

博士論文

頸部内頸動脈血栓内膜剥離術における
術後神経学的合併症および高次脳機能低下の予測因子

井上 智弘

頰部内頰動脈血栓内膜剥離術における
術後神経学的合併症および高次脳機能低下の予測因子

井上 智弘

目次

I. 要旨.....	5
II. 序文.....	6
III 研究—1 “CEA 術後神経学的合併症の予測因子の解析”	17
A 方法.....	17
遮断に伴う SSEP の低下 (SSEP<50%>5min, SSEP<50%)	20
diffusion weighted image での新出虚血巣 (new DWI lesion)	23
MRA での CEA 側中大脳動脈信号強度低下 (MRA asymmetry)	25
ルーチン内シヤント使用の CEA 手技.....	28
B 結果.....	32
1-1 患者背景.....	32
1-2 composite postoperative neurological symptom と 15 の臨床 因子の単変量解析、多変量解析.....	34
1-3 内シヤント着脱中の SSEP 変化.....	37
1-4 術前側副血行の評価と術中 SSEP 変化.....	37
1-5 遮断時間と SSEP, 術前側副血行評価の関係.....	38
1-6 術後 DWI 上の新出虚血病変.....	39
1-7 ルーチンシヤントの CEA における症候性過灌流症候群.....	42
1-8 CEA 術後内頸動脈の長期開存率、再狭窄率.....	42
1-9 局所合併症.....	43

1-10	術後1か月での脳梗塞、全身合併症と死亡率.....	43
IV	研究—2 “CEAの高次脳機能への影響”	44
A	方法.....	44
B	結果.....	47
2-1	患者背景.....	47
2-2	各高次脳機能テストの術前後差と臨床因子の単変量解析.....	51
2-3	術前後 Composite score の変化(CSp _{post-pre}) と臨床因子間の単 変量解析、多変量解析.....	56
2-4	術前後高次脳機能検査の group rate analysis.....	59
V	考察.....	60
A	研究-1 の考察.....	60
1-1	CEA 術後神経学的合併症予測因子の層別化.....	60
1-2	SSEP と CEA 頸部内頸動脈遮断中の hypoperfusion の関係.....	61
1-3	CEA 術中 microemboli の代替指標としての New DWI lesion....	65
1-4	ルーチンシャントでの SSEP 低下時間短縮と new DWI lesion 防止 の両立.....	67
1-5	ルーチンシャントの CEA と術後過灌流.....	68
1-6	内シャントをルーチンで使用する CEA の是非.....	69
1-7	シャント使用に関連する合併症.....	72
B	研究-2 の考察.....	73
2-1	頸部内頸動脈血行再建と高次脳機能に関する先行研究.....	73
2-2	SSEP<50%>5min (hypoperfusion) と高次脳機能.....	77

2-3	new DWI lesion と高次脳機能.....	80
2-4	MRA asymmetry と高次脳機能.....	84
2-5	ルーチンシヤント CEA 全体での術前後高次脳機能変化.....	86
VI	結論.....	87
VII	謝辞.....	89
VIII	引用文献.....	90

I. 要旨

内シャント使用の頸部内頸動脈血栓内膜剥離術(CEA)248例を検討した。低血流 (SSEP<50%>5min), 術中微小塞栓 (new DWI lesion), 患側半球脳血管予備能の低下(MRA asymmetry)が独立して術後神経学的合併症を予測した。

片側 CEA 81 例の術前後で高次脳機能検査(WAIS, WMS)を施行した。算出される各 4 指数は術後に有意に改善した。SSEP<50%>5min は独立して 4 指数の合成点数の低下を予測した。CEA で遮断に伴う低血流 (SSEP<50%>5min)は、高次脳機能に悪影響する。しかし、内シャント使用の CEA ではその低下はわずかで、全体では高次脳機能に悪影響しない。

II. 序文

脳梗塞は生命の危機や高度な神経脱落症状および高次脳機能低下等を惹起し、患者の生活の質を低下せしめる重篤な疾患である。危険因子として加齢、高血圧、糖尿病、高脂血症などがあり、これらを内科的にコントロールする事で脳梗塞を一次予防する、または再発を二次予防するのが治療の基本となる。脳梗塞の病態としては心原性脳塞栓、ラクナ梗塞、動脈硬化性主幹動脈狭窄がある。動脈硬化性主幹動脈狭窄の中でも頸部内頸動脈狭窄は脳梗塞の原因全体からみても頻度が高く、かつ外科的治療の有効性が証明されている^{1,2,3,4}。

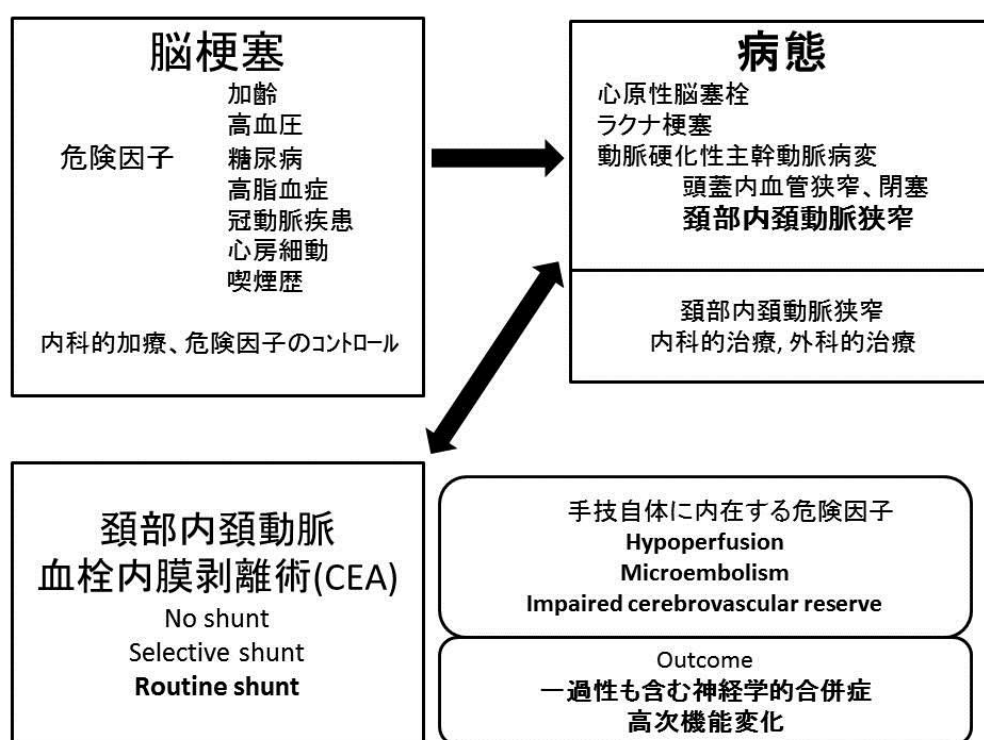


図1 脳梗塞における頸部内頸動脈血栓内膜剥離術(CEA)の位置づけ

頸部内頸動脈の動脈硬化性狭窄病変は、高度狭窄による血行力学的脳虚血および不安定なプラーク部からの塞栓飛散をきたし、末梢脳循環の脳梗塞の原因となる。当病態に対する外科的治療法が頸部内頸動脈血栓内膜剥離術（carotid endarterectomy：CEA）である。頸動脈分岐部を一時的に遮断し動脈を切開して原因となる動脈硬化性プラークを除去する。

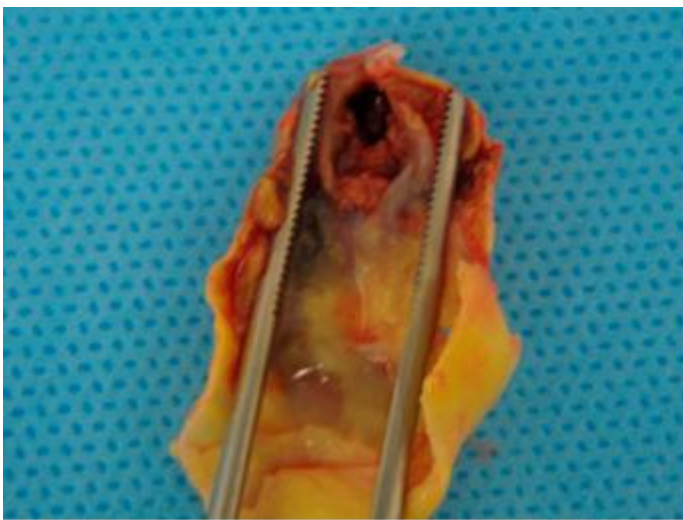


図 2 準緊急 CEA で摘出された不安定プラークの写真、動脈切開側を撮子で押し広げて撮影、上が内頸動脈遠位側、動脈切開と 180 度反対の奥に潰瘍形成があり、fibrin cap が断裂し、プラーク内容が血管腔に露出している。この患者は 78 才男性、突然の左半身不全麻痺で来院。DWI で右前大脳—中大脳動脈の分水嶺（watershed area）に沿って塞栓を思わせる小さい新鮮虚血巣が散在していた。発症 2 日目に準緊急 CEA 施行。

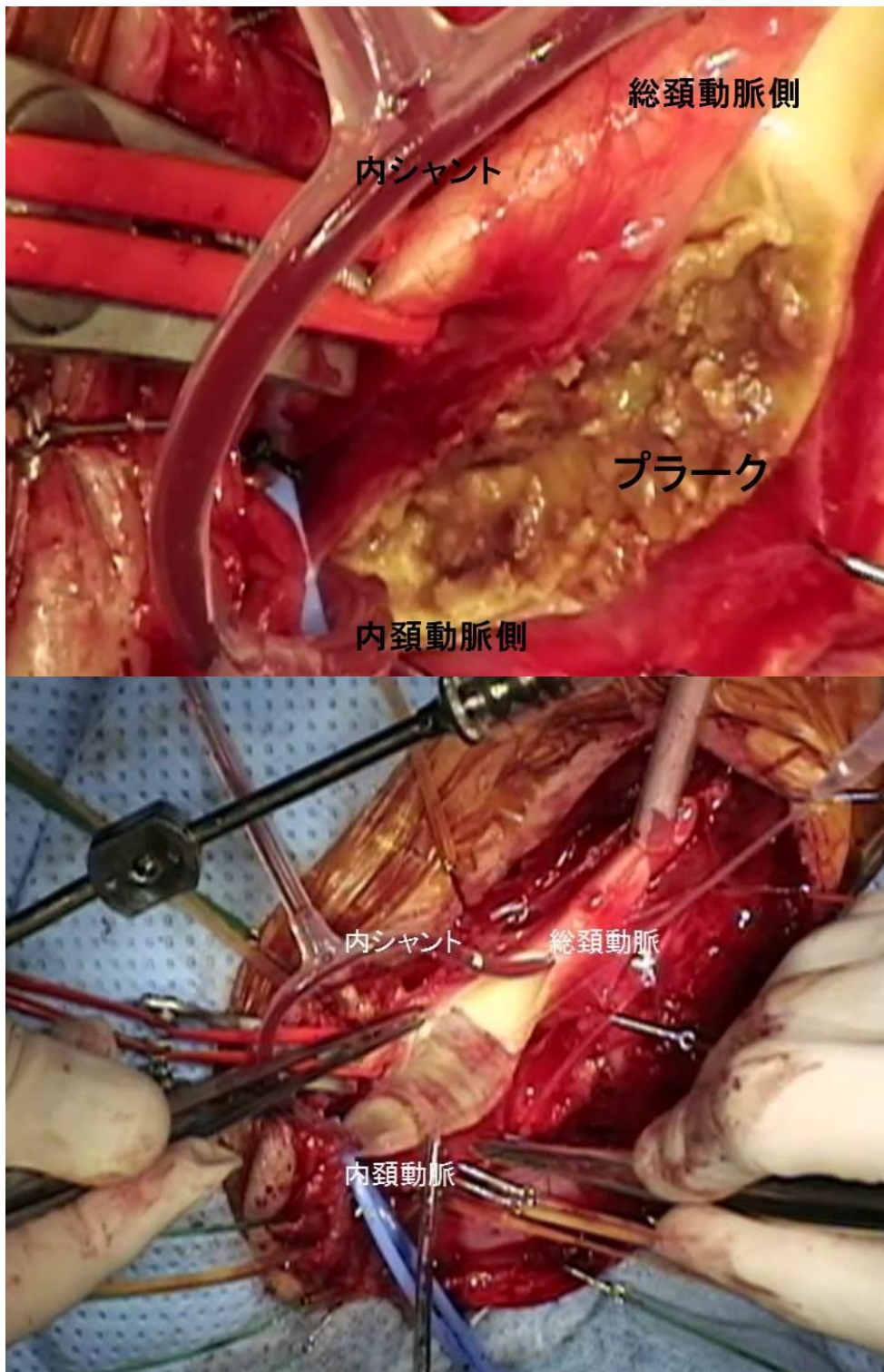


図3 内シャント使用のCEA(右側病変)の術中写真
上段 不安定なプラークの術中写真、動脈切開によってプラークも一緒に切り込まれ内容物が露出している。
下段 プラークの除去後

この治療法に付随する問題点として、内頸動脈の一時遮断による脳血流の低下、プラーク除去前の血管剥離展開時にプラーク内容物や付着血栓の飛散による脳塞栓、および慢性的な高度狭窄の急激な解除による術後脳過灌流などが挙げられる。

治療適応に関しては、NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)¹, ECST (European Carotid Surgery Trial)², ACAS (The Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study)³, ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trials)⁴などの複数の国際共同研究の結果より、頸動脈狭窄に起因した一過性脳虚血発作や小梗塞を呈した症候性病変であれば、70-99%狭窄に対してはCEAを行うべきで、50-69%ではCEAを考慮してよいとされた。ただし、患者に5年以上の生存可能性があり、施設周術期合併症が6%未満であることが条件である。スクリーニング検査等で発見された無症候性病変では、60-99%狭窄に対してCEAが考慮されるが、施設周術期合併症が3%未満であることが条件である。すなわち、手術適応や周術期合併症率を充足できる場合、CEAを行った方が内科的治療より長期経過において再発脳梗塞の確率を減少させ得る事が大規模前向きランダム化試験で証明されている。この場合、周術期合併症とは、術後30日以内の死亡および脳梗塞を意味する。多施設共同、かつ前向きに治療成績を評価する場合、死亡や脳梗塞といった明白で評価が偏りにくいprimary

endpoint を周術期合併症と設定する必要があったと考えられる。

しかし、死亡や脳梗塞といった明白な合併症のみならず、永続的な後遺症を呈さない程度の一過性の神経症状や詳細な神経心理学的検査 (Neuropsychological examination: NPE) によってのみ判明する軽度の高次脳機能障害が CEA 手術による脳虚血や術後過灌流で惹起される可能性がある。特に高次脳機能低下は雇用、日常の活動、車の運転、社会関係、家庭内関係などの日常生活に悪影響を及ぼし、介護費用の上昇等にもつながる⁵。一方で、CEA により 70%-99% の高度狭窄が解除されて慢性的な脳血流低下が改善され高次脳機能の改善につながり得るという考えもある^{5,6,7}。現在までの CEA 手術前後の高次脳機能の変化を研究した報告は、改善、不変、悪化と結果は混在している^{5,6,8,9,10,11}。それぞれの研究間での方法や取り上げられた臨床的交絡因子の違いが混在する結果の原因と考えられる¹²。De Rango らは頸部内頸動脈血行再建術前後の高次脳機能への影響の研究を CEA に関して 25 論文、carotid artery stenting (CAS) に関して 4 論文、CEA と CAS の比較 3 論文をレビューし、テストへの学習効果、用いられたテストの内容、患者群の構成、コントロール群の有無など多くの交絡因子に影響され、現在の所一定の傾向は見いだせないとしている⁶。

CEA 手術後の高次脳機能変化の機序は現在のところ明らかではないが、手術

中の内頸動脈の一時遮断に伴う低血流(hypoperfusion)や血管剥離展開操作中に不安定なプラークから末梢に微小塞栓が飛散する事(microemboli)などに代表される脳虚血が重要であろう事は指摘されている^{5,7,10,12,13,14}。また、慢性的高度脳血管予備能低下状態(impaired cerebrovascular reserve)すなわち末梢脳血管が低血流を補おうと慢性的に拡張した状態に一時遮断虚血負荷および急激な高度狭窄解除が作用して、術後過灌流(hyperperfusion)が発生し高次脳機能低下の原因となり得る事も報告されている¹¹。

低血流(hypoperfusion)は内頸動脈遮断中に側副血行路が不十分な例で起きるが¹⁵、術中に直接脳血流を測定し得る実地臨床で可能な方法は現在ない。したがって、Hypoperfusion ゆえに起きる電気生理学的変化を指標に術中脳虚血を検出する方法が確立された。体性皮質感覚刺激電位測定(Somatosensory evoked potentials: SSEP)は頸動脈遮断中の簡便で信頼のおける脳虚血の指標である^{16,17}。CEAに際しては内頸動脈遮断中の低血流を少なくする為に総頸動脈と内頸動脈遠位部に動脈硬化性プラーク部を迂回してシャントチューブを挿入して血流を保つ手技(内シャント)があり、内シャントを用いずに丁寧な血栓内膜剥離操作および血管縫合操作を試みると内頸動脈遮断時間が延長し、hypoperfusionの危険が増す。脳皮質(灰白質)の血流がある閾値以下になるとその局所の電氣的に活動する神経細胞の総量が減少し進行性にSSEPの振幅

