1の部位の拡大血管周囲腔ではしばしば左右対称性で、径3mmを超えることも少なくない⁴⁾。血腫瘢痕は多くは線状、三日月状ないし円弧状の病変で、 T_1 強調画像で中心部が低信号、 T_2 強調画像で高信号である。 T_2 強調画像にて周辺部にヘモジデリン沈着による輪状の低信号が見られる。微小脳出血(micro bleeds)^{5,6)}は T_2^* 強調画像にて多くは多発性の低信号として認められる。

大脳白質病変は、 T_2 強調画像やFLAIR画像(またはプロトン密度画像)上で脳室周囲白質や深部・皮質下白質に高信号病変を呈し、 T_1 強調画像では等信号あるいは大脳灰白質と同程度の軽度低信号を示す。大脳白質病変は脳室周囲病変(Periventricular hyperintensity: PVH)と深部皮質下白質病変に分けられる。

MRA診断は、未破裂脳動脈瘤ならびに頭部の主幹動脈の閉塞・狭窄病変や、動脈の狭窄・閉塞を検出するために行われる。前者の検出では、3D-TOF(time of flight)法による撮像を原則とする。画像は、ウイリス輪を中心にして、①左右方向に角度を変えた画像と②前後方向に角度を変えた画像を作成

する。立体視が可能な角度で回転させた画像であることが望ましい。後者の検出では2D-TOF法もしくは3D-TOF法により撮像する。撮像範囲は総頸動脈分岐部を中心に総頸動脈、外頸動脈、内頸動脈が含まれるようにし、左右方向に角度を変えた画像を作成する。最近では脳動脈の三次元的描出も可能(3D-MRA)となり、頭蓋内の未破裂脳動脈瘤や脳主幹動脈の閉塞・狭窄の検出精度の改善が得られている。

無症候性の脳血管疾患に対する対処方法

無症候性脳梗塞は脳卒中の高危険因子である。無症候性ラクナ梗塞に対する抗血小板療法は、症例に応じて慎重に行うべきである⁷⁾。無症候性脳梗塞の最大の危険因子は高血圧であり、高血圧例には適切かつ十分な降圧療法が必要である。患者への説明には十分な注意を払い、いたずらに不安感を募らせないようにすべきである。無症候の境界域(分水嶺)脳梗塞では、その心臓側の脳主幹動脈の狭窄・閉塞を詳しく検討する必要がある。

大脳白質病変のうち、特に高度なPVHを有する症例は脳卒中発症の高危険群である可能性があり、治療可能な危険因子、特に高血圧に対して積極的治療を行う。高度な白質病変は認知機能低下、前頭葉機能の低下を来す可能性があり、危険因子の治療は血管性痴呆の予防の観点からも重要である⁸⁾。

無症候性微小脳出血(micro bleeds)は、症候性脳出血を生じる可能性があるため、積極的な血圧管理が必要である。

無症候性・脳主幹動脈の狭窄・閉塞には専門医による注意深い評価が勧められる。禁煙・節酒を勧め、高血圧、高脂血症、糖尿病などの危険因子の治療を行う。頸動脈の無症候性高度狭窄では、抗血小板療法を含む内科的治療に加え、頸動脈内膜剥離術が推奨される⁹⁾。頸動脈内膜剥離術は手術および周術期管理に熟達した施設で行う。無症候性主幹動脈閉塞・狭窄病変に対しては脳循環検査を行い、専門医による評価の上、必要に応じて抗血小板療法を行う。

未破裂脳動脈瘤が発見された場合は、その医学

的情報について正確かつ詳細なインフォームドコンセントが必要である。脳動脈瘤が硬膜内にある場合は、原則として手術的治療(開頭術あるいは血管内手術)を検討する。一般に、脳動脈瘤の最大径が5mm前後より大きく、年齢が70歳以下で、その他の条件が治療を妨げない場合は手術的治療が勧められる。最大径が3~4mmの病変、また70歳以上の場合にも脳動脈瘤の大きさ、形、部位、手術のリスク、患者の平均余命などを考慮して個別に判断する。

手術が行われない場合は、発見後6か月以内に画像による脳動脈瘤の大きさ、形の変化、症候の出現などの観察が必要で、増大あるいは突出部(bleb)の形成が認められた場合には手術的治療を勧める。変化のない場合は、その後少なくとも1年間隔で経過観察を行う。観察期間中は喫煙、高血圧など、脳動脈瘤破裂にかかわる危険因子の除去に努める。脳動脈瘤が発見されなかった場合、3年以内の再検査の必要性は低いとされる。

