

生体反応性コイル (bioactive coils) の 有用性と問題点

黒田淳子 藤中俊之 中村 元 西田武生 梶川隆一郎 芝野克彦 吉峰俊樹

Comparison of bioactive coils and bare platinum coils for treatment of cerebral aneurysms: the usability and problems of bioactive coils

Junko KURODA Toshiyuki FUJINAKA Hajime NAKAMURA Takeo NISHIDA
Ryuichiro KAJIKAWA Katsuhiko SHIBANO Toshiki YOSHIMINE

Department of Neurosurgery, Osaka University Medical School

●Abstract●

Objective: Recanalization of cerebral aneurysms after coil embolization remains a serious problem that influences treatment outcomes. Matrix2™ is bioactive, bioabsorbable detachable coil that was developed for the purpose of reducing recanalization. However, the efficacy and safety of the Matrix2™ coil remains controversial. This study compared the safety and efficacy of the Matrix2™ coil with that of bare platinum coils.

Methods: We performed 99 endovascular embolizations of cerebral aneurysms between January 2007 and December 2009. The present study included 51 aneurysms for which follow-up angiography was performed within 1 year after coil embolization. Initial and follow-up occlusion status, the appearance of high-intensity spots (HIS) on magnetic resonance imaging, and the appearance of the white collar sign (suggesting the formation of a neointimal layer) were evaluated.

Results: Initial occlusion status did not differ significantly between the bare coil (BC) group and the bioactive coil (BAC) group. However, the rate of further thrombosis was 9.38% in the BC group and 15.8% in the BAC group. In small or medium size aneurysm cases, a tendency toward higher rates of neointimal formation in the aneurysm neck (white collar sign) was seen for the BAC group (BC group: 6.3%, BAC group: 26.3%, $p=0.11$). However, the rate of appearance of HIS was significantly higher in the BAC group, but was associated with no discernible impact on clinical outcomes.

Conclusion: Compared with bare platinum coils, bioactive coils increase the frequency of further thrombosis and provide more durable results following coil embolization of cerebral aneurysms, especially in small or medium size aneurysm cases. However, due consideration must be given to the occurrence of embolic complications.

●Key Words●

bioactive coil, cerebral aneurysm, coil embolization

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科学講座

(Received June 9, 2011 : Accepted October 19, 2011)

<連絡先: 黒田淳子 〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2 E-mail: junko_md623@hotmail.com>

緒言

離脱型コイルを用いた脳動脈瘤塞栓術は、近年の技術的進歩により脳動脈瘤に対する治療法の一つとして広く普及し、外科的治療との大規模比較試験においてもその有効性が示されている⁶⁾。しかし、臨床経験の蓄積により、さまざまな問題も指摘されるようになった。なかで

も塞栓術後の再開通は約20%~30%に見られたという報告もあり、再出血の予防という観点からも重大な問題である^{3,7,11)}。再開通の危険因子としては広頸動脈瘤や大型動脈瘤、初期治療時の不完全閉塞などが報告されており⁵⁻⁷⁾、それらに対する対処法が模索されてきた。

Matrix™/Matrix2™ detachable coil (Stryker, MI, USA) は再開通を低減させる目的で開発された、生体反

応性コイルである。動脈瘤を物理的に閉塞するだけでなく、プラチナコイル上に巻きつけられたポリグリコール酸とポリ乳酸の共重合性生体吸収性ポリマー (polyglycolic/poly lactic acid copolymer ; PGLA) が分解吸収される過程で組織再生を促し、瘤頸部の内皮新生や動脈瘤内の器質化を惹起することで再開通のリスクを軽減するとされている⁹⁾。Matrix2™ コイルを用いた臨床成績については、短期および中長期のいずれにおいても良好な治療成績が報告されている^{1,3-5,9,15)}。今回われわれは、bioactive coil を用いた動脈瘤塞栓術と、bare platinum coil を用いた動脈瘤塞栓術での治療成績を比較し、bioactive coil の有用性と問題点を検討したので報告する。

