

頭蓋内動脈ステント（脳動脈瘤治療用 Flow Diverter）適正使用指針
第2版
2015年4月

日本脳神経外科学会、日本脳卒中学会、日本脳神経血管内治療学会

2013年3月23日 第1版
2015年4月1日 第2版

日本脳神経外科学会、日本脳卒中学会、日本脳神経血管内治療学会策定
頭蓋内動脈ステント（脳動脈瘤治療用 Flow Diverter）適正使用指針 第2版
2015年4月

指針作成委員（順不同）

日本脳神経外科学会

飯原 弘二；九州大学 脳神経外科
大畑 建治；大阪市立大学 脳神経外科
川原 信隆；横浜市立大学 脳神経外科

日本脳卒中学会

小笠原 邦昭；岩手医科大学 脳神経外科
峰松 一夫；国立循環器病研究センター
矢坂 正弘；国立病院機構九州医療センター 脳血管・神経内科

日本脳神経血管内治療学会

石井 暁；京都大学 脳神経外科
根本 繁；東京医科歯科大学 血管内治療学
宮地 茂；大阪医科大学 脳神経外科
坂井 信幸；神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科（事務局担当）

目次	----- 1
はじめに	----- 2
推奨	----- 3
1. 機器	----- 4
(1) Pipeline	
(2) Surpass	
(3) FRED	----- 5
2. 適応	
(1) 背景	
(2) 対象疾患	----- 6
(3) 実施医療機関	
(4) 実施医	
3. 治療	
(1) 術前画像診断	
(2) 術前管理	----- 7
(3) 術中の留意点	
(4) 術後管理	----- 8
(5) 経過観察	
4. 他の治療法	
(1) 保存的	
(2) 外科手術	----- 9
(3) 他の血管内治療	
(4) 国内の現状	
5. 抗血栓療法の一般的注意点	
文献	-----11

はじめに

脳動脈瘤は破裂を来すと致命的なくも膜下出血を来すが、特に最大径が 10mm を越える大型脳動脈瘤の破裂率は高いことが知られており [1,2]、また稀に近位内頸動脈でも出血し [3]、脳動脈瘤が大きくなると破裂しなくても周囲の脳や神経への圧迫により神経症状を来すことがある [4] ため、しばしば治療を要する。

脳動脈瘤の破裂や増大を防ぐためには、理想的には母血管を温存して脳動脈瘤を閉塞することが求められ、開頭 clipping 手術や血管内コイル塞栓術が行われている。ただし、大型動脈瘤や紡錘状動脈瘤では開頭 clipping 手術や血管内コイル塞栓術が困難なことがあり、しばしば母血管ごと閉塞せざるを得ない。近位内頸動脈瘤に対しては、頭蓋内外バイパス術の併用により根治的母血管閉塞が可能であるが [5]、時に橈骨動脈グラフトなどの侵襲の大きい外科手術が必要となる [6]。後頭蓋窩の脳動脈瘤に対してはさらに特殊なバイパス手術が必要となり [7]、これら実施件数が少なく技術的難易度の高い外科的根治治療の成績は必ずしも安定していない。また母血管閉塞後に他の主幹動脈に脳動脈瘤が発生することがあることが知られている [8,9]。一方、血管内治療では、コイル塞栓術だけでは大型およびネックの広い脳動脈瘤の再開通率は高く [10,11]、バルーンやステントを併用して脳動脈瘤をコイル塞栓しても、大型動脈瘤では再開通が高率に生じることが知られている [12]。血管内治療によって母血管ごと閉塞することも部位によっては可能であるが、外科手術と同様に頭蓋内外バイパス手術が必要となる [13]。

