高齢者未破裂脳動脈瘤に対する血管内治療の安全性と特殊性 —Flow diverter の有用性を踏まえて—

宮地 茂¹, 大西 宏之³, 平松 亮², 矢木 亮吉²
泉 孝嗣⁴, 松原 功明², 黒岩 敏彦²

Safety and Usefulness of Endovascular Treatment for Cerebral Unruptured Aneurysms in Elderly Patients: Efficacy of a Flow Diverter for Large Carotid Cavernous Aneurysms

Shigeru MIYACHI, M.D., Ph.D.¹, Hiroyuki OHNISHI, M.D., Ph.D.³, Ryo HIRAMATSU, M.D., Ph.D.², Ryokichi YAGI, M.D.², Takashi IZUMI, M.D., Ph.D.⁴, Noriaki MATSUBARA, M.D., Ph.D.², and Toshihiko KUROIWA, M.D., Ph.D.²

¹Department of Neurosurgery and Neuroendovascular Therapy, Aichi Medical University, Nagakute, Aichi, ²Department of Neurosurgery and Neuroendovascular Therapy, Osaka Medical College, Takatsuki, Osaka, ³Ohnishi Neurosurgical Hospital, Akashi, Hyogo, and ⁴Department of Neurosurgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Aichi, Japan

Summary: Treatment of unruptured aneurysms in elderly patients tends to be contraindicated based on the risks and benefits for a limited life expectancy. In such cases, endovascular treatment has been frequently adopted because of its minimal invasiveness. We compared the results of endovascular treatment between non-elderly and elderly patients aged >75 years, and discussed its safety and age-related issues.

We treated 531 patients with unruptured aneurysms in the past 5 years, including 74 elderly patients. We retrospectively examined and compared patient and aneurysm profiles, treatment methods, and angiographic and clinical results among non-elderly and elderly patients. We focused on large cavernous carotid aneurysms treated with flow diverters, which were used predominantly in the elderly.

The proportion of women was significantly greater in the elderly group. Aneurysms with a symptomatic mass effect, those of large and giant size, and those located in the cavernous portion were significantly greater in the elderly group. Regarding treatment methods, adjunctive techniques using double catheters and flow diversion were more often performed in the elderly group, and the rate of using the balloon or stent assist technique was higher in the non-elderly group. However, no significant differences in angiographic and clinical results were found between the two groups. However, the total complication rate was lower in the elderly group, and the rate of procedure-related ischemic complications was 4% in both groups, respectively. Among the 20 large carotid cavernous aneurysms, no significant differences in the rate of clinical improvement and angiographic results were found.

The clinical results and safety profiles of endovascular treatment for unruptured aneurysms in the el-

Key words:

- elderly patient
- endovascular treatment
- unruptured aneurysm
- flow diverter
- complication

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 45: 204-208, 2017

¹愛知医科大学 脳神経外科・脳血管内治療センター, ²大阪医科大学 脳神経外科・脳血管内治療科, ³大西脳神経外科病院, ⁴名古屋大学大学院医学系研究科 脳神経病態制御学(受稿日 2016. 8. 7)(脱稿日 2017. 1. 12)[連絡先: 〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又1-1 愛知医科大学 脳神経外科・脳血管内治療センター 宮地 茂] [Address correspondence: Shigeru MIYACHI, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery and Neuroendovascular Therapy, Aichi Medical University, 1-1 Yazakokarimata, Nagakute, Aichi 480-1195, Japan]

derly patients were not inferior to those in the non-elderly patients. In addition, considering the tendency for elderly patients to develop large aneurysms, particularly symptomatic large carotid aneurysms in the cavernous portion, the endovascular approach, including the use of a flow diverter, will be useful as a less invasive treatment option.