が低下し、最終的には白質の血流と ATP が限界値まで低下し SSEP 潜時が延長し、SSEP が消失する¹⁷。

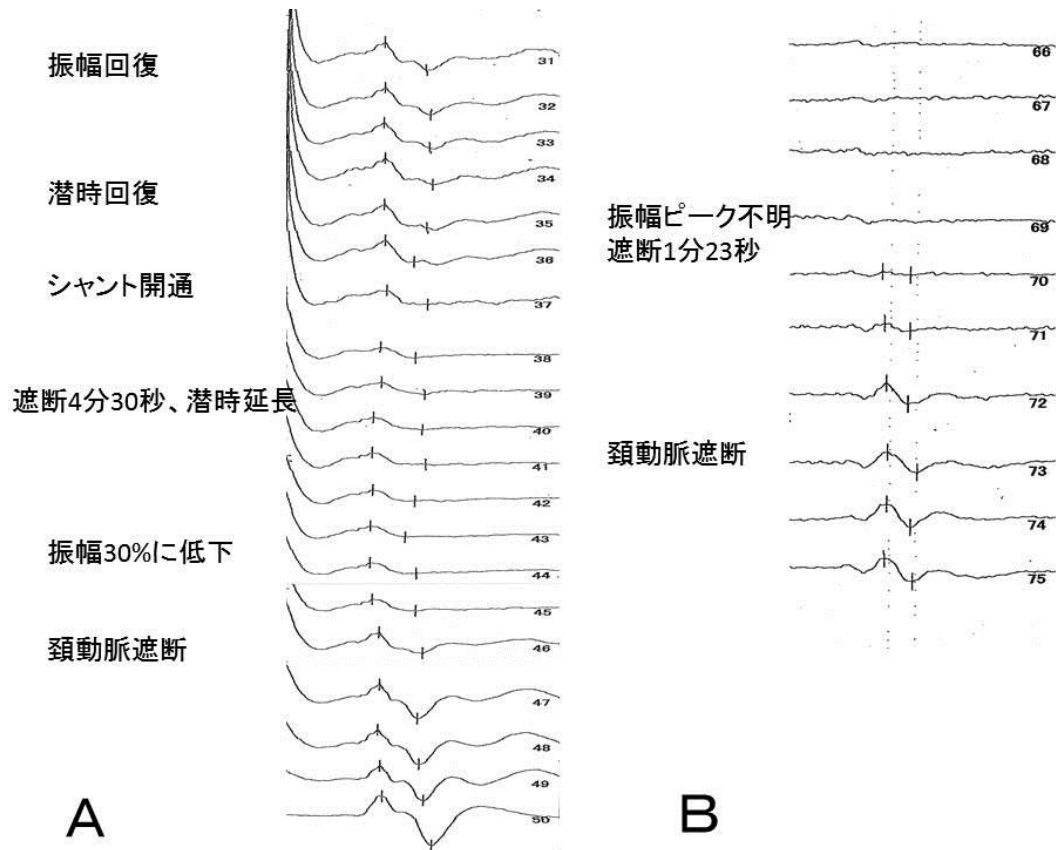


図4 CEA術中頸動脈遮断時の hypoperfusion による SSEP 変化の例

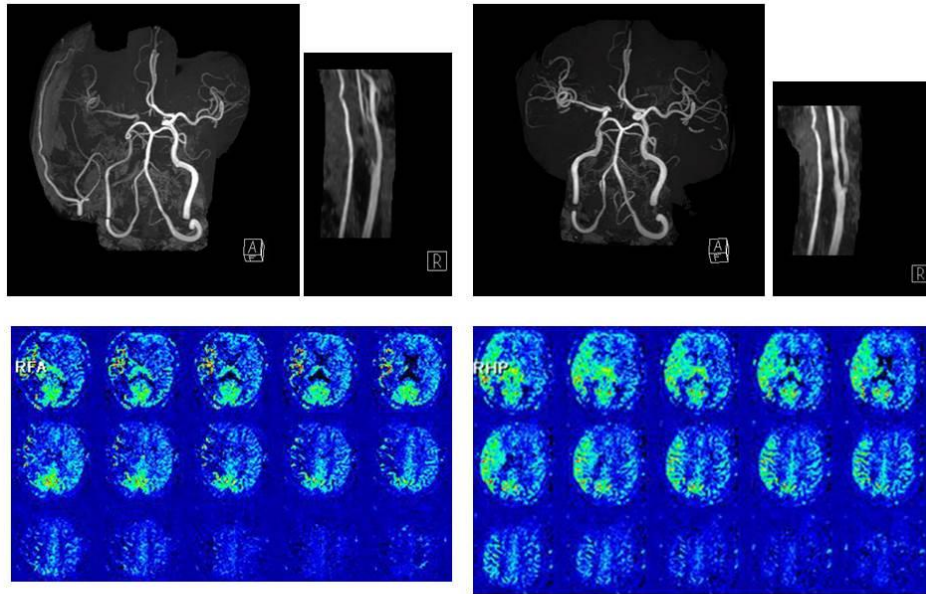
A 80才女性、頸動脈遮断後すぐに振幅の低下が進行し、遮断4分30秒の時点で潜時が延長しはじめるが、その直後シヤントが開通し血流再開、まず潜時がもどり、その後振幅が回復。術後神経症状を呈さず。MRI の DWI で新たな虚血巣なし。Hypoperfusion が SSEP 消失の限界値になる寸前でシヤントによる血流再開を得たと考えられる。

B 60才男性、頸動脈遮断後すぐに振幅の低下が進行し、潜時の延長を確認する間もなく SSEP が消失。シヤント開通後も振幅は5分以上戻らず。術直後より CEA 施行対側の完全半身麻痺を数時間呈したが、徐々に回復。術直後および翌日の DWI とともに新規虚血巣を認めず。遮断とともに、hypoperfusion が SSEP 消失の限界値までおこり、さらにその状態が数分続いたため、症例Aに比べて神経細胞への虚血侵襲が強く術後神経症状を呈したと考えられる。

当施設(富士脳障害研究所付属病院)では東京大学脳神経外科研修施設として、指導医である著者の監督下に脳神経外科後期研修医が CEA の執刀を行ってきた。したがって、SSEP 等のモニターで hypoperfusion が検出された時に限定して早急なシャント挿入を安全に施行するという熟達した技術を常には期待できない。手術の安全性を確保する措置として、操作細部まで詳細に決めた上で、内シャントを常に用いる事(ルーチンシャント)で、丁寧な手術操作と内頸動脈遮断に伴う安全性の向上に努めた。しかし、内シャント着脱中の短時間の hypoperfusion も一過性の脳虚血症状を起こし、高次脳機能に悪影響する可能性がある。したがって、通常は内シャント使用の選択基準として用いられる SSEP を、ルーチンシャントの方針下でもシャント着脱に伴う不可避の hypoperfusion を検出するためのモニターとして緊急例を除く全例に施行した。

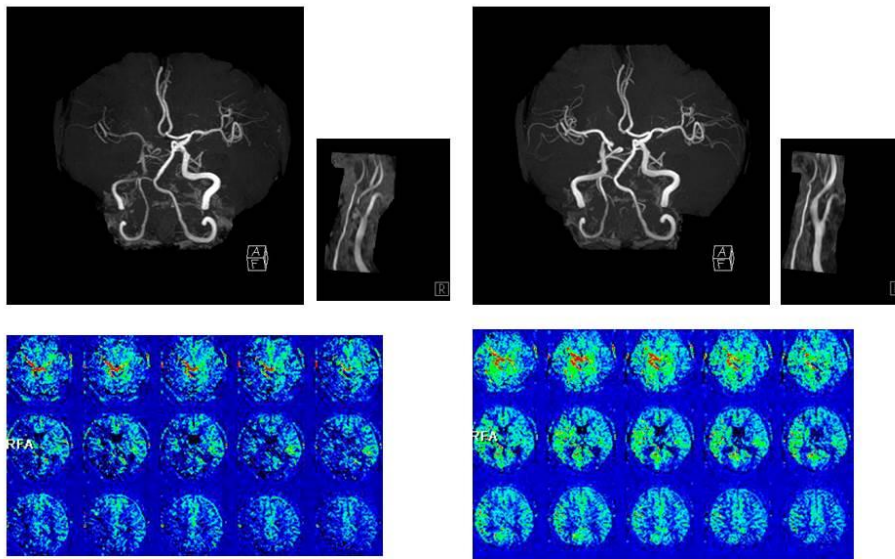
内シャントの使用の不利な点で、微小脳塞栓(microemboli)の飛散の増加が挙げられる。シャントを挿入するためにより広範な血管剥離が必要となり塞栓を惹起する可能性、および、シャント挿入時や開放時に塞栓子を飛散させる可能性などが指摘されている。術中に起きた microemboli を総合して評価する事は、術前後 MRI で急性期虚血巣を鋭敏に検出する DWI を行い比較する事で可能である。microemboli はその数や大きさによって、日常臨床の神経学的検査では検出できない微妙な高次脳機能低下の原因になり得ると推測されている^{8,10}。

第三の因子として、慢性的脳血管予備能低下状態(impaired cerebrovascular reserve)が挙げられる。高度頸部内頸動脈狭窄では慢性的な末梢半球の低血流ゆえ、側副血行を維持するために血管床が常にかき脳血管自動調節能が障害された状態にある。そこに手術による高度狭窄の急激な解除と頸動脈一時遮断で産生される酸化フリーラジカルの血管内皮障害等の機序が加わり、CEA 術後に脳血流量が異常増加し、不穏、けいれん、片麻痺などの症状を呈する脳過灌流症候群が起こる場合がある。CEA 術後脳過灌流症候群は高次脳機能に悪影響し得る¹¹。したがって慢性的脳血管予備能低下状態(impaired cerebrovascular reserve)も術後神経学的合併症および高次脳機能低下の予測因子として考慮され得る。その代替指標として、術前MRIのmagnetic resonance angiography (MRA)でのCEA同側の中大脳動脈の信号強度低下、特に反対側に比較しての低下がある(MRA asymmetry)。これは、Kurodaらの術前MRAにおいてCEAと同側の中大脳動脈の信号強度が減少している場合、single photon emission computed tomography (SPECT)上検出される術後過灌流と有意に独立して相関するという報告に基づく^{18,19}。当院でも、本研究対象期間以降に3.0T MRIによるarterial spin labeling法(ASL)での非侵襲的な定性的脳血流測定が導入され、MRA asymmetryを脳血管予備能低下および術後過灌流予測に代替する妥当性を確認している(図5)。



CEA 術前

CEA術後1日



CEA術前

CEA術後2日

図5 CEA 術前後 MRA と ASL

上段 57 才男性 右 CEA、下段 84 才男性、右 CEA

両症例とも術前頸部内頸動脈高度狭窄に伴う患側中大脳動脈の MRA 上の対側比信号強度低下ならびに ASL 上患側中大脳動脈域の血流低下を認める。術後 MRA で患側中大脳動脈信号強度改善と ASL で患側の過灌流を認める。

本研究は東京大学脳神経外科の研修施設である富士脳障害研究所附属病院で行われた。2006年10月から2011年12月の間に行われた全CEA 248例の解析が研究-1“CEA 術後神経学的合併症の予測因子の解析“で、手術前後の高次脳機能検査を導入した2007年9月から2011年12月までの199例中高次脳機能検査を完全遂行した片側CEA 81例の解析が研究-2“CEAの高次脳機能への影響”である。

本研究-1ではCEA 術後神経学的合併症の予測因子として hypoperfusion, microemboli, impaired cerebrovascular reserve を仮定しそれぞれの代替指標として1)術中SSEP低下($SSEP < 50\% > 5min$), 2)術後DWIで検出される新たな虚血巣(new DWI lesion)、3)術前MRAで検出される患側中大脳動脈信号強度の対側に比較しての低下(MRA asymmetry)を用いた。この3因子が一過性も含めた術後症候性神経学的合併症をそれぞれ独立して予測するかを検証した。更に、全248CEAにおいて、 $SSEP < 50\% > 5min$, new DWI lesion, MRA asymmetryを解析し、ルーチンシャントがそれぞれの術後神経学的合併症の予測因子の影響を減らすべく作用しているかを検証した。研究-2では、この3因子がいかに術後高次脳機能低下に影響するかを検証した。更に術後神経学的合併症の予測因子の影響を減らすべく採用したルーチンシャントのCEAが全体として(group rate analysis)高次脳機能に影響するかを検証した。

Ⅲ 研究—1 “CEA 術後神経学的合併症の予測因子の解析”

A 方法

後方視的観察の当研究は東京大学医学部脳神経外科教室の関連施設である富士脳障害研究所附属病院脳神経外科（以下、当院と省略）において行われ、院内倫理委員会で承認を得た（研究-1：審査番号 第 2012-3 号 承認日 2012 年 11 月 19 日、研究-2：審査番号 第 2012-2 号 承認日 2012 年 8 月 15 日）。当院において 2006 年 10 月から 2011 年 12 月の間に行われた Carotid endarterectomy (CEA) 全 248 例を解析した。入院および外来カルテより、年齢、基礎疾患などの情報を記録した。基礎疾患は脳梗塞および頸部内頸動脈狭窄症の危険因子に着目し以下の定義のもと、その有無で 2 値化した。

高血圧：高血圧治療既往、又は入院時血圧 140/90mmHg 以上、

糖尿病：糖尿病治療既往、又は入院時 HbA1c (JDS) 5.8 以上

高脂血症：高脂血症治療既往、又は入院時 LDL 140 以上

冠動脈疾患：冠動脈疾患治療既往、又は循環器専門医への術前精査依頼（エルゴメーター負荷心電図、冠動脈 CT など）での冠動脈高度狭窄の診断

心房細動：心房細動治療既往、又は術前心電図および循環器専門医への術前精査依頼での診断

喫煙歴：入院直前までの喫煙、又は入院時既往歴聴取での喫煙の既往

Magnetic resonance imaging (MRI), Digital subtraction angiography (DSA), Somatosensory evoked potential (SSEP), の記録も詳細に検討した。術前6か月以内に CEA 同側の虚血性眼症状（一過性黒内障）や脳虚血イベントを起こしていた場合、症候性頸部内頸動脈狭窄と定義した。

手術は全身麻酔下に全例内シャントを使用して行った（ルーチンシャント）。内シャントとしては古井式シャントシステムを用いた²⁰。シャント挿入とシャント離脱に要した時間の合計を内頸動脈遮断時間(occlusion time)として定義し、記録した。

術後一過性の脳虚血症状（術直後より症状を呈した麻痺や失語などの症状、CT で出血性機序が否定され術後30日以内に完全に回復したもの）、症候性過灌流症候群（術数日後からの不穏、興奮などの一過性の神経症状、CT で虚血性および出血性病変を否定、MRA にて術前に比して患側中大脳動脈信号強度の増強）、および術後30日以内に起きた脳梗塞（術後30日以降も症状残存）を合わせて、CEA 術後症候性神経学的合併症 composite postoperative neurological symptom と定義し従属変数とした。年齢、基礎疾患等の臨床的交絡因子および CEA 術後神経学的合併症の予測因子として仮定した3因子を合わせて以下の15項目の臨床的因子を独立変数とした。年齢、性別、手術側（左右）、既往症（高

血圧、糖尿病、高脂血症、冠動脈疾患、心房細動、喫煙)、狭窄度、症候性か無症候性か、閉塞時間 (内シヤント挿入時および除去時の内頸動脈遮断時間の合計)、内頸動脈遮断時に SSEP で N20-P25 の振幅がコントロール比 50%以下になるのが合計 5 分以上続いた事 (SSEP<50%>5min)、術後に新たに認められた DWI 上の微小な虚血巣 (new DWI lesions)、脳循環予備能低下の代替指標としての術前 MRA における CEA 同側の中大脳動脈の信号強度の低下 (MRA asymmetry)。

まず単変量解析 (カイ二乗検定および Fisher の正確検定) を行った。この際、年齢 (≥ 75), 狭窄度 ($\geq 75\%$), 閉塞時間 (≥ 978 秒) は二値化した。更に $p < 0.20$ で独立変数を区切り、投入したうえで多変量解析 (ロジスティック回帰分析) を行った。

CEA 術後神経学的合併症の予測因子として仮定、層別化した 3 因子 (SSEP<50%>5min および SSEP<50%, new DWI lesion, MRA asymmetry) の発生頻度、相互の関連、遮断時間との関連、傾向を詳細に検討し、ルーチンシヤントの手術方針がこれらを適切にコントロールしているかを検証した。

全 248 CEA の安全性を検証するため、CEA 手術研究で一般的な outcome である術後 30 日以内の脳梗塞および死亡、頸部の局所合併症 (下位脳神経障害、術後創部出血など) を検討した。

遮断に伴う SSEP の低下 (SSEP<50%>5min, SSEP<50%)

体性皮質感覚刺激電位測定 (Somatosensory evoked potentials: SSEP) は、日本光電社の Neuropack (2006-2008 年)、Neuromaster (2009-2011 年) を用いて行った。CEA 側と反対側の正中神経を手首の部位で刺激して、CEA 同側の SSEP を測定した。刺激電極は強度 15mA、刺激時間 0.2ms を 5.1Hz の刺激頻度で行った。記録電極は針電極を頭蓋 2 箇所 (C3' および C4') と C-5 頸椎部に置き、reference として Fpz-前額部を設置した。手術開始後、頸動脈剥離展開中に基準となる内頸動脈遮断前の SSEP を記録し N20-P25 の振幅をコントロールとした。内シャントの着脱に伴って内頸動脈を遮断する間の SSEP の変化を遮断前の基準と比較した。N20-P25 の振幅がコントロール比 80%以下になったら、SSEP を施行している検査技師は術者に報告するよう取り決めてある以外、技師は当研究の目的や術前脳血管撮影等から得られる側副血行の情報等を知らされない状態で、SSEP の結果を記録した。当研究では、術中 hypoperfusion の代替指標として、SSEP で N20-P25 の振幅がコントロール比 50%以下に低下することを中程度の hypoperfusion、および 50%以下に低下しかつその低下時間が内シャント挿入時と抜去時に合計で 5 分以上続いた場合を重度の hypoperfusion と定義して結果を二値化した。

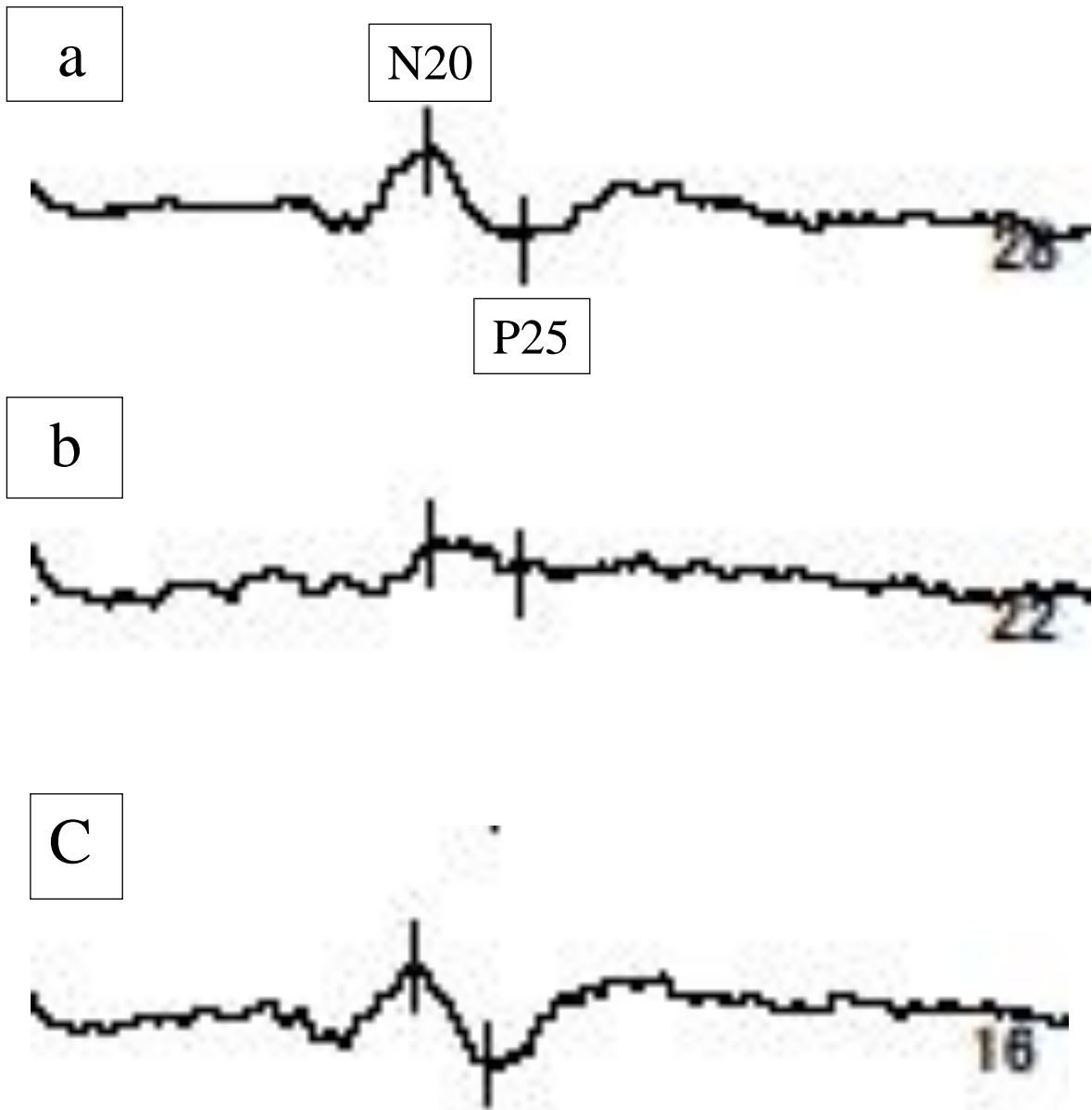


図6 CEAと反対側の正中神経刺激による、CEA同側の体性皮質感覚刺激電位測定(somatosensory evoked potentials: SSEP)。

- a 内頸動脈遮断前コントロール波形、
- b 内頸動脈遮断後 N20-P25 振幅がコントロールの50%以下に低下
- c シヤント開通後 N20-P25 振幅がコントロールまで回復

