

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

別刷No.	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
1	中川原譲二	脳血流測定 2 SPECT,PET	田中耕太郎、 高嶋修太郎	必携脳卒中ハンドブック改訂第2版	診断と治療社	東京	2011	44-50
2	中川原譲二	脳出血	横田千津子ら	病気と薬パーフェクトBOOK 2011 (薬局増刊号)	南山堂	東京	2011	906-910
3	豊田一則	rt-PA 静注療法の現状と今後	坂井信幸、 瓢子敏夫、 松丸祐司、 宮地 茂、 吉村紳一	脳血管内治療の進歩2011：最新の機器をどう活かすか？	診断と治療社	東京	2011	70-76
4	豊田一則 (JRCガイドライン作成合同委員会委員として分担執筆)		JRC蘇生ガイドライン2010 JRCガイドライン作成合同委員会	JRC蘇生ガイドライン2010	へるす出版	東京	2011	269-297

雑誌

別刷No.	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
5	Mori M, Yamamoto H, Koga M, Okatsu H, Shono Y, Toyoda K, Fukuda K, Iihara K, Yamada N, Minematsu K.	Hyoid bone compression-induced repetitive occlusion and recanalization of the internal carotid artery in a patient with ipsilateral brain and retinal ischemia.	Arch Neurol	68(2)	258-9	2011
6	高崎盛生, 斎藤こずえ, 福島和人, 山田直明, 植田初江, 飯原弘二	【脳卒中の最新画像診断】 プラーク診断の最前線(解説/特集)	BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩	63(9)	963-968	2011

7	福田健治, 飯原弘二	【治療の最前線 脳脊髄血管の治療】 頸動脈狭窄症のプラーク診断に基づく内膜剥離術とステント留置術の治療適応(解説/特集)	Brain Medica	23(1)	57-62	2011
8	福田健治, 飯原弘二	【内科 疾患インストラクションガイド 何をどう説明するか】 神経・筋疾患 脳梗塞(解説/特集)	Medicina	48(11)	374-378	2011
9	磯崎誠, 飯原弘二	【内科 疾患インストラクションガイド 何をどう説明するか】 神経・筋疾患 脳内出血・くも膜下出血(解説/特集)	Medicina	48(11)	379-381	2011
10	福田健治, 佐藤徹, 中畷教夫, 大勝秀樹, 松岡秀樹, 峰松一夫, 村尾健一, 飯原弘二	【動脈解離と脳卒中】 内頸動脈解離(虚血発症) 外科治療を要した虚血発症頭蓋内脳動脈解離の検討	The Mt. Fuji Workshop on CVD	29	199-203	2011
11	中畷教夫, 佐藤徹, 村尾健一, 飯原弘二	【動脈解離と脳卒中】 椎骨脳底動脈解離(内科治療・外科治療) 破裂椎骨解離性動脈瘤に対する治療戦略	The Mt. Fuji Workshop on CVD	29	58-62	2011
12	鈴木理恵子, 豊田一則, 宮城哲哉, 飯原弘二, 峰松一夫	脳循環障害の画像診断 片側上下肢の舞踏運動を呈した内頸動脈狭窄症の一例	脳と循環	16(2)	143-148	2011
13	宮本享, 位田隆一, 峰松一夫, 鈴木倫保, 塩川芳昭, 飯原弘二, 橋本洋一郎, 中島弘, 森久恵, 「重症脳卒中における生命倫理に関する研究」研究班	急性期脳卒中 無輸血治療希望事例対応マニュアル(解説)	脳卒中	33(5)	532-535	2011
14	羽尾裕之, 飯原弘二, 塚本吉胤, 廣田誠一, 植田初江	【循環器病理】 血管病理 頸動脈狭窄、CEAの標本から(解説/特集)	病理と臨床	29(3)	237-241	2011
15	田中弘二, 古賀政利, 宮下史生, 梶本勝文, 松重俊憲, 佐藤徹, 植田初江, 飯原弘二, 豊田一則	Merci Retrieval System をもちいた血栓回収術により良好な転帰がえられた脳底動脈閉塞症の1例(原著論文/症例報告)	臨床神経学	51(9)	706-709	2011
16	中川原讓二	rt-PA適正治療指針	脳と循環	16	31-35	2011

17	中川原譲二	脳虚血治療のtime windowを広げる	脳神経外科速報	21	754-760	2011
18	Naganuma M, Koga M, Shiokawa Y, Nakagawa J, Furui E, Kimura K, Yamagami H, Okada Y, Hasegawa Y, Kario K, Okuda S, Nishiyama K, Minematsu K, Toyoda K.	Reduced Estimated Glomerular Filtration Rate is Associated with Stroke Outcome after Intravenous rt-PA: The Stroke Acute Management with Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry	Cerebrovascular Dis	31(8)	123-129	2011
19	Nezu T, Koga M, Nakagawara J, Shiokawa Y, Yamagami H, Furui E, Kimura K, Hasegawa Y, Okada Y, Okuda S, Kario K, Naganuma M, Maeda K, Minematsu K, Toyoda K	Early Ischemic Change on CT Versus Diffusion-Weighted Imaging for Patients With Stroke Receiving Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Therapy: Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry.	Stroke	42(8)	196-200	2011
20	塩川芳昭	小型の無症候性未破裂脳動脈瘤に対する治療適応と外科治療の現状	脳神経外科ジャーナル	20(7)	491-497	2011
21	團志朗, 高橋秀寿, 岡島康友, 千野直一, 小林洋和, 脊山英徳, 西山和利, 塩川芳昭	大都市圏の脳卒中ユニットと転帰先の実態調査	脳卒中	33	89-97	2011
22	Matsubara N, Miyachi S, Tsukamoto N, Izumi T, Naito T, Haraguchi K, Wakabayashi T.	Endovascular coil embolization for saccular-shaped blood blister-like aneurysms of the internal carotid artery.	Acta Neurochirurg (Wien).	153	287-294	2011

23	Sakai N, Taki W, Yoshimura S, Hyogo T, Ezura M, Matsumoto Y, Ito Y, Abe H, Sonobe M, Kobayashi S, Nemoto S, Murayama Y, Matsumaru Y, Oishi H, Kuwayama N, Miyachi S, Terada T, Komiyama M, Fujinaka T, Sugiu K, Sato K, Nakahara I, Kazekawa K, Hirohata M, Hyodo A, Sakai C; RESAT Study Group.	Retrospective survey of endovascular treatment for ruptured intracranial aneurysm in Japan: Retrospective Endovascular Subarachnoid Aneurysm Treatment (RESAT) study.	Neurol Med Chir (Tokyo)	50	961-965	2011
24	宮地 茂	最新の脳血管内治療	Bio Clinica	26	89-94	2011
25	宮地 茂	頭蓋内ステント	Clinical Neuroscience	29	462-465	2011
26	Koga M, Kimura K, Shibazaki K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Yamagami H, Okada Y, Hasegawa Y, Kario K, Okuda S, Naganuma M, Nezu T, Maeda K, Minematsu K, Toyoda K	CHADS2 score is associated with 3-month clinical outcomes after intravenous rt-PA therapy in stroke patients with atrial fibrillation: SAMURAI rt-PA Registry.	J Neurol Sci	306(1-2)	49-53	2011
27	Koga M, Toyoda K, Nakashima T, Hyun B-H, Uehara T, Yokota C, Nagatsuka K, Minematsu K	Carotid duplex ultrasonography can predict safety and outcome of intravenous rt-PA therapy for hyperacute stroke.	J Stroke Cerebrovasc Dis	20	24-29	2011
28	Naganuma M, Mori M, Nezu T, Makihara N, Koga M, Okada Y, Minematsu K, Toyoda K on behalf of the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study Investigators	Intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for stroke patients receiving maintenance hemodialysis: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry.	Eur Neurol	66(1):	37-41	2011
29	Tomii Y, Toyoda K, Nakashima T, Nezu T, Koga M, Yokota C, Nagatsuka K, Minematsu K	Effects of hyperacute blood pressure and heart rate on stroke outcomes after intravenous tissue plasminogen activator.	J Hypertens	29	1980-7	2011

D

脳血流測定

—2 SPECT, PET

Point

- 1 SPECT, PET 診断の最大の利点は、放射性薬剤(トレーサー)の分布画像から脳血流量などの組織機能を表す示標が定量的な画像として得られるところにある。
- 2 脳血流 SPECT トレーサーは、 ^{133}Xe などの拡散型トレーサーと ^{123}I -IMP, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD などの蓄積型トレーサーとに分類される。
- 3 蓄積型トレーサーの脳組織における摂取と保持の機構がそれぞれ異なるため、それぞれのトレーサーの特徴をよく理解しておくことが必要である。
- 4 ^{123}I -IMP を用いた脳血流 SPECT の定量法として、microsphere 法と autoradiography (ARG) 法とが臨床応用されている。
- 5 血行力学的脳虚血の定量的重症度(stage 0~II)は、脳血流 SPECT の定量画像解析から得られる安静時脳血流量と脳循環予備能により定義され、stage II (安静時脳血流量が正常値の 80% 未満かつアセタゾラミド反応性が 10% 未満) が PET における misery perfusion に相当する。
- 6 脳血流 SPECT の統計画像解析には、定位定性的解析法である Z-score 解析と定位定量的解析である SEE 解析が臨床応用されている。

単光子放出コンピュータ断層法(single photon emission computed tomography; SPECT)および陽電子放出断層法(positron emission tomography; PET)は、ともに放射性薬剤(トレーサー)を体内に投与して、その体内分布を体外から断層画像として取り出す核医学画像検査法である。前者では主として脳血流分布が画像化され、後者では脳血流量、脳血液量、脳酸素代謝量、脳糖代謝量、神経受容体などが定量的に画像化されるが、いずれも脳の機能的画像診断法として臨床応用されている。一般に PET は測定精度にすぐれているが、医用サイクロトロンや薬剤の自動合成装置など的高額な機器を必要とするため、脳卒中領域での臨床応用はそれほど普及していない。一方、簡便で安価な SPECT は、その汎用性の高さから国内に広く普及しており、機器の改良とすぐれた脳血流トレーサーの開発とにより、脳卒中領域では盛んに臨床応用されている。そこで、本稿では主として脳血流 SPECT の検査手技の特徴およびその画像解析方法について解説する。

