

第16回日本脳神経核医学研究会記録集

ご参加の先生方、関係の先生方のご協力を頂き充実した研究会が開催されました。私自身が研究会終了後も本会の内容について心に留め置きたい、ご都合で参加できなかった先生方にもお伝えしたい、と考えてご講演頂きました先生方にご協力頂き、記録集を作成致しました。ご一読頂き参考にして頂ければ幸いです。

企画：東邦大学医療センター大森病院 放射線科 水村 直

【当日のご案内とプログラム】

日 時：2015年11月7日（土） 13:00～15:00

会 場：ハイアットリージェンシー東京 第4会場（B1階 天平B）

テーマ：「脳循環評価の重要性 —脳核医学からのアプローチ—」

内頸動脈あるいは中大脳動脈本幹の閉塞あるいは高度狭窄例の治療方針決定に際して、PET/SPECT検査を用いた定量的脳循環測定により、脳循環予備能の評価を行う事は重要視されています。特に、日本ではJET Studyによるエビデンスも示され、EC-ICバイパス術の適応決定に活用されています。しかしながら、昨年6月に公表されたACZを用いた脳循環予備能検査による、急性心不全や肺水腫などの重篤副作用発生の報告を受け、日本脳卒中学会/日本脳神経外科学会/日本神経学会/日本核医学会の4医学会より、本薬の適正使用についての指針を策定し、発表されました。血行力学的脳虚血の診療に脳循環予備能の評価は不可欠であり、その重要性和核医学検査の役割について今一度見直したいと考えております。本分野の一线で活躍する先生にご講演を賜ります。さらに、本分野の専門である司会者も交えて、今後の脳循環予備能評価の方向性を議論する予定です。多くの皆様の参加をお待ちしています。

講演会：13:15～15:00

座 長：小笠原 邦昭（岩手医科大学 脳神経外科）
水村 直（東邦大学医療センター大森病院 放射線科）

講演 1：13:15～13:45

「PET/SPECTによる血行力学的脳虚血の評価：理論と実際」
山内 浩（滋賀県立成人病センター研究所）

講演 2：13:45～14:15

「脳血管障害診療における脳循環評価の役割」
高橋 淳（国立循環器病研究センター 脳神経外科）

講演 3：14:15～14:45

「これからの脳循環測定の在り方：アセタゾラマイド使用の勧告を受けて」
小笠原 邦昭（岩手医科大学 脳神経外科）

テーマディスカッション：14:45～15:00

各演者と座長

1. PET/SPECT による血行力学的脳虚血の評価：理論と実際

山内 浩

滋賀県立成人病センター研究所 副所長（画像研究部門）

アテローム硬化により脳主幹動脈が徐々に狭窄し脳組織灌流圧が低下すると、血流と代謝を維持するために一連の代償反応がおこる。PET を用いれば、血流量のみならず、血液量、酸素摂取率、および酸素代謝率が測定でき、灌流圧低下およびそれに伴う代償反応に起因する脳循環代謝の変化を詳細に検討できる（図1 赤線）。

- 1) 側副血行が良好な場合には、脳組織灌流圧は正常に保たれ、PET 検査上も正常である。正常状態では、脳血流量と脳血液量とは平行して変動するので、血流量/血液量比を計算すると一定の値をとる。
- 2) 灌流圧低下が軽度な場合、血管拡張による血管抵抗減少により血流量は一定に保たれる。PET 検査上は、血管拡張を反映した血液量の増加を認める。また灌流圧低下に反応した異常な血液量の増加が血流量/血液量比の低下として検出される。
- 3) 灌流圧低下が高度な場合、血管拡張による代償が限界に達し血流量は低下する。しかし、酸素供給が減少しても酸素摂取率の増加が生じ酸素代謝は維持される。PET 検査上は、血液量の増加と著明な血流量/血液量比の低下に加え、血流量低下と酸素摂取率増加が認められる(misery perfusion)。
- 4) さらに灌流圧が低下し、ある閾値を超えて血流が低下すれば、酸素代謝は低下し、不可逆性組織障害（選択的神経細胞障害あるいは完全脳梗塞）がおこる。虚血障害のない脳では、これらの変化は連続しておこるため、理論上、これらパラメータの変化を検出することで、個々の患者においてさらに灌流圧が低下したときに脳梗塞が生じる危険性がわかり、misery perfusion を呈する患者はその危険性が高い。実際に、misery perfusion が脳梗塞再発の予測因子であることは1990年代のPET研究で示され、内科治療の進歩した近年でも正しいことが、新しいPET研究により確認された。

