

頸動脈内膜剝離術後の認知機能変化および 貧困灌流の検出法に関する研究

斎藤 秀夫

要 旨

CEA 術中、酸化障害マーカーの一つである血中 MDA-LDL 濃度が、術後認知機能障害と関連するかどうか検討し、CEA 術中の頸静脈中 MDA-LDL 濃度が術後認知機能障害と関連があることを証明した。最近では、MRS で測定された脳代謝産物の CEA 後変化が CEA 後認知機能の変化と関連するか検討し、これらが関連することを証明した。一方、脳主幹動脈閉塞症例において、PET による脳酸素摂取率の上昇として示される貧困灌流の存在は脳梗塞発症のリスクを増加させると知られている。しかし PET を行う施設は限られており、また PET の代用として脳血流 SPECT による Diamox 反応性もあるが、この Diamox には様々な副作用があることがわかっている。そのため、IMZ-SPECT と脳血流 SPECT (rest) を利用して、貧困灌流をより簡便に、そして安全に調べることができると証明した。

(脳循環代謝 25 : 101~103, 2014)

キーワード：頸動脈内膜剝離術、フリーラジカル、認知機能、貧困灌流、single-photon emission computed tomography

頸動脈内膜剝離術(carotid endarterectomy; CEA)術中に脳内でフリーラジカルが産生されている可能性があることが報告されており¹⁻⁵⁾、またエダラボンというフリーラジカルスカベンジャーを頸動脈遮断前に投与することによって、CEA 後認知機能障害の発生を抑えられることが実証されている⁶⁾。このことから、CEA 術中に酸化障害マーカーの一つである malondialdehyde-modified low-density lipoprotein (MDA-LDL) を測定することで、術中に発生するフリーラジカル反応が術後認知機能障害の発生と関連があるかどうか検討した。その結果、頸動脈遮断解除後の MDA-LDL の増加率が術後認知機能障害の発生と有意に関連することを証明した⁷⁾。さらに最近では、magnetic resonance spectroscopy (MRS) で測定された代謝産物(N-acetyl-aspartate; NAA, choline; Cho, creatine; Cr) の変化と CEA 前後の認知機能の変化の間に関連があるか検討したところ、NAA、

Cho の増加は術後認知機能改善に、NAA、Cho の減少は術後認知機能悪化に関与していることがわかった⁸⁾。これまで臨床的意義の知られていなかった MRS のデータに臨床的意義を示すことができた。

また別の研究として、脳主幹動脈閉塞症例において、positron emission tomography (PET) による脳酸素摂取率(oxygen extraction fraction; OEF)の上昇として示される貧困灌流の存在は脳梗塞発症のリスクを増加させると知られている⁹⁻¹¹⁾。しかし PET を行う施設は限られている。また PET の代用として脳血流 single-photon emission computed tomography (SPECT) による Diamox 反応性もあるが、この Diamox には様々な副作用があることがわかっている^{12, 13)}。このことから PET-OEF、あるいは SPECT による Diamox 反応性に代わる、別の方法で貧困灌流を調べることができないか研究してきた。

我々は、iomazenil (IMZ)-SPECT に着目した。IMZ-SPECT の後期像(静注3時間後)は大脳皮質の benzodiazepine receptor binding potential の分布を表しており、PET による cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO₂) 画像と相関するといわれている^{14, 15)}。

岩手医科大学脳神経外科学講座
〒020-8505 岩手県盛岡市内丸19-1
TEL: 019-651-5111 FAX: 019-625-8799
E-mail: hisaito@iwate-med.ac.jp

このことから PET-OEF を求める式 $PET-OEF = PET-CMRO_2 / PET\text{-cerebral blood flow (CBF)}$ に代入し, IMZ-SPECT 後期像 / 脳血流 SPECT (rest) が PET-OEF を反映しているか検討したところ, PET-OEF と相関関係にあることがわかった¹⁵⁾. つまり, IMZ-SPECT と脳血流 SPECT (rest) を用いて, OEF を調べることができることを証明した.

