Clip・Coil 複合チームによる未破裂脳動脈瘤の治療と合併症 —克服すべきは何か—

鈴木 倫保, 貞廣 浩和, 加藤 祥一, 石原 秀行
米田 浩, 五島 久晴, 白尾 敏之, 小泉 博靖
井本 浩哉, 野村 貞宏, 藤井 正美, 梶原 浩司

Result and Complications of Unruptured Cerebral Aneurysms Treated by a Clip-coil Combined Team: Problems to Be Overcome

Michiyasu SUZUKI, M.D., Hirokazu SADAHIRO, M.D., Shoichi KATO, M.D.,
Hideyuki ISHIHARA, M.D., Hiroshi YONEDA, M.D., Hisaharu GOTO, M.D., Satoshi SHIRAO, M.D.,
Hiroyasu KOIZUMI, M.D., Hiroya IMOTO, M.D., Sadahiro NOMURA, M.D., Masami FUJII, M.D.,
and Koji KAJIWARA, M.D.

*Department of Neurosurgery, Clinical Neuroscience, Yamaguchi University School of Medicine,
Ube, Yamaguchi, Japan*

Summary: Definite indications for the treatment of unruptured cerebral aneurysm (uAN) are very difficult to establish because the risk of rupture for any individual aneurysm still cannot be estimated. Furthermore, the criteria for evaluation of the prognosis and potential complications remain unclear, so no risk-benefit analysis can be performed. Recently, prevention of adverse effects to improve patient safety and satisfaction have become more important in the field of neurosurgery. We analyzed the occurrence and nature of adverse effects in 156 consecutive patients treated for uAN in our institute.

The patients were treated with endovascular coil embolization for mainly paraclinoid or basilar apex aneurysms in 17 men and 38 women aged 35–81 years (mean 62.1 ± 10.0 years) or surgical clipping for other aneurysms in 23 men and 78 women aged 35–77 years (mean 58.4 ± 9.9 years). Anterior cerebral, anterior communicating, and middle cerebral artery aneurysms were significantly more common in the clipping group, whereas internal carotid and vertebrobasilar artery aneurysms were significantly more common in the coil group.

Selection and treatment of uAN by our team showed generally good results in the short term. However, long-term observation to detect such complications as recurrence is required. Serious adverse events occurred in 17 of all 156 patients (10.9%), including mortality in 1 patient (0.6%), major morbidity (less than modified Rankin scale score 2) in 1 patient (0.6%), minor morbidity in 3 patients (1.9%), and transient neurological deficits in 12 patients (7.7%). The incidence of serious adverse events was similar in the coil and clipping groups, but all events including minor,

Key words:

- adverse event
- clip
- coil
- outcome
- unruptured cerebral aneurysm

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 39: 182–187, 2011

山口大学大学院医学系研究科 システム統御医学系学域 脳・神経病態制御講座 脳神経外科(受稿日 2010.10.12)(脱稿日 2010.12.13)
〔連絡先: 〒755-8505 山口県宇部市南小串 1-1-1 山口大学大学院医学系研究科 システム統御医学系学域 脳・神経病態制御講座 脳神経外科 鈴木倫保〕[Address correspondence: Michiyasu Suzuki, M.D., Department of Neurosurgery, Clinical Neuroscience, Higher Biointegration, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minamikogushi, Ube, Yamaguchi 756-8505, Japan]

transient, and other adverse events were significantly ($p<0.05$) more common in the clipping group.

No permanent motor deficit occurred in the clipping group, and intraoperative use of the mirror, endoscope, Doppler flowmeter, fluorescence angiography, and electrophysiological monitoring including motor evoked potential (MEP) were considered to be very important to avoid ischemic complications. Unexpectedly common postoperative seizures may indicate that adequate saturation of anticonvulsant agent is necessary before surgery. The many problems caused by craniotomy should be recognized as avoidable complications. Unfortunately, serious postoperative neurological deficits were also frequently encountered. Endovascular coil embolization provides a complementary treatment to surgical clipping because no re-treatment of coil embolization or clipping was required for problems such as perforator injury surrounding the basilar apex or optic nerve damage. However, 1 patient died of vessel laceration during neck plasty, so improvement of procedures is essential.

