

図 1-6 Core と penumbra の時間的变化

発症直後では中心部の core のみが梗塞である。梗塞が進行すると周辺の救済領域が core に置き替わり、救済領域は減少してゆく。最終的には、救済領域は消失し、全領域が core に替わる。このように core と penumbra は相補的な関係 (reciprocal) である。

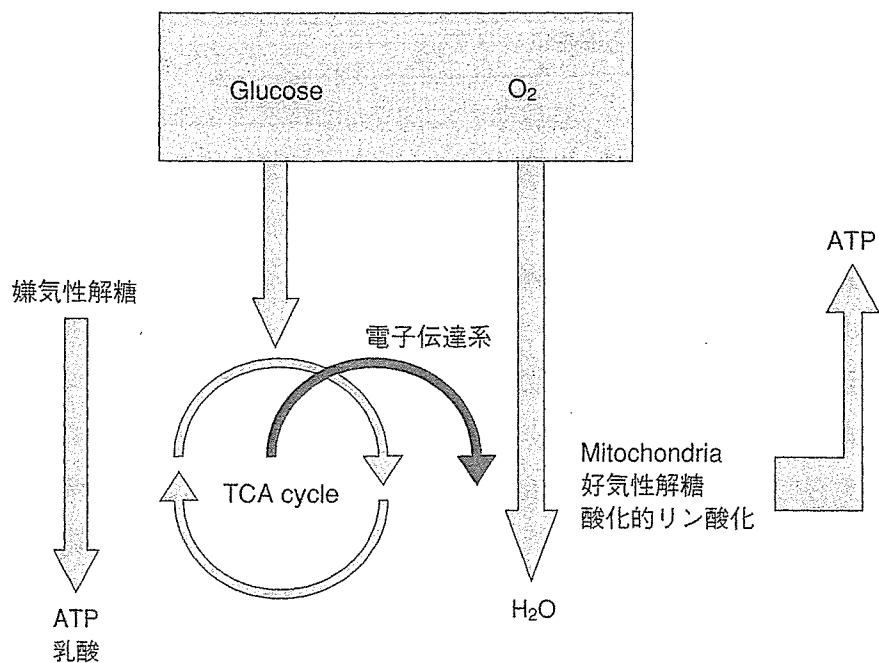


図 1-7 脳虚血時の糖代謝

虚血時には、嫌気性解糖が中心となり乳酸が産生される。

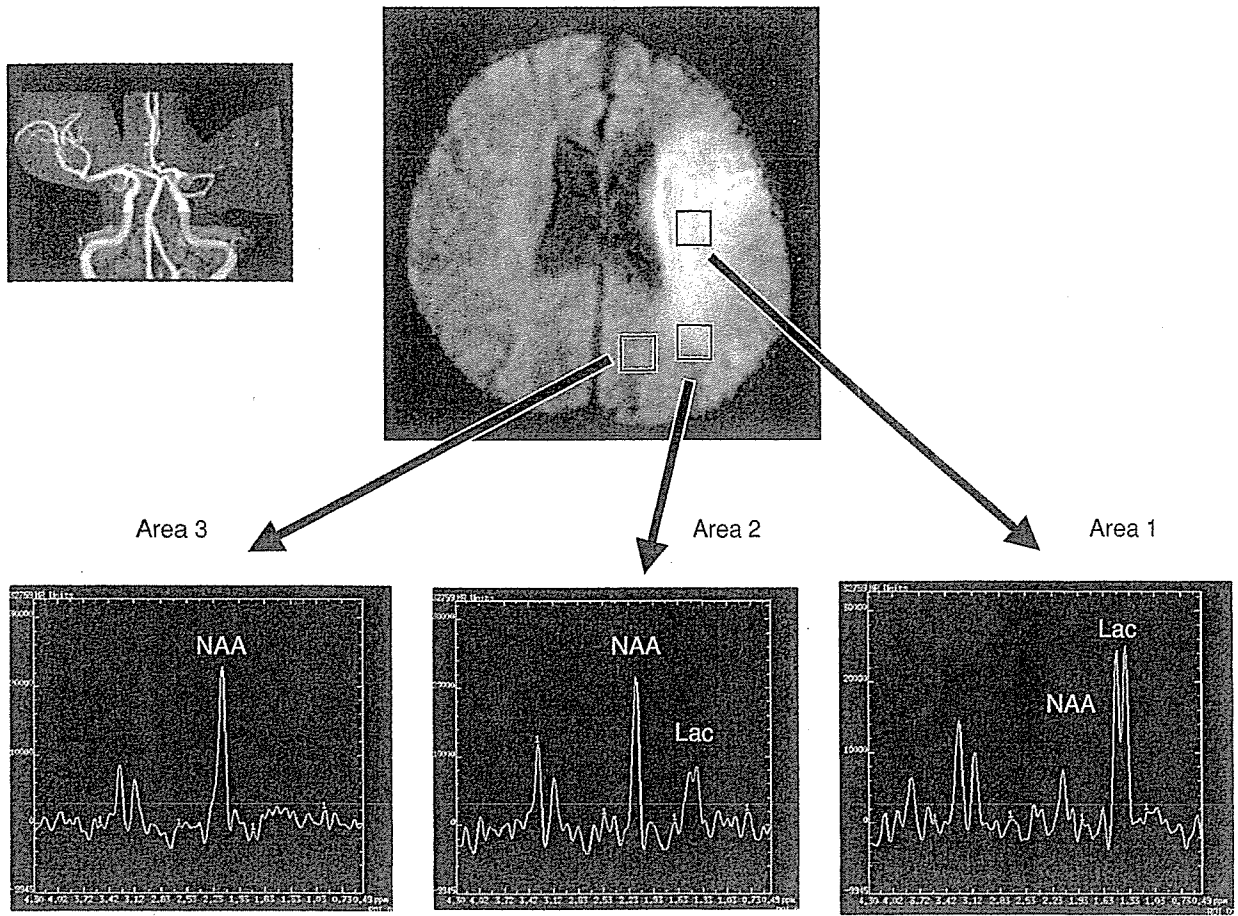


図 1-8 脳虚血の MRS

左の中大脳動脈閉塞例（左上の MRA）. 拡散強調画像で梗塞の core（Area 1）、penumbra（Area 2）そして正常部位（Area 3）の MR spectroscopy（発症 2 時間）.

Area 1 では、すでに NAA はほぼ消失し、乳酸の信号が高値を示す。これに対して、Area 2 は NAA の残存がみられる。Area 3 では、嫌気性代謝はみられない。

1-8)¹¹⁻¹³⁾.

Therapeutic time window の考えに従えば、理論的には、きわめて短い虚血時間内であれば、どんな強い程度の虚血でも救済可能であると考えられる。しかし、Heiss らの PET を用いた研究によれば、実際には、虚血程度が強い場合には、短時間でも梗塞が完成し、救済は難しい。血流量が 12 ~ 22ml/100 g/min が penumbra の残存血流であると考えられている^{10, 14)}。

現在、臨床的に penumbra を完全に画像化する方法はない。しかし、一般には、MR の灌流画像あるいは SPECT が虚血の範囲を示し、不可逆性の梗塞は MR の拡散強調画像（diffusion weighted image）による高信号領域によって示されると考えられているので、この 2 つの領域の差分が（diffusion-perfusion mismatch）が penumbra（救済可能領域）を示していると考えられている（図 1-9）¹⁵⁻²²⁾。

Therapeutic time window（治療可能時間）と penumbra（救済可能領域）の概念は、急性期脳虚血治療の理論的な根拠であり、また、その限界を説明する中心的なコンセプトである。すな

