動注蛍光脳血管撮影による脳表血流評価 —インドシアニン・グリーンとフルオレセインの3症例における比較検討—

鈴木 恭一, 市川 剛, 渡部 洋一

Evaluation of Cortical Blood Flow by Intra-arterial Fluorescence Cerebral Angiography: Comparison Between Indocyanine-green and Fluorescein in Three Cases

Kyouichi SUZUKI, M.D., Tsuyoshi ICHIKAWA, M.D., and Yoichi WATANABE, M.D.

Department of Neurosurgery, Fukushima Red Cross Hospital, Fukushima, Japan

Summary: We evaluated the usefulness of intra-arterial fluorescence cerebral angiography (FCAG) from a catheter inserted into the external carotid artery (ECA) via the superficial temporal artery (STA) for detecting the blood flow in the small arteries, capillaries and small veins in the brain surface during neurological surgery. After indocyanine green (ICG) or fluorescein sodium (Fluorescein) was injected into the STA, fluorescein reached the intracranial internal carotid artery (ICA) through the common carotid artery or anastomoses between the ECA and ICA. Fluorescence in the vessels of brain surface was observed through a microscope and recorded on DVD image.

In large arteries such as internal cerebral artery, images by FCAG using ICG were clearer than these by fluorescein-FCAG. On the other hand, in small arteries, capillaries and small veins in the brain surface, fluorescein-FCAG was superior to ICG-FCAG in resolution.

Intra-arterial fluorescein-FCAG is very promising for estimation of the blood flow in the brain surface because it allows confirmation of delay and stagnation of capillary arterial blood flow on the brain surface. Based on our findings, we suggest that observation of the blood flow on the brain surface by fluorescein-FCAG is useful to prevent unexpected cerebral infarctions and to improve the surgical outcome.

Key words:

- fluorescence angiography
- fluorescein sodium
- indocyanine green
- intraoperative monitoring
- aneurysm surgery

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 42: 207-213, 2014

はじめに

狭窄や閉塞をきたした脳主幹動脈の末梢灌流領域に側副血行路が発達しているのか、あるいは脳静脈の遮断により静脈灌流障害が生じるのかなど、術中に脳表の細動脈や毛細血管、細静脈の血流評価が求められる場面は少なく

い。今回、脳表の細動脈から毛細血管、細静脈の血流を評価する手段としての、動注蛍光脳血管撮影(intra-arterial fluorescence cerebral angiography: 動注 FCAG)の有用性を検討した。また、現在臨床使用されているインドシアニン・グリーンとフルオレセインを同一症例で使用し、両色素の特徴に関しても検討した。

Fig. 1 Intraoperative photographs and fluorescence angiograms of the illustrative case 1. Regular microscopic view (**A**), intra-arterial angiography using indocyanine green at arterial phase (**B**), capillary phase (**C**), and venous phase (**D**) and intra-arterial angiography using fluorescein sodium at arterial phase (**E**), capillary phase (**F**), and venous phase (**G**) are shown. Bright fluorescence emission with quick clearance was observed in intra-arterial FCAG. Fluorescence emission from the cerebral arteries, capillaries, and veins could be independently evaluated by ICG-FCAG and fluorescein-FCAG. In large arteries such as M1 segment of middle cerebral artery, images by FCAG using ICG were clearer than these by fluorescein-FCAG. On the other hand, in small artery, capillary and small vein in the brain surface, fluorescein-FCAG was superior to ICG-FCAG in resolution. FCAG=fluorescence cerebral angiography, fluorescein=fluorescein sodium, ICG=indocyanine green

