

目で見える 神経超音波診断

Atlas of Neurosonology

眼動脈ドプラ血流検査による内頸動脈血管性病変の評価

1. はじめに

眼動脈は、内頸動脈が脳硬膜を通過した後ウィリス輪を形成する後交通動脈を分枝する直前に、内頸動脈から分岐し視神経管を通過して眼窩内に入る。滑車上動脈、鼻背動脈を終枝とするまでに、網膜中心動脈や前篩骨動脈、涙腺動脈などを分枝し、外頸動脈系と豊富な吻合路をもつ。眼動脈血流は眼動脈自体の狭窄や閉塞で変化したり、内頸動脈閉塞症や狭窄症による眼動脈血流への直接の影響による変化、側副血行路としての役割、眼動脈から栄養される病変等により眼動脈血流は様々な態様を示す^{1,3-6)}。眼動脈ドプラ血流検査ではこれら眼動脈血流の変化が評価可能である。

2. 眼動脈ドプラ血流検査

眼窩内で眼動脈を捕え、眼動脈血流方向と血流波形、収縮期最大流速、pulsatility index (PI), resistance index (RI) を観察する。眼動脈血流方向は、内頸動脈から眼球に向かう方向を順流、その逆を逆流とする。正常の眼動脈血流波形は、立ち上がりが急峻で、peak 後のノッチを特徴とする。(Fig. 1)^{3,5)} 装置は既存のもので可能だが、出力はメーカーに問い合わせ眼窩用に設定する。

3. 診断

まず、眼動脈血流方向を評価する。血流方向は、逆流と順流に大別され、それに to and fro pattern が加わる^{3,5,6)}。

眼動脈血流方向が逆流の場合、内頸動脈の閉塞症や強度狭窄症で順行性の眼動脈血流が途絶し、頭蓋内血流への側副血行路としての眼動脈血流が必要な症例である。(Fig. 2A) この場合、頭蓋内からの後交通動脈や前交通動脈を介した側副血行路の発達が乏しく、血行力学的に脳循環障害の程度が比較的強い。PI 値は、眼動脈が頭蓋内への側副血行路として機能している場合低値であるので、アーチファクトの逆流所見との鑑別に有用である。眼動脈血流の逆流は、眼虚血症候群の発症の可能性が高いので注意を要する²⁾。眼動脈が内頸動脈の起始部で閉塞した場合でも逆流波形を呈する場合がある。

眼動脈血流が to and fro pattern の場合 (Fig. 2B)、眼動脈の圧勾配が、内頸動脈からと、外頸動脈からとが拮抗している状態である。この場合、内頸動脈の強度狭窄症の存在が示唆される⁶⁾。

眼動脈血流が順流の場合、次に波形異常の有無に着目する。異常波形に、アーチ順流型、動脈硬化型、高血流型が主に挙げられる^{3,6)}。アーチ順流型 (Fig. 2C) は、立ち上がりから peak までの時間 (acceleration time) が延長し、peak もなだらかなアーチ状の形状を示し、収縮期最大流速も低下している。アーチ順流

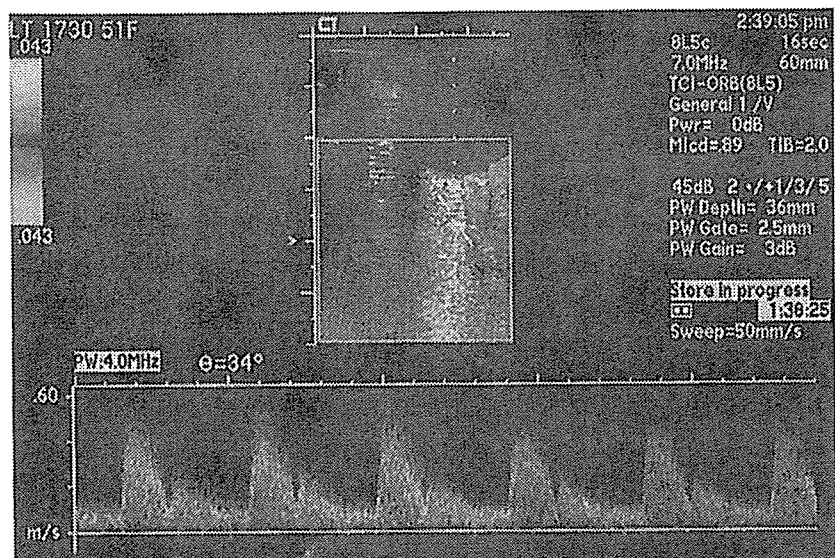


Fig. 1 正常眼動脈ドブラ血流検査所見

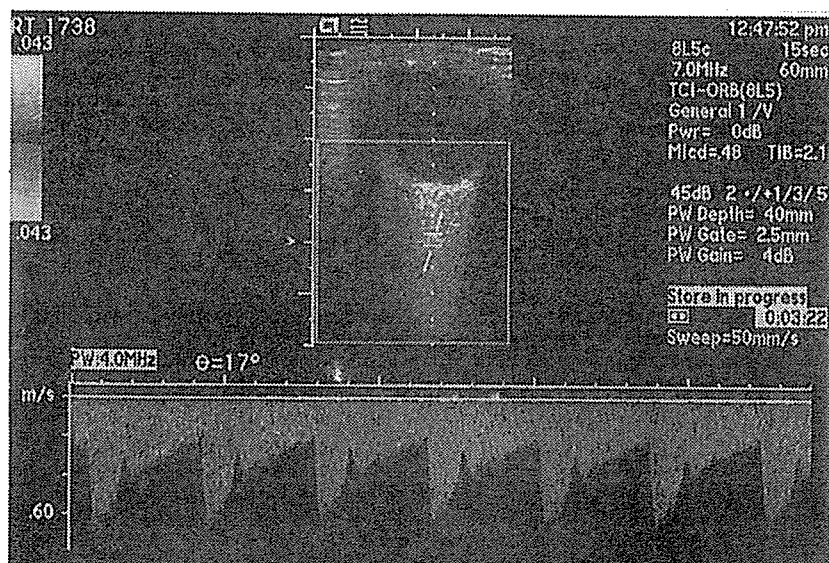


Fig. 2A 異常眼動脈ドブラ血流検査所見：逆流型波形

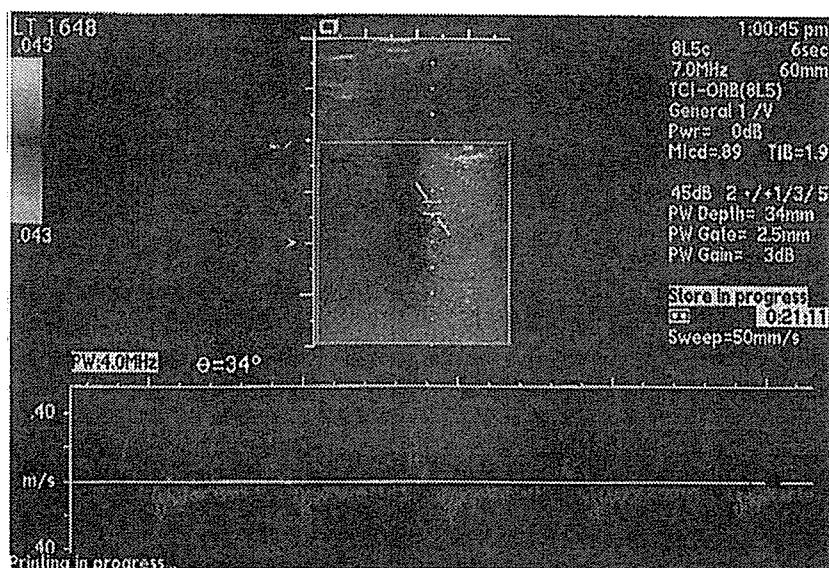


Fig. 2B 異常眼動脈ドブラ血流検査所見：to and fro型波形

型は、内頸動脈閉塞症で頭蓋内側副血行路が発達し眼動脈血流方向が順行性の場合、内頸動脈の高度狭窄症で眼動脈血流に変化が生じた場合、眼動脈自体の狭窄の場合などに出現する。動脈硬化型 (Fig. 2D) は、立ち上がりから peak までの時間は問題ないが、peak での先鋭な部分が途切れた形で、内頸動脈や眼動脈の動脈硬化性の変化を反映すると考えられる。高血流型 (Fig. 2E) では、波形の立ち上がりが正常波形と同様急峻で収縮期最大流速は比較的速く、拡張期血流速度が速い。従って、PI 値も低くなるのが特徴で内頸動脈に近い血流波形を呈する。高血流型は、眼動脈からの分枝を栄養血管とする血管性病変が存在する場合（前頭蓋窩硬膜動静脈瘻等⁴⁾）やモヤモヤ病で前篩骨動脈からのモヤモヤ血管が発達した場合に見られる。

4. 意義

眼動脈ドブラ血流検査所見により内頸動脈血管性病変の血行動態と眼循環の把握が可能である。注意すべき所見として、眼動脈血流の逆流や to and fro 所見、順流であってもアーチ順流型や高血流型の以上波形の所見が挙げられ、これらは頭蓋内、眼窩内での血行動態の異常を強く示唆する所見である¹⁻⁶⁾。

文献

- 1) Costa VP, Kuznice S, Molnar LJ, Cerri GG, Puech-Leao P, Carvalho CA: Collateral blood supply through the ophthalmic artery. A steal phenomenon analyzed by color Doppler imaging. *Ophthalmology* 105: 689-693,

