

狭窄で、心臓手術の施行前に治療を要する症例。  
⑨(頸動脈閉塞に起因すると思われる)脳卒中急性期に血栓溶解術により頸動脈再開通を得た後、頸動脈に重度の潜在的狭窄が検出された症例。⑩仮性動脈瘤。

なお、無症候性病変には基本的にはCASの適応はないとも勧告している。また、本邦の『脳卒中治療ガイドライン2004』<sup>9)</sup>においても「内頸動脈狭窄に対しCASを行う十分な科学的根拠はない」とも述べられている。

### III. EC-IC バイパス術

1977～1982年にかけて、世界的規模でランダム化臨床比較試験が行われた。そして、バイパス術には内科的治療に勝る脳梗塞再発予防効果はないとする結果が発表された<sup>9)</sup>。この研究結果に対し、多くの批判がなされた。すなわち、患者選択に際し、上述した血行力学的脳虚血の概念が導入されていないということである。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。

脳循環代謝測定法の発達によって血行力学的脳虚血の診断が日常臨床でも可能となり、本邦で多施設共同によるランダム化臨床比較試験が施行された(Japanese EC-IC Bypass Trial; JET Study)<sup>10)</sup>。本研究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患者のみを対象とすることであった。本研究の中間解析では、薬物治療群が外科治療群に比して有意に( $p=0.046$ )高い頻度で脳梗塞再発を来していた(図1)。すなわち、バイパス術に脳梗塞再発予防効果があることが報告されている<sup>10)</sup>。本邦でのJET Studyに刺激され、米国でも同様の研究方法でCOSS(Carotid Occlusion Surgery Study)が組織され、患者登録が開始さ

れている。

### おわりに

頸部頸動脈の狭窄性病変に対する第一選択は、現在のところCEAである。CASは今後の大規模研究の結果によっては、CEAと並ぶ治療法となる可能性がある。頸部頸動脈閉塞あるいは頭蓋内主幹動脈狭窄・閉塞性病変に対しては、脳循環測定により血行力学的脳虚血が証明されればバイパス術の適応となる。

### 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* 1991; 325: 445—453.
- 2) European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70~99%) or with mild (0~29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991; 337: 1235—1243.
- 3) Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995; 273: 1421—1428.
- 4) Moore WS, Barnett HJ, Beebe HG, *et al*: Guidelines for carotid endarterectomy: a multidisciplinary consensus statement from the ad hoc Committee, American Heart Association. *Stroke* 1995; 26: 188—201.
- 5) Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 1729—1737.
- 6) Alberts MJ for the Publications Committee of the Wall-stent Trial: Results of a multicenter prospective randomized trial of carotid artery stenting vs carotid endarterectomy (abstr). *Stroke* 2001; 32: 325.
- 7) Yadav JS: Carotid stenting in high-risk patients: design and rationale of the SAPPHERE trial. *Cleve Clin J Med* 2004; 71(Suppl 1): S45—S46.
- 8) 脳卒中合同ガイドライン委員会(篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男他)編: 脳卒中ガイドライン2004. 協和企画, 東京, 2004.
- 9) 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—1200.
- 10) 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—437.

## Risk factors for occlusive lesions of intracranial arteries in stroke-free Japanese

T. Uehara<sup>a</sup>, M. Tabuchi<sup>a</sup> and E. Mori<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Neurology Service and <sup>b</sup>Institute for Aging Brain and Cognitive Disorders, Hyogo Brain and Heart Center, Himeji, Japan

### Keywords:

intracranial artery, MR angiography, risk factor

Received 7 March 2004

Accepted 7 July 2004

The aim of this study was to identify relevant risk factors for occlusive lesions of the intracranial arteries in stroke-free population. The subjects of this study were 425 patients without a history of stroke or transient ischemic attack and without any abnormality on a neurological examination who consecutively visited a neurology clinic between January 1994 and June 2001 requesting medical evaluation for possible cerebrovascular diseases. Subjects included 245 men and 180 women ranging in age from 33 to 89 years (mean  $\pm$  SD = 64.0  $\pm$  10.0 years). We performed cervical and intracranial magnetic resonance angiography (MRA) in all subjects. Using a validated rating scheme of MRA for occlusive lesions, we evaluated the degree of stenoses in the extracranial portion of the internal carotid artery (ICA) and the intracranial arteries including the intracranial portion of the ICA, middle cerebral artery (MCA) stem, intracranial portion of the vertebral artery (VA), and basilar artery (BA). More than 25% stenoses were regarded as significant lesions in this study. Multiple logistic regression analyses showed that significant and independent predictors for extracranial ICA lesions were age, hyperlipidemia, and ischemic heart disease (IHD), those for intracranial ICA lesions were age, hypertension, diabetes mellitus, and IHD, those for MCA lesions were age and hypertension, those for intracranial VA lesions were hyperlipidemia and IHD, and those for BA lesions were hypertension and diabetes mellitus. The present study suggested that atherosclerosis of the intracranial VA was related to hyperlipidemia and IHD as was the case for the extracranial carotid artery, whilst atherosclerosis of other sites of intracranial arteries was associated with hypertension and diabetes mellitus in stroke-free Japanese.

### Introduction

In a previous study of stroke-free subjects using magnetic resonance angiographies (MRAs) (Uehara *et al.*, 1998), we found that the risk factors for occlusive lesions in the cervical carotid artery and intracranial arteries were different. Age and hyperlipidemia were risk factors for the former, and age and hypertension were risk factors for the latter. In that study we categorized the basilar artery (BA) into a common group of intracranial arteries together with the intracranial internal carotid artery (ICA) and the middle cerebral artery (MCA). However, some investigators (Caplan *et al.*, 1986; Yasaka *et al.*, 1993) have suggested that, in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack (TIA), risk factors for BA lesions differ from those for MCA lesions. According to Caplan *et al.* (1986), extracranial ICA and BA lesions belong to a group closely related to hyperlipidemia and coronary heart disease, whilst MCA lesions belong to another group related to hypertension but not to hyper-

cholesterolemia. They also pointed out that the intracranial ICA and the intracranial vertebral artery (VA) did not fall clearly into any of these groups because of a lack of information for these vessel sites (Caplan *et al.*, 1986). Yasaka *et al.* (1993) demonstrated that, in patients with ischemic stroke or TIA, MCA trunk atherosclerosis was related to advanced hypertension, and that atherosclerosis of both the BA and the extracranial ICA was associated with high serum lipid levels, coronary heart disease, and diabetes mellitus. However, until now, no studies have been carried out to examine risk factors for occlusive lesions in each site of the intracranial arteries in stroke-free subjects. We therefore looked for regional differences in the risk factors for occlusive lesions of the intracranial arteries in Japanese without stroke by using MRA.

### Materials and methods

#### Subjects

Subjects of this study were recruited from outpatients without stroke or TIA who consecutively visited the

Correspondence: Toshiyuki Uehara MD, Neurology Service, Hyogo Brain and Heart Center, 520 Saisho-ko, Himeji, 670-0981, Japan (tel.: 81 792 93 3131; fax: 81 792 95 8199; e-mail: tuehara@hbhc.jp).

clinic of the neurology service in our hospital between January 1994 and June 2001. All the patients without any history of stroke or TIA episode who requested medical evaluation for possible cerebrovascular diseases because of reasons including a simple fear of stroke, positive family history of stroke, vascular risk factors, and non-specific subjective symptoms such as headache or dizziness, and without a contraindication for magnetic resonance imaging (MRI) were invited to the study. Informed consent for the study was obtained from all the patients. Patients were carefully checked for their medical history and given a complete neurological examination, and cranial MRIs were employed. Patients whose examination was indicative of stroke or those whose scans revealed incidental significant lesions (except for asymptomatic lacunar infarcts in white matter, basal ganglia, or thalamus) were excluded (nine patients). Patients with migraine (four patients) and those with vertigo possibly caused by brainstem or cerebellar dysfunction (five patients) were not included in this study. Finally, the subjects of this study were 425 patients, including 245 men and 180 women ranging in age from 33 to 89 years (mean  $\pm$  SD = 64.0  $\pm$  10.0 years). One hundred and fifty-six of these subjects also participated in the previous study (Uehara *et al.*, 1998).

#### Magnetic resonance angiography examinations

All MRA examinations were performed with a 1.0 tesla MR system (Magnetom Impact; Siemens, Erlangen, Germany). Image acquisition and reconstruction are described elsewhere (Uehara *et al.*, 1994, 1995). The extracranial portion of the ICA was evaluated based on the carotid MRA. The intracranial portion of the ICA, the horizontal portion of the MCA, the intracranial portion of the VA, and the BA were evaluated based on the intracranial MRA. Two investigators (T.U. and M.T.), who were blinded to all clinical information, independently reviewed the MRAs and rated occlusive lesions for each arterial portion into five grades depending on the narrowness of the arteries (Uehara *et al.*, 1994, 1995): <25% reduction of an arterial diameter was graded as normal, 25–49% reduction was graded as mild stenosis, 50–74% reduction was graded as moderate stenosis, 75–99% reduction was graded as severe stenosis, and no opening was graded as occlusion. When the judgment of the two readers was inconsistent, a decision was entrusted to a third investigator (E.M). To measure the percent stenosis of the extracranial portion of the ICA, we compared the diameter of maximal stenosis with that of the normal-appearing proximal ICA beyond the carotid bulb [North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Steering Committee, 1991]. Apl-

asia or hypoplasia of the VA is not uncommon, in which MRA assessment of stenosis is impractical. We regarded as VA aplasia/hypoplasia when fulfilled the followings: (i) the diameter of the VA in the dominant side being not smaller than the diameter of the BA, (ii) a smooth transition from the dominant VA to the BA, and (iii) the VA of the non-dominant side being not visible, constantly narrow through the whole length or terminated into the posterior inferior cerebellar artery.

The accuracy of MRA in detecting occlusive disease of extra- and intra-cranial ICA system was previously shown to be high (Uehara *et al.*, 1994, 1995). An additional validation study was carried out to evaluate the accuracy of MRA for the vertebrobasilar artery system, comparing MRA with conventional angiography. Subjects of this validation study consisted of 58 patients (44 men and 14 women, mean  $\pm$  SD = 60.7  $\pm$  11.3 years old) selected from those who were admitted to our hospital for suspected ischemic cerebrovascular diseases (45 patients with ischemic stroke, 10 patients with TIA, two patients with cervical bruit, and one patient with transient global amnesia) between April 1992 and December 1993 and were given both MRA and conventional angiography studies within 1 month of each other. Seven vessels of the VA, which showed hypoplasia on both MRA and conventional angiography, were excluded because they were unable to estimate the degree of stenosis. The Spearman rank correlation coefficients between the conventional angiography rating and the MRA rating were 0.86 for the VA, 0.89 for the BA, and 0.80 for the posterior cerebral artery (PCA). When considering the normal-abnormal dichotomy, the sensitivity was 100% for the VA, 100% for the BA, and 83.3% for the PCA. The specificity was 93.9% for the VA, 96.0% for the BA, and 83.7% for the PCA. Because PCA lesions were uncommon, this portion was not considered in this study. Moreover, the proximal portion of the VA was not also taken into consideration in this study, as the origin of the VA, a common site of occlusive lesions, was unable to evaluate on the cervical MRA.

