

頸部頸動脈血行再建術後過灌流予知における 頭部 MRA の有用性と acetazolamide 負荷脳血流 SPECT 施行の効率化

千田光平¹、小笠原邦昭¹、小島大吾¹、及川公樹¹、松本昌泰¹

藤原俊朗¹、小林正和¹、吉田研二¹、寺崎一典²、小川 彰¹

¹岩手医科大学医学部脳神経外科
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

²岩手医科大学サイクロトンセンター
020-0603 岩手県滝沢市留が森 348-58

1 はじめに

頸動脈内膜剥離術(carotid endarterectomy : CEA)の合併症として、脳組織の需要をはるかに越えた脳血流の急激な増加、すなわち過灌流が報告されている^{1,2}。CEA 後の過灌流の出現頻度は 10-15%と報告されており^{3,4,5}、中でも頭痛、けいれん、大脳半球局所症状といった臨床症状を伴う場合は過灌流症候群とされている^{1,2,6,7}。CEA 後過灌流による脳内出血の発生頻度は 1%程度であるが、その致死率は非常に高い^{1,8,9,10,11,12}。さらに CEA 後に過灌流を来たした場合、たとえ無症候であっても、約半数に認知機能障害が生じると報告されている^{13,14}。この過灌流の原因は、術前の慢性的な脳虚血による脳循環予備能の低下とされており¹⁵、過灌流の術前予知として acetazolamide 負荷脳血流 single photon emission computed tomography(SPECT)の有用性が多数報告されている^{3,4,5,15}。しかし、脳血流 SPECT は必ずしも一般的ではなく、また acetazolamide 負荷の副作用の問題もある。一方 magnetic resonance angiography (MRA) 上の中大脳動脈(middle cerebral artery : MCA)の信号強度は、acetazolamide 反応性と相関することが知られている^{16,17,18,19,20}。今回、CEA 後過灌流の術前予知としての頭部 MRA の有用性と acetazolamide 負荷脳血流 SPECT 施行の効率化につき検討した。

2 対象と方法

2.1 対象

CEAを施行した頸部頸動脈狭窄症(脳血管撮影にて狭窄率 \geq NASCET70%)²¹患者301例(男性277例、女性24例、年齢は47-86歳:平均年齢69.3 \pm 6.4)を対象とした。

2.2 術前MRA

術前全例に1.5-T imager (Signa™ HDxt,GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin)を使用し、three

dimensional time of flight(3D TOF) MRA(3-slab)を撮像した。このMRAにおいて、患側MCAの信号強度により以下の4つのgradesに分類した¹⁹。全てのM3の信号が皮質表面まで確認できる(grade A)、M3の信号が1本でも途絶する(grade B)、M2の信号が1本でも途絶する(grade C)、M1の信号が途絶する(grade D)。さらにgrade Aを信号強度正常群、grade B、C、Dをまとめて信号強度低下群とした(Figure 1)。

