

## 学位論文の要旨

|   |    |    |       |
|---|----|----|-------|
| 学位の種類   | 博士 | 氏名 | 松川 東俊 |
| <p>学位論文題目</p> <p>Risk factors for neurological worsening and symptomatic watershed infarction in internal carotid artery aneurysm treated by extracranial-intracranial bypass using radial artery graft<br/>(橈骨動脈グラフトを用いたEC-IC bypassにて加療された内頸動脈瘤患者における神経学的増悪・症候性分水嶺梗塞関連因子)</p> <p>共著者名</p> <p>谷川緑野, 上山博康, 坪井俊之, 野田公寿茂, 太田仲郎, 宮田至郎, 小田淳平, 武田利兵衛, 徳田禎久, 鎌田恭輔</p> <p>J Neurosurg. 2015 Nov 13:1-8. [Epub ahead of print]</p> <p>研究目的</p> <p>巨大, 歪な形状, 血栓化, 母血管の動脈硬化性変化著明例, 疎な側副血行路, 再発等の複雑脳動脈瘤に対するextracranial to intracranial bypass(EC-IC bypass)を併用した直達術は必要不可欠な手技の一つである。EC-IC bypass併用治療を行った複雑脳動脈瘤における症候性分水嶺梗塞の危険因子は不明である。今回我々は, 橈骨動脈(RA)グラフトを用いたEC-IC bypass(external carotid artery-radial artery-M2 bypass, ECA-RA-M2 bypass)・治療的内径動脈閉塞にて根治術を施行した複雑内頸動脈瘤患者における, 症候性分水嶺梗塞の危険因子を検討した。</p> <p>材料・方法</p> <p>2012年4月から2014年7月までの間にECA-RA-M2 bypass・治療的内径動脈閉塞にて根治術を施行した内頸動脈瘤患者37名を対象とし, 院内倫理委員会の承認を得て行った。</p> |    |    |       |

## 臨床的評価項目

年齢, 性別, 喫煙歴, 既往歴, 術前症状, 瘤サイズ, 瘤部位, 手術側, 瘤の血栓化/石灰化, 血管径 (RA, 内頸動脈 (C2 portion), 中大脳動脈 (middle cerebral artery, MCA (M2 portion), 浅側頭動脈 (superficial temporal artery, STA)), 術中MCA圧, バイパス時の遮断時間, 術後diffusion weighted image (DWI) 所見, 経過観察期間, RAグラフト開存, 転帰を評価した。血管径はcomputed tomography angiography, CTAにて評価した。Darcyの法則, Hagen-Poiseuilleの法則を参考にし, 血管径比の2乗も評価した。

## 手術適応と手術手技

ECA-RA-M2 bypass・治療的内頸動脈閉塞併用治療はneck clipping困難なwide neck, 血豆状動脈瘤, 解離性, 動脈瘤からの穿通枝分岐, neckの石灰化例, 血栓化動脈瘤, 以前に治療された動脈瘤の再発例に対して行った。開頭後, STAの分枝(前頭枝または頭頂枝)でSTA-MCA (M3 or 4 portion) bypassを完成させ, ECA-RA-M2 bypassを行った。治療的内頸動脈閉塞に先行して, bypassに用いなかったSTA分枝に22ゲージのチューブを挿入し, 3種類のMCA圧(①治療的内頸動脈閉塞前, ②閉塞後, ③閉塞後かつRAグラフト開放後)を測定した。

## 転帰

症候性分水嶺梗塞は, 新規神経学的異常所見・術後DWIにおける分水嶺梗塞・single photon emission computed tomographyにおける術側の脳血流低下の3項目全てを満たすものと定義した。RAグラフト開存性や動脈瘤再発の有無はCTA, magnetic resonance angiographyで評価した。臨床的転帰は, 退院時と手術1年後(または最終受診日)にmodified Rankin Scale score, mRSにて評価し, scoreが1以上増悪したものを神経学的増悪(neurological worsening, NW)と定義した。

## 統計解析

連続変数は, 正規性をShapiro-Wilk検定で評価し, 正規分布項目はStudent t検定, 非正規分布項目は, Mann-Whitney U検定で評価した。名義変数は, カイ2乗検定で比較した。さらに, 連続変数のcut-off値をreceiver operating characteristic curve analysisにて算出した。ログランク検定にて, 症候性分水嶺梗塞関連因子を同定し, 単変量解析にてNWを評価した。

成 績

## 基本的背景

平均年齢は62±10歳, 32名(87%)が女性, 動脈瘤の平均サイズは18±8.7mmであった。動脈瘤診断時の症状は, 複視14名(38%), 軽度の頭痛11名(30%), 視力視野障害4名(11%), 再発瘤4名(11%), くも膜下出血3名(8.1%), 小脳出血の精査時1名(2.7%)であった。

