

図 8. 44 歳、女性：破裂右内頸動脈瘤による軽症くも膜下出血例
 上段は CT、下段は MRI FLAIR 画像。発症当日の CT では脳底槽に高信号域を捉えることはできないが、MRI FLAIR 画像にて脳底槽 (prepontine cistern) 内に凝血塊と思われる陰影がやや高信号として捉えられた。直ちに DSA を行い、破裂右内頸動脈瘤と診断し、開頭クリッピング術となった。

II. 血管病変の画像診断

1 脳動脈閉塞病変の診断

脳梗塞の責任血管病変を同定する画像診断法として、DSA・MRA・3D-CTA などが行われる。脳梗塞急性期には、脳主幹動脈の閉塞性病変の有無を評価することが、臨床病型の確定診断上極めて重要である。最近、MRI 検査中に 1 分間ほどの短時間で頭蓋内 MRA を撮像することが可能となっており、急性期の閉塞性脳血管病変の評価法として特に有用性が高い。短時間頭蓋内 MRA にて脳主幹動脈に責任血管病変が認められない場合にはラクナ梗塞、責任血管病変が認められる場合にはアテローム血栓性脳梗塞や心原性脳塞栓症を考慮して診断を進める。心原性脳塞栓症では、閉塞部位の確定に限らず、閉塞部位の再開通の確認にも用いられる。MRA の問題点としては、狭窄度に関して過大評価となることや閉塞部末梢の側副血行路の評価ができないことなどが挙げられる¹⁹⁾。中大脳動脈の塞栓性閉塞に対する経動脈的な選択的局

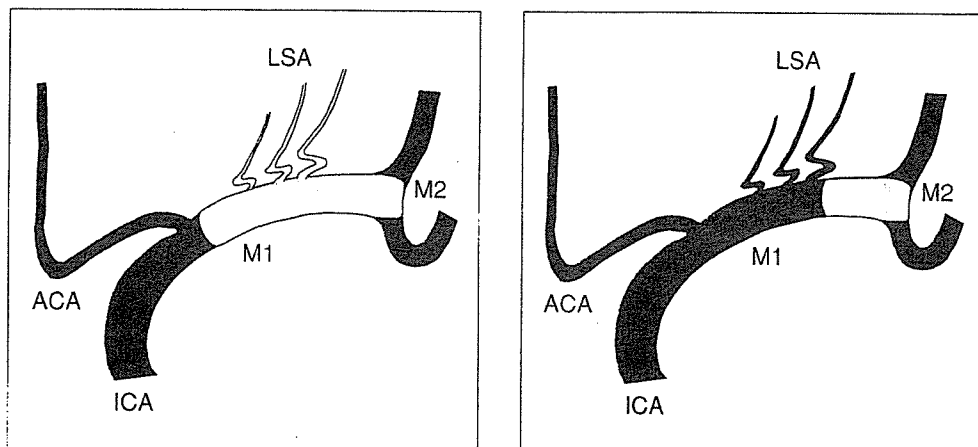


図 9. 左中大脳動脈の塞栓性閉塞における閉塞部位と栓子の存在範囲
 近位部閉塞(左)では遠位部閉塞(右)よりも中大脳動脈内の栓子の存在範囲が広く、側副血行路のない LSA の血流は完全に途絶する。
 ICA：内頸動脈 ACA：前大脳動脈 M1：中大脳動脈水平部
 M2：中大脳動脈分枝 LSA：レンズ核線条体動脈(穿通枝)

所血栓溶解療法が適応となる場合には、まず DSA により中大脳動脈内に存在する塞栓子の範囲を推定する(栓子の遠位端は中大脳動脈分岐部に留まるため、近位部閉塞では遠位部閉塞よりも中大脳動脈内の栓子の存在範囲が広い、図 9)。また、閉塞部末梢は側副血行路を介して逆行性に造影されるが、その程度を確認することも重要である。側副血行路の造影が良好なほど残存脳血流量が高く維持され、選択的局所血栓溶解療法の有効率が高まる。

2 脳動脈瘤の診断

脳動脈瘤の確定診断は、一般にセルジンガー法による DSA による正側、両斜位の撮像により行われているが、最近では 3D-CTA や MRA による確定診断も多用されている。DSA は最も侵襲性の高い検査であるが、空間分解能が 3D-CTA や MRA よりも優れているため脳動脈瘤近傍から分枝する穿通枝の同定や bleb の存在などを詳細に検討する場合に特に必要となる。脳動脈瘤のコイル塞栓術が適応となるくも膜下出血例では、DSA 検査から引き続いて血管内治療に移行することができる。最近では DSA の三次元的表示法(3D-DSA)が臨床応用され、脳動脈瘤の透過像などがコイル塞栓術などの脳血管内手術の術前・術後評価に応用されている(図 10)。3D-CTA は CT 検査に引き続いて行うことができるため、特に緊急の開頭クリッピング術が必要となるくも膜下出血の重症例や高齢患者などでは、3D-CTA のみにより診断が確定され手術計画が立てられる。3D-CTA はクリッピング術後の評価にも有用である。一方、MRA は脳ドックによる未破裂脳動脈瘤の検出(スクリーニング検査)に用いられているが、破裂脳動脈瘤の確定診断としては一般的ではない。未破裂脳動脈瘤の検出では、3D-TOF 法による撮像を原則とする。画像はウィリス輪を中心にして、①左右方向に角度を変えた画像と、②前後方向に角度を変えた画像、を作成する。立体視が可能な角度で回転させた画像であることが望ましい。最近では MSA の三次元的表示法(3D-MRA)が導入され、未破裂脳動脈瘤の診断精度が向上している。

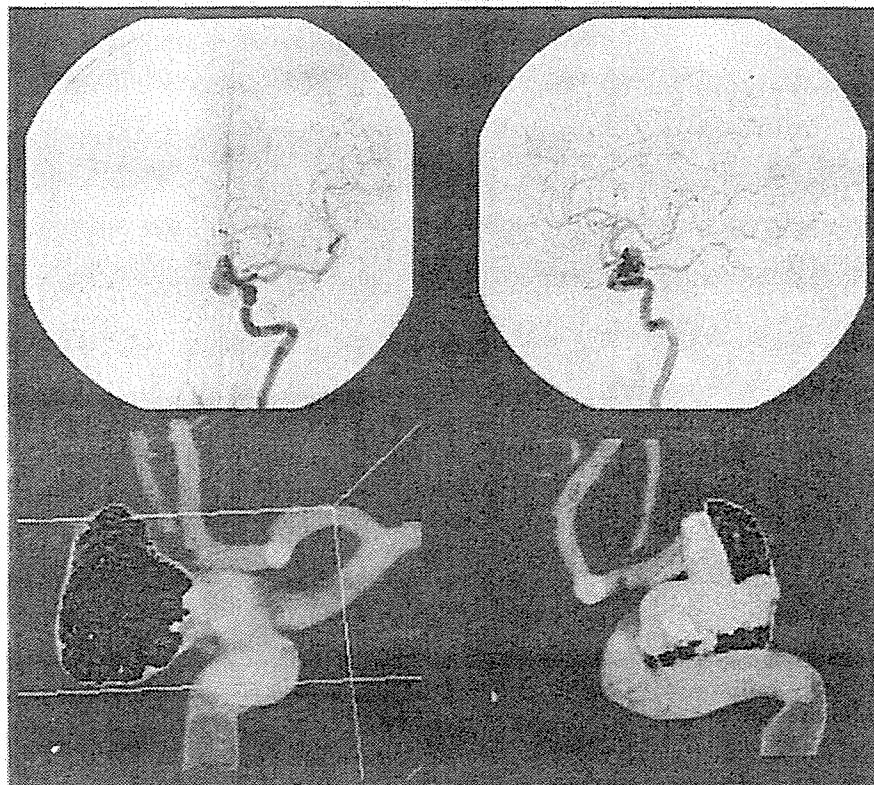


図 10. 67 歳、女性：左内頸動脈瘤、左中大脳動脈瘤
 3 D-DSA(透過像)により、動脈瘤内に詰められたコイル(青色)と親動脈である内頸動脈との関係が明瞭に描出されている。
 上段：左内頸動脈瘤に対するコイル塞栓術前の DSA
 下段：左内頸動脈瘤に対するコイル塞栓術後の 3 D-DSA(透過像)