臨床現場では、脳血流 SPECT を用いて、安静時と Acetazolamide 負荷時に血流を定量評価し、血行力学的脳虚血の重症度評価を行う。Acetazolamide 負荷による血流増加率は血管拡張の程度の指標である。すなわち、血流増加率は血管が拡張していくにつれ少なくなり、血液量とは負の直線関係が期待される（図1 赤線）。JET study は、中大脳動脈領域平均値を用いて、Acetazolamide 血流増加率10%未満に加え、安静時血流量が正常の80%未満の症例を、misery perfusion にあると推定して選択し（図2）、バイパス手術により予後が改善することを証明した無作為化比較試験である。Acetazolamide を用いた血行力学的脳虚血の重症度評価法は、有効性がエビデンスに裏付けられている唯一の脳核医学診断法である。本法の限界は、血流量が低下し、Acetazolamide 血流増加反応も低下した症例のうち、酸素摂取率増加例（misery perfusion 例）は50%程度であり、酸素摂取率非増加例では増加例より再発リスクが明らかに低いため、ハイリスク例のみの選別が不可能なことである。乖離の主因は、機能低下による二次的血流低下の併存である（図3）。症候性患者では、脳梗塞や選択的神経細胞障害などの脳組織障害を伴っている。そのため、梗塞のない領域での血流低下の成因として、灌流圧低下による一次的なもの以外に、機能低下による二次的なのがあり、二次的低下の原因として1) 軽い虚血性変化(選択的神経細胞障害)による低下（図4）と、2) 組織障害が生じた領域（梗塞巣）と神経連絡を有する領域において、興奮性入力が減少することから生じる機能低下（いわゆる diaschisis）がある。機能低下による二次的血流低下がない場合には、図1 赤線に示すごとく血管拡張能低下に引き続いて血流量低下が起こり、両者を認めれば必ず misery perfusion である。ところが、機能低下による二次的血流低下