はじめに

未破裂脳動脈瘤(uAN)の治療方針決定はいまだに困難である。その理由として risk benefit analysis の基本となる動脈瘤の破裂率、予後・合併症の評価法の基準がいまだ定まらないことにある。uAN の一般的な自然歴については知見が蓄積されてきたが、個々の瘤に関して破裂率を予測することはきわめて困難で、治療リスクも受療者・治療施設ごとにばらつくこともあげられる。予後評価も、これまで神経機能そのものの評価に限られており、近年になりやっと QOL の評価を併せて行うようになってきた。医師側からも uAN 根治術に伴う有害事象の発生についての報告はわずかである。一方治療法選択に関しては、過去には coil 塞栓術(以下 coil)の合併症・根治性に疑問を呈する報告もあったが、最近では周術期 mortality/morbidity のみならず¹⁾費用においても開頭クリッピング術(以下 clip)に勝っているという報告も出てきた⁸⁾。

われわれはこれまで uAN 治療には clip ファーストで行ってきたが、近年では合併症のさらなる低減を図るために、coil を行う脳神経血管内治療医と clip を行う脳神経外科医による複合チームで症例に応じて治療法を決定するシステムに変更した。このような状況下では、uAN 外科的根治療法全体の成績を評価するとともに、clip と coil によるそれぞれの成績を治療法の特性と有害事象の内容を勘案しつつ比較することが必要となる。今回の研究ではわれわれのチームにおける有害事象の頻度とその内容について検討し、努力により避けうる事象の把握を目指した。

対象と方法

uAN に対するわれわれの基本的治療方針は、①大きさはおおむね 5 mm 以上(ただし、破裂に対する不安で QOL が低下する例では小型であっても治療を考慮する)、②年齢は 75 歳以下。この 2 つの条件を満たすのは当科を受診

した uAN を有する症例の約半分であった。この症例に対して、術前血管撮影を全例に行い clip-coil 複合チームで年齢、瘤形状、サイズ、周囲の穿通枝/脳神経、患者さんの好みを勘案して 1 例ごとに治療法を決定した。この複合チームで治療した症例は連続 156 例(clip 群 101 例、coil 群 55 例)で、それらを検討対象とした。clip 群は男性 23 例、女性 78 例、年齢は 35-77 (平均 58.4 ± 9.9) 歳であった。麻酔は sinking brain 防止のためにガス麻酔を依頼し、血流一時遮断前に phenytoin と edaravone の点滴静注を施行した。顕微鏡操作中は内視鏡、ミラーを併用して死角を減じ、可能な限り motor evoked potential (MEP), sensory evoked potential, visual evoked potential など電気生理学的モニタリングとドップラー血流計を用い、最近では術中蛍光血管造影を併用して虚血合併症を予防した。手技による虚血合併症は術直後と翌日の CT で判定した。coil 群は男性 17 例、女性 38 例、年齢は 35-81 (平均 62.1 ± 10.0) 歳。周術期の抗血小板剤投与、術後 heparin の natural reverse を行い、術直後の DW MRI、術後 3-6 カ月後の血管写とその後 MRA でフォローした。

検討項目は 2 群における検査・手技に起因する有害事象とした。定義は Houkin ら⁹⁾の報告に準じ、当該事象のために通常の予測と比較して、1) 入院期間が延長したもの、2) 追加治療を要したもの、3) 症状の悪化したものとした。退院後 3 カ月のフォローアップの時点で modified Rankin scale (mRS) 2 点以上の悪化、あるいは mini-mental state examination (MMSE) 24 点未満となっていたものを major morbidity とし、それ以外の神経脱落症状を呈したものを minor morbidity、一過性の神経脱落症状を transient と定義して重篤な有害事象とした。その他痙攣や中枢神経系以外のトラブルを others とした。clip 群と coil 群の 2 群間の比較には Fisher's exact probability test を使用した。

Fig. 1 Size of the aneurysm in the clipping and coil groups.

Fig. 2 Location of the aneurysm in the clipping and coil groups.

結果

clip-coil の振り分けは、内頸動脈傍鞍部瘤と脳底動脈先端部瘤は原則として coil を選択し、他は clip が選択された。結果として、clip 群は 12 mm 以上の大型瘤 11 例、椎骨脳底動脈瘤 3 例で、中大脳動脈瘤と前交通・前大脳動脈瘤が有意に多く、coil 群では 12 mm 以上の大型瘤 15 例、内頸動脈瘤、椎骨脳底動脈瘤が有意に多かった (Fig. 1, 2)。

全体の予後は mortality 1 例 (0.6%)、major morbidity (mRS 2 点以上の悪化) 1 例 (0.6%)、minor morbidity 3 例 (1.9%)、transient 12 例 (7.7%) と 156 例中のべ 17 例 (10.9%) に治療手技に関する重篤な有害事象が発生した。

