

頸動脈内膜剥離術後過灌流の予知にアセタゾラミド負荷は必要か？

～安静時脳血流量測定単独との比較

小林正和、小笠原邦昭、大志田創太郎、佐浦宏明、吉田浩二、藤原俊朗、小島大悟、

吉田研二、久保慶高、小川 彰

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

1 はじめに

頸部内頸動脈血栓内膜摘出術 (Carotid endarterectomy; CEA) 後過灌流は脳代謝に合致しない、術後の異常な脳血流量増加状態である。CEA 後の過灌流症候群は手術側の頭痛、眼痛、顔面痛、けいれん、局所神経脱落症状から、脳浮腫・脳出血といった 2 次性のものまで、重篤な合併症として知られている¹⁻⁴。なかでも脳出血出現頻度は 1%未滿と非常に低いが、転帰不良となる合併症である⁵。加えて、CEA 術後過灌流状態は無症候性であっても、多少なりとも脳組織にダメージを与え、過灌流の症例のうち約 10%で高次脳機能障害を呈する⁶⁻¹⁰。

過灌流のリスクファクターとして、高血圧、高度狭窄、脳血流低下、対側の脳血流低下、対側の内頸動脈閉塞、同側の脳循環代謝の貧困状態が挙げられる¹¹。この状態は CEA 後の血流改善にすぐに対応できず、「normal perfusion pressure breakthrough」と呼ばれる状態を引き起こす¹²。また、脳血流量低下及びアセタゾラミド負荷脳血流量測定を用いた脳血管反応性 (cerebrovascular reactivity; CVR) 低下は、CEA 術後過灌流を有意に検出する¹³⁻¹⁶。

アセタゾラミド負荷は頭痛、めまい、嘔気や Stevens-Johnson syndrome 等種々の副作用を呈することが報告されている^{4,17}。実際アセタゾラミド負荷脳血流 SPECT 後の約 63%で何らかの副作用を呈している¹⁷。

以上のことから今回は、アセタゾラミド負荷 SPECT なしの安静時脳血流量測定のみで CEA 術後過灌流予知が出来ないかどうか、CEA 術前のアセタゾラミド負荷脳血流測定を用いた CVR 測定は、安静時脳血流量測定単独測定に比して、CEA 後過灌流出現の予知精度が高いのかどうかについて検討した。

2 対象及び方法

対象

2000 年 1 月から 2013 年 12 月までの期間で、CEA を施行した 500 例 (頸部内頸動脈 70%以上狭窄かつ

modified Rankin disability scale 0-2 かつ術中にエダラボン投与のない例) である。

脳血流測定及び過灌流の診断

^{123}I -IMP autoradiography 法を用いて、CEA 術前 14 日以上前に安静時脳血流測定、アセタゾラミド負荷脳血流測定、術直後に安静時脳血流測定を行い、過灌流状態の際は更に 3 日後に安静時脳血流測定を行った¹⁸。全ての SPECT 画像は statistical parametric mapping 2 を用いて標準化を行った¹⁹。318 の関心領域を両側の大脳半球、小脳半球に three-dimensional stereotaxic ROI template (3DSRT)²⁰ を用いて定量値を得た。ROI をまとめて、中大脳動脈灌流域の脳血流量を算出した。 $((\text{アセタゾラミド負荷脳血流量}) - (\text{安静時脳血流量}) / \text{安静時脳血流量}) * 100$ の式で脳血管反応性 (CVR(%)) を算出した。過灌流状態は術後同側中大脳動脈領域の安静時脳血流が 100% 以上増加したものと定義した。

