

## 論文の内容の要旨

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

### 序文

頸部内頸動脈の動脈硬化性狭窄病変は脳梗塞の原因となる。外科的治療法として頸部内頸動脈血栓内膜剥離術 (carotid endarterectomy: CEA)がある。頸動脈分岐部を一時遮断し動脈を切開、動脈硬化性プラークを除去する。手術に付随する問題点として、1) 内頸動脈の一時遮断に伴う低血流(hypoperfusion)、2) 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を飛散させる事(microemboli)、3) 慢性的高度脳血管予備能低下状態(impaired cerebrovascular reserve)での急激な高度狭窄解除および術後過灌流が挙げられる。これらは、死亡や脳梗塞といった明白な合併症のみならず、一過性の神経症状や詳細な神経心理学的検査によってのみ判明する軽度の高次脳機能低下を惹起し得る。CEA 術後神経学的合併症や高次機能低下の予測因子をこの3つに仮定、層別化した上でどの要素が特に影響するかを検討する事は CEA をより安全に施行する上で重要と考えられる。

富士脳障害研究所附属病院で2006—2011年に行われた全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、術前後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。

方法 研究-1“CEA術後神経学的合併症の予測因子の解析”

2006年10月から2011年12月の間に行われたCEA全248例を後方視的に観察、解析した。手術は全例内シヤントを使用(ルーチンシヤント)。術後一過性の脳虚血症状、症候性過灌流症候群、および術後30日以内に起きた脳梗塞を合わせて、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。独立変数は以下の15項

目の臨床的因子とした。年齢、性別、手術側、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 diffusion weighted imaging (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 magnetic resonance angiography (MRA) における CEA 同側の中大脳動脈の信号強度の対側に比べての低下 (MRA asymmetry)。単変量解析、多変量解析(ロジスティック回帰分析)を行った。

#### 研究-2 “CEA の高次脳機能への影響”

術前後高次脳機能検査を導入した 2007 年 9 月から 2011 年 12 月の間に行われた全 CEA 178 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)術前と術後 6 か月の両方で Wechsler Adult Intelligence Scale 第 3 版(WAIS-III)と Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)を完遂している。2)術前後の検査間で片側 CEA 以外に高次脳機能に影響しうるイベント（対側 CEA、心臓血管内治療など）がない。WAIS-IIIの結果から言語性知能指数 (VIQ)と動作性知能指数(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・集中度指数(WMS-attention)を算出した。4 つの指数の術前後差を出し従属変数にして、研究-1 で用いた 15 の臨床的独立変数との間で単変量解析を行った。次に、4 つの指数を総合して評価した。まず、得られた 4 つの指数を術前後とも、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。次に各テストの Z-score を術前、後で平均し、それぞれの患者の術前、後の composite score(CS)を算出した。術前 composite score (CSpre)と術後 composite score (CSpost)の差(CSpost-pre)を算出し、これを術前後高次脳機能変化を総合的に解析する上での従属変数とした。CSpost-pre と 15 の臨床的独立変数の間で単変量解析を行った。更に  $p<0.20$  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脳虚血負荷を減らすべく行った 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 つの指数を paired t-test で比較した。

## 結果

研究—1           248 CEA 中、内シヤント着脱中の内頸動脈遮断で、37 CEA (15 %) に SSEP<50%>5min が観察された。New DWI lesion は 10 CEA (4 %)に、MRA asymmetry は 39 CEA (16 %)に認められた。両側手術例は初回の CEA のみ解析に入れた 219 人中、10 人で composite postoperative neurological symptom が起きていた。15 の臨床因子との間で単変量解析を行うと 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 を予測した。多変量解析 (ロジスティック回帰分析) でも、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。

研究—2           術前後 WAIS-III と WMS-R を完遂した片側 CEA 81 人中 12 人 (15 %) で SSEP<50%>5min が観察された。全例、内シヤント設置で SSEP 振幅の低下は改善した。New DWI lesion は 5 人 (6 %)に認められた。虚血巣はすべて小さく CEA 同側の分水嶺域にあり、術中操作による微小塞栓の飛散に矛盾しなかった。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。VIQ<sub>post-pre</sub> (=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;  $p=0.035$ )。PIQ<sub>post-pre</sub> (=術後 PIQ-術前 PIQ)は冠動脈疾患があった場合と SSEP<50%>5min 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%>5min: 1.167 vs 6.145;  $p=0.030$ )。WMSmemory<sub>post-pre</sub> (=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;  $p=0.024$ )。CS<sub>post-pre</sub> と 15 の臨床因子の単変量解析では、SSEP<50%>5min があった場合には、SSEP<50%>5min がなかった

場合に比べて CSpst-pre の有意な低下が認められた(-0.225 vs 0.018; p=0.012)。重回帰分析では、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 CSpst-pre の減少を予測した(p=0.0020)。術前後の4つのスコアを paired t-test で比較した group-rate analysis 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)。

#### 考察および結論

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 (microembolism)、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。

高次脳機能テスト各項目の術前後差の解析では、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。記憶低下には高齢が影響しやすい、糖尿病や冠動脈疾患といった重度の基礎疾患は高次脳機能に悪影響しやすい、動作性知能指数の方が言語性知能指数より 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た。高次脳機能検査術前後変化を総合的に評価 (CSpst-pre) したところ、頸動脈遮断中に SSEP 振幅低下により同定される低血流がある程度と時間をもって起きた時(hypoperfusion: SSEP<50%>5min)、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 new DWI lesion や MRA asymmetry よりも強く作用する事が判明した。しかしその低下の程度は軽度であり、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。