

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小笠原邦昭、小川 彰	内頸動脈閉塞例に対して頭蓋内-外バイパス術は有効な方法か	岡本幸市、棚橋紀夫、水澤英洋	Evidence-based Neurology EBM 神経疾患の治療	中外医学社	東京	2007	82-84
飯塚統, 森悦朗	脳卒中で見られる高次脳機能障害	山口武典, 岡田靖	よくわかる脳卒中のすべて	永井書店	東京	2006	227-252
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:	篠原幸人	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-	日本臨床社	東京	2006	100-103
中川原譲二	脳卒中の診断に必要な画像診断(脳、血管)	山口武典、岡田靖	よくわかる脳卒中のすべて	永井書店	大阪	2006	pp53-66
中川原譲二	SPECT・PET	日本リハビリテーション病院・施設協会	脳卒中急性期治療とリハビリテーション	南江堂	東京	2006	pp81-84
中川原譲二	慢性期血行再建	宝金清博	脳血行再建術-理論と実際	中外医学社	東京	2006	pp136-152
岡田芳和	CEA, CAS	山浦 晶	脳神経外科学大系15インフォームドコンセント	中山書店	東京	2006	34-35

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Higashikata T, Yamagishi M, Higashi T, Nagata I, Iihara K, Miyamoto S, Ishibashi-Ueda H, Nagaya N, Iwase T, Tomoike T, Sakamoto A	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
Iihara K, Murao K, Sakai N, Yamada N, Nagata I, Miyamoto S	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
小笠原邦昭、小川 彰	JET study (Japanese EC-IC Bypass Trial)	日本臨床インターベンション時代の脳卒中学	64	524-527	2006
井上 敬、小笠原邦昭、小川 彰	脳神経外科手術 —JET, MELT Japanなど—	ファーマナビゲーター 脳卒中編	4	408-411	2006
Mori E	Mori E. Insight into management of dementias from neuroimaging. Acta Neurol Taiwan 15:52-55, 2006	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
Kawaguchi S.	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.	Effect of carotid artery stenting on ocular circulation and chronic ocular ischemic syndrome.	Cerebrovasc Dis	22	402-408	2006
Morigaki R, Uno M, Suzue A, Nagashiro S	Hemichorea due to hemodynamic ischemia associated with extracranial carotid artery stenosis. Two cases reports.	J Neurosurg	105	142-147	2006

宇野昌明、 鈴木淳彦、 西京子、 永廣信治	バイパス手術の適応と手術成績	The Mt. Fuji Workshop on CVD	24	105-107	2006
Narisawa A, Shimizu H, Watanabe M, Tominaga T	Penetrating Atheroma in Cervical Carotid Artery Stenosis -Case Report-	Neurol Med Chir (Tokyo)	46	434-437	2006
藤村 幹、 清水宏明、 富永悌二	もやもや病に対するSTA-M CA吻合術後・過灌流と一過性 神経脱落症状について -IMP SPECTを用いた 検討-	脳卒中の外科	34	37-41	2006
清水宏明、 社本 博、 藤原 悟、 富永悌二	急性期脳梗塞診断標準化の重要 性	The Mt. Fuji Workshop on CVD	24	50-53	2006
清水宏明、 社本 博、 藤原 悟、 松本康史、 富永悌二	EC-IC バイパス術後の経時的脳 血流SPECT所見	The Mt. Fuji Workshop on CVD	24	1-4	2006
清水宏明、 松本康史、 江面正幸、 高橋 明、 富永悌二	血行再建術を用いた脳動脈瘤治 療におけるBalloon test occlusionの有用性と問題点	脳卒中の外科	34	317-322	2006
OKADA Y, Kawamata T, et al	Intraoperative application of thermography in extracranial- intracranial bypass surgery	Neurosurg	60	In press	2007
Hori Tm Okada Y et al	Endoscope-controlled removal of intrameatal vestibular schwanomas	Minim. Invas. Neurosurg	49	25-29	2006
Kuroda S, Shiga T, Houkin K, Ishikawa T, Kato C, Tamaki N, Iwasaki Y	Cerebral oxygen metabolism and neuronal integrity in patients with impaired vasoreactivity due to occlusive carotid artery disease.	Stroke	37	393-398	2006

<p>Kikuta KI, Takagi Y, Fushimi Y, Ishizu K, Okada T, Hanakawa T, Miki Y, Fukuyama H, Nozaki K, Hashimoto N</p>	<p>"Target Bypass": A Method for Preoperative Targeting of a Recipient Artery in Superficial Temporal Artery-to-Middle Cerebral Artery Anastomoses.</p>	<p>Neurosurgery</p>	<p>59 (4Suppl 2)</p>	<p>ONS320 -ONS327</p>	<p>2006</p>
<p>Ohta T, Kikuta K, Imamura H, Takagi Y, Nishimura M, Arakawa Y, Hashimoto N, Nozaki K.</p>	<p>Administration of ex vivo-expanded bone marrow-derived endothelial progenitor cells attenuates focal cerebral ischemia-reperfusion injury in rats.</p>	<p>Neurosurgery</p>	<p>59(3)</p>	<p>679-86</p>	<p>2006</p>

## 18. 内頸動脈閉塞例に対して頭蓋内-外バイパス術は有効な方法か

### 1 序論

内頸動脈・中大脳動脈の慢性的な閉塞・狭窄が原因で灌流域末梢の脳血流が低下し、脳梗塞をきたす血行力学的脳虚血に関しては、脳梗塞の再発予防として脳血流を術直後より増加させることの可能なバイパス術が理論的には有効であろうと考えられてきた。

### 2 指針

「73歳以下、症候性で発症から3カ月以内、日常生活が自立している (Rankin Disability Scale 1, 2)、脳血管撮影上内頸動脈・中大脳動脈の閉塞あるいは狭窄を認める」症例の中で、「定量法が確立された3次元脳血流測定法 (PET,  $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT, cold Xe CT) で病変側中大脳動脈灌流域の安静時血流量定量値が正常値の90%未満、アセタゾラマイド反応性が10%未満」の時のみ、バイパス術の適応がある。

### 3 エビデンス

#### 1) EC/IC Bypass Study (N Engl J Med. 1985; 313: 1191-200)<sup>1)</sup>

目的: 症候性的内頸動脈・中大脳動脈閉塞狭窄症をもつ症例において致死性的あるいは非致死性的脳梗塞の再発をバイパス術は減少させるという仮説を検証。平均追跡期間は56カ月。

対象: 症候性で発症から3カ月以内、脳血管撮影上内頸動脈・中大脳動脈の閉塞あるいは狭窄を認める1,377例。北米, ヨーロッパ, 本邦も含んだアジアの症例を対象。

治療: 薬物治療群 (714例): アスピリン 325 mg/日。外科治療群 (663例): アスピリン 325 mg/日に加え, 浅側頭動脈あるいは後頭動脈と中大脳動脈皮質枝の開頭吻合術。

