

1) 論文種別

原著

2) 論文タイトル

脳動脈瘤に対するステント併用コイル塞栓術の中長期成績
－塞栓状態の変化と合併症の検討－

3) 著者名

岡内正信、川西正彦、新堂 敦、河北賢哉、田宮 隆

4) 所属施設・部署

香川大学医学部 脳神経外科

5) 連絡著者の氏名・連絡先

岡内正信 香川大学医学部脳神経外科

〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸 1750-1

TEL: 087-891-2207

E-mail: okauchi@med.kagawa-u.ac.jp

6) キーワード

cerebral aneurysm, stent-assisted coil embolization, outcome,
complication

7) 宣言

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。

要旨

【目的】脳動脈瘤塞栓術支援ステントが承認されて以来、脳動脈瘤コイル塞栓術の治療成績は向上している。しかしステント併用による血栓塞栓症をはじめとした様々な合併症も報告されている。【方法】脳動脈瘤に対してステント併用コイル塞栓術を施行して経過観察が行えた 32 例を対象とし、塞栓状態の変化および特徴的な合併症について検討した。【結果】治療直後の塞栓結果は complete occlusion (CO)が 6 例(18.8%)、neck remnant (NR)が 10 例(31.1%)、body filling (BF)が 16 例(50.0%)で、経過観察時は 17 例(53.1%)が CO となっていた。経過観察中に 14 例(43.8%)で塞栓状態の改善を認めた。ステント留置による合併症としては、治療時の母血管閉塞が 1 例、観察期間中に母血管もしくは分枝血管の狭窄や屈曲を 4 例に認めた。血管狭窄の内訳は、ステント内狭窄が 2 例、ステントによる血管の直線化に伴う母血管屈曲が 1 例、ステント留置部からの分枝血管狭窄が 1 例で、いずれも無症候性であった。【結論】ステントを併用することにより経時的な塞栓状態の改善を認めた。ステント留置による特徴的な合併症として、ステント内の閉塞や狭窄だけでなく母血管の伸展に伴う狭窄も認めることがあり、長期的な経過観察が必要である。

緒言

2010年7月に脳動脈瘤塞栓術支援ステントである Enterprise VRD (Codman, Miami, FL, USA)が、2012年10月には Neuroform EZ (Stryker, Kalamazoo, MI, USA)が本邦で相次いで承認された。脳動脈瘤コイル塞栓術において再発率が高いとされているワイドネックのものや大型動脈瘤に対しても、これらのステントを併用することで治療成績は向上している^{1, 2)}。しかしステント併用コイル塞栓術は正常な血管にも異物を留置する手技であるため、血栓塞栓症をはじめとする様々な合併症に留意する必要がある。今回われわれは、ステントを用いて脳動脈瘤コイル塞栓術を行った症例の中長期成績を検討し、また注意すべき特徴的な合併症も経験したので文献的考察を加えて報告する。

対象と方法

Enterprise VRD が承認された 2010 年 7 月から 2014 年 12 月までの期間に、当科および関連施設において嚢状脳動脈瘤に対してコイル塞栓術を施行した症例は 245 例で、広頸の動脈瘤でバルーン併用やダブルカテーテルなどの *adjunct technique* では親動脈の温存が難しい症例においてステントを併用した。ステント併用コイル塞栓術を行ったものは 47 例 (19.2%) で、そのうち経過観察を行えた 32 例を対象とした。これらの症例に対し、手術直後の塞栓結果、経過観察時の塞栓結果およびその変化、周術期および経過観察中の合併症を検討した。

