

1) 論文種別：原著

2) 論文タイトル：

破裂脳動脈瘤コイル塞栓術の手技別治療成績の比較

3) 全員の著者名：

新美淳<sup>1</sup>、上田浩太郎<sup>2</sup>、横山大騎<sup>1</sup>、田坂研太<sup>1</sup>、鶴岡淳<sup>3</sup>、根本文夫<sup>1</sup>、森脇拓也<sup>1</sup>、畑山和己<sup>1</sup>、内藤博道<sup>1</sup>

4) 著者全員の所属施設・部署：

船橋市立医療センター 脳神経外科<sup>1</sup>

国保旭中央病院 脳神経外科<sup>2</sup>

船橋市立医療センター 脳神経内科<sup>3</sup>

5) 連絡著者の氏名・連絡先：

新美 淳

所属；船橋市立医療センター 脳神経外科

住所；〒273-8588 千葉県船橋市金杉 1-21-1

電話番号；047-438-3321

メールアドレス；juniimi@hotmail.com

6) キーワード：

くも膜下出血、破裂脳動脈瘤、コイル塞栓術、手技別治療成績

7) 宣言：

本論文を、日本脳神経血管内治療学会機関紙 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。

和文要旨：

【目的】破裂脳動脈瘤コイル塞栓術において、術中脳動脈瘤再破裂や血栓塞栓症に注意を要する。Adjunctive technique を用いる事で良好な塞栓状態が期待できるが、合併症増加が危惧される。今回、破裂脳動脈瘤コイル塞栓術における手技別の治療成績を調査する。

【方法】2016年1月から2019年12月の4年間、当院にて施行された破裂脳動脈瘤コイル塞栓術連続75例を対象とした。手技別に背景因子および動脈瘤塞栓状態、術中再破裂、症候性脳塞栓症等の治療成績を後方視的に調査し、比較・検討した。

【結果】平均年齢は62.8歳、女性が57例(76.0%)。手技はsingle catheter technique (SCT)が44例(58.7%)、adjunctive technique 31例(41.3%)であった。全例ではcomplete obliteration (CO)が24例(32.0%)、neck remnant (NR)が23例(30.7%)、body filling (BF)が28例(37.3%)、術中再破裂は7例(9.3%)、症候性脳塞栓症は6例(8.0%)に認め、術後再破裂は認めなかった。SCTの3例でのみ再治療を要した。手技別比較では、SCTで症候性脳塞栓症が1例(2.3%)とadjunctive techniqueの5例(16.1%)より有意に少なかった ( $p=0.04$ )。

【結論】当院の少数例の破裂脳動脈瘤コイル塞栓術の検討において、SCTはadjunctive technique に比して症候性脳塞栓症が少なかった。手技の特徴をよく理解した上で、症例毎に適切な手技を選択する事が重要である。

諸言

くも膜下出血の管理において、破裂脳動脈瘤の再破裂予防が第一の目標となる。近年は、開頭クリッピング術と共にコイル塞栓術も有効な治療として多く施行されている。

しかし、未破裂脳動脈瘤コイル塞栓術に比して、破裂脳動脈瘤コイル塞栓術は、術中破裂や血栓塞栓症等の合併症が多い事が報告されており<sup>1)</sup>、より注意を要する。術中脳動脈瘤破裂は致命的となり得るが<sup>2)</sup>、その際にはバルーンによるフローコントロールが有用な一方、バルーンアシストに代表される **adjunctive technique** では血栓塞栓症の増加が危惧される。

今回、我々は、破裂脳動脈瘤コイル塞栓術において、各手技が用いられている特徴及び手技別の治療成績を比較・検討し、報告する。

対象と方法

2016年1月から2019年12月までの4年間、当院で破裂囊状脳動脈瘤に対し瘤内コイル塞栓術を施行した連続75例を対象とした。

脳動脈瘤塞栓術の塞栓手技は、脳動脈瘤の性状に応じて術者が決定しており、SCT、double catheter technique (DCT)、balloon assist technique (BAT)、stent assist technique (SAT) に分け、DCT、BAT および SAT を **adjunctive technique** として比較・検討した。

