

氏 名	ふくだ けんじ 福田 健治		
学 位 の 種 類	博士（医学）		
報 告 番 号	乙第 1674 号		
学位授与の日付	平成 29 年 3 月 21 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当（論文博士）		
学 位 論 文 題 目	White-collar sign as a predictor of outcome after endovascular treatment for cerebral aneurysms (White-collar sign は脳動脈瘤に対する血管内治療後の予後予測因子である)		
論 文 審 査 委 員	(主 査)	福岡大学	教授 坪井 義夫
	(副 査)	福岡大学	教授 吉満 研吾
		福岡大学	准教授 堤 正則

内 容 の 要 旨

【目的】

脳動脈瘤に対するコイル塞栓術とは、プラチナコイルを瘤内に留置することにより瘤内の血栓化、器質化を誘導し、瘤内に流入する血流を阻害することで、動脈瘤の破裂を防ぐ治療法である。一方、コイル塞栓術の問題点の一つは治療後の動脈瘤の再開通であり、再開通をきたさないような動脈瘤の一群を調査することは、患者の予後を予測する上で非常に重要である。white-collar sign (WCS) は、脳動脈瘤に対するコイル塞栓術後の動脈瘤頸部にできる厚い新生内膜組織の増生を意味するものとして知られており、動脈瘤の再開通を防止することができる可能性がある。2003 年に Murayama らが動物実験により組織学的にその存在を証明したが、これまで人を対象とした研究は 2 報告のみである。さらに、WCS を認めた動脈瘤の長期予後はこれまで報告されていない。本研究の目的は、WCS の形成に関与する因子を調査することと、WCS を認めた脳動脈瘤の放射線学的および臨床転帰を調査することである。

【対象と方法】

本研究は、2011 年 4 月から 2013 年 12 月までで福岡大学病院でコイル塞栓術が行われた 211 個の嚢状動脈瘤のうち、2D-DSA を用いて、動脈瘤と母血管との間の動脈瘤頸部を確認することが可能とされた 140 人 149 個の動脈瘤を対象とした。我々は、塞栓術後 6 ヶ月時点での血管造影で、動脈瘤内コイルと母血管の間の動脈瘤頸部に認める放射線透過性バンドを WCS として定義し、その形成に関わる因子を調査した。また、放射線学的予後は MRA を用いて、動脈瘤の完全閉塞 (complete occlusion)、動脈瘤頸部のみの血

流の残存 (residual neck) , 動脈瘤内への血流残存 (residual aneurysm) を調査した. 臨床転帰は, 再治療および動脈瘤破裂の有無を調査した.

【結果】

149 動脈瘤のうち, 23 動脈瘤 (15.4%) で WCS を認めた. WCS 陽性群は WCS 陰性群と比較して有意に小さい動脈瘤頸部 ($3.3 \pm 0.8\text{mm}$ vs $4.2 \pm 1.1\text{mm}$, $P < 0.001$), および有意に小さい動脈瘤サイズ ($4.3 \pm 0.9\text{mm}$ vs $6.0 \pm 2.1\text{mm}$, $P < 0.001$) であった. 年齢, 性別, 動脈瘤の場所, 動脈瘤のタイプ (sidewall type, bifurcation type), 破裂状態 (破裂, 未破裂), 初回塞栓状態 (complete occlusion, residual neck, residual aneurysm), 塞栓率 (動脈瘤体積に占めるコイルの割合), コイルの種類 (bare platinum coil, bioactive coil, hydrogel coil), および動脈瘤支援ステント使用の有無との関連は認めなかった. これまで動脈瘤の再発因子であると報告されている動脈瘤頸部サイズ, 動脈瘤サイズ, 動脈瘤のタイプ, 出血発症, 塞栓率, および初回塞栓状態を用いた多変量解析では, WCS の形成は小さい動脈瘤頸部サイズと関連していた (OR 0.376, 95%CI 0.179-0.787; $P = 0.009$). 149 動脈瘤のうち, ステントが用いられたために MRA で正確な塞栓状態の評価ができない 43 動脈瘤を除いた, 106 動脈瘤で長期予後調査した. 完全閉塞の割合は, 31.0 ± 9.7 カ月 (範囲 5-52 ヶ月) の平均フォローアップ期間で, WCS 陽性群 (18/18, 100%) が WCS 陰性群と比較して (54/88, 61.4%, $P = 0.001$) 有意に高かった. WCS 陽性群では動脈瘤の再開通や破裂は認めなかった.

【結論】

WCS は小さい動脈瘤頸部サイズに認められやすく, WCS の形成は長期的な血管内コイル塞栓術後の完全閉塞および良好な臨床転帰と関連していた. 本研究により, WCS は, 血管内治療後における脳動脈瘤の予後予測因子であることが示唆された.