1 SPECT の原理

SPECT で用いられるトレーサーは、ほとんどが 200 KeV 以下の低エネルギー γ 線を放出する $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (半減期: 6 時間) または ^{123}I (半減期: 13 時間) で標識されている。トレーサーの体内分布を画像化するためには、投与後に体内から放射される γ 線を回転型

γ カメラなどにより被検者の体軸周囲の多方向から収集し、これを投影データとしてトレーサーの分布画像を再構成する。SPECT 装置には、空間分解能を向上させるために、特定の方向からのみの γ 線を検出するためのコリメータの装着が必要である。しかし、これによって感度の劣化が生じるため、脳領域で使われる最近の SPECT 装置にはガントリー内に複数の γ カメラとファンビーム型のコリメータが装着され、空間分解能の向上と感度の改善が図られている。SPECT の空間分解能は PET よりも劣るが、半値幅(full width at half maximum; FWHM) で 8mm 前後まで改善している。また、SPECT の定量性は PET には及ばないが、その主原因である γ 線の体内での散乱と吸収に対する補正方法が実用化されつつある。散乱補正法では測定されたエネルギーウィンドウから散乱線の成分を推定する技術が、吸収補正法では体内における γ 線の吸収分布をトランスミッション CT などにより測定する技術がすでに開発されており、SPECT の定量性は今後一般臨床でも大幅に改善するものと考えられる。SPECT 診断の最大の利点は、トレーサーの分布画像から脳血流量などの組織機能を表す示標が定量的な画像として得られるところにある^{1,2)}。

2 脳血流 SPECT トレーサー

脳血流を評価するためのトレーサーは、その脳内

表1 蓄積型脳血流トレーサーの特徴

放射性医薬品	IMP	HMPAO	ECD
標識核種	^{123}I	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	$^{99\text{m}}\text{Tc}$
剤形	標識済み注射液	標識キット	標識キット、注射液
投与量	111 ~ 222 MBq	370 ~ 740 MBq	370 ~ 740 MBq
化合物の安定性	◎	○	◎
1 回循環での摂取率	◎	○	○
血液中への逆拡散	少ない	多い	中程度
取り込み量と血流量との直線性	◎	△	○
血液中から脳への入力	緩徐に続く	投与直後のみ	投与直後のみ
経時的分布の変化	みられる	ほとんどみられない	わずかにみられる
血液脳関門障害の影響	ある(再分布像)	時にみられる	受けやすい
定量法	microsphere 法 ARG 法	Patlak plot 法	Patlak plot 法 microsphere 法
balloon occlusion test への応用	○	◎	◎
アセタゾラミド負荷試験への応用	◎	△	○
緊急検査	困難	可能	可能

拳動から拡散型トレーサーと蓄積型トレーサーとに分けられる。拡散型トレーサーには、 ^{133}Xe に代表される不活性ガスが分類される。これらは投与中に血流によって脳組織に拡散(wash-in)し、投与後は血流によって脳組織から洗い出される(wash-out)性質があるため、その過程を連続測定することにより、脳血流量を定量的に測定することができる。一方、蓄積型トレーサーには、 ^{123}I -IMP、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD などがある(後述)。これらの化合物はいずれも脂溶性が高く、脳血流分布に応じて高率に脳組織に摂取(extraction)され、その後長時間脳内に保持(retention)される性質をもつ。このような性質は、微小塞栓粒子(microsphere)になぞらえ化学的マイクロスフェア(chemical microsphere)ともよばれている。蓄積型トレーサーの脳組織における摂取と保持の機構がそれぞれ異なるため、トレーサーの分布は常に同等の脳血流分布を示すとは限らない。したがって、臨床応用に際しては、表1に示すそれぞれのトレーサーの特徴をよく理解しておくことが必要である³⁾。脳血管障害の領域では、主として脳梗塞などの脳虚血病態の診断に用いられる。

a ^{123}I -IMP(N-isopropyl- ^{123}I -p-iodoamphetamine)

^{123}I -IMPは、静脈内投与後その大部分が一度肺に取り込まれ、その後速やかに動脈血中に送り出される。初回循環において脳組織に90%以上と高率に摂取され、局所脳血流に比例して分布する。脳の放射能は投与後20~30分でピークに達する。 ^{123}I -IMPの投与初期の分布画像は、局所の脳血流分布を示すが、投与後の時間経過とともに脳組織に摂取された ^{123}I -IMPが徐々に洗い出される。しかし、その一方で、初回循環で肺が ^{123}I -IMPのreservoir(貯蔵器)となり、ここから徐々に放出される ^{123}I -IMPが脳組織に摂取される結果、数時間を経て再分布が生じる。

初期分布像における ^{123}I -IMPの摂取量と実際の脳血流との間の直線性(linearity)は、他の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識脳血流トレーサーよりもすぐれており、脳循環予備能の評価を目的とするアセタゾラミド負荷などにより、局所脳血流の賦活が行われた際にも局所の血流変化を最もよく反映する。また、 ^{123}I -IMPでは、microsphere modelや2-compartment modelなどの数学的モデル解析が適応され、脳血流量が定量測定される。

b $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO

($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -d, l-hexamethyl-propyleneamine oxime)

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAOは、血液脳関門を通過後、水溶性の化合物に変化し、脳組織内に留まる。静脈内投与後、初回循環での脳への摂取率は80%前後と考えられるが、静注後1~2分後には定常分布となる。こうした脳内拳動はballoon occlusion(Matias) testなどの、脳血流遮断試験時の脳虚血の評価に適した特徴といえる。しかしながら、脳組織内での水溶性化合物への変換過程が瞬時ではないため、未変化の脂溶性化合物が組織から血液中に逆拡散する。脳血流量が高い領域ほど逆拡散も大きくなるため、最終的に組織に留まった $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAOの分布は必ずしも脳血流分布に比例しない。この逆拡散を数学的に補正しようという試みがLassenらにより開発されている。また、血液脳関門の破綻した亜急性期の脳梗塞では、血中で代謝された水溶性の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識化合物の過剰集積(hyperfixation)がみられる場合があり、luxury perfusion(ぜいたく灌流; 脳血流量は増加しているが、脳酸素代謝量が低下している灌流異常)が過大に評価される⁴⁾。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識脳血流トレーサーはコールドキット化されており、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ジェネレータを用意しておけば緊急検査に対応できるなどの利点がある。また、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 標識脳血流トレーサーでは、Patlak plot法により脳血流量の定量測定が試みられ

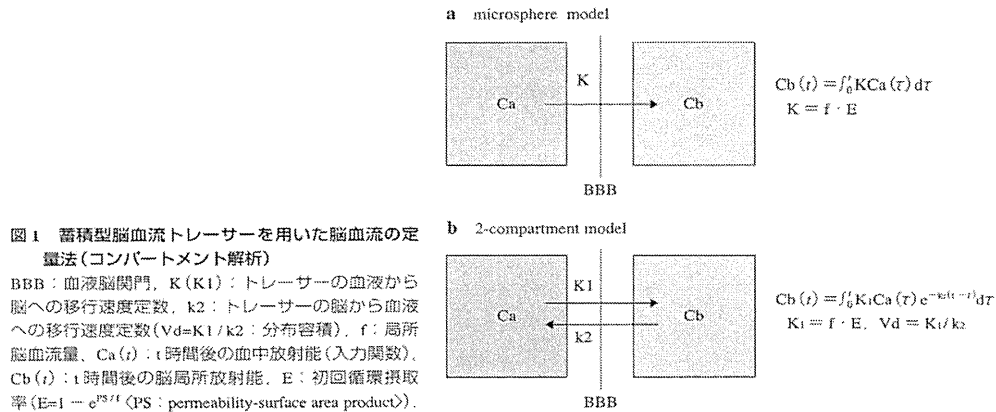


図1 蓄積型脳血流トレーサーを用いた脳血流の定量法(コンパートメント解析)

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 ($E=1 - e^{-PS}$ (PS : permeability-surface area product))。

ている。

c $^{99m}\text{Tc-ECD}$ ($^{99m}\text{Tc-ethyl-cysteinate dimer}$)

$^{99m}\text{Tc-ECD}$ は、 $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ とは異なる性質をもつ ^{99m}Tc 標識化合物である。初回循環での脳への摂取率は $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ よりもやや低いとされるものの、脳組織から血液中への逆拡散の影響は少なく、血液中の放射能が速やかに消失するので $^{99m}\text{Tc-HMPAO}$ よりも高画質のSPECT画像が得られる。 $^{99m}\text{Tc-ECD}$ の脳組織への保持機構は、脂溶性の $^{99m}\text{Tc-ECD}$ が血液脳関門通過後、脳内の非特異的エステラーゼ活性による加水分解を受けて水溶性化合物に代謝され、脳実質内に保持されると考えられている。このような $^{99m}\text{Tc-ECD}$ の保持機構は、脳梗塞などの病的脳組織で問題となる。亜急性期の脳梗塞巣では、血流の再開により豊富な血流が存在していても、 $^{99m}\text{Tc-ECD}$ の保持がみられない場合(hypofixation)⁵⁾があり、luxury perfusionの評価が困難となる。 $^{99m}\text{Tc-ECD}$ の保持機構と脳組織 viabilityとは密接に関連するため、亜急性期脳梗塞では、投与直後のdynamic SPECTと投与1時間後のstatic SPECTを用いることにより、前者でluxury perfusionの評価、後者で不可逆的組織障害の評価を行うことが可能である。

3 脳血流SPECT画像解析

a 定量画像解析法

蓄積型脳血流トレーサーでは、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。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数学的モデルに、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)を当てはめ、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1)。初回循環摂取率(E)については、 $E=1.0$ として、局所脳血流の定量画像が得られている。蓄積型脳血流トレーサーのなかでは $^{123}\text{I-IMP}$ の分布が真の血流分布に最も近く、モデル解析法が確立している。 $^{123}\text{I-IMP}$ を用いた脳血流SPECTの定量法として、microsphere法⁶⁾とautoradiography(ARG)法⁷⁾とが臨床応用されているが、ここではより簡便なIMP-ARG法とdual table ARG法について解説する。

1) 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1-b)によって解析する。トレーサーの血液から脳への移行速度定数($K1$)と、脳から血液への移行速度定数($k2$)の比である分布容積($Vd = K1/k2$)を一定値($42 \text{ mL} / \text{mL}$)とし、個々の入力関数は、あらかじめ設定された標準入力関数を被検者の動脈血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($r\text{CBF}$)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 $K1=r\text{CBF}$ となる)。アセタゾラミド負荷では、トレーサーの投与7分前に $15 \sim 17 \text{ mg/kg}$ を静注する。

