

を完全あるいは準完全に閉塞することができたという報告もあれば、完全閉塞率は54%であったという46報告の集計もあり<sup>32)</sup>、明らかにはされていない。このため、治療後も不完全閉塞や再発などについて経過を観察することが推奨される。

一方、開頭手術により治療された未破裂脳動脈瘤例の長期経過観察において、治療した脳動脈瘤の再発や新生した動脈瘤の破裂などによるくも膜下出血の発生率は10年で1.4%、20年で12.4%であったという報告があり<sup>31)</sup>、たとえクリッピングが完全でも、長期の経過観察が必要である。

推奨は次のようにまとめた。

- 血管内治療においては、治療後も不完全閉塞や再発などについて経過を観察することが推奨される。
- 開頭クリッピングの術後においても、長期間経過を追跡することが推奨される。

### III. 実際の未破裂脳動脈瘤治療におけるポイント up date

治療が適応された場合、合併症を最小限にすることが医療者の義務である。われわれの施設では主に開頭クリッピングを中心に行っているため、その際に注意している以下の点についてまとめる。

- ①血管内治療とクリッピングの使い分け
- ②術前評価
- ③術中操作と血圧管理、内視鏡・モニタリングの実用
- ④トレーニング
- ⑤治療リスクの高い症例に対する対応
- ⑥M&M評価とクリニカルインジケータの公開

#### 1. 血管内治療とクリッピングの使い分け

破裂脳動脈瘤においては、ISAT (International Subarachnoid Aneurysm Trial) により双方施行可能な瘤であれば血管内治療が開頭手術よりも予後良好例が多いことが実証された<sup>30)</sup>。しかしこの報告では、開頭手術の合併症が日本での報告よりも

優位に高いこと、また血管内治療の治療後の再破裂が多いことなどが問題となっている<sup>6)</sup>。未破裂脳動脈瘤に関してはこのような研究は未だなされておらず、いずれの治療が優れているかについて結論は出ていない。また、未破裂脳動脈瘤に対する血管内治療が本当に破裂を防止するかという疑問が残る。Ujii らの検討からも、未破裂脳動脈瘤では破裂脳動脈瘤に比較して dome/neck 比が低いものが多く<sup>33)</sup>、血管内治療に向いていない形状をしているものも多い。特に中大脳動脈瘤においてはコイル first の治療方針としても、コイルが不可能な例が多かったという報告がある<sup>42)</sup>。

現時点では筆者は基本的にクリッピングが十分低いリスク (重篤合併症率5%以下) で可能である例はクリッピングを推奨している。例外として、①脳底先端部動脈瘤で穿通枝が瘤と分離しにくいと判断されるもの、②前床突起近傍の内頸動脈瘤で特に瘤により前床突起の削除が困難となりうる症例、③比較的高齢者で特に血管内治療を希望する症例、などを血管内治療の適応としている。

一方で、いずれの治療でも治療困難な例がありうる。Wide neck でかつ穿通枝や分枝が動脈瘤と分かれにくいタイプ、巨大血栓化瘤などである。このような症例にはいずれかの治療を選択するというより、血行再建も含めたすべての手術手技、血管内手技をあわせた治療法を駆使して治療にあたらねばならない。

特に困難な脳血管病変の治療にはいずれの治療手段もなくてはならないものであり、うまく統合していくことが重要であると考える。

#### 2. 術前評価

術前評価として最も重要な情報は、まず動脈瘤および親動脈の形状から closure line を想定すること、さらに穿通枝と動脈瘤、neck との関係、また瘤の壁の厚さ、石灰化、血栓化等の情報が有用である。Closure line の想定には3次元画像が重要であり、それをもとに適当なクリップの選択をあらかじめ行っておく。穿通枝と瘤の評価には筆者はMRIのCISS、FIESTAなど細かく撮影したHeavy T2 imageを多用している。CTAやDSAでは動脈瘤の内腔を描出するため、一見離れてい

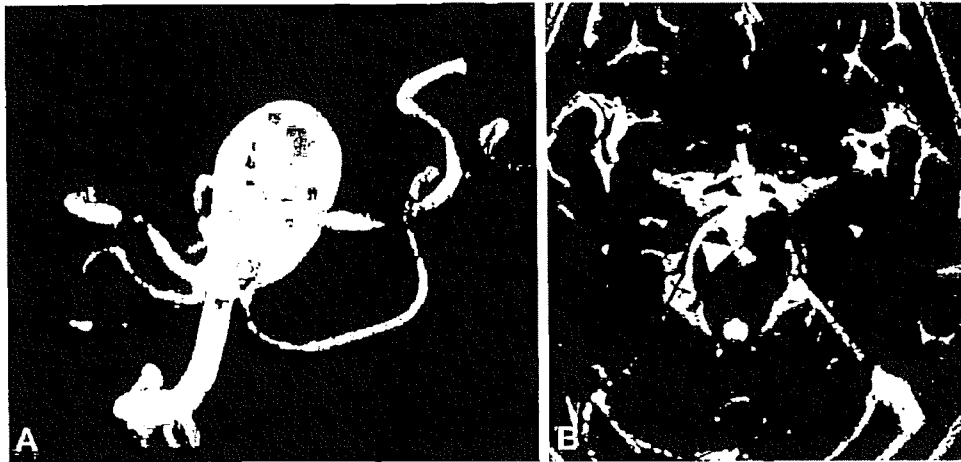


Fig. 1 Case illustrating the importance of FIESTA magnetic resonance imaging. Left basilar-suprerior cerebellar artery (SCA) aneurysm found in a healthy 72-year-old female. A: Three-dimensional angiography showed left posterior cerebral artery (PCA) seemed separated from aneurysm dome. B: FIESTA image showed PCA adjacent to the dome (arrow) and several perforators in the right side of the neck.

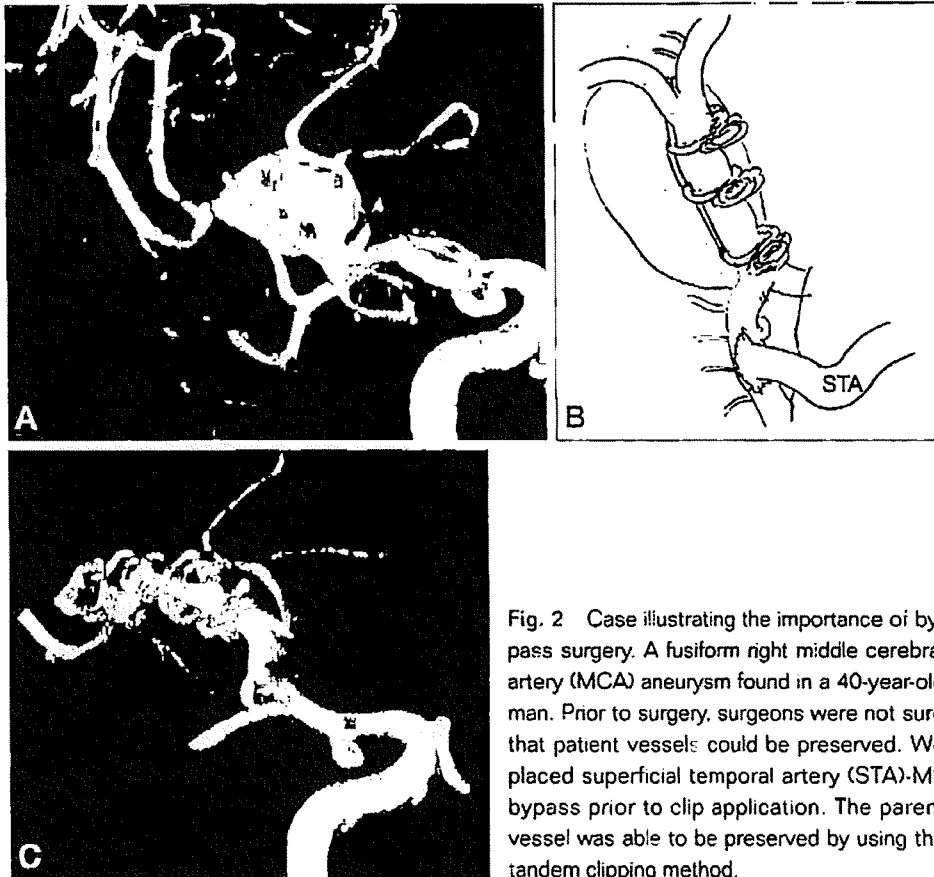


Fig. 2 Case illustrating the importance of bypass surgery. A fusiform right middle cerebral artery (MCA) aneurysm found in a 40-year-old man. Prior to surgery, surgeons were not sure that patient vessels could be preserved. We placed superficial temporal artery (STA)-M2 bypass prior to clip application. The parent vessel was able to be preserved by using the tandem clipping method.

るように見える穿通枝も瘤の壁に取り込まれたり近接していることも多い。Heavy T2 imageにてPACKSを用いて瘤周辺を詳細に検討すると、瘤

と細血管、穿通枝の関係がよく理解できる (Fig. 1)。特に瘤と細血管との間に髄液の高信号を認めれば分離できると判断され、信号がなければ分離

は困難であり、high flow bypass-flow diversion などなんらかの別の手立てをあらかじめ準備することができる。

また壁の厚さや硬さは現在筆者が用いている画像解像度では把握が困難であるが、将来高解像度のMRIやCTで内腔と壁周囲とをimage fusion技術を用いて検証することにより、壁の性状、血栓化などを知ることができるであろう。

### 3. 術中操作と血圧管理、内視鏡・モニタリングの実用

未破裂脳動脈瘤の治療は比較的高齢者になされることも多いため、虚血合併症を最小限にすることが重要である。特に術中の麻酔管理は血圧を下げすぎない配慮が極めて重要である。当院では平均血圧80以上、最高血圧110以上に保つことを目標にしている。

マイクロ手術操作はsharp dissectionを基本とし、静脈の徹底した温存、穿通枝の剝離、できる限り瘤全体を剝離してクリッピングを行うことを基本的要件とする。また安全なアプローチと余裕をもったクリッピングを施行するためには前床突起の削除、視神経管の開放、前錐体アプローチや複合錐体アプローチ、far lateral approachなどの基本的頭蓋底アプローチに習熟する必要がある<sup>13)</sup>。さらに浅側頭動脈やradial artery graftなどを用いたバイパス手技は複雑な動脈瘤を扱う場合、必須の手技である<sup>45,46)</sup>。虚血を来す可能性のある手術を安全に施行するために低い適応基準でできるように、常に短時間で確実、安全にできるバイパス手技を磨いていなければならない (Fig. 2)<sup>25)</sup>。

さらに、内視鏡は特に深部や内頸動脈周囲の瘤の穿通枝の確認、クリップの確認に非常に有用な器具である<sup>28,33)</sup>。内視鏡により不十分、また不適当なクリッピングが少なくとも10分の1の症例に発見される<sup>24)</sup>。

さらに生理機能モニタリングは術後合併症を減らすためになくてはならないものになりつつある。特にmotor evoked potential (MEP)は穿通枝障害の防止に非常に有用であることが実証されつつある<sup>44)</sup>。MEPの方法には大きく分けて脳表直接刺激、経頭蓋高電圧刺激の2種があるが、前者

のほうが持続して施行でき有効であると報告されている<sup>47)</sup>。

また最近では視神経周囲、特に前床突起周囲、上視床下部動脈部動脈瘤の治療において術後の視野・視力防止のためにvisual evoked potentialが有用であることが示されている<sup>12)</sup>。今後スタンダードになっていくと思われる。

術中の血流の確認も合併症を防ぎかつ完全な瘤の閉塞を確認する上で重要である。術中Dopplerや血管撮影は従来より使用されてきた方法であるが、近年indocyanine greenを用いた術中蛍光血管撮影ができる顕微鏡が開発され、特に動脈瘤クリッピングの際の穿通枝の温存確認に役立つと報告されている<sup>38)</sup>。

