

1) 原著

2) 破裂脳動脈瘤に対する急性期コイル塞栓術前の抗血小板剤 loading の効果に関する検討

3) 村岡賢一郎 佐藤 悠 細本 翔 大熊 佑 島津洋介 田邊智之 廣常信之 西野繁樹

4) 地方独立行政法人 広島市立病院機構 広島市立広島市民病院 脳神経外科

Department of Neurosurgery, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital

5)

氏名：村岡賢一郎

所属施設・部署：広島市立病院機構 広島市立広島市民病院 脳神経外科

住所・電話番号：〒730-8518 広島市中区基町 7-33、082-221-2291

メールアドレス：oligodegogo1969@yahoo.co.jp

1) Original article

2) The effectiveness of the loading doses of antiplatelet drugs before acute-phase coil embolization of ruptured cerebral aneurysms

3) Kenichiro Muraoka, Yu Sato, Kakeru Hosomoto, Yu Okuma, Yosuke Shimazu, Tomoyuki Tanabe, Nobuyuki Hirotsumi, Shigeki Nishino

4) Department of Neurosurgery, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital

5) Kenichiro Muraoka

Department of Neurosurgery, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital

Zip code 730-8518 7-33 Moto-machi Naka-ku Hiroshima city Hiroshima prefecture Japan

Phone 082-221-2291, E-mail oligodegogo1969@yahoo.co.jp

7) endovascular treatment, ruptured intracranial aneurysm, acute-phase coiling, anti-platelet drug, loading dose

8) 本論文を、日本脳神経血管内治療学会機関紙「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：破裂脳動脈瘤急性期においては，止血・凝固能が亢進しており，血管内手術において血栓塞栓性合併症のハイリスクな状態である．我々は，破裂急性期コイル塞栓術前の抗血小板剤 loading (LD) の有用性に関して検討した．方法：2009年6月から2016年10月の期間，当院で破裂脳動脈瘤に対し急性期コイル塞栓術を施行した111例．術前抗血小板剤投与の有無で3群（非投与群，Clopidogrel LD群，3. Dual LD群）に分けて，血栓塞栓性事象（thromboembolic event: TEE)発生率，Adjunctive technique (AT)併用の影響，出血性事象発生率に関して比較した．結果：非投与群と比較して Clopidogrel LD群は有意な減少を認めなかったが，Dual LD群は有意に TEE が少なかった．AT併用でも同様に Dual LD群で有意に TEE が減少した．LD群に出血性合併症の増加は認められなかった．結論：抗血小板剤 Dual LDにより血栓塞栓性有害事象の発生率低減が示唆された．今後，さらに効果検証を継続することが望ましいと考えられた．

緒言

ISAT (International Subarachnoid Aneurysm Trial)の報告¹⁾²⁾以降，破裂脳動脈瘤に対する急性期治療として血管内治療 (endovascular treatment: EVT)が行われる機会は増加している³⁾．EVTにおいて，周術期の血栓塞栓性合併症の発生率は2.4～28%と報告されており⁴⁾⁵⁾，そのほとんどが術中に発生する⁶⁾．術中血栓症に対する血栓溶解薬投与は重篤な合併症来たす可能性が高いた

め¹⁾、周術期の血栓形成予防は非常に重要である。未破裂脳動脈瘤に対する、瘤内コイル塞栓術周術期の抗血小板剤投与による血栓塞栓性合併症の予防効果に関する報告は多く認められるが、くも膜下出血急性期コイル塞栓術における周術期抗血小板剤投与に関しては、一般的ではなく、報告が少ない³⁾。

今後、破裂脳動脈瘤に対する血管内手術がさらに増加することが予想されると同時に手技、デバイスの複雑化に伴う血栓塞栓性合併症のリスク上昇も危惧さる³⁾、その予防策が一層重要となる。

当施設では、2015年から破裂脳動脈瘤に対する急性期コイル塞栓術前の抗血小板剤 loading (LD)を積極的に導入している。これまでに非投与で行ってきた治療と比較して、術前抗血小板剤投与により血栓塞栓性および出血性合併症の頻度や程度が変化するか検証したので報告する。

