

1) 原著
2) 破裂脳動脈瘤に対するコイル塞栓術はクリッピング術に比して脳血管攣縮と正常圧水頭症の合併率が低い

3) 林健太郎, 小川由夏, 藤本隆史, 岩永充人, 案田岳夫, 松尾孝之

4) 佐世保市総合医療センター脳神経外科, 長崎大学脳神経外科

5) 連絡先

林健太郎

佐世保市総合医療センター脳神経外科

〒857-8511

長崎県佐世保市平瀬町 9-3

Tel: 0956-24-1515

Fax: 0956-22-4641

E-mail: kentaro@hospital.sasebo.nagasaki.jp

Key words; subarachnoid hemorrhage, clipping, coiling, vasospasm, hydrocephalus

8) 本論文を日本脳神経血管内治療学会機関誌「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。

和文要旨

緒言：脳動脈瘤コイル塞栓術はクリッピング術に比して成績がよいとされている。今回、治療法による脳血管攣縮および水頭症の頻度に着目し長崎くも膜下出血研究会のデータを後ろ向きに検討した。

方法：2015年から2017年3年間に18施設から登録されたくも膜下出血800例のデータを集計し、平均年齢、男女比、くも膜下出血のグレード、脳動脈瘤の部位とサイズ、転帰などを解析した。また、くも膜下出血後の症候性脳血管攣縮および髄液シャントを要する水頭症の頻度をクリッピング術とコイル塞栓術とで統計学的に検討した。さらに、脳血管攣縮および水頭症の予後に与える影響について検討した。

結果：平均年齢は66.2歳で男性245例(30.6%)、女性555例(69.3%)であった。脳動脈瘤は708例(87.5%)に認められ、620例に外科的治療がなされた。治療の内訳はクリッピング術416例(67.1%)、コイル塞栓術180例(29.0%)であった。症候性脳血管攣縮はクリッピング術118例(28.4%)にみられ、コイル塞栓術では30例(16.7%)であり、有意にコイル塞栓術群で少なかった($P=0.0024$)。水頭症に対する髄液シャント術はクリッピング術148例(35.6%)、コイル塞栓

術 42 例 (23.3%) であり, 有意にコイル塞栓術で少なかった ($P=0.0032$). 脳血管攣縮は転帰不良の主因 23 例 (8.9%), 副因 33 例 (13.3%) で髄液シャントを要する水頭症は主因 19 例 (3.5%), 副因 46 例 (18.5%) であった.

結論: 多施設登録研究において脳動脈瘤コイル塞栓術はクリッピング術に比して脳血管攣縮と髄液シャントを要する水頭症の合併が低いことが示された. それぞれの病態はくも膜下出血の転帰不良因子として一定の割合を占めており, 治療法による成績の違いに関与しているものと考えられた.

緒言

長崎くも膜下出血研究会は長崎大学およびその関連施設で行っている多施設共同研究である。1989年に開始され、例年約300例が登録され、毎年そのデータを集計し、年度毎の治療の現状を把握している。これまで解析データから重症くも膜下出血例や高齢者くも膜下出血例などに関して報告してきた^{1,2)}。長崎県においては1999年に脳動脈瘤コイル塞栓術が導入され、大規模研究でクリッピング術に比して治療の成績が優れることが報告されたこともあり³⁾、広く行われるようになってきている。今回、治療法によるくも膜下出血後の脳血管攣縮および正常圧水頭症の合併頻度に着目し、データを解析した。

対象と方法

長崎大学関連の脳神経外科施設18施設よりくも膜下出血症例を後ろ向き登録した。各施設での倫理委員会の承認を得てデータを登録した。患者年齢、性別、World Federation of Neurological Societies (WFNS)グレード、FisherのCT分類、脳動脈瘤のサイズ(25mm以上、10-24mm、5-9mm、5mm以下)、位置(前大脳動脈、前大脳動脈遠位部、内頸動脈、中大脳動脈、脳底動脈、椎骨動脈、その他)、

