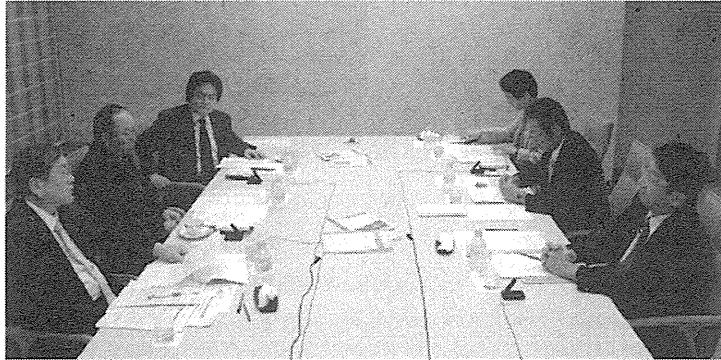


## 脳卒中への新たなアプローチ



出席者(発言順)

内山真一郎  
片山 泰朗  
塩川 芳昭  
鈴木 倫保  
松本 昌泰  
阿部 康二

(司会) 東京女子医科大学医学部神経内科学  
日本医科大学内科 神経・腎臓・膠原病リウマチ部門  
杏林大学医学部脳神経外科・脳卒中センター  
山口大学大学院医学系研究科システム統御医学系学域脳神経外科学分野  
広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科  
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学

内山◆本日はお忙しいなかお集まりいただき、ありがとうございます。本座談会ではまず2010年の本誌特集で取り上げるテーマを俯瞰し、その後、このほど改訂された脳卒中治療ガイドラインについて触れたいと思います。

### 画像診断

内山◆最初は本誌1月号の特集テーマでもある画像診断を取り上げたいと思います。画像診断は、脳血管障害の病態把握、診断、治療方針の決定、そして予後の推定に大きな役割を果たしていますが、その技術は日々進歩しており、今後臨床応用が期待される新しいモダリティも控えています。これから画像診断の進歩につきまして、片山

先生から現在の動向をレビューしていただきたいと思います。

片山◆画像診断は年々進歩を遂げており、たとえばMRIでは近年3テスラの機器が導入されてきていますが、より高磁場の7テスラのMRIによってさらに微細な画像を撮像することができるようになってきました。

CTでも、CT perfusionはスライス面が限られていましたが、多列検出器型のCTが登場して病変を見逃すことが少なくなってきたり、CT angiography (CTA)でも鮮明な画像を得られるようになって動脈解離や動脈瘤、狭窄、A-V malformationなどをリアルに描出することができるようになってくるなど、大きく進歩してきています。

認知症に目を向けましても、これま

で萎縮などは目で肉眼的に判定しており、萎縮が軽度な場合にはそれが正常な加齢によるものなのか病的なものなのかの判別が難しかったのですが、最近では統計的な解析手法を入れた早期アルツハイマー型認知症診断支援システム (VS-RAD) が登場し、軽度の萎縮を診断することが可能になってきています。

また、SPECTにおいては統計解析手法が取り入れられ、SPM (statistical parametric mapping) や 3D-SSP (three-dimensional stereotactic surface projection) といった方法が日常診療で使用され、認知症の早期診断に用いられています (図①)。

一方、核医学においては、特筆すべきこととしてアルツハイマー病におけ



【内山真一郎先生】

(うちやま・しんいちろう)

東京女子医科大学医学部神経内科学主任教授  
1949年、埼玉県生まれ。

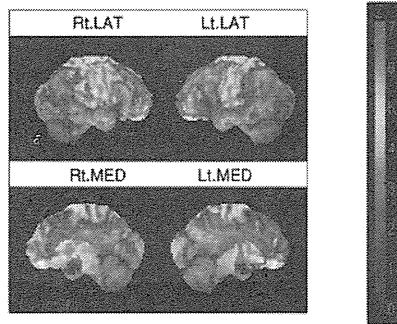
【略歴】1974年、北海道大学医学部卒業。  
同年、東京女子医科大学総合内科入局。  
1976年、同大学神経内科助手。1981～  
1983年、米国 Mayo Clinic 血栓症研究室留  
学。1987年、東京女子医科大学神経内科講  
師。1995年、同助教授。2001年より教授。  
2008年より現職。

【専門】脳卒中学、血栓止血学、臨床神経学。  
【研究テーマ】虚血性脳卒中中の血栓形成と抗  
血栓療法。

【趣味】スポーツ・映画鑑賞・愛犬。

るアミロイドイメージングがあります。ピッツバーグのグループによって開発された<sup>11</sup>Cを標識する PIB (Pittsburgh Compound B) というトレーサにより、ヒトの脳のアミロイドを PET で描出できるようになり(図④)、早期に正確に診断することが可能になってきています。今後さらに普及し、認知症の診断・治療に応用されるものと思います。

内山◆ありがとうございました。最初におっしゃられたように、高磁場 MRI により病理解剖のような精細な画像で微小構造までみえるようになってきていますが、これは驚くべき進歩だと思います。近年の画像診断の進歩について、脳神経外科の先生方はいかがでしょうか。



図④ アルツハイマー型認知症患者の脳血流検査 (3D-SSP)

(片山泰朗先生よりご供与)

72歳男性、記憶力障害および失見当識を主訴に受診し、アルツハイマー型認知症の可能性を診断された。SPECT では両側側頭、頭頂連合野、前頭連合野の血流低下(上段)および後部帯状回・楔前部(下段)の血流低下が確認された。

塩川◆磁場強度が上がって空間分解能が向上しますと、基底核の微細構造を正確に把握できるようになったり、MR spectroscopy (MRS) によって代謝情報なども得られて、新しい臨床的意義が見出せるのではないかという期待があります。

また、multidetector CT では、空間分解能のみならず時間分解能の向上が期待されます。動脈と静脈の形態を見分けたり、血管のより微細な解剖学的、三次元的情報が得られたり、perfusion 画像への期待もさらに高まると思われます。

画像診断に関しては別な視点として、画像の進歩と並んで画像の標準化も重要な進歩です。MCA Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial (MELT) Japan の際に岩手医科大学の佐々木真理先生らが単純 CT の標準化に尽力され early CT sign を確実に読影できるように貢献されましたが、現在は各施設で差異のある perfusion 画像の標準

化の作業もされています。診断機器自体の進歩も目覚ましいですが、その進歩した機器での画像の標準化の動向にも注目する必要があります。

内山◆脳の微細構造を捉えられるようになったのは大きな進歩ですが、脳外科的な疾患として動静脈奇形 (arteriovenous malformation : AVM) や脳海綿状血管腫 (cavernous hemangioma) といった疾患の診断について、臨床的にこれまでとくらべてどの程度の向上が期待できるのか、cavernous hemangioma などは画像では決定的な診断が難しい例が多かったのですが、近年の進歩によってどの程度診断精度の向上が期待できると考えられますでしょうか。

鈴木◆一般論になりますが、高磁場 MRI 画像で留意したいのは、どうやら磁場強度と解像度はリニアに向上するわけではないという点です。7テスラではラジオ波の均一性が担保されていないため、いまのところ脳全体を7テ

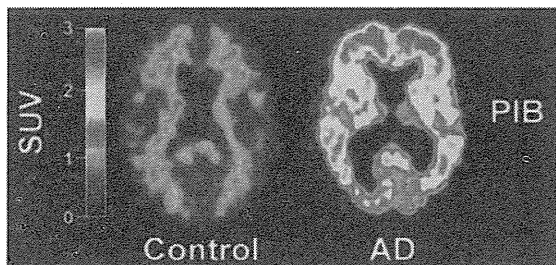


図2 正常高齢者 (Control) およびアルツハイマー型認知症患者 (AD) に PIB を投与した PET 画像 (Klunk WE *et al*: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound B. *Ann Neurol* 55: 306-319, 2004 より引用)  
正常コントロールにくらべてアルツハイマー型認知症患者では、前頭葉・側頭葉などの大脳皮質を中心に PIB の取り込みが増加しているのがわかる。

スラでみるのは困難だといわれています。

したがって、現時点では高磁場の実用的汎用機としては3テスラが最も安定していますので、それを用いて Susceptibility weighted imaging (SWI) などで出血系の病変を捉えていくのがよいと思います。7テスラに当初期待するのは MRS での代謝情報、すなわち glutamate の distribution や lactate/pyruvate 比の推移などと考えられます。解剖学的診断よりも関心領域 (ROI) を設定しての病態・代謝診断が「肝」ではないかと思えます。

内山◆画像といえば脳の構造だけではなく血管の診断にも期待が寄せられますね。

松本◆病理学的に確認してきた血管の状態を画像として捉えることができるようになってきています。MR angiography が登場したときも驚きましたが、いま CTA も大きな進歩をみせていますし、非侵襲化と、不可視だったものを画像化するという動きは今後発展していくものと思います。

一方、病態分析においてターゲットになるのは血管やプラークなどです。また脳循環代謝とかたちで私どもが気にしてきた血流の問題では、とくに白質が MRI においてよく病態を反映できるようになってきて、より早い段階の変化をみるようになってきています。

同時に、MRI にはさまざまな可能性があります。最近では MRI でもトレーサが用いられてきており、治療のモニタリングなどで使用されはじめています。今後分子イメージングはどの領域でもキーワードとなると考えられます。先ほどお話に出ました PIB、あるいはビーエフ研究所の化合物、そして私たちが最近手がけたものでは、末梢性ベンゾジアゼピンの受容体イメージングでマイクログリアイメージングができたり、炎症過程のモニタリングや画像化も進んできています。

