脳動脈瘤に対する血管内手術—その現状と今後の展望

村山 雄一 荏原 正幸 立嶋 智

Gary R. Duckwiler Fernando Viñuela

Endovascular Therapy for Intracranial Aneurysms : Current Status and the Future

by

Yuichi Murayama, M.D., Masaki Ebara, M.D., Satoshi Tateshima, M.D.,
Gary R. Duckwiler, M.D., and
Fernando Viñuela, M.D.

from

Division of Interventional Neuroradiology, UCLA School of Medicine and Medical Center

We evaluate our clinical experience of embolization of cerebral aneurysms using Guglielmi detachable coil (GDC) technology and new direction of endovascular aneurysm therapy. Since 1990, 741 patients harboring 835 aneurysms were treated with GDC embolization at UCLA Medical Center.

Immediate angiographic complete occlusion rate and long-term recanalization rate were significantly related with size of the dome and neck of the aneurysm. Overall incidence of delayed rupture was 1.4% and the rate was improved in recent 5 years (0.6%). Nine out of 11 delayed ruptures happened to large or giant aneurysms.

The clinical outcomes of patients treated with GDC system have improved in the recent 5 years. However, aneurysm recanalization is still a major limitation of current GDC therapy. Utilization of tissue engineering technology and flow dynamic modification may improve current anatomical outcome.

(Received August 5, 2002 ; accepted October 11, 2002)

Key words : Guglielmi detachable coil, embolization, cerebral aneurysm, tissue engineering

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 12 : 173-178, 2003

はじめに

Guglielmi detachable coil (GDC) が開発され臨床応用されてから、すでに 11 年が経過し、その有用性と限界に関し、ほぼコンセンサスが得られるようになった^{2)~4)8)13)14)}。本稿では、われわれの施設における約 11 年間の GDC の治療成績をふまえ、動脈瘤に対する血管内手術の現状と今後の展望について検討する。

方 法

1990~2001 年の間に、われわれの施設で施行された動脈瘤塞栓術症例 741 例 835 動脈瘤の治療成績を検討した。症例の 71% を女性が占めた。365 症例 (49.3%) がクモ膜下出血急性期、69 症例 (9.3%) がクモ膜下出血慢性期、215 症例 (29.0%) が偶発例で、71 症例 (9.6%) が mass effect で発症した。

発生部位では anterior circulation の動脈瘤が 593 動脈瘤 (71.0%)、posterior circulation の動脈瘤が 242 動脈瘤

カリフォルニア大学ロサンゼルス校医学部血管内治療部門 / 10833 Le Conte Ave Box 951721, Los Angeles, CA90095, U. S. A.
〔連絡先: 村山雄一〕

Address reprint requests to: Yuichi Murayama, M. D., Division of Interventional Neuroradiology, UCLA School of Medicine and Medical Center, 10833 Le Conte Ave Box 951721, Los Angeles, CA90095, U. S. A.

Fig. 1 Example of complete embolization

Sixty eight year old woman with unruptured small right middle cerebral artery aneurysm. GDC embolization was performed in 1997. Five year follow-up angiogram demonstrates complete occlusion of the aneurysm without recanalization.

A B C

Fig. 2 Example of aneurysm recanalization

Forty-nine year-old woman with ruptured anterior communicating artery (Acom) aneurysm. Her SAH grade was Hunt and Hess grade IV and Fisher Group 3 on admission.

A : Cerebral angiogram demonstrated bilobular wide-necked Acom aneurysm.

B : Post GDC embolization angiogram showed small neck remnant.

C : Six-month follow-up angiogram demonstrated aneurysm recanalization.

The patient received additional embolization with complete occlusion.

