

Endpoint発生率

	JET内科群	JET2 Primary E	JET2 Secondary E
A	<u>Primary E</u> 8.3 % (17/ 206 pt-yr)	7.6 % (2 / 26.2 pt-yr)	0 % (0 / 26.2 pt-yr)
B		4.1 % (2 /48.4 pt-yr)	4.1 % (2 /48.4 pt-yr)
C	<u>Secondary E</u> 5.3 % (11/ 206 pt-yr)	7.4 % (3 / 40.6 pt-yr)	2.5% (1 / 40.6 pt-yr)
D		1.1 % (1 / 87.5 pt-yr)	0 % (0 / 87.5 pt-yr)

*P: primary endpoint / S: secondary endpoint

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

分担研究者 小川 彰 岩手医科大学脳神経外科学講座

研究要旨 昨年に引き続き登録および追跡を行った。2007 年 2 月までに前年度からの継続も含め計 27 例を登録した。追跡中であるが、これまで 1 例で endpoint に達した。

A. 研究目的

本研究では、研究参加施設の多施設前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。

B. 研究方法

脳主幹動脈閉塞性病変症例の登録を行い、前向きコホート研究を行う。安静時血流量が正常値の 80%以上 90%未満、または脳循環予備能が 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、脳血流量と脳循環予備能の値により 4 群に分けて、いずれも薬物治療を行う。登録終了は平成 19 年 3 月を予定している。登録後 2 年間の追跡を行い、層別解析により各群の脳梗塞再発率や予後を解明し、高次脳機能および脳機能画像の経時的評価を行う。

（倫理面への配慮）

本研究にあたっては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・コンセントを行う。対象者に対しては、軽度脳血流低下例に対してはこれまで原則として薬物治療の適応とされており、本研究においても薬物治療を行うこと、本研究の必要性和予想される危険性を説明し、本研究についての理解を得る。その上で、本研究に協力するかどうかは自由であり、参加しないでもよいこと、一旦同意してもその同意は撤回できること。

C. 研究結果

本年度は昨年度に引き続き症例の登録を行

った。本年度の 5 例を含め合計 27 例の登録を行った。平均追跡期間が 2.3 年で 1 例が end point に達した。

D. 考察

脳主幹動脈閉塞性病変を持つ症例で、脳循環予備能が低下している症例は有意に脳梗塞再発をきたしやすいことは知られている。また、脳循環予備能の低下が重度な症例に置いては、バイパス術を行うことにより有意に脳梗塞再発を予防できることも証明されている。しかし、脳梗塞再発を有意にきたしやすいあるいはバイパス術が有効な脳循環閾値は決定されていない。本研究はこれを決定しようとする研究である。平均追跡期間が 2.3 年で 1 例が endpoint に達したが、結論はまだでていない。

E. 結論

昨年度に引き続き症例の登録を行った。2007 年 2 月までに前年度からの継続も含め計 27 例を登録した。追跡を継続中であるが、1 例が end point に達した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 脳神経外科手術 - JET, MELTJapan など
- ファーマナビゲーター 脳卒中編
4:408-411, 2006

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

分担研究者 森 悦朗 東北大学大学院医学系研究科教授

研究要旨 JET 2 study ではこれまでに（平成 18 年 12 月 6 日現在），128 例の登録がされており，Primary endpoint に達した例は，A 群 2 例，B 群 2 例，C 群 1 例，D 群 1 例に生じている．この時点では，B 群において同側脳虚血発作の再発が高い結果（6.4%/人・年）であった．今後 2 年間の追跡完了を待って EC-IC bypass を正当化する妥当な脳血流閾値を検討する．

A. 研究目的

JET study は，hemodynamic ischemia に対する EC/IC bypass 術の再発予防効果を明らかにし，さらに hemodynamic ischemia の高次脳機能に対する影響と自然経過を明らかにし，EC/IC bypass 術による高次脳機能の改善あるいは悪化予防効果を明らかにする目的で行われた．その結果，中等度～重度の hemodynamic ischemia に対して EC/IC bypass 術に再発予防効果があることが示された．すなわち，2 年間の重度障害・死亡発生に関して，相対危険減少率（RRR）41%，絶対危険減少率（ARR）9.7%，2 年間の ipsilateral ischemic stroke 発生に関して，相対危険減少率（RRR）27%，絶対危険減少率（ARR）7.8%であった．周手術期の死亡・障害はなかった．また効果に関して，中等度虚血と重度虚血の間に差は認められなかった．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

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，これらを層別解析することにより，脳虚血発作の再発率が増加する閾値を同定し，脳血流量軽度低下例の中でどの群において脳血行再建術による脳血流量の改善が，高次脳機能障害の進行を予防ないし改善し，患者の予後を改善させうるかを検討する．

C. 研究結果

これまでに（平成 18 年 12 月 6 日現在），128 例の登録がされており，内訳は A 群（正常値の 80% ≤ 安静時血流量 < 90% かつ脳循環予備能 < 10%）17 例，B 群（安静時血流量 < 80% かつ 10% ≤ 脳循環予備能 < 20%）31 例，C 群（正常値の 80% ≤ 安静時血流量 < 90% かつ 10% ≤ 脳循環予備能 < 20%）25 例，D 群（安静時血流量 < 90% かつ 20% ≤ 脳循環予備能 < 30%）55 例であった Primary endpoint に達した例は，A 群 2 例，B 群 2 例，C 群 1 例，D 群 1 例である．Primary endpoint の内容は，高次脳機能低下による STA-MCA bypass 術の施行 1 例，心臓発作による死亡 3 例，敗血症による死亡 1 例，他の血管支配領域の脳梗塞 1 例であった．Secondary endpoint に達した例は，2 例のみである．

