

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

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

発症から16時間50分後のDWIでは、左島皮質-前方弁蓋皮質の一部に高信号域の出現を認めた（左下段）が、発症から20時間後の^{99m}Tc-HMPAO SPECTでは、左MCA領域の脳血流量の患側/健側比は前方で89%、後方で100%とそれぞれ改善した（右下段）。

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

存在し、その周辺部に残存脳血流量がある程度保たれ、脳機能は停止しているものの組織の可逆性が一定時間維持される領域である虚血性ペナンプラが存在すると考えられている。虚血性ペナンプラの画像診断については、これまでPETによる脳血流量と酸素代謝量の解離や脳血流SPECTによる残存脳血流量のレベルにより評価されてきた。PETによると、脳虚血急性期には、①脳血流量と脳酸素代謝量の両者とも減少している、②脳血流量は減少しているが脳酸素代謝量は保たれている、③脳血流量はほぼ正常ないし増加しているが脳酸素代謝量は減少している、などの領域がおのおの確認されている。①は虚血中心部の梗塞領域（ischemic core）、②は misery perfusion（貧困灌流）³⁾の領域、③は luxury perfusion（ぜいたく灌流）⁴⁾の領域に

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

D 急性期の SPECT・PET の役割

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

一方、発症後3～6時間の間ではCTにて早期虚血徴候を認めない中大脳動脈閉塞症に限って、urokinaseの選択的経動脈性血栓溶解療法が脳卒中治療ガイドライン上で容認されている⁹⁾。このtime windowではMRIによるdiffusion-perfusion mismatchの診断とともに、脳血流SPECTやPETによって虚血性ペナンプラの存在を定量的に確認することが可能であり（図2）、今後これらの画像診断によって選択的経動脈性血栓溶解療法の適応例を厳密に識別することが重要になるものと考えられる。もちろん、脳血流SPECT・PET診断でも常に迅速性が求められることはいうまでもない。

◆◆◆文献◆◆◆

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

Chapter 4

慢性期血行再建

はじめに

外頸動脈の分枝を用いた頭蓋外・頭蓋内血管吻合術（EC-IC バイパス術）の一術式である浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術（STA-MCA バイパス術）は、現在 stroke prevention を目的とする慢性期血行再建に加えて、もやもや病に対する血行再建、脳梗塞急性期の梗塞進展防止のための血行再建、巨大脳動脈瘤や頭蓋底腫瘍の処理に伴う血行再建などに臨床応用されている。しかし、その有効性に関するエビデンスの蓄積は、現在のところ不十分である。とくに、本手術の主たる臨床応用としての stroke prevention を目的とする STA-MCA バイパス術に関しては、1985 年に報告された Barnett らによる国際共同研究の結果によって、脳主幹動脈に閉塞性病変を有する広い疾患範囲を対象とした場合、その有効性はエビデンスをもって明確に否定された¹⁾。この国際的臨床研究では、研究参加施設内で study 外での手術が多く症例に対して行われていたことが後に判明し、症例のランダム化が適切に行われなかった可能性があるなどの重大な疑問が提示された²⁻⁵⁾が、無作為化比較試験：randomized controlled trial (RCT) としての結果を覆すには至らなかった。当時、この衝撃的な結果により stroke prevention を目的とする STA-MCA バイパス術は本邦においても激減し、その有効性を見出すための新たな挑戦が本邦を中心として摸索された⁶⁾。しかしながら、STA-MCA バイパス術の有効性を再度検証するための RCT が Japanese EC-IC Bypass Trial (JET study) として本邦で組織されたのは、国際共同研究の結論から 13 年を経た 1998 年であった。新たな RCT を組織するに至る背景としては、SPECT を用いた脳血流定量法の進歩により血行力学的脳虚血の重症度評価が可能となり、STA-MCA バイパス術が適応となる subgroup を見出すことができるようになったことが上げられるが、EBM に対する認識が深まり、STA-MCA バイパス術の存亡が本格的に危惧されたためでもあった⁷⁾。本稿では、JET study の中間解析⁷⁾と最終解析を踏まえて、現状における stroke prevention を目的とする STA-MCA バイパス術の理論的背景とその適応について述べる。

A 脳血管再建術の歴史と展開

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

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

B 脳血管再建術の病態生理学的根拠

脳主幹動脈のアテローム血栓による閉塞や狭窄に伴う脳虚血のうち、末梢の脳灌流圧 (cerebral perfusion pressure : CPP) の低下に起因する脳虚血を血行力学的脳虚血 (hemodynamic cerebral ischemia) とよぶ¹⁹⁾が、血行力学的脳虚血に伴う病態生理こそが慢性期の stroke prevention を目的とする脳血管再建術の根拠となっている。血行力学的脳虚血の病態生理上の特徴は、その重症度に応じて代償機転が働き、脳血流量や脳代謝量の維持が図られることである (図 4-1)。脳灌流圧の低下が軽度の場合には、脳血管には自動調節能 (autoregulation) があるので、その範囲内であれば局所の脳血流量は主として脳血管の拡張あるいは脳血管床 (cerebral blood volume : CBV) の増加によって維持される。脳血管の拡張反応に基づく代償能は脳循環予備能 (cerebrovascular reserve) とよばれ、脳循環予備能は自動調節能の下限において喪失する。