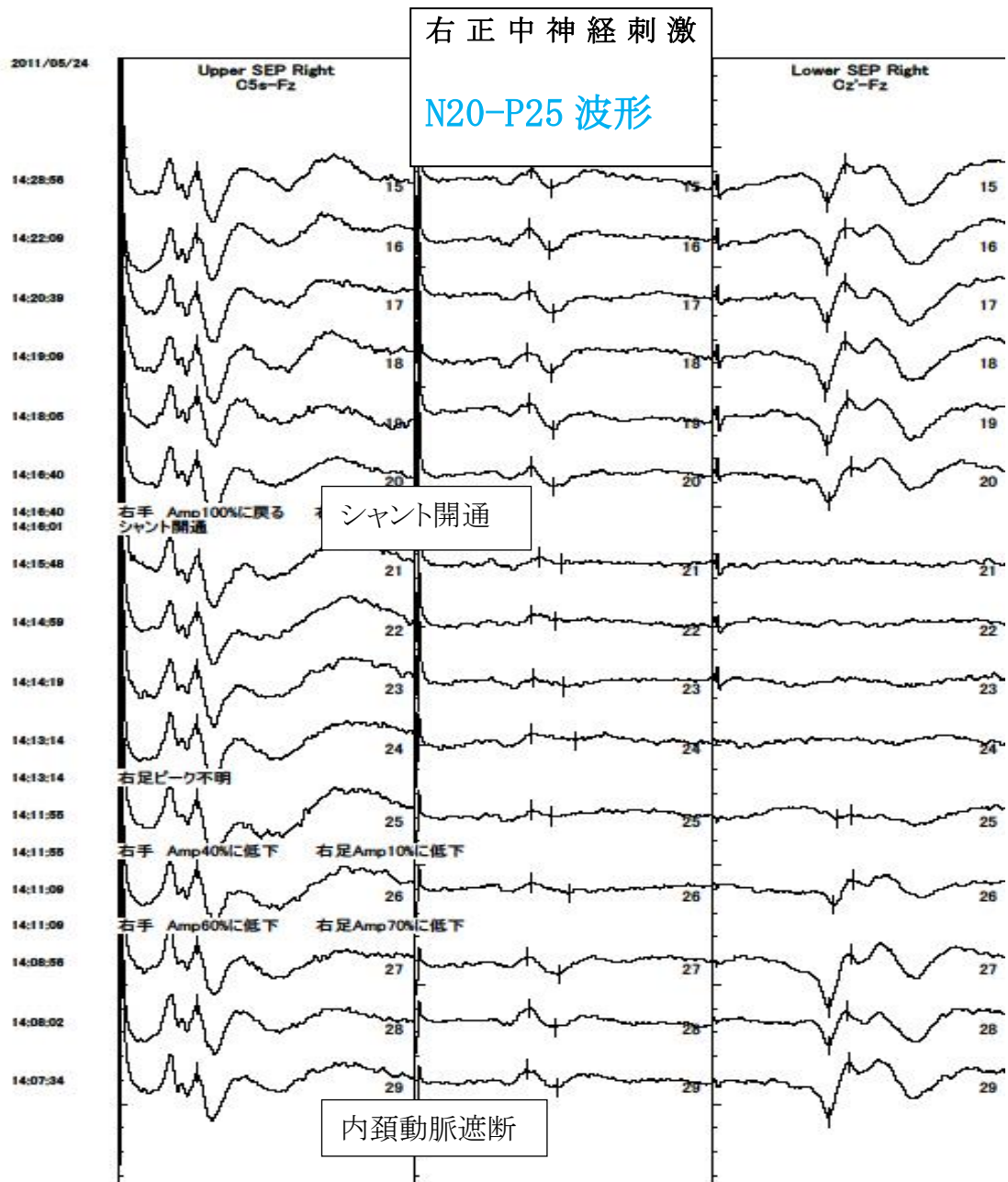


図7 左側CEA手術中のSSEPモニターの実際。図下から上へ経時的に波形を表示。左図よりC5頸椎部波形、中央図が右正中神経刺激によるN20-P25波形、右図が右後脛骨神経刺激による波形。実際手術ではルーチンで後脛骨神経刺激も行っているが、当研究では正中神経刺激によるN20-P25のみ解析に用いた。

diffusion weighted image での新出虚血巣 (new DWI lesion)

術前後の DWI は、39 CEA で 1.0T MRI (Signa Horizon LX, General Electronic company) を用いた。撮像条件は b value: 1000, TR: 10000msec, TE: 105 msec, number of excitations: 1, slice thickness: 6mm, matrix 128 × 128, FOV: 24 × 24 とした。204 CEA では 1.5T MRI (Symphony Advance, Siemens) を用いた。撮像条件は b value: 1000, TR: 3000msec, TE: 91 msec, number of excitations: 3, slice thickness: 6mm, matrix 128 × 96, FOV: 22 × 22 とした。5 CEA で術前後 DWI が施行できなかつた。術前 DWI は 236 CEA で術前 5 日以内に、7 CEA で術前 6-11 日以内 (中央値 1 日、四分位値 1 - 2 日) に行った。術後 DWI は 241 CEA で術後第 0-2 日目に、2 CEA で術後第 3-6 日目に (中央値 1 日、四分位値 1-1 日) に行った。術前 DWI でみられない術後 DWI 上の新出虚血巣の有無で 2 値化し、microemboli の代替指標として記録した。

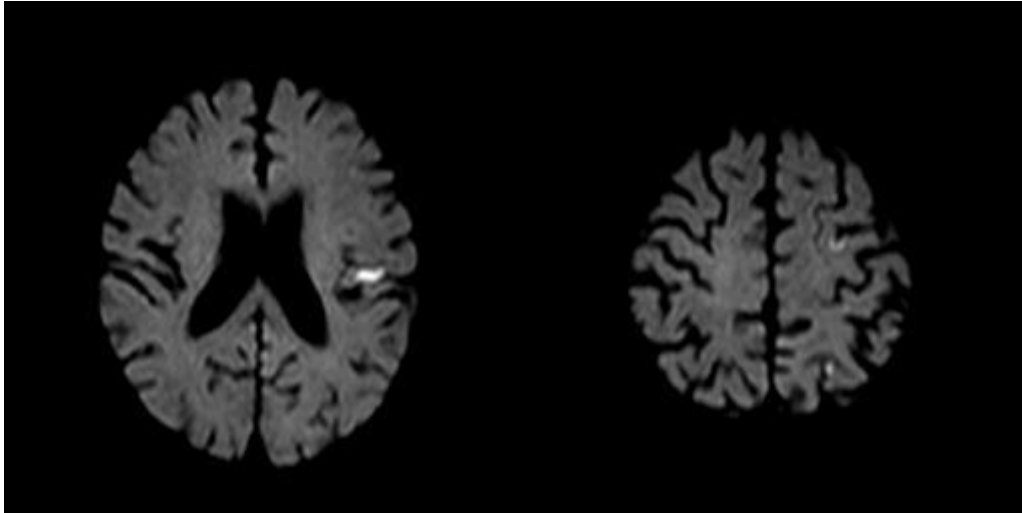


図 8 左 CEA 後の新出 DWI 病変の例。患者は明らかな神経脱落症状を呈さなかったが、術後第一日の DWI で術前 DWI には見られない高信号病変（白色）が中大脳動脈、前大脳動脈、後大脳動脈の分水嶺に沿って散在している。

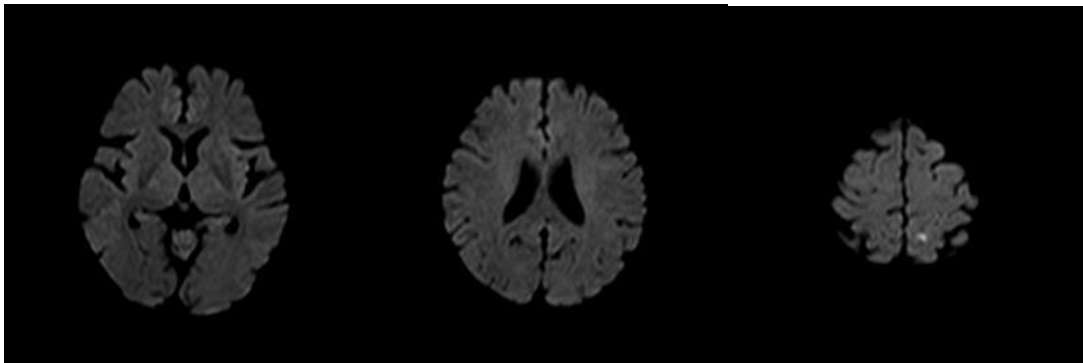


図 9 左 CEA 術後第一日新出 DWI 病変の例。右端のスライス上の極小の一つの高信号病変のみ。当研究ではこのような新出病変も陽性と判断した。

MRA での CEA 側中大脳動脈信号強度低下 (MRA asymmetry)

当院では、慢性的高度頸部内頸動脈狭窄による末梢の脳血管予備能低下評価のための術前検査で、Single photon emission computed tomography (SPECT)をルーチンで行うことができなかった。Kuroda らの術前 MRA での CEA 同側の中大脳動脈の信号強度の低下が、SPECT 上検出されるの術前 CEA 同側の脳血管予備能低下および術後過灌流と有意に独立して相関するという報告に基づき^{18,19}、術前 MRA における CEA 同側の中大脳動脈の信号強度の対側中大脳動脈に比較して低下している状態を MRA asymmetry と定義し、術前脳血管撮影での造影遅延および希薄な末梢の造影と合わせて確認し脳循環予備能低下(impaired cerebrovascular reserve)の代替指標としてその有無で 2 値化した。術後 MRA asymmetry が改善していることも確認した。MRA は、39 CEA で 1.0T MRI (Signa Horizon LX, General Electronic company) を用いた。撮像条件は TR: 30 msec, TE: 3.6 msec, slice thickness: 1.2 mm, width: 97.65, flip angle: 20, matrix 224 × 160 とした。208 CEA では 1.5T MRI (Symphony Advance, Siemens)を用いた。撮像条件は TR: 26 msec, TE: 6.8 msec, slice thickness: 0.65 mm, width: 110, flip angle: 18, matrix 448 × 160 とした。

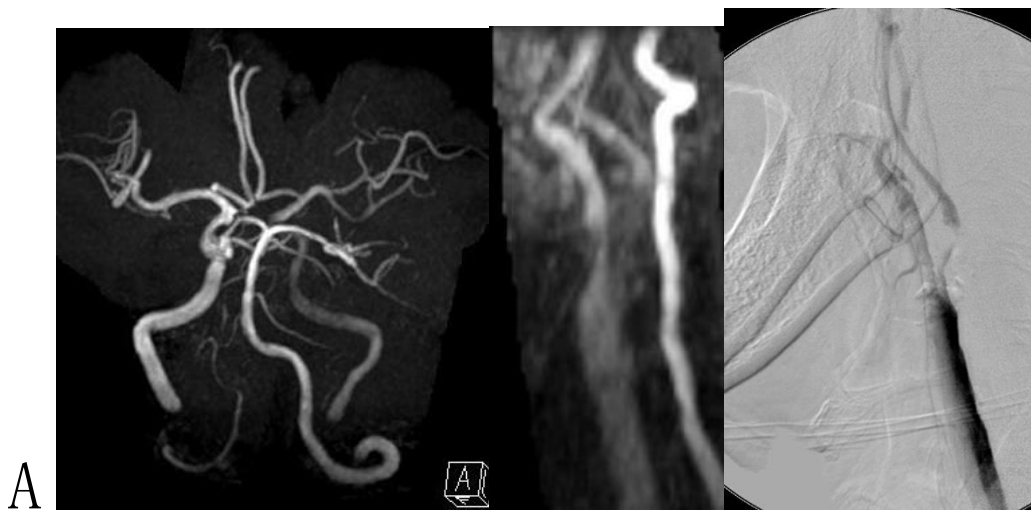
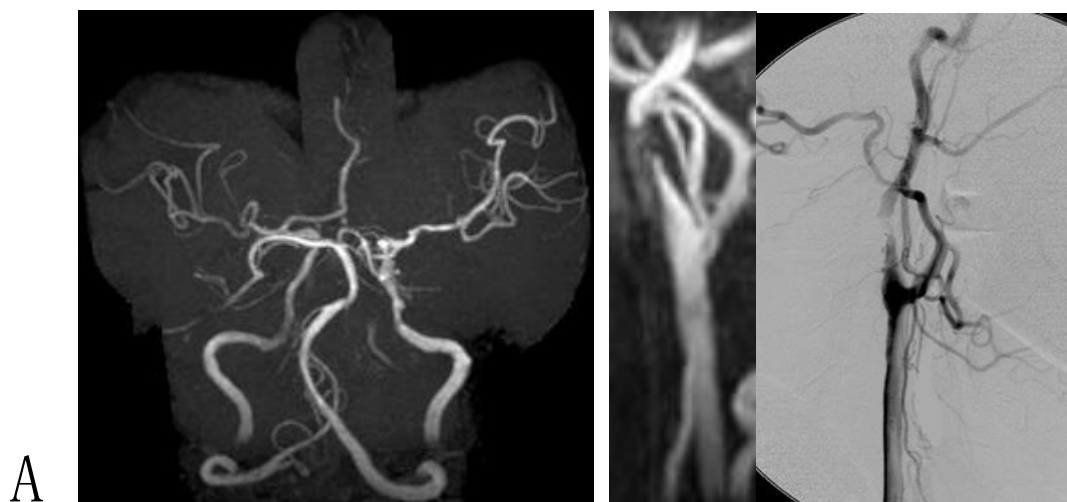


図 10 MRA asymmetry

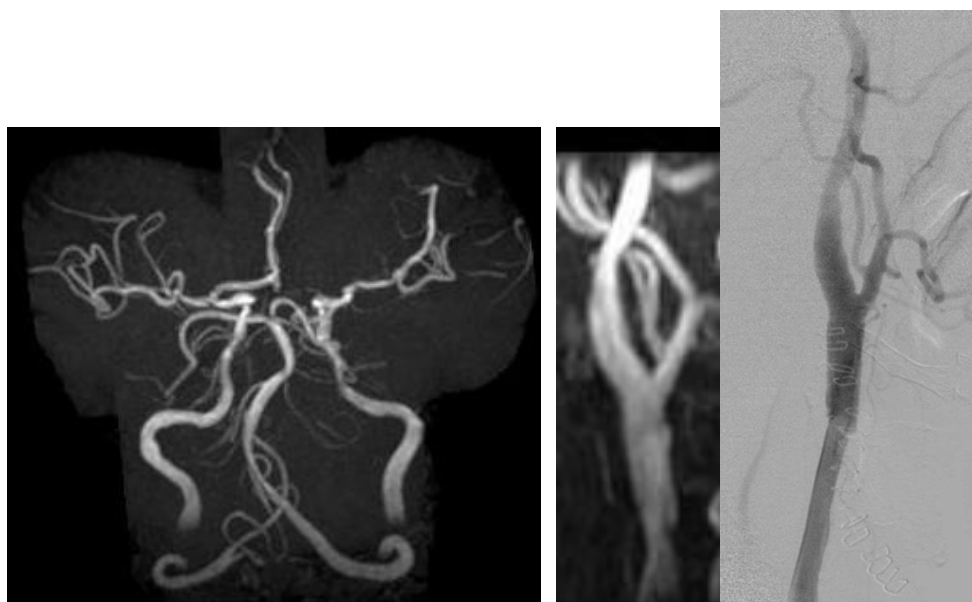
A 左より術前 MRA 前後像、左頸部 MRA 側面像、左頸部 DSA 側面像

B 左より術後 MRA 前後像、左頸部 MRA 側面像、左頸部 DSA 側面像

CEA 術前の左頸部内頸動脈高度狭窄による左中大脳動脈の右に比しての信号強度低下が術後改善している。



A



B

図 11 MRA asymmetry

A 左より術前 MRA 前後像、右頸部 MRA 右斜位、右頸部 DSA 側面像

B 左より術後 MRA 前後像、右頸部 MRA 右斜位、右頸部 DSA 側面像

CEA 術前の右頸部内頸動脈高度狭窄による右中大脳動脈の左に比しての信号強度低下が術後改善している。

ルーチン内シャント使用の CEA 手技

通常の全身麻酔下に、頸部を充分過伸展し、術対側に軽度回旋し、頭部を馬蹄台で固定する。胸鎖乳突筋の前縁に沿う緩い S 状の皮切をおく。総頸動脈、外頸動脈、内頸動脈を剥離展開し、血管テープをかける。特に、内頸動脈は狭窄部（プラーク部）を超えて遮断できるよう充分、遠位まで剥離展開する。狭窄部を挟む形で遮断の後、総頸動脈から狭窄部を通過して内頸動脈遠位に至る動脈切開をおく。プラークの内頸動脈遠位端を超えたところで、血管内皮の解離を起こさぬよう、また、二次血栓やプラークからの遊離物などを押し込まないよう充分注意をはらいつつ、内シャントの一端を内頸動脈遠位に挿入する。シャントチューブに付随するバルーンを 0.2-0.3ml の生理食塩水で膨らませ、バルーンのすぐ近位で血管を外側より有窓型クリップで抱え込み、バルーンが抜けてこないように固定する。この際、バルーンを膨らませすぎると血管に内腔より過剰な圧力がかかり、解離や動脈瘤形成等の危険があるので、充分注意する。第三の活栓付チューブから内頸動脈の逆流を確認し、かつ微小な debris を回収し、生理食塩水でフラッシュする。総頸動脈側も同様に注意を払い挿入する。総頸動脈側のバルーンは 0.7-0.8cc で、バルーンのすぐ遠位部を血管テープとターニケットで固定する。内頸側と同様に逆流確認、フラッシュののち、