3 頸動脈狭窄病変の診断

頸動脈狭窄病変の診断では主として DSA により狭窄度や潰瘍形成の有無が評価されるが、DSA では狭窄病変であるアテロームプラーク (atheroma plaque) が活動性の soft plaque か、非活動性の hard plaque であるかを頸動脈エコー検査のように詳細に鑑別することはできない。現在、頸動脈狭窄病変の診断では、DSA による狭窄度の評価が比較的重視されているが、その根拠は、頸動脈狭窄病変に対する血栓内膜剝離術 (CEA) の適応基準がエビデンスレベルの高い臨床研究²⁰⁾²¹⁾において DSA による狭窄度の評価によって決定されたためである。現在、狭窄度や潰瘍形成の有無については、3 D-CTA、MRA のいずれによっても DSA と同等の診断が可能となっている (図 11)。3 D-CTA では、volume rendering (VR) 画像により血管内腔と頸椎などの骨構造との関係が三次元画像として捉えられるとともに、maximum intensity projection (MIP) 画像により狭窄度や潰瘍形成が捉えられ、CEA などの治療計画では DSA よりもその有用性が高い。MRA では狭窄度の過大評価が多少問題となるが、頸動脈エコー検査とともに狭窄病変の経過観察や治療後の再狭窄の評価などに有用である。また、3 D-CTA や MRI ではアテロームプラークの性状評価も可能となってきている。3 D-CTA では、プラークの定量的評価 (近位端、遠位端の確認) や石灰化したプラーク病変の有無とその三次元的分布な

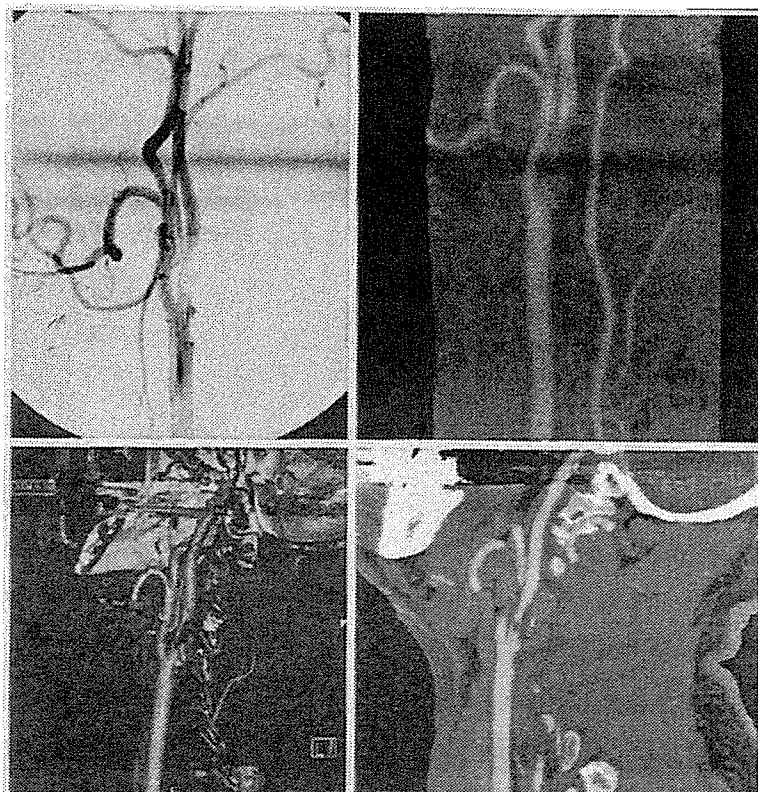


図 11. 62 歳、男性：右頸部内頸動脈狭窄症の DSA、MRA、3D-CTA の比較

MRA、3D-CTA による右頸部内頸動脈狭窄症の狭窄度に関する評価は DSA とほぼ同等である。3D-CTA では、壁石灰化が捉えられる。

左上段：DSA

右上段：MRA

左下段：3D-CTA VR 画像

右下段：3D-CTA MIP 画像

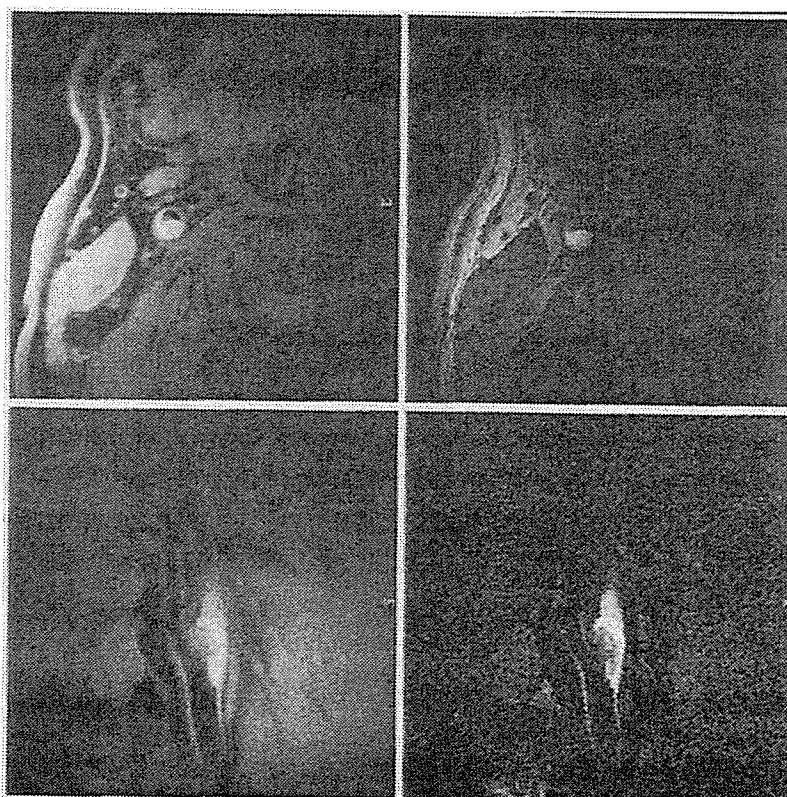


図 12. 図 11 と同一症例の MRI によるプラーク撮影 (small loop flex coil を使用)

soft plaque はいずれの画像でも高信号域として捉えられる。

左上段：T1 強調 axial image

左下段：T1 強調 sagittal image

右上段：T2 強調 axial image

右下段：T2 強調 sagittal image

どが診断される。さらに原画像におけるアテロームプラークの CT 値も注目すべきで、soft plaque が低吸収域として捉えられると報告されている。一方、MRI ではプラーク撮影が試みられ、soft plaque は高信号域として捉えられている (図 12)。3D-CTA、MRI によるアテロー

ムプラークの性状評価は、頸部頸動脈狭窄病変の治療適応を厳密に検討する場合や、治療の安全性を高めるうえで重要である。

■おわりに

本稿では、脳卒中の診断に必要な画像診断について述べた。脳卒中の画像診断に求められるものは、脳血管病変および脳組織病変の的確な画像化により、迅速な病型・病態診断に到達することである。CT/MRIの急速な発展により、脳血管病変および脳組織病変の画像化がそれぞれ単独の機器でも可能となってきたが、それぞれの長所・短所を十分に理解して診断と治療に役立てることが重要である。同一の病型・病態が、機器の違いや画像処理法、読影法の違いにより、別の病型・病態として診断されることは是非とも避けなければならない。近年の画像診断の進歩は脳卒中の病態診断に大きく貢献してきたといえるが、標準的治療の重要性が認識される今日では、画像診断の標準化が改めて重要な課題になりつつある。特に、今後展開される脳卒中領域での臨床研究では、標準的画像診断に基づいて症例の選択を進めることが必要となることから、画像診断機器の精度管理、読影法の精度管理にも十分注意を払わなければならない。日常の脳卒中診療においても常に画像診断の精度を評価する姿勢が重要である。