まさに光学顕微鏡から電子顕微鏡、あるいは走査電子顕微鏡へと移っていった、あの胸躍らせる時代のような新しい知見が得られきているといえま



【片山泰朗先生】

(かたやま・やすお)

日本医科大学内科 神経・腎臓・膠原病リウマチ部門主任教授

1949年、愛知県生まれ。

【略歴】1974年、日本医科大学卒業。1975年、日本医科大学第二内科入局。1982年、日本医科大学大学院医学研究科(臨床系内科学専攻)卒業。1986年、日本医科大学第二内科講師。1986~1988年、米国ペンシルバニア大学脳外科教室へ「脳虚血の病態の研究」のためリサーチフェローとして留学。1990年、日本医科大学第二内科助教授。1994年、日本医科大学神経内科部長。1998年より、日本医科大学第二内科主任教授。2006年より現職。

【専門】脳卒中学(脳梗塞の診断と治療、とくに脳保護療法)、臨床神経学。

【研究テーマ】脳虚血の病態、虚血性細胞傷害のメカニズムとその治療、神経細胞死。

【趣味】旅行、スポーツ、花・植物。

す。

しかし一方で、画像診断の進歩は、サイエンスとしての面白さとともに、臨床医学的視点からすると、それが診断や治療にどれほど貢献するかが重要です。塩川先生がおっしゃったように佐々木先生らが中心になって ASIST-Japan (Acute Stroke Imaging Standardization Group-Japan) という標準化の取り組みをなさっていますが、この画像の標準化というのを日本が先導しているというのは意義深いことだと思います。MELT Japan などの経験の蓄積が

大きいと思いますが、わが国が主導的立場を発揮していける点だと思います。

内山◆分子イメージングに関しては、精神科領域の疾患の診断にも応用されつつあり、薬物の代謝の把握や治療効果の判定にも使われはじめています。むしろそちらの領域の疾患のほうが先行していますが、脳血管障害の臨床において分子イメージングがどのように発展していくと考えられるか、阿部先生はいかがでしょうか。

阿部◆少し概念的なお話をさせていただきますと、画像診断はもともとレントゲンが開発されたことに端を発しますが、この間、脳の神経画像も基本的には構造あるいは形態的な画像が中心でした。CT、MRI もはじめはそうでした。それが年々構造や形態のイメージングから、機能イメージングあるいは分子イメージングという方向に進んできています。

最近では酸化ダメージや酸化ストレスをイメージングしようという研究もありますし、また、私どものところでも取り組んでいます。光を使ったイメージング、テラヘルツ帯を利用した研究もはじまっています。これは国際的にも注目されている周波数帯で、光と電波の中間のところにあたるものです。たとえば空港で麻薬を持ち込もうとしたときにテラヘルツで感知したりなど、医学以外でもさまざまな場面で有用性があるといわれていますが、このテクノロジーは日本で発達している分野でもありまして、それを臨床の脳画像、あるいは血管画像に用いようとする研究がはじまっています。

光イメージングの利点は、被曝がない点と、光ですから持続して感知できますのでモニタリングができるという点です。画像診断は、構造や形態イメー

ジングから、分子イメージング、分子機能イメージングという方向にあり、そのモダリティとしては、レントゲンからはじまって、MRI、そしてつぎに光の時代に入りつつあるのではないかと思います。

内山◆ありがとうございます。

## 認知症

内山◆つぎに、認知症を取り上げたと思います。本誌が脳血管病を扱うジャーナルということから「血管」という視点で認知症をみてみますと、認知症のなかでは脳血管性認知症が直結しますが、最近ではアルツハイマー病も血管の病変という視点から発症機序や危険因子を見直そうという機運が高まっています。まず松本先生から血管という視点から認知症研究の現状についてお話いただけますか。

松本◆血管とのかかわりについてみますと、血管の障害はエイジングと大きく関係しており、認知症もエイジングと強くかかわっていますので、まずそういった点で大きな接点があると思います。また、各種の臨床試験において、脳血管障害の予防効果があるとされる薬剤、たとえば降圧薬やインスリン抵抗性を改善させる薬剤、あるいはスタチンなどで危険因子をコントロールすることによって、脳血管障害のみならず認知症も予防できる可能性を示唆するデータが出てきており、非常に意義深いと思います。

脳を構成している細胞群のなかで血管内皮細胞は非常に大きな役割を担っていることを考えますと、内皮を改善させることが認知症の発症を遅らせるという可能性は十分に考えられます。

内山◆近年、疫学研究により脳血管

障害の血管性の危険因子のほとんどがアルツハイマー病の危険因子でもあるということがわかってきています。なぜ血管障害の危険因子がアルツハイマー病の危険因子と重なるのか、インスリン抵抗性がアルツハイマー病の発症機序に関与しているということもわかってきていますが、そういった新しい知見をどう解釈して整理すればよいのか、阿部先生からお教えいただければと思います。

阿部◆2009年の欧州神経学会がイタリアで開催されましたが、脳卒中の分野に関しては「Micro vessel disease and Alzheimer's disease」というシンポジウムが組まれていました。やはり海外でも、small vessel disease とアルツハイマー病との関連が注目を浴びているようです。

高血圧、糖尿病、高脂血症というのは脳卒中の危険因子です。それは大きな血管にとっては動脈硬化のリスクになりますが、微小血管(micro vessel)ではむしろ血液の粘度や赤血球の変形能、あるいは脳血管の代謝や酸化ストレスが大きな要素だと思います。血液と脳組織、そしてそのインターフェースとしての血管、内皮の複雑なクロストークがさまざまな点でアルツハイマー病の促進因子になるのだと思います。

内山◆認知症についての最近の知見について、片山先生はいかがでしょうか。

片山◆最近、前頭側頭葉変性症(frontotemporal lobar degeneration: FTLD)と、一見この疾患と関連性のない筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis: ALS)の両疾患で、TDP-43(TAR DNA-binding protein of 43 kDa)という蛋白が発現していることが見出されました。これが新規の神経変性原

因物質であることがわかってきて、研究が進められています。

この TDP-43 は、前頭側頭型の認知症だけではなく、アルツハイマーやレビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies : DLB)、ハンチントン病といった認知症をきたす変性疾患でもみられたということで、この発現メカニズムを解明することで認知症、神経の細胞死、変性のメカニズムの本質に迫れるのではないかと注目されています。

内山◆TDP-43 は脳血管障害や脳虚血の病態にも関与している可能性がありますか。

片山◆おそらく神経が変性する疾患にはすべて関与しているのではないかと考えられています。

松本◆長期的な意味での適応破綻といますか、ある種の蛋白の発現を微小循環と神経細胞、あるいは脳を構成する細胞群の応答としてとらえて考えますと、large vessel, small vessel では、物理的な側面がより強調されますが、micro vessel では分子レベルでのやりとりが重要になってきますので、虚血ストレスやラジカルストレス等を含めて大きくかかわってくると思います。内皮の機能が重要で、内皮が個々の臓器において血液と臓器機能との橋渡しをしていますので、その機能をいかに防御するかが重要です。

### 血液脳関門

内山◆アルツハイマー病の病態にも血管内皮が関係しており、small vessel や micro vessel のレベルで関与しているというお話がありました。そのメカニズムにおいては、内皮細胞と血液脳関門 (blood-brain barrier : BBB) が重要と思いますが、BBB の破綻というの

はさまざまなタイプの脳血管障害の病態で重要な位置を占めています。つぎに、脳血管障害における BBB の関与についてみていきたいと思います。

松本◆脳血管の特性を考えますと、BBB というのはかつて脳浮腫の大きな原因としての問題からはじまって、汲んでも汲み尽くせないほど勉強すべきことがある領域だと思います。脳の insulation を損っているといいますが、アミノ酸神経伝達物質のなかでも低分子の、グリシン, aspartate など、抑制性、あるいは興奮性の神経伝達物質も透過しにくいようになっています。また、occludin, claudin, あるいはアクアポリンなどを含めて水のチャンネルがみつかったことなど、分子レベルでも非常に研究が進展しており、免疫や炎症についても話題になっています。

かつてはリンパ球が脳に入っていくかどうか話題になりましたが、たとえば多発性硬化症といった免疫性神経疾患をみても、内皮細胞間隙を通過するリンパ球の侵入の問題があります。また、分子レベルでは、薬剤を分子として考えた場合に、癌や感染症などのときに中枢神経系への薬剤透過性の問題があり、一方で BBB が大きく開くという病態もあります。そういう意味において BBB というのは脳としての機能を維持するうえできわめて重要なものであると考えています (図④)。

各部位でみても、とくに median eminence のように、内分泌に関するところでは血液中の濃度をサンプリングする場所として BBB が開いていますし、嘔吐に関係する最後野 (area postrema) では BBB が恣意的に開いているということもありますから、薬剤を考えるうえで BBB の問題というのは避けては通れないと思います。



### 【塩川芳昭先生】

(しおかわ・よしあき)

杏林大学医学部脳神経外科主任教授

1957年、大阪生まれ。

【略歴】1982年、東京大学医学部卒業。同年、同大学脳神経外科研修医。1989年、スウェーデン Lund 大学脳神経外科留学。1991年、スウェーデン Karolinska 病院脳神経外科留学。1992年、杏林大学医学部脳神経外科講師。1997年より同助教授。2003年より同教授。

【専門】脳卒中の外科治療。良性脳腫瘍の手術。

【研究テーマ】脳卒中の外科治療。

【趣味】ジョギング、漕艇 (水遊び)。

内山◆薬剤の BBB の透過性の問題は、それが逆に薬物の中樞神経系の副作用として現われる場合もありますが、とくに生活習慣病改善薬では BBB の透過性と pleiotropic effect の関連が話題になっており、報告もさされてきていると思います。BBB の構造、透過性など、阿部先生はいかがでしょうか。