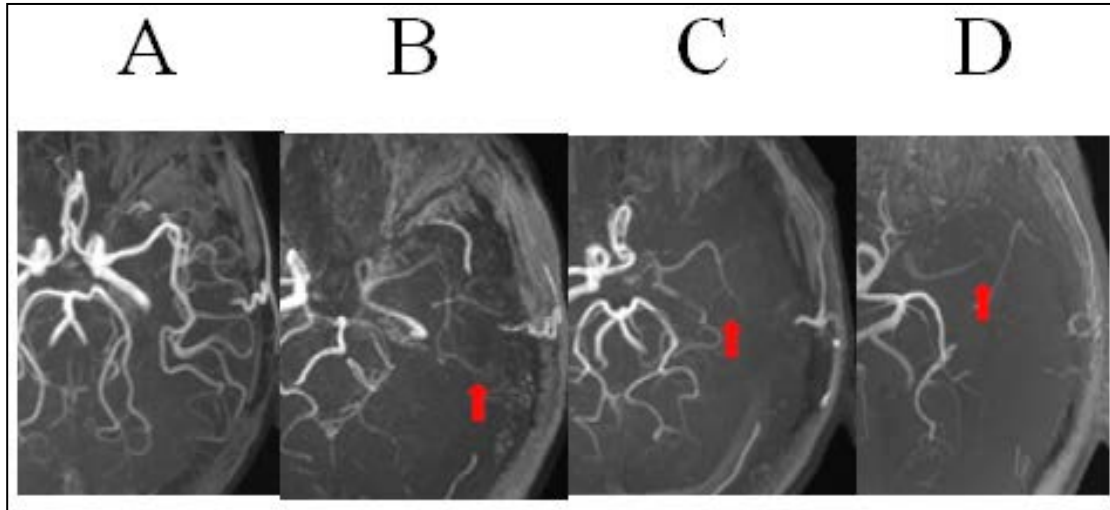


Figure 1

2.3 術前後脳血流測定

SPECT装置はHeadtome-SET080 (Shimadzu, Kyoto, Japan)を使用し、*N*-isopropyl-*p*-[¹²³I]-iodoamphetamineによるautoradiography法にて安静時脳血流測定を施行した^{15,22}。さらにMCA信号強度低下例にはacetazolamide負荷脳血流SPECTを追加した。術直後にも全例に安静時脳血流SPECTを施行し、術後過灌流の有無を判定した。全てのSPECT画像はstatistical parametric mapping 2を用いて標準化を行った²³。three-dimensional stereotaxic ROI templateを用いてMCA流域の脳血流量を算出した²⁴。((アセタゾラミド負荷脳血流量)-(安静時脳血流量)/安静時脳血流量)*100の式で脳血管反応性(cerebrovascular reactivity: CVR)を算出した。過灌流は術後同側MCA領域の安静時脳血流が100%以上増加したものと定義した。

2.4 術前、術中、術後管理

全例手術当日まで抗血小板剤投与下に全身麻酔下で行った。麻酔はフェンタニル(2-3μg/kg静注)、プロポフォール(1.5-3mg/kg静注)、ベクロニウム(0.1mg/kg静注)、酸素吸入(-30%)下で行った。麻酔中は血圧、心電図、動脈血測定、酸素飽和度、二酸化炭素濃度測定を行った。内頸動脈遮断直前にヘパリン5000単位を静注した。術後過灌流を認めた例では、術直後から降圧剤を使用し最高血圧100-140 mmHgで厳重に管理した。術後3日目の脳血流SPECTで過灌流が改善した例は厳重な血圧管理を解除した。また過灌流症候群を起こした例は、プロポフォール鎮静で昏睡状態にして管理した。

3 結果

155例(51%)でMCA信号強度低下を認め、このうち31例(20%:95%CI, 14-26%)で術後過灌流を認めた。MCA信号強度正常例では術後過灌流を認めなかった(Figure 2)。MCA信号強度低下155例中65例(42%)でacetazolamide反応性が低下しており、このうち31例(48%:95%CI, 36-60%)で術後過灌流を認めた。すなわち、MCA信号強度低下単独の過灌流陰性予測率は100%であり、MCA信号強度低下+acetazolamide反応性低下の過灌流陽性予測率はMCA信号強度低下単独の過灌流陽性予測率より有意に高かった(95%CI, 36-60%vs14-26%)(Table 1)。