審査の結果の要旨

本論文は、脳動脈瘤に対するコイル塞栓術後の動脈瘤頸部にできる厚い新生内膜組織の増生を反映する「white collar sign (WCS)」について、その形成因子と、WCS を認めた脳動脈瘤の放射線学的および臨床転帰を調査することを目的とした。2011 年 4 月から 2013 年 12 月まででコイル塞栓術が行われた 149 個の動脈瘤を対象とした。149 動脈瘤のうち、23 動脈瘤 (15.4%) で WCS を認めた。WCS 形成に関わる因子としては、小さい動脈瘤頸部および小さい動脈瘤サイズであり、多変量解析では小さい動脈瘤頸部サイズが独立した関連因子であった。平均フォローアップ期間 31.0 ± 9.7 カ月で完全閉塞の割合

は、WCS 陽性群が WCS 陰性群と比較して有意に高かった。WCS 陽性群では動脈瘤の再開通や破裂は認めなかった。

以下に本論文の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さ、主な質疑応答の内容についてそれぞれ記載する。

1. 斬新さ

2003 年に Murayama らが動物実験により組織学的に「white collar sign」の存在を証明したが、これまで人を対象とした研究は未破裂脳動脈瘤を対象とした 2 報告のみであり、破裂脳動脈瘤も含めた報告はなされていない。さらに、WCS を認めた動脈瘤の長期予後の報告もなく、本論文は過去に報告のない斬新な内容である。

2. 重要性

コイル塞栓術の問題点の一つは治療後の動脈瘤の再開通であり、再開通をきたさないような動脈瘤の一群を調査することは、患者の予後予測の上で非常に重要である。本研究は、WCS は患者の予後を予測しうる有用な指標となる可能性を示した重要な研究である。

3. 研究方法の正確性

本研究の対象はすべて福岡大学病院の脳動脈瘤患者 140 例の検討であり、十分に蓄積された臨床データを用いている。対象動脈瘤は 149 病変であり、統計解析に十分な症例数である。画像評価は過去の報告に準じた方法で、十分な臨床経験のある 3 人により行われていることから、十分な正確性がある。また、本論文はすでに Journal of Neurosurgery に掲載されている。

4. 表現の明確さ

目的、方法、結果については明確かつ詳細に表現されている。結果に基づいた考察については、過去の論文を十分検討し、本研究における WCS の意義を示し、WCS がコイル塞栓術後の良好な予後を予測しうることを明確に示している。

5. 主な質疑応答

以上の研究内容の説明に対して、審査員により、研究方法、結果の解釈、臨床的な意義に関する質疑が行われた。下記のような多数の質問があり、活発な討議が行われた。

Q1：抗血小板療法の種類と WCS との関連はどうだったのでしょうか？

A1：抗血小板療法は通常、未破裂脳動脈瘤であれば 6 ヶ月、破裂脳動脈瘤であれば 3-6 ヶ月、ステント使用群であれば数年投与を行っており、投与間隔のばらつきが大きいため、関連因子としての検討は行っておりません。

Q2-1：WCS の厚みは？

A2：過去の動物実験での報告では 0.15-0.3mm ほど、本研究のものは 1mm 以下ということになります。

Q2-2：造影 MRI を用いると内膜が造影され、wide neck で通常の脳血管撮影で頸部

が確認できないような動脈瘤も、その 3D データで確認が可能となる可能性があるのではないか？

A2-2：造影 MRI を行った症例はこれまでありませんでしたので、今後の検討課題にしたいと思います。

Q3：治療後の塞栓結果、つまり手技の完成度によって WCS がしやすいことはなかったのか。

A3：residual aneurysm の症例でも WCS が形成できているものがあり、塞栓結果ではなく、本研究で WCS の形成因子と考えられた neck 径の小さなものが血栓化をきたしやすいことが考えられます。

Q4：長期予後に関して、有意差はでなかったのか？

A4：対象症例が平均 5.7mm と小型であるため、WCS 陰性群でも再治療を要したものは 6 例のみであり、再破裂例は 0 例と少なく、明らかな有意差はでませんでした。

Q5：完全塞栓されるといずれ器質化して長期予後としても良くなると思われるが、WCS の意義は何なのか？

A5：本研究のサブ解析では、6 か月時点で完全塞栓されているものは、長期予後で再治療、および再破裂例は 1 例もありませんでした。過去の報告を見ても、フォローアップで完全塞栓がされている場合は、その後再開通をきたしにくく、再開通因子は動脈瘤径が 15mm 以上もしくは血栓化動脈瘤とされています。WCS の意義としては、WCS を認めたものは長期予後が良いことに加え、小型の動脈瘤は WCS ができやすいため、そういった対象の動脈瘤に対してクリッピング術とコイル塞栓術のいずれの治療を行うかを考える上での一助になるものと考えます。

以上、内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確性および質疑応答の結果を踏まえ、本論文は博士学位論文に値すると評価された。