

Cerecyte versus platinum coils in the treatment of intracranial aneurysms: packing attenuation and clinical and angiographic midterm results

Linfante I, DeLeo MJ 3rd, Gounis MJ, Brooks CS, Wakhloo AK
AJNR 30:1496-1501, 2009

脳動脈瘤の瘤内塞栓術において、その体積塞栓率と術後中期的な治療成績との関連について、bioactive coilであるcerecyte coilと従来からのbare platinum coilとの後方視的比較研究である。

Cerecyte coilで治療した63例67個の動脈瘤（cerecyte群：c群）と、bare coilで治療した65例70個の動脈瘤（platinum群：p群）について、治療6ヵ月後および12ヵ月後において臨床症状はmodified Rankin Scaleにて、脳血管撮影上の塞栓状態はRaymond score（RS）（RS 1=complete obliteration, RS 2=neck remnant, RS 3=contrast filling the aneurysm sac）にてそれぞれ評価し、体積塞栓率との関連を含めて比較検討した。

治療直後の塞栓状態は、c群ではRS 1 49%、RS 2 21%、RS 3 30%であったのに対し、p群ではそれぞれ41%、39%、20%であり、統計学的有意差はなかった。平均体積塞栓率は、c群で43±28%、p群で40±23%で、これも有意差はなかった。12ヵ月後のフォローアップはc群で54%、p群で43%の症例に行うことができ、その内c群で5例（11%）、p群で11例（23%）にネック部分の再開通が認められた。有意差はみられなかったが、c群で少ない傾向にあった。なお、フォローアップ期間中に再出血を含めた出血性の有害事象は1例も認めなかった。また手技に関連する血栓塞栓性合併症についても、両群間で有意差は認められなかった。

Cerecyte coilは満足すべき十分な安全性を有しており、また従来からのbare platinum coilに劣らない高い体積塞栓率と中期的な動脈瘤閉塞を達成できた。

【コメント】我が国では使用できるようになってまだ日が浅いcerecyte coilの、まとまった症例数の中期的成績を報告した論文である。今回の検討では、bare coilと比較していずれも統計学的有意差は認められなかったが、その安全性や塞栓率、瘤の閉塞状態について差がない、つまり劣らないことが示された。

Cerecyte coilは、Matrix coilと並びbioactive coilのカテゴリーであるが、Matrixと大きく異なる点としてPGAがコイルの内部にあるため、coil frictionが少なく、コンパートメントを形成しにくく、より高い塞栓率を達成しやすいといった特長を有する^{1,2,3}。これは別の視点から見れば、術者のhandlingが慣れているbare coilと大きく変わらないために取り扱いやすいとも言え、今後これらの点を考慮しながら各種コイルを使い分けていくことになるだろう。

ただし本論文でcerecyte群とされている症例は、bare coilとの併用がほとんどであり、その使用率において平均53±23%（11～93%）と大きな幅があり、結果の評価には注意が必要である。今後、cerecyte coilがより高い割合で使用された場合でのbare coilとの比較研究が望まれる。また平均動脈瘤サイズが両群ともに5 mm前後であり、従来bare coilでも再開通があまり大きな問題とはならないと認識されているサイズでの検討であり、や

Computerized assessment of angiographic occlusion rate and coil density in embolized human cerebral aneurysms

Sherif C, Bavinzski G, Dorfer C, Kanz F, Schuster E, Plenk H Jr.
AJNR 30:1046-1053, 2009

現在用いられている脳動脈瘤コイル塞栓術における塞栓率の評価方法は主観的な手法 (subjective occlusion rate : SubjOR) である。このため比較的高い塞栓率が得られた症例でも再開通が生じることがあり、より客観的で精度の高い評価方法の開発が望まれる。近年、実験動脈瘤においてコンピュータ化した血管撮影上の塞栓率 (computerized angiographic occlusion rate : CompOR) が組織学的定量による塞栓率 (Histometric occlusion rate : HistomOR) と良い相関を示すことがわかった。本研究はこれをヒト破裂脳動脈瘤において検証したものである。