(29.0%)であった。最も頻度が高かった部位は carotid ophthalmic paraclinoid(22.9%)で、以下 anterior communicating (16.0%), basilar tip (14.2%), posterior communicating (13.8%)と続いた。

動脈瘤のサイズ別の分類では、small dome small neck (S S)が36.6%, small dome wide neck (S W)が26.7%, largeが21.2%, giantが7.7%, fusiformが6.5%であった。

対象のバックグラウンドの変化として、動脈瘤のサイズ分布が、初期の症例では全体の約半分を手術困難な large, giant, fusiform で占めていたのに対して、GDCがFDAに承認された1995年以降は、開頭手術と同様な分布となり、S Sが約4割を占めるようになった。

結 果

治療直後の動脈瘤の完全閉塞はS Sでは77.1%に得られたが、S Wで43.9%, largeで42.9%と低下し、giantでは23.4%と著しく低下した。また、合併症の発生率は全体で6.7%、死亡率は2.2%で、合併症に関しては近年になるほど減少する傾向にあった。

長期成績では、S Sでは再開通率が5.8%なのに対して、S Wで17.5%, largeで33.0%, giantで61.0%と動脈瘤のサイズの増大に従って、再開通率は増加した(Fig. 1, 2)。large giantの再開通率を、GDC治療開始初期と、デバイスの開発やテクニックの向上などで成績の改善が予想される後期とで比較したが、有意な改善を認めなかつ

た。

GDC 治療後経過観察中の再破裂は、全体で 11 例 (1.4%) に認め、2 例が S/W, 9 例が large/giant であった。最近 5 年に限っては再破裂率は 0.6% に減少した。

考 察

GDC による血管内手術は、治療経験の積み重ねとともに、今や脳動脈瘤の治療法の一つとして、完全に市民権を得たといえる。合併症発生率および再破裂率は、新しい microcatheter の開発、GDC のサイズ・種類の増加、balloon assisted technique, micro stent の導入などの、デバイスおよび治療技術の進歩により著しく改善した。しかしながら再開通に関していえば、GDC は small dome/small neck の動脈瘤に対しては非常に有効だが、wide neck, large, giant と動脈瘤のサイズが大きくなるにつれて、完全閉塞率は悪化し、再開通率が増大する。また、治療後に再破裂をきたした症例は、すべて wide neck か large/giant 動脈瘤であった。

今回の結果から、新しいデバイス、デリバリーシステムの開発やテクニックの向上にもかかわらず、塞栓術後の再開通の問題は、サイズの大きな動脈瘤治療において克服すべき問題点であることがわかる。

今後の展望

GDC の問題点として、large/giant 動脈瘤の mass effect で発症した症例では、症状がしばしば早期に改善しないこと、もしくは塞栓術そのものが mass effect を引き起こす可能性があることなどが挙げられる。しかし最大の問題は本稿で述べてきたように、塞栓術後の動脈瘤の再開通に集約される⁶⁾。われわれは、動脈瘤の再開通に関与する因子をおおまかに、動脈瘤の形態学的な因子 (morphological factor)、血流動態学的な因子 (flow dynamic factor)、生体反応性因子 (biological factor) の 3 つに分類して理解している。これらの因子は互いに相関しており、必ずしもすべての因子を解決することが再開通を防ぐのに必要とは限らない。

① Morphological factor

再開通を防ぐには、当然、形態的に瘤をすき間なく詰めるのが理想であり、従来の血管内治療の進歩も主としてこの morphological factor の改善に主眼がおかれてきた。GDC-10 system の開発、ソフトコイルの開発、2-D, 3-D GDC の導入といったコイル自体の進歩がそうで

あるし、balloon assisted technique や micro stent とコイルの併用といった、コイルを親血管に突出させずに、瘤内に密に充填させる手技もその例として挙げられよう。

また液体塞栓物質を用いた動脈瘤塞栓も、理論的にはあらゆる形態の動脈瘤をすき間なく詰めることが可能なはずの治療である。近年 ethylene vinyl alcohol copolymer より構成される Onyx Liquid Embolic System (Micro Therapeutics, USA) を用いて動脈瘤治療が試みられている⁶⁾⁹⁾。ただし、現時点での液体塞栓物質を用いる場合、動脈瘤からの塞栓物質の migration が問題となる。Onyx と micro stent や GDC との併用も報告されているが、新たな protection device の開発、もしくは、仮に migration が生じても回収可能な塞栓物質が開発された時に初めて、液体塞栓物質による脳動脈瘤塞栓術が一般的な治療となりうると思われる。