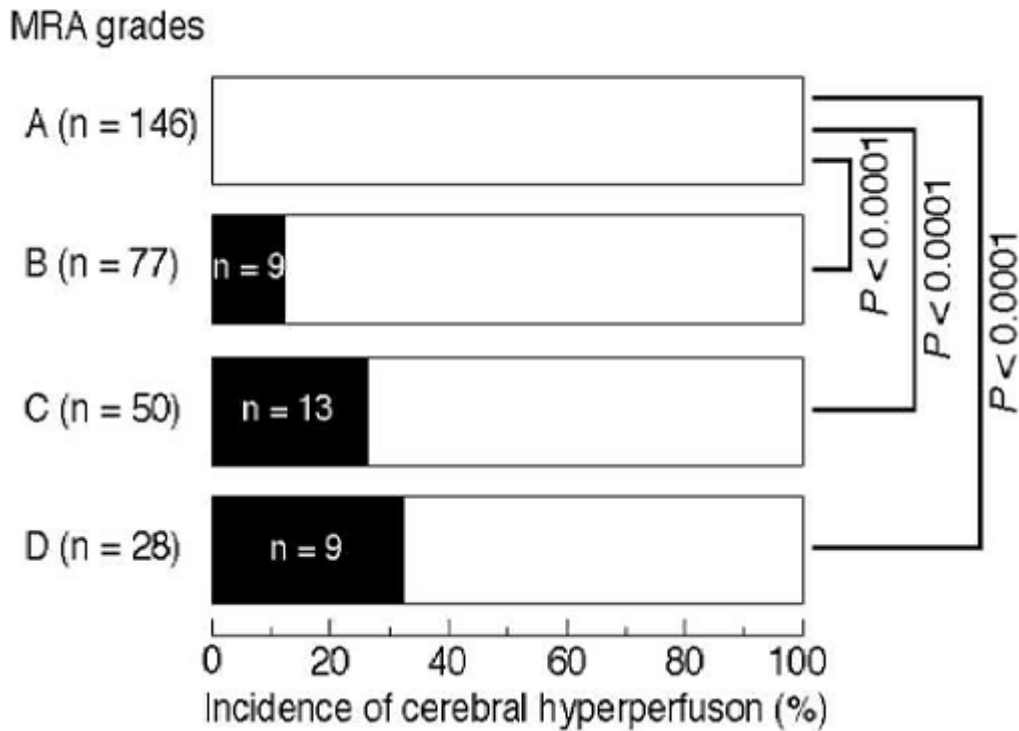


Figure 2

	MCA signal intensity alone (n = 301)	CVR to acetazolamide following MCA signal intensity (n = 155)	P value
Sensitivity	100% (31/31)	100% (31/31)	N.S.
95% CIs	100 to 100%	100 to 100%	
Specificity	54% (146/270)	73% (90/124)	<0.05
95% CIs	48 to 60%	65 to 80%	
Positive-predictive value	20% (31/155)	48% (31/65)	<0.05
95% CIs	14 to 26%	36 to 69%	
Negative-predictive value	100% (146/146)	100% (90/90)	N.S.
95% CIs	100 to 100%	100 to 100%	

Table 1

4 考察

本研究は、1.5T MRIによる3D TOF MRAのMCA信号強度がCEA後過灌流の術前予知に有用であり、acetazolamide負荷脳血流SPECTを効率的に行う方法を示した。我々は以前、3T MRIを用いて同様の報告をしたが、この場合特異度および陽性予測率は各々63%、28%であり、本研究に比べて若干高かった²⁰。これは3T MRIと1.5T MRIの空間分解能や信号対雑音比の違いによると思われるが^{25,26}、1.5T MRIを用いても感度および陰性予測率はいずれも100%であり、スクリーニング検査に適している。Acetazolamideは代謝

性アシドーシス、四肢のしびれ、頭痛、耳鳴、腹部不快感に加え、Stevens-Johnson 症候群といった重篤な副作用を生じうる^{27,28}。現に acetazolamide 負荷脳血流 SPECT を施行された患者において、acetazolamide 投与後 1-3 時間以内に 63%の患者が何らかの症状を訴えており、その症状は 0.5-72 時間持続したと報告されている²⁸。したがって、acetazolamide 負荷脳血流 SPECT の施行頻度を最小限にすることは非常に重要である。

本研究の結果をふまえ、頸部頸動脈血行再建術後過灌流を術前に予知するためのフローチャートを提示する。まず 3D TOF MRA を撮像し、術側の MCA 信号強度が低下している症例にのみ安静時および acetazolamide 負荷脳血流 SPECT を行い CVR を計測する。ここで CVR が低下している症例を術後過灌流の high risk と診断することで、acetazolamide 負荷脳血流 SPECT の施行頻度を約半数に減らすことができる(Figure 3)。

