原 著

内頸動脈系閉塞性脳血管障害における acetazolamide 負荷 TCD の臨床的意義

— 脳血行再建術施行例の検討から —

武山明子 窪倉孝道 堀田二郎 小澤 仁

汐田総合病院脳血管障害センター脳神経外科

Significance of the Acetazolamide Test Using TCD in Reconstruction Surgery for Occlusive Cerebrovascular Diseases

Akiko TAKEYAMA, Takamichi KUBOKURA, Jiroh HOTTA, Hitoshi OZAWA

Department of Neurosurgery, Cerebrovascular Diseases Center, Ushioda General Hospital

Changes in cerebral blood flow in response to acetazolamide (ACZ) were evaluated using transcranial Doppler (TCD) as a parameter of cerebrovascular reserve capacity (CVR) in 9 patients who underwent carotid endarterectomy (5 cases, CEA group) and EC-IC bypass (4 cases of STA-MCA anastomosis, bypass group). TCD data were obtained before and after intravenous administration of ACZ. The percentage change in mean flow velocity (% Δ MFV) was measured as CVR. TCD was performed before, 2 weeks after, and 4-6 months after surgery.

In the CEA group with high-grade stenosis, MFV did not change significantly before and after surgery, but % Δ MFV was significantly improved 2 weeks after surgery. In the bypass group, MFV and % Δ MFV did not change significantly before and 2 weeks after surgery, but % Δ MFV was significantly improved 4-6 months after surgery.

In conclusion, during the perioperative period after reconstruction surgery for occlusive cerebrovascular disease, measurement of % Δ MFV with TCD may be of great value for estimating the change in cerebrovascular reserve capacity, similarly to PET, SPECT, and Xe-CT.

Key words : transcranial doppler, cerebrovascular reserve capacity, cerebrovascular reconstruction, acetazolamide

はじめに

これまで、虚血性脳血管障害の脳循環予備能の評価方法として、positron emission tomography (PET), acetazolamide 負荷 single photon emission computed tomography (SPECT), Xe-CT が広く行われてきたが^{8, 12, 14, 19, 23)}、近年、acetazolamide 負荷 transcranial Doppler (ACZ 負荷 TCD) による脳血管反応性の測定は、SPECT や Xe-CT と同様に脳循環予備能を評価しうる方法として有用であると報告されている^{2, 5, 6, 9, 11, 13, 22)}。我々は、ACZ 負荷 TCD を用いて、内頸動脈系閉塞性脳血管障害における脳血管反応性を脳血行再建術前後にわたり検査し、その臨床的意義について検討したので報告する。

対象と方法

対象は、一過性脳虚血発作、脳梗塞で発症した慢性期内頸動脈系主幹動脈高度狭窄症および閉塞症で、脳血管撮影所見、SPECT 所見などから、これらの血管閉塞病変が臨床症状に関与していると判断し、脳血行再建術の前後に acetazolamide 負荷 TCD を行い脳血管反応性を評価した 9 例である。全例男性、平均年齢 64.2 $\pm$ 8.1 歳 (平均値 $\pm$ SD)、ADL は全例自立可能である。脳血管撮影で、頸部内頸動脈分岐部から頭蓋内内頸動脈までに 70 % 以上の高度狭窄または閉塞を認め、これらを頭蓋内外血管吻合術、superficial temporal artery - middle cerebral artery 吻合術を行った 4 例 (以下 bypass 群と略す) と、内頸動脈内膜剥離術、carotid endarterectomy を行った 5 例 (以

Reprint request

武山明子 : 〒230-0047 横浜市鶴見区下野谷町4-138 汐田総合病院脳血管障害センター脳神経外科

Akiko TAKEYAMA : Department of Neurosurgery, Cerebrovascular Diseases Center, Ushioda General Hospital, 4-138 Shitanoya-cho, Tsurumi-ku, Yokohama 230-0047, Japan

[Received November 12, 1997 ; Accepted February 23, 1998]

下 CEA 群と略す) とに分けて検討した (Table 1).

