

*Effect of Argatroban in Acute Atherothrombotic Stroke :  
Serial Diffusion/Perfusion-weighted Magnetic Resonance Imaging Study*

Hiroaki Shimizu<sup>1)</sup>, Satoshi Ohtomo<sup>2)</sup>, Satoru Fujiwara<sup>1)</sup>  
and Teiji Tominaga<sup>3)</sup>

- 1) Department of Neurosurgery, Kohnan Hospital
- 2) Sendai City Hospital
- 3) Department of Neurosurgery, Tohoku University Graduate School of Medicine

**Objectives :** This study investigated effect of argatroban, a direct thrombin inhibitor, in patients with atherothrombotic stroke showing diffusion/perfusion mismatch.

**Methods :** Seven atherothrombotic stroke patients within 48 hours of the onset with diffusion/perfusion mismatch received ordinary argatroban treatment and their clinical symptoms and imaging findings were followed for 4 weeks.

**Results :** Four patients improved neurologically and three patients unchanged. There was no enlargement of the infarct size comparing admission diffusion-weighted images (DWI) and T<sub>2</sub>-weighted images after 4 weeks ( $p=0.463$ ). The mismatch zone decreased during the first week, although not statistically significant ( $p=0.060$ ). Patients with larger mismatch on admission showed tendency of greater improvement of the clinical score ( $r=-0.711$ ,  $p=0.074$ ). The time from onset to argatroban administration was strongly correlated with clinical improvement, which was greater when the interval was shorter ( $r=0.831$ ,  $p=0.021$ ).

**Conclusions :** Although the patient numbers are small, this preliminary study suggests that argatroban may improve neurological status through decrease of diffusion/perfusion mismatch.

# 虚血性病変に対する EC-IC バイパス手術

EC-IC bypass for hemodynamic cerebral ischemia

中川原譲二\*

Jyoji Nakagawara

◆key words：血行力学的脳虚血，脳血流 SPECT 検査，EC-IC バイパス

## はじめに

外頸動脈の分枝を用いた頭蓋外・頭蓋内血管吻合術（EC-IC バイパス術）の一術式である浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術（STA-MCA バイパス術）は、現在脳梗塞の再発予防を目的とする慢性期血行再建に加えて、もやもや病に対する血行再建、脳梗塞急性期の梗塞進展防止のための血行再建、巨大脳動脈瘤や頭蓋底腫瘍の治療に伴う血行再建などに臨床応用されている。しかし、その有効性に関するエビデンスの蓄積は、現在のところ不十分である。とくに、本手術の主たる臨床応用としての脳梗塞の再発予防を目的とする STA-MCA バイパス術に関しては、1985年に報告された Barnett らによる国際共同研究の結果によって、脳主幹動脈に閉塞性病変を有する広い疾患範囲を対象とした場合、その有効性はエビデンスをもって明確に否定された<sup>1)</sup>。当時、この衝撃的な結果により脳梗塞の再発予防を目的とする STA-MCA バイパス術は本邦においても激減し、その有効性を見出すための新たな挑戦が本邦を中心として模索された<sup>2)</sup>。

1998年本邦において STA-MCA バイパス術の有効性を再度検証するための RCT が Japanese EC-IC Bypass Trial (JET study) として組織された。新たな RCT を組織した背景としては、SPECT を用いた脳血流定量法の進歩により血行力学的脳虚血の重症度評価が可能となり、STA-MCA バイパス術が適応となる subgroup を見出すことができるようになったことがあげられるが、EBM に対する認識が深まり、STA-MCA バイパス術の存亡が本格的に危惧されたためでもあった<sup>3)</sup>。本稿では、JET

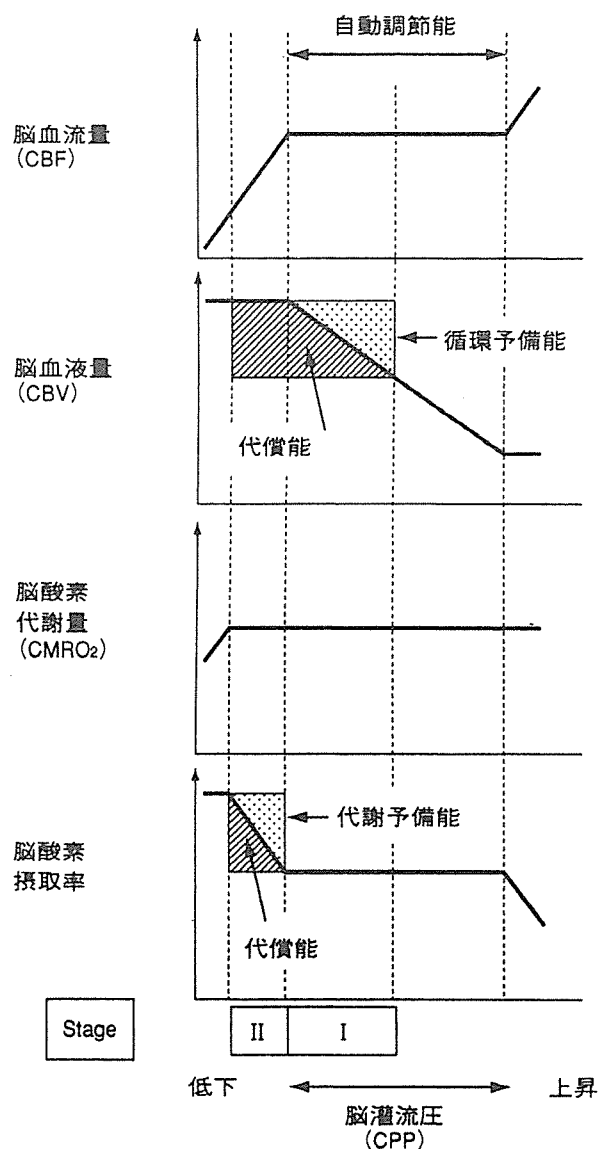
study の最終解析をふまえて、現状における脳梗塞の再発予防を目的とする STA-MCA バイパス術の理論的背景とその適応について述べる。

## 脳血行再建術の病態生理学的根拠

脳主幹動脈のアテローム血栓による閉塞や狭窄に伴う脳虚血のうち、末梢の脳灌流圧 (cerebral perfusion pressure ; CPP) の低下に起因する脳虚血を血行力学的脳虚血 (hemodynamic cerebral ischemia) とよぶ<sup>4)</sup>が、この脳虚血病態の持続が慢性期において脳梗塞の再発予防を目的とする脳血行再建術の根拠となる。血行力学的脳虚血の病態生理学的特徴は、その重症度に応じて代償機転が働き、脳血流量や脳代謝量の維持が図られることである (図 1)。脳灌流圧の低下が軽度の場合には、脳血管には自動調節能 (auto-regulation) があるので、その範囲内であれば局所の脳血流量は主として脳血管の拡張あるいは脳血管床 (cerebral blood volume ; CBV) の増加によって維持される。脳血管の拡張反応に基づく脳血流量の代償機転は脳循環予備能 (cerebrovascular reserve) とよばれ、脳循環予備能は自動調節能の下限において喪失する。

脳灌流圧がさらに低下すると、局所脳血流量は、脳灌流圧に依存して減少するが、脳酸素摂取率 (oxygen extraction fraction ; OEF) の上昇によって、脳酸素代謝量 (cerebral metabolic rate of oxygen ; CMRO<sub>2</sub>) は維持される<sup>5)</sup>。OEF の上昇に基づく脳酸素代謝の代償機転は脳代謝予備能ともよばれ、この段階の脳虚血を PET (positron emission tomography) では misery perfusion (貧困灌流) [OEF の上昇 (>0.4)]<sup>6)</sup> と呼称する。脳灌流圧のさらなる低下により、OEF の上昇による脳代謝予備能が喪失した時点より、局所の脳酸素代謝量の減少

\* 中村記念病院脳神経外科部長



Stage I : 脳血流の維持+脳循環予備能の低下  
 Stage II : 脳血流の低下+脳循環予備能の喪失  
 +脳代謝予備能の低下 (misery perfusion)

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

が始まり、不可逆的に脳梗塞が進展する。

以上のような代償機転の関与に基づき、血行力学的脳虚血の重症度は、脳循環予備能が喪失するまでを Stage I, 脳循環予備能の喪失から脳代謝予備能の喪失までを Stage II として分類されるが、安静時脳血流量と脳循環予備能 [(acetazolamide 負荷脳血流量/安静時脳血流量-1) × 100%] の測定によって、次のように重症度分類することもできる<sup>7)</sup>。すなわち、安静時脳血流量の維持と脳循環予備能の低下がみられる場合を Stage I, 安静時脳血流量の減少と脳循環予備能の喪失 (脳代謝予備能は低下するが、脳代謝は維持される) がみられる場合を Stage II と分類することができる (図1)。