また IMZ-SPECT の早期像が脳血流を反映するという報告もあるため¹⁶⁾, 前述と同様に $PET-OEF = PET-CMRO_2 / PET\text{-CBF}$ に代入して, IMZ-SPECT 後期像 / IMZ-SPECT 早期像が PET-OEF を反映しているか検討したところ, これも PET-OEF と相関関係にあることが示された¹⁷⁾. つまり 1 回の IMZ-SPECT (早期像と後期像) 撮影によって, OEF を調べることが可能であることを証明した.

さらに, 脳血流 SPECT において, 一側大脳半球の代謝低下が反対側小脳半球の血流低下を引き起こす crossed cerebellar hypoperfusion (CCH) という現象に着目した. これはつまり小脳の血流低下が大脳の代謝低下を反映していることを示している. そのため大脳半球の血流比 (病側 / 健側) はそのまま大脳半球の血流 (CBF) を表しており, 小脳半球の血流比 (健側 / 病側) は大脳半球の代謝 ($CMRO_2$) を表していると考えられた. このことから小脳半球の血流比 ($CMRO_2$) / 大脳半球の血流比 (CBF) が PET-OEF を反映しているか検討したところ, OEF を反映しているとわかった¹⁸⁾. つまり 1 回の脳血流 SPECT (rest) を撮影するだけで OEF を調べることが可能であると証明された.

このように貧困灌流をより簡便に, そして安全に調べる方法を証明してきたことは, 脳虚血の分野において, 非常に有益なことと考える.

文 献

- 1) Bacon PJ, Love SA, Gupta AK, Kirkpatrick PJ, Menon DK: Plasma antioxidant consumption associated with ischemia/reperfusion during carotid endarterectomy. *Stroke* 27: 1808–1811, 1996
- 2) Holm J, Nilsson U, Waters N, Waters S, Jonsson O: Production of free radicals measured by spin trapping during operations for stenosis of the carotid artery. *Eur J Surg* 167: 4–9, 2001
- 3) Kusmic C, Petersen C, Picano E, Busceti C, Parenti G, Pasini FL, Barsacchi R: Antioxidant effect of oral dipyridamole during cerebral hypoperfusion with human carotid endarterectomy. *J Cardiovasc Pharmacol* 36: 141–145, 2000
- 4) Soong CV, Young IS, Hood JM, Rowlands BJ, Trimble ER, Barros D' Sa AA: The generation of byproducts of lipid peroxidation following carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 12: 455–458, 1996
- 5) Weigand MA, Laipple A, Plaschke K, Eckstein HH, Martin E, Bardenheuer HJ: Concentration changes of malondialdehyde across the cerebral vascular bed and shedding of L-selectin during carotid endarterectomy. *Stroke* 30: 306–311, 1999
- 6) Ogasawara K, Yamadate K, Kobayashi M, Endo H, Fukuda T, Yoshida K, Terasaki K, Inoue T, Ogawa A: Effects of the free radical scavenger, edaravone, on the development of postoperative cognitive impairment in patients undergoing carotid endarterectomy. *Surg Neurol* 64: 309–313; discussion 313–314, 2005
- 7) Saito H, Ogasawara K, Komoribayashi N, Kobayashi M, Inoue T, Otawara Y, Ogawa A: Concentration of malondialdehyde-modified low-density lipoprotein in the jugular bulb during carotid endarterectomy correlates with development of postoperative cognitive impairment. *Neurosurgery* 60: 1067–1073; discussion 1073–1074, 2007
- 8) Saito H, Ogasawara K, Nishimoto H, Yoshioka Y, Murakami T, Fujiwara S, Sasaki M, Kobayashi M, Yoshida K, Kubo Y, Beppu T, Ogawa A: Postoperative changes in cerebral metabolites associated with cognitive improvement and impairment after carotid endarterectomy: a 3T proton MR spectroscopy study. *AJNR Am J Neuroradiol* 34: 976–982, 2013
- 9) 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* 40: 1992–1998, 1999
- 10) Grubb RL, 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. *JAMA* 280: 1055–1060, 1998
- 11) Yamauchi H, Higashi T, Kagawa S, Nishii R, Kudo T, Sugimoto K, Okazawa H, Fukuyama H: Is misery perfusion still a predictor of stroke in symptomatic major cerebral artery disease? *Brain* 135: 2515–2526, 2012
- 12) 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
- 13) 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