TCD は TC 2-64B (EME 社製) を用い、側頭骨被薄部より 50~55 mm の深部で平均血流速度 (mean flow velocity, 以下 MFV) を中大脳動脈平均血流速度として測定した. 測定時は安静仰臥位とし、呼吸は room air で過呼吸とならないように指示した. 安静時および acetazolamide 1 g 静注 10 分後の MFV を測定し、その変化率を % Δ MFV で表し脳血管反応性 (cerebrovascular reactivity, 以下 CVR) とした. 尚、当院での健常例 6 例 (男 4 例女 2 例, 平均年齢 50.8 ± 12.4 歳) の結果は、MFV は 50.2 ± 14.9 cm/sec, % Δ MFV は $44.5 \pm 14.1\%$ であった¹⁸⁾. また、健常例において acetazolamide 1 g 負荷後の変化を 1 分、3 分、5 分、10 分、15 分で測定すると、10 分後に peak となり 15 分後には変化しないかまたは低下したため、10 分後を脳血管拡張能最大時点として採用した.

TCD は術前、術後 2 週間、および術後 4 ヶ月~6 ヶ月に行い、術後 2 週間にに行った脳血管撮影上の改善と比較した. 測定時の条件は初回と同様とした. collateral flow を有した症例に対しては脳血管撮影上、消失したもの (消失)、部分的に減少したもの (減少)、消失しなかったもの (不

変) の 3 段階に判定した. また、高次脳機能検査を術前術後に施行した 3 例について、CVR との関連性を比較した. 統計学的処理は paired-t 検定と Wilcoxon's T 検定を用い、 $P < 0.05$ を有意差有りとした.

結 果

術前術後の脳血管撮影の変化と、TCD による平均血流速度 (MFV) と脳血管反応性 (CVR) の一覧表を示す (Table 2). 健常側を測定しえた例が 9 例中 4 例だったため、患側のみの比較とした.

1. 脳血管撮影の変化

術後 2 週間の脳血管撮影では、bypass 群では全例吻合血管の開存は良好で、中大脳動脈領域にバイパスを介する良好な血流を認め、CEA 群では全例良好な血行再建が得られた. bypass 群では側副血行消失は 1 例、減少は 2 例、不変 1 例であった. また CEA 群のうち、CEA 前に bypass 術を行ったが側副血行に依存していた 2 例では、症例 5 は CEA 後に側副血行が消失、症例 8 は不変であった.

2. 平均血流速度の経時的変化 (Fig. 1)

患側 MFV は bypass 群では、術前 32.0 ± 11.4 cm/sec

Table 1 Summary of cases

Case No.	Age Sex	Type of Stroke	Findings of Angiography	Additional findings of Angiography	Operation
1	56M	major	R.ICA occlusion	collateral flow of Acom.A,Pcom.A	STA-MCA bypass
2	52M	major	L.ICA occlusion	collateral flow of Acom.A,Pcom.A, Oph.A	
3	66M	minor	L.ICA occlusion	collateral flow of Acom.A,Pcom.A, Oph.A	
4	70M	minor	R.ICA occlusion	collateral flow of Acom.A,Pcom.A	
5	58M	minor	R.ICA stenosis 99%	collateral flow of leptomeningial A	CEA
6	66M	minor	R.ICA stenosis 70%	L.ICA stenosis 50%	
7	68M	minor	L.ICA stenosis 80%		
8	79M	TIA	R.ICA stenosis 90%	collateral flow of leptomeningial A	
9	63M	major	R.ICA stenosis 70%		

M: mail, TIA: transient ischemic attack, minor: minor stroke, major: major stroke, R: right, L: left, ICA: internal carotid artery, MCA: middle cerebral artery, Acom.A: anterior communicating artery, Pcom.A: posterior communicating artery, Oph.A: ophthalmic artery, STA-MCA: superficial temporal-middle cerebral artery

