症候性内頸動脈瘤に対する Pipeline Embolization Device の治療成績

館 哲郎, 藤中 俊之, 西本 溪佑, 山崎 弘輝, 村上 皓紀, 高野 浩司, 木谷 知樹,
金村 米博, 中島 伸

国立病院機構大阪医療センター脳神経外科

Treatment of Symptomatic Internal Carotid Artery Aneurysms with Pipeline Embolization Device

Tetsuro Tachi, M.D., Toshiyuki Fujinaka, M.D., Ph.D., Keisuke Nishimoto, M.D., Hiroki Yamazaki, M.D., Koki Murakami, M.D., Koji Takano, M.D., Ph.D., Tomoki Kidani, M.D., Yonehiro Kanemura, M.D., Ph.D., and Shin Nakajima, M.D., Ph.D.

Department of Neurosurgery, National Hospital Organization Osaka National Hospital

Pipeline embolization device (PED) has grown in popularity as an alternative to both microsurgery and coil embolization for the treatment of large unruptured symptomatic internal carotid artery (ICA) aneurysms. However, little is known about its efficacy.

We retrospectively evaluated patients with compressional symptoms caused by large unruptured ICA aneurysms who underwent endovascular treatment with the PED at our institution from January 2016 to September 2018. During the 12-month clinical follow-up, 10 patients (55.6%) had resolution or significant improvement of their cranial neuropathies.

Patients who received treatment with PED within 180 days after onset were significantly more likely to demonstrate neurological improvement at follow-up (OR 56; 95%CI 2.93-1071.69).

Endovascular treatment with PED for symptomatic ICA aneurysm is useful for improving neurological symptoms. Time from onset to treatment appears to be an important factor for good neurological outcome.

(Received January 31, 2020; accepted June 5, 2020)

Key words : Pipeline embolization device, symptomatic aneurysm, endovascular treatment
Jpn J Neurosurg (Tokyo) 29 : 864-868, 2020

緒言

症候性内頸動脈瘤に対しては、従来、外科治療が多く行われてきたが、その技術的難度は高く合併症も少なくない。一方、瘤内コイル塞栓術を中心とした血管内治療は不完全閉塞や再開通、コイル塊による mass effect 残存などの問題が指摘されてきた⁴⁾⁸⁾。これらの問題への対

応策として、flow diverter (FD) が開発され、本邦では 2015 年より FD の 1 つである Pipeline embolization device (PED: Covidien, Irvine, CA) が使用可能となり、症候性内頸動脈瘤に対して PED 留置術が行われるようになってきた。術後に脳神経症状が改善したとする報告がなされているが⁹⁾、増悪する症例もあり¹³⁾¹⁴⁾、原因やその対策は明らかではない。

連絡先: 館 哲郎, 〒540-0006 大阪市中央区法円坂 2-1-14 国立病院機構大阪医療センター脳神経外科

Address reprint requests to: Tetsuro Tachi, M.D., Department of Neurosurgery, National Hospital Organization Osaka National Hospital, 2-1-14 Hoenzaka, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 540-0006, Japan

Table 1 Patient characteristics, treatments, and follow-up outcomes

Case	Age/Sex (year)	Location	Form	Size (mm)	Thrombosed	Duration (day)	Symptoms	PED	Coil	MRI	DSA (OKM)	Clinical outcome
1	33/F	Lt ICA par	S	22	Yes	37	CN2	2	Yes	—	D	I
2	37/M	Lt ICA cav	S	22		17	CN6	1		±	D	I
3	57/F	Rt ICA cav	S	20		15	CN2, CN3	1		—	C3	I
4	66/F	Lt ICA cav	S	12		180	CN3	1		—	A2	I
5	66/F	Lt ICA cav	S	21		240	CN6	1		—	D	I
6	74/F	Lt ICA cav	S	18		180	CN3, CN5, CN6	1		—	C3	I
7	85/F	Lt ICA cav	S	20	Yes	180	CN3, CN5, CN6	2	Yes	—	C3	I
8	69/F	Lt ICA par	S	14		NA	CN2	1		±	D	R
9	72/F	Rt ICA cav	F	19		60	CN3	1		—	C3	R
10	73/F	Lt ICA cav	S	11		28	CN6	1		—	C3	R
11	63/F	Rt ICA cav	S	13		350	CN6	1		—	D	S
12	74/F	Rt ICA cav	S	16		400	CN2, CN3	1		±	A2	S
13	75/F	Lt ICA cav	S	26		700	CN6	1		±	C3	S
14	76/F	Rt ICA cav	S	24		700	CN3	2		—	C3	S
15	82/F	Rt ICA cav	S	19		900	CN3	1		—	D	S
16	84/F	Lt ICA cav	F	24		480	CN3	1		—	A2	S
17	59/F	Lt ICA par	S	17		150	CN2	1		±	D	W
18	65/F	Rt ICA cav	S	19		300	CN3	2		—	D	W

