

Fig. 3 Right carotid angiography shows poor visualization of the right A1 (A). Left carotid angiography demonstrates poor anterior cross circulation (B). Right cervical carotid angiography shows the severe ICA stenosis with deep ulcer (C). Cold Xe-CT's reveal significant decrease in resting cerebral blood flow (D) and poor vasoreactivity (E) on the right hemisphere.

変：9例に再狭窄を認め、1例のみ症候性であった。9例の再狭窄例のうち1例で静脈片を用いたパッチグラフトを施行されていた。9例のうち症候性の1例を含めた4例にHemashieldを用いたパッチグラフトを用いた再手術を施行した。

過還流症候群：6症例で術後過還流状態(電磁血流計で200 ml/min以上の増加, transcranial Doppler (TCD)で中大脳動脈本幹部の平均血流速度が100 cm/secを超える)を認め、2例に脳内出血を認めた。脳内出血をきたした2例に術後神経症状をきたした。代表例をFig. 3, 4に示した。症例は、72歳男性で、2000年9月に一過性左片麻痺をきたし内科的治療を受けていたが、2001年2月再度左片麻痺をきたし入院となった。画像診断で右頸動脈に高度狭窄病変を認め、anterior cross circulationはきわめて乏しい状況であった。Cold Xe-CTでは安静時血流が40%低下し、ダイアモックス負荷テストで反応性は約10%と低下していた。TCDによる中大脳動脈血流動態の検索で術前の平均血流速度30 cm/secが術後100 cm/secに増加した。血圧を厳重にコントロールするためにバルビタール療法を48時間行ったが、24時間後のCTスキャンにて脳内出血を認めた。バルビタール療法後軽度の左片麻痺の悪化を認めたが、1カ月後に独歩退院となった。

心疾患：CEA症例に狭心症や心筋梗塞を合併していた

症例をTable 2にまとめた。狭心症、心筋梗塞の既往歴は、62例に認められ、16例でCABG、14例でPTCAやステントの治療を受けていた。術前に冠動脈造影が施行された症例は48例で、この結果からCEAの前に予防的にPTCA、ステント留置術を3例に施行していた。また不整脈は18例に認められ、5例にペースメーカーが装着されていた。

CEAの成績は、mortalityはゼロ、morbidityは6例(2%)で内訳は創部出血が2例、塞栓症が2例、過還流症候群が2例であった。

術後経過観察で死亡例は19例あり、その内訳は癌11例、虚血性心疾患5例、肺塞栓症2例、筋萎縮性側索硬化症1例であった。

## 考 察

頸動脈狭窄病変の治療には国際的な共同研究からEBMに基づいた指針が示されている<sup>7)8)15)17)</sup>。しかし個々の症例や手術術式などにはさまざまな問題点が残されている。今回(1)病変の広がり、(2)多発性病変(両側狭窄病変と対側閉塞病変)、(3)near-occlusion病変、(4)脳動脈瘤を伴った病変、(5)パッチグラフトを要した病変、(6)再狭窄病変、(7)過還流症候群を呈した病変、(8)心疾患について検討した。

病変の広がり：豊田ら<sup>21)</sup>は頸動脈写を用いて本邦例と

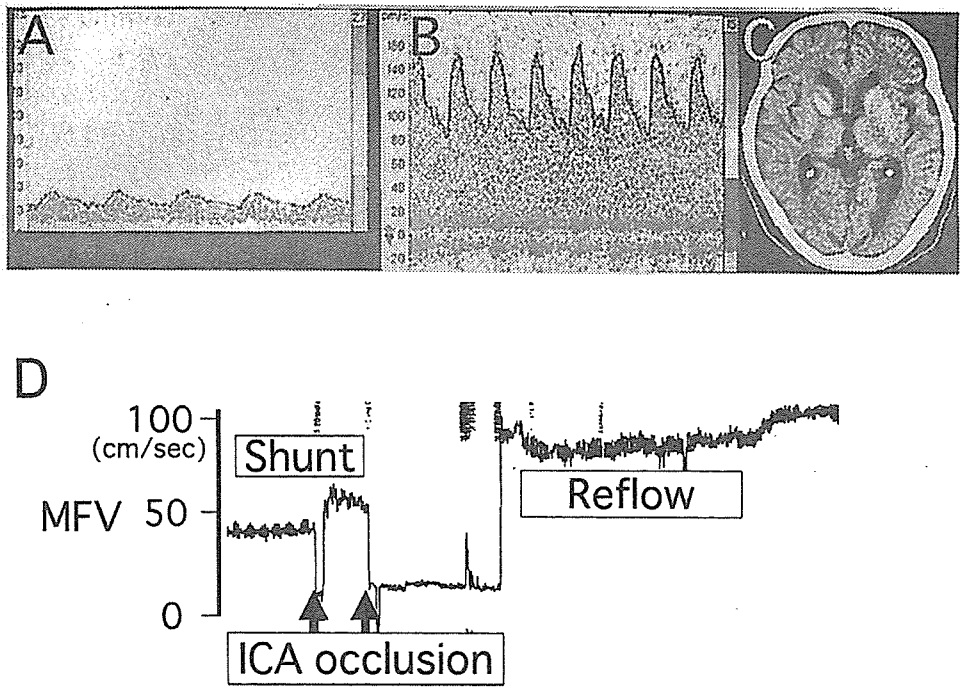


Fig. 4 Intraoperative TCD demonstrate mild decrease in flow velocity in the right MCA (A), which is normalized by a shunt placement (D). The mean flow velocity of the middle cerebral artery prominently increases over 100 cm/sec (B, D). Postoperative CT shows intracerebral hemorrhage at the right caudate putamen (C).

ハンガリー人の頸部頸動脈の分岐部の位置について検討している。本邦例の頸動脈分岐部の位置は、第3頸椎の下部1/3が27%、中部が1/3が17%、上部1/3が12%で、半数以上で第3頸椎に位置していた。一方ハンガリー人の頸動脈分岐部は、約60%が第4頸椎領域に位置していた。自験例324側のCEA症例での分岐部の位置は、約55%が第3頸椎より高位であった。また病変の末梢部は約1/3の症例で第2頸椎のレベルであった。以上から本邦の頸動脈狭窄病変は高位病変が多数を占めていると考えられ、CEAにおいては留意すべきである。

多発性病変(両側狭窄病変と対側閉塞病変)：多発性病変に対する治療に関してはいくつかの問題がある。すなわち両側頸動脈狭窄病変の場合両側同時手術か一側ずつの手術か、後者の場合ではどちらの手術を先に行うか。また片側内頸動脈閉塞を伴う例においては閉塞側のバイパス術と狭窄側のCEAの治療選択などがある。両側頸動脈狭窄に対するCEAでは同時手術も安全に行える可能性を示した報告もあるが、片側障害による無症候性の上喉頭神経麻痺の問題など大きなリスクは否めない。したがって現時点では著者らは最近の症候側のCEAを第一とし、6週間以上の間をあけて対側のCEAを基本としている。しかし血管内ステント留置術では上喉頭神経の問題はないため、今後血管内手術を含めた新たな治療戦略の確立が求められる。

Table 2 Summary of CEA cases with is cardiac complications

History of angina.....	62 cases
Coronary angiography.....	48 cases
CABG.....	16 cases
Stenting.....	14 cases
Stenting & CABG.....	3 cases

対側内頸動脈閉塞例では症候側が閉塞側か狭窄側かが大きな問題である。対側閉塞例での狭窄側のCEAの周術期のmortalityやmorbidityに関しては危険因子となるという報告と問題がないという報告がある。NASCETのデータ分析やOntarioのCEAデータでは対側閉塞を危険因子として報告している<sup>9)22)</sup>。一方ACASのデータ分析やAbuRahmaらの報告では対側閉塞は問題とならないと結論している<sup>1)4)</sup>。これらの結果には脳血流検査がなく、症候の原因が閉塞側と狭窄側か、また血行動態かartery-to-arteryの塞栓によるものかなどさらに検討が必要と考えられる。著者らは閉塞側の血流低下(正常の80%以下)、血管反応性低下(10%未満)の場合には閉塞側のバイパス術を先に行うことを原則としている。

near-occlusion病変：本検討ではMorgensternら<sup>16)</sup>が定義したnear-occlusionの中でより狭窄度の高いnear-occlusion with a string-like lumenの症例を対象とした。この

ような病変に対しては頭蓋内一外バイパス術とCEAが考えられたが、著者らはより本幹部の病変を治療する方針でこのような病変に対してCEAを採用してきた。問題点は病変の末梢端の位置、虚脱化した末梢側内頸動脈の正常化、術後の過還流などがあげられている。川俣ら<sup>12)</sup>は末梢側の把握に術中IVUSを用い、Yasakaら<sup>24)</sup>は術前B-mode Dopplerを経口的に用いる方法で有用な所見を得ている。今後より簡便で確実な病変部の末梢端の把握方法の導入が求められる。またnear-occlusion症例においてのCEA適応は狭窄度の評価などの問題や内科治療群の良好な結果など今後検討されるべきである。

脳動脈瘤を伴った病変：脳動脈瘤症例は、309例中12例(3.8%)であった。この未破裂脳動脈瘤の治療選択は、動脈瘤のサイズ、形状など動脈瘤の問題と頸動脈狭窄に伴う虚血脳に対する侵襲を考慮すべきである。動脈瘤を未処置のままにして頸動脈狭窄病変の加療を行った場合には破裂の危険性が増すか否かが問題である。Ladowskiら<sup>13)</sup>の19例のreviewではCEA中や周術期での動脈瘤の破裂の危険性は低く、CEAにより未破裂動脈瘤の破裂を誘発することはないと結論している。しかしOrecchiaら<sup>18)</sup>は、術後経過中に破裂例もあり、動脈瘤の大きさ、形状による動脈瘤の処置も考慮すべきことが示唆されている。

パッチグラフト：欧米ではCEA後の再狭窄を予防する目的でパッチグラフトをルーチンに施行している施設もある。パッチグラフトとしては静脈片と人工血管材料(Hemashield)が用いられている<sup>3)14)</sup>。自験例では静脈片とHemashieldをほぼ同数に用いていた。選択の基準としては良い静脈片が利用できる症例では自家静脈片を用い、両側例や静脈瘤などがある場合にはHemashieldを用いた。静脈片で1例再狭窄を認めたが、Hemashieldでは1例の再狭窄例もなく、今後の検討が必要である。またパッチグラフトの適応に関しても本邦例での検討が求められる。

再狭窄：再狭窄は周術期を乗り切ったのちの大きな問題である。文献的には5-10%程度の再狭窄率が報告されているが、自験例では2.8%であった。再狭窄病変は、myointimal hyperplasiaとされており、内膜剝離部の平滑筋の異常増殖によるものである。病理組織所見などからmyointimal hyperplasiaをきたしやすい症例の推察もされているが、術前、術中に判断することは困難である。また再狭窄例のCEAはきわめて困難であり、神経損傷などの合併症も高くなっている。したがってHemashieldなどを用いたパッチグラフトや再狭窄の早期診断、ステント留置術などによる新しい治療法の確立が求められる。

過還流症候群：Hyperperfusion Syndromeは、Sundtら<sup>20)</sup>によれば術後早期の血流測定で200%以上の脳血流増

加をきたし、頭痛、痙攣、脳内出血を呈するものである。この合併症は3-5日以内に発症することが多く、術後脳血流の著明な増加が伺われる場合には厳重な血圧管理が求められている。しかし術直後からの連続的なTCDなどによる脳血流の検討では過還流状態は術直後から生じており、3-5日目に発症する機序に関してより詳細な検討が今後求められる。また血圧管理の方法にもプロポフォルのような新しい鎮静方法の検討も早急な課題である。

心疾患：頸動脈狭窄病変と冠動脈閉塞性病変の合併に関してNASCETの登録例では約40%に心筋虚血の既往歴が報告され、心筋虚血のある群とない群で心筋梗塞による死亡率では前者が有意に高いことが報告されている<sup>11)</sup>。また高齢(75歳以上)、高血圧、糖尿病、喫煙歴、腎不全、心電図での左室肥大、心電図での心筋梗塞のうち4つ以上有している症例では積極的な冠動脈撮影の必要性を示唆している。本邦でも宇野ら<sup>23)</sup>は頸動脈狭窄症例の半数近くで有意な冠動脈狭窄を認め、CEA症例での冠動脈精査の必要性を示唆している。冠動脈狭窄病変を合併する症例に対する治療は、血管内治療の導入、発展で大きく変化し始めている。冠動脈閉塞性病変を有している症例のCEAに関しては心筋虚血症状がなく、心機能が安定している場合は心筋保護(大量モルフィン麻酔、ニトロ製剤)を図りながらCEAが施行できる。冠動脈狭窄病変が重症で負荷心筋シンチが陽性を示す症例では冠動脈の血管内治療(PTCAやステント留置術)を施行したのちにCEAを検討する。血管内治療が困難、禁忌の症例ではCABGが選択される。この場合頸動脈が無症候性病変であればCABGを先に行う。頸動脈病変が症候性であれば頸動脈の血管内治療(ステント)を行い、CABGを施行する<sup>2)</sup>。しかし頸動脈、冠動脈ともに症候性でかつ血管内治療に不適切な症例ではCEAとCABGを同時に施行することも考慮される。同時手術の成績としてYanakaらは6例でmortality, morbidityが0%と報告している<sup>25)</sup>。海外の多数例での報告ではmortality 4%, morbidity 3.3%という良好な結果からcombined stroke & deathが13.8%というけっして受け入れられないような結果まであり、総じて良好な成績ではない<sup>5)6)</sup>。近年off-pump coronary artery bypass (OPCAB)が導入され、頸動脈狭窄病変による血行不全からの脳虚血を防止できる血圧80mmHgを維持しながら冠動脈血行再建が可能となってきた。著者の施設でも冠動脈病変精査中にcritical levelの狭窄を示している頸動脈病変を合併している症例ではOPCABを選択している<sup>10)</sup>。

