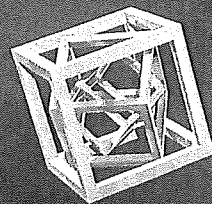


神経疾患 最新の治療 2006-2008

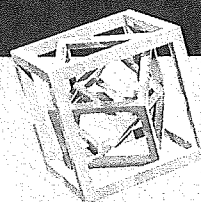


〔編集〕

小林祥泰 島根大学医学部附属病院院長 水澤英洋 東京医科歯科大学教授

巻頭トピックス

1. 脳血管内治療の最先端：米国の最新情報を含めて
2. 神経疾患の再生医療
3. 神経疾患の遺伝子治療：脳腫瘍の免疫療法の限界も含めて
4. t-PAの臨床応用：血栓溶解療法
5. 脳硬塞治療におけるアストロサイト機能改善薬の意義
6. 定位脳手術と脳深部刺激療法
7. 磁気刺激治療法
8. 痙性麻痺に対するbaclofen髄腔内持続投与療法
9. ロボティックサージェリー（精密手術）
10. 低体温療法
11. 低髄液圧症候群のブラッドパッチ治療
12. ポリグルタミン病の診断と治療



南江堂

9 もやもや病

藤村 幹 富永悌二

もやもや病は、両側内頸動脈終末部、前および中大脳動脈近位部が進行性に狭窄・閉塞し、その付近に異常血管網の発達を認める原因不明の脳血管性疾患である。わが国においてはじめて報告された本疾患は東洋系に多くみられ、現在国内に約7,500人の受療患者がいると推定されている^{1,2)}。男女比は約1:1.8と女性に多いことが知られている¹⁾。本症の病因に関しては、HLA抗原や自己抗体の関与、血管炎説などが提唱されてきたが、定説は得られていない。約10%の家族内発症が報告されており、遺伝的素因の関与が示唆されている^{1,2)}。発症の年齢分布は二峰性を示し10歳以下を中心とする若年型と30~40歳を中心とする成人型に区別される。幼小児期ならびに若年発症の一過性脳虚血発作、脳梗塞、そして脳出血の原因として忘れてはならない疾患である。

虚血発症例に対しては直接ならびに間接血行再建術が有効で、脳血流の改善による虚血発作の抑制、脳梗塞への進行の予防が期待できる。とくに予後不良である幼小児期発症例に対しては血行再建術による速やかな脳血流改善が求められる。一方、出血発症例における再出血も重要な予後増悪因子であることが知られているが、血行再建術の再出血予防効果については現在、厚生労働省研究班による多施設間共同前向き無作為振り分け研究JAM (Japan Adult Moyamoya) trial が進行中で、その効果について検証中である^{1,2)}。

診断と検査

1. 臨床症状

若年型の多くは啼泣、吹奏、熱い食事を冷ます、などの過呼吸時に一過性の片麻痺、失語、感覚障害などの脳虚血症状にて発症する。とくに片麻痺の側が発作ごとに変わる場合には本疾患を考える。その他の初発症状として、知能低下、痙攣発作、頭痛、不随意運動などがある。一方、成人型では約半数が側副血行路である異常血管網の破綻、あるいは合併する動脈瘤の破裂による頭蓋内

出血にて発症し、出血部位に応じて意識障害、片麻痺、言語障害、精神症状などを呈する。出血のタイプは脳室内出血、くも膜下出血、脳出血と多彩である。

2. 画像検査所見と確定診断

CTでは基底核部または脳皮質部に限局性の低吸収域を認め、脳萎縮とくに前頭葉の萎縮がみられることが多い。小児例では皮質、皮質下梗塞が多く、梗塞側半球の著明な脳萎縮を認める。出血発症例では脳室内出血、くも膜下出血、脳出血を認める。脳波(小児例)では過呼吸による著明な徐波化と、過呼吸終了後徐波化がいったん減少した後に再度著明な徐波出現をみるのが特徴である(build upとre-build up)。確定診断には脳血管撮影による両側内頸動脈終末部の狭窄(閉塞)、異常血管網の発達の確認が必須であったが、最近ではMRAによる両側内頸動脈終末部の狭窄(閉塞)ならびにMRIによる基底核部の少なくとも一側で2つ以上の明らかなflow voidの確認(異常血管網と判定)により診断可能である。SPECTなどによる脳血流検査では多くの症例で両側大脳半球の血流低下ならびに脳循環予備能の低下がみられる。

治療の一般方針

1. 治療方針の立て方

虚血発症例に対しては早期の頭蓋外内血行再建術が有効である。乳幼児期発症例は予後不良のためとくに早期の血行再建術が望まれる。直接血行再建術としては浅側頭動脈・中大脳動脈(STA-MCA)吻合術、間接血行再建術としては種々の縫着術(encephalo-duro-arterio-synangiosis, encephalo-myo-synangiosis)があり、多くの症例では直接・間接血行再建の両者を両側に行っている。無症候性の半球に関しては、安静時ならびにacetazolamide負荷後のSPECTにより脳血流、脳循環予備能を評価し血行再建術の適応を決めて

いる。成人例においても約2割に血管病変(病期)の進行がみられることが知られているため¹⁾、バイパスの適応がないと判断された無症候性の本疾患に対しても臨床症状、ならびにMRI、MRAによる厳格なフォローアップが必要と考えている。出血発症例に対する血行再建術の再出血予防効果の有無については前述の通りまだ議論の余地があるが、虚血発作も併発しているもの、SPECTにて脳循環予備能が著しく低下しているものに対しては血行再建術を行っている。また無症候性の小出血を認める症例もまれならずみられ、最近ではMRI T2*強調像による微小出血の有無についても確認している。

2. 手術療法

a) STA-MCA 吻合術：顕微鏡下に浅側頭動脈を剝離し脳表の中大脳動脈の末梢に端側吻合する。術直後より脳血流の改善が期待できる。

b) 間接血行再建術(縫着術)：側頭筋や硬膜断端を脳表に接触させることにより虚血脳に向かう血管新生が惹起されることが知られている。多くの場合 STA-MCA 吻合術と組み合わせて用いられる。

c) 脳室内出血、脳出血をきたした症例：必要に応じて急性期に脳室ドレナージ、脳内血腫除去術を行っている。

d) 血行再建術後：虚血発作は改善し、脳血管造影またはMRAでは浅側頭動脈、中硬膜動脈などの血管の発達とそれに伴うもやもや血管の減少が認められる。周術期には反対側の虚血発作、過灌流による神経脱落症状の出現、出血性合併症、痙攣などに注意を要する。

3. 薬物療法

主幹動脈の閉塞・狭窄による血行力学的な脳虚

血が病態の本質であり、虚血発症例に対する治療の原則は血行再建術であると考えている。薬物療法として、虚血例に対しては急性期には抗酸化薬であるedaravone 60 mg/日と水分管理を行っている。慢性期にはバファリン81 mg錠などの抗血小板薬を用いている。小児例に対してはzonisamideなどの抗痙攣薬を用いることが多い。出血発症例においては必要に応じて降圧薬による血圧コントロールならびに水分管理を行っている。

処方例

小児例

①エクセグラン細粒 100 mg, 分2

成人例

①バファリン(81 mg), 1錠, 分1

②ケタス(10 mg), 3 Cap, 分3

③エクセグラン(100 mg) 2錠, 分2

患者指導のポイント

過換気、脱水を避けるように指導する。治療例、無症候性症例においても病期の進行と症状出現がありうることを十分説明し、定期的にMRI/MRAにてフォローアップする。

文献

- 1) 吉本高志：総括研究報告：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業：モヤモヤ病(ウイリス動脈輪閉塞症)に関する調査研究。平成16年度総括・分担研究報告書, p1-7, 2005
- 2) 吉本高志：総合研究報告：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業：モヤモヤ病(ウイリス動脈輪閉塞症)に関する調査研究。平成14～16年度総合研究報告書, p1-8, 2005

遺伝子異常と脳卒中

Genetics of stroke



野川 茂

Shigeru NOGAWA

慶應義塾大学医学部神経内科学教室

◎脳卒中の遺伝性疾患は、単一遺伝子異常によるものよりもむしろ多くの遺伝子の異常に起因すると考えられるもののほうが多いが、原因遺伝子あるいは遺伝子座が特定され、脳血管を中心とした異常を認める疾患は脳卒中の病態、個々の遺伝子の役割を考えるうえで重要である。虚血性脳卒中をきたす疾患には、びまん性白質脳症をきたす CADASIL、CARASIL のほか、脳および網膜の細血管に閉塞を認め、3 番染色体短腕に連鎖する HERNS などの一連の疾患群や、種々の遺伝性疾患との合併が報告されている家族性もやもや病が報告されている。一方、出血性脳卒中を呈する疾患では、脳アミロイドアンギオパチーのほか、脳動静脈奇形、脳動脈瘤をきたす疾患の原因遺伝子がつぎつぎと同定されている。