2) dual table ARG法

IMP-ARG法では、安静時とアセタゾラミド負荷時脳血流量を別々の日に定量測定しなければならず、入力関数の測定誤差のために脳循環予備能を正確に評価できない場合がある。そこで、等量のト

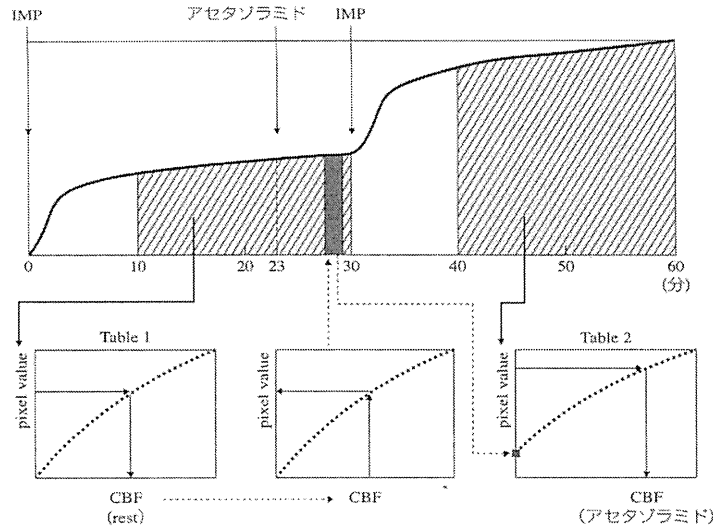
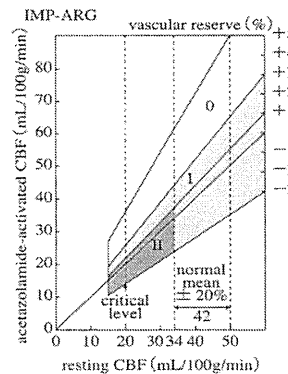


図2 dual table ARG 法

等量のトレーサーを用いて安静時とアセタゾラミド負荷時の SPECT 計数値を連続的に求め、それぞれに対して SPECT 計数値と脳血流量の関係を表す table を作成することにより安静時とアセタゾラミド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を用いて SPECT 計数値(左の斜線部分から得られる pixel value)と安静時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。アセタゾラミド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 での安静時終了時の SPECT 計数値を起点として2回目の SPECT 計数値(右の斜線部分から得られる pixel value)とアセタゾラミド負荷時脳血流量との関係が table 化され(右下の Table 2)、この table を参照して各 pixel の計数値がアセタゾラミド負荷時脳血流量に変換される。
(Kim KM, Watabe H, Hayashi T, et al.: Quantitative mapping of basal and vasoreactive cerebral blood flow using split-dose 123I-iodoamphetamine and single photon emission computed tomography. *Neuroimage* 2006; 33: 1126-1135)

図3 安静時およびアセタゾラミド負荷時脳血流定量測定(¹²³I-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)

stage 0: 脳循環予備能: 30% ≤
stage I: 脳循環予備能: 10% ≤, < 30%,
あるいは
脳循環予備能: < 10%, かつ
安静時脳血流量: ≥ 正常値の 80%
stage II: 脳循環予備能: < 10%, かつ
安静時脳血流量: < 正常平均値の 80%



レーサーを用いて安静時とアセタゾラミド負荷時の SPECT 計数値を連続的に求め、それぞれに対して SPECT 計数値と脳血流量の関係を表す table を作成することにより安静時とアセタゾラミド負荷時脳血流量の定量画像を同時に得る方法が開発された (dual table ARG 法, 図2)。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アセタゾラミド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。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 分間のデータが安静時のデータとして用いられるため、トレーサーの脳内濃度が安定する 25 ~ 30 分のデータで調整することにより測定精度の改善が図られる。

3) 血行力学的脳虚血の重症度評価

脳血流 SPECT の定量解析に基づく血行力学的脳虚血の重症度評価では、安静時脳血流量とアセタゾ

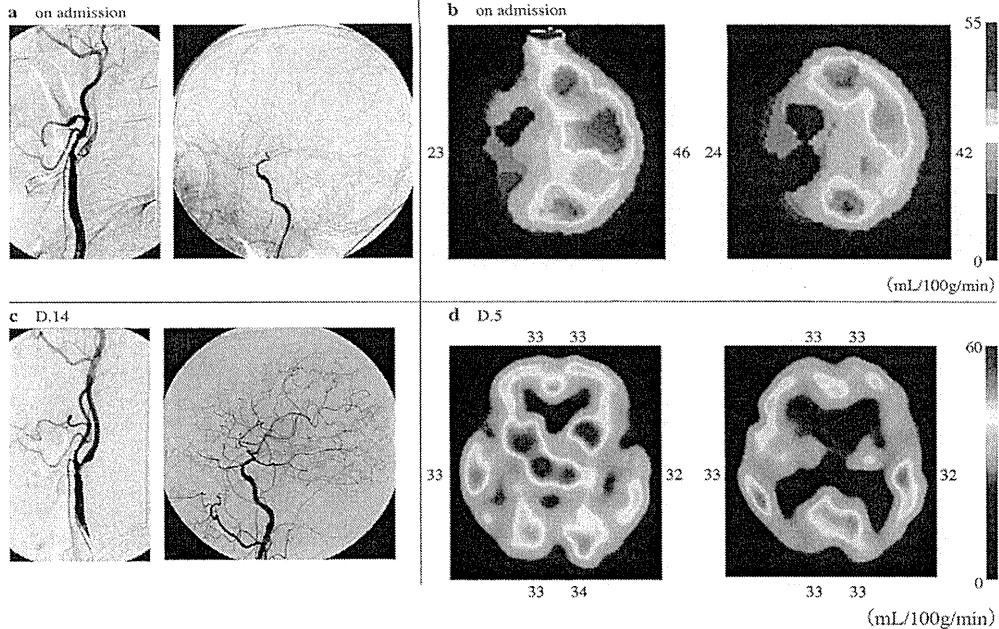
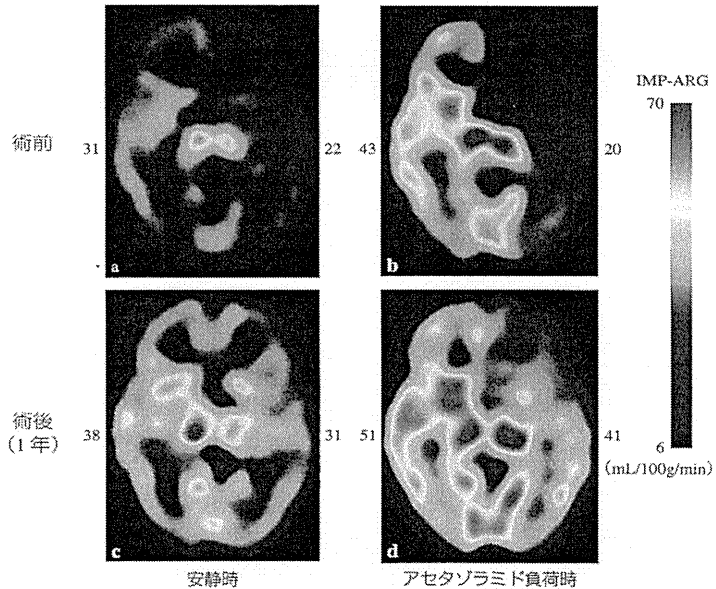


図4 急性期の進行性脳卒中例の脳血流 SPECT 定量画像解析

64歳、男性。徐々に増悪する左片麻痺にて発症。来院時のMRAにて右内頸動脈に狭窄が認められ、 ^{133}Xe -SPECT (b) では右中大脳動脈領域の脳血流量がクリティカルレベルまで低下していた。脳血管造影 (a) では、右内頸動脈の狭窄部に浮遊している壁血栓がみられ、末梢は描出されなかった。抗凝固および抗血小板薬等の薬物治療開始5日後の安静時脳血流 SPECT 定量画像解析 (d) では右中大脳動脈領域の脳血流が正常化し、14日後の脳血管造影 (c) では壁血栓が消失し狭窄だけが残った。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が施行された。SPECT画像の周囲の数値は、局所脳血流を表している。

図5 慢性期の血行力学的脳虚血例の脳血流 SPECT 定量画像解析

65歳、男性。上段 (a, b)：術前、下段 (c, d)：術後1年。右片麻痺・言語障害にて発症した左内頸動脈閉塞症の慢性期の安静時脳血流 SPECT の定量解析 (a) およびアセタゾラミド負荷時脳血流 SPECT の定量解析 (b) を示す。図3の評価基準により、左中大脳動脈領域は血行力学的脳虚血 stage II と判定され、脳梗塞再発予防を目的とした EC-IC バイパス術の適応が決定された。術後1年の安静時脳血流 SPECT の定量解析 (c) およびアセタゾラミド負荷時脳血流 SPECT の定量解析 (d) では、左中大脳動脈領域は stage I と判定された。



