

1) Original Article

2) Post coiling syndrome の長期観察-動脈瘤再発の predictive marker となりうる可能性-

3) <sub>1,2</sub>大熊佑、<sub>2</sub>杉生憲志、<sub>1</sub>廣常信之、<sub>2</sub>菱川朋人、<sub>1</sub>村岡賢一郎、<sub>2</sub>平松匡文、<sub>1</sub>西野繁樹、<sub>2</sub>伊達勲

4) <sub>1</sub>広島市立広島市民病院脳神経外科

<sub>2</sub>岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経外科学

5) Corresponding author

大熊 佑

〒730-8518

広島市中区基町 7-33

広島市立広島市民病院 脳神経外科

TEL:082-221-2291

6) Keywords: Post coiling syndrome, recurrence, predictive marker

7) All authors pledge that this manuscript does not contain previously published material and is not under consideration for publication elsewhere.

1 【和文要旨】

2 【目的】未破裂脳動脈瘤コイル塞栓術後の再発は、一定の割合で  
3 存在する。その危険因子としては、瘤自体の因子（最大径、体積、  
4 neck長）、治療関連の因子（全コイル長、コイル充填率）、喫煙な  
5 どが挙げられてきたが、いずれも賛否両論あり、結論には至って  
6 いない。そこで、今回我々は、以前報告した Post Coiling Syndrome  
7 （PCS）と塞栓術後の再発との関連を調べた。【方法】2008年6月  
8 ～2010年4月に当院で未破裂動脈瘤コイル塞栓術を行った連続  
9 36例について、2015年7月時点で再発の有無を retrospective  
10 に検討した。頭部MRA検査および頭部単純レントゲン検査で半年  
11 ごとにフォローし、術直後、最新の画像をRaymond分類で判定し  
12 た。【結果】53±19カ月フォローした結果、再治療に至る再発は  
13 認めなかったが、8例（22.2%）で recurrence を認めた。患者年  
14 齢、観察期間、瘤自体の因子（最大径、体積、neck長）、治療関  
15 連の因子（全コイル長、コイル充填率、全コイル長中の bioactive  
16 coil長の割合）、喫煙の有無においては有意差を認めない一方、  
17 PCS群において有意に多くの再発を認めた。【結論】PCSは再発  
18 における有用な predictive marker となる可能性が示唆された。  
19

## 1 【緒言】

2 未破裂脳動脈瘤へのコイル塞栓術は、低侵襲かつ有用な治療法と  
3 知られる一方、開頭動脈瘤頸部クリッピング術に比し、再発が多  
4 いことが知られている。その危険因子としては、瘤自体の因子（最  
5 大径、体積、neck 長）、治療関連の因子（全コイル長、コイル充  
6 填率）、喫煙など、様々なものが挙げられ、いまだ controversial  
7 である。我々は、以前、未破裂脳動脈瘤コイル塞栓術後に、一定  
8 の割合で、一過性に頭痛・発熱・消化器症状を認めることを、疾  
9 患概念 post coiling syndrome (PCS) として提唱してきた (Table  
10 1)。そこで、瘤内塞栓術後の再発の危険因子について、従来提唱  
11 されてきた項目と PCS について自験例を retrospective に検討し  
12 たので、これまでの文献的考察も交えて報告する。

13

## 14 【対象と方法】

15 2008年6月より2010年4月までの間に当院において未破裂動脈  
16 瘤コイル塞栓術を行った連続36例を本研究の対象とした。全例  
17 全身麻酔下に施行した。上記の期間でもあり、simple technique  
18 または HyperGlide/ HyperForm balloon catheter (Micro  
19 Therapeutics, Irvine, CA) による balloon remodeling technique  
20 が用いられた。塞栓用コイルは通常の platinum coil の他、GDC  
21 Matrix (Boston Scientific, Fremont, CA) や Cerecyte (Micrus  
22 Endovascular, San Jose, CA) といった bioactive coil も含ま  
23 れた。なお、塞栓術後再発に対する追加治療の症例は含まれてい  
24 ない。術24-48時間後の段階で、PCS群か non-PCS群かを判定し