#### Risk factors

Hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, smoking habit, and ischemic heart disease (IHD) were evaluated as risk factors. Hypertension was judged as present when either a systolic pressure of > 140 mmHg or a diastolic pressure of > 90 mmHg was demonstrated on repeated examinations or when a history of treatment for hypertension was present. Diagnosis of diabetes mellitus was made when the fasting blood glucose level was > 126 mg/dl or when a history of treatment for diabetes mellitus was present. Hyperlipidemia was judged as present when laboratory

examination of the serum at presentation showed a high total cholesterol level of >220 mg/dl, a high triglyceride level of >150 mg/dl, a low high-density-lipoprotein cholesterol level of <40 mg/dl, or when a history of treatment was present. Smoking habit included previous history of smoking. IHD was defined as a known history of myocardial infarction or angina pectoris.

### Statistical analyses

Multiple logistic regression analyses were used to estimate independent effects of the predictive variables on the cerebral arterial occlusive lesions. The contrast was between those with and without lesion in each site. All statistical analyses were carried out with StatView software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). The level of significance was set at  $P < 0.05$  for all statistical analyses.

### Results

Two hundred five subjects (48.2%) were hypertensive, 91 subjects (21.4%) were diabetic, and 113 subjects (26.6%) were hyperlipidemic. One hundred thirty-nine subjects (32.7%) had a smoking habit. IHD was positive in 109 subjects (25.6%).

The results of MRA findings are summarized in Table 1. For estimation of MRA findings, the rate of agreement between two readers (T.U. and M.T.) was 94.6% ( $\kappa = 0.92$ ). Four vessels of the intracranial ICA and five vessels of the MCA were not assessable because of occlusion in their proximal portion. For the VA, 48 vessels were not assessable because of hypoplasia. Bilateral lesions were found in the extracranial ICA in 11 subjects, in the intracranial ICA in three subjects, in the MCA in two subjects, in the intracranial VA in two subjects. Fifteen subjects had both extracranial and intracranial lesions.

Table 1 Magnetic resonance angiography findings

Stenosis rating <sup>a</sup>	Extracranial		Intracranial		
	ICA	ICA	MCA	VA	BA
Normal	384	398	398	409	416
Mild stenosis	26	16	21	9	6
Moderate stenosis	7	7	0	3	1
Severe stenosis	4	3	5	3	2
Occlusion	4	1	1	1	0
Abnormal (%) <sup>b</sup>	9.6	6.4	6.4	3.8	2.1

<sup>a</sup>Based on the rating of more affected side in case of bilateral vessel lesions.

<sup>b</sup>Stenoses of more than 25%.

ICA, internal carotid artery; MCA, middle cerebral artery; VA, vertebral artery; BA, basilar artery.

Multiple logistic regression analyses showed that significant and independent predictors for lesions were age, hyperlipidemia, and IHD for the extracranial ICA, age, hypertension, diabetes mellitus, and IHD for the intracranial ICA, age and hypertension for the MCA, hyperlipidemia and IHD for the intracranial VA, and hypertension and diabetes mellitus for the BA (Table 2).

### Discussion

Multiple logistic regression analyses showed that significant and independent predictors of the extracranial ICA lesions were age, hyperlipidemia and IHD, and

Table 2 Predictors for stenoses

Variable	Odds ratio	95% confidence interval	P-value
<b>Extracranial ICA</b>			
Age (> 65 years)	2.67	1.30–5.48	0.0074
Male sex	1.88	0.93–3.79	0.0782
Hypertension	1.62	0.84–3.11	0.1492
Diabetes mellitus	1.37	0.66–2.86	0.3982
Hyperlipidemia	2.38	1.23–4.60	0.0099
Smoking habit	1.70	0.89–3.27	0.1110
Ischemic heart disease	3.95	2.05–7.64	<0.0001
<b>Intracranial ICA</b>			
Age (> 65 years)	5.36	1.82–15.85	0.0024
Male sex	2.08	0.85–5.06	0.1069
Hypertension	5.01	1.85–13.55	0.0015
Diabetes mellitus	4.05	1.81–9.08	0.0007
Hyperlipidemia	2.14	0.95–4.80	0.0664
Smoking habit	1.55	0.69–3.48	0.2847
Ischemic heart disease	2.25	1.00–5.07	0.0496
<b>MCA</b>			
Age (> 65 years)	3.36	1.33–8.51	0.0105
Male sex	0.91	0.42–2.00	0.8203
Hypertension	6.96	2.37–20.51	0.0004
Diabetes mellitus	1.90	0.82–4.38	0.1331
Hyperlipidemia	1.69	0.75–3.80	0.2084
Smoking habit	1.23	0.55–2.75	0.6206
Ischemic heart disease	1.78	0.79–4.01	0.1662
<b>Intracranial VA</b>			
Age (> 65 years)	2.02	0.69–5.93	0.1984
Male sex	3.31	0.93–11.78	0.0651
Hypertension	2.49	0.85–7.29	0.0967
Diabetes mellitus	2.25	0.80–6.37	0.1256
Hyperlipidemia	13.39	3.74–47.95	<0.0001
Smoking habit	2.12	0.78–5.78	0.1410
Ischemic heart disease	6.98	2.37–20.59	0.0004
<b>BA</b>			
Age (> 65 years)	7.41	0.92–59.77	0.0601
Male sex	1.48	0.37–6.00	0.5822
Hypertension	9.07	1.12–73.15	0.0385
Diabetes mellitus	7.67	1.88–31.32	0.0045
Hyperlipidemia	2.25	0.59–8.55	0.2322
Smoking habit	1.03	0.25–4.18	0.9677
Ischemic heart disease	1.46	0.36–5.95	0.5956

that those of the MCA lesions were age and hypertension. These findings were well consistent with the findings of previous studies (Heyden *et al.*, 1970; Crouse *et al.*, 1986, 1987; Salonen *et al.*, 1988; Craven *et al.*, 1990; Handa *et al.*, 1990; Howard *et al.*, 1990; Tanaka *et al.*, 1993; Yasaka *et al.*, 1993; Fabris *et al.*, 1994; Fine-Edelstein *et al.*, 1994; Uehara *et al.*, 1998). Heyden *et al.* (1970), who analyzed a group of patients with angiographically documented non-embolic cerebral artery occlusion, noted that patients with extracranial carotid lesions had a high frequency of associated IHD and hypercholesterolemia. Several ultrasonography studies have shown that extracranial carotid lesion is related to hyperlipidemia (Crouse *et al.*, 1987; Salonen *et al.*, 1988; Handa *et al.*, 1990; Fabris *et al.*, 1994; Fine-Edelstein *et al.*, 1994) and IHD (Crouse *et al.*, 1986, 1987; Craven *et al.*, 1990; Howard *et al.*, 1990; Tanaka *et al.*, 1993).

Although there have been fewer studies of MCA lesions than of extracranial ICA lesions, the results of the present study were consistent with those in the previous studies (Heyden *et al.*, 1970; Yasaka *et al.*, 1993; Uehara *et al.*, 1998; Takahashi *et al.*, 1999). Caplan *et al.* (1986) suggested that very common hypertension and relatively uncommon hypercholesterolemia could explain a predilection for occlusive lesions of the MCA and a low prevalence of occlusive extracranial ICA disease and coronary artery disease in Japanese. Yasaka *et al.* (1993) concluded that advanced hypertension was related to MCA trunk atherosclerosis. Takahashi *et al.* (1999) reported that hypertension and high serum levels of glycosylated hemoglobin A1c were significant and independent predictors of atherosclerotic lesions of the MCA detected by MRA in Japanese.

Like the MCA lesions, the intracranial ICA lesions had age, hypertension, and diabetes mellitus as significant and independent predictors. In addition, we found a weak but significant correlation between intracranial ICA lesions and IHD. Ingall *et al.* (1991) demonstrated that significant and independent predictors of intracranial ICA atherosclerosis found by conventional angiography were duration of cigarette smoking, age, hypertension, and diabetes mellitus. Marzewski *et al.* (1982), who followed up > 66 patients with more than 50% stenosis of the intracranial ICA for an average of 3.9 years, concluded that intracranial ICA stenosis was a marker of extensive cerebrovascular and systemic atherosclerotic disease, especially coronary artery disease. Little is known about the risk factors for intracranial ICA occlusive lesions.

In the present study, atherosclerosis of the intracranial VA was related to hyperlipidemia and IHD as was the case for the extracranial carotid artery, whilst atherosclerosis of BA was associated with hypertension

and diabetes mellitus. Our results clearly suggested that intracranial VA lesions belong to the same class as extracranial ICA lesions, which are closely related to hyperlipidemia and IHD. Although no studies comparable to the present study have examined the risk factors for intracranial VA occlusive lesions, the New England Medical Center Posterior Circulation Registry (Muller-Kupfers *et al.*, 1997; Shin *et al.*, 1999) reported that the prevalences of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, smoking, and IHD were high in patients with symptomatic intracranial VA occlusive lesions. In addition, the prevalence of coronary artery disease in patients with symptomatic intracranial VA occlusive disease was reportedly quite high, ranging from 20 to 36% (Bogouslavsky *et al.*, 1986; Moufarrij *et al.*, 1986; Muller-Kupfers *et al.*, 1997; Shin *et al.*, 1999), which supports our findings. However, our results failed to verify the previous view. Caplan *et al.* (1986), in a review of occlusive cerebrovascular disease, found that atherosclerosis of the large arteries including extracranial ICA and BA, was closely related to hyperlipidemia and coronary artery disease. Yasaka *et al.* (1993) demonstrated that atherosclerosis of extracranial ICA and BA was strongly associated with high serum lipid levels, coronary heart disease, and diabetes mellitus in patients with ischemic stroke. This discrepancy may be attributable to the different characteristics of the cohorts, a difference between patients with ischemic stroke and stroke-free subjects, or to the small number of subjects with BA stenosis. In the present study, the proximal segment of the VA was not studied, as it was not accessible on the cervical MRA we used. As the origin of the VA is a critical site, risks for the proximal VA lesions should be elucidated in future.

Finally, limitations of the present study have to be mentioned. The subjects of this study were patients without a history of stroke or TIA and without any abnormality on a neurological examination who visited a neurology service requesting medical evaluation for possible cerebrovascular diseases. To minimize the selection bias as far as possible, subjects of this study were prospectively recruited from consecutive outpatients. The cohort in the present study is a part of stroke-free general population. However, this kind of study is prone to referral or selection bias. The prevalence derived from such a hospital-based study should be carefully interpreted and applied to general population. Nevertheless, at least the association between risk factors and vascular lesions demonstrated could be generalizable, as the association would be universal. Another weakness is that the individual lesion numbers were all low, which may introduce type II errors. The ideal study method is to conduct a population-based study rather than a hospital-based study,

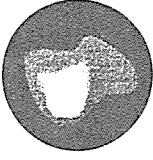
and larger population-based studies are evidently needed to confirm our findings. Low prevalence also affects the creditability of the MRA rating results. False positives, which may unavoidably occur in MRA, are of concern especially in a low-risk population. The most vulnerable site for MRA is the intracranial ICA, where the false positive rate is considerably high. Signal discontinuity caused by tortuosity of the vessel in this region would be often judged as 'severe' stenosis (Uehara *et al.*, 1994). However, in the present study, as the occasion of 'severe' rating was very few, most of the stenotic ratings should be true.