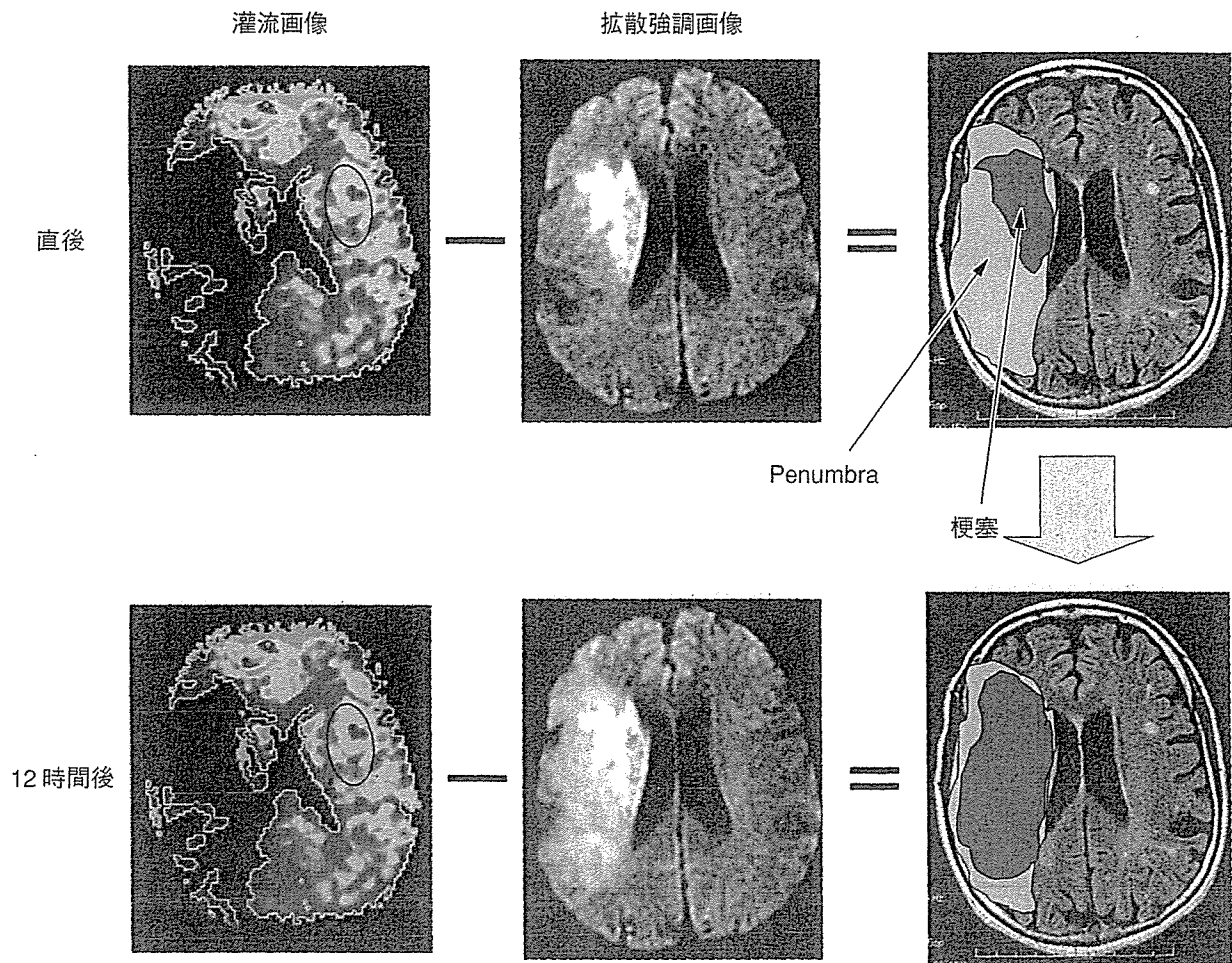


図 1-9 Diffusion-perfusion mismatch

発症直後では、灌流画像の異常と拡散強調画像の差は大きい（上段）しかし、12時間後ではその差がほとんどなくなる。これが、救済領域（penumbra）と考えられている。

わち、図 1-1 に示されたような「虚血の持続時間」と「虚血の程度」の 2 つのパラメーターによって規定される therapeutic time window（治療可能時間）内であれば、放置した場合に図 1-1 のカーブの下（area under curve, AUC）に移動し梗塞になってしまう penumbra を救済することが可能であると考えられている。

Penumbra の歴史的な変遷に触れて置く。この考え方は、直感的には、理解しやすいが、定量的なデータは 1970 年代の Symon, Branston, 前述した Jones らの研究が重要な起点となっている^{2, 5, 23)}。電気生理学的な研究から、脳の血流の分岐点は 2 つあることを最初に明確に示したのは、Astrup であった。Threshold in cerebral ischemia — The ischemic penumbra という論文は、1981 年に Stroke に発表されている。この概念は、別の表現をすると、脳には、電気生理学的な臨界点の血流（15 ～ 20 cc 位）とイオンポンプ機能の停止（細胞外カリウム濃度が急激に上昇する）する臨界点の血流（6 ～ 10 cc）の 2 つが存在することを示している。すなわち、この 2 つのラインにより、血流はトリコロールになり、真ん中にペナンブラという中間部分が生まれるのである（図 1-10）。

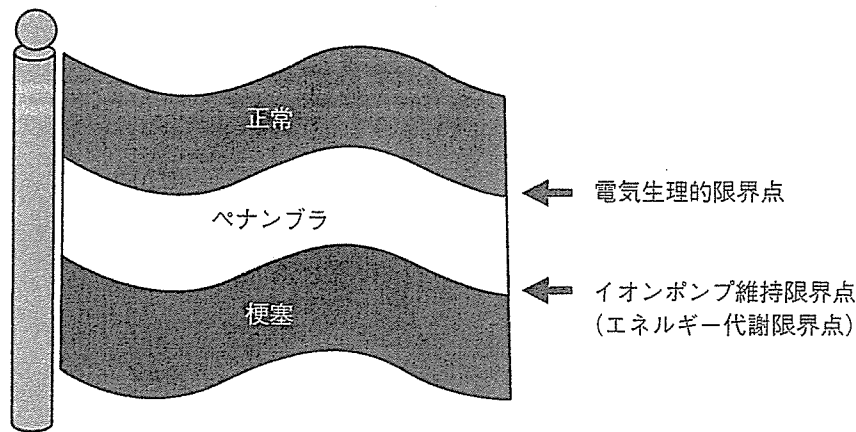


図1-10 脳虚血のトリコロール

ペナンプラが成立するためには2つの限界点が必要

これが penumbra (天文学で半影を意味する) の最初の意味であった。この概念には、実は、最初から、電気生理学的なレベルと細胞外のカリウムイオンレベルという異なる2つの概念が組み合わさっている。したがって、その後、いくつかの異なる定義が生まれる要因がすでにあったわけである。臨床では、penumbra すなわち救済可能領域 (salvage rim) という意味づけがなされ、これを画像化する試みがなされていた。特に、Fisher が1996年に Neurology に発表したMRI上の灌流低下領域から拡散低下領域を引き算した差分領域がこれに相当するという論文が有名である^{24, 25)}。

脳代謝と脳血流の共役 (coupling) を直接的にみることのできるPETは ischemic penumbraをみる最も有力な方法である。すなわち、局所脳血流が12～22ml/100 mg/minであり、酸素摂取率 OEF が0.7以上、酸素代謝率が1.4ml/100 g/min以上の領域が penumbra とされている。MRIでの灌流低下領域と拡散低下領域との差分がこれに匹敵するという考えもある。しかし、これも、臨床で考えられている救済可能領域と完全に一致するかどうかは必ずしも明らかでない(図1-11)²⁶⁻³²⁾。

一方、この penumbra と似た概念に misery perfusion の概念がある。Misery perfusion の考えは、Baron により提唱された。彼は、フランス人であり、オルセー病院の核医学担当医師であった。Misery perfusion は、最初、単行本での発表であり、peer review journal への発表は Jones の論文と奇しくも同じ1981年で Stroke に発表されている。原著における misery perfusion は、慢性期の概念であり、Powers らの Stage を説明する重要な概念である³³⁾。ただ、これは、しばしば急性期の脳梗塞の病態と混乱して使用されている。教科書でも急性期の概念として紹介されているが、オリジナルは慢性期に起こる病態を説明するものである。

脳血流量が低下すると、これを補うために局所の酸素摂取率が上昇することにより酸素代謝率を維持しようとする機構が働く。これは、ischemic penumbra とよく似ているが、完全に一致するわけではない。すなわち、局所脳血流量の低下による代謝障害 (PET上は酸素代謝率 CMRO₂ の低下で示される) を脳血流量の上昇と酸素摂取率の増加で代償する過程がある。この