CEAの欧米の手術成績では1-5%のmortality & morbidityが報告されている。著者の成績は、mortality 0例、morbidity 6例(1.9%)で、本邦主要施設でのmorbidity & mortalityも4-6%である。しかし症例数の少ない本邦で

は手術適応を厳格にし、多様な頸動脈病変に対するより安全確実な治療法の確立が求められる。

## 文 献

- 1) AbuRahma AF, Robinson P, Holts SM, *et al*: Perioperative and late stroke rates of carotid endarterectomy contralateral to carotid artery occlusion: results from a randomized trial. *Stroke* 31: 1566-1571, 2000
- 2) Antunes PE, Anacleto G, de Oliveira F, *et al*: Staged carotid and coronary surgery for concomitant carotid and coronary artery disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 21: 181-186, 2002
- 3) Award IA, Little JR: Patch angioplasty in carotid endarterectomy advantages, concerns, and controversies. *Stroke* 20: 417-422, 1989
- 4) Baker WH, Howard VJ, Howard G, *et al*: Effect of contralateral occlusion on long-term efficacy of endarterectomy in the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS). *Stroke* 31: 2330-2334, 2000
- 5) Bonardelli S, Portolani N, Tiberio GAM, *et al*: Combined surgical approach for carotid and coronary stenosis. *J Cardiovasc Surg* 43: 385-390, 2002
- 6) Brown KR, Dresowik TF, Chin MH, *et al*: Multistate population-based outcomes of combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass. *J Vasc Surg* 37: 32-39, 2003
- 7) European carotid surgery trialist's collaborative group: MRC European carotid surgery trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) stenosis. *Lancet* 337: 1235-1243, 1991
- 8) Executive committee for the asymptomatic carotid atherosclerosis study: Endarterectomy of asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 273: 1421-1428, 1995
- 9) Gasecki AP, Eliasziw M, Ferguson GG, *et al*: Long-term prognosis and effect of endarterectomy in patients with symptomatic severe carotid stenosis and contralateral carotid stenosis or occlusion: results from NASCET. *J Neurosurg* 83: 778-782, 1995
- 10) Gaudino M, Glieda F, Alessandrini F, *et al*: The unclamped ascending aorta in coronary artery bypass patients: A surgical challenge of increasing frequency. *Circulation* 102: 1497-1502, 2000
- 11) Goes PC, Eliasziw M, Algra A, *et al*: Identifying patients with symptomatic carotid artery disease at high and low risk of severe myocardial infarction and cardiac death. *Stroke* 33: 2413-2416, 2002
- 12) 川俣貴一, 岡田芳和, 川島明次, ほか: Near Occlusion を呈する頸部頸動脈狭窄病変に対するCEA. 脳卒中の外科 32: 189-192, 2004
- 13) Ladowski JS, Webster MW, Yonas HO, *et al*: Carotid endarterectomy in patients with asymptomatic intracranial aneurysm. *Ann Surg* 200: 70-73, 1984
- 14) Loftus CM: Technical aspects of carotid endarterectomy with Hemashield patch graft. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 37: 805-818, 1997
- 15) Moore WS *et al*: Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from the Ad Hoc Committee, American Heart Association. *Stroke* 26: 188-201, 1995
- 16) Morgenstern L, Fox A, Sharpe B, *et al*: The risks and benefits of carotid endarterectomy in patients with near occlusion of the carotid artery. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *Neurology* 48: 911-915, 1997
- 17) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade stenosis. *N Engl J Med* 325: 445-453, 1991
- 18) Orecchia PM, Clagett GP, Youkey JR, *et al*: Management of patients with symptomatic extracranial carotid artery disease and incidental intracranial berry aneurysm. *J Vasc Surg* 2: 158-164, 1985
- 19) Shima T *et al*: A newly developed shunt system for carotid surgery: T-shaped silicone shunt tubes and clamping devices. *Neurosurgery* 42: 1182-1185, 1998
- 20) Sundt TM: Technique of carotid endarterectomy. Occlusive cerebrovascular disease: Diagnosis and surgical management. Saunders, Philadelphia, 1987, pp191-225
- 21) 豊田章宏, ほか: 頸部頸動脈分岐部の放射線学的検討一邦人とハンガリー人の比較一. 脳神経 49: 633-637, 1997
- 22) Tu JV, Wang H, Bowyer B, *et al*: Risk factors for death or stroke after carotid endarterectomy: observations from the Ontario Carotid Endarterectomy Registry. *Stroke* 34: 2568-2575, 2003
- 23) 宇野昌明, 鈴江淳彦, 永廣信治: 冠動脈疾患合併例に対するCEA—自験例と文献の考察—. 脳外誌 12: 723-728, 2003
- 24) Yasaka M, Kimura K, Otsuka R, *et al*: Transoral carotid ultrasonography. *Stroke* 29: 1383-1388, 1998
- 25) Yanaka K, Meguro K, Narushima K, *et al*: Combined carotid endarterectomy and coronary artery bypass graft. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 38: 836-843, 1998



# 狭窄性脳血管病変に対する外科治療

## — 頸部内頸動脈以外の頭蓋外血管狭窄 —

*Surgical treatments for extracranial occlusive cerebrovascular diseases*

岡田 芳和\*

Yoshikazu Okada

◆key words：脳動脈閉塞性病変，血行再建術，人工血管

### はじめに

頭蓋外脳主幹動脈の狭窄・閉塞性病変は，頸部内頸動脈閉塞・狭窄症が代表的な疾患である。この頸部頸動脈狭窄病変に対してはもっとも RCT (randomized controlled study) が進められ，内科的治療と外科的治療 (CEA；carotid endarterectomy) の比較検討により病変の程度と術者の技量から CEA 選択のガイドラインが作成され，もっとも EBM (evidence based medicine) の確立した外科治療分野となっている<sup>1)2)</sup>。さらにこの分野では血管内治療も長足の進歩を遂げ，CEA との RCT で優位な結果まで報告されるようになってきている<sup>3)</sup>。一方この頸部頸動脈狭窄病変以外にもさまざまな頭蓋外の頸動脈，椎骨動脈，腕頭動脈，鎖骨下動脈狭窄・閉塞などが知られている<sup>4)5)</sup>。しかしいずれも RCT によるデータはなく，各施設でのさまざまなアプローチから外科的治療が進められている<sup>6)~8)</sup>。この外科的治療に関しては診断・適応とともに手術方法にもさまざまな工夫や改善がなされている。診断に関しては脳血管撮影は golden standard ではあるが，合併症などの危険性から MRA，超音波ドップラー，3D-CTA などの応用が進んでいる。一方，外科的治療に関しては，血行再建に人工血管や静脈片を用いるさまざまな方法が導入されている<sup>9)10)</sup>。

本稿では筆者が進めてきた頸部頸動脈狭窄病変に対する CEA 以外の頭蓋外脳主幹動脈の狭窄・閉塞病変に対する外科的治療法について述べる。

### 頭蓋外脳主幹動脈の狭窄・閉塞病変と外科的治療

頭蓋外脳主幹動脈の狭窄・閉塞病変は，さまざまな部位に生じることが知られている。代表的な頭蓋外狭窄・閉塞病変としては動脈硬化性病変で粥腫形成による頸部内頸動脈狭窄症があげられる。本稿では粥腫による頸部頸動脈狭窄病変を除いた，大動脈弓から頭蓋に達するまでの脳主幹動脈の狭窄・閉塞病変を対象とする。このような疾患としては外傷や放射線治療などに伴う頸動脈狭窄・閉塞病変，大動脈炎症候群，動脈硬化性病変に伴う椎骨動脈閉塞症，腕頭動脈・鎖骨下動脈狭窄・閉塞に対する外科的治療について述べる<sup>4)~8)11)</sup>。

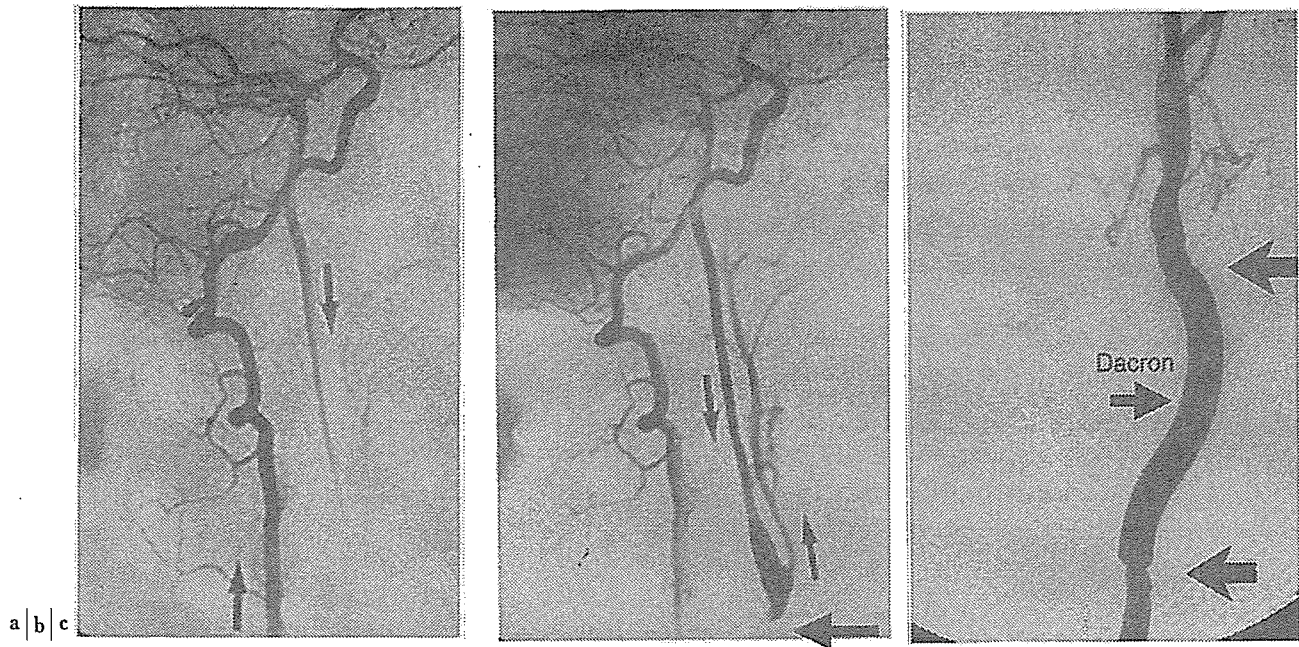
### 代表例

#### 1. 外傷性総頸動脈閉塞

症例：患者は46歳，男性。作業中にプロペラにて左頸部を強打し裂傷を負った。大量出血に対し創部の結紮にて救急処置を受けた。幸い片麻痺などの神経脱落症状はみられなかったが，受傷3カ月目頃より起立動作時に眩暈が生じるようになった。CT スキャンなどの検査では頭蓋内には異常所見はみられなかった。血管撮影にて左頸動脈の閉塞と椎骨動脈から後交通動脈，左内頸動脈，頸動脈分岐部を介して外頸動脈に向かう血流を認めた (図1 a, b)。

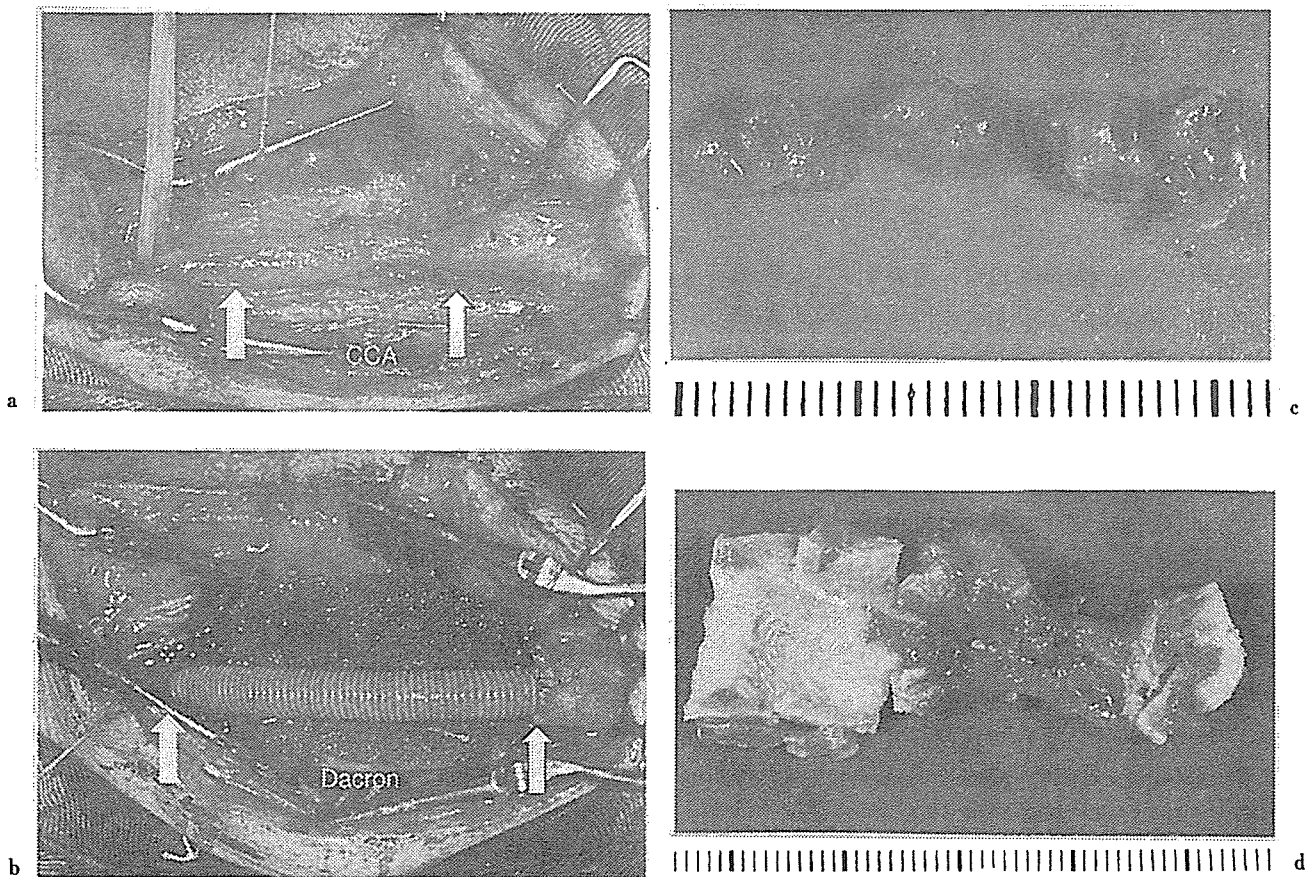
手術：全身麻酔下に頸動脈を露出した。損傷部は周囲組織と強固に癒着しており，完全閉塞の状況であったが，末梢側ではほぼ正常な頸動脈分岐部，内頸動脈，外頸動脈を認めた (図2 a)。損傷部位を切除し Dacron (径6 mm) を用いて血行再建を行った (図2 b)。摘出した損傷動脈には繊維性肥厚と血栓