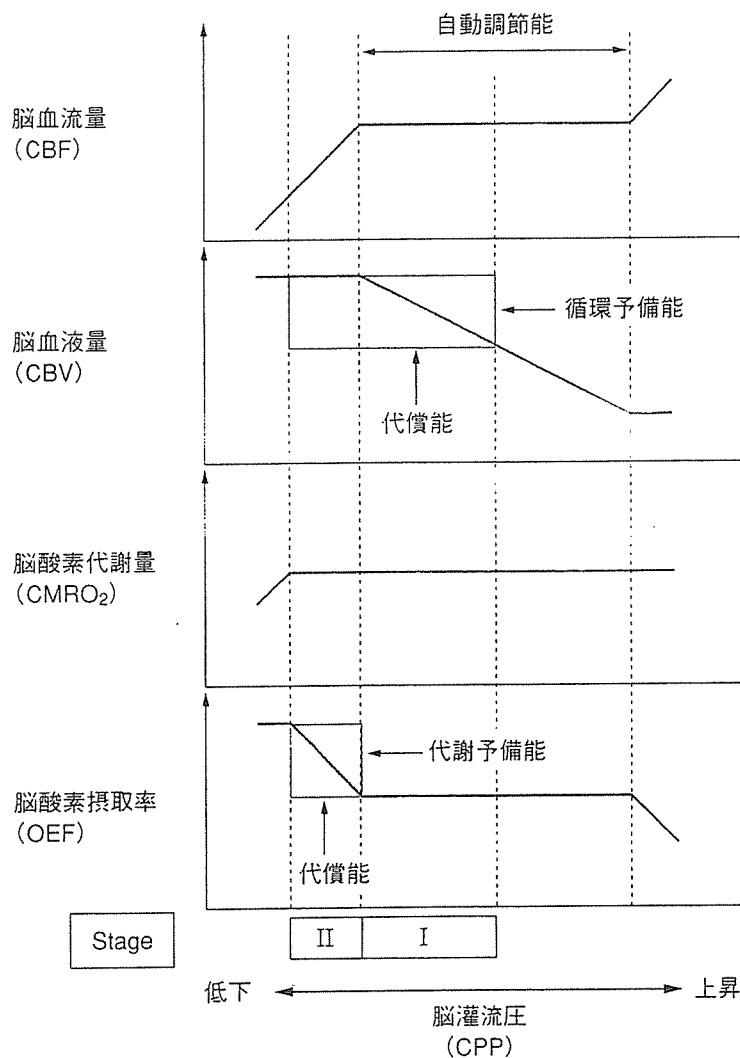


図4-1 血行力学的脳虚血の重症度と脳循環予備能および脳代謝予備能との関係（概念図）

Stage I：脳血流の維持＋脳循環予備能の低下

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

脳灌流圧がさらに低下すると、局所脳血流量は、脳灌流圧に依存して減少するが、脳酸素摂取率（oxygen extraction fraction：OEF）の上昇によって、脳酸素代謝量（cerebral metabolic rate of oxygen：CMRO₂）は維持される²⁰⁾。OEFの上昇に基づく代償能は脳代謝予備能ともよばれ、この段階の脳虚血を positron emission tomography：PET では misery perfusion（貧困灌流）[OEFの上昇（>0.4）]²¹⁾ と呼称する。脳灌流圧のさらなる低下により、OEFの上昇に基づく脳代謝予備能が喪失した時点より、局所の脳酸素代謝量の減少が始まり、不可逆的に脳梗塞が進展する。このように血行力学的脳虚血の重症度は、脳循環予備能が喪失するまでを Stage I、脳循環予備能の喪失から脳代謝予備能の喪失までを Stage II として分類されるが、安静時脳血流量と脳循環予備能 [(acetazolamide 負荷脳血流量/安静時脳血流量 - 1) × 100%] の測定によって、次のように重症度分類することもできる²²⁾。すなわち、安静時脳血流量の維持と脳循環予備能の低下がみられる場合を Stage I、安静時脳血流量の減少と脳循環予備能の喪失（脳代謝予備能は低下するが、脳代謝は維持される）がみられる場合を Stage II と分類することができる（図4-1）。

血行力学的脳虚血 Stage II、すなわち misery perfusion は、1982年に Baron らによって提唱

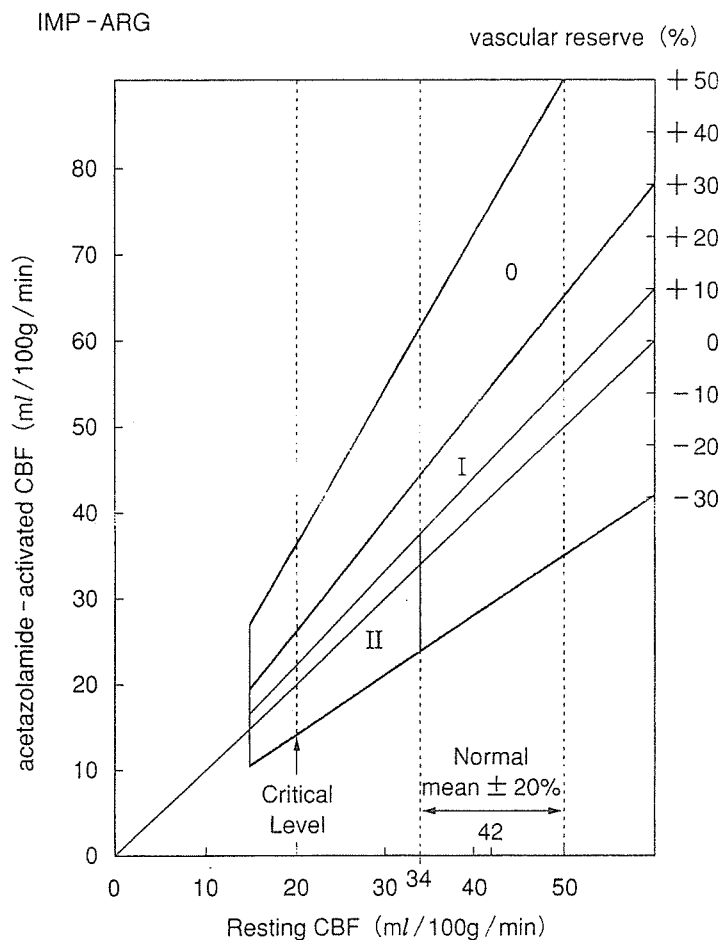


図 4-2 安静時および acetazolamide 負荷時脳血流定量測定 (^{123}I -IMP-ARG 法^{24, 25)}) による血行力学的脳虚血の定量的重症度評価 (斜線の傾きが脳循環予備能の程度を示す)

Stage 0: 脳循環予備能: 正常 ($30\% <$)

Stage I: 脳循環予備能: 低下 ($10\% <, \leq 30\%$), あるいは安静時脳血流量: 正常範囲 (正常平均値の $80\% \leq$)

Stage II: 脳循環予備能: 喪失 ($\leq 10\%$), かつ安静時脳血流量: 低下 ($<$ 正常平均値の 80%)

された概念であるが, STA-MCA バイパス術によって救済可能な可逆的病態であることが確認されている^{21, 23)}. すなわち, STA-MCA バイパス術によりそれまでに低下していた脳灌流圧が上昇し, OEF の正常化と脳血流量の増加がもたらされ, 血行力学的脳虚血の軽症化が図られる. 一方, 脳酸素代謝量を測定することができない脳血流 SPECT では, 定性画像を用いる限り misery perfusion を診断することは困難であったが, 最近では ^{123}I -IMP-ARG 法^{24, 25)} などのような簡便でしかも精度の高い脳血流 SPECT 定量画像法が臨床応用され, 安静時脳血流量と脳循環予備能とに閾値を設定して misery perfusion に相当する病態を定量的に判定することができる (図 4-2). 安静時および acetazolamide 負荷時の脳血流量を X-Y 座標軸上にプロットすると, 血行力学的脳虚血の重症度は, 図 4-2 のごとく階層性に示される. Stage 0 は, 安静時脳血流量には関係なく, 脳循環予備能が $+30\%$ 以上に保たれている場合となる. Stage I は, 脳循環予備能が $+10\% \sim +30\%$ に保たれている場合, あるいは脳循環予備能が $+10\%$ 以下でも, 安静時脳血流量が正常範囲内である場合となる. Stage II は, 安静時脳血流量が正常平均値の 80% 未満 (IMP-ARG 法では $34 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ 以下) で, かつ脳循環予備能が測定誤差を考慮して $+10\%$ 以下と喪失している場合となる²⁶⁾. 定量的に判定された Stage II に対する STA-MCA バイパス術では, 脳循環予備能の改善とともに安静時脳血流量が有意に増加し, 血行力学的脳虚血の軽症化が図られることが明らかにされている²⁷⁾.