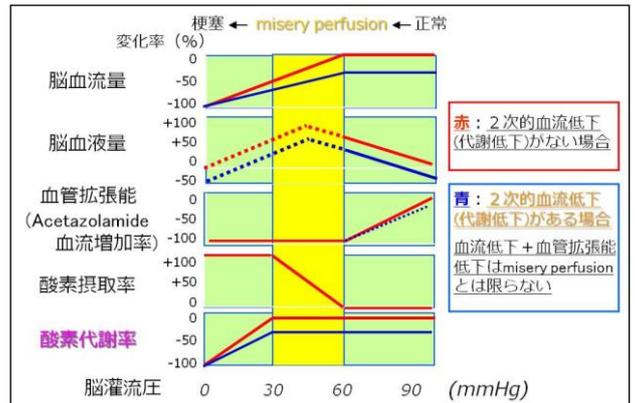


図1. 脳灌流圧低下に対する代償反応と脳循環代謝パラメータの変化

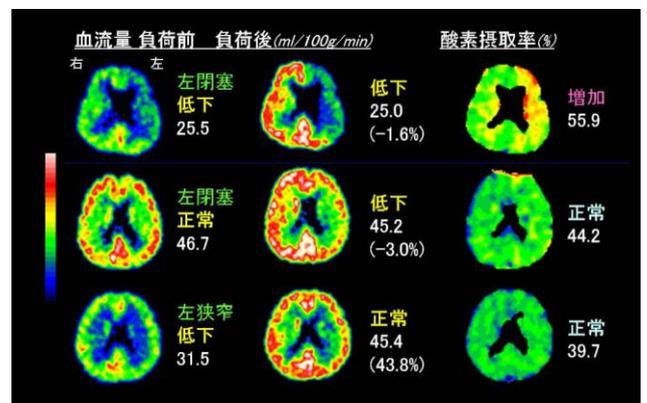


図2. 血流低下かつ Acetazolamide 増加率低下と misery perfusion

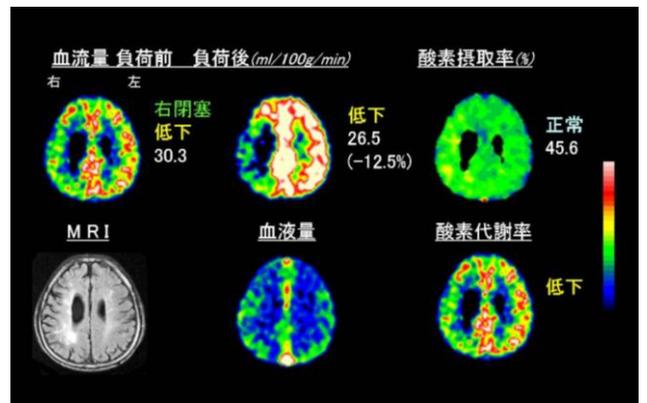


図3. Acetazolamide 負荷血流増加率と酸素摂取率の乖離

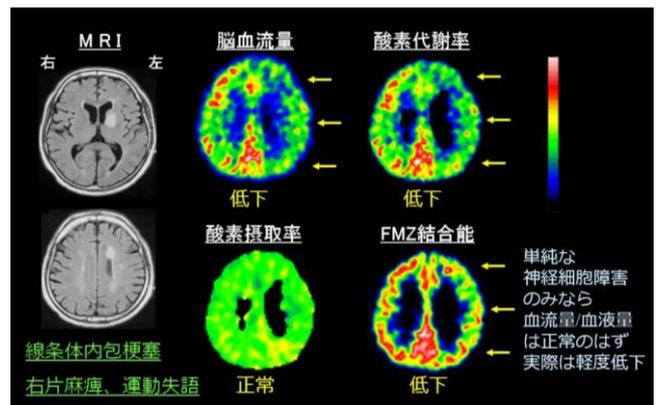


図4. 選択的神経細胞障害による代謝低下: 左内頸動脈閉塞症

がある場合に、脳灌流圧低下が加わった場合、図 1 青線で示すように、血流低下があるのに血管拡張能が正常という状態が存在する。さらに、血管拡張能が低下していくと、misery perfusion ではなくても、血流低下かつ Acetazolamide 血流増加率低下という JET study の手術適応基準が達成されてしま

う。ハイリスク群の検出に影響する二次的の血流低下の主因は選択的神経細胞障害であることが、中枢性 benzodiazepine 受容体イメージングにより明らかにされている。Acetazolamide を用いた血行力学的脳虚血の重症度評価に際しては、二次的の血流低下の存在を常に認識しておくことが重要である。

2. 脳血管障害治療における脳循環評価の役割

高橋 淳

国立循環器病研究センター脳神経外科

<アセタゾラミド重篤副作用問題と適正使用指針の要点>

炭酸脱水酵素であるアセタゾラミド (ACZ) 静注で脳血管床を拡張させ、SPECT 等により脳循環予備能を測定する方法は 1990 年代から普及していた (国内年間約 26,000 件)。2014 年 6 月、製造販売元から重篤な副作用情報が出され、直ちに関係 4 学会が慎重使用を呼びかける緊急声明、そして 2015 年 4 月には適正使用指針を発表した。稀ではあるものの、当該事例の多くは検査中、あるいは検査後短時間に急性肺水腫を中心とする病態を生じ、国内で 8 例中 6 例が死亡したという (図 1)。

指針では、ACZ 負荷は臨床的有用性と予測困難な副作用とのバランスを考え、極めて慎重に、かつ十分な態勢を整えて実施すべきことが勧告されている。

- ① 入院検査で行う
- ② 検査室に救急カートを常備し、医師または看護師が立ち会う
- ③ 検査中は心電図モニター、酸素飽和度モニターを装着し、ホーンなど患者からの連絡手段を確保する。
- ④ 検査終了後も 1 時間はモニタリングを続行する
- ⑤ 呼吸障害症候がみられたら、速やかに気道確保等の処置を行い、急性肺水腫、アナフィラキシーを念頭において胸部 X 線、動脈採血を行う。

検査実施は、治療方針を決定する上で必要不可欠な例に限定すると明記された。これは実質上、④脳主幹動脈閉塞/狭窄による血行力学的脳虚血に対する頭蓋内 EC-IC bypass 適応決定とその術後評価、⑤頸動脈狭窄症に対する CEA/CAS 後過灌流リスクの術前予測の 2 つを意味する。

なお、小児および 30 歳以下患者に関して、同様の重篤な副作用は報告されていない。またこれらの副作用はいずれも初回投与時に生じており、初回問題なかった患者の 2 回目以降の検査で生じたものは報告されていない。

