慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	未破裂脳動脈瘤患者における開頭術前後の高次脳機能および脳血流の変化
Sub Title	
Author	福永, 篤志(Fukunaga, Atsushi) 河瀬, 斌(Kawase, Takeshi)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.2 (2004. 6) ,p.T39- T50
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	学位論文
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040601-0039

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

慶應医学・81(2)：T39～T50，2004

学位論文

未破裂脳動脈瘤患者における開頭術前後の高次脳機能および脳血流の変化

慶應義塾大学医学部外科学教室
（指導：河瀬　斌教授）
福永篤志（ふくながあつし）

（平成15年9月22日受付）

Key Word： unruptured cerebral aneurysm, higher brain function, cerebral blood flow, smoking

近年脳ドックの普及に伴い未破裂脳動脈瘤（UAN）が発見され，くも膜下出血を予防するために開頭クリッピング術またはラッピング術（以下，開頭術という）が施行されることが多くなってきた[1]．くも膜下出血を発症すると，その半数以上の人が死亡または運動麻痺や失語症などの後遺症のために通常の日常生活を送れなくなってしまうので，それを予防できることは社会的にも非常に有意義である．このような観点から，われわれ脳神経外科専門医は，患者さんおよびその家族に充分な説明を行い，同意を得た上で手術を行っている．

UANの開頭術は，死亡率がほぼ0％で安全性が高いと言われているが[1]，手術後に「集中力が低下した」，「記憶力が低下した」などの高次脳機能障害を呈する患者が少なからず存在する．明らかな神経学的異常所見を示さないために，外来では何もせずそのまま経過観察されることがほとんどであるが，術前には可能だった仕事に支障をきたす場合もあり，患者にとっては極めて重要な問題である．このような高次脳機能障害を，外来で簡単な神経心理学的検査することで早期に発見し，その回復過程を注意深く経過観察する必要があるが，いまだ確立された方法はなく，手術後どのような時点で職場復帰させればよいかという指標がないのが現状である．したがって，開頭術が正常な大脳へ及ぼす影響について，高次脳機能や脳血流の変化など，詳細に検討することは極めて重要であると考えられる．また，脳ドックは日本独自のもののため，全く正常な活動をしている人の手術前後の高次脳機能を調査した研究は世界的にも少ない[2~5]．

本研究では，正常大脳に及ぼす開頭術の影響を神経心理学的アプローチにより詳細に検討することを目的とする．まず第1段階として，UAN 61例に対し高次脳機能検査と脳血流検査を開頭術前後に施行して，これらの変化を検討する．一方，以前より喫煙と脳疾患との関連性が指摘されている[6]．Rogers[7]らによれば，慢性喫煙により動脈硬化が促進され局所脳血流が低下し，その結果脳卒中が増加するのだろうと考えられており，井坂[8]らも，慢性喫煙は，高齢者においてとくに脳血流低下促進因子になると注意を呼びかけている．また，Cervilla[9]らは，喫煙は認知機能障害の危険因子で，高齢者には禁煙を促すべきだと主張している．そこで，第2段階として，習慣性喫煙が開頭術前後における高次脳機能の変化に及ぼす影響に注目して詳細に検討する．

対象および方法

1. 対象

対象は，平成7年11月から平成12年1月にかけて慶應義塾大学病院にて前側頭アプローチ（pterional approach）による開頭術が施行されたUAN患者61例で

本論文は，Fukunaga A, Uchida K, Hashimoto J, Kawase T：Neuropsychological evaluation and cerebral blood flow study of 30 patients with unruptured cerebral aneurysms before and after surgery. Surg Neurol：51：132-139, 1999の一部，およびFukunaga A, Kawase T, Kashima H, Hashimoto J, Uchida K：Effects of habitual cigarette smoking on higher cortical function in patients with unruptured cerebral aneurysms. Neurol Med Chir (Tokyo)：42：419-426, 2002の一部を含む．

ある．本研究に関して充分な説明を行い，全例に研究参加の同意を得た．内訳は，男性29例，女性32例，年齢21～77歳（平均56.3歳）で，術前に，軽度の頭痛やめまい以外の明らかな神経学的異常所見を認めた症例はなかった．70歳以上の高齢者は3例であった．全例右利きで，アルコール中毒，重症頭部外傷，貧血の既往歴はなかった．

2. 喫煙者と非喫煙者

喫煙者をsmoking index（＝1日の本数×年数）の値で0＝非喫煙者，0～600＝中等度喫煙者，600以上＝重度喫煙者に分類したところ，それぞれ45，5，11例であった．中等度喫煙者は5例と少なかったので，本研究（第2段階）の比較対照からは除外した．

3. 脳動脈瘤および手術の準備

UANの部位の内訳は，中大脳動脈19例，前交通動脈18例，内頚動脈17例，その他（椎骨脳底動脈または複数の動脈）7例であった．術前カンファレンスで，主治医を含めた脳神経外科専門医8～12人により手術適応や手術法に関する綿密なディスカッションを行い，その後，主治医から患者およびその家族に対して手術に関する充分な説明を行い，同意を得た．

4. 高次脳機能検査

かなひろいテスト，迷路テスト，Mini-mental state examination（MMSE）の3検査を，術前と術後1ヶ月に同一検者が施行し，術後1ヶ月に異常を認めた場合には術後3ヶ月に再検査するようにした．

1）かなひろいテスト：406文字からなる昔話を読み，意味を読みとりながら同時に「あ，い，う，え，お」を拾い上げて丸をつける．61点満点．制限時間2分間．年代毎に平均点が決まっており，1.5 SD（標準偏差）以下は異常と判定する．前頭葉機能評価に適しており，正常者には通常，学習効果（2回目以降の再検査で点数が上昇すること）があると言われている[10]．

2）迷路テスト：5×6のます目に花，星，りんごの絵が描いてあり，花，星，りんごの順にスタートからゴールまで辿っていくもの．正常者は60秒以内にゴールに到達できる．所要時間（秒）がそのままスコアとなり，90以上を異常と判定した．前頭葉と右頭頂葉の機能評価に適している[11]．

3）MMSE：見当識，言語，計算，記憶再生，描写の5つの項目に分かれており，主に大脳後半部の機能評価に適している．国際的に汎用されている認知機能検査の1つ．30点満点で24点以下は痴呆と判定される[12]．

5. reliable change indicesの計算

同じ高次脳機能検査を同一被検者に2回繰り返して行なう場合，検査結果に変動が生じることが知られている[13~15]．今回われわれは，学習効果などの再検査時のスコアの変動を考慮して，Jacobsonら[13]の方法でreliable change indices（RCI）も計算し，データを詳細に検討した．すなわち，まず術前後のスコアデータからコンピューターソフトウエア（StatView 5.0）を用いてSDとtest-retest reliability（相関係数；Rel）を計算し，その値から相違標準誤差（SEdif）を下記の公式(1)より算出する．SEdifは，もし実際に被検者に変化がなかった場合の予測されるスコアの変化分布を表している．