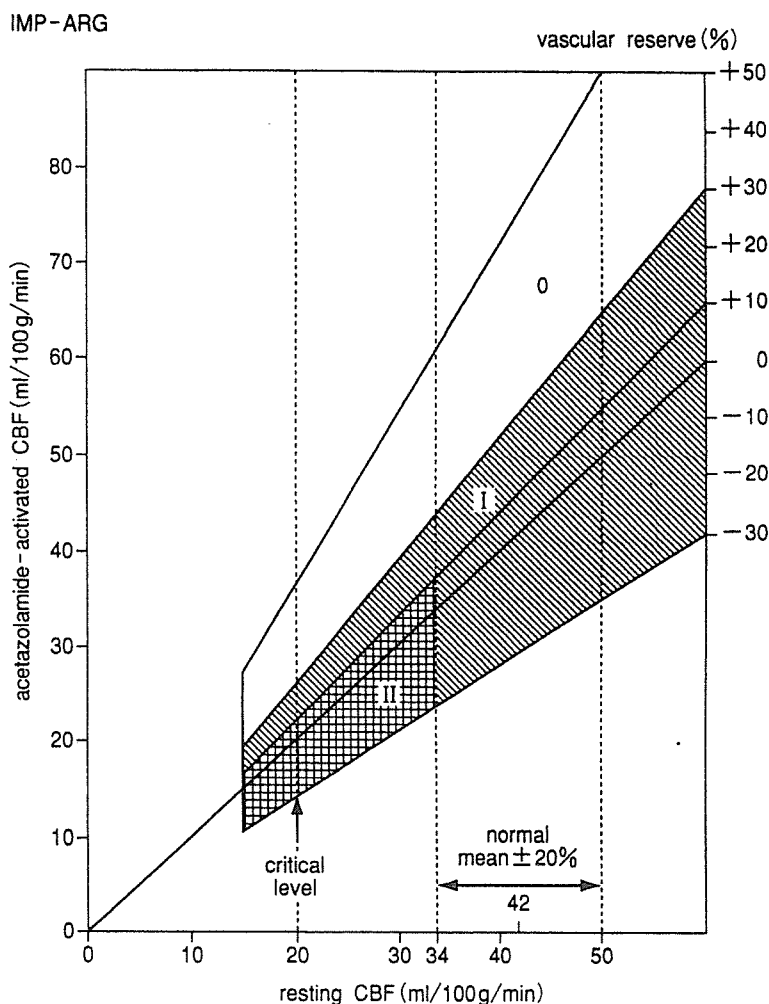
血行力学的脳虚血 Stage II, すなわち misery perfusion は、1982年に Baron らによって提唱された概念であるが、STA-MCA バイパス術によって救済可能な可逆的病態であることが確認されている<sup>8)</sup>。すなわち、STA-MCA バイパス術によりそれまでに低下していた脳灌流圧が上昇し、OEF の正常化と脳血流量の増加がもたらされ、血行力学的脳虚血の軽症化が図られる。一方、脳酸素代謝量を測定することができない脳血流 SPECT では、定性画像を用いる限り misery perfusion を診断することは困難であったが、最近では<sup>123</sup>I-IMP-ARG 法<sup>9)10)</sup> などのような簡便でしかも精度の高い脳血流 SPECT 定量画像法が臨床応用され、安静時脳血流量と脳循環予備能とに閾値を設定して misery perfusion に相当する病態を定量的に判定することができる (図2)。

安静時および acetazolamide 負荷時の脳血流量を X-Y 座標軸上にプロットすると、血行力学的脳虚血の重症度は、図2のごとく階層性に示される。Stage 0 は、安静時脳血流量には関係なく、脳循環予備能が +30% 以上に保たれている場合となる。Stage I は、脳循環予備能が +10% ~ +30% に保たれている場合、あるいは脳循環予備能が +10% 以下でも、安静時脳血流量が正常範囲内である場合となる。Stage II は、安静時脳血流量が正常平均値の 80% 未満 (IMP-ARG 法では 34ml/100g/min 以下) で、かつ脳循環予備能が測定誤差を考慮して +10% 以下と喪失している場合となる<sup>11)</sup>。

定量的に判定された Stage II に対する STA-MCA バイパス術では、脳循環予備能の改善とともに安静時脳血流量が有意に増加し、血行力学的脳虚血の軽症化が図られることが明らかにされている (図3, 4)<sup>12)</sup>。

### 慢性期脳血行再建術のエビデンス

misery perfusion や血行力学的脳虚血 Stage II に相当する慢性脳虚血がみられる症例を保存的に治療した場合には、有意に脳梗塞の再発をきたしやすいことが近年相次いで報告されている<sup>13)~17)</sup> が、これらの症例に対する STA-MCA バイパス術が脳梗塞の再発を有意に低下させるかどうかについては、これまで不明であった。脳梗塞の再発予防を目的とする STA-MCA バイパス術の有効性に関する RCT は、前述のように 1985年に報告された Barnett らによる国際共同研究が唯一のものであり、一般に脳主幹動脈に閉塞性病変を有する広い疾患範囲を対象と



- Stage 0 : 脳循環予備能 : 正常 (30% <)
- Stage I : 脳循環予備能 : 低下 (10% <, ≤ 30%), あるいは  
安静時脳血流量 : 正常範囲 (正常平均値の 80% ≤)
- Stage II : 脳循環予備能 : 喪失 (≤ 10%), かつ  
安静時脳血流量 : 低下 (< 正常平均値の 80%)

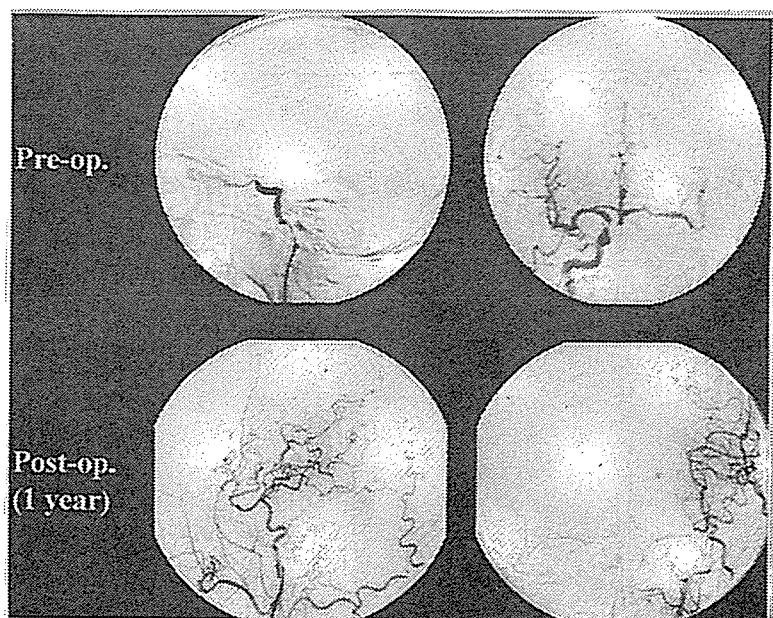
図2 安静時および acetazolamide 負荷時脳血流定量測定 ( $^{123}\text{I}$ -IMP-ARG 法) による血行力学的脳虚血の定量的重症度評価 (斜線の傾きが脳循環予備能の程度を示す)

した場合には、STA-MCA バイパス術には脳梗塞の再発を抑制する効果がないとされている<sup>1)</sup>。しかしその後、血行力学的脳虚血の定量的重症度評価により、血行再建術が有効と考えられる subgroup (血行力学的脳虚血 Stage II) が見い出された。そこで、これらの subgroup に対する STA-MCA バイパス術の脳梗塞再発抑制効果を科学的に検証するための RCT として Japanese EC-IC Bypass Trial (JET study) が組織された<sup>3)</sup>。

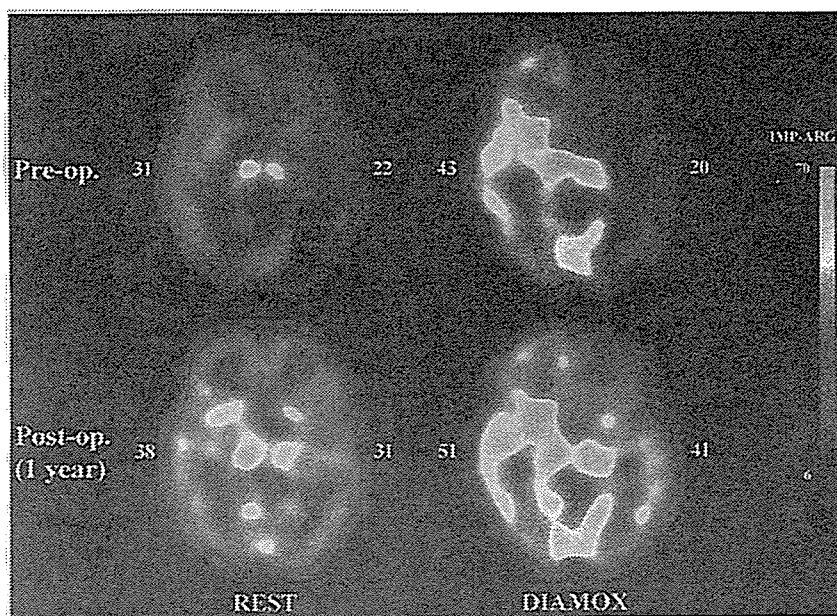
この trial では、血行力学的脳虚血の定量的重症度判定が必須項目とされていることが特徴的であり、定量的に Stage II と判定された症例 (最終的に 206 例) が登録され、無作為に分けられた手術群と非手術群との間で転帰不良群 (modified Rankin

Scale ; mRS  $\geq 3$ ) となった症例数 (primary endpoint) と同側の脳梗塞を再発した症例数 (secondary endpoint) が比較検討された (追跡期間 2 年間)。

中間解析の結果では、primary endpoint に達した症例数は平均追跡期間 11 カ月で非手術群 9 例、手術群 2 例であり、Kaplan-Meier analysis による解析では  $p = 0.0577$  で、非手術群が手術群に比して primary endpoint に達しやすい傾向であったが<sup>3)</sup>、最終解析の結果では、primary endpoint に達した症例数は平均追跡期間 24 カ月で非手術群 17 例、手術群 7 例であり、Kaplan-Meier analysis による解析では手術群において primary endpoint に達する症例が非手術群よりも有意に低下していた ( $p = 0.039$ )。



65 歳男性，右片麻痺・言語障害にて発症した左内頸動脈閉塞症の術前の左内頸動脈造影側面像（上段左）と右内頸動脈造影正面像（上段右），および左 STA-MCA バイパス術後の左外頸動脈造影側面像（下段左）と正面像（下段右）  
 図3 血行力学的脳虚血 Stage II 症例の血行再建術前後の脳血管造影検査



