

原著

Vasospasm 期における破裂囊状動脈瘤に対するコイル塞栓術の有用性と安全性

小磯隆雄、佐藤徹、濱野栄佳、西村真樹、高橋淳、片岡大治

国立循環器病研究センター 脳神経外科

校正刷りの発送先：

〒317-0077 茨城県日立市城南町 2-1-1

日立総合病院 脳神経外科

小磯隆雄

TEL：0294-23-1111

E-mail：s0201534@hotmail.co.jp

Key word: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage, delayed treatment, coil embolization

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】スパズム期破裂囊状脳動脈瘤に対する coiling の治療成績について、後方視的に検討した。

【方法】2012年から2017年に当院で治療を行った破裂囊状脳動脈瘤は計335例であった。血管内治療を行った97例中、複数病変8例、脳動脈瘤治療の既往13例、母血管閉塞3例、発症時期が不明1例、発症から14日以降に治療施行1例を除外した計71例を対象とした。発症72時間以内に治療したEarly群(E群)と以降のDelayed群(D群)に分類し、術中合併症、術後症候性 vasospasm の割合、vasospasm による脳梗塞の割合、再治療の有無、退院時 modified Rankin Scale (mRS)を比較した。

【結果】E群は56例、D群は15例であった。D群は全例が発症72時間以降に来院しており、その理由は13例が自宅で経過観察、2例が近医でSAHの診断が遅れたためであった。2群間で年齢、性別、治療前の再破裂、動脈瘤の部位、サイズ、Adjunctive techniqueの有無には差はなかった。WFNS grade 1-3の割合(60.7% vs 93.3%)、治療時の脳血管撮影でアクセスルートに vasospasm を有した割合(3.6% vs 33.3%)はD群で多かった($p=0.0267$, $p=0.0037$)。一方、術中合併症、術後 symptomatic vasospasm、vasospasm による脳梗塞の割合、再治療の有無、退院時 mRS には差はなかった。また、傾向スコアマッチングを用いて背景因子のバイアスを調整後に治療成績を比較したが、いずれも有意差を認めなかった。

【結論】72時間以降の囊状破裂脳動脈瘤に対する coiling は、急性期と同等の治療成績であった。

緒言

本邦の 2015 年度版脳卒中治療ガイドラインでは、破裂脳動脈瘤に対する外科的治療は出血後 72 時間以内の早期手術が推奨されている¹⁾。しかし、受診や診断の遅れなどによって 72 時間を経過していた場合、スパズム期(発症 4-14 日目)の治療成績が不良であるため、待機手術を検討する場合も多い²⁾。一方、破裂脳動脈瘤に対する血管内治療(IVR)については、スパズム期でも早期治療と比べて治療成績が遜色ないという報告があり^{3, 4)}、スパズム期に IVR を行うことは少なくない。一方で、発症 5-10 日目における IVR の治療成績は他の時期よりも悪いという報告もあり⁵⁾、スパズム期の治療成績は一定した見解はない。今回、当施設において、早期とスパズム期の IVR の治療成績に差があるかを検討した。

対象と方法

本研究は当院の倫理審査委員会で承認された(M30-013)。2012 年 1 月から 2017 年 12 月までに当院で治療を行った破裂囊状脳動脈瘤 355 例の内、開頭手術を行った 258 例、複数病変で破裂部位の特定が困難な 8 例、脳動脈瘤治療の既往がある 13 例、母血管閉塞で治療を行った 3 例、発症時期が不明な 1 例、発症から 14 日以降に治療を施行した 1 例を除外した計 71 例を対象とした。

周術期管理：頭部 CT にてくも膜下出血(SAH)と診断後、全例で全身麻酔下に経口気管挿管を行った。その後脳血管撮影を行い、後方循環の瘤は IVR を優先としたが、前方循環の瘤については年齢、World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) grade よりも部位・形状を優先的に考慮して治療方法を決定した。搬送時の CT で脳室