治療法ごとにまとめると、clip 群は major morbidity 1 例 (前大脳動脈瘤で血管撮影の塞栓性合併症で半盲、術後 16 日目に突然のせん妄で発症した多発性半球性の皮質・皮質下病変のために記憶力障害、mRS 2)、minor mor-

Fig. 3 Photograph during reoperation in a patient with postoperative pain due to deformity of the titanium plate. Dashed arrow shows bending of the plate edge.

bidity 2 例 (内頸動脈瘤で術後 10 日目に突然失語で発症した過灌流症候群で軽度記憶・遂行障害、mRS 1；脳底動脈-上小脳動脈瘤で動眼神経麻痺、mRS 1)、transient 10 例 [言語障害 4 (1 例は片頭痛が術前から家族性に認められ、術後から hemiplegic migraine 様に変容し、一過性の失語が出現した)、記憶障害 2、脳神経麻痺 3、運動麻痺 1]、others として全身痙攣が 7 例に認められたが重積化することはなかった。また、皮質刺激 MEP と痙攣発症の相関を検討したが関連はなかった。他に開閉頭トラブル 6 例 [眼窩骨折 1、末梢脳神経麻痺 2、plate などによる疼痛 (Fig. 3) 3] を認めた (Table 1)。のべ症例で合計すると重篤な有害事象は 13 例 (12.9%)、others を含めると 26 例 (25.7%) になんらかの有害事象を認めた。さらに、続発症としてワルファリン服用例で慢性硬膜下血腫、術前から脳室拡大があった例で正常圧水頭症を術後半年程度で発症して根治術を受けた例がそれぞれ 1 例ずつ存在した。

coil 群では 1 例で塞栓不能であったが、再治療はなかった。死亡は 1 例 (脳底動脈先端部瘤で neck plasty 時の母動脈破裂)、minor morbidity は 1 例 (脳底動脈先端部瘤で小脳梗塞、mRS 1)、transient 2 例 (脳底動脈先端部瘤で後頭葉梗塞による一過性視野障害 1 例、海綿状静脈洞部大型動脈瘤で一過性動眼神経麻痺 1 例) があった。others は造影剤による腎機能障害 1 例、穿刺部の血管縫合 1 例で、のべ症例で合計すると重篤な有害事象は 4 例 (7.3%)、others を含めると 6 例 (10.9%) になんらかの有害事象を認めた (Table 2)。

2 群間の有害事象を比較すると、重篤な事象の発生に差はないが、others を含めると clip 群が有意に多い結果だった ($p < 0.05$)。clip 群の虚血病変は術後 CT で低吸収域は 7

Table 1 Adverse effects after clipping surgery

Adverse effect	Site	Symptom	number	Notes
Major morbidity	ACoA	visual field defect, memory	1 (1.0%)	
Minor morbidity			2 (2.0%)	
	lt ICA	memory	1	hyperperfusion
	lt BA-SCA	III nerve palsy	1	
Transient deficit			10 (9.9%)	
	ICA, MCA, BA MCA	speech	4	migrane: 1, spasm: 1
	ACoA, MCA	memory	2	
	MCA, ICA, VA-PICA	III, IV, XII nerve palsy	1, each	
	MCA	motor	1	clip rotation, re-op
Others				
Convulsion			7 (6.9%)	
Craniotomy		fracture, nerve palsy, plate	6 (5.9%)	

Table 2 Adverse effects after coil embolization

Adverse effect	Site	Symptom	number	Notes
Major morbidity	BA-tip		1 (1.8%)	laceration
Minor morbidity			1 (1.8%)	
	BA-SCA	ataxia	1	cerebellar infarct
Transient deficit			2 (3.6%)	
	BA-tip	visual field defect	1	occipital infarct
	ICA	IIIrd nerve palsy	1	cavernous large
Others			2 (3.6%)	
contrast media			1	
hematoma			1	

例(6.9%；穿通枝6，皮質枝1)で認められ，2例(2.0%)が一過性の症状を呈していた．coil群はDW MRIで評価され，3例(5.5%)は無症候，2例(3.6%)が一過性，1例(1.8%)は永続性症候性梗塞であり，評価方法は異なるが頻度の有意な差はなかった．

