- 1) 原著
- 2) 論文タイトル:破裂脳動脈瘤に対するコイリングとクリッピングの脳血管攣縮と転帰
- 3)下田 健太郎 1), 神谷 光樹 1,2), 加納 利和 1), 古市 眞 1), 吉野 篤緒 2)
- 4) ¹⁾川口市立医療センター 脳神経外科 ²⁾日本大学医学部 脳神経外科学系神経外科学分野
- 5) 連絡著者の氏名・連絡先

氏名:下田健太郎

所属:川口市立医療センター 脳神経外科

住所:埼玉県川口市西新井宿 180 番地

電話:048-287-2525, 内線1332

6) coil embolization, symptomatic vasospasm, aneurysmal subarachnoid hemorrhage

7) 宣言「本論文を、日本脳神経血管内治療学会 機関誌 JNET Journal of Neuroendovascular Therapy に投稿するにあたり、筆頭著者、共著者によって、国内外の他雑誌に掲載ないし投稿されていないことを誓約致します」

要旨)

[目的] コイリングとクリッピングとで、破裂脳動脈瘤に続発する脳血管攣縮の発生に影響を及ぼすか、いまだに意見が一致していない. 本研究では、破裂脳動脈瘤に対する両術式について、脳血管撮影や MRA、3D-CTA 上の脳血管攣縮(angiographic vasospasm: AV)、症候性脳血管攣縮(symptomatic vasospasm: SV)、転帰を比較した.

[方法] 2007 年から 2018 年まで、破裂脳動脈瘤に対して施行した、コイリング 127 例とクリッピング 127 例を対象とした. AV, SV, 転帰などについて後方視的に検討した.

[結果] AV はコイリング群で 32 例(25%),クリッピング群で 59 例(46%)に認められた. それらのうち,SV を生じたのはそれぞれ 8 例(6%)と 19 例(15%)であり,コイリング群が有意に少なかった. 転帰良好例(退院時 mRS 0-2)はコイリング群で 71 例(56%),クリッピング群で 77 例(61%)であり,両群に有意差はなかった.

[結論] 破裂脳動脈瘤症例において, SV の発生率はコイリング群が有意に低かった. SV を生じたとしても早期に治療介入することにより, 転帰の悪化を避けられる可能性がある.

緒言)

脳血管攣縮の発生は、破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血に続発する代表的な合併症であり、患者の転帰を左右する。脳血管攣縮の発生を予防するために現在までに数々の手法が実践されているにもかかわらず、その発生率は約 40~60%といわれており、それらのうち症候性に至るのは 4~17%である ^{1,2)}. 近年、破裂脳動脈瘤に対する瘤内コイル塞栓術の手術件数は、欧米に続いて我が国でもクリッピング術を上回る勢いで増加してきている ³⁾. コイリングは、クリッピングに比べて破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血後の脳血管攣縮発生が少ないまたは同等であると言われており、いまだに統一見解が得られていない ^{4,5}. 本研究では、破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血に対する 2 つの術式について、脳血管撮影や MRA、3D-CTA 上の脳血管攣縮 (angiographic vasospasm: AV)、症候性脳血管攣縮(symptomatic vasospasm: SV)、遅発性脳梗塞(delayed cerebral infarction: DCI)の発生、転帰を比較検討した.

対象・方法)

本研究では、破裂脳動脈瘤と解離性椎骨動脈瘤によるくも膜下出血に対するコイリングまたはクリッピングを施行された症例に対する脳血管攣縮発生率を比較した.本研究は、単一施設における後方視的解析である.

対象:川口市立医療センター脳神経外科で,2007年1月から2018年6月までに,破裂脳動脈瘤または解離性椎骨動脈瘤に罹患し,発症から48時間以内に治療された連続254症例,コイリング127例とクリッピング127例を対象とした.脳動脈瘤ネックが狭く(ドームネック比2以上),瘤へのアクセスルートが比較的容易で,直達術は困難が予想される(特に後方循環)症例で,コイリングを選択した.重症度が低く(H&H grade2以下),直達術が比較的容易な症例で,クリッピングを選択した.くも膜下出血の重症度,Fisher group分類,脳動

脈瘤の部位、MRA、3D-CTA または脳血管撮影における AV の有無、SV、DCI、転帰について後方視的に検討した。 重症度は、H&H grade1-3 を軽症、4-5 を重症として評価した.