破裂急性期にGDCで塞栓術を行い、その後、入院期間中 (2~41日間) に死亡し、病理解剖により動脈瘤を採取した14例を検討した。SubjORはRoy分類 (class 1 : 完全閉塞=100%, class 2 : 頸部残存=95%, class 3 : 体部造影=90%以下) で表した。CompORは動脈瘤の全体像が観察でき、残存した頸部や動脈瘤の長軸を含む最適な撮影方向 (A) のDSAからデジタル画像を抽出し、画像解析ソフトで①動脈瘤面積、②頸部長、③長径、④短径 (頸部長と平行なplaneでの最大径)、⑤勾配減衰法によって同定した非閉塞部面積を計測し、これらからCompOR= (①-⑤)/①を算出した。さらに摘出標本を (A) と同一平面で切出し、⑥動脈瘤面積、⑦頸部長、⑧長径、⑨非閉塞部面積、⑩コイル断面積の和を計測し、これからHistomOR= (⑥-⑨)/⑥を算出した。SubjOR, CompOR, HistomORの算出は3人の検者がblinded mannerで行った。

CompORとHistomORの差は $5.1 \pm 3.8\%$ で統計学的に有意差なく、良好な相関を示した (相関係数0.799, $p < .01$)。一方、SubjORとHistomORの差は $10.7 \pm 8.7\%$ とより大きかった。SubjORに比してCompORはHistomORによく相関するうえ、客観的な連続変数の定量値が得られるので、今後再塞栓術が必要となるようなケースにおいてカットオフ値を設定できる可能性があり、有用な評価方法である。しかし、本研究は方法論上の限界 (DSAと標本採取に間があり内部血栓形成などのdynamic changeを考慮できない、一つの標本基準面での塞栓率を動脈瘤全体に当てはまるとしている、標本にshrinking artifactsを生じている可能性がある、3Dの動脈瘤のパラメータを2Dから近似している) があり、臨床的応用にはさらなる標本数の蓄積等が必要である。

【コメント】 本論文で著者が提示している組織学的所見にも良い相関関係を有する客観的な塞栓率の計測法は、コイル塞栓術の長期成績を評価する上で今後さらに重要性を増すものと思われる。しかしながら、すでにbioactive coilなどが導入されたため、bare platinum coilに比して塞栓率と組織学的な動脈瘤閉塞度の評価は、今後より多因子による影響を受け、困難になるかもしれない。

新潟労災病院 脳神経外科：菊池文平
新潟大学 脳神経外科：伊藤 靖

Difficult aneurysms for endovascular treatment: overdue or undertall?

Brinjikji W, Cloft HJ, Kallmes DF
AJNR 30:1513-1517, 2009

コイル塞栓術時にballoon remodelingやstent assistanceといったadjunctive techniquesを要する動脈瘤の形状について検討したretrospective studyである。

対象はMayo Clinicで2005年1月から2007年11月にコイル塞栓を行った連続175人、185動脈瘤である。44人が男性、131人が女性で、平均年齢は59±13歳であった。185動脈瘤のうち前方循環が138例、後方循環が47例で、54例(29%)が破裂瘤であった。115例(62%)がadjunctive techniquesなしで、70例(38%)がadjunctive techniquesありで治療された。2D DSAを用いて、dome-to-neck ratio (maximum dome width/maximum neck width), maximum neck width, aspect ratio (dome height/maximum neck width)の3項目を測定し、治療結果をもとに、治療時にadjunctive techniquesが必要となると予測されるそれぞれの域値を統計学的に調べた。さらに、これらの項目がadjunctive techniquesを要するかどうかの予測因子となり得るか検討した。

dome-to-neck ratios >1.6の動脈瘤の75%, neck diameters <4.0mmの動脈瘤の70%, aspect ratios >1.6の動脈瘤の75%で adjunctive techniquesを必要としなかった。dome-to-neck ratios <1.2の動脈瘤の80%, aspect ratios <1.2の動脈瘤の89%で adjunctive techniquesを必要とした。neck diameters >4.0mmの動脈瘤のうちadjunctive techniquesを要した動脈瘤は59%であった。Multivariate logistic regression analysisでaspect ratiosのみがadjunctive techniquesを要するかどうかの予測因子であり、aspect ratiosが1.6より大きい場合には adjunctive techniquesを必要とせず、1.2未満で必要とすることが示された。