公式（1）：$SEm = SD \times \sqrt{(1-Rel)}$

$SEdif = SEm\sqrt{2}$

そしてRCI値は，下記の公式(2)で計算される．

公式（2）：$RCI = |(術後スコア)-(術前スコア)| / SEdif$

計算されたRCI値が1.64よりも小さい場合には，信頼区間90%以上で実際には変化がなかったであろうと判断できるという[14,15]．よって，RCI（90%信頼区間）＝±1.64×SEdifとなる．

6. 脳血流検査

Single photon emission computed tomography（SPECT）により，高次脳機能検査と同時期に脳血流測定を行った．具体的には，アイソトープ［99m-technetium-ethyl cysteinate dimmer（^{99m}Tc-ECD），925MBq］を，アセタゾラミド15 mg/kg静脈注射して15分後に静注し，東芝製ガンマカメラ（GCA-9300A/HG）にて撮影を行った．投影データは15分間の連続スキャンで収集され，フィルター補正逆投影法にて128×128マトリクスで再構築された．作製された画像は2名の放射線科医が読影し，術後1ヶ月の局所脳血流が術前より明らかに低下していると判断した場合に「脳血流低下」と診断した．

7. 統計学的解析

カイ2乗検定，Mann-Whitney U-test，One-way ANOVA，repeated measures ANOVAとフィッシャー直接確率法にて，StatView 5.0（Abacus Concepts, Berkeley, CA, USA）を用いて計算した．有意差は$p<0.05$とした．また，重度喫煙者と非喫煙者の比較の

第 1 表　未破裂脳動脈瘤 61 例のデータ，動脈瘤の部位別特徴および重度喫煙者（Heavy smokers）と非喫煙者（Non-smokers）の比較．（Fukunaga A et al： Neurol Med Chir (Tokyo) 42： 419-426, 2002 の Table 1 を許可を得て改変，転載）

	Total (N=61)	MCA (N=19)	ACoA (N=18)	IC (N=17)	F, p values**	Heavy smokers (N=11)	Non-smokers (N=45)	p value
Men	29	10	8	6	not examined	8	18	0.051#
Women	32	9	10	11	not examined	3	27	0.051#
Age (yrs)	56.3±8.8* (range 21-77)	56.3±10.1* (range 21-69)	57.0±9.6* (range 40-77)	55.9±6.7* (range 45-72)	0.063, 0.94	60.5±8.7*	56.0±8.9*	0.17##
Educational level (yrs)	13.5±2.7* (range 8-16)	13.4±2.9* (range 8-16)	13.9±2.9* (range 8-16)	14.1±2.0* (range 11-16)	0.34, 0.71		13.5±2.7*	0.16##
Site of aneurysm								0.94##
MCA	19	—	—	—		3	14	
ACoA	18	—	—	—		4	13	
ICA	17	—	—	—		3	12	
others	7	—	—	—		1	6	
Size of aneurysm (mm)	6.2±3.9* (range 3-25)	6.6±2.6* (range 3-10)	5.5±3.0* (range 3-13)	7.0±6.1* (range 3-25)	0.63, 0.54	5.6±2.7*	6.0±4.3*	0.99##
Operation time (min)	356±97* (range 194-719)	348±77* (range 230-493)	378±83* (range 260-562)	343±116* (range 210-719)	0.63, 0.53	381±113*	349±95*	0.34##
Temporary occlusion time (min)	6.9±2.7* (N=7)	7.3±3.8* (N=3)	5.8±1.9* (N=3)	9 (N=1)	not examined	9 (N=1)	6.6±2.8* (N=6)	not examined
Postoperative CT abnormal finding	7	1	2	2	not examined	1	6	0.70#
Smokers	16	5	5	5	not examined	11	0	not examined
Past history								
cerebral ischemia	3	1	1	1	not examined	1	2	0.54#
hypertension	21	6	6	6	not examined	3	16	0.60#
diabetes	3	1	1	1	not examined	0	3	0.38#
heart disease	4	2	0	2	not examined	1	2	0.54#

*平均値±標準偏差，**One-way ANOVA，#カイ 2 乗検定，##Mann-Whitney U test. MCA：middle cerebral artery, ACoA：anterior communicating artery, ICA：internal carotid artery.

際に，年齢，教育年数，性別，手術時間，喫煙の各因子の結果に対する影響度を検討するために，ロジスティック回帰法による解析を加えた．

結　果

1. 動脈瘤の部位別特徴

第1表に症例の特徴と手術に関するデータをまとめた．全例に pterional approach による開頭術が施行され，脳べらは脳に対して愛護的に使用された．動脈瘤の部位を前交通動脈，中大脳動脈，内頚動脈に分類し，それぞれの特徴も第1表に示した．年齢，教育年数，動脈瘤の大きさ，手術時間をそれぞれ One-way ANOVA 法にて統計学的に検討したが，動脈瘤の部位間に有意差は認めなかった．前交通動脈瘤クリッピングの際に，やむを得ず直回を吸引除去する手技があるが，今回の研究でこの方法を用いた手術は1例もなかった．術後1週間に施行された頭部単純 CT では，51例中7例（14%）に血流障害と思われる小さな脳実質内低吸収域を認めたが，明らかな神経学的異常所見を呈した症例は1例もなかった．

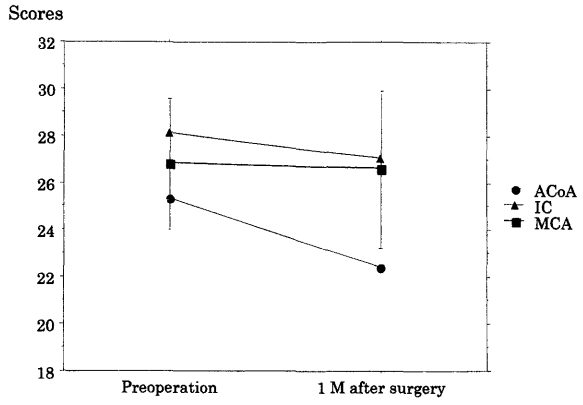
2. 重度喫煙者と非喫煙者

詳細は第1表に示した．2群間において，性別，年齢，教育年数，動脈瘤の大きさ，既往歴，手術時間は，それぞれ有意差は認めなかった（カイ2乗検定，Mann-Whitney U-test）．脳動脈瘤の局在分布は，2群ともほぼ一致していた．

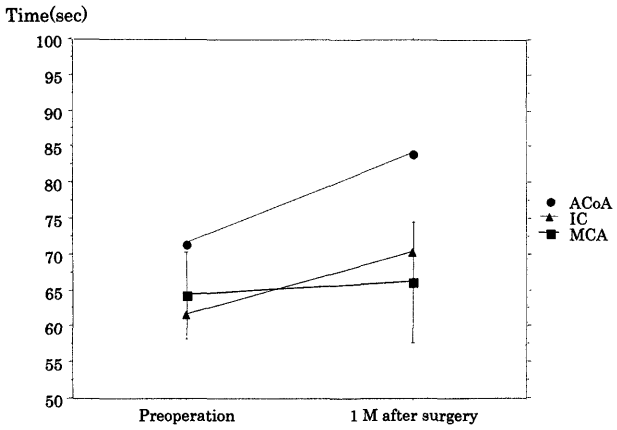
3. 高次脳機能検査

術前の高次脳機能検査で「異常」と判定された症例は，かなひろいテストで7例（11%），迷路テストで20例（33%），MMSE で3例（4.9%）であった．かなひろいテストで異常と判定された7例の内訳は，前交通動脈瘤2例，中大脳動脈瘤4例，内頚動脈瘤1例であった．同様に，迷路テストの内訳は，前交通動脈瘤7例，中大脳動脈瘤7例，内頚動脈瘤4例であった．MMSE の内訳は，前交通動脈瘤，中大脳動脈瘤，内頚動脈瘤それぞれ1例ずつだった．これらの術前に異常と判定された症例のうち，術後1ヶ月でも異常と判定されたのは，かなひろいテストで5例，迷路テストで10例，MMSE で2例と，それぞれ術前の50～70%程度であった．