はじめに

未破裂脳動脈瘤の治療適応は、日本脳ドック学会の指針を踏まえた脳卒中ガイドラインによれば、年齢、健康状態などの患者の背景因子に動脈瘤の破裂リスクなどを勘案して検討することが推奨されている⁹⁾。特に高齢者においては、余命を考慮に入れ、治療による破裂予防という有益性と治療合併症のリスクを天秤にかけると、消極的な対応がなされることが実際には多い。しかしながら、平均余命が85歳を超える本邦では、75歳以上でも十分な健康寿命を有し、社会的活動を維持する高齢者も少なくない。また、未破裂瘤でも瘤のmass effectによる圧迫症状を呈する人や、他の瘤の破裂、多発性瘤、家族歴などのハイリスク例については、症候的にも精神的にも健康なQOLを保証するための治療的介入は意義がある。今回、治療合併症が多いという固定観念から慎重な適応決定がされてきた高齢者未破裂瘤の外科的治療において、低侵襲治療としての血管内塞栓術の自験例の治療成績を検討するとともに、特に症候性動脈瘤についての治療意義について考察する。

対象と方法

対象は2010年1月から2016年8月までに、筆者らが名古屋大学医学部附属病院および大阪医科大学附属病院において、脳血管内治療を行った未破裂動脈瘤を有する531名である。このうち75歳以上の高齢群と、75歳未満の非高齢群に分けて、患者のprofile、症候の有無、および動脈瘤のprofile(部位、サイズ、形状)、血管内治療の方法、治療直後の血管撮影上の評価、治療に伴う合併症について、両群の比較を行った。血管内治療のテクニックについては、併用または途中で方法を変更した場合には主として

行った手技のカテゴリーに含めた。また、mass effectで発症することが多い海綿静脈洞部の大型瘤におけるflow diverter〔Pipeline™ Embolic Device(以下、PED); Medtronic/Covidien, Irvine, CA, USA〕の有用性と安全性について両群を比較検討した。両群比較における統計学的解析は、 χ^2 検定およびFisher's exact testを用いて行った。

結 果

全患者のうち75歳以上の高齢者は74名、非高齢者は457名であった。平均年齢は、高齢群77.7歳、非高齢群59.1歳で、男女比は女性の比率が高齢群は79.7%、非高齢群は69.8%であった。症候性の動脈瘤でmass effectによるものは、高齢群が24.3%、非高齢群4.4%で、有意に高齢群に多かった($p<0.01$) (Table 1)。

動脈瘤の部位は、前方循環が両群とも約8割であったが、高齢群では特に海綿静脈洞部瘤が有意に多かった(32.4% vs 11.2%; $p<0.01$)。動脈瘤のサイズは、最大径10 mm以上の大型瘤(large, giant)は、高齢群が有意に多かった(37.9% vs 18.1%; $p=0.03$) (Table 2)。

治療のテクニックについては、高齢群ではdouble catheter法が多く、balloon-assistおよびstent-assist法は非高齢群に多い傾向であった。一方、PEDによる治療は高齢群9例、非高齢群では13例で、比率としては有意に高齢群に多かった(9.2% vs 2.8%; $p=0.002$)。血管撮影上の塞栓結果については両群に差は認められなかった。一方、治療に伴う合併症も、虚血性合併症は両群とも4.0%で差がなく、全体としての合併症の割合は高齢群のほうが少ない傾向であった(高齢群: 5.4% vs 非高齢群: 8.1%) (Table 3)。

一方、PEDで治療された大型海綿静脈洞部動脈瘤の20

Table 1 Profile of the patients

Patient profile		Total	Elderly	Non-elderly
Patient profile	Number	531	74	457
	Mean age [years]	61.7 (27-91)	77.7 (75-91)	59.1 (27-74)
	Female	378 (71.2%)	59 (79.7%)	319 (69.8%)
Manifestation	Asymptomatic (incidental)*	493 (92.8%)	56 (75.7%)	437 (95.6%)
	Symptomatic (mass effect)	38 (7.2%)	18 (24.3%)	20 (4.4%)

*: The ones concomittant with ruptured aneurysms or found on MRI examination for headache, vertigo, trauma and brain check-up

