破裂脳動脈瘤に対する治療の変遷と初期成績に関して

津本 智幸¹, 越道慎一郎¹, 宮武 伸行¹, 石原 隆史¹
平山 勝久¹, 垣下 浩二¹, 津浦 光晴¹, 中 大輔²

Strategic Change and Clinical Result in Treatment for Ruptured Cerebral Aneurysms

Tomoyuki Tsumoto, M.D.,¹ Shinichiro Koshimichi, M.D.,¹ Nobuyuki Miyatake, M.D.,¹
Takashi Ishihara, M.D.,¹ Katsuhisa Hirayama, M.D.,¹ Koji Kakishita, M.D.,¹
Mitsuharu Tsuura, M.D.,¹ and Daisuke Naka, M.D.²

Departments of ¹Neurosurgery and ²Neuroemergency, Japanese Red Cross Society Wakayama Medical Center, Wakayama, Japan

Summary: After the International Subarachnoid Trial reported favorable outcome in a coiling group in treatment for ruptured cerebral aneurysms, we changed our strategy as follows. We performed cerebral angiography as soon as possible after onset, and treated aneurysms by coiling as our primary choice. In this paper, we report our treatment and results over the past 4 years (2006–2010), and discuss the role and limitation of coiling. In the first half period (January in 2006–March in 2008), we performed clipping in 52 cases and coiling in 23 cases. On the other hand, in the second half period (March in 2008–March in 2010), more than half of aneurysms were embolized (44 coiling and 38 clipping). Many anterior (Acom) and posterior communicating artery aneurysms were treated by coiling in the second half, while those in the first half were treated by clipping. Coiling was difficult in a few Acom aneurysms, because of their shape and access route up to the aneurysms. Most middle cerebral aneurysms were cured by clipping in both periods. Hospitalization was shortened in the second half, although modified Rankin scale at discharge was the same in both periods.

Coiling seemed to be effective in treatment for half of ruptured aneurysms. However, care must be taken in considering coiling for Acom aneurysms.

Key words:

- ・ subarachnoid hemorrhage
- ・ coiling
- ・ clipping

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 39: 198–203, 2011

はじめに

破裂脳動脈瘤に対しては、従来再出血が多いとされる発症 6 時間以降に脳血管撮影を行ったのち、ネッククリッピング術を中心とした根治手術が行われてきた。一方、近年

は周術期、特に術前の管理に全身麻酔、種々のモニタリングを行い、厳重な血圧管理、再破裂予防ができるようになり、早期診断・治療が可能になってきている。また治療方法においてもネッククリッピング術だけでなく、コイル塞栓術も積極的に行えるようになってきた。

¹ 日本赤十字社和歌山医療センター 脳神経外科, ² 同 神経救急部(受稿日 2010.9.6)(脱稿日 2010.12.3)[連絡先: 〒640-8558 和歌山市小松原通 4 丁目 20 番地 日本赤十字社和歌山医療センター 脳神経外科 津本智幸] [Address correspondence: Tomoyuki Tsumoto, M.D., Department of Neurosurgery, Japanese Red Cross Society Wakayama Medical Center, 4-20 Komatsubaradori, Wakayama 640-8558, Japan]

これらの状況を受けて、当院でも 2008 年 4 月以降、脳神経血管内治療指導医・専門医が 1 人から 3 人に増加したことに伴って、くも膜下出血に対する治療方針を大幅に変更した。主な変更点は、1. 従来、発症後 6 時間以降に血管撮影を行い、治療方針を決定していたものを可能な限り、発症早期に脳血管撮影や 3D CT angiography (3DCTA) などを行って治療方針を決定するようにした。2. 治療方法として、従来は開頭ネッククリッピング術を第一選択に位置づけていたが、2008 年 4 月以降は動脈瘤の大きさ、形状で治療方法を決定し、脳神経血管内治療医がコイル塞栓術を行えると判断すれば、積極的にコイル塞栓術を行うようにした。