### 4. トレーニング

最終的に血管内治療の増加により開頭クリッピング術の数が減少し、また血管内で治療できない動脈瘤が開頭手術に回されてくる可能性がある。できる限り少ない症例の経験でも複雑な動脈瘤治療ができるように、術前に手術シミュレーションや経験数の少ない医師がトレーニングを積めるシステムを開発する必要がある。コンピュータ画面の中で手術を模擬したり、動脈瘤を観察したりする方法は開発されているが<sup>58)</sup>、実際に個々の動脈瘤でいかなるクリップを用いればclosure lineをしっかりと閉じることができるのかをあらかじめ検証できるシステムはない。またクリッピングという手技はapplierを用いてクリップという人工物を装着するという手技であり、hands-onでできるモデルがないとなかなか訓練は困難である。

現在当院では大野興業との共同で、脳動脈瘤の3次元モデル、中空モデルの作成を行い、その有用性を検証しているところである (Fig. 3)。

### 5. 治療リスクの高い症例に対する対応

Fig. 4に示すような大型の瘤で、来院時年齢が高いまたは身体状況が悪い場合、当院では内科的治療を優先している。ARB製剤による血圧下降および高脂血症の傾向があればスタチン投与により動脈瘤の安定化をはかる。症例は67歳女性、歩行不安定性で来院し、来院時modified Rankin

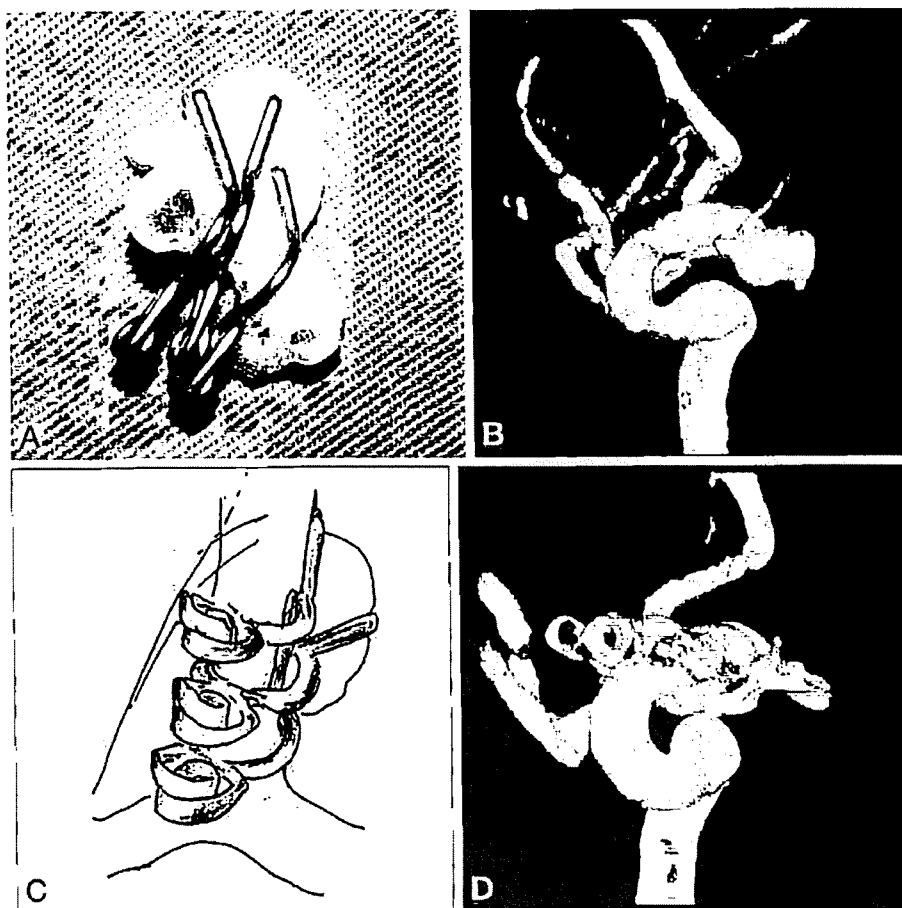


Fig. 3 Surgical simulation with elastic aneurysm models. Three-dimensional elastic aneurysm model (A) was created according to the 3 dimensional image (B) and tandem clipping was simulated. During surgery clipping was achieved in a similar fashion (C, D).

scale は3点であった。この患者の直達手術には SCA へのバイパスとクリッピングを要すると考えられ、治療により現時点より ADL (activities of daily living) の落ちる可能性は 30%以上と考えられた。当初より ARB とスタチンを投与し、3 年間経過は変化していない (Fig. 4)。

#### 6. Mortality & morbidity (M&M) 評価とクリニカルインジケータの公開

当院では入退院症例に関して月1回の M&M カンファランスを開き、合併症に Table 4 のようなレベル分けをし、その理由を徹底的に解明するよう努めている。また、未破裂脳動脈瘤の治療成績に関しては以下の項目について数値を公開し、また治療リスク群を表に分別し、それぞれの治療

総数と退院時 modified Rankin scale が 2 以上に悪化した例、または MMSE が 25 以下に低下した例を重篤合併症例として数値を示している ([http://www.ntt-east.co.jp/kmc/sinryo/10clinical\\_indicator.html](http://www.ntt-east.co.jp/kmc/sinryo/10clinical_indicator.html)) (Table 5)。

#### IV. 結 語

以上、2008 年に改定された脳ドックのガイドラインを中心に治療方針の検証、さらに治療に関して当院で行っている工夫を中心にまとめた。

今後新たなエビデンスが生み出されたところで治療指針の再検討が必要である。また、日本発のエビデンスを構築することが重要である。

治療において、開頭術に関してはモニタリング、

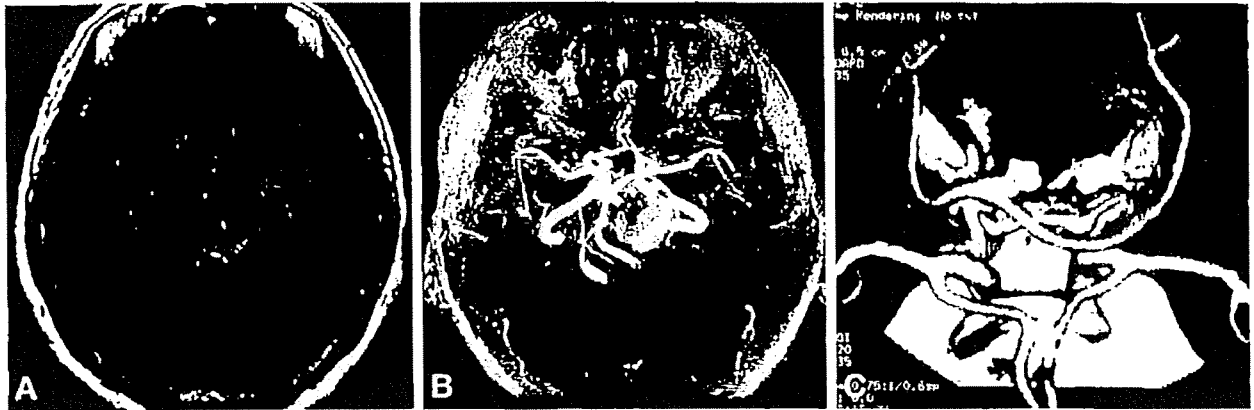


Fig. 4 Case illustrating possible medical treatment in elderly and/or patients in poor condition. This large thrombosed left basilar-SCA aneurysm was found in a 67-year-old female who presented with moderate gait difficulty due to brainstem compression and severe hearing difficulty. Direct management required STA-SCA anastomosis and clipping of the aneurysm after thrombectomy. The authors knew that the surgical morbidity is as high as 30% and assumed it was not justified to this case. Second opinion was refused by the patient and family. We decided to keep this patient on oral medication of ARB and statin. There has been no episode of bleeding nor change in the aneurysm for the last three years.

Table 4 Classification of morbidity and mortality at the Kanto Medical Center, NTT Ec.

Classification	Complication
Class 0	none
Class I	yes without sequels
A	avoidable
B	inevitable
Class II	yes with sequels & avoidable
Class III	yes with sequels inevitable

Table 5 Outcome of open management of the unruptured intracranial aneurysms at the Kanto Medical Center, NTT Ec.: number and percentage of morbidity

Location	Size	
	<10 mm	≥10 mm
Anterior circulation	0/61 (0%)	1/17 (5.9%)
Posterior circulation	none	1/3 (33%)

Morbidity=complication deteriorated modified Rankin scale worse than 1 and/or MMSE worse than 25

内視鏡をはじめ、バイパス術や頭蓋底の手技など、さらに血管内治療も組み合わせて、複雑な瘤でも安全に治療ができるようにすること、血管内治療に関してはステントを含めた新たな治療デバイスの開発に努める必要がある。

#### 文献

- 1) Aoki N, Beck JR, Kitahara T, Ohbu S, Soma K, Ohwada T, Cone RW, Fukui T : Reanalysis of unruptured intracranial aneurysm management : effect of a new international study on the threshold probabilities. *Med Decis Making* 21 : 87-96. 2001
- 2) Aoki N, Kitahara T, Fukui T, Beck JR, Soma K, Yamamoto W, Kamae I, Ohwada T : Management of unruptured intracranial aneurysm in Japan : a Markovian decision analysis with utility measurements based on the Glasgow Outcome Scale. *Med Decis Making* 18 : 357-364. 1998
- 3) Aoki N, Sakai M, Nakayama T, Fukuhara S, Ohta S, Kikuchi N, Oishi M, Kiuchi T, Nozaki K, Hashimoto N : u-SHARE : web-based decision support/risk communication tool for health-care consumers with unruptured intracranial aneurysms. *Medinfo* 12 : 1012-1016. 2007
- 4) Aoki T, Kataoka H, Ishibashi R, Nozaki K, Hashimoto N : Simvastatin suppresses the progression of experimentally induced cerebral aneurysms in rats. *Stroke* 39 : 1276-1285. 2008
- 5) Asari S, Ohmoto T : Natural history and risk factors of unruptured cerebral aneurysms. *Clin Neuro Neurosurg* 95 : 205-214. 1993
- 6) Barrow DL : Bad science ISAT : the impact on neurosurgical practice. *Clin Neurosurg* 51 : 126-131. 2004
- 7) Brilstra EH, Rinkel GJ, van der Graaf Y, Sluzewski M, Groen RJ, Lo RT, Tulleken CA : Quality of life after treatment of unruptured intracranial aneurysms by neurosurgical clipping or by embolisation with coils. A prospective, observational study.