In conclusion, the present study suggested that atherosclerosis of the intracranial VA was related to hyperlipidemia and IHD as was the case for the extracranial carotid artery, whilst atherosclerosis of other sites of major intracranial arteries was mainly associated with hypertension and diabetes mellitus in stroke-free Japanese. Our results might shed light into the important question why there were ethnic differences in the distribution of atherosclerotic lesion. In the future, a study investigating the correlation between the severity of the occlusive lesions and risk factors is needed to determine the predictors of the development of atherosclerosis.

## References

- Bogousslavsky J, Gates PC, Fox AJ *et al.* (1986). Bilateral occlusion of vertebral artery: clinical patterns and long-term prognosis. *Neurology* **36**:1309–1315.
- Caplan LR, Gorelick PB, Hier DB (1986). Race, sex and occlusive cerebrovascular disease: a review. *Stroke* **17**:648–655.
- Craven TE, Ryu JE, Espeland MA *et al.* (1990). Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case-control study. *Circulation* **82**:1230–1242.
- Crouse JR, Harpold GH, Kahl FR *et al.* (1986). Evaluation of a scoring system for extracranial carotid atherosclerosis extent with B-mode ultrasound. *Stroke* **17**:270–275.
- Crouse JR, Toole JF, McKinney WM *et al.* (1987). Risk factors for extracranial carotid artery atherosclerosis. *Stroke* **18**:990–996.
- Fabris F, Zancocci M, Bo M *et al.* (1994). Carotid plaque aging, and risk factors: a study of 457 subjects. *Stroke* **25**:1133–1140.
- Fine-Edelstein JS, Wolf PA, O'Leary DH *et al.* (1994). Precursors of extracranial carotid atherosclerosis in the Framingham Study. *Neurology* **44**:1046–1050.
- Handa N, Matsumoto M, Maeda H *et al.* (1990). Ultrasonic evaluation of early carotid atherosclerosis. *Stroke* **21**:1567–1572.
- Heyden S, Heyman A, Goree JA (1970). Nonembolic occlusion of the middle cerebral and carotid arteries: a comparison of predisposing factors. *Stroke* **1**:363–369.
- Howard G, Ryu JE, Evans GW *et al.* (1990). Extracranial carotid atherosclerosis in patients with and without transient ischemic attacks and coronary artery disease. *Arteriosclerosis* **10**:714–719.
- Ingall TJ, Homer D, Baker Jr HL *et al.* (1991). Predictors of intracranial carotid artery atherosclerosis. Duration of cigarette smoking and hypertension are more powerful than serum lipid levels. *Arch Neurol* **48**:687–691.
- Marzewski DJ, Furlan AJ, St Louis P *et al.* (1982). Intracranial internal carotid artery stenosis: long-term prognosis. *Stroke* **13**:821–824.
- Moufarrij NA, Little JR, Furlan AJ *et al.* (1986). Basilar and distal vertebral artery stenosis: long-term follow-up. *Stroke* **17**:938–942.
- Muller-Kupperts M, Graf KJ, Pessin MS *et al.* (1997). Intracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Eur Neurol* **37**:146–156.
- North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Steering Committee (1991). North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: methods, patient characteristics, and progress. *Stroke* **22**:711–720.
- Salonen R, Seppänen K, Rauramaa R *et al.* (1988). Prevalence of carotid atherosclerosis and serum cholesterol levels in Eastern Finland. *Arteriosclerosis* **8**:788–792.
- Shin HK, Yoo KM, Chang HM *et al.* (1999). Bilateral intracranial vertebral artery disease in the New England Medical Center Posterior Circulation Registry. *Arch Neurol* **56**:1353–1358.
- Takahashi K, Kitani M, Fukuda H *et al.* (1999). Vascular risk factors for atherosclerotic lesions of the middle cerebral artery detected by magnetic resonance angiography (MRA). *Acta Neurol Scand* **100**:395–399.
- Tanaka H, Sueyoshi K, Nishino M *et al.* (1993). Silent brain infarction and coronary artery disease in Japanese patients. *Arch Neurol* **50**:706–709.
- Uehara T, Mori E, Tabuchi M *et al.* (1994). Detection of occlusive lesion in intracranial arteries by three-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography. *Cerebrovasc Dis* **4**:365–370.
- Uehara T, Tabuchi M, Ohsumi Y *et al.* (1995). Usefulness of 3-dimensional time-of-flight MR angiography for evaluation of carotid artery bifurcation stenosis. *Cerebrovasc Dis* **5**:199–203.
- Uehara T, Tabuchi M, Mori E (1998). Frequency and clinical correlates of occlusive lesions of cerebral arteries in Japanese patients without stroke: evaluation by MR angiography. *Cerebrovasc Dis* **8**:267–272.
- Yasaka M, Yamaguchi T, Shichiri M (1993). Distribution of atherosclerosis and risk factors in atherothrombotic occlusion. *Stroke* **24**:206–211.

今月のテーマ 精神疾患の脳画像



## 痴呆性疾患のMRIによる萎縮評価

*MRI assessment of brain atrophy in dementia*

森 悦 朗

MORI Etsuro

最近の痴呆研究で用いられている萎縮の評価法を解説し、それらの方法を用いてわれわれが行った痴呆性疾患の萎縮に関する知見を紹介する。

- ・痴呆性疾患によって冒されやすい部位には特徴があり、そのことが症候の違いを生み出す。
- ・MRIは、高い密度分解能故に、痴呆性疾患の萎縮の評価に適している。
- ・萎縮評価の目的は、診断、痴呆発症のリスク評価、代用エンドポイントとして治療効果判定、さらに病巣-症候連関、すなわち神経心理学などがある。

**KEY WORDS** 痴呆性疾患、脳萎縮、MRI、MRI volumetry、voxel-based morphometry

痴呆をきたす変性疾患の多くで、神経変性、すなわちニューロンの脱落、シナプスの減少、グリオシスなどの結果として大脳の萎縮が生じる。疾患によって冒されやすい部位には特徴があり、そのことが症候の違いを生み出す。例えば、アルツハイマー病ではびまん性大脳萎縮を来すが、大脳辺縁系と頭頂側頭葉新皮質連合野に強く、したがって記憶障害や構成障害などいわゆる後方症状が顕著であり、ピック病では一側あるいは両側の前頭葉や側頭葉の限局性萎縮が生じ、脱抑制や常同行動などのいわゆる前方症状が特徴的である。大脳の構造的変化-萎縮は、生前に computed tomography (CT) や magnetic resonance imaging (MRI) で認められ、萎縮の評価が疾患の診断の一助になっている。特にMRIは骨の影響もなく、高い密度分解能故に、痴呆性疾患の萎縮の評価に

適している。MRIによる大脳萎縮の視覚的評価は臨床の場で日常的に行われているが、ここでは日常臨床を離れ、最近の痴呆研究で用いられている萎縮の評価法を解説し、それらの方法を用いてわれわれが行った痴呆性疾患の萎縮に関する知見を紹介する。そのような研究における萎縮評価の関心部位は、全脳、海馬・扁桃体・内嗅皮質などの脳の局所構造、および脳室やくも膜下腔を含む脳脊髄液であり、萎縮評価の目的は、痴呆発症のリスク評価のため、さらに代用エンドポイントとして治療効果判定のためである。また、神経科学的関心から、病巣-症候連関、すなわち神経心理学な利用もある。

東北大学大学院医学系研究科機能医科学講座高次脳機能障害学分野 教授

Address/MORI E: Dept. of Behavioral Neurology and Cognitive Neuroscience, Tohoku University, Sendai 980-8575

## ■ ■ ■ volumetry

全脳あるいは脳局所の体積を測定することで、より客観的で、より高い精度の萎縮の評価を行うことができる。同時に頭蓋腔容積も定量し脳体積の個体差を排除することが必要である。CTにおいては、脳構造の中の2点間の距離(例えば Evans ratio や interuncal distance), あるいは断面積を計測すること(planimetry)で代用されていたが、MRIを用いれば、海馬などの体積を正確に計測できる。一般的に、3次元T1強調MRI画像において用手的に目的とする構造を分節化し、スライス厚を乗じて体積が算出される。多くの場合同時に全頭蓋内容積によって正規化を行う(図1)<sup>1)</sup>。volumetryに伴う問題について最初に簡単にまとめておく。まず、用手的分節化に熟練を要し、時間もかかることであり、そのことが臨床的な普及を妨げている。また、各研究者の間でさまざまな体積計測の手法が用いられているため、研究間での比較が困難である。体積計測には構造体の正確な分節化が必要で、種々のアルゴリズムを用いた自動化が図られてきたが、必ずしも成功はしてい

ない。われわれは全脳体積と頭蓋内容積の全自動の抽出と計測の手法を開発し、妥当性と信頼性を確認した上で研究に用いてきた(図2)<sup>2)</sup>。しかし、それ以外の部分の計測には未だ人の手によるトレースが必要であり、技量、作業量、検者間信頼性の問題が残っている。また、解剖学的構造体の定義や境界は計測値に大きく影響し、また精度と信頼性は画像取得法(機種、シークエンス、スライス厚など)、画像処理法、計測法に依存している<sup>3)</sup>。

volumetryの技術的問題に加えて、その妥当性に関して、計測されるのは体積であり、体積が小さいことが必ずしも病理学的な萎縮の表現ではないことにも留意しておかねばならない。体積に反映するのは、神経細胞喪失のほか、グリオーシス、圧排、など他の病理、発達の異常、さらに個体差がある。たとえ萎縮であったとしても、病因によって萎縮と組織損傷の関係は恐らく異なっている。したがって、異なる病因による萎縮を同じ基準でとらえることはできない。同様に萎縮と発達障害は異なる。さらに健常者における体積に違い(個体差)と病的に生じている萎縮とは全く同列には論じられない。すなわち、一つの疾病あるいは病態という同じ病理学的背景の上でのみ、体積

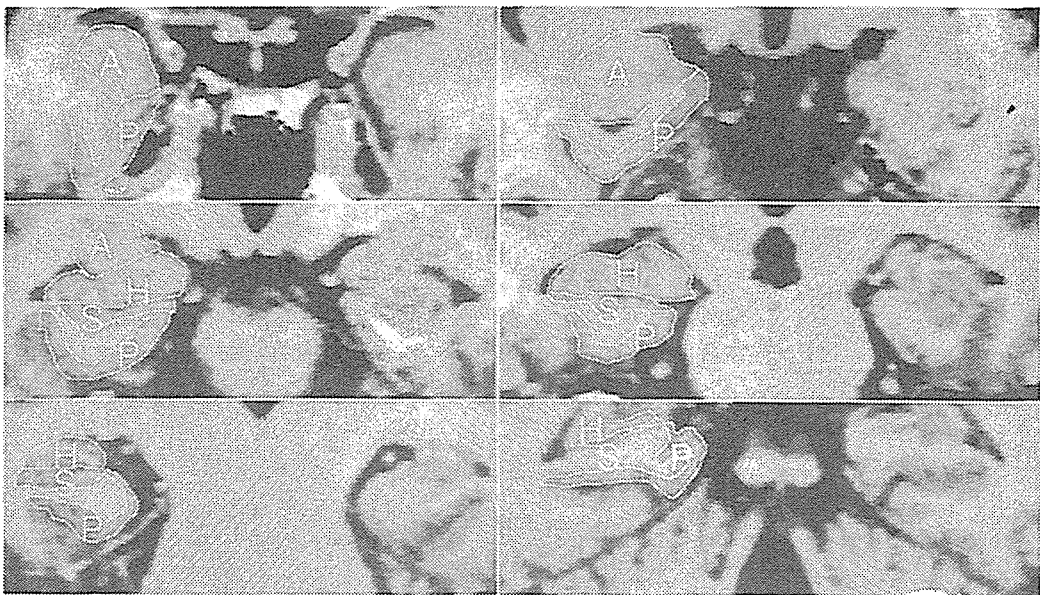


図1 海馬、扁桃体の体積計測の際の構造の境界(文献1)