CADASIL, CARASIL, 遺伝性脳網膜細血管症, 家族性もやもや病, 脳アミロイドアンギオパチー

脳梗塞や脳出血の発症原因としては高血圧、糖尿病、心疾患など、従来知られている脳血管危険因子のほかに、近年遺伝的素因があげられるようになった。すなわち、脳卒中の家族歴は脳卒中の危険因子のひとつと考えられるようになってきている¹⁾。Framingham Study²⁾では父方あるいは母方の家系に脳梗塞あるいは TIA の家族歴を認めた場合、脳梗塞発症リスクはそれぞれ 2.4 倍、1.4 倍に増加すると報告されている。また、くも膜下出血や脳動脈瘤では家族歴は重要な危険因子であると認識されている³⁾。

脳卒中遺伝歴のある家系のなかには、頻度は少ないが Mendel の法則に一致する単一遺伝子異常が認められる場合がある (monogenic disorders)。そのもっとも代表的な疾患が常染色体優性遺伝を示し、びまん性大脳白質病変を呈する CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) である。CADASIL では頭蓋内細動脈に特徴的な所見が認められ、病態研究がもっとも進んでいる疾患のひとつである。一方、わが国では CADASIL に似るが常染色体劣性遺伝形式をとり、禿頭と腰痛とい

う特徴的な臨床症状を呈する白質脳症が報告されている。また、最近欧米では脳および網膜の細血管に共通して閉塞を呈し、3 番染色体短腕に原因遺伝子を有する一連の疾患群も報告されている。

これらの疾患は、単一遺伝子異常が直接的に内皮、平滑筋などの脳血管構造物に影響を及ぼしうることを示しており、脳卒中の病態、個々の遺伝子の役割を考えるうえできわめて重要と思われる。しかし、高血圧、動脈硬化などの心血管系危険因子と関連するほとんどの遺伝性疾患は種々の異なる単一遺伝子の異常により引き起こされたり、一つひとつの遺伝子の影響は小さいが、多くの遺伝子の異常により発生すると考えられる (polygenic disorders)。限られた誌面のなかで脳卒中における遺伝子異常をすべて網羅することは不可能であるが、虚血性および出血性脳卒中をきたす代表的遺伝性疾患を例にあげ、最近の脳卒中遺伝学の進歩について述べてみたい。

虚血性脳卒中をきたす遺伝性疾患

虚血性脳卒中をきたす遺伝性疾患には、血液凝固・線溶系の異常、血管の構成成分である弾性線

表 1 遺伝性脳血管障害(文献⁴⁾より改変)

疾患	遺伝形式	原因遺伝子(遺伝子座)
血液凝固異常		
プロテイン C 欠損症	AD	protein C(2q13-q14)
プロテイン S 欠損症	AD	protein S(3p11.1-q11.2)
第 V 因子(Leiden)異常	AD	第 V 因子(1q23)
アンチトロンビン III 欠損症	AD	antithrombin III(1q23-25)
鎌形赤血球症	AR	hemoglobin- β (11p15.5)
結合織疾患		
神経線維腫症 1 型	AD	<i>NF1</i> (17q11.2)
Ehlers-Danlos 症候群 IV 型	AD	<i>Col3A1</i>
Marfan 症候群	AD	<i>FBNI</i> (15q21.1)
	AD	<i>MFS2</i> (3p24.2-p25), <i>TGFBR2</i> (3p24)
(主幹)血管疾患		
線維筋形成不全症	AD	?
家族性もやもや病	AD	(3p24.2-p26), (6q25), (8q23), (12p12), (17q25)
細血管疾患		
CADASIL	AD	<i>Notch 3</i> (19p13.1-13.2)
CARASIL	AR	?
CRV	AD	(3p21)
HERNS	AD	(3p21)
HRV	AD	(3p21)
代謝性疾患		
Fabry 病	XR	α -galactosidase(Xq21.3-q22)
MELAS	母系遺伝	tRNA(Leu)(ミトコンドリア DNA)
ホモシスチン尿症	AR	cystathionine- β -synthase(21q21.3)
高ホモシスチン血症	AD	5,10-MTHFR(1p36.3)
	AD	thermolabile variant of MTHFR
家族性片麻痺性片頭痛	AD	familial hemiplegic migraine(19p13)
	AD	<i>CACNL1A4</i>
	AD	(1q)

AD : autosomal dominant, AR : autosomal recessive, XR : X-linked recessive, MTHFR : 5,10-methylenetetrahydrofolate, CACNL1A4 : calcium channel α_{1A} subunit.

維, 平滑筋, 内皮などに異常をきたす疾患, 全身の代謝性疾患などがあげられる(表 1)⁴⁾. ここでは比較的脳血管に選択的に閉塞を生じる疾患を中心に述べる.

1. びまん性白質脳症をきたす遺伝性疾患 (CADASIL/CARASIL)

びまん性白質脳症をきたす代表的疾患としては高血圧による動脈硬化を背景に有する Binswanger 病が有名であるが, 高血圧を認めず遺伝歴を有する血管性白質脳症が知られている(表 2).

① CADASIL……従来, 常染色体優性遺伝形式を有する脳血管性痴呆が欧米を中心に報告されていたが, 1993 年 Tournier-Lasserre ら⁵⁾は 19 番染色体に連鎖する 2 家系を報告し, CADASIL(皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性遺伝性脳動脈症)と命名した. その後, 1996 年には Joutel ら⁶⁾

により本疾患の原因遺伝子が *Notch3*(19p13.1-13.2)であることが明らかにされた. CADASIL は現在までに全世界で 500 家系以上が報告されているが, わが国では 2004 年までに 9 家系が確認されているにすぎない⁷⁾.

平均発症年齢は 40 歳代であるが, 約 30% で 20~30 歳代より片頭痛の先行が認められる. 中核となる臨床症状としては反復性脳虚血発作(80%), うつ状態などの情緒異常(20%), 皮質下性痴呆, 痙攣などがあり, 偽性球麻痺が進行して 60 歳代で死亡することが多い. 頭部 MRI 検査(T2 強調画像あるいは FLAIR 画像)ではびまん性大脳白質病変(leukoaraiosis)および多発性ラクナ梗塞が認められる. また, 深部白質が中心に障害され, U-fiber は保たれる傾向にあるが⁸⁾, 側頭極(temporopolar)や傍正中上前頭葉(paramedian superior

表 2 びまん性白質脳症をきたす遺伝性疾患

	CADASIL	CARASIL
遺伝形式	常染色体優性	常染色体劣性
遺伝子異常	<i>Notch 3</i> 遺伝子(19p13.1-13.2), おもに EGF repeat のミスセンス変異	不明
家系	欧米人中心に 500 家系以上	日本人, 20 家系
平均発症年齢	45 歳	30 歳代
症状	脳虚血発作(80%), 片頭痛(30%), 情緒異常, 痴呆	脳梗塞, 禿頭(80%), 急性腰痛(75%), 変形性脊椎症, 痴呆
頭部 MRI	びまん性白質病変(造影効果なし, 側頭極では皮質下まで)	びまん性白質病変(造影効果なし)
病理学的所見	血管平滑筋細胞破壊, granular osmophilic material (GOM), <i>Notch3</i> 免疫活性亢進	細小動脈に線維性内膜肥厚, 著明な硝子化, 内弾性板の断裂

CADASIL : cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CARASIL : cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy.

anterior lobe)では皮質直下まで侵されることが特徴的である⁹⁾。頭部 MRA や経動脈エコーでは脳主幹動脈に狭窄所見はみられないが, 眼底検査で網膜動脈に狭細化を認めることがある。脳, 皮膚, 筋, 末梢神経などの生検組織では光顕で直径の細小動脈(100~400 μm)の血管平滑筋の基底膜層に periodic acid Schiff (PAS)陽性硝子様物質の沈着が認められる。さらに, 電顕像ではオスミウム好性顆粒状物質 (granular osmiophilic material : GOM) が確認されることが特徴的とされるが, 皮膚生検における感度は 45%と報告されている¹⁰⁾。ところで, *Notch3* 蛋白は健常人では全身の血管平滑筋細胞の膜表面に発現しているが, CADASIL ではその量が増加しているという¹¹⁾。しかし, GOM 自体は *Notch3* 免疫活性を有さないことが明らかにされている^{12,13)}。