<脳神経外科手術における脳循環評価の活用>

1. 手術適応決定

著者の施設では現在、初回検査を図 2 のように組んでいる。指針に従い、不要な負荷検査は避けるが、必要な例には同意と十分な監視体制のもとできちんと行う。ただ疾患を問わず、脳虚血の程度不明な初回患者にいきなり安静-負荷 1 日法 (DTARG 法など) は行わない。まず安静時検査のみ実施し、負荷の可否を判断する (前医安静時 CBF 画像が参照できる場合は 1 日法も可能)。もやもや病で、血行力学的な安静時 CBF

●性、年齢 男女差なし、30~80 歳代 (30 歳以下の報告なし)
●投与目的 脳循環予備能検査 (国内)、線内障治療/眼圧降下 (海外)
●投与量・方法 250mg (経口)、500mg~1050mg (静注)
●初回投与可否か 初回投与時 (or 初回と 2 回目に同症状発現 (海外) 初回問題なく 2 回目以降に重篤副作用発生した報告なし
●副作用の内容 「肺水腫」、「心不全」、「アナフィラキシー」など
●発現時期 投与後 10 分~約 1 時間 (多くは 30 分) 後
●初期症状 喘鳴、呼吸苦、努力様呼吸、呻吟、泡沫様痰など
●検査内容 胸部 X-P で肺水腫所見、PaCO ₂ 低下
●治療内容 検査中止、酸素マスク、挿管、副腎皮質ステロイドやアトロピン、カテコラミン投与、フロゼミド投与などの応急処置
●転帰 国内：8 例中 6 例が死亡、1 例軽快、1 例転帰不明 海外：7 例中 2 例が死亡、5 例完全回復。

図 1

初回検査	IMP-SPECT1 安静時		安静時 CBF 評価	IMP-SPECT2 ACZ 負荷		15O-Gas PET
	定量 (動脈採血あり)	定性 (動脈採血なし)		定量 (動脈採血あり)	定性 (動脈採血なし)	
成人もやもや病	●	●	→or ↓	●	●	●
小児もやもや病	●	●	↓↓↓	●	●	×
動脈硬化性 脳血管閉塞症	●	●	慢性期	●	●	●
			急性期	×	●	●
頸部頸動脈狭窄症	●	●		PET 非施行時	●	(●)
VA-BA 系狭窄・ 閉塞症	●	●		PET 非施行時	●	(●)
大脳半球大型 AVM	●	●		×	●	●

図 2 国循環外科における脳循環評価 (初回検査)

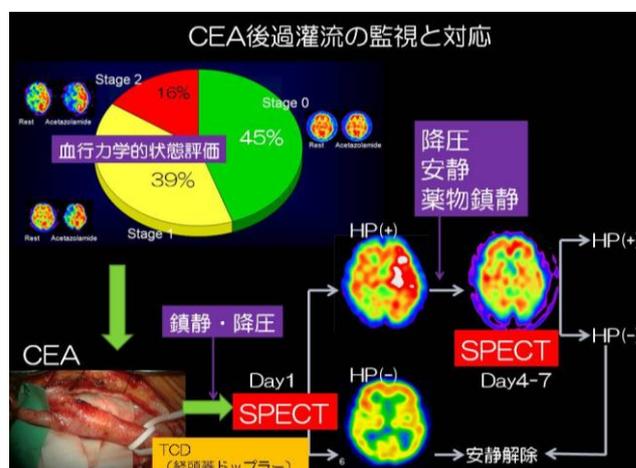


図 3 CEA 後過灌流の監視と対応

低下著明であれば、虚血発作を誘発する負荷はキャンセルし、手術適応とする。もやもや病では脳循環予備能値によるエビデンスはなく、値の算出にこだわる意義が少ないからである。低下が著明でなければ負荷検査を行い、予備能障害が強いものを手術適応とする。

動脈硬化性主幹動脈閉塞（慢性期）では、bypass 適応に JET study の循環予備能値基準に基づく判定が必須であるため、安静時 CBF が低下していても原則的に負荷検査を行う。指針には「安静時 CBF 低下がない場合には JET 基準は満たさないのでも負荷不要」と書かれており、前述のもやもや病の場合と逆になっている。ただ、たとえ bypass 非適応でも患者の血行力学的障害の程度を把握することは、その後の内科治療の上で必要とも言え、この点に関して現場の意見が分かれている。なお、脳梗塞急性期の負荷検査は禁忌である。

2. 安全な周術期管理

頸動脈狭窄に対する CEA/CAS の術後過灌流現象は、時に致命的な脳出血につながるため、事前の予測と術後血流監視が必須である。過灌流は術前血行力学的障害の強いものに生じることが分かっている。演者の施設では、適確な術後管理