1 た<sup>1)</sup>。我々のフォローアップは、塞栓術より半年毎に、頭部 MRA  
2 検査と頭部単純レントゲン検査を施行する。1 年経過後もしくは、  
3 頭部 MRA 検査・頭部単純レントゲンで再発が疑われた際に、脳血  
4 管撮影検査を行うことを原則としている。ただし、全身状態が適  
5 さない場合や患者本人や家族が拒否した場合には、頭部 MRA 検  
6 査・頭部単純レントゲン検査で代用とした。塞栓結果は各症例の  
7 主治医が Raymond 分類に準じて評価した<sup>2)</sup>。頭部 MRA 検査・頭部  
8 単純レントゲン検査または脳血管撮影検査で、動脈瘤体部および  
9 頸部に血流流入を認めないものを Complete Obliteration (CO)、  
10 頸部にのみ血流流入を認めるものを Neck Remnant (NR)、体部に  
11 まで血流流入を認めるものを Dome Filling (DF) とした。フォ  
12 ローアップにおいて、2015 年 7 月の時点で、血流流入が無変化あ  
13 るいは減少したものを Non-recurrence、流入範囲の増加を認めた  
14 ものを Recurrence と評価した。統計学的には、Non-recurrence  
15 群と Recurrence 群に分け、患者年齢、観察期間、瘤自体の因子  
16 (最大径、体積、neck 長)、治療関連の因子 (全コイル長、コイ  
17 ル充填率、全コイル長中の bioactive coil 長の割合) について  
18 は Mann Whitney U test、喫煙の有無、PCS の有無についてはカ  
19 イ二乗検定を用いて検討し、 $P < .05$  を有意差ありとした。更に、  
20 前回 PCS の scoring のカットオフ値の妥当性が証明できなかった  
21 ため、カットオフ値ごとにカイ二乗検定を用いて検討し、 $P < .05$   
22 を有意差ありとした。

23

24 【結果】

1 男性 12 例、女性 24 例、治療時点での年齢は 25-75 歳（平均  $62 \pm 15$   
2 歳）、平均動脈瘤径は  $8.9 \pm 4.1$ mm であった。治療直後の塞栓結果  
3 は C021 例、NR15 例、最終フォローアップ時の塞栓結果は C025 例、  
4 NR10 例、BF1 例であった（Figure 1）。治療から最終フォローア  
5 ップまでの期間は、14-78 カ月（平均  $53 \pm 19$  カ月）であった。連  
6 続 36 例中、1 例が末期がんによる死亡、1 例が他院にて de novo  
7 瘤のくも膜下出血による死亡に至った。フォローアップ期間中の  
8 塞栓状況変化は Non-recurrence 77.8%、Recurrence 22.2%であ  
9 った。再発率に関して、患者年齢、観察期間、瘤自体の因子（最  
10 大径、体積、neck 長）、治療関連の因子（全コイル長、コイル充  
11 填率、全コイル長中の bioactive coil 長の割合）、喫煙の有無に  
12 関して検討したところ、最大径、体積、全コイル長に関して傾向  
13 はあったものの、統計学的有意差は認めなかった（Table 2）。一  
14 方で、Recurrence 群の 63.5%（8 例中 5 例）に PCS を認めたのに  
15 対し、Non-recurrence 群では 21.4%（28 例中 6 例）に PCS を認め、  
16 術後 PCS を認めた症例で、統計学的有意差をもって、再発を多く  
17 認めた。更に、PCS score でのカットオフ値を、前回論文で 3 と  
18 定義したが、2, 4, 5 とそれぞれ変化させ、再発との関連を調  
19 べたが、いずれにおいても統計学的有意差を認めなかった（Table  
20 3）。

21 2015 年 7 月時点において、治療した動脈瘤からのくも膜下出血は  
22 認めておらず、また追加治療となった症例も認めていない。

23

24

## 1 【考察】

2 脳動脈瘤に対して血管内コイル塞栓術が開発されて 20 年余り、  
3 脳動脈瘤治療には大きく変革してきた。近年、破裂脳動脈瘤での  
4 短期成績においての優性、長期成績においての非劣性が示され、  
5 欧州において、従来主流であった開頭動脈瘤頸部クリッピング術  
6 に比べ、血管内コイル塞栓術が多く用いられるようになった<sup>3)</sup>。