② Flow dynamic factor

再開通の因子として、動脈瘤の血流動態 (flow dynamics) が大きく関与していることは疑う余地がない。瘤内の flow pattern が変化することで動脈瘤が増大して破裂したり、逆に血栓化が促進される現象があるのは経験的によく知られている。また GDC の塞栓術においても、動脈瘤の inflow zone が十分に閉塞されていない場合は、高い確率で再開通が起こるのは周知のごとくである。

塞栓術後の再開通だけでなく、動脈瘤の自然経過に大きく影響する flow dynamics については、さまざまな研究がなされてきた。その多くは瘤内の流れの可視化を目的とした定性的な研究であったが、Tateshima ら¹²⁾は、動脈瘤の three dimensional computerized tomography angiography のデータを基にして作成したアクリルモデルと、laser Doppler velocimetry を用いて、動脈瘤内の流れの速度と動脈瘤壁にかかる shear stress を定量的にシミュレートしている。

今後はこの分野の研究開発が進み、流体シミュレーションを応用した動脈瘤の破裂予測、塞栓術のプランニング、再開通のリスク予測に用いられ、新しいコイルやステントのデザイン開発に利用されることが期待される。

③ Biological factor

臨床例や動物実験において、動脈瘤内に塞栓された GDC は限定的な組織反応しか引き起こさず、瘤内の血栓の基質化や、動脈瘤ネックの内皮化などの、創傷治癒機転が不完全であることが報告されている¹⁵⁾。GDC の材料である platinum の生体反応性が低いことに由来する

A B Fig. 3 High-magnification light microscopic views of experimental aneurysms in swine 14 days after embolization (H & E stain, $\times 20$).

A: A standard GDC-treated aneurysm. Soft connective tissue surrounds the coil and mild organized collagen and fibroblasts are present

B: A Matrix-treated aneurysm. The outer braid of polymer is seen around the inner platinum core. A moderate amount of inflammation is present, with foreign body giant cell reactions

のであろうが、基質化していない血栓は、瘤内でのコイルのサポートにはなり得ず、塞栓術後の再開通に大きな影響を及ぼしている。医療材料としては利点となる、platinumの生体反応性が低いということが、動脈瘤の塞栓術において、破裂の危険性をすみやかに減らさなくてはならないという目的においては欠点となる。

このような背景から、bioactiveな素材を塞栓物質に応用しようという試みがなされてきた。最も基本的なものは、コイルの表面にコラーゲンをはじめとする創傷治癒機転を促進する生体材料をコーティングするというものだが、単純なコーティングでは、コイルがmicrocatheter内を通過する際に、生体材料が剥れてしまう可能性があり、こうした欠点を克服するために、surface modification technologyを応用した報告もされている⁷⁾。また、growth factorを産生する細胞そのものを、コイル内部に留置する試みもなされている。

④ Tissue engineering を応用した動脈瘤治療

近年 21 世紀の医療として再生医療が大きな注目を集めているが、その実現には tissue engineering の発展が大きく寄与している。tissue engineering では、欠損している組織の細胞と、増殖のための足場 (scaffold) となる高分子を組み合わせたところに、外部から growth factor などのシグナルを与えて細胞を効果的に増殖させ、増殖した細胞が組織として機能する段階に至った時点で、足場の高分子が吸収されるという方法が用いられている。こ

うした生体内で吸収される高分子、bioabsorbable polymeric materials (BPMs) は tissue engineering の scaffold としてのみならず、縫合糸や implant, drug delivery vesicle などに広く用いられている。

すでに皮膚や一部の血管で、tissue engineering は臨床応用されているが、脳動脈瘤のネックを正常の血管壁が欠損したものと仮定すれば、その欠損組織の修復を行う tissue engineering の手法を応用して、血管内治療を考えるのは自然なことといえる。すなわち、動脈瘤を生体反応性の低い金属の塞栓物質で単に埋め尽くすのではなく、tissue engineering の scaffold としての BPM を動脈瘤内に設置し、あとは fibroblast をはじめとする自己の細胞による瘤内の fibrosis を促し、正常な動脈壁の再構築を期待するものである。