対象と方法

対象は2009年6月～2016年10月に当院で破裂脳動脈瘤に対し急性期コイル塞栓術を施行した連続117例(男性45例、女性72例、平均年齢61.7歳)。術前の抗血小板剤投与の有無で以下の3群に分類した。抗血小板剤を投与していない非投与群

(Non-administration: Non-admin.)、Clopidogrel LD群

(Clopidogrel 300mg)、Dual LD群 (Aspirin 200mg +Clopidogrel

300mg)。抗血小板剤投与方法に関しては、くも膜下出血診断後、局所麻酔下に診断撮影を施行し、その結果EVTを決定したら、血管撮影室にて全身麻酔を導入後に胃管を挿入し、手技開始前に胃管か

ら注入した。また、全例、術中抗凝固療法として 1st coil 留置後にヘパリンを経静脈投与し activated clotting time (ACT) を 200-250sec に維持した。各群における以下の内容を比較した。1. 各群の総数、年次推移とデバイス変遷の影響、2. 動脈瘤局在（内頸動脈瘤、前交通動脈瘤・前大脳動脈瘤、中大脳動脈瘤、後方循環系）、3. 術中血栓塞栓性事象 (thromboembolic event: TEE) 発生率、4. adjunctive technique (AT: double catheter, balloon-assist, distal access catheter) 併用時の TEE 発生率、5. 術中 extravastion 発生率およびその影響。

TEE の定義は、症候の有無とは無関係に術中血管撮影にて血管内腔に造影欠損像を呈した場合、および末梢に欠損像が認められた場合を全て抽出した。血管撮影画像、術後 CT、および手術記録、診療記録から後方視的にデータ収集した。各群間の統計学的検定は χ^2 -test, Fisher's exact test を用いて行った。

結果

各群の総数は非投与群 78 例、Clopidogrel LD 群 22 例、Dual LD 群 17 例であった。年次推移は Fig. 1 に示すように、データ収集を開始した 2009 年以降、ほとんどの手術が抗血小板剤非投与にて施行されており、少数ながら継続的に Clopidogrel の LD が行われている。2015 年から積極的に Dual LD を導入したため、Dual LD 群は、ほぼ直近 1 年間に集中していた。この期間の治療戦略の変化としては、ガイディングシステムが 5Fr または 6Fr のガイディングカテーテル中心から 5Fr または 6Fr のガイディングシース（ウルトラ

ロングシース)であった (Table 1). ガイディングシース使用率は非投与群 51.3% (40/78)に対し, Clopidogrel LD 群 77.3% (17/22), Dual LD 群 82.4% (14/17)であり, 有意差を持って LD 群に多用していた ($p=0.0124$, Table 1). ガイディングシステムの変更による TEE 発生率の変化を非投与群内で比較したところ, ガイディングカテーテル使用時 10.5% (4/38), ガイディングシース使用時 27.5% (11/49)で, 有意差は認められなかった ($p=0.052$).

動脈瘤の部位別 TEE 発生率は内頸動脈瘤 10.0%, 後方循環系 11.1%, 中大脳動脈瘤 22.2%, 前交通動脈瘤・前大脳動脈瘤 23.5%であり, 中大脳動脈瘤, 前大脳動脈瘤に多い傾向を認めたが, 各群における破裂動脈瘤の局在分布は Fig. 2 に示す通りで, 明らかな傾向は認められなかった ($p=0.545$).

TEE 発生率は非投与群 19.2% (15/78), Clopidogrel LD 群 13.6% (3/22), Dual LD 群 0% (0/17)であった. 非投与群と比較して Clopidogrel LD 群は低下傾向であったが有意差は認められなかった (非投与群 vs Clopidogrel LD, $p=0.400$). Dual 群は有意に TEE 発生率が低下していた (Fig. 3, 非投与群 vs Dual LD, $p=0.0396$).

