

大型・巨大ワイドネック脳動脈瘤に対する Flow Re-direction Endoluminal
Device(FRED)の初期使用経験

虎の門病院脳神経血管内治療科
松丸祐司、天野達雄、佐藤允之

Initial experiences of Flow Re-direction Endoluminal Device (FRED) for
treatment of wide-neck large or giant cerebral aneurysms.

Department of Neurological Endovascular Therapy, Toranomom Hospital
Yuji Matsumaru, MD, PhD, Tatsuo Amano MD. Masayuki Sato MD

連絡先：松丸祐司

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 脳神経血管内治療科

〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2

電話：03-3588-1111 FAX :03-3582-7068 E-mail: yujimatsumaru@me.com

大型・巨大ワイドネック脳動脈瘤に対する Flow Re-direction Endoluminal Device(FRED)の初期使用経験

Objective: There are some reports concerning the effectiveness of flow-diverter(FD) stents for untreatable cerebral aneurysm by conventional surgery and endovascular treatment. Treatment with Pipeline embolization device that is one of original FD stents had just started in Japan. We report herewith our initial experience of Flow Re-direction Endoluminal Device(FRED), which is new FD with unique double layer structures, for wide-neck large or giant cerebral aneurysms.

Materials and Methods: This report is a part of clinical trial for the approval of FRED in Japan with a permission of institutional review board of Toranomon Hospital. Between October 2014 and January 2015, we had treated 6 aneurysms in 6 patients with FRED including 3 cavernous and 3 paraclinoid aneurysms, 3 asymptomatic and 3 symptomatic aneurysms, 4 large and 2 giant aneurysms.

Results: All patients were treated with single FRED without any coils. There were no transient ischemic attack, no stroke and no death in peri- and post-operative periods. One patient temporarily worsened her preexisted eye symptom. Follow-up angiography at 6 months showed no filling (O'Kelly Marotta scale.D) in 2 patients, entry remnant (OKM scale C) in 2 patients, and subtotal filling (OKM scale B) in 2 patients.

Conclusion

Treatments using FRED were achieved without any severe complication.

Clinical trial will continue to demonstrate its safety and efficacy for complex aneurysms.

Key words

Flow diverter stent, aneurysm, endovascular treatment, Flow Re-direction Endoluminal Device

要旨

背景と目的：血流改変ステント(FD)の治療困難な脳動脈瘤に対する効果が報告されており、本邦でも Pipeline Embolization Device(PED; Medtronic Dublin, Ireland)による治療が始まった。Flow Re-direction Endoluminal Device(FRED; Microvention, Tustin, California, USA)は2層構造を持つ新規のFDであり、その大型・巨大ワイドネック脳動脈瘤に対する初期使用成績を報告する。

対象と方法：本報告は、院内倫理委員会の承認のもと虎の門病院で行った FRED の薬事承認のための治験の一部である。2014年10月より2015年1月までに、FRED を用いて6例6動脈瘤の治療を行った。内頸動脈海綿静脈洞部3例、傍床上突起部3例、症候性3例、無症候3例、10-25mm以上の大型動脈瘤4例、巨大動脈瘤2例である。

結果：すべての症例では FRED は1本のみ使用され、コイルの併用はなかった。FRED は全例で安全に留置され、治療後の死亡、脳卒中、TIA を

認めなかった。1例で治療前からの脳神経麻痺が悪化したが、改善しつつある。6ヶ月後の血管造影では O'Kelly Marotta(OKM) scale で D(No filling)2例、C(Entry remnant) 2例、B(Subtotal filling) 2例である。

結論：FREDの留置は大きな合併症無く安全に行われた。治験は今後も継続されるが、その結果により FREDの安全性と有効性は明らかになると思われる。

はじめに

血流改変ステント (Flow-diverter stent; FD) は、動脈瘤のネック部の親血管にそれを留置することにより、動脈瘤内の血流を停滞させ、その血栓化をおこし、内皮化を誘導し治癒させるものである¹。通常の動脈瘤用アシストステントと比較し、金属量が多く porosity が低い。Pipeline Embolization Device (PED; Medtronic, Dublin, Ireland) は第一世代のデバイスで、海外ではすでに広く使用されており、通常の方法では治療が困難な脳動脈瘤に対する有用性が報告されている^{2 3 4 5 6 7 8 9}。The Flow-Redirection Endoluminal Device (FRED; MicroVention, Tustin, California, USA) は第二世代の FD で、Porosity の高い外層と porosity の低い内層による 2 層構造が特徴である^{10 11 12}。本品の本邦への導入のために、2013 年より国内 4 施設で治験を行っている。虎の門病院では院内倫理委員会の承認後に治験を開始し、現在も進行中である。本稿では、FRED の特徴と当院におけるその初期使用経験を報告する。

対象と方法

適応症例

本治験において適応となる動脈瘤の部位は、内頸動脈錐体骨部より前大脳動脈 A1 部または中大脳動脈 M1 部まで、頭蓋内椎骨動脈および脳底動脈である。親血管の近位および遠位径が 2.5mm～5.0mm で、形態は、ネック径が 4mm 以上かつ最大径が 10mm 以上、治療を必要とする紡錘状動脈瘤、最大径が 7mm 以上 10mm 未満でも、従来の治療法では再発の可能

