

1) 原著

2) 急性期破裂脳動脈瘤におけるステント併用コイル塞栓術の検討

3) 西村 健吾<sup>1</sup>、石橋 敏寛<sup>1</sup>、青木 建<sup>1</sup>、菅 一成<sup>1</sup>、郭 樟吾<sup>1</sup>、児玉 智信<sup>1</sup>、結城 一郎<sup>1</sup>、村山 雄一<sup>1</sup>

4) <sup>1</sup>東京慈恵会医科大学 脳神経外科

Department of Neurosurgery, Jikei University School of Medicine

5)

西村健吾

東京慈恵会医科大学 脳神経外科

東京都港区西新橋 3-25-8

03-3433-1111

ognek.n@gmail.com

6) 破裂脳動脈瘤、ステント併用コイル塞栓術

7) 本論文を、日本脳神経血管内治療学会 機関誌 JNET Journal of Neuroendovascular Therapy に投稿するにあたり、筆頭著者、共著者によって、国内外の他雑誌に掲載ないし投稿されていないことを誓約致します。

清書版

【要旨】

目的：現在、破裂脳動脈瘤に対するステント併用コイル塞栓術の有用性が報告されているものの一定のコンセンサスは得られていない。当施設で施行した症例を基にその利点および問題点を検討する。

対象と方法：2010年7月から2016年7月までに脳血管内治療を施行した破裂脳動脈瘤(96瘤)のうちステントを併用した5瘤(5%)を対象とし、患者の臨床状況、術後合併症、6ヵ月後のmodified Rankin Scale (mRS)に関して検討した。

結果：ステントは全例問題なく留置でき手技的な合併症は認められなかった。頭部MRI拡散強調画像で全例にspot状の高信号域を認めたがこれらに起因する症候性脳梗塞やステント内閉塞は認めなかった。出血性合併症は脳室ドレナージを留置した1例に認めた。6ヵ月後のmRSはmRS0：1例、mRS1：1例、mRS3：1例、mRS4：1例、mRS6：1例だった。

結論：適応を限定し、適切な抗血小板剤の使用とドレナージ留置に注意することで、破裂脳動脈瘤におけるステント併用コイル塞栓術は有用な治療方法の選択肢となりうる。

## 【緒言】

脳動脈瘤コイル塞栓術における頭蓋内ステント使用は、コイル単独で治療困難な **wide neck** 型の未破裂脳動脈瘤に対して保険使用が認められている。しかし、時には破裂脳動脈瘤に対してステントを併用した血管内治療を選択せざるを得ない場合があり、これまでも急性期破裂脳動脈瘤に対してステント併用コイル塞栓術の有用性が報告されている<sup>1)2)3)4)5)6)7)</sup>。その使用基準、使用方法に関しては、各施設の裁量により決定されていることが多く、一定のコンセンサスは得られていない。本稿では当施設で急性期破裂脳動脈瘤に対してステント併用コイル塞栓術 (**stent-assisted coiling (SAC)**) を施行した症例を基にその利点および解決すべき問題点を検討した。

## 【対象と方法】

2010年7月より2016年7月までに当施設で脳血管内治療を施行した破裂脳動脈瘤96瘤のうち、**SAC**を施行した5瘤(5%)を対象とした。破裂脳動脈瘤にステントを併用することは、保険外使用であるため、症例は外科的治療が困難で、かつ血管内治療においても **double catheter technique(DCT)**や **balloon assist technique (BAT)**などの **adjunctive technique** を用いてもコイル単独の塞栓術が難しいと考えられた症例のみとした。なお、保険適応外使用について患者家族に十分な説明を行い、同意を得ている。

内訳は男性1例、女性4例。治療時の平均年齢は72.4歳(52-86歳)。部

位は、内頸動脈系 2 瘤(嚢状動脈瘤 1 瘤、解離性動脈瘤 1 瘤)、椎骨脳底動脈系 3 瘤(嚢状動脈瘤 2 瘤、解離性動脈瘤 1 瘤)であった。使用したステントは Enterprise VRD stent (Johnson & Johnson, Miami, FL, USA)が 4 例、Neuroform EZ stent (Stryker, Kalamazoo, MI, USA) が 1 例。治療前より既に抗血小板剤 2 剤内服していた 1 例を除いて、抗血小板剤はステント使用 30 分前までに術中に経鼻胃管から Aspirin 100-200mg と Clopidogrel 300mg でローディング投与した。手術は全例発症当日に全身麻酔で施行した。