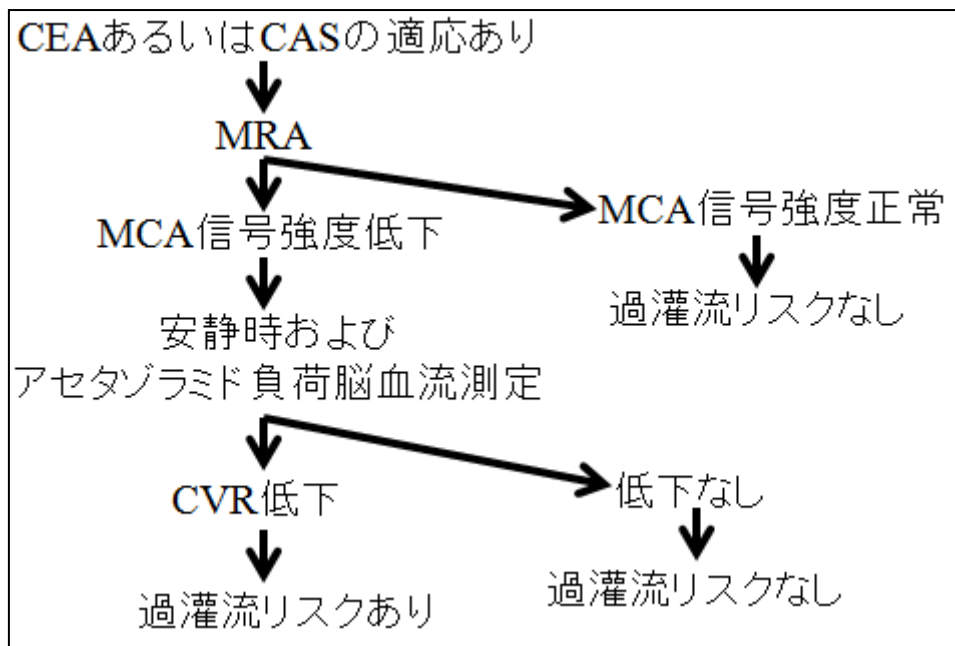


Figure 3

5 結語

CEA 後過灌流の術前予知という観点からは、まず MRA 単独でスクリーニングすることで、偽陰性なく acetazolamide 負荷脳血流 SPECT の施行頻度を半分にすることができ、後者の追加施行で術後過灌流の陽性予測率を有意に高めることができる。

参考文献

- 1) Piepgras DG, Morgan MK, Sundt TM Jr, *et al.* Intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 1988; 68: 532-536
- 2) Sundt TM Jr, Sharbrough FW, Piepgras DG, *et al.* Correlation of cerebral blood flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy, with results of surgery and hemodynamics of cerebral ischemia. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 533-543
- 3) Yoshimoto T, Houkin K, Kuroda S, *et al.* Low cerebral blood flow and perfusion reserve induce hyperperfusion after surgical revascularization: case reports and analysis of cerebral hemodynamics. *Surg Neurol* 1997; 48: 132-139
- 4) Hosoda K, Kawaguchi T, Shibata Y, *et al.* Cerebral vasoreactivity and internal carotid artery flow help to identify patients at risk for hyperperfusion after carotid endarterectomy. *Stroke*

- 2001; 32: 1567-1573
- 5) Ogasawara K, Yukawa H, Kobayashi M, *et al.* Prediction and Monitoring of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy by using single-photon emission computerized tomography scanning. *J Neurosurg* 2003; 99: 504-510
 - 6) Bernstein M, Fleming JF, Deck JH. Cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy: a cause of cerebral hemorrhage. *Neurosurgery* 1984; 15: 50-56
 - 7) Solomon RA, Loftus CM, Quest DO, *et al.* Incidence and etiology of intracerebral hemorrhage following carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 1986; 64: 29-34
 - 8) Dalman JE, Beenackers IC, Moll FL, *et al.* Transcranial Doppler monitoring during carotid endarterectomy helps to identify patients at risk of postoperative hyperperfusion. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18: 222-227
 - 9) Jansen C, Sprengers AM, Moll FL, *et al.* Prediction of intracerebral haemorrhage after carotid endarterectomy by clinical criteria and intraoperative transcranial Doppler monitoring: results of 233 operations. *Eur J Vasc Surg* 1994; 8: 220-225
 - 10) Ouriel K, Shortell CK, Illig KA, *et al.* Intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy: incidence, contribution to neurologic morbidity, and predictive factors. *J Vasc Surg* 1999; 29: 82-89
 - 11) Pomposelli FB, Lamparello PJ, Riles TS, *et al.* Intracranial hemorrhage after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 1988; 7: 248-255
 - 12) Riles TS, Imperato AM, Jacobowitz GR, *et al.* The cause of perioperative stroke after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 1994; 19: 206-216
 - 13) Chida K, Ogasawara K, Suga Y, *et al.* Postoperative cortical neural loss associated with cerebral hyperperfusion and cognitive impairment following carotid endarterectomy: 123I-iodoamphetamine SPECT study. *Stroke* 2009; 40: 448-453
 - 14) Nanba T, Ogasawara K, Nishimoto H, *et al.* Postoperative cerebral white matter damage associated with cerebral hyperperfusion and cognitive impairment after carotid endarterectomy: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34: 358-367
 - 15) Ogasawara K, Ito H, Sasoh M, *et al.* Quantitative measurement of regional cerebrovascular reactivity to acetazolamide using [123I]iodoamphetamine autoradiographic method with single photon emission computed tomography: validation study using [15O] H₂O positron emission tomography. *J Nucl Med* 2003; 44: 520-525
 - 16) Davis WL, Blatter DD, Harnsberger HR, *et al.* Intracranial MR angiography: comparison of single-volume three-dimensional time-of-flight and multiple overlapping thin slab acquisition techniques. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163: 915-920
 - 17) Marchal G, Bosmans H, Van Fraeyenhoven L, *et al.* Intracranial vascular lesions: optimization and clinical evaluation of three-dimensional time-of flight MR angiography. *Radiology* 1990; 175: 443-448
 - 18) Kodama T, Watanabe K. Influence of imaging parameters, flow velocity, and pulsatile flow on three-dimensional time-of-flight MR angiography: experimental studies. *Eur J Radiol* 1997; 26: 83-91
 - 19) Hirooka R, Ogasawara K, Inoue T, *et al.* Simple assessment of cerebral hemodynamics using single-slab three dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography in patients with cervical internal carotid artery steno-occlusive diseases: comparison with quantitative