Table 2 Pre- and postoperative findings of angiography and TCD

collateral flow		pre-o-pe		TCD data 2W		4-6M		depth (mm)
Case No.	pre-o-pe	2W	MFV (cm/sec)	ACZ (%)	MFV (cm/sec)	ACZ (%)	MFV (cm/sec)	
1	+	-	16	25.0	20	0	36	50
2	+	±	42	0	40	20.0	48	50
3	+	+	32	37.5	36	17.0	52	50
4	+	±	38	17.8	38	21.0	22	50
5	+	-	52	7.7	42	48.0	64	55
6			20	10.0	56	29.0	60	55
7			16	12.5			10	50
8	+	+	92	17.4	108	16.0	52	50
9			60	40.0			56	50

-: disappearance of collateral flow, ±: decrease of collateral flow, +: no change

MFV: mean flow velocity at rest, ACZ: % change in MFV 10 min after injection of 1 g i.v. acetazolamide, depth: measured depth of TCD

Fig. 1 Pre- and postoperative MFV in TCD shows no marked improvement.

Fig. 2 Pre- and postoperative %ΔMFV in TCD shows significant increase of %ΔMFV at 4-6 months.

と CEA 群に比べて MFV は低く、術直後には 33.5 ± 9.1 cm/sec と軽度上昇がみられ、術後慢性期には 39.5 ± 13.5 cm/sec へと徐々に増加する傾向がみられた。CEA 群では術前 48.0 ± 31.2 cm/sec と正常範囲だったが、術直後には 54.5 ± 40.1 cm/sec と上昇し、術後慢性期には 48.4 ± 21.9 cm/sec とともに復する傾向がみられた。

3. 脳血管反応性の経時的変化 (Fig. 2)

患側 CVR は、bypass 群では、術前 $19.6 \pm 15.8\%$ 、術直後 $14.5 \pm 9.8\%$ 、術後慢性期 $24.5 \pm 3.8\%$ であった。術前と術後慢性期の CVR に有意差を認めなかったが、慢性期に良好な上昇を示した。CEA 群では、術前 $17.5 \pm 13.1\%$ 、術直後 $31.0 \pm 16.1\%$ 、術後慢性期 $50.2 \pm 17.8\%$ と上昇し、術前と術後慢性期の CVR に有意な差を認めた。bypass 群では CEA 群に比べ遅れて CVR が改善する傾向がみられた。

4. 側副血行の改善度による脳血管反応性の差 (Fig. 3)

側副血行が術後消失または減少した群では CVR は $22.3 \pm 19.7\%$ 、消失しなかった群では $16.5 \pm 0.7\%$ であり、CVR

Fig. 3 %ΔMFV in relation to the change in collateral flow pattern shows no significant difference between the disappearance and decrease group and the no change group.

Table 3 Changes in WAIS-R

case No.	pre-op VIQ/PIQ/FIQ	post-op VIQ/PIQ/FIQ
1. rt. STA-MCA bypass	94/64/80	100/83/92
2. lt. STA-MCA bypass	68/56/59	70/64/64
13. rt. CEA	88/74/82	96/72/85

WAIS-R: Wechsler adult intelligence scale- revised, VIQ: verbal intelligence quotient, PIQ: performance intelligence quotient, FIQ: full scale intelligence quotient

の有意な差は認められなかった。

5. 高次脳機能検査の結果 (Table 3)

bypass 群 2 例、CEA 群 1 例で術前、術後慢性期に WAIS-R を行った。症例数が少なく統計学的意義づけはできないが、いずれの症例においても成績の上昇が見られた。3 例とも CVR の上昇がみられており、高次脳機能と脳循環予備能の相関性を示唆するものと考えられた。

考 察

近年、閉塞性脳血管障害において、脳循環予備能低下例で脳梗塞再発率が高いという報告²³⁾や、脳血行再建術後に脳循環予備能が改善したという報告^{2, 5, 8, 12, 14, 20, 23)}が積み重ねられており、閉塞性脳血管障害の病態把握、脳血行再建術の適応決定に脳循環予備能の評価が重要となっている。従来、脳循環予備能は acetazolamide 負荷 SPECT や Xe-CT, PET にて測定されてきたが^{8, 12, 14, 20, 23)}、近年、TCD を用いて CO₂ 負荷や acetazolamide 負荷に対する脳血流速度変化を測定することにより、より簡便に脳循環予備能を評価しようとの試みが報告されてきている^{1, 5, 6, 9, 11, 13, 22)}。これらの報告では acetazolamide 負荷 TCD による脳血管反応性は、負荷前後の中大脳動脈基幹部の脳血流速度の変