\* 東京女子医科大学脳神経外科助教授



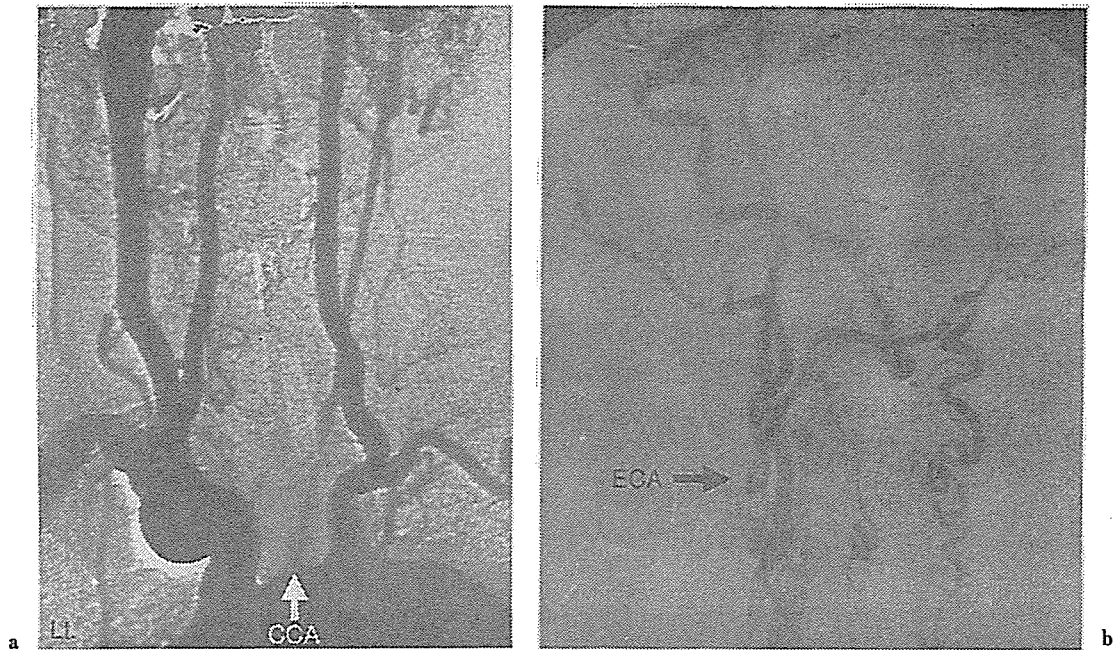
左椎骨動脈写で後交通動脈を介して左内頸動脈-外頸動脈が造影され、総頸動脈は完全に閉塞している（矢印）（a, b）。術後 Dacron を用いた血行再建（矢印）により良好な血流を認める（c）

図1 外傷性総頸動脈閉塞症例(1)



術中所見では総頸動脈は完全に閉塞（矢印）している（a）。総頸動脈の損傷部位は Dacron にて置換している（b）。摘出した損傷部位には血栓が充満し（c）、動脈壁は器質化している（d）

図2 外傷性総頸動脈閉塞症例(2)



panaortogram で左総頸動脈 (矢印) の高度狭窄を認め (a), 左頸動脈写では筋肉枝を介した左内頸動脈系へ側副路の発達を認める (b)

図3 大動脈炎症候群症例(1)

形成を認めた (図2c, d)。術後血管撮影 (図1c) にて良好な血流を認め、眩暈などの愁訴も消失した。

## 2. 大動脈炎症候群

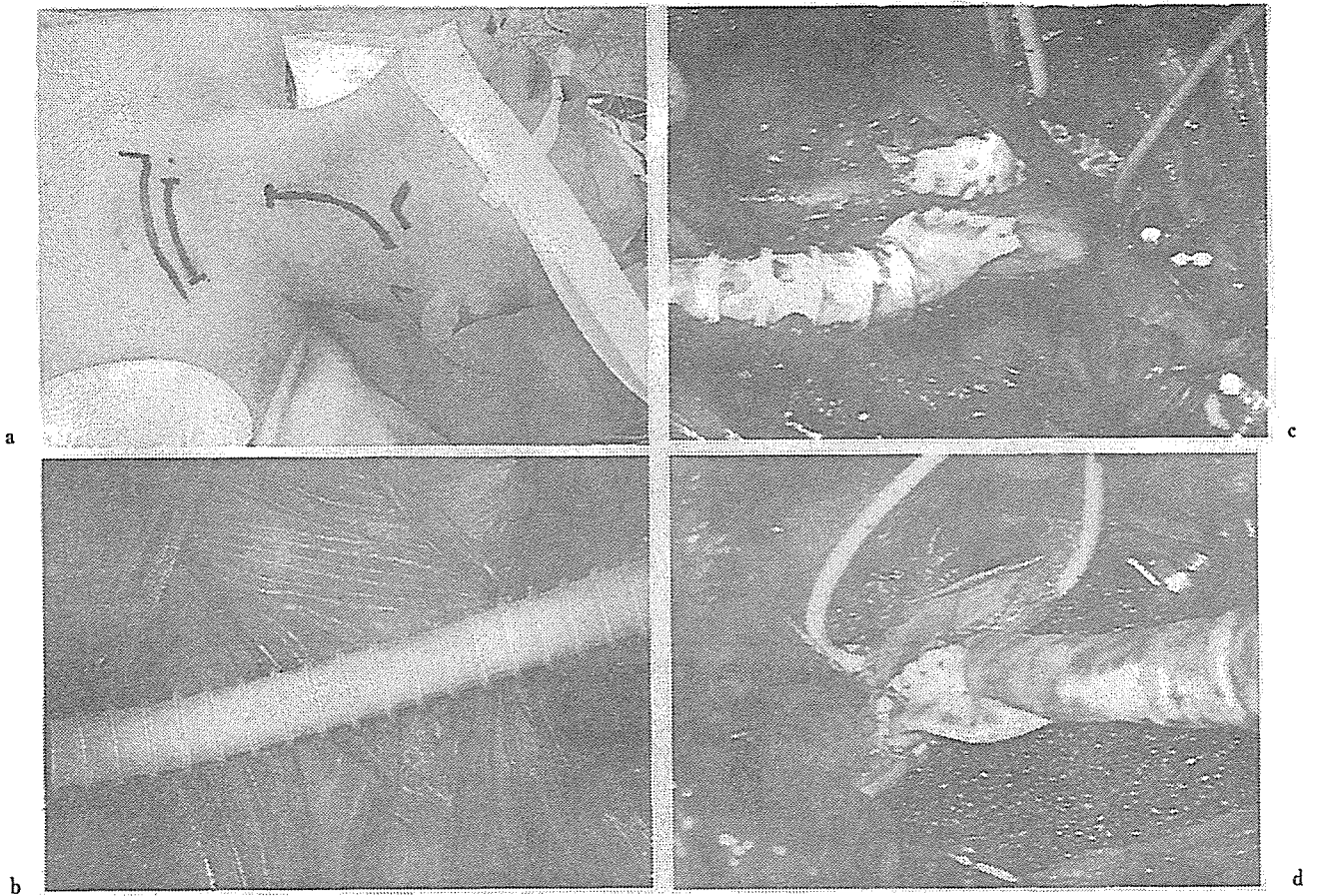
症例：患者は37歳，女性。胸部大動脈瘤，大動脈炎症候群の診断を受け加療中であった。約1年前より眩暈発作が生じ，日常の活動にも支障をきたすようになり精査を受けた。脳血管撮影で左総頸動脈の高度狭窄，左外頸動脈の閉塞，左外頸動脈系と椎骨動脈系に側副路の著しい発達を認めた (図3a, b)。cold-Xe CT による脳血流測定では明らかな低灌流域はみられず，Diamox 負荷テストでもほぼ正常の反応を認めた。内科的な治療にもかかわらず体位変換時などの眩暈発作の改善が得られないため，左鎖骨下動脈と左頸部内頸動脈間の人工血管を用いたバイパス術を計画した。全身麻酔下に仰臥位にて図4aのような皮膚切開を設けた。鎖骨下動脈をthyrocervical trunk 分岐部で確保した。頸部頸動脈は分岐部を中心に剝離・露出したが，分岐部から外頸動脈に至る約2cmが閉塞していた。総頸動脈は紐状のhardな組織であったが，内頸動脈はほぼ正常の動脈構造であった。鎖骨下動脈と内頸動脈間の皮下に人工血管 (Gore-Tex の径5mmのリング付きePTFE) を通すために長さや方向を調節した (図4b)。内頸動脈に径5mmのvascular punchで側孔を穿ち，人工血管とend-to-sideの吻合を行っ

た。吻合部からの出血はフィブリン糊の塗布でコントロールは容易であった (図4c)。次に鎖骨下動脈に5mm径の側孔を設け，人工血管の長さを調節し，吻合を行った (図4d)。術後のMRAではバイパスを介した良好な血流を確認した (図5a, b)。また臨床症状は，後頸部の拍動感の消失やめまい感の著明な軽減が得られた。

## 3. 腕頭動脈，鎖骨下動脈閉塞病変

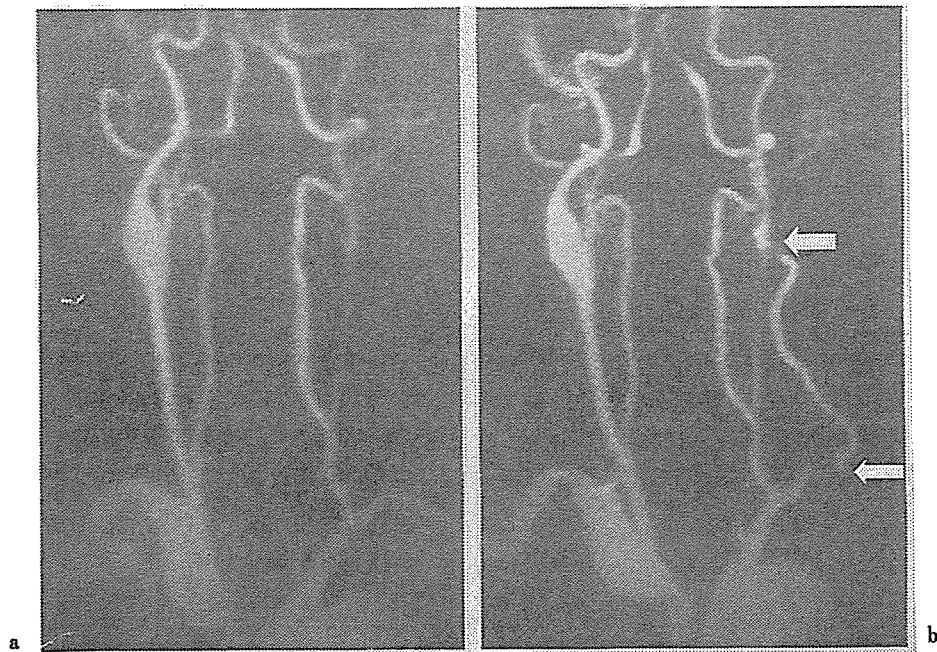
症例：患者は69歳，男性。血圧の左右差が20～30mmHgあり，体位変換や運動にて眩暈発作が生じ，後頸部熱感，頭痛もしばしば経験していた。突然左片麻痺が生じ，精査の結果腕頭動脈閉塞と脳梗塞が指摘された (図6a, b)。右頸動脈系の血流改善のためaxillary-axillary bypassを予定した。全身麻酔下に両側の鎖骨下約2cmに6cmの横切開の皮膚切開を設け，大胸筋を筋束に沿って分け，さらに小胸筋を外側に圧迫して両側の腋窩動脈を露出した (図7a, b)。人工血管 (径5mmのリング付きePTFE) を両側の創部間の皮下に通した。右側の腋窩動脈を約3cmにわたりSugita clipにてtrappingし，径5mmのvascular punchにて側孔を設け，人工血管とend-to-side anastomosisを行った。吻合は6-0プロリンを用い，2点固定を以て連続縫合で行った (図7b, c, d)。次に人工血管の長さを十分に調整した後に対側の腋窩動脈と人工血管の





