未破裂脳動脈瘤に対する脳血管内手術の効果と安全性に対する検討

—地方中核都市における経験をもとにした検討—

坂本 誠¹, 宇野 哲史¹, 神部 敦司¹
渡辺 高志¹, 竹内 啓九², 小林 智行³

Safety and the Midterm Outcomes of Patients with Unruptured Cerebral Aneurysms Treated with Endovascular Coil Embolization in Our Institution

Makoto SAKAMOTO, M.D.,¹ Tetsuji UNO, M.D.,¹ Atsushi KAMBE, M.D.,¹
Takashi WATANABE, M.D.,¹ Hirochika TAKEUCHI, M.D.,² and Tomoyuki KOBAYASHI, M.D.³

¹Department of Neurosurgery, Tottori University, Yonago, Tottori, ²Department of Neurosurgery, Nojima Hospital, Kurayoshi, Tottori, and ³Department of Neurosurgery, Sanin Rosai Hospital, Yonago, Tottori, Japan

Summary: We report the safety and midterm effectiveness of endovascular treatment of unruptured aneurysms in our institution. Fifty aneurysms in 48 patients were included in this study. The overall rate of adverse events related to the treatment was 6%. Thromboembolic complications and intraoperative rupture were encountered in 2 (4%) and 1 (2%), respectively.

The procedure-related morbidity rate was 2% (1 case) and there were no procedure-related deaths. Evaluation of the postoperative anatomic results indicated complete occlusion (CO) in 30 aneurysms (60%), neck remnants (NR) in 12 aneurysms (24%), and dome filling (DF) in 8 aneurysms (16%). On the otherhand, the latest follow-up magnetic resonance angiography with source images, indicated CO in 26 aneurysms (68%), NR in 6 aneurysms (16%), and DF in 6 aneurysms (16%), respectively. The recurrence rate of the embolized aneurysm is relatively low, and there was no bleeding after endovascular treatment during the follow-up period.

Our results are comparable to those of previous reports in the literature. Endovascular treatment of unruptured aneurysms is safe and effective, with low morbidity and mortality rates.

Key words:

- unruptured aneurysm
- endovascular treatment
- complication
- effectiveness

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 39: 387-392, 2011

はじめに

未破裂脳動脈瘤の破裂予防のための脳血管内手術はその

低侵襲性および治療に用いられるカテーテル, コイル, バルーンなどの改良, flat panel detector による回転血管撮影などによる画像診断の進歩によって, 治療適応が本邦で

¹鳥取大学 脳神経外科, ²野島病院 脳神経外科, ³山陰労災病院 脳神経外科(受稿日 2010. 8. 20)(脱稿日 2011. 2. 28)[連絡先: 〒683-8504 鳥取県米子市西町 36-1 鳥取大学医学部附属病院 脳神経外科 坂本 誠] [Address correspondence: Makoto SAKAMOTO, M.D., Department of Neurosurgery, Tottori University, 36-1 Nishi-cho, Yonago, Tottori 683-8504, Japan]

も拡大してきている⁶⁾。しかし、未破裂脳動脈瘤に対する瘤内塞栓術の安全性および治療効果についての検討を行った本邦での報告例は少ない。特に high volume center 以外のいわゆる地方中核都市における治療経験をもとにした報告は少ないと考えられる。今回、われわれは未破裂脳動脈瘤の脳血管内手術の安全性および有効性を中期フォローの結果とともに示し、文献的考察を行った。

対象・方法

2005 年 11 月から 2010 年 3 月の間に鳥取大学医学部附属病院において未破裂動脈瘤の外科的手術を施行した症例は 77 例であった。このうち脳血管内手術(瘤内塞栓術)を施行した 48 例 50 未破裂囊状動脈瘤について検討を行った。同時期に開頭クリッピング術を行った症例は 29 例 31 動脈瘤であった。手術適応はおおむね 75 歳以下、5 mm 以上の未破裂脳動脈瘤を基本とした。例外として、75 歳以上でも ADL が良好でなおかつ 10 mm 以上の動脈瘤においては患者および家族へのインフォームド・コンセントの上で治療方針を決定した。開頭クリッピング術と脳血管内手術の選択は後頭蓋窩、内頸動脈傍鞍部に関しては脳血管内手術を第一選択とし、中大脳動脈瘤に関しては開頭クリッピング術を第一選択とした。開頭クリッピングも血管内手術も可能な症例では、十分なインフォームド・コンセントの上で患者の希望を優先した。broad neck で瘤内塞栓術が困難な症例では開頭クリッピング術を第一選択とした。母血管閉塞の症例は対象から除外した。