患者の臨床状況、術後合併症（脳梗塞や出血性合併症の有無）、6 ヶ月後の modified Rankin Scale (mRS)に関して検討した。

## 【結果】

Table.1 に結果を示す。

全例ステントは問題なく留置でき手技的な合併症は認められなかった。全例術後 2 日以内に頭部 MRI を施行し拡散強調画像（DWI）で血栓塞栓性合併症やステント内閉塞の有無を確認した。全例において DWI で spot 状の高信号域を認めたが、これらに起因する症候性脳梗塞やステント内閉塞は認めなかった。出血性合併症は脳室ドレナージを留置した 1 例に認めた（Case5）。頭蓋内圧コントロールや急性水頭症改善を目的としたドレナージを留置した症例は 3 例（脳室ドレナージ 2 例、腰椎ドレナージ 1 例）。

周術期の抗血小板及び抗血栓療法の投与量とタイミングについて Table.2 に示す。術前は全て Aspirin と Clopidogrel で loading しており、術中ヘパリンは最終的に activated clotting time (ACT)が 250-300 となる

ようコントロールされている。術直後は 3 例で抗凝固薬（heparin や argatroban）が投与されている。術後に投与した抗血小板剤の内訳は、Aspirin +Clopidogrel が 2 例、出血により Clopidogrel 単剤とした 1 例、脳血管攣縮の改善を期待して 1 剤を Cilostazol に変更した症例が 2 例であった。

6 ヶ月後の mRS は、術後に腎癌 stage4 を認め mRS6 となったものが 1 例、脳血管攣縮による永続的神経障害で mRS3 となったものが 1 例、新たな神経脱落症状はないものの高齢に伴う廃用症候群で mRS4 となったものが 1 例、術後出血で退院時 mRS3 となったもののリハビリテーションを経て mRS1 となったものが 1 例、経過良好で mRS0 が 1 例であった。

< 代表症例 >

#### Case1

84 歳男性、WFNS grade2。脳底動脈本幹に破裂脳動脈瘤を認め、動脈瘤ネックから前下小脳動脈の分岐を認めた（Fig.1 a,b,c）。外科的アプローチの難易度が高く、血管内治療でも動脈瘤は wide neck でありステント併用なしでは治療困難であることが予想された。6Fr.Shuttle sheath (Cook Medical, Bloomington, IN, USA)を左椎骨動脈に留置し、SL-10 preshaped 90°(Stryker)を瘤内に留置。BAT にて Matrix 2 360 Soft 3mm×8cm (Stryker) をフレーミングコイルとして留置を試みたがコイルが安定しなかったため、やむを得ずステント併用の方針とした。経鼻胃管より抗血小板剤投与後、Enterprise VRD 4.5mm×22mm を留置し、前下小脳動脈を温存し、計 9 本のコイルで動脈瘤を充填し neck remnant にて終了した（Fig.1 d,e,f）。

## Case5

65歳女性、WFNS grade 2。多発未破裂脳動脈瘤を外來経過観察中にクモ膜下出血を発症。SAHの分布から右内頸動脈上下垂体動脈分岐部瘤が破裂部位と考えられた (Fig.2 a,b)。頭蓋内圧コントロールのために右前角穿刺にて脳室ドレナージを施行後、塞栓術に移行した。8Fr.OPTIMO (東海メディカルプロダクツ, 愛知)を右内頸動脈に留置し、SL-10を瘤内に誘導した。動脈瘤は小型でwide neckであり、BATにおいてもフレーミングコイルが安定せず留置困難であったため、抗血小板剤を経鼻胃管より投与後、Enterprise VRD 4.5mm×22mm (Cordis)を併用することとした (Fig.2 c,d)。Target coil (Stryker) 2本で動脈瘤を充填し、neck remnantにて手技を終了した。術直後のC-arm CTで術後出血は認めなかったため、ヘパリンを持続投与した。術直後に抜管し、新たな神経脱落症状を認めなかったが、術後6時間で突然の失語、右不全麻痺が出現し、頭部CTにて左視床出血及び脳室穿破を認めた (Fig.2 e,f) ため、ヘパリン投与及び翌日からのaspirin内服を中止し、clopidogrel単剤の管理とした。術10日後の頭部CTAでは新たな動脈瘤を認めなかったが20日後に脳血管撮影を施行すると初回には認められなかった内頸動脈前壁に不整形の動脈瘤を認めた (Fig.2 g)。この動脈瘤が初回の破裂原因であることが否定できず、速やかに本動脈瘤の塞栓術を施行した。初回治療で留置されたEnterpriseが本動脈瘤のネックをカバーしていたため、trans-cell approachにてSL-10を瘤内に誘導し、4本のコイルを充填しneck remnantにて手技を終了とした (Fig.2 h,i,j)。右不全片麻痺及び記憶力障害が残存、術後57日で転院 (mRS3) し、リハビリ加療を経て現在はmRS1まで改善した。