くも膜下出血が wash out されるまでの期間に関して、頭部 CT を用いて基底槽と円蓋部の 血腫残存について調べた。頭部 CT 上、基底槽で 5 点計測して 4 点以上、半側円蓋部 5 点ず つ両側 10 点計測して 8 点以上が、CT 値 10 Hounsfield units 以下の所見となった状態を wash out されたと定義した。CT は術直後、翌日、1 週間後、2 週間後、1 ヵ月後に撮影して評価した。 スパイナルドレナージや脳室ドレナージは血腫の wash out に寄与するため、両手技のうちのいずれかを施行された症例を除外した。

全ての症例で脳血管攣縮に対する標準治療として、塩酸ファスジルコリン 90mg/day の点滴静注、水分バランスや塩分バランス管理を行った. 2011 年 1 月以降、脳血管攣縮予防目的で術後から発症 14 日目までシロスタゾール 200mg/day とアトルバスタチン 10mg/day の内服を行った. AV を認め SV を生じた症例に対して、オザグレルナトリウム 80mg/day を発症から 14 日目まで点滴静注した. 術後 5 日目から 14 日目の間に脳血管攣縮の有無や手術を施行された脳動脈瘤の状態を確認するため、脳血管撮影を実施した. 術前の脳血管撮影での血管径よりも50%以上狭窄している状態を、脳血管攣縮と定義した. 術後に脳血管撮影を施行できなかった症例については MRA や 3D-CTA で代用し、術前の脳血管撮影における血管径や非スパズム側の血管径と比べて 50%以上狭窄している血管が見られた場合、AV と定義した. 脳血管攣縮により生じた片麻痺、失語、意識障害などの神経脱落症状を、SV と定義した. 術後 2 日目以降の CT または MRI で、脳血管攣縮を生じた血管の支配領域に一致した脳梗塞を、DCI と定義した. コイリング術後に見られるような散在性の脳梗塞は DCI から除外した.

2 群間の変数を比較するために平均年齢の比較には t 検定, wash out 期間の比較にはウィルコクソン順位和検定, その他の 2 群間比較には χ 二乗検定を用いた. p 値 0.05 未満を有意とみなした.

結果)

破裂脳動脈瘤または椎骨動脈解離によるくも膜下出血患者は、コイリング群で127例、クリッピング群で127例、男性93例、女性161例、平均年齢は62.2歳±14.7歳(平均±SD)であった. 脳動脈瘤の部位は、前交通動脈瘤が69例(27%)で最も多かった. 来院時 H&H grade 122例(8.7%)、grade 2129例(50.8%)、grade 359例(23.2%)、grade 427例(10.6%)、grade 517例(6.7%)であった. 初回 CT における Fisher group 3の割合は73%であった (Table 1). 両群間を比較した結果、年齢に関してコイリング群(62.2歳±14.7歳)のほうがクリッピング群(59歳±5.5歳)に比べて統計学的に有意に高齢であった (p=0.02). Fisher group3の割合は両群間で有意差はなかった. 重症度に関して、軽症はコイリング群で102例(80.3%)、クリッピング群で109例(85.8%)、重症は同様に25例(19.7%)、18例(14.2%)であった. いずれも両群間で有意差はなかった. クリッピング群は、コイリング群に比べて統計学的に