脳血管内手術を行った症例の内訳は男性 17 例、女性 31 例で平均年齢は 61 歳(44-83 歳)であった。動脈瘤の部位別では内頸動脈瘤 27 (IC-PC 14, IC-ophthalmic 7, IC cave 4, IC-anterior choroidal 1, IC cavernous 1), 前交通動脈瘤 7, 遠位部前大脳動脈瘤 1, A1 動脈瘤 2, 中大脳動脈瘤 7, 後頭蓋窩が 6 (BA-SCA 5, VA 1)であった。全例全身麻酔で治療を行い、シンプルテクニックの症例を含めて全例で治療の 3-7 日前よりアスピリン 100 mg, クロピドグレル 75 mg の抗血小板薬 2 剤を使用した。術後は抗血小板薬を漸減し、多くは 1 カ月以内に終了した。ただしステント併用で治療を行った症例では 6 カ月～12 カ月抗血小板薬を最低 1 剤は継続した。術中はシース挿入後にヘパリンナトリウムを bolus で 5000 単位静注し、ACT 値で 200-300 となるようにコントロールを行い、1 時間ごとに 1000 単位ヘパリンを追加した。動脈瘤塞栓術時の補助療法(adjunctive technique)としてはバルーンアシスト 18 (36%), ステント併用 3 (6%), ダブルカテーテル 7 (14%)であった。瘤内塞栓に使用したコイルは Guglielmi detachable coil, Matrix 2 coil (Boston Scientific, Natick, MA, USA), Micrus microcoil (Micrus

Endovascular, San Jose, USA), Microplex coil (Terumo, Tokyo, Japan), TruFill Detachable Coil System (Cordis, Neurovascular, Miami FL, USA), ED coil (Kaneka Medics, Kanagawa, Japan)を用いた。瘤内塞栓術直後およびフォローアップ期間後の塞栓率の評価については、塞栓術直後は working angle および正面、側面の脳血管撮影画像を元に、中期観察期間後は 3T MRI (signa EXCITE 3.0T HD, GE 社製)の 3D time of flight (TOF) MRA 画像および 3D TOF MRA の source image から得られた画像より、complete occlusion (CO, **Fig. 1A**), neck remnant (NR, **Fig. 1B**), dome filling (DF, **Fig. 1C**)の 3 タイプに分けた。塞栓術後 3 日以内に血栓塞栓性合併症の有無を確認するため MRI を施行、その後、塞栓状態の経時的変化を観察するため、6 カ月ごとに MRI を撮影した。塞栓状態の評価は治療担当医および放射線科医の画像診断を元に判断した。12 カ月以上のフォローアップが可能であった 38 動脈瘤について塞栓状態の変化を中期成績として検討した。

結 果

治療による合併症

全手技中 2 例(4%)において、血栓塞栓性合併症を生じた。1 例は、54 歳女性、左中大脳動脈 M1 部のレンズ核線状体動脈の分岐部動脈瘤(**Fig. 2A**)で、塞栓術後に麻痺および麻酔覚醒不良を認め、血管撮影を施行したところ動脈瘤周囲および中大脳動脈 M2 以遠に血栓形成を認め(**Fig. 2B**)、ただちにウロキナーゼを用いた局所線溶療法を行った。血栓溶解療法後に意識障害と麻痺は改善したが、左頭頂葉に脳梗塞を生じ(**Fig. 2C**)、右上下肢の感覚障害を後遺した。もう 1 例は、64 歳女性、mass effect で発症した左内頸動脈の large aneurysm (**Fig. 3A**)でネックが広く、動脈瘤が大きいため、整流効果に期待しステント併用による塞栓術を行った(**Fig. 3B**)。術後 12 時間後に右手の巧緻運動障害が出現、右運動野に small infarction を認め(**Fig. 3C**)責任病巣と考えられた。術後 1 週間以内に巧緻運動障害は改善し、神経学的後遺症は残存しなかった。