## 【考察】

今回、我々は破裂脳動脈瘤に対して SAC を施行した 5 例を経験した。いずれの症例もステント留置に関連した技術的合併症や血栓塞栓性合併症は認められなかった。保険収載上、適用外使用ではあるが破裂脳動脈瘤に対する SAC は、治療の幅を広げ、破裂脳動脈瘤治療における有効な治療手段の一つであると考えられた。しかしながら、抗血小板剤、抗凝固薬の使用およびドレナージに関わる出血性合併症など多くの解決すべき問題点もあるため、その適応に関しては慎重になるべきであると考えられる。

破裂脳動脈瘤に対する SAC の治療成績は数多く報告されており、ステント留置による有用性が報告されている<sup>2)</sup>一方で、虚血性合併症や出血性合併症などの有害事象の報告<sup>1),2),3),4),5),6)</sup>も散見されるため、その適応に関しては慎重になるべきである。Adjunctive technique を使用しても完遂できない症例に限り、ステントを使用すべきと考えている。

また、破裂脳動脈瘤に対する SAC において抗血小板剤投与のタイミングとしては、術後に投与した方が血栓塞栓症の合併症が高い<sup>8)</sup>ことから、我々は術中（特にステント留置前）に抗血小板剤をローディング（Aspirin 100-200mg + Clopidogrel 300mg）として投与している。

本邦では認可されていないが、tirofiban を術中点滴の有用性の報告も散見される。tirofiban を術中使用し、術後から 2 剤内服することが出血性リスクと虚血性リスクを緩和させる最良の方法との報告もある<sup>9)10)</sup>。今後本邦でも同薬剤が認可されることがあれば、破裂脳動脈瘤急性期におけるステント併用コイル塞栓術の合併症を軽減しうる可能性が考えられ

る。

破裂脳動脈瘤に対する SAC における、もう一つの問題点として、脳室ドレナージ留置に関わる出血性合併症があげられる<sup>7),11)</sup>。実際、我々も脳室ドレナージに関連した脳出血を来した症例を経験しており (Case5)、術前に脳室ドレナージを留置し、その際に出血を認めていなかったが、術後、ドレナージチューブ先端部近傍に出血を認めていることから、抗血小板剤投与が少なからず影響をきたしているものと推測しており、ステント留置を要する場合には、ドレナージ留置の手技の選択 (腰椎ドレナージ/脳室ドレナージ) とタイミングを検討する必要があると思われる。ドレナージ留置の手技法として、脳室ドレナージは頭蓋内出血と関連するため、硬膜外血腫のリスクはあるものの保存的経過で改善する可能性が高い腰椎ドレナージを、留置のタイミングは、抗血小板剤使用の観点からステント留置前を検討すべきと考えている。

本シリーズにおいて、我々は動脈瘤と留置血管の特性に応じて各種ステントを選択した (EnterpriseVRD もしくは Neuroform EZ) が、現在では他の選択肢として Elvis stent (MicroVentionTerumo, Tustin, CA, USA) や Atlas(Striker)も挙げられるが、破裂脳動脈瘤の急性期使用の際に、どのステントが適しているか一定の見解はない。私見ではあるが、血栓塞栓症や血流の整流効果の観点から考えると、より金属量が少なく Laser cut がなされているステント のほうが適していると思われる。