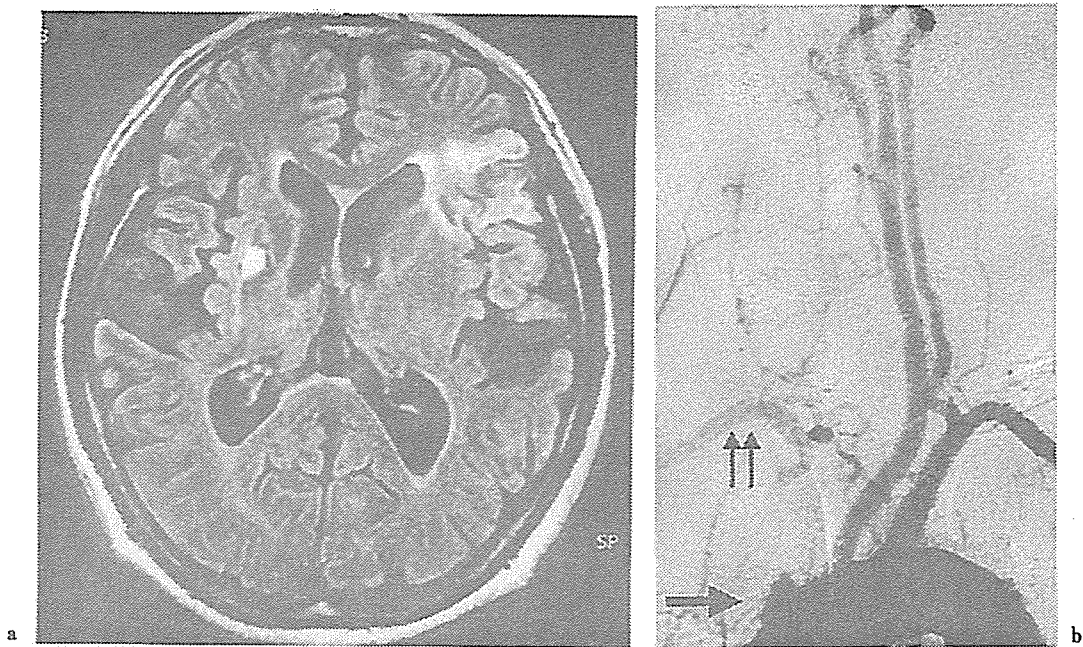
手術体位と皮膚切開 (a)。鎖骨下動脈と内頸動脈間のバイパス人工血管 (径 5 mm のリング付き ePTFE) 調整 (b)。内頸動脈と人工血管と吻合 (c)。人工血管と鎖骨下動脈の吻合 (d)

図 4 大動脈炎症候群症例 (2)



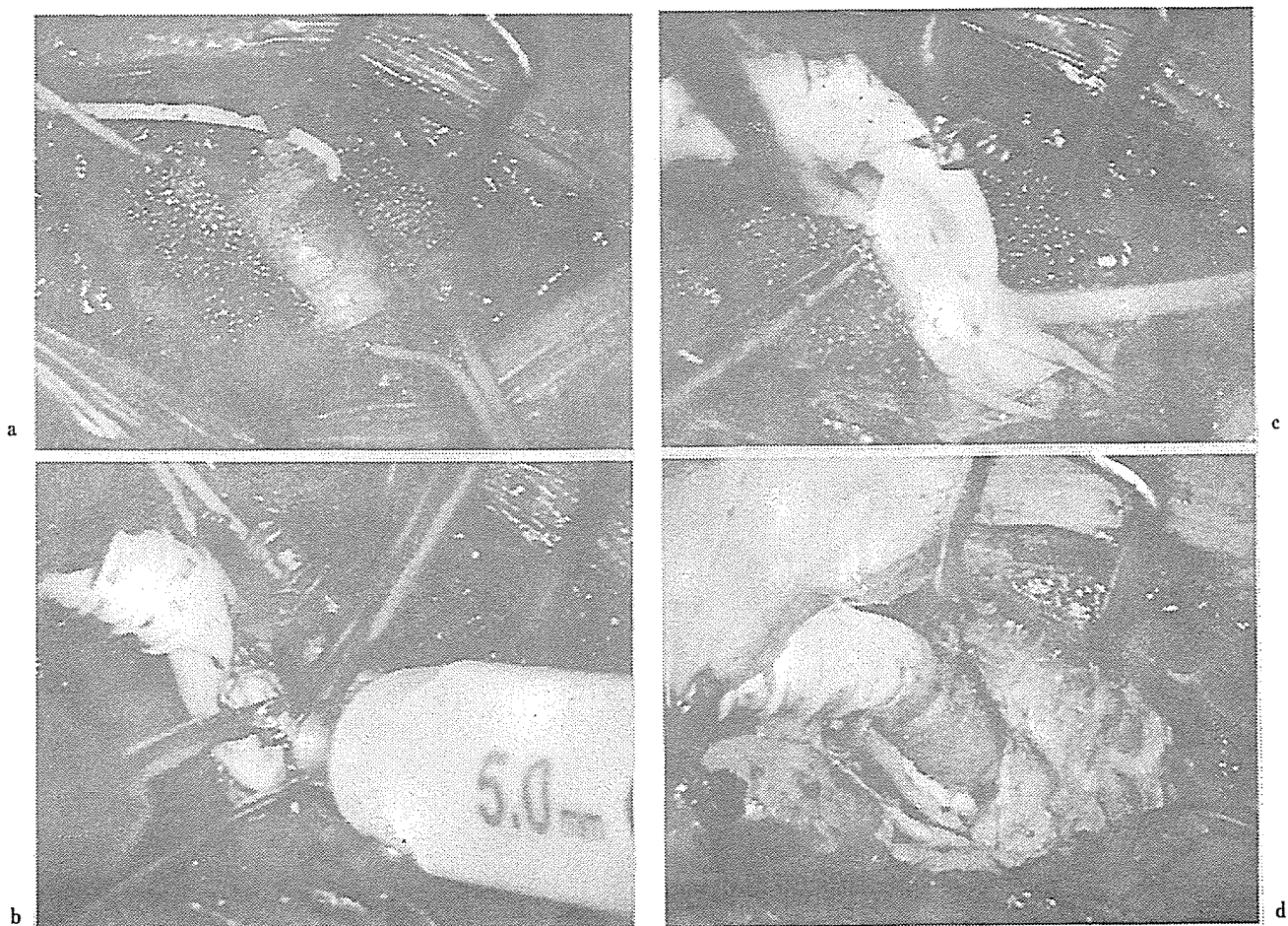
術前の MRA で総頸動脈の高度狭窄を認める (a)。術後の MRA では人工血管 (矢印) による血行再建が確認できる (b)

図 5 大動脈炎症候群症例 (3)



MRIで右基底核，左前頭葉に梗塞像を認める（a）。pansortogramで腕頭動脈の閉塞（大矢印）を認め，筋肉枝を介した側副路により右鎖骨下動脈（2本矢印）の淡い造影を認める（b）

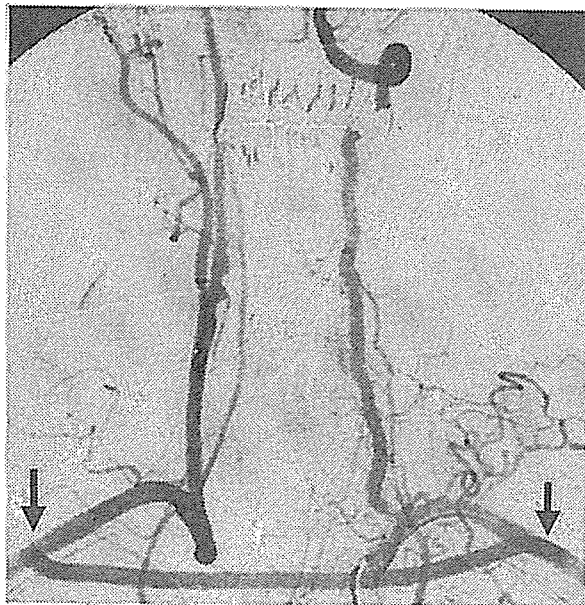
図6 腕頭動脈，鎖骨下動脈閉塞病変症例(1)



右腋窩動脈を露出する（a）。径5mmのvascular punchで腋窩動脈に側孔を作成する（b）。人工血管と腋窩動脈を吻合する（c, d）

図7 腕頭動脈，鎖骨下動脈閉塞病変症例(2)





左鎖骨下動脈撮影で axillary-axillary bypass (矢印) の良好な血流を認める

図8 腕頭動脈, 鎖骨下動脈閉塞病変症例(3)

end-to-side anastomosis を行った。術後の bypass の開存は良好で、血圧の左右差も著明に軽減し、眩暈発作や頸部熱感もほぼ消失した (図8)。

#### 4. 椎骨動脈閉塞症

症例：患者は54歳、男性。起床時に突然眩暈発作、嘔気、嘔吐をきたした。既往症として、高血圧と慢性腎不全に対し腎移植を受けていた。入院時も回転性の眩暈、眼振を認め、MRIにて左小脳半球に広範な虚血病変を認めた (図9a)。MRA, 3D-CTAにて左椎骨動脈の起始部からC<sub>4</sub>レベルまでの閉塞を認めた (図9b, c)。脳血管撮影では右椎骨動脈は後下小脳動脈より末梢の描出が乏しく、左椎骨動脈は起始部からC<sub>4</sub>レベルまで閉塞し、その末梢側が筋肉枝からの側副路でわずかに造影されるのみであった (図10a～d)。椎骨脳底動脈系の血流改善を目的に静脈片 (足関節部の静脈を約5cm採取) を用いた左外頸動脈-左椎骨動脈間の血行再建術を予定した。全身麻酔下に左胸鎖乳突筋の前縁に沿って約7cmの皮膚切開を設け、左外頸動脈、C<sub>3</sub>～C<sub>4</sub>間で左椎骨動脈を約4cm露出した (図11a)。椎骨動脈に cross clamp をかけ、3.5mmの動脈切開を vascular punch で設け、静脈片と8-0モノフィラメント縫合した (図11b)。次に静脈片の長さを調節し、外頸動脈と同様の方法で吻合した (図11c, d)。術後の3D-CTAで静脈片を介して外頸動脈から椎骨動脈への良好な血流を認めた (図12a, b)。神経学的

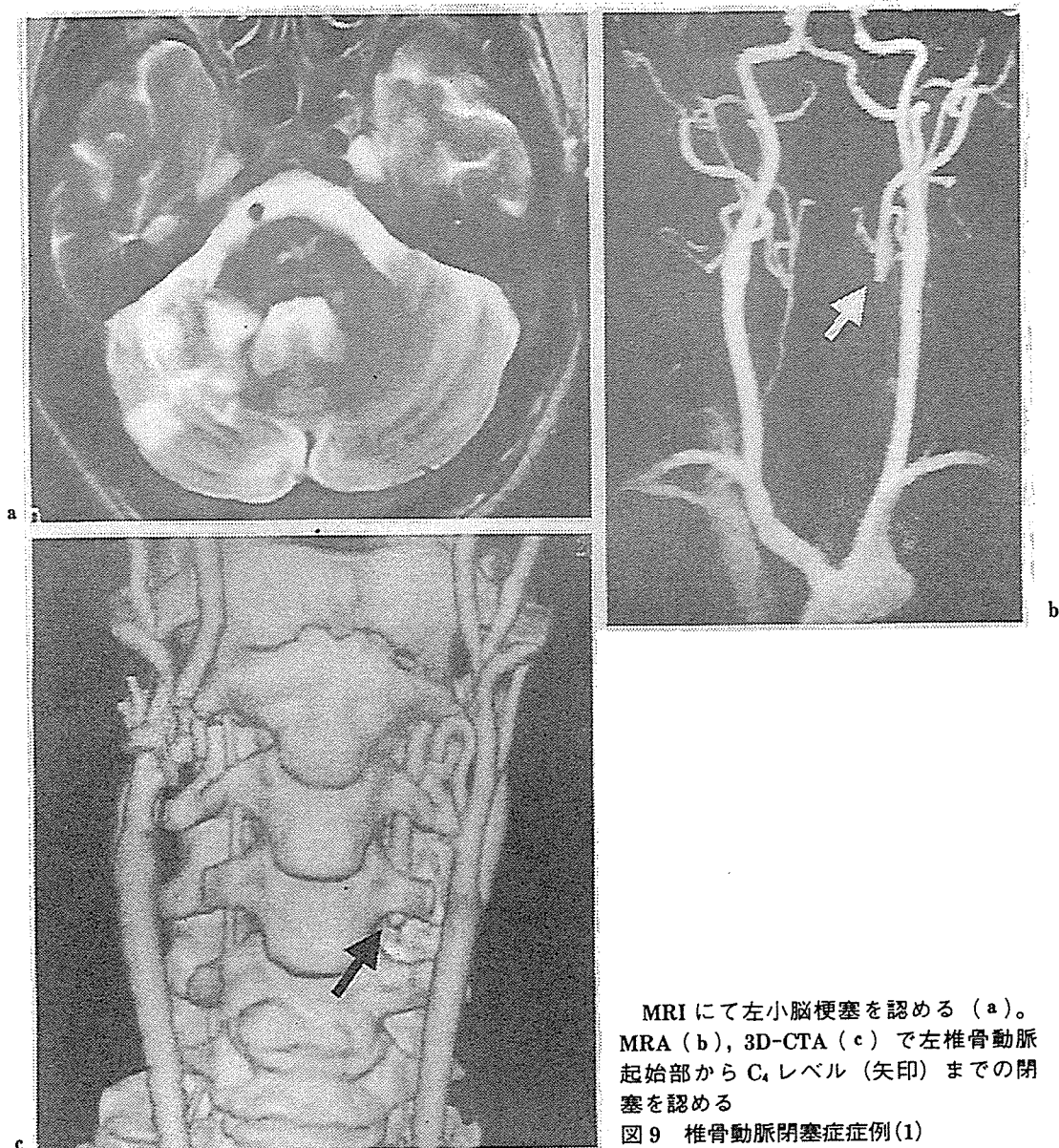
にも眩暈発作や浮遊感は消失し、発症3カ月目には社会復帰ができた。

### 考 察

頭蓋外脳主幹動脈閉塞性病変は、頸動脈系と椎骨動脈系の病変に分けることができるが、RCTなどに基づく治療ガイドラインはなく、症例ごとに治療法の選択が必要となっている。頸動脈系に関しては動脈硬化性病変による頸動脈狭窄症は、国際的なRCTが施行され、症候性、無症候性病変に関して明確な指針が示されている<sup>1)2)</sup>。しかし本稿で示した大動脈炎症候群や外傷性頸動脈閉塞性病変では各症例での病変の状況や脳虚血状況、さらに血行再建の安全・確実性を十分に検討し、外科治療のインフォームド・コンセントを進め、治療を実施することが重要である。