(中川原譲二)

◆文 献

- 1) National Institute of Neurological Disorders and stroke Ad Hoc Committee : Classification of cerebrovascular disease III. *Stroke* 21 : 637-676, 1990.
- 2) Astrup J, Siesjo BK, Symon L : Thresholds in cerebral ischemia ; The ischemic penumbra. *Stroke* 12 : 723-725, 1981.
- 3) Lassen NA, Astrup J : Ischemic penumbra. *Cerebral Blood Flow, Physiological and Clinical Aspects*, Wood JH(ed), pp 458-466, McGraw-Hill, New York, 1987.
- 4) Tomura U, Uemura K, Inugami A, et al : Early CT finding in cerebral infarction ; obstruction of the lentiform nucleus. *Radiology* 18 : 463-467, 1988.
- 5) von Kummer R, Nottle PN, Schnittger H, et al : Detectability of cerebral hemispheric ischemic infarcts by CT within 6 h of stroke. *Neuroradiology* 38 : 31-33, 1996.
- 6) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group : Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 333 : 1581-1587, 1995.
- 7) 脳卒中合同ガイドライン委員会 : 脳卒中治療ガイドライン 2004. 協和企画, 東京, 2004.
- 8) Warach S, Gaa J, Siewert B, et al : Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 37 : 231-241, 1995.
- 9) 中川原譲二, 瓢子敏夫, 片岡丈人, ほか : 血栓溶解療法における画像診断(SPECT/PET, CT/MRI)の役割. *脳と神経* 52 : 873-882, 2000.
- 10) Wu O, Koroshetz WJ, Østergaard L, et al : Predicting Tissue Outcome in Acute Human Cerebral Ischemia Using Combined Diffusion-and Perfusion-Weighted MR Imaging. *Stroke* 32 : 933-942, 2001.
- 11) Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, et al : Threshold of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg* 54 : 773-782, 1981.
- 12) 高田達郎, 中川原譲二, 瓢子敏夫, ほか : 局所血栓溶解療法における脳血流量と脳梗塞出現の有無との関係 ; ^{133}Xe -SPECT による評価. *脳卒中* 20 : 573-576, 1998.
- 13) Fazekas F, Kleinert R, Roob G, et al : Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage ; evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR* 20 : 637-642, 1999.
- 14) Roob G, Schmidt R, Kapeller P, et al : MRI evidence of past cerebral microbleeds in a healthy elderly

- population. *Neurology* 52 : 991-994, 1999.
- 15) 堀田祥史, 今泉俊雄, 丹羽 潤, ほか : 脳ドックにおける微小点状ヘモジデリン沈着の検討. *脳神経外科* 31 : 263-267, 2003.
 - 16) Kato H, Izumiyama M, Izumiyama K, et al : Silent cerebral microbleeds on T²*-weighted MRI ; correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis. *Stroke* 33 : 1536-1540, 2002.
 - 17) Roob G, Lechner A, Schmidt R, et al : Frequency and location of microbleeds in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke* 31 : 2665-2669, 2000.
 - 18) Nighoghossian N, Hermier M, Adeleine P, et al : Old microbleeds are a potential risk factor for cerebral bleeding after ischemic stroke ; a gradient-echo T²*-weighted brain MRI study. *Stroke* 33 : 735-742, 2002.
 - 19) 宝金清博 : MRA (MR 血管撮影法). 脳卒中学 *The Frontiers of Strokeology*, 山口武典, 内山真一郎, 松本昌泰, ほか(編), pp 91-106, 医学書院, 東京, 1998.
 - 20) 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.
 - 21) Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Artherosclerosis Study : Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 273 : 1421-1428, 1995.

6

SPECT・PET

本稿では、発症後3時間以内の脳梗塞に対する alteplase (遺伝子組み換え型組織プラスミノゲンアクチベーター：rt-PA) の静注による血栓溶解療法を念頭において、脳梗塞急性期の各種画像診断の位置づけ、血栓溶解療法の適応を判定する際に治療適応の根拠となる可逆的脳虚血病変としての虚血性ペナンプラ (ischemic penumbra)¹⁾ の病態とその画像化および急性期における脳血流SPECT (single photon emission computed tomography)・PET (positron emission tomography) の役割などについて解説する。

A 急性期の画像診断の位置づけ

急性期の脳卒中患者が緊急搬入された場合、脳梗塞の画像診断は以下のように進められる。第一に判定しなければならない点は、脳卒中の原因が虚血性か出血性かを迅速に鑑別することであり、最初に行われる画像診断としては単純CTスキャンが選択される。この際、早期虚血徴候 (early ischemic sign：前稿参照) を見落とさないことが重要である。alteplaseの静注による血栓溶解療法の適応決定に際して頭部MRI検査は必須ではないが、症候性の脳虚血領域内の中心部梗塞領域 (ischemic core) の所在を明確にする必要がある場合には、MRI拡散強調画像 (diffusion-weighted image：DWI) が追加される。一般に超早期の脳梗塞巣の検出についてはDWIのほうがCTよりも有利である。また、MRI検査では約1分間の短時間で撮像可能な頭蓋内迅速MRAを追加し、脳主幹動脈レベルの閉塞性病変の有無を確認することも可能である。超早期の脳梗塞巣の周囲には虚血性ペナンプラの存在が推定されるが、その所在を明確にするためには、同領域の残存脳血流量が救済可能なレベル (critical flow level) であるかどうかを判定することが必要となり、脳血流SPECTやMRI灌流画像 (perfusion-weighted image：PWI)、CT灌流画像を用いた脳循環動態の評価が追加される。しかし、発症から3時間以内に虚血性ペナンプラの存在を確認することは時間的に困難な場合が多く、虚血性ペナンプラの存在確認はalteplaseの静注による血栓溶解療法の適応の必須条件とはならない。一方、発症後3～6時間の間に虚血性ペナンプラの存在が確認された場合には、選択的経動脈性血栓溶解療法が血行再開のための治療法として選択される余地がある (有効性に関するエビデンスは必ずしも確立していない)。以上のように、脳梗塞急性期の血栓溶解療法を成功させるためには、治療法のtime windowの中で各種の画像診断の目的を明確にして実施することが重要である。

B 虚血性ペナンプラの病態

実験的脳虚血では、脳血流量の急激な減少により脳神経機能の障害が出現するが、それには2つの閾値が存在することが明らかにされている。第一の閾値は脳血流量 (正常例では100gの脳重量あたりでは1分間に50～55mL/100g/min) が16～17mL/100g/minで、シナプス伝導

