破裂前交通動脈瘤における瘤発育方向と治療予後の関連性

我那覇 司¹, 稲杵 丈司¹, 小田 淳平¹, 早川 基治¹
定藤 章代¹, 加藤 庸子², 中原 一郎¹, 廣瀬 雄一¹

Relevance of Aneurysm Projection and Clinical Outcome in Patients with a Ruptured Anterior Communicating Artery Aneurysm

Tsukasa GANAHA, M.D.¹, Joji INAMASU, M.D.¹, Jumpei ODA, M.D.¹, Motoharu HAYAKAWA, M.D.¹, Akiyo SADATO, M.D.¹, Yoko KATO, M.D.², Ichiro NAKAHARA, M.D.¹, and Yuichi HIROSE, M.D.¹

¹Department of Neurosurgery, Fujita Health University Hospital, Toyoake, and ²Department of Neurosurgery, Fujita Health University Banbuntane Hotokukai Hospital, Nagoya, Aichi, Japan

Summary: Anterior communicating artery aneurysm has a high rupture risk. Although several surgical approaches that take into account the complexity and importance of preserving perforators have been reported, few reports have evaluated the relationship among subarachnoid hemorrhage (SAH) severity, aneurysm projection, and clinical outcomes. We retrospectively evaluated 102 patients (41 men and 61 women; mean age, 61.0 ± 12.8 years) who underwent treatment for ruptured anterior communicating artery aneurysm at our institution between January 2006 and May 2015. The severity of SAH and clinical outcomes were evaluated by using the World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) classification and modified Rankin scale (mRS), respectively. Aneurysm projections were classified as anterior, inferior, lateral, superior, and posterior by using three-dimensional computed tomographic angiography or digital subtraction angiography. A mRS score of <4 at the time of discharge was defined as a favorable outcome. We also identified possible prognostic factors by using multivariate logistic regression analysis.

The distribution of aneurysm projection was as follows: anterior, 45; inferior, 25; lateral, 20; superior, 9; and posterior, 3. The WFNS grades at admission were as follows: grade I, 5; grade II, 36; grade III, 16; grade IV, 17; and grade V, 28. The anterior group had significantly larger aneurysms than the lateral group, and the former had significantly better outcomes. Eighteen patients had a dissociation between SAH severity and clinical outcomes (i.e., good outcomes despite poor SAH grade). The anterior group consisted of 61% of these patients. In a multivariate logistic regression analysis, clipping as treatment modality and good SAH grade were found to be predictive of good outcomes. By contrast, neither aneurysm projection nor presence of hydrocephalus was predictive of good outcomes.

SAH severity in ruptured anterior communicating artery aneurysm may depend not only on primary brain damage by hemorrhage but also on disturbed blood flow to the hypothalamus and limbic system, which may partly explain the dissociation between SAH severity and clinical outcome in the anterior projection group.

Key words:

- anterior communicating artery
- cerebral aneurysm
- subarachnoid hemorrhage
- aneurysm projection
- clinical outcome

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 44: 375-380, 2016

¹藤田保健衛生大学病院 脳神経外科, ²藤田保健衛生大学 坂文種報徳會病院 脳神経外科(受稿日 2015. 10. 25)(脱稿日 2016. 5. 20)[連絡先: 〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98 藤田保健衛生大学病院 脳神経外科 我那覇 司] [Address correspondence: Tsukasa GANAHA, M.D., Department of Neurosurgery, Fujita Health University Hospital, 1-98 Dengakugakubo, Kutsukake-cho, Toyoake, Aichi 470-1192, Japan]

はじめに

前交通動脈瘤は全破裂脳動脈瘤中の25-30%を占め¹⁾⁴⁾、前脳基底部に存在する破裂リスクの高い動脈瘤として認識されている。また、前交通動脈(anterior communicating artery: AcomA)は窓形成(fenestration)、陥凹(dimble)、triple A2, median artery of the corpus callosumなどのvariationがあり解剖学的に複雑であること、hypothalamic arteryやrecurrent artery of Heubnerといった重要な穿通枝が存在することから、他の部位の動脈瘤に比べ手術の難易度や侵襲度が高い。手術アプローチに対する検討は多くみられるが、重症度関連因子や治療予後についての報告は少ない²⁾⁵⁾¹²⁾。今回、破裂前交通動脈瘤の発育方向を中心に、重症度と治療予後との関係を検討した。

