

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590959

研究課題名（和文） 脳血流 SPECT による脳梗塞急性期治療の効果判定システムの開発

研究課題名（英文） Development of SPECT-based objective evaluating system for therapeutic effect of acute revascularization therapy

研究代表者

平野 照之（HIRANO TERUYUKI）

大分大学・医学部・准教授

研究者番号：50346996

研究成果の概要（和文）：脳梗塞急性期治療戦略として近年、血栓回収デバイスによる血行再建療法が注目され、日本でも 2011 年より保険適応となった。アルテプラゼ静注療法の無効例・非適応例での効果が期待されているが、専門医によるカテーテル手技を必要とするため、ランダム化比較試験による科学的有効性検証は困難である。本研究では、脳血流 SPECT での残存脳血流から最終梗塞体積を予測し、治療後の梗塞体積と比較することで、客観的な有効性評価システムを開発した。

研究成果の概要（英文）：Since 2011, endovascular therapies using thrombectomy devices are increasingly performed among patients with acute ischemic stroke in whom alteplase failed to recanalize or contraindicated. It is difficult to prove its efficacy by randomized controlled therapy, however, as they require skilled endovascular specialists. Thus, we developed a SPECT-based objective evaluating system by comparing predicted infarct volume on residual CBF and final infarct volume.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
2012 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：神経機能学・血行再建療法

1. 研究開始当初の背景

新たな脳梗塞急性期血行再建療法として血栓回収デバイスによる血行再建療法（EVT）が期待されている。研究開始時点では未承認であった Merci、Penumbra といったデバイスが日本においても 2011 年から相次いで承認され、既に 3,000 例以上に用いられている（2013 年時点）。いずれも高い再開通率が達成できることが報告されているも

の、このようなカテーテル手技に依存する治療法（術者の技量が成績に直結する）ではランダム化比較試験によって科学的に有効性を証明することは不可能である。したがって何等かの方法を用いて、客観的に効果を評価する手段を確立する必要がある。

脳血流 SPECT は発症直後から最終病巣を予見する検査法として、その有用性が知られている。我々も脳梗塞発症からの時間経過と

SPECT での脳血流低下の程度に応じて組織可塑性が決定されること [Hirano T, et al: Stroke 2005] や、残存脳血流 64%以下の領域が最終病巣とよく一致すること [Hirano T, et al: Cerebrovasc Dis 2001] を報告してきた。

SPECT によって治療介入前に最終病巣体積を予測し、治療後の実病巣体積と比較することができれば、EVT のようなランダム化比較試験を実施できない治療法についても surrogate 評価が可能となる。我々は脳梗塞急性期の治療効果を客観的に評価するシステムを構築すべく、本研究を計画した。

2. 研究の目的

- (1) 脳血流 SPECT を用いた、脳梗塞急性期治療の客観的効果判定システムを開発する。
- (2) EVT 実施例について、病巣縮小効果と臨床スコアの関連を調べ、新たな有効性評価法としての妥当性を検証する。

3. 研究の方法

(1) 対象：熊本大学医学部附属病院、済生会熊本病院熊本病院に入院した発症 6 時間以内のテント上脳梗塞患者。それぞれの施設で倫理委員会の承認を得た後、背景因子として年齢、性別、体重、発症から SPECT 検査までの時間を収集した。脳梗塞の重症度は NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) で、治療後の転帰は発症 3 ヶ月時点の modified Rankin scale (mRS) で評価した。

(2) 方法：発症 6 時間以内に ^{99m}Tc -HMPAO SPECT (15-25 mCi) による残存脳血流を評価した。EVT 例では、トレーサー投与の後、治療終了後に撮像した。可能な限り、急性期に頭部 MRI (EPI 対応、1.5T 以上、T2, FLAIR, MRA) を撮影し、主幹動脈閉塞の有無、虚血病巣の有無・広がり进行评估した。

発症 24 時間後に頭部単純 CT を撮影し、低吸収域の部位・広がり进行评估した。

(3) 画像解析：脳血流 SPECT データについてワークステーション上の Focus Viewer ソフトウェア (日本メジフィジクス) による 3D-ROI 解析を行い、脳血流低下が対側比 64%以下の領域を予測病巣体積 (Est) と定義し、実体積 (cm^3) として算出した。最終梗塞体積 (Real) は 24 時間時点の頭部単純 CT における低吸収域と定義した。その実体積 (cm^3) は dicom 形式で収集したデータを画像解析ソフト (OsiriX) によって解析し、単位 voxel 体積に boxel 数を乗じて算出した。