患者背景因子としては、年齢、性別、くも膜下出血重症度 World Federation Neurological Surgeons (WFNS) grade、脳動脈瘤部位、脳動脈瘤最大径、脳動脈瘤ネック径について比較・検討した。

脳動脈瘤塞栓術は、基本的に全身麻酔下で施行、抗血栓薬の術前投与は行わず、シース挿入後に活性化凝固時間 200～250 秒を目標に全身ヘパリン化を

行い、framing coil 挿入後に胃管より粉砕したアスピリン（100～200mg）投与を行っている。SAT では、ステント留置前に抗血小板薬 2 剤（アスピリン 100～200mg とプラスグレル 20mg）を胃管より投与している。

塞栓手技の他、distal access catheter（DAC）使用の有無、マイクロカテーテル先端形状（preshape or manual shape）についても比較・検討した。

治療成績として、塞栓術後の脳動脈瘤塞栓状態、術中脳動脈瘤再破裂、手術時の症候性脳塞栓症、症候性脳血管攣縮、水頭症、再治療の有無についても比較・検討した。ここでの症候性は、CT および MRI 検査画像に合致する新たな神経学的脱落症状の出現と定義した。また、症候性脳血管攣縮、水頭症、再治療の有無については、術後 30 日以内の死亡例は除外して検討した。

統計学的検討は IBM SPSS Statistics version 23（IBM, Armonk, NY, USA）で施行。連続変数には Mann-Whitney U 検定、名義変数にはカイ 2 乗検定を施行し、有意確立は 5%とした。

## 結果

全 75 例の平均年齢は  $62.8 \pm 14.5$  歳、女性が 57 例（76.0%）であった。くも膜下出血の WFNS grade I が 22 例（29.3%）、II が 28 例（37.3%）、III が 2 例（2.7%）、IV が 18 例（24.0%）、V が 5 例（6.7%）であった。脳動脈瘤部位は Anterior Communicating Artery Aneurysm（Acom.AN.）が最多で 32 例（42.7%）、Internal Carotid Artery-Posterior communicating Artery Aneurysm（IC-PC AN.）が 14 例（18.7%）と 2 番目に多かった。脳動脈瘤最大径は平均  $5.62 \pm 2.58$ mm、ネック径は平均  $3.21 \pm 1.32$ mm であった。

塞栓手技は、SCT 44 例（58.7%）、adjunctive technique は 31 例（41.3%）

で、その内訳は DCT 10 例 (13.3%)、BAT 18 例 (24.0%)、SAT 3 例 (4%) であった。DAC 使用は 14 例 (18.7%) で、マイクロカテーテル先端形状は *preshape* のみ使用が 40 例 (53.3%) であった。

術後塞栓状態は CO が 24 例 (32.0%)、NR が 23 例 (30.7%)、BF が 28 例 (37.3%) であった。合併症は、術中脳動脈瘤再破裂が 7 例 (9.3%)、症候性脳塞栓症が 6 例 (8.0%) であった。全例のフォローアップ期間は中央値で 467 日 (*interquartile range* 127-749) であり、術後再出血は認めなかった。術後 30 日以内の死亡は 5 例で、原因は術中再破裂 2 例、心不全 1 例、原因不明が 2 例であった。それら 5 例を除いた 70 例のうち、症候性脳血管攣縮は 11 例 (15.7%)、水頭症手術を要したのは 13 例 (18.6%)、再治療 (いずれも追加のコイル塞栓術) を要したのは 3 例 (4.3%) であった。

塞栓手技別の患者背景因子の比較では、SCT は *adjunctive technique* より平均年齢が有意に低かった (60.0 vs 66.9,  $p=0.047$ )。脳動脈瘤部位は、SCT で Acom.AN. が多く (61.4% vs 29.0%,  $p=0.006$ )、IC-PC AN. が少なく (6.8% vs 35.5%,  $p=0.002$ )、脳動脈瘤最大径が小さく (4.84mm vs 6.73mm,  $p=0.009$ )、ネック径も有意に小さかった (2.54mm vs 4.16mm,  $p<0.001$ —~~0.000~~) (Table.1a)。