## 周術期所見

平均血管径は、RA:3.1±0.42mm, STA:1.4±0.44mm, M2:2.6±0.46mm, C2:3.7±0.49mmであった。平均血管径比2乗は、(RA/C2)<sup>2</sup>:0.79±0.34, (STA/C2)<sup>2</sup>:0.16±0.098であった。頸部での内頸動脈閉塞20名(54%), 動脈瘤前後での内頸動脈閉塞17名(46%)であった。MCA圧測定結果は、治療的内頸動脈閉塞前平均MCA圧71±11mmHg, 内頸動脈閉塞後平均MCA圧45±15mmHg, 内頸動脈閉塞後かつRAグラフト開放後平均MCA圧64±9.7mmHgであった。STA-MCA bypass時の平均遮断時間は、19±5.7min, RA-M2 bypass時の平均遮断時間は、21±3.7minであった。症候性分水嶺梗塞は2名(5.4%)で認め、それぞれ術後6日目と7日目に生じた。血压管理を中心とする内科的加療にて、神経学的異常所見は経過観察期間中に改善した。

内頸動脈閉塞後かつRAグラフト開放後平均MCA圧<55mmHg, (内頸動脈閉塞後かつRAグラフト開放後MCA圧/治療的内頸動脈閉塞前MCA圧)<0.70, RA径<2.8mm, C2径<4.4mm, STA径<0.8mm, (RA/C2)<sup>2</sup><0.40, (STA/C2)<sup>2</sup><0.044がログランクテストにて症候性分水嶺梗塞に有意に関連していた。その他の検討項目は、症候性分水嶺梗塞に関連していなかった。

## 転帰

平均経過観察期間7.2か月で、RAグラフトの開存性は100%であった。退院時NWは11名(30%)で認め、手術1年後(または最終受診日)NWは8名(22%)で認めた。術前、退院時、手術1年後(または最終受診日)のmRS0-2の割合はいずれも、35名(95%)であった。手術側(左)、術後DWIにおける穿通枝梗塞は年齢・性別で補正後も退院時及び手術1年後(または最終受診日)NWに有意に関連していた。症候性分水嶺梗塞は、補正前は退院時NWに関連していたが、年齢・性別にて補正を行うと、その有意性は失われた。

## 考 案

### 血管径

STA-MCA bypassは低侵襲であるが、内頸動脈閉塞を行う場合に十分な血流を供給できる保証はなく、術後虚血性合併症の危険性がある。ECA-RA-M2 bypassは供給可能な血流量が多く(50~150ml/min), 安全に治療的内頸動脈閉塞が可能と考えられている。しかし、個々の患者に置いて、閉塞される内頸動脈の太さ、RAグラフトとの太さは異なるため、一概にRAをグラフトとして用いれば低灌流に起因する症候性分水嶺梗塞が完全に防げる保証はない。我々の知る限り、本研究は初めてRAグラフトと閉塞される内頸動脈の血管径比が不十分であると、症候性分水嶺梗塞が生じ得る事を示した。閉塞される内頸動脈が大きい場合は、high flow graftと考えられているRAグラフトであっても、十分な血流を供給できず、結果として分水嶺梗塞が生じる。故に、ECA-RA-M2 bypass・治療的内頸動脈閉塞が必要になる際は、血管径評価が重要となる。

### MCA圧測定

MCA圧測定により、ECA-RA-M2 bypass時の一時遮断時及び治療的内頸動脈閉塞時の脳灌流圧把握が可能となる。さらには、RAグラフトを目視できない下顎骨から頬骨へ至るグラフト通過部分でのkinkin

gやtwisting等をMCA圧低下から疑う事で、bypass failureのtrouble shootingにも成り得る。実際に、本研究において不十分なMCA圧より明らかとなったbypass failureに対する再吻合を、3名の患者で行っている。加えて、MCA圧は症候性分水嶺梗塞の予測因子とも成り得るため、STA-MCA bypassは、ECA-RA-M2 bypassにおいて、recipientとなる母血管を一時遮断する際のprotective bypassになるだけでなく、bypass failureや症候性分水嶺梗塞のmonitoringとして機能する事も認識すべきである。

#### 転帰

全てのRAグラフトは経過観察期間中に閉塞することなく経過しており、先行研究結果と同等か上回る結果であった。術前に自立していた患者は全て術後も自立していたが、退院時NWは11名(29%)、最終経過観察時NWは8名(22%)で認めた。左手術側と穿通枝梗塞がNWに関与しており、特に左側の動脈瘤を治療する際には、動脈瘤周囲穿通枝温存が転帰改善に重要である。

#### limitation

本研究は後方視的単一施設での研究であり、内在的バイアスを多く含んでいる可能性がある。また、対象患者数や統計学的アウトカムとしての症候性分水嶺梗塞発症数が少ないため、さらなる検討が必要である。