4. 研究成果

(1) 研究期間内に、本人および代諾者から承諾を得た 27 名 (男性 16 名、年齢 74.6 ± 12.0

歳、NIHSS 中央値 19) が解析対象となった。このうち EVT は 4 例に実施され、その内訳は以下の通りであった。

- Case 1 74 歳女性：NIHSS 13, M1 閉塞
- Case 2 58 歳女性：NIHSS 23, M1 閉塞
- Case 3 73 歳男性：NIHSS 13, M1 閉塞
- Case 4 73 歳女性：NIHSS 22, M2 閉塞

解析対象となった全 27 例について回帰分析を行った結果より、

$$\text{Real} = 1.28 \times \text{Est} - 16.6 \quad (R^2 \ 0.67, \ p < 0.0001)$$

という回帰式を得た (図 1)。

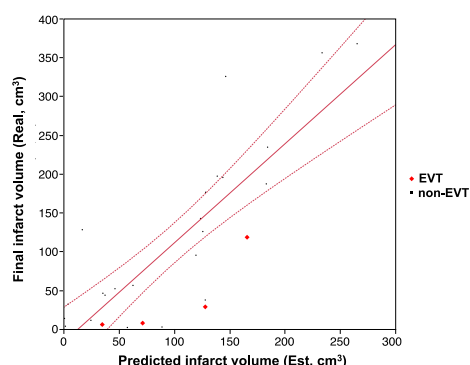


図 1：脳血流 SPECT による予測体積と最終梗塞体積の関係

EVT を行わず保存的に加療した 23 例 (年齢 75.8 ± 11.2 歳, 男性 10 例, NIHSS 中央値 20) では正確な病巣体積予測が可能であった (Est $101.3 \pm 77.5 \rightarrow$ Real $127.8 \pm 117.7 \text{ cm}^3$)。しかしながら、末梢の分枝閉塞や多発閉塞例での病巣予測においては SPECT の解像度が不十分であり、 50 cm^3 以下の病巣縮小効果については誤差が大きかった。

(2) EVT を実施した 4 例 (年齢 69.5 ± 7.7 歳, 男性 1 例, NIHSS 中央値 17.5) については、全て TICI2a 以上の再開通を得た。

症例	EVT	再開通時間, TICI	Est (cm^3)	Real (cm^3)	mRS
1	LIT	5 hr, 3	128.04	27.89	1
2	MCD	2.8 hr, 2a	165.61	118.77	3
3	LIT +MCD	5.7 hr, 3	71.97	8.64	0
4	LIT	5.1 hr, 3	45.06	7.71	0

LIT: local intraluminal thrombolysis, MCD: mechanical clot disruption

いずれの症例においても最終病巣体積は予測病巣体積を下回り (Est $102.7 \pm 54.4 \rightarrow$ Real $70.8 \pm 52.8 \text{ cm}^3$)、再開通の程度と病巣

縮小効果は関連していた。また病巣縮小率が大きいほど臨床転帰も良好であった (88% → mRS 0, 83% → mRS 0, 78% → mRS 1, 28% → mRS 3)。

なお研究期間中に1例(81歳女性)に Merci リトリーバーを用いた血栓回収療法を実施した。本システムでの解析を試みたが、経過中くも膜下出血を合併し解析不能であった。

代表例 (Case 2) の画像を図2に示す。

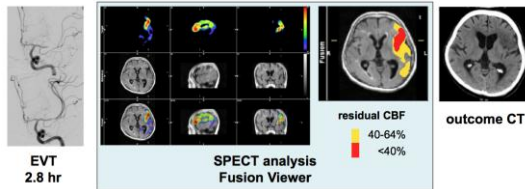


図2：左中大脳動脈M1閉塞に対して機械的血栓破壊術を実施した症例

右麻痺と失語を発症した58歳女性。2.8時間の時点でEVTを行い左中大脳動脈の部分再開通 (TICI2a) を得た。残存血流40-64%に相当する領域が救済され、予測梗塞体積に対し28%の病巣縮小効果を得た。

(3) 研究成果と問題点：本システムを用いることで脳梗塞急性期治療の有効性を客観的に評価できる可能性が示された。

今回、開発したシステムは、EVTの有効性評価に留まらず、ランダム化比較試験を実施することが困難な治療法(機材の有効性や、治療システムの意義など)について応用可能であり、臨床現場での有用性は極めて大きい。