本論文では、最近 4 年間の当院における治療の変遷と初期成績を報告し、コイル塞栓術の役割と限界について検討を加える。

対象および方法

2006 年 1 月から 2010 年 3 月までに経験したくも膜下出血は 217 例(前期(2006 年 1 月～2008 年 3 月)；105 例、後期(2008 年 4 月～2010 年 3 月)；112 例)で、そのうち根治治療を行えた破裂脳動脈瘤は 157 症例(前期；75 例、後期；82 例)であった。2008 年 3 月までは、発症後、鎮静・降圧療法を行い、6 時間以上待機したあとで血管撮影を行い、治療方針を決定した。基本的にはネッククリッピング術を第一選択として治療を行い、コイル塞栓術は、全身状態不良症例、ネッククリッピング困難症例、後頭蓋窩動脈瘤などに限定された(前期；75 例、ネッククリッピング術 52 例、コイル塞栓術 23 例)。

一方、2008 年 4 月以降は、発症後、可能な限り全身麻酔、筋弛緩薬を併用した鎮静、観血的血圧測定を行い、血圧を厳重にコントロールした。また発症後 6 時間にとらわれることなく、早期に脳血管撮影や 3DCTA を行って動脈瘤の形状を把握した。コイル塞栓術を行うかどうかは、基本的に動脈瘤の大きさ、形状で判断し、それに年齢、術前の Hunt and Kosnik grade を加味した。動脈瘤の大きさは 3 mm 以上とし、形状は narrow neck (dome/neck 比 2 以上)のものはもちろん、wide neck (dome/neck 比 2 以下)や動脈瘤から分枝が出ているものであっても、後で述べる adjunctive technique を用いて塞栓できると脳神経血管内治療医が判断すれば、コイル塞栓術を積極的に導入して治療を行った(後期；82 例、ネッククリッピング術 38 例、コイル塞栓術 44 例)。なお、後期では 3 例でコイル塞栓術を途中断念してネッククリッピング術に変更したが、これらはネッククリッピング症例とした。

コイル塞栓術に関しては、基本的にはマイクロカテーテル 1 本での塞栓術(simple technique)を試み、不可能なら

バルーンを併用(remodeling technique)、もしくはカテーテルを 2 本挿入(double catheter technique)して対処した。術後 1 日は全身麻酔のまま経過観察し、翌日の CT で問題なければ全身麻酔を終了した。

術後管理は、ネッククリッピング術、コイル塞栓術で大きな差はなく、術翌日より血管攣縮の予防のため、triple H 療法、オザクレルナトリウム・塩酸ファスジルなどの点滴を開始した。コイル塞栓術前後に急性水頭症を認めた場合は、脳室もしくは腰椎ドレナージ術で対処した。

症候性血管攣縮は脳神経症状がみられたもの、水頭症に関しては髄液シャント手術を要したものを陽性とした。治療成績の評価は退院時の modified Rankin Scale (mRS) と入院期間で検討を行った。

結 果

「前期」と「後期」での比較

入院時の年齢は、前期で 63.2 ± 12.5 歳、後期で 64.5 ± 12.5 歳、入院時の Hunt and Kosnik grade は、前期で 2.77 ± 0.98 、後期で 2.82 ± 0.94 とともに有意差は認めなかった。治療までの待機時間は、前期では 3.77 ± 8.44 日、後期では 1.51 ± 4.60 日であり、有意に後期で短い傾向にあった($p = 0.037$) (Fig. 1)。また待機中の再出血は前期で 105 例中 10 例、後期で 112 例中 5 例と後期で少ない傾向にあった($p = 0.142$) (Fig. 2)。

動脈瘤の部位による治療方針の変遷を Fig. 3 に示す。テント下動脈瘤に関しては前期(92%; 12/13)、後期(100%; 8/8)ともほとんどがコイル塞栓術で治療されていた。テント上動脈瘤に関して、前期では前交通動脈瘤の 85% (17/20)、後交通動脈瘤の 68% (13/19)がネッククリッピング術を選択した。一方、後期では前交通動脈瘤の 76% (16/21)、後交通動脈瘤の 70% (16/23)にコイル塞栓術を選択、両治療の立場は逆転した。一方、中大脳動脈瘤では前期(94%; 16/17)、後期(95%; 18/19)ともほぼ全例でネッククリッピング術を選択した。