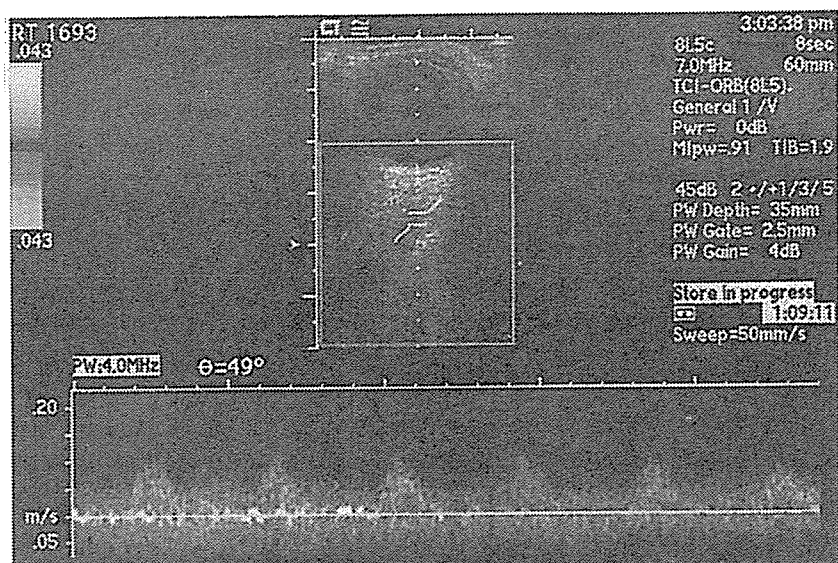


Fig. 2C 異常眼動脈ドプラ血流検査所見：アーチ順流型波形

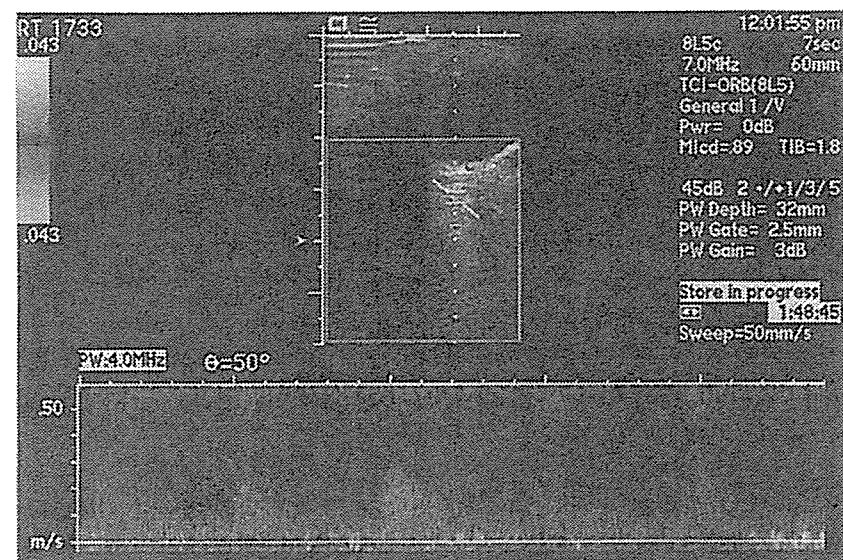


Fig. 2D 異常眼動脈ドプラ血流検査所見：動脈硬化型波形

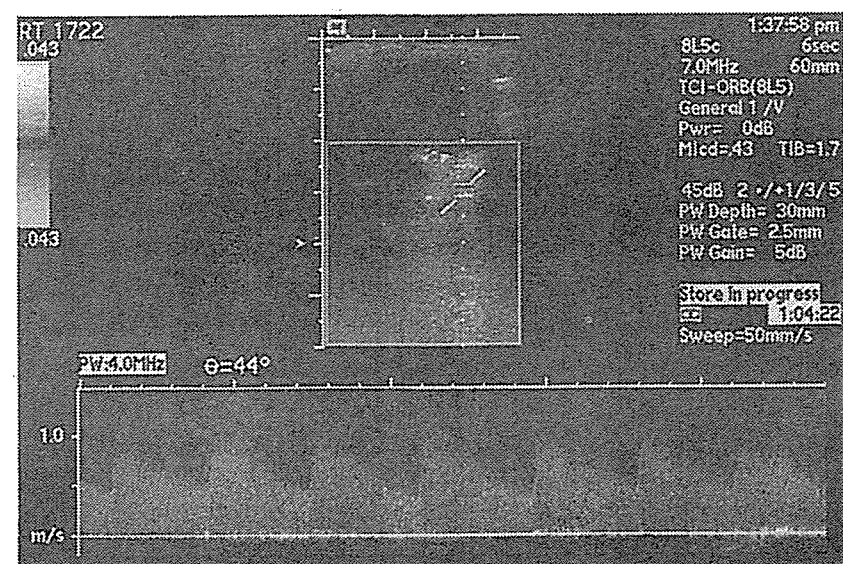


Fig. 2E 異常眼動脈ドプラ血流検査所見：高血流型波形

1998

- 2) Kawaguchi S, Sakaki T, Morimoto T, Okuno S, Nishikawa N: Effects of ocular ischaemic syndrome caused by reversed flow in the ophthalmic artery. Lancet 354: 2052-2053, 1999
- 3) 川口正一郎, 奥野修三, 榎 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
- 4) Kawaguchi S, Sakaki T, Okuno S, Uchiyama Y, Nishioka T: Peripheral ophthalmic artery aneurysm. Report of two cases. J Neurosurg 94: 822-825, 2001
- 5) 西川憲清: 内頸動脈閉塞性疾患に続発する眼病変と対策に関する研究. 眼紀 42:1099-1105, 1991
- 6) Nuzzaci G, Righi D, Borgioli F, Nuzzaci I, Giannico G, Pratesi C, Pulli R, Chiti E, Gori F: Duplex scanning exploration of the ophthalmic artery for the detection of the hemodynamically significant ICA stenosis. Stroke 30: 821-826, 1999

川口正一郎

(Shoichiro KAWAGUCHI)

奈良県立医科大学 脳神経外科
Department of Neurosurgery,
Nara Medical University

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

原 著

頸動脈狭窄性病変に対する STENT 留置術術中眼動脈ド
プラ血流検査

—術中塞栓の観察—

川口正一郎 藤本憲太 三島秀明 朴 永銖 飯田淳一 榊 寿右

奈良県立医科大学脳神経外科

Ophthalmic Artery Flow During Carotid Artery Stenting

Shoichiro KAWAGUCHI, Kenta FUJIMOTO, Hideaki MISHIMA, Young-Su PARK, Jun-ichi IIDA, Toshisuke SAKAKI

Department of Neurosurgery, Nara Medical University, Nara

This paper describes the detection of microembolism in the ophthalmic artery during carotid artery stenting (CAS).

Methods : During the CAS procedure, the ophthalmic artery was examined by color Doppler flow imaging (CDFI) in 18 patients with internal carotid artery stenosis. Ophthalmic artery CDFI provided high intensity transient signals (HITS) and flow direction.

Results : Fifteen patients (83%) showed HITS, and HITS was seen in every CAS phase. During the post-dilatation phase with a distal protection system, HITS was significantly more frequent in patients who underwent saline irrigation than in patients who did not ($p < 0.05$). The ophthalmic artery flow direction was abnormal in 10 patients before the CAS procedure. During CAS, the ophthalmic artery flow direction changed in relation to the CAS phase. After CAS, the ophthalmic artery flow direction was normalized significantly in all patients ($p < 0.05$).

Conclusion : The presence of microemboli in the ophthalmic artery was proved during the CAS procedure as HITS, and it was clarified that the microemboli entered the intracranial or retinal circulation via the ophthalmic artery. During the post-dilatation phase, saline irrigation was a significant risk factor for embolism even with a distal protection system.

Key words : carotid artery stenting, color Doppler flow imaging, HITS, ophthalmic artery

はじめに

頸部頸動脈狭窄性病変に対する治療は NASCET¹⁾をはじめとする大規模試験の結果より、頸動脈血拴内膜剥離術 (CEA) を中心に積極的に行われている。最近頸動脈狭窄性病変に対し CEA に代わって頸動脈ステント留置術 (CAS) が、その技術的進歩とともに施行される機会が増加している¹⁵⁾。しかしながら、CAS 術中の遠位部塞栓は治療に際し重要な問題である^{3,5,10)}。CEA でも同様に術中塞栓が問題となり、そのモニターとして術中手術側中大脳動脈の transcranial Doppler (TCD) による、high intensity transient signals (HITS) の観察が行われる。

著者らは、従来内頸動脈閉塞性病変で眼動脈血流を観察してきた⁶⁾。本研究では、CAS 術中眼動脈でドプラ血流検査を施行し、CAS 術中微小栓子の出現と、眼動脈を介した頭蓋内循環あるいは眼循環への微小栓子流入の可能性、及びその危険因子について、眼動脈血流方向、眼動脈 HITS の所

見より検討した。

対 象

頸部頸動脈狭窄症に対し CAS を施行した 18 例を対象とした。CAS の適応は、CEA に対する NASCET の適応に準じた。男性 15 例、女性 3 例で、平均年齢 69.5 歳であった。狭窄の程度は、NASCET 法で 90% 以上狭窄が 14 例、70% 以上狭窄が 4 例で、神経症状は transient ischemic attack (TIA) 15 例、reversible ischemic neurological deficit (RIND) 3 例であった。頸部頸動脈超音波検査によるブラーク性状の評価⁴⁾は、安定ブラーク 7 例、不安定ブラーク 11 例であった。血管撮影または頸部頸動脈超音波検査で狭窄部位に潰瘍形成を認めた症例は 10 例で、他の 8 例は潰瘍形成を認めなかった。術後一過性の神経症状が 3 例で出現したが、退院時神経学的異常所見を呈した症例はなかった。

ステント留置術は、全身麻酔下に、大腿動脈より頸動脈にシースを挿入し、前拡張の後、スマートステントを留置

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 January 21, 2005 ; Accepted March 23, 2005]

Table 1 HITS in the Ophthalmic Artery in Each Phase of Carotid Artery Stenting

	Before sheath placement	Sheath placement	Wiring	Pre- dilatation	Stent deployment	Post- dilatation	After sheath removal	Through the procedure
HITS was seen	0	4	8	11	10	11	0	15
HITS was not seen	18	14	10	7	8	7	18	3

HITS: high intensity transient signals

(cases)

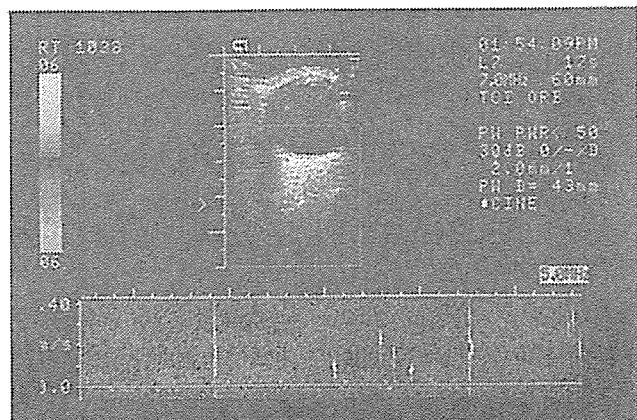


Fig. High intensity transient signals (arrows) in the ophthalmic artery revealed by ophthalmic artery color Doppler flow imaging.

し、ステント遠位部内頸動脈のバルーンによる閉塞を行い、後拡張を行った。この際、血栓やデブリの回収のため、初期の9例では血液の吸引とその後生理的食塩水による洗浄を行った。後期の9例では洗浄を行わず、血液の吸引のみで回収した。遠位部バルーンの閉塞を解除し、血管撮影で十分な拡張を確認しシースを抜去した。

方 法

CAS術中に、ドプラ血流検査で術側眼動脈血流を観察し、眼動脈の high intensity transient signals (HITS) 出現の有無、血流方向を評価した。ドプラ血流検査は、従来著者が報告してきた方法にて行なった⁶⁾。Acuson社製 Computed Sonography 128XP/10により、7MHzのリニア型のプローブで、出力 50mw/cm²で行った。プローブの保持は手動的に行った。眼動脈血流での HITS の診断基準は、TCDによる中大脳動脈の HITS²⁾に準じたものとした。周辺の信号より高信号で、一方向性で、心拍と無関係に出現し持続時間は 300 msec以下で、特有の chirping soundを伴うものとした (Fig)。眼動脈の血流方向は、眼窩先端部より眼球へ向かうものを順流、その逆を逆流とした。

眼動脈ドプラの観察は、CASの開始から終了時まで経時的に行った。CASの手技に従って観察期間を、1) ガイドシース挿入前、2) ガイドシース留置時、3) ワイヤ操作時、4) 前拡張時、5) ステント留置時、6) 後拡張時、7) ガイドシース抜去後の7期に分割し、各時期での HITS 出現の有無と、眼動脈の血流方向を観察した。

統計学的解析は、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 HITS (Table 1)

CAS術中いずれかの時期に HITS を認めた症例は 15 例 (83%) で、3 例 (17%) では HITS を認めなかった。CASの手技による HITS の出現頻度は、後拡張時に最も多く、次に前拡張時での出現頻度が高かった。CASの各手技で何れかの症例で HITS が認められ、HITS が全く出現しない CAS の手技はなかった。後拡張時 HITS を認めた症例は 11 例であった。後拡張時生理的食塩水による洗浄を行なった9例中8例 (89%) に HITS を認めたが、洗浄を行わず吸引のみで血栓等を回収した9例では3例 (33%) のみで HITS を認め、洗浄を行なった症例で有意に ($p < 0.05$) HITS の出現が多かった。

狭窄部のプラーク性状による HITS 出現の解析では、不安定プラークでは 11 例中全例で、安定プラークでは 7 例中 4 例 (57%) と、不安定プラークで有意に ($p < 0.05$) 多く HITS を認めた。潰瘍形成のあった症例では全例 (10 例) で術中 HITS の出現を何れかの手技で認めたが、潰瘍形成のなかった症例では 8 例中 5 例 (57%) で HITS を認め、潰瘍形成のあった症例で、有意に ($p < 0.05$) HITS の出現頻度が高かった。

2. 眼動脈血流方向 (Table 2)

眼動脈の血流方向はガイドシース挿入前、順流 8 例、逆流 9 例、to and fro 1 例であった。CAS術中眼動脈血流方向は手技に応じて血流方向は変化し、術前順流であった症例でも観察中逆流となる症例やその逆の症例も存在した。ステント留置術終了時、ガイドシース抜去時には全例、眼動脈血流方向は順流となった。血流方向は、CAS開始時に比べ統計学的に有意に ($p < 0.05$) 改善した。

考 察

CAS術中微小栓子は内頸動脈より頭蓋内循環へ直接流入する場合もあるが、CASの手技や側副血行路の発達程度により眼動脈を介した頭蓋内循環への流入が考えられる¹⁾。しかしながら、実際眼動脈で微小栓子が確認され、頭蓋内または眼循環への流入を明らかにした報告は本報告を含め著者らのもの以外ない⁷⁾。本報告で著者らは、CAS中の眼動脈で微小栓子を確認し、その流通経路としての眼動脈の存