阿部◆BBB についての最近の考え方は、BBB がいわゆる occludin や claudin-5 に代表的される古典的な BBB の molecule よりも広がりを持って、もう少し pericapillary といいますが、periendothelial な要素も含めた総合的な BBB のはたらきが重要視されてきていると思います。

たとえばそれを構成している分子と

しては collagen-4 や matrix metalloproteinase (MMP) -9 があります。これは脳卒中の急性期でも血液中に漏出してきており診断にも使えます。さらにその外側には astrocyte foot process があり、血管内皮を囲んでタイトにしています。それが緩むと古典的な BBB を構成する分子以外の周りの緩みで loose になってくるということがわかってきており、非常に重要ではないかと思えます。最近、neurovascular unit という言葉が注目されているのも、一般的な関心がそこに集まってきているということの証拠ではないかと思えます。

また、先ほどのテーマである認知症との関係でも重要な点があり、アルツハイマー病では脳の中にアミロイドβが蓄積しその一部が血液中に流れ出てきますが、それは単にパッシブな反応なのではなく、積極的に血中に排出されているのではないかという考え方があります。血管内皮の機能、あるいは BBB の機能が低下すると排出が悪くなりアミロイドβが蓄積するということもありうるのではないかと考えられてきています。

鈴木◆これまで、病態における BBB 障害の位置づけというお話を興味深く聞いておりましたが、脳外科の長い歴史のある一頁は、BBB を自在に操り脳内へ薬物を移行させようとする drug delivery system 開発に捧げられています。Neuwelt EA という脳神経外科医が、マニトールのような高浸透圧利尿薬を動注することにより一時的に BBB を解放することを発見し、抗がん剤の脳腫瘍化学療法に応用しました。つぎに使用されたのはブラジキニンのアナログで、これも一時的に BBB を制御できました。

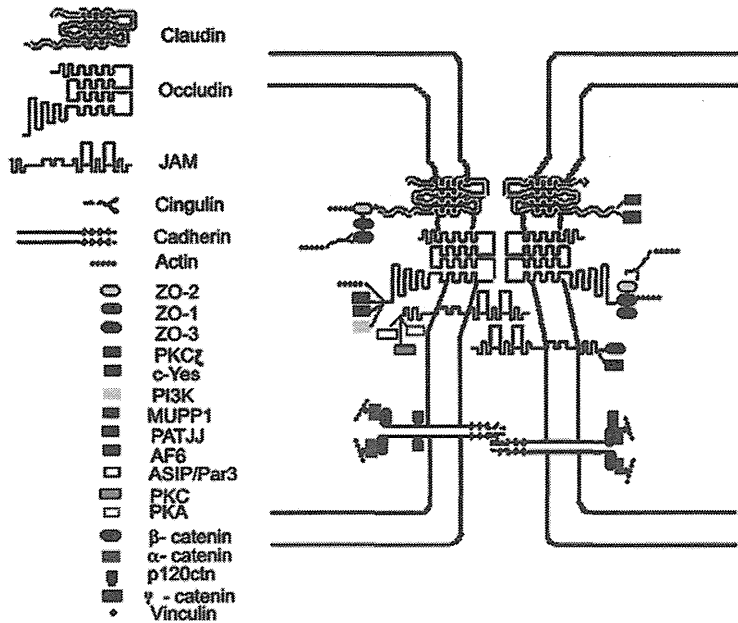


図3 脳血管内皮細胞のジャンクション複合体の構造的特徴 (Stamatovic SM et al : Brain endothelial cell-cell junctions : how to "open" the blood brain barrier. *Curr Neuropharmacol* 6 : 179-192, 2009 より引用)

しかし、そこで起こった adverse effect は痙攣で、興奮性アミノ酸を含めすべての血液成分が選択性なく脳に入ると痙攣が起きてしまいます。そしてそれが大きな障壁となって、その動注療法は顧みられなくなってきたという過去があります。したがって、選択性をどのようにしてコントロールするかが最重要課題です。carrier mediate を利用する可能性はありますが、一方ではくみ出し機能もありますので、血液→脳の1方向だけではなく、脳から血液のフラックスをどのように考えればよいかというのは非常に大きなテーマだと思います。最近脳腫瘍の化学療法では、BBB の障壁を乗り越えるべく convection-enhanced delivery で直接脳内へ薬物を注入し、脳実質内の bulk flow に乗せて薬物を浸透させる

方法が開発されており、今後が楽しみです。脳外科は失敗した歴史がありますので、それを今後どのように発展させていくのかと期待してお聞きしておりました。

内山◆脳外科の先生にとっては、BBB の破綻、それによってもたらされる脳の死をいかに制御するかということが臨床的にも非常に重要な部分を占めていると思います。塩川先生はいかがですか。

塩川◆BBB が破綻する状況は、原因はともかくとして、後半の共通のパスウェイとして、フリーラジカルの関与や細胞の cytotoxic な現象があります。治療面からみると、だれもがここを抑えれば BBB が関与した病態を克服できるだろうと頭の中ではわかっていながら、まだ夜明けがみえてこない

のが現状です。

臨床的にみて、とくに虚血、動脈性閉塞で多々臨床研究がなされていますが、一つのトピックスとして、静脈系の梗塞のようなものが画像や症候学的にも、痙攣や子癇発作のあとのように、華々しく症状や画像が出るわりに、可逆性のものが多い。最近の進歩した神経画像による知見もありますので、BBB が何らかのかたちで破綻して最終的に浮腫になるという点について、さらに病態を解明していかなければならないと思います。

内山◆BBB に関しては、脳浮腫、白質病変との関連で片山先生がさまざまな研究をされてこられたと思いますが、いかがでしょうか。

片山◆基礎的研究では骨髄幹細胞を静脈あるいは動脈から投与してどの程度脳組織へ移行するかという検討をしています。虚血による損傷があるとかかり通過して梗塞部位に到達します。静脈よりも動脈に注入したほうがよく到達します。Superparamagnetic iron oxide particles (SPIO) という磁性体である酸化鉄を細胞内に入れて、それを MRI で追跡しますと、健側では SPIO でラベルした骨髄幹細胞はほとんど認められませんが、BBB が傷害されている虚血側では幹細胞が血管をすり抜けて脳組織内に多数観察されます。

臨床では、Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) という病態をたびたびみかけますが、それは急激な高血圧により BBB の障害で起こります。当初は後頭葉を中心として水が漏れて vasogenic edema が起こってくる病態と報告されていましたが、後頭葉以外にも脳幹や小脳などにも vasogenic edema が観察されます。

これは、血管の自動調節能は前方循

環よりも後方循環のほうが障害を受けやすく、したがってこれらの場所に浮腫が起きやすいと理解できます。

Hypertensive encephalopathy や PRES といった病態は、T2, T1, FLAIR, diffusion 画像で診断できますが、BBB が破綻するこういう病態も、臨床の場で少なからずみられます。

### 脳静脈疾患

内山◆つぎに、脳静脈系の疾患についてみていきたいと思います。静脈性の梗塞を起こす疾患にはさまざまな病因がありますが、誤診率が高く、また診断が手遅れになって病態を悪化させるということもある疾患で、臨床的に忘れてはならない疾患です。まず脳静脈洞血栓症 (図④) に関していかがでしょうか。

塩川◆脳静脈洞血栓症は、硬膜動静脈瘻と「ニワトリと卵」のような関係にあります。内山先生がおっしゃったように非常に診断しにくいものです。動脈系の閉塞とは画像所見も症状の profile も違ってきますし、疾患の存在を知らないと診断できないというようなところがありますので、啓発が必要な疾患だと思われれます。

血管内治療の分野では、脳静脈洞血栓症の結果として出てきたであろう硬膜動静脈瘻は、硬膜に灌流している分には神経系の悪い影響は少なく、血管雑音があったり少し目が充血する程度ですが、脳の静脈に灌流することで浮腫も起こしますし、出血も起こします。

そこで、硬膜動静脈瘻については灌流パターンを分類し、動脈サイドから詰めるか、あるいは静脈サイドから詰めるか、血管の構築によって戦略を変えるという考えに変わってきています。



### 【鈴木倫保先生】

(すずき・みちやす)

山口大学大学院医学系研究科システム統御医学系学域脳神経外科分野教授  
1955年、福島県生まれ。

【略歴】1979年、東北大学医学部卒業。同年、同大学脳研脳神経外科入局。1987年、東北大学脳神経外科学講座助手。1987～1989年、University of California at Irvine Department of Neuropathology, Psychobiology。1991年、東北大学脳神経外科学講座講師。1994年、岩手医科大学脳神経外科学講座講師。1996年、同助教授。2000年より現職。

【専門】脳血管障害、神経外傷、BBB、血液凝固、炎症、drug delivery system、てんかん。

【趣味】脳神経外科ダイビング部門を某教授と立ち上げた。最近では bird watching にも凝っている。

この10年で非常に進歩を遂げた領域といえます。

当初は脳への静脈の出口を塞ぐという治療方針が取られていた時代もありますが、画像診断の進歩により硬膜動静脈瘻についても脳動静脈奇形と同じく動脈-静脈短絡の部分のみつけて塞ぐという方向性にあります。

脳静脈洞血栓症は、頭頸部領域の感染などさまざまな基礎疾患で起こるものもありますが、静脈洞閉塞が誘因となって硬膜動静脈瘻の発生することが稀ならずあることが知られてきました。以前は dural AVM (dural arteriovenous

7 (7)