C 慢性期脳血行再建術のエビデンス

Misery perfusion や血行力学的脳虚血 Stage II に相当する慢性脳虚血がみられる症例を保存的に治療した場合には、有意に stroke の再発をきたしやすいことが近年相次いで報告されている²⁸⁻³²⁾が、これらの症例に対する STA-MCA バイパス術が stroke の再発を有意に低下させるかどうかについては、これまで不明であった。Stroke prevention を目的とする STA-MCA バイパス術の有効性に関する RCT は、前述のように 1985 年に報告された Barnett らによる国際共同研究が唯一のものであり、一般に脳主幹動脈に閉塞性病変を有する広い疾患範囲を対象とした場合には、STA-MCA バイパス術には脳梗塞の再発を抑制する効果がないとされている¹⁾。しかしその後、血行力学的脳虚血の定量的重症度評価により、血行再建術が有効と考えられる subgroup (血行力学的脳虚血 Stage II) が見出された。そこで、これらの subgroup に対する STA-MCA バイパス術の脳梗塞再発抑制効果を科学的に検証するための RCT として Japanese EC-IC Bypass Trial (JET Study) が組織された⁷⁾。

この trial では、血行力学的脳虚血の定量的重症度判定が必須項目とされていることが特徴的であり、定量的に Stage II と判定された症例 (最終的に 206 例) が登録され、無作為に分けられた手術群と非手術群との間で bad outcome (modified Rankin Scale : mRS ≥ 3) となった症例数 (primary endpoint) と同側の脳梗塞を再発した症例数 (secondary endpoint) が比較検討された (追跡期間 2 年間)。中間解析の結果では、primary endpoint に達した症例数は平均追跡期間 11 カ月で非手術群 9 例、手術群 2 例であり、Kaplan-Meier analysis による解析では $p = 0.0577$ で、非手術群が手術群に比して primary endpoint に達しやすい傾向であったが⁷⁾、最終解析の結果では、primary endpoint に達した症例数は平均追跡期間 24 カ月で非手術群 17 例、手術群 7 例であり、Kaplan-Meier analysis による解析では手術群において primary endpoint に達する症例が非手術群よりも有意に低下していた ($p = 0.039$)。一方、secondary endpoint に達した症例数は平均追跡期間 24 カ月で非手術群 11 例、手術群 3 例であり、Kaplan-Meier analysis による解析では手術群における同側脳梗塞の再発率が非手術群よりも有意に低下していた ($p = 0.042$) (JET Study 最終報告)。JET Study のこのような結果から、subgroup (血行力学的脳虚血 Stage II) に対する STA-MCA バイパス術の有効性が初めて確認された。

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

D 血行力学的脳虚血の定量的重症度判定

1. SPECT 定量画像解析

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

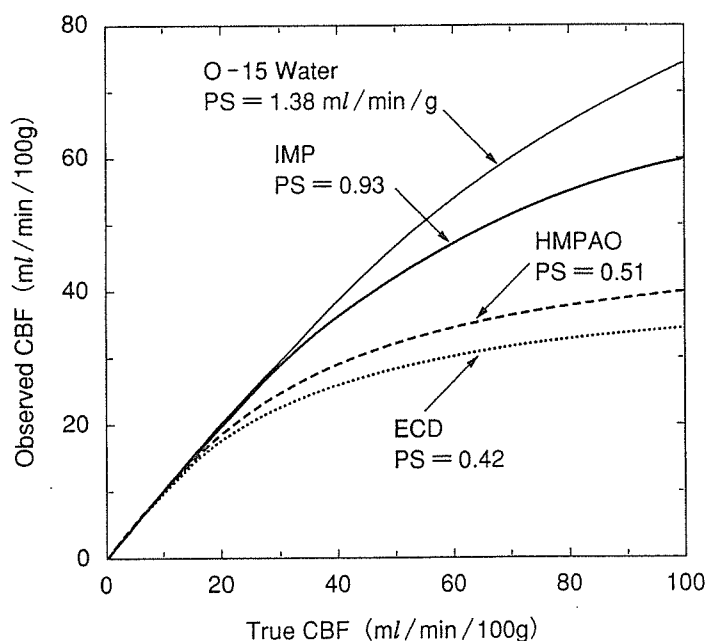
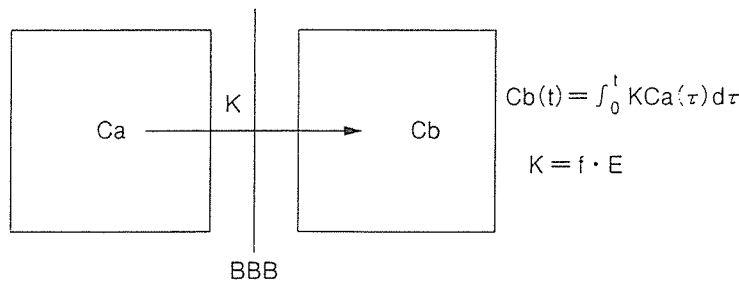


図 4-3 実際の脳血流 (横軸) と各種トレーサーの取り込み量より計測された脳血流 (縦軸) との関係 (文献 34 より)

