

抗血栓薬の追加が奏功した脳動脈瘤塞栓術中 血栓塞栓症の1例

竹上徹郎¹⁾ 今井啓輔²⁾ 梅澤邦彦³⁾ 木村聡志³⁾ 荻田庄吾³⁾ 濱中正嗣²⁾ 池田栄人¹⁾

A case of thromboembolic complication during coil embolization for unruptured aneurysm successfully treated with additional antithrombotic agent

Tetsuro TAKEGAMI¹⁾ Keisuke IMAI²⁾ Kunihiko UMEZAWA³⁾ Satoshi KIMURA³⁾
Shogo OGITA³⁾ Masashi HAMANAKA²⁾ Eito IKEDA¹⁾

1) Department of Emergency, Acute Stroke Care Center, Kyoto First Red Cross Hospital

2) Department of Neurology, Acute Stroke Care Center, Kyoto First Red Cross Hospital

3) Department of Neurosurgery, Acute Stroke Care Center, Kyoto First Red Cross Hospital

●Abstract●

Objective: We report a case of thrombosis as a complication of unruptured aneurysm coil embolization successfully treated by additional use of antithrombotic agent.

Case presentation: An aneurysm of the right basilar-anterior inferior cerebellar artery (AICA) was incidentally revealed in a 66-year-old woman. The aneurysm was successfully embolized using coils, but thrombosis occurred at the AICA. After additional administration of heparin, Clopidogrel, and Ozagrel sodium, the AICA was recanalized. Fortunately, there was no ischemic complication and the patient was discharged without any neurological deficit.

Conclusion: The additional use of anti-thrombotic agents was effective therapy for thromboembolic complications of unruptured aneurysm coil embolization.

●Key Words●

aneurysm, anti thrombotic agent, complication

1) 京都第一赤十字病院 急性期脳卒中センター 救急科 (Received October 10, 2012 : Accepted May 17, 2013)
2) 京都第一赤十字病院 急性期脳卒中センター 脳神経脳卒中科
3) 京都第一赤十字病院 急性期脳卒中センター 脳神経外科
<連絡先: 竹上徹郎 〒605-8101 京都市東山区本町 15-749 E-mail: tetsuro-takegami@kyoto1-jrc.org>

緒言

脳動脈瘤のコイル塞栓術の合併症として血栓塞栓、動脈瘤穿孔や破裂、親血管閉塞、コイル逸脱や血管攣縮などがある。この中で血栓塞栓症が最も多く、未破裂脳動脈瘤コイル塞栓術合併症の半分以上を占める²⁾。このたび、我々は未破裂脳動脈瘤コイル塞栓術中に生じた血栓塞栓症に対して、抗血栓薬の追加により血栓塞栓を消失させ、神経症状なく治療できた症例を経験したので報告する。

症例呈示

患者：66歳，女性。

主訴：未破裂脳動脈瘤。

現病歴：脳ドックで多発脳動脈瘤を指摘され当科受診。3D-CT angiographyにて右中大脳動脈と右脳底動脈-前下小脳動脈 (anterior inferior cerebellar artery ; AICA) 分岐部に未破裂脳動脈瘤が認められた。脳動脈瘤治療希望が大変強く、後者の瘤に対する血管内治療を特に希望され入院となった。

現症：神経学的に異常なく、血液生化学検査でも異常を認めなかった。術前の血管造影検査で未破裂脳動脈瘤の



Fig. 1
Left vertebral angiogram demonstrates the aneurysm of the right basilar-anterior inferior cerebellar artery (AICA).