この時点で、JET2 登録症例を各群別に検討した。この中間解析では、B 群において同側脳虚血発作の再発が高い結果 (6.4%/人・年) であった。

D. 考察

JET study では血流基準は厳しいため、それを満たす対象者が少ないことが JET study での症例集積に時間がかかった理由だと言われていた。また JET 基準からもれた軽症脳虚血例はその数倍もいると言われていた。脳卒中あるいは TIA 発症から 3 ヶ月以内という条件もまた対象例を求めにくくしていると言われたが、JET study の再検討からその条件は 6 ヶ月以内にまで拡大された。

本研究の目的は、脳血流量が軽度到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。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倍は、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。今後 2 年間の経過を終えていない例に関して追跡を続行し、各群におけるエンドポイント到達の頻度を明らかにするよていである。

E. 結論

現在のところほぼ妥当な程度にエンドポイント到達がみられている。JET 2 study の結果と JET study 野結果を比較し、EC-IC bypass が正当化できる脳血流低下の程度を明らかにする。

G. 研究発表

1. 論文発表

Mori E. Insight into management of dementias from neuroimaging. Acta Neurol Taiwan 15:52-55, 2006

森悦朗. 予防的脳神経外科手術の overview; 医師の視点. 脳神経外科ジャーナル 15:381-383, 2006

飯塚統, 森悦朗. 脳卒中でみられる高次脳機能障害. 山口武典, 岡田靖編集. よくわかる脳卒中のすべて, 永井書店, pp227-252, 2006

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
-血行再建術適応症例の薬物治療群と外科治療群における2年後の脳循環指標の追跡調査-

分担研究者 林田孝平 武田病院 画像診断センター

緒言

登録から1年後の追跡調査では外科群が、薬物群と比較して脳循環指標の観点から有効な改善があった。しかし血行再建術の適応例の外科治療による有効性を実証していくためには長期の追跡調査を行う必要がある。今回は、これら治療別の脳循環指標における2年後追跡調査を行った。

方法

脳血流量と脳血管反応性から脳血管障害の重症度評価ができる。正常脳血流量に対して80%未満に加え、アセタゾルアマイド負荷による脳血流増加率10%未満～0%以上を中等度例、0%未満を重症例として分類、国立循環器病センター治験管理室にて無作為法で薬物群、外科群を振り分けられた。2002年3月31日までで登録が終了した。これまでに206例が登録され、無作為法にて、中等度113例（薬物群57例、外科群56例）、重症93例（薬物群47例、外科群46例）に振り分けられた。このうちで2年間追跡調査された117例の脳循環指標の追跡調査を行ったので報告する。

結果

117例は、中等度60例で薬物群24例・外科群36例、重症57例で薬物群26例・外科群31例に振り分けられていた。脳血流量測定における登録時と2年後の比較では、薬物群では中等度、重症ともに変化なく、外科群は中等度、重症ともに有意な増加を認めた($p<0.05$)（図1）。アセタゾルアマイド負荷による脳血流増加率を用いた脳血管予備能の測定における登録時と2年後の比較では、全群で有意な改善を認めた($p<0.05$)（図2）。

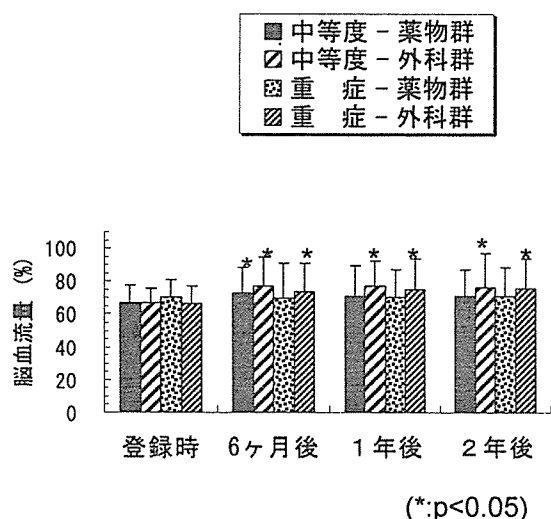


図1 脳血流量の変化

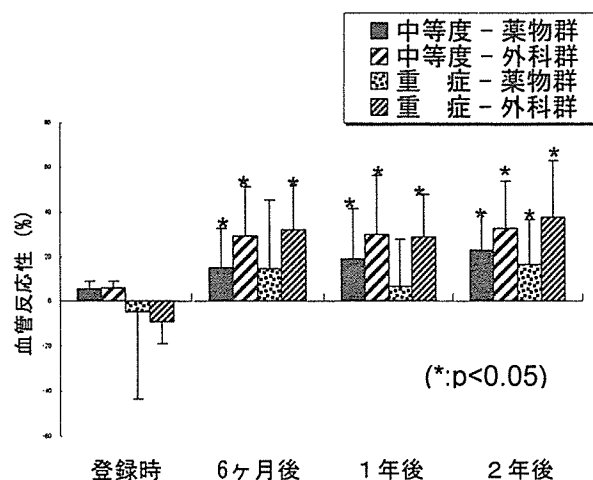


図2 脳循環予備能の変化

考察

脳血流量測定における登録時と2年後の比較では、外科群は中等度、重症ともに有意な改善があったが、内科群では変化がなかった。血行再建術にて、貧困灌流の改善が示唆された。外科群の中等度、重症ともに血行力学的な改善に差がないことにより軽症例の検討が必要となる。