AT 併用率は非投与群 42.3% (33/78)、Clopidogrel LD 群 68.2% (15/22)、Dual LD 群 76.5% (13/17)であり, LD 群に多かった ($p=0.00945$, Fig. 4). 非投与群内において, シンプルテクニックと比べて AT 併用では, TEE の発生率は 13.3% (6/45)から 27.3% (9/33)に増加傾向であった (Fig. 5). Clopidogrel LD 群では 28.6% (2/7)から 6.7% (1/15)に減少したが統計学的に有意差はなかった. 一方, Dual 群ではいずれも 0% (0/4, 0/5)であり, 非投与群と比較

して AT 併用時の TEE 発生率が有意に減少した (Fig. 5 非投与群 vs Dual LD, $p=0.035$).

術中に extravasation を認めたのは非投与群 10.3% (8/78), Clopidogrel LD 群 0% (0/22), Dual LD 群 5.9% (1/17)で, 有意差は認められなかった ($p=0.260$, Table 1). 原因は coil perforation 4 例, catheter perforation 1 例, 原因不明 4 例であったが, 全 9 例中 7 例は追加の塞栓により対処, 術後増悪は無かった。非投与群において, 開頭手術へ移行したものが 1 例あった。Dual LD 群において 1 例で明らかな perforation 無く extravasation を認めたが, 降圧強化, プロタミン投与, バルーンによる止血, 追加塞栓で対処し得た。

考察

破裂脳動脈瘤の急性期コイル塞栓術において, 術前抗血小板剤 Loading は, Dual LD により TEE を有意に減少させ, adjunctive technique 併用時に一層強く認められた。Clopidogrel 単独の LD では有意ではないものの, TEE を抑制する傾向が得られた。

EVT における血栓発生の原因は血流の停滞, 内膜損傷, カテーテル・コイル・ステントなどの各種デバイスと血液の接触, 瘤内に発生した血栓の飛散などがある³⁾⁷⁾。血小板凝集反応と血液凝固カスケードは相互が正のフィードバック関係にあるため, 一旦, いずれかの反応が発生し, 血小板に表出される GPII b/III a 受容体を起点とした強力な血小板凝集反応が起こると, ヘパリンによる抗凝固療法単独では, 血栓形成の予防は不十分となる⁷⁾。そこで, TEE 予防の

ためには抗凝固療法単独ではなく、血小板凝集能抑制も必要と考えられる⁷⁾⁸⁾。

ヘパリンによる抗凝固療法は、TEEを低減し、かつ出血性合併症を増加させないことが meta-analysis により明らかにされたことから⁹⁾、導入が進んでいる。ヘパリンの特徴は以下の3点である。1. 静脈投与により速効性があり効果が安定性している、2. ACTにより薬効を定量評価できる、3. 中和剤プロタミンがある⁷⁾。これに対し、Clopidogrel は体内吸収後に肝臓で代謝されて薬剤活性を得るために、効果発現に時間を要する⁷⁾。LDによる速効化が得られるが、300mgで6時間、600mgで2時間、それ以上の増量では時短効果なしと報告されている¹⁰⁾。また代謝酵素の遺伝子多型の影響で poor responder が5~11%存在する⁷⁾。一方アスピリンはクロピドグレルと比較して速効性であるが、効果発現遅延が5~40%に認められることや、アスピリンジレンマの影響で速効性を目的とした増量には限界がある⁷⁾。急性期手術において、これらの抗血小板剤のLDでは、十分な血小板凝集能抑制効果が得られていない可能性があるが、いずれも経皮的冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention: PCI) において血栓塞栓性合併症の予防効果が証明されている¹¹⁾¹²⁾。脳動脈瘤コイル塞栓術における術前・術中投与に関する報告としては、Yamada らは未破裂動脈瘤に対する術前投与により16%から1.9%に減少したことを報告しており¹³⁾、Ries らはくも膜下出血急性期コイル塞栓術において、ファーストコイル留置後に、acetylsalicylic acid (ASA)を静注することで、術中TEEが20.0%から10.1%に有意に減少したことを報告している¹⁴⁾。