#### 【結語】

急性期破裂脳動脈瘤におけるステント併用コイル塞栓術は未破裂脳動脈瘤と比較すると周術期合併症が多いとされているが、外科的治療が困難

でかつ血管内治療においてもBATやDCTで治療が完遂し得ない場合のみに適応を限定することにより効果的な治療方法の選択肢となりうる。特に抗血小板剤の使用方法和ドレナージ留置に関わる合併症を想定することが重要である。

本論文の要旨は、第32回日本脳神経血管内治療学会学術総会（2016.11.25, 神戸）において発表した。

**【利益相反】**

本論文に関して、開示すべき利益相反はありません。

【文献】

1) Bodily KD1, Cloft HJ, Lanzino G et al.

Stent-assisted coiling in acutely ruptured intracranial aneurysms: a qualitative, systematic review of the literature.

AJNR Am J Neuroradiol. 2011;32:1232-6.

2) Zhao B, Tan X, Yang H et al.

Stent-assisted coiling versus coiling alone of poor-grade ruptured intracranial aneurysms: a multicenter study.

J Neurointerv Surg. 2017;9:165-168.

3) Muto M, Giurazza F, Ambrosanio G et al.

Stent-assisted coiling in ruptured cerebral aneurysms: multi-center experience in acute phase. Radiol Med. 2017;122:43-52.

4) Fan L, Tan X, Xiong Y et al.

Stent-assisted coiling versus coiling alone of ruptured anterior communicating artery aneurysms: A single-center experience.

Clin Neurol Neurosurg. 2016;144:96-100.

5) Bechan RS, Sprengers ME, Majoie CB et al.

Stent-Assisted Coil Embolization of Intracranial Aneurysms: Complications in Acutely Ruptured versus Unruptured Aneurysms.

AJNR Am J Neuroradiol. 2016;37:502-7.

6) Liu P, Lv X, Li Y et al.

Stent-assisted coiling of ruptured wide-necked intracranial aneurysms: A single-center experience of 218 consecutive patients.

Neurol India. 2016;64 Suppl:S70-7.

7) Taylor RA<sup>1</sup>, Callison RC, Martin CO et al.

Acutely ruptured intracranial saccular aneurysms treated with stent assisted coiling: complications and outcomes in 42 consecutive patients.

J Neurointerv Surg. 2010;2:23-30.

8) Ryu CW, Park S, Shin HS et al.

Complications in Stent-Assisted Endovascular Therapy of Ruptured Intracranial Aneurysms and Relevance to Antiplatelet Administration: A Systematic Review.

AJNR Am J Neuroradiol. 2015;36:1682-8.

9) Liang XD, Wang ZL, Li TX et al.

Safety and efficacy of a new prophylactic tirofiban protocol without oral intraoperative antiplatelet therapy for endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms.

J Neurointerv Surg. 2016;8:1148-1153.

10) Kim S, Choi JH, Kang M et al.

Safety and Efficacy of Intravenous Tirofiban as Antiplatelet Premedication for Stent-Assisted Coiling in Acutely Ruptured Intracranial Aneurysms.

AJNR Am J Neuroradiol. 2016;37:508-14.

11) Kung DK, Policeni BA, Capuano AW et al.

Risk of ventriculostomy-related hemorrhage in patients with acutely ruptured aneurysms treated using stent-assisted coiling.

J Neurosurg. 2011;114:1021-7.

【図表の説明】

Table1 : Clinical summary of patients with stent assisted coiling for ruptured aneurysms

ICA: Internal carotid artery, BA: Basilar artery, PCA: Posterior cerebral artery, VA: Vertebral artery

SAH Grading: WFNS grading scale

mRS: modified Rankin scale

SVS: Symptomatic vasospasm

Table2 : Clinical summary for perioperative management of antiplatelet agents and anticoagulants

Asp: aspirin, Clo: Clopidogrel, Cil: Cilostazol

Fig.1

a,b,c : 脳底動脈本幹に破裂脳動脈瘤を認め、動脈瘤ネックから前下小脳動脈の分岐を認めた。

d,e,f : 前下小脳動脈を温存し、計 9 本のコイルで動脈瘤を充填した。

白矢印 : 前下小脳動脈

Fig.2

a,b : 右内頸動脈上下垂体動脈分岐部瘤が破裂部位と考えられた。

c,d : Enterprise VRD 4.5mm×22mm を併用しコイル塞栓した。

e,f : 左視床出血及び脳室穿破を認めた

g : 新たに内頸動脈前壁に不整形の動脈瘤を認めた。

h,i,j : trans-cell approach にて SL-10 を瘤内に誘導し、4 本のコイルを充填し neck remnant にて手技を終了とした。