- Cerebrovasc Dis 17 : 44-52, 2004
- 8) Brilstra EH, Rinkel GJ, van der Graaf Y, van Rooij WJ, Algra A : Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils : a systematic review. *Stroke* 30 : 470-476, 1999
  - 9) Chang HS : Simulation of the natural history of cerebral aneurysms based on data from the International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms. *J Neurosurg* 104 : 188-194, 2006
  - 10) Chang HS, Kirino T : Quantification of operative benefit for unruptured cerebral aneurysms : a theoretical approach. *J Neurosurg* 83 : 413-420, 1995
  - 11) Cheong JJ, Ghinea N, van Gelder JM : Estimating the annual rate of de novo multiple aneurysms : three statistical approaches. *Neurosurg Focus* 17 : E8, 2004
  - 12) Goto T, Tanaka Y, Kodama K, Kusano Y, Saka K, Hongo K : Loss of visual evoked potential following temporary occlusion of the superior hypophyseal artery during aneurysm clip placement surgery. Case report. *J Neurosurg* 107 : 865-867, 2007
  - 13) Heros RC : Lateral suboccipital approach for vertebral and vertebralbasilar artery lesions. *J Neurosurg* 64 : 559-562, 1986
  - 14) Higashida RT, Lahue BJ, Torbey MT, Hopkins LN, Leip E, Hanley DF : Treatment of unruptured intracranial aneurysms : a nationwide assessment of effectiveness. *AJNR Am J Neuroradiol* 28 : 146-151, 2007
  - 15) Horikoshi T, Akiyama I, Yamagata Z, Nukui H : Retrospective analysis of the prevalence of asymptomatic cerebral aneurysm in 4,518 patients undergoing magnetic resonance angiography--when does cerebral aneurysm develop? *Neurol Med Chir (Tokyo)* 42 : 105-112 ; discussion 113, 2002
  - 16) Houkin K, Nonaka T, Oka S, Koyanagi I : Inadequate website disclosure of surgical outcome of intracranial aneurysms. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 45 : 448-453, 2005
  - 17) Ingall T, Asplund K, Mahonen M, Bonita R : A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke* 31 : 1054-1061, 2000
  - 18) Johnston SC, Dudley RA, Gress DR, Ono L : Surgical and endovascular treatment of unruptured cerebral aneurysms at university hospitals. *Neurology* 52 : 1799-1805, 1999
  - 19) Johnston SC, Gress DR, Kahn JG : Which unruptured cerebral aneurysms should be treated? A cost-utility analysis. *Neurology* 52 : 1806-1815, 1999
  - 20) Johnston SC, Wilson CB, Halbach VV, Higashida RT, Dowd CF, McDermott MW, Applebury CB, Farley TL, Gress DR : Endovascular and surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms : comparison of risks. *Ann Neurol* 48 : 11-19, 2000
  - 21) Johnston SC, Zhao S, Dudley RA, Berman MF, Gress DR : Treatment of unruptured cerebral aneurysms in California. *Stroke* 32 : 597-605, 2001
  - 22) Juvela S, Porras M, Poussa K : Natural history of unruptured intracranial aneurysms : probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg* 93 : 379-387, 2000
  - 23) Juvela S, Poussa K, Porras M : Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms : a long-term follow-up study. *Stroke* 32 : 485-491, 2001
  - 24) Kalavakonda C, Sekhar LN, Ramachandran P, Hechl P : Endoscope-assisted microsurgery for intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 51 : 1119-1126 ; discussion 1126-1117, 2002
  - 25) Kamiyama H, Takahashi A, Houkin K, Mabuchi S, Abe H : Visualization of the ostium of an arteriotomy in bypass surgery. *Neurosurgery* 33 : 1109-1110, 1993
  - 26) King JT Jr, Berlin JA, Flammi ES : Morbidity and mortality from elective surgery for asymptomatic, unruptured, intracranial aneurysms : a meta-analysis. *J Neurosurg* 81 : 837-842, 1994
  - 27) King JT Jr, Yonas H, Horowitz MB, Kassam AB, Roberts MS : A failure to communicate : patients with cerebral aneurysms and vascular neurosurgeons. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76 : 550-554, 2005
  - 28) Kinouchi H, Yanagisawa T, Suzuki A, Ohta T, Hirano Y, Sugawara T, Sasajima T, Mizoi K : Simultaneous microscopic and endoscopic monitoring during surgery for internal carotid artery aneurysms. *J Neurosurg* 101 : 989-995, 2004
  - 29) Matsubara S, Hadeishi H, Suzuki A, Yasui N, Nishimura H : Incidence and risk factors for the growth of unruptured cerebral aneurysms : observation using serial computerized tomography angiography. *J Neurosurg* 101 : 908-914, 2004
  - 30) Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R : International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms : a randomised trial. *Lancet* 360 : 1267-1274, 2002
  - 31) 森田明夫, UCAS Japan 事務局 : シンポジウムⅧ : 神経疾患診断に IT をどう利用するか 4) オンライン登録による未破裂脳動脈瘤アウトカム研究. *臨床神経* 42 : 1188-1190, 2002
  - 32) Morita A, Fujiwara S, Hashi K, Ohtsu H, Kirino T : Risk of rupture associated with intact cerebral aneurysms in the Japanese population : a systematic review of the literature from Japan. *J Neurosurg* 102 : 601-606, 2005
  - 33) Morita A, Shin M, Sekhar LN, Kirino T : Endoscopic microsurgery : usefulness and cost-effectiveness in the consecutive experience of 210 patients. *Neurosurgery* 58 : 315-321 ; discussion 315-321, 2006
  - 34) Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Frazee J, Martin N, Vinuela F : Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms : 11 years' experience. *J Neurosurg* 98 : 959-966, 2003
  - 35) Murayama Y, Vinuela F, Duckwiler GR, Gobin YP, Guglielmi G : Embolization of incidental cerebral aneurysms by using the Guglielmi detachable coil system. *J Neurosurg* 90 : 207-214, 1999
  - 36) Nozaki K, Okubo C, Yokoyama Y, Morita A, Akamatsu R, Nakayama T, Fukuhara S, Hashimoto N : Examination of the effectiveness of DVD decision support tools for patients with unruptured cerebral aneurysms. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 47 : 531-536 ; discussion 536, 2007
  - 37) Otawara Y, Ogasawara K, Ogawa A, Yamadate K : Cognitive function before and after surgery in patients with unruptured intracranial aneurysm. *Stroke* 36 : 142-143, 2005

- 38) Raabe A, Beck J, Gerlach R, Zimmermann M, Seifert V : Near-infrared Indocyanine green video angiography : a new method for intraoperative assessment of vascular flow. *Neurosurgery* 52 : 132-139 ; discussion 139, 2003
- 39) Raaymakers TW : Functional outcome and quality of life after angiography and operation for unruptured intracranial aneurysms. On behalf of the MARS Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68 : 571-576, 2000
- 40) Raaymakers TW, Rinkel GJ, Limburg M, Algra A : Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysms : a meta-analysis. *Stroke* 29 : 1531-1538, 1998
- 41) Raghavan ML, Ma B, Harbaugh RE : Quantified aneurysm shape and rupture risk. *J Neurosurg* 102 : 355-362, 2005
- 42) Regli L, Uske A, de Tribolet N : Endovascular coil placement compared with surgical clipping for the treatment of unruptured middle cerebral artery aneurysms : a consecutive series. *J Neurosurg* 90 : 1025-1030, 1999
- 43) Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J : Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms : a systematic review. *Stroke* 29 : 251-256, 1998
- 44) Sasaki T, Kodama N, Matsumoto M, Suzuki K, Koino Y, Sakuma J, Endo Y, Oinuma M : Blood flow disturbance in perforating arteries attributable to aneurysm surgery. *J Neurosurg* 107 : 60-67, 2007
- 45) Sekhar LN, Natarajan SK, Ellenbogen RG, Ghodke B : Cerebral revascularization for ischemia, aneurysms, and cranial base tumors. *Neurosurgery* 62 : 1373-1408 ; discussion 1408-1310, 2008
- 46) Spetzler RF, Selman W, Carter LP : Elective EC-IC bypass for unclippable intracranial aneurysms. *Neurol Res* 6 : 64-68, 1984
- 47) Szelenyi A, Langer D, Beck J, Raabe A, Flamm ES, Seifert V, Deletis V : Transcranial and direct cortical stimulation for motor evoked potential monitoring in intracerebral aneurysm surgery. *Neurophysiol Clin* 37 : 391-398, 2007
- 48) Teunissen LL, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J : Risk factors for subarachnoid hemorrhage : a systematic review. *Stroke* 27 : 544-549, 1996
- 49) Tsutsumi K, Ueki K, Morita A, Kirino T : Risk of rupture from incidental cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 93 : 550-553, 2000
- 50) Tsutsumi K, Ueki K, Morita A, Usui M, Kirino T : Risk of aneurysm recurrence in patients with clipped cerebral aneurysms : results of long-term follow-up angiography. *Stroke* 32 : 1191-1194, 2001
- 51) Tsutsumi K, Ueki K, Usui M, Kwak S, Kirino T : Risk of subarachnoid hemorrhage after surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms. *Stroke* 30 : 1181-1184, 1999
- 52) Ujite H, Tamano Y, Sasaki K, Hori T : Is the aspect ratio a reliable index for predicting the rupture of a saccular aneurysm? *Neurosurgery* 48 : 495-502 ; discussion 502-493, 2001
- 53) Vindlachervu RR, Mendelow AD, Mitchell P : Risk-benefit analysis of the treatment of unruptured intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76 : 234-239, 2005
- 54) Wermer MJ, van der Schaaf IC, Algra A, Rinkel GJ : Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics : an updated meta-analysis. *Stroke* 38 : 1404-1410, 2007
- 55) Wermer MJ, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Algra A, Buskens E, Rinkel GJ : Follow-up screening after subarachnoid haemorrhage : frequency and determinants of new aneurysms and enlargement of existing aneurysms. *Brain* 128 : 2421-2429, 2005
- 56) Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras DG, Forbes GS, Thielens K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC : Unruptured intracranial aneurysms : natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362 : 103-110, 2003
- 57) Wirth FP, Laws ER Jr, Piepgras D, Scott RM : Surgical treatment of incidental intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 12 : 507-511, 1983
- 58) Wong GK, Zhu CX, Ahuja AT, Poon WS : Craniotomy and clipping of intracranial aneurysm in a stereoscopic virtual reality environment. *Neurosurgery* 61 : 564-568 ; discussion 568-569, 2007
- 59) Yamashiro S, Nishi T, Koga K, Goto T, Kajit M, Muta D, Kuratsu J, Fujioka S : Improvement of quality of life in patients surgically treated for asymptomatic unruptured intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78 : 497-500, 2007
- 60) Yasui N, Suzuki A, Nishimura H, Suzuki K, Abe T : Long-term follow-up study of unruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 40 : 1155-1159 ; discussion 1159-1160, 1997
- 61) Yonekura M : Small unruptured aneurysm verification (SUAVE Study, Japan)--interim report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 44 : 213-214, 2004
- 62) Yoshimoto Y : A mathematical model of the natural history of intracranial aneurysms : quantification of the benefit of prophylactic treatment. *J Neurosurg* 104 : 195-200, 2006
- 63) Yoshimoto Y : Publication bias in neurosurgery : lessons from series of unruptured aneurysms. *Acta Neurochir (Wien)* 145 : 45-48, 2003

## 未破裂脳動脈瘤の最新エビデンスと治療

Update evidence and treatments of unruptured cerebral aneurysms



横井俊浩 森田明夫 野崎和彦(写真)

Toshihiro Yokoi<sup>1</sup>, Akio MORITA<sup>2</sup> and Kazuhiko Nozaki<sup>1</sup>滋賀医科大学医学部脳神経外科学教室<sup>1</sup>, NTT 東日本関東病院<sup>2</sup>

◎未破裂脳動脈瘤の治療適応においては、未破裂脳動脈瘤自体のリスク、治療に伴うリスク、治療の有益性、各患者背景などを総合的に判断しなければならない。リスク評価においては、諸外国に比べて日本におけるくも膜下出血の頻度は高く、欧米のデータによらないわが国独自の解析が必要なため、UCAS Japan, UCAS IIなどの臨床研究が進行中であり、6,000例を超す登録症例から、年間出血率は約1%で、大きさや部位によりかなり異なることが明らかになりつつある。治療については、開頭術による治療のほか血管内治療が導入されているが、長期成績についての十分なデータはない。治療方針決定においては、未破裂脳動脈瘤を有することによるうつや不安、患者の社会的背景や家族のサポート体制なども考慮すべきである。また今後、脳動脈瘤の発生や増大にかかわる因子の解析により、あらたな治療法が開発される可能性もある。



Key word : 未破裂脳動脈瘤, 破裂率, 予防的治療, 合併症, 生活の質(QOL)

未破裂脳動脈瘤が予後不良なくも膜下出血の主原因であることより、その破裂率や予防的治療の是非については議論がある。治療適応においては、未破裂脳動脈瘤自体のリスク、予防的治療に伴うリスク、予防的治療の有益性、各患者の背景などを総合的に判断しなければならない。

本稿では、現在までの未破裂脳動脈瘤のリスクに関するエビデンス、治療成績と合併症、治療適応と治療選択、2008年脳ドックガイドラインなどを概説し、未破裂脳動脈瘤の治療について検討を加える。