我々の検討では、非投与群と比較して Clopidogrel 単独の LD では有意な TEE 減少は得られなかったが、Dual LD により有意な低減が得られた。また、バルーンアシストテクニックはコイル塞栓術における TEE のリスク因子であるが¹⁵⁾、Dual LD 群は非投与群よりもバルーン使用率が高いにもかかわらず (92.9% vs 79.4%)、TEE は有意に減少した。この結果は、Dual LD はコイル塞栓術中の TEE 発生率低減に寄与していると考えられる。経口投与のアスピリン、Clopidogrel は、いずれも単剤では不確実な特性が報告されていることから、2 剤併用することで効果の確実性が増すと推察される。

血栓塞栓症と同じく脳動脈瘤コイル塞栓術における重大な合併症の一つに術中破裂があり、術中の extravasation にて診断される³⁾。その原因は動脈瘤穿孔が最多であり、一般的に破裂脳動脈瘤コイル塞栓術中の穿孔発生率は 2.3~4.3%と報告されている³⁾⁷⁾⁹⁾。術前または術中にアスピリンを投与しても、穿孔率は増加しないと報告されており⁷⁾、我々も同様に増加しなかった。また、術中穿孔した場合、血圧管理、ヘパリン化のリバース、バルーンによる止血、塞栓術継続の一連を対処で増悪を回避でき³⁾、出血性合併症の増悪は認められない⁷⁾。しかし、術後に再出血や脳内出血が増加すると報告されており¹³⁾¹⁶⁾、Tumialan らは抗血小板剤を投与する場合には術前に脳室ドレナージを施行することを推奨している¹⁷⁾。投与量の増加により、術後に遅発性の過剰な血小板凝集抑制状態を来し、重篤な出血性合併症につながる危険性を認識しておく必要がある。

今後、多様な病変に対応するために破裂動脈瘤に対してもステントの使用頻度が増すことが予想される⁹⁾¹⁸⁾。その場合、TEE 発生リ

スクはさらに高まるため、予防策が重要となる⁹⁾¹⁸⁾。将来的には速効性・効果安定性に優る ADP 受容体阻害薬プラスグレルや GPII b/III a 阻害剤 Abciximab の導入による TEE 抑制効果が期待されるが⁹⁾¹⁹⁾、いずれも中和剤が無いため、導入に際して術中・術後に重大な出血性合併症を続発する危険性に留意しなくてはならない。

本研究で比較した 3 群は症例集積期間に偏りがあるため、その間の手技、戦略の変遷が結果に影響した可能性を考慮して、最も大きな違いと考えられたガイディングシステムを比較したところ、非投与群と比べて LD 群は高率にガイディングシース (Guiding sheath: GS) を使用していた。ガイディングシステムの広径化は、複数のデバイス使用時のカテーテル内での干渉を低減し、操作性が改善する結果 TEE 減少効果が期待されたが、実際には TEE 発生率は、ガイディングカテーテル使用例の 10.5% よりも高かった。これは、GS 導入初期に、一時、TEE 発生率が上昇したことが影響したと考えられた。TEE 増加の原因として、① GS 導入が、くも膜下出血症例にバルーンを中心とした AT を積極的に導入し始めた時期と重なったこと、② GS が広径であり内頸動脈 (internal carotid artery: ICA) に wedge し易いこと、③ 広径の GS 誘導で ICA に攣縮や解離を発生し易いこと、が考えられた。いずれも血流速低下につながり、TEE 発生危険因子となる。この対策として、AT の手技洗練化・安定化を図り、同時に具体的修正点として①頭蓋外 ICA のアコーディオン現象やスパズムを予防するために、血管の蛇行を参考に GS の誘導操作および先端位置に注意を払い、wedge 傾向による血流速低下状態を回避するように努め、② GS 誘導時に先行する inner catheter を

6Fr カテーテルから，手元から先端手前 15cm までが 6Fr で，先端は tapering して 4Fr となるカテーテルへ変更した．これらの対策により TEE は徐々に減少し，対象期間全体で見るとガイディングカテーテル使用例と統計学的に有意差を認めなかった．しかし，諸家の報告では，血管撮影所見にて判定した TEE 発生率は 2.5～28% と幅があるものの⁴⁾⁵⁾，自験例のデータは比較的高かったため，さらなる低減を目的に抗血小板剤の dual loading を導入するに至った．