現在わが国では、未破裂脳動脈瘤の自然歴および治療の危険性に関与する因子の同定、未破裂脳動脈瘤の大規模なデータベースの構築を目指して日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査(UCAS Japan)¹⁰⁾が進行している。その結果により、未破裂脳動脈瘤に対するより合理的な治療指針が今後確立するものと考えられる。

おわりに

脳ドックは、画像検査技術の進歩により必然的に生まれた新しい形の脳および脳血管の検診であり、わが国ではMR機器の導入数の増大とともに急速に普及した。脳卒中の発症あるいは進行を防止するための脳ドックは、言うまでもなく、各種画像検査による無症候性脳血管病変の診断にとどまることなく、危険因子のコントロールと一体のものとして管理されなければならない。従って、各医療機関で脳ドックを行う場合には脳卒中専門医による対応が必要である。

今後、脳ドックの有用性が確立されるためには、検診結果についての判定と指導を標準化し、データベース化することにより、将来の疾病がどの程

度防止されるかをEBMの観点から科学的に検証することが課題となる。そうした取り組みによって、はじめて脳ドックの医療経済上の効果についても検証されるに違いない。予防医学としての脳ドックを普及発展させるためには、根拠に基づいた正しい利用法と有用性の確立こそが重要である。

文 献

- 1) 脳ドックの新ガイドライン作成委員会：脳ドックのガイドライン2003。日本脳ドック学会，北海道，2003。
- 2) 日本脳神経超音波学会頸動脈エコー検査ガイドライン作成委員会：頸動脈エコーによる動脈硬化性病変評価のガイドライン(案)。Neurosonology, 15 : 20-33, 2002。
- 3) 澤田 徹，他：無症候性脳血管障害の診断基準に関する研究。脳卒中, 19 : 489-493, 1997。
- 4) 奥寺利男，他：血管周囲腔；映像上から。脳と神経, 52 : 671-960, 2000。
- 5) Chan S, *et al.* : Multifocal hypointense cerebral lesions on gradient-echo MR are associated with chronic hypertension. AJNR Am J Neuroradiol, 17 : 1821-1827, 1996。
- 6) Roob G, *et al.* : Frequency and location of microbleeds in patients with primary intracerebral hemorrhage. Stroke, 31 : 2665-2669, 2000。
- 7) 内山真一郎：無症候性脳梗塞への対応。脳と循環, 7 : 201-205, 2002。
- 8) 小林祥泰：無症候性脳梗塞の臨床的意義。神経研究の進歩, 45 : 450-460, 2001。
- 9) Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study : Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. JAMA, 273 : 1421-1428, 1995。
- 10) UCAS Japan 事務局：日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査の現況；中間報告I。脳神経外科ジャーナル, 11 : 256-364, 2002。

6

病型別, 年代別, 性別にみた脳卒中の
地域間(札幌と全国)比較

- ▶ 当該地域の脳梗塞の病型は, J-MUSICに登録された全国調査と比較して, アテローム血栓性脳梗塞, ラクナ梗塞の頻度は同等で, 心原性脳塞栓の頻度が比較的高かった。
- ▶ 男女とも心原性脳塞栓の頻度が, 50歳代を境に高齢になるほど高くなる傾向にあった。
- ▶ 脳出血の部位別頻度は, 秋田県脳卒中発症登録データと比べ脳幹出血が高率であった。
- ▶ 部位別の発症年齢では, 男性の脳幹出血, 女性の尾状核出血が若年発症であった。

2000年1月から2004年11月までに当院(札幌市)の急性期脳卒中入院台帳に登録された4,091例の患者データのなかから, 急性期脳卒中の地域における実態を知る目的で, 脳梗塞と脳出血の病型別, 年代別, 性別頻度を調査し, これまでに報告された他地域の調査と比較した。