外科的治療（脳動脈瘤頸部クリッピング術，コーティング術，脳動脈瘤コイル塞栓術，トラッピング術，その他），脳血管攣縮（可逆性，非可逆性），髄液シャントを要する水頭症，合併症，3か月後または退院時の転帰（modified Rankin Scale），転帰不良因子（最も転帰に影響した因子；主因，その他に転帰に影響した因子；副因）について，Excel file を作成し，各施設に提供した．各施設で入力後に，長崎大学にてデータを集積，解析した．記入漏れや矛盾する入力は差し戻し，修正を依頼した．2015年1月から2017年12月の3年間に登録された800例を集計し，解析した．

脳血管攣縮は画像上，50%狭窄以上の脳血管攣縮を認め症状が一過性であったものを可逆性脳血管攣縮とし，症状が永続したものを非可逆性脳血管攣縮と定義した．また水頭症は髄液シャントを要するものと定義した．

くも膜下出血後の可逆性および非可逆性脳血管攣縮と髄液シャントの必要であった水頭症の頻度をクリッピング術とコイル塞栓術とで統計学的に検討した．また，それぞれの転帰に与える影響について検討した．

統計解析は JMP10.0 (SAS institute, North Carolina, USA) を使用し， χ^2 検定，Fisher の正確確率検定を用いて解析した． $P < 0.05$ をもって有意差とした．

結果

18施設からの登録数は1例から114例であった。平均年齢は66.2歳で男性245例(30.6%)、女性555例(69.3%)であった。FisherのCT分類ではgroup 1が19例(2.4%)、group 2が99例(12.4%)、group 3が531例(66.7%)、group 4が66例(8.3%)、group 3+4が81例(10.2%)であった。入院時のWFNSグレードではグレード1が220例(27.6%)、グレード2が188例(23.6%)、グレード3が29例(3.6%)、グレード4が116例(14.6%)、グレード5が243例(30.5%)であった。脳動脈瘤は708例(87.5%)に認められた。動脈瘤の評価ができなかった症例が44例で、検査をしても動脈瘤を同定できなかったいわゆる unknown SAHが44例であった。動脈瘤のサイズは25mm以上が5例(0.7%)、10-24mmが101例(14.3%)、5-9mmが325例(45.9%)、5mm以下が273例(38.6%)であった。脳動脈瘤の部位では前交通動脈瘤が168例(23.7%)、内頸動脈瘤が239例(33.8%)、中大脳動脈瘤が145例(20.5%)、前大脳動脈遠位部動脈瘤が35例(4.9%)、脳底動脈瘤が46例(6.5%)、椎骨動脈瘤が43例(6.1%)であった。

620例(87.5%)に外科的治療がなされた。クリッピング術416例(67.1%)、コイル塞栓術180例(29.0%)であった。トラッピング術やコーティング術など

のその他の治療は 24 例であった。3 施設でコイル塞栓術の方がクリッピング術より多く行われていた。クリッピング術の平均年齢は 65.3 ± 13.9 歳であり、コイル塞栓術では 65.1 ± 16.2 歳であった。WFNS グレードはクリッピング術で I 135 例 (32.5%)、II 111 例 (26.7%)、III 16 例 (3.8%)、IV 81 例 (19.5%)、V 73 例 (17.5%) であり、コイル塞栓術治療では I 48 例 (26.7%)、II 56 例 (31.1%)、III 9 例 (5.0%)、IV 19 例 (10.6%)、V 48 例 (26.7%) であった。選択に関しては年齢やくも膜下出血のグレードでの治療の差はみられなかった。動脈瘤の部位とサイズによる治療の選択を Table 1 に示した。中大脳動脈瘤と前大脳動脈遠位部動脈瘤に対してはクリッピング術がそれぞれ 127 例 (96.9%)、27 例 (87.5%) と多く、脳底動脈瘤はコイル塞栓術 26 例 (81.3%) であった。動脈瘤のサイズによる差はみられなかった。