結論

2年間の追跡調査が終了した症例は約56.8%であり、血行再建術にて、脳循環指標の観点から脳梗塞発症のリスクの軽減効果を期待できた。

内頸動脈閉塞症での血行力学的脳虚血の脳循環動態
—脳血流シンチと超音波検査による解析—

研究者：榊 寿右 奈良県立医科大学 脳神経外科 教授
西村文彦 奈良県立医科大学 脳神経外科 助手

A. 研究目的

内頸動脈閉塞症における血行力学的脳虚血の脳循環動態を、脳血流シンチ(SPECT)と超音波検査(眼動脈ドプラ血流検査)で評価し、血行力学的脳虚血における眼動脈ドプラ血流検査所見の意義を明らかにした。

B. 研究方法

血行力学的脳虚血症状を呈した内頸動脈閉塞症 76 例(男性 60 例、女性 16 例、平均年齢 67 歳)を対象とした。血行力学的脳虚血の程度は、SPECT による安静時とアセタゾラミド負荷時の定量的脳血流測定(IMP-ARG 法)により、中大脳動脈領域の安静時血流が正常値 80%未満で脳循環予備能が 10%未満の場合を重症群(S 群)とし、その他の症例を軽症群(L 群)とした。眼動脈ドプラ血流検査では患側眼動脈の血流方向、収縮期最大血流速度(PFV)を評価した。倫理的には、本研究が治療方針を左右するものではなく、遺伝子に関する研究でもないが、本研究にご参加いただくにあたり患者様自身から口頭で承諾を得た。

C. 研究成果

眼動脈血流方向は、55 例で逆流(R 群)、21 例で順流(A 群)であった。PFV は、R 群： $-0.42 \pm 0.28 \text{ m/sec}$ 、A 群： $0.13 \pm 0.09 \text{ m/sec}$ であった。SPECT では S 群は 42 例、L 群 34 例であった。眼動脈血流方向は、S 群 42 症例中 37 例で逆流、順流は 5 例であった。一方、L 群 34 例中眼動脈血流が逆流していた症例は 18 例、他の 16 例は順流であった。血行力学的脳虚血の程度が強い S 群で有意に($p < 0.05$)眼動脈血流の逆流症例が多かつ

た。

D. 考察

内頸動脈閉塞症での超音波検査による眼動脈血流の逆流所見は、順流の症例に比較し血行力学的脳虚血の程度が強いことが明らかとなった。眼動脈血流の逆流は、眼動脈が頭蓋内への側副血行路として機能していることを表現している。これは、前交通動脈や後交通動脈、leptomeningeal anastomosis を介した側副血行路が乏しい症例と考えられる。このような頭蓋内からの側副血行路の発達が不良な症例では、頭蓋内血流を維持するため眼動脈を介した頭蓋外からの側副血行路の発達が著明となり、従来血行力学的脳虚血の程度が強いと考えられた。今後、眼動脈を介した側副血行路の発達の程度と、神経細胞の不可逆性や密度について、イオマゼニル SPECT などとも対比検討すると、側副血行路の発達とともに血行力学的脳虚血の病態が一層明らかにされると考えられる。

E. 結論

内頸動脈閉塞症での眼動脈ドプラ血流検査での眼動脈血流逆流所見は、血行力学的脳虚血の程度が強く、病態解析、治療方針選択に際して注意を要する所見である。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kawaguchi S., et al.: Effect of STA-MCA bypass for the ocular ischemic syndrome due to the occlusive internal carotid artery diseases. J Neurosurg 104:A646,

2006

Kawaguchi S., et al.: Effect of carotid artery stenting on ocular circulation and chronic ocular ischemic syndrome. Cerebrovasc Dis 22:402-408, 2006

2. 学会発表

川口正一郎 他：内頸動脈閉塞性病変における定量的運動負荷 SPECT -バイパス術の有用性についての検討-. 第 29 回日本脳神経 CI 学会総会 東京 2006. 1. 27

川口正一郎 他：内頸動脈閉塞性病変による虚血性網膜症に対する STA-MCA 吻合術の有用性 -保存的治療例との比較-. 第 65 回日本脳神経外科学会総会 京都 2006. 10. 18

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

分担研究者 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

研究要旨 前回のJET-1でhemodynamic ischemia 重症群に対してEC/IC bypass術の有効性が本邦の外科治療での prospective randomized studyとして初めて有効性が示された。今回はJET-1に引き続き、hemodynamic ischemiaの高次脳機能に対する影響と自然経過を明らかにし、hemodynamic ischemia軽症群に対するEC/IC bypass術の有効性を判断する基礎資料を得るための多施設共同研究を行い、その症例を登録した。

研究目的

Hemodynamic ischemiaの高次脳機能に対する影響と自然経過を明らかにし、hemodynamic ischemia軽症群に対するEC/IC bypass術の有効性を判断する基礎資料を得る

研究方法

徳島大学病院の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ヶ月以内に認めた患者で以下の選択基準を満たす症例を対象とした。

1. 臨床的criteria：73歳以下でADLがほぼ自立している。
2. 放射線学的criteria：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。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。脳循環動態：登録症例の基準が安静時血流量：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%

