

# 56巻 6号

## 目次

### 特集：脳卒中医療の最前線

巻頭言 .....	永 廣 信 治	
	日 下 和 昌 ...	207
脳卒中超急性期における画像診断プロトコール .....	原 田 雅 史他...	208
脳硬塞の急性期治療 - Stroke Care Unit を中心として - .....	宇 野 昌 明他...	213
脳出血とくも膜下出血の治療 .....	本 藤 秀 樹他...	218
脳血管内治療 .....	佐 藤 浩 一他...	227
予防とリハビリテーション - 行政の立場から - .....	佐 野 雄 二他...	235
急性期および亜急性期リハビリテーション .....	佐々木 庸 ...	240

### 原 著：第5回徳島医学会賞受賞論文

ピルビン酸脱水素酵素複合体異常症女児患者の遺伝子診断システムの確立 .....	品 原 久 美他...	244
心エコー・ドップラー法による僧帽弁輪石灰化に伴う弁輪狭窄の重症度評価 .....	白 石 達 彦他...	251

四国医学雑誌総目次(平成12年):

投稿規定:

## Vol 56 , No .6

## Contents

### Feature articles : The Front of Stroke Management

S. Nagahiro, and K. Kusaka : Foreword .....		207
M. Harada, et al. : Imaging protocol for apoplexy of acute phase .....		208
M. Uno, et al. : Treatment of acute cerebral infarction in stroke care unit .....		213
H. Hondo, et al. : Recent advances in the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage .....		218
K. Satoh, et al. : Endovascular treatment for cerebral stroke .....		227
Y. Sano, et al. : Stroke : Prevention and rehabilitation.....		235
I. Sasaki : Acute and subacute rehabilitation for brain stroke .....		240

### Originals :

K. Shinahara, et al. : The development of DNA diagnostic system for female patients with pyruvate dehydrogenase $\alpha$ subunit deficiency .....		244
T. Shiraiishi, et al. : Evaluation of mitral stenosis due to mitral annular calcification by Doppler echocardiography .....		251

---

## 特集：脳卒中医療の最前線

---

### 【巻頭言】

永 廣 信 治 (徳島大学医学部脳神経外科)

日 下 和 昌 (徳島市民病院脳神経外科)

脳卒中は、脳出血やくも膜下出血などの出血性疾患と、脳梗塞に代表される虚血性疾患に大別される。脳卒中による死亡率は、30年前は日本における死亡原因の1位であったが、近年高血圧性脳出血による死亡が減少し、悪性新生物に次いで心疾患とほぼ同じく2ないし3位になっている。しかし、最近でも年間に14万人ほどの人が脳卒中で死亡しており(平成9年の人口動態統計)、また死亡しないまでも脳卒中で悩む患者数は日本全国で170万人を超え、依然国民病といえる。

脳卒中による脳機能障害の残存は生活の質を大きく低下させる。特に高齢化社会に突入した日本では、寝たきり老人の最大原因(40%)は脳卒中であり、脳卒中の克服は解決すべき大きな社会問題の一つである。なかでも脳卒中の予防、脳卒中発症後に不可逆的な障害を来す前の超急性期の診断と治療、早期からの機能回復訓練などの重要性が強調されている。欧米では脳卒中を heart attack に準じて brain attack と呼び、救急対応すべき疾患として一般社会にキャンペーンを行い、実際に Stroke Care Unit(SCU)などで脳卒中の救急治療を集学的に行っている。日本では従来、内科や脳神経外科が個々に脳卒中治療を行ってきたが、最近では集学的に脳卒中

の救急医療にあたる SCU や脳卒中センターも確立されつつある。徳島大学医学部附属病院でも平成11年11月から全国に先駆けて SCU を発足させ、脳卒中の集学的救急医療にあたっている。

最近の脳卒中の傾向は出血性疾患よりも、脳梗塞に代表される虚血性疾患が増加していることである。脳梗塞といってもその原因、病態、重症度、治療法、予後は様々であるが、拡散強調 MRI に代表される画像診断の進歩は脳梗塞超急性期の病型や重症度診断をも可能とした。また治療面も血行再建術や血管内治療法の導入により、日々めざましい進歩を遂げている。しかし一方では、一国の首相が脳梗塞で倒れたにもかかわらず救い得なかったのも事実であり、まだ多くの課題と限界が存在する。

この企画では、今どこまで脳卒中の病態が明らかとなり、どのように診断できるようになったのか、どのような治療手段を持ち、何故 SCU が必要なのか、不幸にして機能障害を残した場合にいつからどのようにリハビリテーションを進めていくのか、行政としてはどのように脳卒中に対応しているのか、などについて日々脳卒中の最前線で仕事をしているエキスパートが概説する。

## 脳卒中超急性期における画像診断プロトコール

原田 雅史, 米田 和英, 森田 奈緒美, 竹内 麻由美, 久岡 園花,  
岡田 稔子, 西谷 弘

徳島大学医学部放射線医学講座

(平成12年9月4日受付)

### 1. はじめに

従来の脳血管障害の診断は、急性期においてはまず出血か梗塞かの診断が中心であり、CT、MRIを用いても発症後非常に早期の虚血性疾患を検出することは容易ではなかった。また、MRIは限られた施設にしかなく、測定時間が長く、患者のモニターがしにくい等臨床的に制約が多いため、普通はCTを一番最初に施行することが多い。従来一般的に行われてきたと思われる脳卒中における画像検査の流れを図.1に示す。この場合、最も不足する情報としては、虚血部位とその虚血の程度に関するものであり、これが十分でないために脳梗塞における再灌流療法をどの程度おこなうかの判断が行えないことがある。脳血流に関しては、アイソトープを用いた脳血流シンチで測定可能であるが、MRI以上に測定できる施設が限られ、薬剤の関係もあり緊急検査として行うことは容易ではない。従って、脳虚血性疾患における虚血領域と虚血程度を発症後できるだけ早く短時間に診断できる手法が必要となってくる。

最近のMRIの進歩、特に超高速撮像法とよばれる短時間で測定を行える手法が開発されたことにより、MRI

で得られる情報量と操作性は飛躍的に向上してきた。この手法を応用し、解剖学的画像以外のMRI情報を取得することが可能となっており、臨床においても新たな有用性が認められている。この論文では、脳卒中における画像診断の新しいプロトコールについて紹介し、その応用について解説を加える。

### 2. 最新のMRI事情と測定方法

MRIにおける測定時間の短縮は、強い傾斜磁場を用い、必要な信号を一気に連続して取得するEcho Planer Imaging (EPI) に代表される超高速撮像法が臨床機にも利用可能になったことによる<sup>1,2)</sup>。EPIの特徴として、非常に早くデータ収集できる利点がある一方で、磁場の不均一性に非常に影響されやすく画像がゆがみやすい欠点がある。従って、骨が近くにある頭蓋底付近の信号は非常にartifactや画像の歪みが強くなることに留意すべきである。

このEPI法を用いて臨床的に可能になった手法の代表が拡散強調画像(DWI)である<sup>3,4)</sup>。DWIは、水分子のブラウン運動に代表されるゆっくりとした微視的な動きを強調した画像であり、いわば水の動き安さや制限を反映すると考えられている。水の動き安さについては図2に示すように、脳梗塞における細胞性浮腫と血管性浮腫の違いを明瞭に描出できるパラメーターとなりえる。すなわち脳梗塞初期の細胞内の浮腫が強い状態では水の拡散能が低下し、DWIとしては高信号となることが特徴である。その後細胞外の水分が増加することにより水拡散能は低下し、DWIでも高信号が消失していくし、非常に慢性期となると低信号となる。このようにDWIでは、梗塞における経時的な変化を描出でき、梗塞巣の新旧の判断にも利用できる。また、DWIで高信号とな

- ・脳卒中患者が来院
- ・まずCT検査 - 出血の有無の確認
- ・そしてMRI検査 - 梗塞の有無、動脈瘤の有無
- ・脳血管撮影へ - 診断及び治療として血栓溶解術
- ・後日、脳血流評価 - 脳血流シンチ

図1 従来の画像診断プロトコール - 出血か脳梗塞かの鑑別に主眼 -

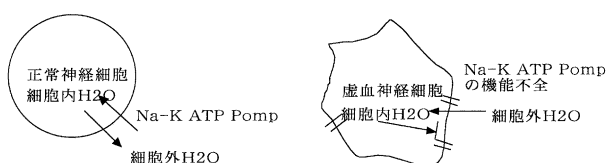


図2 拡散強調画像

脳梗塞急性期においては水の拡散能が低下する時期がある。細胞障害性浮腫と呼ばれる現象と考えられているが、最近では水の構造化による影響も示唆される。

る時期は発症後1時間以内と考えられ、現在の手法のなかでは最も検出時間が早いといえる<sup>5,6)</sup>。これらの点から、脳卒中におけるDWIの測定は必要不可欠となってきた。

EPIの時間分解能の高さを利用して、脳血流に関する情報も取得可能となってきている。脳血流や灌流の情報を測定する方法としては2種類に大別できる<sup>7,8)</sup>。

(A) 造影剤のFirst Passを利用する方法

(B) スピンラベリングを行う方法

いずれもEPIのような高速シークエンスを使用することが多いが、(A)では造影剤を使用するために原則として1回のみしか施行できず、さらにカーブフィットなどの計算処理を行う必要がある。(B)ではパルスにより血流に印づけを行う方法で血管確保も必要なく、繰り返し施行可能である。また画像処理も差分する程度で比較的容易に短時間に終了できる。以上の利点を考慮し、我々の施設ではスピンラベリング法を緊急検査での第一選択とすることにした。これらの手法は、現在でも装置やメーカーの違いにより選択できたり、できなかったりしており、まだ最善の方法についてはコンセンサスは得られていない。各施設の実状に応じて選択せざるをえないのが現状である。

その他MRIを用いた測定方法としてはMR angiography (MRA)による血管画像も脳卒中の診断には非常に有用であるが、CTにおいても造影剤を用いたCT angiographyが施行でき、精度においてはむしろMRAを凌駕することもあることが報告されている。しかし、やはり造影剤を使用することを考えると、緊急検査ではMRAの方が適応しやすいと考えられる。

また、FLAIRとよばれる画像が、最近高感度にくも膜出血等の出血性変化を検出することが可能との報告が散見される<sup>9,10)</sup>。FLAIRもEPIの手法を応用して測定時間の短縮化が図られており、緊急検査にも応用しやすくなっている。

### 3. 脳卒中患者における画像プロトコール

脳卒中患者の治療は時間との勝負でありいかに的確に短時間に診断することができるかがポイントとなる。脳卒中患者の診断に必要なと思われる情報を表にまとめてみた。これらの情報ができるだけ早く、最小労力と最小の侵襲性で取得できることが望ましい。そのためにもできれば一つのモダリティーに集約する必要がある。DWIがMRIでのみしか行えない点から、現時点ではMRIにおいて必要な情報を集約できることが望ましいと思われる。新しい脳卒中診断のプロトコールとしては、下記の要件を満たす必要があると考える。

- 1) 単一のモダリティーで非侵襲的に虚血範囲領域の範囲から神経細胞の可塑性と側副路の評価までの情報が取得できることを目指す。
- 2) 発症直後から十分な診断能が確保されることが必要。
- 3) 治療を早期に開始するためには最長でも30分以内に検査と診断を終了することが必要。

以上の点を考慮すると脳卒中急性期の緊急プロトコールについては

- 1) 拡散強調画像, 2) T2強調画像 (EPI), 3) 灌流画像, 4) 頭蓋内MRA

が必要であり、さらに時間があれば、頸部MRAとFLAIRを追加してもよい。

これらの検査の流れと診断基準について、図3にフローチャートで示した。

まず出血の確認はEPIによるT2WIやDWIで可能であり、これによりFLAIRの追加あるいはCTを施行する。動脈瘤が疑われればMRAを施行してもよい。出血がないようであれば、DWIによる所見で診断を進める。DWIで異常がなくT2WIで異常がはっきりしなけ

表 脳卒中症例に必要な診断情報

<ul style="list-style-type: none"> <li>• 診断のための情報から治療に必要な情報へ                     <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 虚血に陥った脳組織の領域</li> <li>2) 脳灌流の状態</li> <li>3) 脳神経細胞の可塑性</li> <li>4) 脳血管の通過状態</li> <li>5) 側副路の血流量の多寡</li> </ol> </li> <li>• 脳卒中診断に要求される即時性                     <p>治療は時間との勝負</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 短時間, 最小労力, 最小侵襲性が必要</li> </ul> </li> </ul>
---

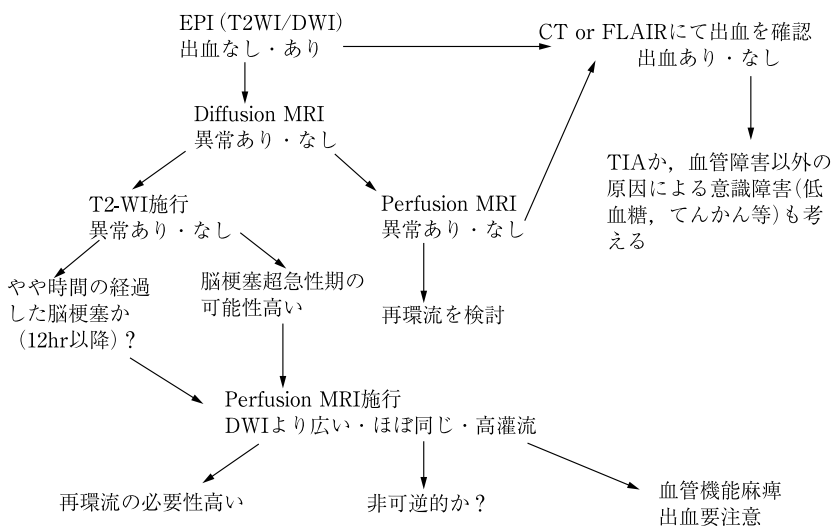


図3 診断のフローチャート（脳卒中患者をまず MRI へ）

れば超急性期の病変と考えられ、灌流画像を測定する。灌流画像が DWI の異常よりも広ければ再灌流療法のよい適応になると考えられ、灌流異常と拡散異常の領域が同等であれば再灌流療法の効果は低いと考えられる。また、灌流画像で高灌流を認めた場合は luxury perfusion も考え、出血に留意すべきと思われる。

DWI で異常が無い場合も灌流画像を測定し、灌流低下がある場合は、MRA で閉塞血管を検討し、脳血管造

影を施行するか判断する。その場合大学病院では proton MRS を追加し乳酸の高値を認めた場合は DWI で異常がなくても閉塞血管があれば再灌流の必要性が高いと考えている。DWI で異常がなく灌流画像で異常を認めた場合の再灌流療法の可否についてはまだ検討の余地があるが、臨床症状も併せて検討すべきと考えられ、今後の症例の蓄積により明確になっていくと思われる。

4 . 症例呈示

60歳、男性。左片麻痺で発症し、徳島大学 SCU に紹介される。発症後 4 時間後で緊急 MRI を施行し、DWI で右頭頂葉に高信号をみとめ、右前頭葉放線冠にも小さな高信号を認める（図 4）。MRI による灌流画像では、右頭頂葉のみならず、前頭葉の一部にまで灌流低下をみとめ、DWI の異常域よりもひろく、放置すれば梗塞巣が拡大する可能性が示唆されたため、閉塞血管の血栓溶解による再灌流療法を試みた。再灌流後の灌流画像では右頭頂葉の低灌流が認められるが右前頭葉の血流低下は改善されてお

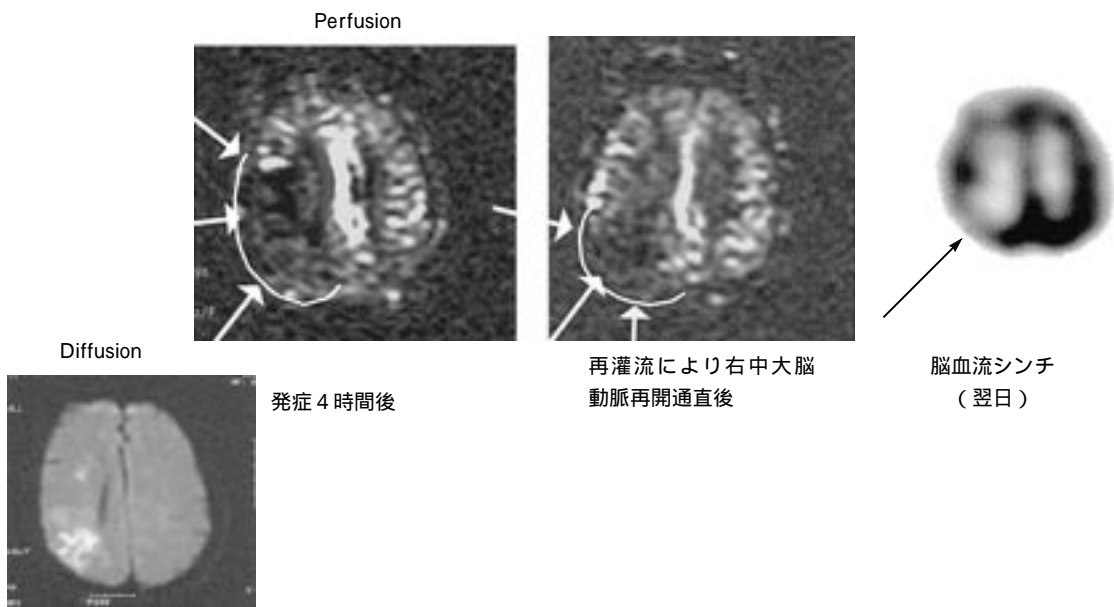


図4 脳梗塞超急性期：治療症例

り、治療効果が確認できた(図4)。左片麻痺の著明な改善も認められた。翌日施行された $^{99m}\text{Tc}$ -ECDによる脳血流シンチでも、前頭葉の血流は保たれており、右頭頂葉の血流は低下してみえ、MRIによる脳灌流画像とほぼ同様の所見であった(図4)。

## 5. おわりに

脳卒中の最近の画像診断の流れについて解説を行ってきたが、MRIの性能によってはこのようなプロトコールを組めない施設もあるし、MRIが禁忌な患者にたいしては適応ができない。最近のCTの進歩からCTAやperfusion CTの向上も期待でき、MRIが使用できない場合のプロトコールとして今後検討していく必要はあると思われる。またMRIを使用したプロトコールについても今後の症例の蓄積と検討により若干の修正が図られる可能性は残っている。

いずれにせよ臨床においては発症の原因や個人の背景因子等患者は多様な環境にあると思われ、動物実験の結果を単純に適応しにくい場合が多い。今後多くの施設で脳卒中の救急医療が同一の観点から施行されれば、地域医療への貢献のみならず、さらに精度の高い診断技術の開発に貢献できると思われ今後のこの領域の発展が期待できると考えている。

## 文 献

- 1) Worthington, B.S., Bullock, P., Stehling, M., Gowland, P., et al. : Clinical experience with contrast enhanced echo-planar imaging of the brain. *Magn. Reson Med.*, 22 : 255-258, 1991
- 2) Eichenberger, A.C., Schwitter, J., Mckinnon, G.C., Debatin, J.F., et al. : Phase-contrast echo-planar MR imaging : real-time quantification of flow and velocity patterns in the thoracic vessels induced by Valsalva's maneuver. *J. Magn. Reson Imaging* 5 : 648-655, 1998
- 3) Weber, J., Mattle, H.P., Heid, O., Remonda, L., et al. : Diffusion-weighted imaging in ischemic stroke : a follow-up study. *Neuroradiology* 42 : 184-191, 2000
- 4) Grav, L., MacFall, J. : Overview of diffusion imaging. *Magn. Reson Imaging Clin. N. Am.*, 6 : 125-138, 1998
- 5) Darzinski, B.J., Sotak, C.H., Fisher, M., Hasegawa, Y., et al. : Apparent diffusion coefficient mapping experimental focal cerebral ischemia using diffusion-weighted echo-planar imaging. *Magn. Reson Med.*, 30 : 318-325, 1993
- 6) Moseley, M.E., Mintorovitch, J., Cohen, Y., Asgari, H. S., et al. : Early detection of ischemic injury : comparison of spectroscopy, diffusion-, T<sub>2</sub>- and magnetic susceptibility-weighted MRI in cats. *Acta Neurochir. Suppl. (Wien)* 51 : 207-209, 1990
- 7) Smith, A.M., Grandin, C.B., Duprez, T., Mataligne, F., et al. : Whole brain quantitative CBF, CBV, and MTT measurements using MRI bolus tracking : implementation and application to data acquired from hyperacute stroke patients. *J. Magn. Reson Imaging*, 12 : 400-410, 2000
- 8) Ye, F.O., Pekar, J.J., Jezzard, P., Duvn, J., et al. : Perfusion imaging of the human brain at 1.5T using a single-shot EPI spin tagging approach. *Magn. Reson Med.*, 36 : 217-224, 1996
- 9) Noguchi, K., Seto, H., Kamisaki, Y., Tomizawa, G., et al. : Comparison of fluid-attenuated inversion-recovery MR imaging with CT in a simulated model of acute subarachnoid hemorrhage. *AJNR* 21 : 923-927, 2000
- 10) Linfante, I., Llinas, R.H., Caplan, L.R., Warach, S. : MRI features of intracerebral hemorrhage within 2 hours from symptom onset. *Stroke* 30 : 2263-2267, 1999

## *Imaging protocol for apoplexy of acute phase*

*Masafumi Harada, Kazuhide Yoneda, Naomi Morita, Mayumi Takeuchi, Sonoka Hisaoka, Toshiko Okada, and Hiromu Nishitani*

*Department of Radiology, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima Japan*

### SUMMARY

We described our imaging protocol for apoplexy to select a therapeutic way. The recent advance of MR technology much contributes to diagnosis of cerebral ischemic disease. Especially the EPI method is now applied to clinical MR machine and make possible to obtain diffusion-weighted images (DWI) with excellent quality, which can detect super-acute phase of cerebral infarction.

Then we choose MRI as the first modality conducted for patients of apoplexy and measured DWI and perfusion MRI before conducting conventional cerebral angiography. The mismatch area between DWI and perfusion MRI will suggest the necessity of re-circulation therapy because rescuable neuronal cells from ischemia will exist in the mismatch area. Furthermore cerebral hemorrhage can be detected using EPI-T2 weighted images and DWI, and the luxury perfusion will be also evaluated by perfusion MRI. Therefore we considered that MR examination could be the first modality conducted for diagnosis of cerebral vascular accident of acute phase.

Key words : Ischemia, Apoplexy, hemorrhage, DWI, perfusion

## 脳梗塞の急性期治療 - Stroke Care Unit を中心として -

宇野 昌明, 新野 清人, 松原 俊二, 佐藤 浩一, 永廣 信治

徳島大学医学部脳神経外科学講座

(平成12年9月4日受付)

### はじめに

近年本邦での脳血管障害の原因の3/4以上は脳梗塞とされており、脳梗塞に対する医療は重要な位置を占める。しかし、本邦、また徳島においても脳梗塞に対する医療の問題は山積している。脳梗塞に対する治療は正しい診断と超急性期からの治療、そして早期のリハビリテーションの開始が良好な予後を生むことは早くから報告されている<sup>1,3)</sup>。今回平成11年11月より徳島大学附属病院で発足したStroke Care Unit (SCU) を中心に行われている脳梗塞の急性期の診断・治療について文献的考察を加え報告する。

### 脳梗塞の診断

脳梗塞の初期治療に最も大切なことは、その原因と病態を短時間でかつ正確に診断することである。近年 diffusion-weighted MRI (以下 DWI), 及び perfusion-weighted MRI (以下 PWI) が臨床に導入され、脳梗塞の診断能力は格段の進歩を遂げた<sup>4,5)</sup>。DWI は脳梗塞発症後1 - 2時間でその虚血部位を示すことができる。これにPWIを施行することで脳血流の低下域がわかり、その差 (DWI/PWI mismatch) が大きければ大きいほど、動脈内血栓溶解術などの積極的治療の必要性を示し得ることができる<sup>4)</sup>。また、DWI は基底核部や脳幹、小脳などの小梗塞も初期に明確に示しうる。多発性脳梗塞巣が T2 MRI で見られる場合でも DWI を施行することにより、今回の原因となるべき病巣の同定ができる。これは DWI による病巣の表現が梗塞の経過とともに拡散能が変化し、急性期の hyperintensity から isointensity, そして1カ月を越えた慢性期には hypointensity に変化していくからである。

### 脳梗塞の病型分類

Table 1 に示すように脳梗塞はその原因から大きく3つの分類される<sup>5)</sup>。本邦ではラクナ梗塞が脳梗塞の原因の50%以上を占める。特に平均寿命の伸びにより高齢者の患者が多くなっている。症状のない無症候性のラクナ梗塞も多く見られるが、これを病的とすべきかどうかは今後の課題であり、安易な抗血小板剤の投与は行うべきではない。

### 脳梗塞の急性期治療

#### 1) 動脈内血栓溶解療法

脳主要血管閉塞に対して、発症後6時間以内に、閉塞部の動脈近位部より血栓溶解剤 (ウロキナーゼ) を動脈内投与する。これにより脳血流が再開され、症状も劇的に改善することが期待される (Fig. 1)。しかし、再開

Table 1 脳梗塞の分類とその治療方法

	脳塞栓	脳血栓 (アテローム性)	ラクナ (空洞性)
割合	20 - 30%	20 - 30%	40 - 50%
発症形式	突発完成	段階的進行	比較的緩徐
既往歴	心疾患 (特に弁疾患, 心房細動)	高血圧, 糖尿病, 高脂血症	高血圧
合併症	心不全	虚血性心疾患, 下肢動脈閉塞症	-
治療薬	抗凝固剤 (ヘパリン, ワーファリン)	抗血小板剤 (アスピリン, チクロピジン)	?
血行再建	急性期血栓溶解術	浅側頭動脈中大脳動脈吻合術, 頸動脈内膜剥離術	-



通により出血性梗塞や遠位部の塞栓をきたすことがあり、かえって症状を悪化させることもあり、その適応と血栓溶解剤の投与量は慎重に決定する必要がある。このため我々は前述したDWI, PWIを超急性期に施行し、血栓溶解療法の適応を決定している<sup>4)</sup>。PWIで認められる血流低下範囲がDWIで示される虚血巣の2倍以上ある症例では積極的な血栓溶解療法を試みるべきであり、その際DWI上の虚血巣が小さければより適応がある (Fig. 2)。急性期脳梗塞に対する治療法のフローチャートを Fig. 3に示す。

## 2) 脳塞栓に対する初期治療

心源性塞栓による脳梗塞に対しては、初期にはヘパリンを持続投与する。1日量を10000 - 20000IUとし、効果の目安としての Activated coagulation time (ACT) を150 - 200%に保つ。経口摂取が可能となればワーファリンの経口投与に変更し、トロンボテストを20%前後、International normalized ratio (INR) を2.0前後にコントロールする<sup>5)</sup>。心房細動や心臓弁膜疾患、心筋梗塞の既往のある症例はまず塞栓症を考えて治療を行う。その際循環器科に依頼し、早期に経食道心エコーを実施し、塞栓源を同定することが大切である。塞栓症が疑われる場合にウロキナーゼ、カタクロット、アルガトロパンなどの静脈内投与は出血性脳梗塞を引き起こし、禁忌であ