DAC 使用例は非使用例より、脳動脈瘤最大径が小さく (4.41mm vs 5.90mm,  $p=0.031$ )、ネック径も有意に小さかった (2.57mm vs 3.36mm,  $p=0.029$ )。マイクロカテーテル先端形状が *preshape* 例は、IC-PC AN. が有意に少なかった (10.0% vs 28.6%,  $p=0.039$ ) (Table.1b)。

塞栓手技別の治療成績は、SCT と *adjunctive technique* で塞栓状態に有意差を認めなかった。合併症は、術中脳動脈瘤再破裂は SCT で 5 例 (11.4%)、*adjunctive technique* で 2 例 (6.5%) であり有意差は認めなかった。症候

性脳塞栓症が SCT では 1 例 (2.3%) で adjunctive technique の 5 例 (16.1%) より有意に少なく ( $p=0.04$ )、adjunctive technique の中では、BAT で 4 例 (22.2%) と多く認めた。症候性脳血管攣縮および水頭症については有意差は認めなかった。また再治療は SCT の 3 例 (7.5%) でのみ要したが、有意差は認めなかった。(Table.2a)。

DAC 使用の有無およびマイクロカテーテル先端形状での比較では、塞栓状態および合併症に有意差を認めなかった (Table.2b)。

## 考察

破裂脳動脈瘤に対するコイル塞栓術は、長期成績においても開頭クリッピング術に劣らない成績が報告されている<sup>3,4)</sup>。コイル塞栓術の治療対象の拡大や成績向上には adjunctive technique が大きく寄与していると考えられる。BAT は初期には、術中脳動脈瘤再破裂および脳塞栓症を増加させると報告されたが<sup>5,6)</sup>、その後には合併症は増加させず、むしろ良好な塞栓状態が得られるとも報告されている<sup>1,7)</sup>。本邦では破裂脳動脈瘤急性期治療ではステント使用は適応外であるものの、その使用例の報告は増加している。しかし SAT では出血性および塞栓性合併症が共に増加するため、注意を要すると報告されている<sup>8,9)</sup>。この様に、コイル塞栓術の手技別の治療成績については様々な報告が存在し、一定の見解が得られていない。

今回の我々のシリーズでは、SCT と adjunctive technique の比較において、SCT で症候性脳塞栓症が有意に少なかった。Pierot らは、破裂脳動脈瘤コイル塞栓術の血栓塞栓症の危険因子として、脳動脈瘤径が 10mm を超えるものとネック径が 4mm を超えるものをあげている<sup>10)</sup>。実際、今回のシリーズでも、SCT は adjunctive technique よりも動脈瘤径およびネック径は

有意に小さく、それ自体が脳塞栓症の合併率の違いに影響を及ぼしている可能性も考えられる。また、術後の塞栓状態および再治療については有意差を認めなかった。そのため SCT で治療可能と考えられる症例では、合併症軽減の観点から不要な adjunctive technique を避け、SCT でコイル塞栓術を施行すべきと考えられた。

しかし、症例によっては adjunctive technique が必要となる。Chung らは、未破裂脳動脈瘤および破裂脳動脈瘤を含むワイドネック瘤のシリーズで、DCT、BAT、SAT で塞栓状態および合併症に有意差を認めなかったと報告している。その中で、抗血小板薬の使用および術中母血管の虚血を回避できる DCT が最も優れていると結論付けている<sup>11)</sup>。今回のシリーズでも、adjunctive technique の DCT、BAT、SAT の 3 群間比較では、塞栓状態および合併症に有意差は認めなかった。しかし、BAT では症候性脳塞栓症が 22.2%と多く、バルーンインフレーションタイムや抗血栓療法に注意を払う必要がある。前述の様に破裂脳動脈瘤急性期治療において SAT は適応外であり、合併症が多い事も報告されており、SAT を用いるとしても DCT 及び BAT でも治療困難な症例に限られる。Zhang らは、SAT では非ステント使用群に比して治療直後の完全閉塞率は低いですが、継時的に完全閉塞率が高くなり、再開通率も低いと報告しており<sup>9)</sup>、急性期治療の際には必要以上に無理な塞栓は行わない事が重要と考えられる。また、SAT の際には抗血小板薬の投与方法が問題となるが、Ryu らは、抗血小板薬を術前投与した群の合併症は未破裂脳動脈瘤のそれと変わらないが、術後投与した群では合併症が増加したと報告している<sup>12)</sup>。本研究において SAT は 3 例のみであったが、我々はマイクロカテーテルを誘導し確実にステント留置が出来る状態になった時点で抗血小板薬 2 剤（アスピリン、プラスグレル）を胃管より投与し、プ