コイル塞栓術においては，TEE と術中穿孔の発生率を比較すると，TEE の頻度が高く，LD による TEE 予防効果の利点は大きいと考えられる³⁾⁷⁾¹³⁾．今回の検討では LD 群の症例数が少なく，非投与群との条件も一致していない．至適な薬剤の種類，量，投与タイミングを決定し，出血性事象が受ける影響を検証するために，さらなる経験の蓄積が重要である．

結語

破裂脳動脈瘤に対する急性期コイル塞栓術前の抗血小板剤 Dual LD は血栓塞栓性事象の発生を有意に抑制した．薬剤の種類や量は未確立ながらも，破裂動脈瘤に対する急性期治療において，導入を検討するべきと考えられた．

利益相反

本論文に関して、筆頭著者および共著者全員が利益相反はない。

参考文献

- 1) Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1267-1274
- 2) Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al: International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 2005; 366: 809-817
- 3) Grotta JC, Albers GW, Broderick JP, et al: *Stroke*. Sixth edition, Elsevier, Amsterdam, 2016, 1071-88
- 4) Viñuela F, Duckwiler G, Mawad ME: Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysm: perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients. *J Neurosurg* 1997; 86: 475-482
- 5) Pelz DM, Lownie SP, and Fox AJ: Thromboembolic events associated with the treatment of cerebral aneurysms with Guglielmi detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 1541-1547

- 6) 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* 2000; 46: 1360-1375
- 7) Fiehler J, Ries T: Prevention and Treatment of Thromboembolism during Endovascular Aneurysm Therapy. *Clin Neuroradiol* 2009; 19: 73-81
- 8) Grunwald IQ, Papanagiotou P, Politi M, et al: Endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms: occurrence of thromboembolic events. *Neurosurgery* 2006; 58: 612-618
- 9) Cloft HJ, Kallmes DF: Cerebral aneurysm perforations complicating therapy with Guglielmi detachable coils; a meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1706-9
- 10) Beckerath NV, Taubert D, Pogatsa-Murray G, et al: Absorption, metabolization, and antiplatelet effects of 300-, 600-, 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: choose between 3 high oral doses for immediate clopidogrel effect) trial. *Circulation* 2005; 112: 2946-50
- 11) Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, et al: ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on

Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006; 113: 166-286

- 12) Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al: A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-9
- 13) Yamada NK, Cross DT, Pilgram TK, et al: Effect of antiplatelet therapy on thromboembolic complications of elective coil embolization of cerebral aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1778-1782
- 14) Ries T, Nuhk JH, Kucinsli T, et al: Intravenous administration of acetylsalicylic acid during endovascular treatment of cerebral aneurysms reduces the rate of thromboembolic events. *Stroke* 2006; 37: 1816-1921
- 15) von 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 Nueroradiol* 2006; 27: 1498-501
- 16) Juvela S: Aspirin and delayed cerebral ischemia after aneurismal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1995; 82: 945-52
- 17) Tumialán LM, Zhang YJ, Cawley CM, et al: Intracranial hemorrhage associated with stent-assisted coil embolization

of cerebral aneurysms: a cautionary report. *J Neurosurg* 2008;
108: 1122-1129

- 18) Liu A, Pen T, Qian X, et al: Enterprise stent-assisted coiling for wide-necked intracranial aneurysms during ultra-early (48 hours) subarachnoid hemorrhage; A single-center experience in 59 consecutive patients. *J Neuroradiol* 2015; 42: 298-303
- 19) S JK, Niimi Y, Fernandez PM, et al: Thrombus formation during intracranial aneurysm coil placement: treatment with intra-arterial abciximub. *Am J Neuroradiol* 2004; 25: 1147-1153

Fig. 1 Annual changes in the number of cases in each group

Fig. 2 Distribution of aneurysm locations

Fig. 3 Rates of thromboembolic events, * statistically significant compared to the non-administered group (p=0.0396)

Fig. 4 Rates of adjunctive technique combinations

Fig. 5 Rates of thromboembolic events, * statistically significant compared to the non-administered, adjunctive technique-positive group (p=0.0396)

Table 1 Treatment group demographics

Raw values are reported in each cell. Percentages are shown in parentheses.