る。

## 3) 初期の血圧・水分管理

初期脳梗塞においては低分子デキストランなどの投与により脱水を予防する必要がある。また脳梗塞の場合は血圧を下降させないのが原則であり、不用意な降圧剤の使用で症状を増悪させることがしばしば見られる。しかし200mmHgを越える高血圧が続く場合は20%程度の血圧下降を目安として、経静脈的にカルシウム拮抗剤を投与し、コントロールする。

## Stroke Care Unit (SCU)

上記に述べてきた脳梗塞の診断、治療、その後のリハビリテーションを脳卒中専門のベッドを設けて総合的に治療を行うことを目的にSCUが設置されている<sup>1)3)6)7)</sup>。SCUを構成するスタッフは神経内科医、脳神経外科医、良く訓練された看護婦(士)、理学療法士、言語療法士である。当院における各科の協力体制を Fig. 4に示す。脳卒中患者はたくさんの risk factor を有し、片麻痺、精神障害、循環系の異常を呈することが多く、各科が協力して患者の治療に当たる必要がある。

一般病棟で脳卒中患者を診る場合と比較して①死亡率の減少、②自立生活率の上昇、③早期退院などの利点が挙げられる。Langhorneら<sup>6)</sup>は19の randomized study

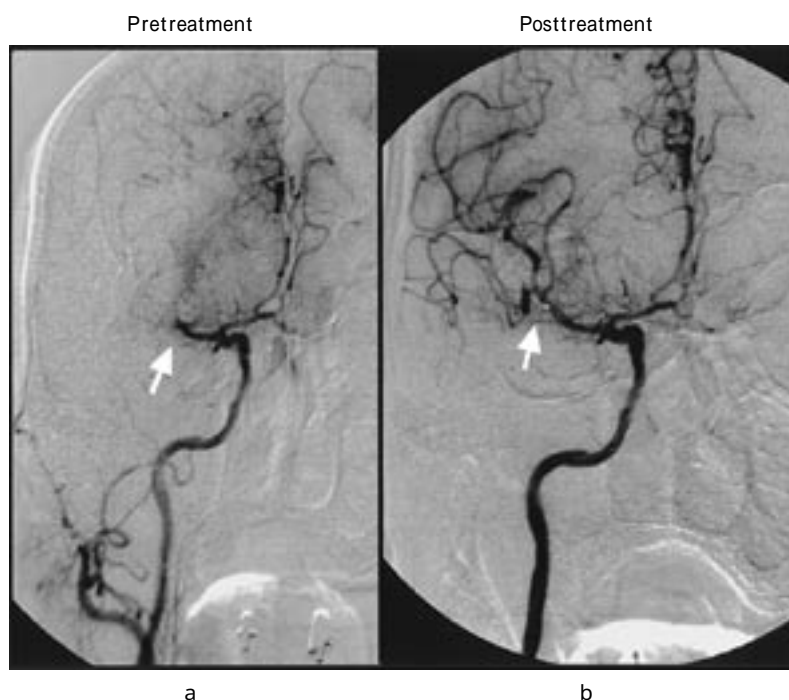


Fig. 1 右中大脳動脈閉塞症

- a : 治療前の脳血管撮影。右中大脳動脈が水平部で閉塞している。
- b : 動脈内血栓溶解療法 (ウロキナーゼ48万単位) で中大脳動脈は再開通した。

Pretreatment MRI

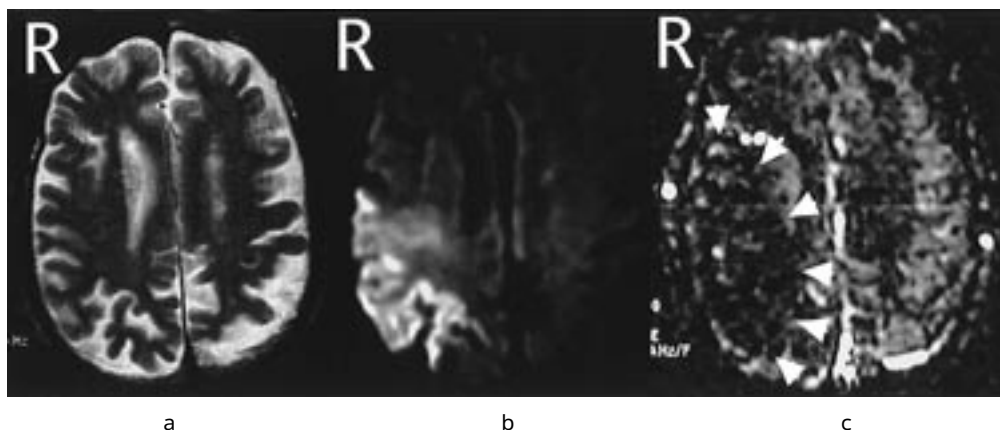
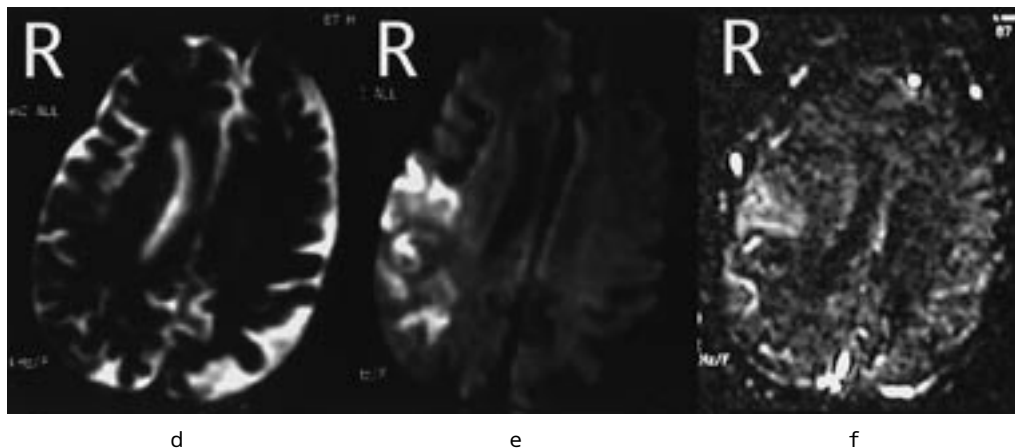


Fig .2 Fig .1 の症例の発症後 2 時間での MRI.

- a : T2 MRI では病巣ははっきりしない
- b : Diffusion MRI で右頭頂葉を中心に虚血巣が認められる
- c : Perfusion MRI では diffusion MRI よりも前頭葉に広がる大きな血流低下範囲がわかる (矢印)

Posttreatment MRI



- d : 動脈内血栓溶解術後の T2 MRI . 虚血巣ははっきりしない。
- e : Diffusion MRI では虚血巣はわずかに減少している。
- f : Perfusion MRI では血流低下域は減少し、前頭葉にむしろ hyperintensity の部分が見られる。

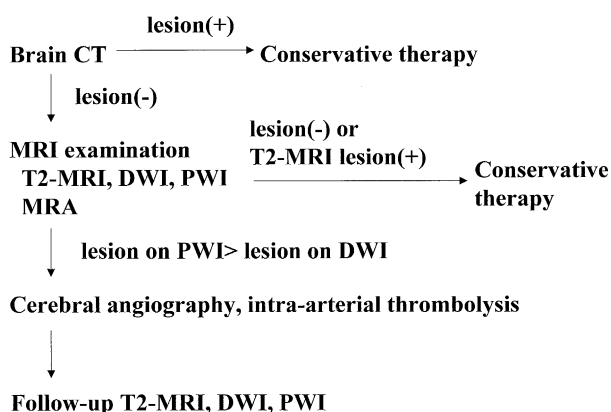


Fig .3 Flow chart of strategy for acute ischemic stroke

をまとめ、SCU と一般病棟での治療成績の差を報告した。SCU での治療は死亡率を19%低下させ、死亡率 + 施設治療率を25%低下させ、死亡率 + 依存的生活率を29%減少させたと報告している。また Indredavik ら<sup>7)</sup>

は Stroke Unit (SU) と一般病棟での治療成績を10年間追跡し、SU での治療患者の方が死亡率が低く、自宅生活率が高いこと、また生存率も高いことを報告した。この差は発症後最大6週間のSUでの治療成績の差がそのまま10年間継続した。この原因としてSCUでの合併症の低下、早期からのリハビリテーションが挙げられている<sup>6,7)</sup>。

開設から8カ月時点での当院SCUの現状をまとめた。Fig .5のごとく症例数は5 - 12症例/月であり、特に2月が12例と多かった。脳梗塞が症例の半数以上を占めていた。全体の治療方法の内訳をFig .6に示す。全体の約75%は保存的治療を行ったが脳梗塞に対して血栓溶解術を6例施行した。脳梗塞患者の治療成績をFig .7に示す。保存療法でも80%は良好な予後を示したが、血栓溶解療法を施行した6例中5例が独歩退院できており、このような最重症例の予後を改善することこそSCUの最大のメリットであろう。

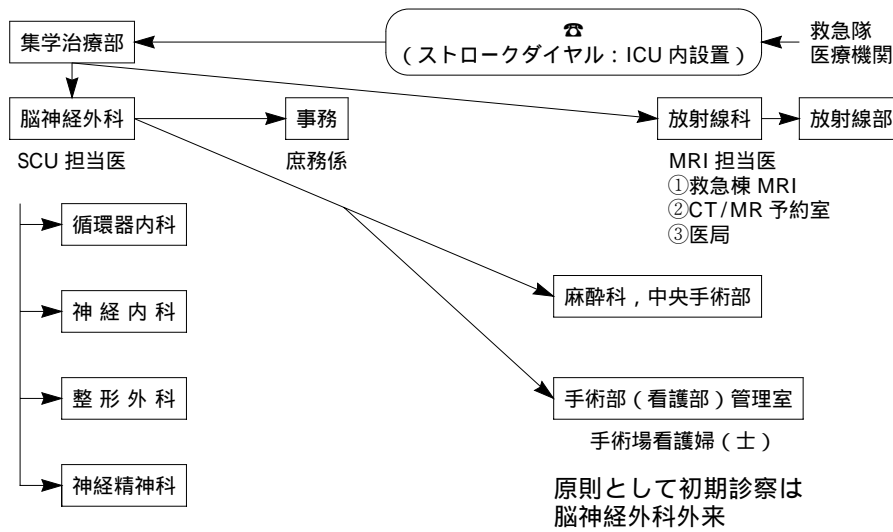


Fig. 4 ストロークケアユニットの構成と連絡網

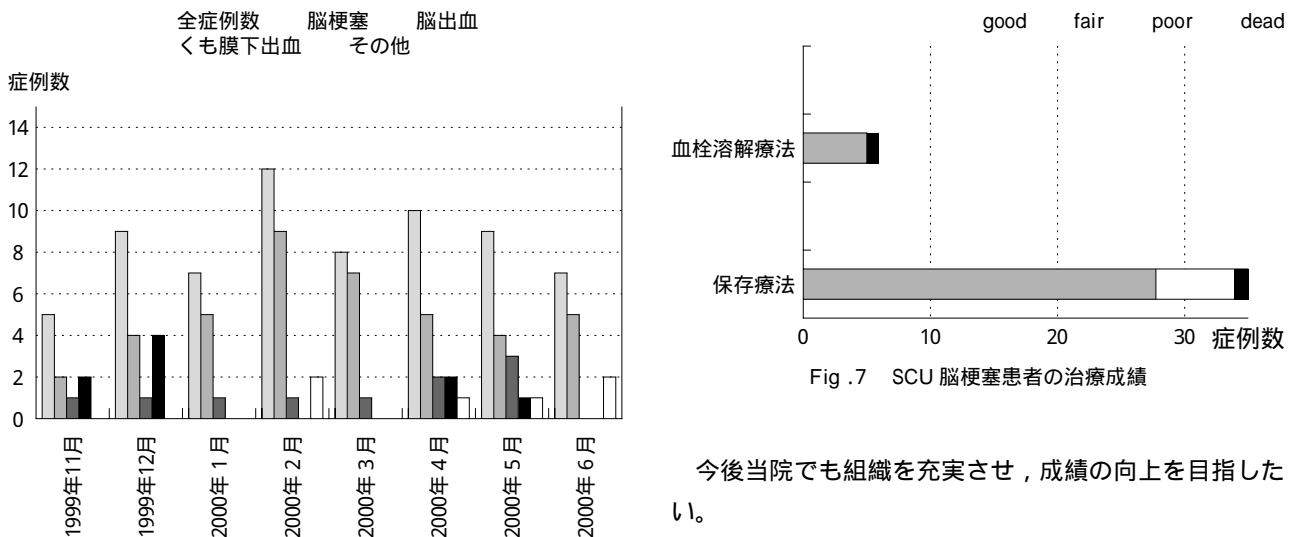


Fig. 5 徳島大学附属病院 SCU の患者数の推移

Fig. 7 SCU 脳梗塞患者の治療成績

今後当院でも組織を充実させ、成績の向上を目指したい。

おわりに

脳梗塞は脳血管障害の中でも最も頻度の多い疾患であるがその診断、治療はまだまだ改善の余地がある。後遺症を極力少なくするには初期治療がいかに重要であるかを再認識し、診断治療に取り組む必要がある。

文 献

1. 上出延治：脳卒中診療ユニット（SCU）、「脳卒中臨床マニュアル」端和夫，上出延治監修，シュブリンガー・フェアラク東京，1998，pp 97-103

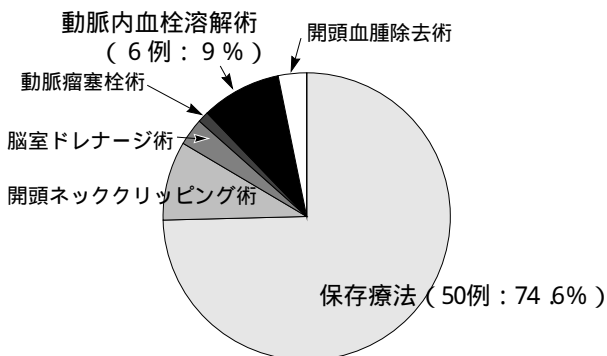


Fig. 6 SCU 患者の治療方法の内訳

- 2 . 橋本洋一郎, 寺崎修司, 米原敏郎: 脳梗塞とは - 病態と治療, XI Stroke Unit と ICU ( Intensive Care Unit ), 「脳梗塞 - 看護マニュアル」 橋本洋一郎, 寺崎修司, 米原敏郎監修, メディカ出版,大阪,1999, pp 36 39
- 3 . 峰松一夫: 脳卒中救急医療システムと stroke care unit のあり方: 「ブレインアタック・超急性期の脳卒中診療」藤井清孝, 岡田靖 編, 中山書店,東京,1999 pp 341 346
- 4 . Uno, M., Harada, M., Okada, T., Nagahiro, S.: Diffusion-weighted and perfusion-weighted magnetic resonance imaging to monitor acute intra-arterial thrombolysis. J. Stroke Cerebrovasc. Dis., 9 : 113 120 2000
- 5 . 宇野昌明, 永廣信治: 虚血性脳血管障害の病態と治療 . 臨床看護 25 : 350 354 ,1999
- 6 . Langhorne, P., William, B.O., Gilchrist, W., Howie, K. : Do stroke units save lives? Lancet 342 : 395 398 ,1993
- 7 . Indredavik, B., Slordahl, S.A., Rokseth, R., Haheim, L. L..Stroke unit treatment .10 year follow-up. Stroke 30 : 1524 1527 ,1999

## *Treatment of acute cerebral infarction in stroke care unit*

*Masaaki Uno, Kiyohito Shinno, Shunji Matsubara, Koichi Sato, and Shinji Nagahiro*

*Department of Neurological Surgery, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Stroke remains the second or third leading cause of the death and major cause of adult disability in Japan. Cerebral infarction is major cause of stroke, therefore, it is very important that precious diagnosis and acute treatment of cerebral infarction should be done. Recently diffusion-weighted (DWI) and perfusion-weighted MRI (PWI) were clinically used and sensitivity of these stools is superior to T2-MRI in diagnosis of acute cerebral infarction. We performed acute intra-arterial thrombolysis and evaluated this efficacy by DWI and PWI. For the patients with embolic cerebral infarction, anticoagulant therapy should be performed and trans-esophageal heart echography in acute stage of infarction is useful for detection of embolic source. Stroke Care Unit (SCU) was opened in our hospital since last November and 8 patients per month were admitted to SCU. Over 75% of patients were treated conservatively, and 6 patients were performed intra-arterial thrombolysis. Over 80% of patients with cerebral infarction in SCU showed good clinical recovery. We need more patients to show the superiority compared to the general medical wards.

Key Words : cerebral infarction, diffusion-weighted MRI, perfusion-weighted MRI, treatment, stroke care unit

## 脳出血とくも膜下出血の治療

本 藤 秀 樹, 瀧 本 理, 高 瀬 憲 作, 檜 原 道 治

徳島県立中央病院 脳神経外科

(平成12年9月18日受付)

### はじめに

脳卒中のうちの出血性疾患である高血圧性脳出血とくも膜下出血について、最近の進歩について報告する。1998年の人口動態統計の脳血管疾患の死亡率の年次推移によると、最近の脳出血の死亡率は1960年代に比べて著しく減少している。一方、くも膜下出血の死亡率はわずかに増加している(図1)。脳出血の死亡率の減少は、食生活の改善、一般の血圧管理の普及、CTなどの診断機器の発達、内科療法、外科療法の進歩などによると思われる。一方、診断機器や顕微鏡手術の発達にも関わらず、くも膜下出血の死亡率が減少せず、むしろ微増しているのは、くも膜下出血を発症すると病院に搬送される前に、その半数は死亡するか心肺停止状態CPAOA(cardiopulmonary arrest on arrival)になるためと思われる。また、最近の患者の高齢化と重症例が増加しているのも一因になっている。

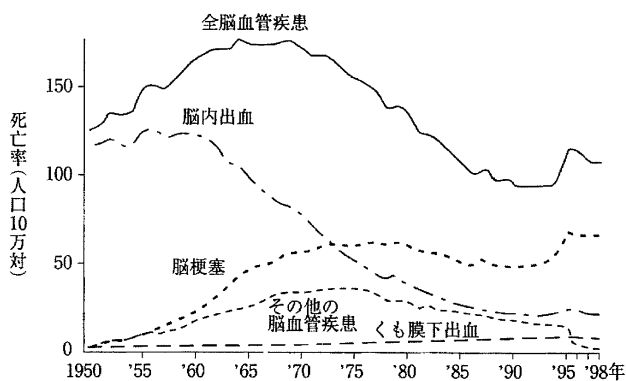


図1 脳血管疾患の死亡率の年次推移 (人口動態統計1998年)

### 高血圧性脳出血の最近の進歩

脳出血、特に高血圧性脳出血の最近の進歩は、脳出血患者の軽症化と死亡率の低下がいわれている。また、急性期の積極的な血圧管理、従来の開頭術に代わる侵襲の少ない手術の開発、その手術適応、及び evidence based medicine (EBM) に基づく新しい研究などがある。

#### 1. 脳出血患者の死亡率の低下

高血圧性脳出血患者の死亡率は1961年の McKissock<sup>1)</sup>の報告によると、内科療法で45%、外科療法で54%といずれも高く、この論文の発表以来、欧米では脳出血に対する外科療法は顧みられなくなった。しかし、本邦では脳出血が多かったこともあり、脳出血の外科療法は続けられ、金谷の被殻出血の全国調査<sup>2)</sup>(1984~1986年)では死亡率が内科療法25%、外科療法22%と1960年代の成績に比して半減している(表1)。最近の死亡率は20%をきる位にまでなっている。これは、一般の食生活の改善、血圧管理の普及、CTなどの診断機器の登場、内科療法特に intensive care の発達、侵襲の少ない手術の開発などによると思われる。

#### 2. 急性期の血圧管理

脳出血の急性期は、脳血流を調節する autoregulation が壊れているので、血圧を下げ過ぎると脳血流が下がり

表1 高血圧性脳出血患者の死亡率

報告者	報告年	内科療法	外科療法
McKissock	1961	45%	54%
Juvela	1989	38%	46%
金谷	1980	36%	26%
金谷	1990	25%	22%

危険であるとする意見もあるが、発作早期の症例では、しばしば血腫の増大をきたすことがあり(図2)、血腫の増大を防ぐためには急性期の血圧管理は重要である。稲田ら<sup>3)</sup>によれば、発作後3時間以内の被殻出血例で210mmHg以上の収縮期血圧が持続した37例中32例(86%)に血腫の増大をみたとしている。彼らは患者搬入後6時間の血圧をカンシル酸トリメタファン(アルフォナード<sup>®</sup>)により、120~150mmHgに維持してからは、血腫の増大を経験していないと報告している。また、筆者<sup>4)</sup>は血腫吸引の術中の血圧を管理することにより、術中の再出血率を下げることを報告した。

3. 侵襲の少ない手術の開発

脳出血に対する手術法は従来、全身麻酔下に開頭して

血腫を摘出する開頭血腫除去術が主流であった。しかし、CTやMRIの画像診断の発達やコンピュータ機器の発達により、1980年前後より手術侵襲の少ない定位的血腫吸引術<sup>5,7)</sup>が開発され、近年は開頭血腫除去術に代わって、局所麻酔下に行える血腫吸引術が普及してきている。定位的血腫吸引術にはCTを利用する方法(図3,4)、MRIを利用する方法、超音波を利用する方法などがあるが、簡便性と使い易さからCTを利用するCT定位血腫吸引術が最も普及している。最近では各種のナビゲーションを利用した血腫吸引術<sup>8)</sup>や神経内視鏡下の血腫吸引術<sup>9,10)</sup>も試みられている。また、急性期の血腫は硬く、通常の注射器による吸引では十分吸引できないので、様々な工夫がなされている。Backlundら<sup>5)</sup>はアルキメデス・スクリューを利用した二重管、土井ら<sup>6)</sup>,

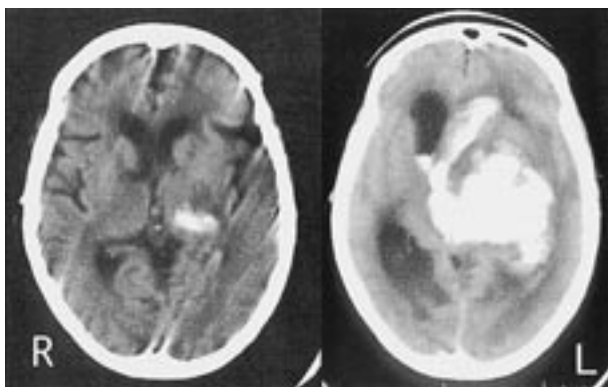


図2 急性期に血腫が増大した例  
発作から1時間目のCT(左)で左視床に小さな出血を認めるが、発作から6時間目のCT(右)では出血は視床から被殻に拡がっており、血腫の脳室穿破もみられる。

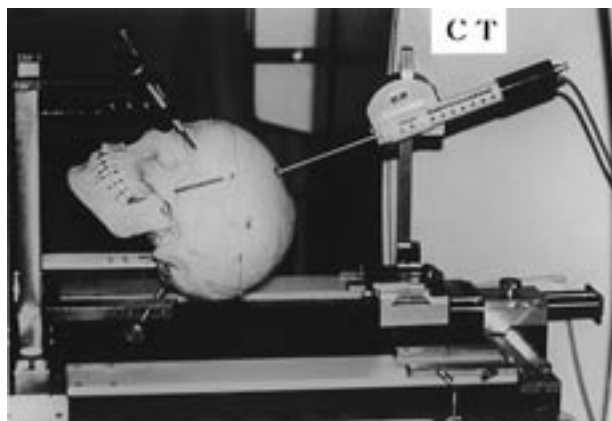


図3 CT定位血腫吸引術に使用する装置  
頭部を4本のピンで定位脳手術装置に固定する。右は超音波血腫吸引装置のプロープ。

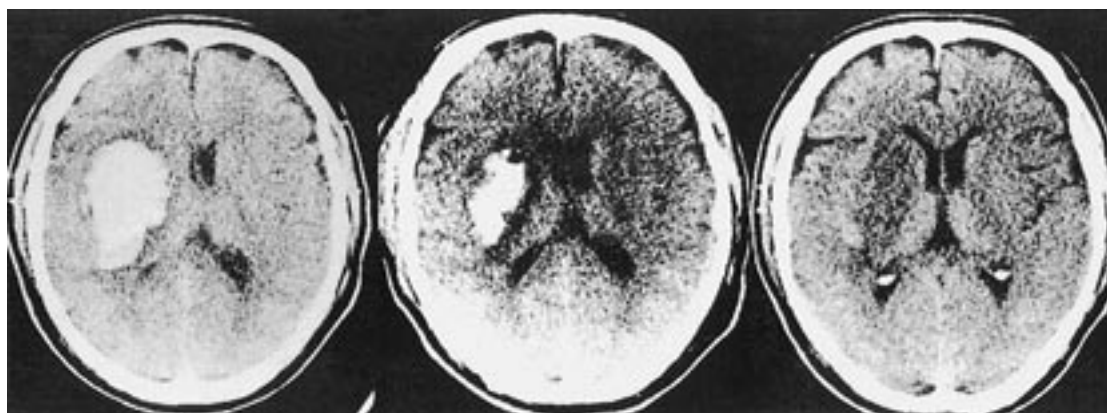


図4 CT定位血腫吸引術をおこなった被殻出血の例  
術前のCT(左)で右被殻部に約60mlの血腫を認め、吸引術直後のCT(中)で一部残存血腫を認めるが、ウロキナーゼの局所注入により、術後3日目のCT(右)で、血腫はほぼ消失している。

Matsumoto ら<sup>7)</sup>はウロキナーゼを血腫腔に留置したドレナージチューブより注入することにより血腫の融解排除を、筆者ら<sup>11)</sup>は超音波により安全に血腫を吸引する方法を報告している。

#### 4. 手術適応

脳出血に対する手術適応については、未だに議論のある所である。手術適応を決める上で、意識レベル(重症度)や、神経症状、出血部位、血腫径、血腫量などが参考になるが、ここでは手術適応の目安となる血腫量について述べる。被殻出血では、金谷<sup>2)</sup>が、全国集計の結果から、30 - 50ml では血腫吸引術を、50ml を越えるものは開頭術を勧めている。しかし、同じ血腫吸引術でも、施設により様々な方法があり、一概にはいえない。筆者ら<sup>12)</sup>の超音波血腫吸引装置を使ったCT 定位血腫吸引術では、100ml までの血腫でも開頭術と遜色のない結果が得られている。藤岡<sup>13)</sup>も2000年の日本脳卒中学会総会で、重症例も吸引術で対応できるとしている。