性が懸念されるものである。また 60 日以内にくも膜下出血を起こしているものは除外している。

FRED

FRED は脳動脈瘤治療用の FD である(図 1)。ナイチノールワイヤーを編み込むように作られた braided stent で closed cell design である。デリバリーカテーテルをアンシースする（カテーテルからステントをだす）ことにより拡張する自己拡張型ステントである。特徴は 48 本のナイチノールワイヤーによる porosity の低い（金属量の多い）内層ステントと 16 本のナイチノールワイヤーによる porosity の高い（金属量の少ない）外層ステントの 2 層構造である。この 2 層構造は FRED の中心部のみで、両端の 4 から 8mm は外層のみである。内層は主に血流改変効果を、外層は血管への密着(stent-wall apposition)と内層の支持を担う。そのため全長ではなく内層の長さが有効長である。各々の層は、タンタルムワイヤーをらせん状に編み込むことにより固定されている。またタンタルムワイヤーは視認性がよいため、これによりステントの展開および留置状態を X 線透視下で視認することができる。両端は PED と異なりフレア状に拡張し、両端に 4 つの放射線不透過マーカーがある。治験では 5 つの径(3.5, 4.0, 4.5, 5.0, 5.5 mm)の FRED が用意されており、2.5mm から 5.5mm までの血管径に対応した。FRED の有効長は解放状態で 7 から 39mm であるが、それより細い血管内では伸張する。FRED は先端に放射線不透過の先端チップと近位端マーカーのあるデリバリーワイヤーに装着されている。FRED は内腔が 0.027inch のマイクロカテーテル(Headway 27; Microvention)より留置可能であり、ひとたび動脈瘤近傍で展開しても、それが全長の 50%

未満であれば recapture することも可能で、適切な位置に再留置することができる。

方法

1 週間前より、clopidogrel 75mg および aspirin 100mg を投与し、治療中は全身へパリン化を行った。全身麻酔下に、大腿動脈から 5F の distal access-guiding catheter(SOFIA; Microvention)を、5F の long introducer sheath(Fubuki guiding sheath; 朝日インテック、愛知)より、内頸動脈錐体骨部または海綿静脈洞部に留置した。バイプレーン血管造影装置(Allura xper 20/20; Philips Healthcare, Best, Netherlands)による血管撮影と、それに引き続く 3 次元回転撮影を施行し、ワークステーション(XtraVision Workstation; Philips Healthcare)上で血管径の計測を行った。FRED の径の選択は動脈瘤の近位部の血管径を主に参考にし、長さは有効長が動脈瘤の近位端と遠位端より少なくとも 4mm 以上あるものを選択した。内腔がマイクロカテーテルを(Headway 27; Microvention)を十分遠位で FRED の先端チップを安全に展開できる位置まで進め、次に FRED をマイクロカテーテルに挿入し留置部に進めた。マイクロカテーテルをアンシースシフレア部が展開したら、手元の Y コネクターのバルブを緩め、FRED のデリバリーワイヤーを押し、自然にマイクロカテーテルが押し戻されるようにアンシースする。透視下に視認できるタンタルムワイヤーの状態を参考に、FRED が血管に密着するように十分時間をかけながら展開する。FRED の展開が悪く良好な wall apposition が得られ無い場合、さらにデリバリーワイヤーを押し展開を試みるが、時にデリバリーワイヤーを引いてから再度押すと FRED が展開することがある。FRED が留置できたら、

通常の血管撮影と希釈造影剤をガイディングカテーテルから持続動注しながら Cone-beam CT を施行し、FRED の展開の状態や血管への密着の状態を確認する。展開または密着が不十分な場合、バルーンカテーテル(セプターC; Microvention)を FRED の中に慎重に誘導し拡張する。穿刺部は止血デバイス(Angio-Seal; St Jude Medical, St Paul, Minnesota, USA)を用いて止血し、ヘパリンを 48 時間持続投与し抗血小板薬も継続する。血管造影による動脈瘤の塞栓状態の観察を 6 ヶ月後と 12 ヶ月後に予定した。

結果

2014 年 10 月より 2015 年 1 月までに 6 例 6 動脈瘤に FRED による治療を行った(図 2,3,4)。その詳細を表 1 に示す。平均年齢は 63.5 歳(58-72)で、全例女性であった。すべて未破裂動脈瘤で、部位は内頸動脈海綿静脈洞部 3 例、内頸動脈傍床上突起部 3 例であった。症候性は 3 例で、すべて眼球運動障害であった。10-25mm 以上の大型動脈瘤 4 例、巨大動脈瘤 2 例で、すべて 4mm 以上のワイドネック型であった。すべて嚢状動脈瘤であり、3 例で瘤内の部分血栓化を認めた。

全例で FRED を標的血管に誘導可能で、標的動脈瘤のネックをカバーし留置することができた。また使用したステントは全例 1 本で、コイルの併用は無かった。使用した FRED を表 2 に示す。2 例で留置直後の wall apposition が不良で、バルーンカテーテルによる FRED の拡張が行われた。治療直後に動脈瘤内に造影剤が停滞するいわゆる eclipse sign⁶ は全例で認められた。5 例では眼動脈起始部に FRED を留置したが、全例で直後の眼動脈の造影に変化はなかった。また周術期に TIA、脳卒中、死亡は認めなかった。

治療後 6 ヶ月後の血管造影では、O'Kelly Marotta (OKM) scale¹³にて、No filling (OKM D) は 2 例、Entry remnant (OKM C) 2 例、Subtotal filling (OKM B) 2 例であった。眼動脈起始部に FRED が留置された 5 例のうち 1 例で眼動脈が閉塞したが、外頸動脈からの側副血行を認め (図 3) 症候はなかった。症候性の 1 例で眼症状の悪化を認めたが、徐々に軽快しつつある。また follow-up 中の TIA、脳卒中、死亡も認めなかった。

考察

FRED は CE Mark の認証を得ており、ヨーロッパを中心に使用されている。Diaz らは 14 動脈瘤に対し FRED を留置し、周術期の合併症は無く、部分的な展開での recapture も容易であったことを報告している¹⁴。Poncyjusz らは 8 例の FRED 留置例で周術期に合併症なく、5 例で後に血管造影を施行し全例で完全閉塞が得られたが、1 例で無症候性の血栓症を報告している¹²。Kocer らは 33 例 37 動脈瘤に使用し、周術期合併症は 3% で、完全閉塞は 4 から 6 ヶ月で 80%、7 から 12 ヶ月で 100% であったことを報告した¹⁰。

