原 著

高齢者脳梗塞例の転帰予測：脳萎縮を加味した新評価法

中 村 秀

明理会中央総合病院脳神経外科
日本大学医学部附属板橋病院脳神経外科**Outcome Prediction in Elderly Patients with Cerebral Infarction
— A New Predictive Method That Considers the Effects of Brain Atrophy**
Suguru NAKAMURA*Division of Neurosurgery, Department of Neurological Surgery, Nihon University School of Medicine*

Cerebral infarction in elderly patients does not always follow the same clinical course, especially compared with younger people. We believe that this is due to the existence of characteristic factors unique to elderly patients, and we surmise that brain atrophy buffers intracranial pressure in cerebral infarction. In the present study, we evaluated multiple factors, including brain atrophy, and their relationships to clinical outcomes.

Between 2009 and 2011, 86 patients over 60 years of age were diagnosed by our department as having middle cerebral artery infarction. We investigated the square area of the infarction (Area method: Area) and the ASPECT score (ADS method: ADS), as well as indices of brain atrophy. The patients' prognosis and functional outcomes were evaluated using mRS. In evaluation of the area under the curve (AUC), which was calculated from the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve, the Area method was superior to the ADS method in predicting death two weeks after onset (Area: AUC = 0.916, ADS: AUC = 0.857). Furthermore, the AUC value was higher with the Area method after adjustment by dividing the Area by the Evans index (EI), the Area / EI, produced superior results in predicting the life outcome two weeks after the onset (AUC: Area / EI = 0.921). With respect to function prognosis, the AUC value, Area proved superior to Area / EI ($p < 0.01$). These results were different from the prediction of death two weeks after onset.

We were able to predict the prognosis during the acute phase with higher precision using the Area method. Furthermore, we achieved greater precision using EI as an index of cerebral atrophy, and we believe that the increase in intracranial pressure was buffered by cerebral atrophy. This method will be useful for elderly people with cerebral infarction for whom it is difficult to predict the clinical course.

Key words: extensive cerebral infarction, elderly people, cerebral atrophy, surgical indication
広範囲脳梗塞, 高齢者, 脳萎縮, 手術適応

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2016; 75 (6): 283–292)

要旨 高齢者の中大脳動脈 (middle cerebral artery : MCA) 領域脳梗塞では、脳萎縮の存在が生命・機能予後に影響すると報告されている。そこで、我々は計測するに簡便な二次元 (梗塞面積) の評価方法を提唱すると同時に、病前の脳萎縮の程度を加味できる新評価法とすることで、それらが生命・機能予後の予見可能性を評価した。2009 年から 2011 年までに当院に入院した 60 歳以上の MCA 領域梗塞患者 86 例を解析した。生命予後の点では脳萎縮を加味した測定法が有用であった。一方、機能転帰予測には脳萎縮を加味する利点はなかった。これは、脳萎縮が高度であれば急性期生命予後を改善する一方で、機能予後を悪化させる逆説的な結果となった。このことから、脳萎縮を同時に考慮し、評価に加えられ

るこの方法が、高齢者の広範囲 MCA 梗塞に対する治療選択の一助になると考えられた。

はじめに

中大脳動脈 (middle cerebral artery : MCA) 領域における広範囲脳梗塞は致死的な疾患であり、外科的治療の適応となる。同疾患は、脳卒中治療ガイドライン 2009 に手術適応が明示されている (Table 1)。しかし、18 歳から 60 歳に限定されており、60 歳以上の患者の適応条件は示されていない。これは、高齢者における臨床経過が予測困難であるとともに、その予測手段が未だに見出されていないためである。

広範囲脳梗塞に伴う頭蓋内圧の亢進は予後を左右する

受付：2016 年 5 月 11 日，受理：2016 年 9 月 6 日

本論文の要旨は日本脳卒中学会総会 (STROKE 2013) (東京，2013 年) にて発表された。
なお，本論文の主旨を含む学位総括論文は，日本大学リポジトリに公開されています。

Table 1

開頭外減圧療法の適応条件 (脳卒中治療ガイドライン2009)
①年齢が18～60歳までの症例
②NIHSS scoreが15より高い症例
③NIHSS scoreの1aが、1以上の症例
④CTにて、前大脳動脈もしくは後大脳動脈領域の脳梗塞の有無は問わないが、中大脳動脈領域の脳梗塞が、少なくとも50%以上あるか、拡散強調MRI (DWI)にて、脳梗塞の範囲が145cm ² 以上ある症例
⑤症状発現後48時間以内の症例

Fig. 1-a

Fig. 1-b

Fig. 1-c

Fig. 1-d

重要な因子である。Lee らや Park らは¹²⁾、脳萎縮が頭蓋内圧上昇に対し緩衝作用を持つために、症例間での臨床経過に差異が生じるとしている。さらに彼らは、このことが高齢患者の手術適応の決定を困難にしていると論じている。