Table1 : Clinical summary of patients with stent assisted coiling for ruptured aneurysms

|        | Age/ Sex  | Location | AN size | SAH Grading | Stent device | NR, CO, BF | post OP DWI | Drainage           | Hemorrhagic complication | SVS  | mRS at 6 mo |
|--------|-----------|----------|---------|-------------|--------------|------------|-------------|--------------------|--------------------------|------|-------------|
| Case 1 | 84/male   | BA       | 6.66    | 2           | EP           | NR         | positive    | none               | none                     | none | 6           |
| Case 2 | 75/female | ICA      | 3.58    | 1           | EP           | BF         | spasm       | none               | none                     | +    | 3           |
| Case 3 | 52/female | PCA      | 11.74   | 2           | EP           | NR         | positive    | Lumbar drainage    | none                     | none | 0           |
| Case 4 | 86/female | VA       | 7       | 5           | NF           | NR         | positive    | Ventricle drainage | none                     | none | 4           |
| Case 5 | 65/femal  | ICA      | 3.13    | 2           | EP           | NR         | positive    | Ventricle drainage | Thalamic hemorrhage      | none | 1           |

ICA: Internal carotid artery, BA: Basilar artery, PCA: Posterior cerebral artery, VA: Vertebral artery

SAH Grading: WFNS grading scale

mRS: modified Rankin scale

SVS: Symptomatic vasospasm

Table2 :Clinical summary for perioperative management of antiplatelet agents and anticoagulants

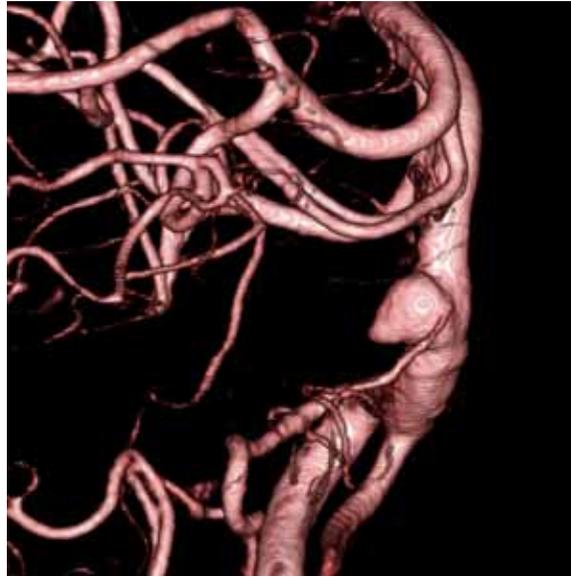
|        | pre-stenting antiplatelet agents | intra-operative heparin                           | ACT (final) | post-operative anticoagulants | post-operative antiplatelet agents |
|--------|----------------------------------|---|-------------|-------------------------------|------------------------------------|
| Case 1 | Asp 100mg, Clo 300mg             | yes (pre-stenting : 4000U, post-stenting : 2000U) | 269         | yes, heparin : 23200U/29hr    | Asp 100mg, Clo 75mg                |
| Case 2 | Asp 100mg, Clo 75mg              | yes ( pre-stenting : 2000U)                       | 271         | no                            | Clo 75mg, Cil 200mg                |
| Case 3 | Asp 200mg, Clo 300mg             | yes ( pre-stenting : 3000U)                       | 296         | yes, argatroban : 72mg/30hr   | Asp 100mg, Clo 75mg                |
| Case 4 | Asp 200mg, Clo 300mg             | no  | 273         | no                            | Asp 100mg, Cil 100mg               |
| Case 5 | Asp 100mg, Clo 300mg             | yes ( pre-stenting : 5000U)                       | 292         | yes, heparin : 1750U/3.5hr    | Clo 75mg                           |