Table 2 Ophthalmic Artery Flow Direction in Each Phase of Carotid Artery Stenting

	Before sheath placement	Sheath placement	Wiring	Pre- dilatation	Stent deployment	Post- dilatation	After sheath removal
Antegrade	8	8	7	4	11	1	18
To and fro	1	1	2	0	1	1	0
Reversed	9	9	9	14	6	16	0

(cases)

在を明らかとした。MCAでのTCDによるHITSの観察では、当然ながら頭蓋内MCAへ流入した微小栓子を捉えることは可能だが、その流入経路の評価は不可能である^{8,9)}。本研究では従来から頭蓋内への微小栓子の主な流入経路として考えられてきた眼動脈の存在を、眼動脈ドプラ血流検査によるHITSの観察から明らかとした。

1990年SpencerらはCEA術中TCDによるMCA血流の観察で、血流信号より明らかに異なる信号としてHITSを検出し、それが微小栓子と関連することを報告した¹⁴⁾。また、HITSが存在すると脳梗塞の危険が高まることや、HITSは無症候性頸動脈狭窄症に比較し症候性頸動脈狭窄症でより多く認められることも報告されている^{8,13)}。MCAにおけるHITSの診断基準は装置や施設間の差もあり確固たるものはないが、一般的に、(1)検査施行中の注意深い観察によるアーチファクトの除外、(2)一方向性のシグナル、(3)背景信号と区別するデシベル閾値が6dB以上、(4)短い持続時間(300ms以下)、(5)Chirp音やsnap音を伴っている、(6)dual gateで時間差があるなどの条件²⁾が挙げられている。本報告では眼動脈における微小栓子をHITSとして観察し検討した。眼動脈でのHITSの報告はなく、MCAでのTCDによるものに準じ眼動脈HITSについて本報告では検討した。今後、眼動脈におけるHITSの診断基準について臨床的意義とともに検討を加える必要がある。

今回の研究では、眼動脈の血流方向も観察した。眼動脈の血流方向は、CAS操作の進行とともに適宜変化した。術前、眼動脈が順流であった症例でも、ワイヤー操作や、遠位部でのバルーンによる閉塞により直ちに眼動脈は逆流する。この経路を介して、CAS術中微小栓子は容易に頭蓋内循環に流入することが明らかとなった。また、順流でHITSが認められれば、微小栓子は眼循環に到達し眼虚血を来す。従って、眼動脈血流方向はCAS術中塞栓が生じる部位の推測に重要な要素となる。後拡張時、塞栓性物質除去のために、たとえ遠位部内頸動脈のバルーンによる閉塞を行っていたとしても、塞栓物質を外頸動脈系に洗浄し流すことは逆流している眼動脈血流を介し、頭蓋内塞栓を誘発する危険性があり是非とも避けるべき手技であることが明らかとなった。

今回の検討では、狭窄部に潰瘍形成や、頸動脈エコーで不安定プラークの性状を示す症例ではHITSの出現が多かつ

た点は、従来の報告と一致する^{4,12)}。しかしながら、これら術中塞栓のリスクファクターのない症例でも、約60%の症例でHITSを認め、これらの所見とは無関係に微小栓子が形成される可能性があり術中常に注意する必要がある。

本研究では、眼動脈血流をドプラ血流検査で行なった。従来から、著者らは本法を用いて眼動脈血流を内頸動脈閉塞性病変で観察し報告して来た⁶⁾。本検査法は手技としては確立されており比較的容易に眼動脈の血流方向、ドプラによる血流速度の評価が可能である。注意点は超音波により生じる熱の放散の点である。著者らは、従来から出力を十分に低下させ、眼球に対する安全性で問題ない範囲の出力で行なっている。ドプラによる眼動脈血流検査はCASの手技中経時的に行なった。しかしながら、プローブの固定の問題や、眼球及び眼動脈の拍動その他により観察部位が多少ずれを生じることがあり同一部位に検査中一刻の欠落もなく持続的に観察することは不可能であった。実際、眼動脈の観察を20-30秒間程度持続したら、数秒間観察は欠落せざるを得なかった。

眼動脈に対するドプラ血流検査が間欠的にならざるを得ないことは本研究における問題点でもある。それは、HITS把握のfalse negativeの可能性である。ドプラから眼動脈がずれた際にHITSとしてとらえるべきものが、眼動脈を通過した可能性は存在する。MCAでのHITSの観察は、単位時間あたりのHITSの出現頻度で論じられることが多い。しかしながら、今回の眼動脈の観察ではHITSの出現頻度の評価は、上記の方法論的要因から不可能であるので、本研究では各手技におけるHITSの出現の有無で評価し検討した。

本研究は対象とした症例数も少なく、眼動脈ドプラ血流検査ならではの検査上の問題もあり、結果の解釈には十分に注意を要する。今後、眼動脈でのHITSの出現頻度の検討が可能な検査法を考案し、CAS術中HITSの頭蓋内への流入経路を含めた検討を行う必要がある。また、MCAでのTCDによるHITSの所見との比較や、術後MRI所見との対比等により、本検査法の意義を検証する必要がある。

結 語

眼動脈ドプラ血流検査により、CAS術中術側眼動脈で81%の症例でHITSが認められた。眼動脈血流方向は、CASの手技に応じて適宜変化した。HITSは眼動脈血流方向と無関係

に出現し、眼動脈を介した頭蓋内、眼循環塞栓の可能性が明らかとなった。不安定プラークや潰瘍形成、後拡張時の洗浄は、術中微小栓子のリスクファクターであった。

文 献

- 1) Al-Mubarak N, Roubin GS, Vitek JJ, Iyer SS, New G, Leon MB: Effect of Distal-balloon protection system on microembolization during carotid stenting. *Circulation* 104: 1999-2002, 2001
- 2) 荒川竜樹, 古賀政利, 大坪亮一, 木村和美, 矢坂正弘: Microembolic signals 検出方法の実際. *Neurosonology* 13: 96-99, 2000
- 3) Cohen JE, Lylyl P, Ferrario A, Gomori JM, Umansky F: Carotid stent: The role of cerebral protection devices. *Neurol Res* 25: 162-168, 2003
- 4) Gray-Weale AC, Graham JC, Burnett JR, Byrne K, Lusby RJ: Carotid artery atheroma: comparison of preoperative B-mode ultrasound appearance with carotid endarterectomy specimen pathology. *J Cardiovasc Surg* 29: 676-681, 1988
- 5) Kastrup A, Groschel K, Krapf H, Brehm BR, Dichgans J, Schulz JB: Early outcome of carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection devices. *Stroke* 34: 813-819, 2003
- 6) 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
- 7) 川口正一郎, 藤本憲太, 三島秀明, 朴 永銖, 飯田淳一, 榊 寿右, 中川裕之, 吉川公彦: 頸動脈狭窄性病変に対する STENT 留置術術中塞栓—眼動脈ドプラ血流検査による観察—. *日本血管内治療学会誌* (投稿中)
- 8) Markus HS, Harrison MJ: Microembolic signal detection using ultrasound. *Stroke* 26: 1517-1519, 1995
- 9) Markus HS: Monitoring embolism in real time. *Circulation* 102: 826-828, 2000
- 10) Muller-Hulsbeck S, Janke T, Liess C, Glass C, Grimm J, Martin H: Comparison of various cerebral protection devices used for carotid artery stent placement: An in vitro experiment. *J Vasc Interv Radiol* 14: 613-620, 2003
- 11) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *N Engl J Med* 339: 1415-1425, 1998
- 12) Schulte-Altdorneburg G, Groste DW, Felszeghy S, Kellermann M, Popa V, Hegedeus D, Schmid M, Modis L, Ringelstein EB, Csiba L: Accuracy of in vivo B-mode ultrasound compared with pathological analysis. *Stroke* 32: 1520-1524, 2001
- 13) Siebler M, Kleinschmidt A, Sitzer M, Steinmetz H, Freud HJ: Cerebral microembolism in symptomatic and asymptomatic high-grade internal carotid artery stenosis. *Neurology* 44: 615-618, 1994
- 14) Spencer MP, Thomas GI, Nicholls SC, Sauvage LR: Detection of middle cerebral artery emboli during carotid endarterectomy using transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 21: 415-423, 1990
- 15) Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Oureil K: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 351: 1493-1501, 2004

Elevation of plasma oxidized LDL in acute stroke patients is associated with ischemic lesions depicted by DWI and predictive of infarct enlargement

Masaaki Uno*, Masahumi Harada**, Osamu Takimoto*, Keiko T. Kitazato*, Atsuhiko Suzue*, Kazuhide Yoneda**, Naomi Morita**, Hiroyuki Itabe*** and Shinji Nagahiro*

*Departments of Neurosurgery and **Radiology, School of Medicine, University of Tokushima, Tokushima, Japan

***Department of Microbiology and Molecular Pathology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University, Kanagawa, Japan

Oxidized low-density lipoprotein (OxLDL) plays a major role in atherosclerosis. We undertook the present study to clarify the relationship between plasma OxLDL and the ischemic volume. We used ELISA to determine plasma OxLDL levels, and performed diffusion- and perfusion-weighted MRI (DWI, PWI) to measure the ischemic volume in 44 ischemic stroke patients. Based on the location of the ischemic lesion, they were divided into three groups: Group I (GI, n=21) had cortical lesions, Group II (GII, n=17) had lesions in the basal ganglia or brain stem, and Group III (GIII, n=6) had massive lesions that involved one entire hemisphere. In GI, but not GII and GIII, plasma OxLDL was significantly higher than in 19 age-matched controls ($p<0.01$) and was significantly correlated with the initial ischemic volume visualized on DWI ($p=0.01$), PWI ($p<0.01$), and the DWI-PWI mismatch ($p<0.05$). A persistent increase in plasma OxLDL was associated with enlargement of the ischemic lesion in the early phase after the insult. These findings suggest that elevated plasma OxLDL levels are associated with moderate ischemic damage in patients with cortical lesions (GI), but not those with massive hemispheric lesions (GIII), which may be irreversible. In addition, elevated plasma OxLDL may represent a predictor of enlargement of the ischemic lesion. [Neurol Res 2005; 27: 94–102]

Keywords: OxLDL; diffusion-weighted imaging; perfusion-weighted imaging; cerebral ischemia

INTRODUCTION

The treatment outcomes in patients with acute ischemic stroke remain unsatisfactory and effective new therapies are needed to improve their prognosis^{1,2}. The ability to distinguish between patients with potentially salvageable ischemic tissue and those with irreversible damage represents a crucial factor for the development of effective treatments. Oxidized low-density lipoprotein (OxLDL) plays a prominent role in the pathogenesis of atherosclerosis^{3–5} and elevated plasma OxLDL levels were associated with coronary disease^{6,7}. In our previous study⁸, we used specific antibody against oxidized phosphatidylcholine (FOH1a/DLH3)⁹ by which OxLDL is recognized, and first demonstrated the significant association between raised plasma OxLDL and acute cerebral infarction, especially cortical infarction. We posited that plasma OxLDL

reflects oxidative stress in stroke patients and that it is a more specific biological marker than conventional risk factors in ischemic stroke patients⁸.

While it remains to be clarified, whether plasma OxLDL elevation is linked directly to brain damage, we speculated that it is associated with large lesion volumes. If the plasma OxLDL levels were, in fact, correlated with the severity of brain damage and could predict the expansion of the ischemic lesion, then plasma OxLDL would represent a useful biomarker to determine whether an acute ischemic stroke patient retained tissue responsive to treatment of the infarction.

Diffusion- and perfusion-weighted imaging (DWI, PWI) studies are the essential elements of an integrated MR examination of acute stroke patients, and they are the most widely used methods for the diagnostic evaluation and management of patients with ischemic lesions^{10,11}. The region exhibiting PWI abnormalities in the presence of normal DWI findings is termed the DWI-PWI mismatch and appears to facilitate an approximation of the potentially salvageable ischemic area^{10–12}. If, in addition to MRI and CT findings, we had

Correspondence and reprint requests to: Dr Masaaki Uno, Department of Neurosurgery, School of Medicine, University of Tokushima, 3-18-15, Kuramoto-cho, Tokushima, 770-8503, Japan. [muno@clin.med.tokushima-u.ac.jp]

available an easily accessible peripheral biomarker to provide information on the degree of brain damage, this would aid in assessing the diagnosis and monitoring of patients with cerebral infarction.