### 結 論

治療的内頸動脈閉塞を伴うECA-RA-M2 bypassが必要となる複雑内頸動脈瘤患者において、bypassに用いられる血管の径、MCA圧が症候性分水嶺梗塞に関与していること、左側動脈瘤を治療する際の穿通枝温存が転帰改善に必要なことを明らかにした。




## 引 用 文 献

1. Hongo K, Horiuchi T, Nitta J, Tanaka Y, Tada T, Kobayashi S: Double-insurance bypass for internal carotid artery aneurysm surgery. **Neurosurgery** 52:597–602, 2003
2. Houkin K, Ishikawa T, Kuroda S, Abe H: Vascular reconstruction using interposed small vessels. **Neurosurgery** 43:501–505, 1998
3. Ishishita Y, Tanikawa R, Noda K, Kubota H, Izumi N, Katsuno M, et al: Universal extracranial-intracranial graft bypass for large or giant internal carotid aneurysms: techniques and results in 38 consecutive patients. **World Neurosurg** 82:130–139, 2014

## 参 考 論 文

1. Matsukawa H, Tanikawa R, Kamiyama H, Tsuboi T, Noda K, Ota N, Miyata S, Suzuki G, Takeda R, Tokuda S. Risk factors for low-flow related ischemic complications and neurological worsening in patients with complex internal carotid artery aneurysm treated by EC-IC high-flow bypass. **World Neurosurg**. In press
2. Matsukawa H, Shinoda M, Fujii M, Takahashi O, Uemura A, Niimi Y. Basilar extension and posterior inferior cerebellar artery involvement as risk factors for progression of the unruptured spontaneous intradural vertebral artery dissection. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 85:1049-54, 2014

## 学位論文の審査結果の要旨

|  |        |     |       |
|--|--------|-----|-------|
| 報告番号   | 第 号    |     |       |
| 学位の種類  | 博士(医学) | 氏 名 | 松川 東俊 |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center; margin-bottom: 10px;"> <span>審査委員長 高橋 康二</span>  </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center; margin-bottom: 10px;"> <span>審査委員 東 信良</span>  </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <span>審査委員 鎌田 恭輔</span>  </div> |        |     |       |
| <p>学 位 論 文 題 目</p> <p>Risk factors for neurological and symptomatic watershed infarction in internal carotid artery aneurysm treated by extracranial-intracranial bypass using radial artery graft.</p> <p>橈骨動脈グラフトを用いた EC-IC bypass にて加療された内頸動脈瘤患者における神経学的増悪・症候性分水嶺梗塞関連因子</p>   |        |     |       |
| <p>[研究の背景・目的]</p> <p>複雑脳動脈瘤において、橈骨動脈(RA)グラフトを用いた EC-IC bypass(external carotid artery-radial artery-M2 bypass)を併用した直達術は必要不可欠な手技の一つである。本研究では、治療的内径動脈閉塞にて根治術を施行した複雑内頸動脈瘤患者における、術後の症候性分水嶺梗塞と神経学的増悪の危険因子を検討した。</p>   |        |     |       |

#### [方法]

本手技を施行した内頸動脈瘤患者 37 名を対象とし、術後の症候性分水嶺梗塞の発症と神経学的増悪の因子として、年齢，性別，喫煙歴，既往歴，術前症状，瘤サイズ，瘤部位，手術側，瘤の血栓化/石灰化，バイパス血管径，術中 MCA 圧，バイパス時の遮断時間，術後 diffusion weighted image(DWI)について検討した

#### [結果]

平均観察期間 7.2 ヶ月の RA グラフの開存性は 100%であった。症候性分水嶺梗塞は 2 名(5.4%)で認め、内頸動脈閉塞後かつ RA グラフト開放後の平均 MCA 圧<55mmHg 等のモニターMCA 圧及び RA 径<2.8 mm等のバイパス血管のサイズが、症候性分水嶺梗塞の発症に有意に関連していた。神経学的増悪は退院時は 11 名(30%)，手術 1 年後は 8 名(22%)で認め、手術側(左)及び穿通枝梗塞が有意に関連していた。

#### [要約]

今回の結果から、MCA 圧測定により本手技中の脳灌流圧の把握が可能となり、RA グラフトの屈曲、ねじれ等による、bypass failure の発生の回避が可能であること。左手術側と穿通枝梗塞が神経学的増悪に関与しており、特に左側の動脈瘤を治療する際には、動脈瘤周囲穿通枝温存が転帰の改善に重要であることが示された。本研究は、医の倫理性において問題なく、また本学位論文提供者は、当該および関連領域について十分な知識ならびに学力を有しており、試問審査においても明快な回答が得られた。よって本論文が学位論文に値するものと判断する。