出血性合併症は 1 例(2%)に認めた。44 歳女性、左内頸動脈後交通動脈分岐部脳動脈瘤(**Fig. 4A**)で 4 本目のコイル留置時にフレーミングコイルからの coil の逸脱および extravasation を認めた(**Fig. 4B**)。ただちにバルーンを inflate し、ヘパリンを硫酸プロタミンでリバース、塞栓術を継続した。バルーンアシスト下での塞栓の継続により、止血および動脈瘤閉塞が得られた(**Fig. 4C**)。術後撮影した cone-beam CT ではくも膜下腔への造影剤の漏出およびくも膜下出血を認めた(**Fig. 4D**)が、脳血管攣縮の合併はなく、術後神経脱落症状なく独歩退院した。治療 1 カ月

Fig. 1 Representative cases: Complete occlusion (CO). Postoperative working-view digital subtraction angiogram of left vertebral artery shows completely occluded left superior cerebellar artery aneurysm (A). Neck remnant (NR). Postoperative working-view digital subtraction angiogram of left internal carotid artery shows paraclinoid aneurysm with its neck filled with contrast medium (B). Dome filling (DF). Postoperative working-view of right internal carotid angiogram shows right posterior communicating artery aneurysm with brunch incorporated into the neck of the aneurysm. Ostium of the posterior communicating artery is preserved, but its aneurysmal sac is partially filled with contrast medium (C).

A|B|C

Fig. 2 Images in a 54-year-old female with unruptured left middle cerebral artery aneurysm who underwent coil embolization. Preoperative left internal carotid angiogram antero-posterior view shows small M1 segment aneurysm (A). Working-view of left carotid angiogram immediately after embolization shows thrombus formation adjacent to coils (B). Postoperative magnetic resonance imaging shows high signal lesions at the left parietal lobe on diffusion weight images (DWI) (C).

A|B|C

以上経過した時点では morbidity 2%, mortality 0% であった。

塞栓術直後と短中期フォローアップの結果

塞栓術を行った 50 動脈瘤全体では脳血管内手術直後の塞栓状態は CO が 30 (60%), NR が 12 (24%), DF が 8 (16%) であった。DF となった症例の 8 例のうち 5 例で

dome あるいは neck 部分からの分岐血管の存在があげられた (Fig. 1C)。12 カ月以上フォローアップ (FU) できた 38 動脈瘤の平均 FU 期間は 27 カ月 (12-51 カ月) であった。

FU できた 38 例において経時的に観察すると、塞栓術直後は CO 24 (63%), NR 9 (24%), DF 5 (13%) であったものがフォローアップ期間後には CO 26 (68%), NR 6 (16%), DF 6 (16%) と NR から CO へと移行した症例が

Fig. 3 Images in a 64-year-old woman with unruptured aneurysm of left ICA who underwent coil embolization. Preoperative angiogram shows large extradural aneurysm at the C5 segment (A). Postoperative angiogram immediately after embolization shows aneurysmal body filled with contrast medium (B). Postoperative magnetic resonance imaging shows small high signal at the left motor cortex (C).

A | B | C

A | B
C | D

Fig. 4 Images in a 44-year-old woman with unruptured aneurysm of left ICA who underwent remodeling technique. Preoperative left internal carotid angiogram shows posterior communicating artery aneurysm (A). Intraoperative working view angiogram of aneurysm after placement of four-coil, with protection of remodeling balloon shows extravasation of contrast medium from aneurysm. (B) Postoperative angiogram shows complete obliteration of aneurysm (C). Postoperative cone-beam computed tomography (CT) shows contrast medium and bleeding in subarachnoid space (D). Clinical examination findings were unchanged after treatment.

Fig. 5 Bar graphs show immediate and midterm angiographic outcomes by group. Compared with initial group, midterm group were more likely to recanalize.

ある一方で、NRで終了した症例のうち1例でDFとなっており、これは12 mm以上の動脈瘤であった。以上のフォローアップ期間での変化をグラフにて示す(Fig. 5)。観察期間中に再治療を要した症例、出血をきたした症例は認めなかった。

考 察

今回、われわれは未破裂脳動脈瘤塞栓術における周術期合併症および中期フォローによる治療効果を自験例で検討し、低い周術期合併症、良好な機能・生命予後を示した。また中期フォローでの塞栓効果の持続性も良好であり、塞栓術が脳動脈瘤破裂予防のための標準的治療の1つとなりうると考えられた。