Based on these considerations, we set out to determine the relationship between the plasma OxLDL level, and the stroke volume and neuronal deficits, and evaluated whether a plasma marker is useful for identifying reversible brain damage in patients with acute cerebral infarction.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

Our study population consisted of 44 patients (25 men, 19 women) ranging in age from 35 to 84 years (mean \pm SD, 68.3 ± 11.6 years) who had suffered an ischemic cerebral infarct. The controls were 19 age-matched healthy volunteers who had no history of cerebrovascular accidents (nine men and 10 women, aged from 34 to 74 years; mean \pm SD, 61.2 ± 9.6 years). The patients had been admitted consecutively between February 2000 and March 2002 to the Department of Neurosurgery at the University of Tokushima Hospital. Prior informed consent was obtained from all study participants or their relatives. All patients underwent an MRI examination at admission; echocardiography and extracranial duplex ultrasound were also performed in all patients. A diagnosis of stroke was based on clinical findings. An NIH Stroke Scale (NIHSS)^{13,14} score was assigned at admission, and again 30 days after stroke onset or upon discharge. Baseline data (age, sex), conventional vascular risk factors (hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia), previous atrial fibrillation were recorded. Patients whose pertinent data could not be evaluated at the time of stroke onset and those with hemorrhagic infarction were excluded from this study. Four authors (MU, OT, AS and SN) blinded to the results of the OxLDL level studies classified the 44 patients into three groups based on clinical manifestations. As shown in *Table 1*, 17 patients were in the cardioembolic, 16 in the atherothrombotic and 11 in the lacunar infarction category. The stroke subtypes were defined according to the TOAST classification system¹⁵. The atherothrombotic infarction group included patients with clinical and imaging findings of either significant stenosis or occlusion of a major artery, or a branch of the cortical artery, presumably due to atherosclerosis. The cardioembolic infarction group included patients with arterial occlusion presumably due to an embolus arising in the heart. The lacunar infarction group included patients with one of the traditional clinical lacunar syndromes and no evidence of cerebral cortical dysfunction, and patients whose MRI did not show lesions exceeding 1.5 cm in diameter. Using the results of MRI studies, patients with cerebral infarction were further subdivided into three groups according to the site of the infarction (*Table 1* and *Figure 1*). Group I (GI, $n=21$) consisted of patients whose infarction was located in cortical regions in the cerebral hemisphere and involved the frontal-, parietal-, and temporal lobe,

or the occipital lobe and cerebellum. Group II (GII, $n=17$) contained patients whose infarcts involved basal ganglia regions in the anterior circulation (putamen, caudate head), corona radiata, or brain stem and thalamus. Patients with massive infarcts (ischemic volume >100 cm³) that involved the cortex and basal ganglia were assigned to Group III (GIII, $n=6$). Risk factors for each group are also shown in *Table 1*. MR angiography (MRA) or cerebral angiography revealed occlusion/stenosis of the internal carotid artery (ICA) or horizontal portion of the middle cerebral artery (MCA) in 14 of the 21 GI patients (66.7%). Of the 17 GII patients, two (11.8%) had ICA or MCA occlusion/stenosis, and all GIII patients manifested ICA or MCA occlusion. All patients were scored on the modified Rankin scale (mRS) at 1 month after stroke onset or at the time of discharge.

Blood sampling

Venous blood samples for OxLDL assay and other biochemical analyses were obtained on admission (within 24 hours following stroke onset), and 3, 7, 14 and 30 days after onset. To measure plasma OxLDL levels, blood was drawn into tubes containing EDTA-2Na and centrifuged at 4°C for separation. Other routine chemical laboratory assays were performed according to protocols established by our Clinical Laboratory Department.

Isolation of LDL

LDL isolation was performed by potassium bromide stepwise density-gradient ultracentrifugation as described previously¹⁶. Standard OxLDL was prepared by incubating LDL with 5 μ M CuSO₄ at 37°C for 3 hours and anti-OxLDL mAb was prepared as described previously¹⁶.

Table 1: Demographic characteristics of the patients

	GI	GII	GIII
N	21	17	6
Male/female (n)	14/7	7/10	4/2
E/A/L (n)	11/10/0	1/5/11	5/1/0
Age (years)	67.8 ± 12.6	66.1 ± 11.8	76.0 ± 5.5
OxLDL (ng/ μ g/apoB)	0.26 ± 0.14	$0.16 \pm 0.04^*$	0.22 ± 0.10
DWI (cm ³)	18.2 ± 11.0	1.8 ± 2.2	$288.0 \pm 174.3^{**}$
PWI (cm ³)	64.9 ± 66.4	$1.4 \pm 0.9^*$	MV
DWI-PWI mismatch	48.4 ± 64.0	$-1.0 \pm 2.6^*$	MV
Initial NIH stroke scale	8.2 ± 6.1	$3.8 \pm 3.1^*$	$24.8 \pm 6.8^{**}$
Modified Rankin Scale	2.5 ± 1.4	1.7 ± 0.8	$5.3 \pm 1.2^{**}$
Hypertension (%)	66.7	47.1	83.3
Diabetes mellitus (%)	47.6	41.2	50.0
Atrial fibrillation (%)	38.1	11.8	33.3
Hyperlipidemia (%)	38.1	52.9	16.7

Values are number (n), percentage (%) or mean \pm SD. E/A/L, stroke types defined according to TOAST classification system; E, cardioembolic; A, atherothrombotic; L, lacunar infarction. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ vs GI group by ANOVA followed by Scheffe's test. OxLDL, oxidized low density lipoprotein; NIH National Institutes of Health; MV, missing value.

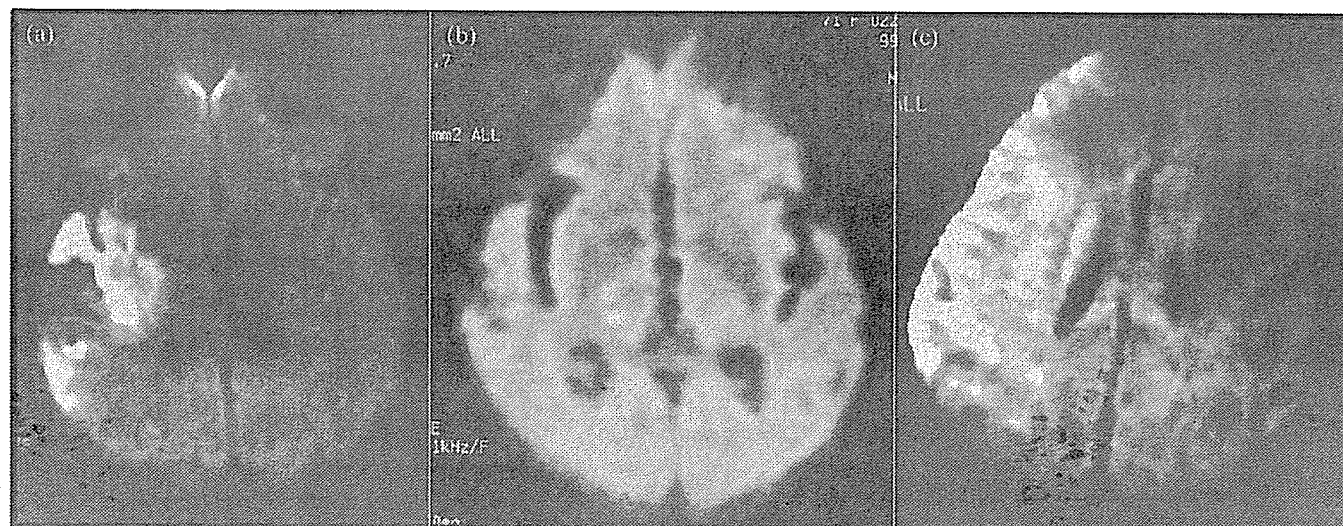


Figure 1: Diffusion-weighted images (DWI) for the three groups classified according to the location of the lesions. (a) Group I: cortical lesions. (b) Group II: lacunar lesions in the basal ganglia. (c) Group III, massive lesions involving one entire hemisphere

Determination of plasma OxLDL levels

To measure plasma OxLDL levels we used the same procedure as in our previous study⁸. Briefly, a sandwich ELISA procedure was performed with monoclonal Ab against oxidative phosphatidylcholine (FOH1a/DLH3; DLH3)⁹ and apoB IgG antibody (Boehringer, Germany). The complex was detected by phosphatase-conjugated donkey anti-sheep IgG antibody (Chemicon, USA) and visualized by incubation with a substrate solution containing 1 mg/ml disodium *p*-nitrophenyl-phosphate hexahydrate (Wako, Japan). Absorbance at 405 nm was measured for comparison with a standard curve obtained under the same assay conditions. Simultaneously, we ran a parallel set of ELISA using anti-apoB mAb (OEM, USA) to determine the amounts of apoB in the same lipoprotein fractions. The OxLDL levels were expressed as amount of OxLDL per µg of apoB protein.

Determination of ischemic lesion and size

MRI was performed with a 1.5 Tesla unit (Sigma Horizon; GE Medical System, Milwaukee, WI) with echo-planar capabilities. The acquisition parameters for DWI were as follows: 10,000 ms/95 ms (repetition time/echo time), 128 × 128 matrix, 5 mm-thick sections, 1.5 mm inter-slice gap, 12 axial sections and diffusion gradients of 15 mT/m applied in three orthogonal directions. The *b* value was 0 and 1000 s/mm¹⁰. PWI was performed using the flow-sensitive alternating inversion recovery (FLAIR) method¹⁰. The FLAIR technique is based on IR-prepared echo-planar imaging sequences. After the collection of slice-selective and non-slice selective IR images, two different images were subtracted to obtain blood-flow imaging. The measurement conditions for FLAIR were as follows: time of repetition (TR)=2 seconds, echo time (TE)=10 ms, inversion time (TI)=1200 ms, slice thickness=8 mm, 5 mm inter-piece gap, field of view (FOV)=24 cm, non-slice selective pulse four times thicker than the selective pulse, matrix=96 × 96 pixels and number of

excitations=100. The volumes of hyperintensity on DWI and of hypointensity on PWI were determined by three experienced neuroradiologists (MH, KY, NM) blinded to the clinical status of the patients. Utilizing GE calculating software, the lesion volume on DWI, PWI and the DWI-PWI mismatch were calculated [DWI/PWI mismatch volume (cm³)=initial lesion volume on PWI minus initial lesion volume on DWI].

Statistics

Sequentially obtained data, expressed as the mean ± SD, were analysed with the Mann-Whitney *U*-test for two-group comparison; ANOVA, followed by Scheffe's test was used for more than three-group comparisons. The correlation between the OxLDL level, and the stroke volume and neuronal deficits was examined by the Spearman rank correlation test. Statistical analyses were performed on a Macintosh computer running statistical software (Stat View 4.0). Statistical significance was considered as *p*<0.05.