脳梗塞

従来, わが国の脳梗塞ではラクナ梗塞の頻度が高いとされてきたが, 2001年に報告された山口班(J-MUSIC)の全国調査¹⁾では, ラクナ梗塞の減少とアテローム血栓性脳梗塞の増加がみられ, 大都市圏で両者の頻度が逆転した。2000年1月から2004年11月までの約4年間に当院の脳卒中入院台帳に登録された脳梗塞2,743例の病型分類をみると, 3大病型のうち, 心原性脳塞栓が26.9%, アテローム血栓性脳梗塞が30.6%, ラクナ梗塞が34.7%であった(図1)。各病型の頻度はJ-MUSICの全国平均の結果と比較して, アテローム血栓性脳梗塞, ラクナ梗塞の頻度は同等で, 心原性脳塞栓の頻度が比較的高かった。ラクナ梗塞とアテローム血栓性脳梗塞の頻度に逆転はみられないものの, アジア型から欧米型へと移行しつつある傾向は, わが国の地方都市でも確実に進行している。

当院で登録された脳梗塞の発症平均年齢は69.6歳(J-MUSICの解析結果と同等)で, 男性が67.5歳, 女性が72.9歳であり, 3大病型ともに女性が5~6歳高齢であった(図2)。また, 性別発症頻度については, 脳梗塞全体では男性が1,693例61.7%, 女性が1,050例38.3%で, 3大病型のなか

ではアテローム血栓性脳梗塞の頻度が男性で65.0%と若干高かった。

年代別にみると, 脳卒中急性期患者データベース(JSSRS)研究²⁾と同様に, 男女ともに心原性脳塞栓の頻度が若年代で高く, 50歳代を境に高齢になるほど高くなる傾向にあった(図3, 図4)。高齢者における非弁膜性心房細動(nonvalvular atrial fibrillation; NVAF)の罹患率の漸増との関連が示唆された。

脳出血

2000年1月から2004年11月までに当院で登録された脳出血例は868例で, 全脳卒中に占める割合は全体の21%前後であった。近年, 脳出血の割合は脳梗塞の増加により相対的に減少していると思われるが, 脳卒中のわずか10%を占めるにすぎない欧米よりもはるかに高い頻度である。登録症例の出血部位別の頻度は図5のようになり, その相対頻度は秋田県脳卒中発症登録のデータ³⁾と比較して, 脳幹出血の頻度が10.4%と高かった。当院で登録された脳出血の発症平均年齢は64.5歳で, 男性が62.4歳, 女性が67.3歳であり, 女性が5歳前後高齢であった(図6)。部位別の発症年齢をみると, 男女とも出血部位によって発症年齢が異なり, 男性では脳幹出血と尾状核出血, 女性では尾状核出血が比較的若年発症で, 男女ともに視床出血, 皮質下出血, 小脳出血が比較的高齢発症であった。性別発症頻度については, 男性が501例57.7%, 女性が367例42.3%であったが, 脳幹出血では男性の頻度が66.7%と高く, 尾状核出血では女性の頻度が56.7%と高かった。

●文献 1) 山口武典. 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究. 健康科学総合研究事業研究・平成12年度研究報告書. 2001.
2) 小林祥泰. 脳梗塞急性期患者データベースの構築に関する研究. 21世紀型医療開拓推進研究事業・平成13年度研究報告書. 2002.
3) 鈴木一夫. 脳出血. 小林祥泰監修. 脳卒中ナビゲーター. メディカルレビュー社; 2003. p132-3.