を行うために、原則として術前負荷検査を行う。ただ、bypass と異なり予備能値の基準はないので、PET で血行力学的障害の程度が分かれば負荷検査を省略することもある。それでも、安静時 SPECT は術後急性期検査のリファレンスとして撮像しておく。

術後は早期（day1）に安静時 SPECT を行い、過灌流がなければ鎮静解除、あれば厳格な降圧療法を行う。著明な過灌流があり、けいれん発作など症候化した場合には薬物鎮静を行って、数日後に安静時 SPECT を再検、その後も同様のアルゴリズムで管理する（図 3）。

結論

1. ACZ 投与により起こりうる重篤な副作用を理解し、十分な備えをする。
2. 適切な手術適応決定に、脳循環評価は必須である。
3. 安全な術後管理のために、脳循環評価は必須である。
4. 意義の乏しい負荷検査を漫然と行うことは厳に慎むが、必要な場合には、きちんと ACZ 負荷検査を行うべきである。

3. これからの脳循環代謝測定の内方：「アセタゾラミド(ダイアモックス注射用)適正使用指針」の勧告を受けて 小笠原 邦昭 岩手医科大学脳神経外科

1. はじめに

ダイアモックス静注負荷前後に脳循環を測定し、負荷前に対し負荷後に脳血流がどの程度増加したか（通常は%で表示）の指標は、ダイアモックス反応性、脳血管反応性、脳循環予備能あるいは脳血管拡張能（本項では cerebrovascular reactivity or cerebrovascular reserve (CVR) と略す）などと呼ばれ、1) 脳主幹動脈症候性慢性閉塞性病変の再発の予知とバイパス術の適応決定、2) 頸部頸動脈狭窄性病変に対する内膜剥離術 (CEA) あるいはステント留置術後過灌流の術前予知に用いられてきた。しかし、2015 年 4 月に 4 学会合同アセタゾラミド適正使用指針作成委員会から最終報告された「アセタゾラミド(ダイアモックス注射用) 適正使用指針」は少なからず、これまでの使用法の再考を促している。

本総説では、「アセタゾラミド(ダイアモックス注射用) 適正使用指針」を受けて、これからの脳循環代謝測定の在り方につき私見を述べる。

2. ダイアモックスを用いない貧困灌流検出法と CVR 測定法

「アセタゾラミド(ダイアモックス注射用) 適正使用指針」の「5. 検査実施指針」では、CVR の測定は「①閉塞性脳血管障害などにおける血行再建術（バイパス術）の適応判定、あるいは②過灌流症候群（頭蓋内出血やてんかん発作など）などの血行再建術後の重篤有害事象の発生予測などのために必要と考えられる。」と述べられている。一方、「6. 今後の課題、その他」の最終行に、「今後は、PET やアセタゾラミド負荷 SPECT に代わる脳循環予備力評価法の開発と普及が望まれる。」とある。この最終行に答える形で、MRI および SPECT を用いるがダイアモックスを用いない貧困灌流検出法と CVR 測定法について自験例を述べる。

1) Crossed cerebellar hypoperfusion を用いた貧困灌流の推定法

一側性閉塞狭窄性病変による貧困灌流では、まず一側大脳半球の血流低下（血流の左右差）は必須であり、一側大脳半球の血流低下症例が本当に貧困灌流であるかどうかを安静時血流画像で知る方法を示す。

Crossed cerebellar hypoperfusion とは脳循環画像で認める crossed cerebellar diaschisis を意味する。Crossed cerebellar diaschisis とは一側大脳半球の活動性の低下（＝脳代謝の低下）が対側小脳半球にも伝わり、この部の代謝が低下する現象である。代謝が低下するため、これと coupling して脳血流も低下する。すなわち、crossed cerebellar hypoperfusion の程度を見ることにより相対的ではあるが一側大脳半球の脳代謝低下の程度を知ることができることになる。図 1、2 で示すように、crossed cerebellar hypoperfusion の有無あるいは程度は、一側大脳半球の相対的な脳血流低下ではなく脳代謝低下の程度を表すことができる¹⁾。脳酸素摂取率は脳酸素代謝量÷脳血流量の関数なので、crossed cerebellar hypoperfusion の程度（健側小脳半球血流量÷病側小脳半球血流量）÷大脳半球の相対的血流比（病側大脳半球血流量÷健側大脳半球血流量）は大脳半球の相対的脳酸素摂取率比を表すことになる。端的にいうと（図 1、2）¹⁾、一側大脳半球の脳血流が低下している場合、crossed cerebellar hypoperfusion がないあるいはあっても大脳半球の血流比よりも程度が軽い時には貧困灌流である可能性が高い。一方、一側大脳半球の脳血流低下の程度と crossed cerebellar hypoperfusion の程度が同等である場合には、貧困灌流である可能性はない。図 3 は crossed cerebellar hypoperfusion の程度（健側小脳半球血流量÷病側小脳半球血流量）÷大脳半球の相対的血流比（病側大脳半球血流量÷健側大脳半球血流量）と大脳半球の相対的脳酸素摂取率比を比較したものであり、両者は正の相関を示している¹⁾。ここで注意すべきは、crossed cerebellar hypoperfusion は永遠に出現しているわけではなく、