内シャントを開通させる。血管中膜および内弾性板とプラークの間で剥離をすすめ、プラークを摘出する。特に、内頸動脈遠位端にプラークが残存しないよう注意をはらう。動脈切開両端から 6-0 プロリンで連続縫合し、中央部であると数針というところで、内シャントを抜去する。中央部で両方からのプロレンを縫合する。遮断解除は遠位内頸動脈への塞栓飛散を防ぐべく以下のようにする。まず、内頸動脈遮断を数秒解除し、すぐ閉める。次に総頸動脈、外頸動脈を開放し、遮断区間にトラップされていた泡沫や塞栓を外頸動脈側に流すべく 30 秒程待ち、最後に内頸動脈を開放する。これらの過程で、シャント挿入および抜去時に要した遮断時間の合計を本論文では遮断時間と定義している。

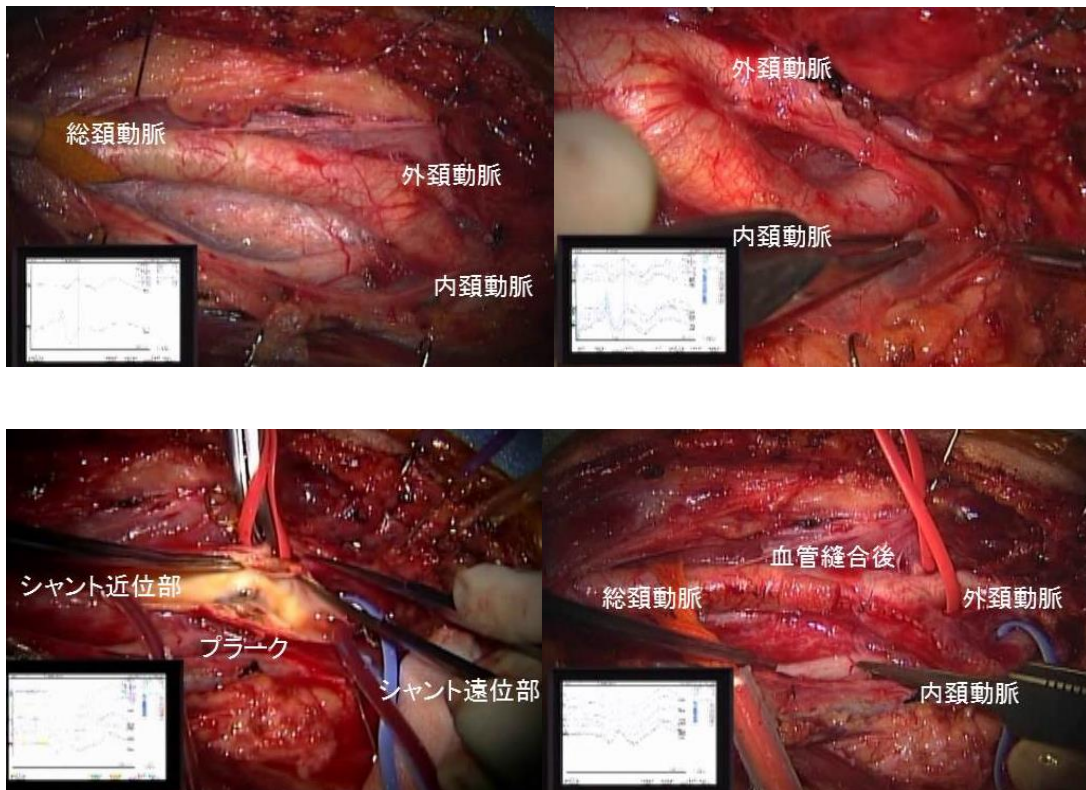


図 12 ルーチンシヤントの CEA (左側病変) の術中写真
 左上 総頸動脈、外頸動脈、内頸動脈を剥離露出
 右上 内頸動脈を狭窄部を充分超えて遠位まで剥離露出
 左下 プラーク部を充分超えて遠位内頸動脈と近位総頸動脈にシヤントチューブを挿入
 右下 血管縫合終了後

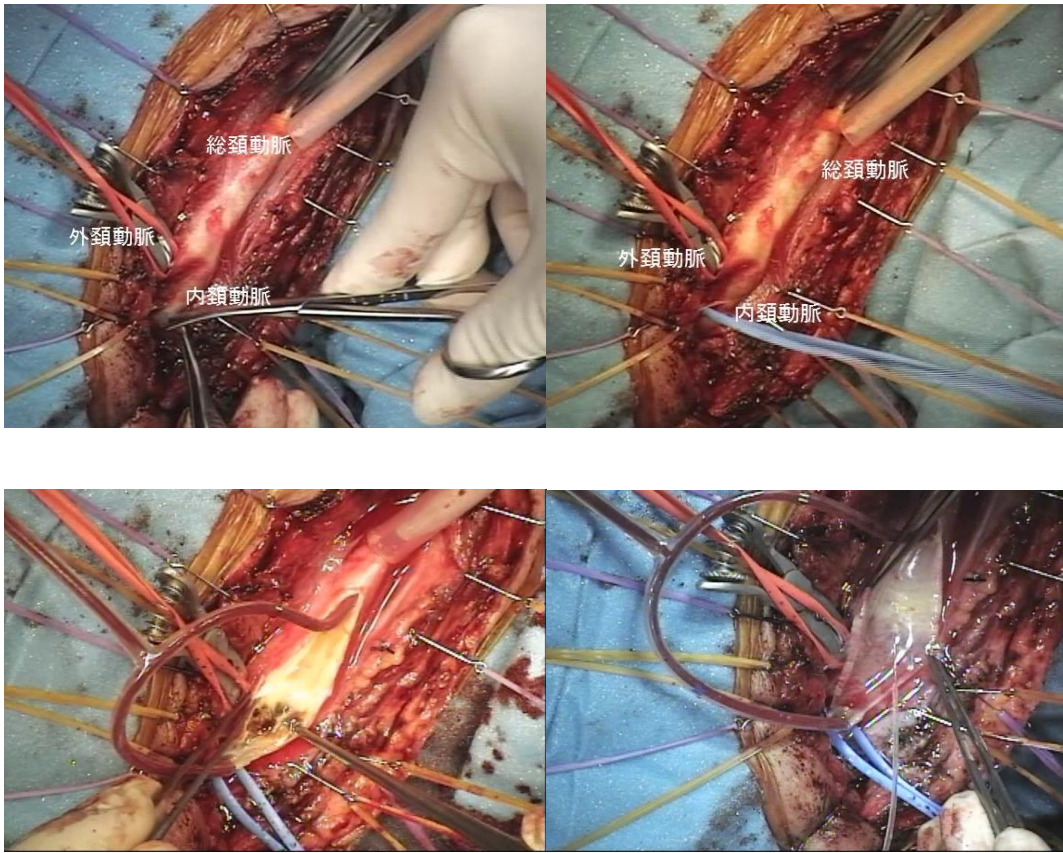


図 13 右側 CEA の術中写真
 上段 外頸動脈、総頸動脈、内頸動脈を剥離露出
 左下 不安定プラークを迂回して遠位内頸動脈、近位総頸動脈にシャントチューブを挿入
 右下 プラーク除去終了後

B 結果

1-1 患者背景

248 CEA に関する、臨床的因子を以下に示す。年齢は平均 73 ± 7 才。症候性頸部内頸動脈狭窄は 131 CEA (53 %) であった。NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) による基準¹で評価した頸部内頸動脈狭窄度は $75\% \pm 17\%$ であった。内シャント着脱の間の内頸動脈遮断により、37 CEA (15 %, データー欠損 2 CEA) で頸椎部 (C5) での電位異常を伴わない SSEP $<50\%>5\text{min}$ が観察された。New DWI lesion は 10 CEA (4 %, データー欠損 5 CEA) に認められた。慢性的高度頸部内頸動脈狭窄による、末梢の脳循環予備能低下の代替指標としての MRA asymmetry は 39 CEA (16 %, データー欠損 1 CEA) に認められた。(表 1)

表 1 CEA 248 例の臨床的因子

因子	数(割合 %)
性別 (女性)	29 (12)
年齢 (平均±標準偏差)	73±7
右側病変	126 (51)
高血圧	240 (97)
糖尿病	120 (48)
高脂血症	166 (67)
冠動脈疾患	70 (28)
心房細動	25 (10)
喫煙歴	113 (46)
症候性病変	131 (53)
狭窄度 % (平均±標準偏差)	75±17
閉塞時間、秒 (平均±標準偏差)	1023±272
SSEP<50%>5min*	37 (15)
New DWI lesion**	10 (4)
MRA asymmetry***	39 (16)

*データ欠損 2、**データ欠損 5、***データ欠損 1

1-2 composite postoperative neurological symptom と 15 の

臨床因子の単変量解析、多変量解析

統計学的見地から、両側 CEA 例を 2 例として単変量、多変量解析に入れるのは適当でないので、この解析には初回の CEA のみ解析に入れることとした。すると、219 人の患者中、10 人で composite postoperative neurological symptom が起きていた。内訳は、術後 30 日以内に回復した一過性の虚血症状が 5 人、症候性過灌流症候群が 3 人、術後 30 日での脳梗塞が 2 人であった。Composite postoperative neurological symptom と 15 の臨床因子との間で単変量解析（カイ二乗検定および Fisher の正確検定）を行うと、SSEP<50%>5min ($p<0.001$)、new DWI lesion ($p=0.005$)、MRA asymmetry ($p=0.005$)が、有意に composite postoperative neurological symptom と関連した（表 2）。

多変量解析（ロジスティック回帰分析）では、性別、症候性病変、および閉塞時間を調整した後、SSEP<50%>5min ($p=0.009$)、new DWI lesion ($p=0.004$)、MRA asymmetry ($p=0.042$)が有意に独立して composite postoperative neurological symptom を予測した。（表 3）。

表 2 Composite postoperative neurological symptom と臨床因子の単変量解析 (n=219)

	Composite postoperative neurological symptom		P Value
	あり n=10	なし n=209	
女性	3 (30)	24 (11)	0.111
年齢≥75y	6 (60)	88 (42)	0.333
右側病変	6 (60)	109 (52)	0.751
高血圧	10 (100)	201 (96)	1.000
糖尿病	3 (30)	103 (49)	0.335
高脂血症	6 (60)	140 (67)	0.734
冠動脈疾患	1 (10)	57 (27)	0.297
心房細動	2 (20)	19 (9)	0.247
喫煙歴	4 (40)	92 (44)	1.000
症候性病変	8 (80)	118 (56)	0.196
狭窄度≥75% ^a	6 (60)	116 (56)	1.000
閉塞時間≥978 秒	3 (30)	113 (54)	0.196
SSEP<50%>5min ^b	5 (50)	24 (12)	<0.001*
New DWI lesion ^c	3 (30)	6 (3)	0.005*
MRA asymmetry ^d	5 (50)	33 (16)	0.005*

値は人数(%), ^aNASCET 基準による、^b Missing=2、^c Missing=5、^d Missing=1
*P<0.05

表 3 composite postoperative neurological symptom と臨床因子の多変量解析 (n=212)

	オッズ比	95%信頼区間	P Value
男性	0.962	0.160-5.778	0.966
症候性病変	1.908	0.332-10.968	0.469
閉塞時間 (秒ごと)	0.998	0.995-1.001	0.239
SSEP<50%>5min	8.538	1.710-42.616	0.009*
New DWI lesion	19.477	2.632-144.114	0.004*
MRA asymmetry	4.953	1.058-23.181	0.042*

*P<0.05, データ欠損のあるケースは除外して解析

1-3 内シャント着脱中の SSEP 変化

248 CEA 中 246 例で SSEP を行った。2 例は緊急 CEA で SSEP を施行できなかった。60 CEA (24 %) で SSEP が遮断中 50%を切った (SSEP<50%)。37 CEA (15 %) で SSEP<50%>5min が起きた。2 例を除き、シャント挿入で SSEP の低下は回復した。シャントで SSEP の回復しなかった 2 例は術直後より一過性の脳虚血症状、すなわち CEA 側に起因する半身麻痺を呈したが、ともに術後 12 時間以内に回復した。2 例とも術直後並びに術後第 1 日目の DWI で虚血巣を呈さなかった。2 例とも遮断直後より、SSEP の振幅が完全消失し、シャント設置開放後も SSEP 振幅はごくわずかしか回復しなかった。

1-4 術前側副血行の評価と術中 SSEP 変化

術前脳血管撮影 (Digital subtraction angiography) において患側内頸動脈術中遮断時の側副血行の有無を検査するため、Matas test (反対側頸動脈撮影時に患側頸動脈を表皮上より用手的に圧迫し、前交通動脈を介する側副血行を評価するテスト)、Allcock test (椎骨脳底動脈撮影時に患側頸動脈を表皮上より用手的に圧迫し、後交通動脈を介する側副血行を評価するテスト) を 211 CEA で行い得た。これらの test で側副血行がないと判断された時、側副血行があると判定された場合に比べ有意に SSEP<50%の頻度が高かった (69.6 %, 32/46 CEAs vs. 12.7 %, 21/165 CEAs; $p<0.0001$)。SSEP<50%と MRA asymmetry, new DWI lesion は有意な関連がなかった (表 4)。

表 4 SSEP<50%の頻度

因子	数	SSEP<50%, 数 (%)	P 値
術前検査での側副血行			<0.0001*
あり	165	21 (12.7)	
なし	46	32 (69.6)	
MRA asymmetry			0.22
あり	37	12 (32.4)	
なし	208	48 (23.1)	
New DWI lesion			0.71
あり	10	3 (30.0)	
なし	231	56 (24.2)	

*P<0.05

1-5 遮断時間と SSEP, 術前側副血行評価の関係

SSEP<50%>5min が起きた 37 CEA では、それが無い場合に比べて有意に閉塞時間 (シャント挿入および離脱に要する遮断時間の合計) が短かった (p=0.0010)。術前側副血行評価で側副血行がないと判断された場合、側副血行があると判断された場合より有意に閉塞時間が短かった (p=0.0004)。

表5 内シヤント着脱に伴う閉塞時間

因子	数	閉塞時間、分、mean±SD	P 値
SSEP<50%>5min			0.0010*
あり	37	14.8±3.8	
なし	209	17.5±4.6	
術前検査での側副血行			0.0004*
あり	165	18.0±4.6	
なし	46	15.3±4.0	

*P<0.05

1-6 術後 DWI 上の新出虚血病変

術前後 DWI を施行できた 243 CEA 中 10 例 (4.1%) で術後新たな虚血巣 (new DWI lesion) が検出された。内訳として、症候性病変に対する CEA 127 例中 8 例 (6.3%), 無症候性病変に対する CEA 116 例中 2 例 (1.72%) であった。(Odds ratio [OR], 3.83;95% confidence interval [CI], 0.84 to 18.4; p=0.11) であった (表 6)。すべての病変は小さく、術中操作による微小塞栓の飛散 (microemboli) の結果として矛盾しない所見であった。New DWI lesion 10 例のうち 7 例は術後明らかな神経症状を呈さず、3 例で術後神経症状を呈した。

症候性病変に対する CEA において、最終の脳虚血発作から手術までの時間で層別化すると、有意差はないが、緊急—準緊急 CEA で new DWI lesion の割合が高い傾向が見られた (day 0-7, 2/15, 13.3% vs. day 8 以降, 6/112, 5.4%; OR 2.72; 95%CI 0.5-14.9; p=0.24) (表 6,7)。

SSEP<50%と new DWI lesion に有意な相関はなかった (表 7)。

表 6 症候性 CEA (手術時期によるの層別化) と無症候性 CEA の new DWI lesion

手術時期	数	New DWI lesion, 数	%
Day0-2	8	1	12.5
Day3-7	7	1	14.3
Day8-14	16	0	0
Day15-	96	6	6.3
症候性病変	127	8	6.30
無症候性病変	116	2	1.72
合計	243	10	4.12

表7 new DWI lesion と各臨床的因子の関係

因子	数	New DWI lesion、 数、%	P 値
発症様式			0.11
症候性病変	127	8 (6.30)	
無症候性病変	116	2 (1.72)	
手術時期 (症候性)			0.24
緊急 (day0-7)	15	2 (13.3)	
待機 (day8-)	112	6 (5.36)	
SSEP<50%			0.71
あり	59	3 (5.08)	
なし	182	7 (3.85)	

1-7 ルーチンシヤントの CEA における症候性過灌流症候群

慢性内頸動脈高度狭窄に伴う末梢の脳循環予備能低下 (impaired cerebrovascular reserve) の代替指標としての MRA asymmetry は 39 CEA (15.8%) で認められた。研究-1 全体で臨床的に症候性過灌流症候群を呈したのは 3 例 (全体の 1.2%) であった。症状はいずれも術後数日間の一過性の不穩のみで、片麻痺やけいれん発作といった重篤な局所症状は呈さなかった。3 例とも術前 MRA asymmetry を呈しており、MRA asymmetry と症候性過灌流症候群の間には有意な関連がみられた ($p=0.0034$)。

1-8 CEA 術後内頸動脈の長期開存率、再狭窄率

術後 (day 0-術後約 1 週間) の頸部内頸動脈の開存は、全例で確認された。確認検査法の内訳は DSA が 182CEA、MRA が 57CEA、CTA が 7CEA、carotid Doppler ultrasound が 2CEA であった。1 例のみ、術後 DSA で解離を思わせる不規則な狭窄が内膜剥離部ではなく更に遠位にあり内シヤントバルーン留置部位に一致し、バルーンによる動脈解離と矛盾しない所見を呈した。当患者は 1 年後の MRA で狭窄が改善していることが確認された。その他の 247 例では、CEA 部の高度狭窄は術直後には観察されなかった。

術後 6 か月の MRA は 204 CEA (全体の 82%) で確認された。6 例 (6/204, 2.9%) で再狭窄が確認された。6 例全例で、再狭窄部末梢の血流信号は反対側に比べ落ちておらず、スムーズな順行性の血流が維持されていた。先述の遠位バルーン部の解離疑いの症例を除く 5 例で、再狭窄はプラーク除去部でおきていた。5 例とも術後約 7 日の DSA で同部位の良好な開存が確認されていた事と合わせ

て再狭窄の病態は動脈硬化性不安定プラークの再発よりも、benign myointimal hyperplasia が疑われた。再狭窄の6例とも、CASなどの再治療を要さず、以降 stroke event もなく、術後6か月の T2 強調画像で、新たな病変も確認されなかった。