本研究では、脳梗塞を簡易的に定量化できる測定法を提唱し、それにより転帰予測が可能かを検討した。さらに、その測定法に脳萎縮の程度を加味することで、転帰予測の精度がさらに向上するかを検討した。また 60 歳以上の高齢患者において、それら測定法により導き出された手術適応条件と現行の条件 (Table 1) との相違についても検討を行った。

I. 対象と方法

本研究は、治療ガイドラインの手術適応条件に記載されている MCA 梗塞を伴う症例を対象としている。一方で、ガイドラインに明確化されていない 60 歳以上の高齢患者を対象とした。

2009 年 1 月から 2011 年 12 月までの 3 年間に日本大学医学部附属板橋病院脳卒中センターに搬送された脳梗

塞患者は 199 例であった。そのうち、60 歳以上の MCA 領域の梗塞を含む患者 86 例を対象とした。なお、ラクナ梗塞患者および両側の MCA 領域梗塞患者は除外した。

年齢、既往歴、神経学的所見、画像所見、転帰などは診療録から抽出した。日本大学医学部附属板橋病院を退院した後の経過は、主治医の介在のもとに調査をした。自宅退院患者における現状は、電話インタビューにより本人もしくは家族より確認した。

1. 梗塞巣の評価

Alberta Stroke Programme Early Computed Tomography Score (ASPECTS) や ASPECT DWI Score (ADS) は、早期虚血変化を評価し、脳梗塞における血栓溶解療法の適応の決定に用いられている^{3,4)}。ASPECTS は頭部単純 Computed Tomography (CT) 画像での 2 平面において、各領域を分割し点数化し評価をするものである。ADS は ASPECTS の 2 平面を用い、CT ではなく MRI DWI での早期虚血変化の範囲を同定し、評価するものである (Fig. 1-a)。

本研究では、CT 画像における ADS での 11 領域を用

いた梗塞範囲の簡易的定量化を試みた。そして、発症から約 24 時間後の CT 画像を用い、低吸収域 (low density area ; LDA) となった梗塞範囲が何領域にわたるかを評価した。ASPECTS や ADS が発症直後の虚血変化を評価する方法であることと異なる。本研究では、脳梗塞が完成した状態、すなわち、LDA となった領域における簡易的定量化を用いている。以下、この方法を CT ADS 法とする。

一方、もう一つの異なる評価法も検討した。この評価方法は、Picture Archiving and Communication Systems (PACS) 上で、先述の 2 平面の梗塞面積をそれぞれ定量化し (単位: cm^2)、それら梗塞面積の和を算出、値 (Score) とした (Fig. 1-b, 1-c)。この場合の梗塞面積の定量化は、PACS に備わっている面積測定ツールを用いることで容易に計測できる。

この方法では、前大脳動脈 (anterior cerebral artery : ACA) および後大脳動脈 (posterior cerebral artery : PCA) の領域も含めて計測を行っており、CT ADS 法と異なっている (Fig. 1-a)。特に両側病変の場合、対側の ACA 領域もしくは PCA 領域の面積も合算した。これを以下、Area 法とする。

なお、搬送時に発症から 24 時間以上経過している症例は初診時の CT で評価した。小範囲梗塞の症例では、発症約 24 時間後の CT にて LDA が明瞭でない場合が存在した。このような症例では、同日中に施行された MRI DWI を参考に、梗塞面積を評価した (Fig. 1-d)。これらの症例は 15 症例存在した。

2. 脳萎縮 (Brain atrophy) の評価方法

脳梗塞は、その大きさにより頭蓋内圧を上昇させるように作用し、時に致死となる。一方、Lee らや Park らは脳萎縮がその作用を減ずると述べている^{1,2)}。本研究では、CT ADS 法や Area 法に脳萎縮の程度を加味して評価することも試みた。

Lee らや Park らは、脳萎縮の程度に linear measurement である水頭症の評価法を代用している^{1,2,5)}。指標として、Internal-Caudate Distance (ICD), Bicaudate CerebroVentricular Index (CVI) が用いられているが、本研究では、同様な評価法である Evans Index (EI) も加えて検討をした。

なお、これらは通常両側の脳を計測対象としているが、本研究では健側の脳半球のみを計測して用いている。これは、病変側は脳浮腫を含んでおり、萎縮の正確な評価が困難なためである (Fig. 2)。本研究では ASPECTS で用いられる CT 断面にて計測を行った。これは以下のような誤差を少なくするためである。

また EI は、本来、両側側脳室前角間の最大幅のスライスをを用いて計測される。この場合、検者が選ぶ「両側側脳室前角間の最大幅のスライス」により、同一被験者

Fig. 2

Table 2

	Area method	ADS method
Correction value by EI	Area/EI	ADS×EI
Correction value by CVI	Area/CVI	ADS×CVI
Correction value by ICD	Area/ICD	ADS×ICD