ラスグレルの血中濃度が上昇する 15～30 分程度待機してからステントを留置する事で、合併症は認めなかった。

DAC 使用の有無およびマイクロカテーテル先端形状では、塞栓状態および合併症に有意差を認めなかった。その中で、マイクロカテーテル先端形状に関しては、**preshape** 使用例で術中脳動脈瘤再破裂が多く、症候性脳塞栓症が少ない傾向が認められた。**Preshape** 使用例は、**adjunctive technique** が多く用いられている **IC-PC AN.**での使用が少なく、その影響で症候性脳塞栓症が少ない傾向が認められた可能性も考えられた。

また、本研究ではいずれの検討でも術中脳動脈瘤再破裂に有意差を認めなかった。術中脳動脈瘤再破裂を来した 7 例は、**Acom.AN.**が 4 例、後下小脳動脈遠位部動脈瘤が 1 例、内頸動脈瘤が 2 例と遠位に位置する脳動脈瘤に多く認められた。また塞栓手技は **SCT** 5 例、**BAT** 2 例、**DAC** なしが 5 例、マイクロカテーテル **preshape** 例が 6 例であった。再破裂の原因は、マイクロカテーテルの先端が瘤内で安定していないためにマイクロカテーテルが穿孔したのが 2 例、コイルが穿孔したのが 4 例であった。また、1 例は **BAT** でマイクロカテーテルが固定されていたためにコイルが穿孔したと推測された。マイクロカテーテルが不安定であった理由は、**preshape** の先端形状および屈曲部から先端までの長さが動脈瘤に適していなかった事が理由と考えられた。そのため、遠位部脳動脈瘤でマイクロカテーテルの操作性が不良の場合には積極的に **DAC** を使用し、当たり前の事ではあるがマイクロカテーテルの先端形状のみではなく、屈曲部から先端までの長さにも注意を払い、安易に **preshape** を使用するのではなく、母血管近位でのセカンドカーブなども考慮して必要に応じて **manual shape** を用いる事が重要であると考えられた。



本研究は単一施設における少数例の後方視的研究であり、今後のさらなる大規模研究が望まれる。

#### 結語

当院の少数例の破裂脳動脈瘤コイル塞栓術の検討において、SCTは adjunctive technique に比して症候性脳塞栓症が少なかった。手技の特徴をよく理解した上で、症例ごとに適切な手術手技を選択する事が重要である。

#### 利益相反開示

本論文に関して、開示すべき利益相反状態は存在しない。

#### 文献

- 1) Jae-Min Ahn, Jae-Sang Oh, Seok-Mann Yoon, et al: Procedure-related Complications during Endovascular Treatment of Intracranial Saccular Aneurysms. J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg 2017; 19: 162-170.
- 2) Stapleton CJ, Walcott BP, Butler WE, et al: Neurological outcomes following intraprocedural rerupture during coil embolization of ruptured intracranial aneurysms. J Neurosurg 2015; 122: 128-135.
- 3) Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, et al: The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). Lancet 2015; 385: 691-697.
- 4) Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, et al: Ten-year analysis of saccular aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial. J

Neurosurg 2019; 8: 1-6.

5) van Rooij WJ, Sluzewski M, Beute GN, et al: Procedural complications of coiling of ruptured intracranial aneurysms: incidence and risk factors in a consecutive series of 681 patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1498-1501.

6) Shapiro M, Babb J, Becske T, et al: Safety and efficacy of adjunctive balloon remodeling during endovascular treatment of intracranial aneurysms: a literature review. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 1777-1781.