拡大がみられた場合には、IVR に先行して脳室ドレナージ術を行った。術中は、ガイディングシースを選択的に誘導する直前にヘパリンを投与し、Activated Clotting Time (ACT) 200～250 秒を目標としてコントロールした。術中再破裂に備え、バルーンカテーテルを少なくともテーブルスタンバイとした。術後はスパイナルドレナージを行い、SAH の wash out に努めた。治療後の vasospasm 予防には、ファスジル塩酸塩の投与、およびオザグレルナトリウム・シロスタゾール併用で抗血小板療法を行った。術後重症のため vasospasm の評価が困難であった 1 例を除いた 70 例においては、vasospasm の有無を発症 4～16 日目に CTA や MRA で評価した。vasospasm 所見があり、広範囲脳梗塞を来していない場合には、積極的にファスジル塩酸塩の動脈内注入療法を行った。

評価方法：発症から 3 日以内に治療した Early 群（E 群）と 4-14 日目に治療を行った Delayed 群（D 群）に分類し、術前の患者背景（年齢、性別、WFNS grade、治療介入前再破裂率、動脈瘤部位、動脈瘤最大径、動脈瘤ネック径、Aspect 比、治療時アクセスルート上の vasospasm 有無、Adjunctive technique の有無）、術中合併症（症候性脳梗塞、血管解離、血管穿孔、脳出血）、術中操作に伴う vasospasm 発生率、術後症候性 vasospasm 発生率、vasospasm による脳梗塞発生率、再治療率、退院時 modified Rankin Scale (mRS) について、診療録・画像データを用いて後方視的に比較検討した。発症日を第 0 病日とし、第 4-14 病日をスパズム期と定義した。治療時アクセスルートとは、動脈瘤の母血管でカテーテルが通過する経路と定義した。血管穿孔には動脈瘤穿孔を含めた。vasospasm は WASID

法で 25%以上の狭窄とした⁶⁾。Vasospasm による脳梗塞は、CTA/MRA で vasospasm を認め、その血管支配領域に脳梗塞が見られた場合に有意と判断した。統計解析には JMP ver 12.0 を用いた。質的変数は Fisher's exact test を、量的変数は中央値と四分位範囲 (IQR) で示し、Wilcoxon rank sum test を用いて解析した。また、患者背景の違いが治療成績に与える影響を小さくするため、傾向スコアマッチング法を用いた比較も行った。

結果

患者背景を Table1 に示した。E 群は 56 例 (年齢中央値 67.0 歳、IQR 50.0-78.8)、D 群は 15 例 (年齢中央値 61.0 歳、IQR 52.0-71.0) であった。D 群は全例が発症 72 時間以降に来院しており、その理由は 13 例が自宅で経過観察、2 例が前医で診断が確定できなかったことによるものであった。入院からのフォローアップ期間は中央値 588 日 (IQR 280-1160 日) であった。発症から治療までの期間は、E 群で 1 日 (IQR 0-1)、D 群で 6 日 (IQR 5-8) であった。2 群間で年齢、性別に有意差は認めなかった ($p=0.5634$, $p=1.0000$)。治療前の再破裂に関しては、E 群で 8 例 (14.3%)、D 群で 5 例 (33.3%) と D 群で多い傾向を認めたが有意差は示さなかった ($p=0.1300$)。入院後の再破裂は、E 群では 3 例で見られたが、D 群では見られなかった。入院時の WFNS grade3 以下の比較的軽症例に関しては、E 群で 34 例 (60.7%)、D 群で 14 例 (93.3%) と D 群で有意に多く認めた ($p=0.0267$)。また、前方循環の割合は E 群で 39 例 69.6%、D 群で 8 例 53.3% であり有意差を示さなかった ($p=0.7247$)。動脈瘤の最大径やネック径においても、2 群間で有意差を示さなかった