Spoiled gradient echo (SPGR) 冠状断撮像(FOV=220mm, slice厚=1.5mm)からの選択した代表的な断面を示す。A:扁桃体, H:海馬, S:海馬台, P:海馬傍回皮質。しばしば海馬台は海馬に含められる。



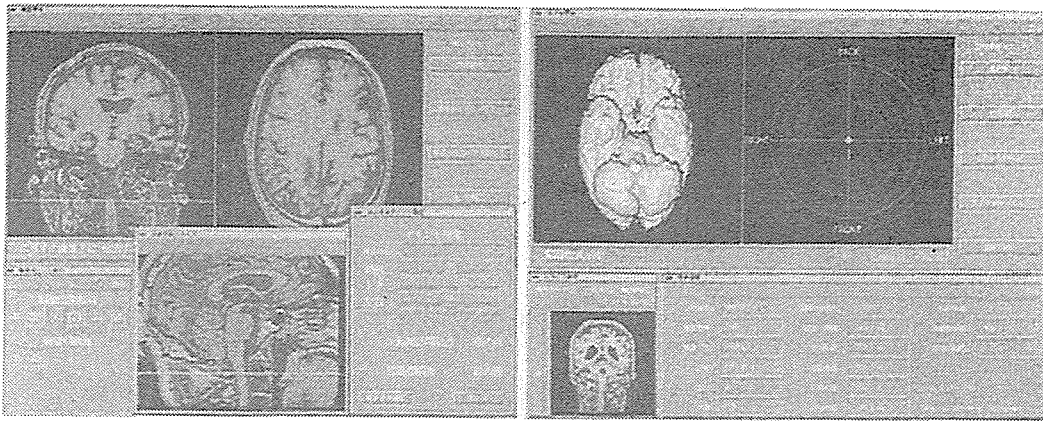


図2 全脳および頭蓋内腔の自動抽出・体積計測ソフトウェア（左）と脳3次元表示ソフトウェア（右）（文献2）

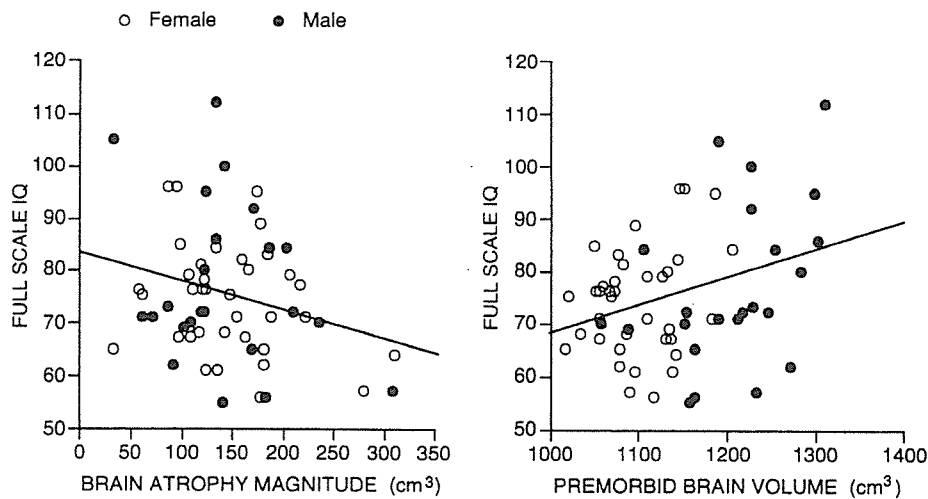


図3 アルツハイマー病におけるMRI頭蓋内腔から計算された全脳萎縮量（左）および病前全脳体積（右）と知能（WAIS-R FULL SCALE IQ）との関係（文献6）  
 知能は萎縮の強さと負の相関（ $r=0.279, p=0.03$ ）を示し、病前全脳体積と正の相関（ $r=0.327, p=0.01$ ）を示す。その関係は教育歴、年齢、性を交絡因子として加えた重回帰分析においても有意に認められた。

の変化すなわち萎縮の程度が損傷の程度を反映しているといえる。アルツハイマー病（AD）におけるMRI volumetryの妥当性は、生前のMRIで示された海馬体積と死後の病理学的検索における海馬の神経原線維性変化の量が相関すること<sup>4)</sup>、死後脳のMRIによる海馬体積計測の結果と組織学的に計測した海馬体積、さらに海馬におけるニューロン数との高い相関があることで示されている<sup>5)</sup>。

### ■ ■ アルツハイマー病と脳萎縮

ADにおいて、神経細胞の喪失は認知障害を引き起こし、脳萎縮を生じさせる。神経細胞数があ

る一定以上失われるまでは臨床的に認知障害が生じない、つまり予備能があると考えられている。より大きい脳にはより多くの神経細胞が存在するとするなら、より大きい脳にはより大きな予備能があるという仮説が成り立つ。この仮説を検証するために、われわれはMRI volumetryを用いてAD患者の全脳体積と頭蓋内腔容積を求め、さらに頭蓋内腔容積から病前の全脳体積と萎縮量を算出し、病前の脳体積の大きさが認知機能の予備能となっているかどうかを検討した<sup>6)</sup>。脳萎縮量は認知機能障害と相関する一方で、病前の全脳体積は、記憶・言語障害の間には関係が認められないが、精神測定による知能と相関していることを示した（図3）。このことは病前の全脳体積が発症後の知

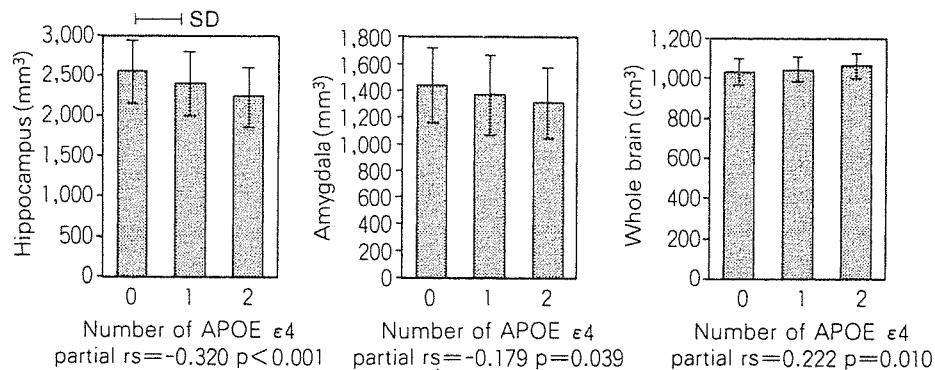


図4 Apolipoprotein E ε4遺伝子数によって分類し、年齢、性、罹病期間、MMSEを一致させたアルツハイマー病患者3群における海馬(左)、扁桃体(中)、全脳(右)の体積(頭蓋腔容積で補正)の比較(文献10) 海馬および扁桃体はε4遺伝子数が多いほど体積が小さく(萎縮が強く)、全脳は逆にε4遺伝子数が多いほど体積が大きい(萎縮が軽い)。

能に関係していることを示し、病前の脳の大きさが少なくとも一部の認知機能の予備能の決定因子であることを意味していると考えられる。

apolipoprotein E ε4遺伝子(APOE ε4)はADの重要な危険因子であるが、脳萎縮にも影響を及ぼす。Lehtovirtaらは小規模な研究でAPOE ε4を有するAD患者の海馬は有さない患者より萎縮が強いことを見出した<sup>7)</sup>。しかし、より大規模に正確に行われたJackらの研究では、健常者でもAD患者でもAPOE ε4の有無による海馬萎縮の差は見い出せなかった<sup>8)</sup>。われわれは連続例でAPOE ε4の数と全脳萎縮を検討し、APOE ε4の数が多い方が全脳萎縮は軽いことを見出し、APOE ε4を有する患者では認知機能の障害は全脳萎縮より先行するという可能性を指摘し<sup>9)</sup>、さらに重症度などを一致させた症例対照研究で、海馬体積および扁桃体体積はAPOE ε4の数と負の相関を示し、逆にAPOE ε4の数と全脳体積は正の相関を示すことを見出した(図4)<sup>10)</sup>。すなわち、APOE ε4を持つ場合、全脳萎縮は軽く、海馬に強調された萎縮が生じていることを示す。また、縦断研究では、海馬萎縮の進行速度は初期の例でも進行例でも、APOE ε4のない例に比べ有する例で速く、さらにAPOE ε4の数と相関することも示された(図5)<sup>11)</sup>。

海馬体積はADの病理学的な進行の指標である。われわれの縦断研究における海馬萎縮率の研究は、

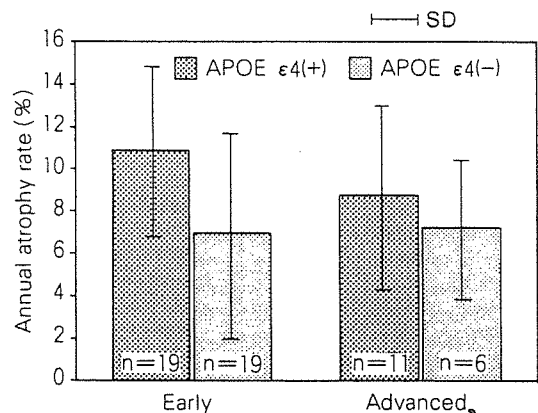


図5 初期あるいは進行期のアルツハイマー病におけるApolipoprotein E ε4遺伝子の有無による1年間の海馬萎縮率の違い(文献11)

初期、進行期ともにApolipoprotein E ε4遺伝子を有する群で海馬萎縮速度が有意に速い( $p = 0.038$ )が、病期の効果および交互作用は有意ではなかった。

MRIによる海馬体積測定が治療の代理エンドポイントとして用いることができることを示した<sup>11)</sup> それによって対症的効果と区別して、神経保護作用を知ることができる。コリンエステラーゼ阻害薬は脳内アセチルコリンを増加させることでADの認知障害を改善させるが、その効果は対症的であると考えられてきた。しかし最近、コリンエステラーゼ阻害薬の効果に、対症療法を超えた、神経保護作用があるのではないかと指摘されるようになった<sup>12)</sup>。われわれはコリンエステラーゼ阻害薬である塩酸ドネペジルの神経保護作用を調べるために、ドネペジル認可前の例を歴史的対照とし

たコホート研究で、ドネペジルの有無による1年間の海馬萎縮率の違いを検討した<sup>13)</sup>。海馬の萎縮率は投与群で平均3.82±2.84%、非投与群で5.04±2.54%であり、これまで報告されている認知機能低下抑制に加え、塩酸ドネペジル投与に24%の