対象と方法

2006年1月から2015年5月までに当院で発症後48時間以内の早期に根治的治療を行った前交通動脈瘤破裂によるくも膜下出血(subarachnoid hemorrhage: SAH)102例を対象とし、後ろ向きに検討した。重症度は、当院神経集中治療室入室時にWorld Federation of Neurological Surgeons Grading System(WFNS分類)を用い評価、WFNS Gr. IV-Vを重症SAHとした。動脈瘤の発育方向は、320 row area detector CT(Aquilion One, Toshiba, Japan)による3D-CT angiography(3D-CTA)、脳血管撮影の結果をもとにMatsukawaらの報告⁵⁾を一部改変し、分類した(Fig. 1)。まず、側面像でAcomAを通過し前頭蓋底と平

行な線(parallel line)を作成、次いでAcomAを通過し、parallel lineに垂直な線(perpendicular line)を作成。これらの基線を45度回転し、anterior(ant.), inferior(inf.), superior(sup.), posterior(post.)の4型に分類した。また、軸位像を確認、dominant A1終末部が側方から入り、動脈瘤が反対方向の横向きになる場合をlateral(lat.)とし(Fig. 1)、計5型に分類した。重症度関連因子として瘤発育方向に加えて瘤径、脳内出血、脳室内出血、急性水頭症(Evans' index>0.3)の有無、血中ノルアドレナリン値を比較検討した。全例で再出血の予防と頭蓋内圧の管理を目的に同様の初期治療(鎮痛、鎮静、降圧)を行い、根治的治療は脳動脈瘤頸部クリッピング術またはコイル塞栓術を症例ごとに検討し決定したが、基本的には軽症SAH(WFNS Gr. I-III)にはクリッピング術、重症SAH(Gr. IV-V)にはコイル塞栓術を適応とした。脳内出血、急性水頭症を伴う症例に対し、高齢であることや全身状態が不良であることからコイル塞栓術を施行する場合は、術後速やかに内視鏡下脳内血腫除去術を追加した。周術期は循環血液量、血清ナトリウム濃度、血清蛋白濃度を正常範囲に保つよう管理した。また、発症1週間目にCTによる脳血流(CT Perfusion)、脳血管(3D-CTA)の評価を行い形態的な遅発性脳血管攣縮の有無を確認、症候性の場合は血管内治療によるファスジルの選択的動注療法、経皮的血管形成術を施行した。予後は、modified Rankin Scale(mRS)を用い退院時に評価し、自己歩行が可能なmRS 0-3を予後良好群、mRS 4-6を予後不良群とした。また、多変量解析を行い、予後関連因子の同定を行った。変数として年齢、性別

Fig. 1 Direction of aneurysm projection.
The direction of the aneurysmal dome around the anterior communicating artery (AcomA) was classified into 5 types as follows: anterior, superior, posterior, inferior, and lateral.
A: Sagittal plane.
(*) parallel line: parallel to the anterior skull base through the AcomA
(**) perpendicular line: perpendicular to the parallel line through the AcomA
B: Axial plane.

Table 1 Comparison of demographic and image characteristics

	Ant. (n=45) clip/coil: 28/17	Inf. (n=25) clip/coil: 15/10	Lat. (n=20) clip/coil: 13/7	Sup. (n=9) clip/coil: 6/3	Post. (n=3) clip/coil: 1/2	Statistical analysis
WFNS Gr. IV or V	44%	36%	55%	22%	100%	Significant difference sup. and post. (p=0.045)
Aneurysm size (mm)	5.9 ± 3.5	5.6 ± 2.8	4.2 ± 2.0	5.7 ± 2.4	6.6 ± 3.2	Significant difference ant. and lat. (p=0.026)
ICH	24%	12%	25%	11%	66%	N.S.
IVH	51%	44%	70%	66%	100%	N.S.
Acute hydrocephalus	31%	32%	50%	55%	66%	N.S.
NAd	1,032 ± 165	858 ± 168	1,310 ± 243	715 ± 234	1,603 ± 1,065	N.S.

ICH: intracerebral hemorrhage, IVH: intraventricular hemorrhage, NAd: noradrenaline (norepinephrine)

Table 2 WFNS grade on admission and mRS score at discharge in 102 patients

	Ant. (n=45)	Inf. (n=25)	Lat. (n=20)	Sup. (n=9)	Post. (n=3)
WFNS grade					
I-III	25	16	9	7	0
IV or V	20	9	11	2	3
mRS					
mRS 0-3	35	14	9	8	1
mRS 4-6	10	11	11	1	2

*: Statistically significant

(男性), 治療法(クリッピング術), SAH 重症度(WFNS Gr. IV-V), 動脈瘤の発育方向(ant.), 水頭症の有無, 血中ノルアドレナリン値とした. 統計学的解析には χ^2 test, unpaired Student's t-test を用いた. また, 多変量解析には SPSS ver. 13 を用いた.