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

(a) Microsphere model



(b) 2-compartment model

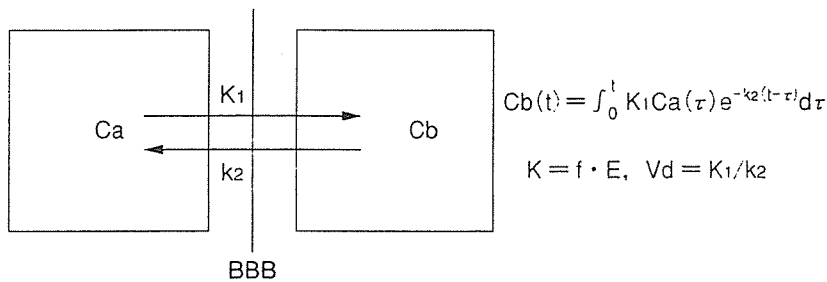


図4-4 蓄積型脳血流トレーサーを用いた脳血流の定量法（コンパートメント解析）

BBB：血液脳関門

K(K1)：トレーサーの血液から脳への移行速度定数

k2：トレーサーの脳から血液への移行速度定数

Vd = K1/k2：分布容積

f：局所脳血流量

Ca(t)：t時間後の血中放射能（入力関数）

Cb(t)：t時間後の脳局所放射能

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

a) IMP-ARG 法

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

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

b) Dual table ARG 法

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

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

2. SPECT 統計画像解析

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

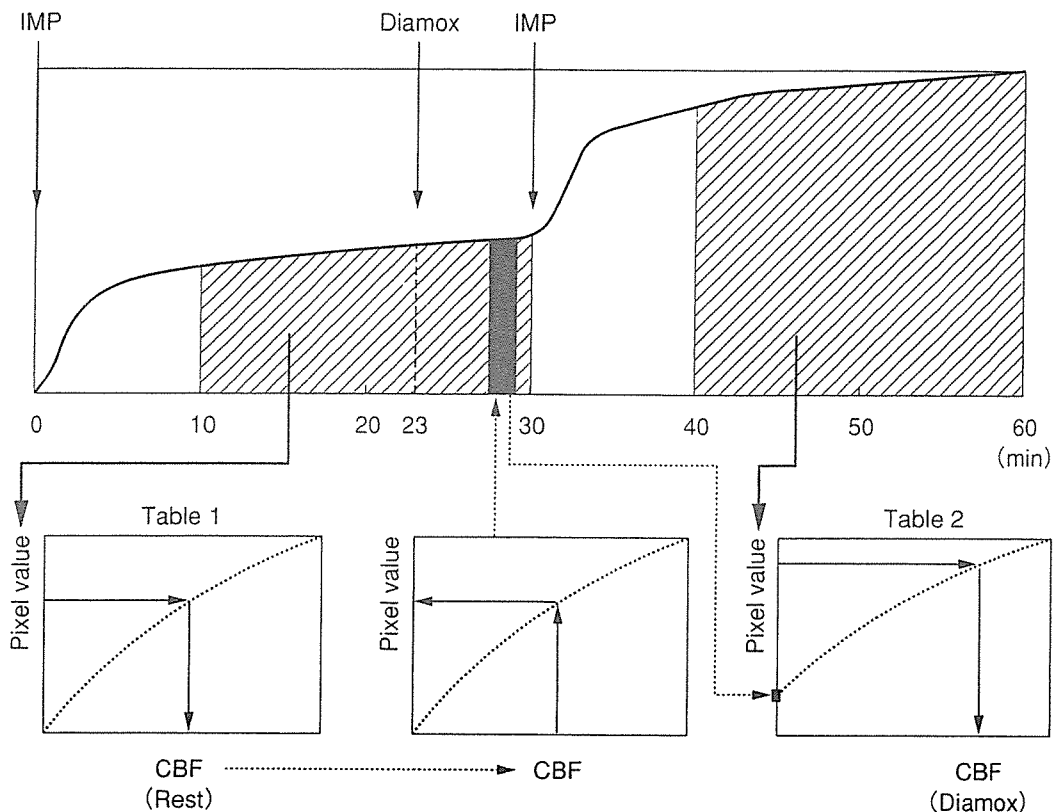


図 4-5 Dual table ARG 法

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

a) Z score 解析

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

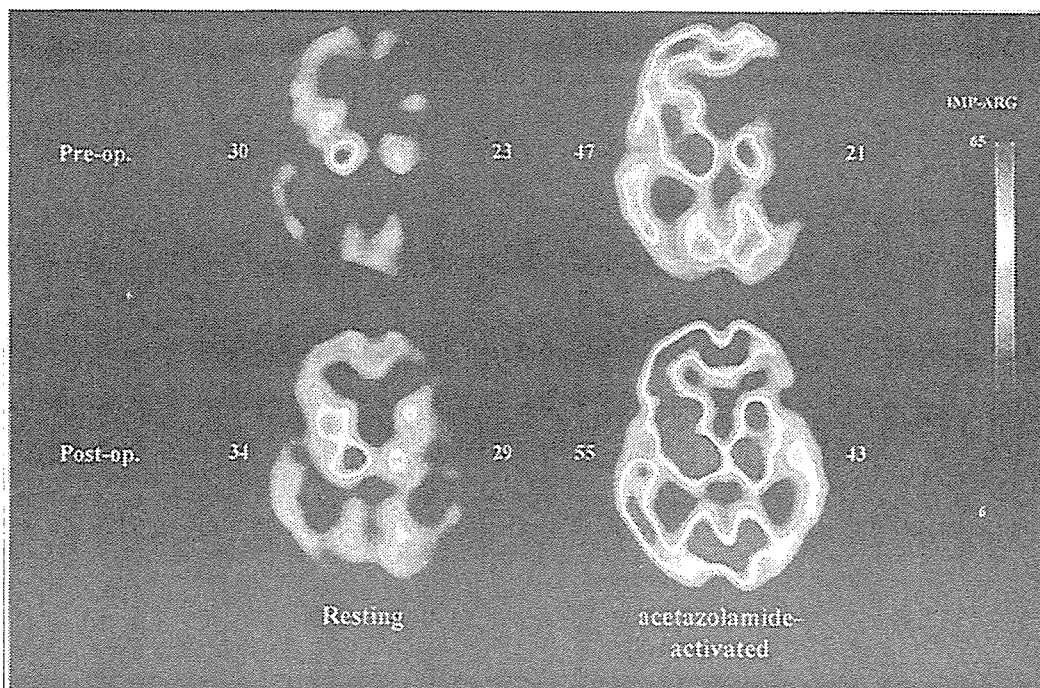


図 4-6 血行力学的脳虚血症例の脳血流 SPECT 定量画像解析

67 歳男性，右片麻痺・言語障害にて発症した左中大脳動脈閉塞症の術前安静時脳血流 SPECT の定量解析（左上段），acetazolamide 負荷時脳血流 SPECT の定量解析（右上段），術後安静時脳血流 SPECT の定量解析（左下段），acetazolamide 負荷時脳血流 SPECT の定量解析（右下段）を示す．図 4-2 の評価基準により，左側中大脳動脈領域が術前 Stage II，術後 Stage I と判定される．

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

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

b) SEE 解析

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

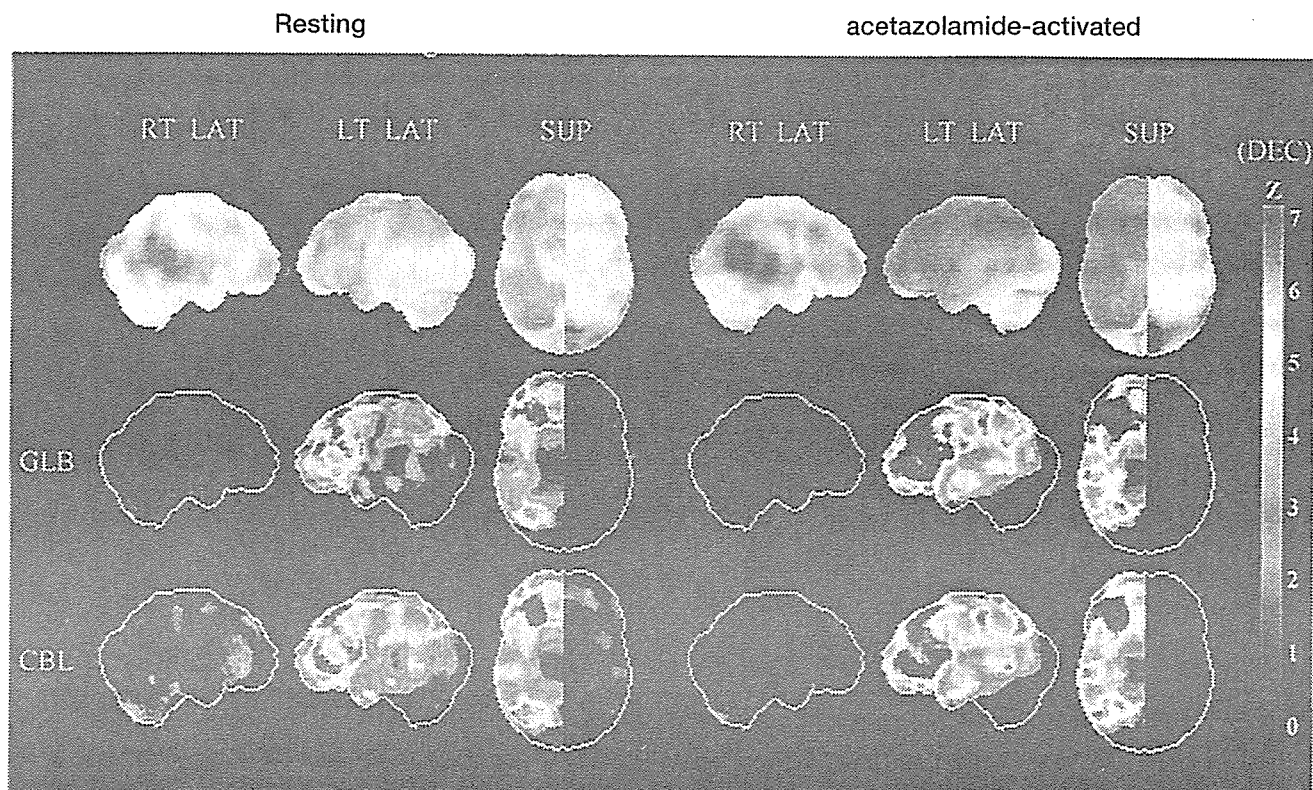


図4-7 図4-6の症例での術前脳血流 SPECT の Z score 画像解析

(左: 安静時, 右: acetazolamide 負荷時で, 上段は脳表血流分布, 中段は全脳 (GLB) にて正規化した Z score の分布, 下段は小脳 (CBL) にて正規化した Z score の分布であり, それぞれ右外側 (LAT), 左外側 (LAT), 上方 (SUP) からみた脳表画像を示す.)