術前、術中、術後管理

全ての例で手術当日まで抗血小板剤投与下で、全身麻酔下で行った。麻酔はフェンタニル (2-3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静注)、プロポフォール (1.5-3 mg/kg 静注)、ベクロニウム (0.1 mg/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 (国際) 単位を静注した。2007 年 12 月までは動脈シャント不使用で、以降は必要時使用した。術後過灌流の全ての例で、術直後から降圧剤を使用し最高血圧 100-140 mmHg で厳重管理した。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 (けいれん: 意識状態増悪、局所神経脱落症状) を起こした例はプロポフォール鎮静で昏睡状態として管理した。

統計

データは全て標準偏差内にあった。CEA 術後過灌流出現については Mann-Whitney U test または χ^2 test を用いて相関を確認した。多変量解析は logistic regression model を用いた。また、安静時脳血流測定と CVR 測定の予知精度測定は receiver operating characteristics (ROC) curve 作成して判断した。

3 結果

14 年間で 556 例の登録があったが、内 56 例は CEA 術中にエダラボン静注されていたため除外とした^{24,25}。500 例のうち 291 例は脳血流低下を認めていた²⁶⁻²⁸。458 例は男性、42 例は女性、 68.9 ± 6.8 歳 (44-85 歳) であった。424 例で高血圧、182 例で糖尿病、247 例で高脂血症を認めた。305 例が CEA 側と同側で以前に症状を起こしていた。104 例は一過性脳虚血発作のみ、75 例は一過性脳虚血発作及び微小梗塞、135 例で微小梗塞のみであった。186 例は無症候性頸部内頸動脈狭窄例であった。頸部内頸動脈狭窄率は平均 $85.3 \pm 8.8\%$ (血管撮影上、70-90%、North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) 法)。102 例で対側内頸動脈の 70% 以上狭窄または閉塞を認めた。CEA 術中の内頸動脈遮断時間は平均 37.1 分 (22-52 分) であった。

51 例 (10%) で CEA 術直後脳血流測定にて過灌流を呈していた。51 例のうち、38 例は 3 日後に過灌流が軽快していた。13 例は 3 日後にも過灌流が遷延していた。そのうち 12 例で術後 4-8 日後に過灌流症候群を呈した。前例でプロポフォールを用いて深昏睡状態として管理した。11 例はその後 full recover したが、無症候性症例の 1 例は術後 2 週間後にけいれんを起こし、術後 28 日目の脳血流測定でも過灌流継続しており、その 12 時間後に左半身のけいれん発作を発症した。意図的に血圧低下させ、管理したが、術後 36 日目でも過灌流状態は遷延していた。

CEA 術後過灌流発生の予測因子について検討した。年齢が高いこと、頸部内頸動脈狭窄率が高いこと、症候性であること、安静時脳血流低下、CVR 低下が、単変量解析 ($P < 0.2$) 上有意な CEA 術後過灌流発生の予測因子であった。また、多変量解析を行うと、安静時脳血流低下 (95%信頼区間、0.855-0.967; $P = 0.0023$)、CVR 低下 (95%信頼区間、0.844-0.912; $P < 0.0001$) が CEA 術後過灌流発生の予測因子であった。

ROC curve では安静時脳血流測定のみよりも CVR の方が CEA 術後過灌流の予知精度が高かった (安静時脳血流のみ 0.755 (95%信頼区間、0.714-0.792)、CVR 0.928 (95%信頼区間、0.902-0.949))。感度、特異度、