結果: 致死性的あるいは非致死性的脳梗塞の再発率, 死亡率, 登録時症候側半球の脳梗塞再発率など, すべての項目で両群間に有意差はなかった。

結論: 症候性的内頸動脈・中大脳動脈閉塞狭窄症をもつ症例において致死性的あるいは非致死性的脳梗塞の再発予防に対するバイパス術の有効性はない。

#### 2) JET study (脳卒中の外科. 2002; 30: 97-100, 脳卒中の外科. 2002; 30: 434-7)<sup>2,3)</sup>

\* いずれも中間解析

目的: 症候性的内頸動脈・中大脳動脈閉塞狭窄症をもつ症例の中で血行力学的脳虚血を呈している症例において, 脳梗塞の再発をバイパス術は減少させるという仮説を検証。追跡期間は24カ月。

対象：「73歳以下，症候性で発症から3カ月以内，日常生活が自立している（Rankin Disability Scale 1, 2），脳血管撮影上内頸動脈・中大脳動脈の閉塞あるいは狭窄を認める，CT・MRI上広範な皮質梗塞を認めない，定量法が確立された3次元脳血流測定法（PET，<sup>123</sup>I-IMP SPECT，cold Xe CT）で病変側中大脳動脈灌流域の安静時血流量定量値が正常値の90%未満，アセタゾラマイド反応性が10%未満」を満たす206例。本邦の症例のみ対象。

治療：薬物治療群（103例）：アスピリンまたはアスピリンに加えてチクロピジン。外科治療群（103例）：薬物治療に加え，浅側頭動脈と中大脳動脈本幹あるいは皮質枝の開頭吻合術。

結果：Kaplan-Meier analysisによる解析では薬物療法群が外科治療群に比して有意に（ $p=0.046$ ）高い頻度でprimary end pointに達していた。Relative riskは0.354であった。primary end point（脳梗塞再発を含めたすべての原因によるRankin Disability Scale 3, 4, 5および死亡）に達した症例の原因の内訳は，外科治療群では同側脳梗塞再発以外にプロトコール違反（登録時にすでにRankin Disability Scale 4），心筋梗塞による死亡，腎不全による死亡などであった。薬物療法群では登録時と同じ責任血管が原因の脳梗塞再発によるend pointが主であった。他に，対側半球の脳梗塞および小脳脳幹部梗塞，急性心筋梗塞などであった。secondary endpoint（登録時と同側の脳梗塞再発によるRankin Disability Scale 3, 4, 5および死亡）においても，Kaplan-Meier analysisによる解析では薬物療法群が外科治療群に比して有意に（ $p=0.045$ ）高い頻度でsecondary endpointに達していた。relative riskは0.270であった。

結論：症候性的内頸動脈・中大脳動脈閉塞狭窄症をもつ症例の中で血行力学的脳虚血を呈している症例において，日常生活の介助を要するほどの脳梗塞の再発予防にバイパス術は有効である。

#### 4 根拠となった臨床研究の問題点と限界

1985年に発表された国際共同研究であるEC/IC Bypass Studyはその研究デザインに対する批判として，多数の登録外での治療例，症例数の不足，研究期間の長期化，多数の不適合例，追跡不能例，不完全な経過観察，周術期合併症の多さ，脳血流からみた適応決定の曖昧さなどがあった<sup>4,5)</sup>。最も大きな欠点は患者選択に際し，血行力学的脳虚血の概念が導入されていないことにあった。すなわち，血行力学的脳虚血以外の原因で脳梗塞が再発している症例にはバイパス術は当然無効であり，また，脳主幹動脈閉塞性病変による脳梗塞の発症機序として血行力学的脳虚血は全体の10%前後と少なく，これらが，国際共同研究の結果に影響しているものと考えられた。JET studyはこれらの国際共同研究の批判をふまえ，本邦で組織された研究である。この研究の最大の特徴は，脳循環の測定を定量的に高い精度で行い，血行力学的脳虚血を有する症例のみを対象とすることである。一方，本研究の限界点は「73歳以下，症候性で発症から3カ月以内，日常生活が自立している（Rankin Disability Scale 1, 2），定量法が確立された3次元脳血流測定法（PET，<sup>123</sup>I-IMP SPECT，cold Xe CT）で病変側中大脳動脈灌流

域の安静時血流量定量値が正常値の90%未満、アセタゾラマイド反応性が10%未満]のとき、2年間以内ではバイパス術が有効であるという事実のみであり、これ以外の状況(たとえば75歳で発症からすでに1年以上経過した症例)でのバイパス術の有効性については証明されていない。

## 5 本邦の患者に適用する際の注意点

JET study は本邦で行われた研究であるので、このまま適応できる。

## 6 コメント

JET study はかなり重症の血行力学的脳虚血を対象にしている。しかし、hospital-basedの研究では脳虚血再発作を有意にきたしやすい閾値はより軽症な血行力学的脳虚血にあるという報告がある<sup>6,7)</sup>。現在、薬物療法のみで脳虚血再発作をきたしやすい閾値を本邦でJET 2 studyとして、施行中である。また、北米でもPETを用いた血行力学的脳虚血をもつ症例のみを対象としてバイパス術の有効性を証明しようとする共同研究(Carotid Occlusion Surgery Study: COSS)が進行中である。

### ■文献■

- 1) The EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke: results of an international randomized trial. *N Engl J Med.* 1985; 313: 1191-200.
- 2) JET Study Group. Japanese EC-IC Bypass Trial (JET Study). study design と中間解析. *脳卒中の外科.* 2002; 30: 97-100.
- 3) JET Study Group. Japanese EC-IC Bypass Trial (JET Study). 中間解析結果(第二報). *脳卒中の外科.* 2002; 30: 434-7.
- 4) Ausman JI, et al. Critique of the extracranial-intracranial bypass study. *Surg Neurol.* 1986; 26: 218-21.
- 5) Day AL, et al. The extracranial-intracranial bypass study. *Surg Neurol.* 1986; 26: 222-6.
- 6) Kuroda S, et al. Long-term prognosis of medically treated patients with internal carotid or middle cerebral artery occlusion: can acetazolamide test predict it? *Stroke.* 2001; 32: 2110-6.
- 7) Ogasawara K, et al. Cerebrovascular reactivity to acetazolamide and outcome in patients with symptomatic internal carotid or middle cerebral artery occlusion: a xenon-133 single-photon emission computed tomography study. *Stroke.* 2002; 33: 1857-62.

