原著

椎骨脳底動脈系解離性動脈病変の転帰決定因子

—再出血に影響を及ぼす因子の検討—

小野 純一 平井 伸治 芹澤 徹
小林 英一* 佐伯 直勝* 山浦 晶*

Prognostic Factors of Ruptured Intracranial Arterial Dissections in the Vertebrobasilar System: Analysis of Factors related to Rebleeding

by

Jun-ichi Ono, M.D., Shinji Hirai, M.D., Toru Serizawa, M.D.,
Eiichi Kobayashi, M.D. *, Naokatsu Saeki, M.D. *, and Akira Yamaura, M.D. *

from

Department of Neurosurgery, Chiba Cardiovascular Center, and
* Department of Neurosurgery, Chiba University School of Medicine

Rebleeding is the most powerful prognostic factor in vertebrobasilar arterial dissections presenting with subarachnoid hemorrhage. This study was conducted to elucidate the factors related to the rebleeding.

Among 95 patients with intracranial arterial dissection of the vertebrobasilar system, 64 presented with subarachnoid hemorrhage. The rebleeding occurred in 20 patients (31%). The clinical and radiological factors in the rebleeding group were compared with those in the non-rebleeding group. A logistic regression analysis was used for statistical analysis.

Results: 1) Age, gender, and location of arterial dissection did not differ between the rebleeding and the non-rebleeding group. 2) History of arterial hypertension, a poor Hunt and Kosnik grade, and pearl and string sign as an angiographical finding were significantly more common in the rebleeding group, independently. These results were confirmed in both the univariate and the multivariate analyses. 3) The outcome was significantly unfavorable in the rebleeding group.

These data suggested that a history of arterial hypertension, a poor Hunt and Kosnik grade, and the angiographic presence of pearl and string sign might be the significant factors related to rebleeding.

(Received May 16, 2001 ; accepted September 14, 2001)

Key words : intracranial arterial dissection, vertebrobasilar system, rebleeding, prognostic factor
Jpn J Neurosurg (Tokyo) 11 : 265-270, 2002

はじめに

頭蓋内解離性動脈病変の自然歴は種々の分析が行われているが、いまだ明らかにされていない。したがって治療方針も controversial であるのが現状である。

著者らも以前より、椎骨脳底動脈系解離性動脈病変の

病態および長期的転帰について検討してきた^{10)~12)18)}。それらの分析のなかで、①クモ膜下出血で発症した破裂例64例の転帰は、保存的治療群25例と外科的治療群39例との間に重症度の差がないにもかかわらず、保存的治療群で有意に不良であり、死亡は13例(52%)であった。②保存的治療群における死亡原因は再出血が10例

千葉県循環器病センター脳神経外科/〒290-0512 市原市鶴舞575〔連絡先: 小野純一〕

Address reprint requests to: Jun-ichi Ono, M.D., Department of Neurosurgery, Chiba Cardiovascular Center, 575 Tsurumai, Ichihara-shi, Chiba 290-0512, Japan

*千葉大学医学部脳神経外科

Fig. 1 Day of rebleeding and number of patients

(77%)を占め、再出血をきたした例の転帰は有意に不良であった⁹⁾。しかしながら、③保存的治療群においても、長期的転帰が良好な例が11例(44%)存在した、などの事実が明らかになってきた。

頭蓋内解離性動脈病変の外科的治療(開頭術、血管内治療)は主幹動脈を犠牲にしなければならないことが圧倒的に多く、特に優位側椎骨動脈病変や脳底動脈病変では治療法の選択に困難を窮める。さらに自験例の分析では、外科的治療群は保存的治療群と比較して、長期に後遺症を残す例が高率であるという結果が得られている¹³⁾。

以上から、破裂解離性動脈病変では再出血が最も強力な転帰決定因子であり、治療方針を決めるうえで再出血に影響を及ぼす因子を分析することが重要である。

椎骨脳底動脈系の破裂解離性動脈病変において、再出血に関係する臨床的および放射線学的因子を検討したので、若干の文献的考察を加え報告する。

対象・方法

1978～1999年までの21年間に、千葉大学病院および関連病院で管理した椎骨脳底動脈系の頭蓋内解離性動脈病変自験例は95例であった。このうち、クモ膜下出血で発症した出血例は64例(67%)であり、これを再出血群20例(31%)と非再出血群44例(69%)の2群に分類した。