術後6か月の T2 強調画像は 201 CEA (81 %) で得られた。新出病変は術後経過中、心原性脳塞栓を発症した1例のみに認められた。

1-9 局所合併症

舌下神経麻痺が2例(0.8%)に起きた。1例は一過性で、1例は永続的であった。局所の再出血、血腫により3例(1.2%)で再手術を要した。

1-10 術後1か月での脳梗塞、全身合併症と死亡率

2例(0.8%)で術後脳梗塞が起きた。2例とも小梗塞で、最終的に2例とも modified Rankin Scale は 0-2 であった。1例(0.4%)が心不全によりで術後1か月の時点で循環器科に転科、入院加療を要した。2例で術後1か月以内の死亡(0.8%)があり、1例は術後心筋梗塞、1例は慢性間質性肺炎の急性増悪であった。

IV 研究—2 “CEA の高次脳機能への影響”

A 方法

当院において2007年9月から2011年12月の間に行われた全CEA178人199例のうち以下の2つのinclusion criteriaを満たす81症例を検討した。

1) 術前(約1週間)および術後(約6か月)の両方でWechsler Adult Intelligence Scale 第3版(WAIS-III)²¹とWechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)²²による高次脳機能検査(neuropsychological examination: NPE)を完遂している。

2) 術前後のNPE間で片側CEA以外に高次脳機能に影響しうるイベント(対側CEA、癌の手術、心臓血管内治療など)がない。

Neuropsychological examination (NPE)はWAIS-III²¹とWMS-R²²の日本語版を用いて行った。検査はこれらの検査を処方する経験を積んだ当院の言語療法士、または心理療法士により行われた。検者は患者がCEAを受けるまたは受けた事は知らされたが、術中SSEP、術前後MRIの結果等は知らされなかった。WAIS-IIIの結果から言語性知能指数(verbal intelligence quotient; VIQ)と動作性知能指数(performance intelligence quotient; PIQ)を算出した。WMS-Rの結果から一般的記憶指数(WMS-memory)と注意・集中力指数(WMS-attention)を算出した。WMS-Rにおいては、一般集団から得られた年齢群ごとの下位項目テス

トの素点を指数に変換する表が74才までしかないので、75才以上の患者の下位項目テストの素点は70才ー74才群の変換表を用いて指数化した。これらのNPEは術前1週以内、術後は約6か月（中央値6か月、四分位値6-7か月）で行われた。

まず、術前後の4つの指数（VIQ, PIQ, WSMemory, WMSattention）からそれぞれの術前後差（ $VIQ_{\text{post-pre}} = \text{術後 VIQ} - \text{術前 VIQ}$, $PIQ_{\text{post-pre}} = \text{術後 PIQ} - \text{術前 PIQ}$, $WSMemory_{\text{post-pre}} = \text{術後 WSMemory} - \text{術前 WSMemory}$, $WMSattention_{\text{post-pre}} = \text{術後 WMSattention} - \text{術前 WMSattention}$ ）を出し、4つの術前後差を従属変数にして研究-1で用いた術後神経学的合併症の予測因子を含む15の臨床的独立変数との間で単変量解析を行った。

次に、先行研究の解析方法を参考に4つのスコアを総合して評価するため術前後の composite score の変化を算出した^{5,8}。まず、得られた4つの指数（VIQ, PIQ, WMS-memory, WMS-attention）を術前後とも、それぞれのテストにおける当研究コホート内での平均(m)と標準偏差(SD)を用いて以下の式で z-score 化した。

$$Z \text{ score} = (x-m)/SD \quad X: \text{当該患者の指数}$$

次に各テストの Z-score を術前、後でそれぞれ4テスト分合計し、4で割り、それぞれの患者の術前、後の composite score (CS) を算出した

$CS = \sum z \text{ scores} / n$ n: 当該患者に行われたテスト数

術前 composite score (CSpre) と術後 composite score (CSpost) の差

(CSpost-pre) を算出してこれを、術前後高次脳機能変化の解析での従属変数とした。

$CS_{post-pre} = CS_{post} - CS_{pre}$

CSpost-pre と 15 の臨床的独立変数の間で単変量解析 (t-test) を行った。連続変数である狭窄度は 70% で、閉塞時間は 1000 秒で、二値化した。次に、術後神経学的合併症の予測因子と仮定した 3 個の臨床的独立変数 (SSEP<50%>5min, new DWI lesions, MRA asymmetry) を強制投入した上で、 $p < 0.20$ で区切り、ステップワイズ法にて重回帰分析を行った。

ルーチンで内シャントを用いて、脳虚血負荷を減らすべく丁寧に行った CEA が全体として (group rate analysis) で高次脳機能に影響するかを検証するため、術前後の 4 つの指数 (VIQ, PIQ, WMS-memory, WMS-attention) を paired t-test で比較した。

B 結果

2-1 患者背景

手術前後の高次脳機能検査 (neuropsychological examination: NPE) を導入した 2007 年 9 月から 2011 年 12 月までの間に当院において、178 人の患者に 199 回の CEA が施行された。このうち、62 人 (69 CEA) は術前後 NPE をできなかったため除外した。NPE ができなかった理由として、NPE の遂行が困難な既存の認知機能低下 (29 CEA)、術前 NPE 施行も外来にてフォローアップできなかった場合 (23 CEA)、既存の失語 (8 CEA)、緊急—準緊急 CEA (9 CEA) であった。術前 NPE 施行も外来にてフォローアップできなかった場合の内訳は術後新たに神経学的後遺症を呈さず良好な経過をたどっていたものの、術後 NPE を施行する頃に検査を予約する著者の外来に来なくなった例が 18 CEA、術後 6 か月の間に他の疾患により通院および術後 NPE の施行が困難になった (冠動脈疾患、硝子体出血、大動脈瘤など) 例が 5 CEA であった。したがって、116 人の患者 (130 CEA) が術前後 NPE を遂行した。このうち、26 人、35 CEA を以下の理由で除外した。両側 CEA (14 CEA)、対側または同側の浅側頭動脈—中大脳動脈吻合術と関連した CEA (7 CEA)、術前後 NPE 間に経皮的冠動脈拡張術や大腸癌手術などの NPE スコアに影響しうる他のイベントがあった場合 (14 CEA)。更に WAIS-III のみが術前後 NPE として行われていた 9 人 (14 CEA) も除外した。

したがって最終的に、術前後 WAIS-III と WMS-R を完遂し、その間に片側 CEA のみ行った 81 人の患者を解析した (図 1 4)。



図 14 研究-2 における患者選択、除外に関するチャート図

性別の内訳は男性 70 人、女性 11 人。年齢は平均 72 ± 8 才。77 人に高血圧、38 人に糖尿病、51 人に高脂血症、20 人に冠動脈疾患、8 人に心房細動、36 人に喫煙の既往歴があった。症候性頸部内頸動脈狭窄は 44 人 (54 %) であった。NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) による基準¹で評価した頸部内頸動脈狭窄度は $71\% \pm 17\%$ であった。内シャント着脱の間の内頸動脈遮断により、12 人 (15 %) で頸椎部 (C5) での電位異常を伴わない SSEP $<50\%>5\text{min}$ が観察された。全例で内シャント設置により SSEP 振幅の低下は改善した。New DWI lesion は 5 人 (6 %) に認められた。これらの虚血巣はすべて小さく、前大脳動脈、中大脳動脈、および後大脳動脈のいわゆる分水嶺域か

つ CEA 側と同側に認められ、術中操作による微小塞栓の飛散として矛盾しない所見であった。慢性的高度頸部内頸動脈狭窄による、末梢の脳循環予備能低下の代替指標としての MRA asymmetry は 9 人 (11 %) に認められた。1 人が CEA 側に起因する不全麻痺を術直後呈したが、24 時間以内に完全に回復した。この患者では術後 DWI で新たな虚血巣は検出されなかった。全例で良好な内頸動脈の開存を認めた。70 人は DSA で、8 人は MRA で、3 人は computed tomographic angiography (CTA) で術後に確認された。術後 6 か月の MRI の T2 強調画像で新たな病変は 76 人で認められなかった。術後第 1 日目の DWI で虚血巣のみられた 5 人においても、それ以外の新たな病変の出現は 6 か月間のフォローアップ期間中に認められなかった。

表 8 片側 CEA を施行された 81 人の患者の臨床的因子

因子	数(割合 %)
性別 (女性)	11 (14)
年齢 (平均±標準偏差)	72±8
右側病変	38 (47)
高血圧	77 (95)
糖尿病	38 (47)
高脂血症	51 (63)
冠動脈疾患	20 (25)
心房細動	8 (10)
喫煙歴	36 (44)
症候性病変	44 (54)
狭窄度 % (平均±標準偏差)	71±17
閉塞時間、秒 (平均±標準偏差)	1069±302
SSEP<50%>5min	12 (15)
New DWI lesion	5 (6)
MRA asymmetry	9 (11)

2-2 各高次脳機能テストの術前後差と臨床因子の単変量解析

$VIQ_{\text{post-pre}}$ (=術後 VIQ -術前 VIQ)は、糖尿病があった場合に糖尿病がなかった場合に比べて有意な低下が認められた(2.079 vs 4.721; $p=0.035$) (表 9)。

$PIQ_{\text{post-pre}}$ (=術後 PIQ -術前 PIQ)は冠動脈疾患があった場合と $SSEP<50\%>5\text{min}$ があった場合にそれぞれ、それらがなかった場合に比べて有意な低下が認められた(冠動脈疾患: 2.300 vs 6.426; $p=0.029$, $SSEP<50\%>5\text{min}$: 1.167 vs 6.145; $p=0.030$)。また、高脂血症があった場合なかった場合に比べて有意な増加が認められた(6.882 vs 2.900; $p=0.018$) (表 10)。

$WMSmemory_{\text{post-pre}}$ (=術後 $WMSmemory$ -術前 $WMSmemory$)は、年齢が 75 才以上の時、74 才以下の時と比べて有意な低下が認められた(2.548 vs 7.560; 0.010)。また、 $MRA\ asymmetry$ があった場合なかった場合に比べて有意な低下が認められた(-0.444 vs 6.403; $p=0.024$) (表 11)。

$WMSattention_{\text{post-pre}}$ (=術後 $WMSattention$ -術前 $WMSattention$)を有意に予測する因子はなかった (表 12)。

表9 VIQ post-pre と各臨床因子の単変量解析結果

因子	数	VIQ post-pre		P 値
		平均	標準偏差	
性別				0.968
男	70	3.471	5.576	
女	11	3.545	6.330	
年齢				0.938
<75 才	50	3.520	5.585	
≥75 才	31	3.419	5.824	
手術側				0.321
右	38	2.816	5.737	
左	43	4.070	5.557	
高血圧				0.083
有	77	3.234	5.549	
無	4	8.250	6.076	
糖尿病				0.035*
有	38	2.079	5.692	
無	43	4.721	5.360	
高脂血症				0.361
有	51	3.039	5.535	
無	30	4.233	5.835	
冠動脈疾患				0.905
有	20	3.350	5.566	
無	61	3.525	5.711	
心房細動				0.215
有	8	1.125	6.010	
無	73	3.740	5.583	
喫煙歴				0.979
有	36	3.500	6.474	
無	45	3.467	4.953	
症候性病変				0.839
有	44	3.364	5.587	
無	37	3.622	5.780	
狭窄度				0.884
<70%	26	3.615	5.797	
≥70%	55	3.418	5.620	
閉塞時間				0.963
<1000 秒	37	3.514	5.388	
≥1000 秒	44	3.455	5.908	
SSEP<50%>5min				0.124
有	12	1.167	4.877	
無	69	3.884	5.700	
New DWI lesion				0.133
有	5	-0.200	3.899	
無	76	3.724	5.672	
MRA asymmetry				0.372
有	9	1.889	3.983	
無	72	3.681	5.806	

*P<0.05

表 10 PIQ post-pre と各臨床因子の単変量解析結果

因子	数	PIQ post-pre		P 値
		平均	標準偏差	
性別				0.648
男	70	5.557	7.583	
女	11	4.455	6.122	
年齢				0.178
<75 才	50	6.280	7.242	
≥75 才	31	4.000	7.492	
手術側				0.273
右	38	6.368	7.503	
左	43	4.558	7.245	
高血圧				0.925
有	77	5.390	7.418	
無	4	5.750	7.544	
糖尿病				0.236
有	38	4.368	7.171	
無	43	6.326	7.517	
高脂血症				0.018*
有	51	6.882	6.901	
無	30	2.900	7.595	
冠動脈疾患				0.029*
有	20	2.300	6.783	
無	61	6.426	7.329	
心房細動				0.093
有	8	1.250	4.307	
無	73	5.863	7.515	
喫煙歴				0.726
有	36	5.083	7.369	
無	45	5.667	7.456	
症候性病変				0.630
有	44	5.773	7.743	
無	37	4.973	6.998	
狭窄度				0.641
<70%	26	4.846	7.988	
≥70%	55	5.673	7.131	
閉塞時間				0.052
<1000 秒	37	3.676	7.087	
≥1000 秒	44	6.864	7.379	
SSEP<50%>5min				0.030*
有	12	1.167	6.191	
無	69	6.145	7.355	
New DWI lesion				0.618
有	5	3.800	8.106	
無	76	5.513	7.373	
MRA asymmetry				0.349
有	9	3.222	5.740	
無	72	5.681	7.545	

*P<0.05

表 11 WMS-memory post-pre と各臨床因子の単変量解析結果

因子	数	WMS-memory post-pre		P 値
		平均	標準偏差	
性別				0.055
男	70	4.914	8.279	
女	11	10.272	9.809	
年齢				0.010*
<75 才	50	7.560	7.949	
≥75 才	31	2.548	8.921	
手術側				0.671
右	38	6.079	8.178	
左	43	5.256	9.098	
高血圧				0.699
有	77	5.727	8.735	
無	4	4.000	7.165	
糖尿病				0.338
有	38	4.658	9.693	
無	43	6.512	7.589	
高脂血症				0.337
有	51	6.353	9.079	
無	30	4.433	7.820	
冠動脈疾患				0.138
有	20	3.150	8.851	
無	61	6.459	8.477	
心房細動				0.181
有	8	1.750	9.161	
無	73	6.068	8.533	
喫煙歴				0.760
有	36	5.972	9.170	
無	45	5.378	8.272	
症候性病変				0.985
有	44	5.659	8.635	
無	37	5.622	8.754	
狭窄度				0.517
<70%	26	4.731	6.679	
≥70%	55	6.073	9.445	
閉塞時間				0.659
<1000 秒	37	6.108	9.752	
≥1000 秒	44	5.250	7.665	
SSEP<50%>5min				0.072
有	12	1.500	9.634	
無	69	6.362	8.315	
New DWI lesion				0.433
有	5	8.600	17.729	
無	76	5.447	7.883	
MRA asymmetry				0.024*
有	9	-0.444	9.302	
無	72	6.403	8.305	

*P<0.05

表 12 WMS-attention post-pre と各臨床因子の単変量解析結果

因子	数	WMS-attention post-pre		P 値
		平均	標準偏差	
性別				0.450
男	70	2.714	10.258	
女	11	0.273	7.143	
年齢				0.616
<75 才	50	2.820	10.937	
≥75 才	31	1.677	8.043	
手術側				0.124
右	38	0.579	10.258	
左	43	3.978	9.387	
高血圧				0.555
有	77	2.234	9.713	
無	4	5.250	14.408	
糖尿病				0.648
有	38	2.921	9.083	
無	43	1.907	10.639	
高脂血症				0.092
有	51	0.961	10.387	
無	30	4.800	8.620	
冠動脈疾患				0.870
有	20	2.700	7.349	
無	61	2.279	10.645	
心房細動				0.371
有	8	5.375	9.365	
無	73	2.055	9.954	
喫煙歴				0.273
有	36	1.028	11.315	
無	45	3.467	8.564	
症候性病変				0.054
有	44	4.318	9.873	
無	37	0.081	9.538	
狭窄度				0.885
<70%	26	2.615	9.038	
≥70%	55	2.273	10.349	
閉塞時間				0.809
<1000 秒	37	2.676	8.876	
≥1000 秒	44	2.136	10.767	
SSEP<50%>5min				0.306
有	12	-0.333	11.332	
無	69	2.855	9.633	
New DWI lesion				0.581
有	5	0.000	4.637	
無	76	2.539	10.140	
MRA asymmetry				0.195
有	9	-1.667	8.277	
無	72	2.889	10.009	

2-3 術前後 Composite score の変化(CSp_{post-pre}) と臨床因子間

の単変量解析、多変量解析

単変量解析では、表 13 に示すように SSEP<50%>5min があつた場合には、SSEP<50%>5min がなかつた場合に比べて CSp_{post-pre} の有意な低下が認められた (-0.225 vs 0.018; p=0.012)。MRA asymmetry もあつた場合、なかつた場合に比べて CSp_{post-pre} の有意な低下が認められた (-0.220 vs 0.008; p=0.039)。ステップワイズ法を用いた重回帰分析では、表 14 に示すように、手術側、冠動脈疾患既往、症候性病変、new DWI lesion、MRA asymmetry を調整したうえで、SSEP<50%>5min が独立して有意に CSp_{post-pre} の減少を予測した (p=0.0020)。

表 13 CSpost-pre と各臨床因子の単変量解析結果

因子	数	CSpost-pre		P 値
		平均	標準偏差	
性別				0.806
男	70	-0.021	0.323	
女	11	0.004	0.246	
年齢				0.110
<75 才	50	0.026	0.312	
≥75 才	31	-0.088	0.306	
手術側				0.431
右	38	-0.047	0.282	
左	43	0.008	0.339	
高血圧				0.572
有	77	-0.022	0.313	
無	4	0.069	0.337	
糖尿病				0.256
有	38	-0.060	0.331	
無	43	0.020	0.295	
高脂血症				0.908
有	51	-0.015	0.333	
無	30	-0.023	0.280	
冠動脈疾患				0.166
有	20	-0.102	0.308	
無	61	0.010	0.311	
心房細動				0.474
有	8	-0.093	0.374	
無	73	-0.009	0.307	
喫煙歴				0.409
有	36	-0.051	0.359	
無	45	0.009	0.271	
症候性病変				0.238
有	44	0.020	0.318	
無	37	-0.063	0.304	
狭窄度				0.649
<70%	26	-0.041	0.324	
≥70%	55	-0.007	0.310	
閉塞時間				0.688
<1000 秒	37	-0.033	0.330	
≥1000 秒	44	-0.005	0.300	
SSEP<50%>5min				0.012*
有	12	-0.225	0.331	
無	69	0.018	0.297	
New DWI lesion				0.426
有	5	-0.126	0.411	
無	76	-0.011	0.307	
MRA asymmetry				0.039*
有	9	-0.220	0.264	
無	72	0.008	0.310	