結 果

全 102 例中, 性別は男性 41 例(40.1%), 女性 61 例(59.8%). 年齢は 31-82 歳(平均 61.0 ± 12.8 歳). 治療内訳は脳動脈瘤頸部クリッピング術が 63 例, コイル塞栓術が 39 例だった.

1. 動脈瘤の発育方向

5 型の内訳は, ant.: 45 例(44%), inf.: 25 例(24%), lat.: 20 例(19%), sup.: 9 例(8%), post.: 3 例(2%)であり ant. が最も多かった.

2. 瘤発育方向と重症度 (Table 1)

各検討項目の結果を表に示す. WFNS 分類による全 102 例の内訳は Gr. I : 5 例, Gr. II : 36 例, Gr. III : 16 例,

Table 3 Discrepancy* between WFNS grade on admission and mRS at discharge

	Ant.	Inf.	Lat.	Sup.	Post.	Total
Number of cases	11	1	4	1	1	18

*: Cases with admission grade of IV or V and discharge mRS score of 0-3

Gr. IV : 17 例, Gr. V : 28 例. 瘤径の全体平均は 5.5 ± 0.3 mm であった. 重症 SAH(Gr. IV-V) が占める割合と瘤径において有意差を認めたが, 脳内出血, 脳室内出血, 急性水頭症の合併, カテコールアミン値は各群間で有意差を認めなかった.

3. 重症度と治療予後

予後良好率は sup. が 88% と最も高値で, post. が 33% と最も低値であったが, 両群間に統計学的有意差は認めなかった(p=0.127). しかし, ant. は lat. と比較し有意に予後が良好であり(p=0.020), ant. は inf. よりも予後がよい傾向がみられた(p=0.056) (Table 2).

また, 重症度と治療予後の比較において, 重症度が高い(WFNS Gr. IV-V) にもかかわらず退院時予後がよい(mRS 0-3) 症例を「重症度と治療予後の乖離」と定義すると, そのような症例が計 18 例に認められた (Table 3). 18 例全体の平均年齢は 60.6 ± 11.6 歳, 平均瘤径は 5.5 ± 1.9 mm であり, 内訳は ant.: 11 例(61%), inf.: 1 例(5%), lat.: 4 例(22%), sup.: 1 例(5%), post.: 1 例(5%) であり ant. が最多を占めた (Fig. 2).

4. anterior type WFNS Gr. IV-V における治療予後

「重症度と治療予後の乖離」が最も多くみられた ant. において予後良好群(mRS 0-3) は 11 例, 予後不良群(mRS 4-6) は 9 例であり, 年齢, 瘤径, 脳内出血, 脳室内出血, 急性水頭症の有無, 血中ノルアドレナリン値を比較検討し

た。各検討項目の結果を表に示す(**Table 4**)。瘤径は予後良好群が 5.4 ± 0.5 mm、予後不良群が 8.9 ± 1.9 mmであり予後良好群は瘤径が小さい傾向にあった($p = 0.074$)。また、急性水頭症は予後良好群で18%、予後不良群で66%に認め予後良好群は水頭症合併が少ない傾向にあった($p = 0.064$)。その他の検討項目には、有意差を認めなかった。

Fig. 2 WFNS grade and mRS in the anterior group. The discrepancy between WFNS grade on admission and mRS score at discharge is most marked in the anterior group.

5. 多変量解析

解析の結果(**Table 5**)、予後良好と相関したのは軽症SAH(OR : 10.029, 95 % CI : 2.476-40.613, $p = 0.001$)とクリッピング術(OR : 4.472, 95 % CI : 1.1117-16.985, $p = 0.028$)であった。その他の因子は、相関を認めなかった。