これら現在の治療法では理想的な根治的治療が困難と考えられる脳動脈瘤を対象とする血管内治療機器として Flow Diverter (以下 FD) と総称されるステントが開発され臨床使用が始まった [14,15,16]。FD は従来の血管内治療と異なり、動脈瘤内にカテーテルを誘導しコイルなどの塞栓物質を充填することなく、動脈瘤に流入する血行を制御することにより、動脈瘤の破裂や増大を防ぎつつ、母血管を温存するという画期的なものである。特に、神経圧迫症状で発症した動脈瘤では、瘤内異物のない FD 治療は圧迫症状の改善効果が高いことが報告されている [17,18]。一方、治療前から治療後にかけて、有効な抗血栓療法が必須であり [14,15]、機器の取り扱いにも相当の習熟を要する上 [19]、出血 [20,21] および血栓症 [22,23] など短期・中長期の成績や評価が定まっておらず、自然歴や従来の治療法との優劣は明らかになっていない [24]。

我が国では 2012 年 12 月から FD の 1 つである Pipeline (Covidien/Medtronic 社) の治験が行われ、デリバリーシステムが改良された Pipeline Flex が 2015 年 4 月に薬事承認された。また、2014 年から Surpass (Stryker 社)、FRED (Terumo/Microvention 社) の治験が行われている。一般社団法人日本脳神経外科学会、一般社団法人日本脳卒中学会、特定非営利活動法人日本脳神経血管内治療学会の三学会は、厚生労働省の実施基準策定事業に参加し、頭蓋内動脈ステント (脳動脈瘤治療用 Flow Diverter) 実施基準および適正使用指針を 2013 年 3 月に策定したが、2015 年 4 月の Pipeline の承認を受け、必要な改訂を行い第 2 版として公表することになった。本指針を十分に理解した上で、適切な適応と手技によって FD を用いる脳動脈瘤治療を行っていただきたい。

推奨

● 機器

1. 治療に際しては、薬事承認を得た FD を用いる。

現在、薬事承認されているのは、Pipeline Flex (Covidien/Medtronic 社) であるが、Surpass (Stryker 社)、FRED (Terumo/Microvention 社) が国内で臨床試験中であり、Silk (BALT 社)、Bravo (Codman/Johnson&Johnson 社)、MFM (Cardiatis 社) など他社にもすでに臨床使用され、本邦に導入を計画している機器がある。

● 適応

2. 治療適応は、個別の医療機器の薬事承認条件に基づく。

Pipeline の対象は後交通動脈分岐部より近位の内頸動脈に位置する最大径 10mm 以上のワイドネック型脳動脈瘤（破裂急性期を除く）で、その他の部位への適応は承認されていない。また、これまで行われてきた外科手術や血管内治療により、安全に根治的治療が可能と考えられるものに対する適応は慎重に行うべきである。

参考までに、Surpass 臨床試験の対象は、終末部を除く内頸動脈で最大径 10mm 以上の末破裂型脳動脈瘤、FRED 臨床試験の対象は、内頸動脈・椎骨動脈・脳底動脈の 10mm 以上の囊状動脈瘤、紡錘状動脈瘤、多房性動脈瘤などである。

3. 実施医療機関は、高機能血管撮影装置および常時脳神経外科手術を行える環境を有する必要がある。

脳血管内治療を行うことが出来る環境、すなわち血管造影室または手術室に血管撮影装置を備えていることが必須である。また治療中および治療後に外科治療を要することがあり得るため、脳神経外科手術が常時行える環境を有することも必要である。安全に留置するためには機器の X 線透視下での視認性が重要であり、高機能血管撮影装置が設置されていることが望ましい。

4. 実施医は、脳血管内治療、特に脳動脈瘤に対する血管内治療および十分なステント支援脳動脈瘤塞栓術の実績を有する脳血管内治療専門医が行う必要がある。

脳動脈瘤に対する血管内治療、特にステント支援下の脳動脈瘤塞栓術の経験は、実際の手技および術前から術後の患者の経過観察に役立つ。

● 治療

5. 術前に、血管撮影を行い、正確な血管径と留置長の計測を行う。脳動脈瘤の形状や血管走行を参考に適切な機器を選択する。MRI の実施は、出血性合併症の予測に役立つ可能性がある。