## 未破裂脳動脈瘤自体のリスク評価

未破裂脳動脈瘤の発生率に関する研究として、Rinkelらは10例以上の症例を対象とした23論文(1955~1996年)を解析し、成人における未破裂脳動脈瘤の発生率は2.3%と報告している<sup>1)</sup>。日本における研究として、IwamotoらのHisayama Studyがある<sup>2)</sup>。それによると、福岡県久山町において観察した1,230例の剖検例(1962~1991年)では、57例(4.6%)に脳動脈瘤が認められ、そのう

ち27例(2.2%)が未破裂脳動脈瘤を有していた。これらの研究から、未破裂脳動脈瘤の頻度は、一般に成人の2~4%と推定される。

未破裂脳動脈瘤の破裂率に関する報告のなかでエビデンスレベルの高いものは少なく、過去の文献をまとめると、未破裂脳動脈瘤の自然歴は大きさや部位によってかなり異なり、サイズが大きいもの、症候性のもは破裂しやすいとされる。また、その他の破裂しやすい因子として年齢、女性、多発性、くも膜下出血の既往、喫煙、家族歴、不規則な瘤の形状、ブレブの存在、Dome-Neck aspect比の高いものなどがあげられる<sup>3-8)</sup>(表1, 2)。日本におけるくも膜下出血の発生頻度は欧米諸国と比べて高く、わが国独自のデータを得るために日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査(UCAS Japan)などの大規模臨床試験が行われている<sup>9)</sup>。

## 1. ISUIA研究

International Study of Unruptured Intracranial Aneurysm (ISUIA)が1998年に報告した年間破裂率はきわめて低く、その後の脳動脈瘤治療に大きな影響を与えた<sup>10)</sup>。この国際共同研究では、アメ



表 1 未破裂脳動脈瘤の年間破裂率(レトロスペクティブ)<sup>33)</sup>

	No. of cases	Annual rupture rate (%)			Affecting factors
Yasui(1997)	234pt, 303an	2.3			multiplicity symptomatic sex size, location
Rinkel(1998)	3,907pt×yr	1.9(1.5~2.4)			
		<1 cm : 0.7 >1 cm : 4.0			size
ISUIA(1998)		<10 mm	10~24 mm	>25 mm	
Group I	727pt, 977an	0.05	1	6.5	smoking, age, size
Group II	722pt	0.5	1		
Juvela(2000)	142pt, 181an	1.3			size
Tsutsumi(2000)	62pt	2.3			
Morita(2005)	911pt	2.7			size, posterior, symptomatic age, female, size, posterior, symptomatic, Japanese or Finnish
Wermer(2007)	4,705pt, 6,556an	0.6~1.3			

表 2 未破裂脳動脈瘤の年間破裂率(プロスペクティブ)<sup>33)</sup>

	No. of cases	Annual rupture rate (%)				
		<7 mm		7~12 mm	13~24 mm	>25 mm
		Group I	Group II			
ISUIA(2003)						
Cavernous IC	210pt	0	0	0	3.0	6.4
AC/MC/IC	1,037pt	0	0.3	0.5	2.9	8
Post·P-com	445pt	0.5	0.7	2.9	3.7	10
Yonekura(2004) =SUAVE : all<5 mm	329pt, 380an	0.8(0.2~3.8)				

リカ, カナダ, ヨーロッパの 53 施設において 2,621 例の患者が登録された。1998 年に発表されたレトロスペクティブ研究では、未破裂脳動脈瘤の自然歴を検討する目的で、①1,449 患者・1,937 動脈瘤、12,023 人・年について、②くも膜下出血の既往がない群(Group 1, 727 例)、③くも膜下出血で他の動脈瘤が治療された群(Group 2, 722 例)に分けて検討している。Group 1 で 10 mm 以下の脳動脈瘤の年間破裂率は 0.05% 以下であるのに対し、Group 2 では 0.5% と破裂率は 11 倍高くなった(表 1)。10 mm 以上の脳動脈瘤の年間破裂率は両群で約 1% であったが、Group 1 でも 25 mm を超える巨大脳動脈瘤では初年度での破裂率は 6% であり、動脈瘤の大きさと局在は、破裂の独立した危険因子であった。

この報告において、未破裂脳動脈瘤の破裂の可能性は、動脈瘤が 10 mm 以下であれば Group 1 と比較して Group 2 で若干高いものの、破裂率はきわめて低いことが示されたが、本研究では動脈瘤の局在に大きな偏りがあり、1,937 動脈瘤のうち 669 動脈瘤(34.5%)がいわゆる破裂しにくい硬膜

外の動脈瘤で(硬膜内の動脈瘤: ACA, MCA, PCA, VB=1,268 例, 硬膜外の動脈瘤: CCA, ICA=669 例)、各 group 間においても局在が異なり(Group 1: CCA, ICA=42%, Group 2: CCA, ICA=27%)、自然歴を反映していない可能性がある。なお、硬膜外の動脈瘤を除いて年間破裂率を算定すると、Group 1 で 10 mm 以下の脳動脈瘤の年間破裂率は 0.07%、10 mm 以上で 1.38%、Group 2 で 10 mm 以下の脳動脈瘤の年間破裂率は 0.6%、10 mm 以上で 0.72% となっている。

ISUIA から 2003 年に報告されたプロスペクティブな経過観察では、治療を行わなかった場合の自然経過と、開頭術と血管内塞栓術で治療した場合の mortality and morbidity を評価している(4,060 例を対象、治療を行わない群 1,692 例、開頭術群 1,917 例、血管内塞栓術群 451 例)<sup>11)</sup>。治療を行わない群(1,692 症例、2,686 瘤・平均 4.1 年、6,544 人・年)の観察データから、くも膜下出血の既往のない患者で、内頸動脈瘤、前交通動脈瘤、前大脳動脈瘤、中大脳動脈瘤での 5 年間の累積破裂率は動脈瘤サイズ別に、7 mm 以下 0%、7~12

mm 2.6%, 13~24 mm 14.5%, 25 mm 以上 40%であった。後方循環の動脈瘤、後交通動脈瘤では、同じ動脈瘤サイズ別でも破裂率は異なり、7 mm 以下 2.5%, 7~12 mm 14.5%, 13~24 mm 18.4%, 25 mm 以上 50%であった。これをもとに年間出血率を計算すると(表 2)、くも膜下出血の既往のない 7 mm 以下の未破裂脳動脈瘤のうち、内頸動脈-後交通動脈を除く Willis 輪前方の動脈瘤はほとんど破裂せず、後方循環系の脳動脈瘤では 0.5%となった。サイズが 7~12 mm の場合、前方循環系では 0.5%、後方循環系では 2.9%、13~24 mm の場合、前方循環系では 2.9%、後方循環系では 3.7%、25 mm 以上になると、前方循環系では 8%、後方循環系では 10%となる。これらの破裂率は、開頭術・血管内塞栓術の治療リスクと同等かそれ以上であったとしている。また、患者の年齢は開頭手術における治療予後の強い予測因子であり、動脈瘤の大きさと局在は開頭手術と血管内塞栓術ともに予後予測因子であった。

未破裂脳動脈瘤の頻度に関しては人種による差は明らかではないが、くも膜下出血発症率はフィンランドや日本において人口 10 万人当り 15~20 人程度で、他の地域よりも明らかに高いとされているため、未破裂脳動脈瘤の破裂率が人種別で異なる可能性もある。最近のメタ解析(19 論文の 4,795 患者, 26,122 人・年)では、未破裂脳動脈瘤の年間破裂率は 0.6~1.3%であり、5 mm 以下で 0.5%、5~10 mm で 1.2%、10 mm 以上で 1.5%であった<sup>7)</sup>。破裂率に影響を与える因子として有意なものは大きさ(5 mm 以上)、後方循環、症候性、日本およびフィンランドの動脈瘤であり、日本において脳動脈瘤の破裂率が高いことが示唆されている。

## 2. UCAS Japan

日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査(UCAS Japan)は、日本の未破裂脳動脈瘤の破裂率および治療リスクの把握を目的としている<sup>9)</sup>。治療例・経過観察例すべてにおいて順次前向きに調査するコホート調査であり、治療方針には制約を設けていない。2001 年 1 月より全国 404 施設において 6,646 例, 8,161 動脈瘤が登録されている。2007 年度報告では、6,632 例がフォローアップされているが、そのう

ち modified Rankin Scale(mRS) 0, 1 の 5,782 例, 6,831 動脈瘤について中間解析のデータが示され、男性 1,950 例, 女性 3,830 例, 平均年齢 62 歳(ISUIA: 55.1 歳)、多発例は 14.8%であった。動脈瘤発見のきっかけは、脳ドックスクリーニング 44%、頭痛の精査 44%、くも膜下出血の精査で発見されたもの 4%、症候性 4%、その他 2%であった。動脈瘤の部位は、中大脳動脈 34%、内頸動脈 33%、前交通動脈 14%、椎骨脳底動脈 11%で、動脈瘤の大きさは 3~4 mm 46%、5~6 mm 27%、7~9 mm 15%、10 mm 以上 12%で、平均 5.9 mm であった(ISUIA では平均 7.4 mm)。これによると年間破裂率は約 1%となっている。破裂に関与する因子として、脳動脈瘤の大きさと部位が重要であり、部位として前交通動脈瘤、後交通動脈瘤、脳底動脈瘤は破裂率が高いと中間報告されている。

## 3. SUAVE

小さな未破裂脳動脈瘤の自然経過を明らかにし、その治療指針を確立することを目的にした Small Unruptured Aneurysm Verification(SUAVE) Study がある<sup>12)</sup>。全国の 13 の国立病院が参加し、何らかの目的で検査がなされ、5 mm 以下の未破裂脳動脈瘤が発見された場合はすべての症例で手術などの処置は行わずに自然経過を観察することとし、登録後は 6 カ月, 12 カ月, 24 カ月, 36 カ月の最低 3 年間観察し、経過途中で動脈瘤サイズが 2 mm 以上または bleb を伴って増大する場合は、各施設の治療方針に任せられた。2000 年 10 月から 455 動脈瘤(393 患者)が登録されたが、75 例は監視委員会によって除外され、380 動脈瘤(329 患者)において平均 13.8 カ月の follow up がなされている(36 カ月 5 動脈瘤, 24 カ月 68 動脈瘤, 12 カ月 164 動脈瘤, 6 カ月 64 動脈瘤)。この間に 4 例の破裂(3 例は多発例, 1 例は単発例)を認め、年間破裂率は 0.8%となった。このほか 18 動脈瘤で 2 mm 以上の増大を認め、7 例で治療が行われた。破裂と動脈瘤の増大に関する重要な因子は、多発性、女性、年齢 70 歳以上、動脈瘤の局在(前交通動脈瘤、脳底動脈瘤)であり、多発動脈瘤では単発動脈瘤と比較して増大が早いと考えられた。

## 未破裂脳動脈瘤治療のリスク評価

疾患のリスクとともに治療に伴うリスクを評価することも重要である。一般に未破裂脳動脈瘤治療による合併症の発生率は報告や施設により大きく異なるが、およそ約 2~13%と報告されている<sup>9-11,13)</sup>。1998 年の ISUIA の報告では、未破裂脳動脈瘤治療に伴う合併症として、手術に関連した mortality and morbidity は、術後 30 日の時点で Group 1 : 17.5%, Group 2 : 13.6%, 術後 1 年目の時点で 15.7%, 13.1%で、外科手術の治療予後は年齢が独立した予測因子であった<sup>10)</sup>。2003 年の ISUIA のプロスペクティブ研究では、治療 1 カ月後の重篤な合併症(Rankin scale で 3 以上, MMSE24 で未満となったもの)の発生率は開頭術で 12%, 死亡率は 1.5%, 血管内治療で 7.3%, 1.8%であった<sup>11)</sup>。治療成績を悪化させる因子として、開頭術では動脈瘤の大きさ(12 mm 以上), 部位(後方循環), 症候性脳虚血の既往, 症候性動脈瘤, 血管内治療では動脈瘤の大きさ(12 mm 以上), 部位(後方循環)が報告されている。一方, 通常の大さの前方循環の脳動脈瘤の場合, 死亡率は 0.8%, 合併症発生率は 1.9%とする報告もあり<sup>13)</sup>。日本の UCAS Japan の中間解析においても, 2,600 例超の治療成績では, Rankin scale が 2 ポイント以上悪化する例は 5%以下であり<sup>9)</sup>。治療リスクは対象症例, 施設, 治療法などで大きく異なると思われる。