可逆性脳血管攣縮はクリッピング術で 72 例 (17.3%)、コイル塞栓術で 10 例 (5.6%) であり、非可逆性はそれぞれ 46 例 (11.1%)、20 例 (11.1%) で、合計ではそれぞれ 118 例 (28.4%)、30 例 (16.7%) で、有意にコイル塞栓術で少なかった ($P=0.0024$)。ファスジルはクリッピング術 378 例 (90.9%) で、コイル塞栓術 115 例 (63.9%) で投与され、オザグレルはクリッピング術 200 例

(48.1%), コイル塞栓術 119 例 (66.1%) に投与されていた。水頭症に対する髄液シャント術はクリッピング術 148 例 (35.6%), コイル塞栓術 42 例 (23.3%) であり, 有意にコイル塞栓術群で少なかった ($P=0.0032$).

退院時または 3 カ月後の転帰では mRS0 が 211 例 (26.5%), mRS1 が 94 例 (11.8%), mRS2 が 64 例 (8.1%), mRS3 が 70 例 (8.8%), mRS4 が 80 例 (10.1%), mRS5 が 112 例 (14.0%), mRS6 が 164 例 (20.6%) であった。治療法と転帰の関係を Fig. 1 に示した。WFNS grade1, 2 でクリッピング術を施行したのは 244 例で転帰が mRS0-2 の症例は 170 例 (70.0%) であった (Fig. 1A)。WFNS grade1, 2 でコイル塞栓術を施行した症例は 103 例で転帰が mRS0-2 の症例は 79 例 (77.0%) で (Fig. 1B), コイル塞栓術群の方が転帰良好な傾向を示したが, 有意差はみられなかった ($P=0.184$).

転帰不良因子の主因では初回出血が 351 例 (65.0%) で, 脳血管攣縮 48 例 (8.9%), 再出血 36 例 (6.7%), 手術合併症 33 例 (6.1%), 水頭症 19 例 (3.5%), 血腫の合併 18 例 (3.3%) であった。副因では水頭症 46 例 (18.5%), 初回出血 43 例 (17.3%), 血腫 39 例 (15.7%), 脳血管攣縮 33 例 (13.3%), 手術合併症 15 例 (6.0%), 再出血 13 例 (5.2%) であった。

考察

破裂脳動脈瘤に対するコイル塞栓術は大規模ランダム化研究でその優位性が示され、本邦でも急速に普及してきている³⁾。本研究ではコイル塞栓術の割合は漸増しているものの約3割にとどまっている。治療の選択は各施設に委ねられており、18施設中3施設でコイル塞栓術を第一選択として治療していた。脳動脈瘤のサイズと重症度では治療の選択に差がなかった。脳動脈瘤の部位では中大脳動脈や前大脳動脈遠位部動脈瘤に対してはクリッピング術に多く、脳底動脈に対してはコイル塞栓術が多く施行されていた。

脳血管攣縮はさまざまな治療薬の開発や脳血管内治療が応用されているが、依然として、くも膜下出血の経過に影響する重症な因子である⁴⁾。重症くも膜下出血例で合併が多く、治療のタイミングが重要で⁵⁾、発症5日以降の治療では頻度が高くなる。Fig. 2にこれまで報告されたクリッピング術とコイル塞栓術における脳血管攣縮の合併頻度を示した⁶⁻¹³⁾。脳血管攣縮の定義は症候性や無症候性、画像上の変化、可逆性や非可逆的所見など報告によってまちまちであり、頻度は約10%から約50%と多少開きがあるものの、コイル塞栓術の方がクリッピング術に比して脳血管攣縮の合併が少ないという報告が大半で、その半数は

統計学的有意差があった。クリッピング術が優れるという報告では術中に血腫を除去できることを強調している。一方で、術中の脳血管の損傷、脳実質の損傷、全身性の炎症などが脳血管攣縮の原因となる¹⁴⁾。

白神らの報告では重症くも膜下出血例ではコイル塞栓術群で有意に脳血管攣縮が少なく、重症例における開頭の際のくも膜剥離が血腫の排出遅延に関係し、脳血管攣縮に至っていると考察していた¹³⁾。コイル塞栓術では髄液循環が温存されるため、血腫の wash out を促進すると考えられている⁸⁾。