6. 個々の機器の標準的取り扱いおよび留置方法を遵守し、安全かつ正確に FD を留置する。

7. 留置後の FD の母血管への密着を確認する。

● 抗血栓療法

8. 周術期から術後まで、抗血小板薬の併用療法が勧められる。

9. 術前に、継続的抗血栓療法の実施を妨げる要因を確認することが勧められる。

10. 術後の出血性合併症に対する適切な対応が求められる。

● 他の治療法

11. FD の適応と考えられる脳動脈瘤の自然歴は明らかではないが、保存的経過観察を選択する場合があることに留意すべきである。

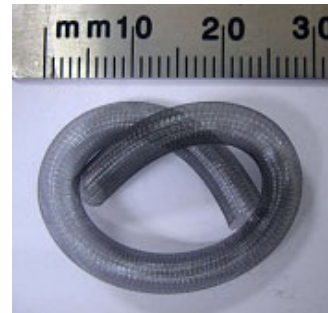
12. 脳動脈瘤の形状、部位、側副血行の状態や頭蓋内外バイパスの実施、によって、外科手術や他の血管内治療が比較的安全および有効に可能な場合があることに留意すべきである。

1. 機器

(1) Pipeline™ Embolization Device、Covidien Inc. (以下 Pipeline)

白金/タンゲステン及びコバルト/クロム/ニッケル/モリブデン合金のワイヤーで構成された円筒形のメッシュ (図 1) であり、頭蓋内動脈瘤治療のために開発された自己拡張型インプラント医療機器である。

径 3.0 から 5.0mm、0.25mm 単位の 9 種類
長さ: 10, 12, 14, 16, 18, 19, 20, 25, 30, 35mm の 9 種類 (ただし、4.0-5.0mm 径 x 10mm 長のサイズを除く)



これまで脳動脈瘤内を塞栓するために用いられてきた離脱型コイルとの併用もできるが、基本的には離脱型コイルを留置することなく、母血管に留置するだけで脳動脈瘤を閉塞することを目指す機器である。その機序は、母血管から脳動脈瘤への血流 (拍動流) を著しく減少させて、脳動脈瘤内の血栓形成を促進し閉塞に至らせる、また FD を足場として内皮細胞が増殖し、脳動脈瘤のネック部と FD を被覆することが想定されている。また、2014 年には留置が難しいという問題点を改善する Pipeline Flex が提供されるようになり、多くの技術的改良が加えられた[25]。

欧州の CE マークを 2008 年 6 月に取得し、その適応は「The PED is intended for endovascular embolization of cerebral aneurysms.」と広く、オーストラリアの承認は 2010 年で欧州と同じである。カナダの承認は 2010 年で、「The Pipeline™ Embolization Device is intended for use with or without embolic coils for the treatment of complex intracranial aneurysms that are not amenable to treatment with surgical clipping. Canadian licensing is limited to devices that are between 3.25 mm and 5.00 mm in diameter.」、米国では 2011 年 4 月に「The Pipeline® Embolization Device (PED) is indicated for the endovascular treatment of adults (22 years of age or older) with large or giant wide-necked intracranial aneurysms (IAs) in the internal carotid artery from the petrous to the superior hypophyseal segments.」に適応する PMA 機器として承認された。

Pipeline for Intracranial Treatment of Aneurysms (PITA) 試験は、CE マーク取得のための試験で、ワイドネック (ネック部 > 4 mm あるいはドーム/ネック比 < 2) あるいは前治療が失敗に終わった小型あるいは大型頭蓋内動脈瘤 (IA) を有する患者を対象に、ドイツ、オーストリア、ハンガリー、アルゼンチンで行われた。補助的コイル塞栓術は許容されており、31 例に 47 本の Pipeline が留置された。16 例がコイル塞栓を併せて行った。治療対象動脈は ICA がほとんどで MCA、VA、VBA の各 1 例が含まれていた。Pipeline の留置成功は 97.7% (46/47) であり、6 ヶ月後の脳動脈瘤完全閉塞率は 93.3%、脳卒中は 6.5% にみられた。2 年後のフォローアップでは、いずれの症例も再開通や遠隔期狭窄症、遠隔期血栓症のエビデンスは認められなかった[26]。

