

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

内頸動脈閉塞症にともなう血行力学的脳梗塞の
発症予防に関する研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 宮本 享

平成19 (2007) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

内頸動脈閉塞症にともなう血行力学的脳梗塞の発症予防に関する研究

宮本 享 1

資料（表1）登録状況 -平成19年3月末現在-

II. 分担研究報告

内頸動脈閉塞症にともなう血行力学的脳梗塞の発症予防に関する研究

小川 彰 20

森 悦朗 21

林田 孝平 23

榊 寿右 25

永廣 信治 27

井上 亨 29

永田 泉 32

富永 悌二 33

山田 和雄 35

中川原 譲二 37

岡田 芳和 44

黒田 敏 45

橋本 信夫 47

III. Japanese EC/IC bypass Trial-2

ケースカード 48

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 59

V. 研究成果の刊行物・別刷 63

内頸動脈閉塞症にともなう血行力学的脳梗塞の発症予防に関する研究

主任研究者 宮本 享 国立循環器病センター 脳神経外科部長

研究要旨

循環器病委託研究 13 指-3（脳主幹動脈閉塞による高次脳機能障害の病態と予防的治療に関する研究）の結果、中等度以上の血行力学的脳虚血に対しては薬物治療単独に比して、それに血行再建術を加えた方が虚血性脳卒中の再発を予防できることが証明された。また、結果解析からは、薬物治療単独による脳卒中再発率が増加する閾値は、従来の予想より軽症にある可能性が示唆された。本研究では薬物治療単独による脳卒中再発率が増加する閾値を解明することを目的として、平成 16 年度から 13 指-3 とほぼ同じ研究参加施設の多施設前方向きコホート登録研究により、薬物治療のみで治療された脳血流量の慢性的軽症低下が脳虚血発作の再発や高次脳機能障害の進行にもたらす影響を検討する。さらに脳血流量低下軽症例を安静時脳血流量と血管反応性から 4 群に細分し、層別解析を行うことにより、脳血流量軽度低下例の中に脳血行再建術の対象となりうる症例が存在するのかを検討した。平成 19 年 3 月 28 日時点において、13 指-3 の薬物治療群の症例数を上回る 128 例の登録がされた。

安静時血流量：正常値の 80%以上 90%未満

または

脳循環予備能：10%以上 30%未満

のいずれかを示すものを本研究の対象とし、hemodynamic ischemia の程度により、下記 4 群に分ける。

- A. 正常値の 80% ≤ 安静時血流量 < 90% かつ 脳循環予備能 < 10%
- B. 安静時血流量 < 正常値の 80% かつ 10% ≤ 脳循環予備能 < 20%
- C. 正常値の 80% ≤ 安静時血流量 < 90% かつ 10% ≤ 脳循環予備能 < 20%
- D. 安静時血流量 < 正常値の 90% かつ 20% ≤ 脳循環予備能 < 30%

平成 19 年 3 月末において、60 例の観察が終了したが、primary endpoint に到達した症例は、8 例、secondary endpoint に到達した症例は、3 例であった。登録症例の平均年齢は 60.9 ± 9.6 歳で、性差は男 108 例、女 20 例である。登録日から最終フォローアップ日またはエンドポイント発生日までの観察期間は平均 577.9 ± 197.2 日（29-731 日：平成 19 年 3 月 31 日現在）であった。平成 19 年 3 月末現在における登録症例の CBF 分類は、A 群 17、B 群 31、C 群 25、D 群 55 である。現時点における観察期間の終了症例は、60 例（A 群 8、B 群 16、C 群 11、D 群 25）である。平成 19 年 3 月末の時点において、観察期間と登録症例数を、人-年に換算し、JET study 内科群との Endpoint 発生率を比較した。

Primary endpoint 発生率は A 群 7.6% / 人年、B 群 4.1% / 人年、C 群 7.4% / 人年、D 群 1.1% / 人年であった。A 群、C 群において JET study 内科群（8.3%）と比較的近い Primary endpoint 発生率が認められた。しかしながら、その endpoint は、心疾患などによる死亡や悪性新生物による要介助など、脳卒中再発と関係がないものが多く、バイパス手術により減少する可能性がある、同側脳卒中の再発に関係する secondary endpoint は、3 例（B 群 2 例、C 群 1 例）に認められた。Secondary endpoint の発生率の JET study 内科群との比較においては、B 群においてのみ、近い再発率を認めた。

全例の経過観察期間が終了するまで、明らかな結論は出せないが、現時点では B 群において、JET study の基準に加えて、新たなバイパス術の適応となる可能性が示された。