Fig. 3 にこれまでの治療法による水頭症の合併頻度に関する報告を示した^{9,10,12,13,15-20)}。水頭症の定義も症候性、画像上の所見、外科治療を要する水頭症などとされており、約10%から約40%と報告によって差はあるが、概してコイル塞栓術で水頭症の合併が少ない。本研究を含めて12論文中4論文で有意差があった。クリッピング術の方が水頭症が少ないの理由としては、くも膜下出血の量が多い方が水頭症の発生が多いため、血腫を除去できる開頭の方が優れていると考察している²⁰⁾。また、lamina terminalis を開放して脳室と脳槽を交通させることが水頭症の予防になるとも考えてられていた¹⁹⁾。一方でクリッピング術が水頭症を併発しやすい理由としては、手術操作によってくも膜を開くことで術

後にくも膜の癒痕形成と線維性肥厚が促進され、くも膜下腔が閉鎖するためとも考えられている¹⁹⁾。また、クリッピング術では主に脳槽ドレーンで排出を促し、コイル塞栓術では腰椎ドレナージで排出させることが多く、術後の臥床期間や脳槽ドレナージが関与している可能性もあげられる¹⁹⁾。岩室らは高齢者のクリッピング術群において水頭症の合併が有意に多いこと報告している¹⁰⁾。コイル塞栓術の黎明期は後方循環の脳動脈瘤破裂による重症くも膜下出血例が治療対象とされていたが、後方循環と重症くも膜下出血例はそれぞれ水頭症の独立した要因であり、コイル塞栓術で水頭症が多い理由と考えられていた^{19, 20)}。そして、コイル塞栓術の治療機器の進歩と共に前方循環の動脈瘤や軽症のくも膜下出血例にも適応が拡大していることがコイル塞栓術の水頭症の併発率が減少している一因と考えられている¹⁹⁾。

本研究での治療法による転帰は軽症例においてコイル塞栓術の転帰が優れる傾向がみられた。脳血管攣縮は転帰不良の主因として初回出血に次いで多く、転帰に影響していた可能性が高い。また、水頭症は転帰不良の副因として最も多く、いずれも重要な合併症であることが再認識された。黒田らの研究でも脳血管攣縮の有無と水頭症の有無は転帰不良因子にあげられている⁹⁾。

本研究の Limitation としては、多施設後向き登録研究であり、治療方針や治療法の選択などは各施設の判断に委ねられており、脳動脈瘤の部位によりクリッピング術とコイル塞栓術の選択の差があることや脳血管攣縮と水頭症に対する予防や治療も施設ごとに選択されている影響がある。他の論文との比較では脳血管攣縮や水頭症の定義が報告により一定ではなく¹⁴⁾、評価時期も異なるため⁹⁾、それらの影響を受ける可能性がある。大規模データベースやボランティアによる登録では記入漏れがあり *sampling bias* がかかり、頻度などの計算が不正確となることがある¹⁰⁾。当研究では記入漏れについては登録者に差し戻して記入を促しており、より正確に検討できるようにしている。Meta-analysis の結果もビッグデータの影響を受けやすい。ランダム化研究では参加施設を一定のレベルをクリアした施設が参加するために実情を反映していない可能性がある。ISAT 研究ではくも膜下出血 9559 例中、クリッピング術とコイル塞栓術のどちらも可能な動脈瘤の 2143 例が対象となっており、ごく一部の例での比較となる³⁾。また、重症例は全体の 4%に過ぎず、現状とかけ離れている³⁾。当然、そのサブ解析も一部の集団での結果となり普遍的とはいえない¹¹⁾。単一施設からの報告では施設の方針によるバイアスも大きくなり、単一施設から報告できるという