以上の計画書を倫理委員会に提出した。

研究結果：

当院の倫理委員会から承認を受け、登録を開始した。現在まで1例の登録を行い、保存的加療で経過を観察中であるが登録から2年が経過した時点での再発はない

考察：

JET-1では重症のhemodynamic ischemia重症群に対してEC/IC bypass術の有効性が本邦の外科治療での prospective randomized studyとして初めて有効性が示された。しかし、その研究で重症群と中等度低下群での手術の有効性の差がなかったことより、それより血流低下が軽度の群でも手術の有効性がある可能性が考えられた。本研究では軽症群を4群に分類し、その保存的加療での脳卒中再発率を脳血流検査とともに観察している。この研究で再発率が高いことが示されれば、手術群との比較が必要となろう。

結論：

内頸動脈閉塞によるhemodynamic ischemia軽症群に対して、prospective studyを計画し、症例を登録した。

研究発表

1 論文

- 1) 宇野昌明、鈴江淳彦、西京子、永廣信治：
バイパス手術の適応と手術成績。第24回
The Mt. Fuji Workshop on CVD, pp105-107,
2006
- 2) 西京子、宇野昌明、永廣信治：慢性期血行
再建術－頸動脈内膜剥離術、浅側頭動脈・
中大脳動脈吻合術－。I 脳梗塞：インター
ベンション時代の脳卒中学（改訂第2版）
下。－超急性期から再発予防まで－。篠原
幸人編、pp100-103, 日本臨床、2006

2. 学会発表

- 1) 宇野昌明、原田雅史、森田奈緒美、永廣信
治：3T-MRI による stroke MRI の有用性。－
特に T2*-MRI による灌流異常の検討。第18
回日本脳循環代謝学会総会。東京、2006
年11月10日

3. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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

分担研究者 井上 亨 国立病院機構九州医療センター脳神経外科

研究要旨 本研究開始後、これまでに血行力学的脳虚血軽症群に対する登録様式に従い 11 例の登録を実施した。脳循環予備能低下の基準を満たしたこれら 11 症例に対して薬物治療を行い最長 1 年 10 ヶ月間の経過観察を行ったところ、これまでに脳梗塞再発 1 例、TIA 再発 1 例を認めた。脳梗塞再発例に対しては STA-MCA 吻合術を施行した。また、JET study 適応症例では、経年的に脳容積変化を測定し、手術群と非手術群の脳容積変化を比較検討した。

A. 研究目的

JET study では、血行力学的脳虚血に対して EC-IC bypass 術による脳梗塞再発予防効果が証明されたが、どの程度の脳虚血例に対してまで EC-IC bypass 術が有効であるかどうかは明らかにされていない。本研究では、血行力学的脳虚血軽症群に対して、hemodynamic ischemia の高次脳機能への影響と自然経過を明らかにし EC-IC bypass 術の有効性を明らかにすることを目的とした。また JET study 適応症例では、脳容積の経年的変化を測定し、手術群と非手術群の脳容積変化を検討した。

B. 研究方法

研究対象は内頸動脈系の閉塞性脳血管病変による一過性脳虚血発作(TIA)または軽症脳梗塞を 6 ヶ月以内に認めた症例とし、progressing stroke ないしは crescendo TIAs などの急性期症例は含まないこととした。年齢は 73 歳以下とし、ADL がほぼ自立している Modified Rankin disability scale(0, 1, 2)とした。放射線学的には、頭部 CT ないし MRI で広範な脳梗塞巣を認めず、また、梗塞巣が CT 上 enhance される時期を過ぎた症例である。脳血管撮影で、内頸動脈、中大脳動脈本幹の閉塞あるいは高度狭窄を呈し、PET, SPECT, Xe-CT を用いて以下の基準を満たした症例を登録した。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し下記 4 群に分けた。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%。これらの 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 年間の経過観察を行う。JET study 適応症例では、頭部 MRI (1.5 テスラ)を用い、JET 登録時、1 年後、2 年後に撮影し脳容積を測定した。Koga らの報告に準じて、測定部位は T2 強調画像の松果体を含む軸位断面とその上方の 2 断面(5mm 間隔)の計 3 断面を用い、測定ソフトとして NIH image ver1.63 を使用した。脳血流は SPECT を用いて評価した。脳容積率と脳血流量の 2 年間における推移については、反復測定分散分析を用いて検討した。脳容積率と血管反応性の変化の相関検定には単回帰分析およびピアソンの相関係数を用いた。

（倫理面への配慮）本研究にあたり、倫理委員会の承諾を受け、書面によるインフォームドコンセントを行い患者および家族の同意を得た。

C. 研究結果

現在までに、九州医療センターから 11 症例の登録を行い経過観察を行っている。登録

症例は男性 10 例、女性 1 例であり、年齢は 36 歳から 73 歳である。最長 1 年 10 ヶ月の経過観察を行ったところ、1 例に軽症脳梗塞の再発を認め STA-MCA 吻合術を施行した。術後脳梗塞の再発はない。また、他の 1 例で TIA の再発を認めた。また、JET study 適応症例に対する研究では、10 例について大脳容積の経年的変化を検討した。手術群 6 例、非手術群 4 例であり、両群ともに患側の方が健側に比べて経年的な低下が目立った。脳容積率の患側/健側比を比較すると、非手術群が 2 年後にも容積率の減少が目立つのに比べて、手術群では軽度であった。血管反応性の改善と脳萎縮の進行の抑制には強い相関を認めた。