当院で FRED により治療が行われた脳動脈瘤は、全例ワイドネック型の大型または巨大動脈瘤で、多くは部分血栓化を伴い、開頭クリッピングや従来のコイル塞栓術では低い合併症率での根治は困難な症例である。全例で FRED の留置は可能で、それに関連する TIA、脳卒中、死亡は無く、安全な治療と考えられる。現状では 6 ヶ月までの血管造影所見しかなく、完全閉塞である OKM scale D が 33%、わずかにネック近傍が造影される OKM scale C は 33% である。Kocer らの FRED の経験では、経過とともに完全閉塞率が高まることを報告しており¹⁰、今後閉塞率が高まる

ことが期待される。

FRED の特徴は、その 2 層構造である。Porosity の低い内層は動脈瘤への血流を低下させ血流変更を担い、Porosity の高い外層は血管への密着と内層の支持を担う。外層は内層より両端が 3mm ずつ長い。そのため外層のみ留置された部分では、懸念されている穿通枝閉塞の危険性は低いと考えられる。またカテーテル内では外層のみがカテーテルに接触するため、カテーテル内での抵抗が減り、誘導が容易であると Kocer らは考察しているが¹⁰、われわれの経験でも主観的ではあるが PED より抵抗なくカテーテル内を進めることができた。Wall apposition に関しては FRED を十分押しながら展開することにより概ね良好であり、2 例で近位端の拡張不良があったが、バルーンカテーテルにより容易に拡張することができた。またらせん状に編み込まれたタンタルワイヤーにより、ステントの拡張状態は容易に観察可能であり、Diaz らも X 線透視下での良好な視認性を報告している¹⁴。

我々は 5 例で眼動脈起始部に FRED を留置し、6 ヶ月後に 1 例でその閉塞と外頸動脈からの十分な側副血行を確認したが、それによる症候は認めなかった。Kocer らは FRED が 28 例で眼動脈起始部に留置されたが、その後の血管造影で閉塞はなく、1 例で一過性の虚血症状が発生したことを報告している¹⁰。眼動脈起始部に PED しても、眼動脈の閉塞や臨床的な眼症状の出現は少ないと報告されている^{15 16}。一方、PED を留置した 28 例を眼科的に精査した結果、無症候でも 39.3% に眼科的な合併症を認めたと報告もあり、注意が必要である¹⁷。

Kocer らは FRED 留置後のステントの形態の変化について、1 例で治療翌日にステントの短縮(foreshortening)を報告している。その理由として、ス

テント径が母血管より小さかったことと、ワイドネックであったためネック部でステントが留置後に拡張したことをあげている。Braded stent は拡張すると短縮するため、それを考慮したサイズと長さの選択が必要である。また Kocer らは経過観察中に 4 例でステントの両端または片方がすぼまってしまう fish mouth 現象も報告している。その原因は不明としているが、この現象が起きたすべての症例で第一世代の FRED が使用されており、外層のステントに使用されているワイヤー径が LVIS stent(Microvention)と同様にやや太いものに改良された第 2 世代の FRED では認められないと報告している。われわれの症例はすべて改良された第 2 世代のものを使用しており、このような現象は認められなかった。また Kocer らは endoleak を予防するために近位血管径にあったサイズ選択を推奨している¹⁰。通常血管は遠位の方が細いため、遠位血管径より大きなものを選択する可能性もあり、それが 1mm 以上あるとステントの拡張および wall apposition が障害されることも同時に報告している。我々の経験した症例は未だ少なく、follow-up 期間も短いため、本デバイスの有効性については未だ確認できない。しかしその誘導は容易で、透視下での視認性は良好であり、wall apposition もよく、recapture も可能であった。また我々の経験では虚血性合併症や出血性合併症も無く、その有用性が推測できるが、さらなる follow-up と臨床経験の蓄積が必要であると思われる。

結語

FRED は porosity の高い外層と低い内層の 2 層構造をした新規 FD である。そのカテーテル内の誘導や留置は容易で、wall apposition も概ね良好であ

り、留置途中の recapture も可能である。我々の経験では全例で留置が可能で合併症も無く、安全なデバイスであると思われる。その有効性の評価は今後の follow-up と症例の蓄積が必要である。

筆頭著者は、テルモ株式会社、コヴィディエンジャパン、ジョンソンアンドジョンソンより講演料等の謝金を受けている。その他の共著者に利益相反はない。

参考論文

1. Taussky P, Tawk RG, Miller DA, Freeman WD, et al. New therapies for unruptured intracranial aneurysms. *Neurologic clinics* 2013;31:737-47.
2. 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.
3. Byrne JV, Beltechi R, Yarnold JA, et al. Early experience in the treatment of intra-cranial aneurysms by endovascular flow diversion: a multicentre prospective study. *PloS one* 2010;5.
4. 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.
5. Lubicz B, Collignon L, Raphaeli G, et al. Flow-diverter stent for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: a prospective study in 29 patients with 34 aneurysms. *Stroke* 2010;41:2247-53.
6. Lylyk P, Miranda C, Ceratto R, et al. Curative endovascular

reconstruction of cerebral aneurysms with the pipeline embolization device: the Buenos Aires experience. *Neurosurgery* 2009;64:632-42; discussion 42-3; quiz N6.

7. McAuliffe W, Wycoco V, Rice H, et al. Immediate and midterm results following treatment of unruptured intracranial aneurysms with the pipeline embolization device. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33:164-70.

8. 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.

9. Yu SC, Kwok CK, Cheng PW, et al. Intracranial aneurysms: midterm outcome of pipeline embolization device--a prospective study in 143 patients with 178 aneurysms. *Radiology* 2012;265:893-901.

10. 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.

11. Mohlenbruch MA, Herweh C, Jestaedt L, et al. The FRED flow-diverter stent for intracranial aneurysms: clinical study to assess safety and efficacy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36:1155-61.

12. Poncyłjusz W, Sagan L, Safranow K, et al. Initial experience with implantation of novel dual layer flow-diverter device FRED. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2013;8:258-64.

13. O'Kelly C J, Krings T, Fiorella D, et al. A novel grading scale for the angiographic assessment of intracranial aneurysms treated using flow diverting stents. *Interventional neuroradiology* 2010;16:133-7.