Variables	No admin. n=78	Clopidogrel LD n=22	Dual LD n=17	
No. of patients				
Ave. age (yrs)	61.5	61.3	63.4	
female	47 (60.1)	15 (68.2)	12 (70.6)	p=0.902
Aneurysm site				
ICA	24 (30.7)	7 (33.3)	9 (52.9)	p=0.545
AcomA/ACA	31 (39.7)	6 (28.5)	4 (23.5)	
MCA	5 (6.4)	3 (14.2)	1 (5.8)	
PC	18 (23)	5 (23.8)	3 (17.6)	
Guiding system				
5/6F catheter	38 (48.7)	5 (22.7)	3 (17.6)	p=0.0124
5/6F guiding sheath	40 (51.3)	17 (77.3)	14 (82.4)	
Adjunctive technique	33 (42.3)	16 (72.7)	14 (82.4)	p=0.00945
balloon assist	26	13	12	
double catheter	5	2	1	
balloon+double catheter	1	0	1	
distal access catheter	1	1	0	
extravasation	8 (10.3)	0 (0)	1 (5.9)	p=0.260

Table 1. Treatment group demographics

Raw values are reported in each cell. Percentage is in parentheses.

admin.: administration, LD: loading dose, No.:number, ICA: internal cerebral artery, AcomA: anterior communicating artery, ACA: anterior cerebral artery, MCA: middle cerebral artery, PC: posterior circulation, F: french