小脳出血は最も手術の優位性がいわれており、血腫径で3 cm以上、血腫量で15ml 以上の症例に手術適応(開頭血腫除去術または血腫吸引術)があるとされている<sup>12)</sup>。皮質下出血は、東北地方皮質下出血(特発性)調査報告<sup>14)</sup>によると、40ml 以上で内科療法より優れた結果が得られたとしている。ただし、皮質下出血は高血圧性以外に脳動静脈奇形や脳腫瘍が出血の原因となることがあり、原因検索のため、血腫量が40ml 未満の症例でも開頭術を行うことがある。視床出血、脳幹出血については開頭術の適応はないが、定位的血腫吸引術の適応については、まだコンセンサスが得られていないのが現状である。

#### 5. EBM に基づく新しい研究

新しい手術方法の有効性や手術適応を決定する場合、厳密なEBM に基づく研究が必要である。このevidence<sup>15)</sup>にも完全な randomized study である level I の研究から症例報告のような level V までである(表2)。しかし、高血圧性脳出血の手術適応については、Level I のデータはほとんど見あたらない。金谷の全国調査<sup>2)</sup>は7000例余りと症例数は多いが、retrospective study なので Level III の研究という事になる。そこで、現在、Surgical Trial in Intracerebral Hemorrhage (STICH) という研究が英国を中心に計画されている。登録する症例は、発症72時間以内の天幕上血腫、GCS( Glasgow Coma Scale ) で5以上、血腫径で2 cm以上、年齢は14歳以上

表2 Evidence based medicine (EBM) の各レベル

Evidence Based Medicine (EBM)		
Level I		Data from randomized trials with low false positive and low false negative errors
Level II		Data from randomized trials with high false positive or high false negative errors
Level III		Data from nonrandomized concurrent cohort studies
Level IV		Data from nonrandomized cohort studies using historic controls
Level V		Data from anecdotal case series

としている。手術の方法は開頭術、吸引術を問わない。日本もこの study に参加するように要請されたが、日本脳出血学会の世話人会で参加を見合わせるようになった。その理由は天幕上の血腫でも、被殻出血、視床出血、皮質下出血ではその予後がかなり異なるし、retrospective study とは云え金谷の全国調査で30ml が内科療法と外科療法の分岐点であり、血腫径2 cm (これは血腫量で4 ml にあたる) の症例は、本邦の脳神経外科医は誰も手術しない、また開頭術と吸引術の成績も施設により、かなり異なる等の理由である。本邦でも独自に研究を始めべく、日本脳出血学会の working group で検討中である<sup>16)</sup>。

#### くも膜下出血の最近の進歩

くも膜下出血の最近の進歩については、診断の面では、従来の脳血管撮影 digital subtraction angiography (DSA) に代わって、磁気共鳴画像による magnetic resonance imaging angiography (MRA) やヘリカルCT を使った3 dimensional-CT angiography (3D-CTA) が利用されるようになってきている。また、脳動脈瘤のクリッピングにチタン製のクリップが用いられ、さらに顕微鏡手術に内視鏡を併用した、より安全な手術が行われるようになってきている。一番大きな進歩は、開頭せずに済む血管内手術による脳動脈瘤のコイル塞栓術であるが、血管内手術の項があるので、ここでは触れない。最後に重症例の最近の治療成績、脳低温療法、未破裂脳動脈瘤に対する治療についても言及する。

1. 診断面の進歩

診断面の進歩で目につくのは、ヘリカルCTを利用した3D-CTAと磁気共鳴画像によるMRAである。3D-CTA、MRAは従来の脳血管撮影(DSA)に比して侵襲が少なく、画像の解像度もDSAと同程度になっている(図5, 6)。最近ではDSAなしに3D-CTAあるいはMRAのみで手術をしている施設もある。



図5 くも膜下出血例の3D-CTA像  
左: CTでくも膜下出血と右シルビウス裂に脳内血腫を認める。  
右: 3D-CTAで右内頸動脈・後交通動脈分岐部に動脈瘤を認め(矢印), 左内頸動脈・後交通動脈分岐部にも動脈瘤を認める(矢頭)。

3D-CTAがDSAに勝る点をあげると、動脈瘤の大きさやネックの形状が3次的によくわかり、周囲動脈や頭蓋底の骨との関係がよく分かり、また手術のためのシミュレーション画像が得られ、3D-CT endoscopyで血管や動脈瘤内腔の情報が得られるため、血管内手術でコイル塞栓術をする際に有用である<sup>17)</sup>。欠点として、スライス幅と角度をうまく設定しないと、末梢性前大脳動脈瘤や椎骨動脈・後下小脳動脈分岐部動脈瘤を見逃すことがある、画像を作るのに時間がかかる、穿通枝動脈は描出されないなどがある。

2. チタン製のクリップ

脳動脈瘤の治療にはクリップは必須の医療器具で、SugitaやYasargilのクリップがよく使用されている。しかし、従来のクリップは非磁性体でMRIの検査は可能であるが、CT上の金属のアーチファクトはかなりのもので、クリップ周囲の読影は困難であった。従って、術後の3D-CTAで脳動脈瘤のクリッピングの評価は不可能であった。このアーチファクトを減らすためにチタン製のクリップが開発された。当初、クリップの把持力に問題があり、クリップのブレードがずれることもあつ

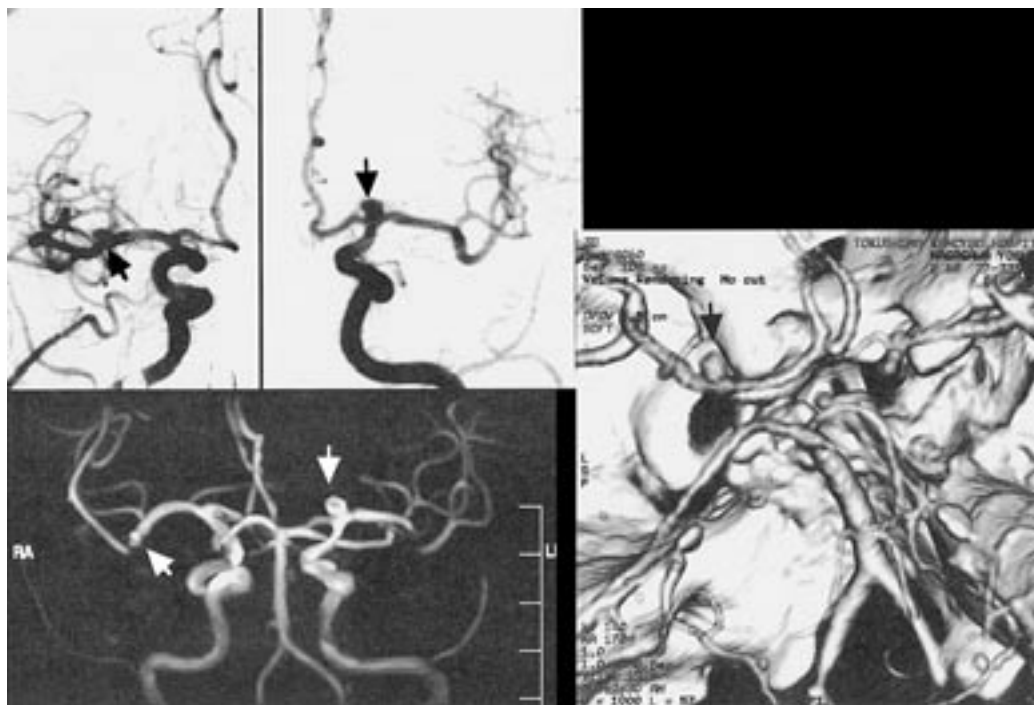


図6 脳動脈瘤のDSA(左上), MRA(左下), 3D-CTA(右)の比較  
DSAで右頸動脈撮影で中大脳動脈瘤(矢印), 左頸動脈撮影で内頸動脈分岐部動脈瘤(矢印)を認める。  
MRA, 3D-CTAでも同部の動脈瘤(矢印)を明瞭に認める。



た<sup>18)</sup>が、現在は改善されており、術後のMRIやCTで比較的満足すべき画像が得られている<sup>19)</sup>(図7)。

### 3. 内視鏡を併用した顕微鏡手術

脳神経外科の手術にも神経内視鏡が導入され、水頭症手術や脳室内腫瘍の生検、嚢胞の開放や脳内出血の吸引などに利用されている<sup>20)</sup>。最近では脳動脈瘤のネッククリッピング時に神経内視鏡を併用して、脳動脈瘤の裏や周囲の穿通枝動脈を確認し、より安全な手術が可能になってきている<sup>21, 22)</sup>。神経内視鏡で脳動脈瘤を観察する場合、通常はモニターの画面を見るため、手術用顕微鏡の接眼レンズから眼を離す必要があった。しかし、この動作は顕微鏡の術野から眼を離すため、危険を伴う可能性があった。最近、神経内視鏡の像が顕微鏡の術野に同時表示できる手術用顕微鏡<sup>23)</sup>が開発され、当院にも1999年12月末に導入された。この新しい手術用顕微鏡を用いれば、神経内視鏡を併用した脳動脈瘤の手術も安全に行うことができる(図8)。

Taniguchiら<sup>21)</sup>は、48例、54脳動脈瘤に神経内視鏡を

併用した脳動脈瘤手術の経験を報告している。顕微鏡下の観察に比べて、より詳細な解剖学的情報が得られたのが81.5%、神経内視鏡でしか得られなかった情報が9.3%、神経内視鏡で見て、クリップの位置が不適切であったり、

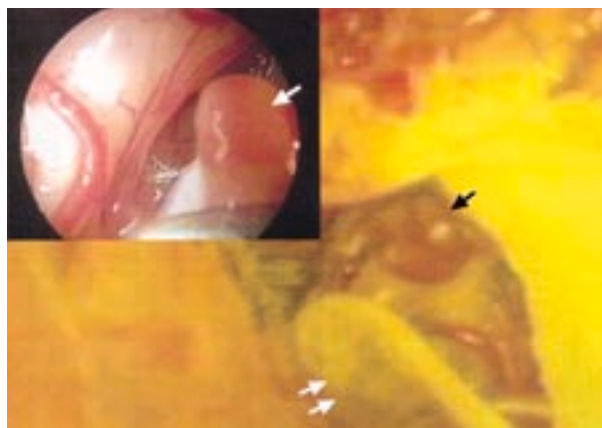


図8 神経内視鏡を併用した顕微鏡手術  
左上に神経内視鏡で見た中大脳動脈瘤(1本矢印)の裏が見えている。右側は手術用顕微鏡でみた像。2本矢印が神経内視鏡の硬性鏡。

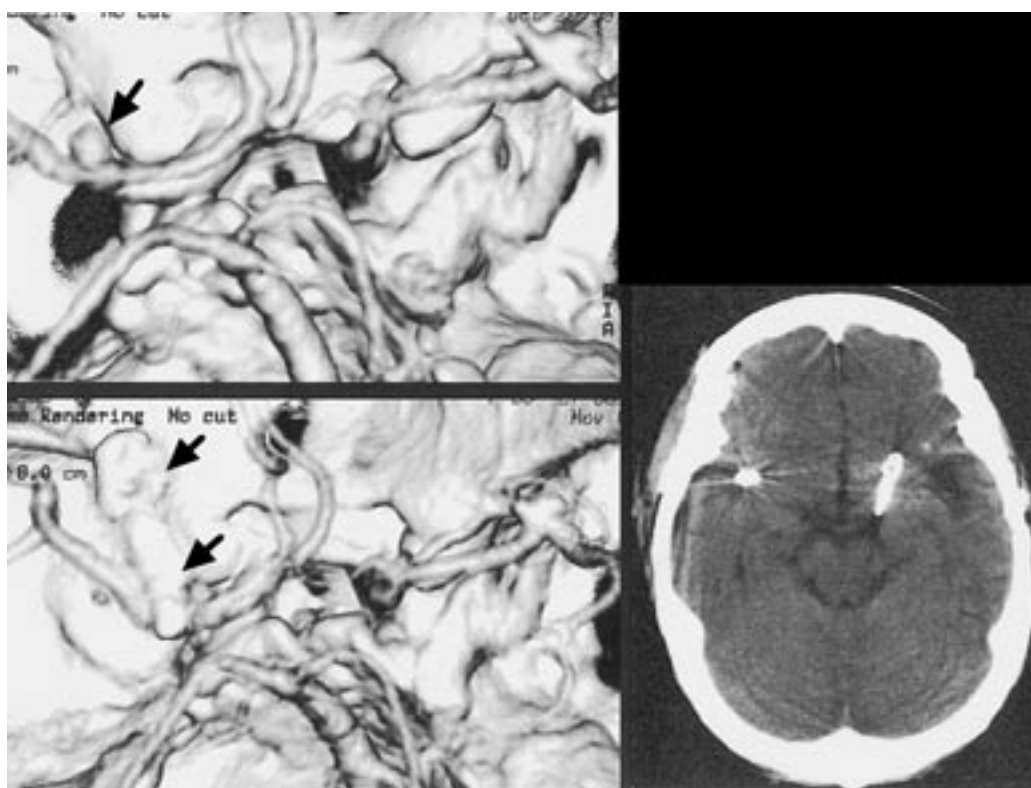


図7 術前後の3D-CTA(左上下)とCT(右)  
術前の3D-CTA(左上)で左内頸動分岐部動脈瘤(矢印)を認め、術後の3D-CTAでチタンクリップ(2本矢印)が明瞭に描出されている。術後のCT(右)で2本のチタンクリップが映っているが、金属のアーチファクトは少ない。

穿通枝を挟んでいてクリップをかけなおしたのが9.3%あったとしている。合併症は無症候性の局所の脳挫傷が1例、一過性の動眼神経麻痺が1例であった。結論として、神経内視鏡を併用することにより、より安全な脳動脈瘤の手術が可能になるとしている。

#### 4. 重症例の治療成績

脳動脈瘤の重症度は意識障害の程度により、Hunt & Kosnik分類あるいはWFNS (World Federation of Neurological Surgery) 分類で、grade I から V まで分類されており、最重症の grade V は手術適応がないとされている。脳動脈瘤の手術は以前は発症から2週間以上待つてする意図的晩期手術であったが、顕微鏡手術の発達した現在では、grade I から III の症例は急性期に手術する施設が多い。Grade IV については、急性期にする施設と、しばらく待つて神経症状が改善した時点で手術をする施設がある。

2000年の日本脳卒中学会で菅ら<sup>24</sup>は全国の18施設から grade IV と grade V の重症例538例を集め1994年の調査と比較している(表3)。今回の調査では、grade IV が192例、grade V が346例、平均年齢が62.9±13.6歳、重篤な脳内血腫が1/3に、脳室内出血が1/4の症例に合併していた。治療法は保存療法が33%、急性期の開頭術が43%、脳室ドレナージ単独が9%、慢性期の開頭術が3%、血管内手術が12%に行われていた。前回の1994年の調査と比較して、今回は死亡率は40%から29%に減少していたが、Good recovery (GR) と Moderately disabled (MD) の率はさほど増えていないという結果であった(表3)。今回の調査で grade IV の症例は、まだ予後良好な症例が半数以上を占めていたが、grade V では75%が死亡し、Glasgow Coma Scale (GCS) が3点のものでは9割が死亡するという悪い結果であった。Grade V 群で脳低温療法が施行された症例の平均年齢は56.9歳と V 群全体の平均より有意に低かったが、転帰は Glasgow outcome scale (GOS) の平均が1.4と厳しい結果であっ

表3 重症くも膜下出血例の成績

	1994年	1999年
GOS	2.80±1.69	3.04±1.53
GR + MD	38%	43%
死亡率	40%	29%

GR : 5, MD : 4, SD : 3, PVS : 2, D : 1

た。Grade V 群では入院時の意識レベルが非常に悪い場合は保存療法、それ以外は開頭術や血管内手術が施行され、その転帰も比較的良好であった。

#### 5. 脳低温療法

重症頭部外傷患者に行われていた脳低温療法が、最近、重症の脳梗塞やくも膜下出血患者にも試みられるようになってきている。脳温を32~34 に保つと、脳代謝が下がり、脳浮腫が軽減し、脳保護作用があるとされている。重症くも膜下出血に対する脳低温療法のみまとった報告はないが、1997年の厚生省の班研究<sup>25</sup>では、脳血管攣縮による脳虚血には効果があるものの一次脳損傷にはあまり期待できないという結果であった。最近、神保ら<sup>26</sup>は cyclooxygenase の阻害剤である indomethacin を脳低温療法に併用すると、予後の改善に期待が持てることを報告している。また、小畑ら<sup>27</sup>は可及的早期に術前から脳低温療法を施行することにより Grade V の重症例でも効果があったと報告している。重症くも膜下出血患者に対する脳低温療法の評価については、もう少し症例を積み重ねて検討する必要がある。

#### 6. 未破裂脳動脈瘤に対する治療と新しい研究

くも膜下出血は一端発作が起こると、半数は死亡するか CPAOA になり、未だに予後不良な疾患である。くも膜下出血の原因の8割は脳動脈瘤とされている。従って、脳動脈瘤が破れる前に脳ドックで未破裂脳動脈瘤を見つけて手術しようという考えがある。斉藤ら<sup>28</sup>の無症候性未破裂脳動脈瘤の手術適応をあげると、年齢は70歳以下、十分な社会活動を行っている、心疾患や重篤な合併症がない、MRI で脳虚血性変化が少ない、動脈瘤が5mmより大きい、動脈瘤に bleb が見られる、経過中に動脈瘤の増大が見られる、Informed consent が得られる、である。従来、未破裂脳動脈瘤の破裂率は年間1~2%といわれていた<sup>29,30</sup>。未破裂脳動脈瘤の手術による死亡率は極めて少なく、morbidity は3.1~5.5%と報告されている<sup>28,29</sup>。このデータが未破裂脳動脈瘤を手術する根拠となっていた。最近、年間の破裂率が0.05%という論文<sup>31</sup>が New England J. Medicine に発表され、議論的となっている。これが事実なら手術する根拠がなくなり、脳神経外科医にとっては死活問題にもなりかねない。この論文の母集団には海綿静脈洞部の破裂しにくい場所の動脈瘤が多く含まれているという反論もある。

そこで、わが国で来年から未破裂脳動脈瘤を登録して、

その破裂率や治療のリスクを明らかにしようとする日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査 UCAS Japan が日本脳神経外科学会で開始される予定である。エントリーされる症例は、診断ガイドラインに基づいて0.5テスラ以上のMRIまたはヘリカルCTを用いて診断されたか、脳血管撮影により診断されたもの、直径3mm以上の動脈瘤、脳神経外科医または放射線科専門医が診断したものである。結果がでるには5年くらいかかるが、今後の未破裂脳動脈瘤の治療のガイドラインが示されることを期待したい。

## 謝 辞

本論文中の3D-CTAのフィルムを提供して頂きました田岡病院脳神経外科部長の村山佳久先生に感謝申し上げます。

## 文 献

- McKissock, W., Richardson, A., Taylor, J.: Primary intracerebral hemorrhage: A controlled trial of surgical and conservative treatment in 180 unselected cases. *Lancet* ii: 221-226, 1961
- 金谷春之: 高血圧性脳出血の治療の現況 - 全国調査の成績より - . *脳卒中*, 12: 509-524, 1990
- 稲田良宣, 斉藤昭人, 藤津和彦, 桑原武夫 他: 被殻出血急性期の治療方針 - 血腫拡大因子と意図的低下血圧治療 - . *高血圧性脳出血の治療* 2: 145-154, 1987
- 本藤秀樹: 脳血管障害と高血圧管理 - 脳出血急性期(外科の立場から) - . *脳卒中*, 19: 432-436, 1977
- Backlund, E-O., von Holst, H.: Controlled subtotal evacuation of intracerebral hematomas by stereotactic technique. *Surg. Neurol.*, 9: 99-101, 1978
- 土井英史, 森脇 宏, 駒井則彦, 岩本宗久: 高血圧性脳出血に対する定位的血腫溶解排除法. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* 22: 461-467, 1982
- Matsumoto, K., Hondo, H.: CT-guided stereotactic evacuation of hypertensive intracerebral hematomas. *J. Neurosurg.*, 61: 440-448, 1984
- Watanabe, E., Watanabe, T., Manaka, S., Mayanagi, Y., et al.: Three dimensional digitizer (neuronavigator): A new equipment for computed tomography-guided stereotactic surgery. *Surg. Neurol.*, 27: 543-547, 1987
- Auer, L.M.: Endoscopic evacuation of intracranial hematomas. *Neurosurgeons* 6: 381-388, 1987
- 黒田清司, 小川 彰: 脳内血腫除去術 *Neuroendoscopic Surgery - 神経内視鏡の基礎知識と手術手技* (佐藤 修監, 大井静雄編), 三輪書店, 東京, 1996 pp193-198
- Hondo, H., Nishitani, K., Izumitani, T., Shichijo, F., Matsumoto, K.: CT controlled stereotactic aspiration surgery for hypertensive brain hemorrhage using ultrasonic hematoma aspirator. *Brain hemorrhage '95* (Kanno, T. ed), Neuron Publ Co, Tokyo, 1995, pp99-105
- 本藤秀樹: 高血圧性脳出血に対する手術法と手術適応 - 定位法を中心に - . *脳外誌* 8: 69-76, 1999
- 藤岡正導: 被殻出血の治療方針と予後: 重症例に対するCT誘導定位脳手術の治療成績. 第25回日本脳卒中学会総会プログラム 2000, pp57
- 桜井芳明: 東北地方皮質下出血(特発性)調査報告. *脳卒中* 9: 579-583, 1987
- 森 悦朗: 無作為化対照試験 - 外科治療が内科的治療に勝るとい証拠を得るための方法論. *脳外誌* 9: 409-415, 2000
- 第3回日本脳出血学会世話人会議事録, 1999
- 加藤庸子, 片田和廣, 佐野公俊, 小倉祐子 他: 脳動脈瘤治療戦略への3D-CT angiographyおよび仮想内視鏡の応用. *臨床放射線* 44巻(10月臨時増刊号), *脳のイメージング update - 解剖から治療まで* -, 金原出版, 東京, 1999, pp1384-1392
- Carviy Nievas, M.N., Hollerhage, H.G.: Risk of intraoperative aneurysm clip slippage: A new experience with titanium aneurysm clips. *J. Neurosurg.*, 92: 478-480, 2000
- Van Loon, J.J., Yousry, T.A., Fink, U., Seelos, K.C., et al.: Postoperative spiral computed tomography and magnetic resonance angiography after aneurysm clipping with titanium clips. *Neurosurg.*, 41: 851-856, 1997
- 瀧本洋司, 早川 徹: 神経内視鏡(軟性)による脳神経外科手術. *脳外* 23: 111-116, 1995
- Taniguchi, M., Takimoto, H., Yoshimine, T., Shimada, N., et al.: Application of a rigid endoscope to the microsurgical management of 54 cerebral aneurysms: results in 48 patients. *J. Neurosurg.* 91: 231-237, 1999
- 本藤秀樹, 瀧本 理, 高瀬憲作, 櫻原道治 他: 脳動脈瘤手術における神経内視鏡の使用経験. *徳島中*

- 病医誌 21 : 1 5 ,1999
- 23 . Taneda, M., Kato, A., Yoshimine, T., Hayakawa, T. : Endoscopic-image display system mounted on the surgical microscope. *Minim. Invas. Neurosurg.*, 38 : 85 86 ,1995
- 24 . 菅 貞郎 : クモ膜下出血の治療指針 . 第25回日本脳卒中学会総会プログラム 2000 pp 8
- 25 . 片岡喜由 : 軽微低体温療法による脳卒中治療の基礎的検討と臨床手技の確立に関する研究 . 163 173 ,1997
- 26 . 神保洋之 , 土肥謙二 , 今泉陽一 , 豊田 泉 他 : 重症くも膜下出血に対するPharmacological Brain Hypothermia の試み . *The Mt. Fuji Workshop on CVD* 18 : 177 180 2000
- 27 . 小畑仁司 , 田中英夫 , 多田裕一 , 大野正博 他 : 重症くも膜下出血に対する早期脳低温療法 . 第3回日本脳低温療法研究会抄録集 2000
- 28 . 斉藤 勇 : 無症候性脳動脈瘤 : その対応と問題点 . *脳外* 24 : 875 884 ,1996
- 29 . 浅利正二 : 長期予後の分析による未破裂脳動脈瘤の management . *脳卒中の外科* 20 : 7 13 ,1992
- 30 . Juvela, S., Porras, M., Heiskanen, O. : Natural history of unruptured intracranial aneurysms : a long-term follow-up study. *J. Neurosurg.*, 79 : 174 182 ,1993
- 31 . Unruptured intracranial aneurysms--risk of rupture and risks of surgical intervention. *International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. N. Eng. J. Med.*, 339 : 1725 1733 ,1998

## *Recent advances in the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage*

*Hideki Hondo, Osamu Takimoto, Kensaku Takase, and Michiharu Kashihara*

*Department of Neurosurgery, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

We reviewed recent advances in the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage (HIH) and subarachnoid hemorrhage (SAH). The mortality rate of patients with HIH, approximately 50% in McKissock's time (around 1960), was reduced to 20% due to the dissemination of improved diagnostic imaging technologies, advances in medical and surgical treatment regimens, and an increase in the detection rate of mild cases of HIH. On the other hand, the mortality rate of SAH patients remained unchanged (approximately 50%) because patients experiencing the insult were often of advanced age and because the number of patients graded as poor has increased.

To treat patients with HIH, we developed a new surgical approach that we call "CT-guided stereotactic aspiration surgery (SAS)". We also devised an ultrasonic hematoma aspirator. SAS is beginning to supplant conventional open surgery. SAS may be indicated for patients with putaminal hemorrhage where the hematoma volume is greater than 30ml, and for patients with cerebellar hemorrhage with a hematoma volume greater than 15ml. On the other hand, open surgery may be indicated for patients with subcortical hemorrhage where the hematoma volume is greater than 40ml. It is not indicated for patients with pontine and thalamic hemorrhage. The efficacy and safety of SAS in patients with pontine and thalamic hemorrhage remain to be determined and to our knowledge, no randomized study of role of SAS in patients with HIH has been reported. Such a study (Surgical Trial in Intracerebral Hemorrhage, STICH) is planned in the UK to ascertain operative indications.

There have been some advances with respect to diagnostic equipment and the management of SAH. Three-dimensional CT angiography (3D-CTA), using a helical CT scan, and magnetic resonance imaging angiography (MRA) have yielded superior images of cerebral aneurysms when compared with digital subtraction angiography (DSA). The titanium clip markedly reduces metallic artifacts on CT images. The complete clipping of aneurysms with titanium clips can be ascertained by postoperative 3D-CTA. A recent Japanese cooperative study revealed a decrease in the mortality rate of SAH patients graded as poor. However, grade V patients (World Federation of Neurological Surgery) continue to have a poor outcome. Mild hypothermia induced with indomethacine, an antagonist of cyclooxygenase, may improve the treatment outcome. The cumulative rate of rupture of cerebral aneurysms was estimated at approximately 1 - 2% per year, however a recent paper shows it to be 0.05% per year. An unruptured cerebral aneurysms study (UCAS Japan) will start next year in Japan. It will reveal rupture risk and the risks inherent in surgical intervention in patients with unruptured cerebral aneurysms.