症候性血管攣縮は、前期で 24% (18/75)、後期で 18% (15/82)、正常圧水頭症は前期で 32% (24/75)、後期で 33% (27/82)であった。退院時の mRS は前期で 2.73 ± 2.12 、後期で 2.60 ± 2.20 と有意差はなかった($p = 0.695$) (Fig. 4)。一方、入院期間に関しては前期 63.1 日、後期 48.4 日と後期で有意に短くなった($p = 0.042$) (Fig. 5)。

「ネッククリッピング術」と「コイル塞栓術」の比較

前・後期を通じてネッククリッピング術とコイル塞栓術を比較した。入院時の Hunt and Kosnik grade は、ネッククリッピング術群で 2.72 ± 0.91 、コイル塞栓術群で 2.90 ± 1.02 と有意差はなかった($p = 0.264$)。また退院時の mRS

Fig. 1 Waiting time up to treatment in the first and second half periods. Waiting time is statistically short in the second half.

Fig. 2 Rebleeding rate before treatment in both periods. Rebleeding rate is small in the second half, although it is not statistically significant.

も、クリッピング術群で 2.54 ± 2.03 、コイル塞栓術群で 2.82 ± 2.33 と有意差はなかった($p=0.429$)。

前期・後期コイル塞栓術での手技・合併症

前期・後期でのコイル塞栓術は、ともに bare platinum coilのみを用いて行った。手技に関しては、simple techniqueで塞栓した症例は前期で21例(91.3%)、後期で33例(75%)、remodeling techniqueを併用したものは前期で1例(4.3%)、後期で8例(18.1%)、double catheter techniqueで塞栓したものは後期で1例あり、後期のほうがadjunctive techniqueを用いることが多かった。

術中破裂は前期で23例中4例、後期で44例中1例、虚血性脳神経合併症は前期で4例、後期で2例に認めたが、いずれの合併症も後期で減少した。

後期ではコイル塞栓術を積極的に行ったが、アクセスルートの問題から途中でコイル塞栓術を断念し、ネッククリッピング術に変更した症例が3例あった。術後の再治療は後期で5例あり、そのうち再塞栓術を行った症例は3例であった。1例はlarge sizeの後交通動脈瘤で、塞栓術後8カ月で著しい再開通をきたして再塞栓術を行った。残り2例は前交通動脈瘤の症例で、ネック近傍にblebがあり、初回塞栓術でいったんblebが消失したものの、その後再開通し、術後3日目、22日目にそれぞれ追加塞栓術を行い、動脈瘤は消失した(退院時mRSともに0)(Fig. 6)。再治療で開頭術を要したものは2例あった。1例は、前交通動脈瘤で術前のgradeが悪く、wide neckな動脈瘤であったため、意図的にblebのみを塞栓し、後日意識状態が改善したため、根治的にネッククリッピング術を追加した(退院時mRS 4)。もう1例は前下小脳動脈(AICA)の解離性動脈瘤で術前のgradeが悪かったため、AICAのproximal occlusionのみをコイルで行ったが、フォローの血管撮影で動脈瘤が残存し、意識状態も改善したため、開

Fig. 3 Strategic change in treatment for ruptured aneurysms between both periods. Anterior and posterior communicating aneurysms are treated by coiling in the second half. Middle cerebral aneurysms are treated by clipping and aneurysms in the posterior fossa are by coiling in both periods.

頭トラッピング術を追加した(退院時mRS 3)。経過観察中の再出血は後期で2例に認めた。1例は前述のlargeの後交通動脈瘤で、再塞栓術後2カ月目に再出血をきたして死亡した(Fig. 7)。もう1例は、術前 Hunt and Kosnik grade V、3 mmの小さな脳底動脈瘤で初回不完全閉塞に終わった症例であり、術後20日目に再出血をきたして死亡した。

Fig. 4 Modified Rankin Scale (mRS) at discharge in both periods. The difference in mRS is not statistically significant in both periods.