Fig.1

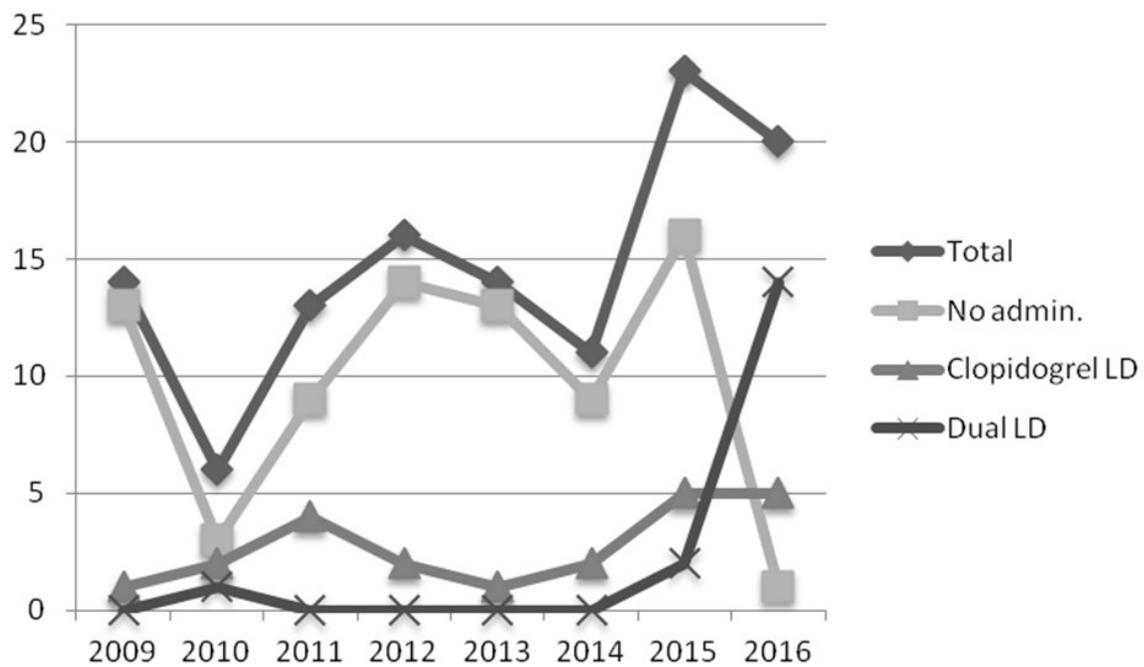


Fig.2

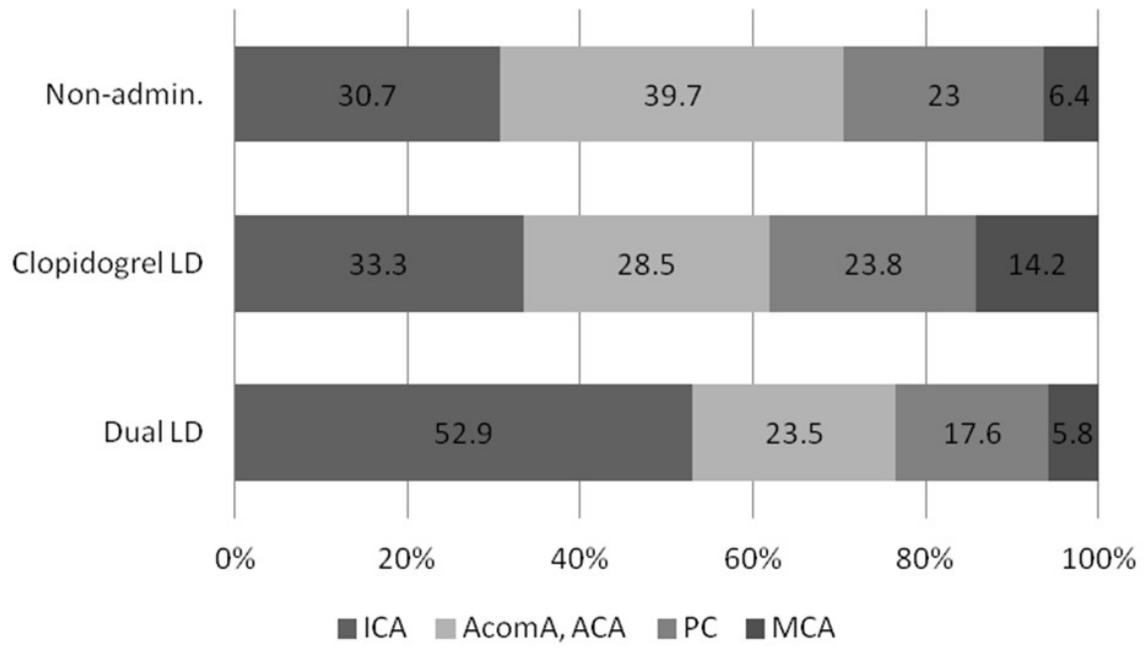