par : paraclinoid, cav : cavernous, Form : aneurysms form, S : saccular aneurysm, F : fusiform aneurysm, Size : aneurysms size, Duration : time from onset of symptoms to treatment, PED : number of PED used, MRI : magnetic resonance imaging, DSA : digital subtraction angiography, ± : sustain, — : shrink, R : resolve (complete recovery of symptoms), I : improve (improvement of symptoms), S : sustain (no variation of symptoms), W : worsening (worsening of symptoms)

今回われわれは、PED 留置術による脳神経症状の改善・増悪に関わる因子について自験例を基に後方視的に検討した。

対象と方法

2016 年 1 月～2018 年 9 月までの 2 年 9 カ月間に当院で PED 留置術を施行した 58 症例のうち、術前から脳神経 (CN2, CN3, CN5, CN6) の障害による症状を呈しており、術後 1 年間以上の頭部 MRI および脳血管造影検査を含むフォローアップが行われた症例を対象とした。コイル塞栓術およびクリッピング術後の再発症例は除外した。

各症例について、診療記録をもとに年齢、性別、脳動脈瘤の大きさ、脳神経症状出現から治療までの期間、術前の脳神経症状、治療内容、MRI 画像上の脳動脈瘤の大きさの変化、脳動脈瘤の閉塞率、および治療 1 年後における脳神経症状の改善・増悪の有無を調査した。脳動脈瘤の大きさは、術中に行った脳血管造影画像での最大径を用いた。脳動脈瘤の大きさの変化は MRI T2 強調画像で評価し、2 mm 以上の変化を有意として増大・不変・縮

小のいずれかに分類した。脳動脈瘤の閉塞率は O'Kelly Marotta (OKM) scale¹⁰⁾を用いて評価した。脳神経症状については症状の消失・改善・不変・増悪に分類した。

また、治療 1 年後の症状の経過に基づいて消失・改善群と不変・増悪群の 2 群に分け、術後の脳神経症状の改善・増悪に影響する因子について t 検定および χ^2 乗検定を用いて項目ごとに検討した。

MRI は Siemens Healthineers 社 MAGNETOM Skyra 3 T、もしくは Philips 社 Achieva 1.5 T Nova を用いた。脳血管造影検査は Siemens Healthineers 社 Artis zee biplane ICT を用いた。

統計学的処理は JMP Pro version 13 を使用し、p 値 0.05 以下をもって有意差ありと判定した。

本研究は「臨床研究に関する倫理指針」に沿って施行され、当院の倫理委員会で承認された。

結 果

対象は 18 例で、男性 1 例、女性 17 例であった。平均年齢は 67.2±14.1 歳であった。症例の一覧を Table 1 に、要約を Table 2 に示す。病変は右内頸動脈瘤が 7 例、左内

Table 2 Patient demographics

Age (year)	67.2±14.1
Sex	
Male	1
Female	17
Size (mm)	18.7±4.3
Duration (day)	289.2±268.6
Location	
Paraclinoid	3
Cavernous	15
Symptom	
CN2	5
CN3	10
CN5	2
CN6	7

Size : aneurysms size, Duration : time from onset of symptoms to treatment

頰動脈瘤が11例であり、部位は15例が海綿静脈洞部、3例が傍前床突起部であった。脳動脈瘤の形状は嚢状が16例で紡錘状が2例であった。術前から障害を呈していた脳神経はCN2が5例(27.8%)、CN3が10例(55.6%)、CN5が2例(11.1%)、CN6が7例(38.9%)であった。18例のうち4例でPEDが2本用いられていた。治療前に部分血栓化を呈していたものは3例であった。治療にコイルを併用したものは3例であった。脳動脈瘤の平均長径は18.7±4.3 mm (範囲11~26 mm)であった。症状出現から治療までの期間の中央値は180日(範囲15~900日)であった。全例に対してステロイド投与が行われており、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム(ソル・コーテフ®)の点滴投与を術直前に100 mg、術翌日から300 mgに増量して継続し、術後4日目からはプレドニゾロンの内服へ移行し、以後漸減されていた。