14. Diaz O, Gist TL, Manjarez G, et al. Treatment of 14 intracranial aneurysms with the FRED system. *J Neurointerv Surg* 2014;6:614-7.
15. Durst CR, Starke RM, Clopton D, et al. Endovascular treatment of ophthalmic artery aneurysms: ophthalmic artery patency following flow diversion versus coil embolization. *J Neurointerv Surg* 2015. doi: 10.1136/neurintsurg-2015-011887.
16. Vedantam A, Rao VY, Shaltoni HM, et al. Incidence and clinical implications of carotid branch occlusion following treatment of internal carotid artery aneurysms with the pipeline embolization device. *Neurosurgery* 2015;76:173-8; discussion 8.
17. Rouchaud A, Leclerc O, Benayoun Y, et al. Visual outcomes with flow-diverter stents covering the ophthalmic artery for treatment of internal carotid artery aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36:330-6.

Table 1

Characteristics of patients treated with FRED

Table 2

Results of the treatment with FRED

Figure 1

Flow Re-direction Endoluminal Device(FRED)

Figure 2

Case 1; 65-year-old female presented with left oculomotor nerve palsy caused by unruptured large partially thrombosed left paraclinoid aneurysm (A) are treated with FRED (B). The wall apposition of the FRED is confirmed by cone-beam CT with diluted contrast (C). The angiogram just after the treatment shows the stagnation of the contrast in the aneurysm with eclipse sign (D,E). Follow-up angiogram after 6 months shows complete occlusion of the aneurysm(OKM scale D).

Figure 3

Case 4; 60 year-old female with the symptom of right oculomotor nerve palsy by right cavernous giant partially thrombosed aneurysm (A) is treated with FRED. The follow-up angiogram at 6 month shows the entry remnant(OKM scale C) of the aneurysm and occlusion of the right ophthalmic artery (B).

Right external carotid injection shows the right ophthalmic artery (C: arrow heads).

Figure 4

Case 6; 72 year-old female with the symptom of right oculomotor and abducens nerve palsy by right cavernous giant partially thrombosed aneurysm (A) is treated with FRED. Proximal end of implanted RRED shows incomplete wall apposition (B; arrow heads). Then, the proximal portion of FRED is dilated with balloon catheter, and the contrast stagnates in the aneurysm(C, D, E). The follow-up angiogram at 6 month still shows the subtotal filling (OKM scale B)(F).

Table 1

Case	Age/sex	Symptom	Morphology of aneurysms	Location	Intra-aneurysmal thrombosis	Maximum diameter	Neck diameter	Proximal vessel size	Distal vessel size
1	65F	IIIrd n palsy	Saccular	Lt Paraclinoid	Partially thrombosed	12.5mm	4.2mm	4.1mm	3.5mm
2	58F	No	Saccular	Rt. Paraclinoid	No	14.4mm	4.2mm	4.7mm	4.0mm
3	71F	No	Saccular	Rt. Cavernous	No	15.4mm	10.mm	4.8mm	4.9mm
4	60F	IIIrd n palsy	Saccular	Rt. Cavernous	Partially thrombosed	34mm	18mm	4.7mm	6.5mm*
5	65F	No	Saccular	Rt. Paraclinoid	No	10.3mm	6.2mm	4.1mm	3.7mm
6	72F	IIIrd & VIth n palsy	Saccular	Rt. Cavernous	Partially thrombosed	26mm	5.6mm	4.9mm	4.1mm

*The vessel is flattened. The size is maximum diameter.

Table 2

	Used FRED (mm)	Post dilatation with balloon	Eclipse sign just after the procedure	Jail of the ophthalmic artery	OKM scale* at 6 month	Patency of the ophthalmic artery in follow-up	Adverse events
1	4.0 x 17	No	+	+	D	+	No
2	4.5 x 18	No	+	+	C	+	No
3	5.0 x 19	No	+	-	B	+	No
4	5.0 x 29	No	+	+	C	-	No
5	5.5 x 14	Yes	+	+	D	+	No
6	4.5 x 28	Yes	+	+	B	+	Transient worsening of cranial nerve palsy