RESULTS

Plasma OxLDL level, ischemic volume, neuronal deficits and risk factors in 44 patients with ischemic stroke

The characteristics of our patients are presented in Table 1 and Figure 2. Patients with cortical lesions (GI) had significantly higher OxLDL levels than patients with lesions in the basal ganglia or brain stem (GII), and the controls (*p*<0.05, *p*<0.01, respectively). Admission DWI showed that GI patients tended to manifest a higher ischemic volume than GII patients (18.2 ± 11.0 vs 1.8 ± 2.2 cm³, mean ± SD). In patients with massive lesions that involved one entire hemisphere (GIII), the infarct volume was significantly larger than in the other two groups (>100 cm³, *p*<0.01). The abnormal area depicted by PWI and the DWI-PWI mismatch was significantly larger in GI than GII (*p*<0.05 each). Due to their bad clinical condition, only two of six GIII patients

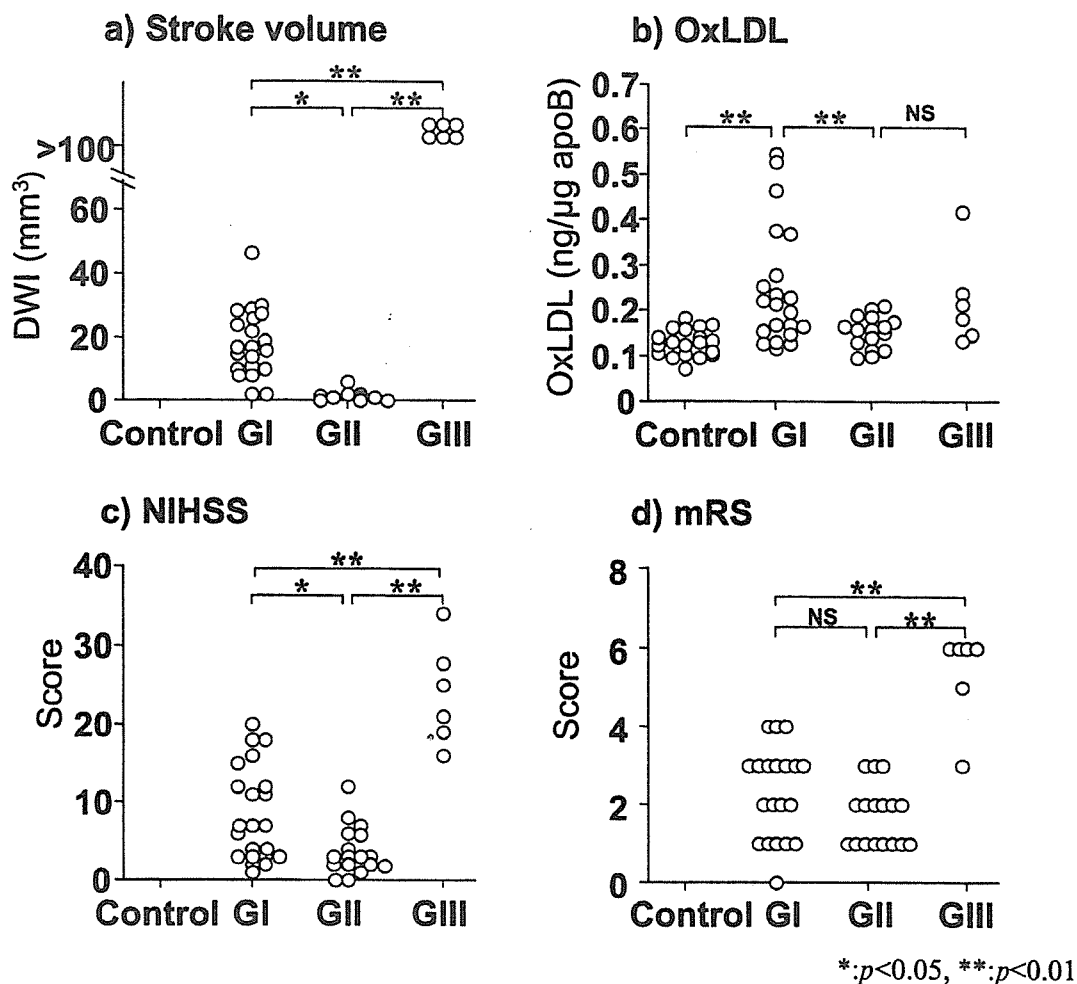


Figure 2: Stroke volume, plasma OxLDL, NIH stroke scale and modified Rankin Scale of each study group. (a) Stroke volume. (b) Plasma OxLDL level. (c) NIH stroke scale. (d) Modified Rankin Scale

were available for PWI and DWI–PWI mismatch study, a number too small for statistical analysis. The admission NIHSS was significantly higher in GI than GII ($p < 0.05$) and the mRS score of GIII patients was significantly higher than in the other two groups ($p < 0.01$).

Correlation between plasma OxLDL levels, and ischemic volume depicted on DWI and PWI, and DWI/PWI mismatch

As shown in Figure 3a–c, in GI, there was a significant correlation between plasma OxLDL and the infarct volume based on DWI ($p = 0.01$), PWI ($p < 0.01$) and DWI–PWI mismatch findings ($p < 0.05$). In GII, plasma OxLDL was not correlated with the ischemic volume assessed by DWI ($r = 0.043$, Figure 3d) and PWI ($r = 0.076$, data not shown). In GIII, plasma OxLDL was not significantly elevated and there was no correlation with the ischemic volume (data not shown).

Correlation between neuronal deficits assessed by NIHSS, plasma OxLDL, and integrated ischemic volume determined by DWI and PWI in GI

As shown in Figure 4a,b, in GI the NIHSS score was associated with the initial stroke volume; the association

appeared to be stronger with the PWI than the DWI lesion volume. In addition, there was a significant correlation between plasma OxLDL and the initial NIHSS score, but not with the mRS score (Figure 4c,d).

Elevation of plasma OxLDL in the early phase is predictive of infarct enlargement

Figure 5 depicts changes in OxLDL and lesion volume determined by DWI that evaluated between stroke onset and 3 days after the insult, in GI and GII patients. In GI, plasma OxLDL remained significantly elevated ($p < 0.01$) compared with the control and the elevation was associated with further enlargement of the lesion volume as determined by DWI. However, during the chronic phase after ischemic stroke, it decreased to the control level; this finding coincides with the observations we reported in our previous study⁸ (data not shown).

Illustrative case

This 81-year-old woman presented with total aphasia and was admitted to our hospital 3 hours after stroke onset. She was lethargic and her ECG showed atrial

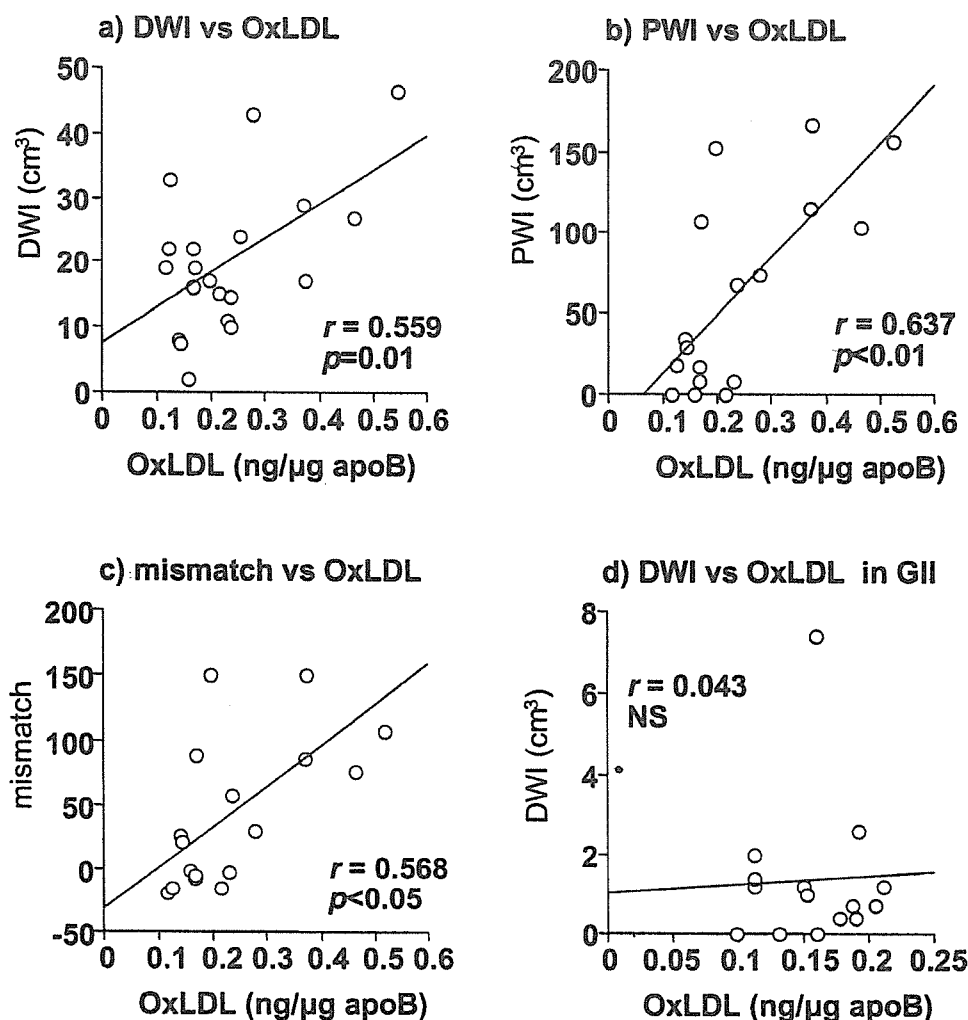


Figure 3: Relationship between plasma OxLDL level and stroke volume in Group I and II patients. (a) Group I, plasma OxLDL and stroke volume (DWI). (b) Group I, plasma OxLDL and stroke volume (PWI). (c) Group I, plasma OxLDL and mismatch volume (DWI and PWI). (d) Group II, plasma OxLDL and stroke volume (DWI)

fibrillation. Her admission NIHSS score was 11. Her initial DWI demonstrated hyperintensity in the left temporal lobe (Figure 6a,b); the lesion volume was 27 cm³. Her plasma OxLDL was 0.298 ng/μg apoB. MRA showed occlusion of the left ICA (Figure 6c). We classified this infarction as cardioembolic and assigned her to GI. Serial DWI obtained 3 days after stroke onset showed enlargement of the lesion volume to 42 cm³ (Figure 6d,e) and her plasma OxLDL had increased to 0.418 ng/μg apoB. She regained alertness and her aphasia improved slightly. At discharge, 17 days after the insult, her NIHSS score was 8.

DISCUSSION

The present results of DWI, PWI and DWI-PWI mismatch studies showed that in stroke patients with cortical infarcts (GI), the plasma OxLDL levels were correlated with the initial ischemic volume. Sequential studies over 3 days post-insult showed that a persistent increase in plasma OxLDL was associated with enlargement of the infarct volume. On the other hand, in

patients with severe massive infarction involving the entire hemisphere (GIII), plasma OxLDL did not increase significantly. DWI and PWI studies showed that the plasma OxLDL level in patients with small subcortical infarcts remained similar to the control and was not correlated with the infarct volume. In our previous study⁸, plasma OxLDL increased immediately after stroke onset especially in patients with cortical infarction and continued to increase for 7 days. It returned to the baseline between 14 and 30 days after the insult. These and our current results suggest that the observed OxLDL elevation reflects progressive oxidative damage in patients with ischemic lesions and may be predictive of enlargement of the lesion during the acute phase. In contrast, in GIII patients plasma OxLDL levels did not increase significantly, although their mRS score at discharge was significantly worse than in the other two groups. Therefore, plasma OxLDL did not reflect irreversible damage to cerebral tissue in patients with massive infarction.