術前と術後1ヶ月の高次脳機能検査のスコア変化を見てみると，第1図のごとく，かなひろいテストでは，

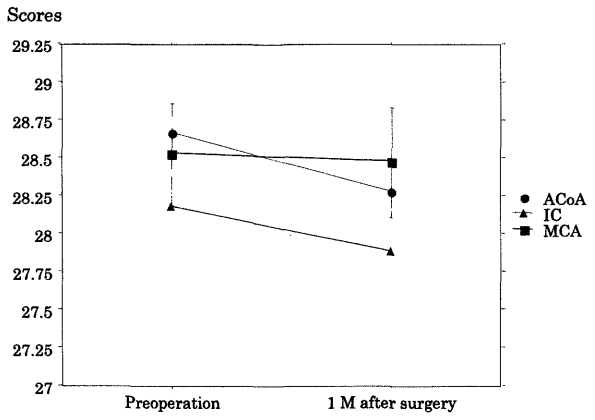


第1図　動脈瘤部位別にみた，かなひろいテストにおける平均スコアの術前・術後1ヶ月の変化．ACoA（前交通動脈）は MCA（中大脳動脈）や ICA（内頚動脈）に比べて，術後1ヶ月にスコアがより低下しやすかったが，有意差はなかった（p＝0.33, repeated measures ANOVA, エラーバー＝±1標準誤差）．



第2図　動脈瘤部位別にみた，迷路テストにおける平均スコア（所要時間）の術前・術後1ヶ月の変化．ACoA（前交通動脈）は MCA（中大脳動脈）や ICA（内頚動脈）に比べて，術後1ヶ月に所要時間がより長くなる傾向がみられたが，有意差はなかった（p＝0.79, repeated measures ANOVA, エラーバー＝±1標準誤差）．

前交通動脈瘤は他の部位の動脈瘤よりも，術後1ヶ月に低下しやすい傾向があったが，有意差はなかった（p＝0.33, repeated measures ANOVA）．同様に，迷路テストでも，前交通動脈瘤は他の部位の動脈瘤よりも，術後1ヶ月に所要時間が長い傾向があったが，有意差はなかった（p＝0.79, repeated measures ANOVA）



第3図　動脈瘤部位別にみた，MMSEにおける平均スコアの術前・術後1ヶ月の変化．ACoA（前交通動脈）はMCA（中大脳動脈）やICA（内頚動脈）に比べて，術後1ヶ月にスコアがより低下しやすい傾向がみられたが，有意差はなかった（p＝0.89, repeated measures ANOVA，エラーバー＝±1標準誤差）．

（第2図）．また，MMSEでも，前交通動脈瘤は他の部位の動脈瘤よりも，術後1ヶ月に低下しやすい傾向があったが，有意差はなかった（p＝0.89, repeated measures ANOVA）（第3図）．

続いて，術前に比し術後1ヶ月でスコアが悪化した症例について検討した．術後1ヶ月にスコアが術前よりも1点（または1秒）以上悪化したのは，かなひろいテスト31例（51%），迷路テスト23例（38%），MMSEで18例（30%）であった．かなひろいテストに注目してみると，31例の低下例の動脈瘤部位別の内訳は，前交通動脈瘤10例（/18例，56%），中大脳動脈瘤9例（/19例，47%），内頚動脈瘤8例（/17例，47%）で，前交通動脈瘤に低下した症例が多かった．70歳以上の高齢者は3例全例低下した．また，迷路テストに注目してみると，23例の悪化例の内訳は，前交通動脈瘤8例（/18例，44%），中大脳動脈瘤7例（/19例，37%），内頚動脈瘤7例（/17例，41%）で，前交通動脈瘤に低下例がやや多く認められた．70歳以上の高齢者は1例のみ（33%）低下した．MMSEでの18例の低下例の内訳は，前交通動脈瘤8例（/18例，44%），中大脳動脈瘤4例（/19例，21%），内頚動脈瘤4例（/17例，24%）で，やはり前交通動脈瘤に低下例が多く認められた．70歳以上の高齢者は1例のみ（33%）低下した．

術後3ヶ月の高次脳機能検査では，検査を施行した21例中18例（86%）が術前レベルまで回復した．回復しなかった3例は，いずれも中大脳動脈瘤の症例で，迷路テストだけが回復しなかった．内訳は，重度喫煙者が2名（68歳と69歳），非喫煙者が1名（64歳）であった．