分析項目は、臨床的因子として年齢、性差、高血圧の既往、入院時のHunt and Kosnik gradeおよび長期的転帰(追跡期間:1年以上)に、放射線学的因子として動脈解離部位および血管撮影所見に注目し、前述の2群間で比較検討した。転帰はGlasgow Outcome Scaleで評価した。

また、統計学的解析にはChi-square testを用い、5%

未満を有意とした。さらに各因子のうち、年齢を男性・女性、高血圧の既往を有・無、入院時のHunt and Kosnik gradeを軽症(grade I, II)・重症(grade III～V)、動脈解離部位を椎骨動脈・その他、血管撮影所見をpearl and string sign・その他とそれぞれ2群に分類し、再出血に影響を及ぼす因子について、SPSS 6.1 for Macintosh (SPSS Inc., IL)を用いて、logistic regression analysis(単変量解析および多変量解析)を施行した。さらに、これらのデータと対比するために、全国調査における再出血に影響を及ぼす因子についても分析し、Chi-square testを用いて評価した。

結 果

① 再出血の発生時期

再出血の発生時期は、発症当日が20例中11例(55%)と最も多く、さらに翌日が1例、3日目が2例であり、発症7日以内が14例(70%)であった。また発症8日目以降の発生は6例(30%)であり、最長17日目であった(Fig. 1)。

② 再出血群/非再出血群における臨床的因子、放射線学的因子の比較

年齢分布は両群ともに40歳代、50歳代にピークがあり差を認めなかった(Table 1)。また平均年齢も再出血群で51.4歳、非再出血群で51.5歳と差を認めなかった。

性差については、男性が再出血群で14例(70%)、非再出血群で23例(52%)であり、前者で多い傾向にあったが、Chi-square testでは差を認めなかった。

動脈解離部位は、両群ともに椎骨動脈病変が圧倒的に多く、再出血群で18例(90%)、非再出血群で36例(82%)であったが、両群間に差を認めなかった(Table 2)。さらに椎骨動脈病変では、再出血群は非再出血群と比較して右側に多い傾向にあった。

1. 高血圧の既往

高血圧の既往は、再出血群では20例中14例(70%)に認められたのに対し、非再出血群では44例中17例(39%)であり、有意に低率であった($p=0.0130$) (Table 1)。

2. 入院時のHunt and Kosnik grade

入院時のgradeは、再出血群ではII～Vで、grade IIIが12例(60%)と最も多かったのに対し、非再出血群ではI～IVであり、grade IIが20例(45%)と最も高率であった(Table 3)。両群間の重症度の分布には統計学的有意差が認められた($p=0.0080$)。

Table 1 Summary of the patients in both the rebleeding and non-rebleeding groups

Clinical features	Rebleeding	Non-rebleeding	Significance
Age distribution (years)			
30-39	1	4	] NS
40-49	8	14	
50-59	7	19	
60-69	4	5	
70-		2	
Mean age (years)	51.4±9.2	51.5±9.8	NS
Gender			
Male	14	23	] NS
Female	6	21	
History of arterial hypertension			
Yes	14	17	] p=0.0130
No	6	27	
Location of arterial dissection			
Vertebral artery	18	36	] NS
Basilar artery	1	2	
Posterior inferior cerebellar artery	1	6	

NS : not significant

Table 2 Site of the vertebral artery dissection

Location	Rebleeding	Non-rebleeding	Significance
Right vertebral artery	12	17	NS
Left vertebral artery	6	19	
Total	18	36	

NS : not significant

Table 3 Hunt and Kosnik grading on admission in both the rebleeding and non-rebleeding groups

Grading	Rebleeding*	Non-rebleeding*
I		8
II	4	20
III	12	10
IV	3	6
V	1	

*p=0.0080

3. 血管撮影所見

血管撮影所見は、再出血群では pearl and string sign が 15 例 (75%) と圧倒的に多く、narrowing/occlusion は認められなかった (Table 4)。