	B	C	D
A	E	F	G

対象および方法

脳動脈瘤クリッピング術を施行した中大脳動脈瘤の3症例を対象とした。インドシアニン・グリーンを用いた蛍光脳血管撮影(ICG-FCAG)では、OPMI® Pentero® (Carl Zeiss, Oberkochen, Germany)を使用した。フルオレセインを用いた蛍光脳血管撮影(fluorescein-FCAG)は、M500OHS-1 (Leica, Wetzlar, Germany)にhyper LED光源(PFB2-20SW-F-JT, CCS, 京都)から照射される青色光を引き入れて術野を照射し、観察光軸上に設置した透過領域点550 nm, カット領域点450 nmのlong pass filter (サイメンデザイン, 東京)を透して観察した。

蛍光色素の動注ルートとして、あらかじめ皮弁の切開縁で確保した浅側頭動脈の断端から3Fのperipherally inserted central catheter (PICC: Argyle™, Covidien, Japan)を5-10 cm挿入し、内腔をヘパリン加生食で満たしておいた。

クリッピング術後に、100倍に希釈したインドシアニ

ン・グリーン(ジアグノグリーン®, 第一三共)5 mlをPICCを介して外頸動脈内に投与した。外頸動脈と内頸動脈間のanastomosisや総頸動脈分岐部を経由して内頸動脈内へ流れ込む蛍光をビデオに記録した。引き続き同一術野で、10倍に希釈したフルオレセイン(フルオレサイト静注500 mg®, 日本アルコン)5 mlを注入し、脳血管内を流れる蛍光を術者が顕微鏡を通して直接観察するとともにDVDに記録した。

FCAG施行後ただちに、FCAGの映像をパーソナルコンピュータにAVIファイルとして取り込み、画面上で脳動脈、脳表、脳静脈それぞれにROIを設置し、それぞれのROIにおける蛍光輝度の推移を、映像輝度解析ソフトROIs (IMI, 仙台)を用いてグラフ化した。

FCAGを施行するにあたり、すべての患者またはその家族からinformed consentを得た。

結 果

皮膚切開部で確保した浅側頭動脈頭頂枝の断端から3F

Fig. 2 Intraoperative ICG and fluorescein fluorescence angiograms and changes in fluorescence intensity at various ROIs in the illustrative case 1.

ROIs were set at the M1 segment of the MCA (blue open square), the M2 segment (red open square), the frontal lobe (green open square), the temporal lobe (orange open square) and the vein (light blue open square), and changes in fluorescence intensity at each ROIs were plotted. Graph of fluorescence intensity changes of fluorescein FCAG showed a sharp peak first in the artery, followed by independent peaks at the brain surface and in the vein because of the quick clearance of fluorescence by intra-arterial injection. ICG-FCAG showed sharp peak in the arterial phase but show low peaks in capillary and venous phase.

のPICCカテーテルを挿入する手技に要する時間は10分程度であった。カテーテルが外頸動脈本幹に向かわずに浅側頭動脈前頭枝に迷入した症例が1例あり、頭頂枝に引き戻したのち用手的にカテーテルを浅側頭動脈本幹へ誘導した。5-10 cm 挿入したカテーテル先端は、浅側頭動脈の頬骨弓付近に達していた。

PICCカテーテルからICGおよびfluoresceinを動脈内投与すると、数秒後に動脈、毛細血管、静脈と順次蛍光が観察された。脳表の径0.5 mm以上の血管は、ICG-FCAGとfluorescein-FCAGいずれにおいても蛍光を確認できたが、fluorescein-FCAGにおいて蛍光輝度が強かった。径0.1 mm程度の血管はfluorescein-FCAGで描出されたもののICG-FCAGでは描出が困難であった。また、脳表の静脈でもfluorescein-FCAGの方が観察される蛍光輝度が高かった。なお脳深部を走行する内頸動脈や中大脳動脈など壁の厚い動脈では、ICG-FCAGがfluorescein-FCAGより

も血管内の血流を明瞭に描出した。

画像輝度解析は蛍光撮影終了後ただちに手術室内で施行したが、映像取り込みから解析までおよそ5分程度の時間を要した。ICG-FCAGでは動脈上に設定したROIから輝度がきわめて高いピークが形成されたが、毛細血管や静脈のピークは不明瞭であり、血流の評価が困難であった。fluorescein-FCAGでは、毛細血管、静脈それぞれが分離されたピークとして描かれ、血流評価が可能であった。