であっても、値が変化してしまうという問題が指摘されてきた⁶⁾。

我々は脳萎縮の緩衝作用を加味し、CT ADS 法で得られた値 (CT ADS 値) では、CT ADS 値と EI, CVI, ICD を乗じた値を、また、Area 法で得られた値 (Area 値) では EI, CVI, ICD で除した値を補正值として用いた (Table 2)。

3. 検討内容

本研究では、生命予後・機能予後に CT ADS 値、Area 値と、Table 2 に示した補正值が関与するか検討した。さらに加えて、初診時における年齢、性別、病変側、脳梗塞のリスクファクターである高血圧 (hypertension : HT)・糖尿病 (diabetes mellitus : DM)・心房細動 (atrial fibrillation : Af) の有無、National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)、および Glasgow Coma Scale (GCS) や tissue plasminogen activator (tPA) 療法の有無、開頭外減圧術の有無、ACA 領域もしくは PCA 領域における梗塞合併 (with ACA and/or PCA territory) の有無、急性期における感染症合併 (infection) が関与するかを検討した。

転帰 (outcome) として、発症から 2 週間後、6 ヶ月後および 1 年後の死亡、および 6 ヶ月後の機能転帰を調査した。機能評価には、脳卒中において一般的に用いられている modified Rankin Scale (mRS) を使用した。患者の追跡は 1 年経過時に打ち切りとした。

なお、tPA 療法は 2012 年 8 月 31 日より発症から 4.5 時間の患者への適応が拡大されている。しかし、本研究の対象は 2009～2011 年までの患者であり、全症例において発症から 3 時間以内の適応が厳守されている。また、開頭減圧術は、瞳孔不同の出現や意識障害が進行したすべての症例に検討された。

4. 測定法による手術適応基準の検討

本測定法をもとに以下の点を検証し、60 歳以上の患者における手術適応基準を検討した。

特に、① 本測定法により、手術の要否の判定が可能か（さらに、手術を要する患者に対して、本測定法による基準値・cut off 値の設定）、② 得られた適応基準値の検討（既存の手術適応条件との比較）を行った。

上述の ① については、臨床症状の悪化を予見することができれば、早期の手術により、死亡や重篤な状態を回避できると考えられる。そこで、我々の提唱する面積測定法および脳萎縮を加味した評価方法が、発症から進行性に神経症状が増悪する症例（以下 progressive deterioration：PD とする）を予測しうるかを検討した。なお PD は、重度意識障害（GCS の開眼に関する項目 E のスコアが 2 以下）への進行、もしくは、瞳孔不同の出現とした。

また ② については、既存の手術適応に明示される「MCA 領域の 50% 以上の梗塞」という条件が (Table 1)、本測定法から算出された手術適応基準値・cut off 値と差異があるかを検討した。そのため、Fig. 1 で提示した 2 平面に対し、MCA 各領域の面積を Area 法に準じて計測し、MCA 領域の 50% にあたる Area 値を算出した。なお基底核は MCA 領域に含め、視床は PCA 領域に含めている。そのうえで、MCA 領域の Area 値の 50% を超える症例と、臨床医が MCA 領域の 50% 以上の梗塞巣であると判断した症例（既存の手術適応例）とを比較した。

5. 開頭外減圧術例の転帰

60 歳以上の手術例の転帰について、開頭外減圧術を受けた群（手術群）と受けていない群（非手術群）の累積生存率を比較した。

II. 統計学的解析方法

急性期生命予後（2 週間）

発症から 2 週間の時点での生存の有無に対して、各項目に対して χ^2 検定およびロジスティック回帰分析を用いた。同様に、多重ロジスティック回帰分析を行った。

CT ADS 値および Area 値と、それぞれの脳萎縮を加味した補正值のいずれが、より急性期死亡と関連するかを ROC 曲線 (Receiver Operating Characteristic curve) および AUC (Area Under the Curve) 値をもとに比較し

た。また得られた結果から、各項目の AUC 値に対して Jackknife 法を用いて、二元配置分散分析法 (Dunnett 法) で各項目間の比較を行った。

さらに、2 検者間における結果の再現性を確認し、検者間での評価結果に解離がないかを検討した。

なお急性期の結果を踏まえ、以下の解析には Area 法にて算出される値で検討を行った。

慢性期生命予後（6 ヶ月、1 年）

急性期生命予後と同様に、単変量解析として χ^2 検定およびロジスティック回帰分析を、多変量解析として多重ロジスティック回帰分析を行った。

慢性期機能予後（6 ヶ月）

mRS による機能転帰の評価は 2 群 (mRS ≤ 3 と mRS ≥ 4 ; 自立歩行が可能である良好群と、歩行に介助が必要もしくは寝たきりである不良群) に分け、Area 値および Area/EI 値のいずれが mRS ≤ 3 をより予測するかを ROC 曲線および AUC 値にて確認した。また、Jackknife 法を用いて t 検定を行った。