一方、SPECT検査に時間を要すること、解像度に限界があり小病巣についての評価が困難であることが課題であった。今後、新たなmodalityを用いたシステム開発を進める計画である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計18件)

- ① Nakajima M, Inatomi Y, Okigawa T, Yonehara T, Hirano T: Secondary signal change and an apparent diffusion coefficient decrease of the substantia nigra following striatal infarction. Stroke, 査読有, vol.44, 2013, 213-216, DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.673020
- ② 平野照之: 超急性期治療体制整備の意義. 最新医学, 査読なし, vol 68, 2013, 936-943
- ③ 平野照之: 脳卒中超急性期-画像でどこまでわかる. 内科, 査読なし, vol 111, 2013, 843-848

- ④ 平野照之: 治療戦略を決めるうえでのSPECTの意義. Medicina, 査読なし, vol 50, 2013, 236-240
- ⑤ Hirano T, Sasaki M, Tomura N, Ito Y, Kobayashi S: Low ASPECTS within 3 hours of onset predicts subsequent sICH in patients treated with 0.6 mg/kg alteplase. J Stroke Cerebrovasc Dis, 査読有, vol 21, 2012, 898-902, DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.05.018
- ⑥ Kai Y, Ohmori Y, Watanabe M, Kaku Y, Morioka M, Hirano T, Yano S, Kawano T, Hamada J, Kuratsu J: A 6-Fr guiding catheter (Slim Guide(R)) for use with multiple microdevices. Surg Neurol Int, 査読有, vol.3, 2012, 59, DOI: 10.4103/2152-7806.97003.
- ⑦ Kai Y, Hamada J, Morioka M, Ohmori Y, Watanabe M, Hirano T, Kawano T, Yano S, Kuratsu J: Dissecting aneurysms of the vertebral artery; angiographic patterns at the dissecting site on balloon test occlusion. Neuroradiology, 査読有, vol.54, 2012, 857-862, DOI: 10.1007/s00234-011-0993-5
- ⑧ 峰松一夫, 中川原譲二, 森悦朗, 近藤礼, 棚橋紀夫, 塩川芳昭, 坂井信幸, 木村和美, 平野照之, 豊田一則, 小川彰, 山口武典, 佐々木真理, 菅貞郎, 片山泰朗, 宮本 享: rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針 第二版. 脳卒中, 査読なし, vol 34, 2012, 443-480
- ⑨ Kawano H, Hirano T, Nakajima M, Inatomi Y, Yonehara T, Uchino M: Modified ASPECTS for DWI including deep white matter lesions predicts subsequent intra-cranial hemorrhage. J Neurol, 査読有, vol.259, 2012, 2045-2052, DOI: 10.1007/s00415-012-6446-1
- ⑩ 平野照之: 脳血管障害の地域医療. 神経治療学, 査読なし, vol 29, 2012, 713-720
- ⑪ 平野照之: rt-PA 静注療法の現状と問題点. カレントセラピー, 査読なし, vol 30, 2012, 1108-1112
- ⑫ 平野照之: 超急性期に求められる画像診断. 循環器内科, 査読なし, vol 72, 2012, 266-274
- ⑬ 平野照之: 急性期血行再建療法の最新動向. リハ医学, 査読なし, vol 49, 2012, 375-378
- ⑭ 平野照之: 急性期脳梗塞における早期CTサインの重要性. MB Med Reha, 査読なし, vol 132, 2011, 39-45
- ⑮ 平野照之: 急性期虚血性脳卒中に関する画像診断. 脳と循環, 査読なし, vol 16, 2011, 163-172

- ⑫ Hirano T, Sasaki M, Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Yamaguchi T: Residual vessel length on magnetic resonance angiography identifies poor responders in acute middle cerebral artery occlusion patients: Exploratory analysis of J-ACT II. Stroke, 査読有, vol 41, 2010, 2828-2833, DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.594333
- ⑬ Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, Yamaguchi T, Sasaki M, Hirano T: Effects of 0.6 mg/kg intravenous alteplase on vascular and clinical outcomes in middle cerebral artery occlusion. Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II). Stroke, 査読有, vol 41, 2010, 461-465, DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.573477
- ⑭ 平野照之: Brain Attackの画像診断 最近の進歩. プラクティス, 査読なし, vol 27, 2010, 507-515

[学会発表] (計 11 件)