有意に中大脳動脈瘤が多かった (p < 0.0001). コイリング群は後方循環症例が 33 例 (26%) あり, クリッピング群に比べ, 統計学的に有意に多かった (p < 0.0001) .AV はコイリング群で 32 例 (25%) , クリッピング群で 59 例 (46%) に認められた. それらのうち, SV を生じたのはそれぞれ 8 例 (6%) と 19 例 (15%) で, コイリング群がクリッピング群に比べて統計学的に有意に少なかった (AV: p = 0.0004, SV: p = 0.025; Figure 1, Table 2). DCI は, 両群ともに SV 症例の 27 例全例で,脳血管攣縮に引き続いて発生した.シロスタゾールとアトルバスタチンの内服をしなかった 2011 年 1 月以前の症例は,両群合わせて 95 例であり,AV は 44 例 (46.3%),SV は 13 例 (13.6%)であった. 同様に 2011 年 1 月以降では,159 例中,AV は 47 例 (29.5%),SV は 14 例 (8.8%)であった. 両群を比較すると,2011 年 1 月以降の群は AV のみ統計学的に有意に脳血管攣縮の発生が少なかった(p = 0.007). 2011 年 1 月以前では,コイリングが 30 例,クリッピングが 65 例であった.それ以降では,コイリングが 97 例,クリッピングが 62 例であった.コイリングは統計学的に有意に 2011 年 1 月以降に多く選択されていた (p < 0.0001).

Figure 2 に示すように、クリッピングは SAH が wash out されるまで約 2 週間程度かかることが多いが、コイリングは術後数日で SAH が wash out されていた。スパイナルドレナージを留置された症例はコイリング群で 21 例 (16.5%)、クリッピング群で 7 例 (5.5%)であった。また、脳室ドレナージを留置された症例は、コイリング群で 9 例 (7.0%)、クリッピング群で 7 例 (5.5%)であった。SAH が wash out されるまでの期間(平均 \pm SD)は、基底槽においてコイリング群で 8.0 \pm 4.1 日間、クリッピング群で 10.0 \pm 6.1 日間、円蓋部において 11.6 \pm 5.6 日間、21.7 \pm 12.1 日間であり、コイリング群はクリッピング群に比べて有意に wash out されるまでの期間が短かった (基底槽: p=0.01、円蓋部: p<0.01; Figure 3).

SV に対して、塩酸ファスジル動注またはバルーンカテーテルによる経皮的血管形成術 (percutaneous transluminal angioplasty: PTA)で治療した。転帰良好例(退院時 mRS 0-2)はコイリング群で 71 例(56%),クリッピング群で 77 例(61%)であり,両群間に有意差はなかった (Table 2).

考察)

破裂脳動脈瘤または椎骨動脈解離によるくも膜下出血はコイリングのほうがクリッピングに比べて、脳血管攣縮や脳血管攣縮による脳梗塞の発生が少なかった。また、くも膜下出血の wash out 期間はコイリング群のほうがクリッピング群に比べて統計学的に有意に短いことが判明した。

過去の報告をまとめた結果、コイリングのほうがクリッピングに比べて脳血管攣縮発生が有意に少ない、または両群間で有意差がなかったという報告であった^{4-II)} (Table 3). 一方で、クリッピングがコイリングに比べて脳血管攣縮発生が少なかったという報告はなかった. したがって、クリッピングの手技自体が脳血管攣縮に何らかの影響を及ぼすのではないかと考えられた.

コイリングがクリッピングに比べて、脳血管攣縮の発生が少ない理由はいくつか考えられる. 一つは、コイリングはくも膜を破らないために、髄液循環を障害せずにくも膜下出血がwash out されやすいためである. Figure 2 に示したように、コイリング数日後には、くも膜下出血はほとんど wash out される一方で、クリッピングは術後 15 日経過しても残存している症例が散見された. Jones らは、脳血管攣縮の発生順序を分析して、クモ膜下出血が排出される過程を報告している ¹²⁾. 彼らの報告では、クリッピングは治療動脈瘤周囲の脳血管攣縮が残存する一方でコイリングは、脳血管攣縮が遠位血管に徐々に移動した. この結果は、コイリングは髄液循環を障害しないため、くも膜下出血が髄液循環に沿って自然に wash out される過程を示唆している. また臨床の現場では、再開頭時にくも膜が脳皮質に癒着していることをしばしば経験する. くも膜下出血そのものも癒着に影響している可能性はあるが、開頭術では髄液循環を障害し、脳血管攣縮を引き起こす出血分解物が停滞するため脳血管攣縮が発生しやすいのではないかと考えられた ¹²⁾.