〈症例1〉70歳、女性。未破裂左中大脳動脈瘤ネッククリッピング後(**Fig. 1A**)、まずICG-FCAGを施行した。ICGを動注すると数秒後には動脈から明瞭な蛍光が観察された(**Fig. 1B**)。動脈からの蛍光が短時間で消退したのちに毛細血管が描出されたが、その蛍光は微弱であり毛細血管を個別に判別することは困難であった(**Fig. 1C**)。毛細血管の蛍光が消退したのちに静脈からの蛍光が観察された(**Fig. 1D**)。次にfluorescein-FCAGを施行し、動脈、毛細

Fig. 3 Intraoperative photographs and fluorescence angiograms of the illustrative case 2. Regular microscopic view (A), intra-arterial fluorescein-FCAG at arterial phase (B), capillary phase (C), and venous phase (D) are shown. Bright fluorescence emission with quick clearance was observed during the arterial, capillary, and venous phase, and the blood flow delay of superior trunk of M2 was suspected. M2=M2 segment of middle cerebral artery

A	B
C	D

血管，静脈からの蛍光を順追って確認した(Fig. 1E, F, G)。毛細血管と静脈からの蛍光はICG-FCAGに比較してより明瞭に観察しえた。次に，ICG-FCAGとfluorescein-FCAG両方の映像上で，動脈，脳表，静脈にROIを設定し輝度解析を施行した(Fig. 2)。ICG-FCAGでは，動脈上に設定したROIから輝度がきわめて高いピークが形成されたが，毛細血管や静脈のピークは不明瞭であった。fluorescein-FCAGでは，ICG-FCAGに比較して動脈のピークが低いものの，毛細血管，静脈それぞれが分離されたピークを形成した。

〈症例2〉54歳，男性．未破裂右中大脳動脈瘤．動脈瘤の薄い壁が右中大脳動脈側にも及んでおり，この部を含めてクリッピングした(Fig. 3A)。中大脳動脈frontal branchに軽度の狭窄をきたしたことを顕微鏡下にも観察し，fluorescein-FCAGでは，狭窄部位で蛍光が出現するタイミングの遅延がみられた(Fig. 3B)。狭窄部位より末梢の動脈からは明瞭な蛍光が観察され(Fig. 3C)，前頭葉と側頭葉との比較において，蛍光出現のタイミングや輝度に明らかな差は認めなかった(Fig. 3D)。輝度解析では(Fig. 4)，中大脳動脈前頭枝の狭窄をきたした部位で蛍光出現の遅延と輝度低下がみられたが，脳表の細動脈では前頭葉

と側頭葉とで解析波形に差はみられなかった。中大脳動脈前頭枝の狭窄が軽度であり，脳表レベルでの血流低下が明らかでなく，また同時に施行していた運動誘発電位にも変化がないことを確認してクリッピング操作を終了した。

考 察

脳主幹動脈を閉塞した際に側副血行路を介した血流が期待できるのか，脳動脈瘤クリッピングで親動脈に狭窄が生じた際に灌流域の血流がどれほど低下しているのか，あるいは静脈遮断により周囲に静脈灌流障害が生じるかなど，術中に脳表の細動脈，毛細血管，細静脈の血流評価が求められる状況が存在する。そうした際に種々のモニタリングが用いられているが，いずれも有用性とともに関界も存在する。超音波血流計⁹⁾¹⁴⁾は脳主幹動脈など径の太い血管には使用しうが，脳表の毛細血管の血流評価は困難である。組織血流計¹⁷⁾¹⁸⁾は脳表の血流量を絶対値として表示するが，計測ごとに測定値の変動が大きく信頼性の面で問題がある。電気生理学的モニタリング²⁾⁸⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾は神経機能を評価する点で有用であるが，対象とする神経伝導路以外の脳組織に関しては評価しえない。X線を用いた術中脳血管撮影¹⁾¹⁶⁾はカテーテル留置に伴う合併症のリスクや準備に

Fig. 4 Changes in fluorescence intensity at various ROIs in the illustrative case 2. Graph of fluorescence intensity changes of fluorescein-FCAG suggested stenosis of superior trunk of M2, however, the graph of frontal cortex showed almost the same graph as temporal cortex.