D. 考察

発症 3 ヶ月以内の中等症および重症の血行力学的脳虚血に対しては EC-IC bypass 術の有効性が証明された (JET study)。しかしながら、周術期の死亡・合併症が極めて低いことが前提であるとともに長期的な効果は不明であること、脳梗塞発症後長期間経過した症例には適応できないなどの問題は残っている。中でも、JET study で対象外とされた軽症脳虚血例の一部にも EC-IC bypass 術が有効かもしれないという可能性が示唆された。これまでに九州医療センターでは 11 例の症例登録を行い、最長 1 年 10 ヶ月の経過観察を行ったところ、1 例に脳梗塞再発を認めバイパス術を施行し術後経過は良好であった。また、他の 1 例に TIA を認めた。prospective study であるため、脱落症例がないように、また、脳梗塞あるいは TIA 再発例もあることより、安全かつ慎重な経過観察が望まれる。JET study 登録症例では大脳容積の経年的変化を検討した。登録後 2 年経った時点で、手術群と非手術群の脳容積・脳血流量の推移に違いが生じた印象があった。手術群は非手術群に比較して登録後 1 年後から 2 年後にかけて大脳萎縮進行の抑制と局所脳血流量の増加を認めたが、両群間に明確な統計学的有意差を認めなかった。また、血管反応性の改善と脳萎縮の進行の抑制には強い相関を認めた。血管反応性は PET における酸素摂取率との相関があり、主幹動脈病

変の重症度を反映することが知られている。血管反応性の変化が主幹動脈閉塞性病変患者における脳萎縮進行の予測因子であることが示唆された。

E. 結論

現在までに、血行力学的脳虚血軽症群に対する登録様式に従い、11 例の登録を実施し経過観察を行った。1 例に脳梗塞、他の 1 例に TIA 再発を認め、脳梗塞再発例に対してはバイパス術を行った。今後とも注意深い経過観察が必要である。JET study 適応症例では、手術群と非手術群において大脳容積の経年的変化を測定し、血管反応性の改善と脳萎縮の進行抑制に強い相関を認めた。

F. 研究発表

1. 論文発表

J Jinnouchi, K Toyoda, T Inoue, S Fujimoto, S Gotoh, K Yasumori, S Ibayashi, M Iida, Y Okada. 「Changes in Brain Volume 2 Years after Extracranial-Intracranial Bypass Surgery: A Preliminary Subanalysis of the Japanese EC-IC Trial」 Cerebrovasc Dis 22 : 177 - 182, 2006.

藤本 茂、井上 亨、豊田一則、矢坂正弘、佐渡島省三、岡田 靖「浅側頭動脈超音波検査および経頭蓋カラードブラを用いた EC-IC バイパス術後の脳血行動態の評価」第 24 回 The Mt. Fuji Workshop on CVD 講演集 脳卒中のチーム医療 -EC-IC バイパスの夜明け- 24 : 5 - 9, 2006.

陣内重郎、豊田一則、井上 亨、安森弘太郎、後藤聖司、藤本 茂、矢坂正弘、岡田 靖「主幹脳動脈閉塞症における脳容積の経年的変化-JET 関連研究の予備的解析-」第 24 回 The Mt. Fuji Workshop on CVD 講演集 脳卒中のチーム医療 -EC-IC バイパスの夜明け- 24 : 10 - 13, 2006.

伊藤美智子、嶋田裕史、藤本 茂、井上 亨「頸部ドブラを用いた、STA-MCA bypass 術後における STA の対側との血流評価」第 24 回 The Mt. Fuji Workshop on CVD 講演集 脳卒中のチーム医療 -EC-IC バイパスの夜明け- 24 : 71 - 73, 2006.

勝田俊郎、中垣博之、卯田 健、佐山徹郎、

勝田俊郎、中垣博之、卯田 健、佐山徹郎、
井上 亨、岡田 靖、一ツ松勤、鳥巢利奈
「STA-MCA 吻合術における皮弁壊死の回避」
第24回 The Mt. Fuji Workshop on CVD 講演
集 脳卒中のチーム医療 -EC-IC バイパスの
夜明け-24 : 101 - 103, 2006.

具嶋久与、高祖直美、山崎美沙、猿渡千恵、
安心院ひろみ、深野久美、井上 亨「STA-MCA
バイパス術におけるクリティカルパス作成」
第24回 The Mt. Fuji Workshop on CVD 講演
集 脳卒中のチーム医療 -EC-IC バイパスの
夜明け-24 : 117 - 121, 2006.

2. 学会発表

Tooru Inoue, MD, Juro Jinnouchi, MD
「Changes in brain volume after EC-IC
bypass surgery」3rd European Japanese
Joint Conference on Stroke Surgery
2006/7/10-12 チューリッヒ

N Koso, H Gushima, T Saruwatari, H Ajimi,
K Hukano, M Matsumoto, E Saeki, M Yasaka,
MD,

Y Okada, MD, T Inoue, MD

「Improvement of acute cerebral clinical
pathway by analyzing variance」3rd
European Japanese Joint Conference on
Stroke Surgery
2006/7/10-12 チューリッヒ

G. 知的所有権の取得状況
未

分担研究報告書

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

分担研究者 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

A. 研究目的

内頸動脈系の閉塞性脳血管障害に対する頭蓋内外バイパス手術は、我が国における共同研究（JET study）により、脳血流が正常値の80%未満まで低下し、かつ、アセタゾラミドによる脳血管反応性が10%未満に低下した中等症から重症の脳循環予備能低下患者ではバイパス手術の効果が示された。しかし、その研究では内科治療群において脳血流 criteria 上の重症群と中等症群の間で endpoint 発生率に差がなく、脳虚血発作再発の有無に関する限界点は脳血流 criteria 上より軽症の部分にある可能性も示唆された。そこで JET study の副研究として JET study における臨床的および放射線診断上の inclusion criteria は満たすものの、脳血流 criteria のみを満たない脳血流 criteria 軽症群の自然経過についての前向き研究が必要となり、JET-2 として多施設研究として施行されることとなった。長崎大学における本研究は、平成16年9月10日に行われた長崎大学医学部倫理委員会で承認された後に実施された。