陽性予測率、陰性予測率のいずれでも CVR の方が安静時脳血流測定のみよりも優っていた。

4 考察

この study は CEA 術前安静時脳血流測定のみ、CEA 術後過灌流予知が CVR と比較して精度はどうかという点について検討した。我々は以前 ^{123}I -IMP ARG 法 SPECT の脳血流測定が H^{15}O -PET で測定した脳血流量と有意な相関があることを報告している（安静時脳血流量 $r=0.80818$ 、CVR $r=0.820$ ）¹⁸。それを元にして、今回の study は行われている。脳血管の自動調節能のメカニズムは、脳末梢血管への灌流圧が低下すると、脳血管を拡張して脳循環を維持する stage 1 虚血という段階となる³¹⁻³³。アセタゾラミド脳血流測定を用いた脳血管性予備能（CVR）は脳血管拡張状態を把握することが出来るので、この状態も確認することが出来る³⁴。更に脳末梢血管への灌流圧が低下すると、脳血管拡張が限界に達し、脳血流量が低下し始める。この状態を貧困灌流あるいは stage 2 虚血という³¹⁻³³。この状態も同様にアセタゾラミド負荷脳血流を用いた CVR 測定で確認することが出来る。これらの所見は、脳梗塞再発のリスクが高く、CEA 術後過灌流の発生頻度の高さにも関係している³。更に ROC 解析では、安静時脳血流測定のみの場合よりも、CVR の方が CEA 術後過灌流の予知精度に優れていることを示した。

CEA 術後過灌流の陽性予測率は CVR の方が、安静時脳血流測定のみの場合と比べて 2 倍以上精度が高い。これは、安静時脳血流低下のみの場合、stage 1 でも stage 2 でもない、脳代謝が低下した結果、脳血流の低下している mached perfusion 例があることに起因する^{35,36}。また安静時脳血流測定のみの場合に陰性予測率が 100%になっていない。これは、安静時脳血流測定のみの場合、脳血流低下なく、脳血管拡張状態にある stage 1 を確認出来ないことによる^{4,17}。

参考文献

1. Piepgras DG, Morgan MK, Sundt TM Jr, Yanagihara T, Mussman LM: Intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 68:532-536, 1988
2. Sundt TM Jr, Sharbrough FW, Piepgras DG, Kearns TP, Messick JM Jr, O'Fallon WM: Correlation of cerebral blood flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy, with results of surgery and hemodynamics of cerebral ischemia. *Mayo Clin Proc* 56: 533-543, 1981
3. Bernstein M, Fleming JF, Deck JH: Cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy : a cause of cerebral hemorrhage. *Neurosurgery* 15:50-56, 1984
4. Ogasawara K, Tomitsuka N, Kobayashi M, Komoribayashi N, Fukuda T, Saitoh H, Inoue T, Ogawa A: Stevens-Johnson syndrome associated with intravenous acetazolamide administration for evaluation of cerebrovascular reactivity: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*46:161-163, 2006
5. Ogasawara K, Sakai N, Kuroiwa T, Hosoda K, Iihara K, Toyoda K, Sakai C, Nagata I, Ogawa A: Intracranial hemorrhage associated with cerebral hyperperfusion syndrome following carotid endarterectomy and carotid artery stenting: retrospective review of 4494 patients. *J Neurosurg* 107: 1130-1136, 2007
6. Chida K, Ogasawara K, Suga Y, Saito H, Kobayashi M, Yoshida K, Otawara Y, Ogawa A: Postoperative cortical neural loss associated with cerebral hyperperfusion and cognitive impairment following carotid endarterectomy: ^{123}I -iomazenil SPECT study. *Stroke* 40:448-453, 2009
7. Hirooka R, Ogasawara K, Sasaki M, Yamadate K, Kobayashi M, Suga Y, Yoshida K, Otawara Y, Inoue T, Ogawa A: Magnetic resonance imaging in patients with cerebral hyperperfusion and cognitive impairment after carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 108: 1178-1183, 2008