次に、血管は外部からの直接的な刺激に反応して、攣縮を起こすことがある. 開頭術の場合、直接脳血管に触れることが多いために、コイリングに比べて術後脳血管攣縮を発生しやすいと考えられる. また、一般的にコイリング術後、血栓形成予防目的でバイアスピリン、脳血管攣縮の発生予防目的でシロスタゾールとの2剤抗血小板療法が実施されている 13,14). これらの薬剤は、血小板凝集能を抑制し、脳血管攣縮による症状の出現や脳梗塞の発生率を低下させることに貢献していた可能性がある. 実際に本研究でも、シロスタゾールの内服を開始した2011年1月以降とそれ以前の症例を比較すると AV に関してのみ2011年1月以降のシロスタゾール内服群で少なかったことが判明した.

SV が生じた場合、エリル動注療法やバルーンによる PTA を選択されることが多い。エリル動注療法は一時的には血管拡張を得ることができるが、治療数時間後には再び攣縮を生じ、連日同じ治療を繰り返すことになってしまう。脳血管攣縮を繰り返す場合、バルーンによる PTA が薦められる。バルーンによる PTA は、血管平滑筋を機械的に引き伸ばすため、再び攣縮が生じにくい 15)。Muizelaar らは、くも膜下出血発症後 3 日以内に予防的に両側 ICA、A1、M1、P1 に transluminal balloon angioplasty を施行し、転帰を改善させたと報告している 16)。今村らは、JR-NET3 のデータから 3 時間以内の血管内治療は、SV 患者の転帰を改善させると報告している 17 。したがって、脳血管攣縮による虚血症状を疑ったときには積極的に治療介入すべきである。

本研究では、コイリングのほうが、クリッピングに比べて脳血管攣縮の発生率が低かったにもかかわらず、転帰に有意差を認めなかった。その原因は、コイリング群のほうが高齢で重症度の高い患者が多い傾向にあったためと考えられた。われわれの結果は、過去の報告と比較すると脳血管攣縮や DCI の発生は少なかった。一方、転帰に関して過去の報告は互いに有意差なし、またはコイルもしくはクリッピングで有意に良好であった (Table 3). 本研究に関して、転帰の評価を過去の報告のように半年後などの長期にすることによって、有意差が出る可能性があると考えられた。今後、さらに症例を積み重ねて長期にフォロー

し、検証していく必要がある.

本研究の限界は、後方視的研究であることからさまざまなバイアスが掛かっている可能性が考えられる.また、最近の症例によっては追跡期間が短いことが欠点である. ISAT 研究では、長期フォローも行われているため、今後も長期のフォローアップが必要である 18).

結語)

破裂脳動脈瘤によるくも膜下出血は開頭クリッピング術よりもコイリング術のほうが、SV の発生が少なかった. コイリングは髄液循環を障害せず、くも膜下出血が wash out されやすいため、症候性となるほどの高度の血管攣縮を生じにくかったのではないかと考えられた. 両群間で転帰に有意差はなかったことから、SV を生じたとしても早期に発見し治療介入することにより、転帰の悪化を避けられる可能性がある.

利益相反開示)

筆頭著者および共著者全員が利益相反はない.

- de Oliveira JG, Beck J, Ulrich C, et al. Comparison between clipping and coiling on the incidence of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and metaanalysis. Neurosurg Rev. 2007; 30:22-30.
- 2) Li H, Pan R, Wang H, et al. Clipping versus coiling for ruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis. Stroke. 2013; 44:29-37.
- 3) Takahashi JC, Kataoka H, Satow T, et al. Judgement and action in surgery for unruptured intracranial aneurysms. Jpn J Neurosurg (Tokyo). 2016; 25:4-14.
- Yalamanchili K, Rosenwasser RH, Thomas JE, et al. Frequency of cerebral vasospasm in patients treated with endovascular occlusion of intracranial aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol. 1998; 19:553-558.
- Hoh BL, Topcuoglu MA, Singhal AB, et al. Effect of clipping, craniotomy, or intravascular coiling on cerebral vasospasm and patient outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2004; 55:779-786.
- 6) Rabinstein AA, Pichelmann MA, Friedman JA, et al. Symptomatic vasospasm and outcomes following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a comparison between surgical repair and endovascular coil occlusion. J Neurosurg. 2003; 98:319-325.
- 7) Dehdashti AR, Mermillod B, Rufenacht DA, et al. Cerebrovasc Dis. 2004; 17:53-60.
- 8) Hoh BL, Curry WT Jr, Carter BS, et al., Computed tomographic demonstrated infarcts after surgical and endovascular treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Acta Neurochir (Wien). 2004; 146:1177-1183.
- 9) Dumont AS, Crowley RW, Monteith SJ, et al. Endovascular treatment or neurosurgical clipping