ステント併用コイル塞栓術における当施設のプロトコールと

しては、手術 1 週間以上前からアスピリン 100mg とクロピドグレル 75mg を内服し、さらに、母血管の径が細い、あるいは動脈瘤近傍の分枝血管を温存する必要があるなどより強力な抗血小板効果が望まれる症例に対しては、手術 1~3 日前よりシロスタゾール 200mg を追加した。術中はヘパリン静注により活性化凝固時間 (activated clotting time; ACT) を前値の 2 倍以上か 250 秒以上に保ち、術後は tapering off とした。術後はアルガトロバン 5mg/hour を 48 時間持続投与し、術後数日以内に MRI および頭部単純撮影を行った。血栓性合併症を認めなければ、退院時にシロスタゾールは中止した。術後 3~6 ヶ月に MRI を撮影し、結果によって抗血小板剤を 1 剤に減量した。手術 1 年後に DSA を行い、動脈瘤の完全閉塞が得られ、ステントの密着も良好で血栓性合併症の危険性が低いと判断されれば抗血小板剤は終了した。その後は 1 年ごとに MRI および頭部単純撮影を行い、変化があれば DSA で確認した。

結果

対象症例は男性 10 例、女性 22 例で、平均年齢は 62.3 歳 (38~86 歳) であった。動脈瘤の最大径は平均 12.4mm (4~25mm)、ネック径は平均 6.3mm (4~10mm) で、動脈瘤の部位は Table 1 に示す。破裂急性期に行ったものが 5 例、破裂慢性期が 5 例 (全て破裂急性期コイル塞栓術後の再発症例)、未破裂が 22 例 (うちコイル塞栓術後の再発症例が 3 例) であった。ステントは Enterprise VRD が 24 例、Neuroform EZ が 5 例、3 例で複数本使用した。経

過観察期間は平均 31 ヶ月（5~53 ヶ月）であった。

治療直後の塞栓結果は complete occlusion (CO)が 6 例(18.8%)、neck remnant (NR)が 10 例（31.1%）、body filling (BF)が 16 例（50.0%）であった（Fig. 1A）。周術期の合併症は 4 例（12.5%）に認め、内訳は母血管閉塞、動脈瘤破裂以外のくも膜下出血、コイルアンラベル、ステントの移動が 1 例ずつであった。くも膜下出血を来たしたのは未破裂脳底動脈窓形成部動脈瘤に対しステント併用コイル塞栓術を行った症例で、オクルージョンバルーンとの併用でバルーンの過拡張により出血したものと考えられる。ステントの移動に関しては、最後のコイルがアンラベルしたためグースネックカテーテルで回収を試みたが、その際にステントも下方に移動してしまった。ステントは動脈瘤をカバーできておりアンラベルしたコイルもほぼジェイル腔に収まっていたため、この時点で終了とした。症候性の合併症は母血管閉塞とくも膜下出血の 2 例（6.3%）で、それぞれ頭痛発症例と未破裂再発症例であり、いずれも 90 日後には症状は改善した。経過観察時の塞栓結果は CO：17 例（53.1%）、NR：8 例（25.0%）、BF：7 例（21.9%）であった（Fig. 1A）。経過観察中に塞栓状態が改善した症例は 14 例（43.8%）、不変が 13 例（40.6%）、悪化が 5 例（15.6%）であった（Fig. 1B）。塞栓状態が悪化した症例の内訳は、内頸動脈海綿静脈洞部、内頸動脈傍前床突起部、内頸動脈・後交通動脈分岐部、内頸動脈先端部、脳底動脈がそれぞれ 1 例ずつで、動脈瘤の最大径が平均 18.0mm（12~22mm）と大きいものが多く、全例 Enterprise VRD 使用例であった。いずれも再治療は要していな

い。観察期間中の合併症は一過性脳虚血発作が 1 例 (3.1%)、母血管もしくは分枝血管の狭窄や屈曲を 4 例 (12.5%) に認めたがいずれも無症候性であった。血管狭窄の内訳は、ステント内狭窄が 2 例、ステントによる血管の直線化に伴うステント遠位端の母血管屈曲が 1 例、ステント留置部からの分枝血管狭窄が 1 例で、いずれも 1 年後の DSA にて判明した。

症例提示

症例 1

66 歳、女性。糖尿病のスクリーニング検査にて頭部 MRI 施行した際に、脳底動脈先端部に 7mm 大の未破裂脳動脈瘤が発見され、コイル塞栓術の方針となった (Fig. 2A)。動脈瘤ネックが 5mm とワイドネックでありステントを併用することとし、右後大脳動脈 (血管径 2.2mm) から脳底動脈 (3.1mm) に Enterprise VRD 4.5mm×28mm を留置してコイル塞栓術を行った (Fig. 2B)。塞栓状態は NR で終了したが (Fig. 2C)、1 年後の DSA では CO に改善していた (Fig. 2D)。