<小笠原邦昭 小川 彰>

## 脳梗塞一般

## 脳梗塞の治療 慢性期の治療

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—

Vascular reconstruction (chronic)—CEA, STA-MCA anastomosis—

西 京子 宇野昌明 永廣信治

**Key words** : 血行再建術, 頸動脈内膜剥離術(CEA), バイパス手術, JET study

## はじめに

脳主幹動脈である内頸動脈や中大脳動脈(M1)の狭窄や閉塞は, 末梢あるいは穿通枝などの血管閉塞と異なり, その広範囲な支配領域から内科治療では脳虚血症状が予防できない場合がある。外科的治療の血行再建術は血行動態を急速に改善することが可能であり, 頸動脈内膜剥離術や浅側頭動脈・中大脳動脈吻合術はその代表的なものである。

## 1. 頸動脈内膜剥離術

## (carotid endarterectomy: CEA)

頸動脈分岐部は動脈硬化病変の好発部位であり, 脳虚血発作・脳梗塞の責任病巣となり得る。脳虚血を発症する機序としては, 高度狭窄により血行力学的血流低下を来す場合と, 頸動脈病変(プラーク)の粥腫破綻や付着血栓の遊離が動脈塞栓源となる場合がある。頸動脈内膜剥離術(CEA)は狭窄部位のプラークを摘出することにより狭窄の解除と塞栓源の除去ができ, 脳梗塞を予防する治療法であり, 脳卒中に対する外科治療の中で唯一有効性が証明されている。

CEAは1953年以後長年の臨床実績があり, 症

候性頸動脈狭窄症に対しては1991年に発表されたNASCET(North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)<sup>1)</sup>や1998年のECST(European Carotid Surgery Trial)<sup>2)</sup>, 無症候性頸動脈狭窄症に対しては1995年のACAS(Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study)<sup>3)</sup>などの欧米の大規模なrandomized studyで, 脳梗塞の初発・再発予防にCEAは内科的治療よりも有意に勝るという良好な成績があげられている。症候性頸動脈狭窄では, NASCET, ECSTの登録患者の狭窄率別の追跡報告で, どちらも狭窄率70-99%で患側の卒中リスクはCEAで有意に低下している(NASCET: 絶対/相対リスク低下率19.4%/69%, ECST: 絶対/相対リスク低下率8.5%/45%)(表1)<sup>4)</sup>。

無症候性頸動脈狭窄に対しては1995年に発表されたACASが有名であるが, 60%以上の頸動脈狭窄症1,659例の5年間で, 患側の卒中の発生率はCEAがわずかに内科治療より有意に少ない結果を示した(CEA 5.1%, 内科治療 11.0%:  $p=0.04$ )<sup>3)</sup>が, CEAによる患側のmajor stroke/deathの絶対リスク減少は有意差が認められなかった( $p=0.26$ )。2004年に無症候性頸動脈狭窄症(1993年-2003年, 60%以上の狭窄3,120例)

Kyoko Nishi, Masaaki Uno, Shinji Nagahiro: Department of Neurosurgery, Graduate School of Health Biosciences, The University of Tokushima 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



表1 患側卒中の長期リスク(周術期合併症を含む)  
(文献<sup>4)</sup>より改変)

stenosis (%)	surgical risk (%)	medical risk (%)	ARR (%)	RRR (%)	NNT
ECST					
<30	9.8/5y	3.9/5y	-5.9	n/a	n/a
30-49	10.2/5y	8.2/5y	-2.0	n/a	n/a
50-69	15.0/5y	12.1/5y	-2.9	n/a	n/a
70-99	10.5/5y	19.0/5y	8.5	45	12
NASCET					
30-49	14.9/5y	18.7/5y	3.8	20	26
50-69	15.7/3y	22.2/3y	6.5	29	15
70-99	8.9/3y	28.3/3y	19.4	69	5

ARR=absolute risk reduction, RRR=relative risk reduction, NNT=number of CEAs to prevent one ipsilateral stroke, n/a=not applicable.

表2 AHAのCEA治療ガイドライン

無症候性頸動脈病変(周術期リスク:<3%)

proven(最適)

- ・ 80%以上の狭窄例(1998年に推奨, 1995年:60%以上)

acceptable but not proven(適応)

- ・ 60%以上の狭窄で冠動脈バイパス(CABG)が必要例

uncertain(適応不明)

- ・ 50%以上の狭窄例

症候性頸動脈病変(周術期リスク:<6%)

proven(最適)

- ・ 70%以上の狭窄, 過去6カ月以内のTIAまたは軽症の卒中発作を有する例

acceptable but not proven(適応)

- ・ 59-69%の狭窄, 過去6カ月以内のTIAまたは軽症の卒中発作を有する例
- ・ 進行性脳卒中で70%以上の狭窄例
- ・ TIAを起こした70%以上の狭窄で冠動脈バイパス(CABG)が必要例

uncertain(適応不明)

- ・ 50%以下の狭窄でTIAまたは軽症の卒中発作を有する例
- ・ TIAを起こした70%以下の狭窄で冠動脈バイパス(CABG)が必要例

proven inappropriate(適応なし)

- ・ 中等あるいは進行性の卒中発作を起こした50%以下の狭窄例でアスピリンを服用していない例
- ・ 急性内頸動脈解離(無症候性)でヘパリン治療中例

に対し, randomized trial; Medical Research Council Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST)<sup>5)</sup>が報告された。ACSTのCEA後5年間の絶対リスク減少はACASと比較して変わらないが、ACASでは有意差を認めなかった major stroke/deathの絶対リスク減少は、ACSTでは明らかな有意差が得られた(p=0.004)。

CEAの適応について米国心臓協会(AHA:

American Heart Association)は神経内科, 神経外科, 血管外科, 臨床疫学などの多数の専門グループによる討議を行い, 1995年, 1998年にCEAの治療ガイドライン<sup>6)</sup>(表2)を提唱し, 世界的に応用されている。なお適応の前提条件として, 周術期リスクを症候性で6%, 無症候性で3%に抑えなければならないと勧告されている。

近年, NASCET, ESCTのデータよりサブグル

ープ解析が行われ<sup>7,8)</sup>, 症候性頸動脈狭窄症に対する CEA の有用性を左右する因子として, ①年齢, ②脳卒中のタイプ, ③プラークの形態, ④性別, ⑤最終脳卒中イベントからの経過期間などが検討された。CEA がより有用であるのは, 男性, 75 歳以上, TIA あるいは卒中症例, プラーク表面が不整あるいは潰瘍形成, 最終脳虚血症状より 2 週間以内の手術例などである。ACST のサブグループ解析でも CEA の有効性は女性より男性に有意に認めている。最近では, リスクモデルを用いて更に個々の症例に対し内科的治療に対するリスクをスコア化し, CEA の有効性を評価するシステム<sup>9)</sup>も報告されており, 今後の治療法の選択に用いられるようになる可能性がある。

また CEA に対して, 頸動脈ステント留置術 (carotid artery stenting: CAS) が CEA 高リスク群 (75 歳以上の高齢者, 虚血性心疾患・心不全や呼吸疾患などの全身麻酔高リスクな合併症, 高位病変, 対側頸動脈閉塞または高度狭窄など) に行われるようになっており, 低侵襲の治療法として近年症例数が急増している。CEA と CAS の randomized trials では治療成績に有意差を認めないと報告されていることが多いが, 現在進行中の trials もあり, 長期経過成績が今後の治療方針決定に重要になってくると思われる。

#### 〔手術〕

全身麻酔下に胸鎖乳突筋の前縁を剥離し内頸静脈を確認後, その内側に総頸動脈・内頸動脈・外頸動脈を剥離確保する。剥離の際には舌下神経, 迷走神経 (本幹, 上喉頭神経), 顔面神経などの脳神経を損傷しないように注意する。頸動脈を遮断し (必要な場合, シヤントを挿入), 動脈切開を行いプラークを剥離摘出した後に動脈縫合 (パッチを用いることもあり) する。