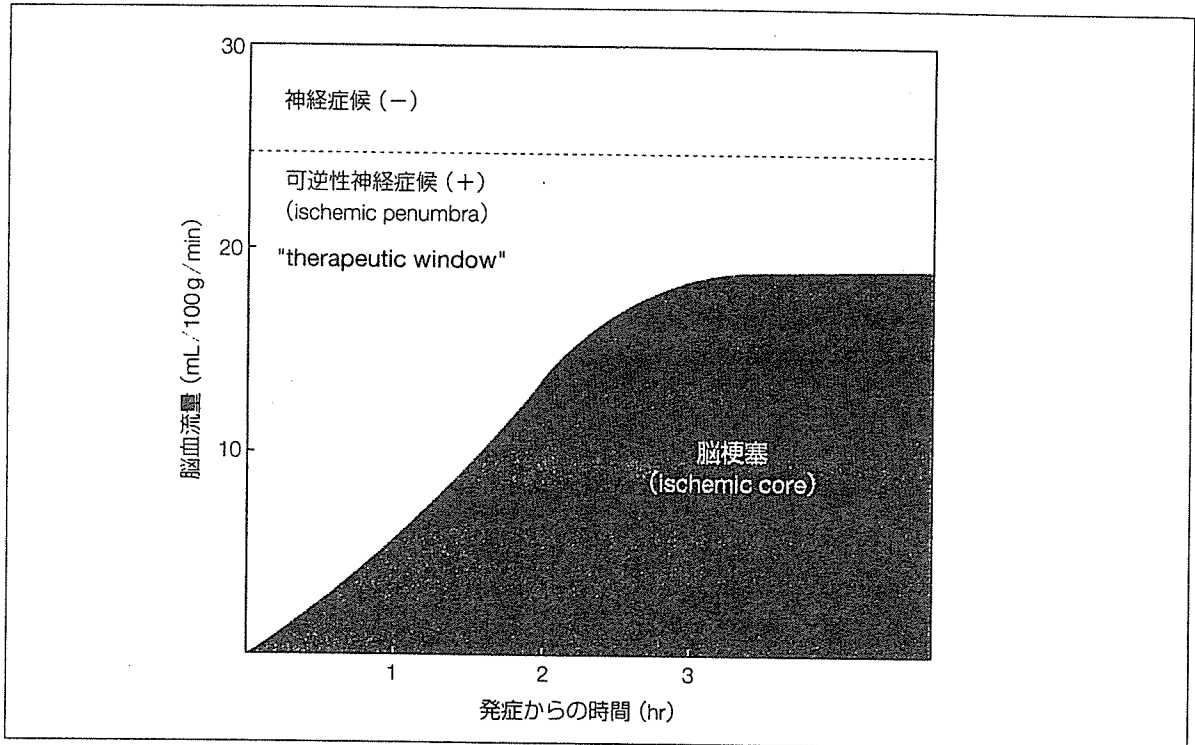


図1 発症からの時間と残存脳血流量からみた therapeutic window と神経症候の回復の可否 (虚血性ペナンプラと脳梗塞巣との関係)

虚血性ペナンプラ (ischemic penumbra) は、血栓溶解療法に開かれた窓 (therapeutic window) に相当し、血流の再開により脳梗塞が回避され、神経症候の回復が得られるが、残存脳血流量が低いほど time window は短縮する。一方、血流の再開がなければ、脳梗塞巣 (ischemic core) は発症からの時間と残存脳血流量に依存して出現し、神経症候は回復しない。

(Jones TH et al: Threshold of focal cerebral ischemia in awake monkeys. J Neurosurg 54 : 773-782, 1981 の図を改変)

の障害による脳波の平坦化が生ずるレベルである (electrical failure)。第2の閾値は脳血流量が $7\text{mL}/100\text{g}/\text{min}$ 以下で、細胞膜のイオンポンプが障害され、カリウムの細胞外漏出により神経細胞死が起こるレベルである (membrane failure)。すなわち、急性脳虚血では、脳神経機能の障害に関して2つの閾値が存在し、この閾値間の脳血流量のレベルでは脳機能障害が可逆的であり、このレベルの脳血流量が残存している脳組織を虚血性ペナンプラ (ischemic penumbra) と命名した¹⁾。その後、発症早期の脳梗塞 (ischemic core) の成立には、残存する脳血流量と発症からの時間が関与することが明らかにされ²⁾、虚血性ペナンプラにおける脳組織の可逆性についても、発症からの時間を考慮することが必要であると考えられるようになった (図1)。虚血性ペナンプラ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、その診断は血流の再開を目的とする血栓溶解療法に開かれた窓 (therapeutic window) を評価するものとして、その適応判定に役立つ。

C 虚血性ペナンプラの画像化

ヒトでの虚血性ペナンプラについては、心原性脳塞栓症などのように、遊離した血栓により脳主幹動脈が突発的に閉塞した場合に存在することが想定されている。すなわち、閉塞した血管の末梢には直ちに神経脱落症候の原因となる脳虚血域が生ずるが、その中心部では残存脳血流量がきわ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 (中心部梗塞領域) が

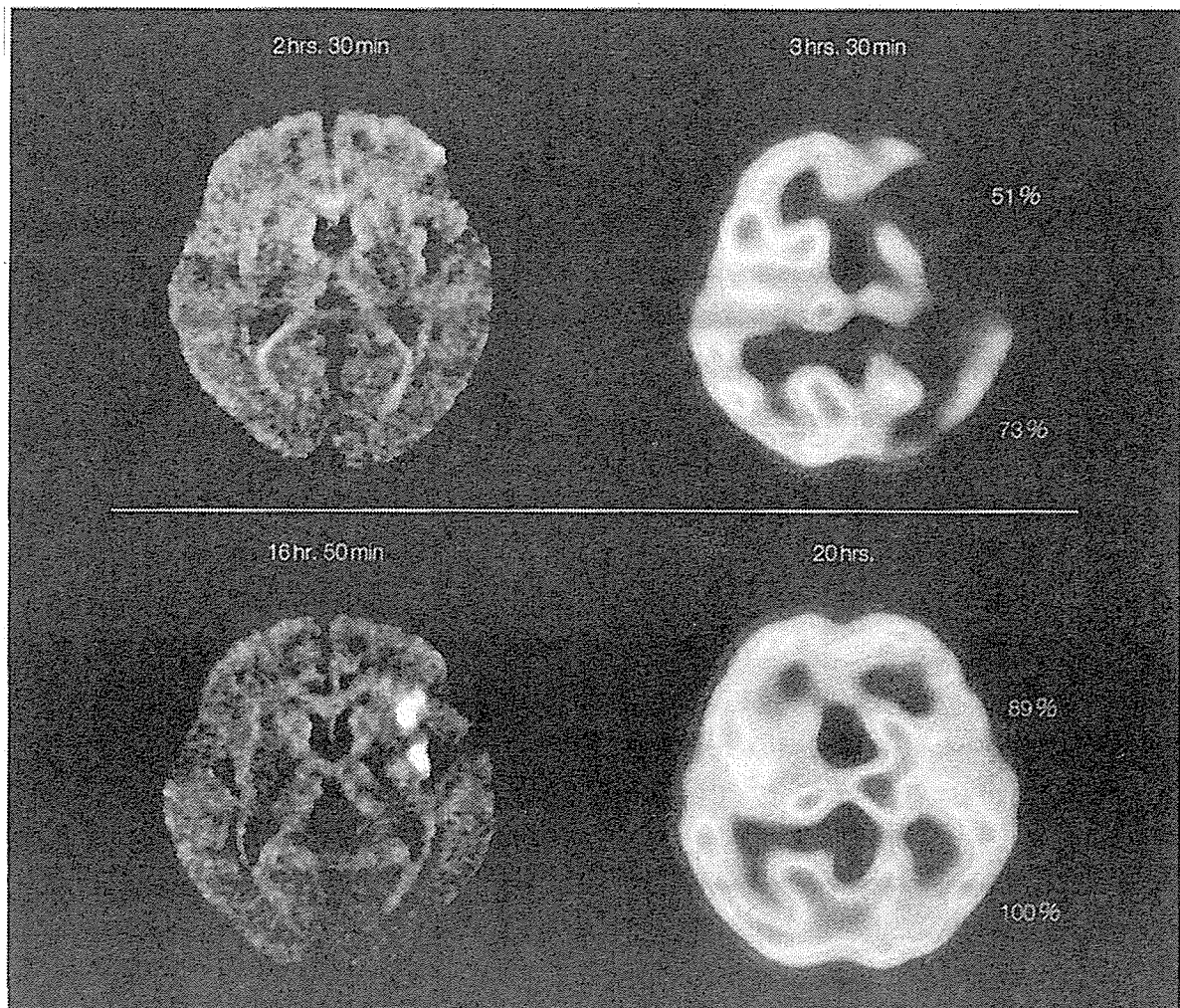


図2 58歳，男性，左中大脳動脈（MCA）閉塞症（心原性脳塞栓症）：DWIと ^{99m}Tc -HMPAO SPECTによる虚血性ペナンプラの診断

発症から2時間30分後のDWIでは異常所見は認められず（左上段），3時間30分後の ^{99m}Tc -HMPAO SPECTでは，左MCA領域の脳血流量は前方が患側/健側比で51%，後方が73%と測定され（右上段），左MCA領域全体が虚血性ペナンプラに相当すると判定された。発症から4時間後の脳血管造影（DSA）では，左MCAはM1の遠位部で閉塞しており，直ちにurokinase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，発症から6時間後に左MCAの側頭枝が再開通した。