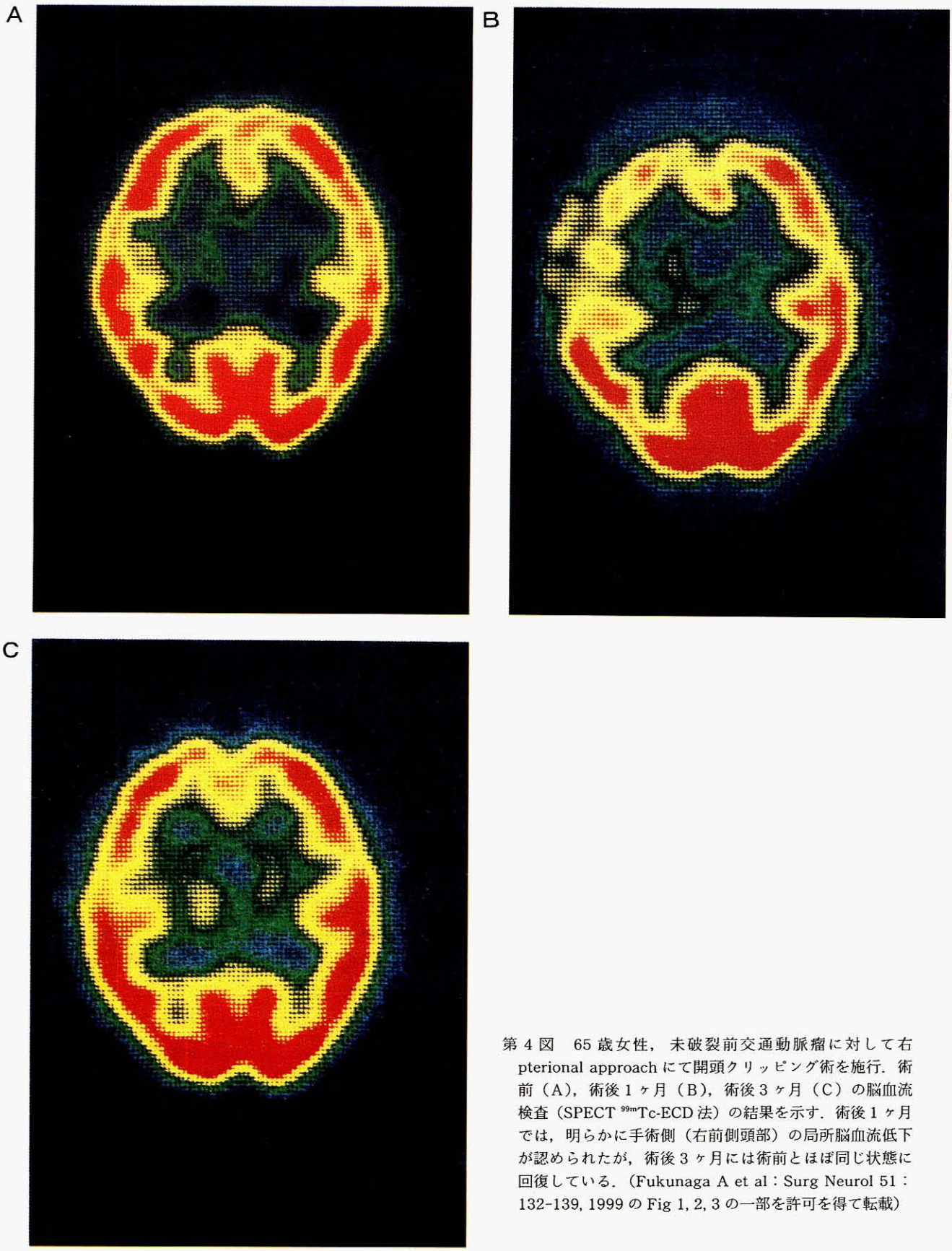
4. RCI値による高次脳機能評価

Jacobsonらの方法[13]に基づいて計算した結果を第2表に示す．再検査による結果の変動（学習効果等の影響）に関するRCI値（90%信頼区間）は，MMSE±2.92，迷路テスト±74.57，かなひろいテスト±9.07であり，したがって，術後の再検査で，それぞれ3，75，10ポイント以上点数が悪化したら，再検査による結果の変動を考慮しても高次脳機能が低下したと判定できることになる．この基準に基づいて判定すると，かなひろいテスト7例（11%），迷路テスト10例（16%），MMSE 6例（9.8%）にそれぞれ低下を認めた．かなひろいテストに注目すると，7例の低下例の動脈瘤部位別の内訳は，前交通動脈瘤3例（/18例，17%），中大脳動脈瘤2例（/19例，11%），内頚動脈瘤1例（/17例，5.9%）で，前交通動脈瘤に低下した症例が多かった．70歳以上の高齢者には低下例はなかった．迷路テストにおける10例の低下例の内訳は，前交通動脈瘤3例（/18例，17%），中大脳動脈瘤2例（/19例，11%），内頚動脈瘤4例（/17例，24%）で，内頚動脈瘤に低下例がやや多かった．70歳以上の高齢者は1例（33%）低下していた．MMSEにおける6例の低下例の内訳は，前交通動脈瘤1例（/18例，5.6%），中大脳動脈瘤2例（/19例，11%），内頚動脈瘤1例（/17例，5.9%）と，分布にバラつきがみられた．

第2表　各高次脳機能検査におけるtest-retest reliability（相関係数）およびRCI（90%信頼区間）値．（Fukunaga A et al：Neurol Med Chir (Tokyo) 42：419-426, 2002のTable 2を許可を得て改変，転載）

Examination	Test-retest reliability	SEm	SEdif	RCI (90%)
MMSE	0.56	1.26	1.78	± 2.92
Maze test	0.37	32.15	45.47	±74.57
Kana-hiroi test	0.89	3.91	5.53	± 9.07

SEm：測定標準誤差, SEdif：スコア間相違標準誤差, RCI (90%)：reliable change indices (90%信頼区間), MMSE：Mini-mental state examination.



第4図　65歳女性，未破裂前交通動脈瘤に対して右pterional approachにて開頭クリッピング術を施行．術前（A），術後1ヶ月（B），術後3ヶ月（C）の脳血流検査（SPECT ^{99m}Tc-ECD法）の結果を示す．術後1ヶ月では，明らかに手術側（右前側頭部）の局所脳血流低下が認められたが，術後3ヶ月には術前とほぼ同じ状態に回復している．（Fukunaga A et al：Surg Neurol 51：132-139, 1999のFig 1, 2, 3の一部を許可を得て転載）

5. 脳血流検査

術後1ヶ月の脳血流検査で，術前と比べて手術側の脳血流が低下したと判断された症例は61例中20例（33%）であった．内訳は，前交通動脈瘤13例（/18例，72%），中大脳動脈瘤5例（/19例，26%），内頚動脈瘤2例（/17例，12%）で，前交通動脈瘤と内頚動脈瘤の間に有意差を認め（p=0.0005，フィッシャー直接確率法），さらに，前交通動脈瘤と中大脳動脈瘤の間にも有意差を認めた（p=0.0086，フィッシャー直接確率法）．

一方，70歳以上の高齢者では，3例全例が術後1ヶ月の脳血流検査で低下し，70歳未満の症例（58例中17例，29%）と比較して有意差を認めた（p=0.032，フィッシャー直接確率法）．

術後3ヶ月の脳血流検査では，施行した15例全例が，術前レベルにまで回復した．

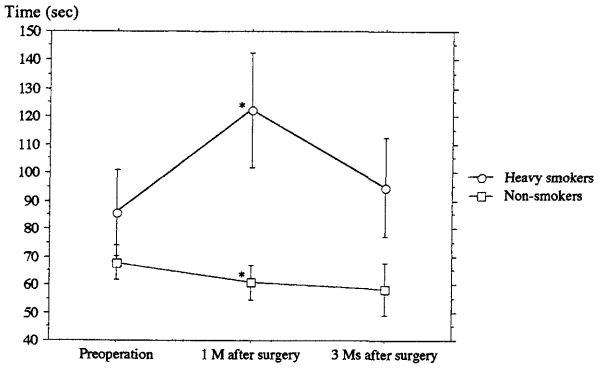
6. 症例提示

65歳女性（非喫煙者）は，脳ドックのmagnetic resonance（MR）angiogramで前交通動脈瘤（大きさ4 mm）が見つかり，手術目的で入院となった．手術は順調に終了し術後経過も良好であったが，術後1ヶ月の高次脳機能検査で，MMSE 22から19へ，かなひろいテスト9から0へ，迷路テスト90秒から175秒に，それぞれ悪化していた．術後1ヶ月の脳血流検査でも手術側（右前側頭部）に明らかな血流低下を認めた（第4図A，B）．術後3ヶ月に再度高次脳機能検査と脳血流検査を施行したところ，両方とも術前と同じレベルにまで回復した（第4図C）．