症例 2

74 歳、女性。数日前からの頭痛にて頭部 MRI を施行したところ、左前大脳動脈に脳動脈瘤を認めた。くも膜下出血は認めていないが、1 年前の MRI では動脈瘤は存在しておらず、出血前兆の可能性があると判断し、緊急でステント併用コイル塞栓術の方針とした。クロピドグレル 300mg とアスピリン 300mg を術前に投

与した。脳血管撮影では左前大脳動脈に 11mm 大の脳動脈瘤を認め、左前大脳動脈の血管径は動脈瘤近位が 2.3mm、遠位が 1.9mm であった (Fig. 3A)。左前大脳動脈に Enterprise VRD 4.5mm×22mm を留置してコイル塞栓術を施行し CO で終了したが、マイクロカテーテルを抜去して撮影すると左前大脳動脈がステント内で閉塞していた (Fig. 3B)。ウロキナーゼ 12 万単位とオザグレリナトリウム 40mg の動注にて再開通が得られたが (Fig. 3C)、術後の MRI にて左前頭葉に脳梗塞を認めた (Fig. 3D)。右半身麻痺が出現したが、1 ヶ月後の退院時には日常生活に支障がない程度 (mRS 1) にまで改善した。

症例 3

70 歳、男性。眼振の精査で発見された右脳底動脈・上小脳動脈分岐部の未破裂脳動脈瘤でコイル塞栓術の方針となった (Fig. 4A)。動脈瘤は最大径 8mm、ネックが 6mm とワイドネックで、左後大脳動脈 (2.0mm) から脳底動脈 (2.8mm) に Enterprise VRD 4.5mm×28mm を留置してコイル塞栓術を行った (Fig. 4B)。塞栓状態はわずかな NR で終了し (Fig. 4C)、1 年後の DSA にて CO となっていたが、ステントを留置した左後大脳動脈が伸展し、ステントの遠位端で屈曲を来たして血管が狭窄している所見を認めた (Fig. 4D)。無症候性であったが抗血小板剤を 1 剤継続して経過観察とし、2 年後の DSA では動脈瘤の塞栓状態および左後大脳動脈の屈曲の状態も著変は認めず無症候のまま経過した (Fig. 4E)。

考察

欧米では本邦よりも早期から脳動脈瘤塞栓術支援ステントの使用が開始されており、大規模調査による長期成績について複数報告されている^{3,7)}。ステント併用コイル塞栓術における手術直後の完全閉塞率は28.4~46.3%、経過観察期間中では53.7~90.8%で、再開通率は1.3~8.0%であった。本邦においては2015年7月にPMS Update Vol. 6 Codman Enterprise VRD⁸⁾が報告され、手術直後の完全閉塞率は24.4%で、術後3年では50.8%、経過観察中の再開通率は5.1%であった。我々の報告では、術直後の完全閉塞率は18.8%であったが、経過観察期間中に53.1%に上昇しており従来の報告と同等の成績が得られている。また、観察期間中に塞栓状態の改善を43.8%の症例で認めたが、Geyikら³⁾の報告でも44%と同等の結果であった。一方、塞栓状態の悪化は5例(15.6%)認めており、全て大型動脈瘤(最大径12~22mm)であった。PMS調査でも10mm以上の動脈瘤で再開通率が有意に高いと報告されている⁸⁾。動脈瘤の発現部位別で見ると、PMS調査では脳底動脈先端部や頭蓋内椎骨動脈など後方循環の動脈瘤が多い傾向があったが⁸⁾、我々の結果では5例中4例が内頸動脈系の動脈瘤であった。

ステント併用コイル塞栓術は母血管内に異物を留置する手技であり、血栓塞栓性合併症はステントを用いないコイル塞栓術と比較して頻度が高く⁴⁾、注意すべきであることは論を待たない。我々の報告では、周術期のステント内血栓による母血管閉塞と経