7) Pierot L, Cognard C, Anxionnat R, et al: Remodeling technique for endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms had a higher rate of adequate postoperative occlusion than did conventional coil embolization with comparable safety. *Radiology* 2011; 258: 546-553.

8) Chung J, Lim YC, Suh SH, et al: Stent-assisted coil embolization of ruptured wide-necked aneurysms in the acute period: incidence of and risk factors for periprocedural complications. *J Neurosurg* 2014; 121: 4-11.

9) Zhang X, Zuo Q, Tang H, et al: Stent assisted coiling versus non-stent assisted coiling for the management of ruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis and systematic review. *J Neurointerv Surg* 2019; 11: 489-496.

10) Pierot L, Cognard C, Anxionnat R, et al: Ruptured intracranial aneurysms: factors affecting the rate and outcome of endovascular treatment complications in a series of 782 patients (CLARITY study).

Radiology 2010; 256: 916-923.

11) Chung EJ, Shin YS, Lee CH, et al: Comparison of clinical and radiologic outcomes among stent-assisted, double-catheter, and balloon-assisted coil embolization of wide neck aneurysms. Acta Neurochir (Wien) 2014; 156: 1289-1295.

12) C-W Ryu, S Park, H S Shin, 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: 1682-1688.

#### 図表の説明

Table 1: Comparison of background factors by embolization procedure (a), with or without distal access catheter and shaping of microcatheter (b)

Table 2: Comparison of treatment results by procedure (a), with or without distal access catheter and shaping of microcatheter (b). In symptomatic vasospasm, hydrocephalus and re-treatment, 70 patients were studied except for 5 patients who died within 30 days after coil embolization (\*).

**Table 1** Comparison of background factors by embolization procedure (a), with or without distal access catheter and shaping of microcatheter (b)

(a)	SCT		Adjunctive technique			p value	
	n = 44	n = 31	DCT (10)	BAT (18)	SAT (3)		
Age (yo)	60.0 ± 14.6	66.9 ± 13.4	64.0 ± 14.2	68.1 ± 13.0	70.0 ± 10.2	0.047	
Sex	female	33 (75.0%)	24 (77.4%)	8 (80.0%)	13 (72.2%)	3 (100%)	0.809
WFNS grade I, II		30 (68.2%)	20 (64.5%)	6 (60.0%)	12 (66.7%)	2 (66.7%)	0.740
AN site	Acom/ACA	27 (61.4%)	9 (29.0%)	4 (40.0%)	5 (27.8%)	0	0.006
	IC-PC	3 (6.8%)	11 (35.5%)	4 (40.0%)	6 (33.3%)	1 (33.3%)	0.002
	ICA	5 (11.4%)	3 (9.7%)	0	3 (16.7%)	0	0.565
	MCA	1 (2.3%)	2 (6.5%)	0	2 (11.1%)	0	0.370
	VA/BA	6 (13.6%)	5 (16.1%)	1 (10.0%)	2 (11.1%)	2 (66.7%)	0.507
	Other	2 (4.5%)	1 (3.2%)	1 (10.0%)	0	0	–
AN maximum diameter (mm)	4.84 ± 1.61	6.73 ± 3.21	7.79 ± 3.12	6.42 ± 3.12	5.09 ± 2.94	0.009	
AN neck diameter (mm)	2.54 ± 0.79	4.16 ± 1.34	3.96 ± 1.16	4.17 ± 1.41	4.73 ± 1.30	<0.001	

  