合併症として脳梗塞, 下位脳神経障害 (嚔声, 嚔下障害), 創部出血, 過灌流症候群, 虚血性心疾患などがある。

## 2. 浅側頭動脈・中大脳動脈吻合術 (STA-MCA anastomosis)

脳主幹動脈の慢性的な閉塞・狭窄が原因で灌

流圧末梢の脳血流が低下し脳梗塞を来す血行力学的脳虚血に対し, 術直後より脳血流増加を可能とする直接血行再建術: 頭蓋外-頭蓋内血管吻合術 (EC-IC bypass) は, 1970 年代, 1980 年早期に広く脳虚血予防として用いられるようになった。

STA-MCA bypass の有用性は脳虚血症状で発症するモヤモヤ病では確立されているが, 動脈硬化による脳主幹動脈閉塞性病変に対しては, 1985 年に発表された国際共同研究<sup>10)</sup>で, 'バイパス術は内科的治療と比して虚血性脳血管障害の再発作の予防に有効とはいえない' と否定的結果になり, 以後, バイパス手術件数は激減した。しかし国際共同研究 (1985) に対しては, 多数の登録症例の不適合例を含んでいることや, 脳循環測定が欠如していることなどの反論も多く, 現在世界で再検討を行うべく大規模な 2 つの prospective trials が行われている。その一つが日本で行われていた '脳主幹動脈閉塞性病変による高次機能の病態と予防的治療に関する研究 (Japanese EC-IC Bypass Trial: JET study)' <sup>11)</sup> である。JET study は 1998 年 11 月 1 日～2002 年 3 月 31 日の間に行われ, 206 例が登録され, 2 年間の追跡期間を経て最終結果が近日中に報告される予定である。JET study では血行再建術の治療効果を判定するために, PET, SPECT などの定量測定 (安静時, アセタゾラミド負荷) にて血行力学的脳虚血の重症度評価を行い, stage II (PET: 安静時脳血流低下+脳循環予備能の低下+脳代謝予備能低下, SPECT: 安静時血流低下+脳循環予備能喪失) の貧困灌流 (misery perfusion) と判定された症例のみが登録され, 手術群と薬物治療群でのランダム化比較検討を行った。脳虚血症状再発および高次機能障害の悪化を endpoint とし, primary endpoint (all death and disability) および secondary endpoint (ipsilateral stroke による disability) とも薬物治療に比べてバイパス術で有意に少なく, その有効性を示したデータが出ており, EC-IC bypass の有用性を証明する画期的な報告になると思われる。もう一つの trial は現在米国で進行中の Carotid Occlusion Surgery Study: COSS) <sup>12)</sup> であ

る。COSSは、症候性(120日以内に半球症状を呈する)片側の内頸動脈閉塞で、PETで脳酸素摂取率(OEF)が増加する stage II の症例が対象の、STA-MCA bypass(内服治療併用)と内科治療とのランダム化比較検討で、バイパス術後2年間の ipsilateral ischemic stroke が40%減少できるかどうかを検討しており、将来結果が期待される場所である。

今後の治療方針として、JET studyの結果を基にして、脳梗塞の部位、発症型(embolicではなく、hemodynamic strokeであること)、血行力学

的脳虚血の評価などを厳密に検討して、EC-IC bypassの適応になる患者の選別を行うことが治療成績の向上になると考えられる。

#### [手術]

全身麻酔下にて頭皮を走行する浅側頭動脈(STA)を剥離し、開頭を行い、一般的に中大脳動脈の末梢部に顕微鏡下に吻合を行う。

合併症として吻合時の一次的な血管遮断による脳虚血、吻合部位からの過灌流による脳出血・脳浮腫、創部治癒遅延などがある。

#### 文献

- 1) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 325: 445-453, 1991.
- 2) European American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Randomized trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 351: 1379-1387, 1998.
- 3) Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 273: 1421-1428, 1995.
- 4) Naylor AR, et al: Overview of principal results and secondary analyses from the European and North American randomised trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 26: 115-129, 2003.
- 5) Mohammed N, Anand SS: Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. MRC asymptomatic carotid surgery trial (ACST) collaborative group. *Lancet* 363: 1491-1502, 2004.
- 6) Biller J, et al: Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 29: 554-562, 1998.
- 7) Rothwell PM, et al: Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 363: 915-924, 2004.
- 8) Rothwell PM: Subgroup analysis in randomized controlled trials: importance, indications and interpretation. *Lancet* 365: 176-186, 2005.
- 9) Rothwell PM, et al: From subgroups to individuals: general principles and the example of carotid endarterectomy. *Lancet* 365: 256-265, 2005.
- 10) The EC/IC Bypass Study Group: Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *N Engl J Med* 313: 1191-1200, 1985.
- 11) JET Study Group Japanese EC-IC Bypass Trial (JET study): Study design and interim analysis. *Surg Cereb Stroke* 30: 97-100, 2002.
- 12) Grubb RL Jr, et al: The Carotid Occlusion Surgery Study. *Neurosurg Focus* 14: e9, 2003.

## 許諾済複写物シールについてのお知らせ

日本著作出版権管理システム

JCLSが許諾した複写物には、許諾済複写物シールが貼付されています。

日本著作出版権管理システム(JCLS)が正規に許諾した複写物のうち、

- ①スポット契約(個人や団体の利用者が複写利用のつど事前に申告してJCLSがこれを許可する複写利用契約)の複写物
- ②利用者による第三者への頒布を目的とした複写物
- ③JCLSと利用契約を締結している複写事業者(ドキュメントサプライヤー=DS)が提供する複写物

については、当該複写物が著作権法に基づいた正規の許諾複写物であることを証明するため、下記見本の「許諾済複写物シール」を2006年1月1日より複写物に貼付いたします。

なお、社内利用を目的とした包括契約(自社の保有資料を自社で複写し、自社内で使用)分の複写物にはシール貼付の必要はありません。

許諾済複写物シールについてのお問い合わせは、  
(株)日本著作出版権管理システム(JCLS)までお願い申し上げます。  
電話 03-3817-5670、Fax 03-3815-8199、E-mail: info@jcls.co.jp



シール見本(実物は直径17mm)

日本臨牀 64 巻 増刊号 8(通巻第 903 号)

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—

Cerebral Stroke in the Intervention Era (2)

1993年12月21日 初版発行

2006年11月28日 改訂第2版第1刷発行

発 行 株式会社 日本臨牀社  
代表者 中川 勝文  
〒541-0045 大阪市中央区道修町2丁目3番8号  
電話 (06)6204-2381 FAX (06)6204-2948  
E-mail info@nippon-rinsho.co.jp  
URL http://www.nippon-rinsho.co.jp  
郵便振替・00980-0-112531  
編集部 電話 (03)5202-4171  
業務部(販売) 電話 (06)6204-2381

印 刷 所 関西ナショナル印刷株式会社

・本誌に掲載する著作物の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は、(株)日本臨牀社が保有します。

・**JCLS** <(株)日本著作出版権管理システム委託出版物>

本誌の無断複写は、著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、その都度事前に(株)日本著作出版権管理システム(電話 03-3817-5670、FAX 03-3815-8199)の許諾を得てください。