治療1年後での症状の改善・消失は10例(55.6%)、不変・増悪は8例(33.3%)であった。脳動脈瘤の閉塞率はOKM scale C+Dは15例(D 8例)であった。MRIでは13例で脳動脈瘤体積の縮小を認め、5例で不変であった。脳神経別での神経症状の改善割合はCN2が60% (3/5例)、CN3が50% (5/10例)、CN5が100% (2/2例)、CN6が71.4% (5/7例)であった。

改善・消失群(n=10)と増悪・不変群(n=8)の2群に分けて症状経過に関わる因子を検討した結果をTable 3に示す。年齢・性別では両群間に統計学的な有意差を認めなかった。MRIでの縮小を認めた症例は改善・消失群で8例(80%)、増悪・不変群で5例(62.5%)であり、両群間に有意差は認められなかった(p=0.410)。

Table 3 Statistical results

	Resolve, improve n=10	Stable, worsening n=8	p-value
Age (year)	69	74.5	0.218
Size (mm)	20	21.5	0.568
MRI (Shrink)	8	5	0.410
OKM (C+D)	9	6	0.396
Duration (day)	48.5	440	0.002

OKM scaleによる閉塞率についても同様に両群間で統計学的有意差を認めなかった(p=0.396)。発症から治療までの期間(中央値48.5 vs 440日 p<0.02)にのみ有意差を認めた。

18例中2例で虚血性合併症を認めた。Case 11で一過性の左巧緻運動障害が、Case 12で左上下肢不全麻痺が出現したが、すみやかに改善し退院時にはmodified Rankin Scale (mRS)の悪化を認めなかった。出血性合併症を発症した症例は認められなかった。

考 察

内頸動脈瘤に対するPED留置術の1年後の閉塞率は78.9~86.8%と報告されている⁶⁾。当院での治療成績はおおむね従来の報告と同様であった。

コイル塞栓術後に脳神経症状が改善する機序としては、神経に接していた脳動脈瘤の拍動が消失することが挙げられている¹²⁾。実際に、症候性の内頸動脈-後交通動脈分岐部瘤に対するコイル塞栓術において、約90%の症例で脳神経症状の改善が得られたと報告されている³⁾¹¹⁾。しかしながら、10 mmを超えるような脳動脈瘤では拍動だけでなく、脳動脈瘤そのものの圧迫も症状に影響しており、脳動脈瘤内にコイルを充填してしまうと脳神経症状を悪化させてしまうと考えられる。PED留置術では、脳動脈瘤内の血栓化が促され、脳動脈瘤自体の体積が減少するとされており⁵⁾、大型脳動脈瘤に対して有効と考えられる。症候性内頸動脈瘤に対する治療成績を比較したSilvaら¹²⁾の報告によれば、脳神経症状の改善はクリッピングで58%、コイル塞栓術で49%だったのに対しFD留置術では71%の症例で認められた。PEDを用いたMoonら⁹⁾の報告では75%の症例で脳神経症状が改善したとしている。本研究では、これらの報告と比較して57%とやや低い結果であった。画像上脳動脈瘤サイズが縮小しているにもかかわらず、脳神経症状が不変ないしは増悪している症例もあり、これらの症例では脳神経症状出現から長期間(平均546日)が経過したため、

脳神経が不可逆的に障害された可能性が考えられた。

発症から治療までの期間がその後の脳神経症状改善に影響するかどうかについてはいくつかの報告がなされている。期間は重要ではないとする報告も散見される³⁾¹¹⁾。しかしながら、22例の患者にコイル併用のPED留置術を行ったWangら¹⁴⁾の報告によれば、12例(54.5%)で脳神経症状の改善が認められ、症状改善に寄与した因子として、発症から短期間で治療がなされたこと・若年・画像上での脳動脈瘤体積の縮小を挙げており、発症から1カ月以内に治療を受けた11例のうち81.8%で症状の改善が認められたとしている。また、Brownら²⁾は、PED留置術後の45例のうち、脳神経症状発症から1カ月以内に治療された11例では全例で症状が改善したと報告している。本研究においても発症後180日以内に治療を受けた8例と3カ月以降に治療を受けた9例を比較すると、脳神経症状が改善するodds ratio (OR)は56(95%CI 2.93~1,071.69, $p < 0.01$)と、やはり治療までの期間が短い群で成績は良好であった。