($p=0.1925$, $p=0.6725$)。一方、アクセスルートに *vasospasm* を有した症例は、E 群で 2 例 (3.6%)、D 群で 5 例 (33.3%) と、D 群で有意に多かった ($p=0.0037$)。5 例中 1 例は、*vasospasm* が高度であり、改善が確認された 2 日後に治療を行った。Adjunctive technique に関しては、balloon assist が E 群で 18 例 (32.1%)、D 群で 7 例 (46.7%) といずれの群でも最も頻度が多く、次いで stent assist が E 群で 4 例 (7.1%)、D 群で 2 例 (13.3%) であった。Double catheter はいずれも 1 例ずつ (7.1%, 6.7%) であった。Adjunctive technique の有無には有意差はみられなかった (41.1% vs 60.0%, $p=0.2469$)。

術中合併症、術後有害事象を Table2 に示した。術中合併症として、症候性脳梗塞、血管解離、血管穿孔、脳出血が E 群ではそれぞれ 7 例、2 例、3 例、1 例の計 12 例 (21.4%) で、D 群ではそれぞれ 2 例、1 例、1 例、0 例の計 4 例 (26.7%) であった。合併症発症率に両群間で有意差は認めなかった ($p=0.7314$)。また、術中操作に伴う *vasospasm* を来した症例は両群ともなかった。術後有害事象としては、症候性 *vasospasm* 発生率は E 群で 13 例 (24.1%)、D 群で 2 例 (13.3%)、*vasospasm* に伴う脳梗塞の発生率は E 群で 10 例 (18.2%)、D 群で 2 例 (13.3%)、再治療率は E 群で 6 例 (10.7%)、D 群で 1 例 (6.7%) と、いずれも E 群で若干多いものの有意差は見られなかった ($p=0.4942$, $p=1.0000$, $p=1.0000$)。また、退院時の mRS に関しては、生活が自立し転帰良好とされる mRS2 以下は E 群で 30 例 (53.6%) だったのに対し、D 群で 11 例 (73.3%) であり、有意差はないものの、D 群で退院時の予後良好例が多い傾向がみられた

(Figure 1)。一方、転帰不良とされる mRS 5, 6 は E 群で 11 例 (19.6%) だったのに対し、D 群では 0 例であり、有意差はないが D 群で少ない傾向であった ($p=0.1047$)。

患者背景で差が見られた WFNS grade に対して傾向スコアマッチング法を行った後、同様に 2 群間の比較を行った。最終的に 30 例 (各々 15 例ずつ) が選出された。WFNS を含め、患者背景はいずれも有意差を示さなかった (Table 3)。術中合併症、術後有害事象についてもマッチング後も両群間で有意差を示さなかった (Table 4)。

考 察

本研究では、破裂囊状脳動脈瘤による SAH 患者を治療時期で発症 3 日目以内の E 群と発症 4-14 日目の D 群に分け、患者背景・動脈瘤の各種因子・アクセスルート上の vasospasm の有無・術中合併症・術後経過・退院時 mRS について比較した。D 群では、E 群と比較して発症時の WFNS grade 良好例が多く、治療時のアクセスルートに vasospasm を多く認めたが、術中・術後合併症や退院時 mRS など、治療成績に有意差は見られなかった。

先行研究では、治療のタイミングが遅れるほど治療成績は悪いと報告されている^{5,7)}。破裂脳動脈瘤に対する IVR の有効性を示した初めての RCT である ISAT のサブ解析結果の報告では、発症から 2 日以内に IVR を行った症例と比較して、5-10 日目で治療を行った症例で遅発性脳梗塞のリスクが 1.68 倍となった⁵⁾。また、治療から 1 年後に mRS3 以上の予後不良となる症例の割合は、2 日以内に治療したものと比較して 11 日目以降では 2.5 倍増加すると報告されていた。これは、治療待機中の再破裂が主な原因と考察されている。

同報告では、治療開始時期が2日目以内では再破裂率は0.7%であったものが、11日目以降になると5.8%と増加していた。同様に、459例の症例対照研究では、発症から6か月時点でのmRS3-6の割合が、発症から24時間以内では3.5%、1-3日では12.5%、4-10日、10日目以降では50%と治療が遅れるに従い予後不良となることが報告された⁸⁾。再破裂とvasospasmに対する治療介入の遅れが原因と考察されていた。本研究でも、有意差は示さなかったもののD群の方が治療前の再破裂率が高値であった。また、D群でアクセスルートへのvasospasmを高率に認めていた。しかし、1例以外は来院後早期にIVRが施行され、E群の治療成績と有意差は見られなかった。このことから、来院時すでにスパズム期となっていた症例においても、早期の治療介入が有効である可能性が示唆された。