一方、非再出血群では pearl and string が 19 例 (43%)、fusiform dilatation が 17 例 (39%)、narrowing/occlusion が 6 例 (14%) であり、両群の所見の分布には有意差が認められた (p=0.0181)。

Table 4 Angiographical findings in both the rebleeding and non-rebleeding groups

Angiographical findings	Rebleeding*	Non-rebleeding*
Pearl and string sign	15	19
Fusiform dilatation	5	17
Narrowing/Occlusion		6
Others		2

*p=0.0181

Table 5 Variables related to rebleeding in the univariate and multivariate analyses

Variables	Significance	
	Univariate	Multivariate
History of arterial hypertension	p=0.0130	p=0.0055
Pearl and string sign on angiogram	p=0.0449	p=0.0057
Poor Hunt and Kosnik grade*	p=0.0069	p=0.0071
Gender/Male	p=0.0622	p=0.0054

*Poor Hunt and Kosnik grade : grade III-V

4. 再出血に影響を及ぼす因子の logistic regression analysis

単変量解析の結果を Table 5 に示した。高血圧の既往 (p=0.0130)、血管撮影上の pearl and string sign (p=0.0449) および Hunt and Kosnik grade III~V (p=0.0069) が有意な因子と判定された。

また、多変量解析の結果を Table 5 に呈示した。この分析では高血圧の既往 (p=0.0055)、pearl and string

Table 6 Long-term outcomes in both the rebleeding and non-rebleeding groups

Outcome	Rebleeding*	Non-rebleeding*
Good recovery	7 (35%)	28 (64%)
Moderate disability	1 (5%)	6 (14%)
Severe disability	0	5 (11%)
Vegetative state	2 (10%)	2 (5%)
Death	10 (50%)	3 (7%)
Total	20	44

*p=0.0010

Table 7 Clinical factors related to rebleeding in the nation-wide study

Clinical factors	Rebleeding	Non-rebleeding	Significance
No. of patients	27	167	
History of arterial hypertension	15 (56%)	72 (43%)	p=0.2651
Pearl and string sign on angiogram	15 (56%)	54 (32%)	p=0.0264
Poor Hunt and Kosnik grade	24 (89%)	105 (63%)	p=0.0060

*Poor Hunt and Kosnik grade : grade III-V

sign ($p=0.0057$), Hunt and Kosnik grade III~V ($p=0.0071$)に加えて、性差/男性 ($p=0.0054$)が有意な因子と評価された。

さらに、相関係数の分析では各因子は互いに独立性が高く、これらの因子を組み合わせることによって、88.52%の確率で再出血発生の予測が可能であると判定された。

③ 再出血群・非再出血群における治療法

再出血群では保存的治療が14例 (70%)、外科的治療が6例 (30%)に行われ、非再出血群では保存的治療が11例 (25%)、外科的治療が33例 (75%)に施行された。

外科的治療の内訳は、再出血群では全例 proximal occlusionであったのに対し、非再出血群では proximal occlusionが19例 (58%)、wrappingが5例、trappingが4例、血管内治療が5例であった。

なお、術後に再出血を認めた例はなかった。

④ 再出血群・非再出血群における追跡期間および長期的転帰

1. 追跡期間

再出血群20例では10例が急性期・亜急性期に死亡したため、長期的観察は10例に行われた。追跡期間は0.5~17年であり、平均 8.0 ± 5.8 年であった。

一方、非再出血群44例では40例 (91%)で長期の観察が可能であった。追跡期間は0.5~21年、平均 $7.9 \pm$

6.4年であった。

2. 長期的転帰

長期的転帰は全体としては、再出血群では good recovery (GR)が7例 (35%)、moderate disability (MD)が1例、vegetative state (VS)が2例、死亡が10例 (50%)であった (Table 6)。

一方、非再出血群ではGRが28例 (64%)、MDが6例、severe disabilityが5例、VSが2例、死亡が3例 (7%)であり、転帰は有意に良好であった ($p=0.0010$)。