ことは high volume center であることを意味し、一般の実情を反映していない。

本研究のように基幹施設とその関連施設からの登録研究は日本独自の医療体制ゆえに可能な研究である。北海道大学同門の主要な 7 施設からの 5 年間 836 例のくも膜下出血の前向き登録研究が報告されているが⁹⁾、重症例の割合が多いなど、本研究と同じような傾向を示している。治療法ではクリッピング術が 548 例 (79.5%)、コイル塞栓術が 121 例 (17.6%) に行われており、クリッピング術に偏っている⁹⁾。本研究は 18 施設からの登録で各施設の症例数も 1-114 例と小規模施設から基幹施設まで網羅的に登録しており治療の担当者数も多く、治療法の偏りも比較的少ないため、より現状を示しているものと考えられる。

結論

多施設登録研究において破裂脳動脈に対するコイル塞栓術はクリッピング術に比して症候性脳血管攣縮と髄液シャントを要する水頭症の合併が低いことが示された。それぞれの病態はくも膜下出血の転帰不良因子として一定の割合を占めており、治療法による成績の違いに関与していると考えられた。

利益相反

なし

文献

- 1) Kaminogo M, Yonekura M. Trends in subarachnoid haemorrhage in elderly persons from Nagasaki, Japan: analysis of the Nagasaki SAH Data Bank for cerebral aneurysm, 1989-1998. *Acta Neurochir (Wien)*. 2002;144:1133-1339.
- 2) Kaminogo M, Yonekura M, Shibata S. Incidence and outcome of multiple intracranial aneurysms in a defined population. *Stroke*. 2003;34:16-21.
- 3) 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*. 2002;360(9342):1267-1274.
- 4) Hayashi K, Hirao T, Sakai N, et al. Current Status of Endovascular Treatment for Vasospasm Following Subarachnoid Hemorrhage: Analysis of JR-NET2. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2014;54:107-112
- 5) Dorhout Mees SM, Molyneux AJ, Kerr RS, et al. Timing of aneurysm treatment after subarachnoid hemorrhage. Relationship with delayed cerebral ischemia and poor outcome. *Stroke* 2012;43:2126-2129
- 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. Does treatment modality of

intracranial ruptured aneurysms influence the incidence of cerebral vasospasm and clinical outcome? *Cerebrovasc Dis* 2004;17:53-60

8) Goddard AJP, Raju PPJ, Gholkar A. Does the method of treatment of acutely ruptured intracranial aneurysms influence the incidence and duration of cerebral vasospasm and clinical outcome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:868-872

9) Kuroda S, Ishikawa T, Hokari M et al. Epidemiology, therapy and functional outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Sapporo between 2003 and 2007: an area-specific, group-based study by Hokkaido university hospital group. *Surg Cereb Stroke* 2009;37 : 109-115

10) Iwamuro Y, Nakahara I, Higashi T et al. Results of neck clipping and coil embolization as treatment for subarachnoid hemorrhage. *Surg Cereb Stroke* 2010;38 : 301-307

11) Dorhout Mees SM, Kerr RS, Rinkel GJE, et al. Occurrence and impact of delayed cerebral ischemia after coiling and after clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trail (ISAT). *J Neurol* 2012;259:679-683

12) 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

13) Shiraga S, Akai T, Takata H et al. Investigation into the treatment outcome and problems of neck clipping and coil embolization for ruptured cerebral aneurysms. *Jpn J Stroke* 2015;37 : 1-6

14) 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 meta-analysis. *Neurosurg Rev* 2007;30:22-31

- 15) Gruber A, Reinprecht A, Bavinzski G, et al. Chronic shunt-dependent hydrocephalus after early surgical and early endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1999;44:503-509
- 16) Sethi H, Moore A, Dervin J, et al. Hydrocephalus: comparison of clipping and embolization in aneurysm treatment. *J Neurosurg* 2000;92:991-994
- 17) Yamada S, Ishikawa M, Yamamoto K, et al. Aneurysm location and clipping versus coiling for development of secondary normal-pressure hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Japanese stroke databank. *J Neurosurg* 2015;123:1555-1561
- 18) Zaidi HA, Montoure A, Elhadi A, et al. Long-term functional outcomes and predictors of shunt-dependent hydrocephalus after treatment of ruptured intracranial aneurysms in the BRAT trial: Revisiting the clip vs coil debate. *Neurosurgery* 2015;76:608-615
- 19) Yamada S, Ishikawa M, Iwamuro Y et al. Risk of secondary normal-pressure hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage: clipping and coil embolization. *Surg Cereb Stroke* 2017;45 : 189-195
- 20) Zeng JP, Qin LP, Wang DB et al. Comparing the risk of shunt dependent hydrocephalus in patients with ruptured intracranial aneurysms treated by endovascular coiling or surgical clipping: an updated meta-analysis. *World Neurosurgery* 2019;121:E731-E738, 2019