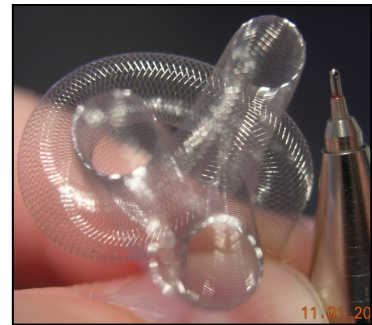
Pipeline for Uncoilable or Failed Aneurysms (PUFS 試験) は IDE 取得試験で、ワイドネック (ネック部 > 4 mm) であり、かつ大型 (ドーム径が 10~25 mm) もしくは巨大 (ドーム径が > 25 mm) IA で、ICA (petrous、cavernous あるいは paraophthalmic 領域) に単一の標的 IA を有する患者を対象に、米国、ハンガリー、トルコで行われた。60 日以内の SAH、42 日以内の脳内出血あるいは大手術のあった患者は除外された。本試験の主要有効性評価項目は、治療手技 180 日後に標的脳動脈瘤に完全閉塞が見られ、親血管に狭窄 (> 50%) がなく代替治療もおこなわれていなかった被験者の割合であった。主要安全性評価項目は、治療後 180 日目までに主要同側脳卒中や神経学的死亡があったと判断される被験者の割合であった。その結果、108 例が登録され、脳動脈瘤の平均サイズは 18.2 mm、ネック部の平均サイズは 8.8 mm であった。85 (78.7%) が大型 (10~25 mm)、22 (20.4%) が巨大 (≥ 25 mm) で、1 つの脳動脈瘤に留置した PED は平均 3.1 (中央値 3、範囲 1~13) 本であった。主要有効性評価項目では、集計対象の 104 例、106 の標的脳動脈瘤中 78 動脈瘤に PED のみで狭窄を起こさず、完全

閉塞が得られた (73.6%、95%事後信頼区間 64.4~81.0%)。安全性評価対象の 107 例中、主要同側脳卒中／神経学的死亡が 6 例にみられた (5.6%、95%事後信頼区間 2.6~11.7%) [27]。

(2) Surpass™ Flow Diverting Stent、Stryker Inc. (以下 Surpass)

Pipeline と同様、白金/タングステン及びコバルトクロムニッケル合金のワイヤーで構成された円筒形のメッシュ (図2) であり、頭蓋内動脈瘤治療のために開発された自己拡張型インプラント医療機器である。

径 : 3.5, 4.4, 5.3mm、長さは 15,20,25,30,40,50mm で、合計 14 種類が用意されている。

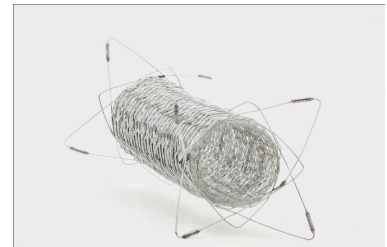


欧州のCEマークを2008年6月に取得し、その適応は「母血管2-6mmの嚢状または紡錘状動脈瘤」で、2013年3月現在、米国のIDE承認取得のための治験が進行中である。MRIに関する基礎研究の報告はすでにあるが[28]、臨床経験の報告はまだこれからで、De VriesらはこのSurpassを使った37例、49の脳動脈瘤の治療成績をまとめたが、1例を除き1本のSurpassで治療でき、周術期の重症合併症および死亡はなく、4例に一過性のTIAとminor strokeが、1例に4ヶ月後に神経症状を後遺するminor strokeが生じ、MRIで母血管閉塞が確認された。6カ月後の血管造影を行った31例中29例で完全閉塞が得られた[29]。