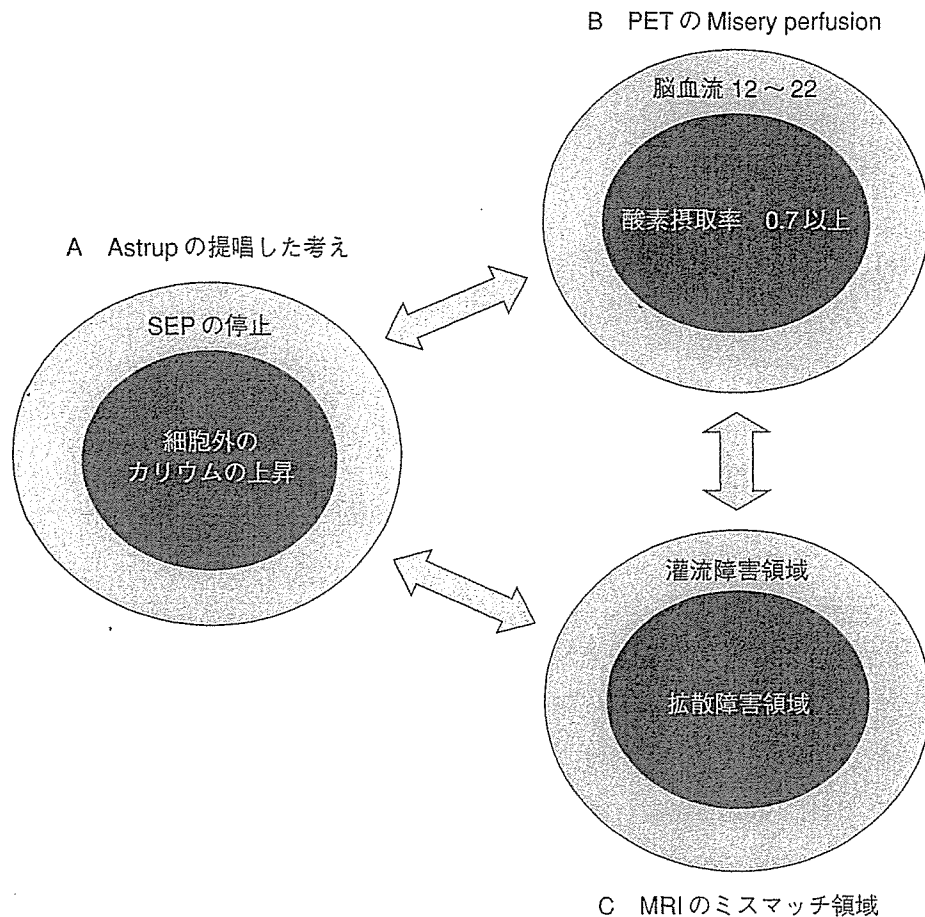


図1-11 Ischemic penumbra と misery perfusion

Penumbraは1981年にAstrupが提唱したオリジナルの考え方(A)、PETでの代謝からの考え方(B)、そして、最近のMRIの灌流画像と拡散強調画像での差分領域の考え方(C)などがある。それぞれは異なる基本的なコンセプトである。

状態が広い意味での misery perfusion である。しかし、この misery perfusion の状況で局所脳血流がさらに低下し、酸素摂取率の上昇がプラトーに達し、代償機構が限界を超えると、酸素代謝率の低下が起こり、神経細胞としての機能が損なわれるレベルに達する。このレベルから細胞のエネルギー代謝が障害されるレベルまでが ischemic penumbra である (図1-12)。

Misery perfusion は慢性期の脳虚血の状態を考える上では、その存在は臨床的にも明らかである、治療上も有用である。慢性期では、therapeutic time window の時間をはるかに超えたタイムスパンであり、ischemic penumbra は基本的に存在しない。もし、すでに脳梗塞があるとするれば、それは、core のみであり、その周囲に misery perfusion が存在する。

これに対して、急性期の脳梗塞においてはPETが多くの例で行われるわけではないので misery perfusion がどのように存在しているかは明らかでない。実際には、狭い misery perfusion の領域に囲まれて時間とともに core に変化してゆく ischemic penumbra の領域が存在すると考えられる。Misery perfusion は本来、血流の低下があるが、酸素摂取率が亢進し、酸素代謝率が維持され、神経活動が維持されている部位をさす。これは、急性期の脳梗塞では、therapeutic

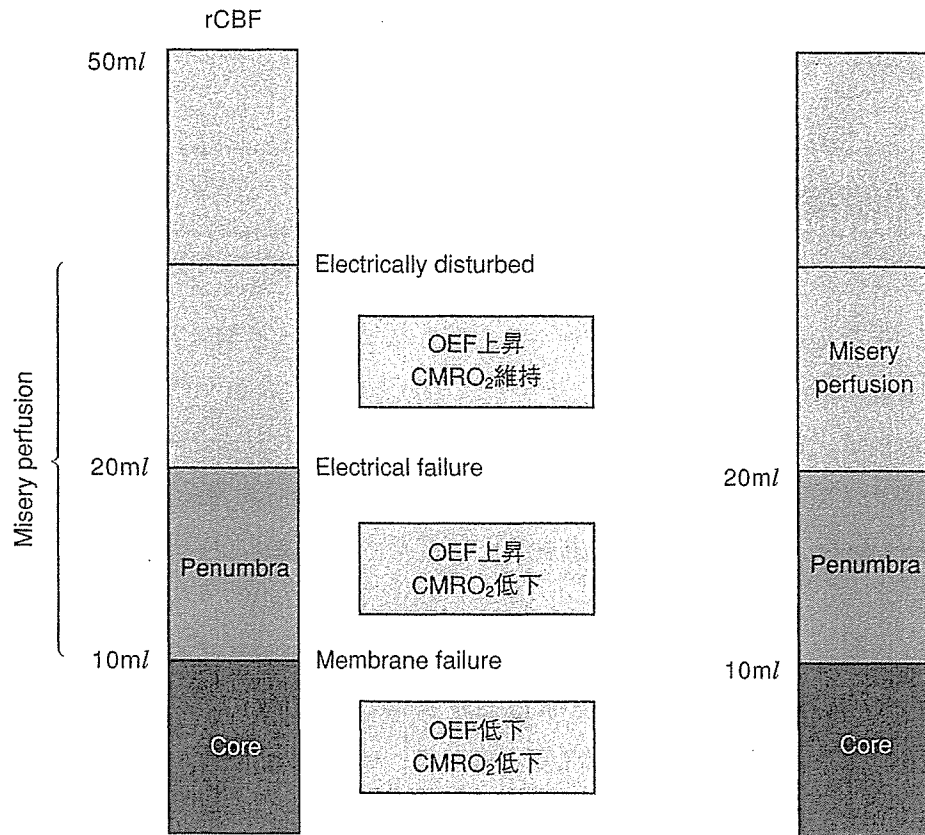


図1-12 Penumbraと misery perfusionの違い

広義の misery perfusion は、酸素摂取率の上昇のある領域であり、penumbra も含まれる（右）。しかし、酸素代謝率が維持されていて、脳機能がぎりぎり保持されている領域という意味では、図の左のような範囲となる。障害がエネルギー代謝レベルまで及び酸素摂取率の低下が起こっていると考えられる虚血 core は、misery perfusion の領域にはならない。

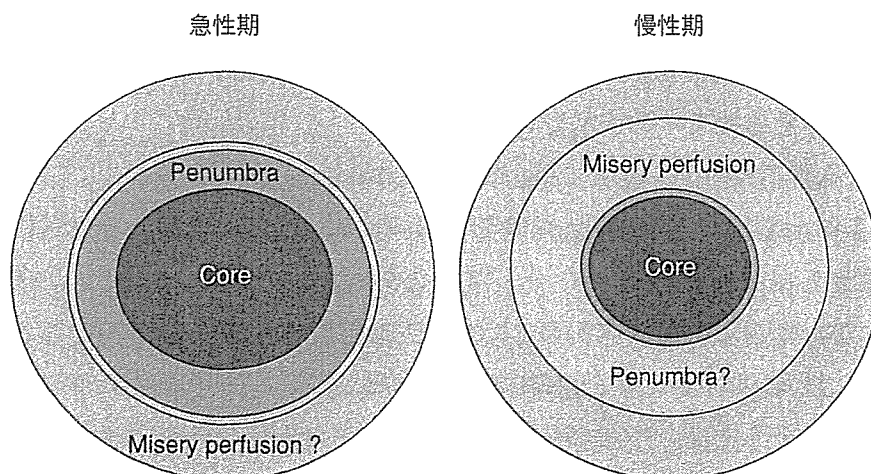


図1-13 急性期と慢性期の違い

急性期では core の周辺は penumbra が占めている。慢性期では penumbra は実際には存在せず、その領域はほとんど core となり、その周囲を misery perfusion 領域がとり囲む。

time window の外にあるものである。したがって、いわゆる progressing stroke のように、core 周辺の脳血流が進行性に低下し、ischemic penumbra そのものが外側に拡大してゆくような病態でもない限り、臨床的には意味は少ない（図 1-13）。

D 再灌流障害 (reperfusion injury)

急性期脳虚血病態の大部分は以上の2つの概念で説明が可能である。しかし、実際には、血行再建（再灌流）を考える場合には、もう一つ、重要な第3の概念を導入しなければならない。それは、再灌流障害（reperfusion injury）といわれている現象である³⁴⁻³⁶。この現象により、治療可能時間であれば、血流の再開は、救済可能領域を必ず救済できるという optimism に歯止めがかけられることになる。さらに、治療可能時間を過ぎた場合の再開通が、penumbra（救済可能領域）を梗塞から救えるどころか、脳出血などの臨床的には重大な症状の悪化を引き起こすことが説明される。

再灌流障害は複雑なメカニズムの結果生ずる。詳細は、Chapter 1-2 章を参考にされたい。臨床では、直後には、過灌流が生じ（post-ischemic hyperperfusion）、これに引き続いて、代謝と脳血流量のカップリング（共役）が成立し、徐々に、血流は低下する（post-ischemic hypoperfusion）ことが多い。再灌流障害により、

- ・フリーラジカル・活性酸素などの虚血障害部位における産生亢進
- ・虚血障害された血管内皮細胞における細胞各種接着因子の up-regulation
- ・マクロファージなどの組織内移行による組織障害
- ・水分の供給による脳浮腫の悪化