【コメント】 コイル塞栓術を行う際、治療困難な動脈瘤を示す指標として、「wide neck > 4.0mm」, 「dome-to-neck ratios < 2.0」が広く用いられてきたが、これは治療の標準化に有用であったと思われる。しかし、現在、技術の進歩や新たなコイル・デバイスの出現に伴い、今までは治療困難と思われていた形状の動脈瘤に対してもコイル塞栓術が可能となり、上記の指標はやや現状にそぐわない可能性もある。本研究は、現在行われているコイル塞栓術に即した新たな指標を提起したものであり大変興味深い。

村上総合病院 脳神経外科：北澤圭子
新潟大学 脳神経外科：伊藤 靖

A second-generation, endoluminal, flow-disrupting device for treatment of saccular aneurysms

Kallmes DF, Ding YH, Dai D, Kadirvel R, Lewis DA, Cloft HJ
AJNR 30:1153-1158, 2009

近年注目を浴びているflow diverterである， pipeline embolization device (PED) を用いた動物実験のpaperである。

PEDは内腔0.027inch以上のマイクロカテーテルを通して誘導可能である。今回用いられたのは第2世代のPED-1で，ステンレスとプラチナ製の32本のメッシュでできた第1世代であるPED-1から，コバルトクロームとプラチナ製の48本のメッシュに変更されている。New Zealand white rabbitのエラストアーゼ動脈瘤モデル (n=18) に対して，aneurysmal neckおよびabdominal aortaにPED-2を留置した。留置直後の血管撮影，1ヵ月後 (n=6)，3ヵ月後 (n=6)，6ヵ月後 (n=6) の血管撮影および組織検索を行い，同様の実験をPED-1で行った結果¹⁾と比較検討した。抗血小板薬はアスピリンとクロピドグレルをPED留置2日前より1ヵ月後まで投与した。

PED-2留置直後の動脈瘤閉塞の程度は，minimal 1 (6%)，mild 6 (33%)，moderate 3 (17%)，marked 7 (39%)，complete 1 (6%)であった。1ヵ月，3ヵ月，6ヵ月で行ったfollow up angiographyでは1ヵ月後の1例を除いた17例がcomplete occlusion (94%)で，PED-1でのcomplete occlusion rate 53%より有意に高かった。椎骨動脈やlumbar arteryのocclusionは見られなかった。Device留置による組織反応としては，PED-1留置1ヵ月後に比べ，PED-2留置1，3，6ヵ月後のいずれでもneointimal hyperplasiaが少なかった。

今回deviceの構造と材質を変更することで，動脈瘤の閉塞率を向上し，neointimal hyperplasiaを減少させることができた一方，分枝血管のpatencyは保たれた。動物実験の結果をそのまま臨床に当てはめることはできないが，改良型のPEDの有効性と安全性が示された。

【コメント】近年，治療困難な動脈瘤に対するflow diverterによる治療の報告が注目されている。この論文は，その治療の根拠の一つとなる結果を示している。今回，その構造や材質の変更でより良いdeviceとなっており，今後も改良によってより優れたdeviceになることが期待される。

しかし現状では，留置直後からの完全閉塞は得られておらず，抗血小板薬の投与の必要性とあわせて，破裂急性期の使用にはまだ不向きであると思われる。またメッシュのサイズが小さくマイクロカテーテルの通過は困難なため，閉塞が得られなかった場合の対処はdeviceを重ねるしかない。またPED留置後の外科治療はcoil後より困難が予想され，安易な適応は禁物であろう。

いずれにせよflow diverterは従来のcoil embolization，clippingいずれでも治療困難な症例に対する高いpotentialを有しており，さらなる基礎的，臨床的データの積み重ねによる発展が期待される。

【Reference】

- 1) Kallmes DF, Ding YH, Dai D, et al. A new endoluminal, flow-disrupting device for treatment of saccular aneurysms. Stroke 38:2346-2352, 2007.