完全閉塞をきたした頭蓋外の動脈を再建する手術においては、動脈の大きさに適した代用の血管が求められる<sup>9)10)</sup>。本稿では人工血管を使用した血行再建を呈示したが、静脈片を用いる方法も有用である。人工血管を用いて動脈の血行再建を行う場合、人工血管そのものの特性が手術の成否を決定する大きな因子である。理想的な人工血管としては抗血栓性に血液漏出がない、長期間開存しかつ生体との反応がない、吻合など外科的操作が容易であるなどの特性が求められている<sup>9)10)</sup>。現在血管外科領域で常用されている人工血管はDacronとTeflonでDacronは強度に優れ、Teflonは抗血栓性に優れている。これらの条件から頭蓋外の脳主幹動脈の血行再建術ではTeflonで、リング付きで圧迫などでつぶれ難いものが最適と考えられる。この人工血管を6-0プロリンなどのモノフィラメント縫合糸で吻合すると針孔からの出血を経験するが、この出血は縫合部へのフィブリン糊の塗布により容易にコントロールできる。人工血管の生体への適合は、結合組織がバイパス内腔に入り込み、内面が一層の内皮細胞に覆われ完成となる。この過程が確実に進むためには術中から術後の血栓形成の防止がポイントである。筆者らは術前から抗血小板療法 (アスピリン、チクロピジン) を行い、術中はheparinizationと術直後は低分子デキストラン (250ml × 2/day) 投与を行い、可能なかぎり早期より抗血小板療法の再開を行っている。

このような人工血管を用いた血行再建術を外傷性頸動脈損傷、大動脈炎症候群、腕頭動脈閉塞症、鎖



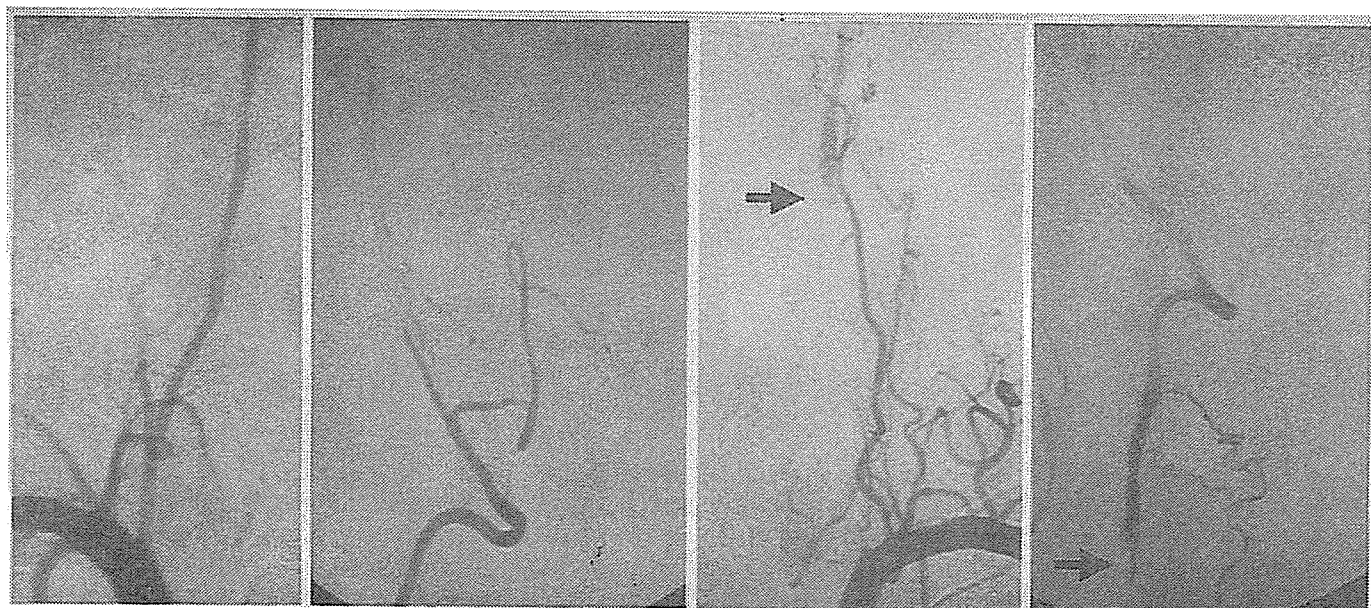
MRIにて左小脳梗塞を認める (a)。  
MRA (b), 3D-CTA (c) で左椎骨動脈  
起始部から C<sub>4</sub> レベル (矢印) までの閉  
塞を認める  
図9 椎骨動脈閉塞症症例(1)

骨下動脈閉塞症の22症例に施行し、全例で開存を確認し、神経症状の改善・消失を認めた。この手術に伴う合併症は左鎖骨下動脈の露出に伴う胸管の損傷をきたした1例のみであった。従って適応を十分に検討し、安全・確実な本法による血行再建術は、頭蓋外頸動脈閉塞性病変や鎖骨下動脈閉塞性病変に対して有効な治療手段と考えられる。

頭蓋外の椎骨動脈の閉塞・狭窄病変は、しばしば脳幹部や小脳の梗塞をきたすことが知られている<sup>4)6)</sup>。しかしこの病変に対する手術適応や手術法もいまだ確立されておらず、各施設での経験からさまざまな外科治療が紹介されている<sup>4)6)7)13)</sup>。基本的には椎骨動脈起始部の狭窄病変に対しては内膜剝離術より椎骨動脈の transposition や、saphenous vein を用いた鎖骨下動脈-椎骨動脈間の short vein

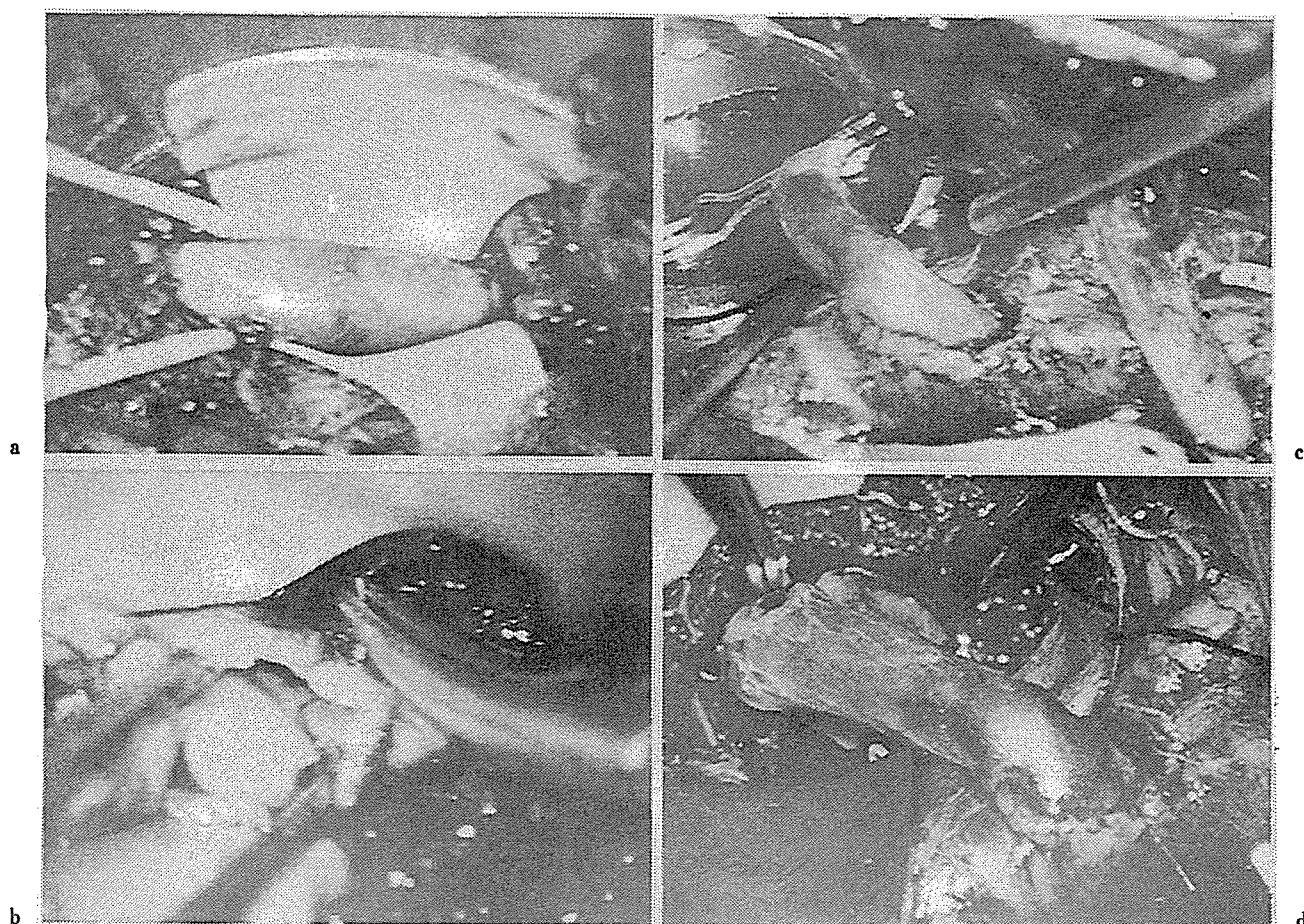
bypass が安全・確実な血行再建である。また椎骨動脈が起始部から閉塞している症例では筋肉枝などから末梢側の椎骨動脈が灌流されている場合が多く、本稿症例(4.)のように外頸動脈と開存している末梢側の椎骨動脈間での血行再建が有用な手段である。この血行再建術においては椎骨動脈の動脈硬化性変化がどの部位まで及んでいるかを十分に把握してから recipient site を決めることが重要である。静脈片はこのような short bypass には適切なグラフトで、とくに足関節部で5cm くらいの長さのものが最適である。このグラフトは、ていねいに血管を剝離し、バイパスを行う直前に摘出し、ヘパリン加生理食塩水で100mmHg くらいの加圧で漏れないことと、スムーズな流れを確認することがポイントである。





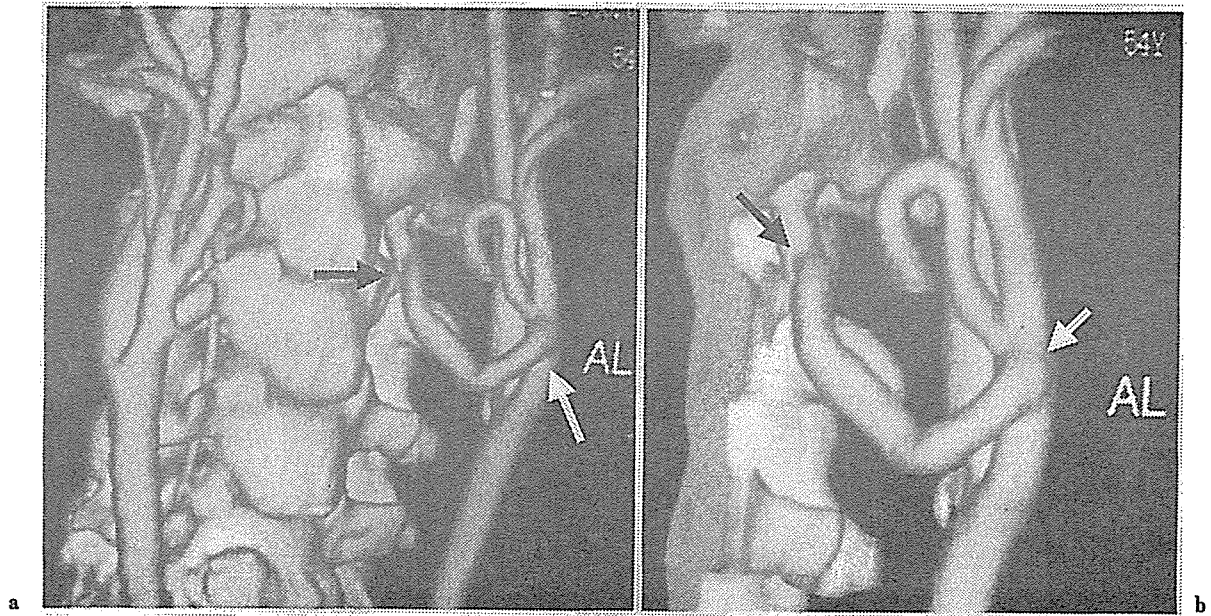
a|b|c|d 右椎骨動脈は後下小脳動脈までの灌流でとどまっている (a, b)。左椎骨動脈は C<sub>4</sub> の部位まで閉塞 (矢印) しており、末梢側が筋肉枝からの側副路で造影されている (c, d)