術前の安静時脳血流 SPECT の定量解析（左上段），acetazolamide 負荷時脳血流 SPECT の定量解析（右上段），および術後の安静時脳血流 SPECT の定量解析（左下段），acetazolamide 負荷時脳血流 SPECT の定量解析（右下段）を示す。図 2 の評価基準により，左側中大脳動脈領域が術前 Stage II，術後 Stage I と判定される

図4 血行力学的脳虚血 Stage II 症例の脳血流 SPECT 定量画像解析（図3の症例）

一方，secondary endpoint に達した症例数は平均追跡期間24カ月で非手術群11例，手術群3例であり，Kaplan-Meier analysis による解析では手術群における同側脳梗塞の再発率が非手術群よりも有意に低下していた ( $p=0.042$ ) (JET study 最終報告)。JET study のこのような結果から，subgroup（血行力学的脳虚血 Stage II）に対する STA-MCA バイパス術の有効性が初めて確認された。

### 慢性期脳血行再建術のガイドライン

脳梗塞の再発予防を目的とする STA-MCA バイパス術の現時点での適応基準は，JET study<sup>3)</sup> に準じて以下の項目を満たす必要がある。

①内頸動脈系の閉塞性血管病変（アテローム血栓性）による TIA あるいは minor stroke を3カ月以

内に認めた73歳以下の症例で, modified Rankin disability scale (mRS) が1あるいは2の症例であること。②放射線学的な基準としては, CTあるいはMRI上一血管支配領域にわたる広範な脳梗塞巣を認めず, 脳血管造影上内頸動脈あるいは中大脳動脈本幹の閉塞あるいは高度狭窄をもつ症例であること。③脳循環動態の基準としては, 最終発作から3週間以上経過後に行ったPET, SPECT ( $^{133}\text{Xe}$ あるいは $^{123}\text{IMP}$ ), あるいはcold Xe CTを用いた定量的な脳循環測定にて, 中大脳動脈領域の安静時脳血流が正常平均値の80%未満かつ脳循環予備能が10%以下の症例であること。

一方, 除外基準としては, ①神経症候が重症な症例 (mRSが3以上), ②非動脈硬化病変の症例, ③悪性腫瘍・腎不全・心不全・肝不全・呼吸不全の合併する症例, ④6カ月以内の心筋梗塞を合併する症例, ⑤空腹時血糖値が300mg/dl以上あるいはインスリン治療が必要となる症例, ⑥拡張期血圧が110mmHg以上の症例, ⑦動脈原性脳塞栓症, ⑧心原性脳塞栓症, などがあげられる。また, このほか周術期の合併症を回避するためには, 術者の条件として本手術を十分習熟していること, 治療施設の条件として術後集中治療室において十分な術後管理ができること, などが重要である。

JET studyは, 血行力学的脳虚血Stage IIと診断される症例を対象とした場合において, 脳梗塞の再発予防を目的とするSTA-MCAバイパス術の有効性を示したものであり, より軽症の血行力学的脳虚血に対するSTA-MCAバイパス術の有効性はいまだ確立していない。今後は, より軽症の血行力学的脳虚血を対象とした場合のSTA-MCAバイパス術の有効性に関する検討が必要である。

#### 【文献】

- 1) The EC/IC Bypass Study Group: Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke: Results of an international randomized trial. *N Engl J Med* 313: 1191-1200, 1985.
- 2) 中川翼: 頭蓋外・内吻合術 (バイパス手術). 脳神経外科疾患の手術と適応II, 阿部弘, 他編, 朝倉書店, 東京, 1990, pp 113-161.
- 3) JET Study Group: Japanese EC-IC Bypass Trial (JET study); Study design と中間解析結果. 脳卒中

- の外科 30: 97-100, 2002.
- 4) National Institute of Neurological Disorders and stroke Ad Hoc Committee: Classification of cerebrovascular disease III. *Stroke* 21: 637-676, 1990.
- 5) Powers WJ, Grubb RL Jr, Raichle ME: Physiological responses to focal cerebral ischemia in humans. *Ann Neurol* 16: 546-552, 1984.
- 6) Baron JC, Boussier MG, Rey A, et al: Reversal of "misery perfusion syndrome" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia: A case study with  $^{15}\text{O}$  positron emission tomography. *Stroke* 12: 454-459, 1981.
- 7) 中川原譲二: SPECTとPET. 脳卒中学 *The Frontiers of Strokeology*, 山口武典, 他編, 医学書院, 東京, 1998, pp 139-154.
- 8) Samson Y, Baron JC, Boussier MG, et al: Effects of extra-intracranial arterial bypass on cerebral blood flow and oxygen metabolism in humans. *Stroke* 16: 609-616, 1985.
- 9) Iida H, Itoh H, Nakazawa M, et al: Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. *J Nucl Med* 35: 2019-2030, 1994.
- 10) 飯田秀博: IMP-ARG法. SPECT機能画像; 定量化の基礎と臨床, 西村恒彦編, メジカルビュー社, 東京, 1999, pp 72-78.
- 11) 中川原譲二: 脳虚血の臨床画像診断. *脳と神経* 51: 502-513, 1999.
- 12) 中川原譲二, 新谷朋子, 氷見徹夫, 他: 脳血流SPECTの最新の画像解析とその臨床的意義. *脳外誌* 9: 483-490, 2000.
- 13) Yonas H, Smith HA, Durham SR, et al: Increased stroke risk predicted by compromised cerebral blood flow reactivity. *J Neurosurg* 77: 483-489, 1993.
- 14) Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, et al: Evidence of misery perfusion and risk for recurrent stroke in major cerebral arterial occlusive diseases from PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61: 18-25, 1996.
- 15) Grubb RL Jr, Derdeyn CP, Fritsch SM, et al: Importance of hemodynamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion. *JAMA* 280: 1055-1060, 1998.
- 16) Derdeyn CP, Grubb RL Jr, Powers WJ: Cerebral hemodynamic impairment: Methods of measurement and association with stroke risk. *Neurology* 53: 251-259, 1999.
- 17) Kuroda S, Houkin K, Kamiyama H, et al: 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.

## 第3回北海道ブレインアタックフォーラム

## SPECT

中川原 譲二\*

要旨：SPECTによる脳循環測定は、CT時代から虚血脳のviabilityあるいはreversibilityを表す機能的画像診断であった。心原性塞栓では、依然として血栓溶解療法の適応例と適応除外例を判定するところにSPECTの診断価値を見出すことが出来る。また、アテローム血栓性梗塞の場合には、急性期のprogressing strokeに対してどのような治療が妥当であるかを判定する際に、SPECTによる脳循環動態の情報が重要な役割を果たすと考えられる。

Key words：脳梗塞，急性期，SPECT，ischemic penumbra，progressing stroke

## 脳梗塞急性期の神経画像診断と治療選択

脳梗塞急性期の診療では、虚血脳に対する血栓溶解療法や血行再建術の適応判定に画像診断が果たす役割は重要である。脳梗塞に関する画像診断は、CT、MRIによる組織障害の診断、SPECTなどによる脳循環動態の評価、DSA、MRAなどによる責任血管病変の同定、という三つにカテゴリー化される（図1）。CT、MRIによりearly ischemic signが同定され、主として心原性脳塞栓に対して血栓溶解療法の適応が検討されるが、治療の安全性を考慮すると、SPECTによる脳循環動態の情報が役立つ。一方、アテローム血栓性梗塞の急性期治療では原則として抗血栓薬物治療が選択されるが、時に外科的な急性期血行再建術が選択され、治療適応の決定にはSPECTによる脳循環動態の情報が必須となる。

本稿では、心原性塞栓あるいはアテローム血栓性梗塞の急性期におけるSPECT画像を用いた虚血脳のviabilityあるいはreversibilityの判定と治療について述べる。

## 心原性脳塞栓症の急性期治療とSPECT

## 1) 脳梗塞急性期の血栓溶解療法に関するエビデンス

心原性脳塞栓症の急性期治療として経静脈血栓溶解療法、選択的経動脈血栓溶解療法が推奨されており、前者はNINDS、ECASS、後者はPROACT I、IIなどのランダム化比較試験（RCT）によってエビデンスが確立されている。脳卒中治療ガイドライン2004では、脳梗塞急性期の血栓溶解療法に関するエビデンスレベルは高く、米国のNINDSトライアルで3時間以内のt-PA静注法の有用性が認められたことがその根拠となっている。proUK局所動注法はPROACT IIが高いエビデンスになっているが、PROACT IIIが実施されていないためペンディングの状態である。

血栓溶解療法の静脈内投与はCTでearly ischemic signがないか、または軽微という条件でグレードA（強く推奨する）とされているが、この診断は標準化されていないため、かなりの経験と訓練が必要になる。経動脈的投与はCTで梗塞が認められないという条件でグレードBに推奨されている。しかし脳血流の画像所見に関しては、SPECTなどで残存血流が35%未満は推奨されな