発症から16時間50分後のDWI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（左下段）が，発症から20時間後の ^{99m}Tc -HMPAO SPECTでは，左MCA領域の脳血流量の患側/健側比は前方で89%，後方で100%とそれぞれ改善した（右下段）。

本例のように，脳血流SPECTとDWIの組み合わせにより，発症後3～6時間における虚血性ペナンプラ領域が確定診断される。

存在し，その周辺部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である虚血性ペナンプラが存在すると考えられている。虚血性ペナンプラの画像診断については，これまでPETによる脳血流量と酸素代謝量の解離や脳血流SPECTによる残存脳血流量のレベルにより評価されてきた。PETによると，脳虚血急性期には，①脳血流量と脳酸素代謝量の両者とも減少している，②脳血流量は減少しているが脳酸素代謝量は保たれている，③脳血流量はほぼ正常ないし増加しているが脳酸素代謝量は減少している，などの領域がおのおの確認されている。①は虚血中心部の梗塞領域（ischemic core），②は misery perfusion（貧困灌流）³⁾の領域，③は luxury perfusion（ぜいたく灌流）⁴⁾の領域に

相当し、急性期の misery perfusion 領域のなかでも脳血流量が危機的なレベルまで減少した領域（脳血流量：10～22 mL/100 g/min，脳酸素代謝量：>1.4 mL/100 g/min）が脳血流の再開によって救済しうる虚血性ペナンプラと考えられている。最近の脳梗塞急性期の画像診断では、DWIと脳血流SPECT，DWIとPWIの組み合わせなどにより、脳虚血領域における中心部梗塞領域と虚血性ペナンプラを同時に評価することが可能となってきた。脳虚血早期の脳血流SPECTやPWI上の低灌流域とDWI上の高信号域との間に解離（mismatch）がみられる場合、DWI上の高信号域については中心部梗塞領域，その周囲については虚血性ペナンプラとして対処するのが現実的である。

D 急性期の SPECT・PET の役割

alteplaseの静注による血栓溶解療法の有効性が確立された現在における脳梗塞急性期の画像診断の役割は、発症後3時間以内の治療開始を前提として、第一に虚血中心部の梗塞領域を確定し適応除外例を見いだすところにある。第二に辺縁部の虚血性ペナンプラ領域を評価し適応例を識別するところにある。しかしながら、診断・検査の遅れは治療の機会を失うことにつながるため、発症後3時間以内に後者の評価を行うことには限界がある。わずかにMRIによるdiffusion-perfusion mismatchの診断が、定性的評価ではあるが短時間に虚血性ペナンプラの存在を予測する画像診断として臨床応用可能である。

一方、発症後3～6時間の間ではCTにて早期虚血徴候を認めない中大脳動脈閉塞症に限って、urokinaseの選択的経動脈性血栓溶解療法が脳卒中治療ガイドライン上で容認されている⁵⁾。このtime windowではMRIによるdiffusion-perfusion mismatchの診断とともに、脳血流SPECTやPETによって虚血性ペナンプラの存在を定量的に確認することが可能であり（図2）、今後これらの画像診断によって選択的経動脈性血栓溶解療法の適応例を厳密に識別することが重要になるものと考えられる。もちろん、脳血流SPECT・PET診断でも常に迅速性が求められることはいうまでもない。

◆◆◆文献◆◆◆

- 1) Lassen NA et al: Ischemic penumbra. Cerebral Blood Flow, Physiological and Clinical Aspects, Wood JH (ed), McGraw-Hill, New York, p 458-466, 1987
- 2) Jones TH et al: Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. J Neurosurg 54 : 773-782, 1981
- 3) Baron JC et al: Reversal of "misery perfusion syndrome" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia: a case study with ¹⁵O positron emission tomography. Stroke 12 : 454-459, 1981
- 4) Wise RJS et al: Serial observation on the pathophysiology of acute stroke: the transition from ischemia to infarction as reflected in regional oxygen extraction. Brain 106 : 179-222, 1983
- 5) 脳卒中合同ガイドライン委員会：脳卒中治療ガイドライン2004，協和企画，東京，2004

Chapter 4

慢性期血行再建

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 stroke prevention 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処理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 stroke prevention 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⁾。この国際的臨床研究では、研究参加施設内で study 外での手術が多くの症例に対して行われていたことが後に判明し、症例のランダム化が適切に行われなかった可能性があるなどの重大な疑問が提示された²⁻⁵⁾が、無作為化比較試験：randomized controlled trial (RCT) としての結果を覆すには至らなかった。当時、この衝撃的な結果により stroke prevention 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摸索された⁶⁾。しかしながら、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) として本邦で組織されたのは、国際共同研究の結論から 13 年を経た 1998 年であった。新たな RCT を組織するに至る背景としては、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上げられるが、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⁷⁾。本稿では、JET study の中間解析⁷⁾と最終解析を踏まえて、現状における stroke prevention 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。

A 脳血行再建術の歴史と展開

EC-IC バイパス術のさきがけとなった STA-MCA バイパス術は、1967 年 10 月 Yasargil, Donaghy らにより手術用顕微鏡を用いて始めて行われた⁸⁾。本邦では、1970 年に菊池らによりこの手術が紹介され⁹⁾、以来手術用顕微鏡の普及とともに瞬く間に全国に広がった。虚血性脳卒中に対する stroke prevention を目的とする当時の手術適応基準は、臨床病型が TIA, RIND (reversible ischemic neurological deficits), Minor Stroke (神経障害はあっても介助なしに自立) のいずれかで、脳血管造影所見としては中大脳動脈の閉塞または狭窄、内頸動脈の閉塞または頭蓋内での狭窄が認められることとされた¹⁰⁾。脳循環動態の測定はその効果を判定する方法として研究的には行われていたものの、適応基準としては確立されてはいなかった。そのため、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て手術が適応されることとなり、その適応と有効性に対して疑義が持ち上がった。

本手術法が急速に一般化するにつれて、その臨床応用も、stroke prevention を目的とする血行再建に加えて、短期間の内に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処理に伴う血行再建などに拡大された。また、内頸動脈系の閉塞性病変に対するバイパス術に加えて、椎骨・脳底動脈閉塞性病変に対するバイパス術の手技についても検討が始まり、頭蓋外動脈（浅側頭動脈：STA、または後頭動脈：OA）と頭蓋内小脳動脈（上小脳動脈：SCA、前下小脳動脈：AICA、後下小脳動脈：PICA）との吻合術が次々に開発された¹¹⁻¹⁷⁾。さらに、saphenous vein や radial artery を用いた様々な graft 手術¹⁸⁾が開発され、前大脳動脈：ACA、後大脳動脈：PCA への血行再建や recipient vessel に対して十分な血流量を確保しなければならない血行再建 (long graft) に用いられるようになった。このように STA-MCA バイパス術を端緒とする脳血行再建術の臨床応用は、これまで臨床現場で様々に拡大してきた。

B 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¹⁹⁾が、血行力学的脳虚血に伴う病態生理こそが慢性期の stroke prevention を目的とする脳血行再建術の根拠となっている。血行力学的脳虚血の病態生理上の特徴は、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 4-1)。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 (autoregulation) 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代償能は脳循環予備能 (cerebrovascular reserve) とよばれ、脳循環予備能は自動調節能の下限において喪失する。