分担研究者氏名・所属機関および所属機関に
おける役職

小川 彰

岩手医科大学脳神経外科

教授（医学部長）

山田 和雄

名古屋市立大学大学院医学研究科

神経機能回復学（脳神経外科）

教授

森 悦朗

東北大学大学院医学研究科

内部高次機能障害学講座

（高次機能障害学分野）

教授

中川原 譲二

医療法人医仁会中村記念病院

脳神経外科

部長

林田 孝平

武田病院画像診断センター

センター長

岡田 芳和

東京女子医科大学脳神経外科

助教授

榊 寿右

奈良県立医科大学脳神経外科

教授

黒田 敏

北海道大学病院神経外科

講師

永廣 信治

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエ

ンス研究部脳神経外科学分野

教授

橋本 信夫

京都大学大学院医学研究科

脳病態生理学講座脳神経外科

教授

井上 亨

独立行政法人国立病院機構九州医療

センター脳神経外科

科長

永田 泉

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

神経病態制御学（脳神経外科）

教授

富永 悌二

東北大学大学院医学系研究科

神経科学講座神経外科学分野

教授

A. 研究目的

循環器病委託研究 13 指・3 (脳主幹動脈閉塞による高次脳機能障害の病態と予防的治療に関する研究) の結果、中等度以上の血行力学的脳虚血に対しては薬物治療単独に比して、それに血行再建術を加えた方が虚血性脳卒中の再発を予防できることが証明された。この結果解析から、薬物治療単独による脳卒中再発率が増加する閾値は、従来の予想より軽症にある可能性が示唆された。本研究では薬物治療単独による脳卒中再発率が増加する閾値を解明することを目的として、平成 16 年度から 13 指・3 とほぼ同じ研究参加施設の多施設前方向きコホート登録研究により、薬物治療のみで治療された脳血流量の慢性的軽症低下が脳虚血発作の再発や高次脳機能障害の進行にもたらす影響を検討した。

B. 研究方法

内頸動脈閉塞症にともなう血行力学的脳梗塞の発症予防に関しては循環器病委託研究 (13 指・3) において、1) 慢性的脳虚血が高次脳機能障害の進行に与える影響や、2) 脳血行再建術による脳虚血改善が、脳虚血再発作や高次脳機能障害の進行を予等度以上に低下した群において解明されつつある。本研究の目的はこれを発展させ、脳血流量が軽度防できるかどうかを検討してきたが、これは脳血流量が中等度以上に低下した群において解明されつつある。本研究の目的はこれを発展させ、脳血流量が軽度に低下した慢性期血行力学的脳虚血において脳梗塞など予後不良に陥る脳血流量の閾値を解明し、脳血行再建術により予後改善を見込める治療適応を明らかにすることにある。本研究は 13 指・3 を通じて治療・検査手法が既に標準化された多施設間共同研究体制を用いて質の高い大規模臨床研究を行うことにより、国際的にも解明されていない脳血行再建術の的確な治療適応を明らかにして、脳卒中に対する「根拠に基づく医療」を推進するものである。的確な適応に基づく脳血行再建術により高次脳機能障害の進行や重症脳梗塞の発症を予

防できれば、有効な治療法が存在しない血管性痴呆への治療域を広げ、高齢化社会における Quality of life の改善が見込まれる。このことは重症脳梗塞や痴呆症例に振り向けられている財政的・人的資源を節減し、国民福祉の観点からも大きな利益をもたらすと期待される。13 指・3 において検討の対象となった中等度または重症脳虚血例の数は、軽症低下例があると推測され、本研究を通して、さらに血行再建術により利益を享受する対象が拡大する可能性があるため、意義深いと思われる。

I. 研究対象

内頸動脈系の閉塞性脳血管病変による TIA(s)または minor stroke(s)を 6 ヶ月以内に認めた症例。Progressing stroke ないしは crescendo TIAs 等の急性期症例は含まない。

1) Inclusion criteria

1. 臨床的 criteria

1) 73 歳以下

2) ADL がほぼ自立している

(Modified Rankin disability scale 0,1,2)

2. 放射線学的 criteria

1) CT, MRI 所見: CT ないし MRI にて一血管支配領域に渡る広範な脳梗塞巣を認めない症例。また梗塞巣が CT 上 enhance される時期を過ぎた症例。

2) 血管撮影所見: 内頸動脈、中大脳動脈本幹の閉塞あるいは高度狭窄例 (CEA の対象となる症例を除く)。

3) 脳循環動態:

① CBF 測定時期: last attack から 3 週間経過後

② CBF 測定法: PET, SPECT (133Xe, IMP), Xe-CT を用いて、安静時及び diamox 負荷後の両者を測定する。定量化を必須とする。

Diamox 負荷に際しては 17mg/Kg を静注し、IMP を用いる場合 diamox 静注 7-10 分後に IMP を投与し、その後 15-20 分後に測定する。その他の測定では

diamox 静注後 15・20 分後にトレーサーを投与し測定する。

IMP では、安静時と diamox 負荷後の両者の測定を一週間以内に行う。

関心領域の決定：側脳室前角のスライスで中大脳動脈灌流域の皮質領域に manual で関心領域を置く。参考として両側小脳と健側中大脳動脈灌流域にも関心領域を置き、カウント値或いは血流値を測定する。