確定診断には 19 番染色体短腕上の *Notch3* の遺伝子変異を証明する。*Notch3* の変異はこれまでに 60 以上見つかっているが¹⁴⁾, そのほとんどが細胞外ドメイン (NECD) に存在する EGF repeat のシステイン残基数の増減を生じるミスセンス変異であり, とくにエクソン 3 と 4 に 70%が集中している¹³⁻¹⁶⁾。また, EGF repeat のシステイン残基が奇数となるような欠失変異も本疾患を呈することが知られている。しかし最近, システイン残基を含まない欠失¹⁷⁾やエクソン 4 の欠失によるフレームシフト¹⁸⁾も報告されている。このような遺伝子異常の検索方法としては, 一般にはまずエクソン 3 と 4 の PCR-SSCP (single strand conformation poly-

morphism)を行い, 異常なバンドが検出された場合にはそのエクソン全体をシークエンスするという方法がとられることが多い。また, 既知の点変異の検索には PCR-RELP (restriction fragment length polymorphism)によるスクリーニングが行われる。わが国では *Notch3* に変異を有さず同様な症候群を呈する常染色体優性遺伝家系も報告されており¹⁹⁾, *Notch3* 以外の遺伝子異常を有する CADASIL 類似疾患が存在する可能性もある²⁰⁾。

CADASIL の発症機序は完全には明らかにされていないが, いくつかの仮説がたてられている。本疾患では *Notch3* の NECD が SS 結合の異常により構造変化を起こしているため, proteolytic cleavage によるクリアランスを免れて蓄積し, 物理的に血管平滑筋の機能を障害する可能性がある¹²⁾。しかし, 最近では NECD の構造変化により受容体としての機能が失われ, *Notch* シグナリング(「サイドメモ」参照, 図 1)が伝達されないこと自体が問題ではないかと考えられつつある^{21,22)}。そして結果的に, ミトコンドリア障害を起こすこともエクソン 4 のフレームシフト例で報告されている¹⁸⁾。脳あるいは網膜の血管のみが障害される理由はいまだ完全には明らかにされていないが, CADASIL の特徴的な病理変化である GOM は血液-脳関門 (BBB) のような強固な接合を有する基底膜に多く認められるという。GOM の沈着により astrocyte の foot process が血管平滑筋細胞へ接触しにくくなり, BBB が維持できなくなることが原因ではないかとの意見がある²³⁾。また, 小谷ら⁷⁾

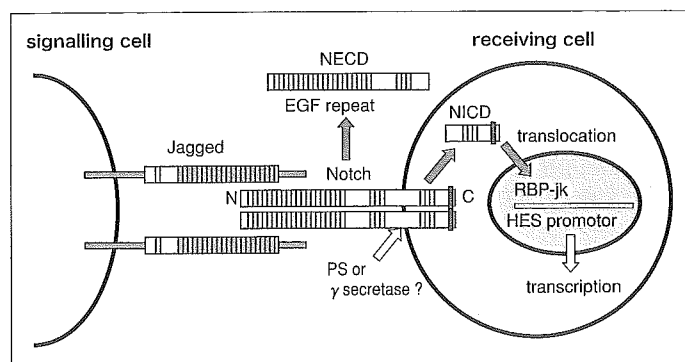


図 1 Notchシグナリング(文献¹⁴⁾より改変)

二量体を形成する Notch の細胞外ドメイン(NECD)に Jagged などのリガンドが結合するとプレセニン(PS)依存性γセクレターゼなどのプロテアーゼによる分解を受ける。切り離された Notch 細胞内ドメイン(NICD)は核内に移行し、HES family 遺伝子のプロモーターに存在する RBP-jk などに結合し、転写制御を行っている。

は、血管内皮細胞に著明な pinocytotic vesicle の蓄積を認めたことから、内皮細胞の輸送障害により GOM の蓄積や血管平滑筋障害が起こるのではないかと推測している。

ところで、Notch3 遺伝子には 15 の polymorphism が確認されており、これらが脳血管障害の発生に寄与するかどうかは興味をもたれるところである。Ito ら²⁴⁾は細胞内ドメインの polymorphism である T6746C について脳血管障害患者と対象者で比較検討したが、有意な差異は見出せなかった。また、Mizuno ら²⁵⁾は細胞外ドメイン EGF repeat をコードするエクソン 3 の C381T および

エクソン 4 の G684A について検討したが、脳梗塞各病型と対象者の間で違いを認めなかった。

② CARASIL ……わが国では 1960 年代より高血圧症を欠くにもかかわらず Binswanger 型脳症を呈する遺伝性疾患が報告されていたが²⁶⁾、1985 年福武ら²⁷⁾、山村ら²⁸⁾は禿頭と変形性脊椎症という特徴的な合併症を有する常染色体劣性の遺伝性白質脳症を報告した。本症候群は、後に欧米で CADASIL にならない CARASIL(cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy)とよばれるようになった。これまでにわが国より 20 家系以上、30 例を超える報告がなされているが、諸外国からの報告はない^{29,30)}(表 2)。また、原因遺伝子はいまだ明らかにされておらず、複数の疾患が混在している可能性も否定できない。

発症年齢は 20~44 歳に及び、平均 30 歳と CADASIL より若く、男女比は 3~7.5:1 で男性に多い。症状としては錐体路・錐体外路徴候、偽性球麻痺、痴呆、精神症状などが階段状に悪化し、10 年程度で臥床状態や死に至る。合併症として早発性のびまん性禿頭が特徴的で、脳虚血症状が発症する以前より認められることが多い。また、変形性脊椎症を合併し、80%で腰椎椎間板ヘルニアによる急性の腰痛の既往が認められる。さらに、肘・膝関節変形、亀背、脊椎靭帯の骨化、齶歯なども早期から認められ、一種の早老症(progeria)と

サイド
メモ

Notch シグナリング(図 1)

Notch はもともとショウジョウバエの翅の形態形成に関与する遺伝子として同定されたが、多細胞生物の発生・分化をつかさどる重要な受容体膜蛋白をコードする遺伝子として種を越えて広く保存されている。まず、二量体を形成する Notch の細胞外ドメイン(NECD)に Jagged などのリガンドが結合すると、プロテアーゼによる分解を受ける。このとき、βアミロイド前駆体蛋白(βAPP)を分解するプレセニン(PS)およびγセクレターゼが関与するとされている。切り離された Notch 細胞内ドメイン(NICD)は核内に移行し、HES family 遺伝子のプロモーターに存在する RBP-jk などに結合し転写制御を行っていると考えられる。

表 3 禿頭と腰痛を伴う遺伝性血管性白質脳症(CARASIL)の診断基準案³⁰⁾

<p>(1) 40歳未満の脳症発症で、臨床的には進行性(ときに一時停止性)の知的能力の低下、錐体・錐体外路症状、偽性球麻痺などからなり、画像的に(または病理的に)びまん性の皮質下白質病変を主体とする</p> <p>(2) 禿頭を呈する</p> <p>(3) (急性反復性)腰痛または変形性脊椎症/椎間板ヘルニアを有する</p> <p>(4) 血圧は正常である(降圧薬の服用歴がなく、ほぼ恒常的に収縮期圧が140 mmHg, 拡張期圧が90 mmHgを超えない)</p> <p>(5) adrenoleukodystrophyをはじめとし、白質を侵す既存の他の疾患が否定される</p> <p>以上の5項目すべてを満たす例を確定例(definite), (2)または(4)が不明な点を除き他の項目を満たす例を確実例(probable), 両親が血族婚である確定例の同胞であって脳症または(2)と(3)の両方を有する例を疑診例(possible)とする</p> <p>参考事項</p> <ul style="list-style-type: none"> ・遺伝性: 両親または祖父母に血族結婚がみられることが多い ・進行様式: 卒中や階段状悪化がみられることが多い ・血管因子: 脳CT/MRIでびまん性大脳白質病変以外に基底核や大脳白質にラクナが認められたり脳血管撮影, SPECTやPETで血管病変, 血流低下などが証明されることが多い

する意見もある³¹⁾。頭部MRIではCADASILと同様に、びまん性の大脳白質病変や基底核・白質のラクナがみられるが、皮質下のU-fiberは保たれる傾向にある²⁹⁾。脳血流SPECTでは全般的あるいは前頭葉の脳血流低下が認められる。病理学的には細小動脈に線維性内膜肥厚、著明な硝子化、内弾性板の断裂がみられるが、GOMの蓄積は認められない³²⁾。