Figure legends

Fig. 1 Relation of World Federation of Neurological Societies (WFNS) grade and prognosis in neck clipping group (A) and coil embolization group (B)

Fig. 2 Previous reports on complication ratio of cerebral vasospasm following neck clipping and coil embolization for the ruptured cerebral aneurysms.

* indicates statistically significant.

Fig. 3 Previous reports on complication ratio of normal pressure hydrocephalus following neck clipping and coil embolization for the ruptured cerebral aneurysms.

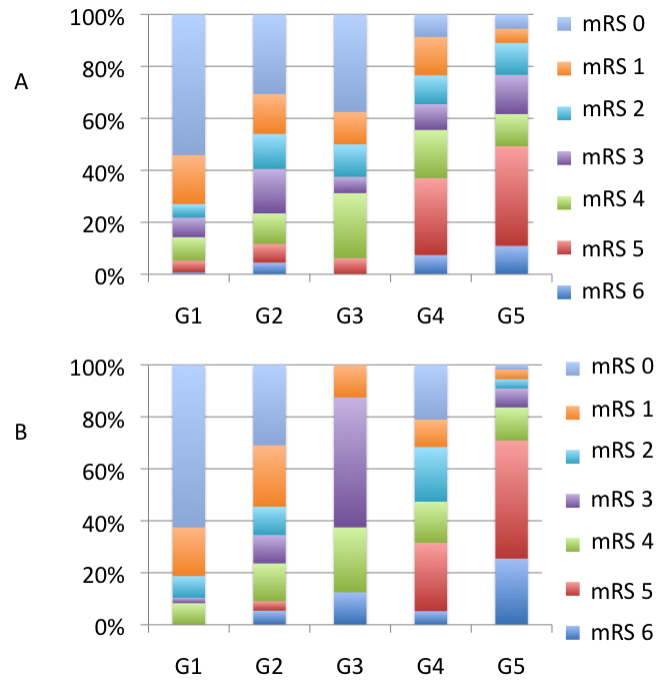
* indicates statistically significant.

Table 1 Location and sized of cerebral aneurysm in treatment methods.

	Clipping (%)	Coiling (%)	Others (%)	Total
Aneurysm	416 (67.1)	180 (29.0)	24 (3.9)	620
Location				
ACA	91 (62.3)	55 (37.7)	0 (0)	146
Distal ACA	28 (87.5)	4 (12.5)	0 (0)	32
ICA	145 (67.4)	66 (30.7)	4 (1.9)	215
MCA	127 (96.9)	3 (2.3)	1 (0.8)	131
BA	6 (18.8)	26 (81.3)	0 (0)	32
VA	8 (21.6)	18 (48.6)	11 (29.7)	37
Others	11 (40.7)	8 (29.6)	8 (29.6)	27
Size				
25mm<	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1
10-24mm	44 (57.9)	31 (40.8)	1 (1.3)	76
5-9mm	194 (64.9)	93 (31.1)	12 (4)	299
5mm>	177 (72.5)	56 (23)	11 (4.5)	244

ACA; anterior cerebral artery, ICA; internal carotid artery, MCA; middle cerebral artery, BA; basilar artery, VA; vertebral artery

Fig. 1



Relation of World Federation of Neurological Societies (WFNS) grade and prognosis in neck clipping group (A) and coil embolization group (B)

352x264mm (72 x 72 DPI)