術前の Z score の分布では, 左側中大脳動脈領域において安静時の前頭・側頭・頭頂葉に Z score の高い (脳血流としては低下) 領域が認められ, acetazolamide 負荷時には同領域の Z score が安静時よりもさらに高い値となっている. 本例では, 安静時に Z score の高い領域, acetazolamide 負荷時に同領域の Z score のさらなる上昇が認められ, 血行力学的脳虚血の特徴がみられる.

虚血の重症度 Stage II の領域がそれぞれ定量的に示される. 術後は, 同じ血管支配域内の安静時脳血流, acetazolamide 負荷時の血管反応性, 脳循環予備能などの各指標がいずれも改善し, 血行力学的脳虚血の重症度が不均一ながら軽症化することが捉えられる. 本解析法により, 脳血流 SPECT の定位定量解析が可能となり, 血行力学的脳虚血の重症度評価の判定精度が改善し, 画像診断の標準化が進むものと考えられる.

図4-9, 4-10は図4-6の症例の術前術後における脳血流 SPECT をそれぞれ SEE 解析した結果である.

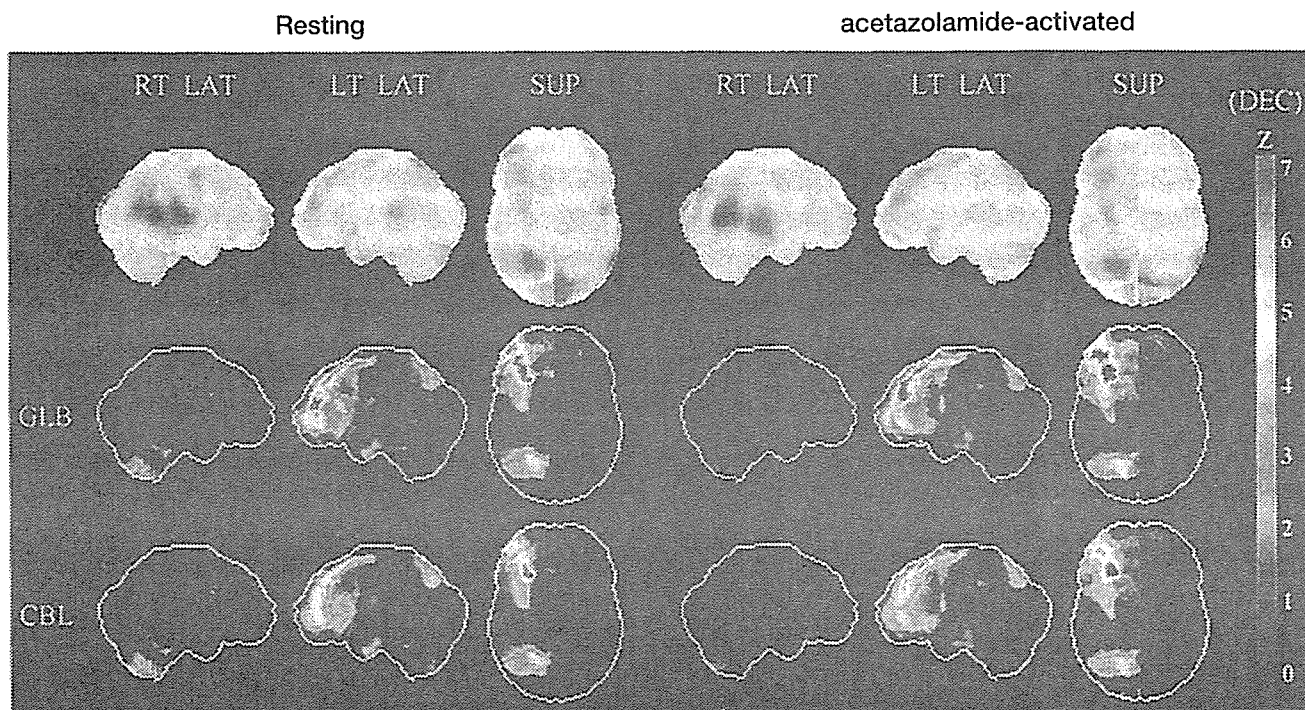


図 4-8 図 4-6 の症例での術後脳血流 SPECT の Z score 画像解析

(左: 安静時, 右: acetazolamide 負荷時で, 表示方法は図 4-7 と同様である.)

術後の Z score の分布では, 左側中大脳動脈領域において安静時の前頭・頭頂葉の一部に Z score の高い (脳血流としては低下) 領域が認められ, acetazolamide 負荷時には同じ領域に Z score の高い領域が認められるものの Z score の上昇はない. 安静時に Z score の高い領域が認められても, acetazolamide 負荷時に同領域の Z score の上昇が認められないことは, 血行再建術後の血行力学的脳虚血の改善を示唆している.

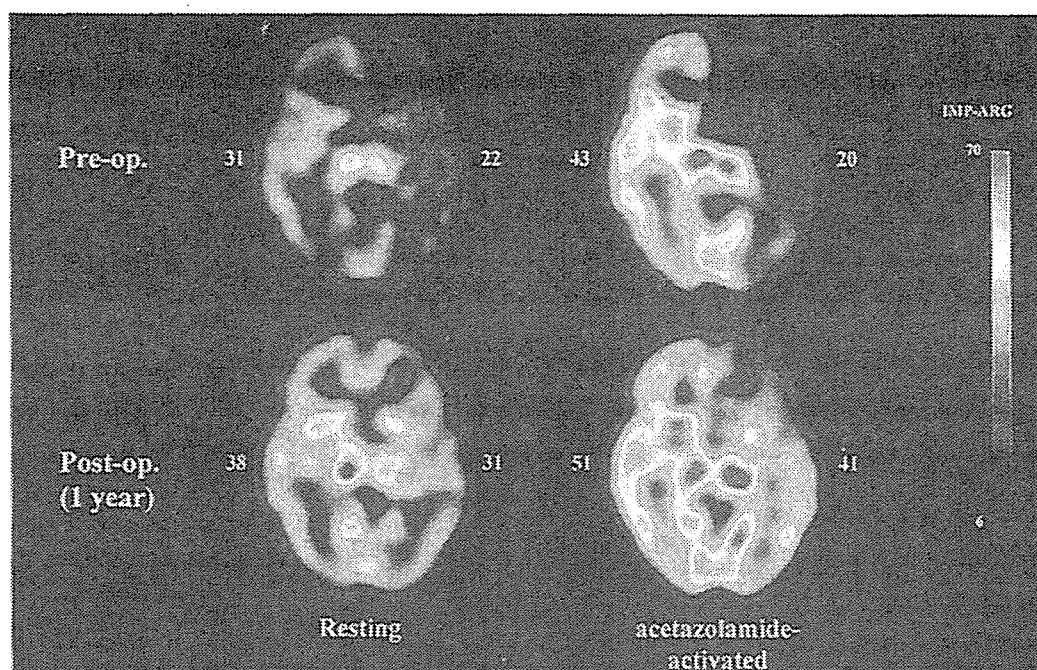


図 4-9 血行力学的脳虚血症例の脳血流 SPECT 定量画像解析

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安静時脳血流 SPECT の定量解析 (左上段), acetazolamide 負荷時脳血流 SPECT の定量解析 (右上段), 術後安静時脳血流 SPECT の定量解析 (左下段), acetazolamide 負荷時脳血流 SPECT の定量解析 (右下段) を示す. 図 4-2 の評価基準により, 左側中大脳動脈領域が術前 Stage II, 術後 Stage I と判定される.