大きさは 3.5 mm × 2.5 mm × 2.0 mm であった (Fig. 1).
脳血管内手術: 5 日前よりバイアスピリン 100 mg とシロスタゾール 200 mg を投与した. 局所麻酔下に右大腿動脈に 6Fr シースを留置, ヘパリン 5000 単位を投与することで activated clotting time (ACT) を 278 秒とし, 以後 1 時間おきにヘパリン 1000 単位を追加投与した. 6Fr Launcher (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) を左椎骨動脈に進め, その中を Excelsior SL-10 (Stryker, Kalamazoo, MI, USA) と HyperGlide (eV3 Covidien, Irvine, CA, USA) を進めた. マイクロカテーテルを動脈瘤内に留置後, balloon assist technique を用いて DELTAPLUSH (Cordis Endovascular, Johnson & Johnson, Miami, FL, USA) の 2.5 mm × 4 cm と 1.5 mm × 1 cm の計 2 本コイルを留置した. その時点で AICA が描出されていたが, 動脈瘤が造影されなくなったため終了すべく慎重に SL-10 を抜去したところ, コイルの一部が AICA に少し突出した. 直後の造影では AICA 描出に問題なかったが, 15 分後にコイルに血栓が付着し, 最終的には AICA が描出されなくなった (Fig. 2). ただちに細胞外液 500 mL を急速点滴するとともに,

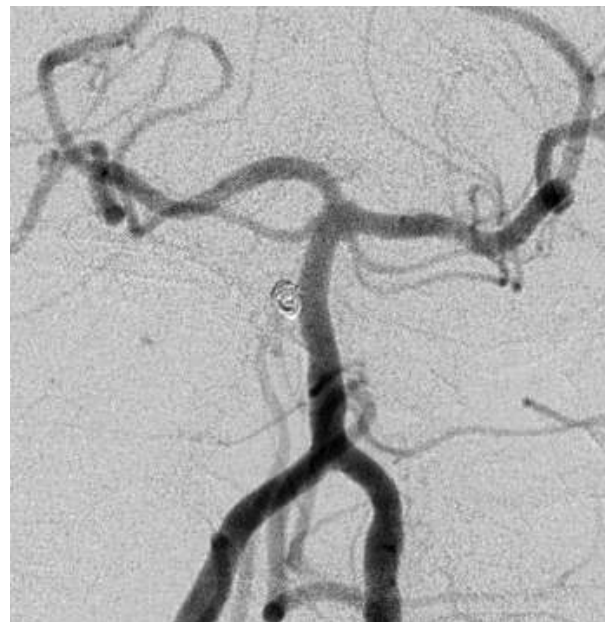


Fig. 2
Post-coiling angiogram demonstrates thromboembolism of the right AICA.

ACT を再検すると 212 秒であったためヘパリン 2000 単位を追加することで ACT を 302 秒とした. 再度造影するも AICA の描出はなく, オザグレルナトリウム 80 mg, クロピドグレル 300 mg (loading dose) とエダラボン 40 mg を投与した. 血栓は徐々に消失し, 30 分間経過すると AICA も描出され始めた (Fig. 3). 最終的に血栓は消失し, AICA の描出も正常化したため手技を終了した (Fig. 4). 術直後の頭部 CT にて頭蓋内出血がないことを確認し, アルガトロバン点滴を 3 日間, オザグレルナトリウム点滴を 5 日間継続した. 術翌日と 4 日後に MRA 検査を行い, AICA 描出が良好であることを確認した. バイアスピリン 100 mg, シロスタゾール 200 mg, クロピドグレル 75 mg を 3 ヶ月間継続した. その時点で血管造影検査を再検し, 動脈瘤の完全閉塞と AICA の描出を確認した後, 抗血小板薬を 3 剤とも終了した (Fig. 5). 1 年後の血管造影検査でも状態に変化はなかった.

考 察

未破裂脳動脈瘤コイル塞栓術の虚血性合併症は 3.4-8.2 % に起こり^{28,9)}, 1 ヶ月後の morbidity 1.7%, mortality 1.4% との報告⁵⁾ がある. MRI の拡散強調画像の検討では 51% で術後高信号域が出現し, 新たな神経脱落症状



Fig. 3
Intra-operative angiogram shows recanalization of the right AICA.