* O'Kelly Marotta scale



Fig.1

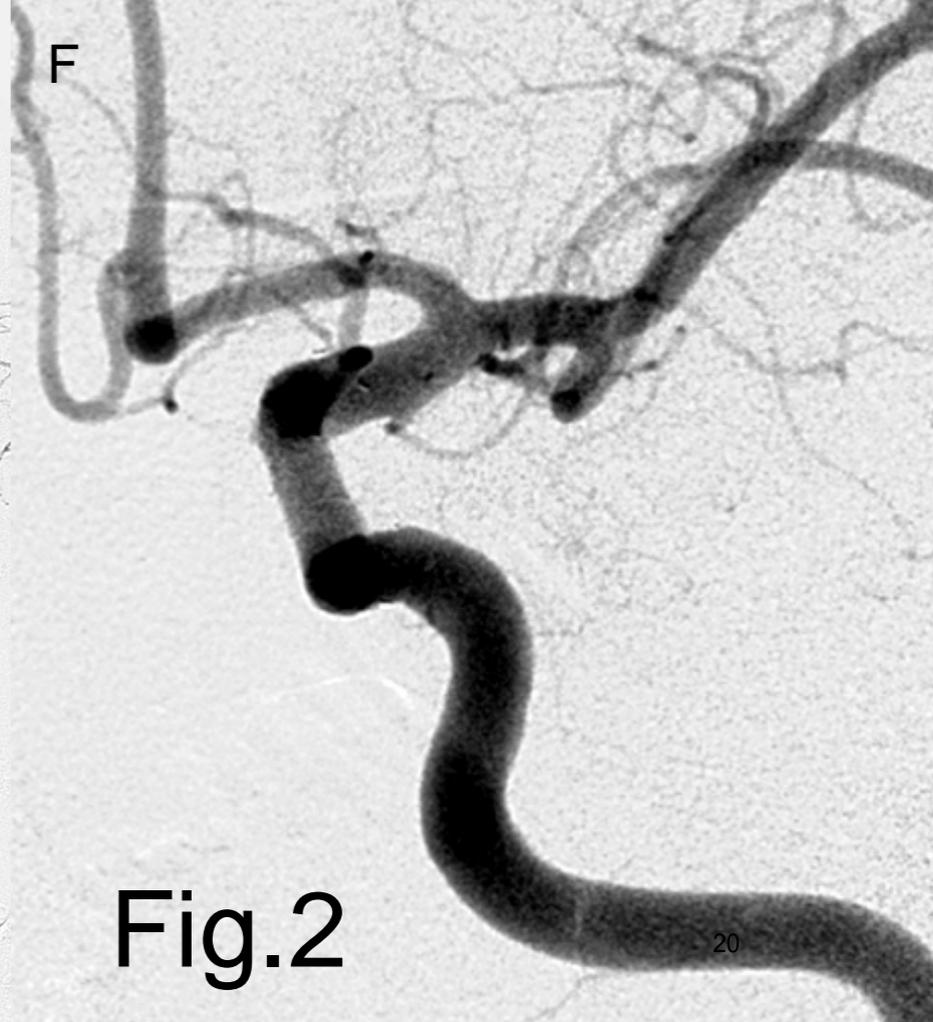
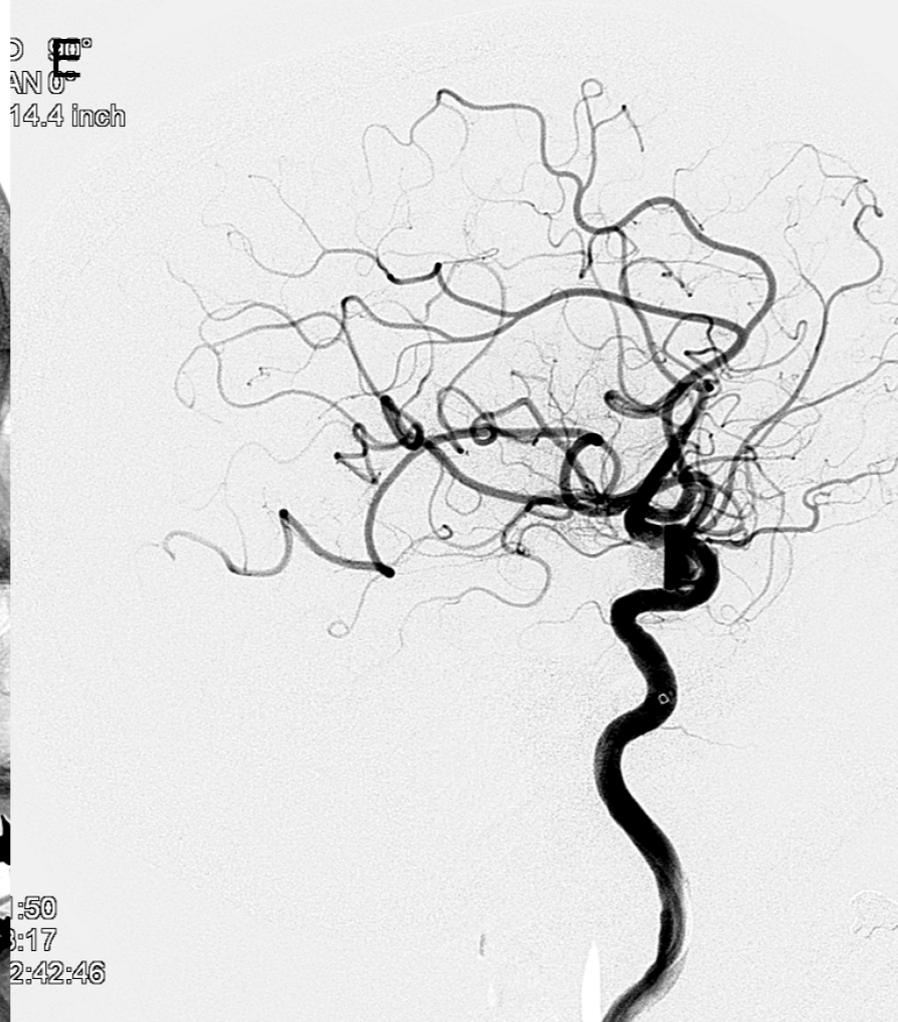
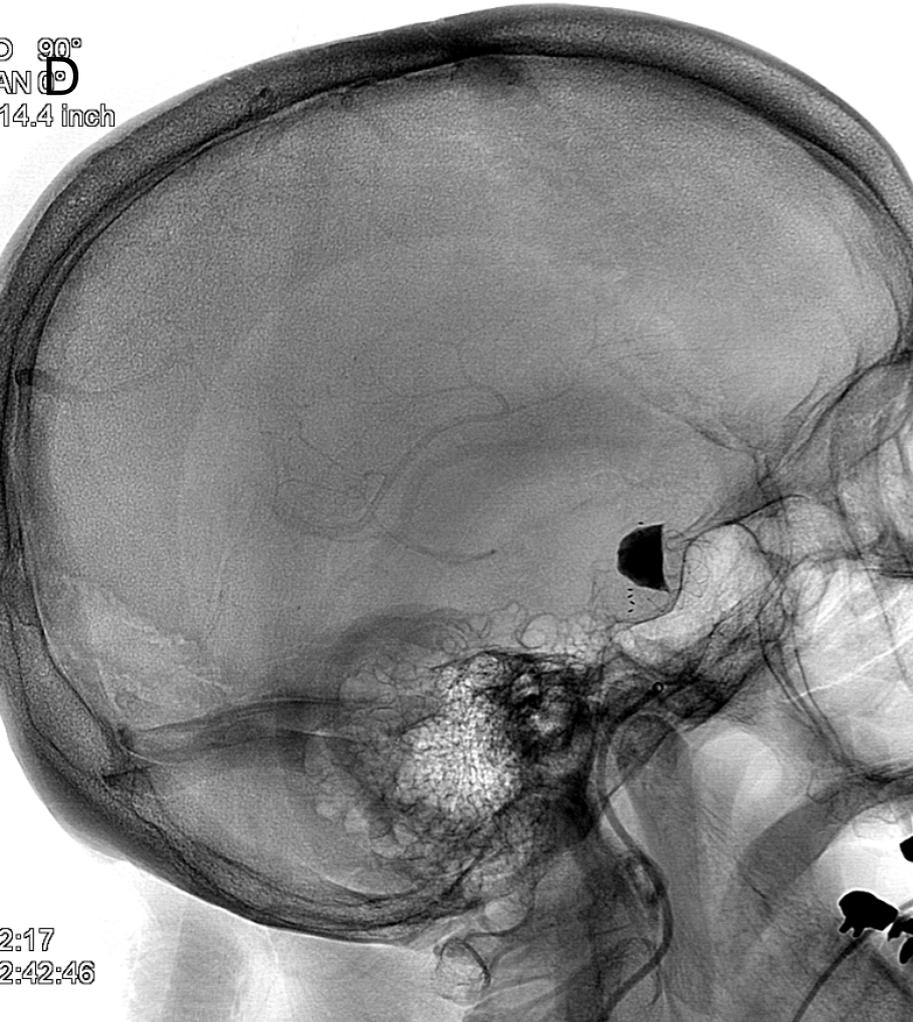