8. Nanba T, Ogasawara K, Nishimoto H, Fujiwara S, Kuroda H, Sasaki M, Kudo K, Suzuki T, Kobayashi M, Yoshida K, Ogawa A: Postoperative cerebral white matter damage associated with cerebral hyperperfusion and cognitive impairment after carotid endarterectomy: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Cerebrovasc Dis* 34: 358-67, 2012
9. Ogasawara K, Yamadate K, Kobayashi M, Endo H, Fukuda T, Yoshida K, Terasaki K, Inoue T, Ogawa A: Postoperative cerebral hyperperfusion associated with impaired cognitive function in patients undergoing carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 102:38-44, 2005
10. Yoshida K, Ogasawara K, Kobayashi K, Yoshida K, Kubo Y, Ogawa A: Improvement and impairment in cognitive function after carotid endarterectomy: comparison of objective and subjective assessments. *Neurol Med Chir(Tokyo)*52:154-160, 2012
11. Reigel MM, Hollier LH, Sundt TM Jr, Piepgras DG, Sharbrough FW, Cherry KJ: Cerebral hyperperfusion syndrome: a cause of neurologic dysfunction after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 5:628-634, 1987
12. Spetzler RF, Wilson CB, Weinstein P, Mehdorn M, Townsend J, Telles D: Normal perfusion pressure breakthrough theory. *Clin Neurosurg* 25:651-672, 1978
13. Hosoda K, Kawaguchi T, Ishii K, Minoshima S, Kohmura E: Comparison of conventional region of interest and statistical mapping method in brain single-photon emission computed tomography for prediction of hyperperfusion after carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 57:32-41, 2005
14. Hosoda K, Kawaguchi T, Shibata Y, Kamei M, Kidoguchi K, Koyama J, Fujita S, Tamaki N: Cerebral vasoreactivity and internal carotid artery flow help to identify patients at risk for hyperperfusion after carotid endarterectomy. *Stroke* 32:1567-1573, 2001
15. Ogasawara K, Yukawa H, Kobayashi M, Mikami C, Konno H, Terasaki K, Inoue T, Ogawa A: Prediction and Monitoring of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy by using single-photon emission computerized tomography scanning. *J Neurosurg* 99: 504-510, 2003
16. Yoshimoto T, Houkin K, Kuroda S, Abe H, Kashiwaba T: Low cerebral blood flow and perfusion reserve induce hyperperfusion after surgical revascularization: case reports and analysis of cerebral hemodynamics. *Surg Neurol* 48: 132-139, 1997
17. Saito H, Ogasawara K, Suzuki T, Kuroda H, Kobayashi M, Yoshida K, Kubo Y, Ogawa A: 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)*51: 479-483, 2011
18. Ogasawara K, Ito H, Sasoh M, Okuguchi T, Kobayashi M, Yukawa H, Terasaki K, Ogawa A: Quantitative measurement of regional cerebrovascular reactivity to acetazolamide using ¹²³I-N-isopropyl-p-iodoamphetamine autoradiography with SPECT: validation study using ¹⁸F-NaF PET. *J Nucl Med* 44:520-525, 2003
19. Nishimiya M, Matsuda H, Imabayashi E, Kuji I, Sato N: 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* 22:921-927, 2008
20. Takeuchi R, Matsuda H, Yoshioka K, Yonekura Y: Cerebral blood flow SPECT in transient global amnesia with automated ROI analysis by 3DSRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31:578-589, 2004