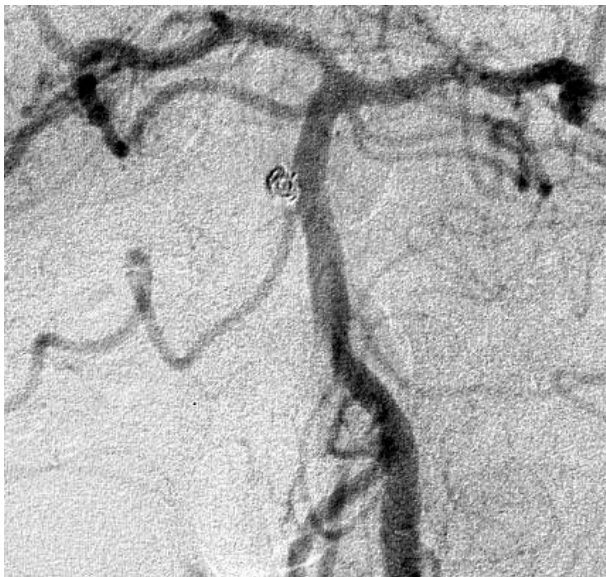


Fig. 4
Postoperative angiogram shows the completely occluded aneurysm and patent right AICA.

の出現が20%、症状残存が1%と報告¹¹⁾されており注意すべき合併症の一つである。

コイル塞栓術の周術期の抗血栓療法については、術前の抗血小板薬内服で血栓性合併症が少なくなる²⁾が、

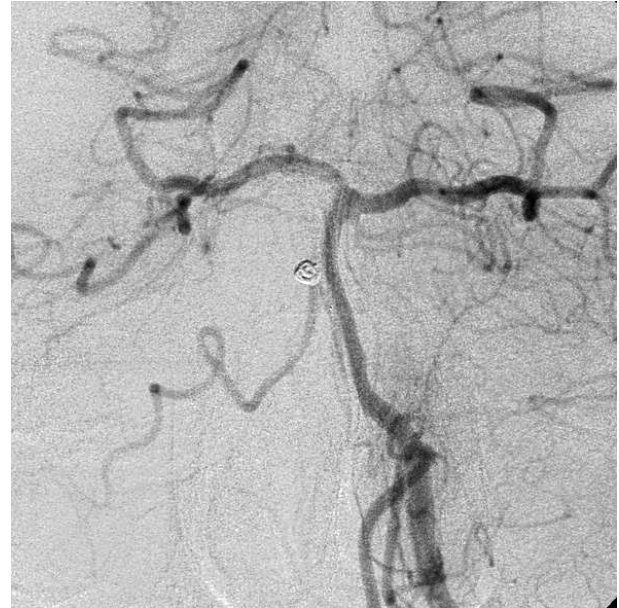


Fig. 5
Three months postoperatively, the angiogram shows the completely occluded aneurysm and patent right AICA.

薬剤に対する低反応性の患者が存在する。その原因はアスピリンのCOX-1やクロピドグレルのADP受容体(P2Y₁₂)など薬力学的因子や、薬物吸収代謝排泄の問題などの薬物動態的因子がある⁷⁾。VerifyNow (Accumetrics, San Diego, CA, USA)による計測が試みられているものの、術前に抗血小板薬に対する反応性を正確に評価することは困難であるため、確実な効果を期待するためには作用機序の異なるもの2剤の投与が望ましく、治療の3-7日前よりアスピリン100 mg、クロピドグレル75 mgなどの組み合わせが使用されている^{3,10)}。術中の抗凝固療法としてはヘパリンを5000単位投与することでACTを200~300秒、もしくは前値の1.5~2倍とし、1時間ごとに1000単位ずつヘパリンを追加する¹⁰⁾。さらに術後はアルガトロバン120 mg/日を2日間持続投与する抗凝固療法を追加する方法もある³⁾。我々の症例でも術前5日前よりバイアスピリン100 mgとシロスタゾール200 mgの異なる作用機序の抗血小板薬を2剤投与し、術中はシース挿入後にヘパリン投与にてACT値を250秒以上にコントロールするという抗血小板・抗凝固療法を行っており、血栓塞栓予防処置としては一般的であったと考えられた。