長期的な脳神経症状の変化に加え、術後急性期に起こる一時的な脳神経症状の増悪が報告されており、本研究でも8例で認められた。原因としては、血栓化に伴う脳動脈瘤内および瘤壁の炎症が重要とされている⁷⁾。実際、治療直後に急性増悪した症例では周囲の脳組織への炎症の波及が確認されている¹⁾。脳神経症状増悪への対応としてはステロイドを使用したとの報告があり¹⁾¹³⁾、当院においてもステロイド投与が行われていたが、一般的に明確な投与量や投与方法、さらにその有効性は確立されていない。これに関連して、PED留置後の重篤な合併症として遅発性脳動脈瘤破裂が挙げられる。こちらについても、急激な血栓化に伴う脳動脈瘤壁の伸展、炎症、脳動脈瘤内の血行動態の変化などが原因として考えられている⁷⁾。PED留置にコイルを併用することでリスクを減らすことができるといわれており¹³⁾、本研究でも傍前床突起部に存在した3例に対してコイルが使用された。しかしながら、脳神経症状の改善に対してはその有効性は確立されておらず、本研究でもコイルを使用した3例と使用しなかった15例について脳神経症状の改善の有無を検討したところ、OR 1.75 (95%CI 0.13~23.70 $p = 0.832$)と統計学的有意差は認められなかった。

結 語

症候性内頸動脈瘤に対するPED留置術後の脳神経症状について検討した。PED留置術は脳神経症状改善に有効と考えられた。症状出現から治療までの期間を短くす

ることで、脳神経症状の改善が期待できる可能性があり、症状出現後は早期治療が望ましいと考えられた。

著者全員は日本脳神経外科学会へのCOI自己申告の登録を完了しています。共著者の藤中が過去3年1月~12月において本論文に関して開示すべきCOIは下記のとおりです。

日本メドトロニック社より講演料等

文 献

- 1) Berge J, Tourdias T, Moreau JF, Barreau X, Dousset V : Peri-aneurysmal brain inflammation after flow-diversion treatment. *Am J Neuroradiol* 32 : 1930-1934, 2011.
- 2) Brown BL, Lopes D, Miller DA, Tawk RG, Brasiense LB, Ringer A, Sauvageau E, Powers CJ, Arthur A, Hoit D, Snyder K, Siddiqui A, Levy E, Hopkins LN, Cuellar H, Rodriguez-Mercado R, Veznedaroglu E, Binning M, Mocco J, Aguilar-Salinas P, Boulos A, Yamamoto J, Hanel RA : The fate of cranial neuropathy after flow diversion for carotid aneurysms. *J Neurosurg* 124 : 1107-1113, 2016.
- 3) Chalouhi N, Theofanis T, Jabbour P, Dumont AS, Gonzalez LF, Starke RM, Gordon D, Rosenwasser R, Tjoumakaris S : Endovascular treatment of posterior communicating artery aneurysms with oculomotor nerve palsy : clinical outcomes and predictors of nerve recovery. *AJNR Am J Neuroradiol* 34 : 828-832, 2013.
- 4) Chalouhi N, Tjoumakaris S, Gonzalez LF, Dumont AS, Starke RM, Hasan D, Wu C, Singhal S, Moukarzel LA, Rosenwasser R, Jabbour P : Coiling of large and giant aneurysms : complications and long-term results of 334 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 35 : 546-552, 2014.
- 5) Fiorella D, Lylyk P, Szikora I, Kelly ME, Albuquerque FC, McDougall CG, Nelson PK : Curative cerebrovascular reconstruction with the Pipeline embolization device : the emergence of definitive endovascular therapy for intracranial aneurysms. *J Neurointerv Surg* 1 : 56-65, 2009.
- 6) Kallmes DF, Brinjikji W, Cekirge S, Fiorella D, Hanel RA, Jabbour P, Lopes D, Lylyk P, McDougall CG, Siddiqui A : Safety and efficacy of the Pipeline embolization device for treatment of intracranial aneurysms : a pooled analysis of 3 large studies. *J Neurosurg* 127 : 775-780, 2017.
- 7) Kulcsár Z, Houdart E, Bonafé A, Parker G, Millar J, Goddard AJ, Renowden S, Gál G, Turowski B, Mitchell K, Gray F, Rodriguez M, van den Berg R, Gruber A, Desal H, Wanke I, Rüfenacht DA : Intra-aneurysmal thrombosis as a possible cause of delayed aneurysm rupture after flow-diversion treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 32 : 20-25, 2011.
- 8) Lee T, Baytion M, Sciacca R, Mohr JP, Pile-Spellman J : Aggregate analysis of the literature for unruptured intracranial aneurysm treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 26 : 1902-1908, 2005.
- 9) Moon K, Albuquerque FC, Ducruet AF, Crowley RW, McDougall CG : Resolution of cranial neuropathies following treatment of intracranial aneurysms with the Pipeline Embolization Device. *J Neurosurg* 121 : 1085-1092, 2014.
- 10) O'Kelly CJ, Krings T, Fiorella D, Marotta TR : A novel grading scale for the angiographic assessment of intracranial aneurysms treated using flow diverting stents. *Interv Neuroradiol* 16 : 133-137, 2010.
- 11) Panagiotopoulos V, Ladd SC, Gizewski E, Asgari S, Sandalcioğlu EI, Forsting M, Wanke I : Recovery of ophthalmople-