ラミド負荷時脳血流から、脳循環予備能 [(アセタゾラミド負荷時脳血流 / 安静時脳血流 - 1) × 100%] を算出し、安静時脳血流と脳循環予備能

にそれぞれ閾値を設定して判定を行う。安静時およびアセタゾラミド負荷時の脳血流を X-Y 座標軸上にプロットすると、血行力学的脳虚血の定量的重

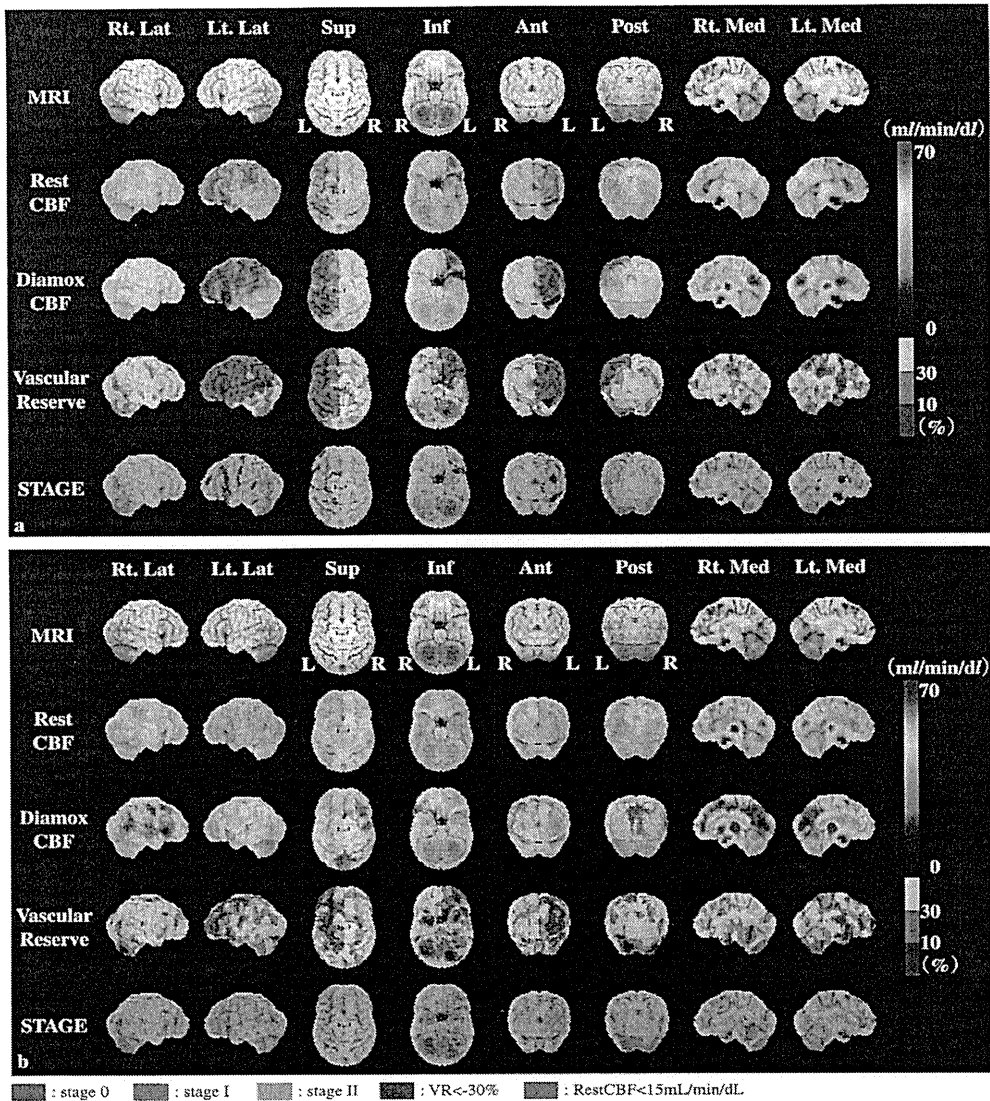


図6 図5の症例での脳血流 SPECT の SEE 解析

上段から、標準脳の MRI、安静時脳表血流量、アセタゾラミド負荷時脳表血流量、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 方向からみた脳表画像を示す。

a: 術前、左中大脳動脈領域および前大脳動脈領域内の一部に、安静時脳血流量の低下領域、アセタゾラミド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量的に示される。

b: 術後、左中大脳動脈領域および前大脳動脈領域内の安静時脳血流、アセタゾラミド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も大部分の領域で stage 0~Iへと明らかに改善している。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 pixel 数から算出し比較することも可能である。

症度 (stage 0~II) は、図3のように階層性に定義され⁸⁾、stage II が PET における misery perfusion (貧困灌流: 脳血流量 < cerebral blood flow; CBF> は減少しているが、脳酸素代謝量 < cerebral metabolic rate of oxygen; CMRO₂> が正常で、脳酸素摂取率 < oxygen extraction fraction; OEF> が上昇している灌流異常)⁹⁾

に相当する。血行力学的脳虚血の定量的重症度評価は、急性期の進行性脳卒中における病態把握(図4)、慢性期の脳梗塞再発予防を目的とした脳血行再建術 (EC-IC バイパス術) の適応決定 (最終発作から3週間以上経過したのちに行った定量的脳循環測定にて、中大脳動脈領域の安静時脳血流量が正常値の

80%未満かつアセタゾラミド反応性が10%未満の脳循環予備能が障害された例に適用される。「脳卒中治療ガイドライン2009」(図5)、頸部内頸動脈狭窄症に対する頸動脈内膜剥離術(carotid endarterectomy; CEA)のリスク評価、くも膜下出血後の脳血管攣縮による進行性脳虚血の評価などにおいて極めて有用性が高い。

b 統計画像解析法

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ごとに比較して有意な差を認める領域を統計学的に検証し、標準脳上に画像化する画像解析方法である。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(SD)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)法や3-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP)法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。

1) 3D-SSP法(Z-score解析)

本法では主として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。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ごとに正常群の標準偏差の値で除すことにより、被検者の全脳表のZ-scoreをpixelごとに算出し、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)からの三次元脳表画像として定位的に画像化する。Z-score解析は定位定性的な解析法であり、Z-scoreが大きな領域ほど、正常群に比べ血流の変動が大きい領域として定位的に表示される。脳表の血流(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、Alzheimer病などの認知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。

2) stereotactic extraction estimation (SEE)解析

本解析法は、3D-SSP画像の脳座標系をプラットフォームとして、脳血流SPECTを定位定量的に解析する方法として開発された¹⁰⁾。本法では、安静時およびアセタゾラミド負荷脳血流量画像を3D-SSP画像の脳座標系に変換し、脳表の各pixelを定量値で表現する。次いで、各pixelについて血行力学的脳虚血の重症度を算出し、その分布を三次元脳表画像として定位的に画像化するとともに、あらかじ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。図6は図5の症例の術前・術後における脳血流SPECT定量画像をそれぞれSEE解析した結果である。本解析法により、脳血流SPECTの定位定量的解析が可能となり、血行力学的脳虚血の定量的重症度評価の標準化が進むものと考えられる。

(中川原譲二)

脳出血 Intracerebral hemorrhage

わが国の脳出血は全脳卒中患者全体の20%と高率で、男女比では約3:2で男性に多い。発症年齢のピークは男性が61～65歳、女性が71～75歳で、女性がより高齢で発症している^{1,2)}。脳出血とは脳実質内への出血のことで、病因は様々であるが、中年以降では高血圧症が最大の病因である。高血圧性脳出血は、脳主幹動脈から分枝する穿通動脈に生じた細動脈壊死やその究極病変である微小動脈瘤の破綻により生じる。高血圧性脳出血には好発部位があり、被殻、視床、皮質下、小脳、脳幹(橋)などに好発し、周囲の脳組織を圧迫、破壊する。出血部位および血腫量により神経症状や神経学的重症度が異なる。血腫が大きくなると、頭蓋内圧亢進をきたし、脳室内やクモ膜下腔へと進展する。非高血圧性の脳出血では、アミロイド血管症(高齢者)、もやもや病、血管奇形(脳動静脈奇形や海綿状血管腫)、血液疾患(白血病や再生不良性貧血、血小板減少症)、脳静脈血栓症などが病因となる。最近では、脳梗塞の再発予防を目的とする抗凝固療法や抗血小板療法などに随伴する症例が増えている。

治療方針の要点 **GI** 脳卒中治療ガイドライン2009³⁾

- ・止血薬の投与：高血圧性脳出血であっても血小板や血液凝固系の異常を併発し出血傾向が認められる症例では、病態に応じて血小板、プロトロンビン複合体、新鮮凍結血漿などの血液製剤の投与を考慮すべきである(グレードC1)。
- ・血圧の管理：脳出血急性期の血圧は、収縮期血圧が180mmHg未満または平均血圧が130mmHg未満を維持することを目標に管理する(グレードC1)。外科治療を施行する場合は、より積極的な降圧が推奨される(グレードC1)。
- ・脳浮腫・頭蓋内圧亢進の管理：高張グリセロール静脈内投与は、頭蓋内圧亢進を伴う大きな脳出血の急性期に推奨される(グレードB)。
- ・けいれんの管理：脳卒中急性期のけいれん発作には抗てんかん薬を使用する。その後は晩発性てんかんを起こす可能性も考慮して慎重に減量する(グレードC1)。
- ・上部消化管出血の管理：重症脳出血例では特に消化管出血の合併に注意し、抗潰瘍薬の予防的投与が推奨される(グレードC1)。

推奨グレード分類：A：行うよう強く勧められる、B：行うよう勧められる、C1：行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠がない、C2：科学的根拠がないので、勧められない、D：行わないよう勧められる。

治療計画を立てるまでに必要な情報と手順

■ 症状・検査

①症状：脳出血は活動時に発症し、神経症状が急速に進行する。神経症状は、好発部位(図1)により各々に特徴がみられる。被殻出血では片麻痺・感覚障害・優位半球で時に失語症、視床出血では感覚障害・片麻痺、被殻+視床出血では片麻痺+意識障害、皮質下出血では皮質徴候(失語症やGerstmann症候など)、小脳出血では回転性めまい・嘔吐・失調、脳幹(橋)出血では意識障害・四肢麻痺・失調・眼球症候などがみられる。しかし、血腫の拡大や進展方向によっては他の神経症状が加わる⁴⁾。好発部位とその相対頻度は、被殻：35～40%、視床：25～35%、被殻+視床(混合型)：10%、皮質下：10%、小脳：5～7%、脳幹(橋)：5～10%、となっている¹⁾。一方、血腫量が増大すれば頭蓋内圧亢進が生じ、これによって頭痛・嘔吐・意識障害などが合併する。脳出血の神経学

的重症度は血腫の大きさによって決まる。

脳出血の第一の病因は高血圧症で、脳出血の7～8割に高血圧症が合併する。高血圧性脳出血の発症機序は次のように説明されている。まず慢性の高血圧症が原因となって脳血管のうちの穿通動脈に細動脈壊死やその究極病変である微小動脈瘤が生じ、ついで、異常高血圧が契機となってそれらが破綻し脳出血が生じる。非高血圧性の脳出血では、アミロイド血管症(高齢者)、もやもや病、血管奇形(脳動静脈奇形や海綿状血管腫)、血液疾患(白血病や再生不良性貧血、血小板減少症)、脳静脈血栓症などが病因となる。最近では、脳梗塞に対する抗凝固療法や抗血小板療法などに随伴する脳出血が増えている^{1,2,5)}。高血圧性脳出血の危険因子として、加齢、男性、高血圧、血清総コレステロール値の低下、低アルブミン血症、心疾患、喫煙、大量の飲酒、抗血小板薬の服用などがあげられている^{1,2)}。