出現後3ヶ月以上では消失することがある。すなわち、一側大脳半球に脳虚血発作が出現し、3ヶ月以上経過した症例に本法を適用すると貧困灌流を過大に検出する可能性がある。実際に、最終発作からの経過時間に考慮せずに本法を用いると、脳酸素摂取率比の上昇検出における *crossed cerebellar hypoperfusion* の程度÷大脳半球の相対的血流比の感度は100%、特異度は58%、陽性予測率は43%、陰性予測率は100%であったのに対し、最終発作から3ヶ月以内の症例に限定すると、感度は100%、特異度は83%、陽性予測率は72%、陰性予測率は100%と精度が上昇した¹⁾。

本法を最終発作から3ヶ月以内の一側頸部内頸動脈・中大脳動脈閉塞症を対象に、その後の脳虚血再発作の予知に用いた検討では、*crossed cerebellar hypoperfusion* の程度÷大脳半球の相対的血流比上昇は有意な虚血再発作の予知因子であり、*crossed cerebellar hypoperfusion* の程度÷大脳半球の相対的血流比の閉塞側大脳半球虚血再発作の予知精度は、感度：91%、特異度：88%、陽性予測率：59%、陰性予測率：98%であった²⁾。

一側性閉塞狭窄性病変による貧困灌流では、まず一側大脳半球の血流低下（血流の左右差）は必須であり、さらに、発症3ヶ月以内の場合には本法は貧困灌流の検出に有用である。

2) MRA の信号強度による CVR 推定法

MRA の信号強度は原理的には血流速度に比例し、流速が正常より低下すると血管の信号強度も低下する。脳動脈の流速は理論的に平均血液通過時間（mean transit time: MTT）と負の相関にある。さらに、MTT は CVR と負の相関にあると報告されている。これらを組み合わせると、MRA の信号強度は CVR と正の相関にあることが推測される。そこで、3T 装置の single-slab で撮像した 3D-TOF MRA axial 画像上で中大脳動脈 (MCA) の信号強度を視覚的に以下の4つに分類した (図4)³⁾。grade A: M3 を大脳半球皮質まで追える (正常)、grade B: M3 が途中で追えなくなる、grade C: M2 が途中で追えなくなる、grade D: M1 が途中で追えなくなる。この MRA-MCA 信号強度分類を MCA 灌流域の CVR と比較したところ、grade B, C, D は A に比して有意に CVR が低かった³⁾。さらに、CVR 低下の頻度は grade A, B, C, D の順で高くなっていった (図5)。すなわち grade A で CVR が正常な確率 (陰性予測率) が 93%、grade B, C, D で CVR が低下している確率 (陽性予測率) が 51% であった³⁾。また、脳主幹動脈閉塞狭窄性病変を対象にした本検討で 55% が grade A を示した³⁾。すなわち、上記の陰性予測率から grade A と判定された症例はこれ以上の精査は不要と考えられ、この検査をスクリーニング検査とすることでダイアモックスの使用が半分以上の症例で不要となる。

本法を CEA 後過灌流の術前予知に用いた検討では、grade A を MRA-MCA 信号強度正常、grade B, C, D を MRA-MCA 信号強度低下と定義すると、MRA-MCA 信号強度低下は有意な CEA 後過灌流の予知因子であり、MRA-MCA 信号強度の CEA 後過灌流の術前予知精度は、感度：100%、特異度：63%、陽性予測率：28%、陰性予測率：100%であった (図6)⁴⁾。