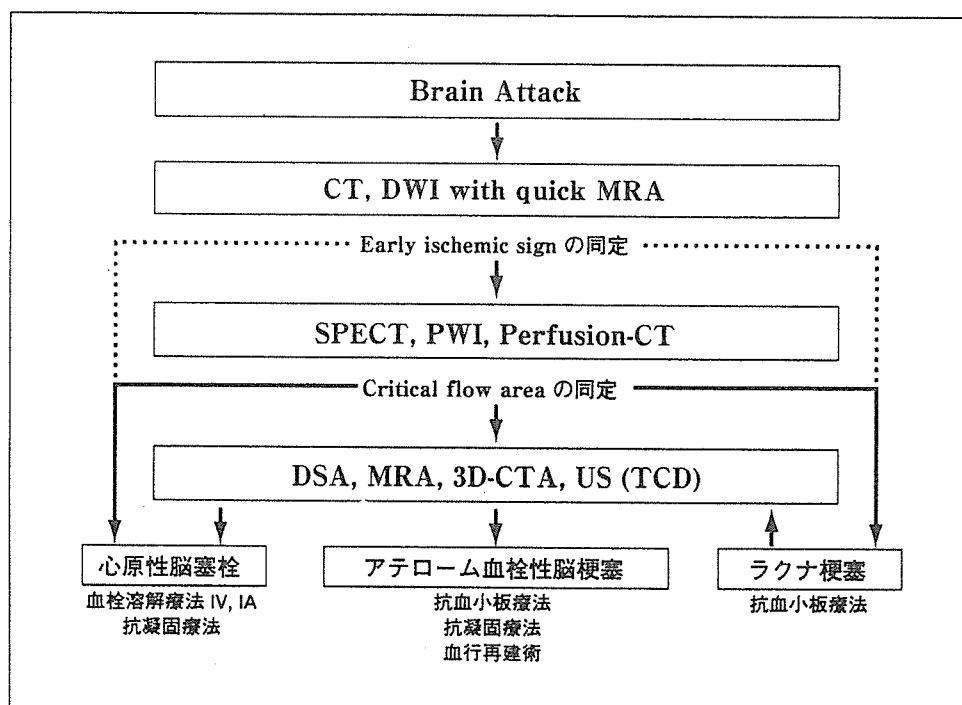


図1 脳梗塞急性期の神経画像診断と治療選択

い (グレードD)。

## 2) ischemic penumbraとcoreの診断

急性期脳塞栓の治療には画像診断によって ischemic penumbraとcoreを判別することが重要である。CTでは脳虚血病巣 (core) を early ischemic signとして捉え、coreとその周辺の penumbraを判別する。MRIを用いた diffusion-perfusion mismatchも脳梗塞の中心部とその辺縁の血流低下部分の不一致が penumbraとして定義されている。一方、SPECTによる診断では、測定される残存脳血流量と発症経過時間から penumbraにおける脳組織の可逆性が判定される。脳梗塞が形成されるまでの時間は、残存脳血流量の程度に依存しており、残存脳血流量が正常の30%以下では3時間以内であっても脳梗塞が形成され、残存脳血流量が正常の50%前後では3～6時間の間に脳梗塞の形成が始まる。したがって、SPECTによる残存脳血流の評価では、常に発症からの時間を考慮に入れることが必要となる。また、血栓溶解療法では、神経画像診断によって発症3時間以内の適応除外例、3～6時間以内の適応症例を判定することに大きな意義がある。

## 3) Therapeutic windowの拡大

また、発症早期の発症経過時間と残存血流量で決定される penumbraの可逆性領域を脳保護により広げられるか、という therapeutic windowの拡大が今後の課題となる。国内で導入されている脳保護薬エダラボンは、脳卒中ガイドラインでは急性期の使用がグレードBに推奨されている。しかし、エダラボンが急性期に therapeutic windowを広げられるかどうかは、まだ十分には検討されていない。エダラボンの併用により血栓溶解療法の time windowが3時間以後にも拡大するかどうかについては、SPECTを用いた臨床薬理学的研究を行う必要がある。

## progressing strokeを呈するアテローム血栓性脳梗塞の急性期治療とSPECT

### 1) 急性期の血行再建とガイドライン

アテローム血栓性脳梗塞で progressing strokeを呈する場合の外科的な血行再開治療に関しては、いまのところエビデンスはない。脳卒中治療ガイドライン2004では頸部内頸動脈狭窄性病変に対するCEA (緊急頸動脈内膜剥離術)、経皮的血管形成術 (PTA) とステント留置術については、いずれも十分な科学的根拠はない (グレードC1)



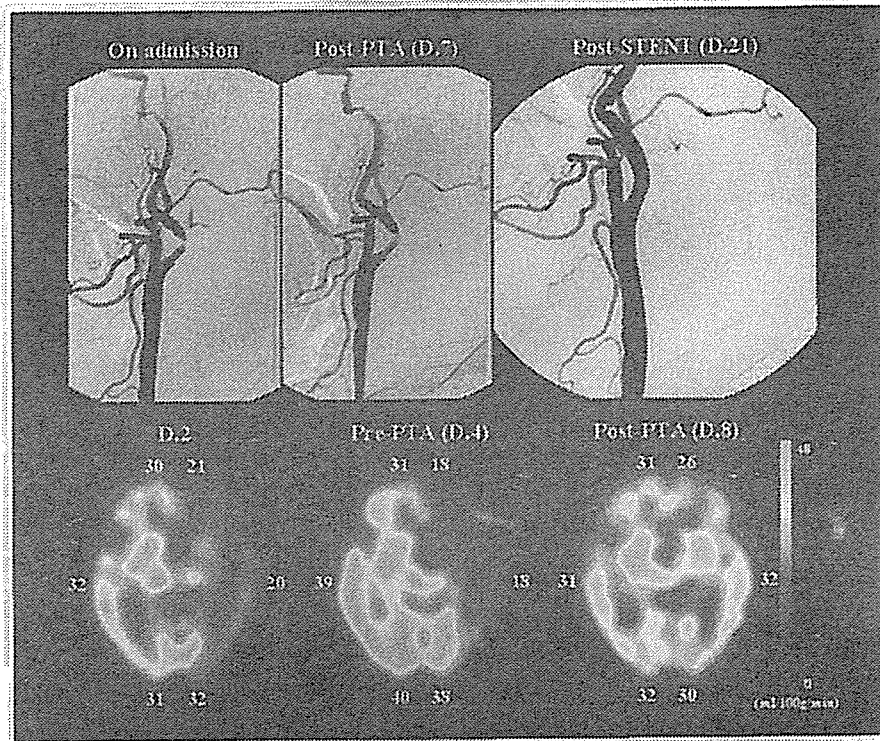


図2 急性期PTAにより脳血流の改善がみられた頸部内頸動脈狭窄症例

とされている。一方, progressing strokeに対する急性期バイパス手術については, 十分な科学的根拠はなく, 記載すらないのが現状である。

2) 頸部内頸動脈狭窄性病変に対するPTA, ステント, CEA

頸部内頸動脈狭窄性病変の急性期症例では, 脳血流量がクリティカルレベルのために脳梗塞の進展が予想される場合には急性期のpercutaneous transluminal angioplasty (PTA) やステント留置が考慮されるが, その一方で急性期の保存的治療により, 脳循環動態の改善が得られる症例も経験される。以下に, われわれが経験した頸部内頸動脈狭窄性病変の急性期症例を以下に呈示する。

76歳, 女性 (図2) : 右片麻痺と言語障害にて発症来院した。左内頸動脈に9割以上の狭窄があり, SPECTでは左大脳半球の血流量がクリティカルレベルであった。薬物治療により脳血流の改善が見られなかったため7日目にPTAを行ったところ, 脳血流が改善した。その後, 3週目にステントを留置した。エコーでは入院時のpeak systolic velocityが400cm/秒を超えており, 通常の薬物治療を開始した後でも約300cm/秒であ

ったが, PTA施行後に182cm/秒となり狭窄度の改善がみられた。PTA治療前まで脳血流はクリティカルレベルに推移していたが, 治療後のわずかな狭窄の改善により脳血流は正常化した。血行力学的虚血の場合には, 脳灌流圧のわずかな改善によって脳血流が正常化することが認められた。

64歳, 男性 (図3) : 左片麻痺にて発症来院した。MRAにて右内頸動脈に狭窄があり, 脳血流も中大脳動脈領域全体でクリティカルレベルに低下していた。抗凝固及び抗血小板剤等の薬物治療開始前の脳血管造影では, 右内頸動脈の狭窄部に浮遊している壁在血栓がみられ, 末梢は塞栓性閉塞のような状況になっていた。薬物治療5日後には脳血流が正常化し, 14日後の脳血管造影では壁在血栓が消えて, 狭窄だけが残っていた。頸動脈エコー検査では浮遊していた壁在血栓は溶解していた。薬物治療によって劇的な改善が認められた症例であり, 最終的には右内頸動脈狭窄に対してCEA (頸動脈内膜剥離術) を施行した。