B. 研究方法

内頸動脈系の動脈硬化性閉塞性脳血管病変による TIA または minor storke を3ヶ月以内に認めた年齢73歳以下で ADL が自立している患者を対象とし、脳血流量では安静時で正常値の80%以上、90%未満またはアセタゾラミドによる脳血管反応性が10%以上30%未満のいずれかを示すものを対象とし、これらの症例に薬物治療を行い、登録後2年間にわたり神経

症候、CT/MRI、脳血流測定、脳血管撮影、高次脳機能といった評価を一般臨床の範囲で行う。

C. 研究結果

これまで2例の登録を行った。現時点で end point に達しておらず、経過観察中である。

D. 考察・結論

今後、症例登録を進めていく必要があり、地域での研究会で同研究内容につき説明し、基幹病院には書面にて症例の紹介につき依頼した。

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

分担研究者 富永 悌二 東北大学脳神経外科学講座

研究要旨 高度脳循環不全患者に限定した研究により、バイパス手術が脳梗塞再発予防において薬物療法単独よりも有効であることが証明された。しかし、どの程度の脳循環不全であれば手術適応となりうるかという点は明らかにされていない。そこで本研究では、より軽度な脳循環不全患者における薬物療法下の脳梗塞再発率を明らかにすることを目的とした。先の研究では手術適応とならないような比較的軽度の脳循環不全患者を薬物療法にて経過を観察した。当科では3例の患者を登録したが、いずれも脳梗塞の再発なく経過しており、今後も登録から2年時点まで観察する予定である。

A. 研究目的

平成11年厚生省循環器病研究「10公-8:脳主幹動脈閉塞性病変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」により、高度の脳循環不全患者においてはバイパス手術が脳梗塞再発において薬物療法単独よりも有効であることが証明された。しかし、手術が有効な脳循環不全の程度がどのくらいか、ということに関する知見は得られなかった。本研究ではまず、より軽度な脳循環不全患者における薬物療法下の脳梗塞再発率を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

平成16年厚生労働科学研究「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」のプロトコールに準拠した。軽度の血行力学的脳虚血の定義として以下の4グループを設けた:A群、安静時血流量が正常値の80%以上90%未満かつ循環予備能が10%未満;B群、安静時血流量が正常値の80%未満かつ循環予備能が10%以上、20%未満;C群、安静時血流量が正常値の80%以上90%未満かつ循環予備能が10%以上20%未満;D群、安静時血流量が正常値の90%未満かつ循環予備能が20%以上30%

未満。

神経症候、CT/MRI、脳血流、高次脳機能検査と脳梗塞再発の有無を登録半年後、一年後、二年後にprospectiveに観察した。

(倫理面への配慮)

本研究に該当する患者はもともとバイパス手術の適応はなく薬物療法を行うべきと判断される。本研究に参加するかどうかは患者の自由意志によることを説明したうえで同意を得られた場合にのみ参加した。事務局報告等に当たっては、患者個人情報漏洩しないよう、とくに注意した。

C. 研究結果

本施設ではこれまで、3例が登録され、薬物治療にて最長2年経過をみているが、再発はしておらず、神経学的にも変化なく経過している。H19年7月に全例の経過観察が終了する予定である。

D. 考察

平成11年厚生省循環器病研究「10公-8:脳主幹動脈閉塞性病変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」により証

明されたバイパス術の適応(安静時血流が正常の 80%未満かつ、脳循環予備能が 10%未満の高度脳循環不全)には該当しないが、脳主幹動脈が閉塞・狭窄し脳血流低下がある場合、脳梗塞再発率や手術の是非はこれまで検討されていない。本研究の治験はこの点に関する一つの回答を与え、将来の詳細な手術適応検討の基礎データになると考えられる。

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

分担研究者 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

研究要旨 血行力学的脳虚血の高次脳機能に対する影響と自然経過を明らかにし血行力学的脳虚血軽症例に対する EC-IC bypass 術の有効性を判断する基礎資料を得ることが本研究班の目的である。私の分担研究の役割はこの脳血流低下軽症例の薬物治療についての調査(JET2 study) に患者を登録し、抗血小板剤を中心とする内科的治療の効果について明らかにし、血行力学的脳虚血の高次脳機能に対する影響と頭蓋外・頭蓋内バイパス術の有効性を判断することにある。

A. 研究目的

血行力学的脳虚血の高次脳機能に対する影響と自然経過を明らかにし血行力学的脳虚血軽症例に対する EC-IC bypass 術の有効性を判断する基礎資料を得ることが本研究班の目的である。私の分担研究の役割はこの脳血流低下軽症例の薬物治療についての調査(JET-2 study) に患者を登録し、抗血小板剤を中心とする内科的治療の効果について明らかにし、血行力学的脳虚血の高次脳機能に対する影響と頭蓋外・頭蓋内バイパス術の有効性を判断することにある。