CARASILではCADASILのような確定診断の方法がないため、診断にはびまん性白質病変をきたすような既知の疾患をすべて除外する必要がある。福武は表3のような診断基準を提唱している³⁰⁾。とくに、副腎白質ジストロフィーは伴性劣性遺伝形式をとるが類似の症状を呈することがあるため、男性の場合、極長鎖脂肪酸の分析は必須と思われる。また、Binswanger病, CADASIL, pseudoxanthoma elasticum, 多発性硬化症, 成人型Krabbe病, 異染性白質ジストロフィー, Alexander病, 那須病, 歯状核・赤核・淡蒼球・ルイ体萎縮症(DRPLA), 類リンパ腫性肉芽腫症などの血管炎, 抗リン脂質抗体症候群, Sneddon症候群, 血管内悪性リンパ腫症(IVL), 進行性多巣性白質脳症(PML), HIV脳症, 水頭症などを鑑別する必要がある。

2. 遺伝性脳網膜細血管症(hereditary cerebroretinal small vessel diseases)

脳および網膜の細動脈壁は強固なtight junctionを有し、血液-脳関門(BBB), 血液-網膜関門を形成することが共通しているが、近年両者とともに

閉塞を認める遺伝性疾患が欧米であいついで報告された(表4)。このうち、CRVとHERNSでは脳内に血管性浮腫を伴う虚血性病変を呈し、造影剤による増強効果を伴うため脳腫瘍との鑑別が困難な場合がある(pseudotumor)。また、CRV, HERNSおよびHRVはいずれも3p21に連鎖することが最近明らかにされている。

① CRV(cerebroretinal vasculopathy)……1988年Grandら³³⁾は、血管浮腫を伴う大脳白質病変、網脈動脈閉塞を呈する常染色体優性の白人大家系を報告し、cerebroretinal vasculopathy(CRV)と命名した。本家系では成人後、進行性中心性視力障害、神経巣症状、認知障害、痙攣、頭痛などが出現し、33%に中枢神経病変を認める。眼底所見では陥凹周囲や辺縁部の毛細血管閉塞、後極部を含めた微小血管の異常が特徴で、病理学的には白質に限局し、血管炎を伴わないフィブリノイド変性による血管病変が認められる。CVRでは頭部CTあるいはMRI上、造影増強効果を有する血管浮腫を伴う虚血性病変が認められるため、脳腫瘍との鑑別が必要となることが多い³⁴⁾。本疾患とは別に、Niedermayerら³⁵⁾は脳および網膜に血管病変を有しCVRに類似するが、常染色体劣性遺伝形式をとり、再生不良性貧血、小頭症、低身長、特異な顔貌、皮膚色素沈着などのFanconi貧血の特徴を有する家系を報告している。

② HERNS……1997年Jenら³⁶⁾は、脳梗塞、網膜症のほかに、腎症を伴い常染色体優性遺伝と考えられる中国系アメリカ人家系を報告し、

表 4 脳網膜血管の障害をきたす遺伝性疾患

	cerebroretinal vasculopathy (CRV)	hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke (HERNS)	hereditary vascular retinopathy (HVR)	hereditary infantile hemiparesis, retinal arteriolar tortuosity, and leukoencephalopathy
遺伝形式	常染色体優性	常染色体優性	常染色体優性	常染色体優性
遺伝子異常	3p21	3p21	3p21	不明
家系	アメリカ白人 1 家系	中国系アメリカ人 1 家系	オランダ人 1 家系	フランス人 1 家系
平均発症年齢	40 歳代	30 歳代	25~30 歳	幼児期~成人期
症状	脳梗塞, 網膜症, 痴呆	脳梗塞, 網膜症, 腎症, 片頭痛, 精神症状, 痴呆	脳梗塞(ラクナ), 網膜症, 片頭痛, Raynaud 現象	脳梗塞, 網膜症, 片頭痛, 片麻痺, 痙攣, 精神遅滞
頭部 MRI	血管浮腫を伴う白質病変(造影効果あり)	血管浮腫を伴う白質病変(造影効果あり)	深部白質に点状病変	白質病変(後頭葉優位), 脳微小出血, 血管周囲腔拡大
眼底所見	中心窩周囲や毛細血管閉塞, 後極部の微小血管異常	中心窩周囲の毛細血管閉塞, 小動脈の屈曲蛇行, 微小動脈瘤	後極部より辺縁部に至る毛細血管閉塞, 黄斑部周辺の微小動脈瘤, 毛細血管拡張, 小動脈の屈曲蛇行	小動脈の屈曲蛇行
病理学的所見	炎症所見を伴わない フィブリノイド変性	全身血管における多層性基底膜	—	—

hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke (HERNS) と名づけた。HERNS の神経症候としては 30 歳代より片頭痛様の頭痛, 精神症状, 構音障害などがみられる。頭部 MRI 上, CRV と同様に血管浮腫を伴う造影効果を有する白質病変を認める。また, 眼底所見では中心窩周囲の毛細血管閉塞, 拡張した小動脈の屈曲蛇行, 微小動脈瘤を認め, 病理学的には全身臓器(脳, 腎糸球体, 皮膚, 胃など)の毛細血管内皮下に多層性の基底膜が認められる。

③ HVR (hereditary vascular retinopathy) ……1998 年 Terwindt ら³⁷⁾ は血管性網膜症の遺伝歴を有し, 片頭痛(23%)と Raynaud 現象(17%)を伴う常染色体優性のオランダ人大家系を報告した。この hereditary vascular retinopathy (HVR) では網膜の微小血管病変は後極部および乳頭部周辺よりはじまり辺縁部に至る。微小動脈瘤や毛細血管拡張は黄斑部周辺に多く認められる。また, 毛細血管の閉塞は中心窩周辺よりはじまり無血管野が拡大するが, 視力は比較的保たれることが多い。小動脈の屈曲蛇行が認められることもある。これまで HVR の中枢神経病変に関してはあまり詳細に検討されていないが, 認知機能低下, 高次脳機

能障害を呈する患者が存在し, MRI を施行しえた 7 名中 5 名に小さい T2 高信号域が認められている。最近, Ophoff ら³⁸⁾はこの HVR 家系を用いて遺伝子連鎖解析を行い, 3 番染色体短腕(3p21.1-21.3)にマッピングされることをつきとめた。また, 同様に前述の CVR, HERNS の原因遺伝子を検討したところ, 同じ 3p21 の 3cM の領域に存在することが明らかにされた。この 3 番染色体短腕には網膜色素変性症を合併する遺伝性脊髄小脳変性症 SCA7 の原因遺伝子も存在しており, 同じ網膜病変をもつ疾患として興味をもたれている。

④ Hereditary infantile hemiparesis, retinal arteriolar tortuosity, and leukoencephalopathy ……従来, 網膜動脈の屈曲蛇行があり, 網膜出血を生じる常染色体優性遺伝疾患が知られていたが³⁹⁾, 最近 Vahedi ら⁴⁰⁾は, 小児期より片麻痺, 片頭痛を繰り返し, 眼底検査で網膜出血, 網膜動脈の屈曲蛇行, 頭部 MRI で血管周囲腔の拡大および微小出血を伴う白質脳症を認めるあらたな家系を報告した。遺伝子解析では本家系は従来の遺伝性脳網膜細血管症の遺伝子が存在する 3p21 には連鎖せず, 異なる疾患と考えられる。

表 5 もやもや病との合併が報告されている遺伝性疾患

疾患	遺伝形式	原因遺伝子(遺伝子座)	遺伝子産物
protein C 欠損症	AR	(2q13-q14)	protein C
oxalosis1	AD	<i>AGXT</i> (2q36-q37)	alanine-glyoxylate aminotransferase
protein S 欠損症	AR	(3p11.1-q11.2)	protein S
Fanconi 貧血	AR	<i>FANCD₂</i> (3p25.3) など	
Marfan 症候群 2	AD	<i>MFS2</i> (3p25-p24.2) <i>TGFBR2</i> (3p24)	fibrillin-2 TGF-β receptor 2
Hageman 因子(XII)欠損症	AR	(5q33-qter)	Hageman 因子(XII)
Williams 症候群	AD	<i>ELN</i> (7q11.23)	(tropo)elastin
結節性硬化症 1	AD	<i>TSC1</i> (9q34)	hamartin
Apert 症候群	AR?	(10q26)	fibroblast growth factor receptor 2?
鎌状赤血球症 βサラセミア	AD	<i>HBB</i> (11p15.5)	hemoglobin-β
Noonan 症候群(NS1)	AD?	<i>PTPN-11</i> (12q24.1)	protein tyrosine phosphatase (nonreceptor-type, 11)
Marfan 症候群 1	AD	<i>FBNI</i> (15q21.1)	fibrillin-1
Prader-Willi 症候群	15trisomy?	(15q11-12)	?
結節性硬化症 2	AD	<i>TSC2</i> (16p13.3)	tuberin
神経線維腫症 I 型	AD	<i>NF1</i> (17q11.2)	neurofibromin
osteogenesis imperfecta 1	AD	(17q21.31-q22)	collagen-1, α-1
glycogen storage disease I a	AR	(17q21)	glucose-6-phosphatase
球状赤血球症	AD など	<i>Band 3</i> (17q21-q22) など	
Down 症候群	21 trisomy	(21q22.3)	?
ホモシスチン尿症	AR	(21q22.3)	cystathionine β-synthetase
Turner 症候群	X monosomy	(Xp11.2-p22.1)	?