Wakhlooらは、本機器の初期導入結果を世界 24 施設から集めて報告した。それによると、165 例、190 動脈瘤に使用され、161 例、186 動脈瘤 (98%) に平均 1.05 本の留置に成功し、93.2%に平均 6 カ月の経過観察を行い、morbidity 6% (前方循環 4%、後方循環 7.4%)、mortality 2.7%、follow up 中の neurologic death は前方循環 1.6%、後方循環 7.4%であった。86.8%に行った FU 血管撮影での完全閉塞率は 75%であった[30]。

(3) FRED、Terumo/Microvention Inc. (以下 FRED)

ニッケルチタン合金のニチノールを編んで形成された外層と内層の 2 層のステントを X 線不透過のタンタルワイヤーで編み込んだ自己拡張型ステントで、外層ステントの両端にそれぞれ 4 カ所の X 線不透過タンタルマーカが付与されている。外層は同社のコイル塞栓術支援用ステントである LVIS とほぼ同じ構造であるが、内層は flow diversion 効果を発揮する細孔密度となるよう 48 本のワイヤーを編み込んだ構造となっている。



径 : 3.5 から 5.5mm、0.5mm 単位の 5 種類、長さ (全長/有効長) は、13/7mm から 45/39mm までそれぞれの径に 3 から 6 種類の異なった長さのステントが用意されている。

Kocerらは、33 例 37 動脈瘤に FRED を留置した結果を報告している。すべて 1 本の Flow Diverter (FRED) で治療し、コイルを含む他の機器は使われてない。技術的合併症は 3%(1/33)、5 例に経過観察中ステント形態の変化 (fish mouth) が観られた。閉塞は 2-3 カ月後に 67%が、4-6 カ月後に 80%が得られた[31]。

2. 適応

(1) 背景

未破裂脳動脈瘤に対する塞栓術の適応は、米国の 2008 年のガイドライン[32]によると、下記の通りである。

- 1) 症候性脳動脈瘤 : 治療適応
- 2) 5mm 未満の無症候性脳動脈瘤 : 非適応
- 3) 60 歳未満の 5mm 以上の脳動脈瘤 : 強く治療を推奨

4) 70歳未満の10mm以上の脳動脈瘤；治療を推奨

5) 低リスク患者の治療の第一選択は、クリッピングまたはコイリングを推奨

一方、我が国の脳卒中治療ガイドライン2009[33]によれば、未破裂脳動脈瘤に対する治療適応は下記の通りである。

1) 大きさ5～7mm以上の未破裂脳動脈瘤

2) 5mm未満であっても

A) 症候性の脳動脈瘤

B) 後方循環、前交通動脈、及び内頸動脈-後交通動脈部などの部位に存在する脳動脈瘤

C) Dome neck aspect 比が大きい・不整形・ブレブを有する等の形態的特徴をもつ脳動脈瘤

従ってこれらのガイドラインからは、70歳未満の10mm以上の脳動脈瘤については、強く根治的治療が勧められている。

動眼機能、視機能を司る脳神経の圧迫障害を呈する海綿静脈洞部または傍鞍部動脈瘤に対する、母血管を温存する外科手術は侵襲が大きく、血管内治療による根治術が可能であれば第一選択となり得る。後方循環の症候性大型脳動脈瘤に対する外科手術は前方循環以上に難しいですが、これまでの報告では血管内治療の成績も決して良好とはいえない[34,35]。

巨大脳動脈瘤の自然歴は非常に悪く、2年生存率が約20%という報告があるが[36]、直達手術は非常に困難であり、血管内治療を行っても瘤内塞栓術では不完全閉塞に終わることが多く、治療後の再開通率も高い[37-38]。その理由は、巨大脳動脈瘤では瘤内に血栓化部分を有することが多いこと、大量のコイルを入れても塞栓率が低いこと等があげられており[39]、不完全治療に終わった場合の術後の破裂率と致死率は完全閉塞を得た群より有意に高い[34]。巨大脳動脈瘤の瘤内塞栓術は効果が少ないとされるため[40]、これまで巨大脳動脈瘤の治療は親動脈の閉塞が主流であり、側副血行が確保できない例では頭蓋内外バイパス手術が併用される。しかし、親動脈を犠牲にする非生理的な血行動態を作ることができない場合には、生理的血流を維持する目的でステントを用いた親血管形成が推奨される[2]。全身合併症、年齢などの要素により全身麻酔による観血的治療が困難で頭蓋内外バイパス手術の侵襲が受容できない場合、バイパスに用いるドナーとなる血管がない場合、解剖学的に母血管閉塞の危険が高い場合、などでは、母血管を温存する治療が求められる。