続いて、発症前の Activities of Daily Living (ADL) が自立している患者において (mRS 2 以下)、発症から 6 ヶ月時点での機能転帰に関する予後因子を検討するために多重ロジスティック回帰分析を行った。

症状悪化予測（PD 予測）

本研究では、Area 値および Area/EI 値のいずれが PD をより予測するかを ROC 曲線および AUC 値を用いて比較した。さらに、その cut off 値および感度・特異度も算出した。

開頭外減圧術の有無による生存率の比較

開頭外減圧術を受けた群（手術群）と受けていない群

Table 3

age(y)		therapy & surgery	
mean $\pm$ SD	78.9 $\pm$ 8.8	tPA	30(54.0%)
range	60-103	decompression	11(12.8%)
male:female		infarction	
lesion side (Lt/Rt)		square measure (cm ²)	
bilateral case (Lt/Rt)	80(40:40)	mean $\pm$ SD	62.90 $\pm$ 8.41
	6(6:0)	range	2.8-169.5
past history		ASPECT DWI score	
hypertension	55:31(64.0%)	mean $\pm$ SD	3.82 $\pm$ 0.60
diabetes mellitus	25:61(29.1%)	range	0-10
atrial fibrillation	54:32(62.8%)	with ACA territory	26(30.2%)
		with PCA territory	14(16.3%)
GCS on admission		infection	
mean $\pm$ SD	10.0 $\pm$ 0.73		28(32.6%)
range	3-15		
NIH SS on admission			
mean $\pm$ SD	19.7 $\pm$ 1.8		
range	2-38		

(非手術群)の生存率の比較を行った。手術群は全例 80 歳以下であり、非手術群も 80 歳以下の症例を対象として Kaplan-Meier 曲線による解析を行った。生存率の差の検定には、ログランク検定 (Cochran-Mantel-Haenszel 法) を用いた。

Ⅲ. 倫理的配慮

本研究は後ろ向きコホート研究として位置づけられる。後方視的なデータ収集にひきつづく追跡調査は、当院の臨床研究審査委員会より承認を得て行われている (RK-131108-6)。

Ⅳ. 結 果

本研究の対象を Table 3 に示す。

86 症例中 1 名で 71 病日に脳梗塞を再発し、その時点で追跡を終了としている。85 例中 1 例で自宅退院 (193 病日目) となり、その後から追跡が不能となった。6 ヶ月追跡率 100% であり、1 年追跡率 98.8% であった。

1. 生命予後

1.1. 急性期死亡 (2 週間)

急性期死亡と関係する因子を抽出するために、単変量解析および多変量解析を行った。その結果を Table 4 および Table 5 に示す。単変量解析において、CT ADS 値ならびに Area 値、および、その補正した値が急性期死亡に相関した。

以上のことから、いずれの値が優れているかの検討を行った。この検討には、救命目的で開頭外減圧手術が施行された症例、すなわち手術治療というバイアスが介入した症例を除いた。そのうえで、保存的加療を行った 75 症例の自然経過を対象とした。その結果を Fig. 3 に示す。AUC の値から急性期死亡を予測するうえで、CT ADS 値と比較して Area 値とその補正值を用いた方が優れていることが示された。このことから、以下は Area 法 (Area 値、および、その補正值) を用いて検討を行った。

Dunnet 法の検討では、Area 値よりも Area/EI 値および Area/ICD 値が優れていた ($p < 0.01$)。そのうえで、Area 法による再現性の結果を Fig. 4 に示す。いずれの

Table 4

	P value	OR	95% CI
sex (M/F)	0.152	2.115	0.751 - 5.961
age	0.377	1.028	0.967 - 1.094
lesion side (Lt/Rt)	0.125	0.434	0.147 - 1.281
HT	0.297	1.82	0.585 - 5.568
DM	0.42	1.556	0.529 - 4.572
Af	0.297	1.82	0.585 - 5.568
tPA	0.173	2.287	0.682 - 7.667
with ACA territory	<0.001	12.6	3.805 - 41.728
with PCA territory	0.002	7.272	2.108 - 25.092
infection	0.335	1.673	0.559 - 4.786
decompression	0.675	0.736	0.175 - 3.098
GCS on admission	<0.001	0.733	0.610 - 0.881
NIH SS on admission	0.002	1.113	1.038 - 1.193
Area	<0.001	1.057	1.031 - 1.083
ADS	<0.001	0.548	0.400 - 0.750
Area/EI	<0.001	1.016	1.009 - 1.024
Area/CVI	<0.001	1.019	1.010 - 1.028
Area/ICD	<0.001	2.941	1.802 - 4.796
ADS×EI	<0.001	0.11	0.034 - 0.354
ADS×CVI	<0.001	0.165	0.063 - 0.433
ADS×ICD	<0.001	0.967	0.950 - 0.984