わが国で脳動脈瘤に対するコイル塞栓術が行われるようになって10年以上が経過し、脳動脈瘤塞栓術は、全動脈瘤治療の30%前後を占める標準的な治療法の1つとなっている⁶⁾。とりわけ2002年のInternational Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT)論文⁹⁾の発表以降、特に破裂脳動脈瘤に関しての脳血管内手術の適応が急速に拡大した。しかし、未破裂脳動脈瘤のコイル塞栓術に対して安全性、治療効果を検討したまとまった報告は本邦において少ない¹⁵⁾。脳血管内手術においてみられる血栓塞栓性合併症、術中破裂などの出血性合併症、長期フォローでのコイルコンパクションの問題など血管内手術特有の問題の、発生率と患者予後への影響を検討することは、塞栓術が標準的治療となりうるためには必須であると考えられる。

多数例を元にした、未破裂脳動脈瘤に対する脳血管内手術の最初のmulti center prospective studyであるATENA (Analysis of Treatment by Endovascular approach of Non ruptured Aneurysms) Study¹¹⁾¹²⁾では、周術期合併症として、術中血栓塞栓性合併症を7.1%に、術中破裂を2.6%に認めたとしている。これを今回の自験例と比較すると、血栓塞栓性合併症4%、術中破裂2%であり、ATENA Studyとほぼ同等の結果であった。またATENA Studyでの血管内治療1カ月後のmorbidityおよびmortalityはそれぞれ1.7%と1.4%であり、自験例のmorbidity 2%, mortality 0%とこちらも同様の結果が示された。未破裂脳動脈瘤に対する開頭クリッピングと脳血管内手術の単一施設での比較、もしくはmeta-analysisでの報告では、morbidityは血管内手術が2.9%から10.9%³⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁷⁾、開頭クリッピングが2.1%から5.1%、mortalityが血管内手術で0から1.7%、開頭クリッピングが1.5%から2.6%と報告されており¹⁾¹⁴⁾¹⁷⁾、本研究の成績は開頭クリッピング術における過去の報告、海外での脳血管内手術での合併症率の報告を鑑みても安全性が担保されていると考えられた。ATENA Studyの解析¹¹⁾では動脈瘤部位、

adjunctive techniqueの利用の有無¹⁰⁾によって合併症率に有意差を認めなかったとのことであるが、血栓塞栓性合併症は7 mmから15 mmの比較的大型の動脈瘤で有意差をもって多く、逆に、術中破裂は6 mm以下の小型の動脈瘤で有意に多かったとしている。このことから、未破裂脳動脈瘤の血管内手術における周術期合併症を最小限にするためには、動脈瘤の形状、大きさ、部位などによる適応症例の厳密な選択が最も重要であると考えられる。合併症を減らすための対策として、虚血性合併症に対しては周術期の抗血小板療法、術中の抗凝固療法、さらに術中のバルーン、カテーテル、コイルなどの血管愛護的操作が肝要であると考えられる。他方、出血性合併症に対しては、術中の慎重なカテーテル、ガイドワイヤー、バルーン、コイルの操作、さらに出血をきたした場合に重篤な神経脱落症状を後遺しないためには、術中の厳重な血圧管理、バルーンカテーテルを用いた止血操作など出血時の対処方法にも精通する必要がある。

次に、動脈瘤塞栓術後の治療効果の永続性について検討する。塞栓術後の画像フォローのmodalityとして、本研究では治療直後は脳血管撮影、中期フォローアップにおいては3D TOF MRA画像およびMRA source imageを用いて塞栓状態の評価を行った。本来なら同じ画像診断機器での比較が最も信頼性が高いと考えられるが、多くの論文でMRA、およびそのsource imageでの画像がDSAによるfollow upと遜色ないことが示されており⁸⁾¹³⁾、患者への侵襲性を考慮し、脳血管撮影でのフォローはMRIにてcoil compactionが強く疑われる場合に限定している。治療後の塞栓状態の変化について、自験例では治療直後にCOもしくはNRであった症例は合計で約87%であり、中期フォローでもほぼ同等であった。これは過去のbare platinum coilを用いた塞栓術の治療直後、および中期フォローでの報告とほぼ同様³⁾⁵⁾¹⁴⁾であり、観察期間内に再治療を要した症例がなかったことを考慮すると、中期的な視点では、破裂予防のための脳血管内手術の治療効果は十分であると考えられた。われわれの症例で最もdome fillingとなりやすかった要素として、動脈瘤からの分枝血管の関与があげられたが、バルーンアシスト、ステントアシスト、ダブルカテーテルなどのテクニックを併用することで良好な結果が得られたとの報告⁷⁾もある。今後これらのadjunctive techniqueの適応拡大および治療用のカテーテル、コイル、ステントなど治療機器の進化により塞栓率が向上し、長期成績の向上にもつながると考えられる。しかし、完全閉塞となった症例に限ってフォローアップを行った研究²⁾においても、compactionをきたすことがあるとの報告もあり、neckが4 mm以上、terminal typeの動脈瘤においては高率にcoil compactionをきたすとしており、この