(2) 対象疾患

欧州では詳細な規定は設けられていないが、米国のFDの多施設臨床試験では下記のような登録基準が設けられており、現在行われた我が国のPipeline試験の適確基準も米国に準じて定められている。

1) 内頸動脈瘤

2) 最大径10mm以上

3) ワイドネックまたは紡錘状動脈瘤

註1 FDを用いる脳動脈瘤の治療適応の決定に際しては、個々の症例の特性と治療の難易度を評価した上で、適切な選択を行うべきである。

註2 個別の医療機器の適応は、薬事承認条件に基づく。

参考) 米国におけるPipelineの治療適応は後交通動脈より近位の内頸動脈瘤に限定されており、Surpassを用いる臨床試験では、内頸動脈先端部を除く脳動脈瘤が、FREDを用いる臨床試験では、内頸動脈・椎骨動脈・脳底動脈の10mm以上の囊状動脈瘤、紡錘状動脈瘤、多房性動脈瘤などが治療の対象となっている。

註3 後方循環の大型瘤に対するFDの有用性が確認されていない[41]。

註4 我が国のPipeline試験では、42日以内の大手術後、活動性の炎症病変、患側の内頸動脈に高度狭窄を有する例は除外された。Surpass, FRED試験では、それぞれに異なる除外基準が定められている。

(3) 実施医療機関

FDを用いる血管内治療は、全身麻酔下に行うことが多い。従って、全身麻酔管理が可能な血管造影室または血管撮影装置を備えた手術室を有していることが必須である。

また治療に際しては、鮮明なX線透視、回転血管撮影に基づく三次元画像診断、正確な血管および脳動脈瘤の計測機能、などが求められる。安全にFDを留置するためには、高機能血管撮影装置が設置されていることが強く望まれる。

また治療中および治療後に外科治療を要することがあり得るため、脳神経外科手術が常時行える環境を有することも必要である。

(4) 実施医

FDを用いる血管内治療は、大腿動脈、時に上腕や頸部から、頭蓋内脳動脈に治療用の機器を安全に誘導することが求められる。また脳動脈瘤の遠位の動脈に比較的大径のマイクロカテーテルや支持性の強いガイドワイヤーを誘導し、それらの交換手技を安全に行わねばならず、また瘤の遠位から近位の正常動脈に正確に自己拡張型のFDを留置しなければならない。治療中の数々の技術的困難に適確に対応することが求められる。後述するが、FDを用いる血管内治療では適切な抗血栓療法をはじめとする患者管理も必須であり、脳動脈瘤に対する血管内治療、特に十分なステント支援塞栓術の実績を有する脳血管内治療専門医が行う必要がある。十分な経験とは、本指針作成時に脳血管内治療指導医の申請基準である「脳動脈瘤の血管内治療を術者として40例以上経験」を目安とする。

実施医療機関、実施医の基準は、FDを用いる血管内治療の普及度および安全性の検証結果をもとに、慎重に定めることが望ましいが、個別の医療機器の運用基準は当該機器を供給する企業と行政の判断による。

3. 治療

(1) 術前画像診断

FDを用いる血管内治療を成功させるためには、術前画像診断の詳細な検討が重要である。特に脳血管撮影(DSA)およびMRIは必須の検査である。

DSAは最も重要な術前検査であり、以下の点を十分に検討する。すなわち、1)母血管径(動脈瘤近位部、動脈瘤部、および動脈瘤遠位部)、2)側副血行路、3)大動脈弓をはじめとする、大腿動脈から脳動脈瘤までのアクセスルート、などである。そのためにも、回転血管撮影をもとにする三次元画像表示と正確な計測機能を備えた高機能血管撮影装置を用いることが強く求められる。