また、本研究では、合併症発生率もD群とE群に差は見られなかった。破裂脳動脈瘤327例に対するIVRの治療時期に関する後方視的研究では、治療時にvasospasmが見られる確率は、発症0-2日目に治療した群と比較して、3日目以降では有意に高値であったが、手技による合併症に差は見られなかった⁸⁾。同様に、破裂脳動脈瘤510例に対する後方視的研究でも、12時間以内の超早期に治療した症例と48時間以内の症例、48時間以降の症例とを比較して術中合併症に差は見られなかった⁹⁾。また、治療時にアクセスルート上のvasospasmを認めた症例に対するIVRの報告では、88-91%でコイル塞栓が成功していた^{4,10)}。Kurataらは、IVR時にアクセスルート上にvasospasmを認めた11症例中、カテーテル挿入に伴う脳梗塞の発生は1例(9.1%)と報告した¹⁰⁾。119症例の治療時期の検討でも、

IVR は vasospasm の発生に影響しなかったと報告された¹¹⁾。以上のことから、治療時期による術中合併症の発生率に差はなく、特にアクセスルート上に vasospasm を認めても比較的良好な成績となっていることから、スパズム期の IVR は安全に行うことができると示唆された。

本研究は後方視的観察研究であり、2 群間における患者背景の違いを認めた。特に、入院時の WFNS grade1-3 の割合が D 群で有意に多かった。これが治療成績に影響した可能性は高く、バイアスを小さくするため傾向スコアマッチング法も用いて検討した。傾向スコアマッチング後の治療成績にも両群間で差は見られず、本研究においては早期 IVR とスパズム期 IVR の成績は同等であった。ただし、症例数が少なく、今後はさらに症例を蓄積する必要がある。また、vasospasm の評価はモダリティの違いによるバイアスが生じている可能性が否定できない。検査時期も症例事に異なることも成績に影響を及ぼしている可能性が考えられる。スパズム期の患者に対し、IVR 早期介入の有効性・安全性を示すためには、72 時間以内に治療を行った症例との比較の他、72 時間以降に待機的治療を行った症例と比較する前向き研究が必要と考えられた。

結語

発症 4 日目以降の囊状破裂脳動脈瘤に対する IVR では、アクセスルート上の vasospasm 所見は有意に多いが、治療成績は急性期と同等であった。スパズム期であっても、早期の IVR を考慮しても良いと考えられた。

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

文献

- 1) The Japan Stroke Society: Japanese Guidelines for the Management of Stroke 2015, 194
- 2) Brilstra EH, Rinkel GJ, Algra A, et al. Rebleeding, secondaryischemia, and timing of operation in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2000;55:1656-1660
- 3) Byrne JV. Acute endovascular treatment by coil embolization of ruptured intracranial aneurysms. *Ann R coll Surg Engl* 2001;83:253-257
- 4) Hope JK, Byrne JV, Molyneux AJ. Factors influencing successful angiographic occlusion of aneurysms treated by coil embolization. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:391-399
- 5) Dorhout Mees SM, Molyneux AJ, Kerr RS, et al. Timing of aneurysm treatment after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2012;43:2126-2129
- 6) Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:1305-1316
- 7) Timothy JP, Dowling RJ, Yan B, et al. Does treatment of ruptured intracranial aneurysms within 24 hours improve clinical outcome? *Stroke* 2011;42:1936-1945
- 8) Baltasvias GS, Byrne JV, Halsey J, et al. Effects of Timing of Coil Embolization after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage on

Procedural Morbidity and Outcomes. Neurosurgery 2000;47:1320-1329

9) Consoli A, Grazzini G, Renieri L, et al. Effects of Hyper-Early (<12 Hours) Endovascular Treatment of Ruptured Intracranial Aneurysms on Clinical Outcome. Interv Neuroradiol 2013;19:195-202

