造影剤アレルギーを有する脳血管障害患者に対する直達手術

堤 圭治, 堀内 哲吉, 本郷 一博

Direct Surgery for Cerebrovascular Disease in Patients with Iodine Allergy

Keiji TSUTSUMI, M.D., Tetsuyoshi HORIUCHI, M.D., and Kazuhiro HONGO, M.D.

Department of Neurosurgery, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Nagano, Japan

Summary: In the field of vascular surgery, contrast-enhanced imaging using iodinated contrast media (ICM) is essential in determining the diagnosis and therapeutic strategy. However, in a few patients, contrast-enhanced imaging is contraindicated because of hypersensitivity against ICM or thyroid disease. We present two cases of direct surgery for cerebrovascular disease without using ICM in the preoperative evaluation. The first case was that of a 72-year-old woman who had a history of moderate allergy to ICM. She had transient weakness of the right upper extremity. Magnetic resonance (MR) images showed left intracranial internal carotid artery stenosis and multiple cerebral infarctions. Her symptom persisted despite antiplatelet therapy, and follow-up MR images revealed aggravation of the left-sided cerebral infarction. We performed left superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis. After the operation, her symptoms disappeared. The second case was that of a 71-year-old woman with a history of severe ICM allergy. She presented with right-sided weakness, and MR images showed left internal carotid artery bifurcation stenosis. She underwent carotid endarterectomy for the prevention of recurrent cerebral infarction. We could perform treatment on schedule and found no perioperative complication in the 2 cases. By using multimodality evaluations, we could perform safe and secure surgery in the patients with hypersensitivity against ICM. Tailor-made decision on whether direct surgery should be performed with or without contrast medium examination is necessary for patients with hypersensitivity against ICM.

Key words:

- iodinated contrast media
- allergy
- hypersensitivity
- gadolinium
- multimodality

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 45: 115-120, 2017

はじめに

世界中で、年間に7,000万人以上がヨード造影剤を使用した画像診断検査を受けている⁴⁾。血管外科の領域において、ヨード造影剤を用いた画像検査は、診断および治療方法の決定に重要な検査である。一方、ヨードまたはヨード造影剤に対して過敏症の既往がある患者や、重篤な甲状腺疾患を有する患者にはヨード造影剤の使用は禁忌であ

り、重篤な腎障害・肝障害・心障害を有する患者や気管支喘息の患者には原則禁忌である⁵⁾。

日常診療において、造影剤過敏症や全身合併疾患によりヨード造影剤が使用できない脳血管障害患者に遭遇し、その診断や治療に苦慮することがある。われわれの施設で経験した2症例を提示し、若干の文献的考察を加え報告する。

対象と方法

2014年1月から2015年9月の間に、信州大学医学部附属病院で直達手術を施行した脳血管障害の患者81名81症例を対象とした。

ヨード造影剤の使用の可否は、院内のプロトコールにのっとり、造影剤アレルギーの既往、推算糸球体濾過値 (estimated glomerular filtration rate : eGFR) による腎機能評価、気管支喘息の既往、甲状腺疾患の有無に基づき、個々に判断した。造影剤アレルギーの既往は、患者本人および家族からの問診や電子カルテの情報を参照した。過去に中等度、重度の造影剤副作用を有する患者、eGFRが30 ml/min/1.73 m²未満の患者、気管支喘息の症状が薬物によりコントロールされていない患者、明らかな甲状腺機能亢進症を有する患者には、原則としてヨード造影剤検査が不適応と判断した。

結 果

全81例の手術の内訳は、50例が開頭クリッピング術、7例が頭蓋外-頭蓋内血管バイパス術、24例が頸動脈内膜剥離術であった。ヨード造影剤検査が不適応と判断された患者は2名であり、それぞれ頭蓋外-頭蓋内血管バイパス術が1例、頸動脈内膜剥離術が1例であった。1例はヨード造影剤を使用した際に、全身性の蕁麻疹を生じた既往があり、中等度の副作用があったと判断された。もう1例は、ヨード造影剤の使用により重度の副作用であるアナフィラキシーショックを呈した既往があった。