Table 2 Profile of the aneurysms

Aneurysm profile		Total	Elderly	Non-elderly
Location	Anterior circulation	415 (78.2%)	59 (79.7%)	356 (77.9%)
	ACA distal	12 (2.3%)	4 (5.4%)	8 (1.8%)
	Acom	61 (11.5%)	5 (6.8%)	56 (12.3%)
	IC (cavernous)	75 (14.1%)	24 (32.4%)	51 (11.2%)
	IC (paraclinoid)	95 (17.9%)	10 (13.5%)	85 (18.6%)
	IC (Oph, dorsal)	44 (8.3%)	0 (0%)	44 (9.6%)
	Pcom, AchA	85 (16.0%)	14 (18.9%)	71 (15.5%)
	IC terminal	8 (1.5%)	0 (0%)	8 (1.8%)
	MCA	35 (6.6%)	2 (2.7%)	33 (7.2%)
	Posterior circulation	116 (21.8%)	15 (20.3%)	101 (22.1%)
	PCA	9 (1.7%)	1 (1.4%)	8 (1.8%)
	BA tip	46 (8.7%)	7 (9.5%)	39 (8.5%)
	SCA	12 (2.3%)	4 (5.4%)	8 (1.8%)
	BA trunk (AICA)	8 (1.5%)	0 (0%)	8 (1.8%)
	PICA	6 (1.1%)	0 (0%)	6 (1.3%)
	VA*	35 (6.6%)	3 (4.1%)	32 (7.0%)
Size and shape	Fusiform	10 (1.9%)	1 (1.4%)	9 (2.0%)
	Giant	19 (3.6%)	7 (9.5%)	12 (2.6%)
	Large	92 (17.3%)	21 (28.4%)	71 (15.5%)
	Small	410 (77.2%)	45 (60.8%)	365 (79.9%)

*: Including fusiform aneurysms

Table 3 Treatment results

Treatment profile		Total	Elderly	Non-elderly
Treatment method*	Simple coiling	151 (28.4%)	15 (20.3%)	136 (29.8%)
	Balloon-assist	141 (26.6%)	15 (20.3%)	126 (27.6%)
	Stent-assist	129 (24.3%)	11 (14.9%)	118 (25.8%)
	Double catheter	62 (11.7%)	13 (17.6%)	49 (10.7%)
	Flow diverter	22 (4.1%)	9 (12.2%)	13 (2.8%)
	Trapping	17 (3.2%)	5 (6.8%)	12 (2.6%)
	Others	15 (2.8%)	6 (8.1%)	9 (2.0%)
Immediate angiographic results	Complete occlusion	142 (26.7%)	20 (27.1%)	122 (26.7%)
	Neck remnant	240 (45.2%)	30 (40.5%)	210 (46.0%)
	Body filling	149 (28.1%)	24 (32.4%)	125 (27.3%)
Complications [#]	Total	41 (7.7%)	4 (5.4%)	37 (8.1%)
	Perforation	5 (0.9%)	0 (0%)	5 (1.1%)
	Ischemic (temporary)	17 (3.2%)	3 (4.1%)	14 (3.1%)
	Ischemic (permanent)	5 (0.9%)	1 (1.3%)	4 (0.9%)
	Others [#]	14 (2.6%)	0 (0%)	14 (3.1%)

*: Including the multiple methods in one case

[#]: Trouble of puncture site and access route (dissection), adverse events due to contrast

例(高齢群：9例，非高齢群：11例)について検討の結果，神経圧迫症状の有無，動脈瘤のサイズ，lateralityについては両群に差は認められなかった。治療結果では，非高齢群の1例で直後より著明な整流化により完全閉塞が認めら

れたが，それ以外の両群全例で種々の程度の eclipse signを呈する瘤内の血流停滞が得られ，6カ月後のフォローアップが行われ，11例のうち7例で完全閉塞が得られた。完全閉塞率は非高齢群のほうがやや良好であった。動脈瘤

Table 4 Flow diverter for large and giant carotid cavernous aneurysms

		Total	Elderly	Non-elderly
Patient profile	Number	20	9	11
	Age [years]	71.3 (40–86)	80.4 (76–86)	63.7 (40–73)
	Female	19 (95%)	9 (100%)	10 (91%)
Manifestation	Cranial nerve palsy	15	7	8
	Asymptomatic	5	2	3
Aneurysm	Size (max. diameter) [cm]	18.8(10–40)	18.1(10–40)	19.4(10–31)
	Laterality (R : L)	15 : 5	7 : 2	8 : 3
Treatment results	Immediate angiographic results	CO: 1, BF: 19	BF: 9	CO: 1, BF: 10
	Complication	1	0	1
Follow-up results (6 months)* (n=11)	Angiographic results	CO: 7, NR: 4	CO: 2, NR: 3	CO: 5, NR: 1
	Aneurysm shrinkage	9	5	4
	Neurological improvement	10	5	5