Fig.3

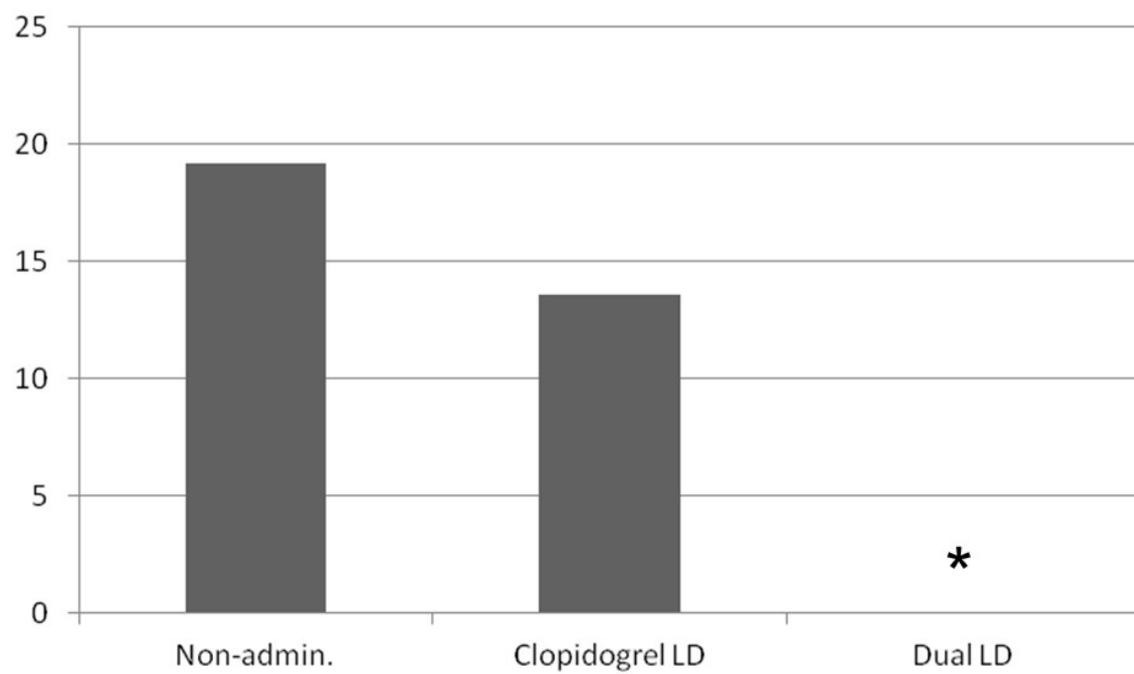


Fig.4

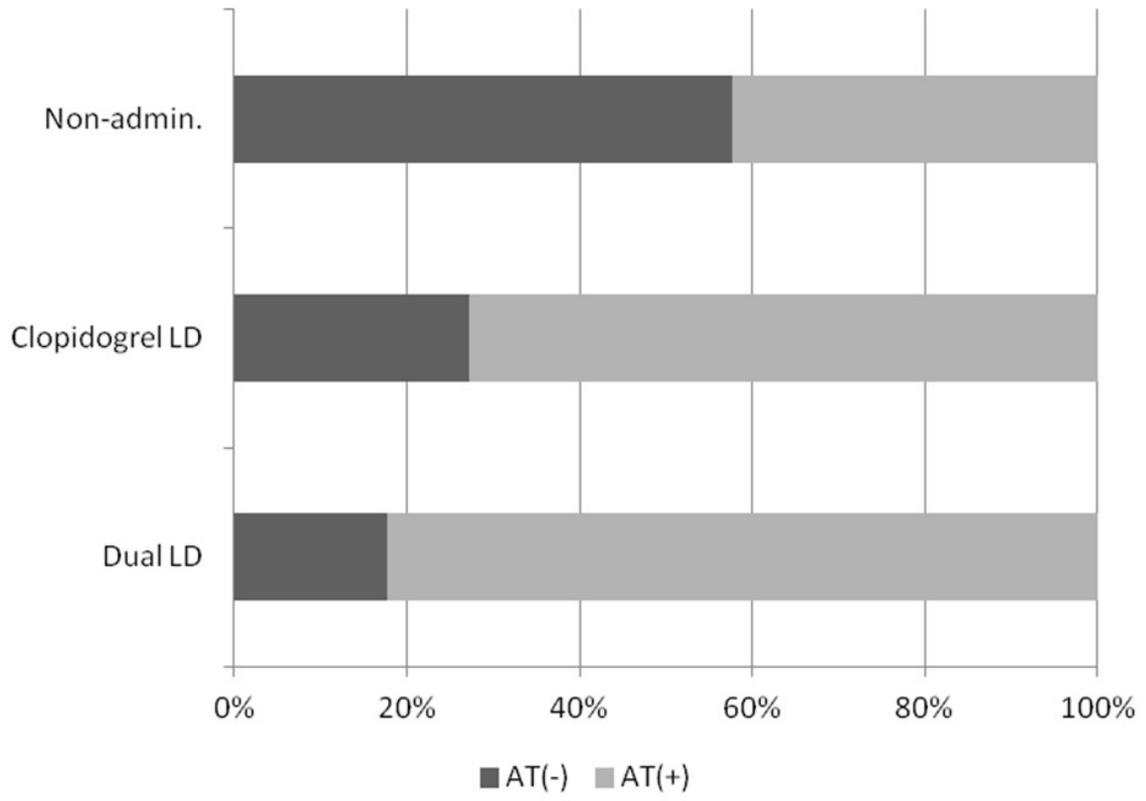


Fig.5

