

JNET 特集号

「我が国における Flow Diverter の幕開け」

6. 世界の現状

ロナルドレーガン UCLA メディカルセンター神経血管内治療部

立嶋智

Ronald Reagan UCLA Medical Center, Interventional Neuroradiology

757 Westwood Plaza

Ste2129

Los Angeles, CA, USA 90095-7437

stateshi@ucla.edu

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。

JNET 特集号

「我が国における Flow Diverter の幕開け」

世界の現状

和文要旨

Flow Diverter の登場は脳動脈瘤治療に大きな変革をもたらし、選択肢の一つとして確固たる地位を築いた。従来のコイル塞栓術の対象となる動脈瘤でも、根治性の高い Flow Diverter 治療が適切だと考えられる症例が存在する。Flow Diverter 治療の真の適応を探求する試みの一つとして、北米を中心に FIAT 試験や PREMIRE 試験等が進行中である。また、次世代デバイスの開発も続けられており、インプラントやデリバリーシステムに形状的な工夫を加える改良だけでなく、生体適合性を高めるコーティングの開発等が進められている。厳格な科学的検証と技術革新を積み重ねることにより、Flow Diverter 治療の役割は今後一層増していく事が考えられる。

Flow Diverter の登場は、欧米における脳動脈瘤治療に大きな変革をもたらした。医療機器承認に要する時間が短い欧州では、適応外使用も含めた多くの Flow Diverter 治療実績を積み重ねてきており、現在欧州では Silk (Balt)、Pipeline (Medtronic)、Surpass (Stryker)、FRED (Microvention)、p64 (Phenox) など、多様な Flow Diverter が使用可能である^{1, 2, 3, 4, 5)}。欧州での Flow Diverter 治療適応は広い傾向にあり、小型瘤や分岐部瘤への使用報告が散見される。それに比べ、米国食品医薬品局は比較的厳格な医療機器承認過程を要求することから、2016 年現在、米国においては Pipeline のみ使用可能である。米国においても Flow Diverter を積極的に使用する施設は多いが、全国平均で判断

する限り欧州よりも適応範囲は厳格で狭い。塞栓により動脈瘤自体を補強する事に重きを置いた治療から、根本的な病因である損傷した親動脈の補強修復へと治療戦略が大きく変化する中、Flow Diverter について偏った学説や治療論を説く文献も多い。本稿では臨床医学的な観点から見て合理的かつ中立性の高いと考えられる見解をまとめ、施設経験や北米の現状を中心に解説する。

実臨床における Pipeline

Pipeline を中心とした Flow Diverter の臨床使用に際しては、主要臨床試験の成績について精通している必要がある。Pipeline for Uncoilable or Failed Aneurysms (PUFs) Trial は最大径 10mm 以上、ネック長 4mm 以上の未破裂内頸動脈瘤を対象とした、歴史的対照群を用いた前向き単一群多施設共同試験である⁶⁾。歴史的対照群として、大型内頸動脈瘤の手術及び血管内治療に関連する論文や抄録が解析され、治療後 180 日目の動脈瘤完全閉塞の割合が 50%以上、重篤な有害事象（NIHSS が 4 点以上悪化する脳卒中もしくは死亡）が 20%以下という有効性と安全性の評価基準が設定された。約半数が錐体部から海綿静脈洞部、残りほとんどが傍前床突起部であった。対象となった 106 動脈瘤の平均最大径は 18.2 ミリと極めて大型であったにも関わらず、180 日と 1 年後の動脈瘤完全閉塞率はそれぞれ 82%と 86%と高い有効性を示した。重篤な有害事象は 5 症例 6 件（5.9%）と安全評価基準を下回った。この成功により、Flow Diverter 治療は広く認知され、その適応は飛躍的に広がった。

そのような中で、PUFs Trial の結果を誤解、もしくは拡大解釈することにより、Flow Diverter の過剰使用が少なからず行われている。もっとも多い誤解は、PUFs Trial で得られた 5.6%の安全評価基準を、周術期合併症率として扱うことである⁶⁾。PUFs Trial の安全評価基準は一般に用いられる“重篤な有害事象”よりも更に範疇を絞った定義をしており、後ろ向き研究の治療成績として汎用される合併症率と直接比較することはできない。実際、厳格な実施計画のもと施行された PUFs Trial では、大小を含めた全ての合併症の発生率が 20%を超えてい