【松本昌泰先生】

(まつもと・まさやす)

広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科教授

1952年、徳島県生まれ。

【略歴】1976年、大阪大学医学部卒業。1982年、大阪大学医学部大学院修了。1984～1986年、米国 Mayo Clinic 神経内科学教室留学。1997年、大阪大学講師 医学部第一内科（神経内科併任）。1999年、大阪大学大学院助教授 医学系研究科病態情報内科（神経機能医学併任）。2002年より現職。

【専門】脳卒中、脳循環代謝学などを中心に神経内科、老年病科の診療、教育、研究活動をおこなう。

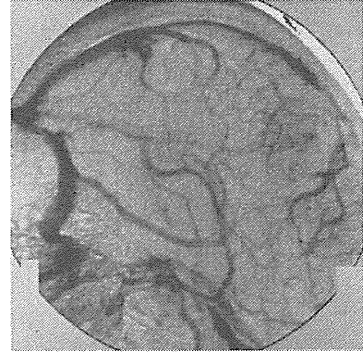
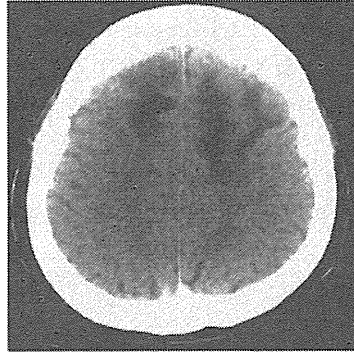
【研究テーマ】脳血管障害の病態究明と新たな診断・治療法の確立。（基礎的には脳虚血に対する細胞応答現象の究明、臨床的には脳神経超音波法や各種脳神経画像診断法の臨床応用に関する研究）

【趣味】読書。

malformation) といった時代がありますが、硬膜動静脈瘻については malformation ではなくて後天的なものだろうということで、dural AVF という言い方をするようになったのも、この10年ぐらいのことではないかと思っています。

内山◆脳静脈洞血栓症の病態、診断、治療に関して、内科の先生はいかがでしょう。

阿部◆若い方にもかなり高齢の方にも起きますので、見逃してはいけない大事な疾患だと思います。若い人では



図④ 脳静脈洞血栓症（上矢状静脈洞血栓症）のCT（左）と脳血管造影（右）  
（内山真一郎先生よりご供与）

その原因としてプロテイン C 欠損症が有名で、自己免疫的な抗体との関連で静脈側の炎症が生じ、そこから血栓が発生するといわれていますが、高齢者の場合にはまだ十分わかっていません。治療に関しては、脳外科の先生方に治療していただくことも多いと思いますので、内科医としてもその適応を見定められるかという点でも重要な疾患だと思います。

内山◆画像診断については、動脈系の梗塞との違いなど MRI をはじめとして報告されていますし、臨床的にも指摘されていると思います。片山先生、いかがですか。

片山◆CT では、動脈の灌流領域に一致しない淡い低吸収域や、高吸収域として認められる出血の合併が認められるなどの、脳梗塞、脳出血としては典型的でない画像が得られるということが重要になります。また、MRI では、急性期には静脈洞の flow void の消失がみられ、血栓性閉塞部が T1 強調画像で等～高信号かつ T2 強調画像で低信号となります。典型的ではない梗塞、あるいは出血性梗塞をみた場合には、MR で静脈画像 (MR venography) を

撮って診断することが重要だと思います。

また、比較的若い方、一般的に脳梗塞を発症する年齢よりも若い人、女性などに多い、女性でビールを飲んでいる方も起こりやすいです。また妊娠・出産などを介して起こることもよくあるということを念頭に置いておくと見逃さずに診断できるのではないかと思います。

内山◆原因としては一昔前までは感染症が多かったと思いますが、それが徐々に減少してきて、最近多いのは coagulopathy です。先天性の凝固阻止因子欠乏症もありますが抗リン脂質抗体症候群や悪性腫瘍による Trousseau 症候群が最近かなり増えてきているという印象があります。最近では MR venography の解像度もよくなっているので、かなり正確に診断できるようになってきたのではないかと思います。

一方、脳静脈洞血栓症にくらべると静脈性血管腫 (venous angioma) は無症候な症例も多いと思いますが、これが臨床的に問題となるときというのはどういうときでしょうか。鈴木先生、いかがですか。



鈴木◆出血，痙攣です。本疾患は意外と頻度が高いということがわかってきており，成人で1~2%といわれています。現在でもMRスクリーニングでは0.6%程度発見されるので，今後スクリーニングが3テスラのMRIでおこなわれるようになったりすれば，かなりの数が見つかるのではないかと考えられます。

治療は，ガイドラインでは無症候性のもは経過観察とされています。ただし，出血した場合にどうするのか。また，問題なのはcavernous angiomaの合併があった場合で，治療しなければ再出血を起こす可能性があるのです。その適応をどうするか。これはまだまだ議論があると思います。さらに，出血した場合にangiomaの部分のみを選択的に治療できるのかなど，まだ考えるべきところがあると思います。

### 脳卒中治療ガイドライン 2009

内山◆このほど，脳卒中治療ガイドラインが2009年版として改訂されました。2004年版から5年ぶりの改訂となるわけですが，この間の新しいエビデンスにもとづいてさまざまな点が更新されています。ポイントとなる点について概要をお話したいと思えます。

片山◆まず大まかな変更点を紹介したいと思います。今回の改訂で，項目として増えたものとしては，I. 脳卒中一般，3. 脳卒中一般の発症予防，3-2. 脳卒中ハイリスク群の管理で，睡眠時無呼吸症候群（sleep apnea syndrome：SAS），メタボリックシンドローム，慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）が加わっています。また，II. 脳梗塞・TIA，1. 脳梗塞急性

期において，わが国でも2005年にアルテプラゼによる血栓溶解療法が認可されたのを受けて，その適応について詳しく触れています。

そのほか，2. 特殊な病態による脳梗塞の治療の項が設けられ，脳動脈解離，大動脈解離，脳静脈・静脈洞閉塞症の項目が作られ，またTIAの項目も追加されています。

また，4. 脳梗塞慢性期では，嚥下性肺炎の予防や頸動脈ステント留置術という項目が入っており，これについては治療が推奨されています。さらに，2004年版でも項目はありましたが，脳梗塞の二次予防で糖尿病ではピオグリタゾンの有用性，また脂質異常症では高用量スタチンや低用量スタチンとEPA製剤の併用の有用性が新たに加えられています。

そのほか，V. 無症候性脳血管障害，VI. その他の脳血管障害の項が追加されています。

内山◆ありがとうございました。嚥下性肺炎は，急性期には取り上げられにくいですが，脳血管障害の最大の直接死因といわれていますので，ガイドラインで標準的な治療方針が示されたのは大きな意義があると思います。

新しい項目としてTIAのお話がありましたが，この項目は阿部先生が担当されたのですが，いかがでしょうか。

阿部◆TIAは2004年版では独立した項目がありませんでしたが，考えてみますと脳卒中という病気がはじまる一番はじめのところといえますし，Effect of Urgent Treatment of Transient Ischaemic Attack and Minor Stroke on Early Recurrent Stroke (EXPRESS) study や SOS-TIA study など示されたように，TIAを早期に診断し治療を開始することで脳卒中の発症を予防できる

という重要性にかんがみて，今回独立した項目ができたのは意味あることだと思います。

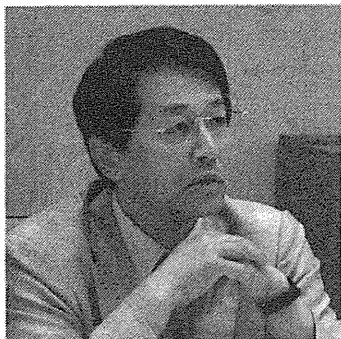
ただ，実際に作成して感じましたのは，TIAに特化したエビデンスはあまり多くなく，脳梗塞+TIAといったように付随的に扱われたエビデンスがほとんどでしたので，つぎに改訂されるときには，TIAに特化した研究が増えていることが望まれます。

内山◆これについては最近TIA registry.orgという国際観察研究もスタートしていますし，日本でも厚労科研でTIAの診断と治療に関する研究がスタートしています。TIAの段階で治療を開始することで脳卒中の発症を予防できますし，それによりt-PAをはじめとする高額な医療費を節減できるということで，医療経済的にも重要です。エビデンスはまだ不十分だと思いますが，項目として独立したというのは特筆すべきことだと思います。

松本先生は脳出血を担当されていますが，脳出血に関連深い高血圧についても最近のエビデンスが加わって記載が変更されたところもあると思います。脳出血についてコメントをいただきたいと思えます。

松本◆かつて日本では脳卒中といえば脳出血といわれたこともありますし，いまお脳出血は欧米にくらべてアジアでは倍ぐらい多いことから，リーダーシップを取っていくべき分野だと思います。私ども内科の立場からすると，発症予防に取り組むのと，治療については外科的療法の適応なども含めてエビデンスを出していかなければなりません。

外科治療においては，わが国の脳神経外科の先生方が治療の実績を重ねられてきました。手技については世界の



【阿部康二先生】  
(あべ・こうじ)

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学教授

1956年、宮城県生まれ。

【略歴】1981年、東北大学医学部卒業。1987年、同大大学院修了（医学博士）。1988～1990年、米国ハーバード大学神経内科学教室留学。1995年、東北大学医学部附属病院講師。1996年、東北大学医学部助教授。1998年、岡山大学医学部教授。