この考えに基づいて、われわれは core platinum frame と outer BPM より成る hybrid type のコイル、Matrix (Boston Scientific, USA) を開発し、実験動脈瘤に用いたところ、良好な結果を得た (Fig. 3)。塞栓術直後に血管撮影上残存ネックを認めても、2 週間後には動脈瘤は完全に血流から遮断されており、組織学的にも新生内膜によるネックの修復、瘤内血栓のすみやかな成熟結合組織への移行が確認された¹⁰⁾。われわれは BPM に poly (D-L-lactic-co-glycolic acid) (PLGA) を用いているが、PLGA は co-polymer の比率が 1:1 に近いほど、生体内で早く溶けることが知られている。ポリマーが溶けて生じた分解産物が、炎症性細胞を刺激し、一般に早く溶け

るものほど強い反応を引き起こすとされている。

最近われわれは、動脈瘤内の生体反応が、留置されたポリマーの比率によって異なるかを検討し報告した¹¹⁾。50:50, 65:35, 75:25, 85:15 の4種類の異なった比率の PLGA co-polymer で作成した BPM ribbon を、それぞれ実験動脈瘤に留置して、2週間後、その組織反応を比較したが、50:50などの溶けるのが早いポリマーにおいては、動脈瘤内が成熟した線維組織と基質化した血栓に置き変わり、ネックも内皮細胞に完全に覆われる一方で、内皮の過形成が起こり、親血管が狭窄する所見を認めた。これに対して、85:15の溶けるのが遅いポリマーでは、血管撮影上残存ネックを認め、組織学的にも、動脈瘤内の血栓は基質化していない成分が多くなり、ネックを覆う内皮も部分的となった。

このポリマーの比率による生体反応性の違いを利用して、例えば giant aneurysm には溶けるのが早い PLGA を用いたりするように、生体反応性をコントロールしたり、将来的にはポリマーに growth factor や cytokine を導入したりして、動脈瘤の創傷治癒過程のさらに洗練された制御が可能になると考える。

おわりに

現在の GDC による脳動脈瘤の塞栓術は、一定の評価が得られるようになったとはいえ、再開通などの問題を抱えており、長期的な血管撮影上の成績において、従来の開頭によるクリッピング術を凌駕するものには至っていない。

一方、clinical な成績はすでに開頭術と同等以上のものが GDC で期待できる。Matrix をはじめとする bioactive coil や flow dynamic modification が臨床応用されれば、解剖学的な長期成績も飛躍的に改善すると期待される。

文 献

- 1) Bavinski G, Talazoglu V, Killer M, Richling B, Gruber A, Gross CE, Plenk H Jr: Gross and microscopic histopathological findings in aneurysms of the human brain treated with Guglielmi detachable coils. *J Neurosurg* **91**: 284-293, 1999.
- 2) Byrne JV, Sohn M J, Molyneux AJ, Chir B: Five-year experience in using coil embolization for ruptured intracranial aneurysms: Outcomes and incidence of late rebleed-