7 一方で、開頭動脈瘤頸部クリッピング術に比べ、血管内コイル塞  
8 栓術において、再発率が高いことも近年多く報告されている。開  
9 頭動脈瘤頸部クリッピング術では再発率が 0.26-0.5%とされる  
10 のに比べ、血管内コイル塞栓術は、いくつかの大規模 study では  
11 再発率 15-34%、メタ解析では再発率 20.8% (95% CI、19.8%  
12 -21.9%)、再治療率 10.3% (95% CI、9.5%-11.0%) とされてい  
13 る<sup>4-5)</sup>。

14 特に、緊急での再出血の予防を主目的とする破裂脳動脈瘤以上に、  
15 治療後の出血を未然に防ぐ予防治療となる未破裂脳動脈瘤への  
16 治療において、再発はより注意を払う必要がある。

17 従来、未破裂脳動脈瘤の血管内コイル塞栓術後の再発の危険因子  
18 としては、文献上、瘤自体の因子 (最大径、体積、neck 長)、治  
19 療関連の因子 (全コイル長、コイル充填率)、喫煙などが挙げら  
20 れてきた<sup>3-7)</sup>。そこで、今回もそれら因子を検討したところ、最  
21 大径が大きく、体積が多く、全コイル長が長いもので多い傾向は  
22 あったものの、統計学的有意差は認めなかった。瘤の大きさ、コ  
23 イル長については、文献も多く、症例数を重ねれば有意差を生じ  
24 る可能性はある。一方で、喫煙の有無については統計上関連を認

1 めなかった。喫煙は近年再発と関連しないとの報告<sup>8)</sup>もあり、未  
2 治療脳動脈瘤の増大ほどは関連しないのかもしれない<sup>9)</sup>。  
3 我々は、未破裂脳動脈瘤に対して血管内コイル塞栓術後、一定の  
4 症例において24-48時間後に頭痛・発熱・消化器症状を呈するこ  
5 とに注目し、疾患概念PCSとして提唱し、これまでに報告してき  
6 た<sup>1)</sup>。動脈瘤サイズが大きく、コイル使用量が多くコイル充填率  
7 が高い症例が多く、また術後の炎症反応上昇を認めたことから、  
8 異物であるコイルに対しての免疫反応の惹起が原因と考えてき  
9 た<sup>1)</sup>。その条件が、前記、文献上の再発の危険因子と類似してい  
10 たことから、今回平均53カ月の中長期成績を検討した。その結  
11 果、他の因子では、傾向は認めるものの有意差に至らなかった少  
12 数例にも関わらず、PCSを呈した症例で、有意に再発を認めた。  
13 この結果から、従来の危険因子以上に、PCSは再発の predictive  
14 makerになると考えられた。  
15 原因としては、まずは、より血流がコイルと接する状況下にある  
16 ため、免疫反応の惹起で呈するであろうPCSが生じ、その環境下  
17 ではなかなかneointimaが形成されない可能性が考えられる。次  
18 に、血管内コイル塞栓術後閉塞していく場合、マクロファージ、  
19 多核巨細胞など炎症性細胞はドーム側に集まりかつ少量になっ  
20 ていき、動脈瘤頸部はフィブリノーゲンや線維組織が集まってい  
21 き、neointimaが形成されるという流れとなることが分かってい  
22 るが、PCSの場合、炎症反応が惹起されている状態であるために、  
23 炎症性細胞が多くかつneck周囲にも集まる故、neointima形成が  
24 阻害される可能性が考えられる<sup>10-12)</sup>。neointima形成という面で