化によって示され、PET による CBF と OEF を指標とするいわゆる misery perfusion の評価や、acetazolamide 負荷 SPECT による Δ CBF によく相関し、脳循環予備能を反映するものと考えられている。例えば Piegras ら¹¹⁾ は、acetazolamide 負荷 TCD による Δ FV が、acetazolamide 負荷 SPECT による局所脳血流量増加、 Δ CBF によく相関するため、TCD にて脳循環予備能を評価しようと述べている。acetazolamide は脳組織の carbonic anhydrase を直接抑制し脳実質血管に対して強力な拡張薬として作用するため、局所脳血管の拡張能、すなわち脳血管反応性を評価する場合に有用と考えられている^{17, 21)}。このように acetazolamide 負荷 TCD による脳血管反応性は、負荷という一定の条件を加えた%変化を測定しているため、負荷 SPECT のような脳循環予備能の指標になりうると考えられる。

そこで、TCD による脳血管反応性の低下を SPECT による脳血流評価分類¹⁷⁾にあてはめると、 Δ CBF が低下しているものの CBF はまだ低下していない段階の虚血部分、すなわち閉塞により生じた脳梗塞周辺部の misery perfusion に相当すると考えられる。これは Powers の分類によれば、CBF が低下し OEF が上昇している Powers の stage II に相当するが、misery perfusion をさらに2段階に分類した Nagata らの PET による分類¹⁰⁾では、CBF が正常～低下、OEF が正常～増加となっている、循環予備能低下のタイプ2に相当する。我々の TCD による結果は、脳血流速度は CEA, bypass 群ともに術後の有意な変化はなく、脳血管反応性は CEA 群では術直後から改善し、bypass 群では慢性期になって改善する傾向がみられた。これは、血行再建術により misery perfusion 部の血流が増加したため既存血管の代償的拡張能が改善され、これが脳血管反応性の改善として脳血管反応性の増加がみられたものと考えられた。

さて、EC-IC bypass 術前後の脳循環予備能測定には、多くの報告では SPECT や Xe-CT が用られ^{3, 7, 10, 19, 20)}、TCD による報告は少ない。また、TCD を行った報告は脳血流速度の測定であり、脳血管反応性については述べられていない^{4, 16)}。脳血流速度について Jaksche ら⁴⁾は、bypass 術直後に吻合血管血流が増加しはじめ、1～3年後の長期的には吻合血流が内頸動脈血流レベルに達したと述べている。今回我々の bypass 群の結果では、術後慢性期に脳血流速度が若干上昇し、脳血管反応性が有意とはいえないが漸次改善する傾向がみられた。bypass 術後の TCD では、bypass 血流や steal, および側副血行などの個別の差異が脳血流速度に影響すると考えられるが、絶対値でなく相対的な変化を見る脳血管反応性であれば、個体差の影響を少なくしうものと考えられる。また、TCD にて測定する血管は中大脳動脈基幹部であるが、bypass 術後3カ月から6カ月後の慢性期に吻合部より末梢の血流が増大したため、代償的に拡張していた基幹部血管の拡張

能が改善したと考えられる。

久保⁷⁾、Thomas ら¹⁸⁾は術後側副血行の一つである逆行性充影像が減少した例で rCBF 増加や脳代謝が改善したと述べている。今回の我々の結果では術後の脳血管撮影での側副血行の消失の度合と脳血管反応性に有意な相関はなかったが、今後4～6カ月以降の慢性期での側副血行の所見と脳血管反応性とで検討する課題と考えられた。

術後に WAIS-R の改善が認められたことは、高次脳機能障害の一部分は脳循環予備能低下と関連していることを示唆していると考えられた。脳血行再建術により intracranial steal phenomenon の改善等を介して手術側の脳循環予備能が改善され^{4, 7)}、痴呆の改善に効果があるとの報告¹⁶⁾からも、患側のみならず全体の脳循環予備能改善が高次脳機能障害改善に効果があるものと考えられた。