3. 虚血性脳血管障害に対するダイアモックス反応性測定のパラダイムシフト

「アセタゾラミド (ダイアモックス注射用) 適正使用指針」の「5. 検査実施指針」では、CVR の測定は「①閉塞性脳血管障害などにおける血行再建術 (バイパス術) の適応判定、あるいは②過灌流症候群 (頭蓋内出血やてんかん発作など) などの血行再建術後の重篤有害事象の発生予測などのために必要と考えられる。」と述べられている。しかし、①と②ではターゲットとする脳虚血の stage が異なる。「①閉塞性脳血管障

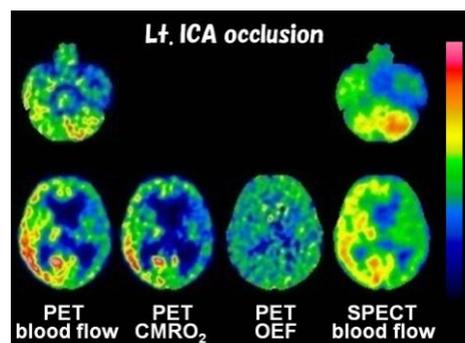


図 1

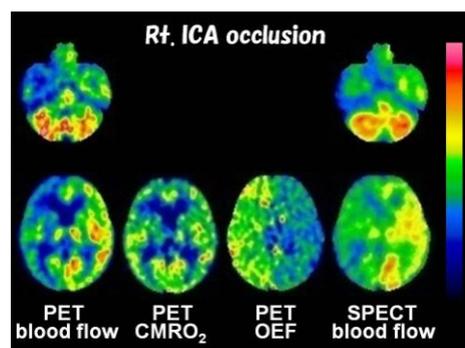


図 2

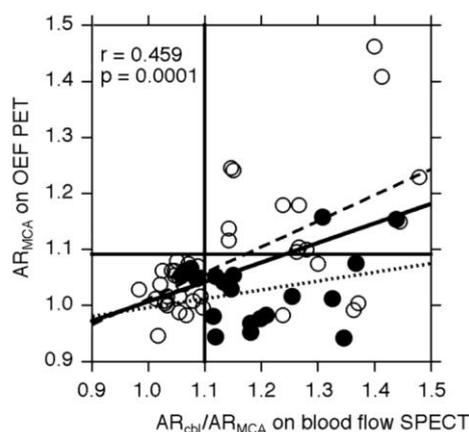


図 3

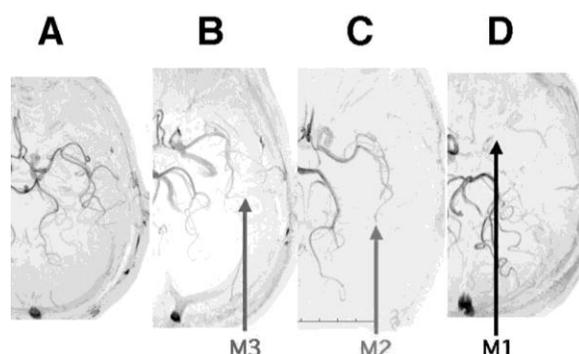


図 4. MRA grading of the MCA

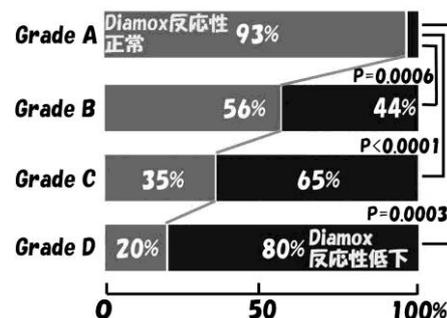


図 5

害などにおける血行再建術（バイパス術）の適応」は貧困灌流、すなわち Powers stage 2 である。一方、「②過灌流症候群（頭蓋内出血やてんかん発作など）などの血行再建術後の重篤有害事象の発生」は Powers stage 2 のみならず 1 でもおこる⁵⁾。これを踏まえ、「2. ダイアモックスを用いない CVR 測定法と臨床応用」の記述に基づいて、以下のように虚血性脳血管障害に対する新たな検査フローチャートとダイアモックス反応性測定の位置づけを提唱する。