③脳循環予備能の定義

$[(\text{Diamox 負荷後 CBF} - \text{安静時 CBF}) / \text{安静時 CBF}] \times 100\%$

④登録症例の基準

安静時血流量：正常値の 80%以上 90%未満

または

脳循環予備能：10%以上 30%未満

のいずれかを示すものを本研究の対象とし、hemodynamic ischemia の程度により、下記 4 群に分ける。

A. 正常値の 80% ≤ 安静時血流量 < 90%
かつ 脳循環予備能 < 10%

B. 安静時血流量 < 正常値の 80% かつ
10% ≤ 脳循環予備能 < 20%

C. 正常値の 80% ≤ 安静時血流量 < 90%
かつ 10% ≤ 脳循環予備能 < 20%

D. 安静時血流量 < 正常値の 90% かつ
20% ≤ 脳循環予備能 < 30%

2) Exclusion criteria

- (1) 神経症候が重篤 (Modified Rankin disability scale 3 以上)
- (2) 非動脈硬化性病変によるもの
- (3) 悪性腫瘍、腎不全、心不全、肝不全、呼吸不全
- (4) 6 ヶ月以内の心筋梗塞
- (5) 空腹時血糖値 300mg/dl 以上、あるいはインスリン治療を要する症例
- (6) 拡張期血圧 110mmHg
- (7) Artery to artery embolism
- (8) Cardioembolism

II. インフォームド・コンセント

本研究にあたっては各施設の倫理委員会の承諾を受け、施設内基準に準じた書面による

インフォームド・コンセントを得ることとする。個々の患者への説明内容に関しては各施設の基準による。

III. 研究方法、研究期間、目標症例数

本研究は上記 Inclusion criteria に合致する症例を対象として薬物治療を行い、登録後 2 年間の経過を観察する prospective cohort study である。

Randomized trial ではないため、目標症例数に関する明らかな理論的根拠はないが、研究開始時における目標症例数は一応、CBF 基準の A, B, C, D 各群合計 200 症例とされた。登録期間は平成 19 年 3 月 31 日までである。なお、この症例登録期間中においては、本研究の症例登録基準に該当する症例に対する外科治療は禁止する。問題症例については事務局へ予め照会する。

IV. 報告、検査、観察項目

神経症候、CT/MRI、脳血流測定、脳血管撮影、高次脳機能を下記の予定に従って、登録時、登録後 6 ヶ月、1 年、2 年まで検査観察し、報告する。CT/MRI、脳血流測定、脳血管撮影は Key film を電子メールにて事務局まで送付する。脳血流測定時には、血圧測定を行い、血圧を銘記することとする。薬物治療は、使用した薬剤についてその期間を報告する。

	治療前	6 ヶ月後	1 年後	2 年後
神経症候	●		●	●
高次脳機能	●			●
CT/MRI	●	●	●	●
脳血流測定	●	●	●	●
血管撮影	●			●

— : MRA 可

高次脳機能検査は、

- (1) WAIS-R (Wechsler Adult Intelligence Scale Revised)
- (2) WMS-R (Wechsler Memory Scale Revised : 杉下版)

(3) Trails Making Test A,B

(4) Verbal Fluency test

症例報告及び各報告は当該フォームを e-mail で送信する。研究事務局は登録番号を E-mail または FAX で返信し、研究者はこれを受け取り登録されたことを確認する。

(登録受付は休日を除く月曜～金曜

10:00～17:00)

研究事務局 e-mail: bypass@mgt.ncvc.go.jp

問い合わせ先: 〒565-8565

吹田市藤白台 5-7-1 国立循環器病センター
脳神経外科 JET2 study 事務局 飯原弘二

(kihara@hsp.ncvc.go.jp)

(TEL: 06-6833-5012, FAX: 06-6836-2876)

V. End Point

1. 再発予防に関する end point

1) 再発予防に関する primary end point

登録後 2 年間に於ける以下を bad outcome としその比率で評価する。

① Completed stroke (TIA, minor stroke(Rankin1,2))は含まない。報告のみ)

② Vascular death

③ Death and severe disability of other causes

④ 新たな手術、他の部の手術、内科医の判断によるバイパス

①④の発生について、報告する。

2) 再発予防に関する secondary end point

登録後 2 年間に於ける以下を bad outcome としその比率で評価する。

① ipsilateral stroke

② ipsilateral stroke による death

2. 高次脳機能に関する解析

高次脳機能各項目について改善、不変、悪化に分類し、不変或いは改善を good outcome、悪化を bad outcome とし各群の症例数の比率により評価する。

3. 脳血流に関する解析

脳血流について改善、不変、悪化に分類し、各群の症例数の比率により評価する。

VI. 解析

上記評価項目の各時期に関して現在行われ

ている JET study moderate 及び severe 群の成績と比較検討する。

登録全例の解析を最初のエントリー時点から継続して行う。

統計処理は再発に関しては、 χ^2 検定、 Kaplan-Meier あるいは Cox proportional hazard model を、高次脳機能に関しては、各項目について観察時期前後の値の推移および各群の相違を χ^2 検定および ANOVA を用い評価する。

C. 研究結果

登録症例は、平成 19 年 3 月末現在で 128 例であった。登録症例施設別一覧を示す(表 1)。

登録症例の平均年齢は 60.9 ± 9.6 歳 (36-73 歳) で、性差は男 108 例、女 20 例である。既往歴は、高血圧症を 76 例、糖尿病を 29 例、高脂血症を 29 例、心疾患を 17 例 (虚血性心疾患 11、弁膜症 1、心房細動 5) に認めた。初回発作の症状は、一過性脳虚血発作が 66 例、completed stroke が 48 例、その他 4 例であった。最終発作から登録までの期間は、平均 94.3 ± 70.3 日であった。