Fig. 5 Hospital days in both periods. Hospital days in the second half is statistically short.

考 察

破裂脳動脈瘤の治療に関しては、脳卒中治療ガイドライン2009においてネッククリッピング術がグレードAとして推奨されており、コイル塞栓術に関しては動脈瘤の部位、形状、大きさからみて可能と判断される場合は考慮するとのことでグレードBとして推奨されている⁷⁾。一方、欧米では信頼性の高い前向き研究(International Subarachnoid Aneurysm Trial; ISAT)が行われており、2002年には、コイル塞栓術がクリッピング術に対して術後1年での無障害生存率が有意に高かったと報告されている³⁾。また2009年には、コイル塞栓術のほうがネッククリッピング術に比較して術後5年での死亡率が低いという報告も出てきている⁴⁾。これらを受けてコイル塞栓術の適応は広がってきているものと考えられ、われわれも従来ネッククリッピング術を第一選択としていた治療方針を動脈瘤の大きさ、形状をもとに治療方法を決定し、脳神経血管内治療医がコイル塞栓術を行えると判断すれば、積極的にコイル塞栓術を行うようにした。

これに伴って治療方針の決定にも変化があった。以前は、「発症後6時間以内の血管撮影中の再破裂率が高く、再破裂が起これば予後不良である」ということで、発症後6時間以内の脳血管撮影は控えていた¹⁰⁾。しかし近年、くも膜下出血発症後早期に、全身麻酔、筋弛緩薬を併用した鎮静を行い、観血的に血圧をモニタリングすることが多くなり、血圧を厳重にコントロールできるようになった。これにより本シリーズでは待機中の再出血は前期で105例中10例、後期で112例中5例と後期で半減した。また最近の傾向としては、初期治療後、3DCTAを行い、コイル塞栓術が可能と判断すれば、診断のために脳血管撮影を省略して引き続きコイル塞栓術を行う傾向にもある。3DCTAに関しては2 mm以下の小さな脳動脈瘤では検出できな

い可能性も指摘されているが、もともと3DCTAで判別できないような2 mm以下の小さな脳動脈瘤がコイル塞栓術の適応になることはほとんどなく、コイル塞栓術の適応を決める際には3DCTAでも十分と考える⁸⁾¹⁰⁾。

今回のシリーズでは、治療方針を変更した後期では、テント上動脈瘤に対してコイル塞栓術の適応が大幅に広がった。特に前期では、前交通動脈瘤の85% (17/20)、後交通動脈瘤の68% (13/19)にネッククリッピング術を選択したが、後期では前交通動脈瘤の76% (16/21)、後交通動脈瘤の70% (16/23)にコイル塞栓術を選択、両治療の立場は逆転した。前交通動脈瘤に関しては、前交通動脈という部位自体が、ネッククリッピング術の手術のリスク因子の1つとしてあげられているし、開頭手術後の高次脳機能障害といった観点からもコイル塞栓術に優位性があると考え⁵⁾。前述したISATの報告でも、術後の認知機能障害はコイル塞栓術(70/262例)のほうがネッククリッピング術(82/212例)よりも少ないと報告されている⁶⁾。また後交通動脈瘤では動脈瘤までのアクセスが比較的短く、simple techniqueでコイル塞栓術が容易なことが多い。またネックが広い動脈瘤、また後交通動脈が動脈瘤に騎乗している動脈瘤であっても、remodeling technique, double catheter techniqueなどといったadjunctive techniqueでコイル塞栓術できることが多く、このような理由からコイル塞栓術の適応症例が多くなったと考えられる。一方、中大脳動脈瘤に関して、本シリーズではwide neckで不整形な動脈瘤が多く、前・後期ともほぼ全例でクリッピング術を選択した。近年、欧米をはじめとした諸外国でこの部位にもコイル塞栓術の適応が広がっており、他部位の動脈瘤と比較して危険性、初期・中期の画像、臨床成績は同じであるとの報告もされている¹⁾。さらに最近ではネックの広い中大脳動脈瘤でも頭蓋内ステントを併用してコイル塞栓術を行うことも報告されている⁹⁾。しかし本邦において現時