CO: complete occlusion, BF: body filling, NR: neck remnant

の縮小は高齢群で5例全例、非高齢群では6例中4例で得られ、神経症状の改善は高齢群、非高齢群ともそれぞれ5例ずつに認められた。治療に伴う合併症として、telescope stentを行った1例(非高齢群)で一過性に虚血症状を呈した(**Table 4**)。

考 察

未破裂脳動脈瘤を有する高齢者に対する血管内治療成績について、これまでにいくつか報告があり¹⁾³⁾⁴⁾⁶⁾¹²⁾¹⁴⁾¹⁷⁾、多くの報告では非高齢者と治療の安全性について差はなく¹²⁾、良好な臨床成績であったとされる¹⁴⁾。しかしながら、これらの文献において高齢者の定義は65歳とされており、高齢化の著しいわが国の現状と乖離がある。われわれは75歳を高齢者のベースラインに設定し分析を行ったが、治療成績は高齢群と非高齢群で差は認められなかった。Oishiら¹²⁾も、65–75歳の準高齢者と75歳以上の高齢者に分けて分析しているが、やはり短期成績において高齢者が劣ることはなかったとしている。さらに、高齢者を非高齢者と比較するとき、余命については当然若年者と大きな違いがあるため、フォローアップにおける致死率は高いものの、手技に伴う合併症においては有意差が認められなかったという報告もある²⁾。

一方、UCAS Japanの検討によれば、大型瘤は有意に高齢者に多く認められ、その割合は80歳以上では39.7%もあったとされる¹⁶⁾。また、後交通動脈瘤は、高齢者では増大を続ける傾向があり¹¹⁾、特に80歳以上では破裂率が有意に高いという報告もある⁵⁾。大型瘤の破裂率が高いことはISUIAの検討においても明らかであり¹⁸⁾、高齢者未破裂瘤の治療の正当性の根拠になり得ると考えられる。また、治療の方法として、クリッピングなどの直達手術とコ

イルを用いた塞栓術の治療の比較では、再発のリスクは血管内治療に多いものの、治療合併症については遜色がないことは知られている⁷⁾¹³⁾。

さらに、大型瘤の中で、海綿静脈洞部の瘤は脳神経の圧迫により症候性となるケースが多く、今回の検討においても同部大型瘤のうち、約7割が動眼機能または三叉神経の障害を呈していた。これらの症候性大型瘤は高齢者に多く、進行性で日常生活に支障をきたす場合が多い。その治療法として、コイルによる単純な瘤内パッキングのみでは瘤の増大を防ぐことができず、再開通による症状の増悪を招き、効力、根治性が少ないことは周知である¹⁵⁾。また、根治性の点では、内頸動脈をsacrificeし、瘤への血流を遮断するtrappingが有用であるが、高齢者においては頭蓋内の血流方向の改変に伴う、側副血行を活用した灌流調整能力は低く、慢性虚血による神経症状や高次機能障害を呈したり¹⁰⁾、バイパスによる侵襲的治療による合併症も危惧される。Zanatyら¹⁹⁾は、flow diverterを用いた治療をステント併用コイル塞栓術と内頸動脈閉塞術と比較し、良好な成績を報告している。われわれも今回10 mm以上の海綿静脈洞部大型瘤に対しPEDを用いた血管内治療を行った結果、長期的な転帰はまだ出ていないものの、初期成績は良好で、症候改善の点からも十分な治療意義が認められたうえ、その有効性は高齢者と非高齢者で差異はなかった。

高齢者においては、観血的治療に伴う身体的ストレスや術後安静などにより、身体機能低下が容易に生じるため、低侵襲な血管内治療は術後も良好なADLを保持しやすい点でメリットがある¹³⁾。破裂瘤について、コイル塞栓術の有用性は、分枝閉塞、水頭症、脳血管攣縮などの周術期合併症の点で直達手術の成績を凌駕するものであった