新潟大学 脳神経外科：伊藤 靖

Clinical and angiographic follow-up of stent-only therapy for acute intracranial vertebrobasilar dissecting aneurysms

Park SI, Kim BM, Kim DI, Shin YS, Suh SH, Chung EC, Kim SY, Kim SH, Won YS
AJNR 30:1351-1356, 2009

椎骨脳底動脈の解離性動脈瘤 (vertebrobasilar dissecting aneurysm ; VBDA) はくも膜下出血 (subarachnoid hemorrhage ; SAH) や後方循環の虚血の原因としてよく知られており母血管閉塞によって治療されることが多いが、母血管閉塞が適切でない症例に対する治療法は確立していない。さらに未破裂のVBDAに対する治療適応も未確立である。最近VBDAに対するstent-only therapyの報告が増えているが、その追跡調査の結果はほとんど知られていない。本研究はVBDAに対するstent-only therapyの実現性・安全性および臨床的・画像的経過を評価することが目的である。

対象・方法：2001年1月～2007年10月の期間で108名・113病変のVBDAが対象。113病変の治療は、保存的治療25病変、母血管閉塞38病変、coil & stent 21病変であり、27名、29病変でstent-only therapyが施行された。27名の症候は、SAH 11名、突然の後頭部痛10名、脳幹梗塞5名、脳幹梗塞から3年が経過した後の脳幹圧迫徴候1名である。母血管閉塞を行わなかった理由は、病変が脳底動脈に至るもの4名、PICA-involvedかつAICAが細いものが21人、両側病変でいずれもPICA-involvedであるもの2名であった。抗血小板療法は2剤併用を原則としSAH発症例では治療直後からのloading doseを用いた。ステントは術者の選択、入手の可否、病変タイプや径、病変長によってballoon-expandable type (冠動脈ステント) ないしself-expanding type (Neuroform) が選択され、必要に応じて複数本のoverlappingが行われた。

結果：29病変全例でステントが留置され周術期合併症はなかった。SAH発症、脳底動脈解離の1例で治療3日後に再出血を来し死亡したが他の26名は追跡期間 (平均28ヵ月；7～50ヵ月) 中、出血・再出血を認めていない。SAH発症11名中8名はexcellent (mRS 0-1)、2名はinitial damageによるdisabled (mRS 3-4) であり、一方非出血例はすべてexcellent (mRS 0-1) であった。血管撮影によるfollow-upは26病変で行われ、complete obliteration 12病変、partial obliteration 12病変、stable 1病変、aggravation 1病変で、追跡中のangiographic improvementはsingle stent group (7/9, 77.8%) よりmultiple stent group (17/17, 100%) 有意に認められた。Aggravationの1例は非出血例で、追加治療を拒否しているため経過観察を続けている。脳幹圧迫徴候で発症した1例で治療4ヵ月後にin-stent occlusionが見られた以外にはin-stent stenosis, PICA occlusion, perforator occlusionは見られなかった。

結論：母血管閉塞が適さないVBDAに対してstent-only therapyは安全かつ有効であると考えられる。multiple overlapping stentsがVBDAの閉塞により有効であると思われた。

【コメント】 VBDAに対するstent-only therapyの報告は散見されているが、多くは少数例であった。本研究ではほとんどの症例で血管撮影による追跡が行われており信頼できる報告である。Balloon-expandable typeとself-expanding typeの比率や使い分け、SAH例に対する治療時期や用いたステントのタイプ、コイル併用を行わない判断基準など論文中で明らかでないことも多いが、本治療が、母血管閉塞困難例に対する治療選択肢となり得ることを示唆する報告と考えられる。

社会保険小倉記念病院 脳神経外科：渡邊芳彦，中原一郎

First Food and Drug Administration-approved prospective trial of primary intracranial stenting for acute stroke: SARIS (stent-assisted recanalization in acute ischemic stroke)

Levy EI, Siddiqui AH, Crumlish A, Snyder KV, Hauck EF, Fiorella DJ, Hopkins LN, Mocco J
Stroke 40:3552-3556 2009 (Epub 2009 Aug 20)

背景・目的：虚血性脳卒中の予後は急性期の再開通療法により改善されうるが、どの方法が理想的かは未だ明らかではない。冠動脈領域では、塞栓性閉塞においても急性動脈閉塞に対するstentingは再開通率が高く合併症が少ないとする多くの報告が知られている。本研究では急性期虚血性脳卒中に対する頭蓋内ステントの安全性を評価するため米国FDA承認下に前向きpilot trialが行われている。

適応基準：発症8時間以内、18歳以上、NIHSS 8以上、脳血管撮影にて14mm以内の局所的な血管閉塞であること、血管径2～4.5mmであること、tPA静注療法の適応外ないしtPA静注1時間後に改善がみられない症例。