21. Kobayashi M, Ogasawara K, Suga Y, Chida K, Yoshida K, Otawara Y, Tsushima E, Ogawa A: Early post-ischemic hyperemia on transcranial cerebral oxygen saturation monitoring in carotid endarterectomy is associated with severity of cerebral ischemic insult during carotid artery clamping. *Neurol Res* 31:728-733, 2009
22. Rutgers DR, Blankensteijn JD, van der Grond J: Preoperative MRA flow quantification in CEA patients: flow differences between patients who develop cerebral ischemia and patients who do not develop cerebral ischemia during cross-clamping of the carotid artery. *Stroke* 31:3021-3028, 2000
23. Pepe MS, Longton G: Standardizing diagnostic markers to evaluate and compare their performance. *Epidemiology* 16:598-603, 2005
24. Kobayashi M, Ogasawara K, Inoue T, Saito H, Komoribayashi N, Suga Y, Ogawa A: Urgent endarterectomy using pretreatment with free radical scavenger, edaravone, and early clamping of the parent arteries for cervical carotid artery stenosis with crescendo transient ischemic attacks caused by mobile thrombus and hemodynamic cerebral ischemia: case report. *Neurol Med Chir(Tokyo)*47:121-125, 2007
25. Ogasawara K, Inoue T, Kobayashi M, Endo H, Fukuda T, Ogawa A: Pretreatment with the free radical scavenger edaravone prevents cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 55:1060-1067, 2004
26. Komoribayashi N, Ogasawara K, Kobayashi M, Saito H, Terasaki K, Inoue T, Ogawa A: Cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy is associated with preoperative hemodynamic impairment and intraoperative cerebral ischemia. I *Cereb Blood Flow Metab* 26:878-884, 2004
27. Sato Y, Ogasawara K, Kuroda H, Suzuki T, Chida K, Fujiwara S, Aso K, Kobayashi M, Yoshida K, Terasaki K, Ogawa A: Preoperative central benzodiazepine receptor binding potential and cerebral blood flow images on SPECT predict development of new cerebral ischemic events and cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy. *J Nucl Med* 52:1400-1407, 2011
28. Suga Y, Ogasawara K, Saito H, Komoribayashi N, Kobayashi M, Inoue T, Otawara Y, Ogawa A: Preoperative cerebral hemodynamic impairment and reactive oxygen species produced during carotid endarterectomy correlate with development of postoperative cerebral hyperperfusion. *Stroke* 38:2712-2717, 2007
29. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 325:445-453, 1991
30. Ogasawara K, Mikami C, Inoue T, Ogawa A: Delayed cerebral hyperperfusion syndrome caused by prolonged impairment of cerebrovascular autoregulation after carotid endarterectomy: case report. *Neurosurgery* 54:1258-1261, 2004
31. Baron JC, Bousser MG, Rey A, Guillard A, Comar D, Castaigne P: Reversal of focal "misery-perfusion syndrome" by extra-intracranial arterial bypass in hemodynamic cerebral ischemia: a case study with 15O positron emission tomography. *Stroke* 12: 454-459, 1981
32. Gibbs JM, Wise RJ, Leenders KL, Jones T: Evaluation of cerebral perfusion reserve in patients with carotid-artery occlusion. *Lancet* 1:310-376, 1985
33. Powers WJ, Raichle ME: Positron emission tomography and its application to the study of cerebral vascular disease in man. *Stroke* 16:361-376, 1985
34. Vorstrup S, Henriksen L, Paulson OB: Effect of acetazolamide on cerebral blood flow and cerebral metabolic rate for oxygen. *J Clin Invest* 74:1634-1639, 1984

35. Kuroda H, Ogasawara K, Suzuki T, Chida K, Aso K, Kobayashi M, Yoshida K, Terasaki T, Fujiwara S, Kubo K, Ogawa A: Accuracy of central benzodiazepine receptor binding potential/cerebral blood flow SPECT imaging for detecting misery perfusion in patients with unilateral major cerebral artery occlusive diseases: comparison with cerebrovascular reactivity to acetazolamide and cerebral blood flow SPECT imaging. *Clin Nucl Med* 37:235-240, 2012
36. Kuroda S, Shiga T, Houkin K, Ishikawa T, Katoh C, Tamaki N, Iwasaki Y: Cerebral oxygen metabolism and neuronal integrity in patients with impaired vasoreactivity attributable to occlusive carotid artery disease. *Stroke* 37:393-398, 2006
37. Yamauchi H, Nishii R, Higashi T, Kagawa S, Fukuyama H: Silent cortical neuronal damage in atherosclerotic disease of major cerebral arteries. *J cereb Blood Flow Metab* 31:953-961, 2011

Does preoperative measurement of cerebral blood flow with acetazolamide challenge in addition to preoperative measurement of cerebral blood flow at the resting state increase the predictive accuracy of development of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy? – Results from 500 cases with brain perfusion single-photon emission computed tomography study –