Elevation in free radicals may be an etiological factor in stroke¹⁶ and there is convincing evidence that in

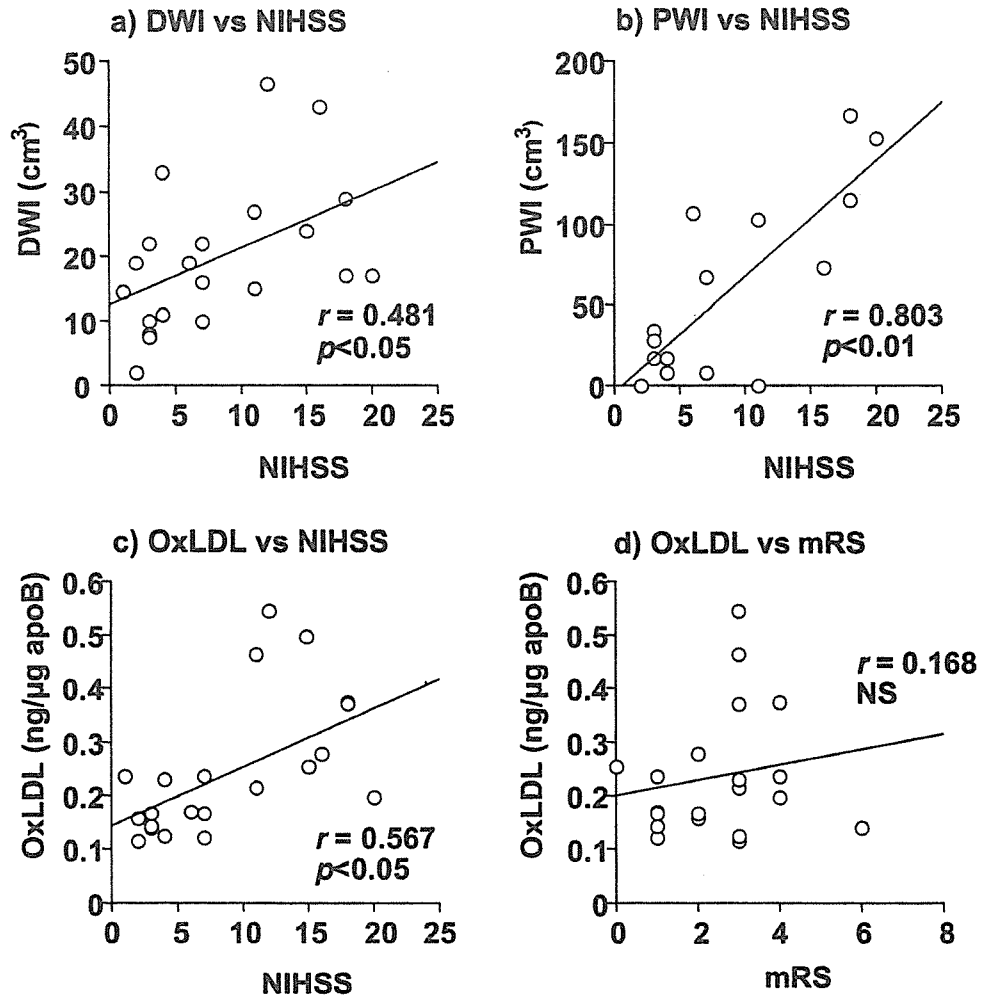


Figure 4: Relationship between NIH stroke scale (NIHSS), and stroke volume and plasma OxLDL in Group I patients. (a) NIHSS and stroke volume (DWI). (b) NIHSS and stroke volume (PWI). (c) NIHSS and plasma OxLDL level. (d) NIHSS and modified Rankin Scale

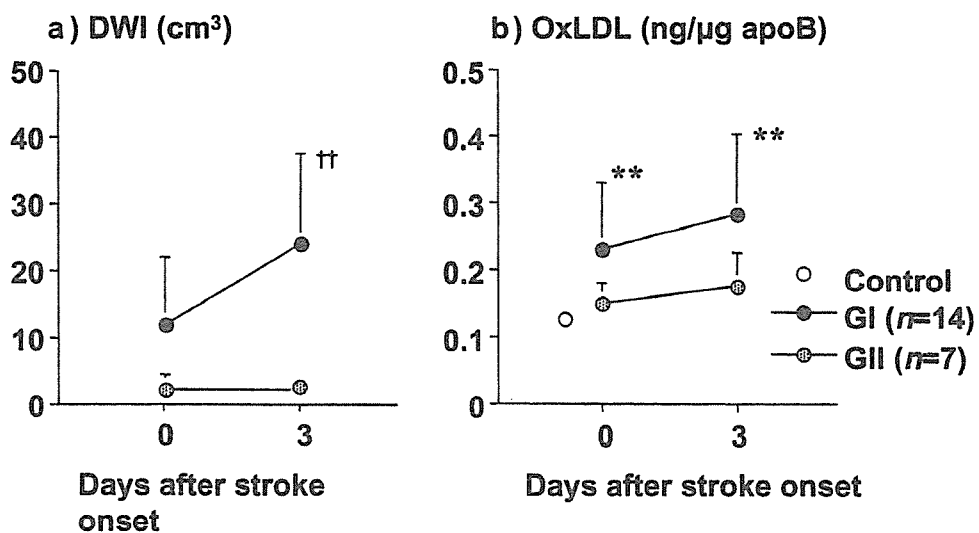


Figure 5: Group I and II patients. Plasma OxLDL level and lesion volume (DWI) at stroke onset and 3 days later. (a) Changes in the lesion volume (DWI). (b) Changes in plasma OxLDL. $\dagger\dagger P < 0.01$ to Day 0. $**p < 0.01$ to control

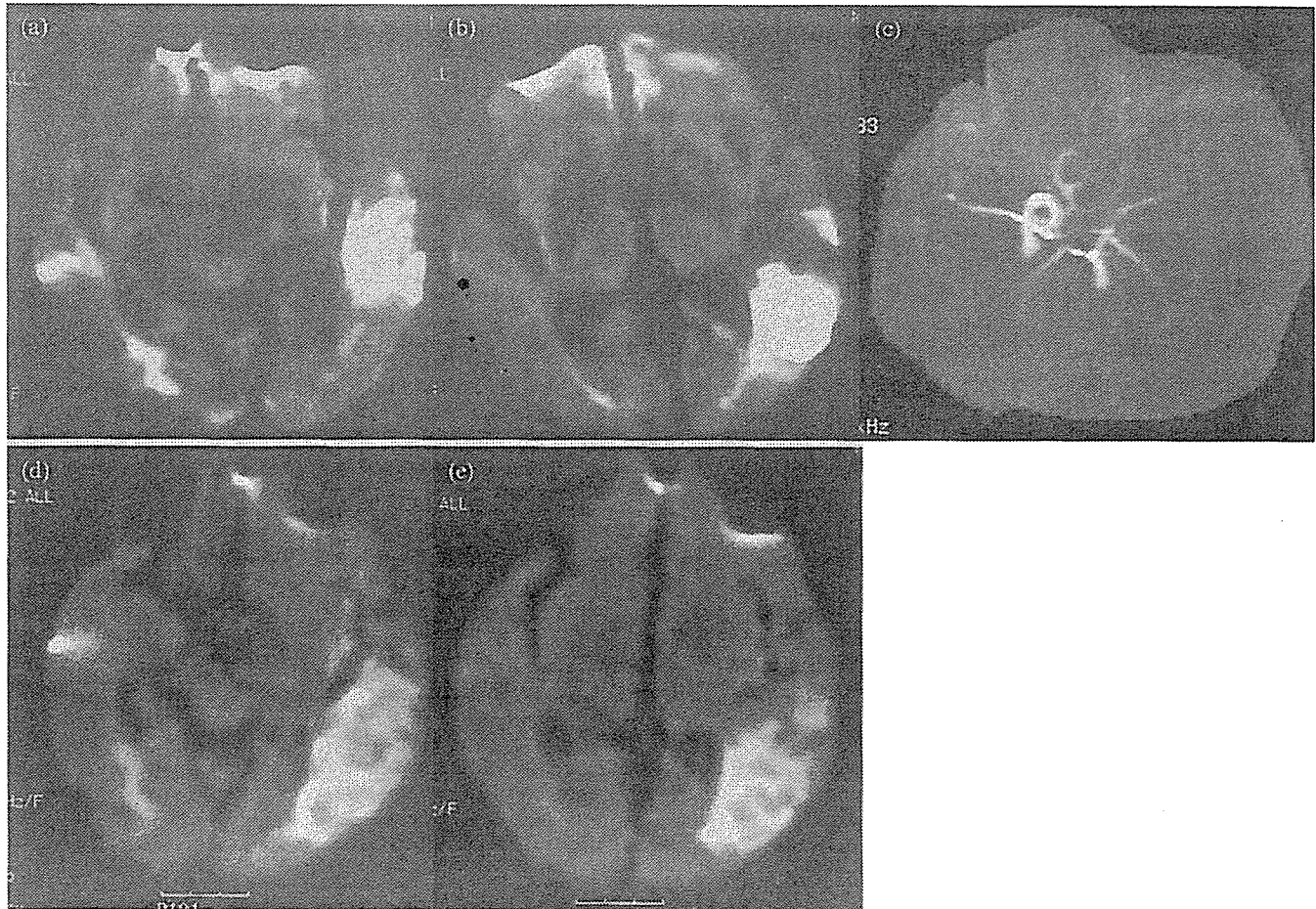


Figure 6: Illustrative case of an 81-year-old woman with a cardioembolic infarction who was assigned to Group I. (a,b) DWI obtained at onset shows a hyperintensity area in the left temporal lobe. (c) MR angiogram demonstrates occlusion of the left internal carotid artery. (d,e) DWI obtained 3 days after onset shows enlargement of the hyperintensity area in the left temporal lobe

ischemic brain injury, reactive oxygen species (ROS) are directly involved in oxidative damage to cellular macromolecules^{17,18}. Although brain cells are normally well protected from ROS by antioxidant defences including oxygen radical scavenger enzymes, they are overcome by the over-production of ROS and the consumption of antioxidants in ischemic brain tissue¹⁹. The excess generation of ROS in damaged cells leads to oxidation of lipoprotein core lipids and of the cell membrane. These modified apolipoproteins and other proteins can induce macrophage activation and the generation of ROS via both the uptake of their scavenger receptors, and the interaction of macrophages and T cells²⁰, thereby promoting the oxidation of low-density lipoprotein. While, at present, we do not know to what extent extracellular oxidant stress may also directly affect the intracellular redox balance, enhanced extracellular oxidation may also participate in the weakening abrogation of intracellular antioxidant defences. Although increased plasma OxLDL may derive from both systemic and focal oxidative stress, OxLDL elevation shortly after an ischemic insult may be attributable to leakage from brain cells undergoing oxidative damage. This hypothesis is supported by our

observation that patients with massive infarct volume in the early phase and patients with cortical infarction in the chronic phase did not manifest high levels of plasma OxLDL.

Chopp *et al.*²¹ suggested that nuclear DNA damage following cerebral ischemia involves two distinct mechanisms, oxidative injury and endonuclease-mediated nuclear DNA fragmentation. DNA fragmentation by certain activated endonucleases, including caspase-activated endonuclease, occurs at a relatively late stage of post-ischemic cell death^{21,22}. On the other hand, oxidative damage resulting from direct attacks by ROS such as hydroxyl radicals and nitric oxide derivatives in the early phase after the insult may represent an early event that is reversible by DNA repair mechanisms²³⁻²⁸.

Ren *et al.*²⁹ documented that in rats, the levels of cytoprotective heatshock protein 70 in the ischemic brain hemisphere were maximally increased at 24 hours post-insult and that the increase persisted for at least 7 days in the ischemic cerebral cortex. This phenomenon may also be reflective of neuroprotection and suggests that, as is the case in humans, oxidative damage in the early stage after stroke insult may be reversible in this

animal model. We posit that in patients with moderately-sized cortical lesions, elevated plasma OxLDL may indicate the survival of salvageable cells under oxidative stress and suggest that these patients should receive aggressive treatment, including the administration of antioxidant drugs.

It is likely that the DWI/PWI mismatch area is indicative of potentially salvageable tissue¹⁰⁻¹². In animal models, oxidative cerebral damage was present in the penumbra, as well as the ischemic core^{30,31}. The data presented here show that increased OxLDL was reflected in DWI and PWI findings, and in the DWI-PWI mismatch ratio. As PWI studies regularly over-estimate the region at risk, efforts are directed at identifying PWI parameters that will more accurately define this region³². The findings presented here show that determination of the plasma OxLDL level can be used to strengthen the diagnosis reached by image analysis.

GI and GIII, but not GII patients manifested a high NIHSS score. In GI, the NIHSS score was correlated with plasma OxLDL levels, and with DWI and PWI findings, indicating that in patients with moderate cortical infarction, the plasma OxLDL level can reflect initial neuronal deficits. However, the OxLDL level was not predictive of outcome in GIII because the mRS score in these patients was high despite the absence of significant OxLDL elevation.

CONCLUSION

Our study documents that plasma OxLDL is a useful peripheral biomarker that indicates oxidative damage in patients with moderately-sized infarcts. Studies are underway in our laboratory to evaluate the efficacy of antioxidants, including radical scavengers, to strengthen the antioxidant defences in patients with stroke by evaluating the plasma OxLDL level.

ACKNOWLEDGEMENT

This research was supported by Grants-in-Aid Research C2 (No. 15591529) from the Ministry of Education, Science, Sports, and Culture of Japan.