登録日から最終フォローアップ日またはエンドポイント発生日までの観察期間は平均 577.9 ± 197.2 日、中央値 662 日 (29-731 日:平成 19 年 3 月 31 日現在) であった。

閉塞病変の内訳は、内頸動脈 80 例 (閉塞 64, 狭窄 16)、中大脳動脈 54 例 (閉塞 33, 狭窄 21)、このうち内頸動脈/中大脳動脈に病変を合併した例を 6 例に認めた。

平成 19 年 3 月末現在における登録症例の CBF 分類は、A 群 17、B 群 31、C 群 25、D 群 55 である。現時点における観察期間の終了症例は、60 例 (A 群 8、B 群 16、C 群 11、D 群 25) である。

CBF 分類別の平均観察期間は、A 群 561.7 ± 197.8 日、B 群 569.7 ± 211.2 日、C 群 593.3 ± 184.3 日、D 群 580.5 ± 192.0 日である。

(表1)

平成19年3月31日現在の症例登録状況

参加施設	登録 (PE)	登録 (JET-2)	total	仮登録
岩手医科大学	11	16	27	0
中村記念病院	0	18	18	0
九州医療センター	0	12	12	0
奈良県立医科大学	0	10	10	1
新潟県立新発田病院	0	10	10	0
国立循環器病センター	2	7	9	0
京都大学	4	5	9	0
長岡中央総合病院	0	7	7	0
千葉県循環器病センター	0	3	3	1
東北大学（広南病院）	0	3	3	1
東京女子医科大学	0	3	3	0
倉敷中央病院	0	3	3	0
秋田県立脳血管研究センター	3	0	3	0
長崎大学	0	2	2	0
岐阜大学	0	2	2	1
都立豊島病院	0	1	1	2
北海道大学	0	1	1	0
札幌医科大学	0	1	1	0
金沢医療センター	0	1	1	0
名古屋市立大学	0	1	1	0
徳島大学	0	1	1	0
中国労災病院	0	1	1	0
山口大学	0	1	1	0
島根県立中央病院	0	0	0	1
亀田総合病院	0	0	0	0
山梨大学	0	0	0	0
社会保険中京病院	0	0	0	0
広島大学	0	0	0	0
計	20	109	129	7

Endpoint の発生

平成 19 年 3 月末現在におけるエンドポイントの発生状況は以下の通りである。

1) Primary endpoint の発生：

観察期間における primary endpoint の発生を 8 例に認めた。内訳は以下の通りである。

() 内の日数は、登録時からの日数を示す。

A 群： 2 例

- ・ 虚血性心疾患による突然死 (662 日)
- ・ 下肢切断 (重症糖尿病) (291 日)

B 群： 2 例

- ・ 高次脳機能低下により STA-MCA bypass 術施行 (206 日)
- ・ 脳梗塞発症 (MCA-PCA watershed infarct) (45 日)

C 群： 3 例

- ・ 脳虚血発作頻発により STA-MCA bypass 術施行 (377 日)
- ・ 心臓発作 (疑い) による突然死 (159 日)
- ・ 大腸癌全身転移 mRankin5 (593 日)

D 群： 1 例

- ・ 心筋梗塞により死亡 (147 日)

2) Secondary endpoint の発生：

観察期間における primary endpoint の発生を 3 例に認めた。内訳は以下の通りである。

() 内の日数は、登録時からの日数を示す。

B 群： 2 例

- ・ 高次脳機能低下により STA-MCA bypass 術施行 (206 日)
- ・ 脳梗塞を発症 (MCA-PCA watershed infarct) (45 日)

C 群： 1 例

- ・ 脳虚血発作頻発により STA-MCA bypass 術施行 (377 日)

3) その他の脳卒中の再発：

現在のところ、再発作は 1 例のみ (左内頸動脈閉塞症 D 群、登録日から 162 日目に、左中大脳動脈-後大脳動脈境界領域に脳梗塞を発症) に認めるのみであり、同症例も再発作によって ADL の変化がなく、エンドポイントには、至らなかった。

Endpoint 発生率と JET study 内科群との比較

平成 19 年 3 月末の時点において、2 年間のフォローアップを終了した症例は 60 例と約半数に過ぎないため、観察期間と登録症例数を、人-年に換算し、JET study 内科群との Endpoint 発生率を比較した。

Primary endpoint については、8 例報告されたが、発生率は A 群 7.6%/人年、B 群 4.1%/人年、C 群 7.4%/人年、D 群 1.1%/人年であった。JET study 内科群では、8.3%に認められることから、A 群、C 群において比較的近い Primary endpoint 発生率が認められた。しかしながら、その endpoint は、心疾患などによる死亡や悪性新生物による要介助など、脳卒中再発と関係がないものが多く、バイパス手術により減少する可能性がある、同側脳卒中の再発に関係する secondary endpoint は、3 例 (B 群 2 例、C 群 1 例) に認められた。

Secondary endpoint の発生率の JET study 内科群との比較においては、B 群においてのみ、近い再発率を認めた。

全例の経過観察期間が終了するまで、明らかな結論は出せないが、現時点では B 群において、JET study の基準に加えて、新たなバイパス術の適応となる可能性が示された。