Key words : intracerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, aneurysm, randomized study, UCAS Japan

## 脳血管内治療

佐藤 浩一, 松原 俊二, 中嶋 教夫, 永廣 信治

徳島大学脳神経外科学講座

(平成12年9月18日受付)

### はじめに

脳卒中の治療は一つの転換点にさしかかっている。その要因のひとつは血管内治療手技の進歩にある。血管内手技による脳卒中治療の最近の現状を報告する。

脳血管障害は大きく出血性脳血管障害と閉塞性脳血管障害に二分され、出血性脳血管障害には、脳出血とくも膜下出血がある。脳出血は脳動静脈奇形によるものなど特殊な場合を除き、脳血管内治療の対象とはならないが、くも膜下出血は血管内治療の進歩により治療法が大きく変わろうとしている。くも膜下出血の多くは脳動脈瘤の破裂が原因であり、従来より開頭術による動脈瘤ネッククリッピングが行われていたが、近年、プラチナ性 detachable coil を用いた塞栓術が行われるようになった<sup>1)</sup>。これは大腿動脈から細いカテーテルを頭蓋内動脈瘤に挿入し、動脈瘤内をコイルで閉塞して再破裂を予防するというものである。開頭術を必要とせず、未破裂の動脈瘤に対しても同様の処置が可能である。現在までに我々は100例ほどの脳動脈瘤症例を塞栓術により治療したが、外科的処置と遜色ない結果が得られている。特に高齢者や neck clipping の困難な部位の動脈瘤については、開頭術より成績が良好な印象を得ている<sup>2,3)</sup>。

一方、閉塞性脳血管障害はラクナ梗塞、アテローム血栓性梗塞、脳塞栓症などに分類されるが、血管内治療が従来の治療法に比し有効性が高いと考えられるのは心原生脳塞栓である。これは心腔内の血栓が飛散し脳動脈を閉塞するものであり、かなり広範な神経脱落症状が突発性に完成することが特徴的である。内頸動脈塞栓性閉塞の半数、中大脳動脈閉塞の1/4の症例が死亡するなど、生命予後にも影響する疾患である。こういった症例への線溶療法は出血性梗塞を増加させるのみであり、禁忌であると従来は考えられていた。最近の血管内手術では、

発症から数時間以内の超早期にこれらの閉塞した血栓のごく近傍または血栓内に細いカテーテルを挿入し、直接線溶剤を注入し、再開通させる<sup>4,8)</sup>。再開通に伴い、麻痺していた手が動き出すなどの著効例もしばしば見られる。最近では diffusion MRI などの画像診断の進歩により penumbra の部分をかなり正確に把握できるようになり、治療の適否についても厳密な検討が可能になりつつある。また、アテローム血栓性脳梗塞の一つである内頸動脈起始部狭窄症については、外科的な内膜除去術が確立された治療とされているものの、高齢者および治療困難な冠動脈疾患や全身状態不良例ではステント挿入による治療も試みている。塞栓性合併症や再狭窄などの問題は存在するが、今後の進歩が期待される領域である<sup>9,10)</sup>。それぞれの疾患ごとに、実際の症例・成績・今後の課題などを提示する。

### 1. 脳動脈瘤

#### 対象および方法

1994年以降、Interlocking detachable coil (IDC) あるいは Guglielmi detachable coil (GDC) (図1) を用いて治療した脳動脈瘤症例101例(105個)を対象とした。年齢は26~88歳、女性71例、男性30例で、動脈瘤の発症形式はくも膜下出血:45個、圧迫症状:8個、無症状:35個であった。動脈瘤の部位は carotid cave:23, basilar artery bifurcation:21, internal carotid artery-posterior communicating artery (IC-PC):10, basilar artery trunk:5, vertebral artery dissection:7, anterior cerebral artery:5, superior cerebellar artery:5(例)などであった。塞栓手技は局所あるいは全身麻酔下に大腿動脈を穿刺し、7F程度のカテーテルシースを挿入した。ここから6F程度の親カテーテルを内頸動脈あるいは椎



図1 GDC (Guglielmi detachable coil): コイルとシャフトの接合部分が電気分解により離脱する。

骨動脈に挿入した。この内部に2 - 3Fのマイクロカテーテルを進め脳動脈瘤まで挿入した。このマイクロカテーテルを通して、detachable coilを動脈瘤内に挿入し、動脈瘤内に挿入され安定しており、親動脈の血流を障害していないことが確認できればシャフトを少しずらし、あるいは数ボルトの電流を流して、コイルを離脱した(図2)。この操作を繰り返し脳動脈瘤を完全に閉塞するまでコイルを挿入した。コイルが親動脈に突出するようであればその時点で手技を終了した。実際に行った治療手技は、瘤内塞栓術: 78個, 親動脈閉塞: 5個, 瘤内塞栓術と親動脈閉塞の併用: 3個, 試行のみ: 19個であった。

## 結果

くも膜下出血45症例の転帰は Good Recovery: 22例, Moderate Disabled: 7例, Severe Disabled: 7例,

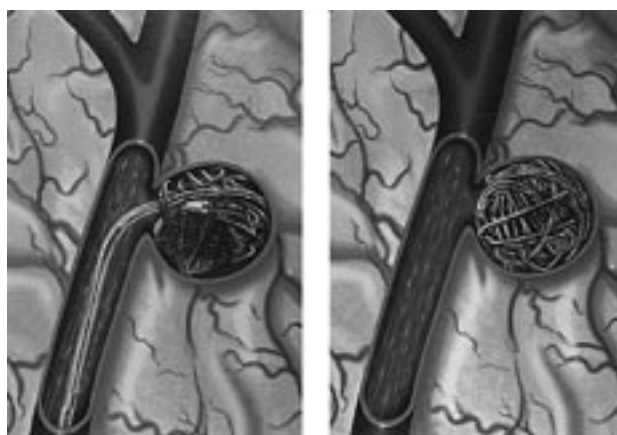


図2 左: 脳動脈瘤にマイクロカテーテルを挿入し, detachable coilを動脈瘤内に挿入しているところ。右: 治療が終了しマイクロカテーテルも抜去したところ。

Vegetative State: 5, Dead: 4例であり, 術前の Hunt and Kosnik grade III-Vの症例が28例(64%), posterior circulationのものが32例(72%)で, さらに23例(52%)が70歳以上の高齢者であったことから考えると, 外科的手術に比し遜色のない結果と思われる。圧迫症状の8症例では6例で症状の改善がみられたが, このうち2例は数カ月後に頭蓋内出血あるいは肺炎により死亡した。無症状の動脈瘤患者における悪化例はなかった。術中の合併症は, 後大脳動脈閉塞が2例, coil migrationが1例, 血管閉塞を伴わない一過性の脳虚血症状が2例にみられたが, 症状の残存したものはなく, 術中破裂もなかった。遅発性合併症として, vasospasmの時期に一致した脳梗塞が2例, 閉塞後の再出血が2例にみられ, 出血した2例は死亡した。

症例を提示する。症例1はくも膜下出血で発症した脳底動脈幹部の動脈瘤である(図3)。血管内治療により動脈瘤をほぼ完全な閉塞が得られ, 経過良好で退院した(図4)。症例2は未破裂無症候性の動脈瘤症例であり, 血管内手術により, 血管撮影上ほぼ動脈瘤を閉塞出来た(図5)。

## 考察

くも膜下出血をきたした破裂脳動脈瘤に対する治療は, 再出血予防のための開頭ネッククリッピングが確立された手段となっている。これは頭蓋骨を一時的に除去し, くも膜と脳の間で破裂した脳動脈瘤を探し, 金属製のクリップで止血するという血管の外からの治療である。これに対して1980年代後半に急速に進歩した頭蓋内血管へのマイクロカテーテル挿入技術を応用して, 動脈瘤の中に, 血管内からカテーテルを挿入して治療しようという

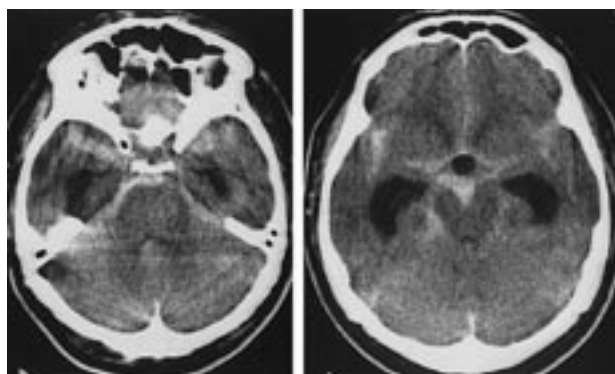


図3 60歳: 男性(症例1)のCT像, くも膜下出血と水頭症を認める。くも膜下出血の重症度は Hunt and Kosnik grade IVであった。

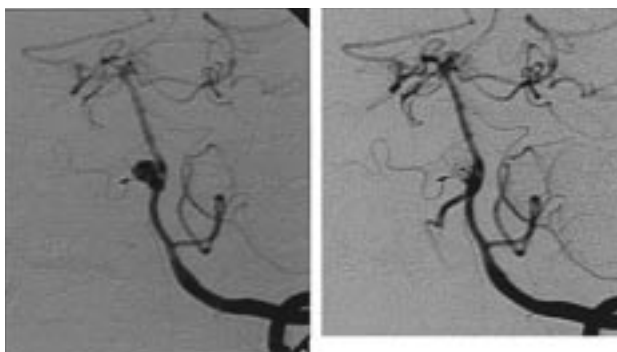


図4 左：症例1の椎骨動脈撮影で脳底動脈中央部（窓形成部）に動脈瘤を認める。右：コイル塞栓術により治療した直後の血管撮影で、動脈瘤はほぼ消失している。1ヶ月後後遺症なく退院した。

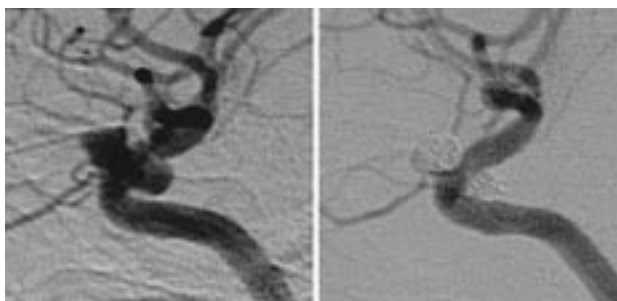


図5 左：54歳，男性（症例2）の頸動脈撮影であり眼動脈分岐部付近に2個の動脈瘤を認めるが，症状はなかった。右：塞栓術後の血管撮影で動脈瘤は消失している。

血管内治療が発達してきた。脳動脈瘤については Guglielmi らによって開発された<sup>1)</sup>，電気分解による離脱可能コイルがその安全性の高さで広く使用されるようになった。

我が国では1997年より一般に使用されることとなり，我々の症例でも血管内治療を行っているが，初期に危惧されたカテーテルやコイルによる術中破裂は1例も見られていない。また後頭蓋窩の動脈瘤や高齢者の比率が高いことなどを考えると，開頭ネッククリッピングに匹敵する結果は非常にすぐれていると思われる。ただ，治療効果の長期的永続性については，やはりクリッピングに比してやや劣るとの見解もあり，今後の長期経過観察の結果を待つ必要がある。いずれにしても，脳動脈瘤に対する血管内手術は術中操作を慎重に行えば，必ずしも risk の高い手技ではなく，くも膜下出血重症例や，クリッピング困難な部位の動脈瘤，高齢者などに対しては試みてよいと思われる。しかし圧迫症状で発症する大型動脈瘤では，neck 部分の親動脈を含む閉塞が行えない場

合，治療効果は一時的である可能性が高く，現時点では長期的効果の面で限界があると思われた<sup>2,3)</sup>。

## 2. 急性期脳主幹動脈閉塞症例に対する局所線溶療法

### 対象と方法

発症から24時間以内の急性期脳梗塞患者で，CT 上閉塞病変に対応すると考えられる部位に，まだ low density area の出現を認めないが，脳血管撮影により明かに脳主幹動脈の閉塞を認め，それに対応する臨床症状がみられた94例で動脈内局所線溶療法を行った。初期の57例（Ⅰ群）では，頸動脈または，椎骨動脈内に通常の血管撮影用カテーテルを置き，血管撮影後引き続き urokinase（UK）24万単位を20ml の生食に溶解し10分間で注入した。UK の注入は，原則として血管撮影により完全再開通が得られることを目標とし，UK 注入と血管撮影を繰り返し行った。但し UK の最大投与量は120万単位までとした。最近の37例（Ⅱ群）では超選択的にマイクロカテーテルを閉塞部位まで挿入し，UK は24万単位（Ⅱa群），tissue plasminogen activator（t-PA は200万単位（Ⅱb群）を20ml の生食に溶解し，持続注入機を用い20分間で投与した。さらにⅡ群では guide wire による血栓の piercing が可能な症例には，血栓内あるいは血栓の遠位部からの投与も行った。UK の最大投与量は120万単位，t-PA の最大量は2000万単位とした。血管撮影で，若干の狭窄は残存しても，ほぼ末梢の全領域が描出されるようになったものを，完全再開通とし，閉塞断端の遠位への移動はみられるものの全領域の描出にいたらなかったものは，部分再開通とした，heparin は血管撮影開始時の投与のみを原則とした。

### 結果

結果初期の選択的 UK 投与群57例（Ⅰ群）の内訳は内頸動脈閉塞症21例，中大脳動脈閉塞症21例，後大脳動脈閉塞症1例，脳底動脈閉塞症14例であった。その後超選択的投与を行った37例（Ⅱ群）では，UK を投与したⅡa群が19例（内頸動脈閉塞症8例，中大脳動脈閉塞症11例）で，t-PA を投与したⅡb群が18例（内頸動脈閉塞症7例，中大脳動脈閉塞症9例，脳底動脈閉塞症2例）であった。

内頸動脈閉塞症，Ⅰ群の21例では52.3%（11例）がサイホン部の閉塞で，UK 注入時に完全な再開通を認めた症例はないが，52.3%（11例）で注入時部分再開通が得



られ、4例で数日以内に症状が消失した。出血性梗塞は33%（7例）で見られたが、血腫を形成したものは2例であった。日本脳卒中学会共同研究の報告(Suzuki, 1987)の塞栓性内頸動脈閉塞症と、我々の症例の2ヵ月後の予後を比較してみると、日本脳卒中学会共同研究ではexcellentまたはgoodの症例は5.5%（3/55例）であったが、我々のI群でのgood以上の症例は28%（6/21例）であり、 $\chi^2$ 乗検定、1%の危険率で有意な改善を認めた。しかしながら、IIa群、IIb群では改善がみられなかった。

中大脳動脈閉塞症において、I群の21例では、ほぼ完全な再開通を認めたのは52.4%（11例）で、この内5例で劇的な症状の改善が得られた。IIa群で完全再開通が得られたのは63.6%（7/11例）、IIb群では77.7%（7/9例）であり、IIb群での再開通が多い傾向がみられた。出血性梗塞はI群で33.3%（7/21例）、IIa群はやや少なく18.2%（2/11例）、IIb群ではやや増加し44.4%（4/9例）であった。次にこれらの症例の予後を保存的治療を行った共同研究(Suzuki, 1987)の塞栓性中大脳動脈閉塞例と比較してみると、共同研究ではexcellentまたはgoodの予後良好例は20.0%（18/90例）であった。したがってI群、IIa群では有意差を認めなかったが、t-PAを用いたIIb群では66.7%（6/9例）と有意に良好であった。

脳底動脈閉塞症においては、I群の14例のうち8例が突然発症しており、1例を除き半昏睡で来院し、これら7例中5例で部分再開通を得られた。これらの症例は半昏睡、両側Babinski陽性、除脳硬直の状態から2-3日で、ほぼ意識清明になるという劇的な回復がみられた。出血性梗塞は1例で見られたが、予後には影響を与えなかった。日本脳卒中学会共同研究と予後を比較してみると、共同研究のexcellentまたはgoodの症例は11.8%（2/17例）であったが、我々のI群では42.9%（6/14例）と有意に予後良好な症例が多かった。

全ての症例において、完全あるいは部分再開通が得られた55例の中で、excellentあるいはgoodの症例は、治療開始が発症後4時間以内であったものに多かった。4時間目までに治療を開始することが、症状の改善を得るために重要な点と思われた。

動脈内血栓溶解療法が有効であった中大脳動脈閉塞症（症例3）を提示する。（図6-10）

## 考察

脑梗塞に対する線溶療法は1950年代中期に行われたplasminを用いた治療に始まり、初期より動脈内投与の手段も存在した。しかしながらFletcherら（1976）によるパイロットスタディの結果は、脑梗塞の患者に、理

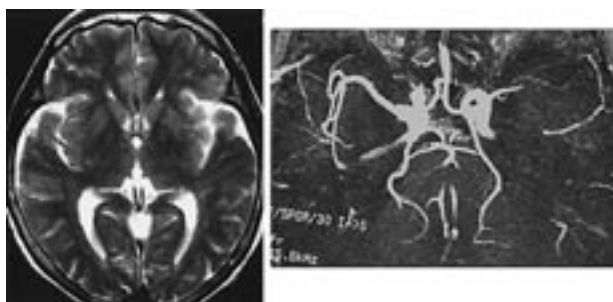


図6 左：突然右片麻痺と全失語症をきたした、66歳：女性（症例3）のMRI（T2WI）である。発症から4時間目のため異常を指摘できない。右：同時に撮影したMRAでは左中大脳動脈閉塞を認める。

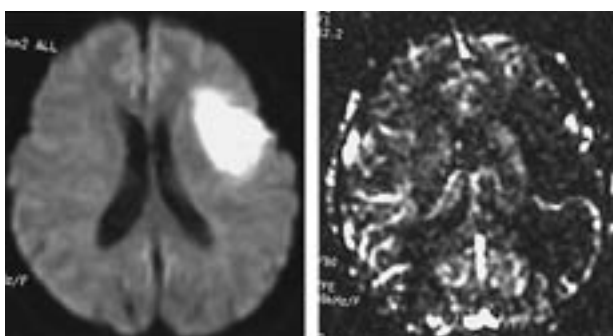


図7 左：diffusion MRI（拡散強調画像）では前頭葉前方に脳虚血を示す高信号域が見られる。右：Perfusion MRI（血流画像）では左大脳半球に広範囲な血流低下部分が推測される。

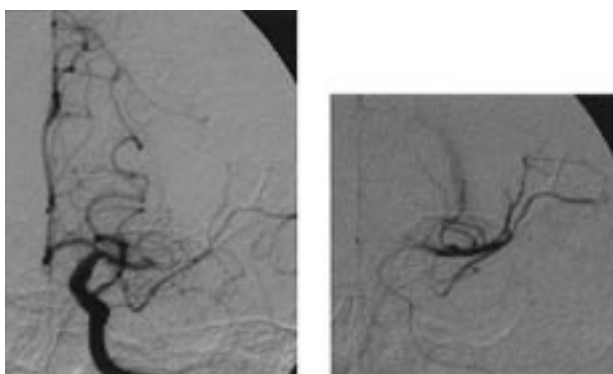


図8 左：左内頸動脈撮影前後像で、中大脳動脈の閉塞を認める。右：閉塞部分にマイクロカテーテルを挿入して、urokinaseを注入した後、造影しているところで、部分再開通を認める。

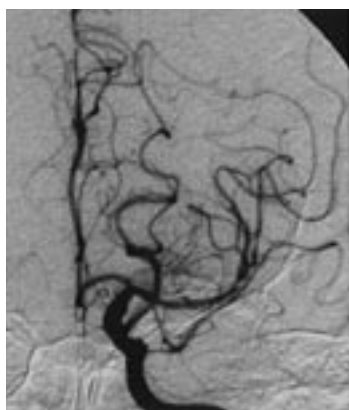


図9 ほぼ完全な再開通を認めたところ。

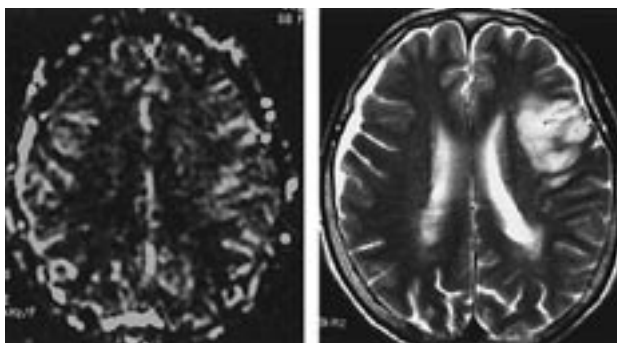


図10 左：治療直後の perfusion MRI 像で血流の左右差が消失している。右：2週間後の MRI (T2WI) では前頭葉前部に梗塞巣を認め(術前の diffusion MRI の領域にほぼ一致する)運動性失語症は残存したが、片麻痺、感覚性失語症はほぼ改善した。

論的に動脈内血栓を溶解できる量の UK (総量300万単位) を静脈内投与したが、症状の改善効果はなく、出血性合併症が増加させた。これ以降、北米を中心とした地域では脳梗塞に対して、UK 等の線溶剤の投与は禁忌に近いと考えられている。我国においては、少量の6万単位/日の点滴静注が有効量とされ、広く行われている。脳梗塞は脳主幹動脈および皮質動脈の閉塞と穿通枝梗塞に分けられ、急性期再開通が議論になるのは主幹動脈皮質動脈の閉塞である。脳主幹動脈閉塞症に対する局所線溶療法の臨床効果を左右する主要な因子として、まず再開通が得られるか否か、次に脳組織に可逆性が残っているかどうか、そして出血性梗塞あるいは、脳浮腫など再開通による合併症を予防出来るか否か、の3点が挙げられる。我々の症例からもこの可逆性の残存には、発症からの時間が大きく関与しており、早期発見・早期治療がこういった病態では最も重要であろうと思われた<sup>4,8)</sup>。

脳主幹動脈閉塞により還流不全に陥った領域の脳組織は一般的にその領域の中央部から周辺部へ向かって時間の経過と共に回復不能な状態が拡大していき、やがてその周辺部に機能回復可能な penumbra が残存するとされる。一般的には SPECT (single photon emission computed tomography) などの血流測定から penumbra を推定する方法が試みられている。最近 MRI の進歩によりこの虚血領域と penumbra が描出可能となりつつあり、詳細は別項に譲るが、diffusion MRI と perfusion MRI によりこの領域をかなり正確に描出可能となってきた。今後の画像診断の進歩により、正確に病態が把握できれば、さらに合併症を減らして再開通療法が行えるようになると思われる。最近発症から3時間以内の脳梗塞についても t-PA 静脈内投与による治療の有効性が認められ、北米を中心に実地臨床に応用されている。t-PA を静脈内投与する利点は、早く治療を開始できることである、ただ最近のヨーロッパの静脈内線溶療法の結果はかなり否定的で、初期診断の僅かな判断の差が出血性合併症につながっている可能性が存在する。この点で動脈内局所線溶療法は、(1) 血管撮影により閉塞部位、側副血行路など病態が十分把握された上で治療が開始される。(2) 再開通が確認されればそれ以上の過量投与は止められる。(3) dissecting aneurysm, 脳動脈瘤, 脳動静脈奇形など出血性病変の把握も可能で、不慮の出血性合併症を未然に防げるなどの利点がある。患者が直ちに脳卒中を専門的に治療する施設 (Stroke care unit) に搬送可能であれば局所線溶療法を行い、それが不可能であれば t-PA の静脈内投与を施行するといった分別が必要になるとと思われる。

### 3. 動脈硬化性狭窄性病変に対するステント留置術

#### 対象と方法

対象は11例(男性10例, 女性1例)の動脈硬化性狭窄閉塞性病変で、その部位は内頸動脈起始部: 9, 椎骨動脈起始部: 1, 鎖骨下動脈: 1, である。挿入したステントは Palmaz-Schatz stent: 1, Palmatz stent: 1 (図11), EG wall stent: 8 (図12), SMART stent: 1, である。全例局所麻酔下に全身ヘパリン化を行い、ステントを挿入するための前拡張を行った後、ステントを挿入し拡張した。内頸動脈狭窄症においては全ての症例で、一時ペーシングカテーテルを挿入し徐脈に備え、さらに後拡張を行う際には拡張前に atropine の投与と distal

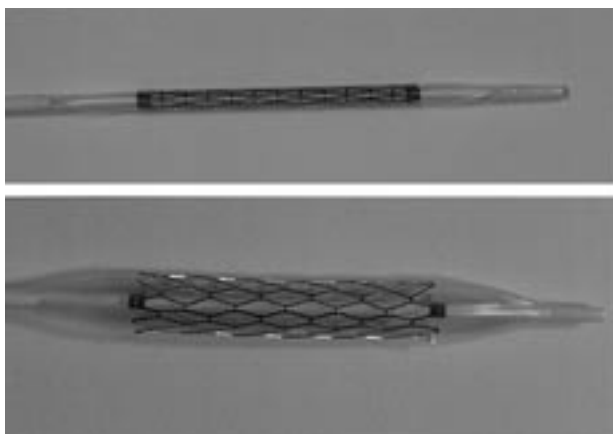


図11 Palmaz stent : バルーンカテーテルに装着され、バルーンを拡張することによりステントが拡張される。

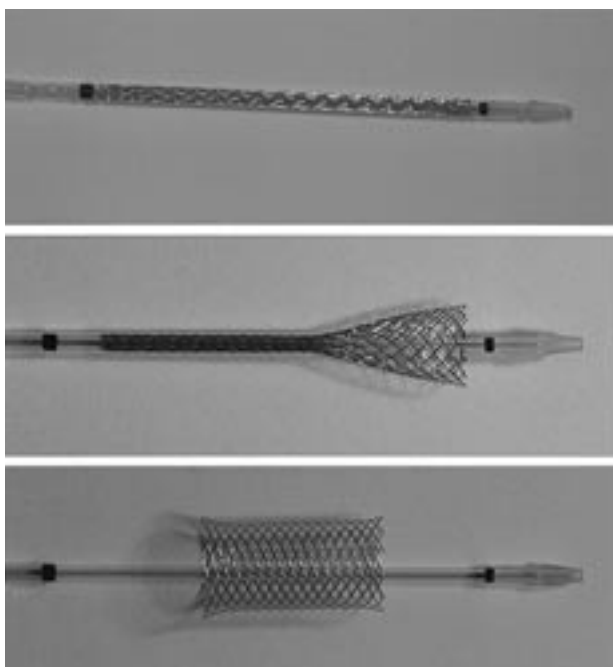


図12 Wall stent : カテーテルシャフトとスリーブ(鞘)の間にステントが保持されている。スリーブを引くと自己拡張型のステントが拡張する。

protective balloon を使用した。椎骨動脈狭窄症においてはステント挿入前に鎖骨下動脈を coaxial balloon catheter で遮断し distal embolization を予防した。術後24時間の全身 heparin 化を持続し、その後は抗血小板剤あるいは経口抗凝固剤の投与を行った。