REFERENCES

- 1 Fisher M, Brott TG. Emerging therapies for acute ischemic stroke: new therapies on trial. *Stroke* 2003; **34**: 359-361
- 2 Lee JM, Zipfei GI, Choi DW. The changing landscape of ischemic brain injury mechanisms. *Nature* 1999; **399**: A7-A14
- 3 Steinberg D, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997; **95**: 1062-1071
- 4 Boullier A, Bird DA, Chang MK, et al. Scavenger receptors, oxidized LDL, and atherosclerosis. *Ann NY Acad Sci* 2001; **947**: 214-222
- 5 Nishi K, Itabe H, Uno M, et al. Oxidized LDL in carotid plaques and plasma associates with plaque instability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; **22**: 1649-1654
- 6 Toshima S, Hasegawa A, Kurabayashi M, et al. Circulating oxidized low density lipoprotein levels. A biochemical risk marker for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; **20**: 2243-2247
- 7 Ehara S, Ueda M, Naruko T, et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; **103**: 1955-1960
- 8 Uno M, Kitazato KT, Nishi K, Itabe H, Nagahiro S. Raised plasma oxidized LDL in acute cerebral infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2003; **74**: 312-316
- 9 Itabe H, Takeshima E, Iwasaki H, et al. A monoclonal antibody against oxidized lipoprotein recognizes foam cells in atherosclerotic lesions. Complex formation of oxidized phosphatidylcholines and polypeptides. *J Biol Chem* 1994; **269**: 15274-15279
- 10 Uno M, Harada M, Yoneda K, Matsubara S, Sato S, Nagahiro S. Can diffusion- and perfusion-weighted MRI evaluate the efficacy of acute thrombolysis in patients with ICA or MCA occlusion? *Neurosurgery* 2002; **50**: 28-35
- 11 Neumann-Haefelin T, Moseley ME, Albers GW. New magnetic resonance imaging methods for cerebrovascular disease: emerging clinical applications. *Ann Neurol* 2000; **47**: 559-570
- 12 Schlaug G, Benfield A, Baird AE, et al. The ischemic penumbra: operationally defined by diffusion and perfusion MRI. *Neurology* 1999; **53**: 1528-1537
- 13 Brott T, Marler JR, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: lesion size by computed tomography. *Stroke* 1989; **20**: 871-875
- 14 Goldstein LB, Samsa GP. Reliability of the National Institutes of Health Stroke Scale. Extension to non-neurologists in the context of a clinical trial. *Stroke* 1997; **28**: 307-310
- 15 Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; **337**: 1521-1526
- 16 Itabe H, Yamamoto H, Imanaka T, et al. Sensitive detection of oxidatively modified low density lipoprotein using a monoclonal antibody. *J Lipid Res* 1996; **37**: 45-53
- 17 Hall ED, Braughler JM. Central nervous system trauma and stroke. II. Physiological and pharmacological evidence for involvement of oxygen radicals and lipid peroxidation. *Free Rad Med Biol* 1989; **6**: 309-313
- 18 Chan PH. Oxygen radicals in focal cerebral ischemia. *Brain Pathol* 1994; **4**: 59-65
- 19 Chan PH. Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; **21**: 2-14
- 20 Peters O, Back T, Lindauer U, et al. Increased formation of reactive oxygen species after permanent and reversible middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998; **18**: 196-205
- 21 Chopp M, Chan PH, Hsu CY, Cheung ME, Jacobs TP. DNA damage and repair in central nervous system injury: National Institute of Neurological Disorders and Stroke Workshop Summary. *Stroke* 1996; **27**: 363-369
- 22 Napoli C, de Nigris F, Palinski W. Multiple role of reactive oxygen species in the arterial wall. *J Cell Biochem* 2001; **82**: 674-682
- 23 Enari M, Sakahara H, Yokoyama H, Okawa K, Iwamatsu A, Nagata S. A caspase-activated DNase that degrades DNA during apoptosis, and its inhibitor ICAD. *Nature* 1998; **391**: 43-50
- 24 Charriat-Marlangue C, Margaill I, Plotkine M, Ben-Ari Y. Early endonuclease activation following reversible focal ischemia in the rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; **15**: 385-388
- 25 Chen J, Jin K, Chen M, et al. Early detection of DNA strand breaks in the brain after transient focal ischemia: implications for the role of DNA damage in apoptosis and neuronal cell death. *J Neurochem* 1997; **69**: 232-245
- 26 Cui J, Holmes EH, Greene TG, Liu PK. Oxidative DNA damage precedes DNA fragmentation after experimental stroke in rat brain. *FASEB J* 2000; **14**: 955-967
- 27 Lin LH, Cao S, Yu L, Cui J, Hamilton WJ, Liu PK. Up-regulation of base excision repair activity for 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in the mouse brain after forebrain ischemia-reperfusion. *J Neurochem* 2000; **74**: 1098-1105
- 28 Chen D, Minami M, Henshall DC, Meller R, Kisby G, Simon RP. Upregulation of mitochondrial base-excision repair capability within rat brain after brief ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; **23**: 88-98

- 29 Ren M, Senatorov VV, Chen RW, Chuang DM. Postinsult treatment with lithium reduces brain damage and facilitates neurological recovery in a rat ischemia/reperfusion model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; **10**: 6210–6215
- 30 Hayashi T, Sakurai M, Itoyama Y, Abe K. Oxidative damage and breakage of DNA in rat brain after transient MCA occlusion. *Brain Res* 1999; **832**: 159–163
- 31 Imai H, Graham DI, Masayasu H, Macrae IM. Antioxidant ebselen reduces oxidative damage in focal cerebral ischemia. *Free Radic Biol Med* 2003; **34**: 56–63
- 32 Barber PA, Davis SM, Darby DG, et al. Absent middle cerebral artery flow predicts the presence and evolution of the ischemic penumbra. *Neurology* 1999; **5**: 1125–1132

総説

脳卒中診断の最前線

宇野昌明¹⁾, 西京子¹⁾, 鈴江淳彦¹⁾, 松原俊二¹⁾, 佐藤浩一¹⁾,
永廣信治¹⁾, 森田奈緒美²⁾, 西谷弘²⁾, 原田雅史³⁾

¹⁾徳島大学病院脳神経外科, ²⁾徳島大学病院放射線科, ³⁾徳島大学保健学科診療放射線技術学講座

(平成17年3月22日受付)

(平成17年4月8日受理)

1999年11月より当院に stroke care unit(SCU)を開設して, 24時間体制で急性期脳卒中を受け入れてきた。5年間の急性期脳卒中患者は660名であり, その内訳は脳梗塞370例(55.6%), 脳出血141例(21.3%), くも膜下出血97例(14.7%)であった。入院時にくも膜下出血を疑った患者以外はまず stroke MRI (拡散強調画像: DWI, 灌流強調画像: PWI, T2強調画像, MRA)を施行した。2004年3月からは臨床機3 T-MRIで stroke MRIを施行し, 短時間でテンソル画像による tractography や MR spectroscopy (MRS)を撮影し, 神経繊維の走行や脳代謝についても診断した。その結果1) DWIは脳病変なら発症後1時間たてば小さな病巣(1 mm³程度)でも描出できた。2) 脳幹病変は発症後3時間以上たてば描出できた。3) DWI/PWI mismatch が50%以上ある主幹動脈閉塞に対して血栓溶解療法が適応となり, 術後の評価も stroke MRIで可能であった。4) 脳出血急性期でも stroke MRIで診断し得た。5) tractography や MRSが脳卒中の予後を予測できる可能性がある, ことがわかった。また急性期脳卒中患者の血中酸化 LDLを測定すると, 脳梗塞患者は発症0-3日にかけて健常者より有意に高く, 特に皮質に病巣がある症例で酸化 LDLは高かった。これらのことより血中酸化 LDLを測定することで脳梗塞の重症度と治療可能域を反映できる可能性を示した。

はじめに

脳卒中は本邦の死亡率の第3位であり, かつ寝たきりの原因の第1位である。脳卒中は特殊疾患であり, その診断と治療は高度の診断機器と専門のスタッフが必要である。それにも関わらず多くの症例は一般の救急施設に搬送され, 必ずしも最先端の診断や治療を受けていない

のが実状であろう。その一つの原因として大学病院を中心とした医育機関が急性期脳卒中患者を受け入れる体制を構築してこなかったことが考えられる。脳卒中のような特殊な疾患は脳卒中専門医が超急性期から診断治療することで, その予後が大きく改善することがヨーロッパを中心に報告されている¹⁾。われわれは国立大学病院としては画期的なシステムとして24時間体制で脳卒中患者を受け入れ診断・治療する stroke care unit (SCU)を1999年11月から開設した²⁾。われわれは近年急速に発達する頭部 MRIを利用して脳卒中超急性期に stroke MRIを施行し, 正確な診断を心がけてきた²⁻⁵⁾。また近年脳梗塞の酸化ストレスの biomarker として, 急性期脳卒中症例の血中酸化 LDLを測定した⁶⁻⁹⁾。これらの結果を基にして, 脳卒中診断の放射線学的, 血中生化学的診断の最前線を報告する。

対象と方法

1999年より当院に stroke care unit (SCU)を開設して, 24時間体制で急性期脳卒中を受け入れてきた²⁻⁵⁾。5年間の急性期脳卒中患者は660名であり, その内訳は脳梗塞370例(55.6%), 脳出血141例(21.3%), くも膜下出血97例(14.7%)であった。

1. SCUの体制と診断方法

脳神経外科を中心に, 救急診療部, 放射線科, 循環器内科, 神経内科, 整形外科, 精神神経科, 麻酔科, 手術部, 放射線部の協力を得て, 急性期脳卒中患者を24時間体制で受け入れた。超急性期の患者は救急外来受診時にまず stroke MRIを施行した。Stroke MRIは放射線科医が24時間体制でチームを組み, diffusion MRI (DWI), perfusion MRI (PWI), T2-MRI, MRAを緊急で施行した。超急性期脳出血に対しても DWI, T2-MRIで診断でき¹⁰⁾,

くも膜下出血を疑った症例のみ最初に緊急CTを施行した。

2. Stroke MRI による治療方針の決定

Stroke MRI により以下の条件を満たせば緊急の脳血管撮影を行い、血栓溶解療法を行うことにしている(図1)^{5,11-14)}。①DWIで病巣が小さく、かつPWIで大きな血流低下領域がある。すなわちDWI/PWI mismatchが大きい(50%以上ある)、②MRAで主幹動脈(内頸動脈、中大脳動脈水平部、椎骨脳底動脈)に70%以上の狭窄あるいは閉塞がある、③血流再開が発症から6時間以内に可能である。以上の条件を満たす症例はすぐに脳血管撮影を行った。

3. 3T-MRI の導入

2004年3月からは臨床機3T-MRIでstroke MRIを施行し、短時間でテンソル画像によるtractographyやMR spectroscopy(MRS)を撮影し、神経繊維の走行や脳代謝についても診断した。

4. 血中酸化LDLの測定

急性期脳卒中患者の血清を採取し、血清中のOxLDLを板部らが開発した酸化LDLモノクローナル抗体(DLH3)

を用い、抗ApoB抗体とのsandwich ELISA法でwell washを利用して半定量的に計測した⁷⁾。またこれらの値とstroke MRIで得られた脳虚血体積の関連性を検討した⁹⁾。

結 果

1) 拡散強調画像による脳虚血巣の診断

DWIでは大脳病変なら発症後1時間以上経過した症例では微少な虚血巣(1mm³程度)でも描出できた(図2)。また脳幹病変でも発症後3時間以上たてば描出可能であったが、延髄病変では3時間以内の小梗塞では描出されない症例があり、症状が脳幹病変を疑わせる症例ではfollow-upのDWIが必要であった¹⁵⁾(図3)。

2) Stroke MRI による治療方針の決定

DWI/PWI mismatchと入院時のNIH stroke score(NIHSS)は逆相関した¹¹⁾。またDWI/PWI mismatchが50%以上ある主幹動脈閉塞に対して動脈内血栓溶解療法を行ったところ、術後出血は以前の症例と比較して激減した。再開通した症例の梗塞を免れた領域をrescued volume