手術手技としてballoon assist techniqueを使用すると血栓塞栓症のリスクが増える^{11,12)}とされる。MRI拡散

強調画像で術後高信号域出現と有意に関連あったのは balloon assist technique と動脈瘤の大きさで、血栓塞栓症と関連するのは wide-neck と large aneurysm, balloon assist technique であったとの報告¹¹⁾もある。balloon assist technique は同一血管内にカテーテルが2本入るだけでなく、繰り返すガイドワイヤーやマイクロカテーテル操作、一時的血管閉塞、バルーンの収縮拡張など血管壁に負担のかかる操作や長い手術手技時間が血栓塞栓形成に影響する¹¹⁾。一方、コイル塞栓術中の血栓塞栓発生の機序は、①親動脈閉塞操作などで末梢の血流停滞を招いて血管内に血栓塞栓を生じる、②動脈瘤内に形成された血栓が術操作で押し出されて塞栓を生じる、③親動脈へ飛び出したコイルに血栓が形成される、④塞栓が不完全な場合に残存瘤に血栓が形成され流出するなどがあ⁵⁾る。

我々の症例では、AICA は脳底動脈から鋭角に分岐しており、血流が遅くなり灌流圧も低くなりやすい解剖学的な特徴があった。さらに balloon assist technique を用いたことで、この血管の血流停滞を繰り返し ACT も短縮化してきていて血栓塞栓形成しやすい状況下にあった。コイル塊の一部が neck 部分を越えて親血管に飛び出していた、すなわち不十分な working angle での操作という手技的問題もあった。これらの要素が重なることで血栓塞栓症が発生したと考えられた。

血栓塞栓症が起きたときの対応としては、①全身ヘパリン化の強化と抗血小板薬の追加投与、②血栓溶解薬の局所投与、③ガイドワイヤーによる機械的破碎再開通、④バルーンカテーテルによる direct PTA (percutaneous transluminal angioplasty) などが考えられる⁴⁾。実際には、まず点滴補液増量とともに抗凝固療法が十分になされているか、抗血小板療法が十分に効いているかを評価すべきである。抗凝固療法は ACT で迅速に評価でき不足時にはヘパリン追加すればよいが、抗血小板療法の効果は即座に計測困難であるため、抗凝固が効いている状態で血栓が認められれば抗血小板薬の追加投与を考慮すべきであろう。追加する抗血小板薬として欧米では GP II b/III a 受容体阻害薬である abciximab が使われ良好な結果を得ている¹⁾が、我が国では未承認のためオザグレルナトリウムの点滴投与を行う⁶⁾。また、血小板数が投与前の 20-30% に低下していれば HIT (heparin induced thrombosis) を疑い、ヘパリンからアルガトロパンの変更も必要となる。コイルが親血管に逸脱することで血栓

塞栓症きたしても、コイルの動きがなく、1ループまでであれば抗血栓療法強化で乗り切れる可能性があるが、本例のように血流遅滞から閉塞に至った例では機械的血栓破碎や、線溶剤の使用が追加される⁵⁾。留置したコイルに血栓が付着し血流を妨げる場合はガイドワイヤーで機械的に破碎し再開通をえた報告⁵⁾や、動脈瘤周囲に形成された血栓に対しウロキナーゼを用いた報告¹⁰⁾などがある。本症例では、ACT 値が 212 秒と短縮していたためヘパリンを追加し ACT 値 300 秒以上に抗凝固療法を強化した。これにオザグレルナトリウムとクロピドグレルを追加することにより抗血小板療法も強化した。特に効果発現の早いオザグレルナトリウムが血栓消退に寄与し、引き続き作用発現までに時間がかかるクロピドグレルを 300 mg の loading dose で使用することで再血栓再形成を防止できたと推定された。これらの処置の相乗効果で血栓が徐々に溶解し、親動脈血管径が小さく血栓量も少ないことから、機械的血栓破碎術や局所線溶療法までは不要であった。より太い血管であったり、より血栓量が多ければ、上記薬剤の追加とともにバルーンなどによる血栓破碎も検討した方がよいかもしれない。術後にはオザグレルナトリウムとクロピドグレルの継続投与と共に、トロンビンによるフィブリン生成、血小板凝集、血管攣縮作用を抑制する選択的抗トロンビン薬であるアルガトロパンを追加することで、新たな血栓塞栓症を予防できたと考えられた。血栓塞栓症は周期 48 時間以内に多い¹¹⁾とされており、上記の抗血栓療法との組み合わせによりこの期間を乗り越えることができたと考えられた。