考 察

uANの治療方針決定はいまだに困難である．はなはだ厄介なのは，受療者の「個性」による問題である⁷⁾．しかし，uAN治療の予後評価は，morbidityとしてこれまでmRS 2ポイント以上低下¹³⁾や，3以下のレベルに悪化したもの¹⁸⁾，あるいはMMSE 24点未満の高次脳機能障害¹⁸⁾のように，神経機能の評価に限られていた．直近のMarkov modelを用いたcost effective analysis⁷⁾で用いられるclipのmortalityとmorbidityは多くのmeta analysisの結果を踏まえて，それぞれ1.2-2.5%と4.4-7.0%，coilではそれぞれ0.2-1.0%と4.7-9.9%とされており，われわれの結果はclip群0%と1.0%，coil群は1.8%と0%とcoil群の

mortalityを除いて予想された範疇より頻度は少なかった．

近年になり，Yamashiroら¹⁹⁾，Brilstraら³⁾がSF-36や鬱スケールを用いたQOLの評価を併せて行うようになってきた．これらの評価法は受療者の主観や情緒レベルに左右されることなどの問題もあるが，前述の受療者の「個性」による予後の評価を直接的に反映することが可能となる点で進歩した．医師側からもclinical indicatorの1つとしての治療レベルの数値化が提起され，いくつかの施設ではmortality and morbidityカンファランスが行われるようになってきた．Houkinら⁹⁾の報告では，全体の28.3%に脳神経外科的治療に関する有害事象が認められ，うち9割は手技に起因し，7割は行為施行前あるいはその施行中に予想できるにもかかわらず，避けうるのは約3%とされている．したがって，uAN治療においてもこの比率で有害事象が発生し，直接受療者のQOLや精神状態に関わっている可能性があるが，その頻度や内容についての報告はまれである．

われわれの症例を顧みると，clip群では痙攣を含めた

others のごく軽微な有害事象を含めると 26 例 (25.7%) で、Houkin ら⁹⁾ の報告にある 28.3% に近い。しかし、重篤な有害事象では原因が特定されないものもあり、今後の対策に難渋する。major morbidity の血管撮影時の塞栓性合併症は avoidable であった可能性があるが、術後 16 日目に突然のせん妄で発症した多発性半球性の皮質・皮質下病変の原因は究明できていない。画像からは血管攣縮でみられる病態に類似するが、術中くも膜下出血はなかった。uAN に合併する血管攣縮は 1980 年代から報告され始め²⁾⁴⁾¹⁶⁾、coil による治療¹⁵⁾や非手術例⁵⁾も報告があり、開頭手術のみが原因とは考えられていない。最近では多彩な病態を含む可逆性脳血管攣縮症候群 (reversible cerebral vasoconstriction syndrome: RCVS) の合併と考える報告もある¹⁴⁾。事実、われわれのシリーズでも RCVS の原因の 1 つである片頭痛⁶⁾が術前から家族性に認められ、術後から hemiplegic migraine 様に変容し、一過性の失語が出現し transient となった例もあるので、RCVS の合併も否定できない。また、minor morbidity 例では、術後 10 日目の失語出現時には脳循環画像では過灌流がみられ、予後に関わった可能性がある。渉猟しえた限りでは clip 後の 3 例に過灌流合併例が報告され¹²⁾¹⁷⁾、術直後、24 時間、9 日目と発症の時期はさまざまであった。190 例の clip シリーズ中 2 例 (1.1%) との報告¹⁷⁾から、頻度は高く注目に値する。しかし、Kitazawa ら¹⁰⁾は傍鞍部 uAN clip 後の 30% に血管攣縮がみられ 10% が症候性であった結果から、uAN clip 後の高率の血管攣縮を指摘して、血管への機械的刺激を誘因としてあげている。血管攣縮緩解期には過灌流もありうることを考え合わせると、uAN 治療後の血管攣縮や過灌流の原因としては、RCVS を含めた特異的病変と、術中のなんらかの機械的刺激という 2 つの面から理解する必要があるのだろう。

transient 群の脳神経麻痺 (III, IV, XII) については愛護的な手術により今後さらに低減できる可能性があり、また others の開頭に関わるトラブルは皆無を目指す必要がある。痙攣は本シリーズではいずれも単発であったが、いくつかの施設では重積化して mortality の原因となっている。最近の報告では重積となることは 0.1% と少ないが、clip 群で有意に多く発生するので注意する必要がある¹⁾、抗痙攣薬の術前飽和などの対策も考えるべきである。

coil の成績に関しては、本シリーズの虚血合併症は DW MRI で評価され、10.9% であった。clip 群は術後 CT で評価されたためか 6.9% と低めだが頻度の有意な差はない。DW MRI における clip の評価は近年 titanium clip の普及につれて報告がみられ、無症候性 9.8%、症候性 2% の数字で¹¹⁾、これらを勘案すると治療法による大きな隔たりはないといえる。