3. 家族性もやもや病(Willis動脈輪閉塞症)

もやもや病は別名 Willis 動脈輪閉塞症ともよばれ、わが国に多発する原因不明の脳血管閉塞性疾患である。両側内頸動脈終末部から Willis 動脈輪、さらには脳主幹動脈基部にかけて血管閉塞をきたし、それに伴い脳底部などに側副血行路としての異常血管網が発達する。男女比は 1:1.8 と女性に多く、5 歳前後と 30~40 歳代に虚血性発作のピークを有するが、成人後には脳室内出血、くも膜下出血などの頭蓋内出血を起こしやすいことも知られている⁴¹⁾。わが国の本疾患患者の約 10% に家族歴が認められる。家族内で anticipation を認めるとする報告もあるが、これまでに trinucleotide disease を示唆する CAG repeat の増加は認められていない。家族例の遺伝子連鎖解析では 3 番短腕(3p24.2-p26)⁴²⁾、6 番長腕(6q25)⁴³⁾、8 番長腕(8q23)⁴⁴⁾、12 番短腕(12p12)⁴⁴⁾、17 番長腕(17q25)⁴⁵⁾における連鎖が報告されているが(表 1)、いずれも現時点では原因遺伝子の同定はされておらず、多因子遺伝形式をとる可能性もある。

従来、本疾患との合併が報告されている既知の遺伝性疾患を表 5 に示す。このなかには心・大血管奇形(Down 症候群、Williams 症候群、Noonan 症候群など)、皮膚骨格異常(神経線維腫症、結節性硬化症、Marfan 症候群など)、血球異常(Fanconi 貧血、鎌状赤血球症など)、凝固能異常を呈するものが多く含まれている。このうち(tropo)elastin 遺伝子(*ELN*)異常である Williams 症候群、fibrillin 遺伝子(*FBNI*)異常である Marfan 症候群などでは血管構成蛋白の異常が同定されており、動脈解離や動脈瘤の原因となることが知られている。また、連鎖が報告されている 3p24.2-p26 には Fanconi 貧血(*FANCD₂*)、Marfan 症候群 2(*MFS2*)の遺伝子が 17q25 近傍には神経線維腫症 I 型、osteogenesis imperfecta 1、glycogen storage disease I a、球状赤血球症などの遺伝子が存在するが、現時点ではその意義は不明である。また、本疾患では患者血清中の transforming growth factor(TGF)-β1 濃度が増加し、患者由来の培養血管平滑筋細胞では TGF-β1 の発現が増加していることから TGF-β

表 6 脳出血に関連する遺伝性疾患(文献⁴⁾より改変)

疾患	遺伝形式	原因遺伝子(遺伝子座)
頭蓋内出血		
脳アミロイドアンギオパチー オランダ型(HCHWA-D)	AD	β -amyloid precursor protein (<i>BAPP</i>) (21q21.2)
家族性 Alzheimer 病	AD	<i>PS1</i> , <i>PS2</i> , <i>APOE</i>
Down 症候群	21 trisomy	(21q22.3)
アイスランド型(HCHWA-I)	AD	cystatin C
プリオン蛋白質	AD	prion protein (<i>PRNP</i>)
イギリス型	AD	British dementia protein (<i>BDI</i>)
フィンランド型	AD	gelsolin (<i>GSN</i>)
ハンガリー型	AD	transthyretin (<i>TTR</i>) (18q11.2-q12.1)
血管奇形		
脳海綿状奇形(CCM)		
CCM1	AD	(7q11.2-q21)
	AD	<i>KRT11</i>
CCM2	AD	(7p15-13)
CCM3	AD	(3q25.2-27)
動静脈奇形		
遺伝性出血性毛細血管拡張症 (HHT, Osler-Rendu-Weber syndrome)		
HHT type 1	AD	endoglin (9q)
HHT type 2	AD	activin receptor-like kinase gene (<i>ALK1</i>) (12q)
家族性静脈奇形	AD	Tie-2 (9p)
くも膜下出血		
Ehlers-Danlos syndrome typeIV	AD	collagen pro α 1 (III) (<i>COL3A1</i>)
Marfan 症候群	AD	fibrillin-1 (<i>FBN1</i>) (15q21.1)
	AD	fibrillin-2 (<i>MFS2</i>) (3p24.2-p25), <i>TGFBR2</i> (3p24)
多嚢胞腎(PKD)		
ADPKD1	AD	polycystin-1 (<i>PKD1</i>) (16p13.3)
ADPKD2	AD	polycystin-2 (<i>PKD2</i>) (4q13-23)
ADPKD3	AD	?
ARPKD	AR	(6q21.1-p12)
家族性脳動脈瘤	AD ?	(7q11)

1 および TGF- β タイプ II 受容体(TGF- β R₂) (3p22)の遺伝子多型解析も行われたが、健常人との間に違いは認められなかった⁴⁶⁾。

🍷 頭蓋内出血をきたす遺伝性疾患

頭蓋内出血をきたす遺伝性疾患は、おもに脳実質内出血を起こすものと動脈瘤破裂などによりくも膜下出血を起こすものに分けられる(表6)。脳実質内出血をきたす遺伝性疾患の代表としては脳アミロイドアンギオパチー(CAA)があげられる。また、くも膜下出血をきたす原因として血管奇形や脳動脈瘤の形成に関与する遺伝子の異常が報告されている。

1. 脳アミロイドアンギオパチー(CAA)

CAA はアミロイド、すなわち Congo-red 陽性で偏光顕微鏡で緑色を呈する蛋白が脳血管に沈着する疾患である。高齢者の皮質下出血、脳葉型出血の原因としてよく知られているが、それ以外にも白質脳症、皮質小梗塞、脳血管性痴呆をきたすことがある。そのほとんどが孤発型であるが、欧米では家族性の CAA が報告されており、沈着するアミロイドの種類によって6種類に分類されている。

① オランダ型CAA(HCHWA-D)……アミロイド β 蛋白(A β)が沈着する代表的なタイプで、21 番染色体上の *BAPP* 遺伝子に E693Q 変異が認められる⁴⁷⁾。常染色体優性遺伝形式をとり、40~50 歳

代に脳出血で発症することが多く、出血は後頭葉に多い⁴⁸⁾。血管は著しい硝子化を示し内腔は狭小化するため、白質病変は早期からみられるが、脳梗塞を起こすことは比較的まれである。進行性痴呆を呈し神経原線維変化を欠くが、アミロイドの脳実質への沈着が認められる。そのほか、片頭痛、一過性の神経症候、てんかんなどがみられる。

オランダ型以外の β APP点変異の部位としてはイタリア型(E693K)、北極型(E693G)、Flemish型(A692G)、アイオワ型(E694N)などが知られている。このほか、 $A\beta$ が脳血管に蓄積する遺伝性疾患としては家族性ADの原因となるプレセニリン1(PS1)、プレセニリン2(PS2)、apolipoprotein E(ApoE)の点変異や21トリソミーであるDown症候群があるが、老人斑にはおもにA β 42が蓄積するのに対し、脳血管ではA β 40の蓄積が中心であるという。また、欧米のAPOE遺伝子多型に関する検討ではADの危険因子である ϵ 4アリルはCAAの危険因子であり⁴⁹⁾、ADの抑制因子とされる ϵ 2アリルはCAAに伴う脳出血の危険因子であるとされている⁵⁰⁾。しかしわが国における検討では、 ϵ 4アリルはCAAの独立した危険因子とはいえない⁵¹⁾。

② アイスランド型CAA(HCHWA-I)……システインプロテアーゼ阻害作用を有するcystatin Cが脳血管に蓄積する疾患である。Cystatin C遺伝子は20番染色体に存在するが、アイスランド8家系ではL68Q点変異が報告されている⁵²⁾。20~30歳代で皮髄境界や基底核の出血で発症し、血管性痴呆が進行し、50歳以前に脳出血で死亡する。アミロイドは血管のみならず全身臓器に蓄積するが、全身症状を呈することはない。