除外基準：出血性素因、凝固異常、血小板数10万以下、頭蓋内出血併発例、血糖51mg/100ml未満、perfusion CTで支配域の1/3以上に不可逆性変化が示唆される例。

方法：上記の基準に該当した症例において、aspirin 650mgおよびclopidogrel 600mg投与しヘパリン化 (ACT 250～300秒) のもとに閉塞部をマイクロカテーテルでlesion crossし、頭蓋内動脈狭窄用の自己拡張型ステントであるWingspan (径3.0mm～4.5mm, 長さ15mm～22mm) をprimaryに留置した。

結果：症例は20例、平均年齢63±18歳、女性14例。発症から治療までの時間は平均5時間13分±1時間54分。手技所要時間は平均45分±25分。NIHSSは平均14±3.8。閉塞血管はMCA16例、BA 3例、IC終末部1例。20例中ステントシステムの誘導のみで再開通が得られステントが留置されなかった1例を除く19例でステントが留置された。2例はtortuosityが強くWingspanを誘導できずステントをEnterpriseに変更した。12例(60%)ではステント留置後に経動脈的な追加治療がなされた。eptifibatide (IIb/IIIa antagonist) 動注10例、balloon angioplasty 8例、reteplase (rt-PA) 動注2例(重複あり)。なお、3例では本治療前にtPA静注療法が行われていた。治療により20例全例で開通が得られ、Thrombolysis in myocardial infarction score (TIMI) 3 : 12例(60%), TIMI 2 : 8例(40%)であった。13例でNIHSS 4点以上の改善を認めた。2例で無症候性、1例で症候性頭蓋内出血がみられた。1ヵ月後のmRSは0-1 : 9例(45%), 2-3 : 3例(15%)で、治療後1ヵ月間でステント血栓、閉塞はみられなかった。

【コメント】脳梗塞と心筋梗塞では病態生理が異なるとはいえ、急性心筋梗塞に対するprimaryの冠動脈再開通手段が約10年前にballoon angioplastyからステントにかわったことを考えると、脳梗塞でもstentをfirst-lineの治療法として用いるのは自然の流れかもしれない。再開通率が高く、MERCIAやIMS-IIなどと比べて予後が良いことは評価できる。ただしステントをおいた後の追加治療 (IIb/IIIa antagonist動注やangioplasty) が60%に施行されていることを考慮しなければいけない。また最近では一時的にステントを留置し再開通させた後にステントを回収する“temporary endovascular bypass”を提唱する報告も散見される。著者らも指摘しているように未だ少数例のtrialであり本治療の有効性を評価するには無作為前向き試験が必要である。

新水巻病院 脳神経外科：盛岡 潤
社会保険小倉記念病院 脳神経外科：中原一郎

Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events

Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Meneveau N, Steg PG, Ferrières J, Danchin N, Becquemont L; French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators
N Engl J Med 360:363-375, 2009

本論文は、クロピドグレルに対する遺伝学的に決定された反応性が急性心筋梗塞後の臨床転帰に及ぼす影響を明らかにしたものである。

フランスの全国登録調査の中で急性心筋梗塞で受診し、クロピドグレルによる治療を受けた連続2,208例の患者を対象とした。それらの患者群においてクロピドグレルの吸収を調節する遺伝子 (ABCB1)、代謝活性を調節する遺伝子 (CYP3A5, CYP2C19)、生物活性を調節する遺伝子 (P2RY12, ITGB3) の対立遺伝子多型を調べた。また、1年間追跡し、その間のあらゆる原因による死亡、非致死性脳卒中、心筋梗塞のリスクを調べ前述の対立遺伝子多型との関連を調べた。

追跡期間中に225例が死亡し、94例に非致死性心筋梗塞または非致死性脳卒中が生じた。ABCB1の変異型対立遺伝子 (ヌクレオチド3435がTT) を2個持っている患者では、ABCB1の野生型遺伝子 (ヌクレオチド3435がCC) を持っている患者に比べて、1年目の心血管イベント発生率が高かった (15.5%対10.7%, 補正ハザード比1.72, 95%信頼区間 [CI] 1.20~2.47)。CYP2C19の機能喪失型対立遺伝子 (*2, *3, *4, *5) のいずれか2個を持っている患者では、持っていない患者に比べてイベント発生率が高かった (21.5%対13.3%, 補正ハザード比1.98, 95% CI 1.10~3.58)。入院中に経皮的冠動脈インターベンション (PCI) を受けた1,535例中では、CYP2C19の機能喪失型対立遺伝子を2個持っていた患者の心血管イベント発生率は、持っていない患者の3.58倍であった (95% CI 1.71~7.51)。