図10 椎骨動脈閉塞症症例(2)



C<sub>3</sub> ~ C<sub>4</sub> 間で椎骨動脈を露出 (a) し、この部に側孔を設け静脈片と side-to-end の吻合を行う (b)。次に静脈片と左外頸動脈を side-to-end で吻合し、左外頸動脈から左椎骨動脈間への血行再建を完成する (c, d)

図11 椎骨動脈閉塞症症例(3)



3D-CTAにて外頸動脈と椎骨動脈間の良好なバイパス(矢印)を認める(a, b)

図12 椎骨動脈閉塞症症例(4)

頭蓋外脳主幹動脈病変に関する治療としては血管内治療の発展はめざましいものがある<sup>3)13)</sup>。頸部頸動脈狭窄症に対しては外科的治療(頸動脈内膜剝離術)と血管内治療(stenting)は、同等の治療成績が得られるようになってきている<sup>3)</sup>。一方鎖骨下動脈、腕頭動脈閉塞症に対しても古くから血管内治療が試みられてきたが、stentingが導入されてからの治療成績はめざましく、とくにsubclavian steal phenomenonを示している症例では頭蓋内へのdistal embolismの頻度も低いことや遠位側からのアプローチも可能であること、再狭窄も少ないことなどより有力な治療法として普及してきている<sup>13)</sup>。問題点としては閉塞部位を貫通できない症例やdissectionをきたす症例があげられるが、症例ごとに外科的治療と比較検討を行い、集学的な治療として頭蓋外脳主幹動脈の閉塞性病変の治療を進めることが重要である。

### おわりに

頭蓋外脳主幹動脈の閉塞性病変は、動脈硬化性病変、外傷、炎症などさまざまな原因から、さまざまな部位に認められる。この病変に対しての外科的治療の指針は現時点ではないが、症候性で明らかな閉塞性病変に対しては安全・確実な外科的治療は虚血症状の改善や発作の予防に有効であり、今後血管内治療との集学的な治療の確立が期待される。

### 【文 献】

- 1) Barnett HJ, Tayleur DW, Wirthlin DJ et al : Benefit of carotid endarterectomy in pateints with symptomatic moderate or severe stenosis : North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 339 : 1415-1425, 1998.
- 2) Moore WS, Barnett HJ, Beebe HG, et al : Guidelines for carotid endarterectomy : A Multidisciplinary Consensus Statement from the Ad Hoc Committee. American Heart Association. *Stroke* 26 : 188-201, 1995.
- 3) Mozes G, Sullivan TM, Torres-Russotto DR, et al : Carotid endarterectomy in SAPHIRE-eligible high-risk pateints : Implications for selecting patients for carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg* 39 : 958-966, 2004.
- 4) 島 健, 岡田芳和, 西田正博, 他 : 椎骨・脳底動脈閉塞性病変に対する外科的治療. *脳卒中の外科* 21 : 5-9, 1993.
- 5) Ishikawa K : Takayasu's Disease. In : *Extracranial Cerebrovascular Disease*. Robicsek F ed. Macmillan, New York, 1986, pp 387-394.
- 6) 島 健, 岡田芳和, 西田正博, 他 : 頸部椎骨動脈起始部病変の再建. *Jpn J Neurosurg* 1 : 25-34, 1992.
- 7) Hallett JW Jr, Cherry KJ, Pairolero PC, et al : Brachiocephalic reconstruction : Operative techniques. In : *Occlusive Cerebrovascular Diseases*. Sundt TM Jr ed. WB Saunders, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1987, pp 369-384.
- 8) 島 健, 岡田芳和, 西田正博, 他 : Subclavian steal syndrome に対する血行再建術. *脳卒中の外科* 23 : 81-86, 1995.
- 9) Stanley JC, Lindenauer SM, Graham LM, et al : Biologic and synthetic vascular grafts. In : *Vascular*

- Surgery : A comprehensive review. Moore WS ed. WB Saunders, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1991, pp 275-294.
- 10) 松本博志, 宮脇富士夫 : 人工血管. ME 人工臓器, 新外科学体系11, 和田達雄監, 中山書店, 東京, 1992, pp 213-234.
- 11) Okada Y, Shima T, Nishida M, et al : Traumatic dissection of the common carotid artery after blunt injury to the neck. Surg Neurol 51 : 513-520, 1999.
- 12) 岡田芳和, 島 健, 西田正博, 他 : 多発性頭蓋外脳動脈狭窄病変に対する外科的治療. 脳卒中の外科 21 : 63-67, 1993.
- 13) 坂井田博司, 坂井信幸, 永田泉, 他 : 近位部鎖骨下動脈および腕頭動脈閉塞症に対する stenting ; preliminary result. 脳神経外科 29 : 717-725, 2001.

# Cerebral Oxygen Metabolism and Neuronal Integrity in Patients With Impaired Vasoreactivity Attributable to Occlusive Carotid Artery Disease

Satoshi Kuroda, MD, PhD; Tohru Shiga, MD, PhD; Kiyohiro Houkin, MD, PhD;  
Tatsuya Ishikawa, MD, PhD; Chietsugu Katoh, MD, PhD;  
Nagara Tamaki, MD, PhD; Yoshinobu Iwasaki, MD, PhD

**Background and Purpose**—It is still unclear that impaired cerebrovascular reactivity (CVR) to acetazolamide is comparable to elevated oxygen extraction fraction (OEF) on positron emission tomography (PET) in patients with occlusive carotid diseases. Therefore, in this study, the authors aimed to clarify whether OEF is elevated in all patients with reduced cerebral blood flow (CBF) and CVR (type 3) on single photon emission computed tomography (SPECT), and, if not, to specify the underlying pathophysiology of type 3 but normal OEF.

**Methods**—This study included 46 patients who had decreased CBF and CVR on *N*-isopropyl-*p*-<sup>123</sup>I-iodoamphetamine SPECT in the ipsilateral middle cerebral artery area attributable to occlusive carotid diseases. Hemodynamic and metabolism parameters were determined in all patients by <sup>15</sup>O-gas PET, and neuronal integrity was evaluated in 19 patients using <sup>11</sup>C-flumazenil (FMZ) PET.

**Results**—OEF was significantly elevated in 20 (43.5%) of 46 type 3 patients. Another 26 type 3 patients had normal OEF. Regression analysis showed that OEF significantly correlated with cerebral metabolic rate for oxygen and <sup>11</sup>C-FMZ binding potential but not with other parameters. Subcortical infarction had no significant effect on OEF values.

**Conclusions**—The results strongly suggest that type 3 patients with reduced CBF and CVR may be divided into 2 pathophysiologically different subgroups: misery perfusion attributable to hemodynamic compromise and matched hypometabolism attributable to incomplete infarction. Type 3 but normal OEF may represent a transition stage from misery perfusion to matched hypometabolism. (*Stroke*. 2006;37:393-398.)

**Key Words:** acetazolamide ■ cerebral ischemia ■ flumazenil ■ metabolism ■ oxygen

There is increasing evidence that hemodynamically compromised patients with internal carotid artery (ICA) occlusion are at higher risk for subsequent ischemic stroke. Over these 20 years, an elevated oxygen extraction fraction (OEF) determined by positron emission tomography (PET) has been believed to represent critical reduction of cerebral perfusion pressure, named as "misery perfusion" or "stage II."<sup>1,2</sup> Recent statistical analyses have proven that an elevated OEF can be an independent risk factor for subsequent ischemic stroke in patients with occlusive carotid artery disease.<sup>3-5</sup>

Alternatively, cerebrovascular reactivity (CVR) to CO<sub>2</sub> or acetazolamide has also been used to assess cerebral perfusion reserve in patients with occlusive carotid diseases because single photon emission computed tomography (SPECT) or cold xenon computed tomography (CT) is more widely available and can be done at lower costs than PET. Recent studies have proven that quantitative measurements of cerebral blood flow (CBF) and CVR can also be a predictor for

subsequent ischemic stroke in patients with ICA or middle cerebral artery (MCA) occlusion. Thus, Kuroda et al (2001) reported that relative risk conferred by reduced CBF and CVR (type 3) was 8.0 (95% CI, 1.9 to 34.4) for ipsilateral stroke.<sup>6</sup> Subsequently, Ogasawara et al also reported similar results.<sup>7</sup> Based on these observations, SPECT has been expected to identify misery perfusion or stage II more easily than PET if CVR is comparable to OEF.<sup>8</sup>

However, it is still controversial whether impaired CVR is directly linked to OEF elevation in patients with occlusive carotid artery diseases or not. Thus, previous studies have reported a significant correlation between OEF and CVR to acetazolamide or CO<sub>2</sub>.<sup>9-14</sup> However, the number of patients included in these studies was not so large, and their hemodynamic and metabolic parameters varied widely among the subjects. On the other hand, recent study has shown that ≈40% of patients with reduced CVR have normal OEF when both parameters are evaluated in each patient.<sup>15</sup> The issue is

Received September 29, 2005; final revision received November 8, 2005; accepted November 13, 2005.

From the Departments of Neurosurgery (S.K., T.I., Y.I.) and Nuclear Medicine (T.S., C.K., N.T.), Hokkaido University Graduate School of Medicine, Japan; and Department of Neurosurgery (K.H.), Sapporo Medical University, Japan.

Correspondence to Satoshi Kuroda, MD, PhD, Department of Neurosurgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine, North 15 West 7, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan. E-mail skuroda@med.hokudai.ac.jp

© 2006 American Heart Association, Inc.

*Stroke* is available at <http://www.strokeaha.org>

DOI: 10.1161/01.STR.0000198878.66000.4e



quite important because there may be a significant difference in sensitivity for detecting the patients at higher risk for subsequent stroke between CVR and OEF.

On the other hand,  $^{11}\text{C}$ -flumazenil (FMZ) PET has been accepted as a noninvasive, variable tool to investigate neuronal integrity because FMZ is a specific ligand to the central type of benzodiazepine receptors that are exclusively localized in the neurons. Recent studies have shown that  $^{11}\text{C}$ -FMZ PET can detect ischemia-induced selective neuronal necrosis that is not visible on either CT or MRI.<sup>16,17</sup>

Therefore, in this study, the authors aimed to clarify whether OEF is elevated in all patients who are diagnosed as type 3 on SPECT, and, if not, to specify the underlying pathophysiology of normal OEF in spite of type 3. For this purpose, the authors measured the parameters for oxygen metabolism and for neuronal integrity in type 3 patients with occlusive, using  $^{15}\text{O}$ -gas and  $^{11}\text{C}$ -FMZ PET, respectively.

## Subjects and Methods

### Patients

The present study included a total of 46 patients who were admitted to our hospital between January 1999 and December 2004. All of them met the following criteria: (1) severe stenosis (>90%) or occlusion of the ipsilateral ICA or MCA; (2) no or, if any, small infarction on MRI; and (3) reduced CBF and CVR to acetazolamide in the ipsilateral MCA territory on [ $^{123}\text{I}$ ]N-isopropyl-p-iodoamphetamine ( $^{123}\text{I}$ -IMP) SPECT (see below). There were 36 men and 10 women with a mean age of 68.2 years (range 48 to 79 years). Their clinical symptoms included transient ischemic attack or amaurosis fugax in 18 patients and minor completed stroke (Rankin score 1 or 2) in 25. The other 3 patients were asymptomatic. Digital subtraction angiography showed ICA occlusion in 27 patients, ICA severe stenosis in 8, MCA occlusion in 5, and MCA severe stenosis in 6. All studies were performed  $\geq 4$  weeks after the last ischemic episode because the studies in an earlier period might affect the correct interpretation of the data.<sup>18</sup>

### SPECT Measurements

All patients were scanned with a triple-head  $\gamma$  camera (GCA-9300/DI; Toshiba) to determine CBF and CVR to acetazolamide, as described previously.<sup>16</sup> Briefly, quantitative blood flow was determined by using the  $^{123}\text{I}$ -IMP injection and single-scan autoradiographic technique. CBF was quantitatively measured before and 15 minutes after intravenous injection of 10 mg/kg acetazolamide on the separate days with an interval of 2 to 3 days. To evaluate cerebral hemodynamics, 10-mm diameter circular regions of interest (ROIs) were symmetrically placed in the ipsilateral and contralateral MCA territories. As described previously,<sup>6,18,19</sup> CVR to acetazolamide was quantitatively calculated as:  $\text{CVR} (\%) = 100 \times (\text{CBF}_{\text{ACZ}} - \text{CBF}_{\text{rest}}) / \text{CBF}_{\text{rest}}$ , where  $\text{CBF}_{\text{rest}}$  and  $\text{CBF}_{\text{ACZ}}$  represent CBF before and after intravenous injection of acetazolamide, respectively. Normal control values of CBF (mean  $\pm$  SD =  $38.1 \pm 5.4$  mL/min per 100 g) and CVR ( $30.0 \pm 8.0\%$ ) in

the MCA territory were obtained from 10 normal volunteers free of cerebrovascular disease. The values were rated as reduced when any of them were less than mean  $-2$  SD. Thus, in the current study, patients were judged as type 3 when CBF was  $<27$  mL/min per 100 g and CVR was  $<14\%$ .<sup>16</sup>

### PET Measurements

All patients were scanned with ECAT EXACT HR+ (Siemens) as described previously.<sup>16</sup> The intervals between SPECT and PET measurements were within 2 weeks. One-minute inhalation of  $^{15}\text{O}$ -CO (2 GBq/min) followed by 3-minute static scanning and 3-time arterial blood sampling were performed to measure cerebral blood volume (CBV). After 15-minute inhalation of  $^{15}\text{O}$ -O<sub>2</sub> (0.5 GBq/min), a steady-state O<sub>2</sub> image was scanned and 3-time arterial blood sampling was performed for 5 minutes to measure OEF and cerebral metabolic rate for oxygen (CMRO<sub>2</sub>). Finally, to determine CBF, steady-state CO<sub>2</sub> image was scanned and 3-time arterial blood sampling was performed for 5 minutes after 15-minute inhalation of  $^{15}\text{O}$ -CO<sub>2</sub> (0.5 GBq/min). Normal PET values were obtained from 10 volunteers: CBF,  $44 \pm 4$  mL/min per 100 g; CMRO<sub>2</sub>,  $3.3 \pm 0.6$  mL/min per 100 g; CBV,  $3.7 \pm 0.7$  mL/min, and OEF,  $0.43 \pm 0.05$  (mean  $\pm$  SD). Each PET parameter was obtained using 10-mm diameter circular ROIs. The values were rated as decreased when any of them were less than mean  $-2$  SD and rated as increased when any of them were more than mean  $+2$  SD.