★落丁、乱丁の場合は弊社でお取り替え申し上げます。

# 7 CHAPTER

## 脳卒中の診断に必要な画像診断 (脳、血管)

### ■はじめに

脳卒中は脳血管の閉塞や狭窄による虚血性脳卒中と脳血管の破綻による出血性脳卒中とに大別されるが、いずれの場合も各種の画像診断により脳血管病変および脳組織病変を的確に診断し迅速に対応することが求められる。中でも近年著しい進歩を遂げた computed tomography (CT) や magnetic resonance imaging (MRI) などを用いた画像診断は、脳卒中の診断には不可欠な診断法となっている。これらの画像診断法は診断の目的により、頭蓋内病変(脳組織病変とともに脳室・脳槽などの脳組織外の病変を含む)を診断するための CT/MRI、責任血管病変を診断するための脳血管造影検査(digital subtraction angiography ; DSA)・MR angiography (MRA)・3 dimensional-CT angiography (3 D-CTA)、脳循環動態を診断するための single photon emission computed tomography (SPECT)・CT/MRI perfusion image (灌流画像)などに分類される。脳卒中患者の治療方針を決定するためには、これらの画像診断法の中から必要に応じた検査を選択し、病態を的確に診断することが必要となる。本稿では、日常遭遇することの多い脳卒中患者の脳および脳血管の病変を取りあげ、脳卒中の診断に必要な画像診断について解説する。

## I. 脳病変の画像診断

### 1 脳梗塞の診断

脳梗塞急性期の画像診断では、まず早期に梗塞に陥った脳組織の有無を診断するために CT/MRI が施行される。次いで、治療選択のための臨床的カテゴリー分類<sup>1)</sup>(心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞など)を確定する過程で、SPECT・CT/MRI 灌流画像や DSA・MRA・3 D-CTA などが適宜追加される(図 1)。前者は、いまだに梗塞に陥っていない脳組織の運命を左右する脳循環動態を診断するために行われ、後者は責任血管病変を診断するために行われる。以下に解説するように、CT による early ischemic sign、MRI による diffusion-perfusion mismatch、SPECT による残存脳血流量の診断は、不可逆的な脳虚血病変としての脳梗塞(ischemic core)と可逆的脳虚血病変としての虚血性ペナンプラ(ischemic penumbra)<sup>2)3)</sup>を同時に診断することに役立つ。これらの画像診断は、急性期脳梗塞に対する血栓溶解療法(血流再開により虚血脳の機能回復を目的とする治療)の適応を判定するうえで極めて重要となる。

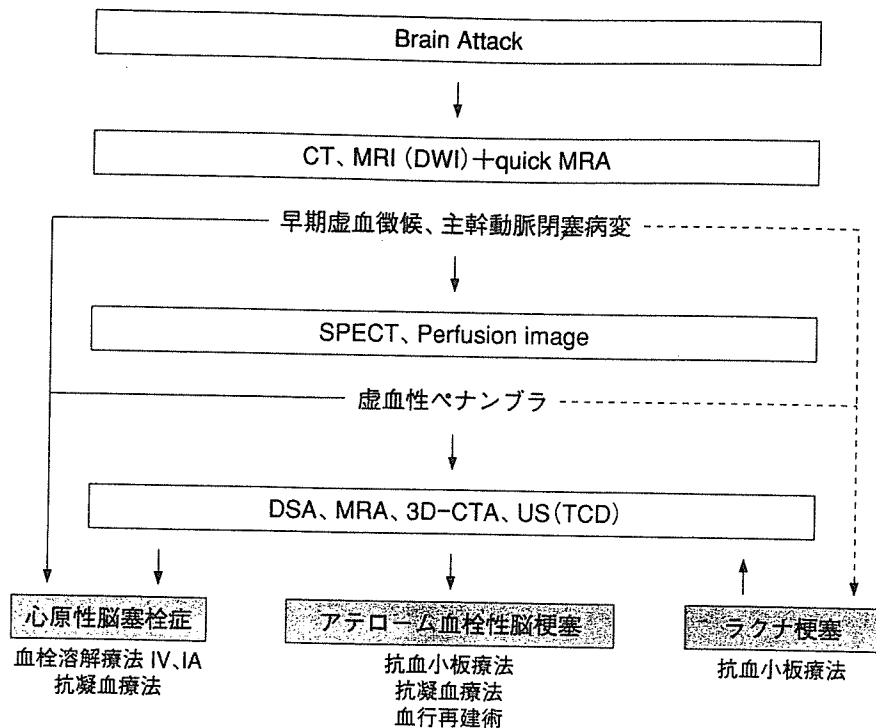


図 1. 脳梗塞急性期の画像診断の位置づけと治療選択へのフローチャート  
CT・MRI(DWI)により早期虚血徴候 (early ischemic sign) を診断し、SPECT・灌流画像により ischemic penumbra を診断する。

## 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とされるが、脳虚血が比較的重症で広範な場合には深部灰白質あるいは脳表灰白質の不鮮明化や初期の脳浮腫に伴う所見が捉えられる。①レンズ核 (深部灰白質は白質よりも僅かに高吸収域であるためその輪郭が捉えられる) の一部消失や不明瞭化、次いで淡い低吸収域、②シルビウス裂の狭小化、③皮髄境界 (脳表灰白質 = 皮質は白質 = 髄質よりも僅かに高吸収域であるためその境界がリボン状に捉えられる) や脳溝の不明瞭化、などが早期虚血所見 (early ischemic sign)<sup>4)5)</sup> と呼ばれている (図 2)。Early ischemic sign の周囲には ischemic penumbra の存在が想定される。

Early ischemic sign は最新の螺旋 CT であってもその撮像条件により捉えられない場合があるので注意しなければならない。スキャン方法については螺旋スキャンではなくコンベンショナルスキャンとすること、スライス厚は 10 mm 前後とすること、回転速度は 2 秒/回転以上とすること、ウィンドウ幅は 80 以下として撮像すること、などが推奨される。

### ● 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は CT 上の 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<sup>6)7)</sup>。すなわち、CT にて early ischemic sign がみられないかまたは軽微ながら存在する症例では、発症から