*P<0.05

表 14 CSpost-pre の予測因子の多変量解析の結果

因子	係数	標準誤差	P 値
右側病変	-0.0989	0.0677	0.1481
冠動脈疾患	-0.1501	0.0755	0.0503
症候性病変	0.0998	0.0652	0.1301
SSEP<50%>5min	-0.3056	0.0953	0.0020*
new DWI lesion	-0.1518	0.1358	0.2674
MRA asymmetry	-0.1834	0.1038	0.0813

*P<0.05

2-4 術前後高次脳機能検査の group rate analysis

術前後の4つのスコア (VIQ, PIQ, WMS-memory, WMS-attention) を paired t-test で比較した group-rate analysis (表 4) では術後のスコアがいずれも術前に比較して有意に増加していた ($P < 0.0001$, WMS attention のみ $p = 0.033$)。

表 15 術前後高次脳機能検査結果の group-rate analysis

テスト	術前指数	術後指数	P 値
WAIS-III, VIQ	95.1 ± 14.1	98.6 ± 15.3	<0.0001*
WAIS-III, PIQ	90.5 ± 14.6	95.9 ± 15.5	<0.0001*
WMS-memory	86.4 ± 14.9	92.1 ± 17.0	<0.0001*
WMS-attention	91.8 ± 13.5	94.2 ± 13.8	0.033*

指数は平均 ± 標準偏差で表示 * $P < 0.05$

V 考察

A 研究-1 の考察

1-1 CEA 術後神経学的合併症予測因子の層別化

研究-1 では一過性の脳虚血症状、過灌流症候群、術後 1 か月まで症状の続く脳梗塞を合わせて CEA 術後神経学的合併症 (composite postoperative neurological symptom) と定義して従属変数とした。その予測因子を hypoperfusion, microemboli, impaired cerebrovascular reserve の 3 つに仮定、層別化し、それぞれの代替指標として SSEP<50%>5min, new DWI lesion, MRA asymmetry を用い、年齢、合併疾患などの他の臨床因子を合わせて 15 因子を独立変数とした。単変量解析では SSEP<50%>5min, new DWI lesion, MRA asymmetry とも有意に composite postoperative ischemic symptom と関連した。多変量解析でも SSEP<50%>5min, new DWI lesion, MRA asymmetry はそれぞれ独立して有意に composite postoperative ischemic symptom を予測することが確認された。すなわち、この三因子をバランスよく制御するような CEA 手術が、術中脳虚血や術後脳過灌流による脳への侵襲および結果としての神経学的合併症を減らし、ひいては術後高次脳機能への悪影響を軽減し得ると考えられた。したがって、研究-2 のように、CEA 術後神経学的合併症の予測因子をこの 3 つに仮定、層別

化した上で高次脳機能という詳細かつ鋭敏な outcome にどの要素がより影響するか比較検討するのは妥当かつ有用な方法であると考えられた。

1-2 SSEP と CEA 頸部内頸動脈遮断中の hypoperfusion の関係

SSEP の振幅は脳血流 (cerebral blood flow; CBF) と閾値関係にある。Branston らが行った baboon を用いて中大脳動脈閉塞に血圧低下を組み合わせ進行性虚血負荷をかけた実験では、水素クリアランス法で同時に計測した局所脳血流 (CBF) が閾値以下に低下した時点で、皮質 SSEP の振幅は減少した。具体的には脳血流を段階的に減少させ、かつ SSEP の振幅が安定化するまで十分な時間をかけて観察した時、皮質 SSEP の振幅は有意に ($p < 0.001$) コントロール値の 69% まで CBF が 15-20ml/100g/min の閾値で減少した。ちなみに、脳幹 (medial lemniscus)、視床 (ventral posterolateral nucleus complex) では CBF が 10ml/100g/min まで減っても SSEP 振幅が 55-70% を保っていたが、この CBF レベルでは皮質 SSEP はほぼ消失していた²³。Ropper は SSEP と脳虚血に関する研究の editorial comment で、先述の Branston 達の広範かつ注意深い仕事で、SSEP と CBF の関係が整理された、そして SSEP は脳虚血を証明、定量化する素晴らしい方法であると述べている。また、SSEP の低下の程度だけでなくその低下の長さ、時間という要素を考える必要性も述べている¹⁷。

感覚野は主に同側中大脳動脈に支配されており、その電気生理学的活動低下は頸部内頸動脈遮断の際の hypoperfusion を反映する。現在、CEA の手術中に直接脳血流を持続的に測定する方法はない。したがって、反対側正中神経刺激による同側感覚野皮質からの SSEP は実地臨床において、脳虚血を記録または定量化する非常に有用で信頼できる指標といえる。SSEP は脳波 (electro encephalography; EEG) より麻酔の影響を受けにくく、かつ解釈も簡便である。さらに、内頸動脈遮断中の脳虚血を高感度かつ高特異度で検出する。

Beese らは 317 CEA 中 30 CEA で SSEP 電位が平坦化し、そのうち 27 CEA でシャントを挿入し、全例で SSEP の電位回復をみた。2 CEA では SSEP 電位消失が遮断後半でシャントを用いず手術を終え、1 CEA では内頸動脈遠位が細くシャントを挿入できなかった。SSEP が変わらなかった例では術後神経学的合併症は起きなかった。同時に測った Near-infrared spectroscopy (NIRS) による regional saturation of oxygen (rSO_2) の変化ではシャントを挿入すべき閾値を設定できなかった。SSEP の CEA における内頸動脈遮断に伴う hypoperfusion の検出能力を再確認したと結論している¹⁶。

Cho らも CEA 術中に SSEP と NIRS を同時に調べ NIRS で rSO_2 が非常に下がった時 SSEP の振幅を低下させる程の脳虚血を示す事を確かめている。すなわち、NIRS の術中脳虚血検出能を SSEP を基準に評価している²⁴。

Manninen らは 174 CEA に SSEP を施行し、10 人に SSEP の N20-P25 振幅の 50% 以上の減少が起こった。10 人中 8 人でシャントを用いて SSEP が回復した。残り 1 人は遮断直後の振幅の完全消失で内頸動脈開放も SSEP は戻らずシャントも用いなかった、更に 1 人はシャント挿入も SSEP は充分にもどらず、術後完全麻痺を呈し、血管撮影でも CEA 側が閉塞していた。EEG は麻酔深度など様々な要素に影響され解釈が難しいのに比して、SSEP は遮断に伴い虚血リスクのある中大脳動脈灌流域に支配される感覚野の機能をモニターし、かつその振幅が脳血流と閾値関係にある、また、方法が簡便で解釈しやすく麻酔の影響も受けにくいと考察している²⁵。

De Vleeschauwer らは、ルーチンでシャントを用いた 148 CEA で SSEP の N20-P25 の振幅が 50 %以上低下した時を異常と定義し、27 CEA でそれが起きた。25 CEA では SSEP 低下は可逆的であったが、術後脳塞栓と思われる梗塞を起こした 2 例では非可逆的であった。頸動脈遮断中の SSEP は簡便で信頼のおける脳虚血の指標であると考察している²⁶。

Rowed らは SSEP の振幅の 50 %以上の減少、EEG の 75 %以上の減少、経頭蓋ドップラーの中大脳動脈の平均血流速度の 75 %以上の減少が、内頸動脈遮断中続く事を有意所見とし、術後虚血性合併症の予測において、SSEP の振幅の 50 %以上の減少が最も信頼できる術中虚血の指標であったとしている²⁷。

次に当研究において SSEP の 50%以上の振幅低下かつそれが 5 分以上持続する事を重度の hypoperfusion の指標にした理由を考察する。臨床的には中等度の脳虚血の指標として SSEP の N20-P25 の振幅の 50%以上の低下が用いられ選択的シャント使用の立場でのシャント使用の基準とされている²⁵。しかし、SSEP<50%の持続時間についての検討はほとんどない。すなわち、遮断後に SSEP が 50%以下に低下すると、熟達した術者が素早くシャントを挿入し SSEP を回復させるという場合が大部分なので、シャント使用と術後イベントの相関は検討されても、SSEP 低下が時間的にどれ位続いたかと術後イベントとの相関はあまり検討されていない。Weigand らは CEA 同側の内頸静脈と内頸動脈の malondialdehyde の濃度差を測定し、SSEP の振幅の完全消失した場合は消失しない場合より、濃度差が大きい事を報告した。この変化は内シャント挿入までの平均 6±1 分の内頸動脈遮断(SSEP 消失)という短い時間でおきている。更に内頸静脈—内頸動脈間の差より脳循環内の総抗酸化物質質量(total antioxidant status)も減少し、脂質酸化(lipid peroxidation)が 5 分程度の不完全な脳虚血によって起こり得ることを示している²⁸。これらの結果を踏まえて、当研究では SSEP の振幅が 50%以下に低下することを中等度の hypoperfusion, 更にその状態がトータルで 5 分以上続く事(SSEP<50%>5min)を重度の hypoperfusion と定義した。

SSEP の振幅低下は hypoperfusion のみならず、塞栓(microemboli)でも起こり

得る。すなわち、感覚野皮質全般の hypoperfusion が起こらなくとも、microemboli が脳幹や視床といった範囲の狭い感覚伝導路に偶然 pin-point に虚血巣を作れば SSEP 振幅は低下し得る。SSEP でこの二つの現象を厳密に区別することはできない。しかしながら、hypoperfusion が原因で SSEP の振幅低下が起きている場合は内頸動脈遮断に伴い徐々に振幅が減少し内シヤントの設置後振幅が回復すると予想されるのに対し、microemboli が原因の時は急激に振幅が低下しシヤント設置で振幅が回復するとは限らない事が予想される²⁹。研究-1 では 248 CEA 中 246 例で SSEP を行い 60 CEA (24 %) で SSEP が遮断中 50% を切った (SSEP<50%) が、2 例を除き、シヤント挿入で SSEP の低下は回復した。シヤントで SSEP の回復しなかった 2 例は術直後より一過性の半身麻痺を呈したが、術後 DWI で虚血巣はなかった。したがって、当研究において SSEP<50% (SSEP<50%>5min) は hypoperfusion を反映していたと考えられる。

1-3 CEA 術中 microemboli の代替指標としての New DWI lesion

術後 DWI での新出病変 (new DWI lesion) は術中の microemboli の代替指標として用いられるようになってきている。New DWI lesion の多寡で、臨床症状を呈さない microemboli も含めて評価でき、手術手技間の比較、評価に有用と考えられている^{30,31}。Wolf らは CEA において内頸動脈遮断前の血管剥離中に経頭

蓋ドップラーで検出される embolic signal の数が術後 DWI での虚血病変出現と強く相関することを示した³²。また、内シャント操作中にかなりの microemboli が発生する事も経頭蓋ドップラーを使った研究で指摘されている^{30,33,34}。Woodworth らは EEG や SSEP に基づいて選択的にシャントを行った CEA では 194 CEA 中 2 CEA (1%) に、ルーチンでシャントを用いた 1217 CEA 中 47 CEA (4%) に虚血性合併症が起き、選択的シャント群で有意 ($p=0.04$) に虚血性合併症が少ないとしている。考察において、シャント使用の不利な点としてプラークからの塞栓遊離、動脈解離、シャント内血流不全および塞栓形成、さらにシャント着脱に伴う microemboli などを挙げている³⁴。すなわち、術中 hypoperfusion を軽減するための処置であるシャントには、その着脱操作において他の術中虚血因子である microemboli を増やし得るという二面性が指摘されている。従って、CEA において頸動脈剥離露出の段階と内シャント着脱の際 microemboli を発生させぬよう特に注意を払う事が重要である。

研究-1 全体で new DWI lesion は 10 CEA (4.1%) で起きた。すべての病変は小さく、術中操作による微小塞栓子の飛散 (microemboli) の結果として画像上矛盾しない所見であった事、また SSEP $<50\%$ と new DWI lesion に有意な相関がなかった事より、当研究において new DWI lesion を microemboli の代替指標と仮定した事は妥当と考えられた。

Schnaudigel らによる文献レビューに示されている microemboli の飛散に起因すると思われる術後 new DWI lesion はルーチンシャント CEA の方が選択的にシャントを用いる CEA より多いとされている (16% vs 6%; P=0.01)³¹。しかし、ルーチンシャントを用いた当研究では、これら両群に比較して new DWI lesion の発生頻度を充分低く抑えている。すなわち本研究で採用したルーチンシャントの方針は、理論上 microemboli の増加原因に帰せられるが、シャントの着脱の手続きに習熟しかつ丁寧に使用する事で、microemboli の危険性を充分低減する CEA 手術手技が達成できると考察される。

1-4 ルーチンシャントでの SSEP 低下時間短縮と new DWI lesion

防止の両立

研究-1 で、シャントの着脱に要する遮断時間の合計である occlusion time は、SSEP<50%>5min のあった群では、SSEP<50%>5min がない群に比較して有意に短縮していた。また、術前の脳血管撮影 (DSA) で側副血行がないと判断された群ではそうでない群に比して occlusion time が有意に短縮していた。研究-1 全体を通して、術者が SSEP の術中低下や術前の側副血行の情報に対応してシャント着脱のスピードを速めて、その他の場合ではスピードよりシャント着脱手技の丁寧さを優先していた、すなわち、ルーチンシャントの長所である

hypoperfusion による負荷の軽減を生かし、かつルーチンシヤントの短所に帰せられる microemboli を防ぐ事を両立すべく注意を払い CEA 手術を施行していたと考えられる。

1-5 ルーチンシヤントの CEA と術後過灌流

当研究では、術前に SPECT で脳血管予備能を測定することが、ほとんどの例でできなかった。したがって、先行研究の結果を参考に MRA における CEA 側の対側に比しての中大脳動脈の信号強度低下をもって脳血管予備能低下の代替指標とし¹⁹、MRA asymmetry と定義した。Kuroda らは 81CEA 中 10 例に術直後 SPECT 上の過灌流を観察し、MRA asymmetry を impaired cerebrovascular reserve の代替指標として用いると CEA 術後過灌流を有意に予測し、感度 100%、特異度 63%、positive predictive value 28%、negative predictive value 100%であったと報告している¹⁸。研究-1 においても MRA asymmetry は症候性術後過灌流と有意に関連した ($p=0.0034$)。一方で、ルーチンシヤントによる術中内頸動脈遮断負荷の低減が術後過灌流の予防に有効であると報告されている³⁵。実際、研究-1 でも症候性過灌流は 3 例 (1.2 %) と発生頻度は低く抑えられ、その症状も一過性の不穏のみで片麻痺やけいれん発作といった重篤な臨床症状は呈さなかった。研究-1 を通して、MRA asymmetry および CEA 術後低下していた MRA 信号強度が改善した例が 39 例 (16 %) あった事より、術前に慢性的脳循環予備能低下 (impaired cerebrovascular reserve) を示していた、すなわち、術後過灌流の高危険群は相当数あった。ルーチンシヤントの方針が術中遮断による虚血負荷

を軽減し、更なる脳血管自動調節能の悪化や遮断後再灌流で産生される酸化フリーラジカルの血管内皮障害による過灌流の助長を防ぎ、ひいては術後過灌流の発生頻度および症状の程度を軽減していた可能性が考えられる。ただし、術後 SPECT 検査のような脳血流検査を行っていないので、症候性過灌流よりも軽症である無症候性脳過灌流の発生頻度は当研究では検証できていない。研究-2 において MRA asymmetry が単変量解析で有意に術後高次脳機能低下を予測した事も合わせて考えると、SPECT のような脳血流検査によってのみ検出される術後の無症候性脳過灌流も高次脳機能のような詳細かつ鋭敏なアウトカムに負の影響を及ぼし得る事が考えられる。

1-6 内シャントをルーチンで使用する CEA の是非

CEA におけるシャントの使用については意見が分かれ、まだ統一した見解は得られていない^{36, 37, 38, 39, 40}。

AbuRahma らは 1990 年から 2010 年の間の 100 CEA 以上を含む臨床研究を review し、ルーチンでシャントを用いるか、あるいは選択的にシャントを用いる CEA においての方が、シャントを用いない CEA より術後脳梗塞の割合が低く、それぞれの術者がやりやすい方法でシャントを使用すべきと結論している。シャント反対派の理由として、シャントによる塞栓、動脈解離、急性動脈閉塞、更にシャント設置のため剥離範囲を拡大する事による下位脳神経障害、血腫形成、長期での再狭窄などを挙げている。シャント推進派の理由として、脳血流の維持、更にはルーチンシャントで脳虚血時間を最小化することによる再灌流障害の防止などを挙げている³⁶。

Bellosta らは、742 CEA をルーチンシャントで行い術後 1 か月の脳梗塞率が 0.7 %と高い安全性を示している。シャント着脱に伴う遮断時間の合計平均は 4.7 分、血栓内膜剥離に要する平均時間は 34.3 分であった。シャント関連の合併症は使い慣れていない状況で挿入を急いだり、不正確な操作をするが故ではないかと推察し、ルーチンでシャントを用いる事でその操作性が向上し、安全な CEA が可能であると考察している。また、このシリーズでは対側の症候性内頸動脈閉塞が CEA 周術期の脳梗塞と有意に関連していた。更に、これらの梗塞は CEA と反対側の内頸動脈閉塞側に起きており、シャント着脱の短い遮断時間が影響したと推察している³⁷。

Halsey らは 11 センター、1495 CEA を経頭蓋ドップラーで中大脳動脈平均血流速度を測定し、頸動脈遮断 1 分以内に遮断前の 15%以下に血流速度が低下したものを、遮断に伴う高度虚血と定義し、それを 107 例に認めた。シャントが成功裏に設置された 74 例および、シャント不使用でも血圧上昇等で血流速度が遮断 5 分以内に 40%以上まで回復した 20 例では術後脳梗塞は起こらず、これらと比較してシャント不使用でかつ遮断 5 分後でも血流速度が 40%未満にとどまった 13 例中 6 例で脳梗塞が起きたとしている(対シャント群; $p < 0.0001$ 、対血流速度回復群; $p < 0.01$)。しかしシャントを行った 287 CEA 全体では 9 CEA (3.1%) に脳梗塞があり、シャント自体が必ずしも安全ではなかった。モニター下に頸動脈遮断時に強い虚血を示す症例に選択的にシャントを使用することで、CEA の合併症を減らすことができると結論している³⁹。