ま と め

1. 脳血行再建術前後の acetazolamide 負荷 TCD による脳血管反応性は、脳血管撮影による形態診断だけでは不十分な機能改善の指標となり、脳血行再建術の効果を半定量的に示す検査手段として有用である。
2. acetazolamide 負荷 TCD による脳血管反応性は SPECT や PET による脳循環予備能によく相関するとされるため、虚血性脳血管障害における脳循環予備能評価に応用可能と思われた。

文 献

- 1) Dahl A, Russell D, Nyberg-Hansen R, Rootwert K, Bakke SJ : Cerebral vasoreactivity in unilateral carotid artery disease; a comparison of blood flow velocity and regional cerebral blood flow measurements. *Stroke* 25 : 621-626, 1994
- 2) Halsey JH, McDowell HA, Gelman S : Transcranial Doppler and rCBF compared in carotid endarterectomy. *Stroke* 17 : 1206-1208, 1986
- 3) Ishikawa T, Yasui N, Suzuki A, Hadeishi H, Shishido F, Uemura K : STA-MCA bypass surgery for internal carotid artery occlusion. *Neurol Med Chir* 32 : 5-9, 1992
- 4) Jaksche H, Scheffler P, Loew F, Papavero L : Indications for extra-intracranial bypass surgery; New orientation after the Tronto bypass study based on angiographic and non-invasive ultrasound flow measurements. *Acta Neurochirurgica* 95 : 34-39, 1988
- 5) Kleiser B, Widder B : Course of carotid artery occlusions with impaired cerebrovascular reactivity. *Stroke* 23 : 171-174, 1992
- 6) Kleiser B, Widder B, Hackspacher J, Schmid P : Comparison of Doppler CO₂ test, patterns of infarction in CCT, and clinical symptoms in carotid artery occlusions. *Neurosurg Rev* 14 : 267-269, 1991
- 7) 久保直彦：浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術前後の局所脳循環動態。脳外14 : 1547-1556, 1986
- 8) 黒田 敏, 滝川修吾, 上山弘康, 阿部 弘, 桜木 貢, 本宮峯生, 中川端午, 三森研自, 都留美都雄：慢性期脳虚血症

- 例における脳血流不全の診断. 脳外 18 : 167-173, 1990
- 9) Maeda H, Matsumoto M, Handa N, Hougaku H, Ogawa S, Itoh T, Tsukamoto Y, Kamada T : Reactivity of cerebral blood flow to carbon dioxide in various types of ischemic cerebrovascular disease : Evaluation by the transcranial Doppler method. Stroke 24 : 670-675, 1993
 - 10) Nagta S, Fujii K, Matsushima T, Fukui M, Sadoshima S, Kuwabara Y, Abe H : Evaluation of EC-IC bypass for patients with atherosclerotic occlusive cerebrovascular disease : clinical and positron emission tomographic studies. Neurol Res 13 : 209-216, 1991
 - 11) Piepgras A, Schmiedek P, Leinsinger G, Haberl RL, Kirsch CM, Einhüpl KM : A simple test to assess cerebrovascular reserve capacity using transcranial Doppler sonography and acetazolamide. Stroke 21 : 1306-1311, 1990
 - 12) Powers WJ : Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. Ann Neurol 29 : 231-30, 1991
 - 13) Ringelstein EB, Sievers C, Ecker S, Schneider PA, Otis SM : Noninvasive assessment of CO₂ -induced cerebral vasomotor response in normal individuals and patients with internal carotid artery occlusions. Stroke 19 : 963-969, 1988
 - 14) Russel D, Dybevoid S, Kjartansson O, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K, Wiberg J : Cerebral vasoreactivity and blood flow before and 3 month after carotid endarterectomy. Stroke 21 : 1029-1032, 1990
 - 15) 島本宝哲, 宮城 潤, 森本一弥, 重森 稔, 栗原幸子 : 内頸動脈閉塞症に対する頭蓋内外バイパス術前後の頭蓋内血流の評価. Neurosonology 9 : 80-84, 1996
 - 16) 鈴木 慶 : 高齢者における浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術の有用性-とくに非高齢者群との比較検討-. 脳神経 46 : 977-987, 1994
 - 17) 武田利兵衛 : 脳血行再建術 (2), 高倉公朋 (監) : 閉塞性脳血管障害の治療, 東京 : 現代医療社, 1989, pp98-101
 - 18) 武山明子, 窪倉孝道, 堀田二郎, 小澤 仁 : 閉塞性脳血管障害における acetazolamide 負荷 TCD の意義. 汐田総合病院医報 11 : 9-13, 1997
 - 19) Thomas GL, Moss S : Oxygen utilization and regional cerebral blood flow studies, using oxygen-15 and Xe-133, in patients before and after superficial temporal artery to middle cerebral artery anastomosis. in Meyer JS (eds) : Cerebral Vascular Disease, Vol. 2, Amsterdam: Excerpta Medica, 1979, pp7-11
 - 20) Vorstrup S, Brun B, Lassen NA : Evaluation of the cerebral vasodilatory capacity by the acetazolamide test before EC-IC bypass surgery in patients with occlusion of the internal carotid artery. Stroke 17 : 1291-1298, 1986
 - 21) 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
 - 22) Widder B : The Doppler CO₂ test to exclude patients not in need of extracranial/intracranial bypass surgery. J Neurol Neurosurg Psychiat 52 : 38-42, 1989
 - 23) Yonas H, Smith HA, Durham SR, Pentheny SL, Johnson DW : Increased stroke risk predicted by compromised cerebral blood flow reactivity. J Neurosurg 79 : 483-489, 1993