③ プリオン蛋白型CAA(PrP-CAA)……プリオン蛋白(PrP)遺伝子(PRNP)の変異により脳実質にPrPアミロイドが沈着する遺伝性痴呆性疾患はGerstmann-Sträussler-Scheinker病としてよく知られているが、1996年Ghettiら⁵³⁾は同じPRNP(Y145stop)変異により38歳時に進行性痴呆を発症し、59歳で死亡した日本人女性を報告した。本症例の病理ではAlzheimer病類似のリン酸化タウ陽性神経原線維変化とともにPrPアミロイドが脳血管に蓄積しており、PrP-CAAという名称が提唱

されている。

④ イギリス型CAA……1940年にWorster-Droughtが報告した常染色体優性遺伝を示す家族性イギリス型痴呆(FBD)では50歳代で発症し、進行性痴呆、痙攣および失調症を呈し、病理学的には多発性脳出血、ラクナ、CAAのほか、海馬および小脳に老人斑が認められる⁵⁴⁾。一方、家族性デンマーク型痴呆(FDD)では30歳代で白内障および眼底出血を呈するが、最近FBDおよびFDDがともにBRIとよばれる遺伝子の変異により引き起こされることが判明した⁵⁵⁾。

⑤ フィンランド型CAA……9番染色体に存在するGelsolin遺伝子(GSN)の点変異により大脳白質、灰白質および脊髄にgelsolinアミロイド(AGel)が沈着する⁵⁶⁾。痴呆、ムードの障害を呈し、MRIでは白質病変がみられる。

⑥ ハンガリー型CAA……Transthyretin遺伝子(TTR)の変異によるCAA⁵⁷⁾は別名familial oculoleptomeningeal amyloidosisともよばれ、アミロイドの沈着が脳軟膜や網膜にみられるが、脳血管は比較的侵されにくい。片麻痺を伴う頭痛、痴呆、痙攣、脳梗塞、視力低下などがみられることがある⁵⁸⁾。

2. 脳海綿状奇形(cerebral cavernous malformation)

脳海綿状奇形(CCM)は繰り返す脳出血の原因となり、痙攣や神経脱落症状を呈して発症することがある。遺伝性CCMの原因遺伝子については7q、7p、3qに連鎖することが知られており、7qに連鎖するものに関しては最近Krev-1/rap 1a binding proteinの一種であるKRIT1の変異が原因であることが判明した⁵⁹⁾。

3. 脳動静脈奇形

脳動静脈奇形のうち遺伝性出血性毛細血管拡張症(HHH)は、別名Osler-Weber-Rendu syndromeともよばれる。HHH type 1は血管内皮上で発現し、TGF- β と結合する糖蛋白endoglinの遺伝子(9q)の変異により生じることが明らかにされた⁶⁰⁾。Endoglinは血管の増生やリモデリングに関与し、この遺伝子のイントロン7への6塩基挿入多型は脳出血を引き起こし⁶¹⁾、8塩基挿入アレルがホモ接合体である場合、脳動脈瘤と関連するこ

とが報告されている⁶²⁾。また、HHH type 2 は同じく血管内皮で発現し TGF- β 受容体に関係する activin receptor-like kinase の遺伝子(12q)の異常であることが報告されている。

4. 脳動脈瘤

脳動脈瘤形成に関与する遺伝子には血管壁の構成蛋白が多く報告されている。Ehlers-Danlos 症候群は関節の可動性亢進、皮膚脆弱性、易出血性、動脈瘤形成、血管解離などを認める遺伝性疾患で、弾性線維のうち type III collagen の pro α 1(III) chain の遺伝子(COL3A1)の変異による。COL3A1 の変異による脳動脈瘤は海綿状静脈洞に多く発生し、carotid-cavernous fistula(CCF)を形成することが多い。また、解離性動脈瘤を形成することがあり、脳梗塞の原因ともなる。

Marfan 症候群はクモ状指、眼球レンズ脱臼、大動脈解離、弁膜症などの特徴的所見を示す結合織疾患であるが、本疾患の原因遺伝子として microfibril の主成分である fibrillin-1(FBN1) (15q) および fibrillin-2(MFS2) (3p) の遺伝子が同定された。また、最近 MFS2 近傍の TGF- β R₂ 遺伝子の変異によっても本症が発症することが報告されている⁶³⁾。本疾患では脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血のほか、弁膜症による心原性脳塞栓、大動脈解離による脳梗塞もきたすことがある。

常染色体優性遺伝形式を示す polycystic kidney (ADPKD) はヒトにおいてもっとも頻度の高い単一遺伝子疾患で、多嚢胞腎のほかに脳動脈瘤、心弁膜症、動脈解離などを呈する。その原因遺伝子としては PKD1 (16p13.3) および PKD2 (4q13-23) が知られており、PKD1 の遺伝子産物である polycystin-1 は細胞外マトリックスの維持に関与するといわれている。

わが国の家族性脳動脈瘤患者を対象としたゲノムワイド連鎖解析では、前述の(tropo) elastin 遺伝子(ELN)が存在する 7q11 で最大 Lod スコア 3.22 ともっとも強い連鎖が認められた⁶⁴⁾。しかし、わが国の 14 家系を対象に行われた別の解析では同遺伝子座に連鎖は認められなかった⁶⁵⁾。一方、アメリカの 13 家系を対象とした解析ではやはり 7q11 における連鎖が確認され⁶⁶⁾、意見が分かっている。

おわりに

遺伝子解析技術は飛躍的に進歩し、ヒトゲノム計画によりヒト遺伝子の配列はそのほとんどが明らかにされた。また、古典的な遺伝形式を有する大家系の遺伝性疾患についてはつぎつぎとその原因遺伝子が明らかになりつつある。

本稿では触れられなかったが、Fabry 病における α -galactosidase A 補充療法のように、遺伝子研究の成果が根本的な治療に結びつく可能性もあり、今後の研究の発展が期待される。しかし一方では若年発症や家族内集積を示す多くの疾患の遺伝子はいまだ明らかにされておらず、多因子遺伝形式をとると考えられる疾患も多い。このような疾患に対して、人種差も含めてどのようにアプローチしていくのが今後の課題となる。

また近年、ある程度その機能が解析されている遺伝子に関しては遺伝子多型、とくに single nucleotide polymorphism (SNPs) と疾患感受性との関係が検討され、オーダーメイド治療を推進するための指標として注目されている。とくに、脳血管障害に関してはその危険因子である高血圧、糖尿病、脂質代謝異常などと関連する遺伝子、あるいは血液凝固線溶系と関連する遺伝子が検討されている。これらの遺伝子多型に関する研究についてはその一部しか述べることができなかったが、詳細については他の総説⁶⁷⁾を参照されたい。

文献

- 1) Liao, D. et al. : *Stroke*, **28** : 1908-1912, 1997.
- 2) Kiely, D. K. et al. : *Stroke*, **24** : 1366-1371, 1993.
- 3) Nakagawa, T. et al. : *J. Neurosurg.*, **91** : 391-395, 1999.
- 4) Hademenos, G. J. et al. : *Neurology*, **56** : 997-1008, 2001.
- 5) Tournier-Lasserre, E. et al. : *Nat. Genet.*, **3** : 256-259, 1993.
- 6) Joutel, A. et al. : *Nature*, **383** : 707-710, 1996.
- 7) 小谷紀子・他 : *臨床神経学*, **44** : 274-279, 2004.
- 8) Chawda, S. J. et al. : *Neuroradiology*, **42** : 249-255, 2000.
- 9) Auer, D. P. et al. : *Radiology*, **218** : 443-451, 2001.
- 10) Markus, H. S. et al. : *Neurology*, **59** : 1134-1138, 2002.
- 11) Joutel, A. et al. : *Lancet*, **358** : 2049-2051, 2001.
- 12) Joutel, A. et al. : *J. Clin. Invest.*, **105** : 597-605, 2000.
- 13) Santa, Y. et al. : *J. Neurol. Sci.*, **212** : 79-84, 2003.
- 14) Kalaria, R. N. et al. : *J. Neural Transm. Suppl.*,