②CT検査：脳出血の局在はCTにより確定診断される。CTでは急性期には血腫が高吸収域(図1)となり、慢性期には血腫腔が低吸収域となる。

③MRI検査：MRIでは、T1強調画像(T1WI)・T2強調画像(T2WI)・拡散強調画像(DWI)などの組み合わせによって診断され、時期によりそれぞれの信号強度が変化するのが特徴である⁶⁾。発症直後のT2WIでは、血腫中心部に中等度の高信号(オキシヘモグロビン)、血腫辺縁部に低信号(デオキシヘモグロビン)、周囲脳組織に軽度の浮腫による高信号が認められ、DWIでは、血腫中心部に高信号、血腫辺縁部に低信号が認められる。最近では、デオキシヘモグロビンやヘモジリンの検出力が高いT2スカー強調画像(T2*WI)が用いられ、慢性期の脳出血の鑑別や高血圧症患者における微小出血の診断(図2)が可能となり、厳格な降圧療法の指標とされている。

■ 診断・病期分類

高血圧性脳出血の神経学的重症度およびCT所見は次のように分類されている⁷⁾。

①高血圧性脳出血の神経学的重症度分類(表1)：高血圧性脳出血の神経学的重症度は意識障害を基準に1～5まで分類されている。

脳出血

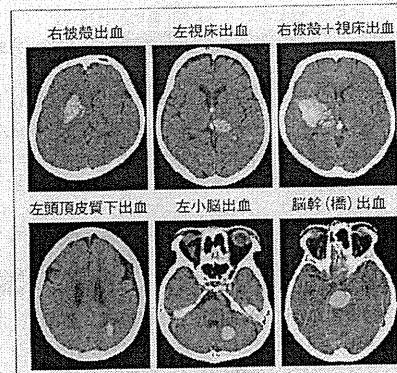


図1 高血圧性脳出血の好発部位
右被殻、左視床、右被殻+視床(混合型)、左頭頂皮質下、左小脳、脳幹(橋)における出血のCT所見(高吸収域)を示す。

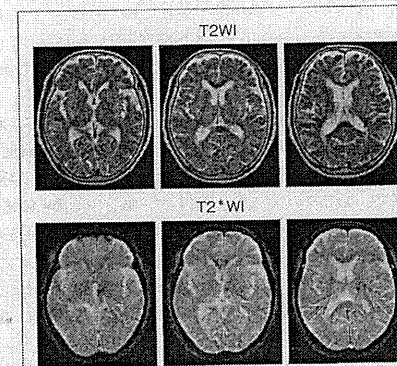


図2 高血圧症と微小脳出血
74歳、男性。T2スカー強調画像T2*WI(下段)においてT2強調画像T2WI(上段)では明らかでない微小脳出血(低信号スポット)が両側視床や被殻に多発している。

表1 高血圧性脳出血の神経学的重症度分類

重症度	基準	Ⅲ-3方式
1	意識清明あるいは錯乱	0またはI
2	傾眠	II-1
3	昏迷	II-2, II-3
4a	半昏睡(脳ヘルニア兆候なし)	Ⅲ-1
4b	半昏睡(脳ヘルニア兆候あり)	Ⅲ-2
5	深昏睡	Ⅲ-3

脳ヘルニア兆候

1) 一側あるいは両側の瞳孔散大 (> 5mm) と対光反射消失

2) 一側あるいは両側の除皮質硬直または除脳硬直

表2 被殻出血のCT分類

CT分類	血腫の伸展範囲
I	内包外に限局
II	内包前脚へ進展
Ⅲa	内包後脚へ進展し、脳室穿破(-)
Ⅲb	内包後脚へ進展し、脳室穿破(+)
Ⅳa	内包前・後脚へ進展し、脳室穿破(-)
Ⅳb	内包前・後脚へ進展し、脳室穿破(+)
V	視床、視床下部へ進展

表3 視床出血のCT分類

CT分類	血腫の伸展範囲
I a	視床に限局し、脳室穿破(-)
I b	視床に限局し、脳室穿破(+)
II a	内包へ進展し、脳室穿破(-)
II b	内包へ進展し、脳室穿破(+)
Ⅲa	視床下部または中脳に進展し、脳室穿破(-)
Ⅲb	視床下部または中脳に進展し、脳室穿破(+)

②被殻出血のCT分類(表2): 血腫の進展範囲によりI~Vまで分類されている。

③視床出血のCT分類(表3): 血腫の進展範囲によりI~Ⅲまで分類されている。

治療

1. 薬物治療の位置づけ

脳出血の初期治療として、血圧管理、呼吸管理、頭蓋内圧管理、消化管出血の予防などが重要で、薬物治療が中心となる。脳卒中治療ガイドラインに応じて治療薬を投与する。

【治療薬の効果判定】血圧管理では、発症6時間までは血腫の増大による予後の悪化を防ぐために、収縮期血圧を150mmHg前後まで下降させる。収縮期血圧>180mmHgまたは、拡張期血圧>105mmHgであれば、ベルジピン[®]などの注射薬による降圧を行う⁸⁾。同時に経口降圧薬の投与を開始する。急性期の経口降圧薬として、血管平滑筋の弛緩作用と交感神経終末からのノルアドレナリン放出の抑制作用を有するCaチャネル拮抗薬などが適している⁹⁾。発症6時間以後は、180mmHg以下で管理する。

頭蓋内圧管理として、亢進例ではグリセロール[®]などの頭蓋内圧降下薬を投与する。頭蓋内圧降下薬は、CT上の血腫による脳圧排液候(正中構造の偏位、脳溝の消失など)や閉塞性水頭症に伴う脳室拡大所見が改善したら、投与量を減量・中止する。

侵襲ストレスによる消化管出血の予防は、中等ないし重症例に必要となり、H₂受容体拮抗薬などの抗潰瘍薬を投与する⁹⁾。抗潰瘍薬については、胃管チューブによって出血徴候の有無を確認し、出血徴候が見られる場合には、H₂受容体拮抗薬からPPIに切り替える。いずれも発症後7日程度で中止する。

2. 薬物治療のエビデンス

①血圧管理の薬: 脳出血急性期の降圧についてのRandomized controlled trial (RCT)はない。降圧効果のある薬剤は、Ca拮抗薬、β遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、硝酸薬である。硝酸薬は脳圧を亢進させることが予想されるが、臨床的に予後に影響したという報告はない。脳血流に及ぼす影響はCa拮抗薬と同等であった。

②頭蓋内圧の管理: 濃グリセロールは頭蓋内圧亢進を伴う大きな脳出血で有効であるとわが国で報告されているが、欧米ではRCTを用いて、脳出血急性期では濃グリセロールが有意な効果認めなかったと報告されている。脳出血急性期にマンニトールの有効性は認められていない。脳出血急性期に副腎皮質ステロイド薬の有効性は認められていない。

③消化管出血の予防: 重症の脳卒中患者や高齢者ではより高率に起こる。脳出血後の死亡例の多くは胃出血発症者でかつ胃出血は死亡と有意な相関関係を呈する。

3. その他の治療

①外科治療: 脳出血の外科治療の適応は、血腫量(またはCT分類)、神経学的重症度分類を参考にして決められる。脳血腫の除去術には、開頭除去術、CT定位的除去術、内視鏡的除去術などがある。血腫除去術の適応は出血部位により異なる。被殻出血では、神経学的所見が中等度、血腫量が31mL以上でかつ血腫による圧迫所見が高度な場合、皮質下腫瘍では、60歳以下、血腫量50mL以上で意識レベルが傾眠-昏迷な場合、小脳出血では、最大径が>3cmで、神経症状の悪化が見られる例や、脳幹を圧迫し水頭症を生じている場合に適応となる¹⁰⁾。脳室ドレナージ術は、視床出血や脳幹出血などで脳室内穿破により急性水頭症をきたした場合に選択される。

②リハビリテーション: 脳出血に対するリハビリテーションは、発症後できる限り早期から開始することが重要で、神経症候の回復、廃用性症候群の予防、肺炎の予防などに有効である。ストローク・ケア・ユニット(SCU)において、専任のリハビリテーション技師・看護師などがチームで取り組むことが有効とされている¹¹⁾。脳出血患者の長期機能予後は退院時の障害の程度(ADL)に依存し、高齢者ほど予後不良となる傾向が見られる。後遺症として片麻痺のみみられる高齢者・障害者では、在宅療養移行後も、医学的管理としての2次(再発)予防に加えて、介護サービスを利用した運動機能維持のための継続的リハビリテーションが必要となる。

【処方例と処方意図】

【Rp.1】 ①に対し適宜②を追加投与

①ベルジピン [®] 注	2.5mL~15mL/時 点滴静注
②アテレック [®] 錠	20mg 1日1回

脳出血では、血腫の増大を防ぐ目的で発症6時間以内の降圧が重要と認識されつつあり、収縮期血圧>180mmHgまたは、拡張期血圧>105mmHgであれば、ベルジピン[®]などの注射薬が投与されるが、降圧目標値は定まっていない。発症1~2週間以内の脳出血急性期では、患者の血圧が収縮期血圧180mmHg以上、平均血圧130mmHg以上であれば注射薬による降圧が必要であり、前値の80%とすることが推奨されている。静注Ca拮抗薬による降圧により反射性頻脈がみられる場合には、交感神経終末のN型Caチャネルをブロックし、心拍数や心筋収縮力の増加を抑制する効果が期待できるシルニジピンを投薬する。

【Rp.2】

グリセロール [®] 注	200mL/30分 1日2~4回 点滴静注
-----------------------	-----------------------

血腫量が比較的大きく、片麻痺とともに意識障害などの神経症状がみられる症例では、頭蓋内圧が亢進している場合が多く、発症早期より頭蓋内圧降下薬である高張グリセロールを投与する。神経症状の改善、CT上の脳圧排液候の改善がみられたら投与量を漸減する。高張グリセロール投与により高Na血症となる症例では、マンニトールが併用される。

【Rp.3】

ガスター [®] 注	20mg+生理食塩水20mL 1日2回 緩徐に静注、または点滴静注
---------------------	-----------------------------------

意識障害を伴う中等症例ないし重症例では、消化管出血(侵襲ストレスによるクッシング潰瘍による)を合併することが多いため静注抗潰瘍薬(H₂受容体拮抗薬)を投与する。出血徴候がみられる場