Fig. 6 Preoperative 3D cerebral digital subtracted angiography (DSA) shows 2 daughter sac (A; arrow, double arrows). Postoperative cerebral DSA shows contrast filling in daughter sac near the neck (B). Cerebral DSA shows that daughter sac is disappeared in next day (C), but recanalized in 2 weeks after treatment (D).

A | B
C | D

Fig. 7 Cerebral DSA shows neck remnant after initial treatment (A). Cerebral DSA shows that the aneurysm is recanalized in 8 months after initial treatment (B), and embolized again (C). Computer tomography shows massive hemorrhage in the temporal lobe indicating rebleeding (D).

A | B
C | D

点では破裂脳動脈瘤に対する頭蓋内ステントは適応とされておらず、中大脳動脈瘤であれば視野が浅く、分枝が確実に確認でき、それらを温存できるネッククリッピング術のほうがコイル塞栓術よりも通常安全で容易と考え、本シリーズでは、ほぼ全例にクリッピング術を選択した。

今回の治療成績として、入院期間に関しては前期 63.1 日に対して後期 48.4 日と後期で有意に短くなった。入院期間や入院コストに関しては、米国からの報告でもネッククリッピング術はコイル塞栓術よりも有意に入院期間が長くなり、コストも高額になると報告されており、今回後期で有意に入院期間が短くなった一因にコイル塞栓術の症例を多く含んでいたことが考えられる²⁾。一方、退院時 mRS に関しては、入院時 Hunt and Kosnik grade が後期でやや高かったにもかかわらず(前期: 2.77 ± 0.98 , 後期: 2.82 ± 0.94)、逆に後期でやや良好な結果であった(前期: 2.73 ± 2.12 , 後期: 2.60 ± 2.20)。症例数が少なかったこともあり、有意差はなかったが、後期でコイル塞栓術の症例が増え、learning curve の影響や adjunctive technique の増加で、コイル塞栓術の成績が上がったことが影響していると考えられる。また前・後期を通じたネッククリッピング

術とコイル塞栓術の成績は、退院時 mRS において有意差はなかったが、クリッピング術群で 2.54 ± 2.03 、コイル塞栓術群で 2.82 ± 2.33 とコイル塞栓術群でやや悪かった。これに関しては、入院時 Hunt and Kosnik grade がコイル塞栓術群でやや悪く(クリッピング術群: 2.72 ± 0.91 , コイル塞栓術群: 2.90 ± 1.02)、従来いわれているように治療方法の違いというよりも発症時の重症度に大きな影響を受けたと考えられる。

後期では治療方針を変更し、コイル塞栓術を第一選択としたが、問題点もみられた。まずコイル塞栓術を完遂できなかった症例が 3 例あった。このうち 2 例は前交通動脈瘤の症例で、脳動脈瘤の形状よりも動脈瘤までのアクセスルートが問題となり、脳動脈瘤にマイクロカテーテルを安全に誘導することが困難であった。特に 3DCTA のみでコイル塞栓術を選択した症例でこのようなピットホールに陥ることがあった。原因として本シリーズでは、4 列のマルチスライス CT を用いて 3DCTA を行ったため、撮像範囲が頭部に限局され、術前に頸部内頸動脈の評価ができなかった。このため術中予想外に頸部内頸動脈の屈曲が強くてガイディングカテーテルが十分末梢まで誘導できず、サ

イフォンの屈曲も相まってマイクロカテーテルが瘤内に誘導できない症例があった。しかし現在主流の64列以上のマルチスライスCTであれば、大動脈弓から頭蓋内血管まで連続して検索できるため、今後3DCTAでもアクセス困難症例を術前に判別することは可能と考える。