治療方針

- ✓DWIで半球に広範なhyperintensityを認めるもの
- ✓DWI/PWI mismatchが50%以下の症例

————→ 保存的療法

- ✓DWI/PWI mismatchが50%以上ある症例で発症から6時間以内の症例

————→ 動脈内血栓溶解療法
急性期頸動脈内膜剥離術

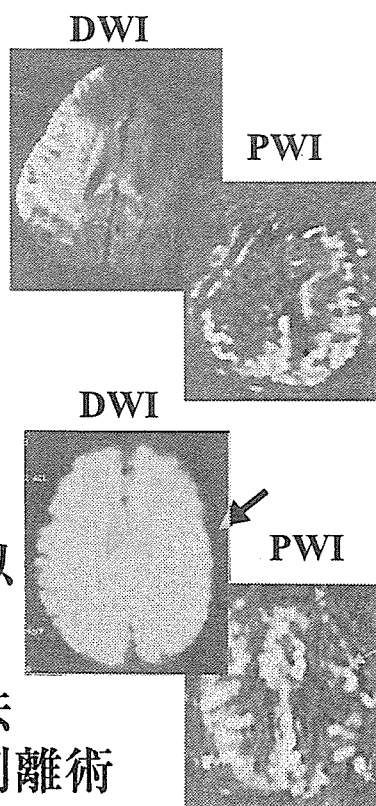


図1 stroke MRI による治療方針の決定

として術後の評価を行ったところ, final NIHSS と rescued ratio が逆相関した (助かった領域が多いほど NIHSS は低いスコア)。ゆえに術後の評価も stroke MRI で可能であった¹¹⁾。

3) Stroke MRI による急性期脳出血の診断

患者が片麻痺や意識障害で受診した場合, 神経兆候だけでは出血と梗塞との鑑別は不可能である。従来は脳卒

中患者が受診した場合, まず頭部 CT を施行し, 脳出血があるかどうかを診断した。しかし, われわれは上記の様な症状で脳卒中が疑われる症例に対して, まず stroke MRI を施行した。9 例の発症後40分から13時間までの脳出血患者に対してまず stroke MRI を施行した。この段階で脳出血患者の DWI は脳虚血と比較して病巣は heterogeneous で血腫周囲には DWI では hypointensity

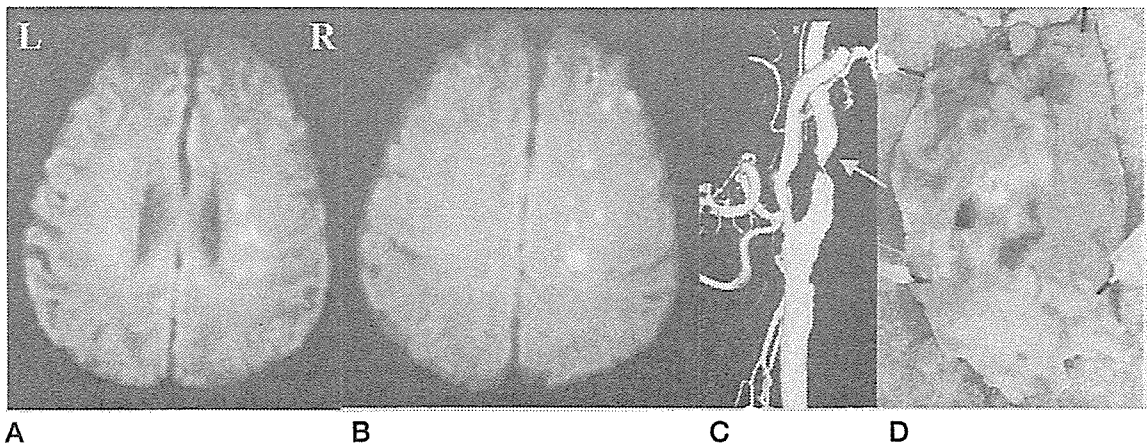


図2 67歳 男性の入院時 stroke MRI

- A, B: 入院時の DWI で左大脳白質に小さな脳梗塞が散在して存在している。この像から artery to artery による脳梗塞が考えられた。
 C: 脳血管撮影 (3D-angiography) で頸部頸動脈に重度の狭窄があることが確認できた。
 D: 頸動脈内膜剥離術で頸動脈に潰瘍を伴うアテロームプラークが認められ, それを摘出した。

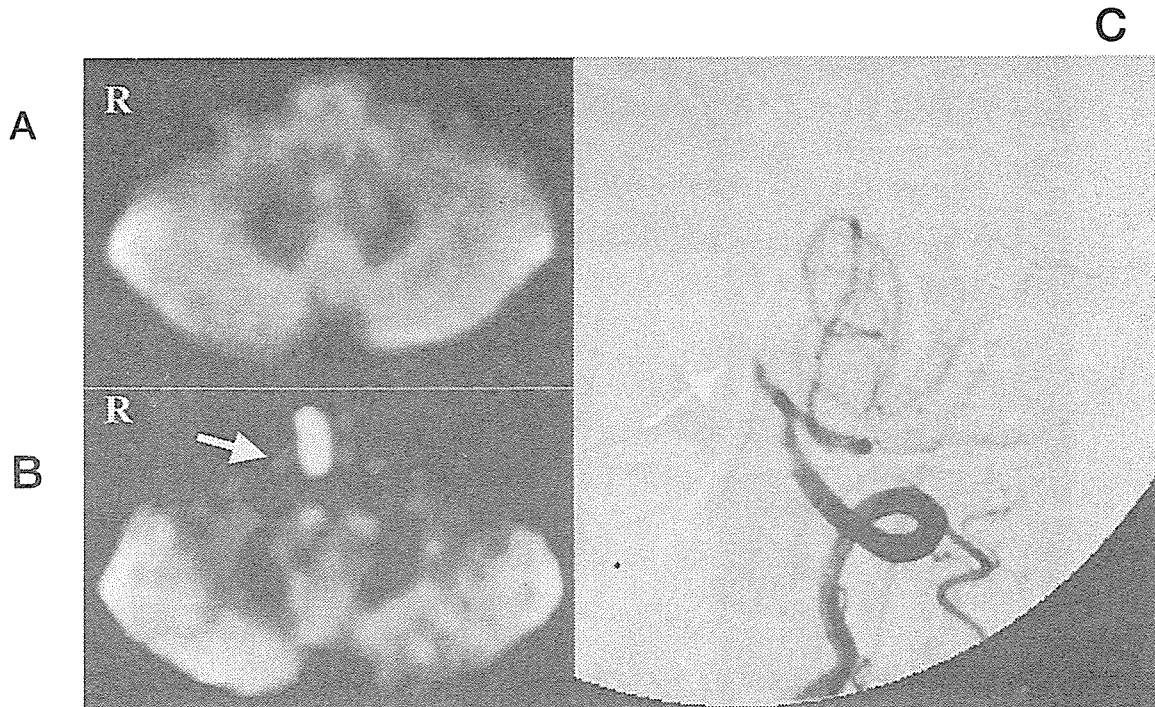


図3 51歳男性, 延髄梗塞の入院時の DWI と follow-up DWI

- A: 発症2時間目の initial DWI. 脳幹の梗塞巣ははっきりしない。
 B: 発症19時間目の follow-up DWI では右延髄内側に明らかな虚血巣を示す。
 C: 脳血管撮影では右椎骨動脈の閉塞を認めた。

rim が認められた (図4)。これらの症例は確認のため頭部 CT を施行したところ全例が脳出血であった。この結果からその後すべての症例が stroke MRI で脳出血と診断され、確認の意味での頭部 CT は省略している。

4) MRI による機能的神経診断

3T-MRI が導入されたのち, stroke MRI の測定時間が大幅に短縮され, かつ拡散強調画像を利用し, 神経繊維の走行を描出できるようになった (tractography)。こ

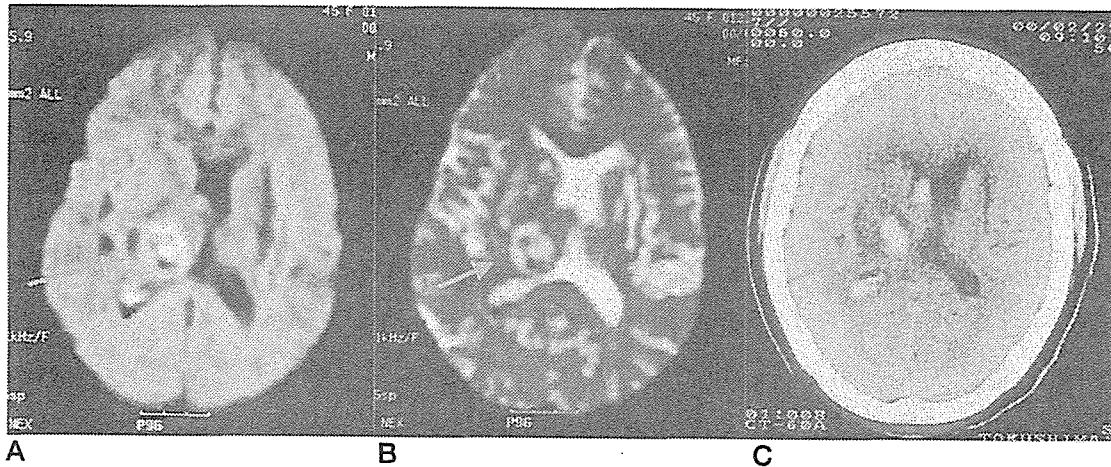


図4 49歳 女性 視床出血の DWI

A, B :
発症 1 時間 20 分後の initial DWI で右視床に heterogenous mass を認める。
C : 引き続き行われた頭部 CT で右視床出血を確認した。

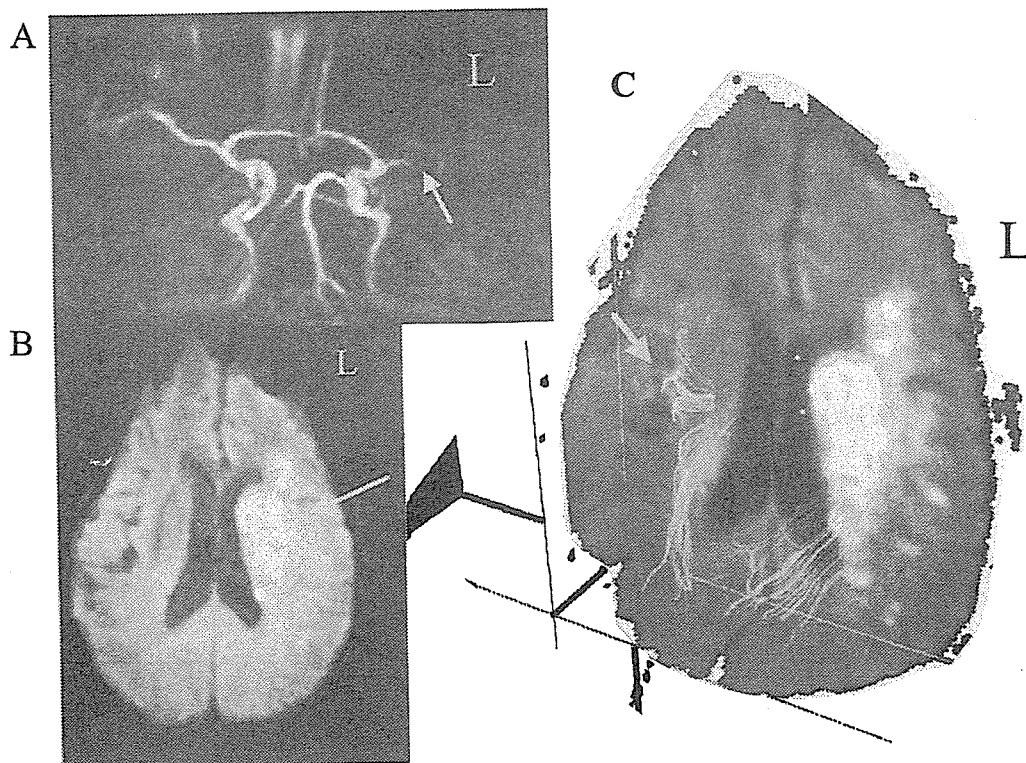


図5 72歳 男性 左中大脳動脈閉塞症例の DWI と tractography

A : 発症 12 時間目の initial MRA で左中大脳動脈水平部の閉塞を認める。
B : 発症 12 時間目の initial DWI では左放線冠に脳虚血巣を認めるが, 特に前方部分の intensity が著明である。
C : 同時に施行したテルソン画像による tractography では正常側で認められる前頭葉からの神経繊維 (赤矢印) は病巣側では断裂しているが, 放線冠後方の虚血巣では tract は病巣を貫いている。