要する労力の問題がある。

今回、脳表の細動脈から毛細血管、細静脈の血流評価を目的とした modality のひとつとして、FCAG の有用性と問題点を検討した。ICG-FCAG で脳表の血流を評価し有用であったとする報告¹⁹⁾はすでになされているが、fluorescein-FCAG を用いた脳表血流評価の報告は、われわれが渉猟しえた限りこれまでみられていない。fluorescein と ICG の最大吸収波長/最大蛍光波長は、それぞれ 465-490/520-530 nm と 805/835 nm であり、両色素による FCAG を連続して施行しても干渉し合うことはないことから、今回の検討では同一症例において ICG-FCAG と fluorescein-FCAG とを連続して施行し、両色素による脳血管の描出能を検討した。その結果、fluorescein-FCAG は ICG-FCAG に比して壁の薄い血管の描出に優れ、脳表の細動脈や毛細血管、静脈からの蛍光を明瞭に観察しえた。輝度解析ソフトによる評価では、ICG-FCAG において動脈の輝度変化は明瞭なピークとして示されたものの、毛細血管や静脈で明瞭なピークが得られなかった。今回使用した解析ソフトは白色の輝度変化をグラフ化するため、白色で描出される ICG に比して緑色で描出される fluorescein-FCAG では動脈相のピークが低値であったが、その一方で毛細血管と静脈からの蛍光も明瞭であり、輝度変化を独立したピークとしてとらえることが可能であった。今回の結果から、われわれは脳表の血流評価に関しては fluorescein-FCAG が有用と考えている。すでに報告されて

いるとおり ICG-FCAG は内頸動脈など壁の肥厚した血管の描出に優れており¹⁵⁾、両色素を使用目的に応じて使い分けることが有用と思われた。

近年、蛍光脳血管撮影の有用性に関する報告⁵⁻⁷⁾¹²⁾¹⁵⁾¹⁹⁾²⁰⁾が増えているが、そのほとんどは蛍光色素を静脈内投与(静注 FCAG)している。静注 FCAG では血流の存在を確認することは可能であるが、血流動態の評価にはいくつかの問題点がある。ひとつは、静注 FCAG では1回の検査で投与する蛍光色素量が多いため5-6分後も血管内に色素が残存し、蛍光の洗い出しという面での評価が不可能なことである。このため静脈灌流障害の有無を静注 FCAG で評価することは困難である。もうひとつの問題は、静脈内に投与された蛍光色素は脳動脈に到達するまでに cardio-pulmonary circulation を介して希釈されるため、脳血管内に達した段階ではすでに蛍光色素濃度は低下し、蛍光輝度上昇が緩徐となることである。到達時間の遅延を評価する際には、bolus injection された高濃度の蛍光色素塊を観察する必要がある。

こうした静注 FCAG の問題点を解決するために、動注 FCAG も施行され、その有用性が報告されている³⁾⁴⁾。動注 FCAG には、digital subtraction angiography と同様に鼠径部や前腕部より刺入したカテーテルを頸動脈あるいは大血管内に留置して蛍光色素を投与する方法と、浅側頭動脈に挿入したカテーテルから蛍光色素を注入する方法が報告されている。前者はきわめて少量の蛍光色素により明