- of ruptured intracranial aneurysms: effect on angiographic vasospasm, delayed ischemic neurological deficit, cerebral infarction, and clinical outcome. Stroke. 2010; 41:2519-2524.
- 10) Dorhout Mees SM, Kerr RS, Rinkel GJ, et al. Occurrence and impact of delayed cerebral ischemia after coiling and after clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). J Neurol. 2012; 259:679-683.
- 11) Gross BA, Rosalind Lai PM, Frerichs KU, et al. Treatment modality and vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. World Neurosurg. 2014; 82:e725-730.
- 12) Jones J, Sayre J, Chang R, et al. Cerebral vasospasm patterns following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an angiographic study comparing coils with clips. J Neurointerv Surg. 2015; 7:803-807.
- 13) Yamada NK, Cross DT 3rd, Pilgram TK, et al. Effect of antiplatelet therapy on thromboembolic complications of elective coil embolization of cerebral aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol. 2007; 28:1778-1782.
- 14) Efficacy of Cilostazol in Prevention of Delayed Cerebral Ischemia after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Meta-Analysis. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018; 27:2979-2985.
- 15) Chan PD, Findlay JM, Vollrath B, et al. Pharmacological and morphological effects of in vitro transluminal balloon angioplasty on normal and vasospastic canine basilar arteries. J Neurosurg. 1995; 83:522-530.
- 16) Muizelaar JP, ZwienenbergM, Rudisill NA, et al. The prophylactic use of transluminal balloon angioplasty in patients with Fisher Grade 3 subarachnoid hemorrhage: a pilot study. 1999; 91:51-58.
- 17) Imamura H, Sakai N, Satow T, et al. Endovascular Treatment for Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Based on Data of JR-NET3. Neurol Med Chir (Tokyo). 2018; 58:495-502.
- 18) Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, et al. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). Lancet. 2015; 385:691-697.

Table 1. Patient Characteristics

※重複も含む

Table 2. Clinical summary of patients after intervention with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. AV: angiographic vasospasm; SV: symptomatic vasospasm; DCI: delayed cerebral infarction; mRS: modified rankin scale

Table 3. The incidence of cerebral vasospasm and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (coil vs clip). NR: not recorded

Figure1. コイリングとクリッピングにおける脳血管攣縮発生の比較. コイリングはクリッピングに比べて、有意に脳血管撮影上の脳血管攣縮と症候性脳血管攣縮の発生率が低かった (P<0.05).

AV: angiographic vasospasm, SV: symptomatic vasospasm

Figure 2. 手技による wash out スピードの違い.a) くも膜下出血発症直後 (コイリング術前) の頭部 CT, b) くも膜下出血発症 (コイリング術後) 3 日目, c) くも膜下出血発症直後 (クリッピング術前), d) くも膜下出血発症 (クリッピング術後) 3 日目, e) くも膜下出血発症 (クリッピング術後) 14 日目. コイリングは, 術後 3 日目にして, 脳底槽やシルビウス裂のくも膜下出血が wash out されているのに対し, クリッピングは術後 14 日間を要して同部位が wash out されている.

Figure 3. コイリングとクリッピングにおけるくも膜下出血 wash out 期間の比較. 脳底槽, 円蓋部ともにくも膜下出血の wash out 期間はコイリング群のほうクリッピングに比べて短かった (P < 0.05). スパイナルドレナージと脳室ドレナージを施行された症例は除外した (n=214, 重複含む).