クロピドグレル投与を受けている急性心筋梗塞患者では、CYP2C19の機能喪失型対立遺伝子を複数個持っている場合、持っていない場合に比べその後の心血管イベント発生率が高いことが明らかとなった。特にCYP2C19の機能喪失型対立遺伝子に関しては、PCIを受けた患者でその影響が特に大きかった。

【コメント】 クロピドグレルはプロドラッグで、チトクロームp450であるCYP2C19などで代謝されて活性型となる。このため、本報告のようにCYP2C19の遺伝子多型の影響でクロピドグレルの効果が減弱することが考えられる。CYP2C19の機能喪失型対立遺伝子を複数個持つものは、クロピドグレルを代謝し、活性型に変える能力が最も弱く poor metabolizer (PM) と呼ばれている。PMの頻度は、欧米では一般人口の2%程度であるのに対し日本人では14%から18.8%に及ぶと報告されている¹⁻³⁾。このことは、特に日本人でのCAS周術期の抗血小板療法を考える上で非常に重要な問題であると考えられる。

【References】

- 1) Hoshino K, Horiuchi H, Tada T, et al: Clopidogrel resistance in Japanese patients scheduled for percutaneous coronary intervention. *Circ J* 73:336-342, 2009.
- 2) Kubota T, Chiba K, Ishizaki T, et al: Genotyping of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in an extended Japanese population. *Clin Pharmacol Ther* 60:661-666, 1996.
- 3) Xie HG, Stein CM, Kim RB, et al: Allelic, genotypic and phenotypic distributions of S-mephenytoin 4'-hydroxylase (CYP2C19) in healthy Caucasian populations of European descent throughout the world. *Pharmacogenetics* 9:539-549, 1999.

済生会福岡総合病院 神経内科：松本省二
社会保険小倉記念病院 脳神経外科：中原一郎

Treatment of stenoses of vertebral artery origin using short drug-eluting coronary stents: improved follow-up results

Vajda Z, Miloslavski E, Gütthe T, Fischer S, Albes G, Heuschmid A, Henkes H
AJNR 30:1653-1656, 2009 (Epub 2009 Sep 3)

薬剤溶出性ステント (drug-eluting stent ; DES) を用いた椎骨動脈起始部狭窄に対するステント留置術の再狭窄予防効果に関する論文である。

背景：椎骨動脈起始部の有意狭窄にballoon angioplastyはelastic recoilや治療後の解離、再狭窄のため良好な結果が得られない。これに対してbare metal stentを用いることによって良好な拡張が得られかつ周術期合併症の低減が得られるものの再狭窄が比較的高率のため中長期成績は良好とは言えない。再狭窄予防のために椎骨動脈起始部病変にDESを用いた報告は散見されるものの、症例数が少ない、再狭窄率にばらつきがある (0-63%)、単一のDESが用いられていないなどの問題点がある。本研究では単一の短径のDESを用いた椎骨動脈起始部狭窄症に対するステント留置術の中期追跡結果が報告されている。

対象と方法：対象は52病変、48名 (男性36名, 女性12名) 平均68歳 (48~82歳)。全例で8 mm長, 4 mm径のballoon-expandable typeのpaclitaxel溶出ステント (Coroflex Please, B.Braun, Melsungen, Germany) が使用された。抗血小板薬はアスピリン100mgクロピドグレル75mgを治療2日前から投与 (緊急時にはアスピリン500mg, クロピドグレル600mgのloading dose) し, 術後は少なくとも1年間2剤投与が継続された。すべての患者で神経学的所見, MRIおよび血管造影によるフォローが行われた。