瞭な蛍光画像が得られるが⁴⁾、その一方でカテーテル留置による合併症発生のリスクは無視できない。後者はカテーテル留置に伴うリスクを軽減しうる方法であり、すでに臨床応用され有用性が報告されている³⁾。浅側頭動脈から注入された蛍光色素は、外頸動脈と内頸動脈との anastomosis を介した経路や、外頸動脈内を逆流し頸動脈分岐部を介する経路で内頸動脈に流入すると考えられる。蛍光色素は希釈されても強い輝度の蛍光を発することから、今回の希釈率と投与量でも十分な蛍光が観察された。浅側頭動脈から挿入したカテーテルをより総頸動脈近くに進めればさらに少ない投与量で明瞭な蛍光画像が得られると思われるが、多くの症例において浅側頭動脈は頬骨弓レベルで強く屈曲蛇行しており、この部位を越えて総頸動脈側にカテーテルを進めることは困難であった。

浅側頭動脈から蛍光色素を注入する本手法では外頸動脈系へ流れる色素も多く、内頸動脈系へ流入する蛍光色素の絶対量が把握できないことを認識しておく必要がある。現時点では測定しえない脳血流量の絶対値が評価可能な時代となれば、内頸動脈内にカテーテルを留置して一定量の蛍光色素を投与することが求められるかもしれない。しかし、FAG での血流評価が相対的なものにとどまっている現時点では、安全性と簡便性の点から浅側頭動脈を経由した FCAG は有用な手法と考えている。

ICG-FCAG と fluorescein-FCAG におけるそれぞれの蛍光色素投与量は、動脈からの蛍光が明瞭でかつ静脈相以前に消退することを目安として設定した。蛍光の明瞭度は血管内の蛍光色素濃度と励起光の光量に影響される。今回の fluorescein-FCAG で使用した励起光量は、技術的な問題から ICG-FCAG の励起光量に比較して低いため、ICG-FCAG よりも蛍光色素の投与濃度を上げざるを得なかった。今後より強い励起光を照射することが可能となれば、より低濃度の fluorescein 投与でも検査可能と思われる。

ICG においては、顕微鏡に内蔵された血流の解析機能 (Flow 800, Carl Zeiss) により客観的な血流評価がなされ、微妙な血流変化も可視化されるようになっている。fluorescein-FCAG では専用の血流解析ソフトが製品化されていないため、今回は市販されている汎用の輝度解析ソフトを使用した。動脈・毛細血管・静脈のいずれからでも、それぞれ分離されたピークが形成された。各ピークの立ち上がり洗い出しはともに急峻であるため、蛍光色素の到達時間や洗い出しの遅延も評価可能であった。また、モニター画面上に出現した蛍光が消失するまで、静注法では5分以上を要したのに対して、動注法では1分程度で消失することから、ほぼ1分間隔での検査の繰り返しが可能であった。本血流解析の問題点のひとつは、FCAG 施行後に解析結果を得るまで5分程度の時間を要することであ

る。穿通枝の血流途絶では短時間で不可逆的な虚血に陥る可能性があることから、よりリアルタイムに血流評価を行うことが今後の課題である。

結 語

動注 fluorescein-FAG は、細動脈から毛細血管および静脈の血流を明瞭に描出しうることから、脳表レベルでの血流を評価するうえで有用であると思われる。輝度解析ソフトを利用することで、血流遅延や血流停滞を感知することが可能であった。しかし血流の絶対値を判断することは不可能であり、脳血流不全による術後合併症を予防するためには、脳電気生理学的検査など種々のモニタリングを併用せざるを得ないのが現状である。