対象と方法

当院にて2007年1月から2009年12月までに動脈瘤瘤内塞栓術を行い、術後1年以内にfollow upの血管造影検査を行った脳動脈瘤47症例、51病変(破裂6病変、未破裂45病変)を対象とした。塞栓術は、未破裂動脈瘤に対しては全例局所麻酔下に、破裂動脈瘤に対しては全身麻酔下に行った。また、未破裂例では塞栓術の1週間前より抗血小板2剤の内服を開始し、術中はヘパリン静脈内投与にてactivated clotting time (ACT) を前値の1.5~2倍に延長させ、術後はアルガトロバン120 mg/日を2日間持続投与し、抗凝固療法を行った。抗血小板薬は術後最低1ヵ月間は2剤併用を継続し、その後は適宜漸減あるいは中止した。破裂例では、術中ガイディングカテーテル留置後にヘパリンの静脈内投与を行い、未破裂例と同様にACTを延長させ、術後の抗凝固療法および抗血小板療法は行わなかった。破裂、未破裂のいずれにおいても必要に応じ、balloon assistなどのadjunctive techniqueを併用した。これらの症例に対し、治療直後およびfollow upでの脳血管造影検査における塞栓状況、動脈瘤頸部での内皮新生を示唆するwhite collar sign²⁾ (Fig. 1)の有無、術後magnetic resonance imaging(MRI)拡散強調画像でのhigh intensity spots (HIS)の有無についてretrospectiveに比較・検討を行った。

結果

結果をTable 1に示す。bare platinum coilのみを用いて動脈瘤塞栓術を行った28症例32動脈瘤をbare coil群(BC群)とし、全体のコイル長に対しMatrix2™長の占める割合が40%以上のものであった19症例19動

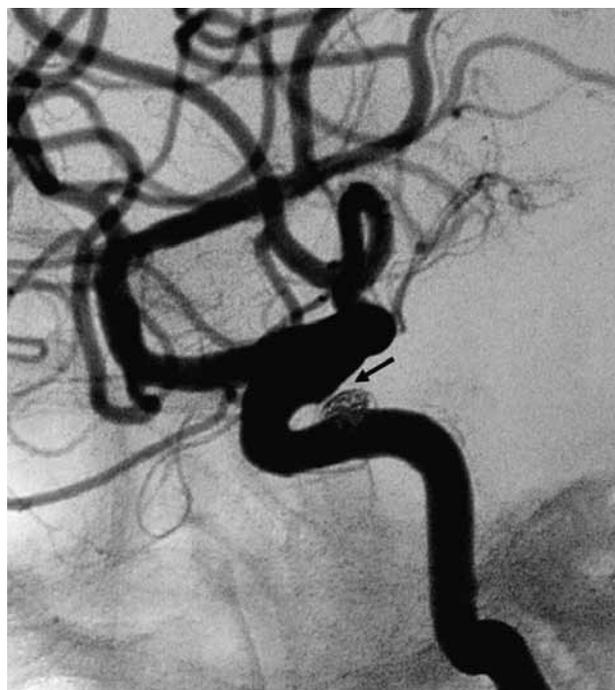


Fig. 1 White collar sign (black arrow)

The aneurysm is completely occluded with marked separation between the coil mass and parent artery, suggesting formation of a neointimal layer.

脈瘤をbioactive coil群(BAC群)とした。BAC群におけるbioactive coilの使用状況の詳細はTable 2に示す通りである。

また、術中、adjunctive techniqueとしてBC群の23例(71.9%)、BAC群の14例(73.7%)に対しballoon assist techniqueを用いた。年齢、性別、動脈瘤の大きさ、ネックの広さ、およびfollow-upの時期について、両群で差は認められなかった。治療終了時およびfollow up時の結果をTable 3に示す。治療終了時およびfollow up時の塞栓状況はRaymond分類¹⁴⁾に準じて評価した。治療終了時の塞栓状況は、完全閉塞(complete obliteration ; CO)が得られたものはBC群で20例(62.5%)、BAC群で12例(63.2%)、ネックの残存(residual neck ; RN)が見られたものはBC群で10例(31.3%)、BAC群で5例(26.3%)、瘤内への血流残存(residual aneurysm ; RA)が見られたものはBC群で2例(6.25%)、BAC群で2例(10.5%)であり、明らかな有意差は認められなかった。follow upの血管造影では、BC群の22例(68.8%)、BAC群の14例(73.7%)がCO、BC群の10例(31.3%)、BAC群の4例(21.0%)がRNとなっており、RAであったものはBC群では認められず、BAC群で1例