未破裂脳動脈瘤患者では多くは無症候性であり, 治療に伴う高次脳機能の変化にも注目する必要がある。ISUIA では高次脳機能の低下について解析しており, とくに高齢者で高率に高次脳機能の低下が発生していることを報告している<sup>11)</sup>。一方, 日本からは, 術前後の知能・記憶検査, 血流検査などを検討し, 未破裂脳動脈瘤開頭手術の術後に IQ の改善がみられたとの報告もある<sup>14)</sup>。また, 明らかな神経脱落症状のない患者における生活の質(quality of life : QOL)を評価するために, Short Form-36(SF-36)やうつスケールを用いた解析が行われ, Rankin scale などの神経学的評価だけでは拾うことができない精神的・心理的解析が行われている。未破裂脳動脈瘤の発見や治療により QOL が変化することは確かなよう<sup>15-17)</sup>。未破

裂脳動脈瘤をもつことで SF36 値が一般人に比較して低下したり<sup>17)</sup>。未破裂脳動脈瘤の術後に長年にわたり QOL が低下すること<sup>15)</sup>などが報告されている。未破裂脳動脈瘤などのように無症状の患者における治療成績として高次脳機能や QOL を評価することはきわめて重要であり, さらなる治療手技の進歩や改善により QOL の悪化を回避することが求められている。現在, 未破裂脳動脈瘤をもつ患者における QOL と費用対効果を検討するために, あらたに 1,059 例(1,230 個)の未破裂脳動脈瘤が前向きに追跡されている(UCAS II)<sup>9)</sup>。

## 未破裂脳動脈瘤治療の有用性評価

未破裂脳動脈瘤の年間破裂率などの疾患に伴うリスク, 治療に伴う合併症の発生率などの治療リスク, 患者の年齢や家族歴などの患者側の因子などを勘案しながら治療選択が行われている。これらの因子解析をさらに細かく設定することにより, 個々の患者におけるリスク・ベネフィット分析が可能となる。また, 社会における治療の有用性についての費用対効果解析も行われている。

治療による疾患リスク軽減効果が大きく, 治療に伴う合併症リスクを十分に上回れば, その治療は有用であるとされる。また, 疾患リスク軽減効果は年齢が若いほど大きくなる。したがって, 疾患リスク, 治療リスク, 患者の年齢はリスク・ベネフィット分析において重要な因子となる。年間破裂率 1%で治療合併症が 5%以内であれば, 70 歳以下では治療の有効性が認められ, 破裂率が高ければ治療合併症率が高くても有効な治療となるが<sup>18)</sup>。ISUIA の破裂率と治療合併症のリスクをもとに計算すると, 前方循環 7 mm 未満の動脈瘤治療はリスク・ベネフィット上, 有効性がなくなる<sup>19)</sup>。最近, 新生脳動脈瘤のリスクや未破裂脳動脈瘤をもつことで QOL が低下することなどを盛り込んだ詳細な費用対効果解析が行われ, 50 歳では 0.3~3.5%の年間破裂率の動脈瘤すべてに対して有用な治療とされ, 70 歳では男性では 1%以下, 女性では 0.5%以下の年間破裂率の動脈瘤において有用ではないとしている<sup>20)</sup>。しかし, わが国において欧米での疾患リスクと治療リスクを用いた議論を行うことには慎重でなければならない。ま

た、これらの分析にはさまざまな仮定や条件が算入されており、患者背景により設定条件が大きく異なることにも留意すべきである。

脳ドックなどで行われている未破裂脳動脈瘤のスクリーニングが有用であるかどうかを検討するために、その費用対効果を分析した論文によると、治療合併症 10%、くも膜下出血の死亡率 50%、未破裂脳動脈瘤の有病率 3% と仮定した場合、未破裂脳動脈瘤の年間破裂率が 2% であればスクリーニングとして意義があり、0.5% では効果はないとしている<sup>21)</sup>。

### 未破裂脳動脈瘤の治療選択

未破裂脳動脈瘤に対する治療法として、おもに開頭による脳動脈瘤ネッククリッピング術、血管内治療による脳動脈瘤塞栓術がある。治療の選択において治療の優劣を決定する因子として、治療効果とその持続性、治療に伴う合併症率、治療に伴う費用などがあげられる。最近、破裂脳動脈瘤において、血管内治療と開頭手術のいずれでも可能な患者において治療成績を比較した International Subarachnoid (ISAT) の長期成績が報告され、血管内治療における再治療率や再出血率が問題となっている<sup>22)</sup>。しかし、未破裂脳動脈瘤において両者を比較したエビデンスは乏しく<sup>23)</sup>、いずれかの治療法が適応されるべき動脈瘤の部位、形状、大きさなども明らかになりつつあり、すべての動脈瘤を含めた単純な比較は行われるべきではない。

未破裂脳動脈瘤に対して血管内治療を行った場合の長期成績に関する報告は少ない。Guglielmi Detachable Coil (GDC) を用いた未破裂脳動脈瘤に対する血管内治療の根治性については約 50~90% とされ、動脈瘤の大きさ、血栓の有無、形状などにより左右される<sup>16,24)</sup>。Murayama らは、small aneurysm with small neck の再開通率は 5.1% と低く、根治性が期待されるが、small aneurysm with wide necks : large : giant aneurysm では再開通率はそれぞれ、20%、35.3%、59.1% と報告している<sup>24)</sup>。GDC などの bare platinum coil では、塞栓率が通常 20~30% 程度にしかならないため、塞栓率を向上させること、瘤への in-flow を抑えることにより成績の向上を図る工夫が必要である。また、

GDC 後、さまざまな種類の coil の開発が行われており、欧米では、ステント支援や器質化 coil の使用、液体塞栓物質の使用などが先行して試みられ、bare platinum coil のみでは十分な結果が期待できない動脈瘤に対しても良好な初期成績が報告されつつある<sup>25-28)</sup>。しかし、開頭手術と比較した場合、血管内治療を施された未破裂脳動脈瘤例の長期にわたる破裂予防効果は現時点では示されておらず、長期経過観察が必要である。

一方、開頭術により治療された未破裂脳動脈瘤の再発や新生した動脈瘤の破裂などによるくも膜下出血の発生率が 10 年で 1.4%、20 年で 11.4% であったとの報告もあり<sup>29)</sup>、開頭術においても長期の経過観察が必要である。

### 脳動脈瘤研究

近年、HMG-CoA 還元酵素阻害薬服用によりヒトの腹部大動脈瘤の増大抑制、破裂による死亡率の軽減効果が得られたとの報告をもとに、小さな腹部大動脈瘤に対する HMG-CoA 還元酵素阻害薬を用いた薬物治療が推奨されている<sup>30)</sup>。脳動脈瘤に関しては、実験的脳動脈瘤の動物モデルにおいて、HMG-CoA 還元酵素阻害薬などの薬剤の投与で、動脈瘤の増大が抑制されたという報告がなされた<sup>31)</sup>。また、脳動脈瘤を有する家系の解析から、脳動脈瘤の発現が特定の遺伝子領域に連鎖することが報告されつつあり、さらに腹部大動脈瘤などと同じ遺伝子領域に連鎖することも報告されている<sup>32)</sup>。今後、脳動脈瘤の発生や増大にかかわる因子を抑制するあらたな治療法が開発される可能性がある。

### おわりに

未破裂脳動脈瘤の治療選択においては、わが国で解析されつつある年間破裂率などの疾患に伴うリスク、治療に伴う合併症の発生率などの治療リスク、患者の年齢や家族歴などの患者側の因子などを総合的に判断する必要がある。また、未破裂脳動脈瘤の診断に伴って生じるうつ症状や不安、各患者の社会的背景や家族のサポート体制なども考慮すべきであり、破裂率や合併症のリスクに基づいた単純な分析だけで個々の動脈瘤の治療方針

表 3 脳ドックのガイドライン2008(抜粋)

- 未破裂脳動脈瘤が発見された場合、年齢・健康状態などの患者の背景因子、サイズや部位・形状など病変の特徴、未破裂脳動脈瘤の自然歴、および施設や術者の治療成績を勘案して、治療の適応を検討することが推奨される。なお、治療の適否や方針は十分なインフォームドコンセントを経て決定されることを推奨する(グレード B)
- 未破裂脳動脈瘤の自然歴(破裂リスク)から考察すれば、原則として患者の余命が10~15年以上ある場合に、下記の病変について治療を検討することが推奨される(グレード C1)
  - ① 大きさ5~7mm以上の未破裂脳動脈瘤
  - ② 5mm未満であっても、
    - A)症候性の脳動脈瘤
    - B)後方循環、前交通動脈、および内頸動脈-後交通動脈部などの部位に存在する脳動脈瘤
    - C)Dome neck aspect 比が大きい、不整形、ブレブを有するなどの形態的特徴をもつ脳動脈瘤
- 開頭手術や血管内治療などの外科的治療を行わず経過観察する場合は、喫煙、大量の飲酒を避け、高血圧を治療する(グレード A)。経過観察する場合は半年から1年ごとの画像による経過観察を行うことが推奨される(グレード C1)
- 経過観察で瘤の拡大や変形、症状の変化が明らかとなった場合、治療に関して再度評価を行うことが推奨される
- 血管内治療においては、治療後も不完全閉塞や再発などについて経過を観察することが推奨される(グレード B)
- 開頭クリッピングの術後においても、長期間経過を追うことが推奨される(グレード C1)