る。当院の施設経験を見ても、PUFs Trial と同様の定義による重篤な有害事象の発生率は6%だが、Pipeline 留置治療に伴う全ての周術期合併症率を含めると15%になる⁷⁾。

Pipeline 市販後多施設後ろ向き研究、IntrePED は、米国における現在の Pipeline の実臨床を的確に反映した試験である[8]。17施設から793症例、906個の動脈瘤が登録され、米国で適応外使用となる前方循環の小型動脈瘤、破裂動脈瘤、そして椎骨脳底動脈瘤も含まれている。IntrePED では Pipeline 治療の合併症率は動脈瘤の大きさに比例して大きくなることが示されており（10mm 以上では9.5%、10mm 以下では4.8%）、小型や中型瘤への適応拡大を支持する結果となった。反面、重要な穿通枝が多い後方循環の有害事象発生率は前方循環より高い傾向がある。当院の施設経験でも、中大脳動脈や内頸動脈遠位部の穿通枝の虚血性合併症を経験しており、重要穿通枝の多い領域での使用には慎重な適応判断を要する^{7,9)}。

IntrePED では Pipeline を急性期破裂瘤に使用した場合の有害事象発生率が、未破裂瘤に比較にして明らかに高い事が示された。側副血行の乏しい解離性破裂瘤等に Pipeline 治療を行った症例報告が散見されるが、治療適応や治療介入時期を含め、いまだ議論の余地がある。当院では急性期の Pipeline 使用を避ける方針を取っている。血压管理や部分コイル塞栓等により急性期の再破裂を防ぎ、破裂から2週間以降に Pipeline を含めた Flow Diverter 治療を考慮する。

IntrePED では Pipeline 留置後の動脈瘤破裂を0.6%で認めているが、その全てが最大径10mm以上の動脈瘤であった。10mm以下の大きさの動脈瘤、瘤内コイル塞栓を併用した動脈瘤での Pipeline 留置後破裂を認めていない。Flow Diverter 留置後の動脈瘤の破裂については諸説存在するが、硬膜内の大型瘤ではコイル併用を考慮する根拠の一つとして臨床的意義が大きい。Pipeline 留置後破裂は周術期に最も起こり易く、留置後半年以降の破裂は稀である^{7,8)}。統計学的な有意差にはいたっていないが、当院の経験では、後方循環の大型動脈瘤で Pipeline 留置後破裂が多い傾向を認めている。

PREMIER 試験

米国における Pipeline2 及び Pipeline Flex の適応症例は、後交通動脈より近位で最大径 10mm 以上の未破裂内頸動脈瘤である。後方循環や後交通動脈瘤を含むそれより遠位の動脈瘤は適応外となる。しかし、実臨床においては後方循環や後交通動脈より遠位の動脈瘤や、10mm 以下の小型の動脈瘤に対しても Pipeline 留置が行われており、適応外使用率は大凡 30 から 40%になると考えられている。そのような実情を踏まえ、Pipeline の臨床適応の拡大を目的とした、Prospective Study on Embolization of Intracranial Aneurysms With Pipeline™ Embolization Device (PREMIER) 試験が施行されている。多施設前向き単一群試験（米国内 26 施設、米国外 2 施設）で、141 症例の登録が予定されている。22 歳から 80 歳までの前方循環及び後方循環にワイドネックの動脈瘤（ネック径 4mm 以上、もしくはドームネック比 1.5 以下）を有する患者が対象となる。主要評価項目は 50%以上の親動脈狭窄を伴わない 1 年後の動脈瘤完全閉塞であり、安全評価項目は 1 年以内の脳卒中及びそれに伴う死亡となっている。2014 年 7 月から症例登録が開始されており、2017 年 2 月までには主要評価項目の結果が得られる予定である。