Table 1 Summary of the presented cases

	Bare coil	Bioactive coil	p value
No. of patients	28	19	
No. of aneurysms	32	19	
Sex			
M	9	2	0.68
F	19	17	0.57
Age	59.5 ± 8.9	60.8 ± 8.2	0.61
Unruptured	26	19	0.56
Ruptured	6	0	—
Aneurysm location			
ICA	20	12	
ACA	5	1	
MCA	2	3	
BA-VA	5	3	
Aneurysm size (mm)			
	6.3 ± 0.5	5.6 ± 0.7	0.44
Neck size			
D/N >1.5	16	6	0.38
D/N ≤1.5	16	13	0.13
Follow-up (months)	4.1 ± 0.3	3.5 ± 0.4	0.23

Abbreviations

ACA : anterior cerebral artery, BA : basilar artery, D/N : dome-neck ratio, F : female, ICA : internal carotid artery, M : male, MCA : middle cerebral artery, VA : vertebral artery

Table 2 Bioactive coils usage

case	size (mm)	total coil length (cm)	BAC length (cm)	BAC rate (%)
1	3.06 × 3.93 × 4.37	13	10	76.9
2	3.0 × 4.1 × 3.1	11	11	100.0
3	2.67 × 4.22 × 4.07	25	16	64.0
4	6.14 × 8.73 × 7.36	92	92	100.0
5	4.2 × 4.3 × 4.7	33	28	84.8
6	5.3 × 5 × 3.6	20	17	85.0
7	5.6 × 4.2 × 3.8	22	18	81.8
8	4.6 × 4.6 × 3.8	24	15	62.5
9	5.7 × 4.4 × 4.4	32	22	68.8
10	3.5 × 4.6 × 3.5	13	11	84.6
11	2.84 × 2.32 × 3.49	7	4	57.1
12	2.7 × 3.6 × 3.8	15	12	80.0
13	4.25 × 9.68 × 7.82	124	118	95.2
14	2.69 × 3.97 × 4.38	18	14	77.8
15	2.57 × 3.33 × 3.73	14	6	42.9
16	4.58 × 5.34 × 6.64	36	36	100.0
17	3.97 × 4.82 × 4.70	32	24	75.0
18	3.57 × 13.1 × 11.1	272	166	61.0
19	3.90 × 4.41 × 5.35	30	12	40.0
		44 ± 61	33 ± 42	75.7 ± 17.4

In the BAC group, more than 40% of the total coil length used in aneurysm embolization was bioactive.

Table 3 Results

	Bare coil	Bioactive coil	<i>p</i>
Initial			
CO	20 (62.5%)	12 (63.2%)	0.58
RN	10 (31.3%)	5 (26.3%)	0.62
RA	2 (6.25%)	2 (10.5%)	0.69
Follow-up			
CO	22 (68.8%)	14 (73.7%)	0.57
RN	10 (31.3%)	4 (21.0%)	0.63
RA	0 (0%)	1 (5.3%)	—
Adjunct technique			
balloon assist	23 (71.9%)	14 (73.7%)	
Further thrombosis			0.56
	3 (9.38%)	3 (15.8%)	
White collar sign			0.11
+	2 (6.3%)	5 (26.3%)	
-	30 (93.8%)	14 (73.7%)	
HIS			0.017
+	4 (12.5%)	8 (42.1%)	
-	28 (87.5%)	11 (57.9%)	

No significant differences in both the initial and follow-up results were seen between the BC and BAC groups. HIS occurred significantly more frequently in the BAC group. While there was no significant statistical difference between groups BC and BAC, the BAC group had more frequent further thrombosis of aneurysms and new intima formation, indicating that BAC may prevent aneurysm recurrence.

Abbreviations

CO : complete obliteration, HIS : high-intensity spots, RA : residual aneurysm, RN : residual neck

(5.3%)であった。RNからCO,あるいはRAからRNNRおよびCOに移行したものの、つまり塞栓状況が改善されたものはBC群で9.38%,BAC群で15.8%であり、有意差は認められないものの($p=0.56$),BAC群で多い傾向にあった。動脈瘤ネック部分の内膜新生を示唆すると考えられているwhite collar signの有無に関しては、BC群の2例(6.3%),BAC群の5例(26.3%)にみられ、有意差は認められないもののBAC群で多い傾向にあった($p=0.1113$)。white collar signが見られたものの平均瘤径は、BC群で $3.8 \pm 1.0\text{mm}$,BAC群で $4.5 \pm 0.5\text{mm}$ であった。術後MRI拡散強調画像でのhigh intensity spot (HIS)の有無に関しては、BC群の4例(12.5%),BAC群の8例(42.1%)に見られ、BAC群での術後HISの発現率はBC群に比して有意に高かった($p=0.0174$)。しかし、HIS陽性例の中で転帰に影響を与えたものはなく、BC群では4例中4例、BAC群では8