(b)	Distal access catheter			Shaping of microcatheter			
	+ (14)	+ (61)	p value	Pre-shape (40)	Manual (35)	p value	
Age (yo)	69.4 ± 14.8	61.3 ± 14.0	0.060	61.6 ± 15.2	64.3 ± 13.5	0.398	
Sex	female	12 (85.7%)	45 (73.8%)	0.285	30 (75.0%)	27 (77.1%)	0.828
WFNS grade I, II		9 (64.3%)	41 (67.2%)	0.533	28 (70.0%)	22 (62.9%)	0.513
AN site	Acom/ACA	8 (57.1%)	28 (45.9%)	0.448	22 (55.0%)	14 (40.0%)	0.195
	IC-PC	1 (7.1%)	13 (21.3%)	0.204	4 (10.0%)	10 (28.6%)	0.039
	ICA	1 (7.1%)	7 (11.5%)	0.537	5 (12.5%)	3 (8.6%)	0.434
	MCA	0	3 (4.9%)	0.533	1 (2.5%)	2 (5.7%)	0.449
	VA/BA	2 (14.3%)	9 (14.8%)	0.665	5 (12.5%)	6 (17.1%)	0.571
	other	2 (14.3%)	1 (1.6%)	–	3 (7.5%)	0	–
AN maximum diameter (mm)	4.41 ± 1.83	5.90 ± 2.64	0.031	6.03 ± 3.01	5.16 ± 1.86	0.300	
AN neck diameter (mm)	2.57 ± 0.93	3.36 ± 1.35	0.029	3.01 ± 1.12	3.44 ± 1.49	0.358	

ACA: anterior carotid artery; Acom: anterior communicating; AN: aneurysm; BA: basilar artery; BAT: balloon-assisted technique; DCT: double catheter technique; IC-PC: internal carotid-posterior communicating; ICA: internal carotid artery; MCA: middle cerebral artery; SAT: stent-assisted technique; SCT: single catheter technique; VA: vertebral artery; WFNS: World Federation Neurological Surgeons

**Table 2** Comparison of treatment results by procedure (a), with or without distal access catheter and shaping of microcatheter (b).

(a)		SCT		Adjunctive technique			p value
		n = 44/40*	n = 31/30*	DCT (10)	BAT (18/17*)	SAT (3)	
Result of embolization	CO	15 (34.1%)	9 (29.0%)	3 (30.0%)	5 (27.8%)	1 (33.3%)	0.644
	NR	16 (36.4%)	7 (22.6%)	3 (30.0%)	4 (22.2%)	0	0.202
	BF	13 (29.5%)	15 (48.4%)	4 (40.0%)	9 (50.0%)	2 (66.7%)	0.097
Intraoperative re-rupture		5 (11.4%)	2 (6.5%)	0	2 (11.1%)	0	0.384
Symptomatic cerebral embolism		1 (2.3%)	5 (16.1%)	1 (10.0%)	4 (22.2%)	0	0.041
Symptomatic vasospasm*		8 (20.0%)	3 (10.0%)	2 (20.0%)	1 (5.9%)	0	0.212
Hydrocephalus*		8 (20.0%)	5 (16.7%)	1 (10.0%)	4 (23.5%)	0	0.723
Re-treatment*		3 (7.5%)	0	0	0	0	0.180

  

(b)		Distal access catheter			Shaping of microcatheter		
		+ (14/12*)	– (61/58*)	p value	Pre-shape (40/37*)	Manual (35/33*)	p value
Result of embolization	CO	2 (14.3%)	22 (36.1%)	0.101	11 (27.5%)	13 (37.1%)	0.372
	NR	5 (35.7%)	18 (29.5%)	0.437	12 (30.0%)	11 (31.4%)	0.894
	BF	7 (50.0%)	21 (34.4%)	0.277	17 (42.5%)	11 (31.4%)	0.323
Intraoperative re-rupture		2 (14.3%)	5 (8.2%)	0.389	6 (15.0%)	1 (2.9%)	0.077
Symptomatic cerebral embolism		2 (14.3%)	4 (6.6%)	0.311	1 (2.5%)	5 (14.3%)	0.073
Symptomatic vasospasm*		3 (25.0%)	8 (13.8%)	0.281	4 (10.8%)	7 (21.2%)	0.233
Hydrocephalus*		3 (25.0%)	10 (17.2%)	0.391	5 (13.5%)	8 (24.2%)	0.249
Re-treatment*		0	3 (5.2%)	0.564	2 (5.4%)	1 (3.0%)	0.543

\*In symptomatic vasospasm, hydrocephalus and re-treatment, 70 patients were studied except for 5 patients who died within 30 days after coil embolization. BAT: balloon-assisted technique; BF: body filling; CO: complete obliteration; DCT: double catheter technique; NR: neck remnant; SAT: stent-assisted technique; SCT: single catheter technique