⑤ 全国調査における再出血に影響を及ぼす因子の検討

1996~1997年に行われた頭蓋内解離性動脈病変の全国調査において、椎骨脳底動脈系病変の出血例は194例であり、再出血を呈した例は27例 (14%)であった (Table 7)。

再出血群における高血圧の既往、搬入時の Hunt and Kosnik gradeおよび脳血管撮影所見を非出血群と比較検討した。

高血圧の既往は再出血群で56%、非再出血群で43%と前者で高い傾向を示したが、差を認めなかった。Hunt and Kosnik grade III~Vの占める割合は再出血群で89%であったのに対し、非出血群では63%と有意に低率であった ($p=0.0060$)。

また、脳血管撮影上 pearl and string signを示した例は、再出血群、非再出血群でそれぞれ56%、32%であり、前者で有意に高率であった ($p=0.0264$)。

考 察

クモ膜下出血で発症した椎骨脳底動脈系の破裂解離性動脈病変における最も強力な転帰不良因子は再出血である¹⁾⁷⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁵⁾¹⁷⁾。再出血の発生頻度は報告者によって大きな差があり、14～69%とされている¹⁾⁴⁾⁸⁾⁹⁾¹¹⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。しかし臨床的にはすべての再出血発生をとらえることはきわめて困難であり、CT検査や腰椎穿刺で確認されたもののだけを再出血と診断した方がよいかもしれない。自験例ではCT検査で確認した例に限定したため、再出血率は31%とほぼ中間的位置を占めるが、Mizutaniら⁸⁾は同様の分析で71%ときわめて高率であったと報告している。これらの差が生じた原因は明らかでないが、重症例が搬入された際に、どこまで診断（脳血管撮影、MRI、MRAなど）を行うかによっても起こるものと考えられた。

再出血の発生時期は、恩田ら⁹⁾、蓮江ら³⁾の報告によるとそれぞれ最長11日、18日であり、また水谷ら⁷⁾は文献報告例も加えた分析から、24時間以内が54.1%、1週間以内が81.1%であったと報告している。自験例では発症当日が55%、7日以内が70%と、ほぼ水谷らの報告に一致した結果であった⁷⁾。

再出血を呈した例の臨床的および神経放射線学的特徴については、依然として報告が少ない¹¹⁾。自験例の分析では、年齢、性差、動脈解離部位については、非再出血群と比較して差を認めなかった。また諸家の報告でもこれらの因子に差を認めたとは述べられていない⁴⁾⁷⁾⁹⁾¹⁵⁾¹⁸⁾。高血圧の既往については注目されていない。高血圧の既往は、自験例では再出血群で有意に高率であったが、全国調査では両群間に差を認めていない。

神経学的重症度について、自験例ではHunt and Kosnik grade III～Vの重症例の占める割合が高く、全国調査においても同様の結果が得られている。上山ら⁴⁾、恩田ら⁹⁾の報告でも、再出血例の重症度が高い傾向にあるが、記載された重症度が搬入時のものか、再出血後のものかは不明である。また水谷らの報告では、これらの分類はなされていないが、意識障害を呈した例は20例中4例と比較的少ない⁷⁾。しかしながら、なぜ重症例に再出血が多いのかは解明されていない。

脳血管撮影所見において、自験例ではpearl and string signが再出血例で有意に高率であり、さらに全国調査でも同様に有意な結果が得られた。そのメカニズムは明らかでないが、血管内に狭窄部と拡張部が存在する場合に血行動態の変化が大きく、血管壁がより強くストレスを受けるのではないかと推察している。またMizutaniら⁸⁾

は再出血と脳血管撮影所見の間に有意な関係はないと報告している。

これら分析結果に差異が生じた原因はいずれの分析においても、絶対的な症例数が少ないためと思われる。さらにlarge seriesでの分析が必要であると考えられた。しかし、再出血に影響を及ぼす因子として、Hunt and Kosnik grade III～Vの重症例とpearl and string signは、これまでの検討（Chi-square test）でも有意差が出ており¹¹⁾、また今回の分析（logistic regression analysis）では、統計学的にはおのおの独立した因子であることから、治療方針を決定するうえでは参考にすべき結果と思われる。