ような症例では長期に渡る画像フォローが必須である。広頸動脈瘤、巨大動脈瘤に対する再開通の問題については bioactive coil の使用⁵⁾、ステント併用¹⁶⁾、ハイドロコイル⁴⁾の使用など新たな治療機器の開発および臨床応用により中長期成績の改善を目指した改良がなされている。

結 語

未破裂脳動脈瘤に対する脳血管内手術の安全性および中期フォローにおける治療効果について自験例を基に検討を行った。周術期の合併症率は低く比較的安全な治療が行われており、また中期フォローでの再治療はなく、治療効果についても標準的な治療法の1つとして容認されうるものであると考えられた。

文 献

- 1) Alsheklee 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) Choi DS, Kim MC, Lee SK, *et al*: Clinical and angiographic long-term follow-up of completely coiled intracranial aneurysms using endovascular technique. *J Neurosurg* 112: 575-581, 2010
- 3) Gallas S, Drouineau J, Gabrillargues J, *et al*: Feasibility, procedural morbidity and mortality, and long-term follow-up of endovascular treatment of 321 unruptured aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 29: 63-68, 2008
- 4) Gunnarsson T, Tong FC, Klurfan P, *et al*: Angiographic and clinical outcomes in 200 consecutive patients with cerebral aneurysm treated with hydrogel-coated coils. *AJNR Am J Neuroradiol* 30: 1657-1664, 2009
- 5) Ishii A, Murayama Y, Nien YL, *et al*: Immediate and midterm outcomes of patients with cerebral aneurysms treated with Matrix1 and Matrix2 coils: a comparative analysis based on a single-center experience in 250 consecutive cases. *Neurosurgery* 63: 1071-1077, 2008
- 6) 川西正彦, 田宮 隆: 脳動脈瘤コイル塞栓術 update. *脳神経外科速報* 19: 920-929, 2009
- 7) Kim BM, Park SI, Kim DJ, *et al*: Endovascular coil embolization of aneurysms with a branch incorporated into the sac. *AJNR Am J Neuroradiol* 31: 145-151, 2010
- 8) Majoie CB, Sprengers ME, van Rooij WJ, *et al*: MR angiography at 3T versus digital subtraction angiography in the follow-up of intracranial aneurysms treated with detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol* 26: 1349-1356, 2005
- 9) Molyneux A, Kerr R, Stratton I, *et al*: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 360: 1267-1274, 2002
- 10) Pierot L, Spelle L, Leclerc X, *et al*: Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms: comparison of safety of remodeling technique and standard treatment with coils. *Radiology* 251: 846-855, 2009
- 11) Pierot L, Spelle L, Vitry F, *et al*: Immediate clinical outcome of patients harboring unruptured intracranial aneurysms treated by endovascular approach: results of the ATENA study. *Stroke* 39 (9): 2497-2504, 2008
- 12) Pierot L, Spelle L, Vitry F, *et al*: Immediate anatomic results after the endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms: analysis of the ATENA series. *AJNR Am J Neuroradiol* 31: 140-144, 2010
- 13) Schaafsma JD, Koffijberg H, Buskens E, *et al*: Cost-effectiveness of magnetic resonance angiography versus intra-arterial digital subtraction angiography to follow-up patients with coiled intracranial aneurysms. *Stroke* 41: 1736-1742, 2010
- 14) Standhardt H, Boecher-Schwarz H, Gruber A, *et al*: Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils: short- and long-term results of a single-centre series. *Stroke* 39: 899-904, 2008
- 15) 鈴木祥生, 倉田 彰, 管 信一, ほか: 嚢状脳動脈瘤に対する脳血管内手術手技による合併症についての検討. *脳卒中の外科* 33: 115-121, 2005
- 16) Weber W, Bendszus M, Kis B, *et al*: A new self-expanding nitinol stent (Enterprise) for the treatment of wide-necked intracranial aneurysms: initial clinical and angiographic results in 31 aneurysms. *Neuroradiology* 49 (7): 555-561, 2007
- 17) Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, *et al*: Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362: 103-110, 2003