Flow Diverter とコイル治療の使い分け

Flow Diverter 治療の最大の利点は、一度完全閉塞した動脈瘤の再発が無いことも含めた長期血管撮影成績の高さである。その反面、治療から動脈瘤の完全閉塞に至るまで一定の期間を要し、僅かながら完全閉塞に至らない瘤がある事が欠点と言える。また、一度 Flow Diverter を留置してしまうと、そのような残存瘤に対して瘤内塞栓の治療選択肢が奪われる事になる。周術期の問題点としては、コイル塞栓術に対して比較的高い有害事象の発生率が挙げられる。コイル塞栓術の最大の利点は治療終了直後から得られ破裂予防効果であるが、親動脈の損傷が激しい症例や大型瘤では長期血管撮影成績が満足できるものではない。Flow

Diverter とコイル塞栓術の利点と欠点を比較すると、紡錘状動脈瘤や最大径が大きな動脈瘤においては前者、比較的小さく瘤内塞栓が容易な場合は後者という使い分けができる。しかし、ステント併用のコイル塞栓が必要となる傍前床突起部の中型瘤や、複数の小型動脈瘤が隣接している症例など、治療の難易度や根治性を考慮する時、どちらの治療が最善かは意見が分かれる。いずれの治療方法でも治療可能な場合、最終的には前向き臨床試験により最善の方法論を探る必要がある。その試みの一つとして、カナダのグループを中心に Flow Diversion In Aneurysm Trial (FIAT) が進行中である¹⁰⁾。FIAT ランダム化試験とレジストリー試験の両方が併行して行われており、ランダム化試験では Flow Diverter に対して 1) 保存治療、2) コイル塞栓術、3) 親動脈閉塞術、4) 開頭クリッピングもしくはバイパス術が比較対象となる。18 歳から 75 歳までの前方循環と後方循環両方の動脈瘤患者が対象となり、術者が Flow Diverter の適応と判断すれば、最大径 10mm 未満の動脈瘤も登録可能である。2011 年 4 月より登録が開始されており、2017 年 4 月には試験結果が公表される予定である。

当院にて Flow Diverter (Pipeline2 及び Pipeline Flex) が留置された症例の内、32% が最大系 10mm 未満の動脈瘤に対する適応外使用であった。コイル塞栓術後の再開通症例、傍前床突起部に複数の小型瘤を有する症例への使用が多い。動脈瘤の最大径に関わらず、親動脈損傷範囲が広汎に及ぶと判断される症例では、Flow Diverter を積極的に考慮するのが当院の方針である (図 1A-D)。

抗血小板療法と有害事象

表面被覆率の高い Flow Diverter を留置した後の術後管理の中で、抗血小板剤の果たす役割は大きい。血小板凝集能の個体差を考慮し、血小板凝集能検査に基づいた至適抗血小板療法を行う必要性については賛否両論存在し、PITA や PUF5 などの臨床試験においては血小板凝集能検査を行わなくても一定の安全性が示された。当院の Flow Diverter (Pipeline2 及び Pipeline Flex) の周術期虚血性合併症と血小板凝集能の関係を調べたところ、ADP 凝集のカットオフ値が 49%、ADP 凝集 50 から 75% の症例群で有意 ($p=0.05$) に虚血性合併症率が低下することが

示されている⁷⁾。実質的に患者への侵襲が無い血液検査で一定の合併症率軽減の可能性があるのであれば、対費用効果を考慮しても血小板凝集能検査は行うべきであるというのが筆者の意見である。

当院ではFlow Diverter 留置の最低3日前からアスピリン 325mg/日、クロピドグレル 75mg/日を使用している。Flow Diverter 留置当日に血小板凝集能検査としてADP凝集 (Adenosine diphosphate induced % inhibition)、もしくはPRU (P2Y12 reactivity unit)を測定し、クロピドグレル低反応性の患者には増量や代替薬への切り替えを行っている。明らかなアスピリン低反応性の患者へのFlow Diverter 留置を行った経験はない。アスピリンとクロピドグレルの2剤併用は6ヶ月継続し、動脈瘤の閉塞状況に応じてアスピリン単剤へと変更する。留置から1年後、アスピリンの用量を325mgから81mg (Baby Aspirin) へと変更し、生涯服用することを推奨している。