3) progressing strokeに対する血管内治療

急性期の頸部内頸動脈狭窄性病変や錐体部内頸

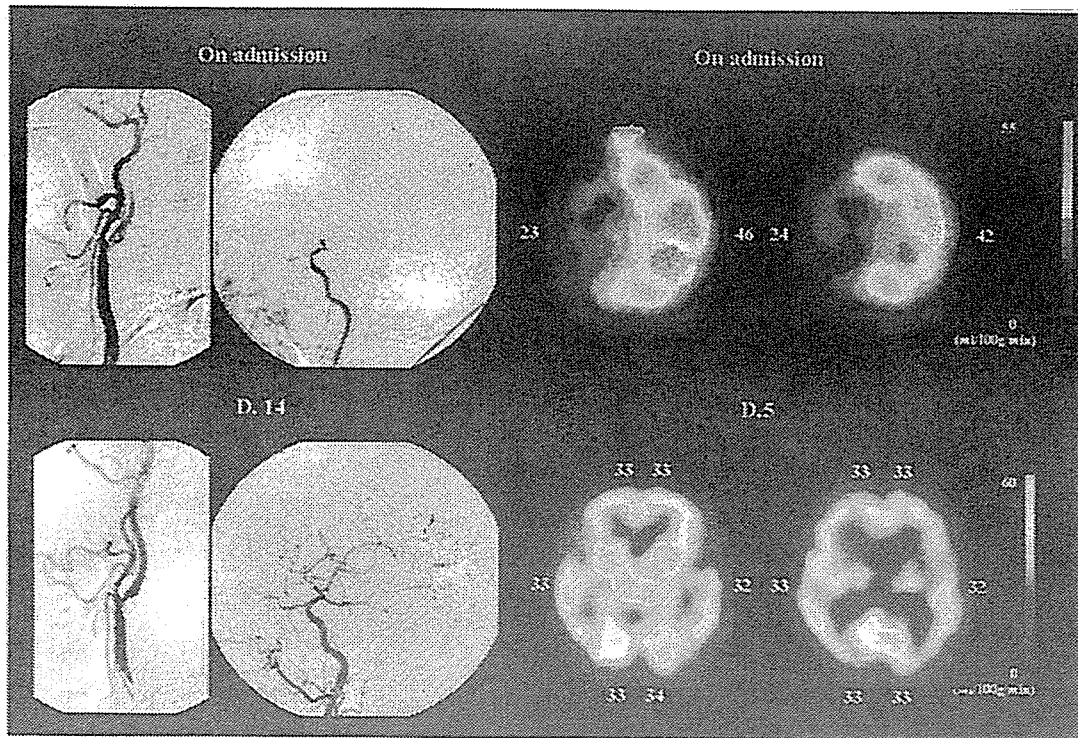


図3 急性期薬物治療により脳血流の改善がみられた頸部内頸動脈狭窄症例

動脈狭窄性病変に対してPTA、あるいはステント留置を考慮する際、現時点では抗凝固あるいは抗血小板剤等の薬物治療で初期経過を観察し、治療のタイミングをはかることが原則と考えられる。

progressing strokeに対する血管内治療に際しては、PTA後の急性閉塞を考慮して、ステントによるバックアップを常に考えなければいけない。また、不安定アテローム血栓の破碎に対しては十分な抗凝固治療を併用する。さらに、血行力

学的脳虚血の軽症化を治療の目標とする場合には、狭窄のわずかな改善による脳灌流圧の上昇によっても脳血流の改善が得られることも予め熟知する必要がある。

急性期アテローム血栓性梗塞にみられる progressing strokeは、血行力学的脳虚血Stage IIの中でも最重症のクリティカルグループに相当し、まだエビデンスレベルは低いですが、神経学的な増悪が考えられる進行症例に対して、血管内治療も含むストラテジーを考えておく必要がある。

# 脳梗塞急性期の迅速画像診断

中川原譲二 中村記念病院脳神経外科 部長

## SUMMARY

脳梗塞急性期の迅速画像診断では、まず脳組織病変を診断する CT/MRI が施行され、続いて治療選択のための臨床的カテゴリー分類を確定する過程で、脳循環動態を診断する SPECT・CT/MRI 灌流画像や、責任血管病変を診断する DSA・MRA・3D-CTA などが適宜追加される。CT による early ischemic sign, MRI による diffusion-perfusion mismatch, SPECT による ischemic penumbra などの診断は、血栓溶解療法の適応決定に際し有用である。

### はじめに

脳卒中の3分の2を占める脳梗塞の急性期診療では、各臨床病型に即した合理的な治療を選択するために、臨床的カテゴリー分類（主としてアテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞の三大臨床病型に分類される<sup>1)</sup>）が重要と考えられている。この際、各種の画像診断から得られる診断情報によって病型・病態診断を迅速に進めることが可能となる。各種の画像診断から得られる診断情報は、主として脳組織病変に関連するもの（CT・MRI）、脳循環動態に関連するもの

（SPECT・CT/MRI 灌流画像）、責任血管病変に関連するもの（DSA・MRA・3D-CTA など）に分けられる。脳梗塞の急性期治療を成功させるためには、迅速な画像診断に基づき、適切な臨床病型診断と病態に即した合理的な治療計画を立てることが重要となる。本稿では、脳梗塞急性期の画像診断の位置付けと血栓溶解療法の適応を判定する際にとくに問題となる可逆的脳虚血病変としての虚血性ペナンプラ（Ischemic penumbra：詳細は後述）<sup>2,3)</sup>の画像診断について述べる。

## I

### 急性期の画像診断の位置づけ（図1）

急性期の脳卒中患者が搬入された場合、脳梗塞の迅速画像診断は以下のように進められる。第一に判定しなければならない点は、脳卒中が虚血性か出血性かを迅速に鑑別することであり、最初

の画像診断としてはCTが選択される。この際、早期虚血所見 early ischemic sign（後述）を見落とさないことが重要である。CTにより虚血性と判定された後に、脳梗塞巣（Ischemic core）

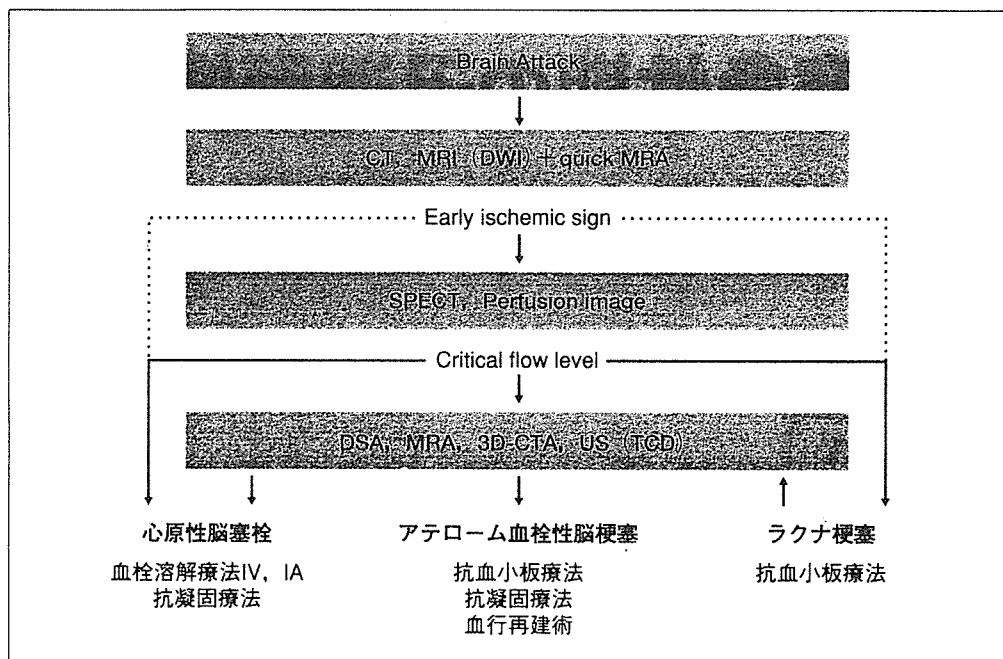


図1 脳梗塞急性期の画像診断の位置づけと治療選択へのフローチャート

の所在を明確にするために、MRI 拡散強調画像 (Diffusion weighted MR image : DWI) が施行される。一般に超早期の脳梗塞巣の検出についてはDWIの方がCTよりも有利である<sup>3)</sup>。また、MRIを行う際には一分間ほどの短時間で撮像可能な頭蓋内迅速MRAを追加し、脳主幹動脈レベルの閉塞性病変の有無を確認することも重要である。

超早期の脳梗塞巣の周囲には虚血性ペナンプラ (Ischemic penumbra) の存在が推定されるが、その所在を明確にするためには、同領域の残存脳血流量が救済可能なレベル (critical flow level) であるかどうかを判定することが必要となり、SPECTやMRI灌流画像 (Perfusion weighted MR

image : PWI)、CT灌流画像を用いた脳循環動態の評価が追加される。皮質枝領域にcritical flow levelの脳虚血が認められた場合には、脳主幹動脈の責任血管病変の詳細を把握するために、急いでDSAなどが行われる。心原性脳塞栓症と診断され、Ischemic penumbraの存在が確認された場合には、経静脈性または選択的経動脈性血栓溶解療法<sup>3), 4)</sup>が選択される。また、アテローム血栓性脳梗塞と診断された場合には、急性期には原則として抗血栓療法で経過をみるが、慢性期において脳梗塞の再発が問題となる症例では、脳卒中治療ガイドライン<sup>7)</sup>の基準に従い、血行再建術が選択される。

## II 脳梗塞とIschemic penumbraの診断

### ① CTによる診断

#### a. Early ischemic signの定義

急性期脳梗塞患者の超早期CTでは、一般に不

可逆的な脳虚血病巣を捉えることは困難なことが多いが、脳虚血が比較的重症で広汎な場合には捉えられる。これを早期虚血所見 early ischemic sign<sup>8), 9)</sup>と呼び、①レンズ核陰影の一部消失や不

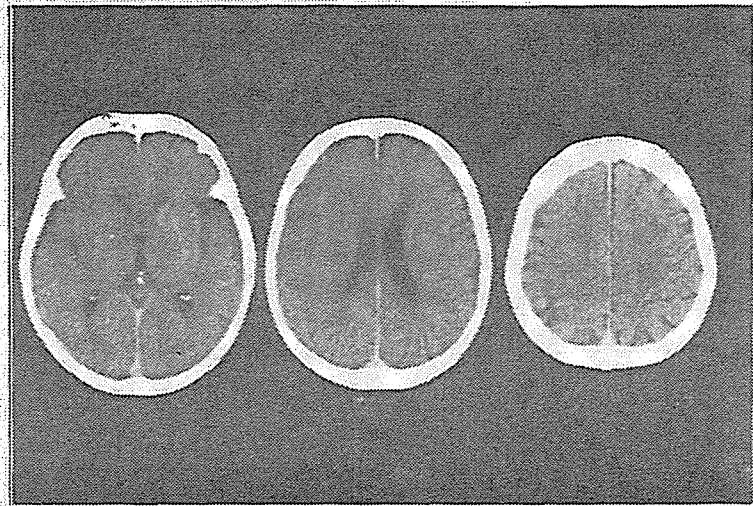


図2 発症から3時間後のCTにて early (ischemic) CT sign が認められた急性期脳梗塞症例

右中大脳動脈皮質枝領域の皮髄境界および脳溝の不明瞭化、レンズ核陰影の一部消失や不明瞭化、シルビウス裂の狭小化などが認められる。

明瞭化，ついで淡い低吸収域，②シルビウス裂の狭小化，③皮髄境界や脳溝の不明瞭化，などが認められる（図2）。Early ischemic sign の周囲には ischemic penumbra が存在すると考えられている。Early ischemic sign は最新のCTであっても撮像条件により捉えられない。スキャン方法をコンベンショナルスキャンとする，スライス厚を10mm 前後とする，回転速度を2秒/回転以上とする，ウィンドウ幅を80 以下として撮像する，ことが推奨されている。