海馬萎縮抑制効果が示された(図6)。APOE ε4の有無に関係なく、この効果は観察された。同様の海馬萎縮抑制効果は小規模な塩酸ドネペジルのランダム化比較試験でも示されている<sup>14)</sup>。

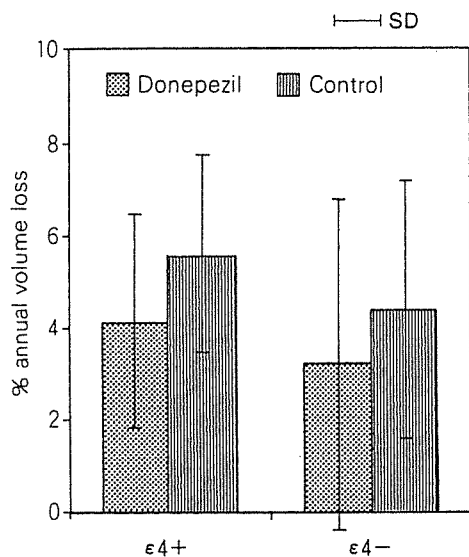


図6 Donepezil投与を受けたアルツハイマー病患者と受けていない患者の1年間の海馬萎縮率の比較(文献13)

Apolipoprotein E ε4遺伝子を有する群で海馬萎縮率が高かったが Apolipoprotein E ε4遺伝子の有無にかかわらず、Donepezil投与群では非投与群に比べ有意に海馬萎縮率が低かった(Donepezil効果 p=0.005, APOE効果 p=0.023, 交互作用 p=0.78)。

### ■ ■ アルツハイマー病における内側側頭葉萎縮と記憶障害

ADにおいて、海馬体積が記憶と相関しているという研究結果は繰り返し報告されている。海馬体積が記憶と相関しても、同時に海馬体積がMini Mental State Examinationなど全般的な認知障害の程度とも相関が見られるなら、海馬体積と記憶との関係は病理学的重症度を介した副現象にすぎないのかも知れず、海馬が特異的に記憶障害に関係しているということを単純に結論することはできない。いくつかの研究によって、海馬体積が特定のエピソード記憶とのみ相関することが示され、したがって、海馬萎縮が単に重症度の表現ではなく、特異的に記憶障害を説明していることが示唆されている。われわれは内側側頭葉構造の記憶障害に対する寄与を偏相関分析によって統計学的に分離して検討し、言語性記憶障害には左海馬台(図7)、視覚性記憶障害には右扁桃体の萎縮が最も関係していることを示した<sup>15)</sup>。海馬体積と記憶障害との有意な関係が示された他の研究で

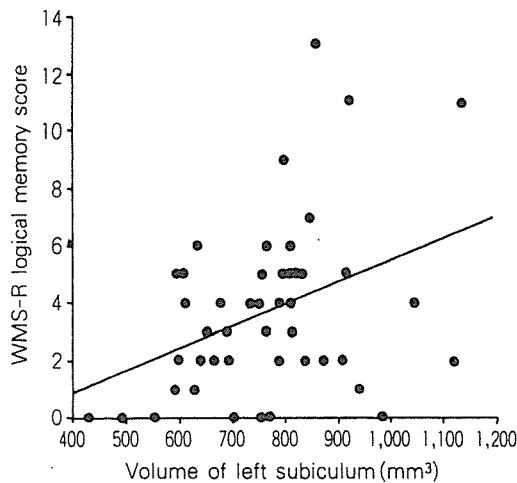
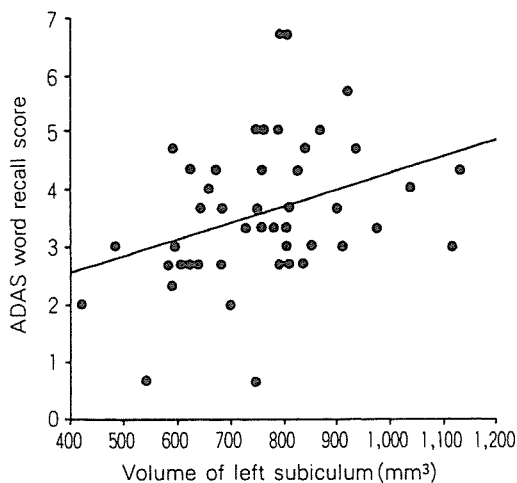


図7 アルツハイマー病患者における左海馬台体積と言語性記憶課題成績の関係(文献15)

海馬体積は頭蓋内容積にしたがって標準化してある。左海馬台体積はADAS単語再生課題成績とは r=0.337 (p=0.022)、WMS-R論理記憶課題成績とは r=0.374 (p=0.010)の相関を示した。

は海馬台は海馬に含められていること、海馬台はCA1とともにADで最も冒されやすい部位であることがこのわれわれの結果を説明するかも知れない。また、扁桃体の記憶に対する関与は未だ議論のあるところだが、いくつかのAD<sup>16)</sup> およびMCIにおける研究で、扁桃体体積と記憶との関連が示されている。われわれは阪神大震災に遭遇したAD患者の地震に関する記憶を調査し、それと海馬および扁桃体の萎縮との関係を検討した<sup>17)</sup>。その結果、海馬に比べて扁桃体体積の方が地震に関する記憶をより強く説明していることが示され、情動性記憶には扁桃体が関与しているという生理学的研究や扁桃体損傷例で示されている知見と矛盾しない結果が得られた。

### ■ ■ 脳萎縮パターンによる 痴呆性疾患の鑑別

レビー小体型痴呆 (dementia with Lewy bodies, DLB) はADの次に多い変性性痴呆である。病理学的に皮質へのレビー小体の出現で特徴づけられる疾患であるが、脳萎縮の分布はADと似たところがある。それでもADに比べDLBでは病理学的に海馬の病変が軽く、認知障害のパターンをADと比べるとDLBでは記憶障害が軽いことが指摘されている。われわれは症例対照研究でDLB, AD, 健常高齢者においてMRIを用いて海馬, 扁

桃体, 全脳の体積測定を行い、それらの萎縮の程度を比較した<sup>18)</sup>。海馬体積はDLBで健常者より小さいが、ADより大きく、扁桃体と全脳は健常者より小さく、ADと差がなかった(図8)。このことは、DLBの比較的軽い記憶障害を説明し、また臨床的にはDLBをADと鑑別する際に役立つ。

萎縮は断層像の視覚的評価で可能ではあるが、断層像の上のみではなく、脳構造を3次元表示することで萎縮を立体的にとらえる方法もある。MRIの3次元表示は脳外科手術のシミュレーションなどのために主として開発されてきた。病理解剖で得られた脳標本に対して、まず表面から観察し、次いで断面をいれていくと同様に、立体をまず表面から観察することはわれわれの理解を助ける自然なやり方である。CTやMRIの断層像にはこの過程が欠如していた。3次元表示によって断層像からは得にくい局在情報を容易に理解することができる。特に皮質、すなわち脳回の萎縮の評価には力を発揮する。われわれはMRIから自動抽出した断層像から3次元表示をするソフトウェアを開発し、前頭側頭型痴呆 (fronto-temporal dementia: FTD) および皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration) の皮質萎縮パターンを検討した。

FTDにおける萎縮は、ニューロンの喪失による灰白質量の減少、白質量の減少、グリオース

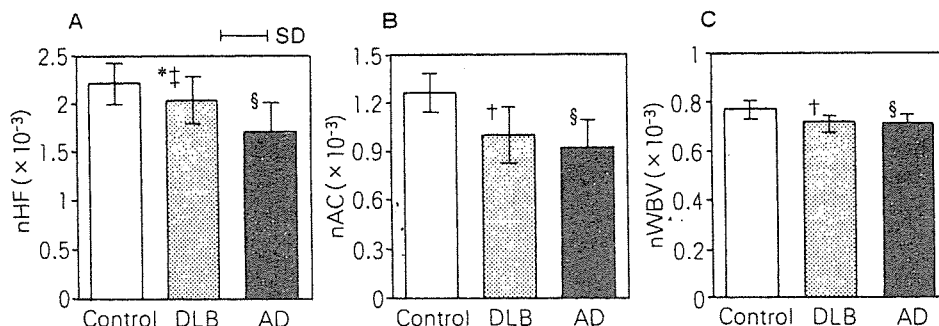


図8 レビー小体型痴呆とアルツハイマー病の海馬, 扁桃体, 全脳の体積 (文献18)  
年齢, 性, MMSEを一致させたレビー小体型痴呆患者群とアルツハイマー病患者群, および年齢, 性を一致させた健常対照群を比較した。各構造は頭蓋内腔容積にしたがって標準化してある。(A) 平均海馬体積, (B) 平均扁桃体体積, (C) 平均全脳体積。\*レビー小体型痴呆対健常対照  $p < 0.05$ , †レビー小体型痴呆対健常対照  $p < 0.001$ , ‡レビー小体型痴呆対アルツハイマー病  $p < 0.001$ , §アルツハイマー病対健常対照  $p < 0.001$ 。

の結果である。FTD では際だった限局性の萎縮が特徴であり、AD の萎縮が頭頂葉や内側側頭葉に強調はあるもののびまん性であることと対照的である。MRI 上では、比較的左右差の強い前頭葉と扁桃体および海馬前部を含む側頭葉前部に萎縮がみられる。ピック病にみられる局所的な強い萎縮はナイフの刃様萎縮 (knife blade atrophy) と称される。われわれは FTD の大脳皮質萎縮を MRI volumetry および脳表立体表示を用いて健常高齢者および AD と比較したが、皮質萎縮は広範にみられるが、AD と比較すれば前頭葉内側面・穹窿面および前部側頭葉の萎縮が有意に強く (図9)、また、大脳半球の萎縮の左右差は AD に比べて有意に強かった<sup>19)</sup>。MRI で示される重度の前頭葉萎縮と萎縮の左右差は他の痴呆から FTD を鑑別するのに高い感度と特異度を有している。CBD は FTD と同じく tauopathy に属し、FTD と近縁あるいは異同が問題とされる疾患である。CBD も皮質の左右差のある限局性皮質萎縮が生じる<sup>20)21)</sup>。頭頂葉には FTD にみられるのと似たナイフの刃様萎縮がみられることもある。病巣の分布は FTD と異なり、頭頂葉が中心であるが、前頭葉もしばしば含まれている。一次運動感覚野も病巣に含まれていることが特徴的と言える (図9)。

た SPM (statistical parametric mapping) を用いて、脳の形態を voxel-by-voxel に解析しようという手法が、voxel-based morphometry (VBM) である。それは脳 MRI を自動的に灰白質、白質、脳脊髄液の3つに分節し、灰白質を2値化し、smoothing と空間的正規化を行い、全脳の灰白質を共変量として、灰白質密度を voxel ごとに統計解析するという方法である。この方法では操作者による介入がないため、volumetry に比べ、作業は楽で、信頼性が高く、客観的であるという利点がある。また総当たりの解析であるため、volumetry のように対象物を事前に仮定しておく必要もない。ここわずか数年の間に急速に広まっているが、この手法の妥当性は十分確認されていないままである。またパラメータによる結果の違いや、解剖学的標準化や統計に未だ問題があり、なによりもみているものは何かという妥当性は volumetry ほどには高くない。しかしながら、少なくとも萎縮の明白な痴呆性疾患においては VBM で示されている所見は“結果的に”は妥当なようにみえる。われわれが AD を対象に行った研究では、AD では両側の内側側頭葉領域に変化がみられ、さらに若年 (初老期) 発症の AD に限っては頭頂葉、後部帯状回一楔前部に変化が認められた (図10)<sup>22)23)</sup>。この所見は、少なくとも萎縮性疾患において VBM が妥当であることを“結果的に”示唆している。しかし、そのことが VBM でみているものが灰白質密度であるということ、つまり内容妥当