文献抄録

Clinical Correlations of Doppler Microembolic Signals in Patients with Prosthetic Cardiac Valves: Analysis of 580 Cases Sliwka U, Georgiadis D

Stroke 29: 140-143, 1998

1990年に人工弁患者で microembolic signals (MES) が検出されて以来, その臨床的意義については多くの研究がなされてきたが, 未だに結論が得られていない. そこで, 筆者らは多数例で検討するため4施設の人工弁患者580例におけるMESの意義について再解析を試みた.

MESの定義は特徴的な音を呈し, 心周期にランダムに出現し, 背景より3dB以上のintensityを有し, ドプラスベクトラムの一侧に出現するものとした. 対象患者の1時間あたり一側中大脳動脈で検出されるMESの個数と検出頻度を明らかにするとともに, 年齢, 弁置換後の期間, 弁の種類とサイズ, 心調律, 抗凝血薬療法, および弁置換術3カ月以後の神経合併症発現の有無を調査した.

MESの個数と検出頻度を機械弁 (median 6個と70.3%) と豚生体弁 (median 0個と26.2%) で比較すると, 機械弁で明らかに高い値を示した (両項目とも $p < 0.01$, Mann-Whitney U test and Chi square test). とりわけ, Björk-Shiley monostrut 弁 (median 133個と92%) と Carbomedics 弁 (median 8個と81%) が高値を示した. 全体として僧帽弁と大動脈弁の二弁置換例の方が一弁置換例よりMESの個数が多く, 一部の弁で僧帽弁置換例と大動脈弁置換例でMESの個数に差があった. しかし, 弁のサイズ, 神経合併症の有無, 心調律, 年齢及び弁置換後の期間とMESの個数や検出頻度には関連性を見いだせなかった.

これらの結果から筆者らは人工弁で見られるMESは人工弁のタイプや部位と関連しており, 直接的な臨床的意義を有しないと結論している. 人工弁で見られるMESの本体については cavitation bubbles を反映している可能性を考察している. 本研究は多数例で人工弁のタイプや部位とMESとの関連性を示した点で優れているが, 多施設で機種異なる装置を使用し神経症候の責任血管で, もしくは神経合併症出現時にTCD検査が行われていないことと, 抗凝血薬療法の程度とMESとの検討が十分になされていないという問題点も有している.

(国立循環器病センター 内科脳血管部門 矢坂正弘)