考察

循環器病委託研究 13 指-3 (脳主幹動脈閉塞による高次脳機能障害の病態と予防的治療に関する研究：JET study) の結果、薬物治療単独に比して、それに血行再建術を加えた方が虚血性脳卒中の再発を予防できることが証明された。この JET study は、脳血行再建術の脳卒中の再発予防効果を、比較的短期間の間に証明することを目的に計画されたことから、対象症例を Powers の分類での

stageII に相当する症例に限り施行された。しかしこの結果解析から、薬物治療単独による脳卒中再発率が増加する閾値は、従来の予想より軽症にある可能性が示唆されたことから、本研究 (JET2 study) が開始された。本研究では薬物治療単独による脳卒中再発率が増加する閾値を解明することを目的として、多施設前方向きコホート登録研究により、薬物治療のみで治療された脳血流量の慢性的軽症低下が脳虚血発作の再発や高次脳機能障害の進行にもたらす影響を検討することを目的に開始された研究である。軽症脳虚血を上記の4群にわけて、薬物治療にて前向きに2年間追跡し、JET study により得られた脳血行再建術の適応に加えて、新たな適応を探ることが目的である。理論的には、JET study により得られた内科治療の脳卒中再発率に近い、再発率を示すグループが確定できれば、新たな脳血行再建術の適応となりうる軽症脳虚血群が存在することになり、新たな randomized study を計画することが可能となるため、本研究は極めて意義が高いと考えられる。

現在のところ、登録症例は128例であり、JET study 内科群を上回る症例登録が得られた。JET study の経験から、JET2 study に相当する軽症脳虚血群はJET study の対象群の数倍は存在することが分かっている。現在エンドポイントに到達した症例は、8例に過ぎないが、今後登録症例の経過観察を遂行することにより、新たな脳血行再建術の適応となりうる軽症脳虚血群を決定することができる可能性がある。

結論

内頸動脈閉塞症にともなう血行力学的脳梗塞の発症予防に関する研究 (Japanese EC/IC bypass Trial-2) の研究の概要と現在までの進行状況、結果をまとめた。

F. 健康危険情報

現在のところ、本研究に参加したことによると考えられる有害事象の報告はない。

G. 研究発表

学会発表

宮本 享：閉塞性脳血管障害の外科治療 最近の話題-JET2Study を中心に- 抗血小板剤-最近の話題と進歩- 平成18年12月23日 福岡

宮本 享：Japan adult moyamoya (JAM)trial Group 第26回日本脳神経外科コンgres総会 平成18年5月14日 大阪
宮本 享：もやもや病治療の最先端 第2回 Stroke Frontier Kyushu 平成18年5月15日 福岡

宮本 享：脳血行再建術の現状と未来 名古屋脳卒中外科研究会 平成18年7月29日 名古屋

飯原弘二：エビデンスに基づいた脳卒中の外科治療 第52回日本脳神経外科学会 近畿支部学術集会 平成18年9月9日 大阪
飯原弘二：軽症脳虚血に脳梗塞再発が増加する閾値が存在するか-JET2 study の中間報告 第22回ブレイン・ファンクション・イメージング・カンファレンス 平成18年10月14日 神戸

飯原弘二：著しい不安定プラークを有する内頸動脈狭窄症に対する急性期CEA 第47回日本脈管学会総会 平成18年10月21日 神戸

論文発表

Takeo Higashikata, Masakazu Yamagishi, Toshio Higashi, Izumi Nagata, Koji Iihara, Susumu Miyamoto, Hatsue Ishibashi-Ueda, Noritoshi Nagaya, Takashi Iwase, Hitonobu Tomoiike, Aiji Sakamoto: Altered expression balance of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human carotid plaque disruption: Results of quantitative tissue analysis using real-time RT-PCR method. ATHEROSCLEROSIS 185: 165-172, 2006
Koji Iihara, M.D., Ph.D., Kenichi Murao, M.D., Nobuyuki Sakai, M.D., Ph.D., Naoaki Yamada, M.D., Ph.D., Izumi Nagata, M.D., Ph.D., and Susumu Miyamoto, M.D., Ph.D.: Outcome of carotid endarterectomy and stent insertion based

on grading of carotid endarterectomy risk:
a 7-year prospective study. J Neurosurg
105: 546-554, 2006