結果：治療中および周術期合併症はなく経過観察中に治療部位に起因する椎骨脳底動脈系の虚血症状は一例もなかった。狭窄率は術前62±2%から, 治療によって15±2%に減少され, 平均7.7±0.6ヵ月間 (2~15ヵ月間) の追跡時には24±3%であった。追跡期間中に狭窄率50%以上となる再狭窄症例は6例 (12%) であった。

結語：椎骨動脈起始部有意狭窄に対するDESを用いたステント留置術は安全性が高く, 中期的な開存率は良好であり, 後方循環の虚血性脳卒中を予防できる。

【コメント】椎骨動脈起始部狭窄に対する血行再建術の適応は未だ明確なものではなく, 症候性, 優位側狭窄, 対側閉塞や両側狭窄等の要因を鑑みながら症例毎にその治療適応が検討されているのが現状である。血管内治療の手技としては比較的容易であるが再狭窄が大きな問題である。本研究ではDESを用いることに良好な中期成績が得られており, また, 著者らはできるだけ短いステントをその近位端が鎖骨下動脈にはみ出し過ぎることなく, できる限り鎖骨下動脈にぴったり合うようにして高圧で拡張することが重要と述べている。DESは循環器領域では再狭窄予防のために広く使用されているが, 脳神経領域では未だその安全性が確立されているとは言えず, 術後の抗血小板薬2剤長期投与による頭蓋内出血も懸念されることから, 今後の症例の集積が望まれる。

社会保険小倉記念病院 脳神経外科：中垣英明, 中原一郎

The presentation and clinical course of intracranial developmental venous anomalies in adults: a systematic review and prospective, population-based study

Hon JM, Bhattacharya JJ, Counsell CE, Papanastassiou V, Ritchie V, Roberts RC, Sellar RJ, Warlow CP, Al-Shahi Salman R; SIVMS Collaborators

Stroke 40:1980-1985, 2009 (Epub 2009 Apr 23)

背景・目的：これまでに報告されている頭蓋内developmental venous anomalies (DVAs)からの出血の危険性はさまざまである。これに関してこれまでの文献のreviewとpopulation-based studyを行った報告である。

方法：Ovoid MEDLINE[®]あるいはEMBASEにて2007年11月7日までに発表された文献をチェックし、1病変以上のDVAsを有する20例以上の症例を含むstudyで臨床症状と臨床経過の両方あるいはどちらか一方が記載されているものを選択した。また、prospective, population-based studyとしてスコットランドで1999年から2003年の期間におけるDVAs初診症例の追跡調査を行った。

結果：文献検索にて検索された2068の文献のうち15の研究が今回の研究の包含基準に一致し、臨床症状が記載されており、8件はDVAsの臨床経過についても記載されていた。15の研究において714例がDVAsを有すると診断され、その61%は偶然に発見され、23%は診断の契機が不明であった。6%が出血とは無関係の神経脱落症状で、6%が症候性出血で、4%は痙攣発作によって診断され、脳梗塞に関連したものは1%以下であった。DVAを有する422例の臨床経過に関する研究では診断された後の出血率は年間0%から1.28%であった。93例のDVAを有する成人に関するpopulation-based studyにおいては98%が偶然発見され、1%が症候性出血で、1%が脳梗塞で発症したが、追跡期間中には症候性出血や脳梗塞は認められなかった。

結論：頭蓋内DVAsは良性の臨床症状および臨床経過を示すことが示唆された。

【コメント】 DVAの臨床症状や臨床経過に関して多数の症例によるまとまった報告はなく、比較的多数の症例に関してまとめられた文献のreviewと著者らによるprospective, population-based studyをまとめたDVAsの自然歴に関する論文であり、脳血管内治療に直接関連するものではなくMRIなどで偶然に発見されることが多いが、時にcavernous malformationを合併し出血発症で見つかる場合もあり、その自然歴について知っておくことは有意義であると思われる。多くの論文から包含基準を満たすものを選び、その内容について十分に検討されている論文と思われる。この研究については無症候性出血や全身痙攣、解剖学的にDVAに関連しないと判断される神経脱落症状や、合併するcavernous malformationに起因する神経脱落症状での発症はincidentalに含むとしているが、reviewされた論文においてはその区別が十分になされていないものがあり、23%は発見時の臨床症状が不明ということになっている。それら15の論文のうち3つの研究において予想外に高い出血率が報告されていたが、cavernous malformationの合併や出血原因などを厳密に検討した筆者ら自身によるpopulation-based studyでは症候性出血が1%で追跡調査での出血例は見られなかったとされる。これら出血率の違いに関しては診断にMRIが用いられていないことやcavernous malformationに関連があるかどうかやDVAsに動脈成分があったかどうかなどの記載がなかったことなどがその原因として考えられるとしている。よってreviewでのDVAによる出血や神経脱落症状などは実際よりも高くなっている可能性がある。Reviewされた論文において少なくとも10%の症例がcavernous malformationを合併しており、それに起因する出血や動脈成分を有するものを排除すると出血率は低く、DVA単独で症候性になることは非常にまれと考えられる。