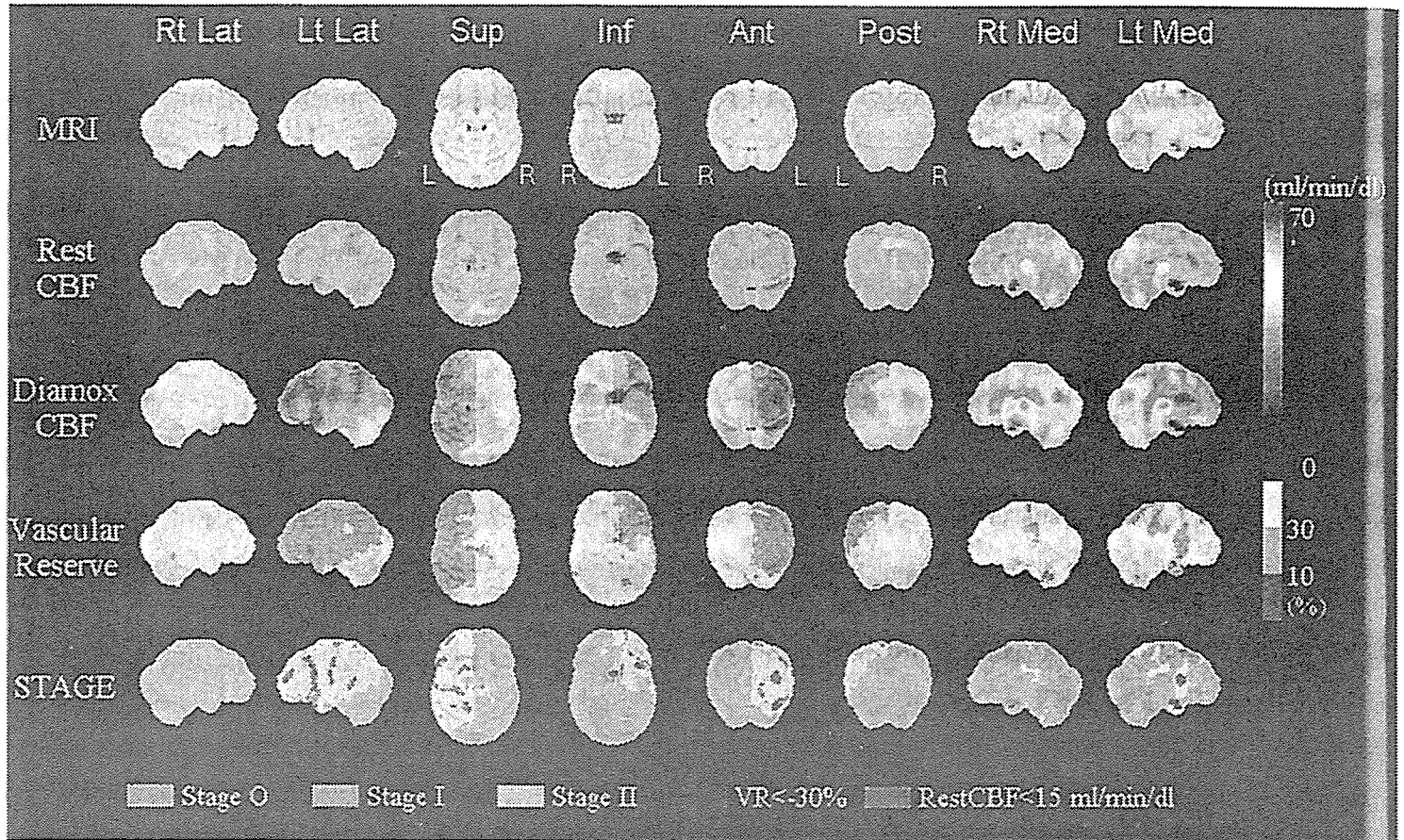
Rest: 991227_65MIMPWSFM
Diamox: 991229_65MIMPWSFMmagnification: 1.00
Rest CBF*0.9: 34.0

図 4-10 図 4-9 の症例での術前脳血流 SPECT の SEE 解析

(上段から、標準脳の MRI、安静時脳表血流量、acetazolamide 負荷脳表血流量、脳循環予備能、血行力学的脳虚血の Stage であり、それぞれ右外側 (Rt. Lat)、左外側 (Lt. Lat)、上方 (Sup)、下方 (Inf)、前方 (Ant)、後方 (Post)、右内側 (Rt. Med)、左内側 (Lt. Med) の 8 方向からみた脳表面像を示す。)

中大脳動脈および前大脳動脈領域内に、安静時脳血流の低下領域、acetazolamide 負荷時の血管反応性の低下領域、脳循環予備能の低下領域、血行力学的脳虚血の重症度 Stage II の領域がそれぞれ定位的に示される。

B 慢性期脳血行再建術のガイドライン

Stroke prevention 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 Study⁷⁾ 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 1 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 (¹³³Xe あるいは