Masakazu Kobayashi, Kuniaki Ogasawara, Sotaro Oshida, Hiroaki Saura, Koji Yoshida, Shunro Fujiwara, Daigo Kojima, Kenji Yoshida, Yoshitaka Kubo and Akira Ogawa

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

Abstract

The purpose of the present study was to determine whether preoperative measurement of cerebral blood flow (CBF) with acetazolamide in addition to preoperative measurement of CBF at the resting state increases the predictive accuracy of development of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy (CEA). CBF at the resting state and cerebrovascular reactivity (CVR) to acetazolamide were quantitatively assessed using the N-isopropyl-p-[¹²³I]-iodoampheteramine (IMP)-autoradiography method with single-photon emission computed tomography (SPECT) before CEA in 500 patients with ipsilateral internal carotid artery stenosis ($\geq 70\%$). CBF measurement using ¹²³I-IMP SPECT was also performed immediately and at 3 days after CEA. A region of interest was automatically placed in the middle cerebral artery territory in the affected cerebral hemisphere using a three-dimensional stereotactic region-of-interest template. Preoperative decreases in CBF at the resting state (95% CIs, 0.855 to 0.967; $P=0.0023$) and CVR to acetazolamide (95% CIs, 0.844 to 0.912; $P<0.0001$) were significant independent predictors of post-CEA hyperperfusion. The area under the receiver operating characteristic curve for CVR to acetazolamide than for CBF at the resting state (difference between areas, 0.173; $P<0.0001$). Sensitivity, specificity, and positive- and negative-predictive values for the prediction of the development of post-CEA hyperperfusion were significantly greater for CVR to acetazolamide than for CBF at the resting state ($P<0.05$, respectively). The present study demonstrated that preoperative measurement of CBF with acetazolamide in addition to preoperative measurement of CBF at the resting state increases the predictive accuracy of the development of post-CEA hyperperfusion.

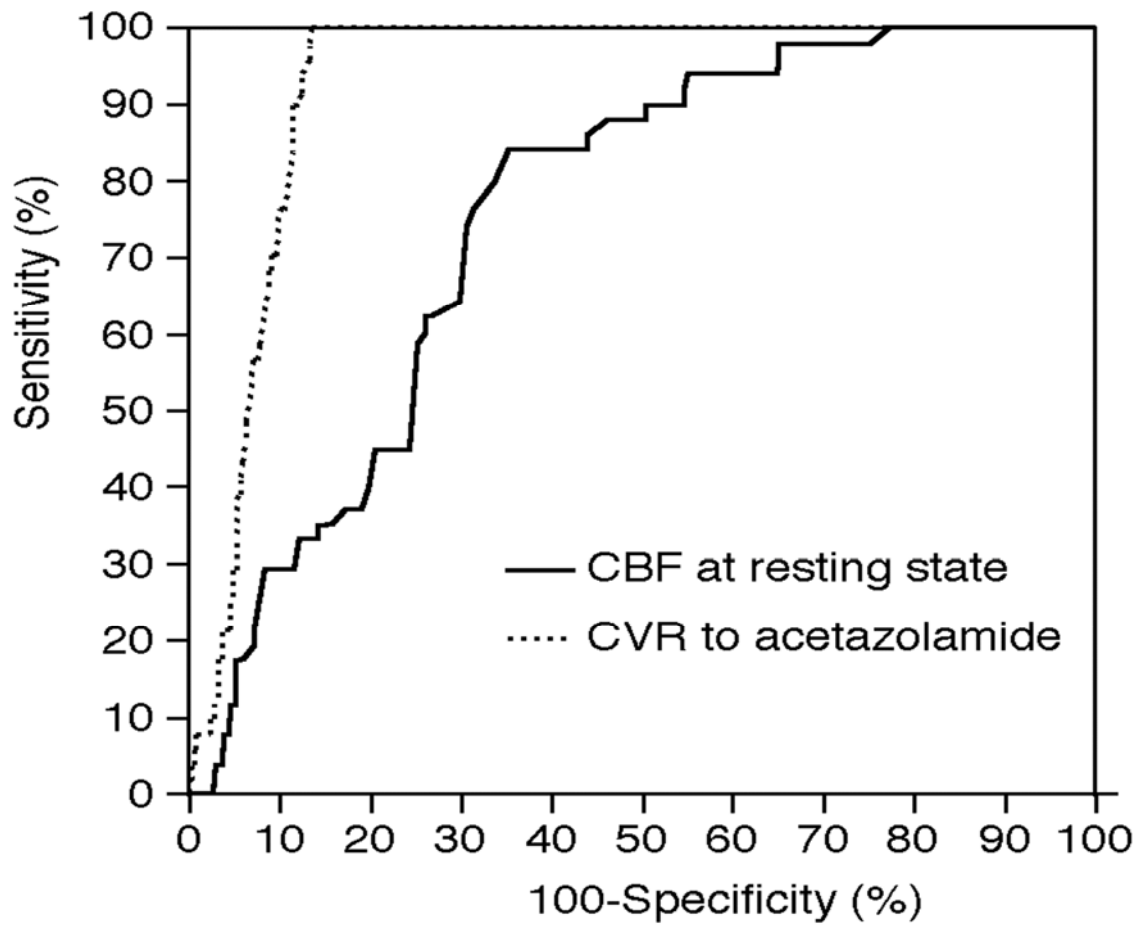
Table 1 Risk factors for the development of postoperative cerebral hyperperfusion