例中7例が無症候性であり、症候性であったBAC群の1例についても症状は3日間で消失した。BA群、BAC群ともにHIS陰性例で術後に神経学的異常所見が出現した例は認められなかった。また、adjunctive techniqueを併用した場合でも術後HIS陽性率と陰性率に有意な影響は及ぼさなかった(BC群: $p=0.58$,BAC群: $p=0.64$)。

考 察

Matrix2™は、platinum coil上にポリグリコール酸とポリ乳酸の共重合性生体吸収性ポリマー(polyglycolic/poly lactic acid copolymer;PGLA)が巻きつけられており、これが分解・吸収される過程で、動脈瘤内への炎症細胞やマクロファージの浸潤、活性化による瘤内の器質化が促進されると共に、bare platinum coilと比較してより早期に動脈瘤ネック部分での新生内膜形成を惹起する

生体反応性コイル (bioactive coil) である。これらの効果により、塞栓術後の再開通率を低減させるとともに器質化組織の退縮により動脈瘤の縮小が期待できると考えられている^{8,10)}。臨床においても、Matrix2™ は bare platinum coil による塞栓術と同等あるいはそれ以上の安全性、治療効果をもたらすという報告が見られている^{13,49)}。石井らは Matrix2™ を用いた脳動脈瘤コイル塞栓術における中期成績として、bare platinum coil を用いた群の 20.9% に再開通が認められたのに対し、Matrix2™ 群では 9.4% にしか認められなかったと報告している³⁾。一方で、Youn らは、bare platinum coil 群と Matrix2™ 群では全体的な再開通率はそれぞれ 5.3% と 14.0% であり、有意な差はないとしながらも、動脈瘤の形状によるサブグループで解析を行うと、体積が 50~200 mm³ の動脈瘤においては bare platinum coil 群では再開通率が 0% であったのに対し、Matrix2™ 群では 13.1% であり、Matrix2™ 群の再開通率が有意に高かったと述べている。さらに初回治療時の体積塞栓率が 30% 未満の動脈瘤においても bare platinum coil 群での再開通率が 11.7% であったのに対し、Matrix2™ 群の再開通率が 31.9% と有意に高かったと述べている¹⁶⁾。今回報告したわれわれのシリーズでは、BAC 群と BC 群間で初期治療成績に差がなかったにもかかわらず、BC 群に比し、BAC 群ではより良好な再開通予防効果と塞栓状況の改善効果が得られた。また、動脈瘤ネック部分での white collar sign は大径瘤以外の BAC 群で多く見られる傾向にあり、Matrix2™ が意図する、bioactive effect による再開通率の低減が期待できる。しかし、Youn らも述べているように、径の大きな動脈瘤や初回治療時に十分な塞栓を行えなかった動脈瘤では再開通が起りやすいことが知られており、bioactive coil を使用する際にも bare platinum coil での塞栓術時と同様に十分な塞栓を目指すことが重要である。また、転帰には影響を及ぼさなかったものの、今回のわれわれのシリーズでも BAC 群は BC 群に比し有意に術後 MRI での HIS が多くみられ、過去の報告でも述べられているように^{12,13)}、血栓塞栓性合併症が起りやすいという点に留意する必要がある。この原因のひとつとして、Matrix2™ では、bare platinum coil に比してコイル同士、コイルとカテーテルおよびコイルと動脈瘤壁の摩擦がやや大きいことが挙げられる¹⁾。Matrix2™ では bare platinum coil と異なった特性を持つため、術者はこれらの特性を十分に理解した上で適切に

使用することが必要である。

結 語

bioactive coil は、特に小径から中径の動脈瘤塞栓術後の塞栓状況の改善および再開通予防効果のいずれも期待することができる。しかし、大径瘤や十分な塞栓が行えなかった症例では再開通しやすいという報告もあり、bare platinum coil での塞栓術時と同様に tight packing が必要である。また、bioactive coil を用いた脳動脈瘤塞栓術では術後 HIS の出現が多いという点にも留意しなければならない。