抗血小板剤使用において問題となるのが出血性合併症である。抗血小板剤2剤併用の長期化は、動脈瘤の血栓化から治癒への創傷治癒を遅延させる可能性もあり、症例毎の適切な判断が求められる。当院でFlow Diverter 留置を行った症例118例の内、抗血小板剤使用に関連すると思われる脳実質内出血を2例経験している。一例は留置側、もう一例は留置対側の出血で、うち一例はmRS6の転帰となっている。出血性合併症と血小板凝集能の関係についても検討を行っているが、両者の間に明らかな相関を認めていない。ただ、クモ膜下出血を除く重篤な頭蓋内出血例は、全例において穿刺部血腫形成や消化管出血等、抗血小板剤使用に伴う何らかの出血性有害事象を併発していた ($p < 0.01$)。さらなる症例蓄積により、再検討をする必要がある。

次世代デバイス

先に述べたように、出血性合併症という観点から見ても、Flow Diverter治療における抗血小板剤への過度の依存は好ましくない。その反面、Silk、Pipeline1、Pipeline2及びPipeline Flex、Surpass、FREDと様々なFlow Diverterが登場する中で、次第に表面被覆率が高くなる傾向を認める。Flow Diversion効果が高まる

事は想像に容易いが、表面被覆率とステント内血栓形成には一定の相関がある¹¹⁾。

そのような中、コーティング等の技術を用いて金属表面の生体適合性を変化させ、抗血小板剤への依存度を軽減しようという試みがある。その一つがPipeline Flex Shieldであり、Pipelineを構成するワイヤーに細胞膜の構成成分を模倣したホスホリルコリンによるコーティング (Shield Technology) を施すことで、インビトロの実験では血栓性を低下させることに成功している¹¹⁾。Shield Technologyのコーティングの厚さはわずか3nmであり、デバイスの留置性能や挙動には影響を与え無い。2015年3月より欧州において50例の単一群前向き観察研究、Pipeline Flex Embolization Device With Shield Technology Clinical Studyが行われ、既に症例登録を終えている。安全性を主要評価項目にしており、抗血小板剤は単剤ではなく標準治療に準じた2剤併用である。初期解析結果が欧州の学会で発表されているが、既存のPipeline Flexと比較して、Shield Technologyを施す事による弊害は報告されていない。

表面被覆率を高めながらも血栓性を減らし、抗血小板剤への依存度を低下させることで、Flow Diverter 治療の適応は更に広がる可能性がある。このような次世代デバイスがもたらす飛躍的な性能向上には、大きな期待が寄せられている。

まとめ

着実な臨床実績を重ねることで、Flow Diverter は動脈瘤治療の一選択肢として一定の地位を獲得してきた。欧米において様々な次世代デバイスが開発される中、FIAT 試験やPREMIER 試験のような、Flow Diverter 治療の真の適応を探る試みも始まっている。日本においてもFlow Diverter の治療適応を遵守し、適応外使用が必要と判断される症例では文献的もしくは医学的な正当性を証明し、後の検証に耐え得る臨床実績を積み上げて行く事が肝要である。

文献

- 1) **Leonardi M**, Cirillo L, Toni F, et al. Treatment of intracranial aneurysms using **flow-diverting silk stents (BALT)**: a single centre experience. *Interv Neuroradiol.* 2011;17:306–15.
- 2) Nelson PK, Lylyk P, Szikora I, et al. The **pipeline** embolization device for the intracranial treatment of aneurysms trial. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32:34–40
- 3) Briganti F, Leone G, Marseglia M, et al. p64 Flow Modulation Device in the treatment of intracranial aneurysms: initial experience and technical aspects. *J Neurointerv Surg* 2016 ;8:173–80
- 4) Kocer N, Islak C, Kizilkilic O, et al. Flow Re-direction Endoluminal Device in treatment of cerebral aneurysms: initial experience with short-term follow-up results. *J Neurosurg.* 2014;120:1158–71
- 5) De Vries J, Boogaarts J, Van Norden A, et al. New generation of Flow Diverter (Surpass) for unruptured intracranial aneurysms: a prospective single-center study in 37 patients. *Stroke* 2013; 44:1567–77
- 6) **Becske T**, **Kallmes DF**, Saatci I, et al. Pipeline for uncoilable or failed aneurysms: results from a multicenter clinical trial. *Radiology.* 2013;267:858–68
- 7) Raychev R, Tateshima S, Vinuela F, et al. Predictors of thrombotic complications and mass effect exacerbation after pipeline embolization: the significance of adenosine diphosphate inhibition, fluoroscopy time, and aneurysm size. *Interv Neuroradiol.* 2016;22:34–41