10) Kurata A, Suzuki S, Niki J, et al. Endovascular surgery for ruptured aneurysms with vasospasm. Interv Neuroradiol 2007;13 (Suppl 1):48-52

11) Wikholm G, Lindgren H, Rodriguez M, et al. Embolization with Guglielmi detachable coils during the period of increased risk for cerebral vasospasm: early outcome. Neuroradiology 2000;42:833-837

図表の説明

Figure1 退院時の mRS 0-2 の割合は、有意差を示さないものの、Delayed 群が Early 群と比較して多い傾向がみられた。

Table 1 Summary of clinical characteristics of 71 patients of aneurysmal SAH treated by IVR

	Total	Group E	Group D	p value
No. of patients	71	56	15	
Age, yrs				
Median	66.0	67.0	61.0	0.5634
IQR	50.0-77.0	50.0-78.8	52.0-71.0	
Sex, Female	55 (77.5%)	43 (76.8%)	12 (80.0%)	1.0000
WFNS grade 1-3	48 (67.6%)	34 (60.7%)	14 (93.3%)	0.0267
Rerupture before Tx	13 (18.3%)	8 (14.3%)	5 (33.3%)	0.1300
Location of ruptured AN, anterior	47 (66.2%)	39 (69.6%)	8 (53.3%)	0.3566
AN maximum size, mm				
Median	5.8	5.9	4.5	0.7247
IQR	4.0-8.7	4.2-8.7	4.0-6.9	
AN neck size, mm				
Median	2.9	2.9	2.8	0.6725
IQR	2.1-3.7	2.0-3.9	2.4-3.5	
Aspect ratio				
Median	1.53	1.54	1.41	0.1925
IQR	1.20-1.79	1.26-1.94	1.07-1.68	
Vasospasm at access route, Yes	7 (9.9%)	2 (3.6%)	5 (33.3%)	0.0037
Adjunctive technique, Yes	32 (45.1%)	23 (41.1%)	9 (60.0%)	0.2469
Balloon	25 (35.2%)	18 (32.1%)	7 (46.7%)	
Double catheter	2 (2.8%)	1 (1.8%)	1 (6.7%)	
Stent	6 (8.5%)	4 (7.1%)	2 (13.3%)	

AN aneurysm, APTT activated partial thromboplastin time, IQR interquartile range, PT-INR prothrombin time international normalized ratio

Table 2 Intra- and post-procedural Adverse Event of 71 patients of aneurysmal SAH treated by IVR

	Total	Group E	Group D	p value
Procedure-related complications				
Symptomatic CI	9 (12.7%)	7 (12.5%)	2 (13.3%)	
Arterial dissection	3 (4.2%)	2 (3.6%)	1 (6.7%)	
Vessel perforation	4 (5.6%)	3 (5.4%)	1 (6.7%)	
ICH	1 (1.4%)	1 (1.9%)	0	
Total	16 (22.5%)	12 (21.4%)	4 (26.7%)	0.7314
Postprocedural course				
Symptomatic vasospasm	15 (21.1%)	13 (24.1%)	2 (13.3%)	0.4942
CI due to vasospasm	12 (17.1%)	10/55 (18.2%)	2 (13.3%)	1.0000
Retreatment	7 (9.9%)	6 (10.7%)	1 (6.7%)	1.0000

CI cerebral infarction, ICH intracerebral hemorrhage

Table 3 Summary of clinical characteristics of 30 case-matched patients of aneurysmal SAH treated by IVR