Table 1 Patient characteristics					
	Coiling, n=127 (%)	Clipping, n=127(%)	P value		
Sex			_		
Male	52 (40.9)	41 (32.3)	0.15		
Female	75 (59.0)	86 (67.2)	0.15		
Mean age ± SD (years)	62.2±14.8	59±5.5	0.02		
Aneurysm location*					
IC-PC	34 (26.8)	28 (22.0)	0.38		
IC-Ant.cho	7 (5.5)	7 (5.5)	1		
IC (IC top, IC-SHA, IC-opth)	6 (4.7)	5 (3.9)	0.75		
A-com, A1-A2	40 (31.5)	29 (22.8)	0.12		
Distal ACA	7 (5.5)	10 (7.9)	0.45		
MCA	2 (1.6)	55 (43.3)	<0.0001		
VA (VA dissection, VA-PICA)	17 (13.4)	1 (0.8)	0.0001		
BA (BA tip, BA-SCA)	8 (6.3)	0 (0)	0.0041		
Distal PICA	4 (3.1)	3 (2.3)	0.7		
Distal AICA	4 (3.1)	0 (0)	0.0438		
Fisher group 3	98 (7.2)	90 (70.9)	0.25		
H&H grade					
1	18 (14.2)	4 (3.1)	0.0018		
2	53 (41.7)	77 (60.6)	0.0026		
3	31 (24.4)	28 (22.0)	0.65		
4	13 (10.2)	14 (110)	0.83		
5	12 (9.4)	4 (3.1)	0.0388		
Modified Rankin scale 0-2 at discharge	71 (55.9)	77 (60.6)	0.44		

^{*}Duplicated patients are included.

SHA, subarachnoid hemorrhage

Table 2 Clinical summary of patients after intervention with aneurysmal subarachnoid hemorrhage

	Coiling, n=127 (%)	Clipping, n=127(%)	P value
AV	32 (25.2)	59 (46.5)	0.0004
SV	8 (6.3)	19 (15.0)	0.02
DCI	8 (6.3)	19 (15.0)	<0.0001
mRS at discharge	71 (55.9)	77 (60.6)	0.45

AV: angiographic vasospasm; SV: symptomatic vasospasm; DCI: delayed cerebral infarction; mRS: modified rankin scale

Table 3 The incidence of cerebral vasospasm and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (coil vs clip) Angiographic **Symptomatic** Number of Procedure ratio Delayed cerebral Authors/year vasospasm Follow-up Outcome vasospasm patients infarction (coil/clip) coil vs clip coil vs clip Yalamanchili et al., 1998 (4) 37 39% vs 74% 22% vs 74% NR NR NR 18/19 NR Rabinstein et al., 2003 (6) 76/339 NR 30% vs 39% 6 months No difference 415 26/72 98 NR 15% vs 25% No difference 3 and 6 months No difference Dehdashti et al., 2004 (7) NR Hoh et al., 2004 (8) 515 79/413 NR No difference Day of discharge Better in clip NR NR Hoh et al., 2004 (5) 619 114/505 17% vs 15% 6 months Better in clip Dumont et al., 2010 (9) 413 214/199 36% vs 55% NR Not difference 3 months NR 1069/1066 NR NR 22% vs 26% Dorhout Mees et al., 2012 (10) 2143 2 months Better in coiling 38% vs 60% 6% vs 17% 255 52/203 NR NR NR Gross et al., 2014 (11) Better in coiling Better in coiling 25% vs 46% 6% vs 15% 7% vs 15% Present study 254 127/127 Day of discharge No difference Better in coiling Better in coiling Better in coiling