- (63) : 75-90, 2002. (review)
- 15) Joutel, A. et al. : *Lancet*, **350** : 1511-1515, 1997.
 - 16) Oberstein, S. A. : *Neurology*, **60** : 2020, 2003.
 - 17) Mazzei, R. et al. : *Neurology*, **63** : 561-564, 2004.
 - 18) Dotti, M. T. et al. : *Arch. Neurol.*, **61** : 942-945, 2004.
 - 19) Utatsu, Y. et al. : *J. Neurol. Sci.*, **147** : 55-62, 1997.
 - 20) 内野 誠 : 神経内科, **58**(Suppl. 3) : 28-34, 2003.
 - 21) Spinner, N. B. et al. : *J. Clin. Invest.*, **105** : 561-562, 2000.
 - 22) Fryxell, K. J. et al. : *Stroke*, **32** : 6-11, 2001.
 - 23) Ruchoux, M. M. and Maurage, C. A. : *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **56** : 947-964, 1997.
 - 24) Ito, D. et al. : *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **72** : 382-384, 2002.
 - 25) Mizuno, T. et al. : *Ann. NY Acad. Sci. USA*, **977** : 252-257, 2002.
 - 26) 前田 進・他 : 神経研究の進歩, **20** : 150-158, 1976.
 - 27) 福武敏夫・他 : 臨床神経学, **25** : 949-955, 1985.
 - 28) 山村 隆・他 : 臨床神経学, **25** : 606-613, 1985.
 - 29) Fukutake, T. and Hirayama, K. : *Eur. Neurol.*, **35** : 69-79, 1995.
 - 30) 福武敏夫 : 神経内科, **49** : 426-431, 1998.
 - 31) Yamamura, T. et al. : *J. Neurol. Sci.*, **78** : 175-187, 1987.
 - 32) Yanagawa, S. et al. : *Neurology*, **58** : 817-820, 2002.
 - 33) Grand, M. G. et al. : *Ophthalmology*, **95** : 649-659, 1988.
 - 34) Weil, S. et al. : *Neurology*, **53** : 629-631, 1999.
 - 35) Niedermayer, I. et al. : *Clin. Neuropathol.*, **19** : 285-295, 2000.
 - 36) Jen, J. et al. : *Neurology*, **49** : 1322-1330, 1997.
 - 37) Terwindt, G. M. et al. : *Brain*, **121**(Part. 2) : 303-316, 1998.
 - 38) Ophoff, R. A. et al. : *Am. J. Hum. Genet.*, **69** : 447-453, 2001.
 - 39) Sears, J. et al. : *Arch. Ophthalmol.*, **116** : 1185-1188, 1998.
 - 40) Vahedi, K. et al. : *Neurology*, **60** : 57-63, 2003.
 - 41) 野川 茂 : 神経内科, **58**(Suppl. 3) : 355-366, 2003.
 - 42) Ikeda, H. et al. : *Am. J. Hum. Genet.*, **64** : 533-537, 1999.
 - 43) Inoue, T. K. et al. : *Jpn. J. Hum. Genet.*, **42** : 507-515, 1997.
 - 44) Sakurai, K. et al. : *J. Hum. Genet.*, **49** : 278-281, 2004.
 - 45) Yamauchi, T. et al. : *Stroke*, **31** : 930-935, 2000.
 - 46) Ueno, H. et al. : *Hum. Gene Ther.*, **11** : 33-42, 2000.
 - 47) Levy, E. et al. : *Science*, **248** : 1124-1126, 1990.
 - 48) Wattendorff, A. R. et al. : *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **58** : 699-705, 1995.
 - 49) Greenberg, S. M. et al. : *Ann. Neurol.*, **38** : 254-259, 1995.
 - 50) Nicoll, J. A. et al. : *Ann. Neurol.*, **41** : 716-721, 1997.
 - 51) Yamada, M. et al. : *Ann. Neurol.*, **39** : 683-684, 1996.
 - 52) Jensson, O. et al. : *Acta Neurol. Scand.*, **76** : 102-114, 1987.
 - 53) Ghetti, B. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93** : 744-748, 1996.
 - 54) Plant, G. T. et al. : *Brain*, **113**(Part. 3) : 721-747, 1990.
 - 55) Vidal, R. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97** : 4920-4925, 2000.
 - 56) Kiuru, S. et al. : *Ann. Neurol.*, **45** : 305-311, 1999.
 - 57) Goren, H. et al. : *Brain*, **103** : 473-495, 1980.
 - 58) Hund, E. et al. : *Neurology*, **56** : 431-435, 2001.
 - 59) Laberge-le Couteux, S. et al. : *Nat. Genet.*, **23** : 189-193, 1999.
 - 60) McAllister, K. A. et al. : *Nat. Genet.*, **8** : 345-351, 1994.
 - 61) Alberts, M. J. et al. : *Ann. Neurol.*, **41** : 683-686, 1997.
 - 62) Takenaka, K. et al. : *J. Neurosurg.*, **90** : 935-938, 1999.
 - 63) Mizuguchi, T. et al. : *Nat. Genet.*, **36** : 855-860, 2004.
 - 64) Onda, H. et al. : *Am. J. Hum. Genet.*, **69** : 804-819, 2001.
 - 65) Yamada, S. et al. : *Stroke*, **34** : 892-900, 2003.
 - 66) Farnham, J. M. : *Hum. Genet.*, **114** : 250-255, 2004.
 - 67) 佐藤秀樹 : 神経内科, **58**(Suppl. 3) : 35-41, 2003.

* * *

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

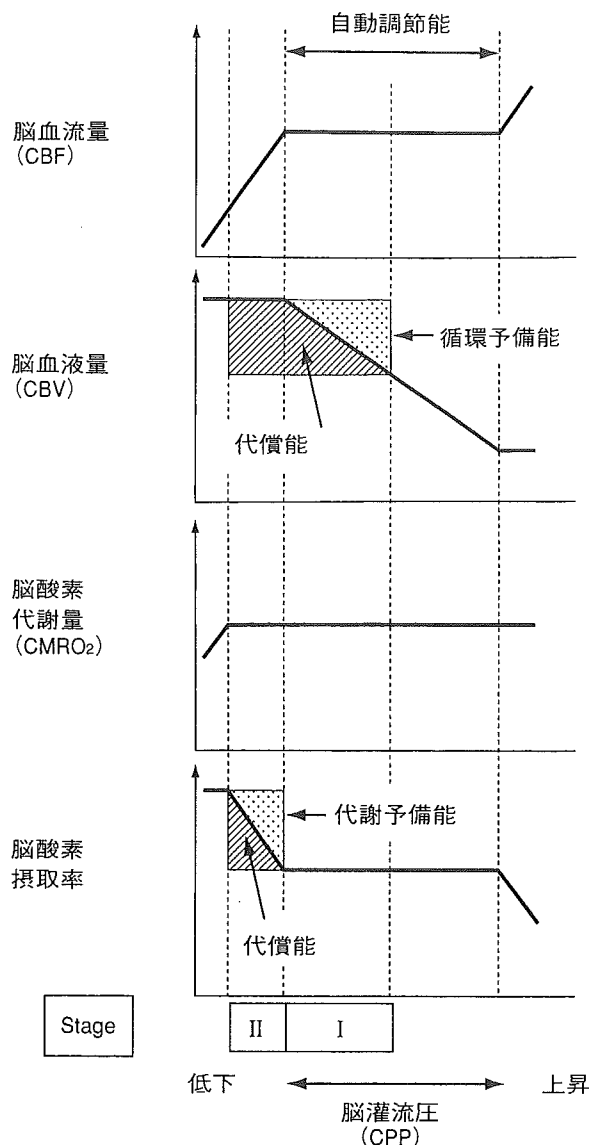
study の最終解析をふまえて、現状における脳梗塞の再発予防を目的とする STA-MCA バイパス術の理論的背景とその適応について述べる。