【専門】脳卒中の臨床と研究、神経変性疾患の臨床と研究。

【研究テーマ】脳卒中の遺伝子治療と再生医療、神経変性疾患の分子病態。

【趣味】ワイン、テニス、読書、音楽。

最高峰を極め、経験のなかで相当なデータを出してこられました。エビデンスとして世界へ発信するという点においては少し出来きれていなかったのではないかと思います。

一方で、脳出血と脳梗塞が合併する例が近年多くなっています。微小出血というかつては見えなかったものが、MRIにより見えるようになってきました。これも非常に大きな変革で、ラクナ出血という言葉まで語られるようになり、それがどういった病態なのか、危険因子としてどの程度の重要性があるかなどの点を追及していくことが必要です。脳出血の多いアジア諸国で共同して検討するべきものであろうと思います。現在進行形のものもあります

が、これらについても、すでに出てきたエビデンスについてはガイドラインで触れられています。

また、近年は、抗血栓療法が普及するにつれて、抗血栓薬に伴う脳出血が問題となってきています。現在いろいろな薬剤が使われるなかで、決して高血圧のコントロールは忘れてはいけないという点があります。出血の危険性というものを常に他学会とも共同して啓発していく必要があると思っています。

内山◆脳出血について外科の先生からもコメントをいただきたいと思います。

塩川◆抗血栓薬は進歩していますが、それに伴う adverse effect という意味でも、高齢化社会を迎えて脳出血は脳卒中のなかでも大きなテーマになるかと思っています。

松本先生からもお話がありましたが、外科の適応はなかなかエビデンスの出にくい領域です。皮質下出血の手術適応は2004年版のガイドラインでは多少現実と乖離していたようなところがありましたが、今回の改訂版は臨床の現場にも合致しているものになっていると思います。エビデンスというよりは expert opinion based といえるかもしれませんが、今回そのように改訂されている点が、外科の立場からみると注目できると思います。

私は動脈瘤の一部を担当させていただきました。2004年版は直達手術と血管内治療を比較した大規模研究である International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) が取り入れられていませんでしたが、破裂動脈瘤の適応や治療選択も現実に即した記述になっています。未破裂動脈瘤は、わが国で実施されている Unruptured Cerebral Ane-

urysm Study (UCAS) Japan の結果が中間解析ながら反映されています。くも膜下出血予防の観点から危険因子や経過観察の方法などがより詳細に示されており、わが国から得られた情報が盛り込まれたという点が注目できる点です。

内山◆鈴木先生はいかがでしょうか。

鈴木◆先ほど脳出血で内科治療と外科治療の境界をエビデンスで示していくというお話がありましたが、今回 JCS 20～30 の被殻出血の定位的血腫除去術は、推奨レベル B と高い評価を与えられています。2004年版では B レベルのものは外科治療ではまったくありませんでしたので、これは RCT の結果にもとづいてかなり進歩したものと感じます。

また、AVM に対する定位放射線治療の位置づけが明確になってきて、手術の適応でも痙攣発症の AVM に対しての適応がしっかりと位置づけられ、断定的な記述になりました。これも大きな変化だと思います。

内山◆そのほかの虚血に対する血管内治療についてはどうでしょうか。

塩川◆頸動脈狭窄症は外科のなかで頸動脈内膜剥離術 (CEA) が RCT にもとづいて有用であるとのエビデンスが示されている領域であり、今回これにステント留置術 (CAS) が認可されました。CAS は基本的には CEA のハイリスク群に対しておこなうべきであるというというのが、Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High-Risk for Endarterectomy (SAPHIRE) study などのエビデンスをもとに示されていますが、無症候性疾患については限定的な適応が記載されており、現時点では妥当な内容だと思います。

頭蓋内病変すなわち内頸動脈ないし中大脳動脈閉塞については、Japanese EC-IC Bypass Trial (JET study)が『Stroke』にも掲載されていますが、厳密な適応でかつ一定の水準以上の外科医によれば、虚血予防のためのバイパス術がはじめてグレード B として盛り込まれています。

内山◆一次予防に関する部分では、片山先生からもご紹介いただきましたが、これまでの古典的な危険因子に加えて、新たにメタボリックシンドローム、CKD、SAS を取り上げました。

これらの病態自体に古典的な危険因

子が深く関与していますが、メタボリックシンドロームとCKDに関しては、最近集積された疫学研究によって、脳卒中の独立した、しかも強力な危険因子であることが明らかになってきました。

ただ、危険因子であることはわかってきていますが、それらに介入することによってどの程度脳卒中を防ぐことができるかはまだエビデンスが十分ではなく、今後の課題といえます。

SAS に関しては確かに脳卒中の危険因子になりうると思いますが、本当にこれが独立した危険因子かという点

でまだ確立されていない部分があります。高血圧を発症させたり悪化させたりするのは間違いのないと思いますが、直接的に脳卒中の危険因子になっているかは、今後検討していくことが必要な課題です。

※

内山◆新しいガイドラインをいかに運用すべきかも議論すべき必要がありますが、それはまたの機会に譲るとしまして、本日の座談会を終了したいと思います。本日はご多忙の中ありがとうございました。

2009年9月 東京にて

## 小型の無症候性未破裂脳動脈瘤に対する治療適応と外科治療の現状・展望

塩川 芳 昭

Surgical Indication and Treatment for Small, Unruptured Asymptomatic Cerebral Aneurysms :  
Current Status and Future Perspective

by

Yoshiaki Shiokawa, M.D., Ph. D.

from

Department of Neurosurgery, Kyorin University, School of Medicine

Considering treatment modality, timing and surgeons for the obliteration of unruptured cerebral aneurysms (UCA), there seems to be a wide variety of treatment options available in modern neurosurgery. UCA themselves are not a single pathological entity, but rather they are complex vascular lesions that range from small, incidentally found asymptomatic aneurysms to giant thrombosed lesions presenting life threatening brainstem compression. Treatment strategies for UCA should be determined depending on individual pathological factors such as aneurismal characteristics and patient background and their philosophy for life harbouring UCA. In this article, the authors focused on the surgical treatment for small asymptomatic UCA and discussed their current status and future perspective. Especially for incidentally found small asymptomatic UCA not suitable for interventional treatment, current state-of-the-art surgical techniques and supporting devices such as intraoperative monitoring and imaging can obtain almost zero operative mortality and only a few percent of morbidity. Prophylactic surgical obliteration of small, asymptomatic UCA should be justified only under the very small risk of perioperative adverse events. Clinical priorities avoiding any complication rather than tight neck clipping seem to be widely accepted.

(Received February 25, 2011; accepted March 4, 2011)

**Key words** : aneurysm, clipping, coil embolization, unruptured

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 20 : 491-498, 2011

## はじめに

悲惨なクモ膜下出血 (SAH) を発症前に予防したいという脳神経外科医の思いと MRA の普及を背景に 1990 年前後から広まった脳健診 (脳ドック) により、未破裂脳動脈瘤 (UCA) の診断と治療は新しい局面に入っている。2000 年前後の UCA の破裂の危険性 (= 予防的治療の必要性) をめぐる論争<sup>25)</sup> や外科治療と血管内治療との選択<sup>10)</sup> の議論があるものの、治療適応については脳卒中合

同ガイドライン<sup>15)</sup>、脳ドック学会ガイドライン<sup>14)</sup> が漸次改訂され現在に至っている。本稿では、特殊な治療を要する大型 UCA については他稿に譲り、主として小型無症候性 UCA の外科治療を想定して、その治療適応と外科治療の現状・課題について総括する。

## UCA の治療背景

破裂脳動脈瘤の再出血阻止と UCA の将来の出血予防の

杏林大学医学部脳神経外科 / 〒181-8611 三鷹市新川 6-20-2 [連絡先: 塩川芳昭]

Address reprint requests to: Yoshiaki Shiokawa, M.D., Ph. D., Department of Neurosurgery, Kyorin University, School of Medicine, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka-shi, Tokyo 181-8611, Japan

Table 1 Presentation of cerebral aneurysms and their background for treatment

Presentations	Ruptured/Symptomatic UCA	Asymptomatic UCA
Timing of treatment	Urgent (Ruptured) Semi-emergent (Symptomatic UCA)	Scheduled
Surgeon/Hospital	Limited	Selectable
Aim of treatment	Stop rebleeding	Prophylactic
Risk of bleeding	High (30%/year or more)	1%/year
Improved pathology	Increased ICP Tx for vasospasm	No benefit*
Acceptable adverse event	Possibly yes	Never

UCA: unruptured cerebral aneurysm

\*see detail in the text

Table 2 Factors affecting treatment indication for unruptured cerebral aneurysms

Logically justifiable evidence for prophylactic procedures for UCA
Individual risk of rupture from known targeted UCA
Individual risk of treatment complication
Reasonable selection criteria for neck clipping or coil embolization for UCA
Efficacy of uncertain or undetermined result of incomplete or new concept treatments