NR: not recorded

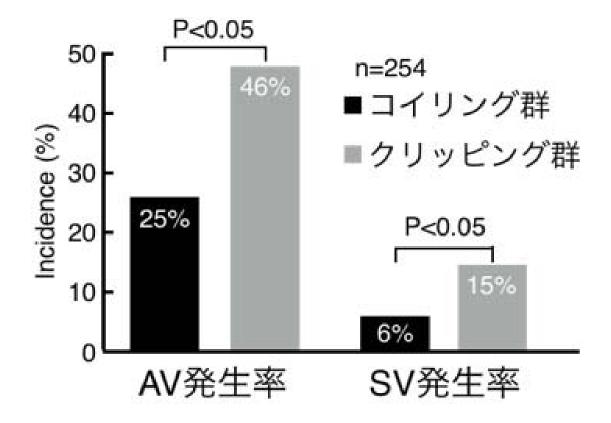


Fig.1

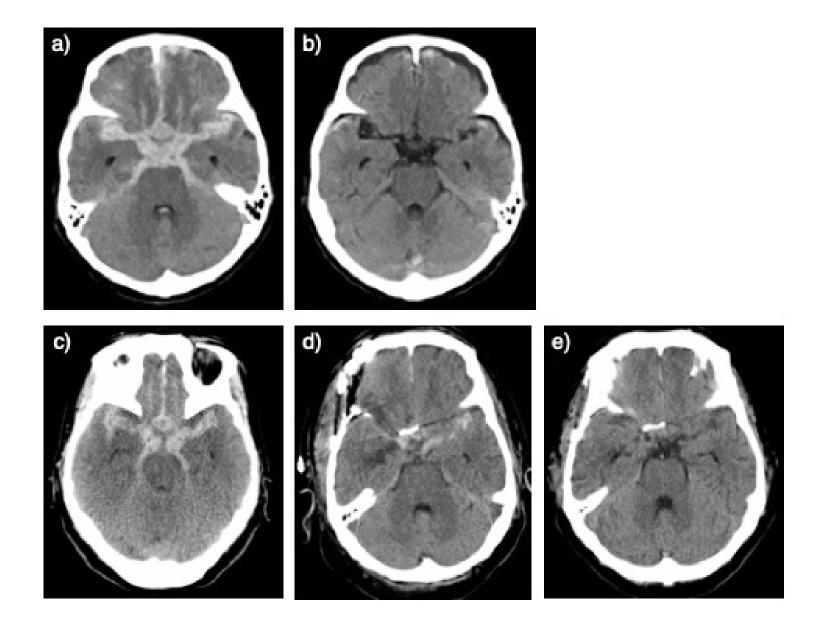


Fig.2

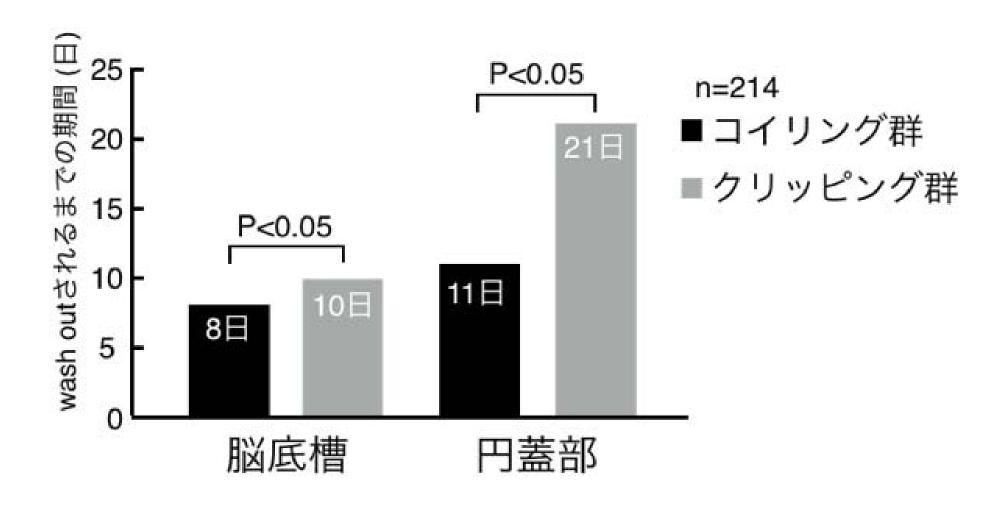


Fig.3