■ ■ volumetry と voxel-based morphometry (VBM)

PET などの機能画像の解析のために開発され

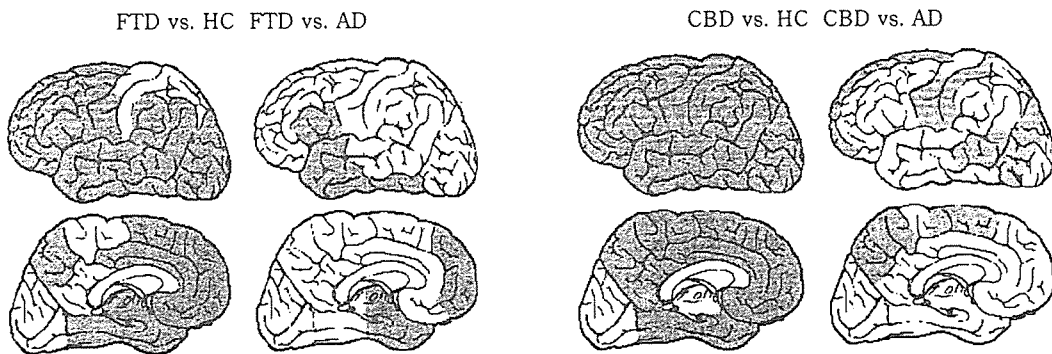


図9 前頭側頭葉変性症 (FTD, 左) および皮質基底核変性症 (CBD, 右) における大脳皮質萎縮, 健常対照 (HC) およびアルツハイマー病患者 (AD) との比較 (文献19および20) 有意に ( $p < 0.05$ ) 異なる脳回に陰影を付ける。

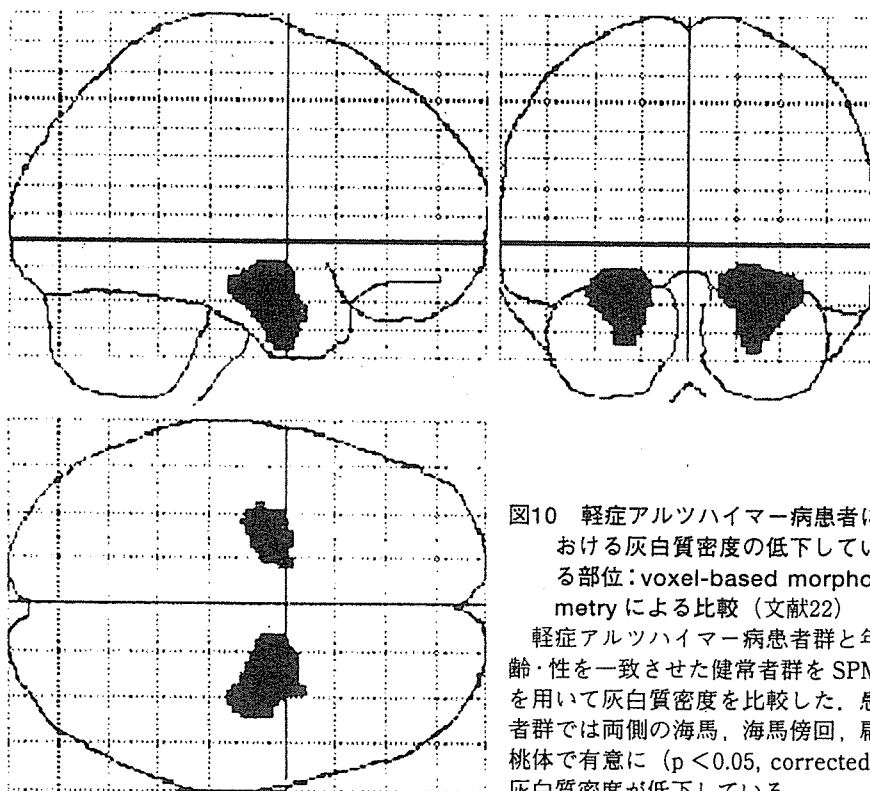


図10 軽症アルツハイマー病患者における灰白質密度の低下している部位: voxel-based morphometryによる比較(文献22)  
軽症アルツハイマー病患者群と年齢・性を一致させた健常者群をSPMを用いて灰白質密度を比較した。患者群では両側の海馬、海馬傍回、扁桃体で有意に ( $p < 0.05$ , corrected) 灰白質密度が低下している。

性を示しているというわけではなく、萎縮して変形した構造が分節化や解剖学的標準化に及ぼした影響によって生じた結果のようにも思われる。今

後VBMの内容妥当性について十分検討されなければならない。

## 文 献

- 1) Mori E, Yoneda Y, Yamashita H et al: Medial temporal structures relate to memory impairment in Alzheimer's disease: an MRI volumetric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63: 214-221, 1997.
- 2) Hata Y, Kobashi S, Hirano S et al: Automated segmentation of human brain MR images aided by fuzzy information granulation and fuzzy inference. *IEEE Trans Syst Man Cybern C* 30: 381-395, 2000.
- 3) 森 悦朗: 海馬萎縮と記憶障害. 脳と神経, (印刷中)
- 4) Silbert LC, Quinn JF, Moore MM et al: Changes in premorbid brain volume predict Alzheimer's disease pathology. *Neurology* 61: 487-492, 2003.
- 5) Bobinski M, de Leon MJ, Wegiel J et al: The histological validation of post mortem magnetic resonance imaging-determined hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 95: 721-725, 1999.
- 6) Mori E, Hirano N, Yamashita H et al: Premorbid brain size as a determinant of reserve capacity against intellectual decline in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 154: 18-24, 1997.
- 7) Lehtovirta M, Soininen H, Laakso MP et al: SPECT and MRI analysis in Alzheimer's disease: relation to apolipoprotein E  $\epsilon$  4 allele. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60: 644-649, 1996.
- 8) Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC et al: Hippocampal atrophy and apolipoprotein E genotype are independently associated with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 43: 303-310, 1998.
- 9) Yasuda M, Mori E, Kitagaki H et al: Apolipoprotein E epsilon 4 allele and whole brain atrophy in late-onset Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 155: 779-784, 1998.
- 10) Hashimoto M, Yasuda M, Tanimukai S et al: Apolipoprotein E  $\epsilon$  4 and the pattern of regional brain atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology* 57: 1461-1466, 2001.
- 11) Mori E, Lee K, Yasuda M et al: Accelerated hippocampal atrophy in Alzheimer's disease with apolipoprotein E  $\epsilon$  4 allele. *Ann Neurol* 51: 209-214, 2002.
- 12) Mori E, Hashimoto M, Krishnan KR, Doraiswamy PM: What constitutes clinical evidence for neuroprotection in Alzheimer's disease: Support for the cholinesterase inhibitors? *J Neuropathol Exp Neurol*, (in press)
- 13) Hashimoto M, Kazui H, Matsumoto K et al: Does donepezil treatment slow the progression of hippo-

- campal atrophy in patients with Alzheimer's disease? *Am J Psychiatry* 162 : 676-682, 2005.
- 14) Krishnan KR, Charles HC, Doraiswamy PM et al : Rogers S. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of donepezil on neuronal markers and hippocampal volumes in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 160 : 2003-2011, 2003.
  - 15) Mori E, Yoneda Y, Yamashita H et al : Medial temporal structures relate to memory impairment in Alzheimer's disease : an MRI volumetric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63 : 214-221, 1997.
  - 16) Mizuno K, Wakai M, Takeda A, Sobue G : Medial temporal atrophy and memory impairment in early stage of Alzheimer's disease : an MRI volumetric and memory assessment study. *J Neurol Sci* 173 : 18-24, 2000.
  - 17) Mori E, Ikeda M, Hirono N et al : Amygdalar volume and emotional memory in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 156 : 216-222, 1999.
  - 18) Hashimoto M, Kitagaki H, Imamura T et al : Medial temporal and whole-brain atrophy in dementia with Lewy bodies : a volumetric MRI study. *Neurology* 51 : 357-362, 1998.
  - 19) Kitagaki H, Mori E, Yamaji S et al : Frontotemporal dementia and Alzheimer disease : evaluation of cortical atrophy with automated hemispheric surface display generated with MR images. *Radiology* 208 : 431-439, 1998.
  - 20) Kitagaki H, Hirono N, Ishii K, Mori E : Corticobasal degeneration : evaluation of cortical atrophy by means of hemispheric surface display generated with MR images. *Radiology* 216 : 31-38, 2000.
  - 21) Taki M, Ishii K, Fukuda T et al : Evaluation of cortical atrophy between progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration by hemispheric surface display of MR images. *AJNR Am J Neuroradiol* 25 : 1709-1714, 2004.
  - 22) Ishii K, Sasaki H, Kono AK et al : Comparison of gray matter and metabolic reduction in mild Alzheimer's disease using FDG-PET and voxel-based morphometric MR studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32 : 959-963, 2005.
  - 23) Ishii K, Kawachi T, Sasaki H et al : Voxel-based morphometric comparison between early- and late-onset mild Alzheimer's disease and assessment of diagnostic performance of z score images. *AJNR Am J Neuroradiol* 26 : 333-340, 2005.

## Trigeminal neuralgia due to pontine infarction

Osamu Iizuka, MD; Yoshiyuki Hosokai, BS; and Etsuro Mori, MD, Sendai, Japan

An 85-year-old man with diabetes mellitus suddenly developed dysesthesia over the left side of the face, which persisted for a few months and then disappeared. Two years later, he experienced intermittent lancinating pain in the territory of the maxillary branch of the left trigeminal nerve triggered by brushing teeth and chewing. Neurologic examination disclosed slightly diminished superficial sensation in the territory of the maxillary branch of the left trigeminal nerve. MRI revealed a tiny wedge-shaped lesion in the pontine base consistent with an old infarction, which has affected the intramedullary portion of the left trigeminal root (figure). Pontine infarction is believed to cause trigeminal neuralgia,<sup>1,2</sup> and this case documents a clear relationship between the trigeminal root entry zone lesion and trigeminal neuralgia.

Copyright © 2006 by AAN Enterprises, Inc.

Disclosure: The authors report no conflicts of interest.