Rest: 000208_65MIMPWSFM

magnification: 1.00

Diamox: 000210_65MIMPWSFM

Rest CBF=0.8: 34.0

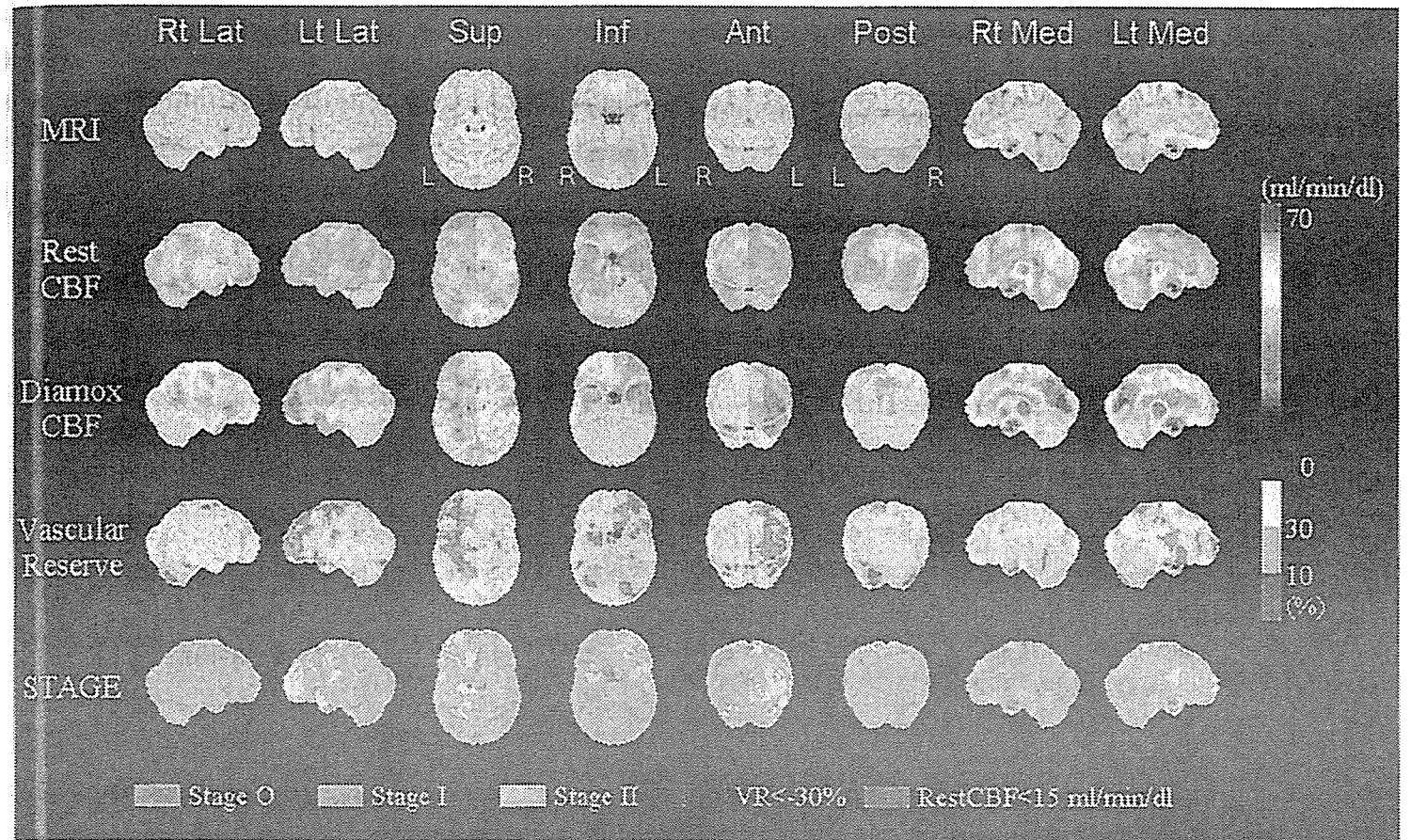


図 4-11 図 4-9 の症例での術後脳血流 SPECT の SEE 解析

(表示方法は図 4-10 と同様である.)

中大脳動脈および前大脳動脈領域内の安静時脳血流, acetazolamide 負荷時の血管反応性, 脳循環予備能などの各指標が術後いずれも改善し, 血行力学的脳虚血の重症度が不均一ながらも明らかに軽症化している. 本法では, 術前後における同一領域内の各 pixel における Stage の改善を定量的に判定できるとともに各 Stage の占める割合の変化を量的に算出し比較することも可能である.

^{123}I MP), 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, ④ 6 カ月以内の心筋梗塞を合併する症例, ⑤空腹時血糖値が 300 mg/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 110 mmHg 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, Stroke prevention 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未だ確立していない。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。

おわりに

Stroke prevention を目的とする STA-MCA バイパス術の有効性に関するエビデンスは、JET study によってようやく確認された。しかしながら、現在のところその適応は血行力学的脳虚血 Stage II と診断された subgroup に限られている。血行力学的脳虚血 Stage II に関する現在の基準は PET でなければ診断が困難と考えられた misery perfusion に相当する病態を診断するために想定された基準であり、より軽症の血行力学的脳虚血症例に対しても STA-MCA バイパス術が有効となる可能性はあるが、その有効性については新たな RCT によって検証されなければならない。手術適応の拡大解釈は、JET Study の意義を損なうものとして厳に慎まなければならない。

また、手術適応の判定においては血行力学的脳虚血の定量的重症度判定がきわめて重要であるが、各施設における血行力学的脳虚血の定量的測定法や判定法については、必ずしも標準化されていない。したがって、stroke prevention を目的とする STA-MCA バイパス術の現時点での有効性を普遍化するためには、脳血流定量法の標準化による測定精度の向上・定位定量的画像解析法による判定精度の向上などが課題になるものと考えられる。

文献

- 1) The EC/IC Bypass Study Group. Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. *N Engl J Med.* 1985 ; 313 : 1191-200.
- 2) Ausman JI, Diaz FG. Critique of the extracranial-intracranial bypass study. *Surg Neurol.* 1986 ; 26 : 218-21.
- 3) Awad IA, Spetzler RF. Extracranial-intracranial bypass surgery: a critical analysis in light of the international cooperative study. *Neurosurgery.* 1986 ; 19 : 655-64.
- 4) Day AL, Rhoton AL Jr, Little JR. The extracranial-intracranial bypass study. *Surg Neurol.* 1986 ; 26 : 222-6.
- 5) Sundt TM Jr. Was the international randomized trial of extracranial-intracranial arterial bypass representative of the population at risk? *N Engl J Med.* 1987 ; 316 : 814-6.
- 6) 中川 翼. 頭蓋外・内吻合術 (バイパス手術). In: 阿部 弘, 他, 編. 脳神経外科疾患の手術と適応 II. 東京: 朝倉書店; 1990. p.113-61.
- 7) 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.* 2002 ; 30 : 97-100.
- 8) Yonekawa Y, Yasargil MG. Extra-intracranial arterial anastomosis: Clinical and technical aspects. Result. In: Krayenbuhl H, editor. *Advances and technical standards of neurosurgery* 3, ed. Wien : Springer Verlag; 1976. p.47-78.
- 9) 菊池晴彦, 唐澤 淳. 脳血管閉塞症に対する浅側頭動脈—中大脳動脈側頭葉皮質枝吻合術. *脳神経外科.* 1973 ; 1 : 15-9.
- 10) 米川泰弘. 頭蓋外内動脈吻合術の適応, 手技, 成績. *NEUROSURGEONS* 第 1 回日本脳神経外科