当研究-2 で示したように、一時遮断に伴う短時間の hypoperfusion でも高次脳機能に悪影響する可能性があり⁴¹、内シャントは遮断時間を短縮し、血流低

下の程度とその持続時間で規定される hypoperfusion による負荷を軽減し得る利点がある。一方、microemboli の飛散に起因すると思われる術後 new DWI lesion はルーチンシャント CEA の方が選択的にシャントを用いる CEA より多いとされてきた(16% vs. 6%; P, 0.01)³¹。すなわち、シャントの使用自体は術後 new DWI lesion を増やす危険性があると考えられている。したがって、我々はルーチンシャントで遮断負荷を減らす効果を生かすべく、シャント使用に帰せられ得る microemboli の飛散を防ぐよう特にシャント着脱操作の詳細に注意を払ってきた。また、シャントに付随する合併症（microemboli の増加、血管解離等）は、選択的シャントの方針で、シャント操作になれていない状況で装着を急ぐが故に起こるかもしれない^{37, 40}。逆に、常にシャントを用いる事で操作自体の安定、上達につながり、シャントに付随するリスクが軽減し、より安全な CEA を施行できると考える事もできる。加えて、当施設では、東京大学脳神経外科の研修施設として、平均約 2 年当院に在籍する後期研修医達が脳神経外科専門医（著者）の指導下に研究-1 の CEA 症例の殆どを執刀してきた。手術の安全性を担保するため丁寧に手術操作を行う必要があり、シャントなしでは内膜剥離および血管縫合に要する遮断時間が平均 50-60 分に達すると見込まれた。したがって、当院でシャントなしまたは選択的にシャントを用いて CEA を行ったならば、熟達した術者のみが第一執刀し選択的シャントで CEA を行う施設に比べて、高頻度かつ重度の hypoperfusion 負荷を被っていたと予想される。したがって、丁寧さを優先しつつ遮断負荷を軽減できるルーチンシャントの CEA の方法論を確立する事は、脳神経外科研修医の手術訓練と CEA 手術の安全性を両立する観点からも重要と思われる。

1-7 シヤント使用に関連する合併症

研究-1 において統計的に有意ではなかったものの、術後 new DWI lesion は症候性病変と緊急から準緊急の手術に多い傾向がみられた。これらは、microemboli の発生が主に遮断前の血管剥離展開の段階、特に不安定なプラーク上を外から剥離操作している時に起因する事を示唆しており、手術手技の詳細で詳述したようにシヤント着脱および血管開放に際しては microemboli を生じないよう詳細に手順に注意をはらっている事と合わせて、本研究ではシヤント着脱操作およびシヤント血流開放自体が microemboli の増加を招いていないと考えられる。

シヤント使用ゆえの動脈解離等の血管損傷および術後再狭窄については、シヤント遠位のバルーン部位に一致した解離様変化および狭窄が 1 例でみられた。これは、バルーンによる血管内皮損傷が原因と推察された。他、5 例に術後再狭窄が見られたが、いずれも、プラーク除去部分での再狭窄であり、長く柔らかいシヤントチューブが迂回していた箇所であり、シヤントが再狭窄の原因とは考えにくい。

シヤント使用故、血管剥離の展開範囲が拡大し、下位脳神経損傷を増加し得るという懸念がある。研究-1 を通して、上喉頭神経等が通る頸動脈分岐部や内頸動脈の裏を血管操作に必要な血管テープを通すところ以外には無用に剥離しないよう一貫して注意した。結果として、シヤント使用でも下位脳神経障害は充分低く抑えられた。

術後 3 例が手術局所の血腫で再手術を要した。全例術後 7 日以降であり、血

管縫合線に沿って、一針分の小穴よりの出血であった。再出血の時期および出血部の所見より、シャント使用によるより広範囲の展開や手術手技的な問題より、患者の全身状態に起因する血管縫合部の創傷治癒の遅延が原因ではないかと考察された。実際、3 例中 2 例は慢性腎不全、慢性肝炎などの内科的合併症を有していた。

B 研究-2 の考察

2-1 頸部内頸動脈血行再建と高次脳機能に関する先行研究

現在までに様々な頸部内頸動脈血行再建術(CEA, CAS)と高次脳機能に関する研究が行われてきている。結果は改善、不変、悪化と一定の傾向を見いだせない。術後評価の時期、用いられたテストの種類、フォローアップ率、母集団数、コントロール群の有無などが研究間で一定していないのが主な原因である。以下、近年の代表的な研究を例示する。

Mocco らは 186 CEA で術前、術後 1 日、30 日と高次脳機能テストを行い、年齢を調整した腰椎椎弓切除群をコントロールとした。高齢と糖尿病が CEA 術後高次脳機能悪化を予測した。この二つは冠動脈バイパス術後の高次脳機能低下や CEA 術後の脳梗塞の予測因子でもあることを考えると、高次脳機能悪化の病態は脳虚血によると考えられると結論している。更に、腰椎手術群は術後 1 日と 30 日で高次脳機能に変化はないが、CEA 群は術後 1 日に比べ術後 30 日で改

善が有るため、CEA 術後の高次脳機能低下は麻酔の作用より CEA に特異的な要素が原因であろうと推察している¹⁴。

Feliziani らは平均年齢が 70 才以上となる 28 人の CEA 患者、29 人の CAS 患者に手術前、3 か月後、12 か月後と高次脳機能検査を行い認知機能の悪化は認めなかった。CEA, CAS 共に術後高次脳機能の観点から高齢者に安全に施行し得ると結論している⁹。

Lal らは CEA 25 人、CAS 21 人に術前 1-3 日、術後 4-6 か月に一回約 50 分要する全 6 個の詳細な高次脳機能検査を行った。各テストの素点を Z-スコア化し、術前後の全テストの Z-スコア平均値を出し、それぞれ術前後の composite score (CS) とした。術後 CS は CEA, CAS とも術前に比し改善していた。CEA と CAS 間の改善度の差はなかった。下位項目では CEA 群では working memory index の悪化傾向、CAS では psychomotor speed の低下傾向が見られた。CEA 中の microemboli は大きい数が少なく選択的に memory の領域に流れたかもしれない、一方、CAS では数多くの小さい microemboli が広範囲に飛散し、脳全般的な働きである psychomotor speed に影響したのかもしれないと考察している⁵。

Wasser らは、24 CAS と 31 CEA の術前、術後 72 時間以内および術後 3 か月で高次脳機能検査を行い、術後 DWI での新出病変と高次脳機能変化の関係を検討した。CAS 群で 71%、CEA 群で 4%に術後 DWI 上新出病変がみられた。術後どの時

点でも高次脳機能に群間差は出なかった。ただし、術後 72 時間では DWI 陽性の患者では注意と視覚構成能力が低下傾向にあった⁴²。

例示した後 3 者の研究のように、現在は CAS の施行例が増加するにつれ、伝統的な 30-day stroke rate, mortality といった一次エンドポイントのみでなく、高次脳機能も手術手技間の安全性の優劣を比較検討する上で重要な指標になってくると予想される。そのために多施設大規模研究を行うには、包括的で短いテストバッテリーが標準化されて使われる必要が指摘されている⁷。例えば、学習・記憶に Rey Auditory verbal learning test 15-20 分、注意・精神統制に Trail marking A 1 分、遂行機能・認知の柔軟性に Trail marking B 2 分、感覚・運動に grooved pegboard 5 分といった具合である。その評価方法に関しても術後高次脳機能の低下を例えば術前テスト平均値の 1SD 低下と定義した場合、もともと平均点よりかなり点数の低い例がそれ以上下がり得ないという問題を最小限にするため、術前に比し点数の 25%以上の悪化などと考慮する必要が議論されている¹³。

研究-2 において、高次脳機能検査の各指数の術前後差と臨床因子間の単変量解析では、言語性知能指数(verbal intelligence quotient; VIQ)では糖尿病が、動作性知能指数(performance intelligence quotient; PIQ)では冠動脈疾患と SSEP<50%>5min が、一般的記憶指数(WMS-memory)では高齢(75 才以上)と

MRA asymmetry がそれぞれ有意に負の作用を示した。すなわち、どの臨床因子がどういったテスト項目に影響しやすいかという特性が存在する可能性が推察された。例えば、記憶には高齢が影響しやすい、糖尿病や冠動脈疾患といった一般的にも脳梗塞の予測因子となりうる重度の基礎疾患は高次脳機能に悪影響しやすい、動作性知能指数(performance IQ: PIQ)の方が言語性知能指数(verbal IQ: VIQ)より hypoperfusion (SSEP<50%>5min)に負の影響を受けやすいといった事が考察される。

しかしこのような高次脳機能テスト各項目の評価では、片側 CEA において高次脳機能全体に何が特に負の影響を及ぼすか解析するのが難しいと考え、先行研究の解析方法を参考に4つのスコア(VIQ, PIQ, WMS-memory, WMS-attention)を術前後とも、それぞれのテストにおける当研究コホート内での平均(m)と標準偏差(SD)を用いて z-score 化した上でその平均の術前後差(CSpost-pre=postoperative composite score- preoperative composite score)を算出し、高次脳機能検査術前後変化を総合的に評価する方法を採用した^{5,8}。WAISとWMSは一般人コントロールから作成された年齢別に層別化され尚且つ指数が正規分布するよう調整された換算表で、被験者が獲得した素点を指数に変換する。したがって、被験者がそのVIQや一般的記憶(当研究ではWMS-memory)といった能力において、相応年齢群の正規分布でどの位置(程度)にいるかを類推し、被験

者の病態や状態を把握するために用いるのを本来の目的とする^{21,22}。しかし、WAIS と WMS は日本でも長年翻訳され、試験の処方方法も確立されており、多くの臨床心理士や言語療法士がその施行方法を学んでおり、非常に安定して高次機能の精査を繰り返し行える信頼性の高い方法で、我々の施設でも高次機能の精査として実行可能であった。研究2の主な目的は、一回の CEA という、細部に気をつけたルーチンシヤントで最大限努力しているが、頸動脈遮断という不可避の侵襲を伴う手技において、どの臨床的要素が高次脳機能全体に悪影響するか検出する事である。WAIS と WMS で検査細目で重複する要素もあり、多種の高次脳機能をバランスよく測定し、どの能力が障害されているかを診る目的にはそぐわないが、合計3-4時間におよぶ多分量のテストバッテリーに答え切るという作業の結果としての composite の術前後差分は、当研究のメインアウトカムとして CEA 術前後高次脳機能の全体的な(総合的な)変化を反映する詳細かつ十分な情報量を有すると考えた。コホートの平均と標準偏差で Zscore 化してから平均した目的は、VIQ, PIQ, WMS-memory, WMS-attention それぞれが、1回の CEA 負荷で変化しやすかったり、変化しにくかったりするのを緩衝するためである。

2-2 SSEP<50%>5min (hypoperfusion) と高次脳機能

研究-2 では術中、内頸動脈遮断中に SSEP 振幅低下により同定される低血流(hypoperfusion)がある程度と時間をもって起きた時、術後高次脳機能の低下を

きたし得ること、更にその作用は術後 DWI で検出される微小塞栓による虚血巣 (microembolism) や慢性的高度頸部内頸動脈狭窄による末梢の脳循環予備能低下 (MRA asymmetry) よりも強く作用することが判明した。

現在までの研究では、CEA における内頸動脈遮断中の hypoperfusion の代替指標として閉塞時間が用いられてきた。

Heyer らは CEA 前と手術後 1-3 日に高次脳機能テストを行い、麻酔プロトコールの似る脊椎手術の患者をコントロールにして評価した。総点数が 2SD 以上コントロール群の平均総点数を下回った場合有意な認知機能低下と定義し、34 CEA 中 8 人 (24 %) に認知機能低下を認めた。高次脳機能低下を認めた患者はそうでない患者に比べて有意に遮断時間が長かった。3 人が術後 new DWI lesion を呈し、病変が小さく単発であった 2 人は高次脳機能低下を呈さず、分水嶺に沿って 6 か所以上散在する病変を呈した 1 例のみが高次脳機能低下を示した。

この多発病変は shower emboli よりも hypoperfusion によると推察および議論の上で、この研究のコホート内では一時遮断による hypoperfusion が microemboli より高次脳機能障害に有意に作用していたと考察している¹⁰。

Mazul-Sunko らは CEA (全身麻酔 28 人、局所麻酔 29 人) 術前、および術後 1 日で約 20 分を要する高次脳機能テストを行った。頸動脈遮断時間と digit symbol, perceptual speed, special working memory, verbal fluency, at-

tention, working memory のどれも有意な相関はなかったとしている⁴³。

Mocco らは 186 CEA の術前、術後第 1 日、術後第 30 日に高次脳機能検査を行い、腰椎手術群をコントロールに Z-score 化し、コントロール群の平均より 2SD 低い時、術後高次脳機能低下ありと定義した。この、基準で術後第 1 日に 18%、第 30 日に 9%に高次脳機能低下が認められたが、単変量解析で、いずれも頸動脈遮断時間とは有意な相関が認められなかった¹⁴。

Ogasawara らは 92 CEA の術前と術後 1 か月に WAIS, WMS, Rey-Osterreith Complex Figure からなる高次脳機能検査を行い、術前検査より得られた SD を用い、術後テストが術前に比して 1SD 以上の低下を一つのテストでも示した場合、術後高次脳機能低下とし、11 人(12 %) にそれが認められた。しかし、単変量解析で、頸動脈遮断時間は術後高次脳機能低下と有意な相関は見られなかった¹¹。

以上の先行研究は、hypoperfusion の時間的要素のみ遮断時間で代替し、頸部内頸動脈遮断中惹起される虚血の強さ (hypoperfusion の程度) は検討していない。更に、症例毎に側副血行の発達度合で遮断中の hypoperfusion の程度に差があることは自明である。前交通動脈や後交通動脈を介した側副血行が CEA 側内頸動脈遮断後に直ちに期待できる症例では、遮断時間がいかに長くとも hypoperfusion は生じない。したがって、遮断時間の長短で hypoperfusion を

定量化することはできない。現在まで、hypoperfusion の程度を定量的に扱った CEA と高次脳機能の先行研究は殆どない。

Brinkman らは、14 例の CEA（12 例が反対側内頸動脈閉塞、2 例は反対側高度狭窄）で術前および術後 1 週間で高次脳機能検査を行い、10 個のテストの総合ランクを算出し、それが術前後で悪化および改善するかを検討した。SSEP の振幅の 50%以上の低下が CEA 術後 1 週間後の高次脳機能低下と関連したと報告しているが、当時は、microemboli や血行力学的変化などの交絡因子の調整が行われていなかった^{44, 45}。

したがって、当研究が遮断中の hypoperfusion の程度と持続時間の両側面を SSEP の低下の程度と低下の持続時間で定量化し、更に他の臨床的交絡因子の調整をしたうえで、CEA 術中 hypoperfusion と術前後高次脳機能変化を長期（6 か月）で観察した初めての研究である。

研究-2 では、SSEP<50%>5min が起きかつ術後 new DWI lesion を検出した例が 1 例あった。この患者は内シャント設置で SSEP の振幅は回復したので、SSEP の振幅低下は hypoperfusion を反映していたと考えられる。

2-3 new DWI lesion と高次脳機能

研究-2 では New DWI lesion の頻度が少なく、かつ、それぞれの病巣の大きさ

も小さかったために、new DWI lesion と術後高次機能低下の有意な相関は示されなかった。しかし、microemboli の高次脳機能への影響は当然ながらその数や病変の大きさに依ると考えられる。

Gaunt らは遮断前の頸動脈剥離展開中に観察される固形性塞栓 (particulate emboli) の数が経頭蓋ドップラーで 10 個以上検出された場合、有意に術後高次脳機能低下と関連すると報告した。連続 91 CEA において transcranial doppler を測定でき、そのうち 23 人の患者で内頸動脈剥離の段階で、air emboli ではなく particulate emboli が起きた。11/23 人が一つ以上の術後テストで術前コホートより算出した 1SD 以上の低下という定義の高次脳機能低下を示した。更にこの 23 人中 8 人は emboli が 10 個以上あり、8 人中 7 人が有意な高次脳機能低下を示した。TCD で検出できる emboli は多種であり、大きさ、数、性質、脳の側副血行、既存の梗塞の有無などで高次脳機能に与える効果が異なり得ると考察している⁴⁶。

Altinbas らは前向きにランダム化された CEA と CAS の合計 120 例の術前および術後 (6 か月後) 高次脳機能の比較試験を行った。高次脳機能検査は約 90 分要するバッテリーで、8 個の各下位項目テストの点数をノーマルボランティアの平均と SD を用いて Z-score 化し、それらの平均値を術前、術後の sumscore として算出し、primary outcome をその術前後差とした。CAS 群では cognitive

sumscore が術前に比べて有意に減少し(-0.19, 95% CI 0.10-0.29, P<0.0001)、減少幅は小さいが統計学的に有意な術後高次機能低下がみられた。これは CEA 群では観察されなかった。CAS と CEA の群間比較では有意差は出なかった。CAS 群で CEA 群に比較して 2 倍の頻度(50 % vs 23 %) で術後 DWI 上新たな虚血巣を検出されたことを踏まえ、そのような小さな虚血巣も術後高次脳機能に影響し得ると考察している⁸。

Wasser らは CAS 24 人、CEA 31 人に術前、術後 72 時間以内、術後 3 か月で高次脳機能テストを行った。テスト内容は高次脳機能の 6 つの主要領域（注意、短期および作動記憶、遂行機能、言語性記憶、非言語性記憶、視構成能力）を含み、健康な 27 人のコントロール群から平均、標準偏差を出し、これを参照に患者群の Z-score を算出した。また、各時相で parallel test form を使用した。これらで、学習効果を除いたとしている。CAS 群で CEA 群より術後新出 DWI 病変は多かった(CAS 71%, CEA 3.6%)が CAS は CEA と比べて術後 3 か月で高次脳機能の悪化はなかった。また、DWI 病変は 3 か月後の高次脳機能を有意に悪化させなかった。ただし、術後 72 時間では DWI 病変陽性群で視構成能力と注意に有意な悪化が認められた。CAS 群に 71 %みられた DWI lesion のうち 3 か月後の FLAIR で再確認できるのは 31 %に過ぎず、後に FLAIR positive になる DWI lesion といった、永続的な構造変化が長期的に高次脳機能に影響するか調べていく必

要があると考察している⁴²。

Barber らは術中塞栓飛散の危険性の高い心臓弁手術 40 例(そのうち 7 人は冠動脈バイパス併用手術)の前と 6 週間後に高次脳機能テスト、術前日と術後 5 日(1-6 日)で DWI 撮影を行い評価した。術後、DWI 上新出病変があるほうが、有意に高次脳機能低下を多く示した。ほとんどの DWI 新出病変は皮質および脳主幹動脈の灌流域境界部に散在しており塞栓性と考えられた。更に、DWI 上虚血病変の程度が強い程(複数の病変または単独でも 1cm³以上の大きさ)低下する高次脳機能テストの数が有意に多かった。したがって、心臓弁手術後の高次脳機能低下は術中の脳塞栓と関係し、その程度が強いほど機能低下の程度も大きいと結論している。この研究では術前後で不安の程度、うつも測定しており、不安はほとんどの例で術後改善し、うつの指標は術前後で変化しなかった事から、これらの高次脳機能低下には影響していないと考察している⁴⁷。

以上の先行研究の結果から、microemboli の高次脳機能への影響はその数や病変の大きさ(microemboli の程度)また高次脳機能の術後測定時期や方法に依ると考えられる。研究-2 では有意な相関が証明されなかったがより総症例数が増え microemboli の虚血負荷が高い症例が多く含まれると統計的に有意な関係が指摘され得ると考えられる。したがって CEA において術後 DWI 上の新出病変を減少させる工夫は必要である。