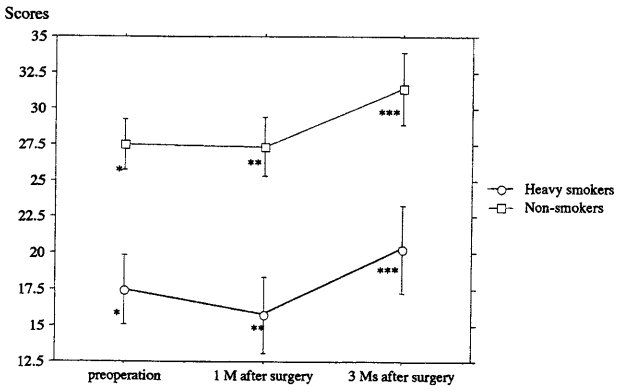
7. 重度喫煙者と非喫煙者の高次脳機能検査

術前と術後1ヶ月の高次脳機能検査のスコア変化を各グループ間で比較すると，迷路テストでは，重度喫煙者は非喫煙者よりも，術前に比べ術後1ヶ月に有意に所要時間が長い傾向があった（p=0.0015，Mann-Whitney U-test）（第5図）．また，かなひろいテストでは，重度喫煙者は非喫煙者よりも，術前，術後1ヶ月，術後3ヶ月のすべてにおいて有意に低下していた（p=0.0086，p=0.011，p=0.0028，Mann-Whitney U-test）が，とくに術後1ヶ月では術前よりも平均点が低下する傾向が見られた（第6図）．MMSEでは，重度喫煙者に低下傾向が認められたが有意差はなかった（p=0.16，Mann-Whitney U-test）（第7図）．

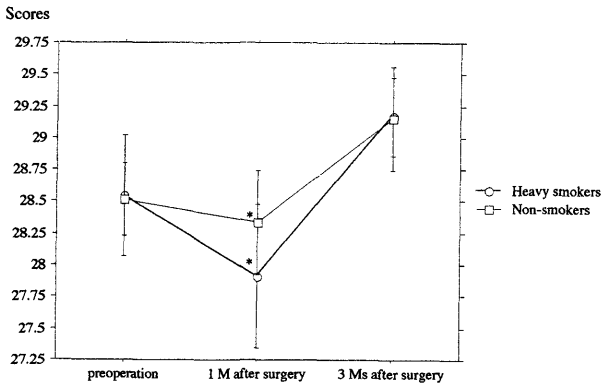
RCI（90%信頼区間）値から術後1ヶ月に低下した



第5図　迷路テストにおける重度喫煙者（Heavy smokers）と非喫煙者（Non-smokers）の術前（preoperation）・術後1ヶ月（1M after surgery）・術後3ヶ月（3Ms after surgery）の所要時間変化．所要時間が長いほど，認知機能が低下していることを意味するが，重度喫煙者は，非喫煙者と比べて術後1ヶ月に有意に低下している（*p=0.0015, Mann-Whitney U-test，エラーバー=±1標準誤差）．術後3ヶ月には，術前とほぼ同じレベルに回復した．（Fukunaga A et al：Neurol Med Chir（Tokyo）42：419-426, 2002のFig 1を許可を得て転載）



第6図　かなひろいテストにおける重度喫煙者（Heavy smokers）と非喫煙者（Non-smokers）の術前（preoperation）・術後1ヶ月（1M after surgery）・術後3ヶ月（3Ms after surgery）のスコアの変化．重度喫煙者は非喫煙者と比較して，術前後とも有意にスコアが低下していた（*p=0.0086，**p=0.011，***p=0.0028，Mann-Whitney U-test，エラーバー=±1標準誤差）．（Fukunaga A et al：Neurol Med Chir（Tokyo）42：419-426, 2002のFig 2を許可を得て転載）



第7図　Mini-mental state examinationにおける重度喫煙者（Heavy smokers）と非喫煙者（Non-smokers）の術前（preoperation）・術後1ヶ月（1M after surgery）・術後3ヶ月（3Ms after surgery）のスコアの変化．重度喫煙者は非喫煙者と比べて，術後1ヶ月にスコアが低下する傾向が見られたが，明らかな有意差はなかった（*p=0.16, Mann-Whitney U-test，エラーバー＝±1標準誤差）．（Fukunaga A et al：Neurol Med Chir (Tokyo) 42：419-426, 2002のFig 3を許可を得て転載）

例を検討すると，迷路テストにおいて，重度喫煙者では11例中5例（45%），非喫煙者では45例中5例（11%）がそれぞれ低下し，有意差を認めた（p=0.018，フィッシャー直接確率法）．ロジスティック回帰法にて，年齢，教育年数，性別，手術時間，喫煙の5つの因子の結果に対する影響度を検討したところ，p値はそれぞれ0.25, 0.071, 0.65, 0.90, 0.010であり，喫煙だけが有意な危険因子であった．かなひろいテストとMMSEでは有意差は認めなかった．

8.　重度喫煙者と非喫煙者の脳血流検査

術後1ヶ月の脳血流検査で手術側の脳血流が低下したと判断された症例の内訳は，重度喫煙者11例中7例（64%），非喫煙者45例中11例（24%）で，重度喫煙者群に有意に多かった（p=0.02，フィッシャー直接確率法）．しかし，ロジスティック回帰法にて，年齢，教育年数，性別，手術時間，喫煙の5つの因子の結果に対する影響度を検討したところ，p値はそれぞれ0.082, 0.61, 0.85, 0.78, 0.28であり，有意な危険因子は見出せなかった．

考　察

1.　未破裂脳動脈瘤手術について

UANは破裂するとくも膜下出血を起こし，時には生命にかかわる重篤な状態となる．そのため，くも膜下出血を未然に防ぐために，本人・家族とのインフォームドコンセントのうえ，開頭術（または血管内手術）が勧められることが多い．UANの年間破裂率は0.8～2.3%と報告[16~18]にばらつきがあり，まだ明らかにされてはいない．1998年に，国際多施設共同研究調査団の後ろ向き（retrospective）症例群の観察で，くも膜下出血に合併しない群で10 mm未満の病変の年間破裂率が0.05%であると報告された[19]．しかし，この研究は症例の選択基準，観察期間，母集団の脳動脈瘤の性質の偏りなど多くの欠点が指摘されている[20]．また，この報告には多数の症候性脳動脈瘤を含み，大きさ，部位などの分布も脳ドックで発見されるUANと異なるため，その破裂率をそのまま我が国に当てはめるのは不適当であると考えられる．そこで，現在日本未破裂脳動脈瘤悉皆調査（UCAS JAPAN，日本脳神経外科学会）という全国規模の多施設共同研究が進行中であり，その結果報告が待たれるところである．

手術適応について日本脳ドック学会の脳ドックのガイドライン（2003年）[21]によれば，1）動脈瘤は硬膜内にある，2）大きさは最大径5 mm前後より大きい，3）年齢はほぼ70歳以下である，という3つの基準がある．年齢については，仮に年間破裂率を1.0%，開頭術によるmortalityを1.0%と設定した場合に，70歳前後で手術の意味がなくなるだろうという見地から判断されている．我々の施設でもUANの手術症例は破裂脳動脈瘤より増加している傾向があり，今後もしばらく続くと考えられる．

開頭術によるmorbidityは約5%と言われているが[1]，この中に「記憶力や集中力が低下した」などの高次脳機能障害は含まれていない．ほとんどの患者が術後職場復帰を希望するが，このような高次脳機能障害のために仕事に支障をきたすことも稀に経験される．したがって，開頭術後の高次脳機能評価は極めて重要であるが，この類の研究は極めて少ない[2~5]．