- 14) Dong Y, Fukuyama H, Nabatame H, Yamauchi H, Shibasaki H, Yonekura Y: Assessment of benzodiazepine receptors using iodine-123-labeled iomazenil single-photon emission computed tomography in patients with ischemic cerebrovascular disease. A comparison with PET study. *Stroke* 28: 1776–1782, 1997
- 15) Chida K, Ogasawara K, Kuroda H, Aso K, Kobayashi M, Fujiwara S, Yoshida K, Terasaki K, Ogawa A: Central benzodiazepine receptor binding potential and CBF images on SPECT correlate with oxygen extraction fraction images on PET in the cerebral cortex with unilateral major cerebral artery occlusive disease. *J Nucl Med* 52: 511–518, 2011
- 16) Yanagimoto S, Ono S, Sone T, Morita K, Nagai K, Otsuka N, Mimura H, Tomomitsu T, Fukunaga M, Muranaka A, Itaya M, Kitayama A: Compartment analysis of ¹²³I-iomazenil brain on early and delayed SPECT. *Kaku Igaku* 34: 371–377, 1997
- 17) Suzuki T, Ogasawara K, Kuroda H, Chida K, Aso K, Kobayashi M, Fujiwara S, Yoshida K, Terasaki K, Ogawa A: Comparison of early and late images on ¹²³I-iomazenil SPECT with cerebral blood flow and oxygen extraction fraction images on PET in the cerebral cortex of patients with chronic unilateral major cerebral artery occlusive disease. *Nucl Med Commun* 33: 171–178, 2012
- 18) Matsumoto Y, Ogasawara K, Saito H, Terasaki K, Takahashi Y, Ogasawara Y, Kobayashi M, Yoshida K, Beppu T, Kubo Y, Fujiwara S, Tsushima E, Ogawa A: Detection of misery perfusion in the cerebral hemisphere with chronic unilateral major cerebral artery steno-occlusive disease using crossed cerebellar hypoperfusion: comparison of brain SPECT and PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40: 1573–1581, 2013

Abstract

Study of cognitive function change after carotid endarterectomy and detection methods of misery perfusion

Hideo Saito

Department of Neurosurgery, Iwate Medical University, Iwate, Japan

We examined whether concentrations of malondialdehyde-modified low-density lipoprotein (MDA-LDL), a biochemical marker of oxidative damage, in the jugular bulb during CEA correlates with development of postoperative cognitive impairment, and proved that MDA-LDL concentration in the jugular bulb during CEA correlates with development of postoperative cognitive impairment. Recently, we examined whether postoperative changes in cerebral metabolites measured using 3-tesla proton MRS were associated with changes in cognitive function after CEA, proved postoperative changes in cerebral metabolites measured using proton MRS were associated with changes in cognitive function after CEA. On the other hand, in patients with major cerebral arterial occlusive disease, a marginally adequate blood supply relative to metabolic demand (misery perfusion) in the affected hemisphere may increase the risk of cerebral infarction. Misery perfusion can be identified by demonstrating an increased oxygen extraction fraction (OEF), which is directly measured only through positron emission tomography (PET). However, the facilities performing PET are limited, and more than half of patients who underwent SPECT with acetazolamide challenge developed adverse effects after administration of the acetazolamide. We proved that SPECT methods using IMZ- SPECT and ¹²³I-IMP SPECT (rest) can detect misery perfusion simply and safely.

Key words: carotid endarterectomy, free radical, cognitive function, misery perfusion, single-photon emission computed tomography