Fig.2

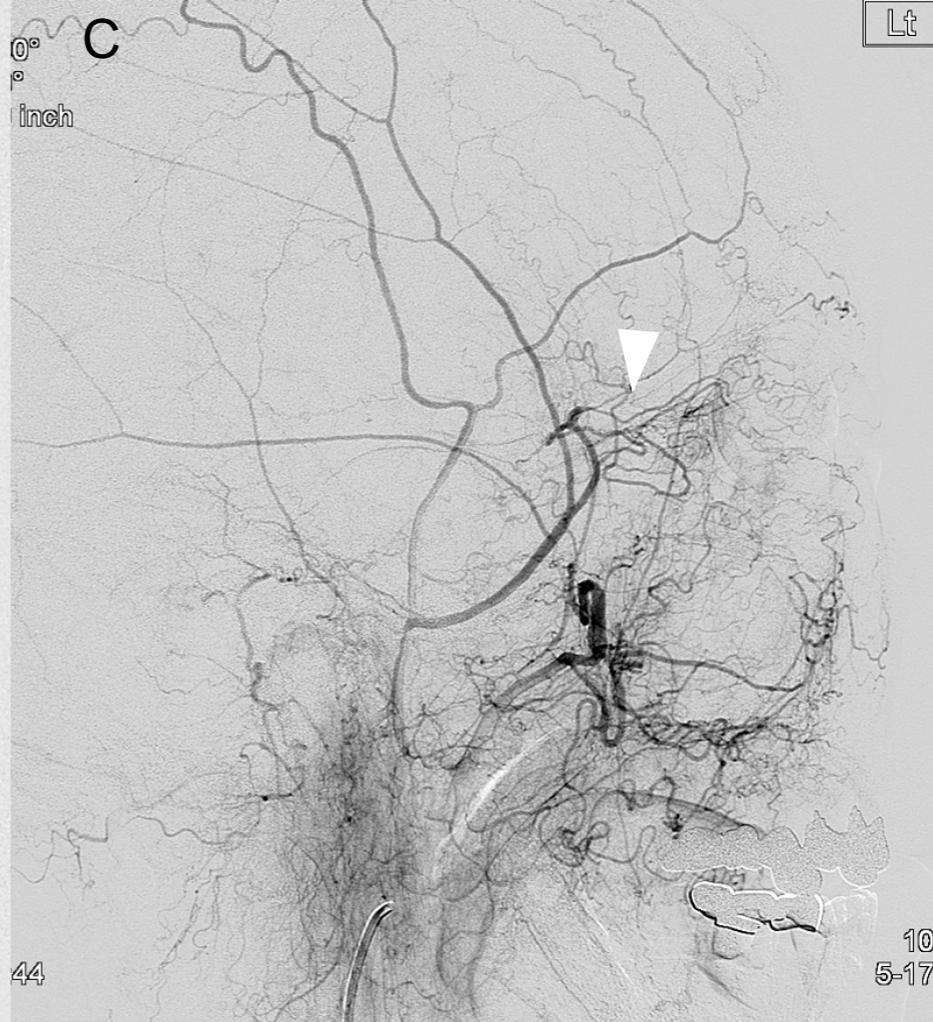
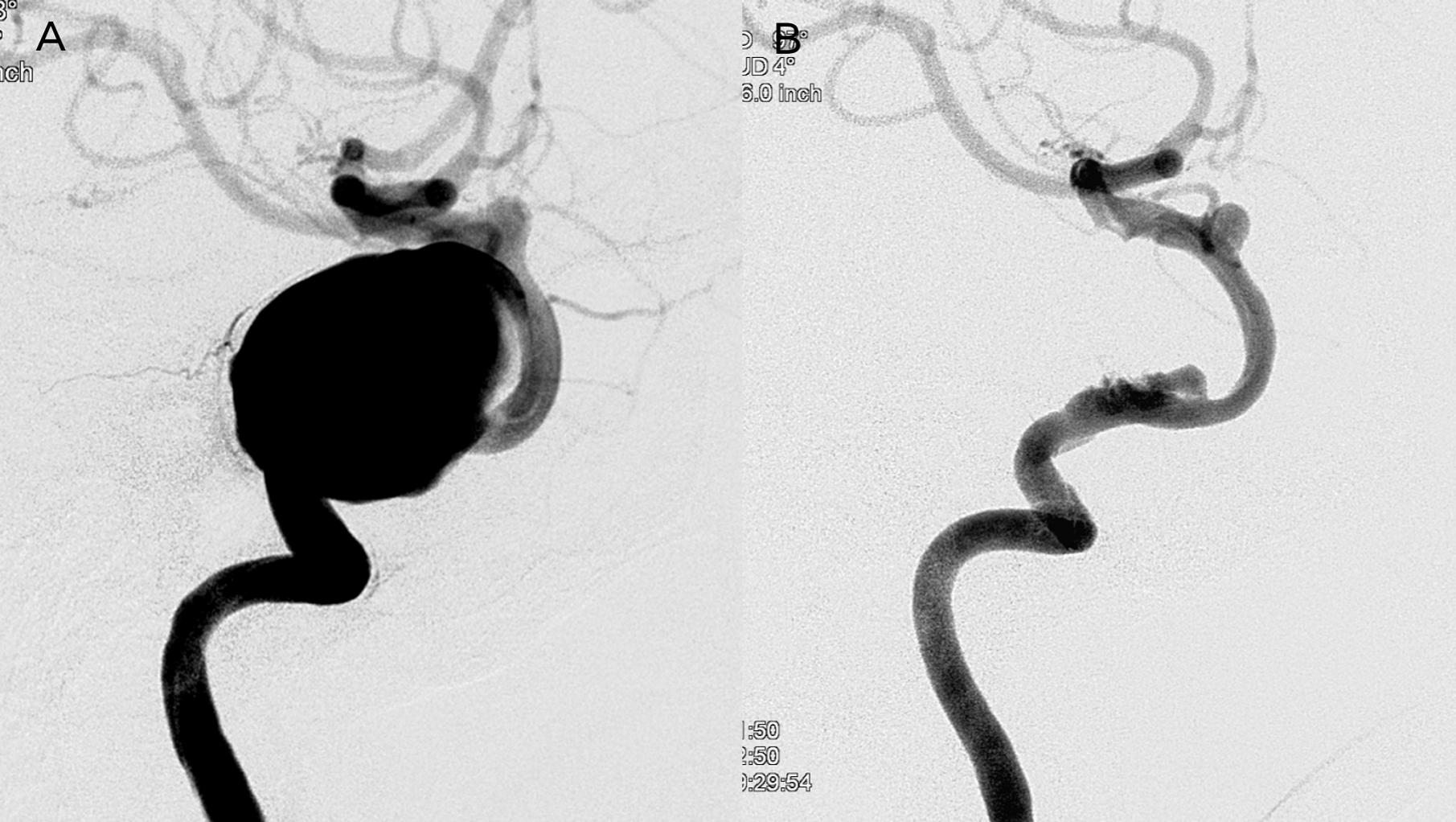
3
ch