症 例

〈症例1〉72歳、女性。

右上肢の一過性の脱力発作を契機にMRI/A検査で頭蓋内左内頸動脈狭窄と散在性の脳梗塞を指摘された(Fig. 1A, B, G)。既往症に高血圧、脂質異常症、糖尿病があり、軽度の腎機能障害も伴っていた。また、ヨード造影剤の使用により中等度の副作用である全身性の蕁麻疹を呈した既往があった。画像診断後、抗血小板薬の内服による治療が継続されたが、その後もたびたび右上肢の一過性の脱力発作がみられ、また経時的なMRI検査で左大脳半球のFLAIR (fluid attenuated inversion recovery) 高信号域の拡大がみられた(Fig. 1C, D)。症候性の左頭蓋内内頸動脈狭窄に対し、左浅側頭動脈-中大脳動脈吻合術を施行した。造影剤過敏症の既往と軽度の腎機能障害を考慮し、術前の精査は造影剤を使用せずにMRI/A、単純CTで行った。MRAで左内頸動脈C2-3の狭窄部位ならびに浅側頭動脈の開存を確認した(Fig. 1G)。MRAの元画像と単純CTを対比し、浅側頭動脈に石灰化のないことを確認した(Fig. 2A,

B)。また、経皮的超音波ドプラ血流計測装置を用いて、術前に浅側頭動脈の走行および血流を確認するとともに、術後の血流評価も行った。周術期に合併症はなく経過し、術後のMRIで新規梗塞の出現はなくMRAで吻合部の良好な開存を確認でき(Fig. 1E, F, H)、右上肢の脱力発作も消失した。

〈症例2〉71歳、女性。

右上下肢の麻痺を主訴に近医を受診し、MRI/A検査で左大脳半球の散在性の脳梗塞と左頸部内頸動脈分岐部の狭窄を指摘された(Fig. 3A, B)。既往に高血圧、脂質異常症、糖尿病、狭心症、腹部大動脈瘤、右中大脳動脈瘤(クリッピング術後)があり、軽度の腎機能障害もみられた。既往症によるヨード造影剤を用いた画像検査を頻回に施行されているが、最終検査の際にアナフィラキシーショックを呈した既往があった。頸動脈超音波検査では、狭窄部に音響陰影を伴う高輝度の石灰化病変が一部認められ、また、狭窄部には広範に低輝度の領域がみられソフトプラークの存在が示唆された(Fig. 3C)。カラードプラでは乱流を示唆するモザイクエコーを認め、左内頸動脈狭窄部で計測した収縮期最大血流速度は358 cm/secであり、NASCET (The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) 法で70%を超える高度狭窄が示唆された。

頭蓋内の主幹動脈は、既往の右中大脳動脈瘤のクリップによるアーチファクトで右中大脳動脈近位の評価は困難であったが、今回の原因と考え得る狭窄は認められず(Fig. 3F)、症候性の左頸部内頸動脈狭窄と診断し、頸動脈内膜剥離術を計画し、造影剤を使用せずにMRI/A、単純CT、頸動脈超音波検査により術前の評価を行った。MRI検査では、脂肪抑制画像、black blood imageとMRAを同期させ、また多断面再構成画像を利用してプラークの局在、性状を詳細に検討した。単純CTでは、頸動脈超音波検査所見とあわせて内頸動脈狭窄部外周に石灰化病変がみられた。単純CT、MRI、MRAの画像を同期させることにより、頸動脈分岐部がC4椎体の高さであり、プラークの遠位端がC3椎体レベルであることを確認した(Fig. 4)。

また、造影剤を使用せず非侵襲的なarterial spin labelingにより脳血流の評価を行い、左中大脳動脈領域が対側に比べ脳血流が低下している所見を得た。左頸動脈内膜剥離術を施行し、良好な血管の拡張を得て(Fig. 3D, E)、その後、脳梗塞の再発はなく経過している。

考 察

脳神経外科領域に限らず血管障害疾患において、造影剤を用いた画像検査は診断・治療法の決定において有用であることに異論の余地はない。一方、ヨード造影剤に過敏症

A	B	G
C	D	
E	F	H

Fig. 1 Serial preoperative magnetic resonance (MR) fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images showing aggravation of the left-sided FLAIR high intensities (**A-D**). Preoperative MR angiogram showing left internal carotid artery stenosis at the C2-C3 portion (**G**). Postoperative FLAIR images showing no new infarctions (**E, F**). Postoperative MR angiogram showing patency of the left superficial temporal and middle cerebral arteries (**H**).