2.　高次脳機能検査

今回選択した3つの検査は，全てベッドサイドで施行可能で，全検査を行なっても30分以内に終了することができ，患者の負担をできるだけ軽減するよう配慮さ

れている．また，かなひろいテストと迷路テストは主に前頭葉機能評価に用いられるが，開頭術では，pterionと呼ばれる蝶形骨，頭頂骨，前頭骨，側頭骨の接合部を中心に前頭側頭開頭を行ったうえで，通常Sylvius裂を切開剥離しながらトルコ鞍の方向へ術野を展開して，前頭葉に脳べらなどで操作を加えるため，これらのテストは本研究に適していると考えられる．本研究では，前交通動脈瘤患者で，とくにかなひろいテストにおいて，術後1ヶ月に低下した例が多く認められた．かなひろいテストは，我が国で広く使用されている老年期痴呆の診断のための代表的な検査の1つであるが[10,11]，左片麻痺患者や脳虚血患者の認知機能評価[22]や，脳梗塞患者に対する浅側頭動脈－中大脳動脈吻合術前後の高次脳機能評価[23]など，痴呆患者に限らず，脳血流障害による高次脳機能低下が疑われる患者に対しても汎用されている．

一方，重度喫煙者は非喫煙者に比べ，術前，術後1ヶ月・3ヶ月にかなひろいテストのスコアが有意に低く，術後1ヶ月に迷路テストの所要時間が有意に長かった．迷路テストは，図柄を見て認識しながら道を辿っていく検査で，主に右頭頂葉が関与しているが，本研究に用いた迷路は複雑であり，前頭前野も賦活されていると考えられている[11]．今後は，機能的MR imagingや近赤外線スペクトロスコピーなどを用いた機能画像診断により，このような高次脳機能検査の脳賦活部位が特定されるであろう．その他の前頭葉機能評価法として，Wisconsin card sorting test (Keio version)[24]や言語流暢性検査[25]などが挙げられるが，今後の研究に加えていきたいと考えている．

3.　なぜ術後に高次脳機能が低下するのか？

前回われわれは，前交通動脈瘤患者や高齢者において，開頭術後に一過性に高次脳機能が低下しやすい傾向があると報告した[2]．本研究でも，前交通動脈瘤症例は他の部位の動脈瘤の症例よりも，術後一過性に高次脳機能が低下しやすかった．これは，最近の報告と同じである[3,5]．小林ら[3]は，UAN 29例に対し，開頭術前後にWechsler Adult Intelligence Scale revisedとMRスペクトロスコピーを施行し，開頭術の及ぼす大脳半球の高次脳機能および脳代謝への影響について検討しているが，やはり前交通動脈瘤患者は他の部位の脳動脈瘤患者に比べて，術後高次脳機能が有意に低下しやすく，開頭側前頭葉白質のN-acetylaspartate/total creatine比も有意に低下しやすかったと報告している．

前交通動脈瘤の破裂によるくも膜下出血をきたした症例は，術後に「コルサコフ症候群様」記憶障害，性格変化などを起こすことがあり，「前交通動脈瘤症候群」と呼ばれている[26~29]．その原因として，前交通動脈の穿通枝の血流障害により，基底前脳部の梗塞をきたし，Papez回路やYakovlev回路の記憶回路が損傷されたためではないかと推察されている．本研究では，未破裂なのでくも膜下出血による直接的な脳損傷や脳血流障害はなく，また術後に明らかな記憶障害を呈した症例はなかったが，術後高次脳機能障害を起こした原因として，前交通動脈瘤の場所が深く，手術中に前頭葉を脳べらで強く圧排せざるをえないという，他の動脈瘤手術にはない手技が要求されることが考えられる．脳べらとは，脳の表面に垂直に押し当てて，充分な術野を確保するために脳神経外科手術で通常用いられる金属製の厚さ数mm程度の板状のもので，用途に応じて幅3～15 mmの範囲内で選択できる．藤本ら[30]によると，犬を用いた基礎的実験で，脳べらにより大脳皮質一次感覚野を圧迫して局所脳血流量，局所脳灌流圧，および体性感覚誘発電位を測定したところ，圧迫解除後体性感覚誘発電位のN1振幅の回復が悪かった例では，1）圧迫開始圧が40 mmHgを越えていた，2）圧迫中，N1振幅が圧迫前の50%以下まで低下していた，3）組織学的に少なくとも皮質の浮腫，小出血を有していた，という結果が得られ，脳圧迫開始圧を40 mmHg以下にとどめ，N1振幅を正常の50%以上に保つことが，術後の神経機能障害を防止する指標となりうると考えられたという．また，使用法としては，脳べらを間欠的に使用する方が，連続的に使用するよりも脳損傷が少なく，電気生理学的にも圧迫後の回復が早いという報告がある[31]．したがって，脳動脈瘤術後に高次脳機能障害を起こさないためには，とくに前交通動脈瘤患者の手術の際には，脳べらを間欠的に使用するなど，より慎重な手術操作が不可欠だと考えられる．

一方，高齢者の場合には，70歳以上の高齢者に脳べらを使用しないで破裂脳動脈瘤の開頭術を行なったところ，脳べらを使用したときと比べて局所脳血流の低下が少なかったという報告がある[32]．その理由として，高齢者の脳は，可塑性や柔軟性が低下しており，脳べらの圧迫による局所循環障害の影響を受けやすいためだと推察されている．今回70歳以上の高齢者はわずか3例であり，今後症例を重ねてさらなる検討を行いたいと考えている．

本研究では，術後3ヶ月の高次脳機能検査で，3例のみ術前レベルに回復しなかったが，いずれも前交通動脈瘤ではなく中大脳動脈瘤症例であった．すなわち，開頭術後の高次脳機能の低下は，ほとんどの場合一過性で回

復し，前交通動脈瘤症例に多く見られ，おそらく脳べらによる脳への過度の圧迫によるものだと考えられるが，術後高次脳機能が低下した中大脳動脈瘤症例の中には3ヶ月経過しても回復しないケースもあり，これらは脳べらによる圧迫だけが原因ではないと考えられる．中大脳動脈瘤の特徴は，脳表に近いので比較的早く到達できるが，動脈瘤から細い動脈が分枝していることがあり，動脈瘤は不整形で大きなものも多く，クリッピングが困難な場合があるとされている[33]．すなわち，クリッピングによって細い分枝動脈の血流障害を起こす可能性があり，灌流域である大脳基底核などの一部に循環不全を起こしている症例も存在するかもしれない．よって，本研究において術後3ヶ月経過しても回復しなかった中大脳動脈瘤症例は，術中操作によって回復困難な動脈性の血流障害をきたしてしまったのではないかと推察される．