大分大学医学部 放射線医学教室：岡原美香
大分大学医学部附属病院 放射線部：清末一路

Parkes Weber syndrome, vein of Galen aneurysmal malformation, and other fast-flow vascular anomalies are caused by RASA1 mutations

Revenu N, Boon LM, Mulliken JB, et al
Hum Mutat 29:959-965, 2008

Capillary malformation (CM) はport-wine stainとも呼ばれ、最も頻度の高い血管奇形である。多くの場合は孤発例であるが、多発性で遺伝性を有する例もあり、その中でAVMやAVFを合併するものはcapillary malformation-arteriovenous malformation (CM-AVM) といった新しい概念で考えられている。CM-AVMは常染色体優性遺伝であり、原因にRASA1 遺伝子のmutationが指摘されている。さらに1肢の肥大とその部位の皮膚のCM, 皮下および筋肉内のAVFを特徴とするParkes Weber syndrome (PKWS) もRASA1 mutationが関係していることが分かってきた。RASA1 遺伝子は第5染色体長腕の5q13.3に遺伝子座があり、RASA1によってcodeされるタンパク質は、細胞の成長、増殖、分化などをコントロールするRAS p21を抑制している。

本論文ではRASA1 mutationが同定された多発性CMの44家系101症例を対象として、家族内発症、RASA1 mutation, CMの特徴、fast-flow lesion (AVM, AVF, PKWS)の合併などに関して検討している。結果は44家系中14家系(32%)が孤発例で、30家系(68%)で家族内発症を認めていた。性差はなかった。RASA1 mutationは42種類のnucleotide changeが同定された。CMは通常のものとは異なり、形状は1cmより小さく、円形から卵円形で、色調はピンク色で、時に赤色、褐色、灰色を呈し、ランダムな位置に多発性に認めていた。半数の病変では白色のhaloを伴っており、またthrillは触れないが病変が暖かく、超音波検査で流速の増加を認めるものもあった。Fast-flow lesionを合併していたのは28家系33症例(32.6%)で、内16家系17症例がAVM/AVFで、13家系16症例がPKWSであった。多発例を2症例認めたためAVMは18病変、AVFは2病変となり、AVMの6病変とAVFの2病変は頭蓋内病変で、AVMの内2病変はvein of Galen aneurysmal malformationであった。CM-AVMに伴う頭蓋内AVM/AVFはmacrofistulousで、出生時もしくは生後1年以内に症状を呈することが多かった。AVMの残り12病変は頭蓋外病変で、その内訳は顔面8病変、胸部1病変、腕1病変、臀部1病変、縦隔1病変であり、肺や肝臓には認めなかった。PKWSの病変部位は6症例が上肢で、10症例が下肢であり、いずれも多発性のmicro AVFを合併していた。他の臨床的特徴として7症例(6.9%)でoptic glioma, neurofibroma, vestibular schwannomaなどの腫瘍の合併を認めていた。

多発性CMはRASA1 mutationの主要な特徴であり、AVM/AVFの存在を示唆する“red-flag”となる。また稀であるが神経系腫瘍の合併も念頭に置く必要があるとしている。

【コメント】血管奇形は胎生期にprimary capillary plexusの血管リモデリングの異常が起これり発生すると考えられている。分子生物学的にみると正常な血管形成に必要な血管新生因子と血管新生抑制因子のバランスが崩れることが、血管奇形の発生につながるとも言える。現在、血管奇形の中で原因遺伝子が明らかになっている疾患がいくつかあり、それらの原因遺伝子はいずれも血管新生因子や血管新生抑制因子と関連がある。AVM/AVFと