Table 5

	P value	OR	95% CI
sex (M/F)	0.812	1.314	0.139 - 12.434
age	0.933	1.006	0.867 - 1.168
lesion side (Lt/Rt)	0.253	3.112	0.444 - 21.800
HT	0.112	8.936	0.600 - 133.035
DM	0.325	0.158	0.004 - 6.214
Af	0.506	0.453	0.044 - 4.681
tPA	0.747	1.682	0.071 - 39.822
infection	0.479	2.782	0.164 - 47.327
decompression	0.367	0.204	0.007 - 6.425
GCS on admission	0.221	0.713	0.415 - 1.226
NIH SS on admission	0.781	0.971	0.791 - 1.193
Area/EI	0.009	1.015	1.004 - 1.027
with ACA territory	0.187	11.242	0.309 - 408.921
with PCA territory	0.264	5.96	0.260 - 136.442

Fig. 3

AUC			
Area	Area/EI	Area/CVI	Area/ICD
0.916	0.921	0.916	0.927

AUC			
ADS	ADS×EI	ADS×CVI	ADS×ICD
0.857	0.877	0.871	0.888

Fig. 4

検者の評価においても Area/EI 値の AUC 値が Area 値の AUC 値より高値である。一方で Area/ICD 値では、検者間で AUC 値が逆転するという結果であった。以上の結果から、急性期死亡を予測する場合には、Area/EI 値が最も適していると考えられた。そのため、生命予後に関する検討には Area/EI 値を用いて解析を行った。

多重ロジスティック回帰分析では、Area/EI 値のみが急性期死亡に関する有意な因子となった (Table 5)。

1.2. 長期生命予後

発症から 6 ヶ月の時点での死亡は 85 例中 36 例 (42.4%)、1 年の時点では 84 例中 43 例 (51.2%) であった。

発症 6 ヶ月の時点での死亡に対する単変量解析では ACA および PCA 領域梗塞の合併、GCS、NIHSS、Area/EI が有意な項目であった。発症 1 年後の時点での死亡に対する単変量解析では感染症、開頭外減圧術、GCS、NIHSS、Area/EI が有意な項目であった。

多重ロジスティック回帰分析の結果では、発症 6 ヶ月では Area/EI 値 ($p=0.021$)、1 年後では急性期感染症 (p

$=0.042$) のみが有意となった。

2. 機能予後

発症 6 ヶ月後の mRS を良好群 ($mRS \leq 3$) と不良群 ($mRS \geq 4$) に分け、ROC 曲線を用いて検討した結果、Area 値の AUC が Area/EI 値の AUC より高値であった (Fig. 5)。さらに Jackknife 法を用いた t 検定では、2 群間に有意差を認めた (Area 値の AUC 値 95% 信頼区間: 0.910~0.921, Area/EI 値の AUC 値 95% 信頼区間: 0.857~0.860, t 検定 $p < 0.01$)。以上より、機能転帰の予測には Area 値が優れていた。

一方、ACA もしくは PCA 領域梗塞の合併は 32 例であり、それらは Area 値や Area/EI 値にかかわらず全例で mRS 5 (寝たきり) または 6 (死亡) であり、極めて機能転帰を悪化させる因子であった。

以上の結果を踏まえて、発症前の ADL が $mRS \leq 2$ であり、かつ、ACA・PCA 領域の合併のない 46 症例に対して多変量解析を行った。その結果、年齢および Area 値の高値が機能予後を悪化させる有意な因子であった (Table 6)。

3. 機能転帰と生命予後

6 ヶ月後に生存が確認されたのは 49 症例であった。その中で mRS 5 (寝たきり) であった患者は 26 例であり、そのうち、さらに 6 ヶ月後 (発症 1 年後) の死亡例は 8 例存在した (死亡率 28%)。一方、6 ヶ月生存時に $mRS \leq 4$ (介助で歩行可能) である患者は 23 例であり、その全例が発症から 1 年後にも生存を確認できた。以上より、発症 6 ヶ月の時点で mRS 5 の患者において、発症 1 年後における死亡率が高まることがわかった。

Table 6

	P value	OR	95% CI
sex (M/F)	0.446	4.833	0.084 - 277.461
age	0.035	1.321	1.020 - 1.712
lesion side (Lt/Rt)	0.908	0.875	0.090 - 8.434
HT	0.731	1.605	0.108 - 23.801
DM	0.083	23.766	0.659 - 857.228
Af	0.762	1.472	0.121 - 17.915
tPA	0.292	5.667	0.224 - 143.244
infection	0.158	28.319	0.273 - 2933.34
NIHSS on admission	0.314	0.893	0.224 - 143.244
Area	0.049	1.147	1.001 - 1.315