Address correspondence and reprint requests to Dr. Osamu Iizuka, Department of Behavioral Neurology and Cognitive Neuroscience, Tohoku University Graduate School of Medicine, 2-1, Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai 980-8575, Japan; e-mail: oiizuka@mail.tains.tohoku.ac.jp

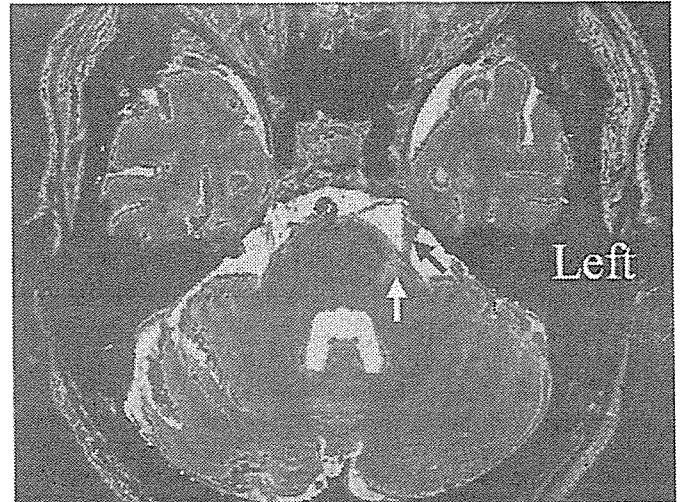


Figure. T2-weighted MRI superimposed on a three-dimensional constructive interference in the steady state image revealing a tiny wedge-shaped lesion in the pontine base consistent with an old infarction (white arrow), which has affected the intramedullary portion of the left trigeminal root. Black arrow indicates the left trigeminal nerve.

1. Balestrino M, Leandri M. Trigeminal neuralgia in pontine ischaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:297-298.
2. Kim JS, Kang JH, Lee MC. Trigeminal neuralgia after pontine infarction. *Neurology* 1998;51:1511-1512.



## 原著

# 内頸動脈閉塞症における側副血行路としての眼動脈血流 —血行力学的脳虚血との関係—

川口正一郎 藤本憲太 飯田淳一 榊 寿右

奈良県立医科大学脳神経外科

## Ophthalmic Artery Flow as the Collateral Pathway in Patients with Internal Carotid Artery Occlusion

Shoichiro KAWAGUCHI, Kenta FUJIMOTO, Jun-ichi IIDA, Toshisuke SAKAKI

Department of Neurosurgery, Nara Medical University

We attempted to evaluate the function of ophthalmic artery (OA) flow as the collateral pathway in cases of internal carotid artery occlusion (ICAO).

**Methods.** We examined 18 patients having symptomatic ICAO who underwent OA color Doppler flow imaging (CDFI) and quantitative SPECT regional cerebral blood flow (rCBF) study.

**Results.** (1) The OA CDFI findings were reversed OA flow in 10 patients and antegrade flow in 8. (2) The mean resting rCBF was 25.2 ml/100 g/min in the patients with reversed OA flow, and 26.7 ml/100 g/min in the patients with antegrade OA flow. The mean cerebral blood flow reserve capacity with acetazolamide was 8.68% in the former and 28.3% in the latter. This difference was statistically significant ( $p < 0.05$ ). (3) In eight patients with severe hemodynamic compromise with a cerebral blood flow reserve capacity of less than 10% and a resting rCBF of less than 80%, the reversed OA flow was visualized significantly frequently ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** In ICAO patients, OA CDFI findings are well correlated with the hemodynamic stage and development of other collateral pathways. Reversed OA flow indicates severe intracranial hemodynamic compromise.

**Key words:** color Doppler flow imaging, internal carotid artery occlusion, ophthalmic artery, SPECT

## はじめに

虚血性脳血管障害の症状発現には塞栓性と血行力学的因子があるが、内頸動脈閉塞症では血行力学的因子の評価が治療方針の選択に重要である<sup>2,3,20</sup>。血行力学的脳虚血では頭蓋内血行動態に影響する。ウイリス動脈輪を介した一次側副血行路、頭蓋外や leptomeningeal anastomosis による二次側副血行路の発達が発現に関係する<sup>1)</sup>。従来、側副血行路の発達と頭蓋内血行動態の関係は、脳血管撮影や、magnetic resonance angiography (MRA)、経頭蓋超音波診断 (TCD)、single photon emission computed tomography (SPECT)、positron emission tomography (PET) により検討されてきた。

今回著者らは内頸動脈閉塞症の血行動態を SPECT で観察し、二次的側副血行路である眼動脈血流をドプラ血流検査で評価し、眼動脈血流の側副血行路としての役割を脳血管

動態の点から明らかにした。

## 対 象

脳血管撮影により診断された症候性一側内頸動脈閉塞症 18 例を対象とした。年齢は 50 歳から 73 歳平均年齢 63 歳で、男性 14 例女性 4 例であった。臨床症状は、一過性脳虚血発作 10 例、reversible ischemic neurological deficit (RIND) 4 例、completed stroke 4 例 (Modified Rankin Scale Score : 2 以下) であった。対側内頸動脈に 50% 以上の狭窄を認めた症例はなかった。脳血管撮影上の側副血行路は、前交通動脈を介したものを認めた症例 (ACoA (+) 群) 15 例、認めなかった症例 (ACoA (-) 群) 3 例で、後交通動脈を介したものを認めた症例 (PCoA (+) 群) 6 例、認めなかった症例 (PCoA (-) 群) 12 例で、leptomeningeal anastomosis による血流を認めた症例 (Lept (+) 群) 9 例、認めなかった症例 (Lept (-) 群) 9 例であった。

## Reprint request

川口正一郎：〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840 奈良県立医科大学脳神経外科

Shoichiro KAWAGUCHI : Department of Neurosurgery, Nara Medical University, 840 Shijo-cho, Kashihara, Nara 634-8522, Japan

[Received April 14, 2004 ; Accepted June 9, 2004]

- 95 -

## 方 法

眼動脈血流はAcuson社製Computed sonography 128XPにより、眼動脈血流方向、収縮期最大血流速度を観察した。眼動脈ドプラ血流検査は、被検者を安静仰臥位で閉眼させ、眼瞼上にリニア型探触子をあて施行した。出力50mW/cm<sup>2</sup>、周波数7MHzで、一側眼動脈の検査時間は5分以内とした。眼動脈は眼窩内で可能な限り内頸動脈に近い部位で観察し、眼動脈血流方向は、頭蓋内内頸動脈から眼球方向を順流、眼球から頭蓋内内頸動脈方向を逆流とした<sup>15)</sup>。血流速度はパルスドプラ法により収縮期最大速度(PSFV)を測定した。今回の検討では、血流方向による検討を中心に行ったため、角度補正は入射角10°以下の場合行なわなかった。

対照例(36例、平均年齢:62歳、女性17例、男性19例)での平均PSFVは0.37m/secで、血流方向は全例順流であった<sup>15)</sup>。

脳血流量は<sup>125</sup>I-IMP autoradiography (ARG法)によるSPECTで定量的に測定した<sup>9,18)</sup>。SPECT検査はMultispect 3 (Siemens社製)を用い、安静仰臥位閉眼状態で行った。ACZ負荷SPECTは、ACZ:17mg/Kg静注10分後にトレーサーを投与し測定した。安静時とacetazolamide (ACZ)負荷時に、JET study<sup>10)</sup>で設定された中大脳動脈領域のregion of interest (ROI)で局所脳血流量を計測し、安静時血流と脳循環予備能を評価した。脳循環予備能は、{(ACZ負荷後CBF-安静時CBF)/安静時CBF} X 100%で評価した。正常対照例のMCA領域の安静時血流量は40ml/100g/minであった。

眼動脈ドプラ血流検査及び脳血流検査は全例発症4週-6週の症状が安定した時期に1週間以内に全て行なった。値は平均±標準偏差で表示し、統計学的解析は、student t-test, chi-square testにより行い、p値が0.05以下のとき有意と判定した。

## 結 果

### 1. 眼動脈ドプラ血流検査

眼動脈血流方向は、10例で逆流(R群)、8例で順流(A群)であった。PFVは、R群:-0.29±0.25m/sec、A群:0.12±0.06m/secであった。ACoA, PCoA, leptomeningeal anastomosisを介する側副血行路の発達と眼動脈血流方向との関係では、PCoA(-)群で有意に(p<0.05)眼動脈血流が逆流している症例が多かったが、他の側副血行路と眼動脈血流の血流方向の検討では有意な関係はなかった。(Table)

### 2. 脳血流量

患側血流量は25.9±4.00ml/100g/minで、患側脳循環予備能は17.4±19.8%であった。健側の血流量30.6±3.93ml/100g/min、脳循環予備能35.3±17.1%で、脳血流量、脳循環予備能とも患側では健側に比し有意に(p<0.05)低下していた。

Table Relationship between Collateral Pathway and Ophthalmic Artery Flow Direction

Collateral pathway	Ophthalmic Artery Flow Direction		
	Antegrade flow (cases)	Reversed flow (cases)	
Anterior communicating artery			NS
Positive	6	9	
Negative	2	1	
Posterior communicating artery			p<0.05
Positive	5	1	
Negative	3	9	
Leptomeningeal anastomosis			NS
Positive	2	7	
Negative	6	3	

NS, not statistically significant; P, value revealed from the statistical analysis using chi-square analysis.

眼動脈の血流方向による患側安静時血流の比較では、R群25.2±4.08ml/100g/min、A群26.7±4.01ml/100g/minと差はなかったが、患側脳循環予備能はR群8.68±15.4%、A群28.3±20.2%と、R群で有意に(p<0.05)低値を示した。

患側血流量が正常対照値の80%未満で脳循環予備能が10%未満の症例(S群)は8例で、その以外の症例(L群)は10例であった。眼動脈血流方向は、S群8症例中7例で逆流、順流は1例であった。一方、L群10例中逆流していた症例は3例、他の7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った。

## 考 察

内頸動脈閉塞症で、血行力学的脳虚血発作が着目されるのは、Powersら<sup>20)</sup>のStage 2を示す症例では、その後の脳卒中中の危険性が高く、血流を増加させる脳血行再建術の適応となる症例が存在するためである<sup>5,17,19)</sup>。著者も脳血行再建術が血行力学的脳虚血に対して有用であることを、局所脳血流の検討や運動負荷SPECT等により報告してきた<sup>11,13)</sup>。血行力学的脳虚血は、PETで脳血流量と酸素摂取率を計測するのが最も確実に診断可能だが施行可能な施設が限られている。従って、一般には装置が安価で、試薬の調整も容易な定量的SPECTにより脳血流量を脳循環予備能とともに計測し血行力学的脳虚血を診断されている。本報告では、定量的SPECTとドプラ血流検査で脳循環動態を評価し、内頸動脈閉塞症で血行力学的脳虚血の病態を側副血行路としての眼動脈血流を中心に検討した。

今回の検討では、眼動脈の血流方向が逆流している症例で、脳循環予備能が有意に低く、血行力学的脳虚血の程度が強い症例が有意に多かった。これは、内頸動脈閉塞症で眼動脈血流が逆流し脳循環の側副血行路として機能しているにもかかわらず、脳血流量、脳循環予備能が不十分であることを意味する。従って、眼動脈ドプラ血流検査上の眼