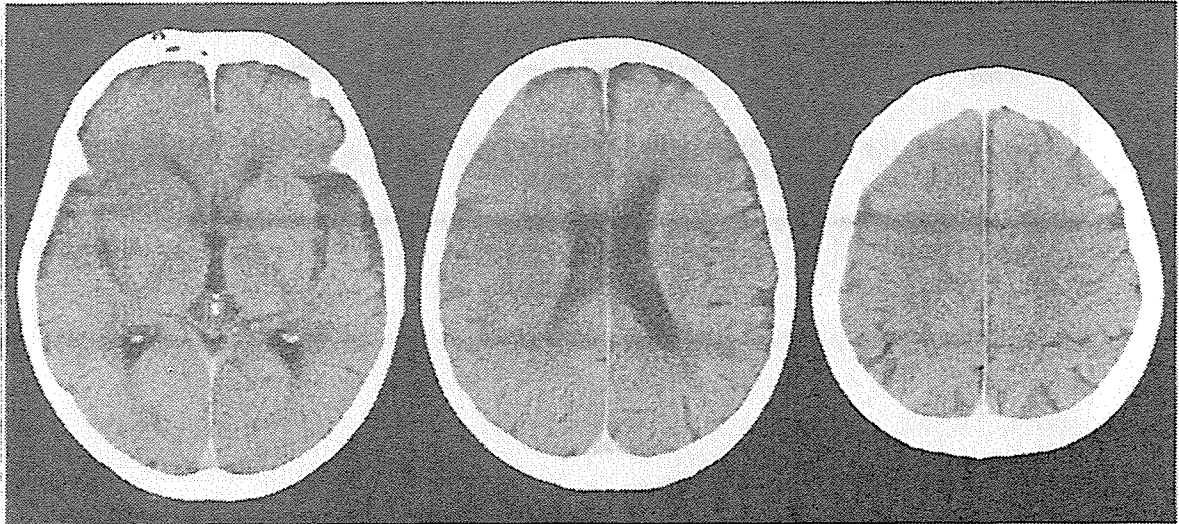


図 2. 70 歳、男性：右脳梗塞(内頸動脈閉塞症、心原性脳塞栓症)の発症から 3 時間後の CT 右レンズ核陰影の前半部の消失や不明瞭化、シルビウス裂の狭小化、中大脳動脈皮質枝領域の皮髄境界および脳溝の不明瞭化など、early ischemic sign が認められる。

3 時間以内の rt-PA の静注による血栓溶解療法が適応となる。しかしながら、超急性期脳梗塞患者では CT 上 early ischemic sign がみられなくても不可逆的变化が既に生じている場合があることが MRI(DWI、次項で説明)を用いた画像診断によって明らかとなっている。急性期の不可逆的变化が広範囲にみられる場合には、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、発症早期 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)の脳梗塞検出能

MRI(T2 強調画像)による脳梗塞の検出能は、大脳白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、拡散強調画像(diffusion weighted image; 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<sup>9)</sup>(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、大脳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、大脳皮質にみ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<sup>9)</sup>。

### b. 灌流強調画像(PWI)の応用

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( $CBF = CBV \div MTT$ )などの画像を算出することができる。各種指標の分

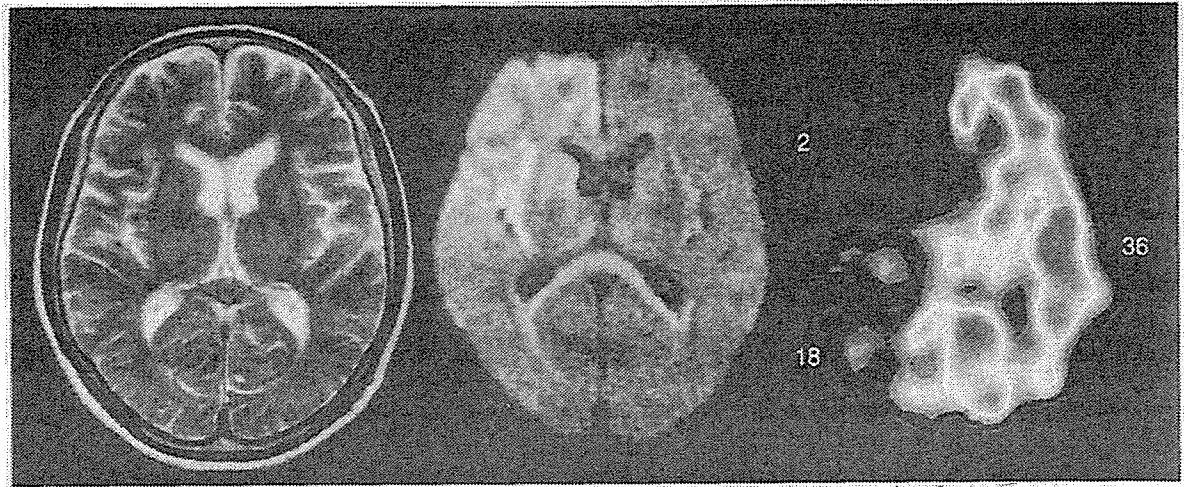


図 3. 図 2 の症例の発症から 2 時間後の MRI と 2 時間 15 分後の<sup>133</sup>Xe-SPECT  
T2WI(左)では高信号域はみられないが、DWI(中)では右前および中大脳動脈領域の灰白質(レンズ核の前半部やシルビウス裂周囲の皮質を含む)に高信号域がみられる。<sup>133</sup>Xe-SPECT(右)では、右前頭葉の脳血流欠損域が ischemic core、DWI にて異常のみられない右側頭葉の脳血流低下域は残存脳血流量が 18 ml/100 g/min で ischemic penumbra と診断される。  
数字は中大脳動脈領域の平均脳血流量、右側は前方と後方に分けて測定。

布画像を灌流強調画像(perfusion weighted image; 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 の検出とその周囲に存在する 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 の分離)<sup>10)</sup>の診断が役立つ。DWI で高信号がなく、PWI で MTT の延長あるいは CBF の低下した領域が ischemic penumbra に相当すると考えられている(図 4)。

## 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、残存脳血流量が極めて不十分なために、組織の不可逆的変化が直ちに生じる領域(ischemic core)と、その周囲に残存脳血流量がある程度保たれ、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)<sup>23)</sup>とが混在する。脳虚血領域における ischemic core と ischemic penumbra の割合は、残存脳血流量の供給元である側副血行路の発達の程度に依存する。SPECT では、残存脳血流量により脳梗塞急性期の ischemic core と ischemic penumbra が同時に診断される。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 つの要因に依存しており<sup>11)</sup>、両方の要因から血流再開を目的とする血栓溶解療法の適応が判定される(図 5)。

### ● b. SPECT による脳虚血域の評価

<sup>133</sup>Xe-SPECT による定量評価では、発症から 3 時間以内では 15~30 ml/100 g/min、3~6 時間では 20~30 ml/100 g/min の残存脳血流量領域が ischemic penumbra と推定され、残存脳血流量がこれらの下限値(critical flow level)よりも低い領域は ischemic core に相当