4. 手術適応の検討

4.1. Area 法の検証

本研究の対象患者では、Area 法による MCA 灌流域の平均面積（および標準偏差）、すなわち Area 値は約 $70 (\pm 6.34) \text{ cm}^2$ であり、本測定法での MCA 灌流域の 50% は 35 cm^2 と算出された。本研究において、Area 値が 35 cm^2 以上の症例は 60 例存在した。一方、2 名の脳神経外科臨床医により手術適応と判断された MCA 領域の 50% 以上の梗塞例は 50 例であった。

Area 値が 35 cm^2 以上であった 60 例において、脳神経外科医が 50% 以上の梗塞巣と判断した症例は全例が含まれていた。一方で、 35 cm^2 未満の症例で脳外科医が 50% 以上の梗塞巣であると判断した症例は存在しなかった。

以上より、既存の手術適応症例を絞るにあたり、Area 法での評価、すなわち 2 平面のみにおける面積測定での評価でも、感度 100%、特異度 83.3% であった。この結果は、Area 法における 2 平面のみでの評価でも、梗塞巣を過小評価する可能性が低いことを示唆している。

4.2. 症状悪化の予測

Area 法（Area 値および Area/EI 値）による PD の予測、すなわち、手術を要する症例を予測することが可能か検討をした。Area 値が 35 cm^2 以上の症例 60 例のうち、PD と判断された症例は 27 例であった。それらの症例において、Area 値および Area/EI 値による ROC 曲線およびその AUC 値を比較した結果（Jackknife 法を用いた t 検定）、Area/EI 値が PD 予測には優れていた（Area 値の AUC 値 95% 信頼区間：0.966～0.967, Area/EI 値の AUC 値 95% 信頼区間：0.970～0.971, t 検定 $p < 0.01$ ）。

ROC 曲線の結果から、Area/EI 値における PD 予測は感度 96.3%・特異度 90.0% であった。また、ROC 曲線の結果から PD 症例の予測 cut off 値は 232.6 であった。一方、Area 値における感度および特異度は、それぞれ 96.3% および 86.7% であり、cut off 値は 69.7 であった (Fig. 6)。

Fig. 5

	Area	Area/EI
AUC	0.967	0.97
cut off	69.7	232.6
TPF	96.3%	96.3%
FPF	86.7%	90.0%

Fig. 6

4.3. 手術症例の予後

手術は 1 例を除き、瞳孔不同が出現した後に施行されていた。また全例が右側病変であった。手術群 11 例中 9 例が Area/EI 値が 232.6 より高値であった。残りの 2 症例はそれぞれ、200.9 と 160.5 であった。前者は、初

Fig. 7

期には範囲が限局的であった ACA 領域の梗塞が、時間経過とともに拡大した症例である。後者は follow-up の CT にて梗塞巣の拡大を認め、進行性の意識障害が認められた症例である。またこれらの症例は、1 例のみを除いて ACA もしくは PCA 領域の梗塞巣を合併していた。

PD が予測される cut off 値である 232.6 を基準とし、Area/EI 値 ≥ 232.6 の手術患者群 (9 例) および Area/EI 値 ≥ 232.6 の非手術群 (10 例) で累積生存率を比較した。なお、Mann-Whitney U test にて Area/EI 値、年齢に関して有意差がないことを確認した (Area/EI 値: $p=0.683$, 年齢: $p=0.595$)。そのうえで、生存曲線による検定の結果、両群間に有意差はなかった ($p=0.489$)、手術群が非手術群より 1 から 3 ヶ月の時点での累積生存率が高かった (Fig. 7)。

MCA 領域のみの梗塞で手術が行われている症例は 1 例 (Area/EI 値 = 266.4) であった。その症例の機能転帰は 6 ヶ月後の機能転帰は mRS 5 であったが、1 年後は mRS 4 であった。

V. 考 察

MCA 領域の梗塞巣を評価する方法として、梗塞巣の割合 (percentage) を用いるか、もしくは MRI による DWI にて高信号域の体積測定 (volumetry) が用いられている。ただし、percentage では正確な定量化は難しく、評価者の恣意的な bias が介入しやすい。一方、volumetry では、それらの欠点が解消されるが、計算が煩雑である。これらの評価法においては、いずれも ACA・PCA 領域の梗塞合併の有無を考慮せず、同領域を併せて評価する方法は存在しない。本研究で用いた Area 法は、それらを解消することができる点で優れている。また CT による定量化が可能で、汎用性が高く、簡便であると言える。一方で、CT ADS 法は、MCA 領域を分画・簡略