文 献

- 1) Fujinaka T, Kuroda J, Nakamura H, et al: Short-term Results of Embolization for Cerebral Aneurysms with Matrix2™ Detachable Coils. *CP Neurosurg* 20:338-343, 2010.
- 2) Gonzalez NR, Patel AB, Murayama Y, et al: Angiographic evidence of aneurysm neck healing following endovascular treatment with bioactive coils. *AJNR* 26:912-914, 2005.
- 3) Ishii A, Murayama Y, Nien YL, et al: Immediate and midterm outcomes of patients with cerebral aneurysms treated with Matrix1 and Matrix2 coils: a comparative analysis based on a single-center experience in 250 consecutive cases. *Neurosurgery* 63:1071-1079, 2008.
- 4) Kang HS, Han MH, Kwon BJ, et al: Short-term outcome of intracranial aneurysms treated with polyglycolic acid/lactide copolymer-coated coils compared to historical controls treated with bare platinum coils: a single-center experience. *AJNR* 26:1921-1928, 2005.
- 5) Linfante I, Akkawi NM, Perlow A, et al: Polyglycolide/poly lactide-coated platinum coils for patients with ruptured and unruptured cerebral aneurysms: a single-center experience. *Stroke* 36:1948-1953, 2005.
- 6) Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 11:304-314, 2002.
- 7) Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G, et al: Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg* 98:959-966, 2003.
- 8) Murayama Y, Tateshima S, Gonzalez NR, et al: Matrix and bioabsorbable polymeric coils accelerate healing of intracranial aneurysms: long-term experimental study. *Stroke* 34:2031-2037, 2003.
- 9) Murayama Y, Vinuela F, Ishii A, et al: Initial clinical experience with matrix detachable coils for the treatment of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 105:192-199, 2006.
- 10) Murayama Y, Vinuela F, Tateshima S, et al: Bioabsorbable polymeric material coils for embolization of intracranial aneurysms: a preliminary experimental study. *J*

- Neurosurg* 94:454-463, 2001.
- 11) Ng P, Khangure MS, Phatouros CC, et al: Endovascular treatment of intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils: analysis of midterm angiographic and clinical outcomes. *Stroke* 33:210-217, 2002.
 - 12) Pierot L, Leclerc X, Bonafe A, et al: Endovascular treatment of intracranial aneurysms with matrix detachable coils: midterm anatomic follow-up from a prospective multicenter registry. *AJNR* 29:57-61, 2008.
 - 13) Piotin M, Spelle L, Mounayer C, et al: Intracranial aneurysms coiling with matrix: immediate results in 152 patients and midterm anatomic follow-up from 115 patients. *Stroke* 40:321-323, 2009.
 - 14) Roy D, Milot G, Raymond J: Endovascular treatment of unruptured aneurysms. *Stroke* 32:1998-2004, 2001.
 - 15) Taschner CA, Leclerc X, Rachdi H, et al: Matrix detachable coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: analysis of early angiographic and clinical outcomes. *Stroke* 36:2176-2180, 2005.
 - 16) Youn SW, Cha SH, Kang HS, et al: Matrix2 coils in embolization of intracranial aneurysms: 1-year outcome and comparison with bare platinum coil group in a single institution. *AJNR* 32:1745-1750, 2011.

JNET 5:106-111, 2011

要 旨

【目的】 bare platinum coil を用いた脳動脈瘤塞栓術 (BC 群) と bioactive coil を用いた脳動脈瘤塞栓術 (BAC 群) の治療成績を比較し, bioactive coil の安全性および再開通予防効果について検討した. **【方法】** 当院にて 2007 年 1 月~2009 年 12 月までに動脈瘤瘤内塞栓術を行い, 術後 1 年以内に follow up の血管造影検査を行った破裂 / 未破裂脳動脈瘤を対象とし, 治療直後および follow up での塞栓状況, 動脈瘤頸部での内皮新生を示唆する white collar sign の有無, 術後 MRI DWI での微小脳梗塞の有無について比較検討を行った. **【結果】** follow up の血管造影検査施行時に, 治療直後と比べ塞栓状況が改善されたものは BC 群で 9.38%, BAC 群で 15.8% であり, 有意差は認められないもの (p=0.58), BAC 群で多い傾向にあった. また, 動脈瘤ネック部分の内皮新生を示唆すると考えられている white collar sign の有無に関しては, BC 群の 6.3%, BAC 群の 26.3% にみられ, 有意差は認められないもの BAC 群で多い傾向にあった (p=0.13). しかし, 術後の微小梗塞は BA 群よりも多い傾向にあり, 血栓性合併症に対しては十分な注意が必要である.

〈第 26 回日本脳神経血管内治療学会学術総会優秀演題推薦論文〉