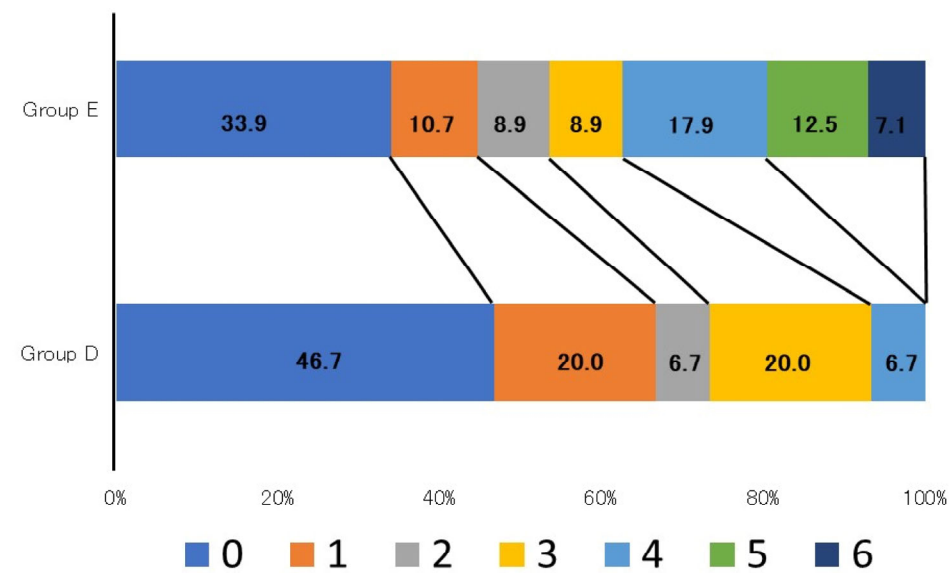
	Total	Group E	Group D	p value
No. of patients	30	15	15	
Age, yrs				
Median	610	57.0	61.0	0.9834
IQR	50.0-76.8	50.0-81.0	52.0-71.0	
Sex, Female	24 (80.0%)	12 (80.0%)	12 (80.0%)	1.0000
WFNS grade 1-3	28 (93.3%)	14 (93.3%)	14 (93.3%)	1.0000
Rerupture before Tx	6 (20.0%)	1 (6.7%)	5 (33.3%)	0.1686
Location of ruptured AN, anterior	18 (60.0%)	10 (66.7%)	8 (53.3%)	0.7104
AN maximum size, mm				
Median	4.9	5.2	4.5	1.0000
IQR	4.0-8.8	3.9-9.19	4.0-6.9	
AN neck size, mm				
Median	2.7	2.5	2.8	0.1912
IQR	2.2-3.3	1.9-3.2	2.4-3.5	
Aspect ratio				
Median	1.53	1.60	1.41	0.0850
IQR	1.27-1.75	1.44-1.96	1.07-1.68	
Vasospasm at access route, Yes	7 (23.3%)	2 (13.3%)	5 (33.3%)	0.3898
Adjunctive technique, Yes	14 (46.7%)	5 (33.3%)	9 (60.0%)	0.2723
Balloon	11 (36.7%)	4 (26.7%)	7 (46.7%)	
Double catheter	2 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	
Stent	2 (6.7%)	0	2 (13.3%)	

AN aneurysm, APTT activated partial thromboplastin time, IQR interquartile range, PT-INR prothrombin time international normalized ratio

Table 4 Intra- and post-procedural Adverse Event of 30 case-matched patients of aneurysmal SAH treated by IVR

	Total	Group E	Group D	p value
Procedure-related complications				
Symptomatic CI	5 (16.7%)	3 (20.0%)	2 (13.3%)	
Arterial dissection	1 (3.3%)	0	1 (6.7%)	
Vessel perforation	3 (10.0%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	
ICH	1 (3.3%)	1 (6.7%)	0	
Total	10 (33.3%)	6 (40.0%)	4 (26.7%)	0.6999
Postprocedural course				
Symptomatic vasospasm	5 (16.7%)	3 (20.0%)	2 (13.3%)	1.0000
CI due to vasospasm	4 (13.3%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)	1.0000
Retreatment	3 (10.0%)	2 (13.3%)	1 (6.7%)	1.0000
mRS 0-2 @ discharge	20 (66.7%)	9 (60.0%)	11 (73.3%)	0.6999

CI cerebral infarction, ICH intracerebral hemorrhage



mRS 0–2: Early 30 (53.6%) vs Delay 11 (73.3%), P value 0.2414