#### 結果

全例で30%以下の狭窄率への拡張が可能であった。全

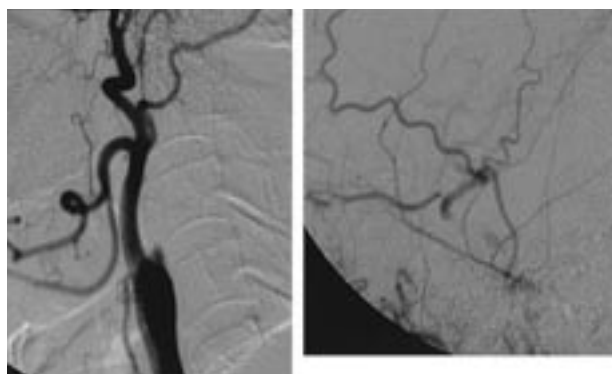


図13 突然失語症をきたした60歳：男性(症例4)の左頸動脈撮影影である。左：内頸動脈は起始部で閉塞している。右：眼動脈などを介した側副血行路が見られる。

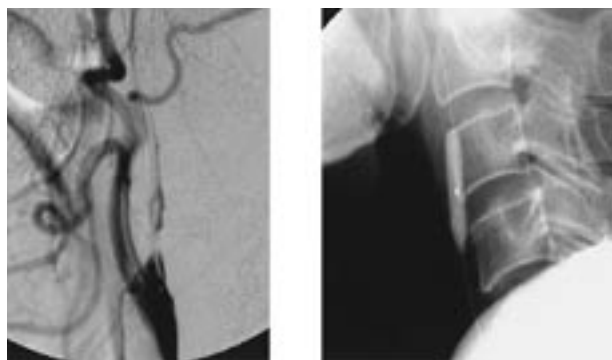


図14 左：Urokinase の動脈内投与により僅かに再開通が見られるが不十分である。右：Balloon catheter によるステントが通過できる程度に拡張した。

ての症例で目標とした部位にステントを挿入できた。残念ながら1例で distal balloon protection を行ったにもかかわらず distal embolization による脳虚血症状が出現し、永続化した。1例で半年後に in stent stenosis を50%程度認めたと、臨床症状の出現はなく、その後は狭窄の進行はない。他の症例は1年以内の follow-up で現在のところ有意な再狭窄あるいは臨床症状の再発を認めていない。

動脈硬化性内頸動脈狭窄症の急性閉塞に対してステントを挿入した60歳男性(症例4)を提示する(図13 15)。

#### 考察

脳血管に対する血管形成術は、心血管に対する PTCA が開始された時期にそれほど遅れずに報告がなされている。ただ対象となる病変部位は椎骨動脈起始部などに限られていた。その後の PTCA の普及に比して脳動脈の血管形成術は、脳動脈が微小な血栓塞栓でも重篤な症状

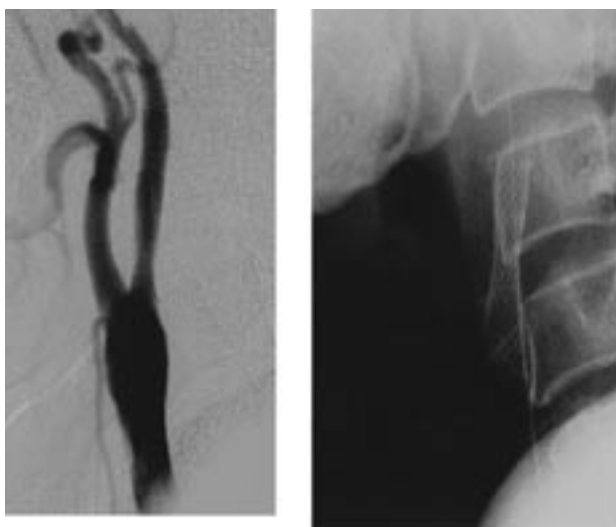


図15 左：ステントの挿入により十分な拡張が得られている。右：ステントの挿入状態である。

を出してしまう可能性を有していることから、一部で試みられるにとどまっていた。近年のカテーテル材料の進歩や、ステント使用により脳血管に対する血管形成術が広がりを見せている。特に従来の balloon catheter のみを使用した血管形成術では、壁解離や急性閉塞をきたした場合それに対応する処置がなかった。ステントのバックアップによりこのような状況からの血管壁の修復が可能になったばかりでなく、最初からステントを挿入すること（プライマリーステンティング）で危険性そのものを減少させることが可能となった。特に内頸動脈起始部病変は内膜除去術（CEA）という確立された手術においても、その合併症の率が常に議論されている。こういった状況の中では balloon catheter のみを用いた血管形成術ではリスクの面で比較にならず、プライマリーステンティングが導入された<sup>9,10</sup>。ただ我々の症例でも1例に見られたように、現在の distal balloon protection を行っても安全性は完全ではない。ただ、高齢者、重度の合併症を有する症例、反対側内頸動脈閉塞を伴う症例などにも、局所麻酔下に短時間の血流遮断で適用可能であり、非常に有効な方法と思われる。今後は塞栓防止技術をさらに発展させ、安全性を確立するとともに、再狭窄に対する長期的対策も検討されるべきであろう。

おわりに

脳動脈瘤，脳塞栓，脳動脈狭窄症に対する脳血管内手

術の実際について、症例を示しながら提示した。これらの疾患に対する近年の血管内手術は、画期的な治療法のひとつとなっている。ただ、技術的進歩が日進月歩であることは、最近の潮流である根拠に基づいた医療（EBM）と適合させることが困難な面もあり、我が国の医療での実績を信頼にたる根拠として世界に発信する努力も必要であろう。今後は長期的な効果の確認やさらなる安全性の確立を検討しながら、実際の臨床に応用されるべきと考えられる。

## 文 献

- 1) Guglielmi, G., Vinuela, F., Dion, J., Duckwiler, G. et al.: Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. *J. Neurosurg.*, 75: 8-14, 1991
- 2) 佐藤浩一, 里見淳一郎, 中嶋教夫, 永廣信治: Posterior circulation aneurysm に対する detachable coil を用いた血管内治療. *The Mt. Fuji Workshop on CVD*, 17: 92-94, 1999
- 3) Satoh, K., Satomi, J., Nakajima, N., Nagahiro, S., : Endovascular treatment using detachable coils for non-ruptured intracranial aneurysm. *Interventional Neuroradiology* 5 (Suppl): 67-70, 1999
- 4) 佐藤浩一, 岩野健造, 上田 伸, 松本圭蔵: 頭蓋内主幹動脈閉塞急性期症例に対するウロキナーゼ動注療法の試み. *脳神経外科* 16: 67-72, 1988
- 5) 佐藤浩一: 急性期血栓溶解療法, 椎骨脳底動脈系; 適応とタイミング. 菊池晴彦, 中沢省三 (監) *脳神経外科領域における血管内手術法*, へるす出版, 東京, 1991, pp. 139-143
- 6) 佐藤浩一, 上田 伸, 松本圭蔵: 脳主幹動脈閉塞症急性期における局所動脈内 Urokinase 注入療法の効果. *脳卒中*, 12: 607-610, 1990
- 7) 佐藤浩一: 脳主幹動脈閉塞症急性期症例に対する局所線溶療法の有効性に関する検討. *四国医学雑誌* 50: 105-118, 1994
- 8) Satoh, K., Matsubara, S., Ueda, S., Matsumoto, K., : Local thrombolytic therapy in cases of acute major cerebral artery occlusion. *Advances in Interventional Neuroradiology and Intravascular Neurosurgery*, ed by W. Taki, Elsevier Science, Amsterdam, 1996, pp. 483-485
- 9) Phatouros, C. C., Higashida, R. T., Malek, A. M., Meyers,

P. M., et al. : Clinical use of stents for carotid artery disease. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 39 : 809-827, 1999  
10) Vitec, J.J., Roubin, G.S., Al-Mubarek, N., New, G., :

Carotid artery stenting : technical considerations. *AJNR* 21 : 1736-1743, 2000

## *Endovascular treatment for cerebral stroke*

*Koichi Satoh, Shunji Matsubara, Norio Nakajima, and Shinji Nagahiro*

*Department of Neurological Surgery, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

We reported the recent advancement of endovascular treatment for cerebral stroke patients, coil embolization for aneurysm, local fibrinolytic therapy for acute major cerebral artery occlusion and stent implantation for cerebral artery stenosis. Detachable coil embolization was done for 101 patient with (105) cerebral aneurysms. Detachable coil treatment technology for cerebral aneurysms were effective and safe. We treated intraarterial local fibrinolysis for 94 patients of acute major cerebral artery occlusion. Our clinical trial may indicate a better choice for cases with acute ischemic cerebral stroke. Especially early treatment within 4 hours from onset may lead to have more enhance of good clinical improvement. Stent implantation for carotid artery, vertebral artery and subclavian artery was done for 11 patients with arterio-sclerotic stenosis. Stent implantation for cerebral artery stenosis is effective, although we need more safety protection for embolism and prevention technology against restenosis.

Key word : endovascular treatment, aneurysm, detachable coil, urokinase, stent

## 予防とリハビリテーション - 行政の立場から -

佐野雄二\*, 佐藤純子\*, 半井敏章\*\*, 左倉昇\*\*

\*徳島県徳島保健所

\*\*徳島県保健福祉政策課

(平成12年9月19日受付)

脳卒中の予防についての行政の取り組みは「老人保健法」に基づいて、危険因子についての健康教育、健康相談が行われている。本年度開始の第4次計画では高血圧、耐糖能異常、喫煙等に対して「個別健康教育」が取り入れられた。また「21世紀の国民健康づくり運動(健康日本21)」がまとめ、本県も「健康徳島21」(仮称)の策定を検討している。リハビリテーションについては、保険診療として約100カ所の医療機関で行われているが、東部Ⅰ、Ⅱ、南部Ⅰの2次医療圏に偏在している。このため急性期からのリハビリテーションを的確に行えず、県がまとめた「リハビリテーション実態調査報告書」でも、脳卒中発症後1カ月以上経過して開始した例が、24例中に9例あった。平成9年に策定した「徳島県新長期計画」、「徳島県保健医療計画」では、総合リハビリテーション体制の確立を目標としているが、関係機関の協力を仰ぎながら計画の推進に努めたい。

### はじめに

脳卒中は、全国、徳島県ともに死因の第3位を占める重要な疾患であり、更に「寝たきり」の原因の第1位であり、高齢化の進展とともに脳卒中の予防は行政においても重要な課題である。また脳卒中におけるリハビリテーションは、社会復帰を促しADL(activities of daily living)の低下を防ぎ、介護負担を軽減するという意味で、患者や家族のみならず社会にとってもその体制整備は重要である。

「予防」については、危険因子とその対策を保健行政の観点から記し、「リハビリテーション」については、徳島県の現状と課題を示し、徳島県の施策を紹介する。

### 1. 脳卒中の現状

#### (1) 国際比較

人口10万対の年齢調整死亡率は男性の35～74歳では、最も高いキルギスタンが314、最も低いスイスが34で、日本の79という値は先進国では高い方である。75～84歳では、ロシアが3046、アメリカが526で、日本の1001という値は、先進国では高いグループに属している。女性も同じ傾向である。

我が国の脳卒中で特筆すべきは死亡率の低下である。1968年から1994年間で国際的にはポーランドのように死亡率の上昇した国もあるが、我が国の死亡率は著しい改善を示した。1970年代初めには最も高いグループに属していたが、その後の低下は著しく、フィンランドとともに脳卒中死亡率の低下に成功した国とされている。特に1975年から1984年の低下は、世界でも類を見ない程の低下率であった<sup>1)</sup>。

#### (2) 我が国の現状

##### a. 死亡者数

今なお我が国の脳卒中による死亡者数は13万8935人で、総死亡の14.1%を占めている。(平成11年度人口動態)

平成10年は13万8697人で、そのうち脳梗塞による死亡は8万6986人、脳内出血は3万1786人、くも膜下出血は1万4384人であった。

##### b. 死亡率

粗死亡率(人口10万対)の変化は、昭和30年には136.1、昭和40年以降には175.8と上昇を続けた後、低下に転じ平成元年以降は100以下となっている。(平成7年からは死亡診断書の改訂に伴って、死因の記載方法が異なり、

平成9年に111.0,平成11年には110.8となっている。)

「年齢調整死亡率」で見ると、脳卒中全体は昭和40年代以降低下し、昭和26年を100とした場合、平成10年は脳出血全体では男29.3,女22.6となっている。

以上のことから脳卒中全体では、粗死亡率では昭和45年以降低下していたが、近年は低下の程度が鈍っていた。しかし年齢調整死亡率で見れば、この鈍化は高齢者の増加によるものであることがわかる。

### c. 患者数と予後など

全国の患者数は173万人と推計され、発症者のうち1年以内に約5分の1が死亡し、約3分の1が要介助となっている。また、寝たきり老人の約4割が脳卒中患者であり、訪問看護利用者の約4割を占めるのも脳卒中患者である<sup>2)</sup>。

#### (3) 徳島県の現状

徳島県の死亡者数は、平成10年には、脳卒中全体では1,119人(男531人,女588人)で全死亡数の14.6%を占め、悪性新生物,心疾患について第3位である。脳内出血は252人,脳梗塞688人,くも膜下出血98人となっている。粗死亡率(人口10万対)では135.0である<sup>3)</sup>。

粗死亡率の推移をみると、平成7年の死亡診断書の改訂で上昇したものの、その後は漸減している。粗死亡率は全国より高いが、年齢調整死亡率でも、男性では平成7年は全国が99.3に対して、102.5で、全国順位では16位である。女性は全国が64.0に対して55.0であり、全国順位は44位という低い値である。

標準化死亡比(全国100,平成5~9年)では男性99.5,女性90.5であり、全国と比較してわずかに低い値である。また2次医療圏別では、西部I医療圏が男126.1,女127.4と高く、南部Iが男88.4,女82.6と低くなっている。

なお県内の市町村別では男性は、美郷村の177.3,女性では一宇村の203.7が高くなっている。低値を示したのは男性で木頭村の37.6,女性を上勝町の60.4となっている<sup>4)</sup>。

以上のように本県では、粗死亡率の高いのは高齢化率が高いためであり、年齢調整死亡率や標準化死亡比が全国平均に近いことから、脳卒中に関しての特別な発症要因は少ないと考えられる。しかし危険因子の中では、糖尿病の死亡率は全国の上位を占めており、糖尿病対策等を通じて、死亡率を更に低下することができる。また県内では標準化死亡比で見ても地域格差があり、その原因

を明らかにすることは重要である。

## 2. 脳卒中の危険因子

脳卒中発症の危険因子は、高血圧,喫煙,耐糖能異常,多量飲酒,心房細動,肥満である。このうち肥満は高血圧,耐糖能異常の危険因子であり、脳卒中の間接的な危険因子と見なされている。高コレステロール血症については、未だ位置付けはされていなく、議論の多い項目のため詳述する。

高コレステロール血症は、虚血性心疾患における危険因子としての位置づけは確立しているが、脳卒中全体については危険因子として確立されていない<sup>5)</sup>。

病態による分類では、脳出血の発症率とは負の相関があり、脳梗塞については危険因子であるとの報告<sup>6)</sup>と否定的な報告<sup>5)</sup>があった。最近になって国外ではアテローム血栓性梗塞と低HDL血症と関係があるとの報告が多くなり<sup>7)</sup>、我が国においてもLDLコレステロールとの関係が報告されるようになった<sup>8)</sup>。

今後は我が国でも、脳梗塞,それも従来多かったラクナ梗塞からアテローム血栓性梗塞が増加するに従って、コレステロールが危険因子となる可能性が考えられる。

以上のようにコレステロールと脳卒中の関連は議論が多いが、一方では治療による高コレステロール血症の改善は、脳梗塞の発症率を下げると言う報告がされている<sup>9)</sup>。脳卒中との関連は別にして、高コレステロール血症は虚血性心疾患の主要な危険因子であり、その治療が重要である事は言うまでもない。

## 3. 行政の予防への取り組み

脳卒中の予防については、薬物投与や手術など内科,外科的な予防もあるが、行政では生活習慣の改善による危険因子に対する対策が主体である。

### (1) 老人保健法

昭和57年に老人保健法が制定され、循環器疾患を中心とする生活習慣病予防を目的として基本健康診査(一般健康診査)が実施され、現在、検査結果に基づいて、医療機関への受診勧奨や健康教育,健康相談が市町村で行われている。

事業内容としては、先に述べた健康教育,健康相談,健康診査の他、健康手帳の交付,機能訓練,訪問相談が

実施されている。

平成12年度から、第4次計画がスタートしたが、これまで集団で行われてきた健康教育に個別健康教育を取り入れ、高血圧、耐糖能異常、喫煙、高コレステロール血症の4領域について実施している。

#### (2) 健康日本21

また平成12年2月に「21世紀における国民健康づくり運動(健康日本21)についての報告書」がまとめられ、10年後の目標数値を設定し、健康施策を推進することとなった<sup>10)</sup>。

基本理念は「壮年死亡」と「病などによるQOLの低下」を軽減することを目指して、「国民一人一人が自己の選択に基づいて健康を実現する」ために、社会の様々な健康関連グループが支援するというものである。

脳卒中を含めた生活習慣病など9分野を対象にして、取り組みの目標や方向性を示している。発症前の対策に焦点を当て、国民一人一人のライフサイクルに応じた健康管理の目標設定を行い、随時の評価や目標達成度を示して行くものである。

#### (3) 健康徳島21(仮称)

また「健康日本21」の地方計画として徳島県も「健康徳島21(仮称)」の策定を、現在すすめているところである。

### 4. リハビリテーション

#### (1) 徳島県の施設及び医療スタッフの現状

徳島県においては、保険診療上の届け出のあったリハビリテーション施設は約100施設であり、総合リハビリテーション3施設、理学療法Ⅱ 72施設、理学療法Ⅲ 10施設、作業療法Ⅱ 13施設、精神作業療法13施設、合計112施設(重複を除くと99施設)である。(平成11年12月31日現在)

2次医療圏ごとにみた施設数は、東部Ⅰ 61施設、東部Ⅱ 9施設、南部Ⅰ 16施設、南部Ⅱ 1施設、西部Ⅰ 7施設、西部Ⅱ 5施設であり、南部Ⅱ、西部Ⅰ、西部Ⅱで施設数が少なくなっている。

理学療法士、作業療法士数は、会員数で見ると、理学療法士会355名、作業療法士会120名となっている。(平成12年5月現在)

また徳島県における養成機関については、理学療法士

が3施設で1学年の養成定員数は95名、作業療法士は2施設で1学年養成定員数は80名となっている。(平成12年4月現在)

#### (2) 実態調査

平成11年3月に徳島県が策定した「リハビリテーション実態調査」は、徳島県看護協会の協力の下に調査し、徳島大学医療技術短期大学部の多田敏子教授に分析していただきまとめたものである<sup>11)</sup>。

訪問看護ステーション、在宅看護支援センター、病院の脳卒中症例から35例を抽出し事例分析を行っているが、本県における今後の課題として、専門病院の機能、担当職種の問題、開始時期、内容、リハビリテーションの目標、継続性の6項目がまとめられた。

殊に開始時期については、リハビリテーション開始時に拘縮のみられたのは、35例中18例であり、開始時期が確認された例では、発症後1ヶ月以上経過して開始した例が24例中に9例みられた。このように患者の予後に大きな影響を与える「急性期リハ」が的確に行えていない例があり、また「回復期リハ」との連携が十分にできていないという問題点が明らかとなった。

#### (3) 徳島県におけるリハビリテーションの整備施策

徳島県は平成9年3月に、「新長期計画」を策定したが、その中で21世紀の保健・医療体制整備プロジェクトの中に「総合リハビリテーション体制の整備」の項目を設け、「脳卒中等でリハビリテーションが必要になった人に対し、医療機関が行う治療や急性期リハビリテーションに引き続き、退院後においても地域において十分なリハビリテーションが受けられる総合的な体制の整備を推進する」とした。

次に平成9年9月に改訂した「徳島県保健医療計画」では、新しく「リハビリテーション体制の整備」の項目を設け、今後の施策の方向として「総合的なリハビリテーション供給体制の整備の検討、リハビリテーション施設の整備の促進、在宅におけるリハビリテーションへの情報提供、技術支援などの支援体制の整備、リハビリコーディネーターの養成推進などを示した。

また平成10年2月には徳島県医師会が「徳島県リハビリテーション集談会」を発足させ、医師、看護婦、理学療法士、作業療法士、市町村保健婦、県行政関係者などが意見交換する場となっている。

平成11年3月には、先述した「リハビリテーション実



態報告書」が作成された。

平成12年度は、理学療法士、作業療法士、言語療法士など職種別の意見交換会を開催しているが、更に「保健・福祉・医療各分野の地域リハビリテーション連携指針(案)」のとりまとめを行う予定である。

平成13年度は「地域リハビリテーション連携指針策定調査」を実施するとともに、「徳島県地域リハビリテーション協議会(仮称)」を開催する予定である。

## おわりに

脳卒中对策として行政の立場から、予防とリハビリテーションについて説明した。予防については、危険因子と国、県における取り組みを紹介した。またリハビリテーションについては、徳島県の現状と体制整備の施策を紹介した。

## 文 献

- 1 . Sarti, C., Rastenyte, D., Cepaitis, Z., Tuomilehto, J. : International trends in mortality from stroke ,1968 to 1994 .Stroke 31 : 1588 1601 ,2000
- 2 . 厚生省保健医療局生活習慣病対策室：脳卒中对策に関する検討会中間報告 .1998年9月
- 3 . 徳島県：平成10年保健統計年報 2000年3月
- 4 . 厚生省大臣官房統計情報部：平成5～9年人口動態保健所・市町村別統計 .1998年3月
- 5 . Prospective Studies Collaboration. : Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke : 13000 stroke in 450000 people in 45 prospective cohort. Lancet 346 : 1647 1653 ,1995
- 6 . Benfante, R., Yano, K., Hwang, L.J., Crub, J.D., et al. : Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men : implications of shared risk. Stroke 25 : 814 820 ,1994
- 7 . Wannamethee, S.G., Shaper, A.G., Ebrahim, S. : HDL-cholesterol, total cholesterol, and the risk of stroke in middle-aged British men. Stroke 31 : 1882 1888 ,2000
- 8 . 加藤功, 清原裕, 岩本広満, 中山敬三 他 : 地域住民における高脂血症と脳梗塞発症の関連 : 久山町研究 . 日本疫学会雑誌 ,10 : 35 ,2000
- 9 . Bucher, H.C., Griffith, L.E., Guyatt, C.C. : Systemic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering intervention. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 19 : 187 195 ,1999
- 10 . 厚生省健康日本21計画策定検討会 : 「21世紀における国民健康づくり運動(健康日本21)について」報告書 2000年2月
- 11 . 徳島県 ; リハビリテーション実態調査報告書 : 1999年3月

## *Stroke : Prevention and rehabilitation*

*Yuji Sano<sup>\*</sup>, Junko Sato<sup>\*</sup>, Tosiaki Nakabai<sup>\*\*</sup>, and Noboru Sakura<sup>\*\*</sup>*

*<sup>\*</sup>Tokushima Public Health Center, Tokushima, Japan ; and <sup>\*\*</sup>Division of Health and Welfare Planning, Tokushima Prefectural Office, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Stroke is the third leading cause of death and a leading cause of adult disability in the Japan and the Tokushima Prefecture. Preventing stroke is the most important strategy for reducing the mortality from this disease, the suffering number of disability and also the disability-related cost.

Major modifiable causal risk factors for stroke include hypertension, diabetes, cigarette smoking, alcohol consumption, atrial fibrillation and obesity.

Current policies and practices for stroke prevention include both high-risk and population-wide components. The high-risk approach requires detection and management of these risk factors, once established in the affected individuals. The population-wide approach uses interventions intended to shift the distribution of risk favorably in those populations in which a given risk factor has become prevalent. The approach of the Health and Medical Service Law for Elderly (Rou-jin Hoken Hou) is the former. The approach of the new policy of health promotion (Kenkou Nippon 21) is the latter. "Kenkou Nippon 21" is the prevention agenda for the nation. It is designed to achieve the goal, increase quality and years of healthy life.

Rehabilitation is the essential medical service for after stroke patient. The goal of a rehabilitation program for the patient is to provide for optimal physical, psychologic, physiologic, and social adaptation. It is important in this regard that the physical restoration activity not be terminated abruptly at discharge, but that maintenance program be developed which can be continued by the patient on his return home. Namely, it is important to establish the care system for stroke patient in the community following hospital discharge.

The ten-year strategy to make up the framework of Tokushima prefecture in 21 century "Shin Chouki Keikaku" was established in 1997. It was designed to improve the health, welfare and medical service systems include the rehabilitation system in community.