4.　繰り返し検査による高次脳機能評価法

1回目の神経心理学的検査で正常範囲内であった被検者に対して，同じ検査を繰り返して施行する場合，2回目以降のスコアは学習効果により通常上昇傾向にあることが知られている[10]．したがって，2回目以降の検査で1点でも悪化した場合には，「高次脳機能低下」と判断することもできる．一方で，1回目の検査で異常値を示した場合には，とくにかなひろいテストの場合には，2回目以降の学習効果はほとんどないと言われている[10]．よって，2回目以降検査では点数が上昇するだけでなく下降する可能性もあり，他の検査でも同様である．本研究では，かなひろいテストとMMSEでは，1回目の検査で正常だった症例が89～95%存在したので，この2検査に関しては学習効果の影響は無視できず，2回目以降は点数が上昇する可能性が高いと考えられるが，迷路テストでは約3分の1の症例で1回目の検査ですでに異常値を示しており，2回目以降にはたして学習効果がどの程度みられたのか，スコアの上下変動の幅はどの程度か，などの判断は困難である．そこで今回は，2回目の検査で1点でも悪化した場合に「高次脳機能低下」と判定した方法に加え，Jacobsonら[13]の方法によりRCI値を計算し，その90%信頼区間から逸脱した場合に「高次脳機能低下」と判断する手法も使用した．結果として，いずれの方法でも，前交通動脈瘤群に術後1ヶ月の高次脳機能低下例が多く見られる傾向があったが，RCI値による方法では，高次脳機能低下と判定された症例が少なく，動脈瘤部位にバラつきが見られた．今後は症例数を増やし，また正常人の繰り返し検査によるスコアデータからRCI値を計算して，さらなる検討を加えていきたいと考えている．

5.　習慣性喫煙の影響

Kannelら[34]は，慢性喫煙者と非喫煙者に，それぞれ5%二酸化炭素または100%酸素を吸入させたところ，慢性喫煙者の方が脳動脈の拡張または収縮の度合いが小さかったと指摘し，喫煙が動脈硬化をもたらしたと考察している．Kubotaら[35]は，健常成人111人の血清脂質量と脳血流量を測定したところ，慢性喫煙者（男性）は非喫煙者よりも総コレステロール値が有意に高くHDLコレステロール値が有意に低かったので，動脈硬化が進行して血管内腔が狭小化し，そのために脳血流が低下しやすいのだろうと推察している．また，Weirら[36]は，破裂動脈瘤患者に有意に喫煙者が多く，しかも喫煙量に依存していたこと，くも膜下出血後の脳血管攣縮も喫煙者に有意に発生しやすかったことから，喫煙により脳動脈壁の弾性板に何らかの損傷をきたし，血管内皮機能に影響を及ぼしているのではないかと報告している．さらに，Princeら[37]によると，中等度以下の知的レベルの女性においてPaired associate learning testの成績が悪かったのは，1日の喫煙本数と強い相関があったという．このように，喫煙習慣により血管性の病変や動脈硬化が進行し，脳血流低下をきたし認知障害の危険性が増すと言われているが，詳しい機序はまだ明らかではない[9]．

今回，かなひろいテストでは，術前および術後に重度喫煙者は非喫煙者よりも有意にスコアが低下していた．迷路テストでは，術後1ヶ月に重度喫煙者は非喫煙者よりも所要時間が有意に長くなったが，このテストは，注意力，短期記憶，空間認知などが同時に要求される複雑なタスクで，大脳の広範な領域が関与した課題であり，重度喫煙者にとって比較的困難なテストとなったと考えられる．

以上のことから，重度喫煙者で術後に高次脳機能の低下が見られたのは，習慣性喫煙による脳内毛細血管の動脈硬化に関連した微小循環不全が存在するために，脳べらや吸引管などによる局所脳への圧迫により，非喫煙者よりも局所脳血流障害を起こしやすいためではないかと推測できる．

6.　脳血流検査

前回の報告[2]と同様に，70歳以上の高齢者や前交通動脈瘤患者において，術後1ヶ月に脳血流低下例が有意に多かった．これは，おそらく脳べらによる圧迫や静脈損傷による影響ではないかと推察される．鐙谷ら[38]は，

UAN 8例に対し pterional approach による開頭術前後に Positron emission tomography を施行し，開頭術の脳循環代謝に及ぼす影響について検討しているが，術前より高齢で前頭葉に萎縮を認めた症例では，術後に局所脳血流の低下や局所脳酸素飽和度の低下をきたしやすかったと報告している．また，Ohue ら[5]は，UAN 24例に対し開頭術前後に SPECT を施行して局所脳血流量を測定しているが，術後1ヶ月に高次脳機能検査で低下を認めた症例では，術後に安静時およびアセタゾラミド静脈注射後の両方とも，前頭葉の局所脳血流量が有意に低下していたと報告している．彼らは，手術操作により前頭葉の脳血流低下を生じ，その結果，高次脳機能低下をもたらしたのだろうと考察している．本研究でも，術後1ヶ月に脳血流低下が認められた20例のうち，1点でも高次脳機能検査で悪化を認めたのは18例（90%），RCI（90%信頼区間）を考慮して高次脳機能低下が認められたのは9例（45%）存在し，脳血流低下と高次脳機能低下は，何らかの因果関係があると推察された．

また，重度喫煙者の方が非喫煙者に比べて術後1ヶ月に脳血流低下が見られやすかったが，ロジスティック回帰法による多因子解析では，喫煙も含めて有意な危険因子は見出せなかった．今後症例数を増やしてさらなる検討を加えていく必要がある．

総　括

未破裂脳動脈瘤患者の開頭術前後の高次脳機能と脳血流の変化について検討し，さらに，smoking index 600以上の習慣性喫煙歴のある未破裂脳動脈瘤患者に注目して，非喫煙者と比較検討した．

その結果，

1. 前交通動脈瘤患者は，術後1ヶ月に高次脳機能や脳血流が低下しやすい傾向があった．
2. 重度喫煙者は非喫煙者と比較して術後1ヶ月に高次脳機能が低下しやすかった．
3. 70歳以上の高齢の未破裂脳動脈瘤患者は，術後1ヶ月に脳血流が低下しやすい傾向があった．
4. 術後3ヶ月の脳血流検査では，施行した全例が術前レベルにまで回復したが，高次脳機能検査では，3例のみ回復せず，いずれも中大脳動脈瘤症例であった．

以上により，前交通動脈瘤患者や高齢者，そして習慣性喫煙歴を有する脳動脈瘤患者に対しては，脳べらを間欠的に使用したり，静脈損傷を起こさないなどの慎重な手術手技が要求されるべきである．また，中大脳動脈瘤症例は，動脈瘤から細い動脈が分枝していることがあり，術後に高次脳機能障害を遷延させないためにも，これらの分枝動脈を極力温存するよう心がけるべきである．

本研究では，術後3ヶ月の時点で高次脳機能や脳血流はほぼ術前と同じレベルにまで回復することが示されたが，中には高次脳機能の回復が遷延しているケースもあり，術後患者の適切な社会復帰時期を決めるためには，高次脳機能検査や脳血流検査による外来フォローアップが極めて重要であると考えられた．

本稿を終えるにあたり，御指導，御高閲を賜りました慶應義塾大学医学部外科学教室脳神経外科河瀬斌教授に深謝いたします．また，多大なる御支援と御助言をいただきました慶應義塾大学医学部精神神経科鹿島晴雄教授，同外科学教室脳神経外科内田耕一講師，同放射線科学治療核医学科橋本順講師に感謝いたします．さらに，本研究に当たり多大な御協力をいただきました外科学教室脳神経外科の諸先生方に厚く御礼申し上げます．