#### b. Early ischemic sign の意義

rt-PA の静注による血栓溶解療法の有効性が確立した現在で early ischemic sign の有無は血栓溶解療法の適応を決定する際の重要な判断根拠とされている<sup>3,7)</sup>。すなわち，発症から3時間以内のCTにて early ischemic sign が見られないかまたは軽微ながら存在する症例に対して rt-PA の静注による血栓溶解療法が適応となっている。しかしながら，急性期脳梗塞患者の超早期には early ischemic sign が見られなくても不可逆的変化が

すでに生じている場合のあることが最近のDWIを用いた画像診断によって明らかとなってきた。不可逆的変化が広範囲に見られる場合には，血栓溶解療法により重大な症候性頭蓋内出血を招く可能性があり，超早期CTの読影には慎重な態度が望まれる。

## ② MRI による診断

### a. 拡散強調画像 (DWI)

MRI (T2 強調画像) による脳梗塞の検出能は，皮質領域の小梗塞や天幕下病巣についてはCTよりも明らかに優れているが，DWIの臨床応用により脳梗塞の超早期病巣の検出が可能となっている<sup>4)</sup> (図3)。脳梗塞の超早期病巣はDWI上高信号域として描出され，信号の強度は時間の経過とともに上昇する。広範な脳梗塞では，皮質や基底核などの灰白質領域における信号上昇が先行する。この信号上昇の機序としては，脳虚血に基づく細胞性浮腫により細胞外液腔が縮小し，細胞外液腔における水分子の拡散能が低下するために生

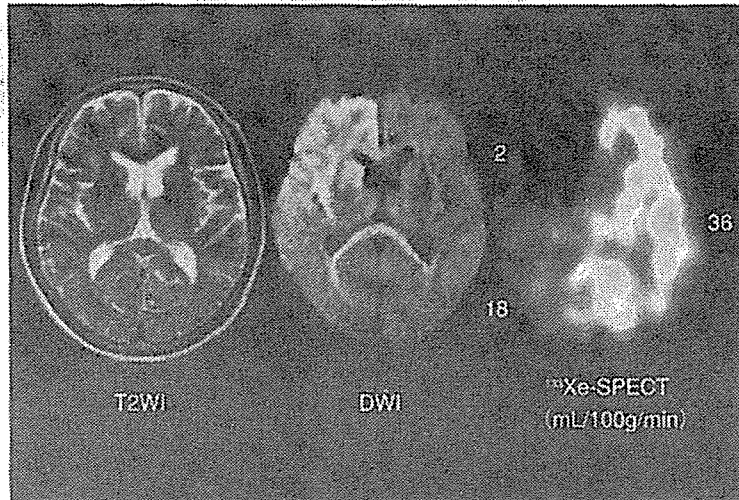


図3 図2の症例の発症から2時間後のMRIと2時間15分後の $^{133}\text{Xe}$ -SPECT (数字は中大脳動脈領域の平均脳血流量, 右側は前方と後方に分けて測定)

T2強調画像 (T2WI) では高信号域は見られないが, 拡散強調画像 (DWI) では前および中大脳動脈領域に高信号域が見られる。 $^{133}\text{Xe}$ -SPECT では, 右前頭葉の脳血流欠損域が ischemic core, DWI にて異常の見られない右側頭葉の脳血流低下域は残存脳血流量が  $18\text{mL}/100\text{g}/\text{min}$  で ischemic penumbra と診断される。

じると考えられている。脳虚血早期の高信号域の可逆性については, さまざまな見解が示されているが, 臨床例におけるこれまでの検討では, 皮質に見られる高信号域については不可逆的変化 (ischemic core) として対処するのが現実的である<sup>10)</sup>。

#### b. 灌流強調画像 (PWI)

DWIの施行直後に, MRI造影剤 (Gd-DTPA) を肘静脈より静注し, 高速撮像法によって dynamic MRIを行うと各 voxel について信号強度の時間変化曲線が得られる。この時間変化曲線から, 脳循環動態の指標である局所平均通過時間 (MTT), 相対的局所血管床 (CBV), 相対的局所脳血流量 (CBF) などの画像を算出することができる。各種指標の分布画像を灌流強調画像 (PWI) と呼び, DWI に一致する多スライスの情報が得られる。血栓溶解療法の対象となる症例をより厳密に選択する場合には, DWI による ischemic core の検出とともにその周囲に ischemic penumbra を見出すことが重要であり, DWI + PWI の併用による diffusion-perfusion mismatch (DWI

と PWI の解離)<sup>11)</sup> の診断は ischemic penumbra に相当する領域を見いだす上で有用である。

### ③ SPECT による診断

#### a. ischemic core と ischemic penumbra の定義

脳主幹動脈が突発的に閉塞した場合の脳虚血域では, 残存脳血流が極めて不十分なために, 組織の不可逆的変化が直ちに生じる領域 (Ischemic core) と, その周囲に残存脳血流がある程度保たれ, 脳機能は停止しているものの組織の可逆性が一定時間維持される領域 (Ischemic penumbra<sup>2,3)</sup>) とが混在する。脳虚血領域における ischemic core と ischemic penumbra の割合は, 残存脳血流の供給元である側副血行路の発達に依存する。SPECT では, 脳塞栓症急性期の ischemic core と ischemic penumbra を同時に見出すことが可能である。Ischemic penumbra における脳組織の可逆性は, 残存脳血流量と発症からの時間の2つの要因に依存し<sup>12)</sup>, その診断は血流の再開を目

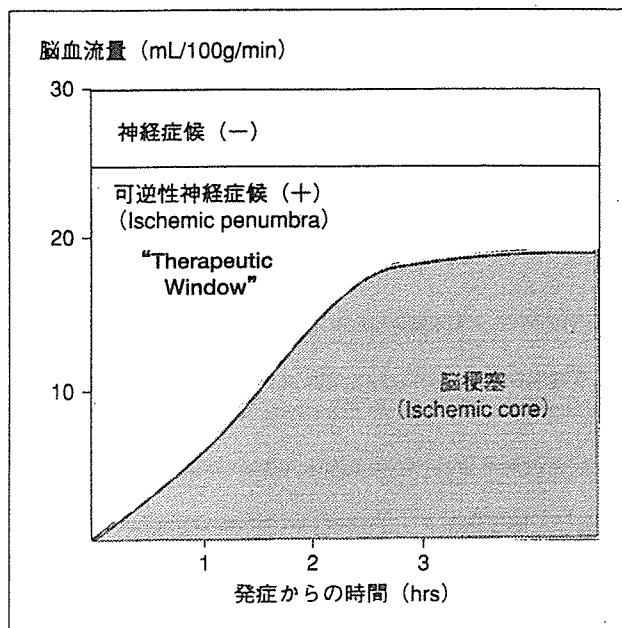


図4 発症からの時間と残存脳血流からみた神経症候の回復の可否 (ischemic penumbra と ischemic core (文献 3) の図を改変)

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

的とする血栓溶解療法の適応判定に役立つ (図4)。

### b. SPECT による脳虚血域の評価

<sup>133</sup>Xe-SPECT による定量評価では、発症から3時間以内では15~30mL/100g/min, 3~6時間では20~30mL/100g/minの残存脳血流領域がischemic penumbraと推定され、残存脳血流がこれらの境界値 (critical flow level) よりも低い領域はischemic coreに相当する<sup>13)</sup>。一方、<sup>99m</sup>Tc-HMPAO や <sup>99m</sup>Tc-ECD SPECT による半定量評価 (% CBF) では、発症から6時間以内で

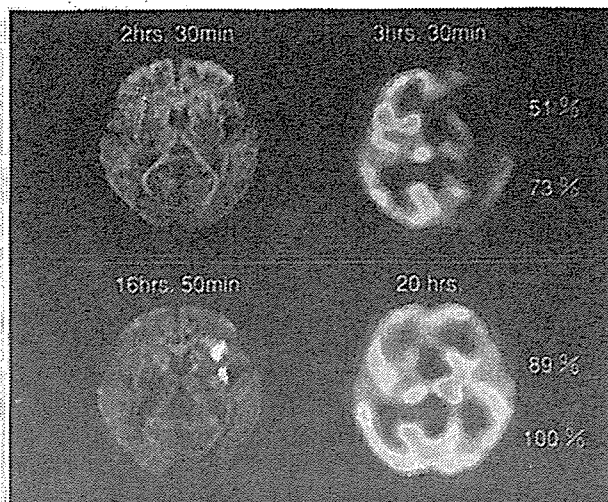


図5 58歳、男性、左中大脳動脈閉塞症 (心原性脳塞栓症)：経動脈性血栓溶解療法前後のDWIと<sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT

発症から2時間30分後のDWIでは異常所見は認められず (左上段)、3時間30分後の<sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECTでは、左中大脳動脈領域の前方が患側/健側比で51%、後方が73%と測定された (右上段)。以上より左中大脳動脈領域全体がischemic penumbraに相当すると判定された。発症から4時間後の脳血管造影 (DSA) では、左中大脳動脈はM1の遠位部で閉塞しており (右下段)、直ちにウロキナーゼの選択的動注による血栓溶解療法が施行された。この結果、左中大脳動脈の側頭枝が発症から6時間後に再開通した。発症から16時間50分後のDWIでは、左島皮質一前方弁蓋皮質の一部に高信号域の出現を認めた (左下段) が、発症から20時間後の<sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECTでは、左中大脳動脈領域の脳血流は前方で89%、後方で100%とそれぞれ改善していた (右下段)。

35~70% CBFの領域がischemic penumbraに相当すると考えられている。いうまでもなく、SPECTとDWIの併用により、MRIによるdiffusion-perfusion mismatchと同等の診断が可能であり、本法により発症3~6時間以内のischemic penumbraの存在が明らかとなる (図5)。残存脳血流が35%未満の症例では、血栓溶解療法は推奨されていない<sup>7)</sup>。

### おわりに

わが国においても、ようやくrt-PAを用いた血栓溶解療法が本格的に開始されようとしている。脳梗塞急性期の迅速画像診断は血栓溶解療法にとって必須の補助検査法といえるが、脳卒中治療

ガイドライン<sup>7)</sup>でも明らかのように、現在のところCTによる適応判定のみがエビデンスに基づいて確立している。他の画像診断については、エビデンスは十分ではないものの、血栓溶解療法の安

全性と有効性を高めるために積極的に用いられる必要がある。血栓溶解療法を念頭に入れた脳梗塞急性期の迅速画像診断では、DWI+PWIやDWI+SPECTによって、発症3時間以内における治療

適応除外例を見いだすこと、発症3～6時間以内における治療適応例を見いだすところに意義があると考えられる。

#### (参考文献)

- 1) National Institute of Neurological Disorders and stroke Ad Hoc Committee : Classification of cerebrovascular disease Ⅲ. Stroke, 21 : 637-676, 1990.
- 2) Astrup J, Siesjo BK, Symon L : Thresholds in cerebral ischemia — The ischemic penumbra. Stroke, 12 : 723-725, 1981.
- 3) Lassen NA, Astrup J : Ischemic penumbra. In. Wood JH, editor. Cerebral Blood Flow, Physiological and Clinical Aspects. McGraw-Hill, New York, 458-466, 1987.
- 4) Warach S, Gaa J, Siewert B, et al : Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Ann Neurol, 37 : 231-241, 1995.
- 5) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group : Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med, 333 : 1581-1587, 1995.
- 6) 江面正幸, 高橋 明 : 超選択的局所線溶療法. 脳と神経, 52 : 865-870, 2000.
- 7) 脳卒中治療ガイドライン2004. 協和企画, 2004.
- 8) Tomura U, Uemura K, Inugami A, et al : Early CT finding in cerebral infarction : obstruction of the lentiform nucleus. Radiology, 18 : 463-467, 1988.
- 9) von Kummer R, Nötte PN, Schnitger H, et al : Detectability of cerebral hemispheric ischemic infarcts by CT within 6h of stroke. Neuroradiology, 38 : 31-33, 1996.
- 10) 中川原譲二, 瓢子敏夫, 片岡丈人, 他 : 血栓溶解療法における画像診断 (SPECT/PET, CT/MRI) の役割. 脳と神経, 52 : 873-882, 2000.
- 11) Wu O, Koroshetz WJ, Østergaard L, et al : Predicting Tissue Outcome in Acute Human Cerebral Ischemia Using Combined Diffusion-and Perfusion-Weighted MR Imaging. Stroke, 32 : 933-942, 2001.
- 12) Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, et al : Threshold of focal cerebral ischemia in awake monkeys. J Neurosurg, 54 : 773-782, 1981.
- 13) 高田達郎, 中川原譲二, 瓢子敏夫, 他 : 局所血栓溶解療法における脳血流量と脳梗塞出現の有無との関係 :  $^{133}\text{Xe}$ -SPECT による評価. 脳卒中, 20 : 573-576, 1998.





## 脳梗塞急性期における 神経画像診断の役割と治療

中村記念病院脳神経外科・脳卒中診療部

中川原 譲二

### 脳梗塞急性期の神経画像診断と治療選択

脳梗塞急性期の診療では、虚血脳に対する血栓溶解療法や血行再建術の適応判定に神経画像診断が果たす役割は重要である。神経画像診断は、CT, MRIによる組織傷害の診断, SPECTも含めた灌流画像での脳循環動態の評価, DSA, MRAなどによる責任血管病変の同定, という三つにカテゴライズされる(図1)。CT, MRIにより early ischemic sign が同定され, 主として心原性脳塞栓に対して血栓溶解療法の適応が検討されるが, 安全性を考慮すると, 脳循環動態の情報が必要である。

本稿では, 心原性脳塞栓あるいはアテローム血栓性脳梗塞の急性期における画像を用いた診断, 治療について考察する。

### 心原性脳塞栓症の急性期治療

#### 1) 脳梗塞急性期の血行再建に関するエビデンス

心原性脳塞栓症の急性期治療として経静脈血栓溶解療法, 選択的経動脈血栓溶解療法が推奨されており, 前者はNINDS, ECASS, 後者はPROACT I, IIなどのランダム化比較試験(RCT)によってエビデンスが確立されている<sup>1~5)</sup>。アテローム血栓性梗塞に関する急性期治療のエビデンスはまだないが, 現在慢性期治療ではEC-ICバイパス, CEA, ステント治療のエビデンスが確立されつつある。

#### 2) ischemic penumbra と core

急性期脳塞栓の治療には画像診断によって ischemic penumbra と core を判別することが重要である。CTでは脳虚血病巣を early ischemic

signとして捉え, coreとその周辺のpenumbraを判別する。MRIを用いたdiffusion-perfusion mismatchも脳梗塞の中心部とその辺縁の血流低下部分の不一致がpenumbraとして定義されている。また, SPECTにより測定される残存脳血流量と発症経過時間からpenumbraにおける脳組織の可逆性が判定される。これらの画像診断によって, 血栓溶解療法の適応を判定する。

#### 3) 脳卒中治療ガイドライン2004

脳卒中治療ガイドライン2004では, 脳梗塞急性期の血栓溶解療法に関するエビデンスは高く, 米国のNINDSトライアル<sup>1)</sup>で3時間以内のt-PA静注法の有用性が認められたことがその根拠となっている。proUK局所動注法はPROACT II<sup>5)</sup>が高いエビデンスになっているが, PROACT IIIが実施されていないためペンディングの状態である。

血栓溶解療法の静脈内投与はCTで early ischemic signがないか, または軽微という条件でグレードA(強く推奨する)とされているが, この診断は標準化されていないため, かなりの経験と訓練が必要になる。経動脈的投与はCTで梗塞が認められないという条件でグレードBに推奨されている。しかし脳血流の画像所見に関しては, シングルフォトンエミッションCT(SPECT)などで残存血流が35%未満は推奨されない(グレードD)<sup>6,7)</sup>。

#### 4) therapeutic window

また, 発症早期の発症経過時間と残存血流量で決定されるpenumbraの可逆性領域を脳保護により広げられるか, というtherapeutic window

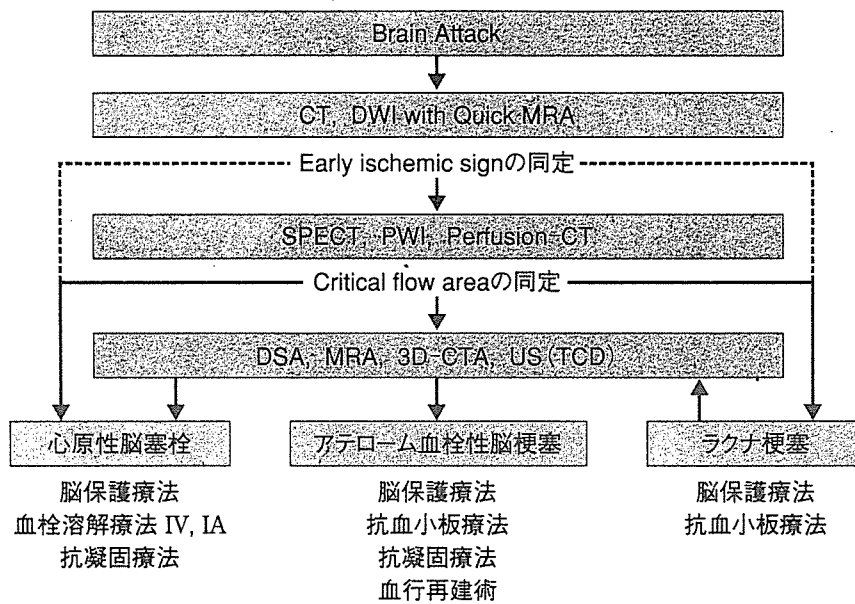


図 1 脳梗塞急性期の神経画像診断と治療選択

の拡大が今後の課題となる。国内で導入されている脳保護薬エダラボンは、脳卒中ガイドラインでは急性期の使用がグレード B に推奨されている。しかし、エダラボンが急性期に therapeutic window を広げられるかどうかは、まだ十分に検討されていない。

血栓溶解療法では、神経画像診断によって発症 3 時間以内の適応除外例、3-6 時間以内の適応症例を判定することに大きな意義がある。

### アテローム血栓性脳梗塞と progressing stroke

#### 1) 急性期の血行再建とガイドライン

アテローム血栓性脳梗塞で progressing stroke を呈する場合の外科的な血行再開治療に関しては、いまのところエビデンスはなく、脳卒中ガイドライン 2004 では CEA (緊急頸動脈内膜剥離術)、経皮的血管形成術 (PTA) とステント留置術のいずれも十分な科学的根拠はない (グレード C1) とされている。