を決定することはできない。表3に、最近発表された“脳ドックのガイドライン2008”における未破裂脳動脈瘤に関する部分を抜粋した。

文献

<p>1) Rinkel, G. J. et al. : <i>Stroke</i>, <b>29</b> : 251-256, 1998.</p> <p>2) Iwamoto, H. et al. : <i>Stroke</i>, <b>30</b> : 1390-1395, 1999.</p> <p>3) Yasui, N. et al. : <i>Neurosurgery</i>, <b>40</b> : 1155-1159, 1997.</p> <p>4) Juvela, S. et al. : <i>J. Neurosurg.</i>, <b>93</b> : 379-387, 2000.</p> <p>5) Raghavan, M. L. et al. : <i>J. Neurosurg.</i>, <b>102</b> : 355-362, 2005.</p> <p>6) Morita, A. et al. : <i>J. Neurosurg.</i>, <b>102</b> : 601-606, 2005.</p> <p>7) Wermer, M. J. et al. : <i>Stroke</i>, <b>38</b> : 1404-1410, 2007.</p> <p>8) Clarke, M. : <i>Neuroradiology</i>, <b>50</b> : 653-664, 2008.</p> <p>9) Morita, A. : <i>Rinsho Shinkeigaku</i>, <b>42</b> : 1188-1190, 2002.</p> <p>10) The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators : <i>N. Engl. J. Med.</i>, <b>339</b> : 1725-1733, 1998.</p> <p>11) Wiebers, D. O. et al. : <i>Lancet</i>, <b>362</b> : 103-110, 2003.</p> <p>12) Yonekura, M. : <i>Neurol. Med. Chir.(Tokyo)</i>, <b>44</b> : 213-214, 2004.</p> <p>13) Raaymakers, T. W. et al. : <i>Stroke</i>, <b>29</b> : 1531-1538, 1998.</p> <p>14) Otawara, Y. et al. : <i>Stroke</i>, <b>36</b> : 142-143, 2005.</p> <p>15) Raaymakers, T. W. : <i>J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry</i>, <b>68</b> : 571-576, 2000.</p>	<p>16) Brilstra, E. H. et al. : <i>Cerebrovasc. Dis.</i>, <b>17</b> : 44-52, 2004.</p> <p>17) Yamashiro, S. et al. : <i>J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry</i>, <b>78</b> : 497-500, 2007.</p> <p>18) Chang, H. S. and Kirino, T. : <i>J. Neurosurg.</i>, <b>83</b> : 413-420, 1995.</p> <p>19) Aoki, N. et al. : <i>Med. Decis. Making</i>, <b>21</b> : 87-96, 2001.</p> <p>20) Greving, J. P. et al. : <i>Neurology</i>, <b>73</b> : 258-265, 2009.</p> <p>21) Yoshimoto, Y. and Wakai, S. : <i>Stroke</i>, <b>30</b> : 1621-1627, 1999.</p> <p>22) Molyneux, A. J. et al., ISAT Collaborators : <i>Lancet Neurol.</i>, <b>8</b> : 427-433, 2009.</p> <p>23) Higashida, R. T. et al. : <i>AJNR Am. J. Neuroradiol.</i>, <b>28</b> : 146-151, 2007.</p> <p>24) Murayama, Y. et al. : <i>J. Neurosurg.</i>, <b>98</b> : 959-966, 2003.</p> <p>25) Wakhloo, A. K. et al. : <i>Neurosurgery</i>, <b>43</b> : 377-379, 1998.</p> <p>26) Cekirge, H. S. et al. : <i>Neuroradiology</i>, <b>48</b> : 113-126, 2006.</p> <p>27) Molyneux, A. J. et al. : <i>AJNR Am. J. Neuroradiol.</i>, <b>25</b> : 39-51, 2004.</p> <p>28) Ishii, A. et al. : <i>Neurosurgery</i>, <b>63</b> : 1071-1077, 2008.</p> <p>29) Tsutsumi, K. et al. : <i>Stroke</i>, <b>30</b> : 1181-1184, 1999.</p> <p>30) Baxter, B. T. et al. : <i>Circulation</i>, <b>117</b> : 1883-1189, 2008.</p> <p>31) Aoki, T. et al. : <i>Stroke</i>, <b>39</b> : 1276-1285, 2008.</p> <p>32) Ruijgrok, Y. M. et al. : <i>Cardiovasc. Pathol.</i>, <b>17</b> : 40-47, 2008.</p> <p>33) 森田明夫 : <i>脳神経外科</i>, <b>37</b> : 399-411, 2009.</p>
--	--

\* \* \*

## 破裂脳動脈瘤塞栓術 — 10年間の治療成績 —

中澤 拓也<sup>1</sup>, 吉村 弥生<sup>2</sup>, 横井 俊浩<sup>1</sup>  
五十棲孝裕<sup>2</sup>, 竹市 康裕<sup>3</sup>, 野崎 和彦<sup>1</sup>

### Ten-year Experience of Endovascular Treatment for Ruptured Cerebral Aneurysms

Takuya NAKAZAWA, M.D.,<sup>1</sup> Yayoi YOSHIMURA, M.D.,<sup>2</sup> Toshihiro YOKOI, M.D.,<sup>1</sup>  
Takahiro ISOZUMI, M.D.,<sup>2</sup> Yasuhiro TAKEICHI, M.D.,<sup>3</sup> and Kazuhiko NOZAKI, M.D.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, Shiga University of Medical Science, Otsu, Shiga, and  
<sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Dai-Ni Okamoto General Hospital, Uji, Kyoto, and <sup>3</sup>Department  
of Neurosurgery, Otsu Red-cross Hospital, Otsu, Shiga, Japan

**Summary:** Although endovascular coil embolizations have increased in number, open surgery is still predominant for the treatment of ruptured cerebral aneurysms in Japan, partly because there are not enough follow-up results of endovascular coil embolization to discuss long-term outcomes of the procedure. We retrospectively analyzed radiological and clinical results in patients with ruptured cerebral aneurysms treated with coil embolization. From 1997 to 2006, 100 patients with ruptured intracranial aneurysms were treated with endovascular coil embolization. Clinical records and radiological findings of all these patients were retrospectively checked till the end of 2007. Thirty-one patients were 70 years or over in age, and 39 patients were in WFNS grade IV or V on admission. Although this cohort was older and higher in WFNS grade than in other reports, initial and follow-up results were the same. Mean follow-up periods were 42.1 months.

Fifteen patients died during follow-up, and 76 patients showed complete obliterations of the aneurysm by the initial procedure. We experienced 10 major recurrences that needed retreatment, and 1 patient suffered from rebleeding while a retreatment was scheduled. Seven recurrent aneurysms were 10 mm or more in diameter at the initial treatment. The second treatment was successfully performed in 5 patients without complications or recurrences during 38 months of mean follow-up after the second procedure. One patient with a large basilar tip aneurysm suffered from a late regrowth of the aneurysm at 2.5 years after an initial tight packing, for which 4 additional treatments were performed.

Endovascular treatment of ruptured cerebral aneurysms with coils seems to have good clinical and radiological results. However, the risk of regrowth, which results in bleeding, may continue until late follow-up periods, particularly in aneurysms more than 10 mm. Retreatment should be considered as soon as possible when major recurrence, which permits additional coils, occurs.

#### Key words:

- subarachnoid hemorrhage
- cerebral aneurysm
- endovascular treatment
- long-term follow-up

Surg Cereb Stroke  
(Jpn) 38: 7-11, 2010

<sup>1</sup>滋賀医科大学 脳神経外科, <sup>2</sup>第二岡本総合病院 脳神経外科, <sup>3</sup>大津赤十字病院 脳神経外科(受稿日 2009.3.1)(脱稿日 2009.9.30)[連絡先: 〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町 滋賀医科大学 脳神経外科 中澤拓也]Address correspondence: Takuya NAKAZAWA, M.D.,

## はじめに

本邦で Guglielmi detachable coil (GDC) (Boston Scientific, Natick, MA, USA) が 1997 年に保険認可を受け、使用され始めてから 10 年以上が経過した。破裂脳動脈瘤に対する瘤内塞栓術は増加傾向にはあるものの、くも膜下出血の初期治療のほとんどを脳神経外科医が行うわが国においては、開頭術も依然多くの症例に対して行われている。

一方欧米では、International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) の結果<sup>7)</sup>において、くも膜下出血症例では脳血管内治療が開頭術よりも予後が良好であることが示されるとともに、bioactive coil や頭蓋内ステントなど塞栓術の効果を高める機材の開発で脳動脈瘤治療において脳血管内治療の占める割合が増大している<sup>12)</sup>。本邦でも、bioactive coil が使用可能となり、離脱型コイルも 5 社を超え、選択肢は広がっている。その結果、それぞれのコイルの特性を利用した塞栓が可能となり、ネックリモデリングやダブルカテーテルテクニックといった技術や機材の改善とともに、その適応は拡大しつつある。

2006 年までの 10 年間でわれわれが経験した破裂脳動脈瘤に対する塞栓術において、術後 1 年以上経過した症例(平均観察期間 3 年 6.1 カ月)が 100 例を超えたので、その全例につき治療成績を検討した。

## 対象と方法

対象：本邦において GDC が使用可能となった 1997 年から 2006 年までに破裂脳動脈瘤に対し、瘤内塞栓術を施行した 100 例とした。

適応：破裂脳動脈瘤症例に対しては、基本的には開頭ネッククリッピングが第一選択であったが、コイル塞栓術の適応については、部位、年齢、重症度などを考慮して症例ごとに検討した。

脳血管内治療：できるだけ単純な手技を行ったが、必要に応じてバルーンネックリモデリングテクニック、ダブルカテーテルテクニックやステントの併用などの応用手技も用いた。治療の目標として容積塞栓率 25% 以上を目指したが、コイルが動脈瘤内に収まりきらなくなる場合や、マイクロカテーテルが親血管に押し出されてきた時点で終了とした。抗凝固は治療開始時にはカテーテル内のヘパリン加生食による還流のみとし、動脈瘤内に 1 本目のコイルが留置されたのちにヘパリンを全身投与した。ヘパリン投与は activated clotting time (ACT) が、投与前値の 2 から 3 倍となる量とした。

術後管理：術後の抗凝固療法はヘパリンを 48 時間程度使用し、抗血小板剤を少なくとも 3 カ月は使用した。MRA にて半年に 1 回の経過観察に加え、頭部単純撮影に

**Table 1** Ages of 100 patients at treatment stratified by decade

Age (yrs)	No. of patients
30-39	5
40-49	7
50-59	31
60-69	26
70-79	17
≥80	14

によるコイル形状の観察を 3 カ月ごとに行った。再開通が疑われず、コイルの形状が安定していれば、適宜観察の間隔を延長した。頭部単純撮影においてコイルの形状に変化がみられた場合や、MRA にて再開通が疑われた場合には、脳血管撮影を行い、再開通の程度を確認した。再開通を認めた場合には可及的に再治療を施行するように努めた。

## 結 果

症例の分布：100 例に対して、再治療を含めて 109 回の塞栓術を施行した。性別は女性 67 例、男性 33 例であった。年齢分布 (Table 1) は 30 代が 5 例、40 代が 7 例、50 代が 31 例、60 代が 26 例、70 代が 17 例、80 代が 14 例で、70 歳以上が 31% と高齢者を多く治療している結果であった。WFNS (World Federation of Neurological Surgeons) grade (Table 2) は、I が 24%、II が 27%、III が 10%、IV が 14%、V が 25% で、IV、V の重症例が 39% にのぼった。動脈瘤の部位別の内訳を Table 3 に示す。前方循環と後方循環はそれぞれ 64 : 36 であり、発生頻度と比べて後方循環が多い傾向であった。

適応の変化：ISAT 報告以前の 5 年間に行われたコイル塞栓術は 22 例であったが、ISAT 後の 5 年間では 78 例にコイル塞栓術が行われた。ISAT 以前には後方循環の動脈瘤あるいは傍突起部内頸動脈瘤以外でコイル塞栓術が選択されたのは 70 歳以上の高齢者か grade IV、V の重症例に限られた。

治療内容の変化：使用されたコイルはほとんどが GDC で、7mm を超える動脈瘤に対しては必要に応じて GDC-18 を用いたが、原則として GDC-10 を用いた。バルーンを用いたネックリモデリングを 7 例にダブルカテーテルテクニックを直径が 10mm を超える不整形動脈瘤 2 例に対して行い、またステントを併用した塞栓術も椎骨・脳底動脈系動脈瘤の 3 例において行われた。98 例で、動脈瘤は良好な閉塞が得られた。不完全閉塞 2 例のうち 1 例は開頭術を追加することで治癒を得たが、1 例は再破裂により死亡した。

症候性脳血管攣縮に対しては血管形成術や塩酸フェスジ

**Table 2** WFNS grade at treatment

WFNS grade	No. of patients
I	24
II	27
III	10
IV	14
V	25

ルの局所動注を積極的に適応したが、実際に必要となったのは4例であった。

合併症：総計109回の治療のうち初回治療時に5例と再治療において1例の合計6例(5.5%)で認めた。虚血性合併症が2例あり、出血性合併症は3例で、コイルによるものが2例(うち1例は追加塞栓術時)、マイクロカテーテルによるものが1例であった。他にコイル破損(アンラベル)が1例あった。6例中3例で新たな症状を呈し、2例は死亡した。

再発と再治療：頭部単純写とMRAで定期的に観察した結果、コイル追加が可能なほどの動脈瘤の再発は10例に認めた。10例中7例が長径10mm以上の動脈瘤で、ネックサイズが4mm以上の動脈瘤が7例、解剖学的に血流の方向が動脈瘤内に向いている症例が8例であった。また10例中2例に動脈瘤の明らかな増大を伴った。7例に対しては再治療を行い、2例は経過観察中であり、残りの1例は再治療を計画ににくも膜下出血をきたし、死亡した。再治療を行った7例中5例では再治療後(平均観察期間3年2カ月)においても再開通を認めていない。49歳男性のくも膜下出血 grade 2で発症した長径12mmの脳底動脈先端部動脈瘤の症例においては、30カ月後に再開通をきたし、再治療を行ったにもかかわらず、さらに動脈瘤の再増大がみられ、5度の塞栓を行ったが、いまだに増大が制御されていない(Fig. 1)。