Asp: aspirin, Clo: Clopidogrel, Cil: Cilostazol

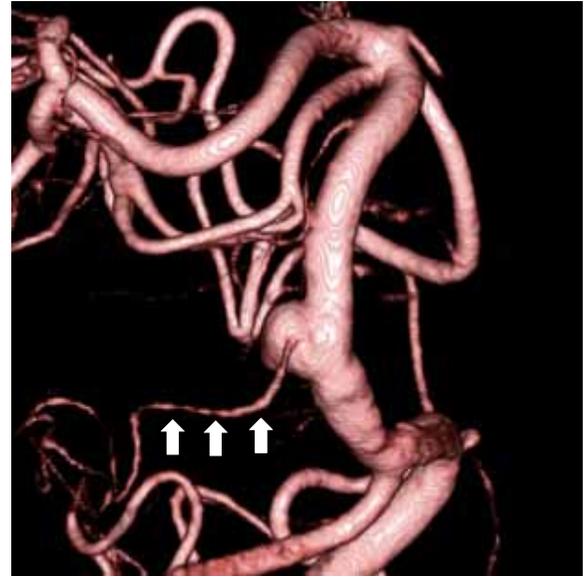
Fig.1



a



b



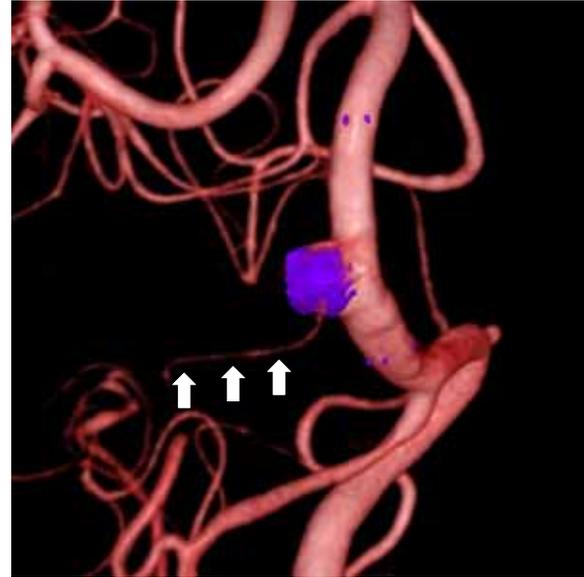
c



d



e



f

Fig.2



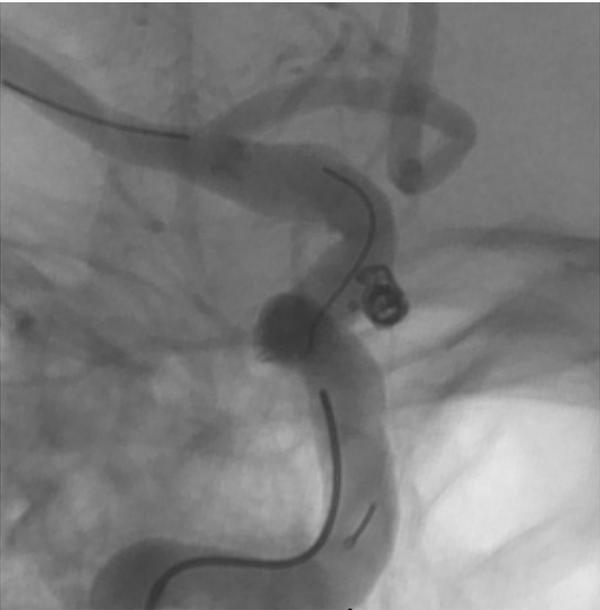
a



b



c