- gia after endovascular treatment of intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 32 : 276-282, 2011.
- 12) Silva MA, See AP, Dasenbrock HH, Patel NJ, Aziz-Sultan MA : Vision outcomes in patients with paraclinoid aneurysms treated with clipping, coiling, or flow diversion : a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Focus* 42 : E15, 2017.
- 13) Szikora I, Marosfoi M, Salomváry B, Berentei Z, Gubucz I : Resolution of mass effect and compression symptoms following endoluminal flow diversion for the treatment of intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 34 : 935-939, 2013.
- 14) Wang Z, Tian Z, Li W, Wang J, Zhu W, Zhang M, Zhang Y, Liu J, Wang K, Zhang Y, Yang X : Variation of mass effect after using a flow diverter with adjunctive coil embolization for symptomatic unruptured large and giant intracranial aneurysms. *Front Neurol* 10 : 1191, 2019.

要 旨

症候性内頸動脈瘤に対する Pipeline Embolization Device の治療成績

館 哲郎 藤中 俊之 西本 溪佑 山崎 弘輝 村上 皓紀
高野 浩司 木谷 知樹 金村 米博 中島 伸

近年、症候性内頸動脈瘤に対する Pipeline embolization device (PED : Covidien, Irvine, CA) 留置術が行われているが、治療成績については不明な点が多い。治療効果や症状改善に関わる因子を評価する目的で自験例について検討した。2016年1月～2018年9月の間に PED 留置術を行った症候性内頸動脈瘤の患者 18 例のうち、10 例 (55.6%) で神経症状の改善を認めた。脳神経別の改善割合では、CN5 が 100% と最も高く、CN3 が 50% と最低であった。発症から治療までの期間が 180 日以内の群は、それ以上の群と比較して有意に脳神経症状の改善割合が高かった (OR 56 ; 95%CI 2.93～1071.69)。症候性内頸動脈瘤に対する PED 留置術は神経症状の改善に有用であり、症状出現から早期に治療を行うことで改善率の向上が期待できる可能性がある。

脳外誌 29 : 864-868, 2020

症候性内頸動脈瘤に対する flow diverter 治療への期待と課題

岡山大学脳神経外科 杉生憲志

症候性脳動脈瘤に対する治療は開頭手術が一般的とされてきたが、最近では血管内治療での良好な成績も報告されている。一方、瘤内コイル塞栓では、mass effect が軽減できないとの意見もある。その点では、コイルを充填することなく瘤の自然な血栓化による治癒を促す flow diverter (FD) は、低侵襲かつ理想的な治療法と考えられる。

症候性脳動脈瘤の治療には将来の破裂予防効果とともに、脳神経症状の改善が求められる。症状の改善率は、本論文中でも考察されているが、大まかにクリッピングで約 60%，コイル塞栓術で約 50%，FD 留置術では約 70%程度と報告されており、今後は FD 治療に大きな期待がかかる。本論文は、日本からのまとまった FD 治療の報告であり、症例数は限られるものの本邦の実状を示していると考えられる。18 例中 10 例 (56%) で神経症状の改善・消失が得られており、2 例で虚血性合併症を認めたものの一過性であり、従来の手術と比較しても良好な成績である。発症から治療までの期間が短いことが症

状改善に寄与しており、これまでの報告と同様に、発症から治療までの期間は 3 カ月がひとつの目安と考えられる。

脳血管内治療においては、術後の血栓化に伴う浮腫や炎症による神経症状の増悪が懸念される。これに対してはステロイド投与が行われているが、投与量や期間などに関してエビデンスは確立されておらず、今後のさらなる検討が必要である。また、本論文でも検討されているが答えの出ていない、障害される脳神経別の機能回復の違い、血栓の存在やコイル併用の有無が神経回復にどう影響するのか、さらに術後の症状悪化の予測など、いまだ検討・解決すべき課題は多い。FD 治療が先行している欧米からの報告は散見されるが、適応から実際の治療に至るまで本邦の FD 治療の実状と異なる点も多いと聞いている。今後さらに症例を蓄積して、より詳細な検討を重ねることによって、これらの課題に対する答えが本邦から得られることを期待したい。