過観察中の一過性脳虚血発作の 2 例 (6.3%) で血栓塞栓性合併症を認めており、過去の大規模調査 (4.2~6.0%^{3,4,6}) と同等の頻度であった。Bechan ら⁹⁾は脳動脈瘤に対するステント併用コイル塞栓術において破裂急性期と未破裂例を比較すると、症候性合併症は破裂例 22.2%、未破裂例 2.2%と有意差ありと報告している。PMS 調査では術後 30 日以内の梗塞性合併症発現率は 5.0%で、病変形態別で見ると破裂脳動脈瘤急性期 (18.8%) および親動脈径 2.5mm 未満 (11.4%) で多い傾向にあった⁸⁾。我々のステント内閉塞を来した症例 (症例 2) も前兆出血を示唆する頭痛発症で前大脳動脈にステントを留置した症例であり、特に細い血管にステントを留置する場合はより嚴重な血栓予防が求められる。Geyik ら³⁾の報告では、VerifyNow (Accumetrics, San Diego, California)を使用し始めてからは血栓塞栓性合併症が減少しており、不応症がないのを確認した上で 2 剤の抗血小板剤を服用することでステント留置による血栓塞栓性合併症を増加させないと考察している。

ステント留置によるもう 1 つの特徴的な合併症として、母血管および分枝の狭窄や屈曲を認めることがある。術後のステント内狭窄は 0.8~5.8%で認めたと報告されている^{3,5-7,10)}。Fiorella ら¹⁰⁾の報告では、Neuroform を用いた治療でステント内狭窄を 9 例 (5.8%) に認め、2 例が症候性であり、いずれも抗血小板療法を継続した上で長期経過観察にて 4 例で狭窄が改善し、1 例で完全閉塞となった。Kim ら¹¹⁾は 99 症例の内頸動脈瘤に対するステント併用コイル塞栓術における術後のステント内狭窄を検討し、8

ヶ月後に親動脈径が平均 82%の狭窄を認めたが 25 ヶ月後には 91%に改善し、40%以下の狭窄を 7%で認めたがいずれも追加治療は要していないと報告している。我々の結果では 2 例（6.3%）でステント内狭窄を認めたが、いずれも抗血小板剤を 1 剤継続して無症候性のまま経過しており経過観察を継続中である。また、我々はステントによる血管直線化のための母血管狭窄を来たした症例を経験したが、これもステント留置の際に注意すべき合併症である。ステント併用治療の利点として、ステント留置によって親動脈の走行が変化し動脈瘤内に流入する血流が減弱されて動脈瘤内の血栓化が促進される、いわゆる整流効果が期待できる¹²⁾が、屈曲の強い細血管にステントを留置した際には、血管の伸展によりステント端で血管が強く屈曲する可能性があることに注意が必要である。

結語

脳動脈瘤に対するステント併用コイル塞栓術の中長期成績を報告し、塞栓状態の変化と特徴的な合併症について検討した。ステントを併用することにより経時的な塞栓状態の改善を認めた。ステント留置による特徴的な合併症としては、ステント内の閉塞や狭窄だけでなく母血管の伸展に伴う狭窄も認めることがあり、長期的な経過観察が必要である。

本論文の要旨は第 31 回日本脳神経血管内治療学会学術総会（2015 年 11 月、岡山）において発表した。著者全員は日本脳神経外科学

会への COI 自己申告を完了しています。本論文の発表に関して開示すべき COI はありません。

文献

- 1) Lubicz B, Franccois O, Leviver M, et al. Preliminary experience with the Enterprise stent for endovascular treatment of complex intracranial aneurysms: potential advantages and limiting characteristics. *Neurosurgery* 2008; 62: 1063-1069.
- 2) Benitez RP, Silva MT, Klem J, et al. Endovascular occlusion of wide-necked aneurysms with a new intracranial microstent (Neuroform) and detachable coils. *Neurosurgery* 2004; 54: 1359-1367.
- 3) Geyik S, Yavuz K, Yurttuta N, et al. Stent-assist coiling in endovascular treatment of 500 consecutive cerebral aneurysms with long-term follow up. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34: 2157-2162.
- 4) Piotin M, Blanc R, Spelle L, et al. Stent-assisted coiling of intracranial aneurysms: clinical and angiographic results in 216 consecutive aneurysms. *Stroke* 2010; 41: 110-115.
- 5) Santillan A, Greenberg E, Patsalides A, et al. Long-term clinical and angiographic results of Neuroform stent-assisted coil embolization in wide-necked intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 2012; 70: 1232-1237.