ま と め

- 1) clip・coil 複合チームによる振り分けは短期的にはおおむね良好だったが、今後再治療率など長期観察が必要である。重篤な有害事象については clip-coil に差はないが、軽微なものを含めると clip 群が有意に多い。
- 2) clip 群では永続的な錐体路合併症はなく、内視鏡・ミラーの使用、電気生理・ドップラー・蛍光造影、MEP などは有効である。術後痙攣は予想以上に多く、十分な抗痙攣剤の飽和などの準備が必要である。開閉頭トラブルも多く、avoidable complication と認識しなければならない。しかし、いまだ原因の明らかなでない神経症状が起こりうることも銘記すべきである。
- 3) coil 群では再治療、穿通枝障害、視神経障害はなく、clip の十分な補完治療となりうる。しかし、neck plasty の血管損傷で失った症例があり手技向上の努力は必須である。造影剤の副作用については、術前の十分な腎機能評価と今後より安全な造影剤開発が望まれる。

文 献

- 1) Alshekhlee A, Mehta S, Edgell RC, *et al*: Hospital mortality and complications of electively clipped or coiled unruptured intracranial aneurysm. *Stroke* 41: 1471-1476, 2010
- 2) Bloomfield SM, Sonntag VK: Delayed cerebral vasospasm after uncomplicated operation on an unruptured aneurysm: case report. *Neurosurgery* 17: 792-796, 1985
- 3) Brilstra EH, Rinkel GJ, van der Graaf Y, *et al*: Quality of life after treatment of unruptured intracranial aneurysms by neurosurgical clipping or by embolisation with coils. A prospective, observational study. *Cerebrovasc Dis* 17: 44-52, 2004
- 4) DeLong WB: Severe vasospasm with an unruptured aneurysm. *Neurosurgery* 6: 729, 1980
- 5) Friedman P, Gass HH, Magidson M: Vasospasm with an unruptured and unoperated aneurysm. *Surg Neurol* 19: 21-25, 1983
- 6) Gerretsen P, Kern RZ: Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a thunderclap headache-associated condition. *Curr Neurol Neurosci Rep* 9: 108-114, 2009
- 7) Greving JP, Rinkel GJ, Buskens E, *et al*: Cost-effectiveness of preventive treatment of intracranial aneurysms: new data and uncertainties. *Neurology* 73: 258-265, 2009
- 8) Higashida RT, Lahue BJ, Torbey MT, *et al*: Treatment of unruptured intracranial aneurysms: a nationwide assessment of effectiveness. *AJNR Am J Neuroradiol* 28: 146-151, 2007
- 9) Houkin K, Baba T, Minamida Y, *et al*: Quantitative analysis of adverse events in neurosurgery. *Neurosurgery* 65: 587-594, 2009
- 10) Kitazawa K, Hongo K, Tanaka Y, *et al*: Postoperative vasospasm of unruptured paraclinoid carotid aneurysms: analysis of 30 cases. *J Clin Neurosci* 12: 150-155, 2005
- 11) Krabenbühl N, Erdem E, Oinas M, *et al*: Symptomatic and silent ischemia associated with microsurgical clip-

- ping of intracranial aneurysms: evaluation with diffusion-weighted MRI. *Stroke* 40: 129-133, 2009
- 12) Kuroki K, Taguchi H, Yukawa O: Hyperperfusion syndrome after clipping of an unruptured aneurysm. Case report. *Neurol Med Chir* (Tokyo) 46: 248-250, 2006
 - 13) Morita A, Fujiwara S, Hashi K, *et al*: Risk of rupture associated with intact cerebral aneurysms in the Japanese population: a systematic review of the literature from Japan. *J Neurosurg* 102: 601-606, 2005
 - 14) Nickele C, Muro K, Getch CC, *et al*: Severe reversible cerebral vasoconstriction syndrome mimicking aneurysmal rupture and vasospasm. *Neurocrit Care* 7: 81-85, 2007
 - 15) 緒方敦之, 鈴山堅志, 古賀壽男, ほか: 動脈瘤塞栓術後に脳血管攣縮を来した未破裂内頸動脈瘤の1例. *脳神経外科* 38: 47-51, 2010
 - 16) Raynor RB, Messer HD: Severe vasospasm with an unruptured aneurysm: case report. *Neurosurgery* 6: 92-95, 1980
 - 17) Sugino T, Ohtaki M, Wanibuchi M, *et al*: Hyperperfusion syndrome after clipping an unruptured cerebral aneurysm: two case reports. *Neurol Med Chir* (Tokyo) 50: 306-309, 2010
 - 18) Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, *et al*: International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators: Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362: 103-110, 2003
 - 19) Yamashiro S, Nishi T, Koga K, *et al*: Improvement of quality of life in patients surgically treated for asymptomatic unruptured intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 497-500, 2007