などが進行する。

血行再建による再開通後の脳血流量は再灌流障害を決定づける最大の予測因子である。しかし、加えて、再開通前の虚血の程度と持続時間が、血流再建後の脳障害にも大きな影響を与える。この3つの要因（①虚血時間、②虚血中の血流、③再灌流後の血流）により、臨床的には大きな分岐点が存在すると考えられている。すなわち、

- 1) 再開通による劇的な症状の回復 (spectacular shrinking deficit)
- 2) 再開通による出血性梗塞を含めた症状の増悪 (hemorrhagic transformation)

の2つの両極端がある（図 1-14）³⁴⁻³⁷。そして、この両極端の間に、実際には、多くの臨床例が存在し、この中間の経過をとる。再開通により劇的な症状の回復が望ましい。しかし、臨床的に問題となるのは、2) の再開通による症状の増悪である。

再灌流障害は、もともとは、1970年代に心臓虚血・再灌流後に発生する心筋障害の研究から明らかにされてきた。脳に関しては、最初、麻酔科領域の研究者により、心肺蘇生後脳症における再灌流障害が注目されていた。その後、1990年、Hallenbeckらにより、脳梗塞後の再灌流障害も広く知られるようになってきた³⁴。もともと、脳梗塞部位に出血が起こることは、1950年代から知られていた。

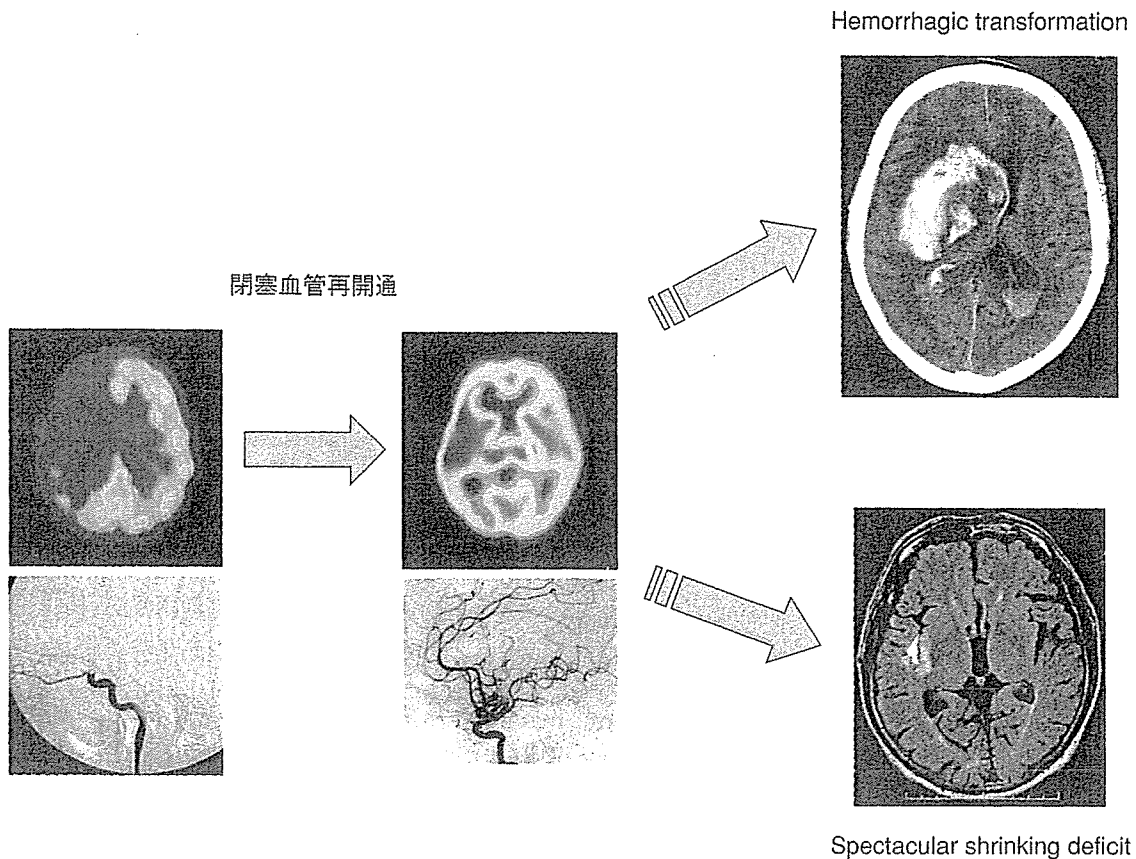


図1-14 虚血再灌流による出血と神経症状の改善

左図の状態から、再灌流が起こると図中央のような hyper-perfusion が発生する。この際、虚血ダメージが大きいと、右上のような重篤な出血性梗塞となる一方、虚血ダメージが軽微であると右下のように神経症状の劇的な改善も起こり得る。

再灌流障害と概念上の区別が難しいものに luxury perfusion の考えがある。よく知られているように、luxury perfusion の概念は、Lassen が 1966 年 (Jones の therapeutic time window や Astrup の ischemic penumbra の概念提唱より早い) に報告したものである³⁸⁾。その後、様々な臨床データの集積があり、概念も変遷してきた。PET などのデータに基づき、現在では、一般に「CMRO₂ が低下し、これに対して CBF が相対的に増加し、OEF が低下している状態」を意味している。ただ、この概念には、脳血流が正常より増加している absolute hyper-perfusion と組織代謝に比較して増加している relative hyper-perfusion の 2 つがある。もし、後者を広く含めると、梗塞の core のような部位も含まれることになり、臨床の直感的な hyper-perfusion とはかなり違ってものになってしまうという問題点もある。

再灌流障害の中核的なメカニズムが luxury perfusion であることは事実である。ただ、臨床的には、hyper-perfusion は SPECT で捉えることができても、そもそも PET による概念である luxury perfusion は正確に捉えることはできない。再灌流時に組織の代謝に見合った血流が提供されることは、組織が障害されていない場合でも、あまりない。多くの場合には、代謝と血流の共役 (coupling) は失われており、本来の autoregulation 機構は機能していないと考えられている。

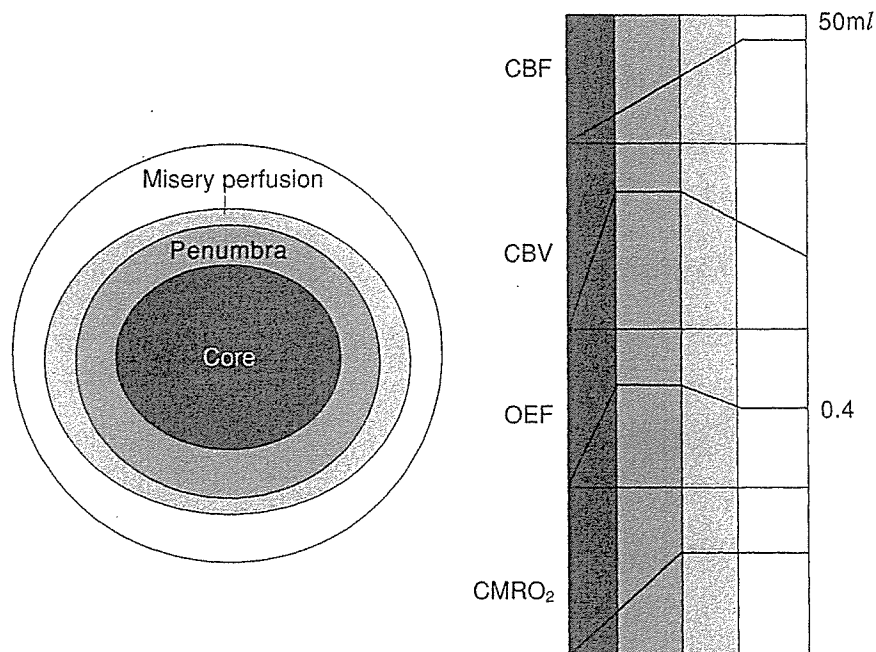


図1-15 虚血の core, penumbra, misery perfusion の脳循環と代謝
 この状況で再灌流が起こると、 $CMRO_2$ の低下した領域では luxury perfusion が起こる

る。したがって、再灌流時には、虚血中心では、酸素代謝率が極端に低下しており、虚血中心になればなるほど relative luxury perfusion の程度が強いと考えられる。虚血周囲の penumbra では、これに対して、救済されていれば、再灌流直後には、relative luxury perfusion がみられるが、次第に normo-perfusion に移行する。問題は、autoregulation が破綻した重篤な虚血領域に対して、absolute luxury perfusion が発生した場合であり、この場合に、血管の破綻を伴うような hemorrhagic transformation が起こる。再灌流のない永久閉塞の場合にも、梗塞周囲の脳に relative luxury perfusion がみられる (図1-15)³⁹⁻⁴⁷⁾。