The dynamic FMZ PET was studied in 19 of 46 patients at the same time that  $^{15}\text{O}$ -gas PET was performed, as reported previously.<sup>16</sup> Briefly, the injected dose of  $^{11}\text{C}$ -FMZ was 370 MBq for each patient. The binding potential (BP) images were calculated pixel by pixel using the reference tissue model.<sup>20</sup>

### Data Analysis

To evaluate various parameters obtained from  $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT,  $^{15}\text{O}$ -gas PET, and  $^{11}\text{C}$ -FMZ PET, the SPECT and PET images were automatically coregistered to axial T1-weighted MRI images. The SPECT, PET, and MRI images were registered using fully automatic multimodality image registration algorithm on Unix-based workstation (Indigo 2; SGI Inc.).<sup>21</sup>

All data were expressed as mean  $\pm$  SD. The data between 2 groups were compared by use of  $\chi^2$  test or paired  $t$  test as appropriate. Differences with a  $P$  value of  $<0.05$  were considered statistically significant.

## Results

### $^{15}\text{O}$ PET Parameters

CBF, CBV, CMRO<sub>2</sub>, and OEF in type 3 patients are shown in the Table. There were significant differences in CBF, CMRO<sub>2</sub>, and OEF between the ipsilateral and contralateral MCA areas. However, there was no significant difference in CBV between them.

Relationships between OEF and other PET parameters were analyzed in the ipsilateral hemispheres (Figure 1). There was no significant correlation between OEF and CBF ( $R^2=0.001$ ;

**Quantitative Data of Hemodynamic and Metabolic Parameters in the Ipsilateral and Contralateral MCA Areas in Type 3 Patients**

	Type 3 Patients			Control Value
	Ipsilateral MCA Area	Contralateral MCA Area	Significance	
n	46	46		10
CBF, mL/100 g/min	$24.8 \pm 4.5$	$31.9 \pm 6.3$	$P < 0.0001$	$44.0 \pm 4.0$
CBV, mL/100 g	$4.2 \pm 1.1$	$3.8 \pm 1.1$	NS	$3.70 \pm 0.70$
CMRO <sub>2</sub> , mL/100 g/min	$1.98 \pm 0.48$	$2.27 \pm 0.48$	$P = 0.0045$	$3.30 \pm 0.60$
OEF	$0.46 \pm 0.09$	$0.40 \pm 0.05$	$P < 0.0001$	$0.43 \pm 0.05$

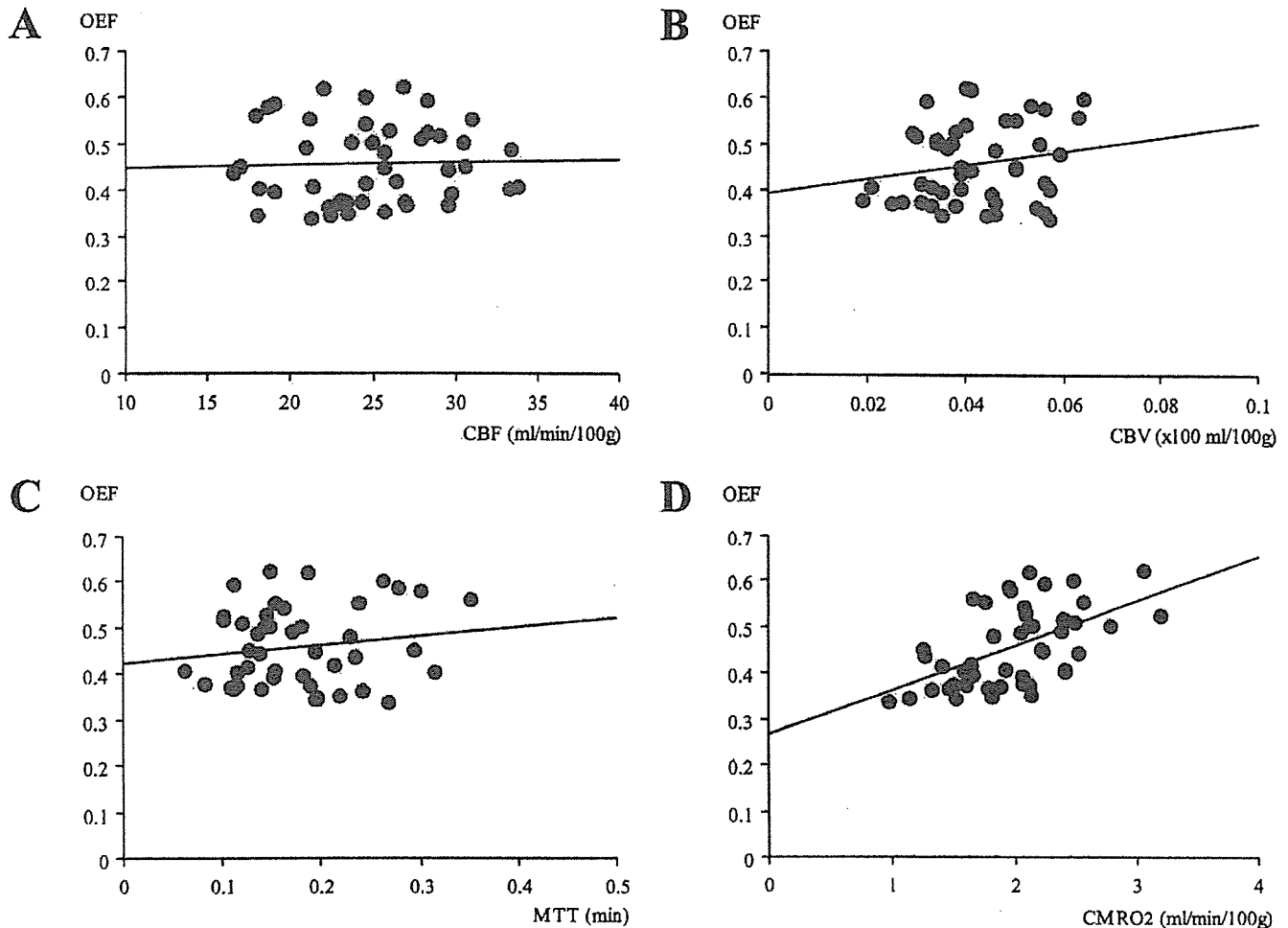


Figure 1. Regression analysis of the relationships between OEF and CBF (A), CBV (B), MTT (C), or  $\text{CMRO}_2$  (D) in 46 type 3 patients.

$P=0.841$ ), between OEF and CBV ( $R^2=0.041$ ;  $P=0.1794$ ), or between OEF and mean transit time (MTT;  $R^2=0.023$ ;  $P=0.3169$ ). On the other hand, there was significant, positive correlation between OEF and  $\text{CMRO}_2$  ( $R^2=0.081$ ;  $P=0.006$ ).

Then the values of OEF,  $\text{CMRO}_2$ , and CBV were evaluated in each patient. Although OEF was significantly higher in the ipsilateral MCA area than in the contralateral side, OEF was significantly elevated in only 20 (43.5%) of 46 patients. OEF was kept within normal limits in the other 26 patients (Figure 2).

$\text{CMRO}_2$  was significantly higher in patients with elevated OEF than in those with normal OEF:  $2.26 \pm 0.41$  and  $1.78 \pm 0.42$  mL/100 g per minute, respectively ( $P=0.0002$ ; Figure 3). Of 20 patients with elevated OEF, 14 (70%) had normal  $\text{CMRO}_2$  and the other 6 (30%) had decreased  $\text{CMRO}_2$  ( $<2.1$  mL/100 g per minute). On the other hand, of 26 patients with normal OEF, 7 (26.9%) had normal  $\text{CMRO}_2$  and the other 19 (73.1%) had decreased  $\text{CMRO}_2$ . Thus, normal  $\text{CMRO}_2$  was more frequently observed in patients with elevated OEF than in those with normal OEF ( $P=0.0032$ ; Figure 3).

There was no significant difference in CBV between patients with elevated OEF and with normal OEF:  $4.4 \pm 1.1$  and  $4.0 \pm 1.1$  mL/100 g, respectively ( $P=0.2357$ ; Figure 3). However, of 20 patients with elevated OEF, 9 (45%) had increased CBV. Of 26 patients with normal OEF, only 4

(15.4%) had increased CBV. As the result, increased CBV was more frequently denoted in patients with elevated OEF than in those with normal OEF ( $P=0.0264$ ; Figure 3).

#### $^{11}\text{C}$ -FMZ Binding Potential

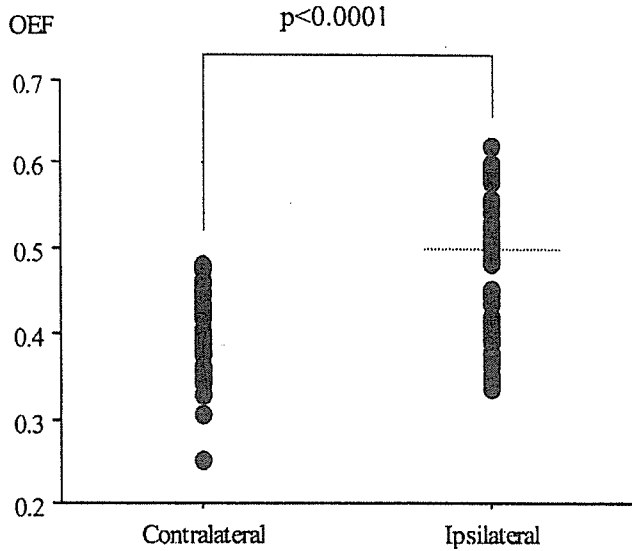
To evaluate the neuronal integrity in patients with type 3 ischemia,  $^{11}\text{C}$ -FMZ PET was performed in 19 (41.3%) of 46 patients. The relationships between the ratio of the ipsilateral to contralateral  $^{11}\text{C}$ -FMZ BP and metabolic parameters were analyzed. There was a significant, positive correlation between the ratio and OEF ( $R^2=0.507$ ;  $P=0.0006$ ; Figure 4). The ratio also significantly correlated with  $\text{CMRO}_2$  ( $R^2=0.324$ ;  $P=0.011$ ).

#### MRI

Using T2-weighted MRI, the localization of cerebral infarction was evaluated to clarify its effects on cerebral oxygen metabolism and neuronal integrity. Subcortical infarction in the ipsilateral hemisphere was found in 7 of 20 patients with elevated OEF and in 16 of 26 patients with normal OEF. There was no significant effect of subcortical infarction on OEF value in type 3 patients ( $\chi^2$  test  $P=0.0743$ ).

#### Discussion

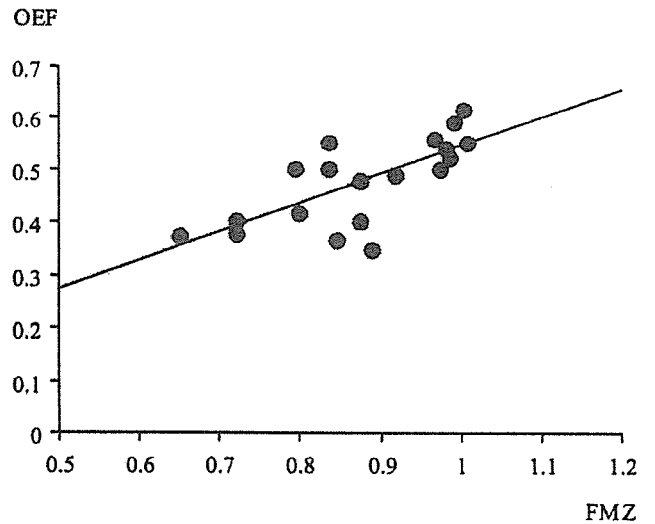
The present results revealed that hemodynamic and metabolic parameters in type 3 patients are not uniform, and that they



**Figure 2.** Plot of OEF values in the ipsilateral and contralateral hemisphere of type 3 patients. Dotted line indicates the upper limit of normal OEF value.

can be largely classified into 2 subgroups according to OEF value. OEF was significantly elevated in  $\approx 40\%$  of type 3 patients and was within normal limits in the others, indicating that type 3 is not always identical to misery perfusion or stage II. CMRO<sub>2</sub> was significantly higher in patients with elevated OEF than in those with normal OEF (Figure 3A) and significantly correlated with OEF (Figure 1D). Therefore, OEF may depend on the metabolic demand in the ischemic tissue.