化されており、定量化しやすいという利点がある反面、急性期死亡を反映する精度が低下する結果となった。これは ACA・PCA 領域を同時に評価していないことが一因であると考えられる。

本研究では MCA 領域梗塞の全例調査としており、小梗塞例も評価の対象とした。それらの症例は MRI を併用しており、厳密には同様の評価方法ではない。しかし、小梗塞症例群の Area 値は CT のみで梗塞面積を測定した症例群と比較し有意に低く、本研究の分析には大きく影響しないと考えられる。

Area 法により算出される定量値 (Area 値、Area/EI 値など) は、急性期の生命予後を悪化させる予測因子となりうることを示された。脳室拡大の指標である EI、ICD 値を脳萎縮の評価として代用した結果、EI や ICD の高値 (すなわち脳萎縮が強い) は、良好な急性期生命予後因子であることが示された。これは、脳萎縮と頭蓋内圧亢進の緩衝との相関性を反映していると考えられる。

Lee らは ICD で脳萎縮の程度を定量化し、その結果を踏まえた新たな脳梗塞の定量的測定法を開発することの重要性を報告している¹⁾。今回、Area 法で算出された梗塞面積の値に EI の値を除算することで、Area 法単独と比べて予後と相関性が高くなることを見出した。この方法は簡便で、臨床で用いやすいという利点がある。特に EI は、用いる CT 上のスライスにより、その値が変化することが指摘されている⁶⁾。本研究では ASPECTS で用いられる平面を使用したことが、検者間誤差が少なくなった要因と考えられる。一方、ICD では脳室内に張り出す尾状核頭が CT では partial volume effect により境界が不鮮明となるため、誤差が大きくなったと考えられた。

6 ヶ月後、1 年後の生命予後に対しては、Area/EI の高値および感染症の合併が悪化させる因子であった。以前より急性期感染症は長期生命予後を悪化させることが指摘されているが⁷⁻¹³⁾、これらの相関係数は高くなく、多因子が関与していると考えられる。また、発症から 6 ヶ月時点での mRS 5 (重度の寝たきり) であった患者は、発症 1 年後には約 4 人に 1 人の割合 (28%) で死亡しており、一方で mRS ≤ 4 であった患者は全例が生きていた。このことから、高齢者における長期の生命維持には機能回復も重要であると言える。

ACA・PCA 領域の梗塞の合併は、それ自体の有無だけでは生命転帰と直接相関しないが、それらを合併した症例は全例が mRS 5 であり、機能転帰は極めて悪かった。Cho らは ACA・PCA 梗塞の合併が機能予後を悪化させる因子であったと報告している¹⁴⁾。この点は長期生命予後の点においても重要な因子になりうる。

機能予後に関しては、Area/EI 値よりも Area 値で高い相関がみられた。Ambarki らは EI 値と脳室容積は正の相関があることを報告している¹⁵⁾。また Palm らは脳室

拡大と歩行機能、認知機能の相関を報告している¹⁶⁾。これらの報告から、脳萎縮や脳室拡大のある患者は、発症前より運動機能や認知機能の低下が存在しており、そのため、発症後もその回復を妨げていると考えられる。

手術適応の観点から、PDを予測できることが重要である。Area法のPDを予測するcut off値は69.7 cm²であり、これはArea法におけるMCA領域全体に相当する値である。この結果は従来の手術適応であるMCA領域の50%以上の梗塞という条件と合致しない。また、ACA領域やPCA領域を合併した場合には、MCAの一部分の梗塞であってもこの値を超えることに注意が必要である。

梗塞面積が同程度の症例において、EI高値の症例では、急性期の生命予後はEI低値に比較して良好であった。一方で、EI高値例では低値例に比較して長期機能転帰は悪かった。以上の結果より、梗塞範囲がMCAに限局しており、かつ、EI値が低い症例（相対的にArea/EI高値）が生命予後および機能予後の改善を期待でき、手術のよい適応だと考える。

高齢者に対する減圧手術は若年者と比較して、生命予後・機能予後ともに悪いことが報告されている^{17,18)}。一方で、高齢者でも生命予後を改善するという報告もあり^{19,20)}、その有効性に関する評価は定まっていない。本研究においてArea/EI ≥ 232.6 以上で手術を行われた群は、同等の梗塞面積を持つ非手術群よりも3ヵ月の時点での累積生存率が高く、高齢者においても生命予後の改善効果を持つ可能性が示された。ただし、統計学的には累積生存率に有意差は存在しなかった。この原因として、手術施行例数が11例と少なく、特に、11例中10例は予後不良因子であるとされる瞳孔不同が出現した後に行われたことが挙げられる^{21~23)}。そのため、手術群と非手術群との累積生存率において、有意差が得られなかった可能性がある。今後、更なる症例数の蓄積と詳細な分析が必要と考えられる。