峰松一夫 監修・豊田一則、飯原弘二 編集:
外科的血行再建術 - 頸動脈内膜剥離術と頭
蓋内外バイパス術. SCU ルールブック
159-162, 2006

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

Acetazolamide
負荷時CBF

脳循環予備能

30%
20%
10%
0%

JET-2

40

20

C

A

D

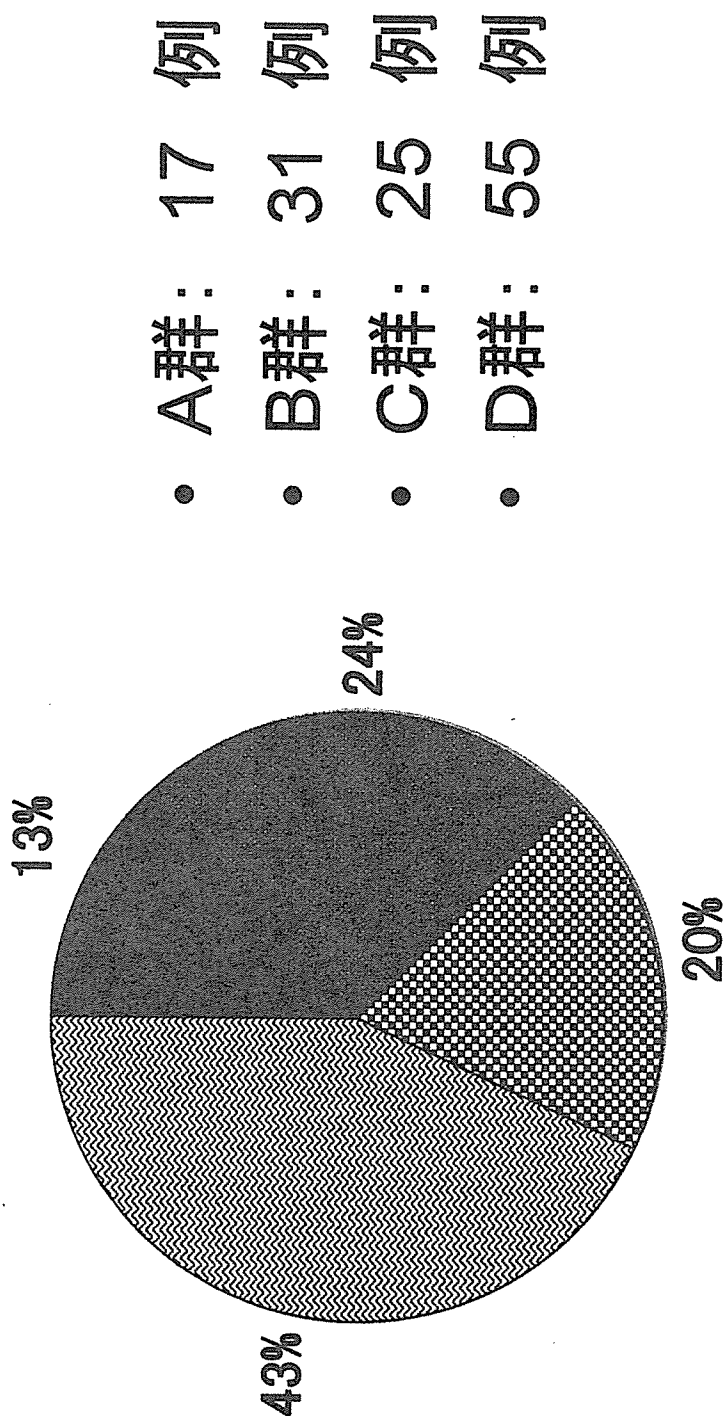
B

Normal x 0.9 安静時CBF

20 40

Normal x 0.8

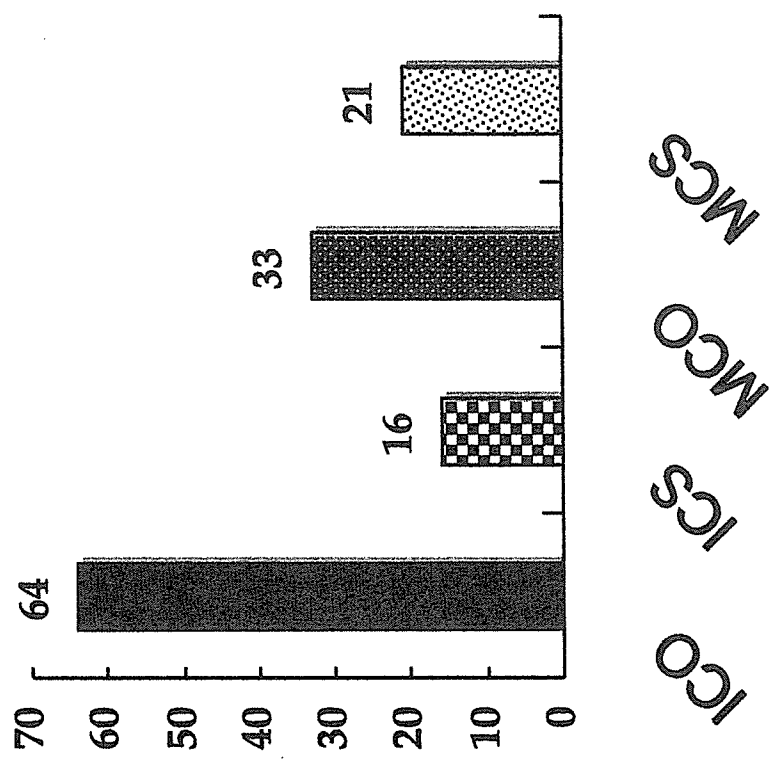
CBF分類



■ A ■ B ■ C ■ D

血管撮影所見(登録時)

- 内頸動脈: 80
 - 閉塞(ICO) 64
 - 狭窄(ICS) 16
- 中大脳動脈 54
 - 閉塞(MCO) 33
 - 狭窄(MCS) 21
- *両者合併 6