1) 閉塞性脳血管障害などにおける血行再建術（バイパス術）の適応

ターゲットは Powers stage 2 である。すなわち、貧困灌流「脳代謝に対する脳血流の低下」である。従って、第一に脳血流量の低下が必要条件である。一側性病変の場合（図 7）には、脳血流画像上健側に比し病側大脳半球の明らかな血流低下（左右差）がなければならない。われわれのデータでは、貧困灌流の症例はすべて病側/健側比<0.93であった⁶⁾。大脳半球の血流分布に左右差があった場合、該当症例が最終発作から3ヶ月以内であれば crossed cerebellar hypoperfusion の有無および程度を見る。その程度が大脳半球血流分布の左右差より軽ければ貧困灌流である可能性が高い¹⁾。本検査フローチャートを用いるとダイアモックスの使用は従来の 1/3 に減らすことができる。なお、両側性病変に対しては、従来通り脳血流量+CVR 測定を行うが、症候側大脳半球の脳血流量が低下していなければダイアモックス負荷脳血流測定は行う必要はない。

2) 過灌流の予知

ターゲットは Powers stage 1 および 2 である。すなわち、CVR の低下そのものである⁵⁾。CEA あるいはステント留置術の適応症例には、まず MRA を行う（図 8）。MRA で grade A すなわち、病側中大脳動脈の信号強度が正常であれば過灌流のリスクはない⁴⁾。病側中大脳動脈の信号強度が B, C, D すなわち低下していればダイアモックス負荷前後の脳血流画像を撮像し、CVR を算出する。CVR が低下していれば過灌流リスクありとする⁴⁾。本検査フローチャートを用いるとダイアモックスの使用は従来の 1/2 に減らすことができる。なお、MRA 法は 3T MRI single-slab 法でも 1.5T multi-slab 法でも過灌流の予知が可能で、病側中大脳動脈信号強度低下例に CVR を追加することにより過灌流の陽性予測率が上昇することが証明されている⁷⁾。

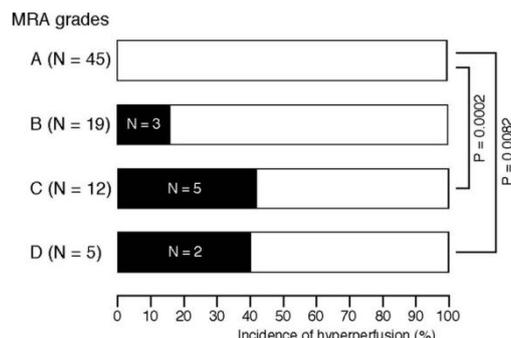


図 6



図 7

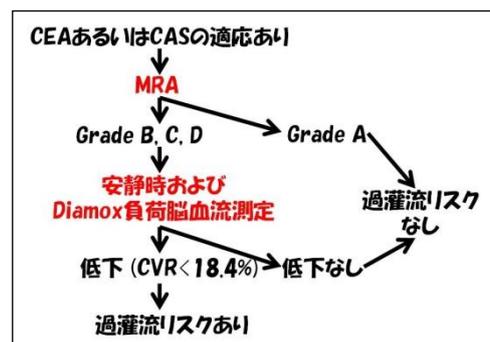


図 8

文献

1. Matsumoto Y, et al. 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* 2013;40: 1573-1581.
2. Nomura J, et al. Combination of blood flow asymmetry in the cerebral and cerebellar hemispheres on brain perfusion SPECT predicts 5-year outcome in patients with symptomatic unilateral major cerebral artery occlusion. *Neurol Res* 2014;36: 262-269.
3. Hirooka R, et al. Simple assessment of cerebral hemodynamics using single-slab 3D time-of-flight MR angiography in patients with cervical internal carotid artery steno-occlusive diseases: comparison with quantitative perfusion single-photon emission CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:559-563.
4. Kuroda H, et al. Prediction of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy using middle cerebral artery signal intensity in preoperative single-slab 3-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography. *Neurosurgery* 2009;64: 1065-1072.
5. Oshida S, et al. Does preoperative measurement of cerebral blood flow with acetazolamide challenge in addition to preoperative measurement of cerebral blood flow at the resting state increase the predictive accuracy of development of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy? results from 500 cases with brain perfusion single-photon emission computed tomography study. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2015; 55:141-148.
6. Kuroda H, et al. Accuracy of central benzodiazepine receptor binding potential/cerebral blood flow SPECT imaging for detecting misery perfusion in patients with unilateral major cerebral artery occlusive diseases: comparison with cerebrovascular reactivity to acetazolamide and cerebral blood flow SPECT imaging. *Clin Nucl Med* 2012;37:235-240.
7. Yoshida J, et al. Preoperative prediction of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy using middle cerebral artery signal intensity in 1.5-tesla magnetic resonance angiography followed by cerebrovascular reactivity to acetazolamide using brain perfusion single-photon emission computed tomography. *Neurol Res*, in press.