合や胃潰瘍の合併・既往を有する症例ではPPIが選択される。1週間の投薬後も治療の継続が必要な症例では、内服抗潰瘍薬に変更する。

図 2

- 1) 小林祥泰編：脳卒中データベース2005, 中山書店, 東京, 2005
- 2) 小林祥泰編：脳卒中データベース2009, 中山書店, 東京, 2009
- 3) 藤原幸人編：脳卒中治療ガイドライン2009, 協和企画, 東京, 2009
- 4) 太田富雄, 松谷雅生編：脳神経外科学改訂10版, 金芳堂, 京都, 2008
- 5) 中川原謙二：抗凝固薬による頭蓋内出血(脳出血)の現状, 医学のあゆみ, 228: 1057-1061, 2009
- 6) 中川原謙二, 佐々木真理編：見て診て学ぶ脳卒中の画像診断, 永井書店, 東京, 2008
- 7) 金谷春之：高血圧性脳出血の治療の現状-全国調査の成績より-, 脳卒中, 12: 509-524, 1990
- 8) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン2009, 日本高血圧学会, ライフサイエンス出版, 東京, 2009
- 9) 中川原謙二：脳内出血の治療, 山口徹也編集, 今日の治療指針2009: p654, 医学書院, 東京, 2009

(中川原謙二)

薬物療法管理のポイント

1. 入院前の内服薬の確認は薬剤師が確実に行う

脳出血の患者では、発症直前まで抗凝固療法や抗血小板療法を受けている可能性が高く、既往歴や持参薬の確認を確実に行う。抗凝固療法(ワルファリン)中に合併した脳出血では、抗凝固療法を中止し、ビタミンKや血液製剤を用いて可能な限り速やかにINRを1.35以下に正常化することが勧められている。また、脳出血患者の46%は高血圧の治療中といわれている。

2. 血圧管理について

脳出血急性期のコントロールが良好な症例では予後がよく、血腫の増大が小さいことから脳出血急性期の血圧は、収縮期血圧が180mmHg未満または平均血圧が130mmHg未満を維持することを目標に管理する。また、降圧は術後の再出血を抑制する。

ニカルジピン、ニルバジピンなどのCa拮抗薬は「頭蓋内出血で止血が完成していない患者、脳卒中急性期で頭蓋内圧亢進」の患者には使用禁忌とされている。Ca拮抗薬のいくつかにも「頭蓋内出血急性期」の患者に禁忌のものであるので、使用前には禁忌を確認する。通常、ニカルジピンやジルチアゼムの注射薬を血圧コントロールに使用するが、規格の異なるものが数種類あるため、規格をチェックするようにする。

硝酸薬は脳血管を拡張し脳血流量を増加させることから「脳出血のある患者」には禁忌であるが、臨床的に予後に影響したという報告はない。ヒドララジン、トドララジン、ブドララジン、カドララジンは「頭蓋内出血急性期」の患者には禁忌であり、またカリジノゲナーゼは「脳出血直後などの新鮮出血時」は禁忌である。

ニフェジピンの舌下投与は急激な血圧低下とそれに伴う交感神経活性化のため使用しない。

3. 脳浮腫・頭蓋内圧亢進の管理

濃グリセリンの静脈内投与は脳浮腫を改善し、脳代謝を改善させる。濃グリセリンの脳出血症例に対する評価は必ずしも世界で一貫しているとはいえないが、わが国では頭蓋内圧亢進を伴う大きな脳出血での救命に有効であるという報告がある。副腎皮質ホルモンが脳出血急性期に有効とする明確な科学的根拠はない。

濃グリセリンは高血糖、高ナトリウム血症、心不全をきたすことがある。とくに高齢者で陥りやすく点滴速度をゆっくりにするなどの工夫を要する。また、D-マンニトールでは濃グリセリンより即効

性を期待できるが、リバウンドにより投与中止後の血中濃度が低下してくると浸透圧の逆転が生じ、血中の水分が逆に組織に移行して浮腫が再出現するため、使用する場合には注意深く観察する。

4. 上部消化管出血の管理

重症の脳出血ではとくに消化管出血の合併に注意して抗潰瘍薬の予防的投与が行われる。抗潰瘍薬のうちファモチジン、ラニチジン、シメチジンの注射薬は「複製ストレス(集中治療を必要とする脳血管障害)による上部消化管出血の抑制」。ランソプラゾール、オメプラゾールの注射薬は「急性ストレス潰瘍および急性胃粘膜病変」の適応であることに留意する。

5. 止血薬の投与

2009年のガイドラインから止血薬の投与についての項目が追記され、通常の高血圧性脳出血の急性期で血液凝固系に異常がない場合は、血液凝固因子を含めた血液製剤の投与は推奨されなくなっている。これは、遺伝子組み換え活性型凝固第Ⅷ因子(rFⅧa)を用いた臨床試験で有用性が証明できなかったことによる。

服薬指導のポイント

1. 生活習慣病のコントロール

脳出血発症予防や脳出血再発予防のためには、生活習慣病を主とした予防と危険因子の是正が必要である。年齢・性別を除けば、高血圧、過量飲酒、血清総コレステロール低値が危険因子としてあげられる。

2. 血圧のコントロール

血圧値が高いほど脳出血発症率は上昇する。高血圧性脳出血では血圧のコントロール不良例での再発が多く、再発予防のためにとくに拡張期血圧を75~90mmHg以下にコントロールすることを目標にする。長期にわたって服薬する必要があるため、患者が服薬意欲をもって服薬を継続できるよう支援・工夫する。

3. 脂質異常症改善の是非

脂質異常症に対するスタチンの脂質改善療法が脳出血を増加させないというメタアナリシスがあるが、ほかの試験で脳出血を増加させた結果があるため、男性、高齢者、高血圧症例、とくに脳出血既往例に対する脂質改善薬は慎重投与すべきである。

4. 日常生活上のアドバイス

生活習慣病は生活習慣が発症原因に深く関与していることから、肥満、運動不足を解消し、バランスのとれた食生活を送るよう日常生活上のアドバイスを欠かさないようにする。緑黄色野菜や果物の積極的な摂取を励行してもよい。

過度の食塩摂取や過量飲酒は血圧を上昇させ、脳出血のリスクを上昇させると考えられている。また、危険因子の低コレステロール血症は過度の飲酒によるものとも考えられている。

(伊藤由紀)

3 rt-PA 静注療法の 現状と今後

国立循環器病研究センター脳血管内科 豊田一則

Essential Point

- rt-PA の静注療法は、超急性期脳梗塞患者への標準治療として普及している。
- わが国独自の低用量 rt-PA 投与の有効性が、J-MARS や SAMURAI rt-PA Registry などによって証明された。
- 欧米では、発症 4.5 時間までの治療開始が推奨されている。
- rt-PA 静注療法の承認は、脳卒中診療に関する環境を改善させる契機となった。今後、脳卒中対策基本法の法制化が望まれる。

① はじめに

脳梗塞急性期には不可逆的損傷を被った虚血巣中心部の周囲に、機能障害をきたしているが不可逆的損傷に至っていない虚血性ペナンプラが存在し、発症数時間以内に梗塞巣へ移行する。血栓溶解薬はプラスミノゲンをプラスミンに変換してフィブリンの分解活性を高め、血管内の病的血栓を溶解しうる。超急性期にこのような血栓溶解薬を用いて途絶した脳血流をごく早期に再開させ、不可逆的障害を回避することが、血栓溶解療法の目的である(図1)¹⁾。わが国でも2005年に急性期虚血性脳卒中への遺伝子組み換えによる組織プラスミノゲン活性化因子(recombinant tissue plasminogen activator: rt-PA, 一般名アルテプラゼ)静注療法が承認され、今や急性期脳梗塞の標準治療として定着している。血栓溶解療法の原理や開発の歴史、国内承認に至る経緯は他著に詳しい²⁾。rt-PA 静注療

法の国内での流れと、rt-PA 承認に続発した医療環境の変化を中心に解説する。

② 国内での rt-PA 治療成績

発症3時間以内の脳梗塞患者へのrt-PA静注療法は国際的な標準治療であるが、その承認時期は国内外で差がある。1996年の米国での承認を皮切りに³⁾、2002年までには欧州や東アジアなどの主要国で承認されたのに対して、わが国では出血性合併症への懸念などの理由で、独自の臨床試験が必要と判断された。2002年から第三相試験Japan Alteplase Clinical Trial(J-ACT)⁴⁾が実施され、その成果に基づいて2005年ようやく国内承認された。海外で共通の投与量であるアルテプラゼ0.9mg/kgに対して、J-ACTでは同薬0.6mg/kgを用いて試験を行った。用量設定の根拠として、急性心筋梗塞における同薬の用量の国内外での違いや、1990年代初頭の国内臨床試

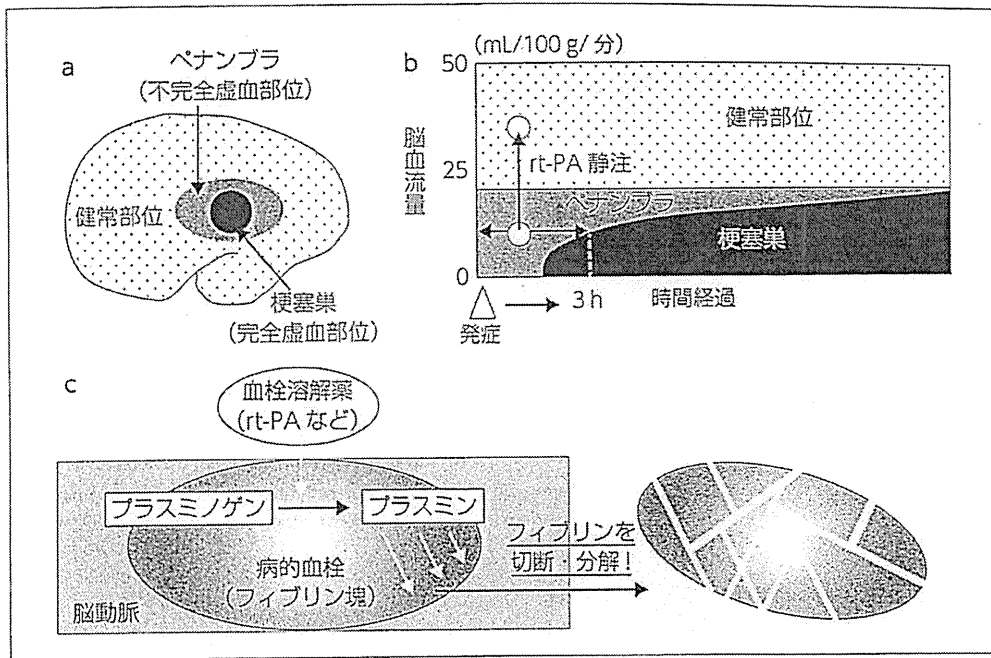


図1 脳虚血の進行と血栓溶解療法の仕組み

- a: 梗塞巣とペナンプラの位置関係
 - b: 時間経過と脳血流量。脳動脈閉塞により脳血流量が一定レベル以下に低下すると、脳は機能障害(ペナンプラ)に陥り、さらに短時間のうちに、虚血侵襲のより強い部位から梗塞巣(完全虚血)に置き換わる。発症後の超急性期(3時間以内)にrt-PAによって閉塞動脈を再開通させ、完全虚血に至る前に正常の脳血流量に戻せば、梗塞を回避できる。
 - c: rt-PAはフィブリンへの親和性が高く、病的血栓内でフィブリンに結合したプラスミノゲンを活性化するので、効率よく血栓を溶かす。
- [豊田一則: 血栓溶解療法, 日本内科学会雑誌 2009; 98: 1263-1269 より引用改変]