A

B
JD 4°
3.0 inch

C
0°
inch

Lt



1:50
2:50
3:29:54

44

10
5-17

Fig.3

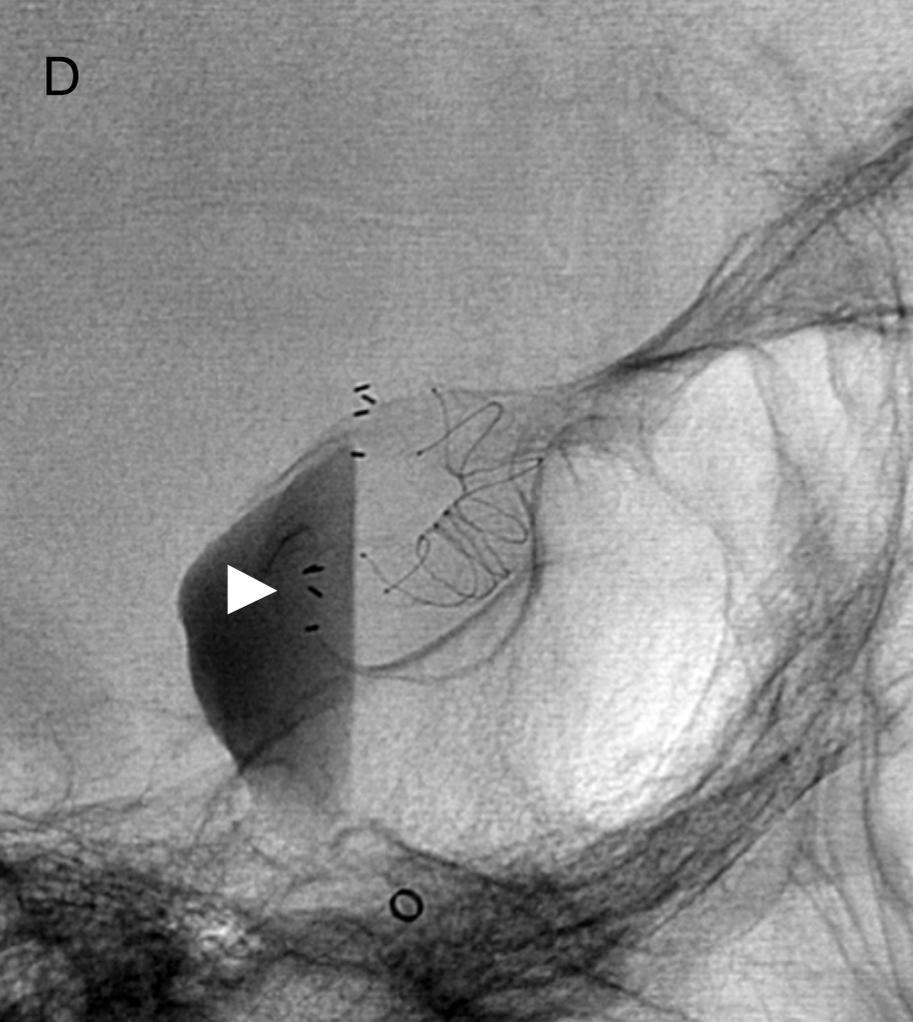