結 語

未破裂脳動脈瘤塞栓術中に生じた一時的に血管閉塞にまで至った血栓塞栓症に対して、抗血栓療法強化で再開通を得られた 1 例を報告した。血栓塞栓症合併症に対し、抗血栓療法強化はまず試みるべき対応法の一つである。

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) Fiorella D, Albuquerque FC, Han P, et al: Strategies for the management of intraprocedural thromboembolic complications with abciximab (ReoPro). *Neurosurgery*

- 54:1089-1097, 2004.
- 2) Hwang G, Jung C, Park SQ, et al: Thromboembolic complications of elective coil embolization of unruptured aneurysms: the effect of oral antiplatelet preparation on periprocedural thromboembolic complication. *Neurosurgery* **67**:743-748, 2010.
 - 3) 黒田淳子, 藤中俊之, 中村元, 他: 生体反応性コイル (bioactive coils) の有用性と問題点. *JNET* **5**:106-111, 2011.
 - 4) 目黒俊成, 田邊智之, 村岡賢一郎, 他: 脳動脈瘤塞栓術中に瘤内血栓化を起こした1例. *No Shinkei Geka* **36**:1017-1022, 2008.
 - 5) 中右博也, 永谷等, 中右礼子, 他: 椎骨脳底動脈合流部の窓形成に伴う動脈瘤—GDC コイル塞栓術の1例—. *No Shinkei Geka* **35**:267-272, 2007.
 - 6) 西川政勝, 谷川高志: アスピリンおよびクロピドグレルレジスタンス. *医学のあゆみ* **231**:513-519, 2009.
 - 7) Pierot L, Spelle L, Vitry F: Immediate clinical outcome of patients harboring unruptured intracranial aneurysms treated by endovascular approach: results of the ATENA study. *Stroke* **39**:2497-504, 2008.
 - 8) Qureshi AI, Luft AR, Sharma M, et al: Prevention and treatment of thromboembolic and ischemic complications associated with endovascular procedures: Part II—Clinical aspects and recommendations. *Neurosurgery* **46**:1360-75, 2000.
 - 9) Ross IB, Dhillon GS: Complications of endovascular treatment of cerebral aneurysms. *Surg Neurol* **64**:12-19, 2005.
 - 10) 坂本誠, 宇野哲史, 神部敦司, 他: 未破裂脳動脈瘤に対する脳血管内手術の効果と安全性に対する検討—地方中核都市における経験をもとにした検討—. *脳卒中の外科* **39**:387-392, 2011.
 - 11) Soeda A, Sakai N, Murao K, et al: Thromboembolic events associated with Guglielmi detachable coil embolization with use of diffusion-weighted MR imaging. Part II. Detection of the microemboli proximal to cerebral aneurysm. *AJNR* **24**:2035-2038, 2003.
 - 12) 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* **27**:1498-1501, 2006.

要 旨

JNET 7:101-105, 2013

【目的】 未破裂脳動脈瘤コイル塞栓術中に生じた血栓塞栓症に対し、抗血栓薬の追加により治療できた症例を報告する。**【症例】** 66歳、女性。脳ドックで指摘された右脳底動脈-前下小脳動脈 (anterior inferior cerebellar artery; AICA) の未破裂脳動脈瘤に対し balloon assist technique にて塞栓術を行った。術中コイルに血栓が付着して AICA が描出されなくなったため、ヘパリン追加と、オザグレルナトリウム、クロピドグレル、エダラボンを投与した。30分後血栓は消失し、AICA の描出は正常化し、術後アルガトロバンとオザグレルナトリウムを継続した。**【結論】** 塞栓術中に生じた血栓塞栓合併症に対し、まず抗血栓療法の強化を試みるべきであると考えられた。