- ing. *J Neurosurg* **90**: 656-663, 1999.
- 3) Guglielmi G, Viñuela F, Dion J, Duckwiler G: Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. *J Neurosurg* **75**: 8-14, 1991.
- 4) Hayakawa M, Murayama Y, Duckwiler GR, Gobin YP, Guglielmi G, Viñuela F: Natural history of the neck remnant of a cerebral aneurysm treated with the Guglielmi detachable coil system. *J Neurosurg* **93**: 561-568, 2000.
- 5) Mawad ME, Mawad JK, Cartwright J Jr, Gokaslan Z: Long-term histopathologic changes in canine aneurysms embolized with Guglielmi detachable coils. *AJNR* **16**: 7-13, 1995.
- 6) Mawad ME, Cekirge S, Ciceri E, Saatci I: Endovascular treatment of giant and large intracranial aneurysms by using a combination of stent placement and liquid polymer injection. *J Neurosurg* **96**: 474-482, 2002.
- 7) Murayama Y, Viñuela F, Suzuki Y, Do HM, Massoud TF, Guglielmi G, Ji C, Iwaki M, Kusakabe M, Kamio M, Abe T: Ion implantation and protein coating of detachable coils for endovascular treatment of cerebral aneurysms: Concepts and preliminary results in swine models. *Neurosurgery* **40**: 1233-1244, 1997.
- 8) Murayama Y, Viñuela F, Duckwiler GR, Gobin YP, Guglielmi G: Embolization of incidental cerebral aneurysms by using the Guglielmi detachable coil system. *J Neurosurg* **90**: 207-214, 1999.
- 9) Murayama Y, Viñuela F, Tateshima S, Viñuela F Jr, Akiba Y: Endovascular treatment of experimental aneurysms by use of a combination of liquid embolic agents and protective devices. *AJNR* **21**: 1726-1735, 2000.
- 10) Murayama Y, Viñuela F, Tateshima S, Song JK, Gonzalez NR, Wallace MP: Bioabsorbable polymeric material coils for embolization of intracranial aneurysms: A preliminary experimental study. *J Neurosurg* **91**: 454-463, 2001.
- 11) Murayama Y, Viñuela F, Tateshima S, Gonzalez NR, Song JK, Mahdavi H, Iruela-Arispe L: Cellular responses of bioabsorbable polymeric material and Guglielmi detachable coil in experimental aneurysms. *Stroke* **33**: 1120-1128, 2002.
- 12) Tateshima S, Murayama Y, Villablanca JP, Morino T, Takahashi H, Yamauchi T, Tanishita K, Viñuela F: Intraneurysmal flow dynamics study featuring an acrylic aneurysm model manufactured using a computerized tomography angiogram as a mold. *J Neurosurg* **95**: 1020-1027, 2001.
- 13) Viñuela F, Duckwiler G, Mawad M: Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysm: Perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients. *J Neurosurg* **86**: 475-482, 1997.
- 14) Zubillaga AF, Fernandez, Guglielmi G, Viñuela F, Duckwiler GR: Endovascular occlusion of intracranial aneurysms with electrically detachable coils: Correlation of aneurysm neck size and treatment results. *AJNR* **15**: 815-820, 1994.

要 旨

脳動脈瘤に対する血管内手術—その現状と今後の展望

村山 雄一 荏原 正幸 立嶋 智 Gary R. Duckwiler Fernando Viñuela

Guglielmi detachable coil (GDC) が臨床応用されてからすでに 11 年が経過した。本稿ではその有用性と限界、さらに脳動脈瘤に対する血管内治療の将来について検討した。

これまで UCLA において 741 例 835 個の破裂および未破裂動脈瘤が治療された。塞栓術直後の血管撮影上の完全閉塞率は、動脈瘤のサイズ、ネックサイズが大きくなるにつれ低下した。経過観察中の動脈瘤破裂は全体で 1.4% に認めたが、最近 5 年では 0.6% に改善した。GDC 塞栓術の臨床成績はここ 5 年で改善したものの、治療後の再開通はいまだに解決すべき問題点である。生体反応性および血流動態の改善により、再開通率の改善が期待できると考えられる。

脳外誌 12 : 173-178, 2003

「読者の意見 (Letters to the Editor)」原稿募集のお知らせ

本誌では「読者の意見 (Letters to the Editor)」欄を設けています。読者交流の場として意見交換にご利用いただきたく、下記の要領で編集室宛に原稿をお寄せください。

趣 旨 : 1 掲載論文に対する意見、2 編集方針に対する意見、希望などを掲載いたします。1 に関しては著者側からのコメントも掲載いたします。

執筆内容 : 1 本文は図表も含め 1,200 字以内 (文献は 3 個以内、写真・図・表は 1 個以内とし、その数に応じて本文を減じてください)、2 筆者

名、所属を明記、3 著者側からのコメントは 600 字以内

採 否 : 編集委員会で決定いたします。不採用の場合は速やかに連絡いたしますが、理由はお知らせいたしません。また、採否のいかにかわらず、原稿は返却いたしません。

そ の 他 : 論文掲載後 3 カ月以内に意見をお寄せください。文章は書簡の形式 (口語体) としてください。採用の場合は掲載誌 1 部をお送りいたします。

「脳神経外科ジャーナル」編集委員会