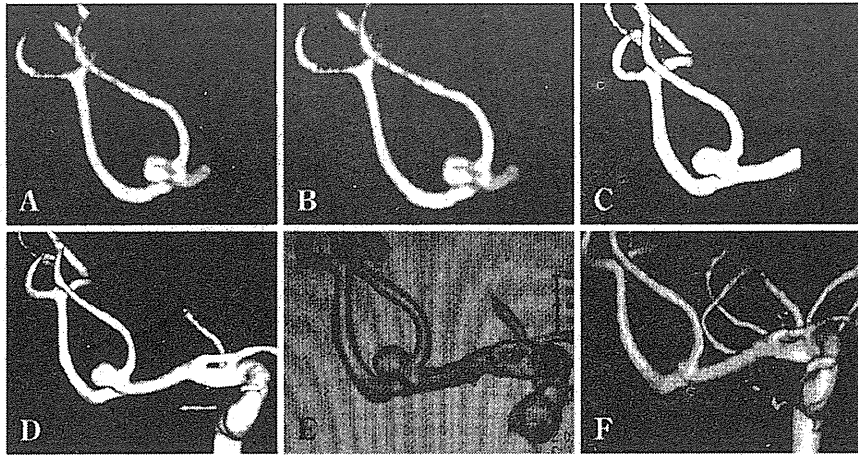
UCA: unruptured cerebral aneurysm

ための介入は、結果として実施される手技が同一であるがゆえに、しばしば同じ範疇の問題として語られることがあるが、Table 1 に示すようにその背景には大きな相違がある。すなわち、破裂動脈瘤（症候性UCAを含む）と無症候性UCAとはまったく異なる対応が求められるのである。周知のように後者にはSAH患者で破裂動脈瘤とともに発見されるものと頭蓋内疾患の精査、脳ドックなどで偶然発見されるものがある。破裂合併病変は、疫学的検討から出血の危険性が比較的高いこと<sup>11)24)</sup>と、本人や家族がSAHの危険を実体験しているため、ガイドラインに合致する場合の治療適応の判断や治療環境の構築には問題が少ないのが通例である。これに対して、不定愁訴ないし検診で偶然みつけた無症候性UCAの場合には、厳密に論理的なインフォームド・コンセント（納得の上の同意）を実施しようとした際に、現在の脳神経外科はTable 2に示す基本的情報を正確には把握していない。つまり、UCAの治療適応を考える際には、「治療に伴う不利益が動脈瘤破裂で生じたSAHに伴う不利益より少ない」ことが前提となるが、客観的数値で比較しがたい灰色の部分があり、これらは将来的にも消去することは難しいのである<sup>19)20)</sup>。このような治療適応決定に影響する事項と課題について順次述べる。

### ① 予防的介入の正当性

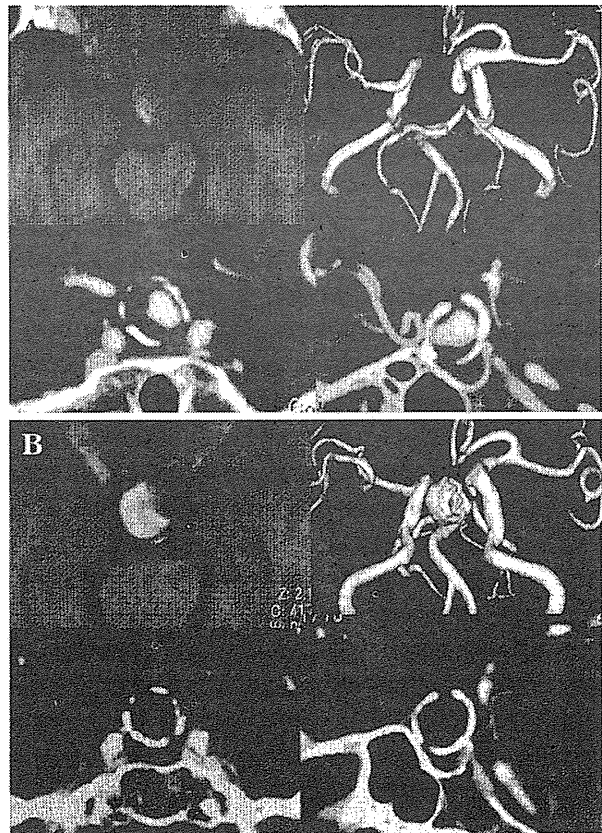
UCAの経過観察ないし治療のいずれにおいても、患者および家族にSAHの病態と予後、UCAの自然歴、治療の

内容と危険性、治療成績などを患者固有の背景を考慮して明確に説明することがまず前提である<sup>19)</sup>。動脈瘤治療が患者の生命予後や満足度の改善に貢献しない高齢者や担癌患者、意識障害例（modified Rankin Scale 3以上）では、原則として治療適応はない。脳ドックで診断された症例については、脳ドック受診の動機は「異常がない」ことを確認したいためであったわけで、何も思い当たらないような症状もないのに脳動脈瘤の存在を知って大きな不安を抱えているのが常である。動脈瘤の存在以外には頭蓋内に病的要素はないため、治療により改善される病態は存在しないことになる（Table 1）。しかし実際には診断によりうつ状態となっているものが多く、治療によりその原因が除去されれば、うつ状態の改善が示されている<sup>20)26)</sup>。破裂の危険性を過度に強調して不安をおおるのは好ましくなく、個々の動脈瘤から想定される生涯にわたって蓄積される破裂リスクと患者背景、そして最も重要なのは患者自身の人生観、考え方を尊重して、インフォームド・コンセントを行うことである。動脈瘤を保有していることにより患者の生活の質が大きく低下していると判断される場合には、ガイドラインで推奨されている患者背景や動脈瘤の条件から多少逸脱しても、十分な同意が得られれば予防的介入の妥当性に問題はないと、われわれは考えている。同じ視点に立てば、患者本人の人生観が破裂の危険を是認していたり、後遺障害出現の危険が破裂による障害よりも重視されている場合には、予防的治療が正当化されないことになる。すなわち、



**Fig. 1** Illustrative case : A 65-year-old male with an asymptomatic unruptured right middlecerebral artery aneurysm who had ever rejected any treatment since the initial MRA. His aneurysm enlarged once and shrank 11 years after the first MRA without any medication. MRI in 2009 showed no intra-aneurysmal thrombosis.

A : MRA taken in 1999, B : 2002, C : 2004, D : 2006, E : 2008, F : 2009



**Fig. 2** Illustrative case : A 69-year-old female with an asymptomatic unruptured left internal carotid superior hypophyseal artery (IC-SHA) aneurysm. Initial imagings demonstrated a partially thrombosed calcified aneurysm, which showed total thrombosis of the lesion without any clinical symptoms. She was administered anti-hypertensive agents and statin.

**A :** MRA taken in December, 2008. MRI T1WI (upper left), 3DMRA (upper right), coronal CE-CT (lower left) and sagittal CE-CT (lower right) showed partially thrombosed left IC-SHA aneurysm.

**B :** MRA taken in June, 2009. MRI T1WI (upper left), 3DMRA (upper right), coronal CE-CT (lower left) and sagittal CE-CT (lower right) demonstrated complete obliteration of the aneurysm.

次項で述べる本来の目的である実際の出血予防とは別次元で、現時点の不確実な情報（出血のリスク）と不確実な治療水準（出血予防効果と合併症発生リスク）の提示で生じた結果（うつ状態）に対する介入という観点から、一部の無症候性UCAでは方針決定の確定因子となる場合がある。

## ② 個別の動脈瘤破裂のリスク評価

一般論としてのUCA破裂の危険性は年間1%弱と考えられており、本特集においてもUCAS Japanをはじめとする臨床研究の解説があるので、その詳細は他稿に譲りたい<sup>12)19)</sup>。臨床の場で問題となるのは、UCA全体の出血率よりも、特定の動脈瘤の破裂のリスクであり、個別の動脈瘤の微細な形態の変化を捉える試みは、心拍動ごとの形態変化や流体力学的解析など、さまざまに取り組まれているが、現時点ではいずれも研究段階で、結論としてはいまだ信頼できる指標はないのが現状である<sup>19)</sup>。動脈瘤の保有、増大、破裂に関するさまざまな因子が検討されており<sup>12)24)</sup>、動脈瘤側の因子として、大きさ、ブレブ（動脈瘤壁の突出部）を伴ったもの、部位では、前交通動脈瘤、脳底動脈先端部動脈瘤、内頸動脈後交通動脈瘤などで破裂の危険が1.5~3倍程度高いと報告されている<sup>12)</sup>。患者側の危険因子としては、女性、高齢、喫煙、高血圧症、家族内集積性などが指摘されており、多発性動脈瘤や家族性動脈瘤の場合は、単発性や非家族性の動脈瘤より破裂の危険が高い可能性がある。また経時的な画像診断により動脈瘤の形状や大きさが変化したものは出血の危険が高いと考えられているが、動脈瘤内血栓の変化については明確な見解はみられない。逸話的には動脈瘤の自然消失をみることもあるが（Fig. 1, 2）、これが治癒と同義ではないことは、血管内治療後の経過をみても明らかである。

興味深いのは、個別の動脈瘤情報に対する医療者側と受療者側の認識の相違である。脳ドックにより動脈瘤が診断された患者集団に対して、治療または経過観察を決定した因子を後方視的に調査したところ、動脈瘤の大きさや形態（ブレブの有無）、部位、多発、家族歴などの、医療者側が有意と考えている因子は、受療者側、すなわち治療例と経過観察例の間では重みとして差が認められなかったとする報告がある<sup>21)</sup>。治療の決定因子は医師ないし病院への信頼を問うた設問で有意差が認められており、医療のartとしての側面を物語っているのかもしれない。