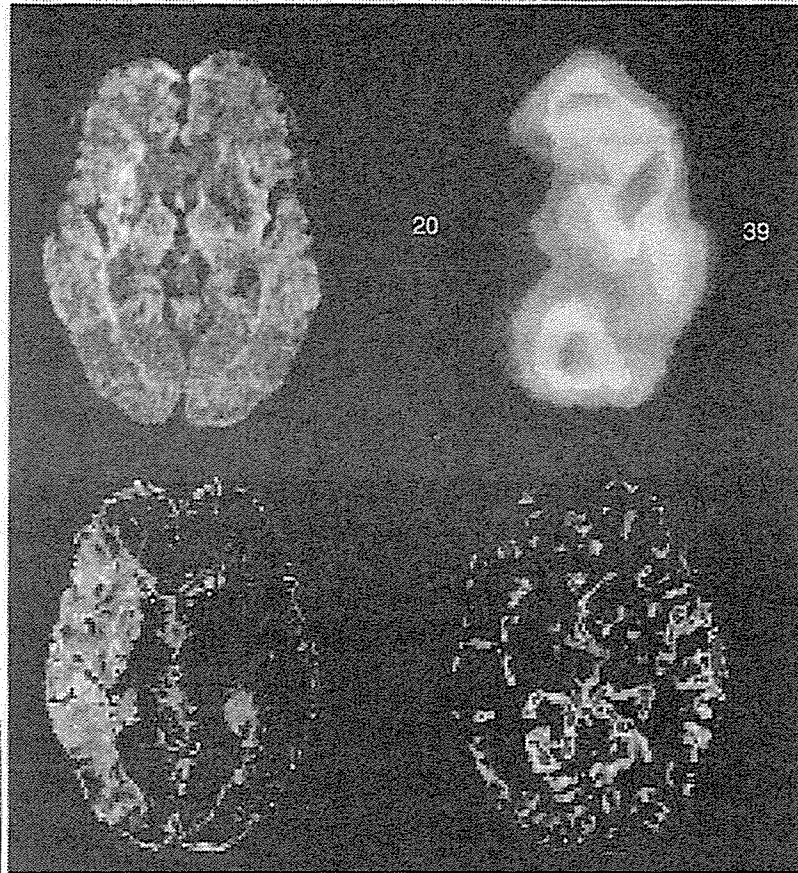


図 4. 61 歳、男性：右脳梗塞(中大脳動脈閉塞症、心原性脳塞栓症)の DWI、PWI、<sup>133</sup>Xe-SPECT

DWI(左上段)では、右基底核の一部に高信号域がみられ、PWI(MTT)(左下段)では右中大脳動脈領域の局所平均通過時間の延長(右上段)、PWI(CBF)(右下段)では<sup>133</sup>Xe-SPECT(右上段)と同様に CBF の低下がみられる。PWIを用いた脳循環動態の評価により脳虚血域の判定が明瞭となり、diffusion-perfusion(MTT) mismatch 領域を ischemic penumbra に相当する領域として推定することが可能となる。

数字は中大脳動脈領域の平均脳血流量。

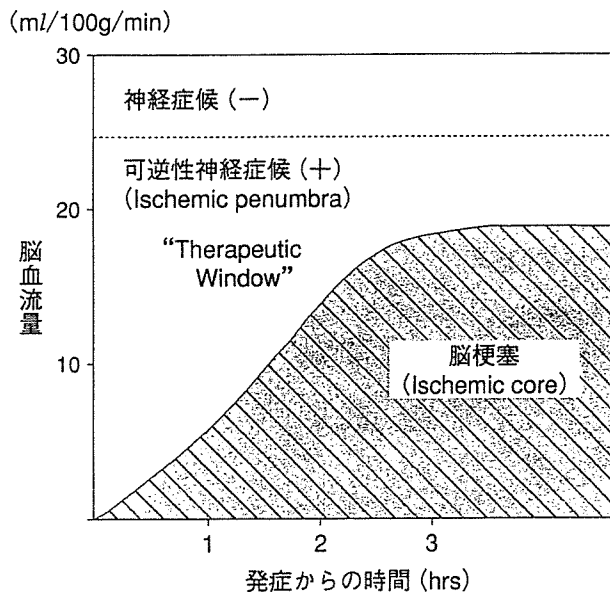


図 5. 発症からの時間と残存脳血流からみた神経症候の回復の可否 (ischemic penumbra と ischemic core)

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

(Lassen NA, Astrup J: Ischemic penumbra. Cerebral Blood Flow, Physiological and Clinical Aspects, Wood JH(ed), pp 458-466, McGraw-Hill, New York, 1987 より改変)

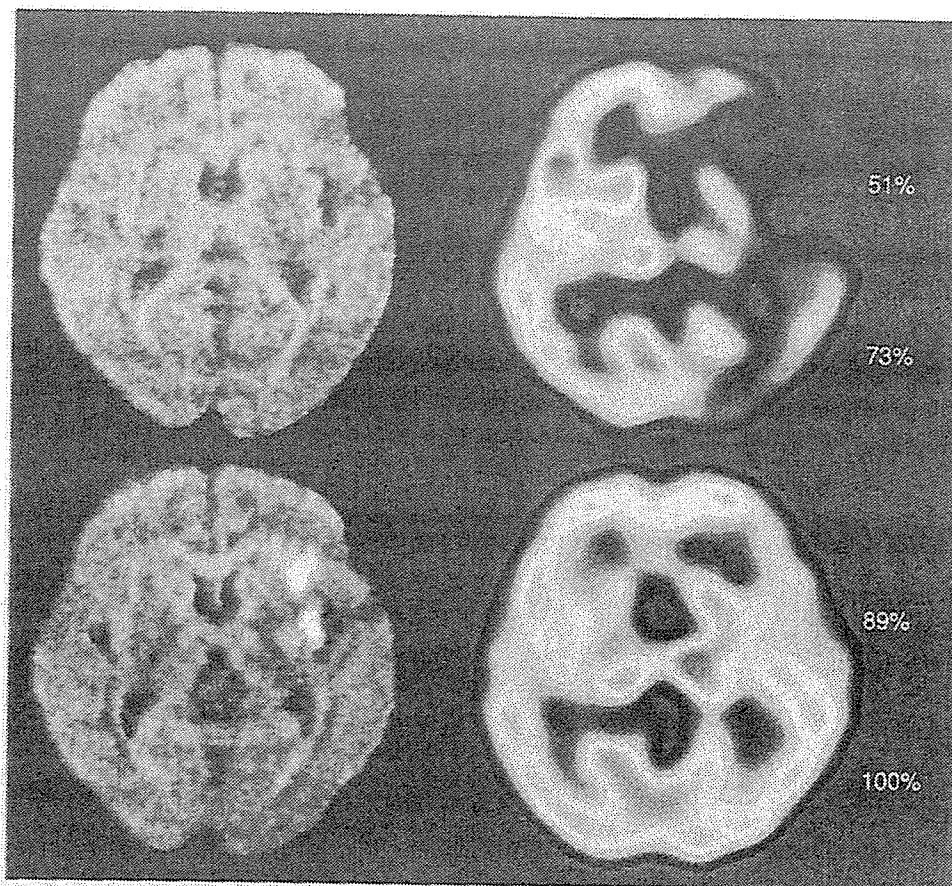


図 6. 58 歳、男性：左中大脳動脈閉塞症(心原性脳塞栓症)、経動脈性血栓溶解療法前後の DWI と  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT

発症から 2 時間 30 分後の DWI(左上段)では異常所見は認められず、3 時間 30 分後の  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT(右上段)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。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 DSA では、左中大脳動脈は M1 の遠位部で閉塞しており、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(左下段)では、左島皮質-前方弁蓋皮質の一部に高信号域の出現を認めたが、発症から 20 時間後の  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT(右下段)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。

数字は中大脳動脈領域の患側/健側比による %CBF、前方と後方に分けて測定。

する<sup>12)</sup>。一方、 $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO や  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD SPECT による半定量評価(%CBF)では、発症から 6 時間以内で 35~70%CBF の領域が ischemic penumbra に相当すると考えられ、発症からの時間が経過するほど、下限の %CBF 値は上昇する。中大脳動脈閉塞症に対する経動脈的な選択的局所血栓溶解療法では、SPECT による残存脳血流量が 35%未満の症例では、血栓溶解療法は推奨されない<sup>7)</sup>。言うまでもなく、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る。本法により発症 6 時間以内の ischemic penumbra の存在を確認することができる(図 6)。