一方、再灌流障害は、人為的な再開通、血行再建に限った現象ではない。主幹動脈閉塞症例では、その自然経過においてもしばしば閉塞血管の再開通が認められる (図1-16, spontaneous recanalization)。最初の報告は、Lehrer が1958年に行っているが、本邦でも、1978年の入野らの優れた総説もあり、古くから知られている⁴⁸⁻⁵⁰⁾。主幹動脈閉塞例では、急性期に40%が再開通を示す。経時的な血管造影の研究では、閉塞後平均4日で再開通を認めたと報告されている。宝金らの検討によれば、再開通後の血管造影では、表1-1のような特徴的な所見が認められた⁵¹⁾。自然再開通は、心原性塞栓症で高い頻度で起こるが、アテローム塞栓症でも起こりうる。また、出血性梗塞は、自然再開通でも起こるが、大脳基底核を中心とする致死的な大出血は少なく、ほとんど全て大脳皮質や白質の部分出血 (parial type, scattered type, cortical ribbon type) である。出血性梗塞は、造影CTでの増強像とよく一致するが、所見の出現のタイミングとしては、まず、造影CTでの増強効果がみられた後に、大脳皮質や白質の部分出血がみられる。再開

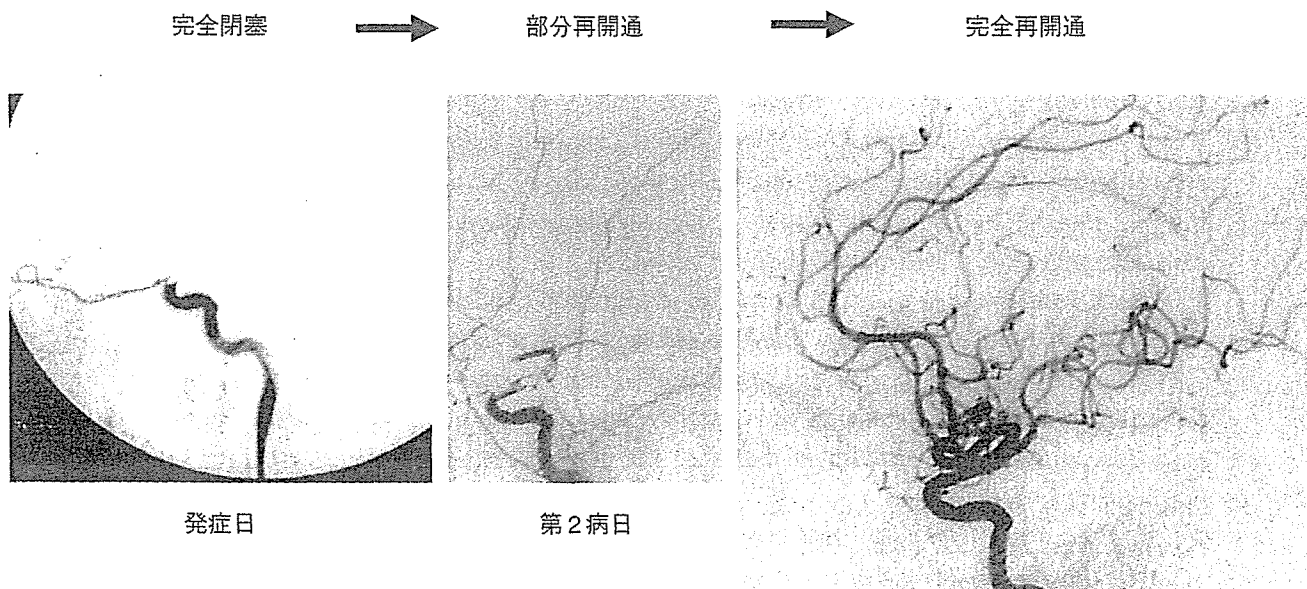


図1-16 自然再開通（保存的治療）

閉塞動脈の再開通は、自然経過でもしばしば起こる。

左は発症日、中央は、第2病日、右は2週間後の内頸動脈側面像

表 1-1 閉塞動脈自然再開通

1) 頻度	40 %
2) 時期	急性期平均 4 日
3) 血管造影所見	<ul style="list-style-type: none"> ・ 残存狭窄 44 % ・ 動脈狭小化 39 % ・ 循環遅延 50 % ・ 塞栓移動 11 % ・ 毛細血管濃染 22 % ・ 早期静脈造影 17 %
4) CT 所見	<ul style="list-style-type: none"> 基底核大出血型 0 % 皮質小出血型 44 %
	造影剤による増強効果 100 %?

（造影効果が出現した後に皮質小出血が起こる）

（宝金，他．Neurol Med Chir (Tokyo). 1987 ; 27, 295-301)

通のないものでも、MRI などでは出血性梗塞がみられる。また、自然再開通による臨床症状の悪化はみられず、臨床的には気づかれないことが多い。

自然再開通においても、再開通が急性期の虚血性脳損傷の強い時期に起これば、大脳基底核出血や脳浮腫の急激な増悪などの再灌流障害は起こり得ると考えられる。しかし、上に示したように、実際には、ほとんど、臨床的に問題となるような再灌流障害はみられない。したがって、積極的に再開通、あるいは、血行再建を行う場合には、この自然経過を上回る outcome をもたすものでなければならない。

文献

- 1) Astrup J, Siesjo BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981 ; 12 : 723-5.
- 2) Astrup J, Symon L, Branston NM, et al. Cortical evoked potential and extracellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischemia *Stroke*. 1997 ; 8 : 51-7.
- 3) Petto C, Fedmann E, Pulsinelli WA, et al. Delayed hippocampal damage in humans following cardiorespiratory arrest. *Neurology*. 1987 ; 37 : 1281.
- 4) The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part7: The Era of Reperfusion : Section 2: Acute Stroke.
- 5) Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, et al. Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg*. 1981 ; 54(6) : 773-82
- 6) Pulsinelli WA, Jacewicz M, Levy DE, et al. Ischemic brain injury and the therapeutic window. *Ann NY Acad Sci*. 1997 ; 835 : 187.
- 7) Zivin JA. Factors determining the therapeutic window for stroke. *Neurology*. 1998 ; 50 : 599.
- 8) Heiss WD, Huber M, Fink GR, et al. Progressive derangement of periinfarct viable tissue in ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1992 ; 12 : 193.
- 9) Hakim AM. Ischemic penumbra. The therapeutic window. *Neurology*. 1998 ; 51 (suppl 3) : S44.
- 10) Heiss WD. Ischemic penumbrae: evidence from functional imaging in man. *J CBF Metab*. 2000 ; 20 : 1276-93.
- 11) Houkin K, Kwee IL, Nakada T. Persistent high lactate level as a sensitive MR spectroscopy indicator of completed infarction. *J Neurosurg*. 1990 ; 72(5) : 763-6.
- 12) Houkin K, Kamada K, Kamiyama H, et al. Longitudinal changes in proton magnetic resonance spectroscopy in cerebral infarction. *Stroke*. 1993 ; 24(9) : 1316-21.
- 13) Kamada K, Houkin K, Iwasaki Y, et al. Metabolic and neurological patterns in chronic cerebral infarction: a single-voxel 1H-MR spectroscopy study. *Neuroradiology*. 1997 ; 39(8) : 560-5.
- 14) Heiss WD, Grond M, Thiel A, et al. Tissue at risk of infarction rescued by early reperfusion: a positron emission tomography study in systemic recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis of acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1998 ; 18 : 1298-307.
- 15) Kidwell CS, Saver JL, Mattiello J, et al. Thrombolytic reversal of acute human cerebral ischemic injury shown by diffusion/perfusion magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 2000 ; 47 : 462-9.
- 16) Warach S, Chien D, Li W, et al. Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. *Neurology* 1992 ; 42 : 1717-23.
- 17) Lutsep HL, Albers GW, DeCrespigny A, et al. Clinical utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of ischemic stroke. *Ann Neurol*. 1997 ; 41 : 574-80.
- 18) Barber PA, Darby DG, Desmond PM, et al. Prediction of stroke outcome with echoplanar perfusion-and diffusion-weighted MRI. *Neurology*. 1998 ; 51 : 418-26.
- 19) Schaefer PW, et al. Predicting cerebral ischemic infarct volume with diffusion and perfusion MR imaging. *AJNR*. 2003 ; 23 : 1785-94.
- 20) Hasegawa Y, Fisher M, Latour LL, et al. MRI diffusion mapping of reversible and irreversible ischemic injury in focal brain ischemia. *Neurology*. 1994 ; 44 : 1484-90.
- 21) Sakoh M, Ostergaard L, Gjedde A, et al. Prediction of tissue survival after middle cerebral artery occlusion based on changes in the apparent diffusion of water. *J Neurosurg*. 2001 ; 95 : 450-8.
- 22) Fiehler J, Foth M, Kucinski T, et al. Severe ADC decreases do not predict irreversible tissue damage in humans. *Stroke*. 2002 ; 33 : 79-86.
- 23) Symon L, Branston NM, Strong AJ, et al. The concepts of thresholds of ischaemia in relation to brain structure and function. *J Clin Pathol Suppl (R Coll Pathol)*. 1977 ; 11 : 149-54.