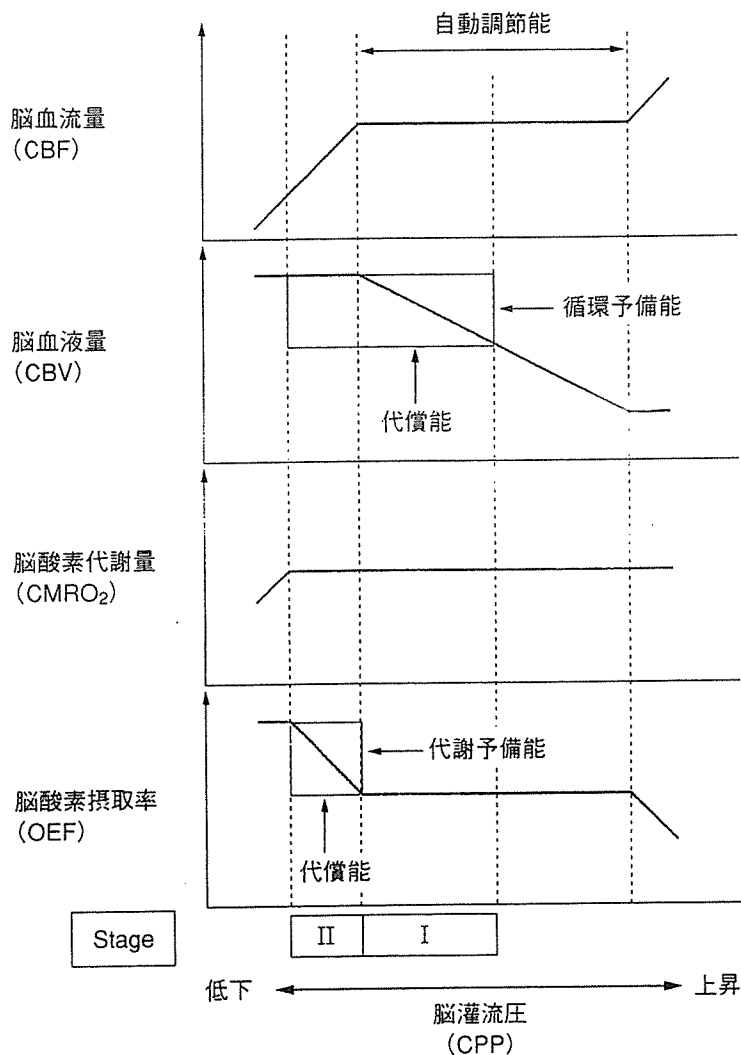


図4-1 血行力学的脳虚血の重症度と脳循環予備能および脳代謝予備能との関係（概念図）

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）

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²⁰⁾。OEFの上昇に基づく代償能は脳代謝予備能ともよばれ、この段階の脳虚血を positron emission tomography：PET では misery perfusion（貧困灌流）[OEFの上昇（>0.4）]²¹⁾ と呼称する。脳灌流圧のさらなる低下により、OEFの上昇に基づく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が始まり、不可逆的に脳梗塞が進展する。このように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²²⁾。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4-1）。

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

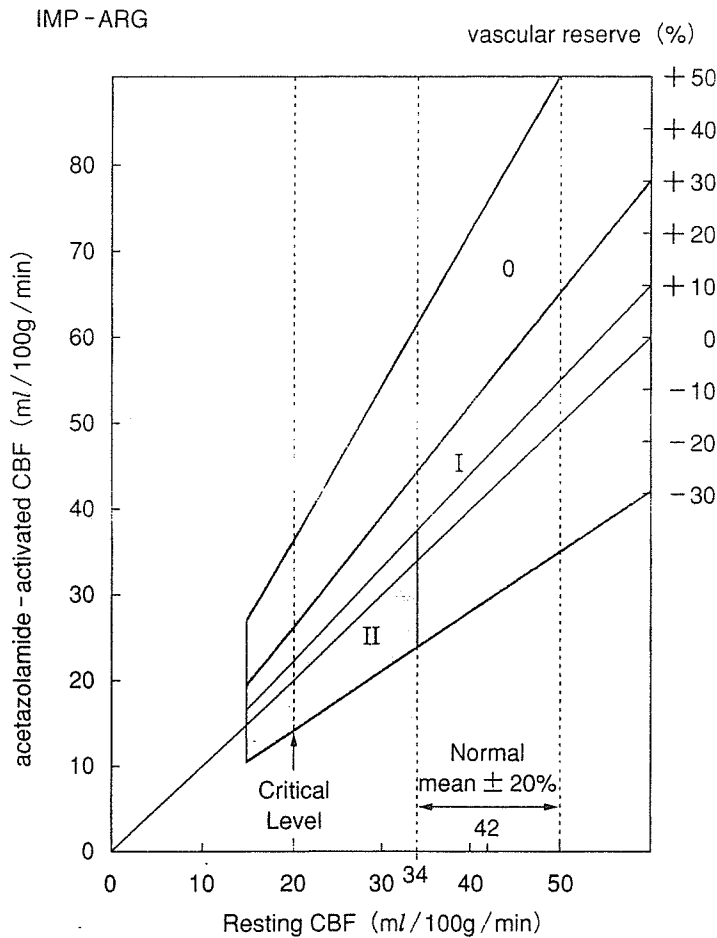


図 4-2 安静時および acetazolamide 負荷時脳血流定量測定 (^{123}I -IMP-ARG 法^{24, 25)}) による血行力学的脳虚血の定量的重症度評価 (斜線の傾きが脳循環予備能の程度を示す)

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%)

された概念であるが, 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^{21, 23)}. 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 ^{123}I -IMP-ARG 法^{24, 25)} 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 4-2). 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 4-2 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 $+10\% \sim +30\%$ 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 $34 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ 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²⁶⁾. 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²⁷⁾.



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 stroke の再発をきたしやすいことが近年相次いで報告されている²⁸⁻³²⁾が、これらの症例に対する STA-MCA バイパス術が stroke 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。Stroke prevention 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⁷⁾。

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 bad outcome (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⁷⁾、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 ($p = 0.039$)。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。

最近米国においても、stroke prevention を目的とする STA-MCA バイパス術の有効性に関する RCT として Carotid Occlusion Surgery Study (COSS) が新たな trial として組織され進行しつつある³³⁾。この trial では、内頸動脈に閉塞性病変を有する症例で、PET により misery perfusion が証明された症例のみが登録され、無作為に分けられた手術群と非手術群との間で脳梗塞の再発率が比較検討されているとのことである。JET Study とともに重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を検討する RCT として注目される。

D 血行力学的脳虚血の定量的重症度判定

1. SPECT 定量画像解析

蓄積型脳血流トレーサー (^{123}I -IMP, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD など) を用いた SPECT では、投与初期の分布画像は、局所の脳血流分布を示すといわれているが、脳組織における各トレーサーの初回循環摂取率および保持機構の違いにより、各トレーサーの取り込み量と実際の脳血流量との間には理想的な直線性 (linearity) は得られない (図 4-3)³⁴⁾。したがって、蓄積型脳血流トレーサーを用いた脳血流の定量測定では、各トレーサーの脳内挙動に応じたコンパートメント解析モデルに対して、散乱・吸収補正後の実際の SPECT 計数値と入力関数 (動脈血中のトレーサー濃度曲線) を代入し、数学的にトレーサーの血液から脳組織への移行速度定数 (K) を求め、K と初回循環摂取率 (E) から、局所脳血流量 (f) を pixel by pixel に定量することが必要となる (コンパートメント解析) (図 4-4)。初回循環摂取率 (E) については、PS model³⁵⁾ による補正も提案されているが、現時点では、 $E = 1.0$ として、局所脳血流の定量画像が得られている。現在、臨床応用可能な脳血流 SPECT 定量法には様々な方法が提案されているが、蓄積型脳血流トレーサーの中では ^{123}I -IMP の分布が真の血流分布に最も近く、数学的モデル解析法が確立している。 ^{123}I -IMP を用いた脳血流 SPECT 定量法としては、microsphere 法³⁶⁾ と autoradiography (ARG) 法²⁴⁾ とが臨床応用されているが、ここではより簡便な IMP-ARG 法について解説するとともに、測定精度の改善を目的として開発された Dual table ARG 法について述べる。