文　献

1) 端　和夫，中川俊男：無症候性未破裂脳動脈瘤に対する考え方．脳神経外科 Advanced practice 8：脳動脈瘤（高倉公朋編集）．メジカルビュー社，p.66-71, 2003
2) Fukunaga A, Uchida K, Hashimoto J, Kawase T：Neuropsychological evaluation and cerebral blood flow study of 30 patients with unruptured cerebral aneurysms before and after surgery. Surg Neurol 51：132-139, 1999
3) 小林正人，高山秀一，菅　貞郎，岡崎晶子，美原　盤：未破裂脳動脈瘤術前後の大脳半球の脳代謝および高次脳機能の変化―1H-MR spectroscopy および WAIS-R を用いた検討―．脳神経外科，28：691-698, 2000
4) Fukunaga A, Kawase T, Kashima H, Hashimoto J, Uchida K：Effects of habitual cigarette smoking on higher cortical function in patients with unruptured cerebral aneurysms. Neurol Med Chir (Tokyo) 42：419-426, 2002
5) Ohue S, Oka Y, Kumon Y, Ohta S, Sakaki S, Hatakeyama T, Shiraishi T, Takeda S, Ohnishi T：Importance of neuropsychological evaluation after surgery in patients with unruptured cerebral aneurysms. Surg Neurol 59：269-276, 2003
6) Shinton R, Beevers G：Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke. BMJ 298：789-794, 1989
7) Rogers RL, Meyer JS, Shaw TG, Mortel KF, Hardenberg JP, Zaid RR：Cigarette smoking decreases cerebral blood flow suggesting increased risk

for stroke. JAMA 250：2796-2800, 1983
8) 井坂吉成，飯地　理，芦田敬一，今泉昌利：慢性喫煙の局所脳血流量におよぼす影響―脳血管障害の危険因子との関係―．日本老年医学会雑誌，29：735-741, 1992
9) Cervilla JA, Prince M, Mann A：Smoking, drinking, and incident cognitive impairment：a cohort community based study included in the Gospel Oak project. J Neurol Neurosurg Psychiatry 68：622-626, 2000
10) 金子満雄：痴呆と前頭葉機能．失語症研究，10：127-131, 1990
11) 金子満雄：老年期痴呆早期診断と治療マニュアル．エイジングライフ研究所，p.175-176, 1995
12) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR："Mini-Mental State" practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 12：189-198, 1975
13) Jacobson NS, Truax P：Clinical significance：a statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. J Consult Clin Psychol 59：12-19, 1991
14) Chelune GJ, Naugle RI, Luders H, Sedlak J, Awad IA：Individual change after epilepsy surgery：practice effects and base-rate information. Neuropsychology 7：41-52, 1993
15) Hermann BP, Seidenberg M, Schoenfeld J, Peterson J, Leveroni C, Wyler AR：Empirical techniques for determining the reliability, magnitude, and pattern of neuropsychological change after epilepsy surgery. Epilepsia 37：942-950, 1996
16) Juvela S, Porras M, Heiskanen：Natural history of unruptured intracranial aneurysms：a long-term follow-up study. J Neurosurg 79：174-182, 1993
17) Yasui N, Suzuki A, Nishimura H, Suzuki K, Abe T：Long-term follow-up study of unruptured intracranial aneurysms. Neurosurgery 40：1155-1160, 1997
18) Rinkel GJE, Djibuti M, Algra A, van Gijin J：Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms. A systemic review. Stroke 29：251-256, 1998
19) The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators：Unruptured intracranial aneurysms - risk of rupture and risks of surgical intervention. N Engl J Med 339：1725-1733, 1998
20) Dumont AS, Lanzino G, Kassell N：Unruptured aneurysms. J Neurosurg 96：52-56, 2002
21) 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（案）2003年．日本脳ドック学会，p42-43, 2003
22) Maeshima S, Funahashi K, Itakura T, Komai N, Dohi N：Computed topographic electroencephalographic study in left hemiplegic with higher cortical dysfunction. Arch Phys Med Rehabil 74：189-192, 1994
23) 鈴木　慶：高齢者における浅側頭動脈・中大脳動脈吻合術の有用性―とくに非高齢者群との比較検討―．脳神経，46：977-987, 1994
24) Igarashi K, Oguni H, Osawa M, Awaya Y, Kato M, Mimura M, Kashima H：Wisconsin card sorting test in children with temporal lobe epilepsy. Brain Dev 24：174-178, 2002
25) 齋藤寿昭：前頭葉損傷における流暢性の障害について―Fluency Test を用いた検討―．慶應医学，73：399-409, 1996
26) Vilkki J：Amnesic syndromes after surgery of anterior
communicating artery aneurysms. Cortex 21：431-444, 1985
27) DeLuca J：Predicting neurobehavioral patterns following anterior communicating artery aneurysm. Cortex 29：639-47, 1993
28) Parkin AJ, Yeomans J, Bindschaedler C：Further characterization of the executive memory impairment following frontal lobe lesions. Brain and Cognition 26：23-42, 1994
29) Tidswell P, Dias PS, Sagar HJ, Mayes AR, Battersby RDE：Cognitive outcome after aneurysm rupture：relationship to aneurysm site and perioperative complications. Neurology 45：875-882, 1995
30) 藤本俊一郎，久山秀幸，西本　健，秋岡達郎，長尾省吾，西本　詮：脳箆による脳圧迫の基礎的研究（特に術後に神経脱落症状を起こさないための術中の指標について）．Neurol Med Chir (Tokyo) 22：893-900, 1982
31) Yokoh A, Sugita K, Kobayashi S：Intermittent versus continuous brain retraction-an experimental study. J Neurosurg 58：918-923, 1983
32) 堀本長治，辻村雅樹：高齢者破裂脳動脈瘤に対する手術―脳ベラを使用しない直達手術の評価―．脳神経外科 20：553-557, 1992
33) 藤井清孝，名取良弘，児玉南海雄，松本正人：Standard techniques―中大脳動脈―．脳動脈瘤の外科（山浦　晶編集）．医学書院，p99-116, 1996
34) Kannel WB, Blaisdell FW, Gifford R：Risk factors in stroke due to cerebral infarction. Stroke 2：423-428, 1971
35) Kubota K, Yamaguchi T, Abe Y, Fujiwara T, Hatazawa J, Matsuzawa T：Effects of smoking on regional cerebral blood flow in neurologically normal subjects. Stroke 14：720-724, 1983
36) Weir BKA, Kongable GL, Kassell NF, Schultz JR, Truskowski LL, Sigrest A. the Investigators：Cigarette smoking as a cause of aneurysmal subarachnoid hemorrhage and risk for vasospasm：a report of the Cooperative Aneurysmal Study. J Neurosurg 89：405-411, 1998
37) Prince M, Lewis G, Bird A, Blizard R, Mann A：A longitudinal study of factors predicting change in cognitive test scores over time, in an older hypertensive population. Psychol Med 26：555-568, 1996
38) 鐙谷武雄，佐山一郎，朝倉　健，波出石　弘，水野　誠，鈴木明文，安井信之，宍戸文男，上村和夫：開頭術の脳循環代謝に及ぼす影響―PET による未破裂脳動脈瘤根治術での検討―．脳神経外科，18：837-844, 1990