Fig. 2

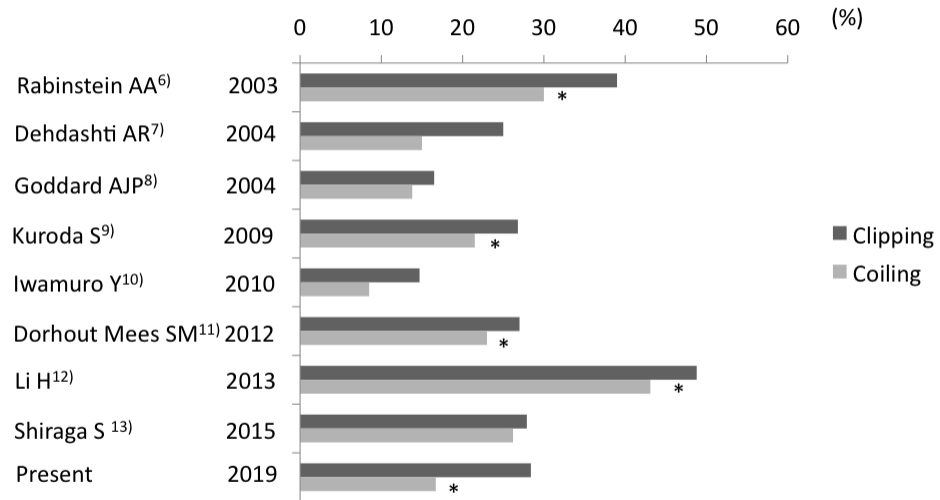


Fig. 2 Previous reports on complication ratio of cerebral vasospasm following neck clipping and coil embolization for the ruptured cerebral aneurysms.

* indicates statistically significant.

352x264mm (72 x 72 DPI)

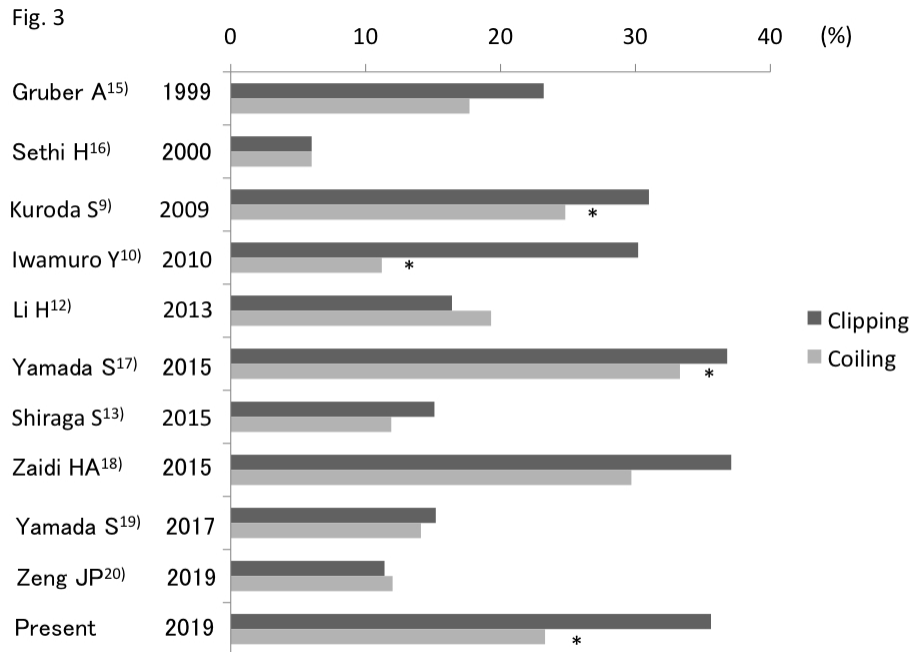


Fig. 3 Previous reports on complication ratio of normal pressure hydrocephalus following neck clipping and coil embolization for the ruptured cerebral aneurysms.

* indicates statistically significant.

352x264mm (72 x 72 DPI)