1 は、bioactive coil が有利に働くことが想定される。全コイル長  
2 中の bioactive coil 長の割合について、今回の検討では再発と  
3 関連しないことを示してきたが、これまで PCS とも関連しないこ  
4 とを報告してきた。現時点では、PCS が動脈瘤内の器質化に影響を  
5 及ぼすというよりも、PCS を呈するような複合的な特徴をもつ症例  
6 （例えばサイズが大きい等）が再発しやすいのではないかと仮定し  
7 ているが、PCS の動脈瘤内の器質化への関与については、今後更な  
8 る検討が必要と考える。

9 PCS の scoring のカットオフ値について、前稿では limitation に  
10 挙げられていたが、再発の predictive marker として考えた際は、  
11 現行のカットオフ値 3 が最も優れていると考えられ、再発に関し  
12 て、感度 63%・特異度 79%となる。

13 いずれにせよ、本研究は症例数が限られており、症例数のさらな  
14 る蓄積が今後重要になってくると考えられる。治療施行当時は、  
15 頭蓋内支援ステントが保険収載以前であり、ステントを使用した  
16 症例での PCS 発症の有無も、今後検討していきたい<sup>3)</sup>。また、破  
17 裂脳動脈瘤は未破裂脳動脈瘤に比べ、再発の強い危険因子である  
18 ことは既知となっており、破裂の場合どうなるかも気になる。た  
19 だ、くも膜下出血を呈していると、びまん性のくも膜下腔の出血  
20 成分、頭蓋内圧亢進、脳血管攣縮、水頭症といった複合的な状況  
21 下となるため、正確に PCS かどうかを評価するのは難しいともい  
22 える。

23 PCS について当初その疾患概念の意義が不明瞭であったが、本稿  
24 において、再発の predictive maker となる可能性が示唆できた



1 ことは大変意義深い。PCS が再発の predictive maker となるとす  
2 れば、今後 PCS の動脈瘤内の器質化への関与の有無や、PCS を抑制  
3 する方法について検討していきたい。

4

5 **【結語】**

6 PCS が未破裂脳動脈瘤コイル瘤術後の再発の predictive marker  
7 となる可能性が示唆された。コイル塞栓術後に、発熱・頭痛・消  
8 化器症状を強く呈する症例では、特に慎重なフォローアップが必  
9 要と考えられる。

10

11 **【利益相反開示】**

12 無し。

13

1 【文献】

- 2 1. Okuma Y, Sugiu K, Tokunaga K, et al. Clinical analysis of  
3 fever, headache, and gastrointestinal symptoms after  
4 endosaccular coil embolization in patients with unruptured  
5 cerebral aneurysms- A study of “Post Coiling Syndrome” .  
6 JNET. in press.
- 7 2. Raymond J, Roy D. Safety and efficacy of endovascular  
8 treatment of acutely ruptured aneurysms. Neurosurgery. 1997;  
9 41: 1235-45.
- 10 3. Crobeddu E, Lanzino G, Kallmes DF, et al. Review of 2  
11 decades of aneurysm-recurrence literature, part 2: Managing  
12 recurrence after endovascular coiling. AJNR Am J Neuroradiol.  
13 2013; 34: 481-5.
- 14 4. Crobeddu E, Lanzino G, Kallmes DF, et al. Review of 2  
15 decades of aneurysm-recurrence literature, part 1: reducing  
16 recurrence after endovascular coiling. AJNR Am J  
17 Neuroradiol. 2013; 34: 266-70.
- 18 5. Leng B, Zheng Y, Ren J, et al. Endovascular treatment of  
19 intracranial aneurysms with detachable coils: correlation  
20 between aneurysm volume, packing, and angiographic  
21 recurrence. J Neurointerv Surg. 2014; 6: 595-9.
- 22 6. Sluzewski M, Menovsky T, van Rooij WJ, et al. Coiling of  
23 very large or giant cerebral aneurysms: long-term clinical  
24 and serial angiographic results. AJNR Am J Neuroradiol. 2003;

1 24: 257-62.

2 7. Ortiz R, Stefanski M, Rosenwasser R, et al. Cigarette  
3 smoking as a risk factor for recurrence of aneurysms treated  
4 by endosaccular occlusion. J Neurosurg. 2008; 108: 672-5.