を呈する患者が存在し、その診断や治療に苦慮することがある。非イオン性、水溶性、低浸透圧性のヨード造影剤の出現により即時性の副作用の総数だけでなく、重篤な副作用の発生率は著明に低下したとされている²⁾⁴⁾。しかし、造影剤の改良によっても依然として0.01-0.04%の確率で重篤な副作用が起こり得ると報告されている²⁾⁴⁾⁸⁾。また、ヨードによるアレルギーは、その発生に閾値はなく非用量依存性とされている¹⁰⁾。

ヨード造影剤にアレルギー歴のある患者に対する対応としては、造影剤の使用を避け、代替手段による検査を施行することが基本となる。また、既往の副作用が軽度であった場合には、リスクとベネフィットを検討し、ベネフィットが上回ると判断された場合には、ステロイドや抗ヒスタミンなどの前投薬を用いたうえで造影剤を使用することが

考慮される⁵⁾。

もう1つの選択肢としては、ヨード造影剤以外の造影剤を使用することである。ヨード造影剤の代替として代表的なものはガドリニウム造影剤が挙げられ、他の血管領域においてもその使用報告があり、脳血管内治療に関する報告も本邦からの報告を含め4件ある¹⁾³⁾⁹⁾¹²⁾。ガドリニウムの利点は、ヨード造影剤に比べ副作用が圧倒的に少ないことであり、重篤な副作用の発生頻度は0.0002-0.001%と報告されている¹¹⁾。ただし、ヨード造影剤にアレルギーの既往がある患者の場合、副作用の発現率が3-4倍になるとの報告もあり¹¹⁾¹³⁾、一概に安全性が高いとはいえない。他方、ガドリニウムにはいくつかの欠点も知られている。その1つは、ヨード造影剤に比べ造影能が劣ることであり、造影能を補うために使用量が増加してしまうことに留意する必

Fig. 2 Synchronized serial plain computed tomography (CT) images **(A)** and serial MR angiogram source images **(B)** showing no calcification of the left superficial temporal artery.

要がある。また、ガドリニウムと腎性全身性皮膚線維症 (neurogenic systemic fibrosis : NSF) の関係が指摘されており、特に腎機能低下患者への使用は慎重を期す必要がある⁶⁾。さらに、現在のところガドリニウムは血管撮影での使用は保険適用になっていないことも認識しておく必要がある。

造影剤を使用せずに、血管領域の治療を行った報告も散見される。伊藤ら⁷⁾は造影剤を使用せずに血管内超音波を用いて頸動脈ステント留置術を行った症例を、また Sakakibara ら¹¹⁾は血管内超音波のみで冠動脈ステント留置術を施行した症例を報告している。

本報告では、ヨード造影剤のアレルギー歴を有し造影剤の使用が不適応と判断した、頭蓋外-頭蓋内血管バイパス術と頸動脈内膜剝離術の2症例を提示した。MRI/A、単純CT、超音波検査を集学的に用いることで、十分な術前評価と安全で確実な手術を施行し得た。非侵襲的な検査機

器や検査手法の向上により、現在では集学的に評価を行うことでより多くの情報が得られるようになった。先述した通り、ガドリニウム造影剤による副作用も一定の割合で生じ得ることから、緊急を要し代替治療のない interventional radiology では、ガドリニウムによる造影剤の代替の選択も必要であるが、直達手術に際しては、他の診断法で同等の情報が得られると判断される場合には、そちらを優先するべきであると思われる。ただし、脳動静脈奇形や硬膜動静脈瘻の確定診断・術前評価や血管内治療が第一選択となる内頸動脈海綿静脈洞瘻などの脳血管障害においては、現時点では造影剤の使用が必須と考えられ、造影剤アレルギーを有する患者の治療機会を一律に奪うことが好ましくないとの観点から、十分な説明と施設の体制を整備したうえで、造影剤の使用を容認せざるを得ない場合もある。

Fig. 3 Preoperative magnetic resonance (MR) diffusion-weighted image showing diffuse infarctions in the left cerebral hemisphere (**A**). Preoperative MR angiogram showing left internal carotid artery stenosis (**B**). Preoperative carotid ultrasonography image showing partial hyperechoic and diffuse hypoechoic lesions at the left internal carotid artery (**C**). Postoperative MR angiogram source image (**D**) and MR angiogram (**E**) showing patency of the left internal carotid artery. Preoperative MR angiogram showing no major trunk stenosis of the intracranial arteries, excluding poor visualization due to the clip artifact of the right middle cerebral artery (**F**).