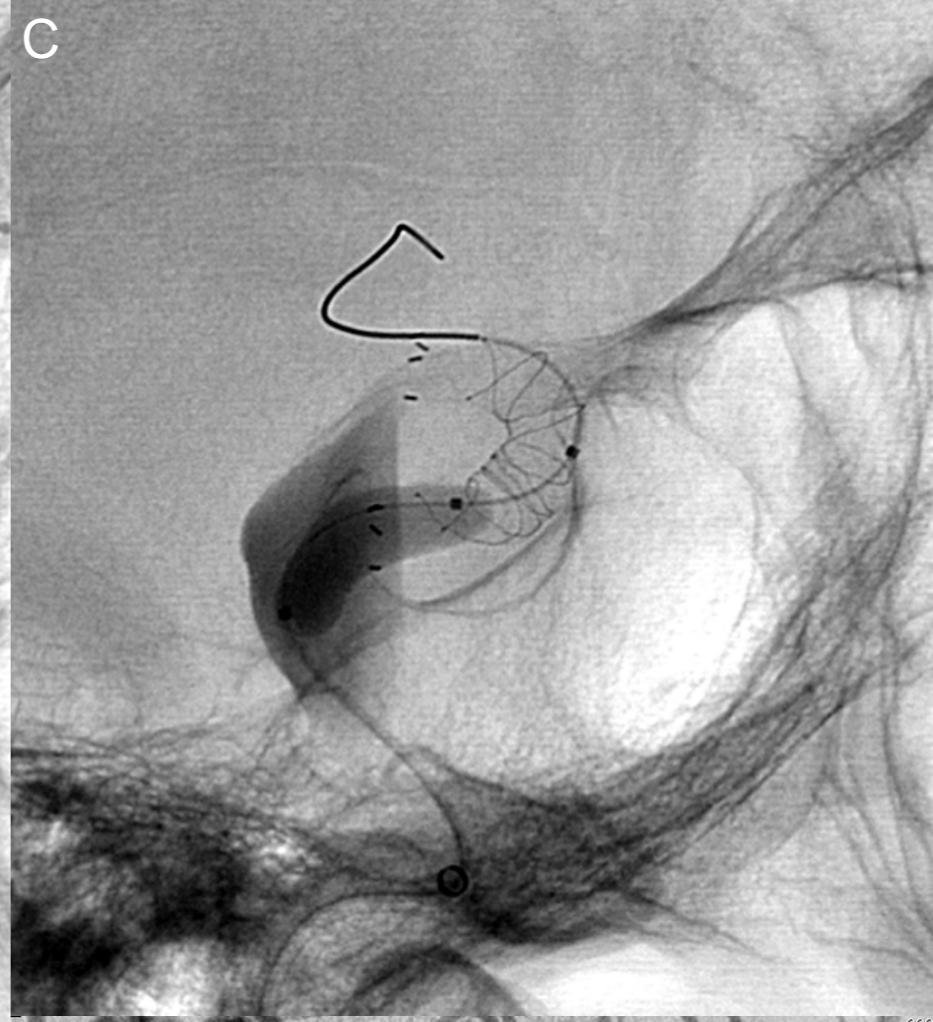
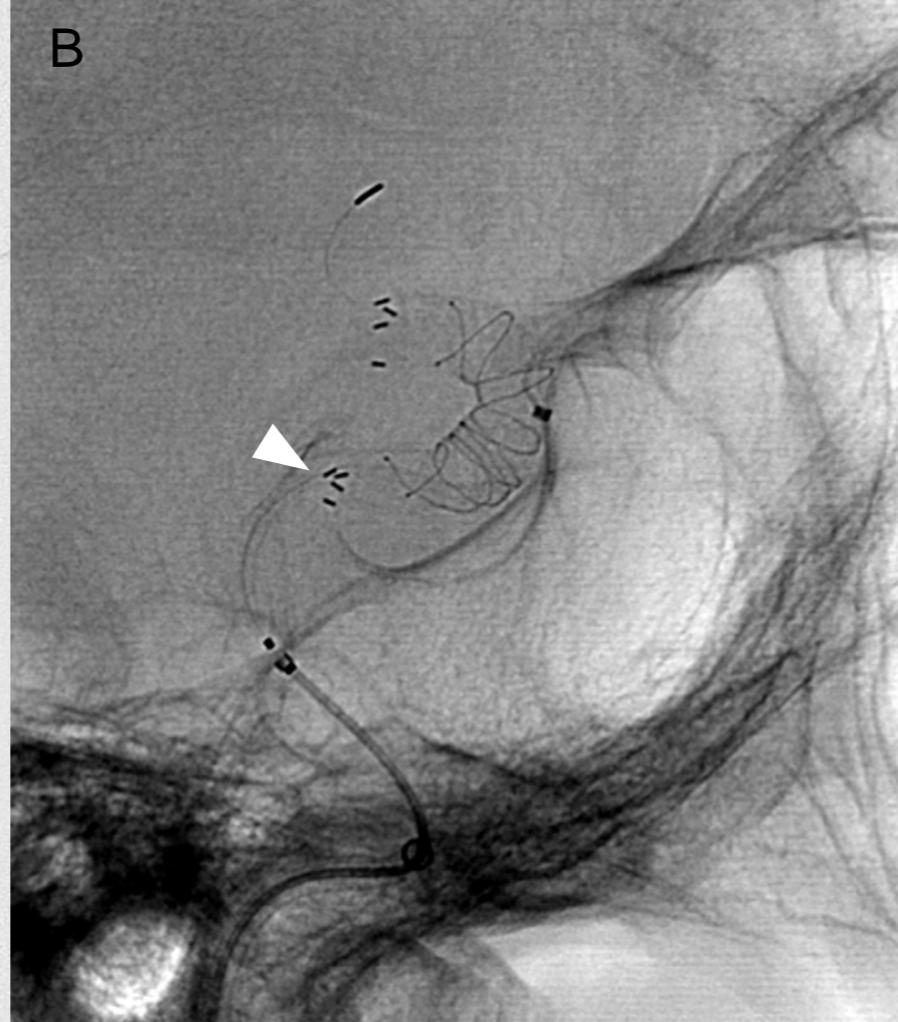


Fig.4