- 24) Fisher M, Garcia JH. Evolving stroke and the ischemic penumbra. *Neurology*. 1996 ; 47 : 884-8.
- 25) Fisher M. Characterizing the target of acute stroke therapy. *Stroke*. 1997 ; 28 : 866-72.
- 26) Loh PS, Butcher KS, Parsons MW, et al. Apparent diffusion coefficient thresholds do not predict the response to acute stroke thrombolysis. *Stroke*. 2005 ; 36(12) : 2626-31.
- 27) Seitz RJ, Meisel S, Moll M, et al. Partial rescue of the perfusion deficit area by thrombolysis. *J Magn Reson Imaging*. 2005 ; 22(2) : 199-205.
- 28) Pialat JB, Wiart M, Nighoghossian N, et al. Evolution of lesion volume in acute stroke treated by intravenous t-PA. *J Magn Reson Imaging*. 2005 ; 22(1) : 23-8.
- 29) Davis SM, Donnan GA. Using mismatch on MRI to select thrombolytic responders: an attractive hypothesis awaiting confirmation. *Stroke*. 2005 ; 36(5) : 1106-7.
- 30) Schellinger PD, Fiebich JB. Perfusion-weighted imaging/diffusion-weighted imaging mismatch on MRI can now be used to select patients for recombinant tissue plasminogen activator beyond 3 hours: pro. *Stroke*. 2005 ; 36(5) : 1104-5.
- 31) Zivin JA. Perfusion-weighted imaging/diffusion-weighted imaging mismatch on MRI can now be used to select patients for recombinant tissue plasminogen activator beyond 3 hours: con. *Stroke*. 2005 ; 36(5) : 1105-6
- 32) Derex L, Hermier M, Adeleine P, et al. Nighoghossian N. Clinical and imaging predictors of intracerebral haemorrhage in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 ; 76(1) : 70-5.
- 33) Baron JC, Boussier MG, Rey A, et al. Reversal of focal "misery-perfusion syndrome" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia. A case study with 15O positron emission tomography. *Stroke*. 1981 ; 12(4) : 454-9.
- 34) Hallenbeck JM, Dutka AJ. Background review and current concepts of reperfusion injury. *Arch Neurol*. 1990 ; 47(11) : 1245-54.
- 35) Hain RF, Westhaysen PV, Swank RL. Hemorrhagic cerebral infarction by arterial occlusion; an experimental study. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1952 ; 11(1) : 34-43. No reflow phenomenon.
- 36) Aspey BS, Jessimer C, Pereira S, et al. Do leukocytes have a role in the cerebral no-reflow phenomenon? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989 ; 52(4) : 526-8.
- 37) Minematsu K, Yamaguchi T, Omae T. 'Spectacular shrinking deficit': rapid recovery from a major hemispheric syndrome by migration of an embolus. *Neurology*. 1992 ; 42(1) : 157-62.
- 38) Lassen NA. The luxury-perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localised within the brain. *Lancet*. 1966 ; 2 : 1113-5.
- 39) Ackerman RH, Correia JA, Alpert NM, et al. Positron imaging in ischemic stroke disease using compounds labeled with oxygen 15. Initial results of clinicophysiological correlations. *Arch Neurol*. 1981 ; 38 : 537-43.
- 40) Heiss W-D, Grond M, Thiel A, et al. Permanent cortical damage detected by flumazenil positron emission tomography in acute stroke. *Stroke*. 1998 ; 29 : 454-61.
- 41) Hoedt-Rasmussen K, Skinhoj E, Paulson O, et al. Regional cerebral blood flow in acute apoplexy. The "luxury perfusion syndrome" of brain tissue. *Arch Neurol*. 1967 ; 17 : 271-81.
- 42) Lenzi GL, Frackowiak RS, Jones T. Cerebral oxygen metabolism and blood flow in human cerebral ischemic infarction. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1982 ; 2 : 321-35.
- 43) Marchal G, Young AR, Baron J-C. Early postischemic hyperperfusion: pathophysiological insights from positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999 ; 19 : 467-82.
- 44) Olsen TS, Skriver EB, Herning M. Radiologic manifestations of focal cerebral hyperemia in acute stroke. *Acta Radiol*. 1991 ; 32 : 100-4.
- 45) 田村 晃, 佐野圭司. 脳虚血における血流再開の意義—脳局所血流量と組織傷害の関連. *脳と神経*. 1979 ; 31 : 1005-15.

- 46) 富田 稔. luxury perfusion syndrome. 佐野圭司, 監, 田村 晃, 早川 徹, 桐野高明, 編著. 脳卒中実験ハンドブック. アイピーシー ; 1990. p.796-8.
- 47) 田村 晃. Luxury perfusion syndrome の臨床的意義. Clinical Neuroscience. 2004 ; 22 : 392-3
- 48) Lehrer GM. Angiographic demonstration of collateral circulation in cerebrovascular disease. Neurology (Minneap) 1958 ; 8 : 27-32.
- 49) 入野忠芳. 脳血管閉塞の再開通現象. 脳と神. 1978 ; 30 : 135-51.
- 50) Irino T, Taneda M, Minami T. Angiographic manifestations in postrecanalized cerebral infarction. Neurology (Minneap) 1977 ; 27 : 471-5.
- 51) 宝金清博, 上野一義, 多田光宏, 他. 脳梗塞急性期における動脈再開通の検討. Neurol Med Chir (Tokyo). 1987 ; 27, 295-301.

〈宝金清博〉

Chapter 3

急性期血行再建

A 基礎から臨床へ

本書、Chapter 1-1 章で述べた3つの基礎的概念、すなわち、① therapeutic time window (治療可能時間)¹⁻⁵⁾、② ischemic penumbra (救済可能領域)⁶⁻⁹⁾、③ reperfusion injury (再灌流障害)¹⁰⁻¹⁶⁾ は、1980年代に基礎研究により確立されてきたものである。その後、この3つの概念は、臨床の脳虚血においても適応されるものであることが明らかにされてきた^{3, 4, 6, 10, 13-16)}。しかし、実地臨床で、この3つの要素、①治療可能時間、②救済可能領域、そして③再灌流障害の可能性を推定することが可能だろうか？ 可能であるとすれば、臨床に必要な情報はどのようなもので、それを得るための問題点を考えてみたい。

脳虚血の実地臨床において直面する最も大きな困難は「限られた時間」である。治療可能時間、救済可能領域、再灌流を推定するために治療者に与えられる時間は、後述するように、その医療環境に大きく依存している。脳卒中はいうまでもなく時と場所を選ばずに発生するものであり、患者が医療施設に到着し、診断・治療が開始されるまでの時間には、発生場所・時間・状況などにより大きく異なる。しかし、急性期の血行再建を考える場合には、発症から3～6時間以内程度に患者が到着し、患者来院から1時間以内に病態を把握して治療方針を決定する必要がある。この限られた時間内で、病態を把握し、therapeutic time window 内で、自然経過を上回る効果をもたらす血行再建を適切に行うことは決して容易ではない。特に治療対象となる軽症以上の脳梗塞では、自然経過も不良ではあるが、不適切な人工的再開通による再灌流障害はそれをさらに悪化させることが知られている。例えば、遺伝子組み換えプロウロキナーゼによる急性期の経動脈的血栓溶解術では、症候性の出血の合併率は10.9%になるとされている¹⁷⁻¹⁸⁾。また、最近本邦でも認可された経静脈的組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) の投与でも6.4～8.3%である¹⁹⁻²³⁾。これらの値は、いずれも、こうした積極的な再開通療法が行われる以前の症候性出血の頻度と比べて(宝金らのデータでは数%以下)明らかに悪い¹⁶⁻¹⁷⁾。急性期血行再建治療に際して最も重要なことは、それによって梗塞の自然経過を良い方向に変えられることがで

きるか、あるいは、血行再建により再灌流障害が発生しないかどうかを判定できるかどうかということである。すなわち、治療効果の予測が可能かどうかということである。そこで、様々な予測因子 (predictor) を考える必要がある。現在、急性期の脳虚血において得られるデータで予測因子となり得るのは、

- ①虚血時間
- ②臨床症状
- ③虚血程度

の3つである。①の虚血時間は、病歴が完全に聴取されないと正確には把握できないが、おおよそ、虚血発症から何時間かは推定される。虚血の程度は、正確にはSPECTやPETなどの定量的脳血流検査による残存血流測定が必要であるが、MRや灌流CTを用いてもある程度の推定が可能である。ただ、PETは急性期の脳血流検査としては、一般的には難しい。MRとCT、そして、SPECTにより、残存血流はおおよそ推定される。虚血時間と虚血程度のデータがわかると、therapeutic time windowの曲線上のどこにその虚血領域が存在するかが想定できる¹⁾。

それぞれの虚血ポイントがJones曲線のどこに存在するかわかれば、治療可能時間の推定およびその部位が救済可能領域であるかどうかは推測がつく。こう考えると、急性期脳虚血の治療はたいへん単純なものである。