考 察

前交通動脈は、脳動脈瘤発生の好発部位であり、破裂脳動脈瘤全体の25-45%を占める¹⁾⁴⁾⁶⁾。また、他の部位と比較し破裂する危険性が高いことから⁴⁾¹³⁾、治療対象となる機会が多い。ISAT研究⁶⁾では、前交通動脈瘤破裂によるSAHが45%を占め、その治療成績からSAHに対する根治的治療法としてコイル塞栓術が確立化し、症例ごとに治療適応を評価してクリッピング術またはコイル塞栓術の治療選択を行うことで治療成績の向上が図られている。しかし、コイル塞栓術はクリッピング術が困難であったり全身状態不良例に対して選択されることも多い。本研究でもクリッピング術が有意な予後関連因子として挙げられた(**Table 4**)が、軽症SAH(WFNS Gr. I-III)を対象とすることが多いためと考えられた。

脳動脈瘤の発生、増大には先天性因子(遺伝的素因)、環

Table 4 Clinical outcome in anterior type WFNS grade IV or V

Gr. IV or V ant.	Favorable (mRS 0-3, n=11)	Unfavorable (mRS 4-6, n=9)	p value
Age	61.3 $\pm$ 3.0	64.8 $\pm$ 3.7	0.470
Aneurysm size (mm)	5.4 $\pm$ 0.5	8.9 $\pm$ 1.9	0.074 [†]
ICH	36%	66%	0.369
IVH	72%	100%	0.218
Acute hydrocephalus	18%	66%	0.064 [†]
NAd	1,520 $\pm$ 422	1,194 $\pm$ 486	0.662

ICH: intracerebral hemorrhage, IVH: intraventricular hemorrhage, NAd: noradrenaline (norepinephrine), [†]: Variables showing marginal difference by χ^2 analysis

Table 5 Results of the multivariate logistic regression analysis to identify variables associated with favorable outcomes

Variables	OR	95%CI	p value
Age	0.991	0.935-1.050	0.760
Male sex	1.070	0.254-4.508	0.927
Clipping as treatment	4.472	1.117-16.985	0.028*
WFNS grade I-III SAH	10.029	2.476-40.613	0.001**
Anterior projection of aneurysm	2.402	0.656-8.798	0.186
Hydrocephalus	0.418	0.112-1.555	0.193
Plasma norepinephrine level	1.000	0.999-1.001	0.875

CI: confidence interval, OR: odds ratio, SAH: subarachnoid hemorrhage, WFNS: World Federation of Neurological Surgeons

*, **: Statistically significant

境因子(血管壁の脆弱化), 血行力学的因子(wall shear stress, pressure stress)に加え, 周囲の解剖学的構造が大きく影響している。前交通動脈瘤では両側の母動脈(A1)および分岐血管(A2)の走行角度が瘤発育方向に影響し³⁾, 脳実質や半球間裂, fibrous trabeculae の密度¹⁵⁾が増大にかかわると考えられる。本研究では, ant. が lat. と比較し瘤径が有意に大きかったが, AcomA 前方には fibrous trabeculae が乏しいため, ant. は増大しやすいが, 脳実質や半球間裂により lat. や sup. では増大しにくいと考えられた。また, post. は3例と少ないながらも全例が WFNS Gr. IV-V であり脳室内出血を伴うこと, 水頭症を最も高率に伴うこと(66%)も, lamina terminalis の方向へ瘤が発育しているという解剖学的な位置関係が関係していると考えられた。

SAH 患者の予後を予測するうえで瘤径や入院時重症度との相関は以前より認められていることだが⁴⁾, 上述したように ant. は lat. より瘤径が有意に大きかったにもかかわらず治療予後は ant. のほうが有意に良好であった。加えて ant. では, 重症度と治療予後との乖離が最も多く認められた。この原因として考えられるのは, 「みせかけの重症」いわゆる initial shock の存在であり, 可逆性の意識障害について考慮する必要がある。後方循環の動脈瘤で, CT 上の SAH 程度と比較し意識障害が重症である報告は散見されるが, 類似の病態が前交通動脈瘤の破裂でも起こっている可能性がある。