長期成績：76例(平均観察期間4年2カ月)は再治療の必要なく動脈瘤が制御され、再治療の5例を含めると、81症例においてコイル塞栓術によって動脈瘤は再出血、再増大、再開通を認めなかった。長期成績をTable 4に示す。good recovery (GR), moderate disability (MD)の予後良好例が、67%であった。15例の死亡例のうち、5例は心不全や癌などによる死亡であった。死亡、vegetative (V), severe disability (SD)といった予後不良例の75.8%が grade IV, Vの重症例であった。

## 考 察

GDCは1995年に米国においてFood and Drug Administration (FDA)の認可をうけ、その2年後の1997年には

**Table 3** Aneurysm locations

	Site of aneurysm	No. of patients	Total
Anterior circulation	IC-PC	19	64
	IC-paraclinoid	12	
	IC top	5	
	MC bifurcation	6	
	Acom	19	
	Azygos top	2	
Posterior circulation	Other	1	36
	BA top	15	
	BA-SCA	4	
	BA-AICA	3	
	VA-PICA	5	
	VA union	1	
Total	Other	8	100

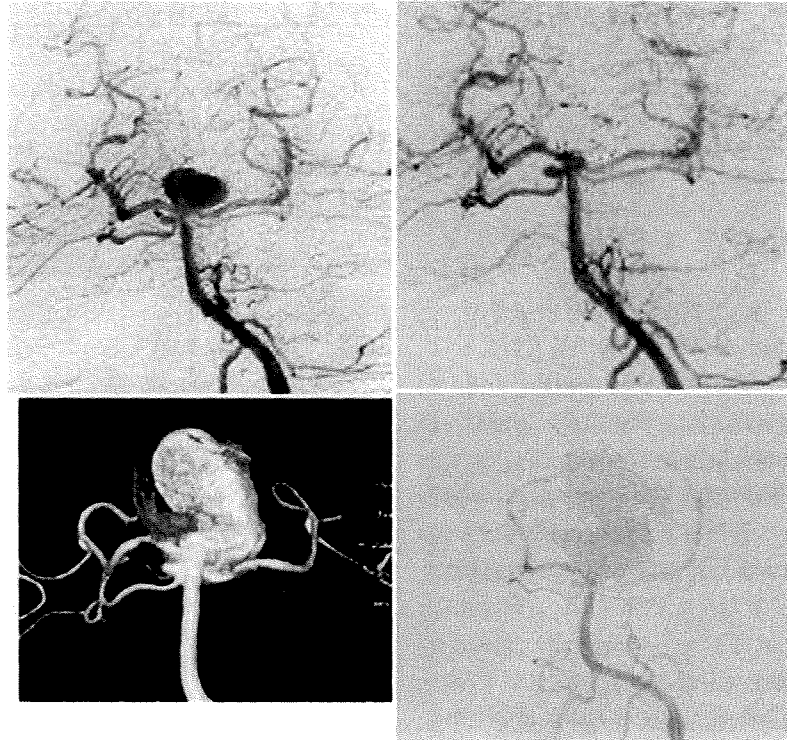
Note: IC indicates internal carotid; PC, posterior communicating; MC, middle cerebral; Acom, anterior communicating; BA, basilar artery; SCA, superior cerebellar artery; AICA, anterior inferior cerebellar artery; VA, vertebral artery; PICA, posterior inferior cerebellar artery.

本邦でも認可された。コイルによる脳動脈瘤塞栓術は、当初その長期成績が不明なことや、その確実性が開頭術より劣ることが欠点とされてきた。しかし、動脈瘤治療における開頭クリッピング術とコイル塞栓術との多施設ランダム化比較試験であるISATの結果、1年後の治療成績においてコイル塞栓術のほうが良好であったことが2002年に報告<sup>7)</sup>され、2005年のサブ解析結果では、7年間の経過観察後の解析においてもコイル塞栓術が優位であることが報告された<sup>9)</sup>。その結果に関しては異論<sup>3)</sup>もあるものの、脳動脈瘤治療におけるコイル塞栓術の重要性は、今後ますます高まるものと予測される。

コイル塞栓術の長期成績に関しては数多くの報告があり、死亡率は11%から17%程度とされている<sup>4)5)6)</sup>。Gallasら<sup>6)</sup>は多施設の治療成績を検討し、grade IV, Vの重症例の割合が25%で全体の死亡率は11.4%であったと報告している。われわれの症例では grade IV, Vの重症例が39%で全体の死亡率は15%であり、ほぼ同等の成績であった。ISATでは、死亡率は10.8%と低いが、これは grade IV, Vが5%程度しか含まれていないためであると思われる。われわれの症例では、70歳以上の高齢者が31%、椎骨脳底動脈系動脈瘤が36%であり、開頭術に適さない症例にコイル塞栓術が選択される傾向があったことは明らかである。特に予後が死亡、V, SDであった症例の75.8%が grade IV, Vであり、予測された結果ではあるが、重症例においてはやはり予後不良例が多かった。

コイル塞栓術後の再出血に関しては、Aikawaらの報告<sup>1)</sup>





**Fig. 1** A 49-year-old man with WFNS grade 2 subarachnoid hemorrhage.  
**A:** Towne-view left vertebral DSA demonstrates a large basilar top aneurysm and a right small BA-SCA aneurysm.  
**B:** Immediate post-treatment Towne-view left vertebral DSA shows total occlusion of the basilar top aneurysm.  
**C:** Left vertebral 3DDSA 56 months after first embolization indicates regrowth of the aneurysm, regardless of re-treatment for coil compaction at 30 months.  
**D:** Immediate post-5th treatment left vertebral DSA shows total occlusion of the aneurysm by means of stent-assist coiling.  
 In this case, minor leaking from the aneurysm occurred before the recent 2 procedures were performed.

A B  
C D

では再出血は全体の2.6%で、再出血をきたした動脈瘤の2/3は直径15mm以上、塞栓術から再出血までの期間は2/3は1年以内であった。Murayamaらの報告<sup>10)</sup>では最近6年間における再発率17.2%、遅発性再出血1.6%で、それ以前と比較して改善しており、再破裂症例12例中10例が10mmを超える動脈瘤の症例であった。

再発を予想する動脈瘤の因子としては、ネックサイズが4mm以上、直径が10mm以上、不完全閉塞などがあり、特に長期の観察が必要と報告されている<sup>12)13)</sup>。また、初回治療時の体積塞栓率が15%以下の場合コイルコンパクションが起りやすく<sup>8)</sup>、大きくネックが残った場合も再治療を考慮する必要がある<sup>14)</sup>とされている。われわれの症例では、再発10例中8例では動脈瘤の長軸方向が血流方向に一致し、直径10mm以上の動脈瘤が7例、ネックサイズが4mm以上の動脈瘤が7例であった。10mm以上

**Table 4** Clinical outcomes at the longest follow-up

WFNS grade	Glasgow Outcome Scale				
	GR	MD	SD	V	D
I	19	3	0	0	2
II	17	5	1	0	4
III	6	3	0	0	1
IV	4	4	2	4	0
V	3	3	5	6	8
Total	49	18	8	10	15

Note: GOS indicates Glasgow Outcome Scale

ものは、ダブルカテーテルテクニックなどを応用し、画像上は完全閉塞と判断されても容積塞栓率は10%程度にとどまった。

コイル塞栓術後、われわれは簡便性と低侵襲性を重視し、頭部単純撮影を基本にMRAを加えて経過観察を行った。頭部単純撮影は簡便かつコイルの形態の把握に有用で、コイルの形状に変化なく再出血をきたした症例はなく、コイルの形状に変化がない場合は、コイルが安定していると判断して差し支えないと考えられた。

コイル塞栓術後の再出血は1年以内に多く、遅発性の再出血は少ないとされる<sup>2)13)</sup>。しかし、van Rooij<sup>15)</sup>らの報告によれば、15mmを超える動脈瘤において再治療にもかかわらず、瘤が増大する症例があり、その報告のうちの1例は2回目の治療が35カ月を経たのちであった。われわれの症例でも、2例の再増大があり、うち1例は再治療後も再増大を認め、再治療を繰り返すも動脈瘤の増大を制御することができず、最終的にステントを併用することでその後の増大がやや減少した。本例は、初回治療から2年間は再増大もなく安定していると判定されていた症例であったが、2年半後に再増大を認めた。このように長期間を経たのちに再発が明らかになり、繰り返す再治療にもかかわらず年余にわたって変化し続ける症例がある。したがって、特に10mm以上の動脈瘤においては、注意して経過観察を継続すべきであると考えられた。

## 結 論

われわれが施行した破裂脳動脈瘤に対するコイル塞栓術は、高齢者や重症例が多いにもかかわらず、他の報告とはほぼ同様の良好な成績であった。長期成績で問題となるのは再発であり、期間を経ても認められることがある。特に10mmを越えるものは再発の可能性が高い。経過中再開通を認めた場合は時期を失することなく再治療を行うべきである。

## 文 献

- 1) Aikawa H, Kazekawa K, Nagata S, *et al*: Rebleeding after endovascular embolization of ruptured cerebral aneurysms. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 47: 439-447, 2007
- 2) CARAT Investigators: Rates of delayed rebleeding from intracranial aneurysms are low after surgical and endovascular treatment. *Stroke* 37: 1437-1442, 2006
- 3) Choudhari KA, Ramachandran MS, McCarron MO, *et al*: Aneurysms unsuitable for endovascular intervention: Surgical outcome and management challenges over a 5-year period following International Subarachnoid Haemorrhage Trial (ISAT). *Clin Neurol Neurosurg* 109: 868-875, 2007
- 4) Cowan JA Jr, Ziewacz J, Dimick JB, *et al*: Use of endovascular coil embolization and surgical clip occlusion for cerebral artery aneurysms. *J Neurosurg* 107: 530-535, 2007
- 5) Friedman JA, Nichols DA, Meyer FB, *et al*: Guglielmi detachable coil treatment of ruptured saccular cerebral aneurysms: retrospective review of a 10-year single-center experience. *AJNR Am J Neuroradiol* 24: 526-533, 2003
- 6) Gallas S, Passo A, Cottier JP, *et al*: A multicenter study of 705 ruptured intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol* 26: 1723-1731, 2005
- 7) International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized trial. *Lancet* 360: 1267-1274, 2002
- 8) Kai Y, Hamada J, Morioka M, *et al*: Evaluation of the stability of small ruptured aneurysms with a small neck after embolization with Guglielmi detachable coils: Correlation between coil packing ratio and coil compaction. *Neurosurgery* 56: 785-792, 2005
- 9) Molyneux A, Keer R SC, Yu L, *et al*: International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 366: 809-817, 2005
- 10) Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G, *et al*: Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 year's experience. *J Neurosurg* 98: 959-966, 2003
- 11) Raymond J, Guilbert F, Weill A, *et al*: Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke* 34: 1398-1403, 2003
- 12) Ries T, Siemonsen S, Thomalla G, *et al*: Long-term follow-up of cerebral aneurysms after endovascular therapy—Prediction and outcome of retreatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 28: 1755-1761, 2007
- 13) Sluzewski M, van Rooij WJ, Beute GN, *et al*: Late rebleeding of reruptured intracranial aneurysms treated with detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol* 26: 2542-2549, 2005
- 14) Thronton J, Debus GM, Aletich VA, *et al*: Follow-up angiography of intracranial aneurysms treated with endovascular placement of Guglielmi detachable coils. *Neurosurgery* 50: 239-250, 2002
- 15) van Rooij WJ, Sprengers ME, Sluzewski M, *et al*: Intracranial aneurysms that repeatedly reopen over time after coiling: imaging characteristics and treatment outcome. *Neuroradiology* 49: 343-349, 2007

## PITAVASTATIN SUPPRESSES FORMATION AND PROGRESSION OF CEREBRAL ANEURYSMS THROUGH INHIBITION OF THE NUCLEAR FACTOR $\kappa$ B PATHWAY

Tomohiro Aoki, M.D.