動脈血流の逆流は、脳循環予備能の障害や血行力学的脳虚血の存在を示唆する重要な所見であることが明らかとなった。

内頸動脈閉塞症における二次的側副血行路である眼動脈血流は、ACoA, PCoAなどの一次側副血行路が十分な血流量を供給しない場合に機能するとされている<sup>7,20)</sup>。実際今回の検討でも、PCoAを介した側副血行路が描出されていない症例では有意に眼動脈が逆流し側副血行路として機能していた。これは、眼動脈血流とPCoAは、頭蓋内血流に対して相補的に作用し、PCoAの発達が良好であれば頭蓋内血流はPCoAにより維持され、眼動脈血流も順行性のままであるが、PCoAの発達が不良の場合頭蓋内血流を眼動脈血流でも維持しようとし眼動脈が逆流すると考えられた。(Fig.)しかしながら、ACoAを介した側副血行路と眼動脈の血流方向の関係には一定の傾向がなかった。今回の検討では、15例(83%)に前交通動脈を介した側副血行路が認められた。これらのうち9例(60%)の症例で眼動脈が逆流していた。ACoAを介した側副血行路の発達は血行力学的脳虚血の程度が比較的低い症例であるとの報告<sup>16)</sup>があるが、今回対象とした症例は、眼動脈が順流であった症例でもSPECT上安静時血流は低下しており血行力学的脳虚血の程度は比較的強い症例が多かった。従って、症例毎の血行力学的な脳虚血の程度に応じて、ACoAによる側副血行路だけでは不十分な場合、眼動脈血流による側副血行路も要し中大脳動脈領域の血流量を維持しようと機能していると考えられた。

今回の側副血行路と脳血流量の検討は、血行力学的脳虚血の程度は重篤でも、神経症状が軽微な症例を対象とした。更に発症1ヵ月後という亜急性期の検討であるので、発症前から側副血行路がある程度発達していた症例や今後様々な側副血行路が発達してくる可能性は否定できない。従って、病態の進行に応じて側副血行路の発達や血行力学的脳虚血の程度も時間の経過により変化し、側副血行路の発達や要求される脳血流量などが変化すると考えられる。

側副血行路としての眼動脈の評価は、脳血管撮影やMRA, TCDでなされることが多い。今回、側副血行路である眼動脈血流の観察は、眼動脈ドブラにより行なった。脳血管撮影で眼動脈の造影方向が同定できた症例では、眼動脈ドブラ血流検査所見と眼動脈造影所見がほぼ一致することを著者は既に報告している<sup>12)</sup>が、脳血管撮影では、眼動脈の造影方向が明らかでない症例や、造影されない症例も存在するが、そのような症例でも眼動脈ドブラ血流検査では眼動脈が同定可能である。また、MRAでは血流方向を同定することができないことや、側副血行路を過小評価する可能性がある。更に、TCDでは、眼動脈を観察していることの確証が困難でartifact混入の可能性を否定することは難しい。本報告では、眼動脈を生理的に直視下に観察可能な眼動脈ドブラ血流検査により、側副血行路としての眼動脈血流を観察した。

著者は、眼動脈血流波形と、定性的脳血流測定から、眼

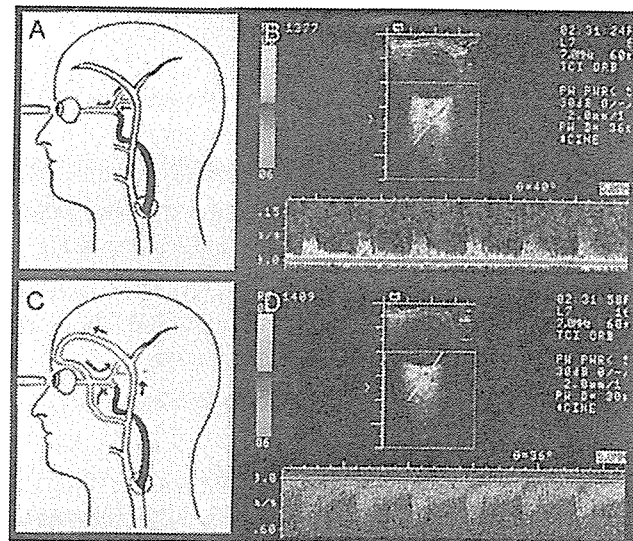


Fig. Relationship between hemodynamic pathways and ophthalmic artery color Doppler flow imaging in internal carotid artery occlusion. A, antegrade ophthalmic artery flow with a well developed collateral pathway via the posterior communicating artery. B, arched [DD1] stenotic ophthalmic artery color Doppler flow pattern. C, reversed ophthalmic artery flow with poor collateral blood flow via the posterior communicating artery. D, reversed ophthalmic artery color Doppler flow pattern.

動脈の波形異常を示した症例では、脳循環が障害されている可能性が存在することを既に報告している<sup>14)</sup>。今回の検討では、脳血流を脳循環予備能も含めて定量的に行い、客観的に評価した。局所脳血流量は、運動機能を反映する中大脳動脈領域で観察した。前頭葉や後頭葉など他の部位を評価することにより、高次脳機能や視機能など、他の脳機能を有する部位での血流を評価し、眼動脈血流をはじめとする側副血行路との関係を明らかにすることも興味深い。また、今回の対象症例は、症候性的内頸動脈閉塞症と非常に限定され、症例数も限られていた。今後、対象症例を増やし解析するとともに、無症候性的内頸動脈閉塞症の血行力学的脳虚血の程度と側副血行路の発達を時間的経過により観察し、一層内頸動脈閉塞症例での側副血行路の機能を明瞭とし、病態の進行を予防し、発症を未然に防ぐ可能性が考えられた。

眼動脈ドブラ血流検査の特徴は、非侵襲的に迅速かつ簡便に繰り返し、眼動脈血流の把握が可能な点である。眼動脈に対する超音波検査の注意点の一つは、眼窩内組織の熱の放散が不良なため、超音波の発熱効果による組織損傷である。著者らは、出力50mW/cm<sup>2</sup>で5分以内に検査を終了した。出力50mW/cm<sup>2</sup>は米国のFood and Drug Administrationが推奨している17mW/cm<sup>2</sup>より高いが、American Institute of Ultrasound in Medicineが規定している安全限界100mW/cm<sup>2</sup>より低い<sup>4,6)</sup>。Huらは12年間にわたり25000例に50mW/cm<sup>2</sup>で眼動脈ドブラ血流検査を行い、合併症の生じた症例はなかったと報告している<sup>8)</sup>。今回対象とした症例でも検査後合併症を生じた症例はなかったが、眼動脈ドブラ血流検査の施行に当たってはパルスドブラ法の施行時間やカラード

ブラの範囲を必要最小限とするなど、安全性には極力注意を払う必要がある。

## 結 語

症候性内頸動脈閉塞症でのドプラ血流検査における眼動脈血流の逆流所見は、脳血流量とともに脳循環予備能が低下し血行力学的脳虚血の程度が強いことをしめしており、病態の解析に際して注意を要する所見である。

内頸動脈閉塞性病変での眼動脈ドプラ血流検査は血行力学的脳虚血の指標として、病態の解析やスクリーニング検査、経過観察として非侵襲的で有用な検査法である。

## 文 献

- 1) Bisschops RHC, KlijinCMJ, Kappelle LJ, vanHuffelen AC, van der Grond J: Collateral flow and ischemic brain lesions in patients with unilateral carotid artery occlusion. *Neurology* 60: 1435-1441, 2003
- 2) Caplan LR, Hennerici M: Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Arch Neurol* 55: 1475-1482, 1998
- 3) Derdeyn CP, Khosla A, Videen TO, Fritsch SM, Carpenter DL, Grubb Jr RL, Powers WJ: Severe hemodynamic impairment and border zone-region infarction. *Radiology* 220: 195-201, 2001
- 4) Flaharty PM, Lieb WE, Sergott RC, Bosley TM, Savino PJ: Color Doppler imaging. *Arch Ophthalmol* 109: 522-526, 1991
- 5) Grubb RL, Derdeyn CP, Fritsch SM, Carpenter DA, Yundt KD, Videen TO, Spitznagel EL, Powers WJ: Important of hemodynamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion. *JAMA* 280: 1055-1060, 1998
- 6) Hodek-Demarin V, Muller HR: Reversed ophthalmic artery flow in internal carotid artery occlusion: a re-appraisal based on ultrasonic Doppler investigations. *Stroke* 10: 461-463, 1979
- 7) Hofmeijer J, Klijn CJM, Kappelle LJ, van Huffelen AC, van Gijn J: Collateral circulation via the ophthalmic artery or leptomeningeal vessels is associated with impaired cerebral vasoreactivity in patients with symptomatic carotid artery occlusion. *Cerebrovas Dis* 14: 22-26, 2002
- 8) Hu HH, Luo CL, Sheng WY, Teng MMH, Wong WJ, Luk YO: Transorbital color Doppler flow imaging of the carotid siphon and major arteries at the base of the brain. *Am J Neuroradiol* 16: 591-598, 1995
- 9) Iida H, Itoh H, Nakazawa M, Hatazawa J, Nishimura H, Onishi Y, Uemura K: Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. *J Nucl Med* 35: 2019-2030, 1994
- 10) JET Study Group: Japanese EC-IC Bypass Trial (JET Study) - Study design と中間解析結果 -. *Surg Cereb Stroke (JPN)* 30: 97-100, 2002
- 11) Kawaguchi S, Sakaki T, Ohnishi H: Efficacy of superficial temporal to middle cerebral artery anastomosis against hemodynamic stroke. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 33: 820-823, 1993
- 12) 川口正一郎, 榊 寿右, 森本哲也, 石田泰史, 西川憲清: 頸部頸動脈閉塞性病変のスクリーニング検査としての眼動脈 Doppler 血流検査. *Neurosonology* 9: 17-22, 1996
- 13) Kawaguchi S, Noguchi H, Sakaki T, Morimoto T, Sakaki T, Hoshida T, Yonezawa T, Imai T, Ohichi H: Evaluating the effect of superficial temporal artery to middle cerebral artery bypass on pure motor function using motor activation single photon emission computed tomography. *Neurosurgery* 41: 1065-1072, 1997
- 14) Kawaguchi S, Noguchi H, Goda K, Morimoto T, Sakaki T: Correlation between ophthalmic artery color Doppler flow imaging and SPECT findings in ischemic cerebrovascular diseases. *Neurosonology* 11: 113-117, 1998
- 15) 川口正一郎, 奥野修三, 榊 寿右: 内頸動脈閉塞性病変での眼動脈 Doppler 血流検査所見. *Neurosonology* 13: 184-188, 2000
- 16) Kluytmans M, van der Grond J, van Everdingen KJ, Klijn CJM, Kappelle LJ, Viergever MA: Cerebral hemodynamics in relation to patterns of collateral flow. *Stroke* 30: 1432-1439, 1999
- 17) Kuroda S, Houkin K, Kamiyama H, Mitsumori K, Iwasaki Y, Abe H: 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
- 18) Ogasawara K, Okuguchi T, Sasoh M, Kobayashi M, Yukawa H, Terasaki K, Inoue T, Ogawa A: Qualitative versus Quantitative Assessment of Cerebrovascular Reactivity to Acetazolamide Using iodine-123 -N-Isopropyl-p-Iodoamphetamine SPECT in Patients with Unilateral Major Cerebral Artery Occlusive Disease. *Am J Neuroradiol* 24: 1090-1095, 2003
- 19) Ozgur HT, Walsh K, Masaryk A, Seeger JF, Williams W, Krupinski E, Melgar M, Labadie E: Correlation of cerebrovascular reserve as measured by acetazolamide-challenged SPECT with angiographic flow patterns and intra- or extracranial arterial stenosis. *Am J Neuroradiol* 22: 928-936, 2001
- 20) Powers WJ: Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Ann Neurol* 29: 231-240, 1991