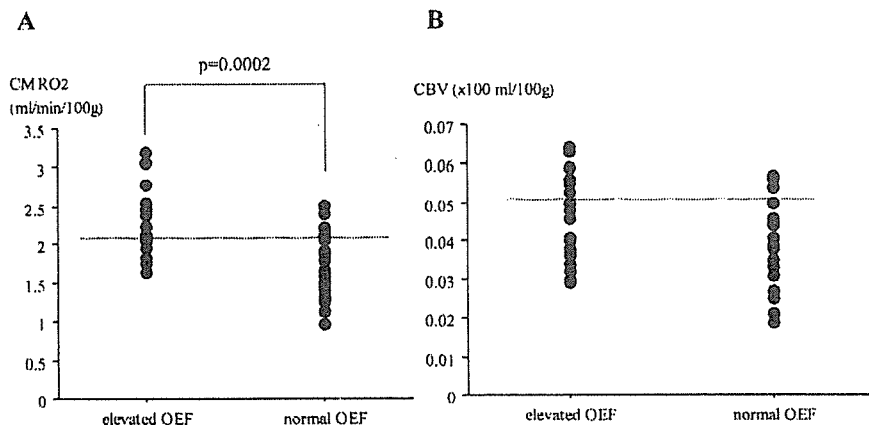
As the next step, <sup>11</sup>C-FMZ BP and the localization of cerebral infarction were evaluated to specify the underlying pathophysiology of CMRO<sub>2</sub> reduction in the area with type 3 but normal OEF. Subcortical infarction in the ipsilateral hemisphere was not directly related to type 3 but normal OEF, although previous reports suggested its involvement.<sup>15</sup> However, there was a significant correlation between OEF and the <sup>11</sup>C-FMZ BP in type 3 patients. Because  $\gamma$ -aminobutyric acid receptors are abundant in the cortex and sensitive to ischemic damage, the specific ligand to their subunits, the central type of benzodiazepine receptors, has been used as a marker of preserved morphological integrity. Garcia et al emphasized the importance of selective neuronal necrosis



**Figure 4.** Regression analysis of the relationship between OEF and the BP for <sup>11</sup>C-FMZ in 19 type 3 patients.

(incomplete infarction) in human stroke as a pathologic entity.<sup>17</sup> Recently, the authors demonstrated that CMRO<sub>2</sub> and <sup>11</sup>C-FMZ BP were reduced to  $\approx 80\%$  of the contralateral side, but there was no significant side-to-side difference in CBV and OEF in patients with reduced CBF and normal CVR (type 4) and concluded that type 4 represents oxygen hypometabolism attributable to ischemia-related selective neuronal damage.<sup>16</sup> Previous studies have shown that the patients with type 4 may not be at high risk for subsequent stroke when medically treated.<sup>6,18</sup> The PET parameters in patients with type 3 ischemia but normal OEF are quite similar to those in the patients with type 4.

Based on these observations, type 3 may include 2 pathophysiologically different conditions: misery perfusion (or stage II ischemia) attributable to hemodynamic compromise, and matched hypometabolism attributable to incomplete infarction. Although the authors have simply graded cerebral hemodynamics of the patients with occlusive carotid artery diseases into 4 types, type 3 should be subdivided into “true type 3,” with elevated OEF, and “type 3.5,” with normal OEF, in discussing their pathophysiology and long-term prognosis. It is obscure why CVR is impaired in patients with type 3 but normal OEF. As Yamauchi et al pointed out, such



**Figure 3.** Plots of ipsilateral values of CMRO<sub>2</sub> (A) and CBV (B) in patients with elevated and normal OEF. Dotted lines indicate the lower limit of normal CMRO<sub>2</sub> value (A) and the upper limit of normal CBV value (B).



patients may have complex hemodynamic and metabolic changes in response to both reduced perfusion pressure and ischemic tissue damage.<sup>14</sup>

Present results mirror previous descriptions, that is, using <sup>133</sup>xenon inhalation method and SPECT, the authors divided 32 patients with ICA occlusion into 4 types and serially measured CBF and CVR after superficial temporal artery to MCA anastomosis. Seven patients were diagnosed as having type 3 before surgery. The CVR normalized in all type 3 patients, suggesting postoperative improvement of cerebral perfusion reserve. But CBF returned to normal range in 3 (42.8%) of 7 type 3 patients. As the result, SPECT parameters altered from type 3 to type 4 in other 4 patients.<sup>18</sup> Furthermore, they recently assessed long-term prognosis of 77 patients who were medically treated because of ICA or MCA occlusion. Of 11 type 3 patients, 4 (36.4%) developed ipsilateral ischemic stroke during follow-up periods.<sup>6</sup> The present results may explain these varieties in type 3 patients.

However, as recent studies have clarified, hemodynamic and metabolic responses to reduced perfusion pressure are not so simple. Patients with "classic" misery perfusion (elevated OEF and CBV) are at highest risk for subsequent stroke.<sup>22</sup> However, CBV changes widely vary in patients with occlusive carotid artery disease. This study also showed that CBV widely varied in spite of OEF values. Further studies would clarify the CBV responses to chronic cerebral ischemia more precisely.

This study showed that type 3 is not equal to misery perfusion. However, SPECT and acetazolamide test are still useful modalities because they can simply select the patients at higher risk for subsequent ischemic stroke at lower costs than PET, as described previously.<sup>6,7</sup> Thus, it is very valuable to establish the methodology to detect misery perfusion more efficiently with the use of SPECT because PET is not widely available. Based on a significant linear correlation between OEF and <sup>11</sup>C-FMZ BP in this study, the authors propose to evaluate whether <sup>123</sup>I-iomazenil (IMZ) SPECT can detect misery perfusion or stage II ischemia in type 3 patients more efficiently. <sup>123</sup>I-IMZ is an alternative benzodiazepine receptor ligand for SPECT and has been reported that a reduction of its binding reflects oxidative hypometabolism caused by neuronal damage in hemodynamically impaired areas in patients with cerebrovascular disease.<sup>23-25</sup> Therefore, SPECT may be able to identify the patients with misery perfusion by measuring CVR and <sup>123</sup>I-IMZ binding, if the results on <sup>123</sup>I-IMZ SPECT are comparable to those on <sup>11</sup>C-FMZ PET in patients with occlusive carotid artery diseases.

## Conclusion

Previous studies have shown that type 3 (reduced CBF and CVR) as well as elevated OEF is statistically independent predictors for subsequent stroke in patients with occlusive carotid artery diseases.<sup>3,4,6,26</sup> However, this study clearly showed that OEF was elevated in ≈40% of patients with reduced CBF and CVR (type 3). Significant, positive linear relationships were observed between OEF and CMRO<sub>2</sub> and between OEF and <sup>11</sup>C-FMZ BP. Type 3 may include 2 pathophysiologically different conditions: misery perfusion (or stage II) attributable to hemodynamic compromise and

matched hypometabolism attributable to incomplete infarction. Further studies would be necessary to define the SPECT parameter to select the patients at higher risk for subsequent stroke more specifically.

## References

1. Baron JC, Boussier 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*. 1981;12:454-459.
2. Powers WJ, Grubb RL Jr, Raichle ME. Physiological responses to focal cerebral ischemia in humans. *Ann Neurol*. 1984;16:546-552.
3. Grubb RL Jr, Derdeyn CP, Fritsch SM, Carpenter DA, Yundt KD, Videen TO, Spitznagel EL, Powers WJ. Importance of hemodynamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion. *J Am Med Assoc*. 1998;280:1055-1060.
4. Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, Nabatame H, Ueno M, Nishizawa S, Konishi J, Shio H. Significance of increased oxygen extraction fraction in five-year prognosis of major cerebral arterial occlusive diseases. *J Nucl Med*. 1999;40:1992-1998.
5. Derdeyn CP, Videen TO, Grubb RL Jr, Powers WJ. Comparison of pet oxygen extraction fraction methods for the prediction of stroke risk. *J Nucl Med*. 2001;42:1195-1197.
6. Kuroda S, Houkin K, Kamiyama H, Mitsumori K, Iwasaki Y, Abe H. Long-term prognosis of medically treated patients with internal carotid or middle cerebral artery occlusion: can acetazolamide test predict it? *Stroke*. 2001;32:2110-2116.
7. Ogasawara K, Ogawa A, Yoshimoto T. Cerebrovascular reactivity to acetazolamide and outcome in patients with symptomatic internal carotid or middle cerebral artery occlusion: a xenon-133 single-photon emission computed tomography study. *Stroke*. 2002;33:1857-1862.
8. Nemoto EM, Yonas H. Revisiting the question, "is the acetazolamide test valid for quantitative assessment of maximal cerebral autoregulatory vasodilation?" *Stroke*. 2001;32:1234-1237.
9. Kanno I, Uemura K, Higano S, Murakami M, Iida H, Miura S, Shishido F, Inugami A, Sayama I. Oxygen extraction fraction at maximally vasodilated tissue in the ischemic brain estimated from the regional CO<sub>2</sub> responsiveness measured by positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1988;8:227-235.
10. Herold S, Brown MM, Frackowiak RS, Mansfield AO, Thomas DJ, Marshall J. Assessment of cerebral haemodynamic reserve: correlation between pet parameters and CO<sub>2</sub> reactivity measured by the intravenous 133 xenon injection technique. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:1045-1050.
11. Hirano T, Minematsu K, Hasegawa Y, Tanaka Y, Hayashida K, Yamaguchi T. Acetazolamide reactivity on <sup>123</sup>I-IMP single photon emission computed tomography in patients with major cerebral artery occlusive disease: correlation with positron emission tomography parameters. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1994;14:763-770.
12. Imaizumi M, Kitagawa K, Hashikawa K, Oku N, Teratani T, Takasawa M, Yoshikawa T, Rishu P, Ohtsuki T, Hori M, Matsumoto M, Nishimura T. Detection of misery perfusion with split-dose <sup>123</sup>I-iodoamphetamine single-photon emission computed tomography in patients with carotid occlusive diseases. *Stroke*. 2002;33:2217-2223.
13. Nariai T, Suzuki R, Hirakawa K, Maehara T, Ishii K, Senda M. Vascular reserve in chronic cerebral ischemia measured by the acetazolamide challenge test: comparison with positron emission tomography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16:563-570.
14. Yamauchi H, Okazawa H, Kishibe Y, Sugimoto K, Takahashi M. Oxygen extraction fraction and acetazolamide reactivity in symptomatic carotid artery disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:33-37.
15. Nemoto EM, Yonas H, Kuwabara H, Pindzola RR, Sashin D, Meltzer CC, Price JC, Chang Y, Johnson DW. Identification of hemodynamic compromise by cerebrovascular reserve and oxygen extraction fraction in occlusive vascular disease. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004;24:1081-1089.
16. Kuroda S, Shiga T, Ishikawa T, Houkin K, Narita T, Katoh C, Tamaki N, Iwasaki Y. Reduced blood flow and preserved vasoreactivity characterize oxygen hypometabolism due to incomplete infarction in occlusive carotid artery diseases. *J Nucl Med*. 2004;45:943-949.
17. Garcia JH, Lassen NA, Weiller C, Sperling B, Nakagawara J. Ischemic stroke and incomplete infarction. *Stroke*. 1996;27:761-765.

18. Kuroda S, Kamiyama H, Abe H, Houkin K, Isobe M, Mitsumori K. Acetazolamide test in detecting reduced cerebral perfusion reserve and predicting long-term prognosis in patients with internal carotid artery occlusion. *Neurosurgery*. 1993;32:912-918.
19. Kuroda S, Takigawa S, Kamiyama H, Abe H, Sakuragi M, Motomiya M, Nakagawa T, Mitsumori K, Tsuru M. [diagnosis of hemodynamic compromise in patients with chronic cerebral ischemia; the detection of impaired vasodilatory capacity with  $^{133}\text{Xe}$  spect and acetazolamide (diamox) test]. *No Shinkei Geka*. 1990;18:167-173.
20. Millet P, Graf C, Buck A, Walder B, Ibanez V. Evaluation of the reference tissue models for pet and spect benzodiazepine binding parameters. *NeuroImage*. 2002;17:928-942.
21. Ardekani BA, Braun M, Hutton BF, Kanno I, Iida H. A fully automatic multimodality image registration algorithm. *J Comput Assist Tomogr*. 1995;19:615-623.
22. Derdeyn CP, Videen TO, Yundt KD, Fritsch SM, Carpenter DA, Grubb RL, Powers WJ. Variability of cerebral blood volume and oxygen extraction: Stages of cerebral hemodynamic impairment revisited. *Brain*. 2002;125:595-607.
23. Hayashida K, Hirose Y, Tanaka Y, Miyashita K, Ishida Y, Miyake Y, Nishimura T. Reduction of  $^{123}\text{I}$ -iomazenil uptake in hemodynamically and metabolically impaired brain areas in patients with cerebrovascular disease. *Nucl Med Commun*. 1996;17:701-705.
24. Makino K, Kamiyama H, Takamura H, Gotoh S, Kobayashi N. Assessment of outcome by *ec/ic* bypass with  $^{123}\text{I}$ -iomazenil brain spect. *Ann Nucl Med*. 1999;13:261-264.
25. Nakagawara J, Sperling B, Lassen NA. Incomplete brain infarction of reperfused cortex may be quantitated with iomazenil. *Stroke*. 1997;28:124-132.
26. Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, Nabatame H, Nakamura K, Yamamoto Y, Yonekura Y, Konishi J, Kimura J. Evidence of misery perfusion and risk for recurrent stroke in major cerebral arterial occlusive diseases from pet. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;61:18-25.