Department of Neurosurgery,  
Kyoto University  
Graduate School of Medicine,  
Kyoto, Japan

Hiroharu Kataoka, M.D., Ph.D.

Department of Neurosurgery,  
Kyoto University  
Graduate School of Medicine,  
Kyoto, Japan

Ryota Ishibashi, M.D.

Department of Neurosurgery,  
Kyoto University  
Graduate School of Medicine,  
Kyoto, Japan

Hironori Nakagami, M.D., Ph.D.

Department of Gene Therapy Science,  
Osaka University  
Graduate School of Medicine,  
Osaka, Japan

Kazuhiko Nozaki, M.D., Ph.D.

Department of Neurosurgery,  
Kyoto University  
Graduate School of Medicine,  
Kyoto, Japan

Ryuichi Morishita, M.D., Ph.D.

Department of Clinical Gene Therapy,  
Osaka University  
Graduate School of Medicine,  
Osaka, Japan

Nobuo Hashimoto, M.D., Ph.D.

Department of Neurosurgery,  
Kyoto University  
Graduate School of Medicine,  
Kyoto, Japan

### Reprint requests:

Hiroharu Kataoka, M.D., Ph.D.,  
Department of Neurosurgery,  
Kyoto University  
Graduate School of Medicine,  
54 Kawaharacho, Shogoin,  
Sakyo-ku, Kyoto, 606-8507, Japan.  
Email: kataoka@kuhp.kyoto-u.ac.jp

Received, May 12, 2008.

Accepted, August 26, 2008.

Copyright © 2009 by the  
Congress of Neurological Surgeons

**OBJECTIVE:** Recent investigations strongly suggest that the pathophysiology of cerebral aneurysms (CA) is closely associated with chronic inflammation in vascular walls. Nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) has a key role in the formation and progression of CAs. Because statins exert anti-inflammatory effects in various vascular diseases, we investigated the effect of pitavastatin on NF- $\kappa$ B activation and CA formation in experimentally induced CAs in rats.

**METHODS:** CAs were induced in Sprague-Dawley rats with or without administration of pitavastatin (4 mg/kg/d orally). Size, change of internal elastic lamina, and media thickness of induced CAs were measured in both groups after aneurysm induction. The effects of pitavastatin on NF- $\kappa$ B activation in aneurysmal walls were examined by immunohistochemistry and gel shift assay. Expression of downstream genes was analyzed by quantitative polymerase chain reaction and immunohistochemistry. To examine whether pitavastatin has a suppressive effect on preexisting CAs, pitavastatin administration started 1 month after aneurysm induction.

**RESULTS:** Pitavastatin treatment significantly prevented CA progression ( $P < 0.01$ ) and NF- $\kappa$ B activation in aneurysmal walls. Expression of monocyte chemoattractant protein-1, vascular cell adhesion molecule-1, interleukin-1 $\beta$ , inducible nitric oxide synthase, and matrix metalloproteinase-9 in aneurysmal walls was also inhibited by pitavastatin. Pitavastatin treatment led to media thickening in preexisting CAs.

**CONCLUSION:** Pitavastatin has a suppressive effect on CA progression through the inhibition of NF- $\kappa$ B activation in aneurysmal walls. Moreover, pitavastatin treatment can cause the regression of degenerative changes in preexisting CA walls. Pitavastatin is a promising candidate for a novel preventive agent against subarachnoid hemorrhage.

**KEY WORDS:** Animal model, Cerebral aneurysm, Inflammation, Macrophage, Statin

Neurosurgery 64:357-366, 2009

DOI: 10.1227/01.NEU.0000336764.92606.1D

www.neurosurgery-online.com

Medical treatment for the prevention of rupture of cerebral aneurysms (CA) is not available (14, 28). To elucidate detailed mechanisms of the initiation, progression, and rupture of CAs and to develop a novel medical treatment for CAs, we established an experimentally induced CA model (10) and clarified some important molecular mechanisms for CA formation (3, 4, 9, 18, 22).

We demonstrated that macrophages accumulate in CA walls (3) and that nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) plays a central role in CA formation (5). These data suggest that the pathophysiology of the formation and progression of CAs is closely associated with chronic inflammation in arterial walls.

3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins) are widely used

**ABBREVIATIONS:** ACA/OA, anterior cerebral artery/olfactory artery; CA, cerebral aneurysm; cDNA, complementary deoxyribonucleic acid; CI, confidence interval; DNA, deoxyribonucleic acid; IEL, internal elastic lamina; IL-1 $\beta$ , interleukin-1 $\beta$ ; iNOS, inducible nitric oxide synthase; NF- $\kappa$ B, nuclear factor  $\kappa$ B; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; MMP-9, matrix metalloproteinase-9; mRNA, messenger ribonucleic acid; ODN, oligodeoxynucleotide; PCR, polymerase chain reaction; RNA, ribonucleic acid; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule-1

cholesterol-lowering drugs. In addition to their cholesterol-lowering effect, statins have an anti-inflammatory effect on vascular walls known as a pleiotropic effect (3, 16). Statins improve endothelial function in various vascular diseases including atherosclerosis and abdominal aortic aneurysm and thus suppress the progression of these diseases (1, 15, 24). We recently reported that simvastatin suppresses the progression of CAs in an experimentally induced CA model in rats (3). Simvastatin also inhibited the up-regulated expression of some proinflammatory genes in CA walls. However, its molecular mechanism remains to be elucidated, and it is unknown whether other statins have the same suppressive effects as simvastatin.

To answer these questions, we applied pitavastatin, which has a potent cholesterol-lowering effect and some pleiotropic effects (12), to an experimentally induced CA model in rats and examined the effect of pitavastatin on NF- $\kappa$ B activation and CA progression in the present study.

## MATERIALS AND METHODS

### Induction of Experimentally Induced CAs

CAs were induced as described previously by Aoki et al. (3) and Nagata et al. (19). After induction of pentobarbital anesthesia (50 mg/kg intraperitoneally), the left common carotid artery and posterior branches of the bilateral renal arteries were ligated at the same time with 10-0 nylon in 7-week-old male Sprague-Dawley rats (Oriental Bioservice, Osaka, Japan). Animals were fed a high-salt diet containing 8% sodium chloride. After 1, 3, or 5 months of aneurysm induction, the anterior cerebral artery/olfactory artery (ACA/OA) bifurcation was stripped and observed under a light microscope after elastica van Gieson staining. To evaluate the pathological changes in aneurysmal walls, we analyzed the degeneration of the internal elastic lamina (IEL), the thickness of the media, and aneurysm size. The IEL score was 0 if the IEL was continuously observed in arterial walls at the ACA/OA bifurcation, the IEL score was 1 if there was some disruption in the IEL, and the IEL score was 2 if the IEL disappeared completely. Three independent researchers assessed the IEL score, and there was no disagreement among the researchers. Media thickness was expressed as the ratio of the minimal thickness of the media in aneurysmal walls to the thickness of the media in the surrounding normal arterial walls. Aneurysm size was calculated as the mean of the maximal longitudinal diameter and the maximal transverse diameter. Media thickness and aneurysm size were calculated by an image analyzer (NIH Image; National Institutes of Health, Bethesda, MD).

Blood pressure was measured by a tail-cuff method twice in each rat without anesthesia. The serum total cholesterol concentration was measured by a cholesterol E-test (Wako Pure Chemical Industries, Tokyo, Japan) according to the manufacturer's instructions. Animal care and experiments complied with Japanese community standards for the care and use of laboratory animals.

### Pitavastatin Treatment

Pitavastatin was generously provided by Kowa Co., Ltd. (Tokyo, Japan). In the pitavastatin-treated group, rats were fed a high-salt diet containing pitavastatin (5 mg/kg/d). The pitavastatin dose was determined according to a previous study (25). The serum pitavastatin concentration was measured by high-performance liquid chromatography when animals were conscious.

### NF- $\kappa$ B Decoy Oligodeoxynucleotide

The sequence of NF- $\kappa$ B decoy oligodeoxynucleotide (ODN) was 5'-ccttgaaggattccctcc-3' and 5'-ggagggaatccctcaagg-3'. Scrambled decoy ODN (5'-ttgccgtacctgacttagcc-3' and 5'-ggctaagtacggtagcga-3') was the control. Forty micrograms of NF- $\kappa$ B decoy ODN or scrambled decoy ODN in 60  $\mu$ L of phosphate-buffered saline was injected into the cisterna magna every 2 weeks under general anesthesia. Efficacy and specificity of NF- $\kappa$ B decoy ODN was described previously (6). Rats were fed a high-salt diet with or without pitavastatin (5 mg/kg/d) and sacrificed 3 months after aneurysm induction.

### Immunohistochemistry and Cell Counting

After 3 months of aneurysm induction, rats ( $n = 10$ ) were deeply anesthetized and perfused transcardially with 4% paraformaldehyde. The ACA/OA bifurcation was stripped and embedded in OCT compound. Then 5- $\mu$ m sections were cut and mounted on silane-coated slides. After blocking with 5% donkey serum (Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc., West Grove, PA), primary antibodies were incubated for 1 hour at room temperature followed by incubation with fluorescence-labeled secondary antibodies (fluorescein isothiocyanate-conjugated donkey anti-rabbit immunoglobulin G antibody, fluorescein isothiocyanate-conjugated donkey anti-goat immunoglobulin G antibody, and fluorescein isothiocyanate-conjugated donkey anti-mouse immunoglobulin G antibody; Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc.) for 1 hour at room temperature. Slides were then covered with Permafluor (Immunotec, Marseille, France) and excited by illumination through a fluorescence microscope system (BX51N-34-FL-1; Olympus, Tokyo, Japan).

The primary antibodies used in the present study were the following: rabbit polyclonal anti-interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) antibody (Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA), rabbit polyclonal anti-monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) antibody (Santa Cruz Biotechnology, Inc.), rabbit polyclonal anti-vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) antibody (Santa Cruz Biotechnology, Inc.), goat polyclonal anti-matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) antibody (Santa Cruz Biotechnology, Inc.), rabbit polyclonal anti-CD68 antibody (Santa Cruz Biotechnology, Inc.), rabbit polyclonal anti-inducible nitric oxide synthase (iNOS) antibody (Santa Cruz Biotechnology, Inc.), and mouse monoclonal anti-NF- $\kappa$ B p65 subunit antibody (Chemicon, Temecula, CA), which recognizes only the deoxyribonucleic acid (DNA)-binding form of p65. To quantify macrophage accumulation in CA walls, the number of CD68-positive cells was counted in a 100- $\mu$ m-square field surrounding the CA.

### Electrophoretic Mobility Shift Assay

Nuclear protein from the entire circle of Willis was extracted using a Qproteome Nuclear Protein Kit (Qiagen, Hilden, Germany) according to the manufacturer's instructions. An electrophoretic mobility shift assay was performed with a LightShift Chemiluminescent EMSA Kit (Pierce Chemical, Rockford, IL). Five micrograms of nuclear extract was incubated with 20 fmol of biotin 3'-end-labeled oligonucleotides containing the  $\kappa$ B sequence (5'-gggattcc-3'). After electrophoresis, transfer, and cross-linking, the signal was detected by a peroxidase/luminol system (chemiluminescent nucleic acid detection module; Pierce Chemical). To confirm specificity, 200-fold excess nonlabeled  $\kappa$ B oligonucleotides (cold probe) or oligonucleotides with mutated motif (5'-ggcattcc-3') was added.

### Ribonucleic Acid Isolation and Reverse Transcription

After 1 and 3 months of aneurysm induction, rats were deeply anesthetized and perfused transcardially with 4% paraformaldehyde. Total