しかし、①の虚血時間の決定は、現在のところ、「問診」に頼るしかない。最近のt-PA (Alteplase)の適正使用の条件をみても、治療開始の絶対的原則である「3時間」は、患者発見からではなく、明らかな発症時間がスタートとなっている²⁴⁾。いい換えると、超急性期ではないかと推測される例でも、それが「問診」や「目撃情報」で明白でなければならぬのである。いまのところ、「問診」と「目撃情報」以外に、生化学検査や画像法などから虚血発症時間を推定する方法はない。

次に②の臨床症状であるが、これは、ある意味信頼できる予測因子である。臨床症状の多くは、虚血程度とよく相関しており、信頼できる予後予測因子である。ただ、進行性脳卒中や逆に脳塞栓の短時間の再開通のように、ある時間での神経症状が予後を完全に予測できるとは限らない²⁵⁻²⁷⁾。

最後に③の虚血程度である。虚血の画像の詳細に関しては本書の佐々木先生の章 (Chapter 2) を参考にされたい。ここでは、どんな脳血流画像で何が明らかにされ、どんな情報が重要なのかを説明する。基本的に重要なことは、脳循環のパラメーターと脳代謝のパラメーターがあり、PETが用いられない急性期の脳虚血の場合には、脳代謝のパラメーターは得られない。したがって、以下の3つの脳循環のパラメーターが重要な測定可能データとなる。

1. 3つの脳循環パラメーター

a) 脳血流量 (cerebral blood flow: CBF)

脳血流量は急性期脳虚血において最も重要なパラメーターである。Xenon CT, Perfusion CT, SPECT, PETの4つの方法で脳血流量の定量測定が可能である。MRでは、定量値の直接の測

定は困難である。したがって、あとで述べるように、現在、MRを中心とした脳卒中診療（stroke MRI）では、このCBFの定量値を他のデータからどのように推定するかが問題となっている。

b) 脳血液量（cerebral blood volume: CBV）

脳血液量は、PETなどで測定することは可能であるが、その他の方法では、直接測定は難しい。しかし、平均脳循環時間（mean transit time: MTT）が測定されれば、

$$CBF = CBV/MTT$$

の関係から、計算値として求めることができる。Perfusion CTやPerfusion MRIなどではこの方法で求めることができる。血流の自己調節能（auto-regulation）が機能している範囲内であれば、脳灌流圧（cerebral perfusion pressure: CPP）が低下しても、CBVの増加によりCBFは維持される。（ $CBF = CBV \times CPP$ の関係から）

したがって、CBVの上昇は、脳循環圧の低下の最初の指標として重要である（図3-15）。

c) 平均脳循環時間（mean transit time: MTT）

平均脳循環時間は非拡散性のトレーサーを用いることで測定が可能である。Perfusion CT、Perfusion MRIなどで測定が可能である。このパラメーターは、脳灌流圧が低下した場合、脳血流の低下がみられる前に延長する。したがって、脳血流が維持されている状態においても脳灌流圧が低下すると、最初に、MTTの延長がみられることになる。MTTの延長は、他のパラメーターの変化と異なり、脳循環が悪化すればするほど延長が続く。脳代謝のデータがなければ、このMTTの延長だけでは misery perfusion, あるいは, ischemic penumbra, あるいは, core の区別はつかない。

脳代謝のパラメーターには

- 1) 酸素摂取率（oxygen extraction efficiency: OEF）
- 2) 酸素代謝率（cerebral metabolic rate for oxygen; CMRO₂）
- 3) グルコース代謝率（cerebral metabolic rate for glucose; CMR glu）

などがある。これらは、いずれもPETによって得られるデータである。実際の臨床では、慢性期の脳虚血に関しては、PETのデータの集積が少しずつ進んでいる。しかし、急性期脳虚血では、臨床の場面ではPETを用いたデータ集積は難しい。今後も、t-PAの3時間ルールの中での状況の中では、脳虚血急性期のPETによる脳代謝情報の利用は困難である。

B 画像診断

1. 急性期脳虚血画像診断の目的

これまで述べたように基礎研究で明らかにされた治療可能時間やその範囲を画像化することが

治療方針を決めるために必須の情報である。しかし、臨床では、この2つの情報も確実に得ることは容易ではない。まず、最初に、実地臨床における急性期血行再建のための画像診断の目的を考えてみる。

急性期脳虚血画像診断では、以下の3つの情報を時間的にも情報量としても効率的に獲得することが目的となる。すなわち、

- ①部位診断（虚血部位情報、血管情報）、
- ②組織障害の程度の診断、
- ③脳循環障害の程度の診断

の3つの情報である。①の部位診断は病型診断（ラクナー梗塞、アテローム血栓、心原性脳塞栓症）にも関係する。これには、脳のどの部位が虚血になっているかという「部位情報」と、どの血管がどのように閉塞・狭窄しているかという「血管情報」の2つがある。急性期治療方法を考える上では、部位情報・血管情報の両方がそろった方が望ましい。しかし、t-PAの静脈内投与を3時間以内に決定する場合には、虚血があるのか否か、それがどこなのかという部位情報が必須であり、血管閉塞部位の情報は必ずしも必要ではない。これらは、CT（単純CTと3次元CT血管造影）そしてMR（MRIとMRA）で得られる。エコー法では頸部血管閉塞や狭窄の場合には部位診断が可能であるが、頭蓋内の病変部位の診断はできない。②の組織障害の程度は、いい換えると「可逆性変化か不可逆性変化」の判定が可能かどうかということである。すなわち、「point of no return」のレベルが推定できるかどうかであり、連続的な数値で示されるものではなく、non parametricなものである。これは、未解決の問題も多いが、一般的にはCTでのearly ischemic CT signや拡散強調MRIでの高信号の存在は不逆性変化（完成梗塞）を示していると考えられている。MR spectroscopyは、組織障害を直接測定できる唯一の検査であるが、実用性の点で問題が大きい。③の脳循環障害の程度は、脳血流量、脳血液量、循環時間などであり、SPECT、PET、Perfusion CT、Perfusion MRIなどで測定可能である。ただ、1つの診断機器で、この全てを得られるものはない。上記の3つの診断の全てが、therapeutic time windowの限られた時間内で得られるわけではなく、実地診療では、総合的な判断が必要になる。

また、すでに述べたように、急性期の血行再建（自然再開通を含む）は、脳出血などの重大な合併症と表裏一体である^{13-16, 28-36}。期を失した血行再建は、患者の死亡を含む重大な悪化要因であることもまた明らかにされてきた^{16, 37-40}。そこで、急性期脳梗塞の画像診断が、ここ数年急速に進歩してきた。急性期脳梗塞治療の適応が、画像診断によって判断可能であるという報告が蓄積されてきたからである。神経学的所見は、もちろん、予後予測の重要な predictor であるが、確実なものではない。これは、出血性梗塞や progressing stroke、その対極にある spectacular shrinking deficits (SSD) をみてもわかるように、神経学的な重症度は、予後予測の感度・特異度の点で必ずしも信頼性が高くない²⁵⁻²⁷。これに対して、画像診断は、技術的進歩により、感度・特異度の点で、予後予測の重要な predictor となってきた。

急性期脳梗塞の診断では、多くの施設では単純CTから検査が開始されており、従来行われてきた超急性期脳梗塞に対する血栓溶解療法のランダム化比較試験でもCT所見が適応基準の1つ

であった⁴¹⁻⁴⁵⁾。しかし、MR 拡散強調画像（以下 DWI）が撮像可能になった現在、少なくとも、24 時間何時でも MRI が稼動している施設では、超急性期脳梗塞に対する血行再建の適応決定に際し最も有効な武器は MRI であるとする考え方もある。病型を的確に判断し、脳血流の低下領域と DWI で描出される不可逆的な変化を呈している部位のミスマッチを超早期に捉え的確な治療法を選択できるとする報告も多い⁴⁶⁻⁵²⁾。その一方で、症候性出血性梗塞などの症状悪化に関しては、有意な予測因子はやはり CT の所見（early CT sign）であるという報告も多い²⁴⁾。

実際の医療現場における治療の立場から、理論的に考えると、最良の脳虚血画像診断は

- 1) 低侵襲性であること
- 2) 測定時間が短いこと
- 3) 単一の modality であること
- 4) 感度が高いこと
- 5) 特異度が高いこと
- 6) 観察者間バイアスが低い
- 7) 組織障害の程度が診断できること
- 8) 病変の局在診断ができること
- 9) その診断機器が実地医療で普及していること
- 10) 検査コストが安いこと