kongress講演録. 1981. p.65-79

- 11) Khodadad G. Occipital artery-posterior inferior cerebellar artery anastomosis. Surg Neurol. 1976 ; 5 : 225-7.
- 12) Sundt TM Jr, Piepgras DG. Occipital to posterior inferior cerebellar artery bypass surgery. J Neurosurg. 1978 ; 48 : 916-28.
- 13) Ausman JI, Lee MC, Chater N, et al. Superficial temporal to superior cerebellar artery anastomosis for distal basilar artery stenosis. Surg Neurol. 1979 ; 12 : 277-82.
- 14) Ausman JI, Diaz FG, de los Reyes RA, et al. Boulos R. Anastomosis of occipital artery to anterior inferior cerebellar artery for vertebrobasilar junction stenosis. Surg Neurol. 1981 ; 16 : 99-102.
- 15) 菊池晴彦, 唐澤 淳, 永田 泉. 脳動脈の微小血管吻合術 後頭動脈・後下小脳動脈吻合術. 脳神経外科. 1983 ; 11 : 1023-5.
- 16) Ausman JI, Diaz FG, Vacca DF, et al. Superficial temporal and occipital artery bypass pedicles to superior, anterior inferior, and posterior inferior cerebellar arteries for vertebrobasilar insufficiency. J Neurosurg. 1990 ; 72 : 554-8.
- 18) 小川 彰, 吉本高志, 桜井芳明. 後頭蓋窩血行再建術—浅側頭動脈—上小脳動脈吻合術—. 脳外誌. 1992 ; 1 : 20-4.
- 19) 上山博康. 橈骨動脈を用いたバイパス手術. 脳神経外科. 1994 ; 22, 911-24.
- 20) National Institute of Neurological Disorders and stroke Ad Hoc Committee: Classification of cerebrovascular disease III. Stroke. 1990 ; 21 : 637-76.
- 21) Powers WJ, Grubb RL Jr, Raichle ME. Physiological responses to focal cerebral ischemia in humans. Ann Neurol. 1984 ; 16 : 546-52.
- 22) Baron JC, Bousser MG, Rey A, et al. Reversal of "misery perfusion syndrome" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia: a case study with ¹⁵O positron emission tomography. Stroke. 1981 ; 12 : 454-9.
- 23) 中川原讓二. SPECT と PET. In: 山口武典, 他, 編. 脳卒中学 The Frontiers of Strokeology. 東京: 医学書院; 1998. p.139-54.
- 24) Samson Y, Baron JC, Bousser MG, et al. Effects of extra-intracranial arterial bypass on cerebral blood flow and oxygen metabolism in humans. Stroke. 1985 ; 16 : 609-16.
- 25) Iida H, Itoh H, Nakazawa M, et al. Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. J Nucl Med. 1994 ; 35 : 2019-30.
- 26) 飯田秀博. IMP-ARG 法. 西村恒彦, 編, SPECT 機能画像—定量化の基礎と臨床—東京: メジカルビュー社; 1999. p.72-8
- 28) 中川原讓二. 脳虚血の臨床画像診断. 脳と神経. 1999 ; 51 : 502-13.
- 29) 中川原讓二, 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. 2000 ; 9: 483-90.
- 30) Yonas H, Smith HA, Durham SR, et al. Increased stroke risk predicted by compromised cerebral blood flow reactivity. J Neurosurg. 1993 ; 77 : 483-9.
- 31) 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 1996 ; 61 : 18-25.
- 32) Grubb RL Jr, Derdeyn CP, Fritsch SM, et al. Importance of hemodynamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion. JAMA. 1998 ; 280 : 1055-60.
- 33) Derdeyn CP, Grubb RL Jr, Powers WJ. Cerebral hemodynamic impairment: methods of measurement and association with stroke risk. Neurology. 1999 ; 53 : 251-9.
- 34) 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. 2001 ; 32 : 2110-6.

- 35) Macdonald RL. Advances in vascular surgery. *Stroke*. 2004 ; 35 : 375-80.
- 36) Iida H, Akutsu T, Endo K, et al. A multicenter validation of regional cerebral blood flow quantitation using [¹²³I] iodoamphetamine and single photon emission computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996 ; 16 : 781-93.
- 37) Renkin EM. Regulation of the microcirculation. *Microvasc Res* 1985 ; 30 : 251-63.
- 38) Kuhl DE, Barrio JR, Huang SC, et al. Quantifying local cerebral blood flow by N-isopropyl-*p*-[¹²³I] iodoamphetamine (IMP) tomography. *J Nucl Med*. 1982 ; 23 : 196-203.
- 39) Imaizumi M, Kitagawa K, Hashikawa K, et al. Detection of misery perfusion with split-dose ¹²³I-Iodoamphetamine single-photon emission computed tomography in patients with carotid occlusive diseases. *Stroke* 2002 ; 33 : 2217-23.
- 40) Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, et al. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*. 1995 ; 2 : 189-210.
- 41) Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, et al. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med*. 1995 ; 36 : 1238-48.
- 42) Mizumura S, Nakagawara J, Takahashi M, et al. Three-dimensional display in staging hemodynamic brain ischemia for JET study: Objective evaluation using SEE analysis and 3D-SSP display. *Ann Nucl Med*. 2004 ; 18 : 13-21.
- 43) Minoshima S, Giordani B, Berent S, et al. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1997 ; 42 : 85-94.

〈中川原譲二〉

Altered expression balance of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human carotid plaque disruption: Results of quantitative tissue analysis using real-time RT-PCR method

Takeo Higashikata^a, Masakazu Yamagishi^{a,*}, Toshio Higashi^b, Izumi Nagata^b, Koji Iihara^b,
Susumu Miyamoto^b, Hatsue Ishibashi-Ueda^c, Noritoshi Nagaya^d,
Takashi Iwase^d, Hitonobu Tomoike^a, Aiji Sakamoto^e

^a Division of Cardiovascular Medicine and Bioscience, National Cardiovascular Center and Research Institute,
5-7-1 Fujishiro-dai, Suita, Osaka 565-8565, Japan

^b Division of Neurosurgery, National Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan

^c Division of Pathology, National Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan

^d Division of Regenerative Medicine and Tissue Engineering, National Cardiovascular Center and Research Institute, Suita, Osaka, Japan

^e Division of Biotechnology and Bioscience, National Cardiovascular Center and Research Institute, Suita, Osaka, Japan

Received 28 October 2004; received in revised form 17 May 2005; accepted 27 May 2005

Available online 21 July 2005

Abstract

Background: The balance between degradation and synthesis of extracellular matrix determines its content in atherosclerotic tissue. To examine the role of expression balance of matrix metalloproteinases (MMPs) to their inhibitors, tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) and tissue factor pathway inhibitor-2 (TFPI-2) in the development and disruption of atherosclerotic plaque, these gene expressions in human carotid plaque were quantitatively determined by real-time reverse transcription (RT)-polymerase chain reaction (PCR) method.

Methods: Total RNA for cDNA synthesis was extracted from tissues in 24 patients with carotid endarterectomy. The amounts of cDNAs for MMP-1, -2, -3 and -9, TFPI-2 and TIMP-1, -2 and -3 were determined by real-time RT-PCR method, and normalized with glutaraldehyde 3-dehydrogenase.

Results: In plaques, the expression MMP-1 (1.53 ± 0.25 , mean \pm S.E.M.), MMP-3 (1.99 ± 0.59) and MMP-9 (2.00 ± 0.51) was augmented compared to those in the adjacent control regions (0.60 ± 0.16 , 0.46 ± 0.18 and 0.58 ± 0.21 , respectively, $p < 0.05$). The expression of TFPI-2 was lower in plaques (0.32 ± 0.08) than in controls (0.94 ± 0.23 , $p < 0.01$). Although the expression of TIMP-1 was higher in plaques (1.28 ± 0.23) than in controls (0.81 ± 0.10 , $p < 0.05$), the indices of MMP-1/TIMP-1, MMP-3/TIMP-3 and MMP-9/TIMP-1 were still significantly higher in plaques. Interestingly, MMP-9 and the resulting MMP-9/TIMP-1 balance in plaques with disruption were significantly higher (3.36 ± 1.52 and 1.66 ± 0.12 , $n = 11$) than those in non-disrupted plaques (1.11 ± 0.52 and 0.76 ± 0.12 , $n = 13$, $p < 0.05$).

Conclusion: With the decreased expression of TFPI-2, upregulation of MMPs in atherosclerotic plaque was disproportional to that of TIMPs, suggesting that imbalanced degradation and synthesis of extracellular matrix persists in advanced lesions, particularly in plaques with disruption.

© 2005 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Atherosclerosis; Extracellular matrix; Matrix metalloproteinases; Tissue inhibitor of metalloproteinases; Tissue factor pathway inhibitor-2; Plaque disruption

1. Introduction

Disruption of atherosclerotic plaque during its development can expose the thrombogenic core to luminal blood flow, frequently resulting in ischemic cardiac events and stroke

* Corresponding author. Tel.: +81 6 6833 5012; fax: +81 6 6833 9865.
E-mail address: myamagi@hsp.ncvc.go.jp (M. Yamagishi).