- 6) Fargen KM, Hoh BL, Welch BG, et al. Long-term results of Enterprise stent-assisted coiling of cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 2012; 71: 239-244.
- 7) Fiorella D, Albuquerque FC, Woo H, et al. Neuroform stent assisted aneurysm treatment: evolving treatment strategies, complications and results of long term follow-up. *J NeuroIntervent Surg* 2010; 2: 16-22.
- 8) PMS Update Vol. 6 Codman Enterprise VRD, 2015
- 9) Bechan RS, Sprengers ME, Majoie CB, et al. Stent-assisted coil embolization of intracranial aneurysms: complications in acutely ruptured versus unruptured aneurysms. *AJNR Am Neuroradiol* 2016; 37: 502-507.
- 10) Fiorella D, Albuquerque FC, Woo H, et al. Neuroform in-stent stenosis: incidence, natural history, and treatment strategies. *Neurosurgery* 2006; 59: 34-42.
- 11) Kim YS, Lee SW, Yeom JA, et al. Angiographic findings of in-stent intimal hyperplasia after stent-assisted coil embolization: are they permanent findings? *J Neurosurg* 2016; 124: 328-333.
- 12) Tremmel M, Xiang J, Natarajan SK, et al. Alteration of intra-aneurysmal hemodynamics for flow diversion using enterprise and vision stent. *World Neurosurg* 2010; 74: 306-315.

図表の説明

Fig.1：脳動脈瘤コイル塞栓術直後および経過観察中の塞栓状態(A)と経過観察中の塞栓状態の変化(B)。

Fig. 2：症例 1

A：術前の右椎骨動脈撮影にて脳底動脈先端部に 7mm の脳動脈瘤を認めた。B：右後大脳動脈から脳底動脈に Enterprise VRD を留置。C：コイル塞栓術施行し NR で終了した。D：1年後の DSA では CO に改善していた。

Fig. 3：症例 2

A：術前の左内頸動脈撮影にて左前大脳動脈に 11mm 大の脳動脈瘤を認めた。B：左前大脳動脈に Enterprise VRD を留置してコイル塞栓術を施行し CO で終了したが、左前大脳動脈がステント内で閉塞していた。C：ウロキナーゼ 12 万単位とオザグレルナトリウム 40mg の動注にてわずかな再開通が得られた（矢印）。D：術後の頭部 MRI 拡散強調画像にて左前頭葉に急性期脳梗塞を認めた。

Fig. 4：症例 3

A：術前の右椎骨動脈撮影にて右脳底動脈・上小脳動脈分岐部に 8mm の脳動脈瘤を認めた。B：左後大脳動脈から脳底動脈に Enterprise VRD を留置。C：コイル塞栓術施行し、NR で終了した。D：1年後の DSA にて CO に改善していたが、左後大脳動脈が伸展し、ステントの遠位端で屈曲を来たして血管が狭窄している所見を認めた（矢印）。E：2年後の DSA では動脈瘤の塞栓状態および屈曲の状態に著変なし。

Table 1 Aneurysm characteristics

Number of aneurysms	32
Size	
Small	13
Large	18
Giant	1
Location	
Anterior circulation	20
Cavernous internal carotid artery	2
Paraclinoid internal carotid artery	8
Posterior communicating artery	4
Internal carotid artery bifurcation	2
Anterior communicating artery	2
Anterior cerebral artery	2
Posterior circulation	12
Vertebral artery	1
Posterior inferior cerebellar artery	3
Basilar trunk	2
Superior cerebellar artery	4
Basilar tip	2

Aneurysm sizes are classified as small (<10 mm), large (≥10mm and <25mm), giant (≥ 25mm).