## 小型のUCAに対する外科治療の現状と展望

### ① UCAの外科手術とそのリスク評価

小型の脳動脈瘤手術に伴う侵襲は、概念的にTable 3のようにまとめることができる<sup>20)</sup>。外科手術のリスクを客観的に評価することは容易ではないが、小型の無症候性UCAでは、一般的に動脈瘤は頭蓋底に近接したクモ膜下腔に存在しており、親血管や脳循環は正常で、頭蓋底構造も正常解剖である。クモ膜下腔の開放に続く親血管確保、動脈瘤への接近と動脈瘤頸部の剥離、動脈瘤体部の剥離の後に動脈瘤閉塞という一連の手法はおおむね共通しており、手術手技の標準化はある程度可能と思われる。術中破裂による突発的な大量の動脈性出血は、一定のマクロ手術を経験した術者による愛護的操作ではまず起こることはないため、破裂動脈瘤と比較して術中破裂対策の必要度は低く、先述の手順を適宜前後させることはUCAでは基本的に問題はない<sup>20)</sup>。動脈瘤頸部閉塞が手術リスクを規定する最重要因子であり（Table 3）、そのリスクを最小限にするには動脈瘤全体を完全に露出して頸部閉塞の自由度を高めたクリッピングを可能にすることと、クリップ前後の循環および脳機能評価（Doppler, ICG, MEP monitoringなどの確認作業）の徹底にあると考えている。破裂病変では時にtentative clipを置いて段階的頸部閉塞を行う状況があるが、小型のUCAでは動脈瘤と周囲の構造物を十分観察し、試行錯誤的操作ではなく可及的に少ない手順で動脈瘤頸部閉塞を行うことが手術侵襲の回避に重要である<sup>20)</sup>。

小型のUCAを中心とする外科手術の主だった成績をTable 4に示す。頭蓋底手術手技やバイパス手術の応用が一般化して全体としてのUCAの手術成績は改善している。大型病変では依然として解決されていない課題はあるものの、著者の感覚では、現時点で小型のUCA手術で問題となるのは主に穿通枝と視神経障害であり、術中所見でこれらとの癒着の程度や動脈瘤および親血管壁の柔軟性を判断して障害を回避することは可能であると考えている<sup>20)</sup>。換言すれば、小型UCAの頸部剥離、閉塞に際しては動脈瘤閉塞よりも穿通枝と視神経機能温存を優先させるべきであるということである。Table 4において2000年前後からのデータは血管内治療の登場により何らかのcriteriaで選択された患者集団に対する外科手術成績となるが、特に小型のUCAについては、ほぼmortalityはゼロ、morbidityは数%以内に抑えられている（UCASは3%<sup>4)12)27)</sup>。当院における、2005年1月~2009年12月までの連続133症例（開頭術110例、血管内手術23例）のUCAの治療成績を以下に記す。発見契



**Table 3 Invasiveness of cerebral aneurysms surgical procedure**

1. General anesthesia related
2. Craniotomy related Infection, CSF leakage, Deformity, Wound trouble, etc.
3. Operative approach related Venous infarction, Cerebral contusion,
4. Cerebral circulation insufficiency Intraoperative aneurysm rupture, Temporary clip, Parent vessel occlusion
5. Aneurysm dissection and closure of aneurysm neck related Perforator injury or occlusion, Cranial nerve damage

**Table 4 Surgical results of small unruptured cerebral aneurysms**

Author	Ref. no.	Year	Mb	Mt	Comments
Yoshimoto T	27	1997	6%	0%	<70 y.o. ant. Circulation, >5 mm
Raaymakers TW	18	1998	1.9%	0.8%	supra tentorial, non-giant
Hashi K	4	2002	2%	0%	expert's opinion
Ogilvy CS	17	2003	Mb+Mt	1%	supra tentorial, small, young
Matsumoto K	9	2003	Mb+Mt	5 mm >2.3%, 5-15 mm 3.6%	
Moroi J	13	2005	2.2%	0.3%	ave. size 6 mm, supra tentorial, 96%
			0.6%,	0%	10 mm >
Tsukahara T	22	2005	3.1%	0%	incidental 128 Pts, clip 96%
Nussbaum ES	16	2007	1.6%	0.3%	single surgeon, 376 Pts
Aghakhani N	1	2008	9.1%	0%	not suitable to coil, 176 Pts
			0.56%	0%	10 mm >, 65 y.o. >
UCAS Japan	12	2008	3%	0%	intermediate result, 1,772 Pts

Ref. no.: reference number, Mb: morbidity, Mt: mortality

機は脳ドックが半数以上を占め、平均サイズは 8 mm であった。動脈瘤部位は前方循環が 93% を占め、大きさ 10 mm 以上は全体の 17%、症候性は 12% で、内頸動脈瘤は 10 mm 以上が 36%、症候性動脈瘤は大型の脳底動脈瘤 1 例を除いた全 12 例が内頸動脈瘤であった。外科治療成績は、10 mm 未満で恒久的合併症をきたした症例は 2% (2 例)、10 mm 以上で 9% (2 例、どちらも症候性動脈瘤)、外科治療の行われた全 110 例では 4% (症候性動脈瘤 12 例を含む)、死亡症例は脳底動脈先端部の症候性大型動脈瘤 1 例であった。10 mm 未満の小型の無症候性 UCA については、おおむね専門医試験受験世代の術者を指導的助手が側視鏡から教育する on the job training を行っており、その治療成績は morbidity 2%、mortality 0% であった。クリッピングを目標としたが、術前からその旨を説明し、術中所見から穿通枝温存のためにコーティングにとどめた症例が 2 例あった。

**② クリッピングとコイル塞栓術との治療選択の合理的判断**

血管内治療の台頭により現在の脳神経外科は脳動脈瘤

に対して 2 つの治療手技を有する状況となって久しいが、いずれの治療をどのような根拠で選択すべきかとする指針はいまだ確立していない。コイル塞栓術は、その根治性に限界があることは周知であるものの、破裂動脈瘤については症例を選択すれば血管内治療に優位性のあることが示されている<sup>10)</sup>。Table 1 に示したように破裂動脈瘤の治療選択は医療環境の影響を強く受けざるをえないが、時間、場所、施設、術者などの選択が可能な UCA では動脈瘤因子、患者背景と患者の意向を基に個別に判断されているのが現状である。高齢、深部、再発などの条件にあたる動脈瘤には、現時点において血管内治療の優位性が大きいのは確かであり、また問題となっている血管内治療の根治性においても、小型で動脈瘤頸部の狭い病変においてはクリッピングに劣らない長期成績が示されている<sup>5)</sup>。

報告されている破裂動脈瘤に対する血管内治療後の年間出血率は、2000 年頃の資料によれば 0.9%/年前後である<sup>18)</sup>。破裂動脈瘤の治療後の再出血率を検討した CARAT study では、治療後の年間出血率がコイルで 1.3%、クリップで 0.3% であった<sup>7)</sup>。UCA の自然史にお

Table 5 Comparison of surgical and endovascular results of unruptured cerebral aneurysms

Author	Ref. no.	Year	Treatment	Mb	Mt
Johnston SC	6	2001	Surgery (n=1,699)	24.8%	3.1%
			Coil (n=370)	9.6%	0.6%
Higashida RT	5	2007	Surgery	13.2%	2.5%
			Coil	6.6%	0.9%
Kim JE	8	2010	Surgery	8.4%	0.4%
			Coil	6.3%	0.2%

Ref. no.: reference number, Mb: morbidity, Mt: mortality

る年間出血率が約 0.7%/年であること<sup>12)</sup>と破裂動脈瘤に対するクリッピング術後の出血率(新生病変除く)が 0.1 ないし 0.2%/年であること<sup>23)</sup>を考慮すると、血管内治療は破裂動脈瘤を未破裂動脈瘤の水準まで出血の危険を下げる効果があるとも表現できる。しかしながらUCAの出血の危険をコイル塞栓術により有意に低下させるためには、少なくともクリップの術後成績と近似した 0.1 ないし 0.2%/年程度までの治療後の出血率低下が示されなければ、血管内治療による「未」破裂動脈瘤の破裂予防効果があるとは言いがたい。最近のUCAを中心とする外科手術と血管内治療の成績を比較した報告を Table 5 に示す。塞栓術による動脈瘤の完全閉塞率は小型動脈瘤で 80~95%であるが、長期の根治性については不明確であった。血管内治療によりUCAを治療対象とする際には、さらなる精度向上と長期の治療効果の検証が求められる。

UCAに対する血管内治療の欠点は、血管内操作自体に起因する虚血性合併症のほか、術中動脈瘤穿孔への対応が直達手術より劣る可能性があることや、治療後も画像による定期的な経過観察が必要である点が挙げられる。先に触れた脳ドックで動脈瘤が診断された患者集団の満足度調査<sup>20)</sup>では、この開頭術と血管内治療の侵襲性についても医療者側と受療者側の間に認識の相違があることが読み取れる。すなわち医療者側が血管内治療は less invasive ではあるが low risk ではないと捉えているのに対して、受療者側である一般の患者や家族にはその侵襲性が認識されていない傾向にあるのが現状である<sup>21)</sup>。

外科治療の侵襲性を下げることで手術を決断する患者側の心理的閾値を低くする努力は外科学全体の進むべき方向であり、血管内治療に加えて小型のUCAで短期入院、小開頭や内視鏡手術でクリッピングを行った報告がみられる<sup>11)</sup>。筆者は、前述のような背景を考慮して、特に検診発見例の小型無症候性UCAこそ伴う risk は可能なかぎり小さくするべきであると考えており、small

entrance で行う手術は、現時点では十分な力量を有する術者が、選択された症例に対して行うべき手法であると認識している。また、ともすると低侵襲手術の結果ばかりが患者や家族への説明の中で強調されがちであるが、その背景にある治療選択の判断における risk 回避の理念を医療者側と受療者側で共有化することは、より確かなインフォームド・コンセント(納得の上の同意)を得るうえで有用である。