文 献

- 1) Chiang VL, Gailloud P, Murphy KJ, *et al*: Routine intraoperative angiography during aneurysm surgery. *J Neurosurg* 96: 988-992, 2002
- 2) Horiuchi K, Suzuki K, Sasaki T, *et al*: Intraoperative monitoring of blood flow insufficiency during surgery of middle cerebral artery aneurysms. *J Neurosurg* 103: 275-283, 2005
- 3) Ichikawa T, Suzuki K, Watanabe Y: Intra-arterial fluorescence angiography with injection of fluorescein sodium from the superior temporal artery during aneurysm surgery. *Neurol Med Chir* (Tokyo) (in press)
- 4) Kuroda K, Kinouchi H, Kanemaru K, *et al*: Intra-arterial injection fluorescein videoangiography in aneurysm surgery. *Neurosurgery* 72: 141-150, 2013
- 5) Raabe A, Back J, Gerlach R, *et al*: Near-infrared indocyanine green video angiography: a new method for intraoperative assessment of vascular flow. *Neurosurgery* 52: 132-139, 2003
- 6) Raabe A, Nakaji P, Beck J, *et al*: Prospective evaluation of surgical microscope-integrated intraoperative near-infrared indocyanine green videoangiography during aneurysm surgery. *J Neurosurg* 103: 982-989, 2005
- 7) Rey-Dios R, Cohen-Gadol AA: Technical principles and neurosurgical applications of fluorescein fluorescence using a microscope-integrated fluorescence module. *Acta Neurochir* 155: 701-706, 2013
- 8) Sakuma J, Suzuki K, Sasaki T, *et al*: Monitoring and preventing blood flow insufficiency due to clip rotation after the treatment of internal carotid artery aneurysms. *J Neurosurg* 100: 960-962, 2004
- 9) Stendel R, Pietila T, Al Hassan AA, *et al*: Intraoperative microvascular Doppler ultrasonography in cerebral aneurysm surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68: 29-35, 2000
- 10) Suzuki K, Kodama N, Sasaki T, *et al*: Intraoperative monitoring of blood flow insufficiency in the anterior choroidal artery during aneurysm surgery. *J Neurosurg* 98: 507-514, 2003
- 11) Suzuki K, Sasaki T, Kodama N: Large aneurysm of the internal carotid artery obliterated with seven fenestrated clips under intraoperative monitoring of anterior cho-

- roidal arterial blood flow insufficiency, in Kobayashi S, Sakai K (eds): *Neurosurgery of complex vascular lesions and tumors*. New York: Thieme, 2005, pp42-46
- 12) Suzuki K, Kodama N, Sasaki T, *et al*: Confirmation of blood flow in perforating arteries using fluorescein cerebral angiography during aneurysm surgery. *J Neurosurg* 107: 68-73, 2007
 - 13) 鈴木恭一, 佐々木達也, 松本正人, ほか: 運動誘発電位モニタリングを用いた脳動脈瘤手術. 脳卒中の外科 34: 101-108, 2006
 - 14) 鈴木恭一, 渡部洋一, 安藤 等, ほか: 蛍光血管撮影と連続的ドップラー血流検査を用いた脳動脈瘤手術における穿通枝血流不全のモニタリング. 脳卒中の外科 36: 427-433, 2008
 - 15) 鈴木恭一, 渡部洋一, 市川 剛: Fluorescein sodiumを用いた術中蛍光脳血管撮影による脳血流の評価. 脳卒中の外科 37: 240-245, 2009
 - 16) Tang G, Cawley CM, Dion JE, *et al*: Intraoperative angiography during aneurysm surgery: a prospective evaluation of efficacy. *J Neurosurg* 96: 993-999, 2002
 - 17) 渡部洋一, 宗田 庸, 渡辺善一郎, ほか: Peltier 熱勾配式組織血流計による術中血流モニタリング. 東北脳血管障害懇話会学術集会記録集 9: 73-80, 1987
 - 18) 渡部洋一, 佐藤正憲, 後藤 健, ほか: 脳動脈手術時の血流一時遮断の有用性と問題点. 脳卒中の外科 19: 549-554, 1991
 - 19) Woitzik J, Pena-Tapia PG, Schneider UC, *et al*: Cortical perfusion measurement by indocyanine-green videoangiography in patients undergoing hemispherectomy for malignant stroke. *Stroke* 37: 1549-1551, 2006
 - 20) Wrobel CJ, Meltzer H, Lamond R, *et al*: Intraoperative assessment of aneurysm clip placement by intravenous fluorescein angiography. *Neurosurgery* 35: 970-973, 1994