B. 研究方法

本研究は、73 歳以下で ADL がほぼ自立しており(mRS 0,1,2)、CT, MRI で広範な脳梗塞巣を認めない内頸動脈、中大脳動脈本幹の閉塞あるいは高度狭窄例のうち、安静時脳血流量が 80%以上 90%未満または脳循環予備能 10%以上 30%未満のものを対象としその程度により A ($80 \leq rCBF < 90\%$, $\%VR < 10\%$), B ($rCBF < 80\%$, $10 \leq \%VR < 20\%$), C ($80 \leq rCBF < 90\%$, $20 \leq \%VR < 30\%$) 群に分ける。薬物治療を行い神経症候、CT/MRI、脳血流測定、脳血管撮影、高次脳機能をプロトコールにより、登録時、登録後 6 ヶ月、1 年、2 年まで検査観察する。

本年度、当施設では上記基準を満たす 2 名の症例の登録を準備したが患者様の御都合により登録には至らなかった。

C. 研究結果

昨年度登録した症例は、61 歳男性で、右下肢の一過性脱力発作で発症。MRI, MRA で多発性ラクナ梗塞（と左内頸動脈閉塞を指摘された。脳神経外科紹介後、脳血流 SPECT 施行。左半球の安静時脳血流は、中大脳動脈領域で $32.9\text{--}35.2\text{ml/min/100g}$ 、ダイアモックス負荷後は $42.5\text{--}45.7\text{ml/min/100g}$ であった。中大脳動脈領域の局所脳血流は、正常の $82.4\text{--}89.9\%$ 、脳循環予備能は $22.3\text{--}35.4\%$ であり、JET2 登録脳血流基準の D 群に相当した。バイアスピリン 100mg を内服していたが、登録直前に、DWI で右中心前回、両側深部白質に新たな高信号が出現。パナルジン 200mg 内服を追加投与。高脂血症(Tchol 242mg/dl)にてリピトール 10mg 内服開始し以後、現在までに再発は認めていない。

我々は、独自の研究として Balloon occlusion test (BOT) 時の脳血流変化を解剖学的標準化ソフト(3DSRT)で評価し、その有用性を検討した。対象は、術前検査として BOT をおこなった 9 例（頭頸部腫瘍 5 例、脳動脈瘤 4 例）で、安静時および BOT 開始 5 分後に

99mTc-HMPAO を投与、SPECT 施行し、3DSRT により 11 箇所脳血流領域に分割して各領域の対同側小脳比変化率（安静時対 BOT 時）(R/CE ratio)を求めた。また、BOT 中の mean stump pressure (mSTP), EEG, SSEP を測定し、脳血流との関係を検討した。BOT 中に症状、EEG, SSEP に異常を示す群は、特に MCA 領域で R/CE ratio がより低下する傾向があった。R/CE ratio は mSTP と比較すると、anterior, central, parietal, temporal, pericallosal の領域において有意な負の相関を示した。

D. 考察および結論

脳主幹動脈閉塞に対する脳血行再建手術の有用性について、JET study の全国多施設での結果の集計が行われ、血流の改善、脳循環予備能、高次脳機能の改善に関する EC-IC バイパス術の有効性を示す報告が近々予定されている。JET study の基準より軽症例を補完する JET 2 study の結果により、バイパス術の有効性と適応が広がる可能性があり、今後も分担研究者は内頸動脈閉塞症の症例につき、JET 2 の基準を満たす症例を登録していく。

独自の研究については、BOT 中の脳血流変化は 3DSRT を用い R/CE ratio で評価すると、特に MCA 領域において鋭敏にとらえられ、頸動脈血流遮断の可否を考える上で、有用な方法と考えられた。

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

鳥飼武司、間瀬光人、遠山淳子、大島秀一、山田和雄. 頸動脈閉塞試験時の脳血流変化. 3DSRT の有用性. 第 18 回日本脳循環代謝学会総会 東京

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

班友 小鹿幸生 名古屋市立大学大学院
神経病態学
山脇健盛 名古屋市立大学大学院
神経病態学
片野広之 名古屋市立大学大学院
神経機能回復学, 医学医療情報管理学

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

分担研究者 中川原譲二 中村記念病院脳神経外科部長

研究要旨 Japanese EC-IC Bypass trial(JET study)以降、再発予防を目的とする脳血行再建術の適応を決定するためには、脳血流 SPECT 定量測定を用いた厳密な重症度評価により血行力学的脳虚血 Stage2 の確認が必要となる。新たに開発された脳血流 SPECT の SEE 解析や DTARG 法は脳血流 SPECT による血行力学的脳虚血の定量的重症度評価の測定精度や判定精度を改善させ、脳血流 SPECT 検査を標準化する解析手法として今後臨床応用が試みられると考えられる。一方、皮質神経細胞のマーカーとしてすでに臨床応用されている IMZ-SPECT の 3D-SSP(Z-score)解析は、脳虚血に伴う皮質神経細胞の部分的脱落（不完全脳梗塞）を画像診断する方法として有用であり、血行力学的脳虚血 stage2 領域内における不完全脳梗塞の存在を明らかにするための画像診断法として今後有用と考えられる。脳血流 SPECT 検査の標準化のための解析手法や IMZ - SPECT による不完全脳梗塞の画像化は、血行力学的脳虚血 Stage2 に対する血行再建術の適応を的確に絞り込むために必要な画像診断法として有用と考えられる。