図1 脳梗塞患者の臨床病型分類

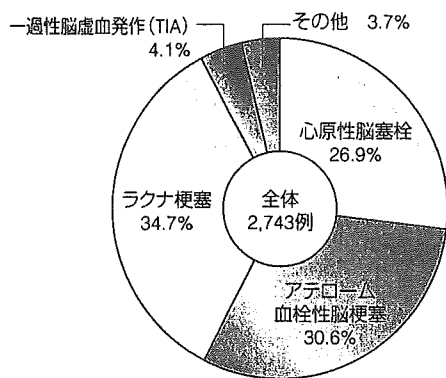


図2 脳梗塞患者の病型別・性別平均年齢と標準偏差

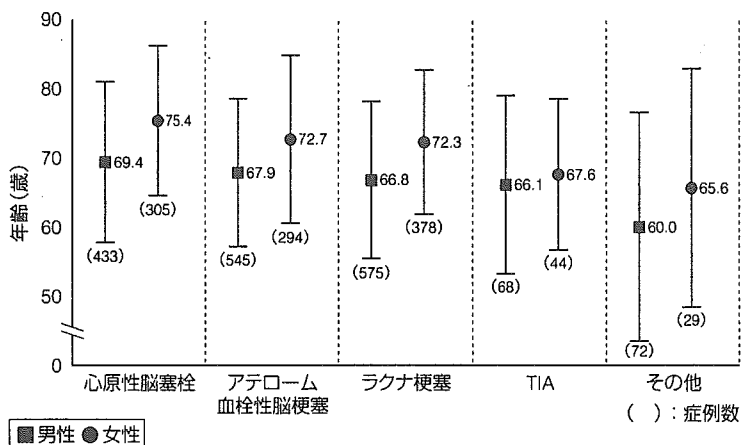


図3 年代別の男性脳梗塞患者の臨床病型分布

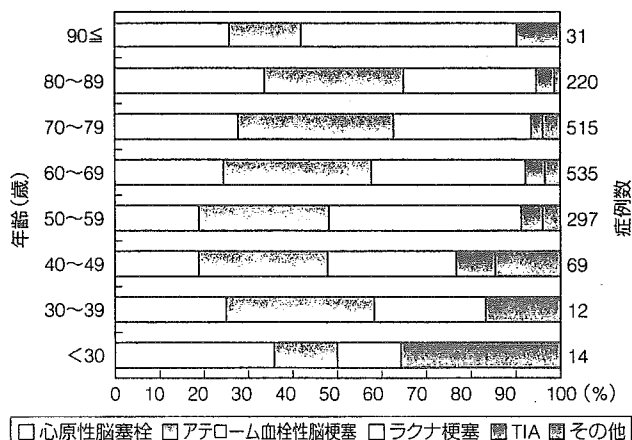


図4 年代別の女性脳梗塞患者の臨床病型分布

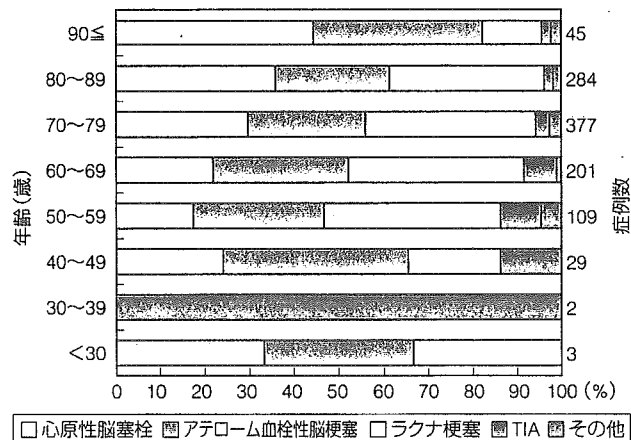


図5 脳出血患者の出血部位別分類

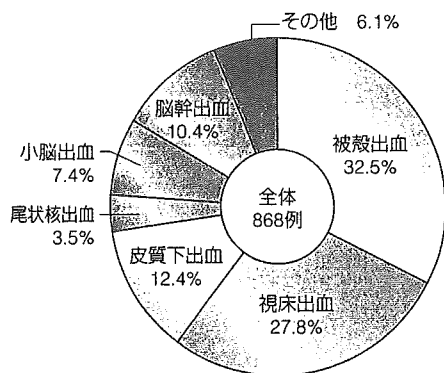


図6 脳出血患者の出血部位別・性別平均年齢と標準偏差

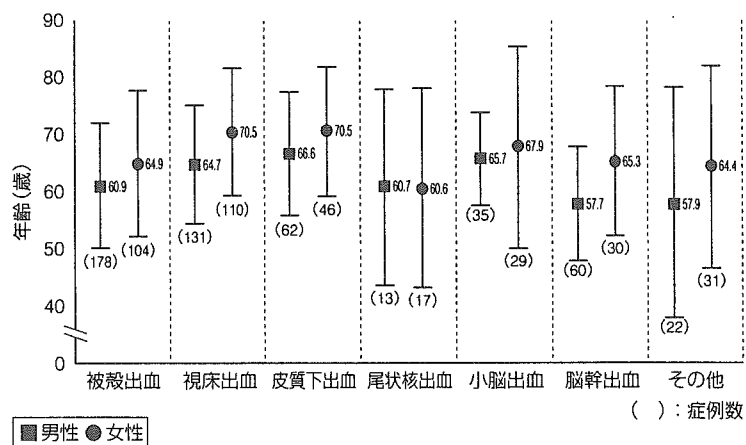


図1~6のデータは、いずれも2000年1月~2004年11月までに登録されたものである。