験におけるrt-PA(デュテプラーゼ)投与量があげられる。この試験での有効性と安全性が海外での試験と同等であったため、アルテプラーゼ承認に際しても0.6 mg/kgでの治療が用いられた。

承認条件の一つとして、製造販売後臨床試験と承認後2年間の全例使用成績調査の実施が規制当局から求められ、第四相試験J-ACT II⁵⁾とJapan post-Marketing Alteplase Registration Study(J-MARS)⁶⁾が、それぞれ実施された。J-ACT IIではmagnetic resonance angiography(MRA)で中大脳動脈主幹部ないし分枝の閉塞を認めた脳梗塞患者58例を対象に、閉塞動脈の再開通所見と転帰との関係が調べられた(図2)⁵⁾。発症6時間後のMRAで中大脳動脈の完全ないし部分再開通を認めた患者は51.7%, 24時間後で69.0%を占め、

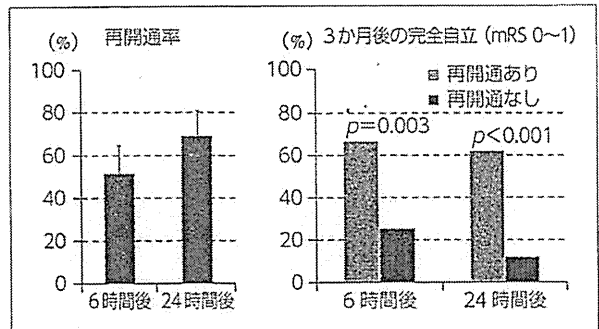


図2 J-ACT IIの成績

[Mori E, et al.: Effects of 0.6 mg/kg intravenous alteplase on vascular and clinical outcomes in middle cerebral artery occlusion: Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II). Stroke 2010; 41: 461-465 より引用改変]

再開通患者で3か月後に完全自立に復する患者(modified Rankin Scale (mRS) 0~1に相当)が有意に多かった。初期重症度やCTでの早期虚血所見などを含めた背景要因で補正した後も、6時間後の再開通所見(オッズ比 6.030,

95% CI 1.730-21.011), 24時間後の再開通所見(21.231, 3.318-135.859), 6時間後には閉塞していたが24時間後に遅れて再開通した所見(15.949, 1.710-148.762)のいずれも, 3か月後の完全自立に独立して有意に関係した。

J-MARSは国内承認後2年間に, 全国の医療機関に広く協力を求め, rt-PA静注療法施行例の全例登録を目指した観察研究である。同期間に1,100施設で8,313例にrt-PA静注療法が行われたと考えられ, そのうち942施設7,492例(女性2,836例, 中央値72歳, 治療前National Institute of Health Stroke Scale<NIHSS>中央値15)のデータを安全性の解析に, また発症前および3か月後のmRSが明らかな4,944例を有効性の解析に用いた。36時間以内の症候性頭蓋内出血(NIHSS4点以上の増悪)を3.5%(95%CI 3.1-3.9)に, 3か月以内の死亡を13.1%(12.4-13.9)に, 3か月後の完全自立(mRS 0-1)を33.1%(31.8-34.4)に認めた。欧州での投与推奨基準に合わせた年齢18-80歳, NIHSS 25未満の例に限ると, 39.0%(37.4-40.6)が完全自立した。これらの成績は, 次に述べるJ-MARSに先立って発表された筆者らの多施設共同観察研究での成績と, ほぼ同等であった。

③ SAMURAI rt-PA Registry

筆者が主宰する厚生労働科学研究班が行ったSAMURAI(Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement)rt-PA Registryでは, 国内10施設からrt-PA静注療法を受けた600例(女性223例, 中央値72±12歳, 治療前NIHSS中央値13)を登録し, 治療成績を調べた⁷⁾。36時間以内の症候性頭蓋内出血(NIHSS1点以上の増悪)を3.8%(95%CI 2.6-5.7)に, 3か月以内の

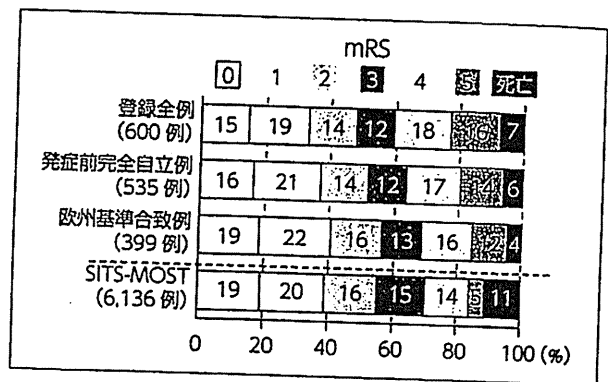


図3 SAMURAI rt-PA Registry 登録患者の3か月後のmRS, SITS-MOSTとの比較

(Toyoda K, et al. : Routine use of intravenous low-dose rt-PA in Japanese patients : general outcomes and prognostic factors from the SAMURAI register. *Stroke* 2009 ; 40 : 3591-3595 より引用改変)

死亡を7.2%(5.4-9.5)に, 3か月後の完全自立(mRS 0-1)を33.2%(29.5-37.0), 欧州での投与推奨基準に合わせると40.6%(35.9-45.5)に認めた(図3)⁷⁾。欧州での大規模市販後調査Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study(SITS-MOST)と同等の成績であった⁸⁾。国内でのアルテプラゼ0.6 mg/kgによる治療が, 欧米の0.9 mg/kgでの治療と同等の有効性・安全性をもつことが示唆された。

この登録患者における各種危険因子や画像所見と転帰の関係を, 分担研究者の多くが解析している。Nezuら⁹⁾はMRI拡散強調画像での早期虚血変化をAlberta Stroke Program Early CT Score(ASPECTS, 10点満点, 低得点ほど虚血が広範)を用いて定量化し, この尺度で7点以上が3か月後の機能的自立(mRS 0-2)に(オッズ比1.85, 95%CI 1.07-3.24), 4点以下が死亡に関連することを示した(3.61, 1.23-9.91, 図4)。この拡散強調画像で評価したASPECTSは, 本来のCTでのASPECTSよりも平均して0.92低く, 部位ごとに比べると, 尾状核・レンズ核・内包で両者の合致率が相対的に低かった¹⁰⁾。Naganumaら¹¹⁾は入院時クレアチニン値を用

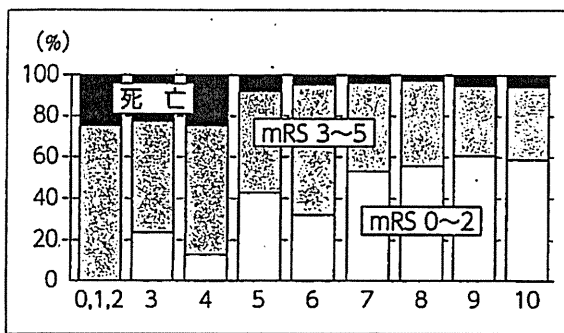


図4 MRI 拡散強調画像での ASPECTS と3か月後の mRS : SAMURAI rt-PA Registry
この研究に登録された rt-PA 治療患者においては、ASPECTS 7 以下で3か月後の mRS 0~2 の割合が漸減し、また ASPECTS 4 以下で死亡率が高くなった。
[Nezu T, et al. : Pre-treatment ASPECTS on DWI predicts 3-month outcome following rt-PA : SAMURAI rt-PA Registry. *Neurology* 2010 ; 75 : 555-561 より引用改変]

いて推算された糸球体濾過率の低値が、頭蓋内出血や転帰不良に独立して有意に関連することを、また Koga ら¹²⁾は、心房細動を有する登録患者において CHADS₂ スコア低値が完全自立に独立して有意に関連することを明らかにした。牧原ら¹³⁾は発症前ないし急性期のスタチン服用が転帰に関連しないことを報告した。

「3時間以内」の根拠と治療可能

④ 時間の延長

国内での rt-PA 使用における重要な規則に、発症3時間以内の治療開始があげられる。しかしながら発症後1~2時間の段階ですでに広汎な早期虚血所見を呈して rt-PA 静注療法に適さない患者も多く、逆に3時間を経過してもこの治療にふさわしい患者も少なくないと考えられる。虚血侵襲の程度には個人差があり、rt-PA の可能時間を一律に定めることは本来困難であるが、治療を標準化しある程度の安全性を確保するうえでは、何らかの時間設定が必要であつたらう。しかしながら、「3時間」の根拠は、3時間以内に投与開始可能な患者を対象とした National Institute of

Neurological Disorders and Stroke (NINDS) rt-PA trial³⁾が治療の有効性を証明しえた一方で、6時間以内を対象とした European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) I¹⁴⁾, ECASS II¹⁵⁾, Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventive Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS, ただし ATLANTIS part B は5時間以内)¹⁶⁾で良好な成績を得なかったことに由来する。これらの統合解析を行うと、3時間以内でもより治療開始時期が早いほど良好な成績を得られやすいことに加えて、3時間を過ぎても4.5時間までは有意に良好な成績を得ることができ、また6時間までは良好な転帰のオッズ比が1を超えた(図5)¹⁷⁾。したがって、「3時間」が最良の目安とは、断言できない。