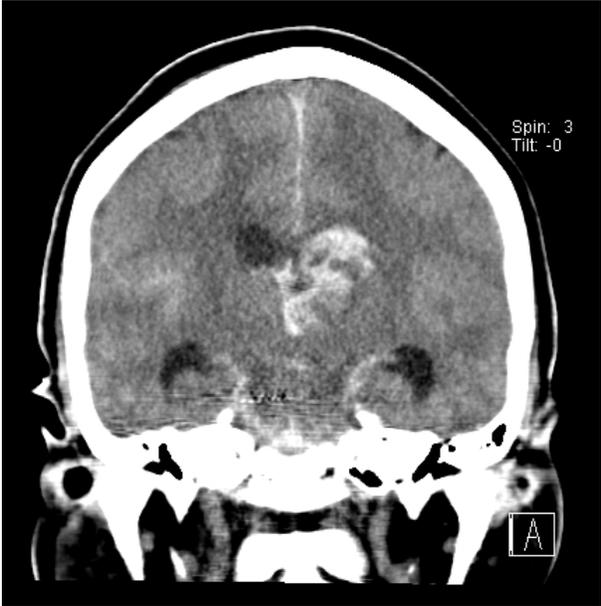


d

Fig.2

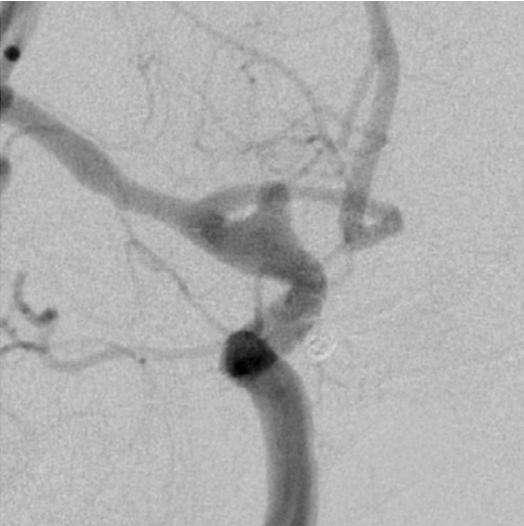


e

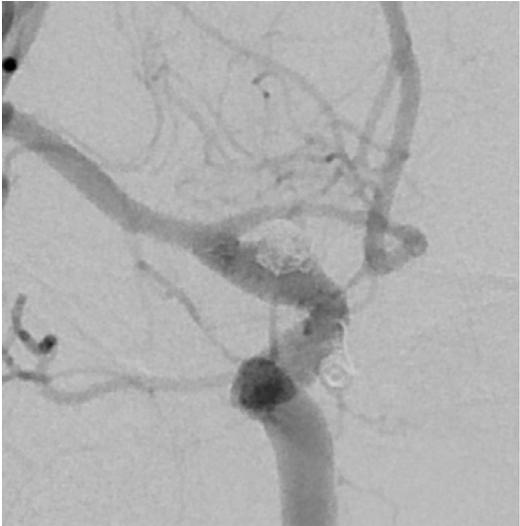


f

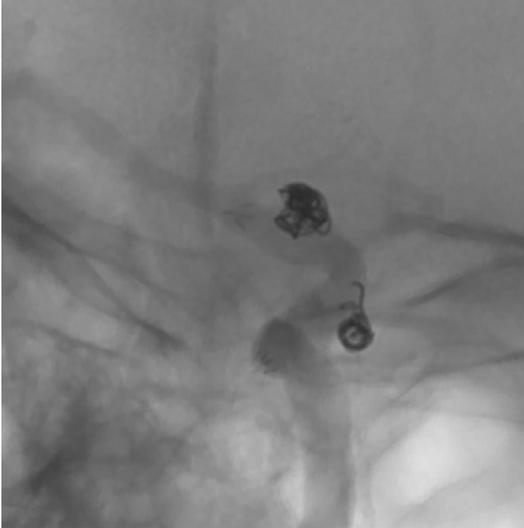
Fig.2



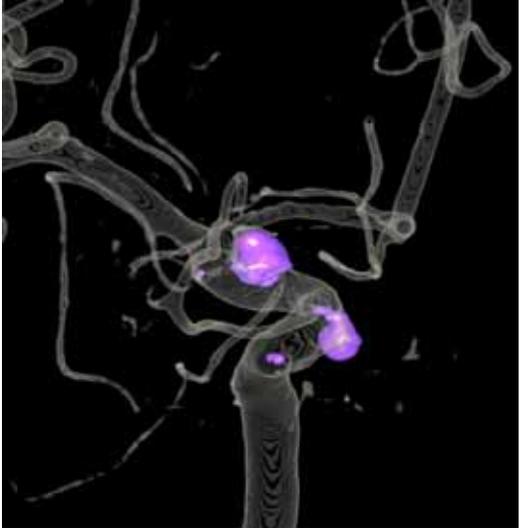
g



h



i



j