## 2 脳出血の診断

### 1. CT による診断

脳出血は CT により高吸収域として容易に診断されるが、高血圧性脳内出血と非高血圧性脳内出血との鑑別が重要となる。脳内出血の最大のリスク因子は高血圧であり、高血圧性脳内出血は脳内の細動脈に生じた微小動脈瘤の破綻により生じる。出血部位に特徴があり、部位別にみると、被殻(32.5%)、視床(27.8%)、皮質下(12.4%)、脳幹(橋)(10.4%)、小脳(7.4%)、尾状核(3.5%)の順に好発する。非高血圧性脳内出血としては、高齢者のアミロイド血管症(大脳皮質下に多発することが多い)や若年者の動脈瘤、動静脈奇形、海綿状血管腫などに随伴するものが多い。動脈瘤、動静脈奇形では DSA、海綿状血管腫では MRI を追加し確定診断する。CT による血腫の部位判定とともに血腫量の算出が重要である。血腫量の算出は急性期にしばしばみられる血腫増大の判定や手術適応の決定に必要となる。

### 2. MRI による診断

従来の MRI(T1 強調画像、T2 強調画像、プロトン密度強調画像、FLAIR 画像など)による脳出血の診断精度は CT よりもよくないと考えられてきたが、最近では T2\*強調画像が臨床応用され、その診断精度が格段に向上している。T2\*強調画像の臨床応用により、高血圧性脳内出血では出血部位以外の脳内に陳旧性の微小出血(microbleeds)の存在が高率に捉えられるようになった。CT やこれまでの MRI では捉えられなかった動静脈奇形や海綿状血管腫に伴う陳旧性の出血も捉えられるようになってきている。

### 3. 脳内微小出血の診断

T2\*強調画像で捉えられる無症候性の無信号斑点は、陳旧性の hemosiderin deposits に相当し、脳内に陳旧性の微小出血(micro bleeds)が生じたことを示す所見と考えられている<sup>13)</sup>。このような微小出血は、皮質下白質、基底核、視床、脳幹、小脳に好発し、組織学的には出血性の細動脈病変に由来すると考えられている(図7)。健康高齢者を対象とした研究では、6~8%に微小出血が認められ、高齢、高血圧、無症候性ラクナ、広範な白質障害などと強く関連していたと報告されている<sup>14)15)</sup>。また、脳卒中患者では高率に認められ、その病型別出現頻度は、高血圧性脳内出血の71.4%、ラクナ梗塞の62.1%、心原性脳塞栓症の30.4%、アテローム血栓症の20.8%と報告されている<sup>16)</sup>。特に高血圧性脳内出血患者では高率に合併し、微小出血が高血圧性脳内出血の前駆病変である可能性も考えられている<sup>17)</sup>。さらに最近では、微小出血が虚血性脳卒中後の脳内出血のリスク因子であることが明らかにされ、抗血小板薬や抗凝固薬を服用している患者における脳内出血のリスク因子としても注目されている<sup>18)</sup>。

## 3 くも膜下出血の診断

くも膜下出血の画像診断では CT が有用であり、発症早期には脳底槽・シルビウス裂・大脳

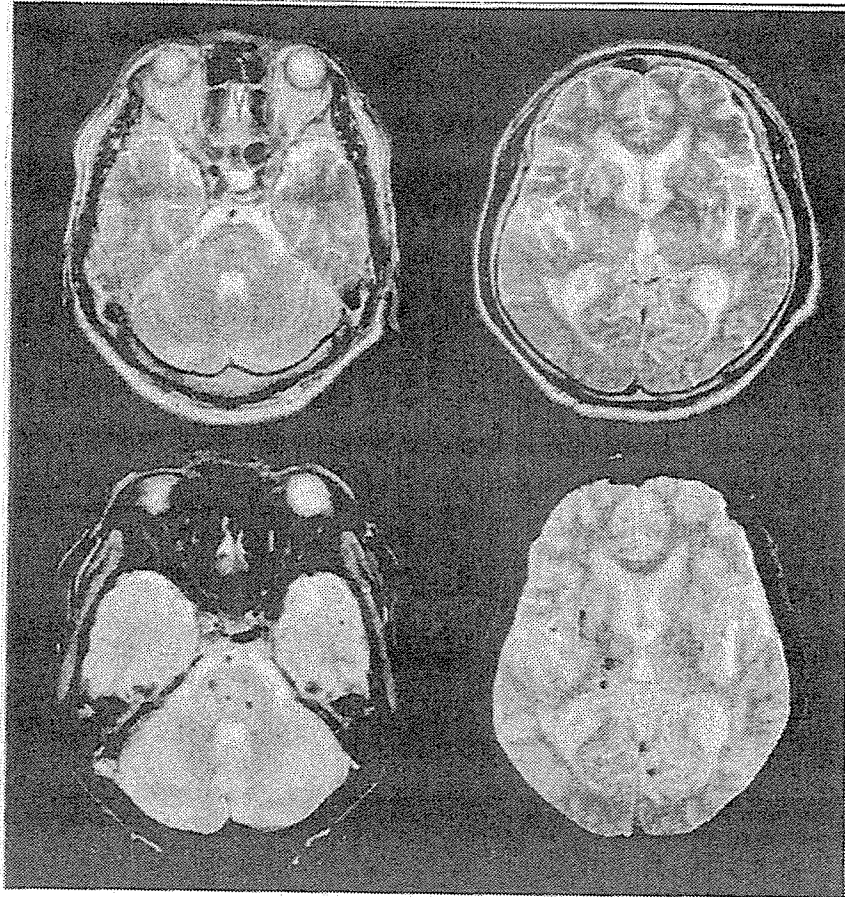


図 7. T2 強調画像(T2WI)による無症候性脳梗塞と T2\*強調画像(T2\*WI)による脳内微小出血

52 歳、男性。危険因子：高血圧。T2 強調画像(上段)では両側の基底核、視床、脳幹に無症候性脳梗塞と血管周囲腔の拡大が多発して認められた。T2\*強調画像(下段)では両側基底核、右視床、脳幹、左側頭葉、左後頭葉の皮質/皮質下に多発性の脳内微小出血が無症候性脳梗塞とは独立した病変として認められた。

縦裂などのくも膜下腔が高吸収域として描出される。脳室内の出血を伴う症例では、脳室内への直接穿破か脳室内への逆流(reflux)であるかを判別することも重要である。軽症例では、これらのくも膜下腔の一部が等吸収域となり不明瞭となる場合があるので、くも膜下腔の左右差や不鮮明化を見逃さないように読影する必要がある。また、軽症例では、MRI FLAIR(fluid attenuation inversion recovery)画像によるくも膜下腔の左右差や不鮮明化が明瞭に捉えられる場合があるので、CT で明らかでない場合には撮像を試みる価値がある(図 8)。CT 上くも膜下出血と診断された場合には、くも膜下腔の出血の分布から、出血源としての血管病変とその部位を推定することが重要となる。くも膜下出血の原因として最も多い脳動脈瘤の確定診断は、通常セルジンガー法による DSA あるいは 3D-CTA によって行われるが、発症直後には再出血をきたすことが多いため、侵襲的な検査や処置は避けることが望ましい。