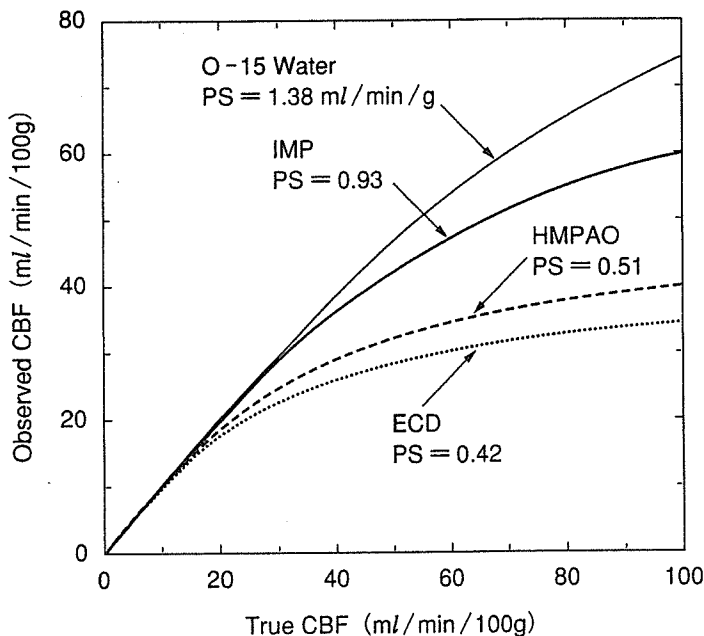
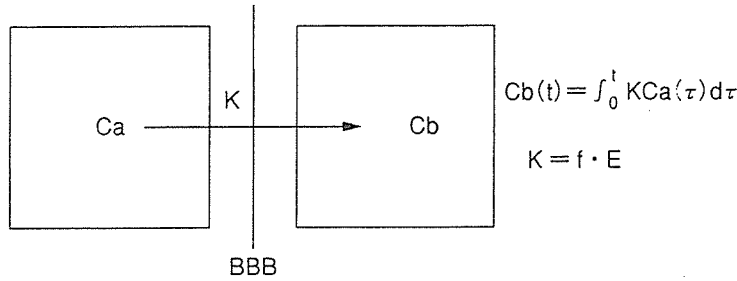


図 4-3 実際の脳血流 (横軸) と各種トレーサーの取り込み量より計測された脳血流 (縦軸) との関係 (文献 34 より)

初回循環摂取率が低いトレーサーほど、脳血流量の過小評価が生じ、同一トレーサーでも高灌流域ほどトレーサーの摂取率が低下し、脳血流の過小評価が生ずる。

(a) Microsphere model



(b) 2-compartment model

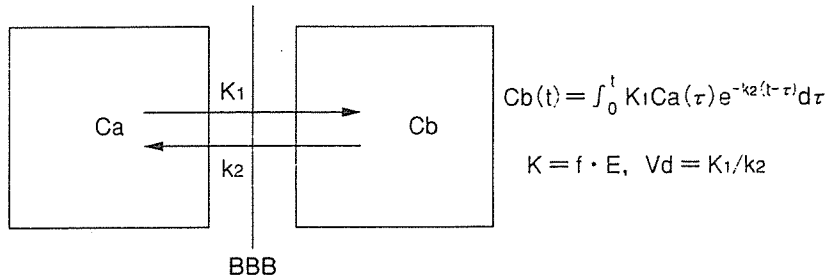


図4-4 蓄積型脳血流トレーサーを用いた脳血流の定量法（コンパートメント解析）

BBB：血液脳関門

K(K1)：トレーサーの血液から脳への移行速度定数

k2：トレーサーの脳から血液への移行速度定数

Vd = K1/k2：分布容積

f：局所脳血流量

Ca(t)：t時間後の血中放射能（入力関数）

Cb(t)：t時間後の脳局所放射能

E：初回循環摂取率（ $E = 1 - ePS/f$ ）（PS: permeability-surface area product）

a) IMP-ARG 法

本法では、IMPの挙動を2-compartment model（組織からのトレーサーの洗い出しを考慮したモデル：図4-4）によって解析するが、トレーサーの血液から脳への移行速度（K1）と、脳から血液への移行速度（k2）の比である分布容積（Vd）（= K1/k2）を一定値（42 ml/ml）とし、個々の入力関数はあらかじめ設定されている標準入力関数を動脈血の1点採血により較正し決定される。これにより、トレーサー投与後20～40分の間に撮像された1回のSPECT画像は、トレーサー投与後10分後に採血された動脈血から得られる入力関数によってpixel by pixelにK1画像=脳血流（rCBF）定量画像へと変換される（IMPの初回循環摂取率を1.0とするとK1 = rCBFとなる）。acetazolamide負荷では、トレーサーの投与7分前に15～17 mg/kgを静注する。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4-2のごとく階層性に示される²⁶⁾。JET study（Japanese EC-IC

Bypass trial)⁷⁾では脳血流 SPECT 定量画像解析などにより Stage II と判定された症例のみが登録され、RCT として実施された。

b) Dual table ARG 法

IMP-ARG 法などのように安静時と acetazolamide 負荷時脳血流量を別々の日に定量測定する場合には、入力関数に測定上の誤差を生じる可能性があり、脳循環予備能を正確に評価できない場合がある。そこで、安静時脳血流量の測定に引き続き acetazolamide 負荷時脳血流量の測定を行い、両者でトレーサーの投与量に応じた共通の入力関数を用いる方法として split dose による同日法が検討されてきた。しかし、従来の同日法³⁷⁾では、安静時と acetazolamide 負荷時脳血流量の入力関数には測定誤差は生じないものの、安静時脳血流量の測定に引き続いて行われる acetazolamide 負荷時脳血流量の測定では、両者を合算した画像データから安静時の画像データを subtraction する方法が行われ、pixel level での測定精度が十分得られない。

そこで、等量のトレーサーを用いて安静時と acetazolamide 負荷時の SPECT 計数値を連続的に求め、それぞれに対して別々の table を作成することにより安静時と acetazolamide 負荷時脳血流量の定量画像を得る方法が開発された (Dual table ARG 法) (図 4-5)。本法では、別日法で問題となる入力関数の測定誤差を排除するために、安静時 1 回の採血によって共通の入力関数を決定し、精度の高い安静時と acetazolamide 負荷時脳血流量の定量画像を pixel by pixel に連続的に測定することができる。しかし、前述の IMP-ARG 法とは異なり、トレーサーの脳内濃度が大きく変化する投与後 10～30 分間のデータが用いられるために、脳血流量の過大評価が生じやすく、これをトレーサーの脳内濃度が安定する 25～30 分のデータで calibration する方法が開発され、測定精度の改善が図られている。本法により、血行力学的脳虚血の重症度評価の測定精度が改善し、画像診断の標準化が進展するものと考えられる。

2. SPECT 統計画像解析

脳血流 SPECT の統計画像解析とは、被検者の脳血流 SPECT 画像にみられる脳血流の局所的な変動がはたして有意な変動であるかどうかを視覚的に判定するのではなく、正常群あるいは対照群の脳血流分布に関するデータベースと被検者 (群) のデータを pixel 毎に比較して有意差を認める領域を検証し、標準脳上に画像化する画像解析方法である。本法では、対照群と被検者 (群) の各 pixel におけるデータは全脳または小脳などで正規化され、両者の差が対照群データベースの各 pixel における標準偏差 (S.D.) の倍数 (Z score) として標準脳上に画像化される (Z score 解析)。一般に Z score が 2 以上と表示される領域については脳血流の変動が有意に大きいと判定される。統計画像解析の方法として、statistical parametric mapping (SPM) 法³⁸⁾や 3-dimensional stereotactic surface projection (3D SSP) 法³⁹⁾などが臨床応用されているが、ここでは 3D SSP 画像の解析について解説する。3D SSP 画像の解析には、定位定性的解析法としての Z score 解析に加えて、最近では定位定量的解析法としての stereotactic extraction estimation (SEE) 解析⁴⁰⁾が開発されている。