Key words : stroke prevention, rehabilitation, risk factor

## 急性期および亜急性期リハビリテーション

佐々木 庸

水の都病院 脳卒中診療部

水の都附属リハビリテーションクリニック 回復期リハビリテーション部

(平成12年9月19日受付)

### はじめに

第四次医療改正により、従来医療保険一つに括られていた脳卒中治療体制は、医療保険と介護保険の2本だてによる治療完結体制に大きく変更されている。その上、急性期および亜急性期治療の期間の定義が、大幅に圧縮され、急性期は発症より3週間以内(次期医療改正においては2週間)、亜急性期も発症より1ヵ月以内のみを意味するようになった。しかも発症6ヵ月以降においては医療保険下での治療継続は困難となり、介護保険下による維持期という概念が定着し、医療保険と介護保険の間、具体的には発症より1~6ヵ月の期間を新たに回復期と設定し、発症3ヵ月以内の医療型回復期と、発症3~6ヵ月の介護型回復期に大別されていくものと考えられる<sup>3)</sup>(表1)。

以上のような新旧体制の混在する現状において、従来の医療保険だけによる脳卒中治療完結体制は旧式とならざるをえなくなり、今後は医療保険と介護保険との連動による治療完結体制の整備が不可欠になると考えられる(表2)。

### リハビリテーションの開始時期について

今後、医療保険下での治療期間が短縮されてくる状況を踏まえた場合は、1日も無駄にしない、できるだけ早期からのリハビリテーション開始が望ましい事は疑う余地のないところだと思う<sup>1,4)</sup>。

当院では、基本的なコンセプトとして、発症から限り無く早期にリハビリテーションを開始するようにしている。具体的には、脳梗塞疾患は発症当日よりできるだけリハビリルームに誘導し開始している。もっとも心源性塞栓を疑う場合はリハビリでの機械的な振動で再発を起

表1 次世代の各フェーズの新たな定義について

フェーズ	発症からの期間	保険体制
急性期	発症2週間以内	医療保険
亜急性期	発症4週間以内	医療保険
医療型回復期	発症1~3ヵ月	主に医療保険
介護型回復期	発症3~6ヵ月	主に介護保険
維持期	発症6ヵ月以降	介護保険

表2 各フェーズでの施行施設の流れ

急性期	亜急性期	水の都脳神経外科病院
医療型回復期		回復期リハビリテーション病院へ依頼 水の都リハビリテーションクリニック
介護型回復期		協力頂いている介護施設へ依頼 介護保険施設 水の都キュアセンター

す危険性が有るため、念のため意図的に開始時期を遅らせている。また、脳出血の場合は、経静脈による血圧降下剤投与の必要性がなくなり、血圧安定を獲得できる発症3日目を目安に開始している。また、それ以外の重症昏睡例もベッドサイドR.O.Mは最低限施行している(表3)。

概して、現在までにリハビリテーションの急性期施行による再出血等の弊害はなく、医師や看護サイドとリハビリテーションサイドのコンタクトを密にする事で、発症後極めて早期から安全に行えるものと感じている<sup>2,3)</sup>。

### 急性期および亜急性期リハビリテーションのもたらすもの

急性期および亜急性期からリハビリテーションを開始する事でもたらされる大きな特徴として、極めて地味か

表3 リハビリテーション開始の適応について

脳梗塞	
穿通枝梗塞	発症当日からリハビリルームで開始
脳主幹動脈梗塞	発症当日からベッドサイド開始
心源性脳塞栓症	発症3日目よりベッドサイド開始
脳出血	
手術例	術後血圧安定後よりベッドサイド開始
保存例	血圧安定後よりリハビリルームで開始
クモ膜下出血	
ドレナージ留置期	クランプし、ベッドサイドR.O.M
ドレナージ抜去後	血管れん縮後はリハビリルームで開始

も知れないが、回復期になった患者に筋肉の拘縮を認める事がまずないと言う事だと思う。ただそれだけで、回復期に驚く程の身体機能の向上が獲得される。そうすると、回復期でのいわゆる、ふっと落ち着く、安定期の訪れが円滑に早期化されてくる。

さらに、その安定期の早い訪れがもたらすものとして、具体的には、2号保険対応患者の場合、介護度2レベル以下の場合には必ずといっていいほどに在宅治療に移行され、介護申請による施設入所者は介護度3レベル以上に限定される傾向に有り、結果として医療保険治療期間の健全な短縮化が誘導されている。

また、1号保険対応患者の場合は、長期的な医療保険下での治療の継続の必要性が低下し、発症から3カ月の段階で介護申請を行う事が無理なく可能になっている(表4)。

#### 急性期リハビリテーションの根付く困難性について

以上の説明から、いいことづくめの急性期および亜急性期リハビリテーションだが、組織的にそれを根付かせる事は意外と困難である。まず、リハビリテーションの各フェーズの特色を簡潔に説明すると、最も患者が精神的にも身体的にも充実しており、スタッフサイドも手ご

表4 急性期および亜急性期リハビリテーションのもたらすもの

2号保険対応患者	
在宅治療希望の場合	医療保険による入院治療の早期完結
施設治療希望の場合	介護度3以上のみに限定される傾向
1号保険対応患者	
在宅治療希望の場合	介護度2以下の在宅移行の可能性増大
施設治療希望の場合	介護申請の早期化

たえを感じるのはなんとといっても医療型回復期になる。

これに対して、急性期および亜急性期は、発症間もないこともあり、患者だけでなく家族までもが麻痺という特殊な状況に精神面がおいつかず、大なり小なりのパニックを起されていることもあり、リハビリテーション意欲をかき出す事が難しいのが現状である。

しかも、急性期の場合は、重症患者も多く意外とベッドサイドの地味な業務内容が主をしめており、スタッフの意欲を高く維持する事は決して容易ではない。

そこで、工夫として、すべてのスタッフに6ヵ月毎に医療型回復期を経験させ、急性期に万が一にでも拘縮を起してしまうと回復曲線が大きく低下してしまう事を心の奥から自発的に理解をさせる。そうしてさらに維持期も理解させる事で、脳卒中治療完結に向けての永い全体の流れの中で急性期、亜急性期という存在価値をゆっくりと時間をかけて認識させていく。

そうすると、急性期という、一見地味で種まきのな要素の強いフェーズも、その先の収穫をイメージできるようになれば、おのずとベッドサイドへのアプローチの足も軽くなっていくようで、実際その理解が強く心に刻まれたスタッフ程、患者に対して心に響くパフォーマンスが出来ているのも事実である。

また、最近ではスタッフから、急性期、亜急性期の患者には日曜日祭日もなく、医療施設の都合でもっとも大切なかけがえのない時間を無駄にはできないという空気が出来てきた。確かに自分が麻痺を起した時の状況を想像すると、わらをも掴みたい時のわらであると認識する。

しかしながら、残念な事に、この辺の事情においては、縦割りの現在の1ヵ月毎の保険報酬監視体制においては、超急性期ですら1ヵ月間でのリハビリテーション回数が制限されてくる傾向が有り、積極的に受け入れられ難い社会情勢である事も事実である。

それでも、スタッフから言われて気が着いた事で恐縮であるが、確かに土曜日、日曜日の発症の方にも平日の発症の患者との治療成績の差がでないようにしておく配慮も怠ってはいけない、といった空気も、急性期を預かる施設としては重要な課題である気がする。

#### メンタルケアとしての医療型介護支援専門員の重要性について

脳卒中患者の場合、新たに創設された介護保険に対し

で潜在的な不安感を非常に強く感じている。その事が誘因となり、施設の移動や、医療保険から介護保険への転換の際に円滑性を欠くのも事実である。

患者の不安はそのまま治療成績にも如実に影響する事から、これに対する対応として、亜急性期に入った段階で、今後3～6ヵ月間のおおまかな治療大系を説明する。まず、居宅治療への移行の可能性について十分検討し、その上で介護保険の利用を一つの選択肢として Positive なスタンスで説明していく。

そうすると、患者としては、この時期から脳卒中治療の全体像を把握できるわけであるから、患者や家族は、大きな一つの流れの中で、現在どのフェーズに位置しているかを柔らかく理解できる。そうすると自然な流れで、聞きなれない介護保険という存在が決してマイナスなものでは無くなっていく。

医療保険内から介護保険も見据えた上で脳卒中治療を組み立てていく、いわば脳卒中治療におけるミッドフィルダー的な役割をする、脳神経外科専門医としての役割と介護支援専門員としての役割を配分よく調査された、

表5 介護支援専門員 医療型及び介護型の役割分担について

医療型介護支援専門員

- 1 発症後6ヵ月間の中長期的展望に立った治療プログラム
- 2 介護保険利用でのメリットを前面に出した明るい説明
- 3 介護申請の時間的プログラム

介護型介護支援専門員

- 1 介護申請の代行
- 2 地域の介護もしくは療養型施設との連携による治療依託

医療型の介護支援専門員とでもいうべき人材を、徳島県全体で計画的に育成していくことは、徳島県の脳卒中治療ネットワークの構築において極めて重要な項目であると思う(表5)。

おわりに

以上個人的な私見を述べてきたが、今後は少数の施設だけで脳卒中治療を完結する事は難しい時代に入ってきているように思う。よって、徳島県全体としての地域完結型医療体制を熟成する事を永い目標に据えた上で、全ての医療施設の良質な特性を相互利用しあうような、健全で前向きな競争意識を保持したネットワーク体制を、時間がかかってでも構築していく事が重要であると思っている。

文 献

- 1) 近藤克則：急性期における早期離床の重要性．  
Journal of Clinical Rehabilitation ,6(1): 1 ,1997
- 2) 佐鹿博信：日本における脳卒中急性期リハビリテーションの標準化—プロトコールを中心に．  
Journal of Clinical Rehabilitation ,8(1): 5 8 ,1991
- 3) 原寛美：私の脳卒中急性期 リハプロトコール．  
Journal of Clinical Rehabilitation ,8(1): 3 7 ,1999
- 4) 二木立：脳卒中の早期リハビリテーション．医学書院，東京 ,1991 pp 55 58

## *Acute and subacute rehabilitation for brain stroke*

*Isao Sasaki*

*Department of brain stroke, Mizu-no-Miyako Hospital, and Department of Recovery Rehabilitation, Mizu-no-Miyako Rehabilitation Clinic, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

The circumstance of medicine for brain stroke have been changing last two years. Stroke patient can't complete their treatment only with ordinary medical insurance. Medical doctors for brain stroke have to prepare another choice, for example, care insurance. Next 10 years, department of brain stroke should serve high qualified rehabilitation from acute phase, and treat patients with both of medical and care insurance. Tokushima Medical Institutes should understand such circumstance, and try to unify one big network system for brain stroke patients, beyond ordinary relationship between private and public.

Key words : Acute rehabilitation, care insurance, brain stroke

## 原 著 (第5回徳島医学会賞受賞論文)

### ピルビン酸脱水素酵素複合体異常症女児患者の遺伝子診断システムの確立

品原久美, 大東いずみ, 伊藤道徳, 松田純子, 内藤悦雄,  
横田一郎, 小川由紀子, 黒田泰弘

徳島大学医学部小児科学講座 (主任: 黒田泰弘教授)

(平成12年10月30日受付)

小児の難病の一つであるピルビン酸脱水素酵素 (PDH) 複合体異常症の大部分は, PDH の  $\alpha$  サブユニット ( $E1\alpha$ ) の異常による X 連鎖の遺伝形式をとる疾患であり, その診断は一般に培養細胞における PDH 複合体活性の測定によりおこなわれている。しかし, ヘテロ接合体である女児患者では, X 染色体の不活化の偏りにより変異した遺伝子の発現の度合いが組織によって異なるため, 酵素診断法だけでは診断がつかない場合があり, 遺伝子診断法の確立が必要である。そこで今回我々は, 本症の遺伝子診断法を確立し, その有用性を検討した。本遺伝子診断法により酵素診断では診断不可能であった女児患者4名において病因遺伝子変異と考えられる遺伝子変異を見出し, これらの症例を PDH 複合体異常症と確定診断することができた。この結果から, 本遺伝子診断法は非常に有用であると考えられた。

ピルビン酸脱水素酵素 (PDH) 複合体は, 嫌気的解糖系により生じたピルビン酸をミトコンドリア内でアセチル CoA に変換する酵素複合体で, エネルギー代謝上重要な役割をはたしている<sup>1)</sup>。PDH 複合体は, PDH, リポ酸アセチルトランスフェラーゼ ( $E2$ ), リポアミド酸脱水素酵素 ( $E3$ ), PDH ホスファターゼ, PDH キナーゼ, およびプロテイン X の6つの蛋白質から構成されている<sup>2)</sup>。PDH は,  $\alpha$  ( $E1\alpha$ ),  $\beta$  ( $E1\beta$ ) それぞれ2つのサブユニットからなる4量体で, PDH キナーゼによる  $E1\alpha$  のリン酸化により不活性化され, PDH ホスファターゼによる脱リン酸化により活性化される<sup>3)</sup>。

PDH 複合体異常症は, 高乳酸血症, 精神発達遅滞, 筋緊張低下等多様な臨床症状を呈する小児の難病の一つであり<sup>4)</sup>, その病因として,  $E1$ ,  $E2$ ,  $E3$  および PDH ホスファターゼの異常がみだされているが, なかでも  $E1\alpha$  の異常に基づくものが最も多く, これまでに100例

以上の報告がある<sup>5)</sup>。

本症の診断は, 一般的に培養細胞における PDH 複合体活性測定によりおこなわれている<sup>6)</sup>。しかし,  $E1\alpha$  遺伝子は X 染色体上に存在するため<sup>7)</sup>,  $E1\alpha$  異常症ヘテロ接合体の女児患者では, X 染色体の不活化の偏りのために変異した遺伝子の発現の度合いが組織によって異なり, 用いる組織あるいは培養細胞によっては酵素診断法だけでは診断が不可能な症例が存在する<sup>8,9)</sup>。これらの女児患者を確実に診断し, 適切な治療を行うためには, X 染色体の不活化の偏りに影響されない  $E1\alpha$  異常症の遺伝子診断法の確立が必要である。そこで, 我々は X 染色体の不活化の偏りの解析, 非 RI PCR-SSCP 法およびダイレクトシーケンス法による変異塩基の同定という  $E1\alpha$  異常症の遺伝子診断法を確立し, 高乳酸血症を呈しているが, 培養細胞における PDH 複合体活性が正常であった先天性高乳酸血症女児患者14名を対象に遺伝子診断を試み, 本遺伝子診断法の有用性を検討したので報告する。

#### 対象および方法

##### 1. 対象

臨床症状, 血中および髄液中の乳酸, ピルビン酸値, 乳酸/ピルビン酸値から PDH 異常症が疑われたものの, 培養皮膚線維芽細胞, 培養リンパ芽球様細胞の PDH 複合体活性が正常値を示し, PDH 異常症と診断できなかった14例を対象とした。

##### 2. 細胞培養および PDH 複合体活性測定

患者および正常者の皮膚線維芽細胞を, 胎児牛血清 (FCS) を10%添加した Eagle's minimum essential medium で培養し, EB ウイルスにトランスフォームしたリンパ

球は、FCSを15%添加したRPMI 1640mediumで培養した。また、PDH複合体活性は、内藤らの方法<sup>6,10)</sup>により測定した。

### 3. ゲノム DNA の抽出

培養皮膚線維芽細胞およびEBウイルスで株化した培養リンパ芽球様細胞からproteinase K法<sup>11)</sup>でゲノムDNAを抽出した。

### 4. X染色体不活化の偏りの解析

Androgen Receptor (AR) 遺伝子の(CAG)リピート部分が多型性を有し、その近傍に存在する制限酵素HpaII認識部位がX染色体の不活化によりメチル化されHpaIIにより切断されなくなることを利用して、不活化の偏りを解析した。ゲノムDNA500ngをHpaII10Uと37℃で16時間反応させた後、95℃10分の加熱により反応を停止した。この反応物と、コントロールとしてHpaIIで切断していないゲノムDNAのAR遺伝子の(CAG)リピート部分をPCRで増幅した。PCR反応は、DNA100ngを鋳型として、0.2mM dNTPs, 1.5mM MgCl<sub>2</sub>, 0.8μM primers, 0.25U Ampli Taq Gold, 5% DMSO, Ampli Taq Gold用バッファーを含む50μlの反応溶液で95℃9分の加熱後、熱変性94℃1分、アニーリング64℃30秒、伸長72℃30秒の条件で48サイクル、最後の伸長は72℃10分を行った。PCR産物を4%ポリアクリルアミドゲルで電気泳動後、銀染色にて可視化し、PCR産物の量により不活化の偏りの有無を検討した。

### 5. 非 RI PCR-SSCP 法および変異遺伝子の同定

E1α遺伝子の全11エクソンに対するPCRに用いるオリゴプライマーは、ヒトE1α遺伝子の配列<sup>12)</sup>に基づいて作成した。PCR反応は、ゲノムDNA100ngを鋳型として、0.2mM dNTPs, 1.5mM MgCl<sub>2</sub>, 0.6μM primer, 0.25U Ampli Taq Gold, Ampli Taq Gold用バッファーを含む50μlの反応溶液で、95℃9分の加熱後、熱変性94℃1分、アニーリングを各エクソンに適した温度で30秒、伸長72℃30秒を48サイクル行い、最後の伸長は72℃10分とした。PCR産物をGenePhor電気泳動装置でGene Gel Excel12.5/24kitを用いて泳動し、銀染色を行った。移動度に差が見られた、エクソン9, エクソン10のPCR産物を、QIA quick PCR purification Kitで精製し、1μlをDye Terminator Cycle Sequencing Kitを用いてシーケンス反応を行い、自動蛍光シーケンサーで塩基配

列を決定した。

見出されたこの遺伝子変異が正常多型ではないことを確認するために、同意の得られた正常女性50名(100対立遺伝子)を対象として遺伝子変異の存在を検討した。エクソン9で見出された変異が存在する場合には制限酵素ScaIで切断されるように mismatchプライマー(5' CTGATGGAGCTGCAGAAGTAC 3')を作成した。PCR反応は、ゲノムDNA100ngを鋳型として0.2mM dNTPs, 1.5mM MgCl<sub>2</sub>, 0.6μM primer, 0.25U Ampli Taq Gold, Ampli Taq Gold用バッファーを含む50μlの反応溶液で、95℃9分の加熱後、熱変性94℃1分、アニーリング57℃30秒、伸長72℃30秒を38サイクル、最後の伸長は72℃10分とした。PCR産物をScaIとともに37℃, 1.5時間反応後、3%アガロースゲル電気泳動でPCR産物のサイズを検討した。

エクソン10において見出された変異では、新たに制限酵素Bsp1407I認識部位が生じるため、PCR産物をBsp1407Iとともに37℃で16時間反応させ、3%アガロースゲルで泳動しPCR産物のサイズを検討した。

## 結 果

### 1. PDH 複合体活性

患者の培養皮膚線維芽細胞、培養リンパ芽球様細胞のPDH複合体活性は、正常対照と優位な差は認められなかった(表1)。

### 2. X染色体不活化の偏りの解析

今回検討した14例中13例の患者においてHpaII切断前のPCR産物では2本のバンドを認め、このうち11例ではHpaII切断後に2本のバンドに差が認められ、一方のX染色体が偏って不活化されていると考えられた。2例では、HpaII切断後にも2本のバンドに差を認めず、不活化の偏りはないものと考えられた。なお、1例ではHpaII切断前においても1本のバンドしか認められず、不活化の偏りの有無は判定できなかった(図1)。

### 3. 非 RI PCR-SSCP 法および変異遺伝子の同定

不活化に偏りが認められた11名の患児において、非RI PCR-SSCP法およびダイレクトシーケンス法を用いて変異遺伝子の有無を確認した。PDH E1α遺伝子のエクソン9および10において正常とは異なる泳動パターンを各2例において認めた(図2)。このPCR産物の塩



基配列をダイレクトシーケンス法により決定したところ、エクソン9においてC862A (R288C), エクソン10ではC904T (R302C)のアミノ酸置換を伴う点変異が認められた(図3)。

次にこの見出された遺伝子変異が病因であることを確認するために、エクソン9に対しては制限酵素 Scal 認

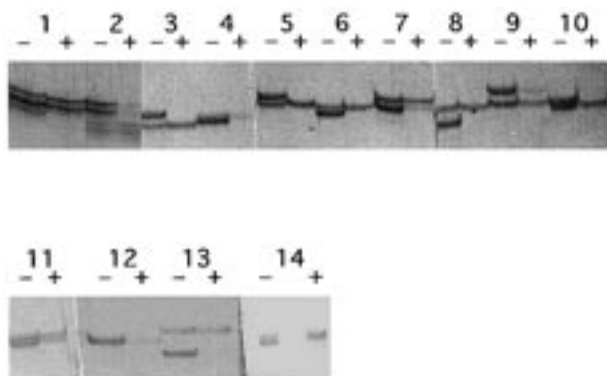


図1 先天性高乳酸血症患児のX染色体不活化パターン  
 図中の(-)は、制限酵素 HpaII で切断する前のPCR産物を(+)  
 は、HpaII で切断した後のPCR産物を示す

表1 先天性高乳酸血症患者の培養皮膚線維芽細胞およびリンパ芽球様細胞におけるPDH複合体活性およびX染色体不活化パターン

Subject	PDHC activity	X chromosome inactivation
Skin fibroblasts		
Case 1	4.77	skewed
Case 2	3.75	skewed
Case 3	4.25	skewed
Case 4	5.54	skewed
Case 5	4.08	skewed
Case 6	4.34	skewed
Case 7	4.96	skewed
Case 8	4.27	skewed
Case 9	3.90	skewed
Case 10	4.52	skewed
Case 11	4.41	skewed
Case 12	4.13	not skewed
Case 13	5.40	not skewed
Controls	4.70 ± 0.68	
Lymphoblastoid cells		
Case 14	2.29	undetected
Controls	2.32 ± 0.62	

PDHC activity (nmol/min per mg protein)

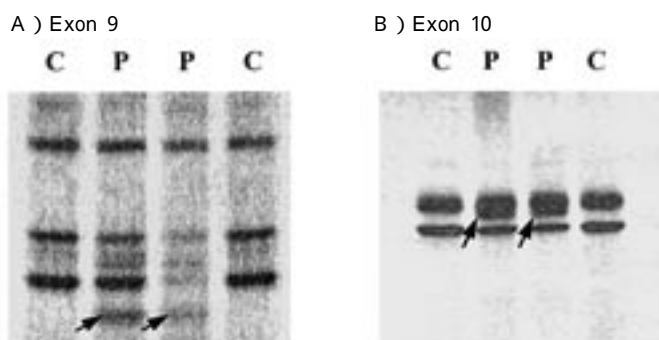


図2 先天性高乳酸血症患児におけるPDH E1αサブユニット遺伝子の非RI PCR-SSCPパターン。

A)はエクソン9, B)はエクソン10での非RI PCR-SSCP法の結果を示す。それぞれのエクソンで2名ずつ異常バンドを認められた。Cは正常対照, Pは患者を示す。

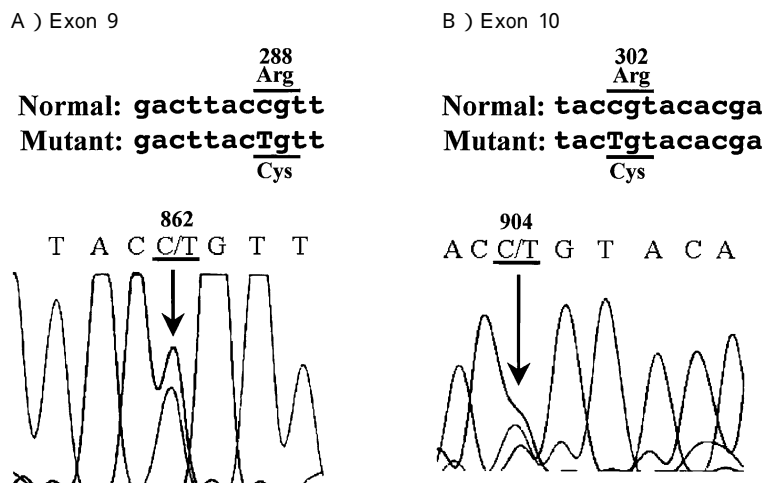


図3 異常を認めた患者のダイレクトシーケンスによるエクソン9および10における変異部位の塩基配列とアミノ酸  
 A) エクソン9では、C862T (R288C)が認められた。  
 B) エクソン10では、C904T (R302C)が認められた。

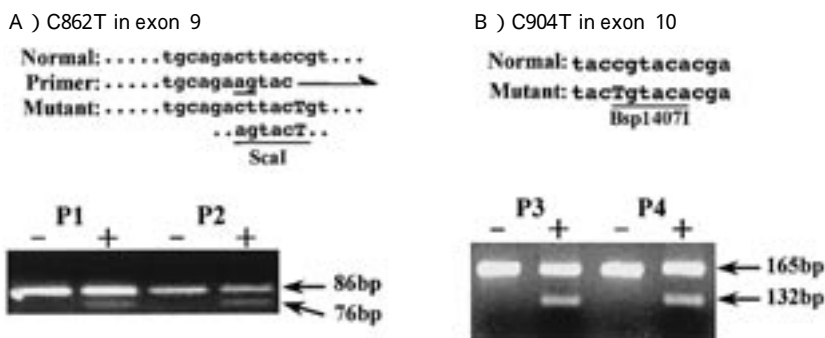


図4 エクソン9およびエクソン10における制限酵素切断  
 A) エクソン9のPCR産物をScalで切断すると、患者において86, 76bpの2本のバンドが認められた。  
 B) エクソン10では、PCR産物を制限酵素 Bsp1407I で切断すると、患者において165, 132bpの2本のバンドが確認された。

識部位ができるように mismatches プライマーを作成し、PCR で増幅後制限酵素 Scal で切断すると、患者では新たに86, 76bp の2本のバンドが認められた (図4 A)。エクソン10では、PCR 産物を制限酵素 Bsp1407I で切断すると患者では新たに165, 132bp の2本のバンドが確認された (図4 B)。しかし、正常女性50名ではそれぞれ1本のバンドしか認められず、正常対照ではこれらの遺伝子変異は存在せず、これら2つの遺伝子変異が病因であると考えられた。

考 察

現在までに PDH E1α 異常症の遺伝子変異はエクソン1から11まで広く報告されており、変異の種類も点変異、数塩基の欠失、挿入などさまざまである。E1α 異常症の男女比はほぼ1:1であるが、変異の部位、変異の種類には男女間で差が認められている。ミスセンス変異は、男性患者ではエクソン3, 7, 8, 11に多くみられるが、女性患者ではエクソン9, 10に多い。また、挿入・欠失は女性患者に多く認められ、男性患者の約2倍である<sup>13, 14)</sup>。

E1α 異常症の診断は、一般的には培養細胞を用いたPDH複合体酵素活性測定により行われている。E1α 異常症の女児ヘテロ接合体患者においては、正常遺伝子あるいは異常遺伝子が局在する2本のX染色体のうち、どちらがどれだけの割合で不活化されるかは、組織および個人によって異なっている<sup>15)</sup>。このため、酵素診断に用いる培養細胞におけるX染色体の不活化が、変異遺伝子を持つX染色体に偏って起こっている場合には、培養細胞のPDH複合体活性は正常であり、酵素診断法では見逃されてしまうことになる。このため、E1α 異常症女児患者の診断のためには遺伝子診断法の確立が必要である。そこで、我々はE1α 異常症の遺伝子診断シ

ステムを確立し、臨床症状等からPDH異常症が疑われたが、培養細胞のPDH複合体酵素活性が正常であったためにPDH複合体異常症と診断できなかった先天性高乳酸血症女児14例を対象として本遺伝子診断法の有用性を検討した。

今回確立したE1α 異常症の遺伝子診断システムでは、まず酵素診断に用いた培養細胞でのX染色体不活化の偏りの有無の確認を行った。X染色体不活化の偏りの検討には様々な方法が用いられているが、活性型および不活性型X染色体上塩基のメチル化の差に基づいたものが多くを占めている。今回我々は、AR遺伝子の第1エクソンに存在する(CAG)リピート部分から約100bp上流に位置する制限酵素 HpaII, HhaI 認識部位のメチル化が、X染色体の不活化を引き起こすことを利用した方法を用いた<sup>16)</sup>。14名中13名でX染色体の不活化の判定が可能であり、そのうち11名において不活化の偏りを認めた。この11名は、培養細胞内で正常E1α 遺伝子が変異E1α 遺伝子よりも優位に発現しているため、PDH複合体活性が正常であった可能性が高いと考えられた。残りの2名ではX染色体の不活化の偏りは認められず、E1α 遺伝子に異常は存在しないと考えられ、これらの症例での高乳酸血症の原因はE1α 遺伝子以外に存在することが明らかになった。1名では、変性ゲル電気泳動ではじめから1本のバンドしか検出できず、不活化の偏りの判定はできなかった。この原因としてAR遺伝子の(CAG)繰り返し数が両対立遺伝子で同一であるためと考えられる。我々は基礎実験として、正常女性の単核球におけるX染色体不活化の偏りの検討を行ったが、その結果、AR遺伝子での不活化の偏りの判定は80%においてのみ可能であり、20%では切断前のゲノムDNAを鋳型とした場合でも一本のPCR産物しか同定できず、不活化の偏りの判定はできなかった。前述したように、X染色体不活化の偏りの検討には様々な方法があり、全