が⁸⁾、未破裂脳動脈瘤の場合、直達術の影響は開頭による侵襲以外は条件が同じである。したがって、高度な技術や頭蓋底操作を伴わない直達手術は、患者の全身状態が問題なければ、ガイドラインに準拠した適応で十分良好な成績が得られている¹⁶⁾。しかしながら、直達手術が困難な部位や大型の動脈瘤については、再発リスクは危惧されるものの、安全性と余命などを勘案して、高齢者では血管内治療を第一選択とすることが求められると思われる。特に海綿静脈洞部の症候性大型瘤は、血行を改変する手技が最も主流であったが、高齢者の比率が高いこの部位の動脈瘤については、低侵襲かつ安全有効な治療オプションとしてのflow diverterの活用により、良好なQOLを実現できる可能性が高まったと考えられる。

ま と め

1. 未破裂脳動脈瘤を有する高齢者に対する血管内治療の遂行性、安全性については非高齢者に劣ることはなかった。

2. 高齢者では治療困難な大型瘤が多い傾向であり、特に海綿静脈洞部の大型内頸動脈瘤に対しては、flow diverterを用いた血管内治療が有用と考えられた。

文 献

- 1) Barker FG, II, Amin-Hanjani S, Butler WE, *et al*: Age-dependent differences in short-term outcome after surgical or endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms in the United States, 1996–2000. *Neurosurgery* 54: 18–28, 2004
- 2) Brinjikji W, Kallmes DF, Cloft HJ, *et al*: Age-related outcomes following intracranial aneurysm treatment with the Pipeline Embolization Device: a subgroup analysis of the IntrePED registry. *J Neurosurg* 6: 1–5, 2015
- 3) de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, *et al*: Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78: 1365–1372, 2007
- 4) Gonzalez NR, Dusick JR, Duckwiler G, *et al*: Endovascular coiling of intracranial aneurysms in elderly patients: report of 205 treated aneurysms. *Neurosurgery* 66: 714–720, 2010
- 5) Hishikawa T, Date I, Tokunaga K, *et al*: UCAS Japan and UCAS II Investigators. Risk of rupture of unruptured cerebral aneurysms in elderly patients. *Neurology* 85: 1879–1885, 2015
- 6) Juvela S, Porras M, Poussa K: Natural history of unruptured

intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg* 108: 1052–1060, 2008

- 7) Mahaney KB1, Brown RD Jr, Meissner I, *et al*: ISUIA Investigators. Age-related differences in unruptured intracranial aneurysms: 1-year outcomes. *J Neurosurg* 121: 1024–1038, 2014
- 8) 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* 366: 809–817, 2005
- 9) 日本脳卒中学会, 脳卒中ガイドライン委員会(編): 脳卒中ガイドライン 2015. V. 無症候性脳血管障害; 未破裂脳動脈瘤. 協和企画, 東京, 2015, pp227–237
- 10) Niiro M, Shimoizuru T, Nakamura K, *et al*: Long-term follow-up study of patients with cavernous sinus aneurysm treated by proximal occlusion. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 40: 88–96, 2000
- 11) Nomura S, Kunitsugu I, Ishihara H, *et al*: Relationship between Aging and Enlargement of Intracranial Aneurysms. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 24: 2049–2053, 2015
- 12) Oishi H, Yamamoto M, Nonaka S, *et al*: Treatment results of endosaccular coil embolization of asymptomatic unruptured intracranial aneurysms in elderly patients. *J Neurointerv Surg* 7: 660–665, 2015
- 13) Smith MJ, Sanborn MR, Lewis DJ, *et al*: Elderly patients with intracranial aneurysms have higher quality of life after coil embolization: a decision analysis. *J Neurointerv Surg* 7: 898–904, 2015
- 14) Sturiale CL, Brinjikji W, Murad MH, *et al*: Endovascular treatment of intracranial aneurysms in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 44: 1897–1902, 2013
- 15) Tanweer O, Raz E, Brunswick A, *et al*: Cavernous carotid aneurysms in the era of flow diversion: a need to revisit treatment paradigms. *AJNR Am J Neuroradiol* 35: 2334–2340, 2014
- 16) Morita A, Kirino T, *et al*: The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med* 366: 2474–2482, 2012
- 17) Weir B, Disney L, Karrison T: Sizes of ruptured and unruptured aneurysms in relation to their sites and the ages of patients. *J Neurosurg* 96: 64–70, 2002
- 18) Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, *et al*: Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362: 103–110, 2003
- 19) Zanaty M, Chalouhi N, Starke RM, *et al*: Flow diversion versus conventional treatment for carotid cavernous aneurysms. *Stroke* 45: 2656–2661, 2014