Fig. 1

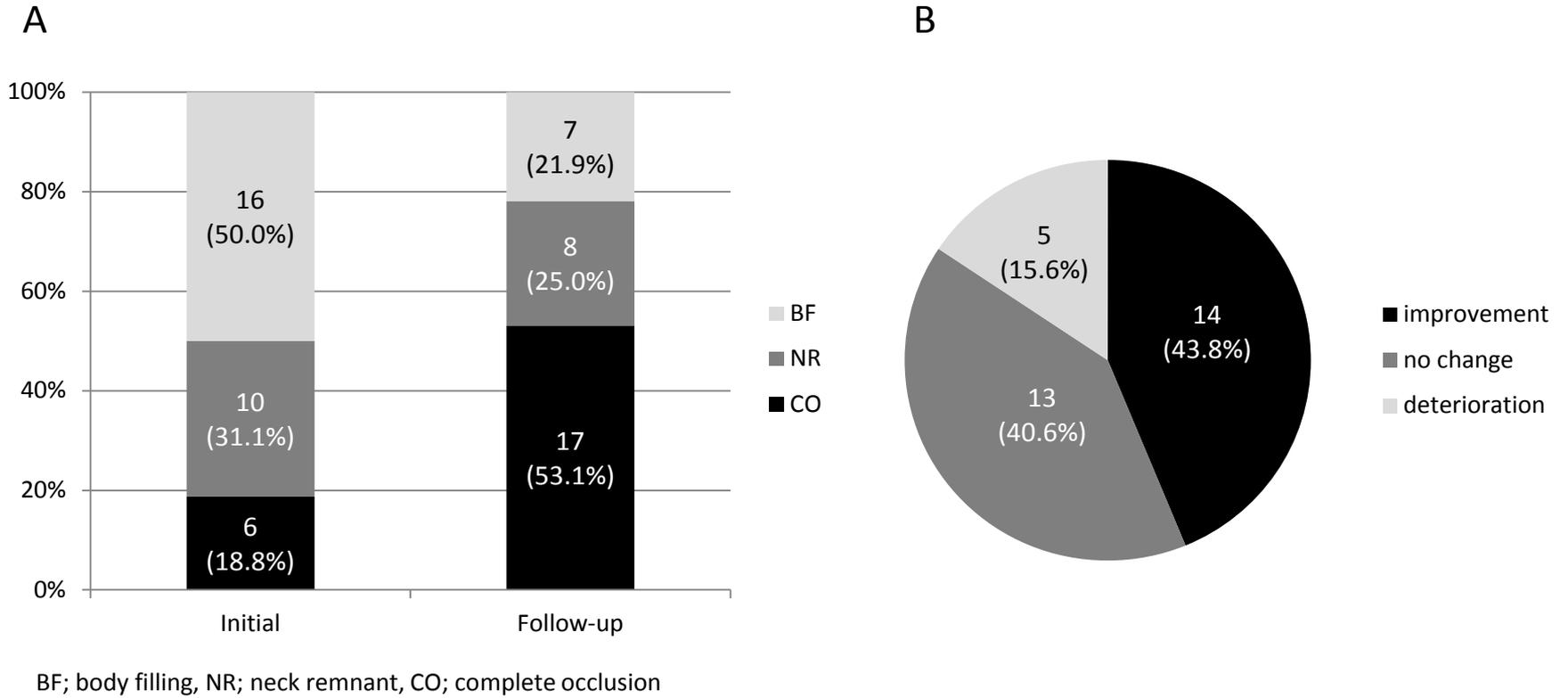


Fig. 2

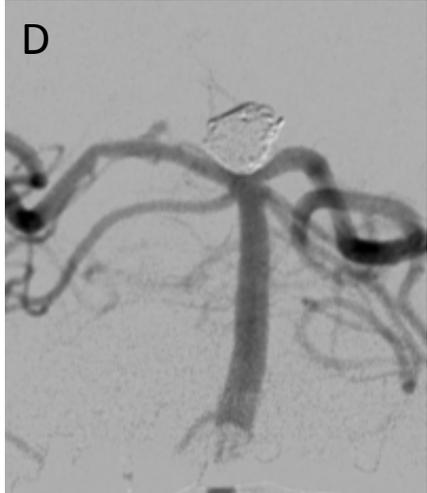
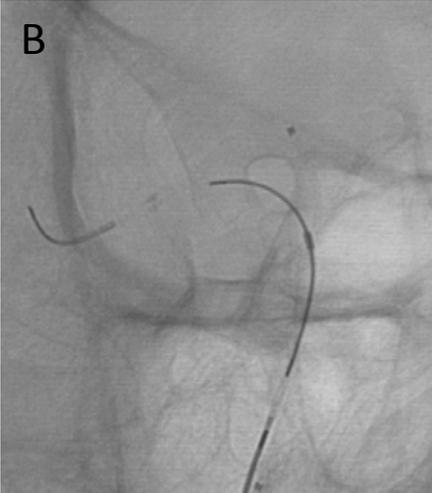