高齢者においても客観的かつ早期に手術適応の判断が必要であり、本研究の測定法が有用であると考えられる。

結 語

本研究のCT画像を用いた定量的解析法は、簡便で精度が高く、高齢者における中大脳動脈領域梗塞患者の外科的治療決定の一助になると考える。

謝辞

本研究の遂行におきまして、懇切な指導を賜りました日本大学医学部脳神経外科 片山容一名誉教授、吉野篤緒教授に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Lee SH, Oh CW, Han JH, et al. The effect of brain atrophy on outcome after a large cerebral infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; **81**: 1316–1321.
- 2) Park J, Goh DH, Sung JK, et al. Timely assessment of infarct volume and brain atrophy in acute hemispheric infarction for early surgical decompression: strict cutoff criteria with high specificity. *Acta Neurochir* 2012; **154**: 79–85.
- 3) Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, et al. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet* 2000; **355**: 1670–1674.
- 4) 柁津智久, 古賀政利, 永沼雅基, 他. ASPECT DWI scoreにおける領域別早期虚血変化とrt-PA静注療法後の脳梗塞患者の転帰. 脳卒中 2009; **31**: 366–373.
- 5) Butzkueven H, Kolbe SC, Jolley DJ, et al. Validation of linear cerebral atrophy markers in multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 2008; **15**: 130–137.
- 6) Toma AK, Holl E, Kitchen ND, et al. Evans' index revisited: the need for an alternative in normal pressure hydrocephalus. *Neurosurgery* 2011; **68**: 939–944.
- 7) Johnston KC, Li JY, Lyden PD, et al. Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. RANTTAS Investigators. *Stroke* 1998; **29**: 447–453.
- 8) Davenport RJ, Dennis MS, Wellwood I, et al. Complications after acute stroke. *Stroke* 1996; **27**: 415–420.
- 9) Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, et al. Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke* 2000; **31**: 1223–1229.
- 10) Rocco A, Fam G, Sykora M, et al. Poststroke infections are an independent risk factor for poor functional outcome after three-months in thrombolysed stroke patients. *Int J Stroke* 2013; **8** (8): 639–644.
- 11) Ulm L, Harms H, Ohlraun S, et al. Impact of infections on long-term outcome after severe middle cerebral artery infarction. *J Neurol Sci* 2012; **319**: 15–17.
- 12) Ovbiagele B, Hills NK, Saver JL, et al. California Acute Stroke Prototype Registry Investigators. Frequency and determinants of pneumonia and urinary tract infection during stroke hospitalization. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2006; **15**: 209–213.
- 13) Ifejika-Jones NL, Peng H, Noser EA, et al. Hospital-Acquired Symptomatic Urinary Tract Infection in Patients Admitted to an Academic Stroke Center Affects Discharge Disposition. *PMR* 2012; **25**: 375–379.
- 14) Cho SY, Oh CW, Bae HJ, et al. The prognostic factors that influence long-term survival in acute large cerebral infarction. *J Korean Neurosurg Soc* 2011; **49**: 92–96.
- 15) Ambarki K, Israelsson H, Wåhlin A, et al. Brain ventricular size in healthy elderly: comparison between Evans index and volume measurement. *Neurosurgery* 2010; **67**: 94–99.
- 16) Palm WM, Saczynski JS, van der Grond J, et al. Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. Ventricular dilation: association with gait and cognition. *Ann Neurol* 2009; **66**: 485–493.
- 17) Arac A, Blanchard V, Lee M, et al. Assessment of outcome following decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction in patients older than 60 years of age. *Neurosurg Focus* 2009; **26** (6): E3.

- 18) Chen CC, Cho DY, Tsai SC. Outcome and prognostic factors of decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarction. *J Chin Med Assoc* 2007; **70**: 56–60.
- 19) Zhao J, Su YY, Zhang Y, et al. Decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarct: a randomized controlled trial enrolling patients up to 80 years old. *Neurocrit Care* 2012; **17**: 161–171.
- 20) Holtkamp M, Buchheim K, Unterberg A, et al. Hemicraniectomy in elderly patients with space occupying media infarction: improved survival but poor functional outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; **70**: 226–228.
- 21) Mattos JP, Joaquim AF, Almeida JP, et al. Decompressive craniectomy in massive cerebral infarction. *Arq Neuropsiquiatr* 2010; **68**: 339–345.
- 22) Huh JS, Shin HS, Shin JJ, et al. Surgical management of massive cerebral infarction. *J Korean Neurosurg Soc* 2007; **42**: 331–336.
- 23) Kilincer C, Asil T, Utku U, et al. Factors affecting the outcome of decompressive craniectomy for large hemispheric infarctions: a prospective cohort study. *Acta Neurochir* 2005; **147**: 587–594.