SAH によって生じる primary brain damage は, 急激な頭蓋内圧上昇による global cerebral ischemia が本態であり¹⁰⁾, これに脳内出血, 脳室内出血, 急性水頭症, 脳浮腫といった secondary brain damage や, 髄液吸収, 頭蓋内静脈血液が頭蓋外へ灌流することによる圧緩衝といった代償機転が相互に作用する⁹⁾。前交通動脈瘤破裂による SAH では, 上記に加えて視床下部を灌流する A1, AcomA 穿通枝の障害や覚醒系神経核が関与していると考えられる⁸⁾。しかしながら, 視床下部を栄養する穿通枝は superior hypophyseal artery や tuberoinfundibular artery, pre-mammillary artery と吻合し虚血耐性を有することが多い⁷⁾ので, AcomA の穿通枝障害を瘤発育方向のみで説明することは難しい。次に, 解剖学的な位置関係に注目すると, アセチルコリン投射系(上行性網様体賦活系)起始核の1つである前脳基底部(basal forebrain: BF)が AcomA 前方に存在する。そして, BF の Meynert 核を介しアセチルコリン作動性神経を賦活することで覚醒をもたらす⁸⁾。ant. で重症度と治療予後の乖離が最も多く認められた原因として, BF の一時的な障害をきたしやすい可能性が予測された。一方, 頭蓋内圧亢進の代償機転として挙げた髄液吸収と相反する脳室拡大, 特に急性水頭症は SAH の 40-

67%に合併し予後不良因子となる⁴⁾。本研究では, anterior type WFNS Gr. IV-V における治療予後の検討において, 予後不良群に水頭症合併率が高い傾向を認めたが, 予後関連因子に対する多変量解析(**Table 5**)では有意差がなく, SAH 一般にみられる事象であるとも考えられた。

また, 血中カテコールアミンについては, SAH 急性期の過剰な上昇が心機能低下の原因として知られ, 心臓壁運動異常を有する症例は予後不良であることが報告されている¹¹⁾。本研究で比較検討した血中ノルアドレナリン値は予後関連因子として有意な結果が認められなかったが, 測定時期の違いが影響している可能性がある。

結 語

破裂前交通動脈瘤では, 瘤の発育方向が重症例に対する根治的治療の適応を検討する要素になり得る。

本論文の要旨は, 第44回日本脳卒中の外科学会(2015年3月27日, 広島)において発表した。

文 献

- 1) Forget TR Jr, Benitez R, Veznedaroglu E, *et al*: A review of size and location of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 49: 1322-1325, 2001
- 2) Gonzalez N, Sedrak M, Martin N, *et al*: Impact of anatomic features in the endovascular embolization of 181 anterior communicating artery aneurysms. *Stroke* 39: 2776-2782, 2008
- 3) Kaspera W, Ładziński P, Larysz P, *et al*: Morphological, hemodynamic, and clinical independent risk factors for anterior communicating artery aneurysms. *Stroke* 45: 2906-2911, 2014
- 4) 小林祥泰: くも膜下出血の実態。脳卒中データバンク 2009。東京, 中山書店, pp149-174, 2009
- 5) Matsukawa H, Uemura A, Fujii M, *et al*: Morphological and clinical risk factors for the rupture of anterior communicating artery aneurysms. *J Neurosurg* 118: 978-983, 2013
- 6) 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 randomized trial. *Lancet* 360: 1267-1274, 2002
- 7) Marinkovic S: The arterial blood supply of the hypothalamus. *Surgical Anatomy for Microneurosurgery V*. 東京, サイメッド・パブリケーションズ, pp26-35, 1993
- 8) 三島和夫: 意識(覚醒)の神経生理. *Clin Neurosci* 32: 865-868, 2014
- 9) 野村貞宏, 鈴木倫保: くも膜下出血後の髄液循環障害と水頭症. *分子脳血管病* 6(2): 37-42, 2007
- 10) 佐藤 章: 重症くも膜下出血急性期の病態と治療. *脳外誌* 7: 24-31, 1998
- 11) Sugimoto K, Inamasu J, Kato Y, *et al*: Association between elevated plasma norepinephrine levels and cardiac wall motion abnormality in poor-grade subarachnoid hemorrhage patients. *Neurosurg Rev* 36: 259-266, 2013
- 12) 戸井宏行, 松村浩平, 萩野寛隆, ほか: A1 の向きと動脈瘤発育方向の関係をもとにした前交通動脈瘤の簡便な分類法と

コイル塞栓術後の治療成績. 脳卒中の外科 43: 125-129, 2015

- 13) The UCAS Japan Investigators, Morita A, Kirino T, *et al*: The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med* 366: 2474-2482, 2012
- 14) Takagi K, Tamura A, Nakagomi T, *et al*: How should a sub-arachnoid hemorrhage grading scale be determined? A com-

binatorial approach based solely on the Glasgow Coma Scale. *J Neurosurg* 90: 680-687, 1999

- 15) Wang SS, Zheng HP, Zhang FH, *et al*: The microanatomical structure of the cistern of the lamina terminalis. *J Clin Neurosci* 18: 253-259, 2011