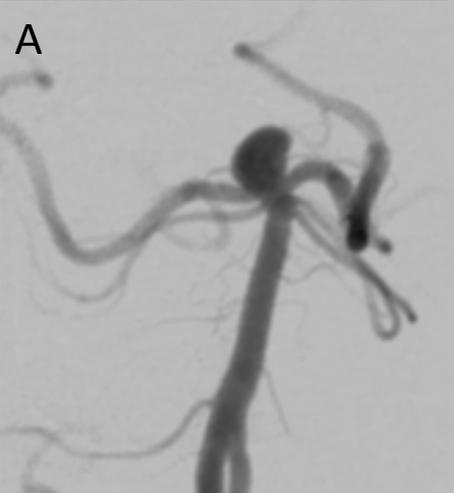


Fig. 3

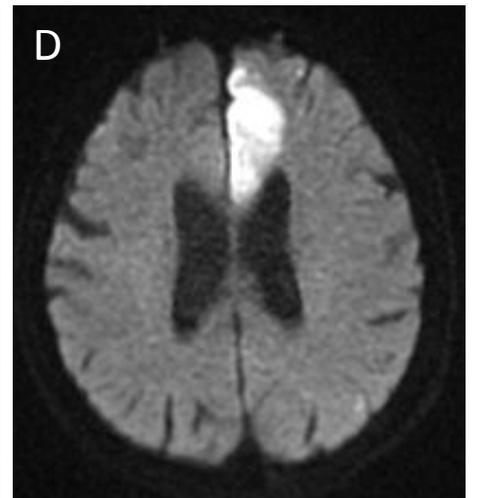
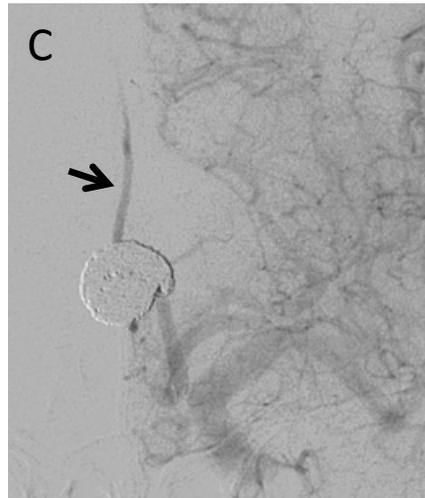
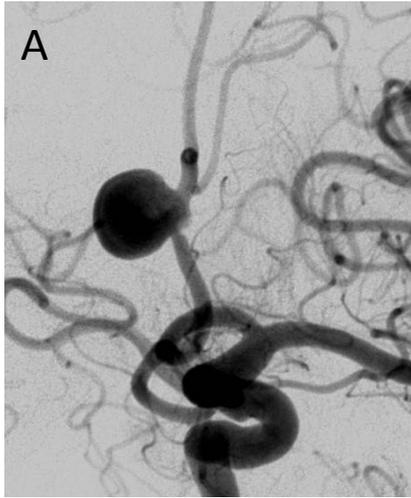


Fig. 4