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)。

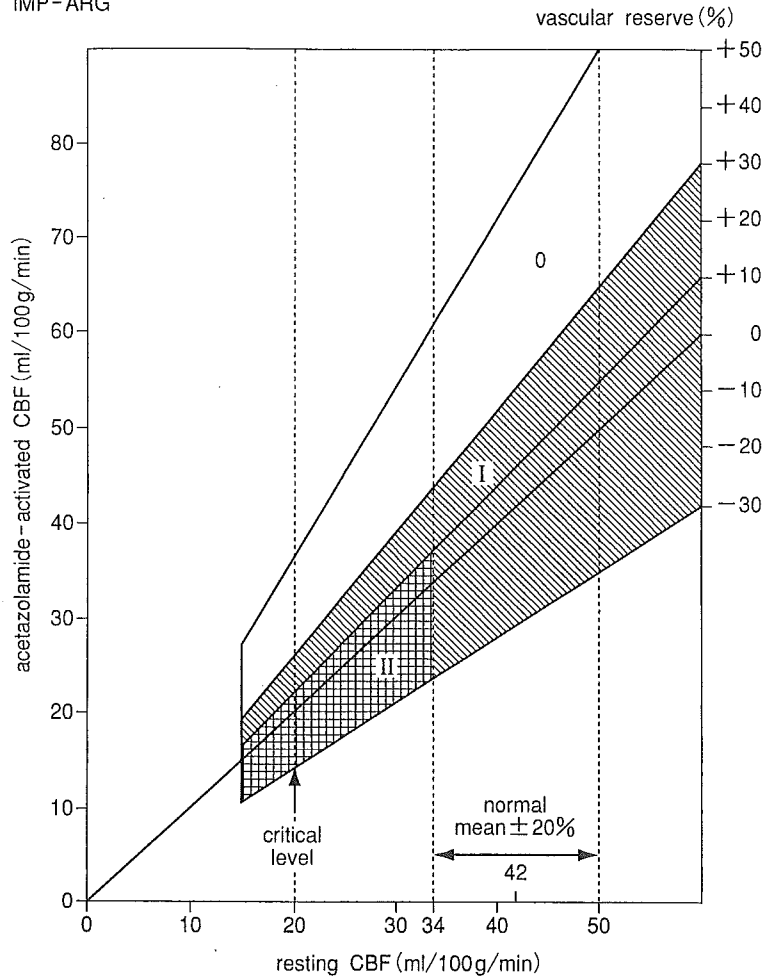
血行力学的脳虚血 Stage II、すなわち misery perfusion は、1982年に Baron らによって提唱された概念であるが⁸⁾、STA-MCA バイパス術によって救済可能な可逆的病態であることが確認されている⁸⁾。すなわち、STA-MCA バイパス術によりそれまでに低下していた脳灌流圧が上昇し、OEF の正常化と脳血流量の増加がもたらされ、血行力学的脳虚血の軽症化が図られる。一方、脳酸素代謝量を測定することができない脳血流 SPECT では、定性画像を用いる限り misery perfusion を診断することは困難であったが、最近では¹²³I-IMP-ARG 法⁹⁾¹⁰⁾ 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% $$)
 Stage I : 脳循環予備能 : 低下 (10% $$, \leq 30%), あるいは
 安静時脳血流量 : 正常範囲 (正常平均値の 80% \leq)
 Stage II : 脳循環予備能 : 喪失 (\leq 10%), かつ
 安静時脳血流量 : 低下 (< 正常平均値の 80%)

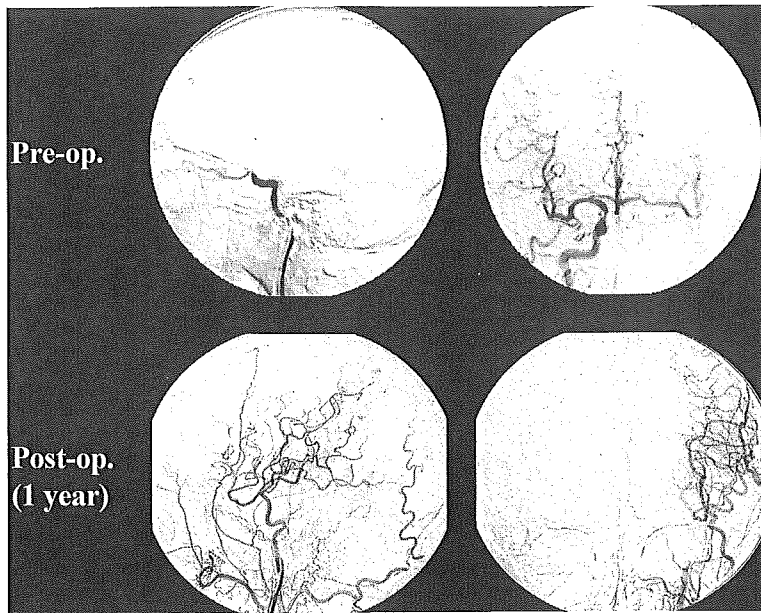
図2 安静時および acetazolamide 負荷時脳血流定量測定 (^{123}I -IMP-ARG 法) による血行力学的脳虚血の定量的重症度評価 (斜線の傾きが脳循環予備能の程度を示す)

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⁾。

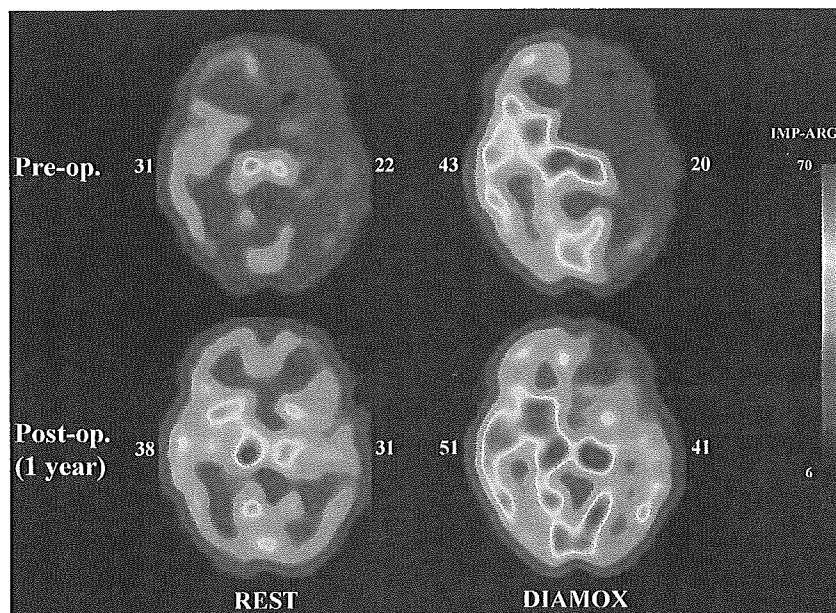
この trial では, 血行力学的脳虚血の定量的重症度判定が必須項目とされていることが特徴的であり, 定量的に Stage II と判定された症例 (最終的に 206 例) が登録され, 無作為に分けられた手術群と非手術群との間で転帰不良群 (modified Rankin

Scale ; mRS \geq 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 extra-intracranial-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

急性期脳梗塞の画像診断：CTを中心に

佐々木真理*

要 旨：拡散強調画像によって急性期脳梗塞の検出能は大幅に向上したが、血栓溶解療法における意義は十分に確立していない。頭部単純CTの果たす役割は大きいですが、撮影法・表示法や判定法を吟味し、初期虚血変化の診断能向上を図る必要がある。CT灌流画像はMR灌流画像に比し定量性など利点が多いが、検査被曝の低減や解析結果の信頼性向上が急務である。CTもしくはMRI単独で迅速に必要な情報を取得することが理想だが、現時点では両者とも課題が多い。

Key words：急性期脳梗塞，頭部単純CT，early CT signs，CT灌流画像，マルチスライスCT

はじめに

MRI，とりわけ拡散強調画像（diffusion-weighted image: DWI）の出現によって急性期脳梗塞の画像診断は飛躍的進歩を遂げた。DWIと灌流強調画像（perfusion-weighted image: PWI）を主軸とした複合的MRI検査は広く受け入れられ、多くの施設で用いられている。しかしながら、MRI全盛の現在においても、血栓溶解療法（薬事未認可）の治療適応基準のスタンダードは未だ頭部CTとされている^{1,2)}。これは主にMRIのavailabilityの低さと科学的根拠の不足に起因すると思われる。本稿では、急性期脳梗塞のCT診断についてMRIと比較しながら解説することで、両者の特徴を明らかにするとともに、今後の検査戦略のありかたを考えていきたい。

頭部単純CT

血栓溶解療法の適応決定において頭部単純CTは重要な役割を果たしている。CTでは、出血性病変の否定の他、初期虚血変化（early CT signs）の判定が重要である³⁾。Early CT signsは、レンズ核の不明瞭化、皮髄境界の不明瞭化、脳溝の狭小化を指し、患者予後や重大合併症の予測因子

であることが知られている（図1）。Early CT signsが無いかごく軽微である場合、血栓溶解療法の適応となる^{1,2)}。MRIでは同種の基準は未だ確立していない。

前方循環系の心原性脳塞栓症では、early CT signsはDWIと同時期、同範囲に出現することが多く、T2強調画像、FLAIR画像より鋭敏である。ただし、ラクナ梗塞や後方循環系の梗塞では無力である。Early CT signsは軽微な変化のため、DWIに比べ客観性が劣る。熟練度によって診断能が異なること、判定者間格差が大きいことが知られている⁴⁾。また、画質によって描出能が大きく左右されるため、撮影条件や表示条件には細心の注意を払う必要がある³⁾。局所線溶療法のランダム化比較試験（RCT）であるMELT-Japan（MCA-embolism local fibrinolytic intervention trial）では、CTの撮影法、表示法、判定法を標準化することで、early CT signsの診断能向上を達成している（<http://melt.umin.ac.jp>）。なお、MDCTは一般に画質面で不利なため、撮影条件には特に配慮する必要があるが、最近ではMDCTならではの画質化技術が登場しつつある。

Makoto Sasaki: CT imaging in acute stroke.

*岩手医科大学 放射線医学講座