などの要件を満たすものとなる。

脳卒中の臨床で使用されている主な診断機器をあげると、① CT scan, ② MRI, ③ SPECT, ④血管撮影 (DSA), ⑤超音波診断, ⑥ PET, の 6 つの modality があげられる^{37, 41, 53-55)}。さらに、CT では、① Plain CT, ② Perfusion CT, ③ CT angiography, ④ Xenon CT の 4 つがあげられる。MR では、① Diffusion MRI, ② Perfusion MR, ③ MRA の 3 つが臨床では広く行われている。DSA は診断の目的ばかりではなく、動脈内への血栓溶解薬の投与を前提として行われる。この場合には、閉塞末梢の back pressure の測定も、虚血による組織障害の判定に用いられていることがある⁵⁶⁾。我々のデータ（未発表）では中大脳動脈閉塞の場合には、閉塞部位の distal での back pressure が 30 mmHg 以上であれば、時間の要素に影響されず、血行再建の良い適応である。

診断機器には、それぞれの目的があり、費用と時間を無視すれば、全ての診断機器にはそれなりの意味がある。しかし、脳虚血急性期では、時間単位ではなく、分単位での判断が求められ、これに基づいて治療方針の決定が行われる。そのため、全ての診断機器を総合して詳細な診断を行う時間的な余裕はなく、また、その必要もない。後述するように、発症から 3 時間以内の治療開始を前提とした場合、与えられた診断時間は 30 分程度である。検査機器の立ち上げ、患者の移動、費用などを考えた場合、単一の診断機器で方針決定が可能であることが望ましい。そこで、CT 診断を中心とした診療（stroke CT）と MRI 診断を中心とした診療（stroke MRI）という 2 つの考え方がある。

2. Stroke CT と Stroke MRI

a) CT 診断を中心とする考え (Stroke CT)

CT は、どんな患者にも安心して使用でき (体内金属, 呼吸器使用, 医師の見守り監視下などでも問題ない), 検査時間も短く, かつ, MRI, SPECT, PET などと比べて普及度が高い. CT は、こうした多くの点で、脳卒中診療の中心的な診断機器としての条件を満たしている. ただ、脳虚血に関しては、従来、超急性期における CT の診断能に限界があることも知られていた.

これに対して、CT 検査の標準化 (最適化) を行えば、脳虚血急性期においても実用的な感度・特異度が達成できることが明らかにされてきた⁴²⁻⁴⁵⁾. こうした標準化が普及した場合には、灌流 CT, CT 血管撮影との組み合わせにより、CT に基づいた脳虚血急性期治療の方針決定が可能であることを示している. 問題は、いわゆる early CT sign の読影は、観察者間のバイアスや機種・撮像パラメーターによるバイアスが大きく、正確な診断が常に可能とは限らないことである. しかも t-PA などの適応になる超早期の中程度の脳虚血では、CT で異常が出ないことが普通である. この場合、CT で異常が認められない他の鑑別疾患、すなわち、てんかん、薬物中毒、代謝異常などとの鑑別診断ができる臨床経験のある脳卒中専門医の存在が必要になる. 今後、multi-detector CT (MDCT) の普及が進むと考えられるが、MD-CT では、脳梗塞急性期診断の点で、十分な感度が達成されない点も問題となる²⁴⁾.

ただ、現在、MR の普及度がほぼプラトーに達しているのに対して、CT は、MD-CT の開発と普及が進み、脳卒中以外の領域ではその有用性が評価され、地域の一般病院への普及が進んでいる. また、医療コストの面からも、CT は MR に対して優位な面が多い. したがって、一般病院における脳卒中治療の選択として、stroke CT が基本となる可能性がある. 事実、米国では、stroke CT が一般的に行われ、これに基づいて、アルテプラゼの静脈内投与が行われている^{19, 58-61)}. また、日本においても、2005 年の 10 月に t-PA の急性期脳虚血への使用が認められたが、認可に当たって診断の中心的な役割をはたしてきたのは、CT であった²⁴⁾.

急性期の stroke CT では 2 つの画像が基本となる. 1 つは、通常の単純 CT である. これにより、early CT sign が捉えられる (図 3-1)⁴³⁾.

しかし、この early CT sign は感度・特異度とも高くない (図 3-2)^{42-45, 62)}. また、出血の診断において CT が優位であることが stroke CT を支持する 1 つの要素となっている. しかし、実際には、ルーチンで行われる MRI 画像 (FLAIR) で脳内出血、くも膜下出血などは、容易に診断される (図 3-3)^{47, 63)}. したがって、stroke CT は、MRI が急性期に使用できない施設において MRI に替わるものとして考えるべきものである.

もう 1 つは、脳血流を測定するための CT である. これには、不活性ガスのキセノンを用いた Xenon CT と造影剤を使用する灌流 CT (perfusion CT) の 2 つがある. 現在の利用度、普及度を考えると、超急性期には perfusion CT が一般的である. Perfusion CT は、造影剤の静脈内投与により脳血流量を測定する方法である. したがって、血管内の造影剤の影響や定量性の点で、問題がある.

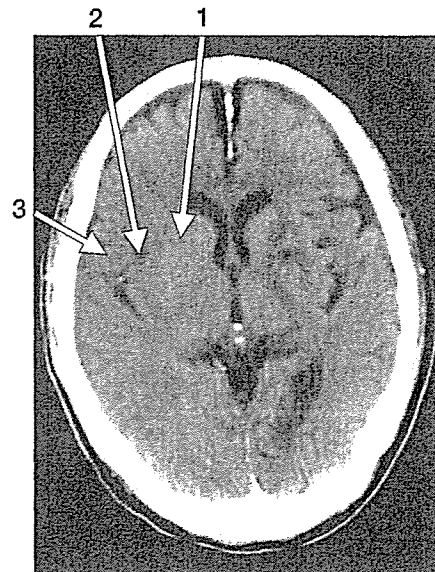


図 3-1 Early CT sign

- 1 レンズ核構造の消失
- 2 島皮質 (Insular cortex) の不明確化
- 3 皮髄境界不鮮明化

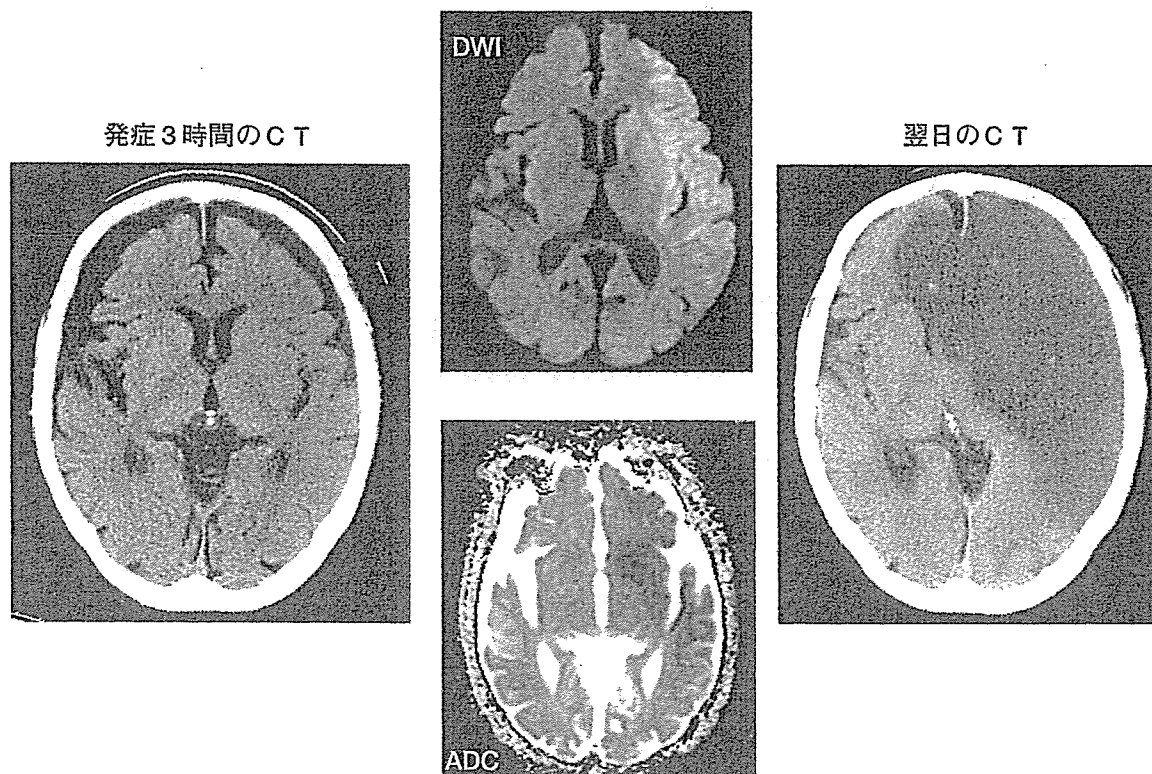


図 3-2 Early CT sign と MRI

左の CT では、レンズ核構造の消失、島皮質の不明確化、皮髄境界不鮮明化などの early CT sign が認められる。しかし、領域の範囲は不明瞭である。中央の diffusion MRI、ADC 画像では、虚血の範囲がより鮮明である。

右の翌日の CT では、広範な梗塞が出現している。