Primary Endpoint

- 8 例
 - A群: 2例
 - 虚血性心疾患による突然死 (662日)
 - 下肢切断(重症糖尿病) (291日)
 - B群: 2例
 - 高次脳機能低下によりSTA-MCA bypass術施行 (206日)
 - 脳梗塞を発症(MCA-PCA watershed infarct) (45日)
 - C群: 3例
 - 脳虚血発作頻発によりSTA-MCA bypass術施行 (377日)
 - 心臓発作(疑い)による突然死 (159日)
 - 大腸癌全身転移 mRankin5 (593日)
 - D群: 1例
 - 心筋梗塞により死亡 (147日)

Secondary Endpoint

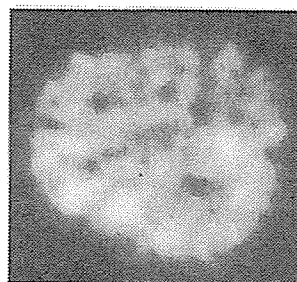
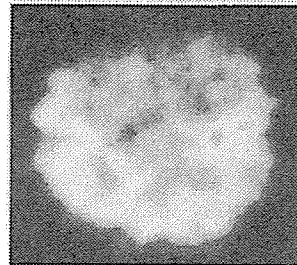
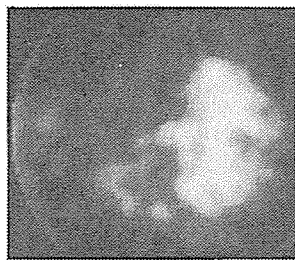
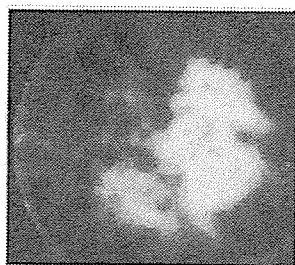
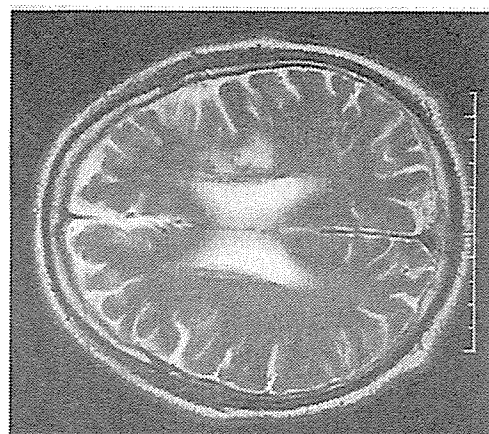
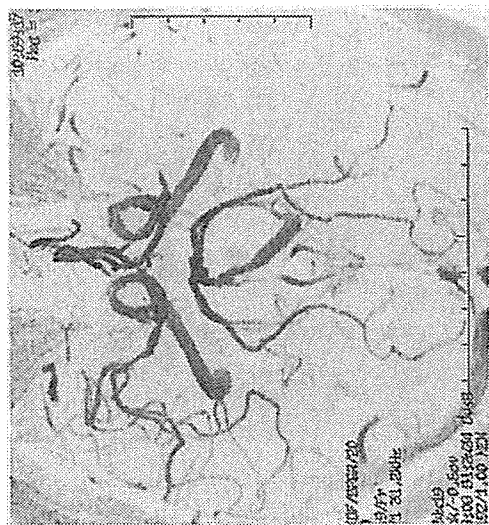
- 3例
 - B群 2
 - 高次脳機能低下によりSTA-MCA bypass術施行(206日)
 - 脳梗塞を発症(MCA-PCA watershed infarct)(45日)
 - C群 1
 - 脳虚血発作頻発によりSTA-MCA bypass術施行 (377日)

Primary endpoint: B群 64歳男

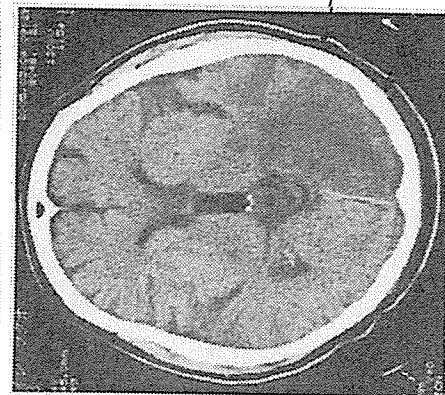
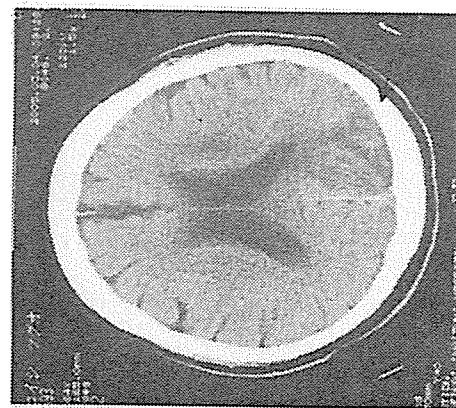
Rest: 78% Diamox: 16%