Fig. 4 Synchronized magnetic resonance (MR) angiogram (**A**), fat-suppressed T1-weighted MR image (**B**), plain computed tomography (CT) image (**C**), and plain CT midsagittal image (**D**) showing a carotid bifurcation at the C4 level (white broken line) and distal end of the plaque at the C3 level.

結 語

ヨードまたはヨード造影剤検査が不適応の症候性脳血管障害患者に対し、造影剤を使用せずに術前評価を行い、直達手術を施行した症例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告した。造影剤に過敏症の既往がある場合、造影剤の使用に関しては、ベネフィットとリスクを勘案して造影の要否を検討しなければならないが、可能な限り代替検査を選択するべきである。高齢化社会に伴い、今後は造影剤アレルギーに限らず、腎機能・肝機能・心機能の低下などの全身合併症により造影剤検査が不適応の患者に対し、外科的治療を選択する機会が増えると考えられる。

本論文の要旨は、第45回日本脳卒中の外科学会(2016年4月14日)において発表した。著者全員は日本脳神経外科学会へのCOI自己申告を完了しており、本論文の発表に関して開示すべきCOIはありません。

文 献

- 1) Amar AP, Larsen DW, Teitelbaum GP: Percutaneous carotid angioplasty and stenting with the use of Gadolinium in lieu of iodinated contrast medium: technical case report and review of the literature. *Neurosurgery* 49: 1262-1265, 2001
- 2) Brockow K, Christiansen C, Kanny G, *et al*: Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 60: 150-158, 2005
- 3) Burry MV, Cohen J, Mericle RA: Use of gadolinium as an intraarterial contrast agent for pediatric neuroendovascular procedures. *J Neurosurg* 100(2 Suppl Pediatrics): 150-155, 2004
- 4) Christiansen C: X-ray contrast media—an overview. *Toxicology* 209: 185-187, 2005
- 5) European Society of Urogenital Radiology: ESUR Guidelines on Contrast Media. v-9.0, 2014(<http://www.esur.org/guidelines/>)
- 6) FDA Public Health Advisory: Gadolinium-containing contrast agents for Magnetic Resonance Imaging (MRI): Omniscan, OptiMARK, Magnevist, ProHance, and MultiHance(http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/gadolinium_agents_20061222.html)
- 7) 伊藤 守, 細見晃一, 出原 誠, ほか: IVUS主導による造影剤を使用しない頸動脈ステント留置術. 脳外速報 15: 865-870, 2005
- 8) Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, *et al*: Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media: A report from Japanese committee on the safety of contrast media. *Radiology* 175: 621-628, 1990
- 9) 松原巧明, 宮地 茂, 泉 孝嗣, ほか: ヨードアレルギー患者に Gadolinium 造影剤を用いて頸動脈ステント留置術を行った1例. 脳外速報 18: 93-99, 2008
- 10) Morcos SK, Thomsen HS: Adverse reactions to iodinated contrast media. *Eur Radiol* 11: 1267-1275, 2001
- 11) Sakakibara M, Tsutsui H: Successful non contrast percutaneous coronary intervention for patient with unstable angina and prior anaphylactic reaction to iodinated contrast medium. *Intern Med* 48: 1753-1757, 2009
- 12) Slaba S, Abi Khalil S, Nassar J, *et al*: Gadolinium-medium filter-protected percutaneous stented carotid angioplasty. *J Mal Vasc* 29: 165-167, 2004
- 13) Spinosa DJ, Kaufmann JA, Hartwell GD: Gadolinium chelates in angiography and interventional radiology: a useful alternative to iodinated contrast media for angiography. *Radiology* 223: 319-325, 2002