また本シリーズでは、初回塞栓術後早期にneck近傍のblebが再開通したため、後日追加塞栓術を行った前交通動脈瘤症例を2症例経験した。一般的に破裂前交通動脈瘤は小さいものも多く、そのなかで比較的ネックが広く、不整形の場合は、コイル塞栓術の難易度は格段に高くなり、不十分な塞栓に終わることもある。今回の2症例もneckが比較的広く、neck近傍の塞栓が不十分に終わり、さらにneck近傍にblebがあったため、早期に再開通を起こしたと考える。後交通動脈瘤などではこのような場合、前述したadjunctive techniqueを併用して密に塞栓できることも多いが、前交通動脈瘤では、前交通動脈までのアクセスが困難であったり、血管径が細かったりすることでadjunctive techniqueを使うこと自体が困難なことも多い。前交通動脈瘤に関してはコイル塞栓術のメリットも多いが、治療自体が難しい場合もあり、本シリーズでは治療選択の比重がややコイル塞栓術に傾きすぎたと反省しており、今後治療方針の再検討が必要と考える。

最後に本論文では、治療成績は退院時mRS、入院期間のみで評価しており、長期成績は考慮されていない。コイル塞栓術後の再治療率がネッククリッピング術後の再治療率よりも高いといわれており、今後、本シリーズの長期フォローアップが必要と考える。

結 論

治療方針の転換で前交通・後交通動脈瘤の多くがコイル塞栓術で治療されるようになった。一方、中大脳動脈瘤に関しては、前・後期ともネッククリッピング術を選択される症例がほとんどであった。初期治療成績は前期と比較して、後期は同等の成績で入院期間も短くすることできた。しかし後期は血管内治療困難症例も出てきており、今後治療方針の再検討が必要と考える。

文 献

- 1) Bracard S, Abdel-Kerim A, Thuillier L, *et al*: Endovascular coil occlusion of 152 middle cerebral artery aneurysms: initial and midterm angiographic and clinical results. *J Neurosurg* 112: 703-708, 2010
- 2) Hoh BL, Chi YY, Lawson MF, *et al*: Length of stay and total hospital charges of clipping versus coiling for ruptured and unruptured adult cerebral aneurysms in the Nationwide Inpatient Sample database 2002 to 2006. *Stroke* 41: 337-342, 2010
- 3) Molyneux AJ, Kerr RS, Stratton I, *et al*: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurological clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized trial. *Lancet* 360: 1267-1274, 2002
- 4) Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, *et al*: Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardized mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): longterm follow-up. *Lancet Neurol* 8: 427-433, 2009
- 5) Proust F, Martinaud O, Gerardin E, *et al*: Quality of life and brain damage after microsurgical clip occlusion or endovascular coil embolization for ruptured anterior communicating artery aneurysms: neuropsychological assessment. *J Neurosurg* 111: 410-411, 2009
- 6) Scott RB, Eccles F, Molyneux AJ, *et al*: Improved cognitive outcomes with endovascular coiling of ruptured intracranial aneurysms: neuropsychological outcomes from the Internal Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Stroke* 41: 1743-1747, 2010
- 7) 篠原幸人, 小川 彰, 鈴木則宏, ほか: 脳卒中治療ガイドライン2009, 協和企画, 東京, 2009, pp199-205
- 8) Wintermark M, Uske A, Chalaron M, *et al*: Multicomputerized tomography angiography in the evaluation of intracranial aneurysms: a comparison with intraarterial digital subtraction angiography. *J Neurosurg* 98: 828-836, 2003
- 9) Yang P, Liu J, Huang Q, *et al*: Endovascular treatment of wide-neck middle cerebral aneurysms with stents: a review of 16 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 31: 940-946, 2010
- 10) 吉峰俊樹: 科学的根拠に基づくくも膜下出血診療ガイドライン第2版, にゅーろん社, 東京, 2008, pp8-10