2-4 MRA asymmetry と高次脳機能

慢性的高度頸部内頸動脈狭窄により、末梢の脳循環予備能が低下した状態では、血管床の自動調節能が障害され慢性的に血管拡張した状態になっている。その状態で、CEA により高度狭窄が解除されると、CEA 術後過灌流 (cerebral hyperperfusion) の危険性が高いと報告されている^{11, 48}。また、遮断による虚血負荷が更に脳血管自動調節能を悪化させ、産生される酸化フリーラジカルが遮断後再灌流により血管内皮を障害し、過灌流を助長すると考えられる^{35, 49}。正確に脳循環予備能および術後過灌流を評価するには SPECT が必要であるが、CEA 術前後全てにこれを施行する事は当施設では困難であった。MRA 上、頸部内頸動脈狭窄と同側の中大脳動脈の信号強度が対側と比べて低下している時、SPECT 上の脳循環予備能低下、ひいては、CEA 術後過灌流と相関することが報告されている^{18, 19}。この先行研究結果を参考に、当研究では、頸部内頸動脈狭窄と同側の中大脳動脈の信号強度が対側と比べて低下 (MRA asymmetry) している事を術前脳血管予備能低下の代替指標として用い、hypoperfusion, microemboli に続く第3の CEA 術後脳虚血性合併症の予測因子として高次脳機能との関連を検討した。

CEA 術後過灌流は術後高次脳機能低下と関連する。Ogasawara らは、シャント

を用いない CEA 92 人に術前 1 週および術後 1 か月で WAIS-R、WMS-R、Rey-Osterreith Complex Figure (ROCF) で高次機能検査を行い、術前スコアから SD を算出し、術後に 1SD 以上の低下を呈したテストが一つでもあれば、高次脳機能低下と判定し、11 人(12 %)にそれを認めた。一方、SPECT により検出された術後過灌流は 12 人 (13%)に認められた。高次脳機能低下 11 人中 7 人が術後過灌流を呈しており、術後過灌流が高次脳機能低下の唯一の独立した予測因子であったとしている¹¹。

一方で、内シヤントのルーチン使用で術中脳虚血を最小限に留める事により、術後過灌流を防ぎ得る事も報告されている。Kawamata らはルーチンシヤントの 80 CEA で術直後鎮静下に Xe CT で脳血流を測定し、対側比 30 %以上の血流増加または、対側の術前鎮静なし/術後鎮静下の血流比で補正した同側補正術後脳血流量の術前比 100 %増加をもって術後過灌流と定義し、最大術後 48 時間まで鎮静し、血圧を厳重にコントロールした。画像上の過灌流はわずか中大脳動脈域に 2.5%、前大脳動脈域に 1.3 %でおきたのみであった。シヤント中測定された酸素飽和度は 80 例中 78 例で遮断前基準比 0.9 と高く維持できており、術中の虚血負荷が軽度であったと推察された。シヤントを用いて術中虚血を軽減し術後血圧コントロールを厳重に行えば CEA 術後過灌流は防げると考察している³⁵。

逆に、慢性頸部内頸動脈狭窄およびそれによる脳低血流が認知機能低下を惹

起し、CEA 手術による高度狭窄の解除で脳血流が改善し、高次脳機能も改善し得るという考えもある⁷⁾。

研究-2 では、ルーチンに内シャントを用い、術中遮断による虚血負荷を最小限に留めるべく一貫して対策してきた。9人のMRA asymmetryを呈した患者において臨床症状を伴う術後過灌流症候群は起こらなかった。しかし、SPECTを施行していないので、臨床症状を呈さない程度の過灌流(subclinical cerebral hyperperfusion)の頻度は不明である。実際、単変量解析では、MRA asymmetryは有意にCSpost-preの低下と関連し(p=0.039)、多変量解析では有意でこそなかったが、CSpost-preを低下させる傾向を見せた(p=0.0813)。MRA asymmetryのある患者がsubclinical cerebral hyperperfusionによって術後高次脳機能に負の影響を受けていた可能性が考えられる。したがって、MRA asymmetryは術前脳循環予備能の代替指標として、術後過灌流の発生と相関し、ひいては術後高次脳機能の低下に関係する可能性が当研究からも考えられた。

2-5 ルーチンシャント CEA 全体での術前後高次脳機能変化

研究-2 では group-rate analysis で術後6か月の各高次脳機能テストの指数は術前に比較して有意な改善を示した。原因の一つとして、「学習効果」が挙げられる。学習効果を調整するためには、コントロール群を用いる必要があるが、

当研究では行わなかった^{8,13,42}。他には、症候性頸動脈狭窄の患者の術前の脳梗塞およびそれに伴う認知機能低下からの術後約6か月を経ての自然回復が挙げられる。実際、多変量解析では、有意ではないが、症候性病変はCSpost-preに正に作用する傾向がみられた(regression coefficient 0.0998, p=0.1301)。手術直後は、痛み、不安、疲労などの複雑な高次脳機能に負に影響する要素があるので、術後6か月等、検査間隔をあけた方が患者の全般的な状態が安定し、高次脳機能がスコア上改善する可能性も指摘される^{5,12}。したがって、当研究のように検査間隔を6か月あけると、スコア自体は改善する方向に偏りが生じると考えられ、CEAに特異的な術後脳虚血性合併症の予測因子(SSEP<50%>5min, new DWI lesion, MRA asymmetry)はスコアが伸びないあるいは漸減する方向に作用する事を考えると、これらの因子は高次脳機能に悪影響し得ると考察される。

VI 結論

頸部内頸動脈血栓内膜剥離術(Carotid endarterectomy: CEA)の術後神経学的合併症の予測因子が、遮断に伴う低血流(hypoperfusion), プラーク部位から飛散する微小塞栓(microemboli), 慢性高度狭窄に伴う患側半球脳血管予備能の低下(impaired cerebrovascular reserve)に層別化されると仮定した。それぞれの代替指標としてのSSEP<50%>5min, new DWI lesion, MRA asymmetryは、統

計上独立して有意に術後に発生した症候性神経学的合併症を予測した。シャントは術中遮断に伴う SSEP 低下を回復した。SSEP や術前側副血行の情報でシャント着脱の速度を変えることで、特に hypoperfusion の危険性の高い症例のみシャント着脱を速め、その他の例では microemboli の危険性をへらすべくシャントを丁寧かつ正確に扱う事で両者の低減は両立できると考えられた。術前の impaired cerebrovascular reserve 頻度に比較して術後症候性過灌流の発生頻度は最小限で症状も軽微でありシャント使用の効果と推察された。したがって、シャントをルーチンかつ丁寧に使用する CEA で術後神経学的合併症の 3 予測因子とも適切にコントロールできると考察した。

CEA 術中、反対側正中神経刺激による SSEP 振幅の 50%以上の低下が 5 分以上続く低血流 (SSEP<50%>5min) は独立して有意に術後高次脳機能の低下を予測した。しかし、その低下の程度は軽度であった。術前後高次脳機能各テストの group rate analysis ではすべてのテストで術後指数が術前に比べて有意に増加している事より、シャントをルーチンに用いて成功裏に行われた CEA では高次脳機能は悪化しないと考えられた。

VII 謝辞

本研究の機会を与えて下さり、御指導賜りました東京大学脳神経外科教授 齊藤延人先生に深く感謝致します。また、研究の計画、論文の執筆に至るまで御指導賜りました、富士脳障害研究所附属病院院長 田村晃先生に深く感謝致します。研究内容の統計処理および論文の執筆に御指導賜りました帝京大学公衆衛生学講師 大脇和浩先生に深く感謝致します。本研究の基になりました手術手技の実技指導、および血行再建術における高次脳機能評価の重要性の御指導を賜りました公立昭和病院脳神経外科部長 堤一生先生に深く感謝致します。研究および論文の御支援、御指導賜りました富士脳障害研究所附属病院理事長の斎藤勇先生に深く感謝致します。術前後高次脳機能検査に多大なる御尽力をいただきました富士脳障害研究所附属病院リハビリテーション科、矢崎弘人部長、磯野千夏科長はじめリハビリテーション科の方々に深く感謝致します。術前後画像撮影に多大なる御尽力いただいた富士脳障害研究所附属病院放射線科、牛場克明科長はじめ放射線科の方々に深く感謝致します。術中体性皮質感覚刺激電位測定に多大なる御尽力いただいた富士脳障害研究所附属病院検査室、植野道治検査室長はじめ検査室の方々に深く感謝致します。

VIII 引用文献

- 1) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators:
Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. N Engl J Med 325:445-453, 1991
- 2) European Carotid Surgery Trialists Collaborative Group: MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. Lancet 337:1235-1243, 1991
- 3) Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. JAMA 273:1421-1428, 1995
- 4) Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, et al:
Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomized controlled trial. Lancet 363:1491-1502, 2004
- 5) Lal BK, Younes M, Cruz, G, Kapadia I, Jamil Z, Pappas PJ: Cognitive changes after surgery vs stenting for carotid artery stenosis. J Vasc

Surg 54:691-698, 2011

- 6) De Rango P, Caso V, Leys D, Paciaroni M, Lenti M, Cao P: The role of carotid artery stenting and carotid endarterectomy in cognitive performance. A systematic review. Stroke 39:3116-3127, 2008
- 7) Ghogawala Z, Westerveld M, Amin-Hanjani S: Cognitive outcome after carotid revascularization. The role of cerebral emboli and hypoperfusion. Neurosurgery 62:385-395, 2008
- 8) Altinbas A, van Zandvoort MJE, van den Berg E, Jongen LM, Algra A, Moll FL, et al: Cognition after carotid endarterectomy or stenting. A randomized comparison. Neurology 77:1084-1090, 2011
- 9) Feliziani FT, Polidori MC, De Rango P, Mangialasche F, Monastero R, Ercolani S, et al: Cognitive performance in elderly patients undergoing carotid endarterectomy or carotid artery stenting. A twelve month follow up study. Cerebrovasc Dis 30:244-251, 2010
- 10) Heyer EJ, DeLaPaz R, Halazun HJ, Rampersad A, Sciacca R, Zurica J, et al: Neuropsychological dysfunction in the absence of structural evidence for cerebral ischemia after uncomplicated carotid endarterectomy. Neurosurgery 58:474-480, 2006

- 11) Ogasawara K, Yamadate K, Kobayashi M, Endo H, Fukuda T, Yoshida K, et al: Postoperative cerebral hyperperfusion associated with impaired cognitive function in patients undergoing carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 102:38-44, 2005
- 12) Sztrihai LK, Nemeth D, Sefcsik T, Vecsei L: Carotid stenosis and the cognitive function. *Journal of the Neurological Sciences* 283:36-40, 2009
- 13) Heyer EJ, Adams DC, Solomon RA, Todd GJ, Quest DO, McMahon DJ, et al: Neuropsychometric changes in patients after carotid endarterectomy. *Stroke* 29:1110-1115, 1998
- 14) Mocco J, Wilson DA, Komotar RJ, Zurica J, Mack WJ, Halazun HJ, et al: Predictors of neurocognitive decline after carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 58:844-850, 2006
- 15) Sundt TM Jr, Sharbrough FW, Piepgras DG, Kearns TP, Messick JM Jr, O' Fallon WM: Correlation of cerebral blood flow and electroencephalographic changes during carotid endarterectomy: with results of surgery and hemodynamics of cerebral ischemia. *Mayo Clin Proc.* 56(9):533-543, 1981

- 16) Beese U, Langer H, Lang W, Dinkel M: Comparison of near-infrared spectroscopy and somatosensory evoked potentials for the detection of cerebral ischemia during carotid endarterectomy. *Stroke* 29:2032-2037, 1998
- 17) Ropper AH: Evoked potentials in cerebral ischemia. *Stroke* 17:3-5, 1986
- 18) Kuroda H, Ogasawara K, Hirooka R, Kobayashi M, Fujiwara S, Chida K, et al: Prediction of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy using middle cerebral artery signal intensity in preoperative single-slab 3-dimensional time-of-flight magnetic resonance angiography. *Neurosurgery* 64:1065-1072, 2009
- 19) Hirooka R, Ogasawara K, Inoue T, Fujiwara S, Sasaki M, Chida K, et al: Simple assessment of cerebral hemodynamics using single-slab 3D time-of-flight MR angiography in patients with cervical internal carotid artery steno-occlusive diseases: Comparison with quantitative perfusion single-photon emission CT. *AJNR* 30:559-563, 2009
- 20) Furui T, Hasuo M: Indwelling double-balloon shunt for carotid-endarterectomy. Technical note. *J Neurosurg* 60:861-863, 1984

- 21) Fujita K, Maekawa H, Dairoku H, Yamanaka K: Japanese Wechsler Adult Intelligence Scale—Third edition. Tokyo:Nihon Bunka Kagakusha, 2006 (Japanese)
- 22) Sugishita M: Japanese Wechsler Memory Scale—Revised. Tokyo:Nihon Bunka Kagakusha, 2001 (Japanese)
- 23) Branston NM, Ladds A, Symon L, Wang AD: Comparison of the effects of ischaemia on early components of the somatosensory evoked potential in brainstem, thalamus, and cerebral cortex. J Cereb Blood Flow Metab 4:68–81, 1984
- 24) Cho H, Nemoto EM, Yonas H, Balzer J, Sclabassi RJ: Cerebral monitoring by means of oximetry and somatosensory evoked potentials during carotid endarterectomy. J Neurosurg 89:533–538, 1998
- 25) Manninen PH, Tan TK, Sarjeant RM: Somatosensory evoked potential monitoring during carotid endarterectomy in patients with a stroke. Anesth Analg 93:39–44, 2001
- 26) De Vleeschauwer P, Horsch S, Matamoros R: Monitoring of somatosensory evoked potentials in carotid surgery: results, usefulness and limitations of method. Ann Vas Surg 2:63–68, 1988

- 27) Rowed DW, Houlden DA, Burkholder LM, Taylor AB: Comparison of monitoring techniques for intraoperative cerebral ischemia. Can. J. Neurol 31:347-356, 2004
- 28) Weigand MA, Laipple A, Plaschke K, Eckstein HH, Martin E, Bardenheuer HJ: Concentration changes of malondialdehyde across the cerebral vascular bed and shedding of L-selectin during carotid endarterectomy. Stroke 30:306-311, 1999
- 29) Lam AM, Manninen PH, Ferguson GG, Nantau W: Monitoring electrophysiologic function during carotid endarterectomy: a comparison of somatosensory evoked potentials and conventional electroencephalogram. Anesthesiology 75:15-21, 1991
- 30) Skjelland M, Krohg-Sørensen K, Tennøe B, Bakke SJ, Brucher R, Russell D: Cerebral microemboli and brain injury during carotid artery endarterectomy and stenting. Stroke 40:230-234, 2009
- 31) Schnaudigel S, Gröschel K, Pilgram SM, Kastrup A: New brain lesions after carotid stenting versus carotid endarterectomy. A systematic review of the literature. Stroke 39:1911-1919, 2008
- 32) Wolf O, Heider P, Heinz M, Poppert H, Sander D, Greil O, et al:

Microembolic signals detected by transcranial Doppler sonography during carotid endarterectomy and correlation with serial diffusion-weighted imaging. *Stroke* 35:e373–e375, 2004

33) Smith JL, Evans DH, Fan L, Gaunt ME, London NJM, Bell PRF, Naylor AR: Interpretation of embolic phenomena during carotid endarterectomy. *Stroke* 26:2281–2284, 1995

34) Woodworth GF, McGirt MJ, Than KD, Huang J, Perler BA, Tamargo RJ: Selective versus routine intraoperative shunting during carotid endarterectomy: a multivariate outcome analysis. *Neurosurgery* 61:1170–1177, 2007

35) Kawamata T, Okada Y, Kawashima A, Yoneyama T, Yamaguchi K, Ono Y: Postcarotid endarterectomy cerebral hyperperfusion can be prevented by minimizing intraoperative cerebral ischemia and strict postoperative blood pressure control under continuous sedation. *Neurosurgery* 64:447–454, 2009

36) AbuRahma AF, Mousa AY, Stone PA: Shunting during carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 54:1502–1510, 2011

37) Bellosta R, Luzzani L, Carugati C, Talarico M, Sarcina A: Routine

shunting is a safe and reliable method of cerebral protection during carotid endarterectomy. *Ann Vasc Surg* 20:482-487, 2006

38) Bond R, Rerkasem K, Rothwell PM: Routine or selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy (and different methods of monitoring in selective shunting). *Stroke* 34:824-825, 2003

39) Halsey JH: Risks and benefits of shunting in carotid endarterectomy. *Stroke* 23:1583-1587, 1992

40) Hamdan AD, Pomposelli FB, Gibbons GW, Campbell DR, LoGerfo FW: Perioperative strokes after 1001 consecutive carotid endarterectomy procedures without an electroencephalogram. *Arch Surg* 134:412-415, 1999

41) Inoue T, Ohwaki K, Tamura A, Tsutsumi K, Saito I, Saito N: Subclinical ischemia verified by somatosensory evoked potential amplitude reduction during carotid endarterectomy: negative effects on cognitive performance. *J Neurosurg* 118:1023-1029, 2013

42) Wasser K, Pilgram-Pastor SM, Schnaudigel S, Stojanovic T, Schmidt H, Knauf J, et al: New brain lesions after carotid revascularization are not associated with cognitive performance. *J Vasc Surg* 53:61-70, 2011

- 43) Mazul-Sunko B, Hromatko I, Tadinac M, Seklić A, Ivanec Ž, Gvozdenović A, et al: Subclinical neurocognitive dysfunction after carotid endarterectomy - The impact of shunting. *J Neurosurg Anesthesiol* 22:195-201, 2010
- 44) Brinkman SD, Braun P, Ganji S, Morrell RM, Jacobs LA: Neuropsychological performance one week after carotid endarterectomy reflects intra-operative ischemia. *Stroke* 15:497-503, 1984
- 45) Cushman L, Brinkman SD, Ganji S, Jacobs LA: Neuropsychological impairment after carotid endarterectomy correlates with intraoperative ischemia. *Cortex* 20:403-412, 1984
- 46) Gaunt ME, Martin PJ, Smith JL, Rimmer T, Cherryman G, Ratliff DA: Clinical relevance of intraoperative embolization detected by transcranial Doppler ultrasonography during carotid endarterectomy: a prospective study of 100 patients. *British Journal of Surgery* 81:1435-1439, 1994
- 47) Barber PA, Hach S, Tippett LJ, Ross L, Merry AF, Milsom P: Cerebral ischemic lesions on diffusion weighted imaging are associated with neurocognitive decline after cardiac surgery. *Stroke* 39:1427-1433, 2008

- 48) Piepgras DG, Morgan MK, Sundt TM, et al: Intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy. J Neurosurg 68:532-536, 1988
- 49) Ogasawara K, Inoue T, Kobayashi M, Endo H, Fukuda T, Ogawa A: Pretreatment with the free radical scavenger edaravone prevents cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy. Neurosurgery 55:1060-1067, 2004