- 8) Kallmes DF, Hanel R, Lopes D, et al. International retrospective study of the pipeline embolization device: a multicenter aneurysm treatment study. AJNR Am J Neuroradiol. 2015; 36 :108-15.
- 9) Takemoto K, Tateshima S, Golshan A, et al. J Neurointerv Surg. 2014;6(6):432-8
- 10) Raymond J, Darsault TE, Guilbert F, et al. Flow diversion in aneurysms trial: the design of the FIAT study. Interv Neuroradiol. 2011;17:147-53
- 11) Girdhar G, Li J, Kostousov L, Wainwright J, et al. In-vitro thrombogenicity assessment of flow diversion and aneurysm bridging devices. J Thromb Thrombolysis. 2015;40:437-43

個人利益相反開示 2015-2016

コンサルタント : Medtronic/Covidien/ev3 Neurovascular, Stryker Neurovascular, Blockade Medical, Penumbra Inc., Century Medical Inc., Reverse Medical/Medtronic, Lazarus Effect/Medtronic, Silkroad Medical

プロクター : Pipeline Flex/Pipeline2, Medtronic/Covidien/ev3 Neurovascular

アドバイザーボード : PulsarVascular

研究機材支援 : Medtronic/Covidien/ev3 Neurovascular

施設利益相反開示 2015-2016

フェローシッププログラム支援 : Medtronic/Covidien/ev3 Neurovascular,
Codman, Microvention/Terumo

図 1A: 左内頸動脈撮影、側面像。 両側内頸動脈傍前床突起部多発性動脈瘤の患者。右側はネックブリッジステントを用いたコイル塞栓にて治療済み。左傍前床突起部は膨隆し、最大径 6.5mm の紡錘状動脈瘤を形成。後壁には 1.5mm の小型瘤を認める。

図 1B: 左内頸動脈撮影、左前方斜位。左傍前床突起部の紡錘状動脈瘤の不整な形状が確認できる。経過観察中に瘤の成長を認め、Pipeline 留置による治療を行った。

図 1C: Pipeline 留置直後の左内頸動脈撮影側面像。左内頸動脈傍前床突起部から海綿静脈洞部に Pipeline が留置されている。留置前に比べ紡錘状動脈瘤への造影剤流入は減少したが、後壁の小型瘤では変化を認めない。

図 1D : Pipeline 治療から半年の左内頸動脈側面像。紡錘状動脈瘤、小型囊状動脈両方の完全閉塞を確認した。



図1A:左内頸動脈撮影、側面像。 両側内頸動脈傍前床突起部多発性動脈瘤の患者。 右側はネックブリッジステントを用いたコイル塞栓にて治療済み。左傍前床突起部は膨隆し、最大径6.5mmの紡錘状動脈瘤を形成。後壁には1.5mmの小型瘤を認める。