- perfusion single-photon emission computed tomography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009; 30: 559-563
- 20) Kuroda H, Ogasawara K, Hirooka R, *et al.* Prediction of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy using middle cerebral artery signal intensity in preoperative single-slab three-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography. *Neurosurgery* 2009; 64:1065-1072
- 21) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445-453
- 22) Iida H, Itoh H, Nakazawa M, *et al.* Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. *J Nucl Med* 1994; 35: 2019-2030
- 23) Nishimiya M, Matsuda H, Imabayashi E, *et al.* Comparison of SPM and NEUROSTAT in voxelwise statistical analysis of brain SPECT and MRI at the early stage of Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med* 2008; 22: 921-927
- 24) Takeuchi R, Matsuda H, Yoshioka K, *et al.* Cerebral blood flow SPET in transient global amnesia with automated ROI analysis by 3DSRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 578-589
- 25) Bernstein MA, Huston J 3rd, Lin C, *et al.* High-resolution intracranial and cervical MRA at 3.0T: technical considerations and initial experience. *Magn Reson Med* 2001; 46: 955-962
- 26) Thomas SD, Al-Kwif O, Emery DJ, *et al.* Application of magnetization transfer at 3.0 T in three-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography of the intracranial arteries. *J Magn Reson Imaging* 2002; 15: 479-483
- 27) Ogasawara K, Tomitsuka N, Kobayashi M, *et al.* Stevens-Johnson syndrome associated with intravenous acetazolamide administration for evaluation of cerebrovascular reactivity: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2006; 46: 161-163
- 28) Saito H, Ogasawara K, Suzuki T, *et al.* Adverse effects of intravenous acetazolamide administration for evaluation of cerebrovascular reactivity using brain perfusion single-photon emission computed tomography in patients with major cerebral artery steno-occlusive diseases. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2011; 51: 479-483

Preoperative prediction of cerebral hyperperfusion
after carotid endarterectomy using middle cerebral artery signal intensity
in 1.5-tesla magnetic resonance angiography followed by
cerebrovascular reactivity to acetazolamide using brain perfusion
single-photon emission computed tomography

K. Chida¹, K. Ogasawara¹, D. Kojima¹, K. Oikawa¹, Y. Matsumoto¹, S. Fujiwara¹,
M. Kobayashi¹, K. Yoshida¹, K. Terasaki² and A. Ogawa¹

¹Department of Neurosurgery, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

²Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0603, Japan

Abstract

Objective: The purpose of the present study was to determine whether signal intensity of the middle cerebral artery (MCA) on preoperative 1.5-T magnetic resonance angiography (MRA) could identify patients at risk for hyperperfusion following carotid endarterectomy (CEA) as a clinical screening test and whether an additional measurement of preoperative cerebrovascular reactivity (CVR) to acetazolamide on brain perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) could increase the predictive accuracy for the development of hyperperfusion.

Methods: In 301 patients, the signal intensity of the MCA ipsilateral to CEA on MRA was preoperatively graded according to the ability to visualize the MCA. For patients with reduced MCA signal intensity on the MRA study, CVR to acetazolamide was subsequently assessed using brain perfusion SPECT. Cerebral hyperperfusion was also determined using brain perfusion SPECT.

Results: Preoperative reduced MCA signal intensity was significantly associated with the development of cerebral hyperperfusion (95% CI, 1.188–3.965; $P = 0.0352$). While the sensitivity and negative predictive value were 100% both for the preoperative MCA signal intensity alone and in combination with subsequent preoperative CVR to acetazolamide, the specificity and positive predictive value were significantly greater for the latter than for the former ($P < 0.05$).

Conclusions: Signal intensity of the MCA on preoperative 1.5-T MRA identifies patients at risk for hyperperfusion following CEA as a clinical screening test. An additional measurement of preoperative CVR to acetazolamide increases the predictive accuracy for the development of hyperperfusion.