例において判定を可能とするために、複数の方法を組み合わせることが必要と考えられる。

次に遺伝子変異の有無を PCR-SSCP 法により検討したが、2例でエクソン9に、2例でエクソン10に異なる電気泳動パターンを認め、これらの症例ではそれぞれエクソン9または10に遺伝子変異が存在する可能性が示唆された。そこで、これら4例において、エクソン9または10の塩基配列を決定したところ、エクソン9に変異の存在が示唆された2例においてエクソン9でC862Tの変異が認められ、E1 $\alpha$ 蛋白の288番目のアミノ酸アルギニンがシステインに置換(R288C)されていた。また、エクソン10に変異が存在することが示唆された2例では、C904Tの変異が認められ、E1 $\alpha$ 蛋白の302番目のアミノ酸アルギニンがシステインに置換(R302C)されていた。今までに3例の女性患者でエクソン9での遺伝子変異が報告されているが、今回同定された変異はこれまでに報告されていない新しい遺伝子変異であった。一方、エクソン10での遺伝子変異は、これまでに多数報告されており、今回見つけたC904T(R302C)もすでに8例において報告されている<sup>14)</sup>。C904Tが見出されている患者は、今回の我々の症例も含めすべて女性であり、この部分の遺伝子変異はヘミ接合体である男性患者では重篤な障害をきたし、生存が不可能か生後早期に死亡する可能性が高いと考えられる。

PDH E1 $\alpha$  遺伝子の蛋白翻訳領域では、これまでに2つの正常多型が見つかり、そのうち1つはアミノ酸置換を伴っている<sup>17,18)</sup>。したがって、今回同定された遺伝子変異、C862T および C904T、特にこれまで報告の見られないC862Tが正常多型ではなく病因遺伝子変異であることを証明することもこれらの患者の確定診断のためには非常に重要である。そこで、正常女性50名から得られた100対立遺伝子においてこれらの遺伝子変異の存在を検討した。エクソン9でのC862Tの検出には、この遺伝子変異が制限酵素認識部位の変化を伴わないために、ミスマッチプライマーを用いた制限酵素切断法での検出を行った。正常遺伝子ではPCR産物はScalで切断されないが、C862Tの変異が存在している場合、PCR産物がScalで切断されるようにミスマッチプライマーを作成し、正常女性の100対立遺伝子由来のPCR産物はすべてScalで切断されず、C862Tは正常多型ではなく病因遺伝子変異であると考えられた。エクソン10の遺伝子変異C904Tでは新たに制限酵素Bsp1407I認識部位ができるため、この遺伝子変異部位を含むPCR産

物をBsp1407Iで切断したところ、正常女性50名ではこの遺伝子変異は存在しないことが確認でき、この遺伝子変異も正常多型ではなく病因遺伝子変異であると考えられた。

今回確立した遺伝子診断法ではアイソトープを使用していないため、特別な施設を必要とせず安全に行うことができ、またPCR-SSCP法ではGenePhorを使用し、シーケンスではサンプルをサブクローン化せず、PCR産物をそのままシーケンスしたため、約72時間という短時間で変異遺伝子の同定が可能であり、本症の診断システムとして有用であると考えられる。しかしながら、PCR-SSCP法により、1塩基の変異を検出できる可能性は、約70~90%といわれており、完全ではないこと、また、この診断システムではゲノムDNAを使用して、エクソンの部分の変異を見つけることを目的としているため、エクソンのスキッピングを引き起こすイントロン内の変異については検出できないなどの問題点も残されており、すべての患者を確実に診断するためには今後本遺伝子診断システムをさらに改良していくことが必要である。

## 文 献

1. Yeaman, S.J.: The 2 oxo acid dehydrogenase complexes: recent advances. *Biochem. J.* 257: 625-632, 1989
2. Reed, L.J.: Multienzyme complex. *Accounts Chem. Res.*, 7: 40-46, 1974
3. Reed, L.J.: Regulation of mammalian pyruvate dehydrogenase complex by a phosphorylation-dephosphorylation cycle. *Current Topics Cell Regul.*, 18: 95-106, 1981
4. Robinson, B.H., MacMillan, H., Petrova-Benedict, R., Sherwood, W.G.: Variable clinical presentation in patients with defective E1 component of pyruvate dehydrogenase complex. *J. Pediatrics*, 111: 525-533, 1987
5. Robinson, B.H.: Lactic acidemia. In: Disorders of pyruvate carboxylase, pyruvate dehydrogenase (Scriver, C.R., Beaudet, A.L., Sly, W.S., Valle, D., eds.) *The Molecular and Metabolic Bases of Inherited Disease*, 7th ed., McGraw-Hill, N. Y., 1995, pp1479-1500
6. Naito, E., Ito, M., Takeda, E., Yokota, I., et al.: Molecular analysis of abnormal pyruvate dehydrogenase in a patient with thiamine-responsive congenital lactic

- academia. *Pediatr. Res.*, 36 : 340-346, 1994
- 7 . Brown, R.M., Dahl, H.H., Brown, G.K. : X-chromosome localization of the functional gene for the E1 alpha subunit of the human pyruvate dehydrogenase complex. *Genomics* 4 : 174-181, 1989
  - 8 . Dahl, H.H., Hansen, L.L., Brown, R.M., Danks, D.M., et al. : X-linked pyruvate dehydrogenase E1 alpha subunit deficiency in heterozygous females : variable manifestation of the same mutation. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 15 : 835-847, 1992
  - 9 . Ito, M., Naito, E., Yokota, I., Takeda, E., et al. : Molecular genetic analysis of a female patient with pyruvate dehydrogenase deficiency : detection of a new mutation and differential expression of mutant gene product in cultured cells. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 18 : 547-557, 1995
  - 10 . Naito, E., Kuroda, Y., Takeda, E., Yokota, I., et al. : Detection of pyruvate metabolism disorders by culture of skin fibroblasts with dichloroacetate. *Pediatr. Res.*, 23 : 561-564, 1988
  - 11 . Sambrook, J. : *Molecular Cloning* In : *A laboratory Manual* (Fritsch, E.F., Maniatis, T., eds.) 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory, N.Y., 1987, pp1-60-61
  - 12 . Koike, K., Urata, Y., Matsuo, S., Koike, M. : Characterization and nucleotide sequence of the gene encoding the human pyruvate dehydrogenase alpha-subunit. *Gene* 93 : 307-311, 1990
  - 13 . Chun, K., MacKay, N., Petrova-Benedict, R., Robinson, B.H. : Mutations in the X-linked E1 alpha subunit of pyruvate dehydrogenase leading to deficiency of the pyruvate dehydrogenase complex. *Hum. Mol. Genet.*, 2 : 449-454, 1993
  - 14 . Lissens, W., De Meirleir, L., Seneca, S., Liebaers, I., et al. : Mutations in the X-linked pyruvate dehydrogenase E1a gene (PDHA1) in patients with a pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Hum. Mutation*, 15 : 209-219, 2000
  - 15 . Brown, R.M., Brown, G.K. : X chromosome inactivation and the diagnosis of X linked disease in females. *J. Med. Genet.*, 30 : 177-184, 1993
  - 16 . Allen, R.C., Zoghbi, H.Y., Moseley, A.B., Rosenblatt, H.M., et al. : Methylation of HpaII and HhaI sites near the polymorphic CAG repeat in the human androgen-receptor gene correlates with X chromosome inactivation. *Am. J. Hum. Genet.*, 51 : 1229-1239, 1992
  - 17 . Dahl, H.H., Hutchison, W.M., Guo, Z., Forrest, S.M., et al. : Polymorphisms in the human X-linked pyruvate dehydrogenase E1 alpha gene. *Hum. Genet.*, 87 : 49-53, 1991
  - 18 . Matsuda, J., Ito, M., Naito, E., Yokota, I., et al. : DNA diagnosis of pyruvate dehydrogenase deficiency in female patients with congenital lactic acidemia. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 18 : 534-546, 1995

## *The development of DNA diagnostic system for female patients with pyruvate dehydrogenase $\alpha$ subunit deficiency*

*Kumi Shinahara, Izumi Ohigashi, Michinori Ito, Junko Matsuda, Etsuo Naito, Ichiro Yokota, Yukiko Ogawa, and Yasuhiro Kuroda*

*Department of Pediatrics, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan*

*(Director : Prof. Yasuhiro Kuroda)*

### SUMMARY

Pyruvate dehydrogenase (PDH) complex deficiency is one of the important causes of congenital lactic acidemia and mostly due to defect in the  $\alpha$  subunit of PDH (E1 $\alpha$ ), of which gene is located on the X chromosome. The diagnosis of the PDH E1 $\alpha$  deficiency is usually established by the measurement of the PDH complex activity in cultured cells.

However, some female patients, who are heterozygous for the mutant allele, can not be diagnosed only by the assay of PDH complex activity, because of the skewed X-chromosome inactivation in cultured cells. Then, we established DNA diagnostic system for PDH E1 $\alpha$  deficiency using X inactivation assay, no RI PCR-SSCP, and direct sequencing. With this DNA diagnostic system we could diagnose 4 female patients as PDH E1 $\alpha$  deficiency from 14 female patients who were suspected PDH complex deficiency from the clinical features and concentrations of lactate and pyruvate in the blood but showed normal PDH complex activity in their cultured cells. These results indicate that this DNA diagnostic system for PDH E1  $\alpha$  deficiency is very useful.

Key word : Pyruvate dehydrogenase (PDH) complex, PDH E1 $\alpha$  subunit, X chromosome inactivation, DNA diagnosis

---

## 原 著 (第5回徳島医学会賞受賞論文)

---

### 心エコー・ドップラー法による僧帽弁輪石灰化に伴う弁輪狭窄の重症度評価

白石 達彦, 井内 新, 仁木 美也子, 岡崎 三千代, 村田 昌彦,  
井上 博, 藤原 宗一郎, 堀江 貴浩, 山本 浩史

徳島県立三好病院内科・研究検査科(指導者:井内 新)

(平成12年10月30日受付)

近年, 高齢化や透析患者の増加に伴い, 僧帽弁輪石灰化 (mitral annular calcification; MAC) の頻度が増加し, 僧帽弁輪狭窄を合併する場合もみられる。その狭窄の程度を評価することは臨床的に重要であるが, 通常断層心エコー法では正確な判定が困難な場合がほとんどであり, 一般的には連続波ドップラー法による pressure half time (PHT) 法で推定している場合が多い。

本研究では, 僧帽弁輪石灰化に伴う弁輪狭窄例とリウマチ性僧帽弁狭窄例を対象として, 心エコー法から trace 法, PHT 法, 連続の式を用いて弁口(輪)面積の計測を行い, 心臓カテテル検査から得られた Gorlin の式より求めた弁口(輪)面積と対比検討した。また, 組織ドップラー法 (tissue Doppler imaging; TDI) にて左室後壁における拡張早期の最大壁運動速度を求め, 左室伸展性の差異が弁口(輪)面積の計測に与える影響についても検討を加えた。その結果, リウマチ性僧帽弁狭窄例では拡張早期における左室の伸展性は良好であるが, 僧帽弁輪石灰化に伴う弁輪狭窄例では左室伸展性が有意に低下を示し, その影響で PHT 法では正確な弁口(輪)面積が得られず, 連続の式を用いて評価することが推奨された。

近年, 高齢化や透析患者の増加に伴い, 僧帽弁輪石灰化 (mitral annular calcification; MAC) の頻度が増加している<sup>1,4)</sup>。そのなかには比較的稀ではあるが, 僧帽弁輪狭窄を合併する場合がある。本病態を把握するためにその正確な狭窄度を評価する必要があるが, 通常断層法では正確な判定が困難な場合が多く, 一般的には連続波ドップラー法による pressure half time (PHT) 法<sup>5,11)</sup>で推定せざるを得ない場合が多い。しかしながら, PHT 法による推定は, 拡張早期における左室伸展性などにより大きく影響され, 正確な狭窄度を反映しているか否か

について問題が残る。

本研究の目的は, 僧帽弁輪石灰化に伴う弁輪狭窄 (MAC - MS) 例とリウマチ性僧帽弁狭窄 (mitral stenosis; MS) 例を対象として, 拡張早期の左室伸展性について組織ドップラー法 (tissue Doppler imaging; TDI)<sup>2,13)</sup>を用いて評価し, さらに弁口あるいは弁輪狭窄の程度を心エコー・ドップラー法の各種方法を用いて計測し, 心臓カテテル検査の Gorlin の式<sup>14,17)</sup>により得られた弁口(輪)面積と対比することにより, 正確な弁口(輪)面積の評価法を提言することにある。

#### 対象と方法

##### 1. 研究対象と心臓超音波検査の使用機種

僧帽弁輪石灰化例120例中, 僧帽弁口血流の有意な加速を認める僧帽弁輪石灰化に伴う弁輪狭窄10例(平均73 ± 16歳, 51 ~ 87歳)とリウマチ性 MS12例(平均68 ± 14歳, 48 ~ 80歳)を対象とした。

僧帽弁輪狭窄例では明らかな高血圧の既往が6例, I ~ II度の AV ブロックが3例, 心房細動が2例, 慢性透析患者が2例, リウマチ性 MS 例では心房細動が3例含まれている。なお, Sellers 分類2度以上の僧帽弁逆流と有意の大動脈弁疾患を有する例は除外した。

使用した超音波装置は東芝社製 SSA 380A (Power Vision7000)(2.5 ~ 5 MHz transducer)である。

##### 2. パルス TDI 法による左室後壁運動速度波形の記録方法 (図1(a), (b))

傍胸骨左室長軸断面から拡張早期の最大速度 (Ew) と II 音大動脈弁成分から Ew までの時間 (II a-Ew) を求めた。また, 心尖部左室長軸断面からも拡張早期大速度 (Ew) を求め, 拡張早期における左室心筋の拡張特

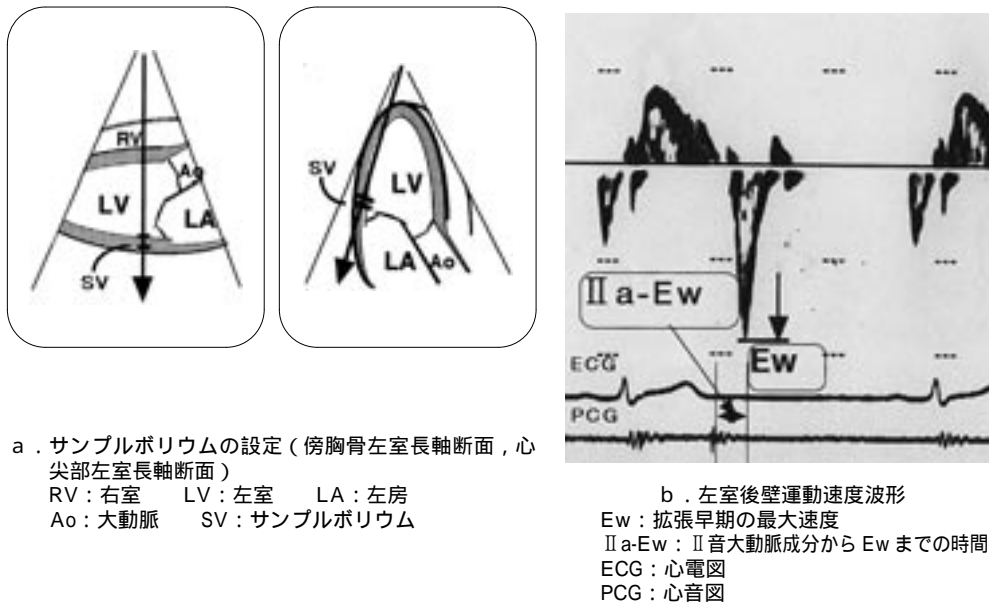


図1 パルス TDI 法による左室後壁運動速度波形の記録  
 左室後壁にサンプルボリウムを設定して左室後壁運動速度波形を記録し、拡張早期の最大速度 (Ew) と II 音大動脈成分から Ew までの時間を測定した。

性の指標として算出し、僧帽弁輪狭窄例とリウマチ性 MS 例の間で比較した。

3 . 僧帽弁口あるいは弁輪面積の評価法 (表 1 )

心エコー・ドップラー法では、断層法による trace 法、連続波ドップラー法の僧帽弁口血流速度波形による PHT 法<sup>5 11)</sup> (図 2)、僧帽弁口血流速度波形、左室駆出血流速波形および左室流出路断面面積から求めた連続の式<sup>18 21)</sup>による平均僧帽弁口 (輪) 面積をそれぞれ求め、心臓カテーテル検査から Gorlin の式<sup>14 17)</sup>を用いて僧帽弁口 (輪) 面積を計測した。

表 1 僧帽弁口 (輪) 面積の計測法

1 . 断層法
・ trace 法
2 . 連続波ドップラー法
・ 僧帽弁口血流速度波形による PHT 法
3 . 連続の式
・ 僧帽弁口・左室駆出血流速波形および左室流出路断面面積から求めた拡張期平均僧帽弁口面積
4 . 心臓カテーテル検査
・ Gorlin の式による推定僧帽弁口面積

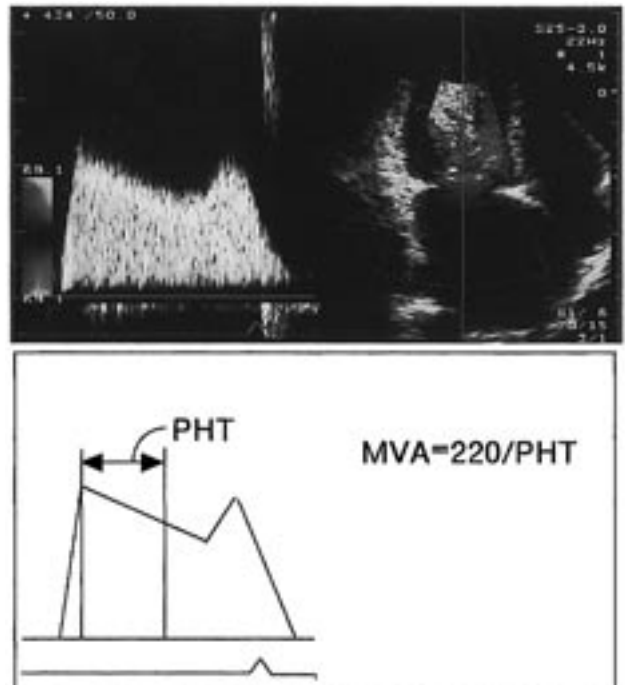


図2 Pressure half time 法  
 拡張早期の最大左房左室圧較差が 1 / 2 になる (左室流入速度が 1 / 2 の値に減衰するまで) 時間を Pressure half time (PHT) と定義し、僧帽弁口面積は 220/PHT として算出される。220 は定数である。

4. 統計学的推計法

統計学的数値は平均±標準偏差で表し、統計学的検定には分散分析法、対応のないt検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

結 果

1. 患者背景 (表2)

僧帽弁輪狭窄群とリウマチ性MS群の間には心拍数とGorlinの式で算出した僧帽弁口面積には差がなく、僧帽弁輪狭窄群の左室拡張末期径はリウマチ性MS群に比べて有意に大 ( $p < 0.01$ )、左房径および僧帽弁口血流のE波の最大速度は有意に小 (各  $p < 0.01$ ) であった。

表2 患者背景

	心拍数 (bpm)	左室径 (cm)	左房径 (cm)	Gorlinの式 MVA ( $\text{cm}^2$ )	僧帽弁口血流 peak E (cm/sec)
MAC-MS n=10	68±10	4.6±0.3**	3.9±0.4**	2.4±0.6	134±21**
MS n=12	66±8	4.3±0.3	4.4±0.6	2.2±0.7	174±39

(\*\*  $p < 0.01$  vs MS)

MAC-MS: 僧帽弁輪石灰化による弁輪狭窄  
MS: リウマチ性僧帽弁狭窄  
MVA: 僧帽弁口面積  
peak E: 左室急速流入波 (E波) の最大流速

2. パルスTDI法による拡張早期左室後壁運動の評価 (図3)

僧帽弁輪狭窄群における左室短軸および長軸方向の拡張早期左室後壁運動速度Ewはリウマチ性MS例に比べて有意に小 (各  $p < 0.01$ )、またIIa-Ew時間は有意に延長 ( $p < 0.05$ ) を示した。

3. 僧帽弁口および弁輪面積の計測

①PHT法と連続の式による推定僧帽弁口あるいは弁輪面積の対比

図4に心エコー・ドップラー法を用いたPHT法と連続の式による推定僧帽弁口あるいは弁輪面積の関係を示す。リウマチ性MSでは両者の間に良好な正相関 ( $r = 0.80$ ,  $p < 0.01$ ) を示したが、僧帽弁輪狭窄例ではその相関が粗 ( $r = 0.46$ ) であり、特に比較的軽症例でその傾向が強くなり、PHT法では連続の式に比べて弁輪面積を過小評価した。

②Gorlinの式と連続の式による推定僧帽弁口あるいは弁輪面積の対比

図5に心臓カテテル検査におけるGorlinの式と心エコー・ドップラー法における連続の式による僧帽弁口あるいは弁輪面積の関係を示す。リウマチ性MSでは  $r = 0.79$  ( $r < 0.01$ )、また僧帽弁輪狭窄例でも  $r = 0.74$  ( $r < 0.01$ ) と両者の間にそれ

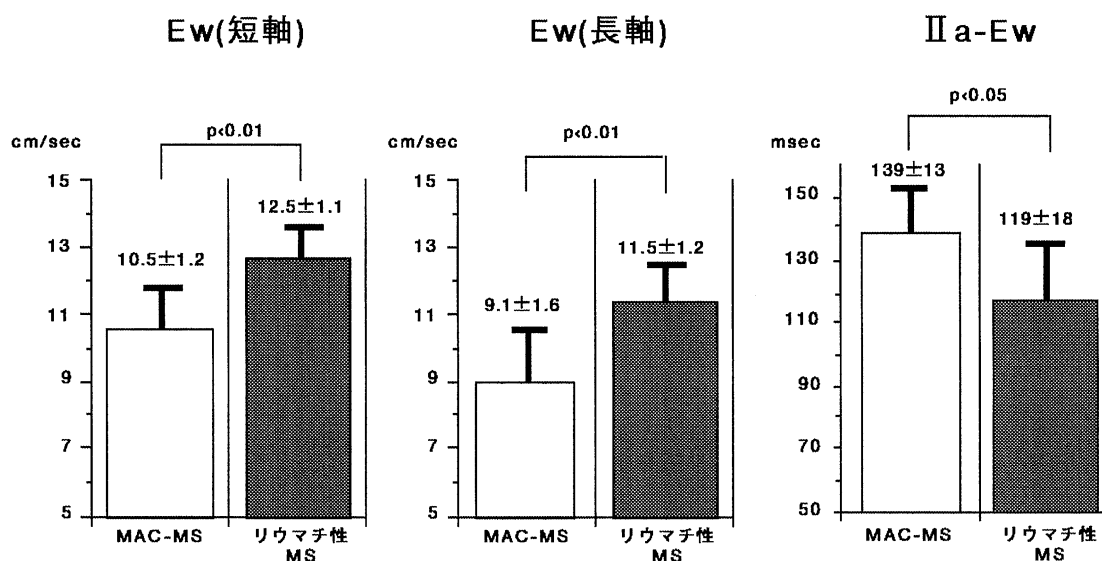


図3 パルスTDI法による拡張早期左室後壁運動速度およびIIa-Ew時間の比較



### PHT法

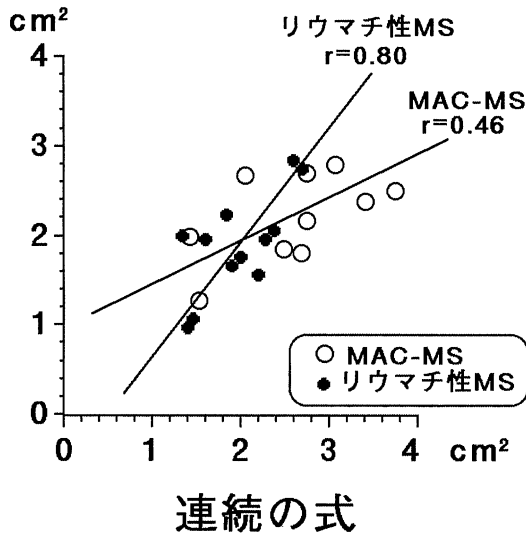
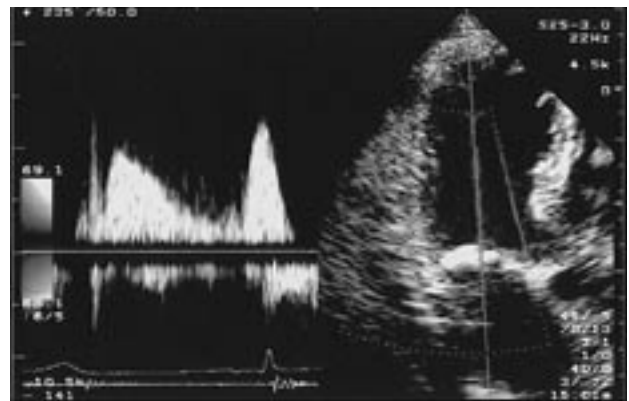


図4 PHT法と連続の式による推定僧帽弁口および弁輪面積の対比



75 y. o. 男性例  
 PHT法 MVA 1.4cm<sup>2</sup>  
 連続の式 MVA 3.2cm<sup>2</sup>  
 Gorlinの式 MVA 3.0cm<sup>2</sup>

図6 症例

### Gorlinの式

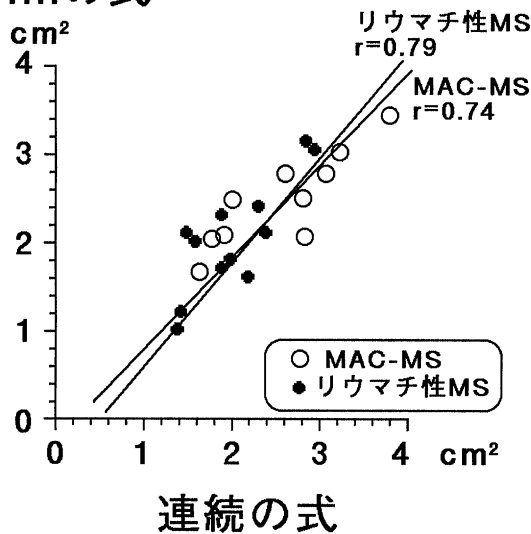


図5 Gorlinの式と連続の式による推定僧帽弁口および弁輪面積の対比

それぞれ比較的良好な正相関がみられた。

#### ③trace法による僧帽弁口および弁輪面積の計測

trace法では、リウマチ性MSで全例、僧帽弁輪狭窄例で10例中1例のみ僧帽弁口（輪）面積の計測が可能であった。

#### 4. 症例呈示（図6）

75歳男性の僧帽弁輪石灰化による弁輪狭窄例を示す。僧帽弁輪面積は、PHT法による計測では1.4cm<sup>2</sup>と算出されたのに対し、連続の式、Gorlinの式では各3.2cm<sup>2</sup>、3.0cm<sup>2</sup>と大きな値を示した。