欧州では発症後3~4.5時間の治療開始例の成績を観察研究(Safe Implementation of Treatments in Stroke-International Stroke Thrombolysis Registry : SITS-ISTR)¹⁸⁾と介入試験(ECASS III)¹⁹⁾で調べ、2008年にその結果が報告された。SITS-ISTRでは欧州での rt-PA 静注療法承認後に多施設共通のデータベースに登録された患者のうち3~4.5時間に治療開始された664例を、3時間以内に治療開始された11,865例と比べた。前者は後者に比べて有意に若く、治療前のNIHSS値が有意に低いなど、背景因子に多少の差があるものの、症候性頭蓋内出血の頻度や3か月後の mRS で示された患者自立度や死亡率に、有意な差を認めなかった(図6a)¹⁸⁾。ECASS IIIでは3~4.5時間に治療を始められる821例を rt-PA 治療群と偽薬群に無作為に割り付けた。rt-PA 群で治療前のNIHSS値が有意に低く脳卒中既往例が有意に少ないなど、二群がやや不均質であったものの、3か月後に完全自立に至った患者(mRS 0~1)は rt-PA 群で有意に多かった(52.4% 対 45.2%, オッズ

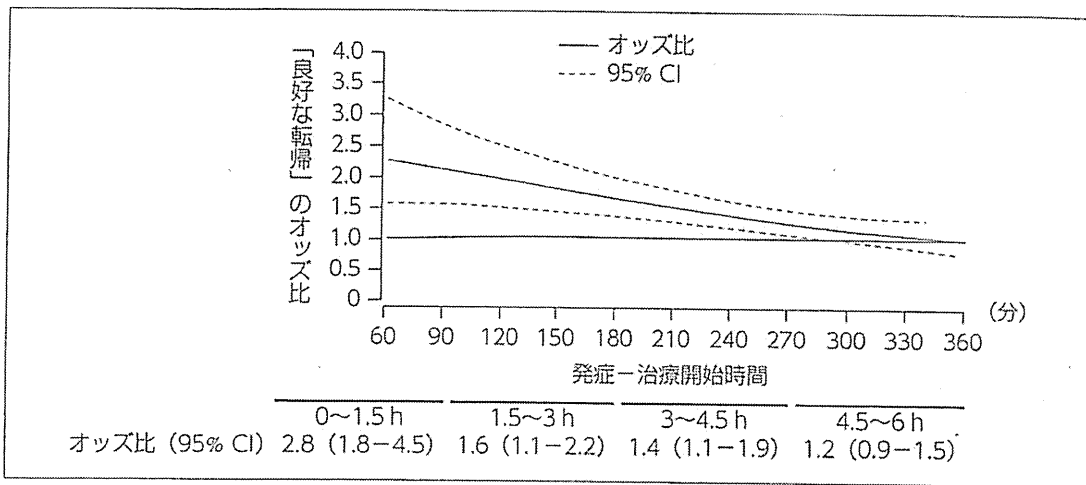


図5 主要臨床試験の統合解析による発症-治療開始時間と3か月後の良好な転帰の相関関係
 NINDS trial, ECASS I, ECASS II, ATLANTIS の統合解析結果を示す。3か月後の良好な転帰は、各試験の定義に従う。たとえば発症3~4.5時間の治療開始でも、オッズ比1.4 (95% CI 1.1-1.9)と有意に良好な転帰を得る。
 [Hacke W, et al. : Association of outcome with early stroke treatment : pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004 ; 363 : 768-774 より引用改変]

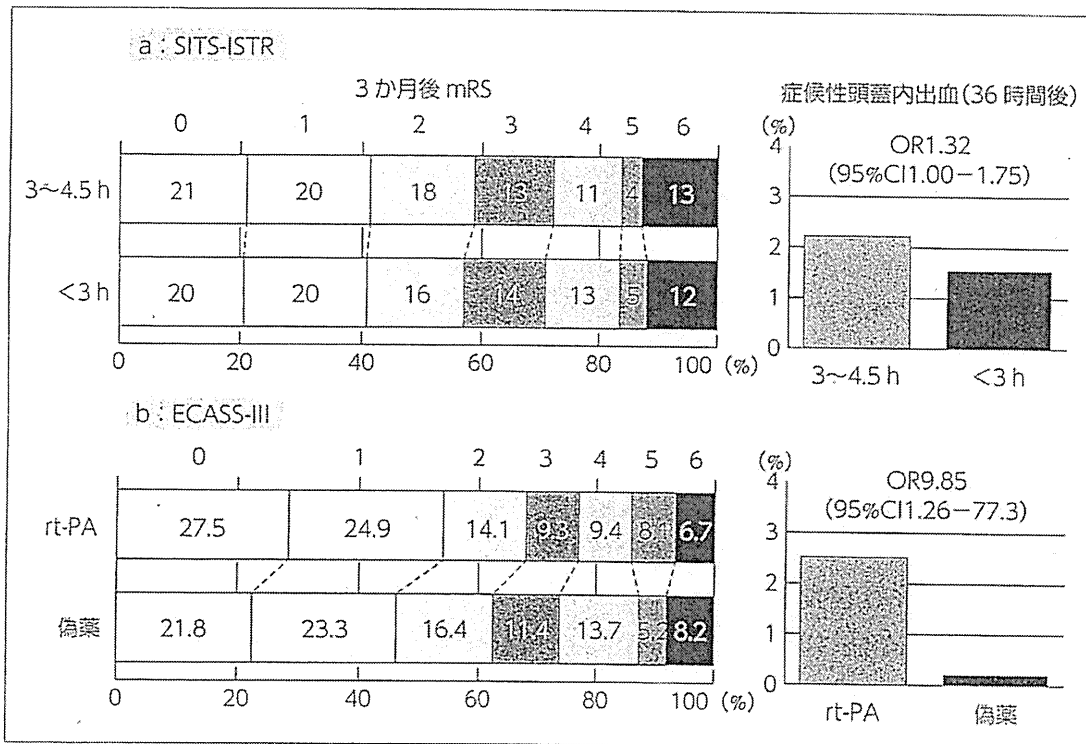


図6 欧州における発症後3~4.5時間でのrt-PA静注療法に関する観察研究(SITS-ISTR)と介入試験(ECASS III)
 3か月後のmRSと、36時間後の症候性頭蓋内出血の発症率を示す。
 (Wahlgren N, et al. : Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR) : an observational study. *Lancet* 2008 ; 372 : 1303-1309 および Hacke W, et al. : Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1317-1329 より引用改変)

比1.34, 95% CI 1.02-1.76, 図6b)¹⁹⁾。rt-PA群では症候性頭蓋内出血の発症率も偽薬群に

比べて有意に高いが、その値は2.4%と低く、両群間の死亡率にも差を認めなかった。

この ECASS III の成績を根拠に、2008 年から 2010 年にかけて欧州、米国、カナダ、豪州などでガイドラインが改訂され、発症 4.5 時間以内の rt-PA 静注療法開始が推奨されるに至った。わが国でも治療可能時間を見直すべく、日本脳卒中学会から厚生労働省へ提言が行われている。また、南米の吸血コウモリの唾液から発見された蛋白を遺伝子工学で合成した新世代 rt-PA の desmoteplase を用い、MRI 拡散強調画像や MRA 所見に基づいて患者を選び、発症 9 時間以内の脳梗塞への治療効果を確認する臨床試験 Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial-Japan (DIAS-J) が、わが国でも始まった。

⑤ rt-PA 承認後の医療環境の変化

rt-PA 静注療法の承認は、急性期脳梗塞の治療成績を改善させたばかりでなく、国内の脳卒中診療体制の不備をさらけ出し、医療環境を改善させる起爆剤となった。承認後の国内のおもだった動きを表 1 にまとめる²⁰⁾。第五次改正医療法で救急医療としての脳卒中診療が脚光を浴び、rt-PA 静注療法を促し治療の場としての脳卒中ケアユニットや脳卒中に特化したリハビリテーションを整備するための診療報酬改定も行われた。救急隊員への病院前脳卒中救護 Prehospital Stroke Life Support (PSLS) コースの設定や脳卒中リハビリテーション看護認定看護師の養成は、チーム医療としての脳卒中診療の広がり期待させる。超急性期脳梗塞に対する局所線溶療法の効果に関する臨床研究 (MCA Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial : MELT)-Japan の成功は選択的血栓溶解療法の可能性を示すと同時に、国内多施設でのランダム化臨床試験のよい先例となった²¹⁾。また、頸動脈ステント留置術の承認を皮切りに、2010 年には

表 1 rt-PA 静注療法国内承認後の医療環境の変化

2005	rt-PA 静注療法の国内承認
2006	脳卒中ケアユニット加算の新設 脳血管疾患等リハビリテーション料の新設
2007	PSLS(病院前脳卒中救護)コースガイドの発刊 第五次改正医療法 MELT-Japan の成功
2008	超急性期脳卒中加算(いわゆる t-PA 加算)の新設 頸動脈ステント留置術の国内承認
2009	脳卒中治療ガイドライン改訂
2010	脳卒中リハビリテーション看護認定看護師の誕生 経管的脳血栓回収機器 Merci の国内承認

(豊田一則：脳卒中对策基本法制定を見据えて(Editorial). *medicina* 2009 ; 46 : 1736-1738 より引用改変)

経管的脳血栓回収機器 Merci も承認され、脳血管内治療の比重も高まってくると思われる。一つの治療法の承認が呼び水となり、脳卒中診療のネットワークが少しずつ構築されている。もはや一医療機関単位の対応を超え、広範な医療圏で脳卒中を診るべきであろう。

脳卒中对策基本法の法制化を目標

⑥ 指して

rt-PA 静注療法を含めた脳卒中診療の標準化、施設や地域での均てん化(格差の是正)、効率化を図るうえで、脳卒中診療の法的整備が必要と思われる。2006 年に制定された「がん対策基本法」にならない、日本脳卒中協会 (<http://www.jsa-web.org/>) は患者会、関連学術団体、関連職種団体と協議を進め、2009 年 6 月に法整備のたたき台となる脳卒中对策基本法の要綱案を発表し、現在法制化実現に向けて動いている。その基本理念を表 2²²⁾ に示す。今後、大きな法の下に、脳卒中の予防