登録時MRA

登録時MRI



登録45日（最終発作から137日）で同側MCA-PCA境界領域に脳梗塞
mRankin 3（同名半盲、行動異常）



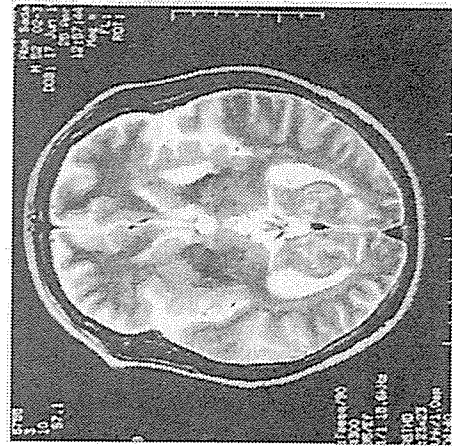
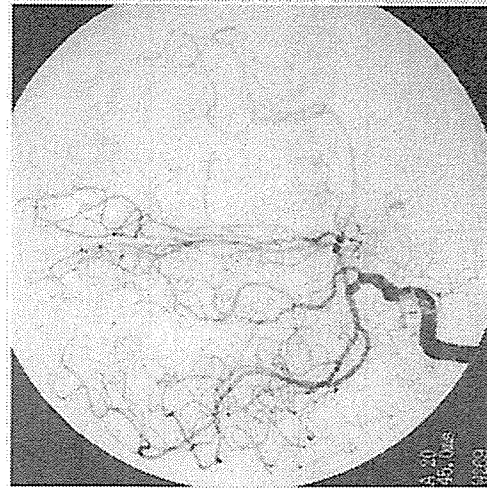
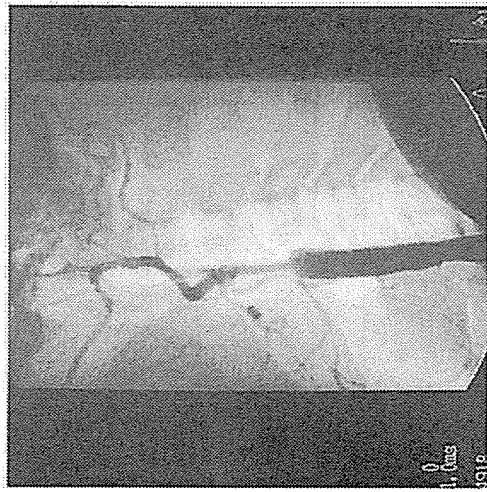
その他の脳虚血発作の再発

- D群 2例
- Case 1: 52歳 男 (Rest 86%, CVR22%)
 - 左内頸動脈閉塞症(162日)
 - 左MCA-PCA watershed infarct
 - 右半身片麻痺、知覚障害
 - mRankin: 1 (不変)
- Case 2: 61歳 男 (Rest 87%, CVR28%)
 - 左内頸動脈閉塞症
 - 左MCA small infarct
 - 右下肢麻痺
 - mRankin: 1 (不変)

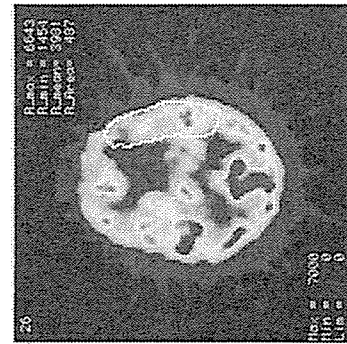
脳虚血再発作例 (mRankin < 3)

D群 52歳男 rt ICAO, PMH: HTN, HPL

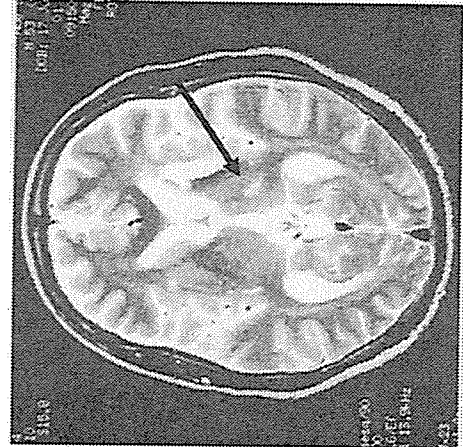
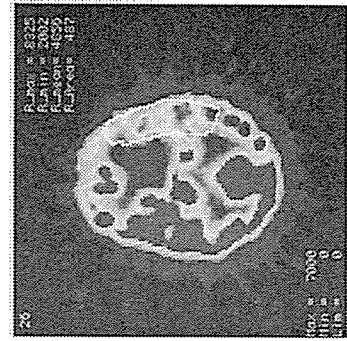
登録時 (2003.5.16: 最終発作 dysarthria 後86日5.27同意取得)



Rest 86%



Diamox CVR 22%



*2003.11.20 lt PCA-MCA watershed area, lt thalamus CI

CBF分類・登録数

	Rest	CVR	Case No
A	80-90%	< 10%	17 (*P2) (26.2 pt-yr)
B	< 80%	10-20%	31 (*P2, S2) (48.4 pt-yr)
C	80-90%	10-20%	25 (*P3, S1) (40.6 pt-yr)
D	< 90%	20-30%	55 (*P1) (87.5 pt-yr)

*P: primary endpoint / S: secondary endpoint

*平成19年3月末日現在