#### 考案

僧帽弁輪石灰化は加齢とともに頻度が増加し、老年者剖検例の約10%にみられるといわれている<sup>1)</sup>。また、慢性透析患者では年齢と無関係に認められる症例もある。それらのなかで狭窄をきたすことは比較的稀とされているが、機序として僧帽弁後尖弁輪の石灰化の進展が弁口部に突出し、前後両弁尖の可動性制限および弁口狭窄をきたすことが重要視されている。この病態を把握するためには是非とも正確な弁輪狭窄の程度を非侵襲的に把握する必要がある。

今回の検討においては、心エコー・ドップラー法を用いたPHT法による僧帽弁輪面積の計測値が、僧帽弁輪石灰化による弁輪狭窄例では連続の式やGorlinの式に比べて過小評価を示した。一方、Okita<sup>12)</sup>は左室壁運動のEwと心カテーテル法から求めたTauが有意の逆相関を認めたと報告しており、本研究で得られた僧帽弁輪狭窄例におけるEwの低下は左室弛緩特性の障害を強く反映しているものと考えられる。これらのことより、僧帽弁輪狭窄例ではPHT法で得られた僧帽弁輪面積が正

確な値を示さない要因としては、僧帽弁輪狭窄例ではリウマチ性 MS に比べて拡張早期における左室心筋の拡張特性に障害がみられるため、拡張早期における左房からの吸引力の低下をきたし、僧帽弁口血流もその影響を強く受けていることが考えられた。

リウマチ性 MS では病変が弁組織に限局されることが多く、持続的な左室前負荷の軽減状態から左室心筋病変が存在しにくい状況にある。それに対して僧帽弁輪石灰化による弁輪狭窄例では、基本的に加齢や腎不全に伴う慢性的な前負荷増大あるいは高血圧などの後負荷増大状況に晒されており、そのような影響下では左室拡張障害が前面に出やすいものと考えられる。PHT 法は簡便な方法ではあるが、心拍数や大動脈弁あるいは僧帽弁閉鎖不全の合併、左室心筋特性などにより強く影響されることが報告されており<sup>20,22)</sup>、今回の検討も結果的には左室心筋特性の差異による PHT 法の問題点であるとも結論づけられる。

なお、本研究の問題点としては、断層心エコー法における trace 法の方が Gorlin の式よりも正確な弁口面積を反映する場合が多いが<sup>15,16)</sup>、弁輪石灰化例では trace 法による計測が極めて困難であり、Gorlin の式をスタンダードとせざるを得なかった点、また、連続の式を用いた弁口面積の推定において左室流出路断面の計測があいまいであること、心房細動例も含んでいることなどが挙げられる。

また今回は、実際の弁口（輪）面積について評価したが、左室心筋特性や loading condition などを含めた血行動態上の病態評価については、運動負荷時に PHT 法では狭窄度が増強することなどをふまえ、PHT 法や左房左室間圧較差による評価が有用なこともあり得るものと考えられる。

## 結 語

僧帽弁輪石灰化に伴う弁輪狭窄では、リウマチ性僧帽弁狭窄に比べて拡張早期における左室心筋の弛緩特性に障害がみられるため、弁輪狭窄の程度を評価する際には PHT 法では正確な弁輪面積が得られにくく、連続の式を用いて評価することが推奨される。

## 文 献

1) 鈴木順一, 大川真一郎, 杉浦昌也, 坂井誠 他: 僧

- 帽弁輪石灰化を主因とする僧帽弁膜症の臨床病理学的検討 . J. Cardiol., 15 : 1109 1118 ,1985
- 2) Korn, D., DeSanctis, R.,W., Sell, S. : Massive calcification of the mitral annulus : a clinicopathological study of fourteen cases. N. Engl. J. Med., 267 : 900 909 ,1962
- 3) Sugiura, M., Ohkawa, s., Hirooka, k., Kitano, k.,et al. : A clinicopathological study on valvular diseases in 1000 consecutive autopsy of aged. Jpn. Heart J., 22 : 1 13 ,1981
- 4) 添木 武, 福田信夫, 武市直樹, 篠原尚典 他: 僧帽弁輪石灰化による僧帽弁狭窄を合併した肥大心の 3 例 . J. Med. Ultrasonics 24 : 1767 1771 ,1997
- 5) Holen, J., Aaslid, R., Landmark, K., Simonsen, S. : Determination of pressure gradient in mitral stenosis with a non-invasive ultrasound Doppler technique. Acta. Med. Scand., 199 : 455 460 ,1976
- 6) Bryg, R. J., Labovitz, A. J., Nelson, J. G., Kennedy, H. L., Williams, G.A. : Comparison of Doppler echocardiography and two-dimensional echocardiography in mitral stenosis. Clin. Res., 32 : 152 ,1984
- 7) Hatle, L., Brubakk, A., Tromsdal, A., Angelsen, B. : Noninvasive assessment of pressure drop in mitral stenosis by Doppler Ultrasound. Br. Heart J., 40 : 131 140 ,1978
- 8) Libanoff, A.J., Rodbard, N.:Atrioventricular pressure half-time. Measure of mitral valve orifice area. Circulation 38 : 144 150 ,1968
- 9) Hatle, L., Angelsen, B., Tromsdal, A. : Noninvasive assessment of atrioventricular pressure half-time by Doppler echocardiography. Circulation 60 : 1096 1104 ,1979
- 10) 阿部能明, 風間 繁, 今井 寛, 園田和彦 他: 心臓超音波パルスドップラー法による僧帽弁機能の評価 . 北里医学 ,18 : 1 6 ,1988
- 11) 松本幸男, 加藤正幸, 溝井加奈子, 玄葉靖子 他: 僧帽弁狭窄症における房室間圧較差及び僧帽弁口面積 連続波ドップラー法及び断層心エコーと心臓カテーテル法の対比 . 太田総合病院年報 22 : 61 65 ,1987
- 12) Oki, T., Tabata, T., Yamada, H., Iuchi, A., et al. : Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal relaxation of left ventricle. Am. J. Cardiol., 79 : 921 928 ,1997
- 13) Sutherland, G.R., Steward, M.J., Groundstroem, KWE.,

- et al. : Color Doppler myocardial imaging : A new technique for assessment of myocardial function. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 7 : 441-458, 1994
- 14) Gorlin, R., Gorlin, S.G. : Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. *I. Am. Heart J.*, 41 : 1-29, 1951
- 15) Cannon, S., Richards, K.L., Crawford, M. : Hydraulic estimation of stenotic orifice area : a correction of the Gorlin formula. *Circulation*, 71 : 1170-1178, 1985
- 16) 村尾寛 編 : 心臓弁膜症のすべて . 第1版 , 第2刷 , 南江堂 , 東京 , 1980
- 17) 吉雄幸治 : 僧帽弁狭窄症における M モード心エコー図に関する研究 : 特に血行動態との対比 . *日臨生理会誌* 13 : 31-46, 1983
- 18) 北畠 顕 , 藤井謙司 , 田内 潤 , 鎌田武信 : 狭窄病変の定量評価 : 連続の式の応用 . *CURRENT THERAPY* 7 : 804-811, 1989
- 19) 中谷 敏 , 増山 理 , 朝田信司 , 平山篤志 他 : 連続の式にもとづいた僧帽弁口面積の推定 . *日超医論文集* 49 : 863-864, 1986
- 20) Nakatani, S., Masuyama, T., Kodama, K., Kitabatake, A., et al. : Value and limitations of Doppler echocardiography in the quantification of stenotic mitral valve area : comparison of the pressure half-time and the continuity equation methods. *Circulation*, 77 : 78-85, 1988
- 21) Kitabatake, A., Fujii, K., Ito, H., Tanouchi, J., et al. : A new approach to noninvasive estimation of stenotic orifice area in semilunar valve stenosis by Doppler echocardiography. In : *Cardiac Doppler Diagnosis*. (Spencer, MP, eds.), vol 2, Martinus Nijhoff Publishers, 1986, pp151
- 22) 近藤誠宏 , 藤谷和大 , 御幡千里 , 川嶋成乃亮 他 : 連続波ドップラー法を用いた僧帽弁狭窄症の弁口面積の評価 . *日超医論文集* 54 : 129-130, 1989

## *Evaluation of mitral stenosis due to mitral annular calcification by Doppler echocardiography*

*Tatsuhiko Shiraishi, Arata Iuchi, Miyako Niki, Michiyo Okazaki, Masahiko Murata, Hiroshi Inoue, Souichiro Fujiwara, Takahiro Horie, and Hiroshi Yamamoto*

*Department of Internal Medicine and Clinical Reserch Laboratory, Tokushima Prefectural Miyoshi Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Recently, mitral annular calcification (MAC) is a common finding with increasing of elderly or renal failure patients. Mitral stenosis secondary to MAC is not rarely observed. Pressure half time method by continuous wave Doppler echocardiography is often used to evaluate the severity of the stenotic mitral valve due to MAC. But, the method for calculating correct mitral orifice area is not established. We performed transthoracic Doppler echocardiography and cardiac catheterization in 15 patients with rheumatic mital stenosis and 10 with mitral stenosis due to MAC, and calculated the severity of the mitral stenosis by pressure half time (PHT), continuity equation methods and Gorlin formula. Pulsed tissue Doppler imaging methods were used for evaluating left ventricular (LV) early diastolic wall motion velocities. Results were as follows. 1) The mitral orifice areas determined by PHT method were lower than those by continuity equation methods or Gorlin formula in patients with mitral stenosis due to MAC, and significant correlation was observed in rheumatic mital stenosis between the mitral orifice areas obtained by PHT and continuity equation methods, but not in mitral stenosis due to MAC. 2) The peak early diastolic LV myocardial velocities along long and short axes decreased significantly in mitral stenosis due to MAC than those in rheumatic mital stenosis. In conclusion, as mitral orifice area determined from PHT method is strongly influenced by early diastolic LV dysfunction in mitral stenosis due to MAC, continuity equation method should be recommended.

Key words : mitral annular calcification, mitral stenosis, pressure half time, continuity equation, Gorlin formula, tissue Doppler imaging

# 四国医学雑誌総目次

第56巻 1号～6号（平成12年）

## SHIKOKU ACTA MEDICA CONTENTS

Vol 56 No .1～No .6（2000）

# 56巻 1号

## 目次

### 原 著 :

- 肺癌患者血清中における癌抑制遺伝子産物 pRB に対する抗体の検出  
.....山 本 唯 子他... 1

### 総 説 :

- 酸化ストレスと食品抗酸化物質 .....寺 尾 純 二 ... 13
- アミノ酸尿症の分子遺伝学 .....宮 本 賢 一  
瀬 川 博 子 ... 19
- メサンギウム細胞増殖に関する新たな制御因子と病変抑止に関する研究  
.....土 井 俊 夫 ... 25

### 投稿規定

## Vol 56 , No .1

## Contents

### *Original :*

- Y. Yamamoto, et al. : Detection of anti-pRB antibodies in sera of lung cancer patients ..... 1

### *Reviews :*

- J. Terao : Function of dietary antioxidants on the protection against oxidative stress ..... 13
- K. Miyamoto and H. Segawa : Molecular biology of aminoacidurias ..... 19
- T. Doy : A novel mechanism of growth regulation on mesangial proliferation ..... 25

# 56巻2号

## 目次

### 特集：日常診療でみられる精神症状と心身症

巻頭言 .....	大 森 哲 郎	
	森 井 章 二 ...	29
軽症うつ病とパニック障害 .....	井 上 和 臣 ...	30
更年期女性にみられる精神神経症状 .....	安 井 敏 之 <sup>他</sup> ...	35
小児科でみられる心身症 .....	二 宮 恒 夫 ...	40
痴呆の基本的な診かた .....	大 塚 智 丈 ...	46
摂食障害 .....	宮 内 和 瑞 子 ...	51

### 原 著：

Day Surgery（日帰り手術）の現状 .....	三 浦 連 人 <sup>他</sup> ...	59
当院における大腿ヘルニア手術26症例の臨床的検討 .....	宮 内 隆 行 <sup>他</sup> ...	64

### 学会記事：

第4回徳島医学会賞受賞予定者紹介 .....	矢 野 聖 二 ...	69
	大久保 新 也 ...	70
第220回徳島医学会学術集会記事（平成11年度冬期） .....		71

### 投稿規定：

## Vol 56 , No 2

## Contents

### *Feature articles : Psychiatric and psychosomatic symptoms in daily clinical practice*

T. Ohmori, and S. Morii : Foreword.....	29
K. Inoue : Mild depressive disorder and panic disorder .....	30
T. Yasui, et al. : Psychological symptoms in postmenopausal women .....	35
T. Ninomiya : The supportive intervention for the children with psychosomatic disorder at outpatient clinic.....	40
T. Otsuka : Approach to diagnosis of dementia .....	46
K. Miyauchi : Eating disorders .....	51

### *Originals :*

M. Miura, et al. : The present situation of the Day Surgery in our department .....	59
T. Miyauchi, et al. : Clinical study of 26 patients who underwent an operation for a hemoral hernia in Tokushima Prefectural Miyoshi Hospital .....	64

# 56巻3号

## 目次

### 特集：尿検査をどう診るか？

巻頭言 .....	岡田 要 玉置 俊 晃 ...	87
尿沈渣検査と得られる情報		
- 臨床検査技師の立場から - .....	畑 美智子 ...	88
学校検診における尿検査 - 小児科の立場から - .....	香 美 祥 二 ...	92
尿検査 - 内科医の立場から - .....	水 口 潤 ...	98
血尿 - 泌尿器科の立場から - .....	橋 本 寛 文 ...	103

### プロシーディング：第4回徳島医学会賞受賞論文

ヒト肺癌細胞による癌性胸水形成における VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) の意義 .....	矢 野 聖 二他...	109
---	-------------	-----

### 研究報告：第4回徳島医学会賞受賞論文

徳島市の防蚊活動について .....	大久保 新 也 ...	111
--------------------	-------------	-----

投稿規定：

## Vol 56 , No 3

## Contents

### *Feature articles : How to evaluate abnormalities of urinalysis ?*

K. Okada, and T. Tamaki : Foreword .....	87
M. Hata : The information of urinary sediment analysis -points of the laboratory technician's views- .....	88
S. Kagami : School urinary screening system in Tokushima Prefecture .....	92
J. Minakuchi : Urinalysis -from nephrological point of view- .....	98
H. Hashimoto : Hematuria -from a urologic point of view- .....	103

### *Proceeding :*

S. Yano, et al. : Role of vascular endothelial growth factor in the formation of malignant pleural effusion .....	109
---	-----

### *Research report :*

S. Okubo : Report on the activities of mosquito control in Tokushima City .....	111
---	-----



# 56巻 4号

## 目 次

### 原 著 :

- Helicobacter pylori* 感染の診断検査の有効性と費用 .....楊 新 軍 ... 115  
久 繁 哲 徳
- 心臓移植の便益 - 支払意志による評価 - .....楊 新 軍他... 127

### 総 説 :

- 中枢前庭系における平衡代償の分子機構 .....武 田 憲 昭 ... 132
- 進化する右心バイパス循環 .....北 川 哲 也他... 136

### 症例報告 :

- 凍死の解剖検例 .....石 上 安希子他... 145

### 投稿規定 :

## Vol 56 , No 4

## Contents

### *Originals :*

- X. Yang, and A. Hisashige : Efficacy and costs of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection ..... 115
- X. Yang, et al. : Benefits of heart transplantation -estimate by willingness to pay- ..... 127

### *Reviews :*

- N. Takeda : Molecular mechanisms of vestibular compensation in the central vestibular system ..... 132
- T. Kitagawa, et al. : Evolving Fontan circulation ..... 136

### *Case report :*

- A. Ishigami, et al. : One autopsy case of fatal hypothermia in Tokushima ..... 145

# 56巻 5号

## 目 次

### 特 集：遺伝医学

巻頭言 .....	中 堀 豊	151
遺伝医学の現状 .....	國 友 一 史	152
遺伝性腫瘍の臨床 .....	中 堀 豊	153
遺伝子診断とその問題点 .....	國 友 一 史	160
遺伝相談室と遺伝カウンセリング .....	伊 藤 道 徳	165
ゲノム創薬と遺伝子治療の概念と現状 .....	笹 原 賢 司 <sup>他</sup>	170
	新 家 利 一	
	中 堀 豊	

### 総 説：

行為障害 - 症例と考察 - .....	住 谷 さつき <sup>他</sup>	174
----------------------	----------------------	-----

### 学会記事：

第5回徳島医学会賞受賞者紹介 .....	品 原 久 美	
	白 石 達 彦	185
第221回徳島医学会学術集会記事（平成12年度夏期） .....		186

### 雑 報：

第12回徳大脊椎外科カンファレンス .....		203
-------------------------	--	-----

### 投稿規定：

## Vol 56 , No 5

## Contents

### *Feature articles : The Human Genetics*

Y. Nakahori, and K. Kunitomo : Foreword .....	151
Y. Nakahori : Recent advances in the Human Genetics .....	152
K. Kunitomo : Hereditary tumors .....	153
M. Ito : DNA diagnosis ; advantages and weak points .....	160
K. Sasahara, et al. : Genetic counselling .....	165
T. Shinka, and Y. Nakahori : Concept and present state of pharmacological genomics and gene therapy .....	170

### *Review :*

S. Sumitani, et al. : Conduct disorder ; a case report and a brief review .....	174
---	-----

# 56巻 6号

## 目 次

特 集：脳卒中医療の最前線

巻頭言 .....	永 廣 信 治	
	日 下 和 昌 ...	207
脳卒中超急性期における画像診断プロトコール .....	原 田 雅 史他...	208
脳硬塞の急性期治療 - Stroke Care Unit を中心として - .....	宇 野 昌 明他...	213
脳出血とくも膜下出血の治療 .....	本 藤 秀 樹他...	218
脳血管内治療 .....	佐 藤 浩 一他...	227
予防とリハビリテーション - 行政の立場から - .....	佐 野 雄 二他...	235
急性期および亜急性期リハビリテーション .....	佐々木 庸 ...	240

原 著：第5回徳島医学会賞受賞論文

ビルビン酸脱水素酵素複合体異常症女児患者の遺伝子診断システムの確立 .....	品 原 久 美他...	244
心エコー・ドップラー法による僧帽弁輪石灰化に伴う弁輪狭窄の重症度評価 .....	白 石 達 彦他...	251

四国医学雑誌総目次（平成12年）:

投稿規定：

## Vol 56 , No .6

### Contents

*Feature articles : The Front of Stroke Management*

S. Nagahiro, and K. Kusaka : Foreword .....		207
M. Harada, et al. : Imaging protocol for apoplexy of acute phase .....		208
M. Uno, et al. : Treatment of acute cerebral infarction in stroke care unit .....		213
H. Hondo, et al. : Recent advances in the treatment of hypertensive intracerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage .....		218
K. Satoh, et al. : Endovascular treatment for cerebral stroke .....		227
Y. Sano, et al. : Stroke : Prevention and rehabilitation .....		235
I. Sasaki : Acute and subacute rehabilitation for brain stroke .....		240

*Originals :*

K. Shinahara, et al. : The development of DNA diagnostic system for female patients with pyruvate dehydrogenase $\alpha$ subunit deficiency .....		244
T. Shiraishi, et al. : Evaluation of mitral stenosis due to mitral annular calcification by Doppler echocardiography .....		251

## 四国医学雑誌投稿規定

(1997年5月12日改訂)

本誌では会員および非会員からの原稿を歓迎いたします。なお、原稿は編集委員によって掲載前にレビューされることをご了承ください。原稿の種類として次のものを受け付けています。

1. 原著, 症例報告
2. 総説
3. その他

### 原稿の送付先

〒770 8503 徳島市蔵本町3丁目18-15

徳島大学医学部内

四国医学雑誌編集部

(電話) 088-633-7104 (内線2617); (FAX) 088-633-7115 (内線2618)

e-mail: shikoku@basic.med.tokushima-u.ac.jp

### 原稿記載の順序

- ・第1ページ目は表紙とし、原著、症例報告、総説の別を明記し、表題、著者全員の氏名とその所属、主任又は指導者氏名、ランニングタイトル(30字以内)、連絡責任者の住所、氏名、電話、FAX、必要別刷部数を記載してください。
- ・第2ページ目以降は、以下の順に配列してください。
  1. 本文(400字以内の要旨、緒言、方法、結果、考察、謝辞等、文献)
  2. 最終ページには英文で、表題、著者全員の氏名とその所属、主任又は指導者氏名、要旨(300語以内)、キーワード(5個以内)を記載してください。
- ・表紙を第1ページとして、最終ページまでに通し番号を記入してください。
- ・表(説明文を含む)、図、図の説明は別々に添付してください。

### 原稿作成上の注意

- ・原稿は原則として2部作成し、次ページの投稿要領に従ってフロッピーディスクも付けてください。
- ・図(写真)はすぐ製版に移せるよう丁寧に白紙または青色方眼紙にトレースするか、写真版としてください。図の大きさは原則として横幅が10cm(半ページ幅)または21cm(1ページ幅)になるように作成してください。
- ・文献の記載は引用順とし、末尾に一括して通し番号を付けてください。
- ・文献番号[1), 1, 2), 1, 3) ...]を上付き・肩付とし、本文中に番号で記載してください。
- ・著者が5名以上のときは、4名を記載し、残りを[他(et al.)]としてください。

### 《文献記載例》

1. 栗山勇, 幸地佑: 特発性尿崩症の3例. 四国医誌, 52: 323-329, 1996
- 著者多数
2. Watanabe, T., Taguchi, Y., Shiosaka, S., Tanaka, J., et al.: Regulation of food intake and obesity. Science, 156: 328-337, 1984
  3. 加藤延幸, 新野徳, 松岡一元, 黒田昭 他: 大腿骨骨折の統計的観察並びに遠隔成績について. 四国医誌, 46: 330-343, 1980
- 単行本(一部)
4. 佐竹一夫: クロマトグラフィー. 化学実験操作法(緒方章, 野崎泰彦 編), 続1, 6版, 南江堂, 東京, 1975, pp. 123-214

単行本（一部） 5 . Sadron, C.L. : Deoxyribonucleic acids as macromolecules. *In*: The Nucleic Acids (Chargaff, E. and Davison, J.N., eds.), vol .3 ,Academic Press, N.Y . ,1990 ,pp .1 37

訳 文 引 用 6 . Drinker, C.K. and Yoffey, J.M. : Lymphatics, Lymph and Lymphoid Tissue, Harvard Univ. Press, Cambridge Mass ,1971; 西丸和義, 入沢宏 ( 訳 ): リンパ・リンパ液・リンパ組織, 医学書院, 東京 ,1982 ,pp .190 209

#### 掲 載 料

- ・ 1 ページ, 5,000円とします。
- ・ カラー印刷等, 特殊なものは, 実費が必要です。

## フロッピーディスクでの投稿要領

### 1) 使用ソフトについて

- 1 . Mac を使う方へ
  - ・ ソフトはマックライト, ナイサライター, MS ワード, クラリスワークスを使用してください。
  - ・ その他のソフトを使用する場合はテキスト形式で保存してください。
- 2 . Windows を使う方へ
  - ・ ソフトは, MS ワード, クラリスワークスを使用してください。
  - ・ その他のソフトを使用する場合はテキストで保存してください。

### 2) 保存形式について

- 1 . ファイル名は, 入力する方の名前 ( ファイルが幾つかある場合はファイル番号をハイフンの後にいれてください) にして保存してください。  
( 例 ) 四国一郎              -              1  
  名前                                  ファイル番号
- 2 . フロッピーの形式は, Mac , Windows とも 2 HD ( 3.5 インチ ) を使用してください。

### 3) 入力方法について

- 1 . 文字は, 節とか段落などの改行部分のみにリターンを使用し, その他は, 続けて入力するようにしてください。
- 2 . 英語, 数字は半角で入力してください。
- 3 . 日本文に英文が混ざる場合には, 半角分のスペースを開けないでください。
- 4 . 表と図の説明は, ファイルの最後にまとめて入力してください。

### 4) 入力内容の出力について

- 1 . 必ず, 完全な形の本文を A4 版でプリントアウトして, 添付してください。
- 2 . プリントアウトした本文中, 標準フォント以外の文字 ( $\alpha$  ,  $\beta$  , 等) , 記号 ( ,  $\pm$  , , , 等) , 数字 ( 括弧のついた数字 ( 1 ) , 丸で囲んだ数字, 等) , 単位 ( ml , mm , 等) は青色で囲んでください。
- 3 . 斜体の場合はアンダーラインを, 太字の場合は波線のアンダーラインを青色で引いてください。上付きの文字は上開きのくさび (  $\text{cm}^2$  ) , 下付きの文字は下開きのくさび (  $\text{H}_2\text{O}$  ) を青色で書いてください。
- 4 . 図表が入る部分は, どの図表が入るかを, プリントアウトした本文中に青色で指定してください。

# 四国医学雑誌

編集委員長：久保真一

編集委員：	伊東進	齋藤晴比古
	佐野壽昭	武田英二
	田代征記	福井義浩
	松本俊夫	馬原文彦

発行元：徳島大学医学部内 徳島医学会

## SHIKOKU ACTA MEDICA

Editorial Board

*Editor-in-Chief* : Shin-ichi KUBO

<i>Editors</i> :	Susumu ITO	Haruhiko SAITO
	Toshiaki SANO	Eiji TAKEDA
	Seiki TASHIRO	Yoshihiro FUKUI
	Toshio MATSUMOTO	Fumihiko MAHARA

*Published by Tokushima Medical Association*

*in The University of Tokushima School of Medicine,*

Tokushima 770 8503, Japan

表紙写真：右中大脳動脈閉塞症

a：治療前の脳血管撮影。右中大脳動脈が水平部で閉塞している。

b：動脈内血栓溶解療法（ウロキナーゼ48万単位）で中大脳動脈は再開通した。  
（本号214頁に掲載）

四国医学雑誌 第56巻 第6号

年間購読料 3,000円（郵送料共）

平成12年12月15日 印刷

平成12年12月25日 発行

発行者：大西克成

編集者：久保真一

発行所：徳島医学会

〒770 8503 徳島市蔵本町3丁目18-15 徳島大学医学部内

電話：088 633 7104

FAX：088 633 7115

振込銀行：四国銀行徳島西支店

口座番号：普通預金 44467 四国医学雑誌編集部

印刷人：乾孝康

印刷所：教育出版センター

〒771 0138 徳島市川内町平石徳島流通団地27番地

電話：088 665 6060

FAX：088 665 6080