### ③ 効果の不確実または不明な治療

UCA治療の原則は、方法はともかくとして動脈瘤の循環からの隔絶による破裂予防にあり、完全な動脈瘤頸部閉塞が理念としては動脈瘤の根治と信じられている。ところが、破裂病変とは異なりUCAには経過観察(≒最善の内科治療)という大きな選択肢がありながら、その役割の評価は従来の脳神経外科診療で欠落していた視点であった<sup>20)</sup>。結論から述べると、既知のUCAの保有ないし破裂の危険因子である高血圧、喫煙、大量飲酒などへの介入がどれほどの予防効果を有するのか、という基本的数値すら現在の脳神経外科はいまだ把握していないのである<sup>14)15)19)</sup>。またガイドラインではUCAの画像による経過観察を勧めているが、変化があれば介入し、変化がなければ一定期間は安全であるとする根拠は不明確である(診断直後には短期間で再検査することを推奨している)。臨床の場では、各個人の考え方や動脈瘤の状況の相違から、患者の自己決定権に委ねることが難しい場合が多いため、画像による経過観察という選択肢に、一定の安心感をもたせるような説明をすることも起こりうる。明確なのは、画像による経過観察は「今までは無事だった」ことと、「動脈瘤に変化がないのは良い結果」であっただけで、現在の知識では、ある期間にわたり動脈瘤が安定していたことが、将来の出血率に何らかの情報を与えるのか不明であることを虚心坦懐に検査のたびに説明すべきである。

経過観察は、これをより積極的に捉えてSAH予防を

目的とした内科的治療として検討していくべきである<sup>20)</sup>。厳密に考えれば、①動脈瘤発生の阻止、②動脈瘤増大の停止または遅延化、③動脈瘤破裂の抑制、の3つの観点がある。誌面の都合で詳細は割愛するが、脳動脈瘤誘発動物モデルにおいて高脂血症治療薬であるHMG-CoA還元酵素阻害薬（statin製剤）の投与が脳動脈瘤の増大を抑制することが報告されており<sup>2)</sup>、大動脈瘤患者においてはすでに statin 製剤が大動脈瘤の増大、破裂を抑制することが示されている<sup>3)</sup>。本邦でも多施設共同研究（SUAVE-PEGASUS 研究）がすでに開始されており、脳動脈瘤に対する近未来の薬物療法の可能性が明らかとなるであろう。

効果の不確実または不明な治療を狭義に捉えれば、完全な動脈瘤頸部閉塞が達成できずに動脈瘤が部分的に循環と連続したままの治療手技が存在する。部分塞栓に終わった血管内治療はその代表格で、ironical には neck remnant や dome filling といった動脈瘤の不完全治療が「言葉として市民権を得た」という見方もできる。ラッピングやコーティングによる動脈瘤壁の補強術も当然ながら不完全治療として経過観察の対象となる。先述のように穿通枝の起始部を意図的に残したクリッピングでは、補強の効果か in-flow zone となりにくいめか不明であるが、個人的経験や症例報告レベルでも動脈瘤再発ないし出血源となることはまれであると感じている。

本稿で主に論じている小型の無症候性UCAで適応となることは例外的ではあるが、蛇足ながら最後に追記すると、動脈瘤頸部を塞がずに病変の安定化を図る治療として血行動態を変える方法がある。バイパス手術の併用により動脈瘤への血行力学的負荷を減じる概念は評価未確定の治療であり、詳細は本特集で別に論じられているため参照されたい。このようなUCAと「ともに生きる」という今までにない治療コンセプトが提唱されつつあり、悪性腫瘍に対する tumor dormancy therapy と類似の治療概念は aneurysm dormancy therapy と呼称できるかもしれないと筆者は考えている<sup>20)</sup>。

## おわりに

主として小型UCAの外科治療を想定してその治療適応と外科治療の現状・課題について、最近の知見と今後の展望について、一部私見を交え総括した。

本論文の要旨は第30回日本脳神経外科コンgres総会（2010年、横浜）にて発表した。

## 文献

- 1) Aghakhani N, Vaz G, David P, Parker F, Goffette P, Ozan A, Raftopoulos C: Surgical management of unruptured intracranial aneurysms that are inappropriate for endovascular treatment: Experience based on two academic centers. *Neurosurgery* 62: 1227-1234, 2008.
- 2) 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.
- 3) Baxter BT, Terrin MC, Dalman RL: Medical management of small abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 117: 1883-1889, 2008.
- 4) 端 和夫: 未破裂脳動脈瘤の手術適応に関する考察. 脳外誌 11: 441-445, 2002.
- 5) 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.
- 6) Johnston SC, Zhao S, Dudley RA, Berman MF, Gress DR: Treatment of unruptured cerebral aneurysms in California. *Stroke* 32: 597-605, 2001.
- 7) Johnston SC, Dowd CF, Higashida RT, Lawton MT, Duckwiler GR, Gress DR: CARAT Investigators: Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) study. *Stroke* 39: 120-125, 2008.
- 8) Kim JE, Lim DJ, Hong CK, Joo SP, Yoon SM, Kim BT: Treatment of unruptured intracranial aneurysms in South Korea in 2006: A nationwide multicenter survey from the Korean society of cerebrovascular surgery. *J Korean Neurosurg Soc* 47: 112-118, 2010.
- 9) Matsumoto K, Akagi K, Abekura M, Nakajima Y, Yoshimine T: Investigation of the surgically treated and untreated unruptured cerebral aneurysms of the anterior circulation. *Surg Neurol* 60: 516-523, 2003.
- 10) Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2,143 patients with ruptured intracranial aneurysms: A randomised trial. *Lancet* 360: 1267-1274, 2002.
- 11) Mori K, Yamamoto T, Nakao Y, Oyama K, Esaki T, Watanabe M, Nonaka S, Hara T, Honma K: Lateral supraorbital keyhole approach to clip unruptured anterior communicating artery aneurysms. *Minim Invasive Neurosurg* 51: 292-297, 2008.
- 12) 森田明夫: 未破裂動脈瘤の自然史. 日本未破裂脳動脈瘤 悉皆調査 (UCAS Japan) の現況—中間報告. The Mt. Fuji Workshop on CVD 23: 1-6, 2005.
- 13) Moroi J, Hadeishi H, Suzuki A, Yasui N: Morbidity and mortality from surgical treatment of unruptured cerebral aneurysms at Research Institute for Brain and Blood Vessels-Akita. *Neurosurgery* 56: 224-231, 2005.
- 14) 脳ドックの新ガイドライン作成委員会: 脳ドックのガイドライン2008 (改訂第3版). 2008.
- 15) 脳卒中合同ガイドライン委員会: 脳卒中治療ガイドライン2009. 東京, 協和企画, 2009.
- 16) Nussbaum ES, Madison MT, Myers ME, Goddard J: Microsurgical treatment of unruptured intracranial aneurysms. A consecutive surgical experience consisting

- of 450 aneurysms treated in the endovascular era. *Surg Neurol* 67: 457-466, 2007.
- 17) Ogilvy CS, Carter BS: Stratification of outcome for surgically treated unruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 52: 82-87, 2003.
  - 18) 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.
  - 19) 塩川芳昭, 齋藤 勇: 脳動脈瘤の疫学. *Clinical Neuroscience* 17: 14-19, 1999.
  - 20) 塩川芳昭: クモ膜下出血治療の近未来. *分子脳血管病* 6: 182-187, 2007.
  - 21) 鳥居正剛, 山口竜一, 栗田浩樹, 佐藤栄志, 塩川芳昭: 受療満足度の観点からみた未破裂脳動脈瘤治療適応の個別的決定に関する因子の検討. 脳卒中の外科 (投稿中)
  - 22) Tsukahara T, Murakami N, Sakurai Y, Yonekura M, Takahashi T, Inoue T, Yonekawa Y: Treatment of unruptured cerebral aneurysms: a multi-center study at Japanese national hospitals. *Acta Neurochir Suppl* 94: 77-85, 2005.
  - 23) 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.
  - 24) Wardlaw JM, White PM: The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain* 123: 205-221, 2000.
  - 25) Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piegras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC: International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators: Unruptured intracranial aneurysms: Natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362: 103-110, 2003.
  - 26) Yamashiro S, Nishi T, Koga K, Goto T, Kaji 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.
  - 27) 吉本高志, 長嶺義秀: 無症候性脳血管障害. 無症候性未破裂動脈瘤の手術. *脳卒中* 19: 494-498, 1997.

## 要 旨

### 小型の無症候性未破裂脳動脈瘤に対する治療適応と外科治療の現状・展望

塩川 芳昭

未破裂脳動脈瘤は、破裂例と異なり治療の時期、方法、施設と術者の選択の幅が大きく、また切迫破裂ないし mass effect を呈する多くは、大型の症候性未破裂脳動脈瘤と、脳ドックなどで偶然発見された小型の無症候性未破裂脳動脈瘤との間で対応に差が生じるのは明らかで、後者に「許容さるうる」合併症の余地は皆無に近い。一定の手術経験者が小型の未破裂脳動脈瘤手術を行った際に問題となる合併症は主に穿通枝閉塞、脳神経障害であり、ガイドラインに基づいた症例選択、術者や施設の経験の蓄積とおよび内視鏡、術中蛍光血管造影、モニタリングの進歩などによる確認水準の向上により、これら合併症の多くは克服可能となった。自経例や最近の報告では、手術 morbidity は数%、死亡率はほぼゼロである。この治療水準は、完全な動脈瘤頸部閉塞よりも合併症回避を優先させる判断に基づいたものであり、その理念は小型の無症候性未破裂脳動脈瘤においてはコンセンサスを得ているものと考えられる。

脳外誌 20 : 491-498, 2011

改訂



# くも膜下出血の 予防のために

## 未破裂脳動脈瘤の治療について

杏林大学 脳神経外科・脳卒中センター  
教授 塩川芳昭