治療については依然としてcontroversialである。再出血の予防という観点からは、超早期の外科的治療が推奨されるが、著者らの検討では長期的な後遺症は外科的治療群で多い傾向にあった¹³⁾。また超急性期手術といっても、実際再出血を起こし手術が施行可能であった例は約1/2であった¹²⁾。

手術法はproximal occlusionが多く行われてきた²⁾³⁾⁵⁾⁹⁾¹⁰⁾¹⁵⁾。しかし、proximal occlusion後の再出血例も少なからず報告されており、その時期は術後比較的早期である²⁾¹⁶⁾¹⁹⁾。

また上山ら⁴⁾、蓮江ら³⁾は、再出血予防にはtrappingが必要であることを報告しているが、一方trapping術後に脳幹または小脳梗塞が出現したという報告もある⁶⁾¹⁹⁾。

頭蓋内解離性動脈病変の外科的治療は、理論的には主幹動脈を閉塞することが根治的であり、術前に脳血管撮影所見を十分に把握して閉塞部位を決定するが¹⁴⁾¹⁹⁾、術後に穿通枝領域の虚血が発生する可能性は高い。このような観点から、外科的治療は最終的な救命の処置と考えられ、いわゆる嚢状動脈瘤とは異なった概念で施行されるべきと思われる。

今回の検討および全国調査の分析から、症例数は少ないものの、最も強力な転帰不良因子である再出血をきたしやすい臨床的・神経放射線学的特徴がさらに明らかになり^{10)~12)}、このような症例に外科的治療が行われるべきと考えられた。

頭蓋内解離性動脈病変、特にクモ膜下出血発症例の治療方針はいまだcontroversialであるが、この原因として諸家の報告の症例数がいずれも少ないこと、またこの疾患の病態の難しさにあるといえる。全国調査のようなlarge seriesでの検討が必要と思われるが、現在のところは各施設のデータを詳細に分析し、さらに議論していくことが重要であると考えている。