- ① Hirano T, Yonehara T, Terasaki T, Takita T, Hashimoto Y: Initial NIHSS and age are major predictors for acute symptom progression. Exploratory analysis of the PENTAGON study. International Stroke Conference 2013, 2013.2.6-8, Honolulu
- ② Hirano T: Current clinical manifestations of CADASIL patients reported from Japan. 8th World Stroke Congress, 2012.10.10-13, Brasilia
- ③ Hirano T: Hereditary small vessel disease in Japan. Asian Pacific Stroke Conference 2012, 招待講演 2012.9.10-12, Tokyo
- ④ 平野照之, 米原敏郎, 寺崎修司, 田北智裕, 橋本洋一郎: シロスタゾールとアスピリンの進行型脳梗塞に関する前向き共同臨床比較試験(第2報). 第37回日本脳卒中学会総会, 2012.4.28, 福岡
- ⑤ 平野照之: 急性期血行再建の最新動向. 第48回日本リハビリテーション医学会学術集会, 招待講演, 2011.11.2-3, 千葉
- ⑥ Hirano T: CADASIL and CARASIL in Japan. 5th Japanese-Korean Joint Stroke Conference, 招待講演 2011.10.28-30, Gyeongju, Korea
- ⑦ 平野照之: t-PA 治療に関する医療機関の意識調査: 地域格差の解消に向けて. 第52回日本神経学会学術大会, 2011.5.18-20, 千葉
- ⑧ Hirano T, Terasaki T, Yonehara T, Takita T, Hashimoto Y, Uchino M: Prospective multicenter study on prevention using

cilostazol from acute stroke progression. Study design and 1st preliminary report. 7th World Stroke Congress, 2010.10.13-16, Seoul

- ⑨ Hirano T, Watanabe M, Kai Y, Shiraishi S, Kawano H, Uchino M: Effects of emergent neuro-endovascular revascularization on infarct size reduction: Evaluation using sub-6 hour ^{99m}Tc-HMPAO SPECT based system. 19th European Stroke Conference, 2010.5.26-28, Barcelona
- ⑩ 平野照之, 渡邊聖樹, 甲斐豊, 白石慎哉, 河野浩之, 内野誠: 緊急脳血管内血行再建術の病巣縮小効果: 脳血流 SPECT による検討. 第51回日本神経学会学術大会, 2010.5.20-22, 東京
- ⑪ 平野照之, 米原敏郎, 寺崎修司, 田北智裕, 橋本洋一郎, 内野誠 for the Kumamoto-PENTAGON study group: シロスタゾールとアスピリンの進行型脳梗塞に関する前向き共同臨床比較試験(第1報). 第35回日本脳卒中学会総会, 2010.4.15-17, 盛岡

[図書] (計 7 件)

- ① 平野照之: 慢性期の再発予防にどのように用いるか. 心原性脳塞栓症と抗凝固療法, 豊田一則編, フジメディカル出版, 大阪, 2013, pp 147-154
- ② 平野照之: CT angiography (CTA). 脳卒中レジデントマニュアル第2版, 峰松一夫監修, 横田千晶編, 中外医学社, 東京, 2013, pp 244-247
- ③ 平野照之: MRI, MRA. 脳卒中レジデントマニュアル第2版, 峰松一夫監修, 横田千晶編, 中外医学社, 東京, 2013, pp 239-244
- ④ 平野照之: CT. 脳卒中レジデントマニュアル第2版, 峰松一夫監修, 横田千晶編, 中外医学社, 東京, 2013, pp 236-239
- ⑤ 橋本洋一郎, 稲富雄一郎, 平野照之: stroke care unit と stroke unit. 必携脳卒中ハンドブック改訂第2版, 田中耕太郎, 高嶋修太郎編, 診断と治療社, 東京, 2011, pp 366-368
- ⑥ 平野照之: 排尿障害. ナースのための脳神経外科改訂第3版, メディカ出版, 大阪, 2010, pp 120-135
- ⑦ 平野照之監修: 脳神経疾患の画像の見かた, メディカ出版, 大阪, 2010

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

[その他]
ホームページ等
<http://www.med.oita-u.ac.jp/naika3/shinkei.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

平野 照之 (HIRANO TERUYUKI)
大分大学・医学部・准教授
研究者番号：50346996

(2) 研究分担者

渡邊 聖樹 (WATANABE MASAKI)
熊本大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：40530150

内野 誠 (UCHINO MAKOTO)
元熊本大学・大学院・生命科学研究部・教授
研究者番号：20117336

(3) 連携研究者

なし