5 8. Brinjikji W1, Lingineni RK, Gu CN, et al. Smoking is not  
6 associated with recurrence and retreatment of intracranial  
7 aneurysms after endovascular coiling. J Neurosurg. 2015; 122:  
8 95-100.

9 9. Sonobe M, Yamazaki T, Yonekura M, et al. Small unruptured  
10 intracranial aneurysm verification study: SUAVe study, Japan.  
11 Stroke. 2010; 41: 1969-77.

12 10. Brinjikji W, Kallmes DF, Kadirvel R. Mechanisms of Healing  
13 in Coiled Intracranial Aneurysms: A Review of the Literature.  
14 AJNR Am J Neuroradiol. 2015; 36: 1216-22.

15 11. Bocher-Schwarz HG, Ringel K, Bohl J, et al: Histological  
16 findings in coil-packed experimental aneurysms 3 months after  
17 embolization. Neurosurgery 2002; 50: 379-84.

18 12. Killer M, Arthur AS, Barr JD, et al: Histomorphology of  
19 thrombus organization, neointima formation, and foreign body  
20 response in retrieved human aneurysms treated with hydrocoil  
21 devices. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2010; 94: 486-  
22 92.

23

24

1 【図表の説明】

2 Figure 1

3 術直後、最終の Raymond 分類。CO: Complete Obliteration、NR:

4 Neck Remnant、DF: Dome Filling。

5 Table 1

6 PCS diagnostic criteria。治療後、24~48 時間の発熱、頭痛、

7 消化器症状を scoring し、3 点以上を post coiling syndrome (PCS)

8 とした。

9 Table 2

10 Non-recurrence 群と Recurrence 群の、患者年齢、観察期間、瘤

11 自体の因子 (最大径、体積、neck 長)、治療関連の因子 (全コイ

12 ル長、コイル充填率、全コイル長中の bioactive coil 長の割合)、

13 喫煙、post coiling syndrome (PCS) の有無に関する比較検討。

14  $\text{Ratio of bioactive coil} = \text{total bioactive coil length} / \text{total}$

15  $\text{coil length}$ 。平均 ± 標準偏差で表示。#は  $p < .05$  を示す。

16 Recurrence 群のみ再発を初めて確認できたタイミングも示す。

17 Table 3

18 post coiling syndrome (PCS) score でのカットオフ値と再発との

19 関連。#は  $p < .05$  を示す。

Table 1

the PCS diagnostic criteria

scoring of symptoms between 24hrs and 48hrs after operation

	<b>SCORE</b>
<b>Fever</b>	
lower than 37.5 °C	0
higher than 37.5 °C	2
<b>Headache</b>	
none	0
headache responsive to medication	1
headache refractory to medication	2
<b>Nausea and/or Vomiting</b>	
none	0
nausea	1
vomiting	2
<b>TOTAL</b>	/ 6

Scoring for evaluation of diagnostic criteria:	
<b>&lt;3</b>	non-PCS
<b>≥3</b>	PCS

Table 2

列 1	Non-recurrence n=28	Recurrence n=8	P value
age (years old)	56.1±14.1	58.6±10.8	0.717
follow-up period (months)	51.4±20.0	57.8±14.7	0.360
recurrence interval (months)	-	9.75±3.11	-
smoking	5 (17.9%)	1 (12.5%)	0.720
aneurysms diameter (mm)	6.83±3.34	10.1±4.19	0.072
neck diameter (mm)	4.52±1.64	5.38±1.98	0.214
aneurysms volume (mm <sup>3</sup> )	98.8±102	263±268	0.063
total coil length (cm)	48.2±42.7	134±122	0.073
volume embolization ratio (%)	33.1±9.04	39.1±12.1	0.233
ratio of bioactive coil (%)	40.6±31.3	41.3±37.9	0.915
PCS	6 (21.4%)	5 (62.5%)	0.040 #

Table 3

PCS criteria Cut off	Non-recurrence n=28	Recurrence n=8	P value
2	10	6	0.103
3	6	5	0.040 #
4	4	1	>0.999
5	2	1	>0.999

Figure 1