本論文の要旨は第59回日本脳神経外科学会総会（2000，福岡）において発表した。

文 献

- 1) Aoki N, Sakai T: Rebleeding from intracranial dissecting aneurysm in the vertebral artery. *Stroke* 21: 1628-1631, 1990.
- 2) Friedman AH, Drake CG: Subarachnoid hemorrhage from intracranial dissecting aneurysm. *J Neurosurg* 60: 325-334, 1984.
- 3) 蓮江正道, 福田忠治, 中島 智, 福島 力, 原岡 襄, 伊東 洋: 解離性椎骨動脈瘤の治療. 脳卒中の外科 21: 361-367, 1993.
- 4) 上山博康, 野村三起夫, 阿部 弘, 鏡谷武雄, 斉藤久壽, 山内 享, 三森研自, 吉本哲之, 瀧川修吾, 伊藤輝史, 宝金清博, 井須豊彦, 河本 俊, 石川達哉, 安井信之: 頭蓋内解離性動脈瘤の診断. 脳卒中の外科 18: 50-56, 1990.
- 5) Kawaguchi S, Sakaki T, Tsunoda S, Morimoto T, Hoshida T, Kawai S, Iwanaga H, Nikaido Y: Management of dissecting aneurysms of the posterior circulation. *Acta Neurochir (Wien)* 131: 26-31, 1994.
- 6) Kitanaka C, Sasaki T, Eguchi T, Teraoka A, Nakane M, Hoya K: Intracranial vertebral artery dissection: Clinical, radiological features, and surgical considerations. *Neurosurgery* 34: 620-627, 1994.
- 7) 水谷 徹, 有賀 徹: クモ膜下出血で発症した椎骨脳底動脈解離性動脈瘤における再出血の時期, 頻度と転帰—自験20例および文献48例の検討. 脳卒中の外科 22: 389-393, 1994.
- 8) Mizutani T, Aruga T, Kirino T, Miki Y, Saito I, Tsuchida T: Recurrent subarachnoid hemorrhage from untreated ruptured vertebrobasilar dissecting aneurysms. *Neurosurgery* 36: 905-913, 1995.
- 9) 恩田英明, 谷川達也, 竹下幹彦, 荒井孝司, 川俣貴一, 氏家 弘, 井沢正博, 加川瑞夫, 高倉公朋: 椎骨動脈解離性動脈瘤の治療. 脳卒中の外科 22: 293-299, 1994.
- 10) 小野純一, 山浦 晶: 頭蓋内椎骨脳底動脈の解離性動脈瘤の検討—50例の治療と長期的転帰. 脳外誌 3: 128-134, 1994.
- 11) 小野純一, 山浦 晶, 久保田基夫, 平井伸治, 宮田昭宏: 破裂解離性脳動脈瘤の治療は解決されたか? —椎骨脳底動脈系42例の検討から. 脳卒中の外科 24: 51-56, 1996.
- 12) 小野純一, 山浦 晶, 小林繁樹, 菅谷雄一, 烏谷博英, 平井伸治, 小林英一: 破裂解離性動脈病変の治療戦略—椎骨脳底動脈系62例の分析から. The Mt. Fuji Workshop on CVD 18: 95-98, 2000.
- 13) 小野純一, 山浦 晶, 小林繁樹, 菅谷雄一, 烏谷博英, 小澤義典, 平井伸治, 小林英一: 頭蓋内解離性動脈病変出血例の長期的転帰—椎骨脳底動脈系の保存的治療例25例の検討. 脳卒中の外科 29: 183-188, 2001.
- 14) 佐伯直勝, 山浦 晶, 牧野博安: 椎骨動脈閉塞術の施行部位の検討—正常脳の穿通枝の観察結果より. 脳卒中の外科 19: 423-428, 1991.
- 15) 反町隆俊, 伊藤 靖, 佐々木修, 小池哲雄, 竹内茂和, 皆河崇志, 阿部博史, 田中隆一: 後頭蓋窩解離性動脈瘤の治療方針. 脳卒中の外科 21: 385-390, 1993.
- 16) Takai N, Ezuka I, Sorimachi T, Kumagai T, Sano K: Vertebral artery dissecting aneurysm rebleeding after proximal occlusion: Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 33: 765-768, 1993.
- 17) Yamaura A, Watanabe Y, Saeki N: Dissecting aneurysms of the intracranial vertebral artery. *J Neurosurg* 72: 183-188, 1990.
- 18) 山浦 晶, 吉本高志, 橋本信夫, 小野純一: 非外傷性頭蓋内解離性動脈病変の全国調査 (第1報). 脳卒中の外科 26: 79-86, 1998.
- 19) 安井敏裕, 矢倉久嗣, 小宮山雅樹, 夫 由彦, 永田安德, 田村克彦: クモ膜下出血で発症した解離性椎骨動脈瘤の手術—Proximal clippingとtrappingの比較. 脳外 21: 395-401, 1993.

要 旨

椎骨脳底動脈系解離性動脈病変の転帰決定因子 —再出血に影響を及ぼす因子の検討—

小野 純一 平井 伸治 芹澤 徹 小林 英一
佐伯 直勝 山浦 晶

クモ膜下出血で発症した椎骨脳底動脈系の頭蓋内解離性動脈病変では、再出血が最も重要な転帰決定因子である。今回われわれは、再出血に影響を及ぼす因子について検討した。

椎骨脳底動脈系の頭蓋内解離性動脈病変95例中、クモ膜下出血発症例は64例であった。再出血は20例（31%）に認められた。臨床的因子として、年齢、性差、高血圧の既往、Hunt and Kosnik grade、放射線学的因子として、動脈解離部位、脳血管造影所見に注目し、再出血群と非再出血群で比較した。

年齢、性差および動脈解離部位は2群間で差を認めなかった。高血圧の既往、重症例（gradeⅢ～Ⅴ）およびpearl and string signは再出血群で有意に多く、これらは再出血に関係する独立した重要な因子である。

脳外誌 11: 265-270, 2002