#### 2) 薬物治療

脳梗塞急性期の薬物治療として、抗脳浮腫、抗凝固、抗血小板、脳保護、血液希釈がガイドラインで示されている。抗脳浮腫についてはグリ

セロール静脈内投与がグレード B、抗凝固療法として発症 48 時間以内で病変最大径が 1.5 cm を超すような脳梗塞 (心原性脳塞栓症を除く) には選択的トロンピン阻害薬のアルガトロバンがグレード B と推奨されている。抗血小板療法ではアスピリン 160~300 mg/日 がグレード A、脳保護薬のエダラボンがグレード B と勧められている。血漿増量薬を用いた血液希釈療法は十分な科学的根拠がない (グレード C1) とされている。

#### 3) 頭蓋内内頸動脈閉塞病変に対するバイパス手術

上記の五つの薬物治療を行っても症状が進行する場合に、われわれは一定の criteria に基づいて急性期のバイパス適応症例を選択しているが、バイパス手術による梗塞進展の抑止効果を認めている。

頭蓋内内頸動脈が閉塞し progressing stroke を呈した症例 (59 歳, 女性) にバイパス手術を施行したところ、皮質の血流改善、梗塞の進展抑制が認められ、3 ヶ月後の mRS は 2 の自立するレベルまで改善し、上肢障害はあるが、歩行できる状態となった (図 2)。

JET study 以降での急性期バイパス手術群と JET 群における急性期の血流を検討した。JET



図2 急性期バイパス手術により改善がみられた頭蓋内内頸動脈閉塞症例の脳血流SPECT

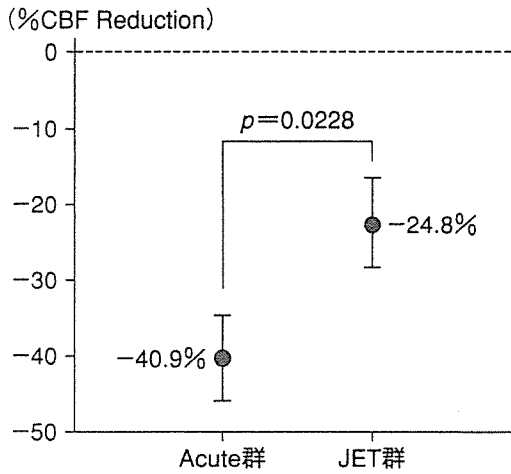


図3 急性期バイパス群およびJET群の発症直後の% CBF減少率

群は健側に対して24.8%減であるのに対して、急性期バイパス群は40.9%減と強い虚血を呈しており、このバイパス群は血行力学的脳虚血Stage IIの最重症例に相当していた(図3)。急性期のバイパス手術により脳梗塞の拡大が抑止されることから、Stage II最重症例に対する急性期バイパス手術の適応も考えられる(図4)。

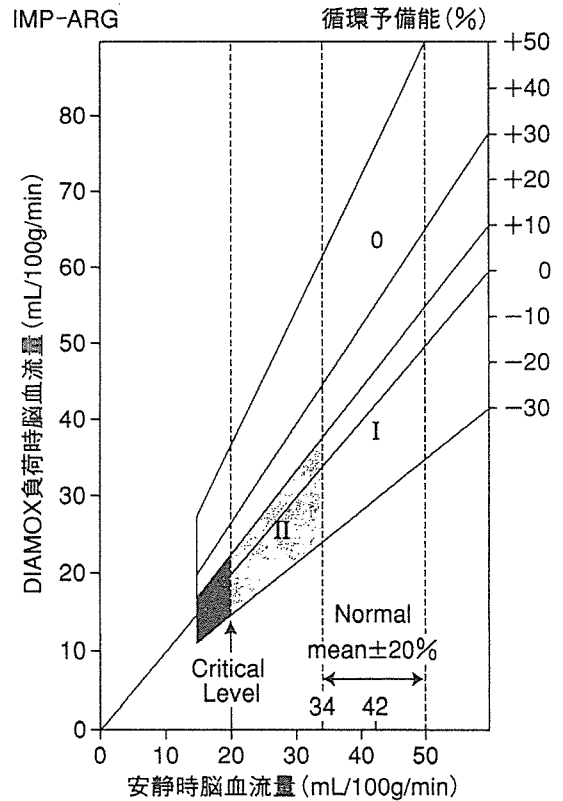


図4 急性期バイパスが適応となる progressing stroke と血行力学的脳虚血の重症度評価

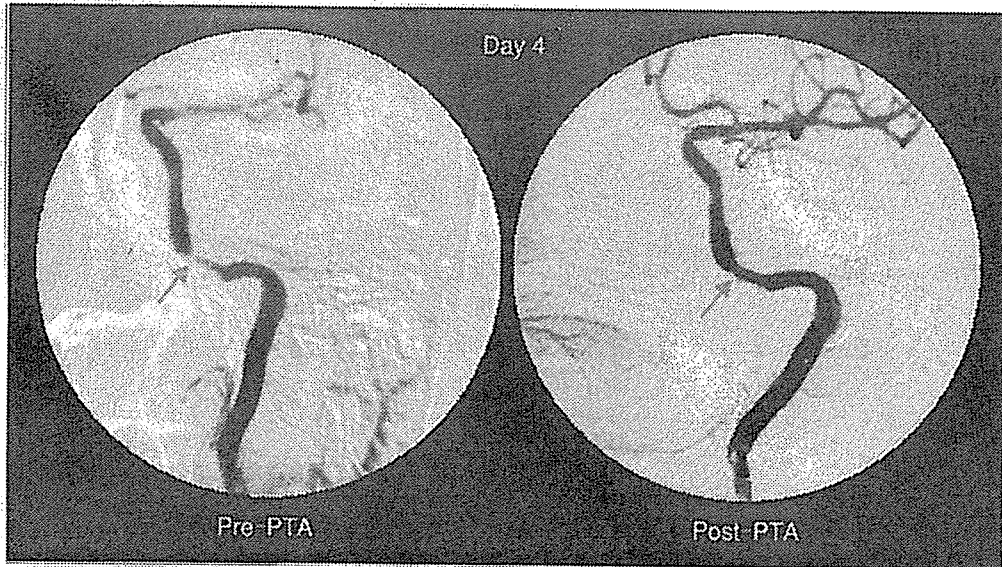


図5 PTAにより改善がみられた錐体骨部内頸動脈狭窄性病変症例の脳血管造影(1)

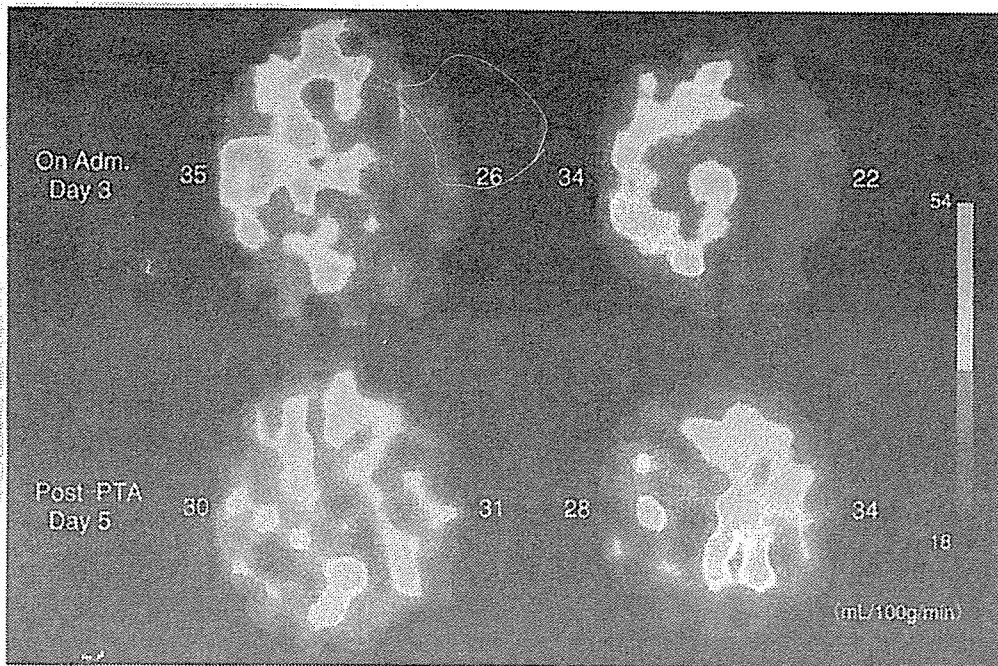


図6 PTAにより改善がみられた錐体骨部内頸動脈狭窄性病変症例の脳血流SPECT(2)

われわれは、全身血圧の変動がない神経症候の増悪、DWIによる皮質下梗塞巣の進行性拡大、健側の50～60%の残存脳血流量がみられる症例に対して、発症～72時間の血行再開を考えているが、これについても今後トライアルによる検証が必要であろう。

4) 錐体骨部内頸動脈狭窄性病変に対するPTA

われわれは、皮質下に徐々に小梗塞があらわ

れ右麻痺が進行した錐体骨部内頸動脈狭窄性病変の症例にPTAを施行したところ、梗塞進行の抑止、脳血流の改善が認められた(図5, 6)。クリティカルレベルの虚血グループに対して血管内治療のアクセスも考慮する必要がある。

5) 頸部内頸動脈狭窄性病変に対するPTA, ステント, CEA

われわれが経験した頸部内頸動脈狭窄性病変