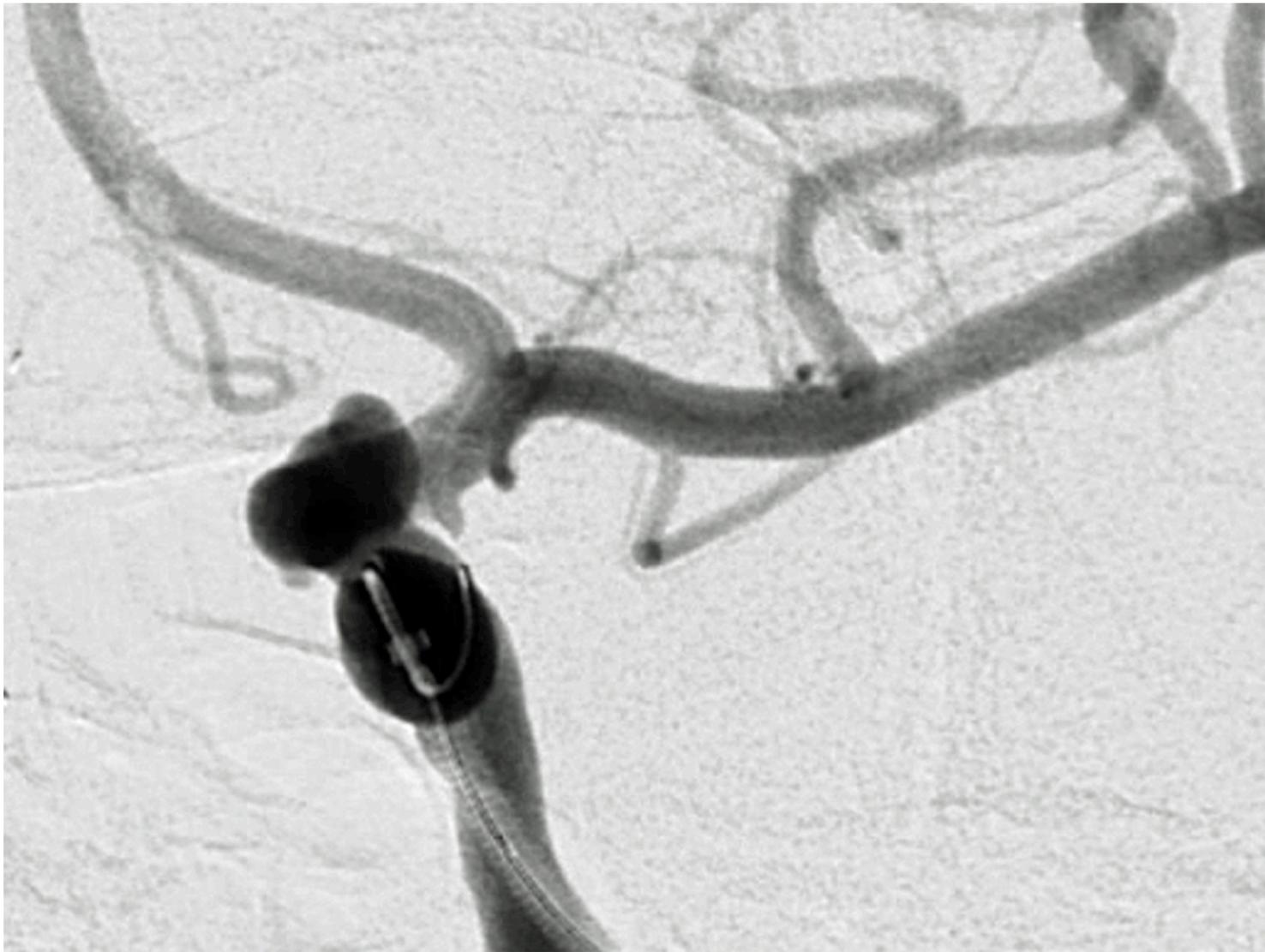


図1B:左内頸動脈撮影、左前方斜位。左傍前床突起部の紡錘状動脈瘤の不整な形状が確認できる。経過観察中に瘤の成長を認め、Pipeline留置による治療を行った。



図1C: Pipeline留置直後の左内頸動脈撮影側面像。左内頸動脈傍前床突起部から海綿静脈洞部にPipelineが留置されている。留置前に比べ紡錘状動脈瘤への造影剤流入は減少したが、後壁の小型瘤では変化を認めない。



図1D: Pipeline治療から半年の左内頸動脈側面像。紡錘状動脈瘤、小型囊状動脈両方の完全閉塞を確認した。