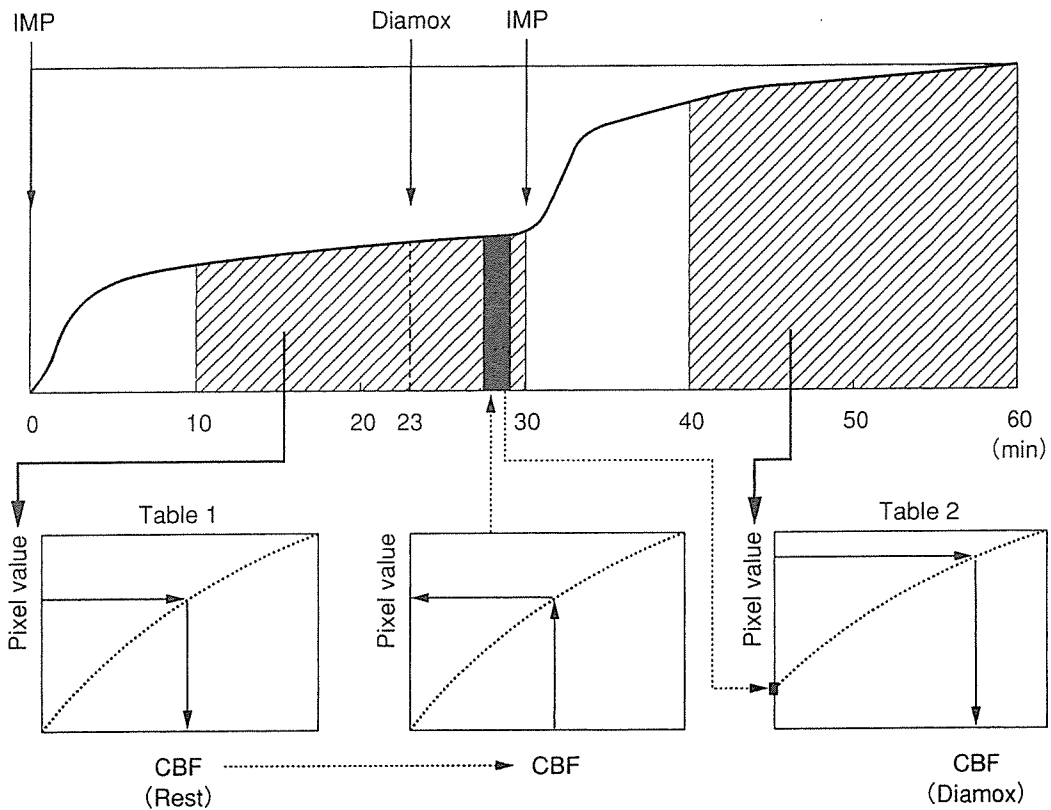


図 4-5 Dual table ARG 法

等量のトレーサーを用いて安静時と acetazolamide 負荷時の SPECT 計数値を連続的に求め、それぞれに対して table を作成することにより安静時と acetazolamide 負荷時脳血流量の定量画像を得る方法である。安静時脳血流量の画像化では、IMP-ARG 法に準じて決定された入力関数から SPECT 計数値 (pixel value) と脳血流量との関係が table 化され (左下の Table 1)、この Table を参照して各 pixel の計数値が安静時脳血流量に変換される。Diamox 負荷時脳血流量の画像化では、安静時と同一の入力関数を用いるが、各 pixel での SPECT 計数値がすでに上昇しているため SPECT 計数値と脳血流量との関係が安静時とは別に table 化され (右下の Table 2)、この Table を参照して各 pixel の計数値が Diamox 負荷時脳血流量に変換される。

a) Z score 解析

Z score 解析では正常群の全脳表の血流分布に関するデータベースに対して、被検者の脳表血流分布の異常を精度よく検出することができる。本法では、定位脳座標系 (Talairach の標準脳) に変換された正常群と被検者の脳表血流分布 (全脳または小脳で正規化されたデータ) の差を pixel 毎に正常群の標準偏差で除すことにより、被検者の全脳表の Z score を pixel 毎に算出し、その分布を通常 8 方向 (右外側, 左外側, 上方, 下方, 前方, 後方, 右内側, 左内側) からの 3 次元脳表画像として定位的に画像化する。Z score が高い領域ほど、正常群に比べ血流の変動が大きい領域として定位的に表示される。脳表血流 (脳表から 6 pixel の間で最大値) のみを用いるため、萎縮のある脳でも定位脳座標系への変換が容易であり、アルツハイマー病などの痴呆症の早期鑑別診断における有用性がすでに報告されている⁴¹⁾。

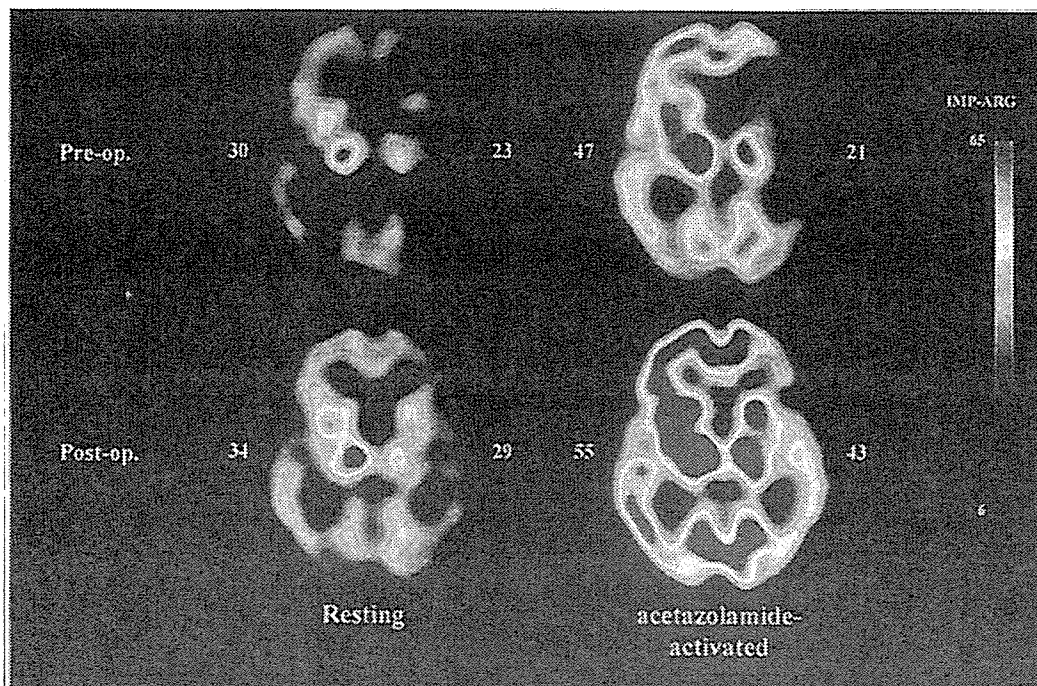


図4-6 血行力学的脳虚血症例の脳血流 SPECT 定量画像解析

67 歳男性，右片麻痺・言語障害にて発症した左中大脳動脈閉塞症の術前安静時脳血流 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），術後安静時脳血流 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 4-2 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．

血行再建術が必要となる血行力学的脳虚血症例の Z score 解析では，安静時に Z score の上昇する領域（脳血流としては低下している領域）がみられ，acetazolamide 負荷時には同領域の Z score のさらなる上昇が認められることが特徴的であった．術前にみられた Z score の上昇は術後にはいずれも軽快している．安静時および acetazolamide 負荷時の脳血流 SPECT の 3D-SSP 解析から血行力学的脳虚血の定位的重症度についても精度の高いスクリーニングが可能であると考えられる．

図 4-6 は血行力学的脳虚血 Stage II に対する血行再建術（STA-MCA バイパス術）前後の脳血流 SPECT 定量画像（断層像），図 4-7，4-8 は図 4-6 の症例の術前術後における脳血流 SPECT をそれぞれ Z score 解析した結果である．

b) SEE 解析

SEE 解析では，各 pixel を定量値で表現し，血行力学的脳虚血の重症度を各 pixel レベルで算出し，その分布を 3 次元脳表面画像として定位定量的に画像化することができる．また，予め指定された領域内の pixel 数に対して各重症度の pixel 数の割合を算出することもできる⁴⁰⁾．血行再建術が必要となる血行力学的脳虚血症例では，主として責任血管支配域内に，安静時脳血流の低下領域，acetazolamide 負荷時の血管反応性の低下領域，脳循環予備能の低下領域，血行力学的脳