Risk factors	Postoperative hyperperfusion		P value
	Yes (n = 51)	No (n = 449)	
Age (years) (mean \pm SD)	71.3 \pm 5.8	68.7 \pm 6.8	0.0128
Male gender	45 (88%)	413 (92%)	0.4195
Hypertension	46 (90%)	378 (84%)	0.3087
Diabetes mellitus	24 (47%)	158 (35%)	0.1238
Dyslipidemia	23 (45%)	224 (50%)	0.5565
Symptomatic lesion	39 (76%)	275 (61%)	0.0332
Degree of ICA stenosis (%) (mean \pm SD)	91.3 \pm 5.9	84.6 \pm 8.8	< 0.0001
Bilateral lesion	14 (27%)	88 (20%)	0.2001
Duration of ICA clamping (min) (mean \pm SD)	36.8 \pm 6.2	37.2 \pm 5.3	0.6938
Use of intraluminal shunt	1 (2.0%)	2 (0.4%)	0.8776
CBF at resting state (ml/100 g/min)	24.3 \pm 4.5	30.6 \pm 7.3	< 0.0001
CVR to acetazolamide (%)	9.2 \pm 6.6	33.4 \pm 15.4	< 0.0001

Table 2

Sensitivity, specificity, and positive- and negative-predictive values for CBF at resting state and CVR to acetazolamide for the prediction of the development of postoperative hyperperfusion.

	CBF at resting state	CVR to <u>acetazolamide</u>	P value
Sensitivity (95% CIs)	84.3% (71.4 to 93.0%)	100.0% (93.1 to 100.0%)	<0.05
Specificity (95% CIs)	64.6% (60.6 to 69.0%)	86.4% (82.9 to 89.4%)	<0.05
Positive-predictive value (95% CIs)	21.3% (15.9 to 27.6%)	45.5% (36.1 to 55.2%)	<0.05
Negative-predictive value (95% CIs)	97.3% (94.8 to 98.8%)	100.0% (99.1 to 100.0%)	<0.05



Receiver operating characteristic curves used to compare accuracy among cerebral blood flow (CBF) at the resting state and cerebrovascular reactivity (CVR) to acetazolamide for the prediction of the development of cerebral hyperperfusion immediately after carotid endarterectomy.