A. 研究目的

内頸動脈系のアテローム血栓性脳梗塞のうち血行力学的に生じた脳梗塞では、血行力学的脳虚血の重症度評価が、再発を予見するために有用とされる。また、再発予防を目的とする脳血行再建術（EC-IC Bypass）の適応を決定するためには、脳血流 SPECT 定量測定を用いて血行力学的脳虚血 Stage2（安静時脳血流量＜正常平均値の 80%、かつ脳循環予備能＜10%）の領域を判定することが必須条件である。しかし、脳血流 SPECT 定量による血行力学的脳虚血の重症度評価については現在のところ標準化のための解析手法が確立されていない。一方、血行力学的脳虚血 Stage2 と診断される領域では、皮質神経細胞が部分的に脱落する不完全脳梗塞の領域が見出されており、脳血流 SPECT 定量を用いた血行力学的脳虚血の重症度評価を根拠とする脳血行再建術の適応については一定

の限界があることが想定される。そこで、脳血流 SPECT 定量による血行力学的脳虚血の重症度評価の標準化に向けた新たな解析手法の有用性、ならびに皮質神経細胞のマーカーとしてすでに臨床応用されている ^{123}I -Iomazenil (IMZ) SPECT を用いた血行力学的脳虚血 Stage2 における不完全脳梗塞の画像化とその診断的意義について検討した。

B. 研究方法

脳血流 SPECT の標準化解析手法

①従来の脳血流 SPECT 定量画像解析で用いられてきた関心領域（ROI）の設定に関わる恣意性を排除するために、統計画像解析法である 3-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP) 解析法の標準脳座標系をプラットフォームとして画像解析を行った。この標準脳座標系に対して安静時脳表血流量、acetazolamide 負荷時脳表血流量、脳循環予備能、血行力学的

脳虚血の重症度 (Stage0, I, II) をそれぞれ pixel by pixel に 8 方向の脳表面像として表示し、領域毎に解析を行う segmental extraction estimation (SEE) 解析の手法を導入した (図 1)。

②別日 2 回の脳血流 SPECT 定量測定において問題となる入力関数の測定誤差を排除するために、同日 2 回の連続定量測定が可能な Dual table ARG (DTARG) 法により定量測定を行った。本法では、等量のトレーサー (^{123}I -IMP: 111MBq) と同一の入力関数を用いて安静時と acetazolamide 負荷時の脳血流量を連続的に測定することができる。安静時脳血流量は、従来の IMP-ARG 法と同様に、第一回目の SPECT 計数値と脳血流量との間に table が作成され、pixel by pixel に定量される (table look-up 法)。一方、acetazolamide 負荷時脳血流量は、安静時脳血流 SPECT 終了時の各 pixel の SPECT 計数値を起点として第 2 回目の SPECT 計数値と脳血流量との間に table が作成され、同様に定量される。

IMZ-SPECT による不完全梗塞の画像化

IMZ ^{167}MBq を静注し、皮質神経細胞の定性的分布を示すとされる投与 3 時間後の SPECT を撮像した。IMZ-SPECT の解析方法として、3D-SSP (Z-score) 解析法を用いた。本法では、SPECT 原画像のうち脳表のトレーサー分布データのみが標準脳座標系に変換され、被検者の皮質神経細胞の分布を正常者の皮質神経細胞の分布に関するデータベースとの間で各 pixel について Z-score (標準偏差の倍数) 解析を用いて統計学的に処理し、皮質神経細胞が有意に低下している領域を 8 方向の脳表面像として定位的に描出した。Z-score > 2 の pixel からなる領域を有意な神経細胞の脱落領域とした。

血行力学的脳虚血 Stage II での検討

内頸動脈系のアテローム血栓性脳梗塞のうち血行力学的脳虚血 Stage II と診断された症例を対象として、DTARG 法で得られた安静時および acetazolamide 負荷時脳血流画像を SEE 解析した結果と IMZ-SPECT を 3D-SSP (Z-score) 解析した結果を同一のプラットフォーム上で比較検討

した。

(倫理面への配慮)

IMZ-SPECT の検査適応は、現在、外科治療が適応されるてんかん患者に限られているため、血行力学的脳虚血の症例に対する IMZ-SPECT 検査については、院内の倫理委員会において臨床研究としての審査と承認を受け、検査の施行に際してはその概要を説明し、文書による同意を得た。

C. 研究結果

①定位定量的解析法である SEE 解析では、MRI で表示される標準脳座標系に対して安静時脳表血流量、acetazolamide 負荷時脳表血流量、脳循環予備能、血行力学的脳虚血の重症度が pixel-by-pixel に表示され、各々 8 方向からの画像が得られた。血行力学的脳虚血の重症度は pixel 毎に色分けされ、各 stage の分布が客観的に捉えられるとともに、各 stage の血管支配域に占める割合を算出することも可能であった。SEE 解析により血行力学的脳虚血 stage2 の領域が定位的に捉えられ、その判定精度が改善した。

②DTARG 法で得られる安静時脳血流画像と acetazolamide 負荷時脳血流画像の分解能はともに損なわれることなく従来の IMP-ARG による定量画像と同等であった。本法では、安静時脳血流量と acetazolamide 負荷時脳血流量が同一の入力関数で連続的に定量画像化されるため、血行力学的脳虚血 stage2 の測定精度が改善した。

③IMZ-SPECT の 3D-SSP (Z-score) 解析による定位定性的画像解析では、MRI で表示される標準脳座標系に対して 8 方向からの画像が得られ、Z-score > 2 の領域を有意な皮質神経細胞の脱落領域として判定することが可能であった。

④SEE 解析によって捉えられた血行力学的脳虚血 stage2 の領域と IMZ-SPECT の Z-score 解析画像とを同一のプラットフォーム上で定位的に比較したところ、血行力学的脳虚血 stage2 の領域内には皮質神経細胞の脱落が見られない領域や有意な脱落が見られる領域 (不完全脳梗塞) が混