脳動脈瘤の形状、母血管と脳動脈瘤の関係、特に母血管の走行と脳動脈瘤の発育方向は、FD留置の技術的難易度を定める重要な要素であり、三次元画像診断は必須である。

母血管径の計測は最も重要な検討項目である。Laser-cut stentと異なり、Flow Diverterは基本的にbraided stent構造を有し、Pipeline, Surpass, FREDすべて留置血管径に応じて著しく短縮する。このため、必要なステント長を決定する上で留置部位の血管径と留置長の正確な計測と検討が必要である。また、頸動脈ステントと異なり、大きなステント径あるいは長いステント長が必ずしも治療を成功に導くと言うわけではない。母血管径よりも小さすぎるFDの選択は密着不良や移動を[42]、大きすぎるFDは拡張不全や多孔率増加[43]を起こす可能性がある。また、長すぎるFDは、短いFDよりも全長にわたって血管密着を得るのが困難である。血管径の計測にあたっては、三次元再構成画像だけでなく通常の二次元DSAでも計測を行う。また、auto-calibrationだけでなく、カテーテル径などを用いるmanual calibrationも併用してできるだけ誤差を最小化する必要がある[44]。このほか、動脈瘤による母血管の圧排・扁平化などの有無は、FD拡張不全のリスクとなる可能性があり、その有無を事前に十分に検討しておく。術前の正確な評価は、適切な機器の選択に必須である。

MRIでは、以下の点を検討する。すなわち、1) Gd造影T1強調画像およびTOF-MRA元画像による瘤内血栓の有無の診断、2) T2*またはSWI強調画像によるmicrobleedsの有無の診断、などである。術後合併症の一つである患側脳実質内出血の頻度は1.1-3.4%と報告されており[44,45]。抗血小板薬による血小板凝集能過剰抑制[44]、微小塞栓による微小梗塞の出血性変化[45]などがその要因と示唆され

ている。FD 治療は長期間の抗血小板薬の投与が必要となるため、術前MRIによる microbleeds の検索はハイリスク患者の同定に重要である[46,47]。また、FD 治療後の過灌流症候群の発生が報告されている[48]。巨大動脈瘤遠位の灌流圧低下(いわゆる Windkessel 効果)が FD 留置により正常化することが原因と推察されている。患側脳実質内出血は前述した脳自体の原因に加えて、過灌流症候群なども複合的に関与している可能性がある。

(2) 術前管理

治療7日前を目安に複数の抗血小板薬の投与の開始が推奨されている。血小板凝集能を確認し、十分な抗血栓効果を確認していることを確認すべきとされている。術前の VerifyNow (Accumetrics, San Diego, California USA) を用いた P2Y12 reaction units(PRU)値 (PRU<60 or >240) が周術期の血栓塞栓性および出血性合併症の発生と相関すると報告されており[44]、抗血小板薬開始後は VerifyNow などによるモニタリングを行うことが望ましい。一方で、血小板凝集能値と症候性有害事象との相関性はなく、高用量(>300mg)アスピリンの6ヶ月以上の投与は血栓性および出血性合併症の減少、クロピドグレルの6ヶ月以内の中断は血栓性合併症の増加に関連するという報告がある[49]。その他、脳動脈瘤に対する一般的血管内治療に準じた術前管理が必要である。

(3) 術中の注意点

治療は全身麻酔下で施行することが多い。アクセスルートの確保の後に、ヘパリンの全身投与により活性化凝固時間 (Activated clotting time; ACT) を 250-300 秒 (コントロール比 2-2.5 倍) に維持する。FD の留置手技は個別の FD により異なるが、一般的に脳動脈瘤の遠位の動脈に比較的大径のマイクロカテーテルや支持性の強いガイドワイヤーを誘導し、それらの交換手技を安全に行わねばならず、また瘤の遠位から近位の正常動脈に正確に自己拡張型の FD を留置しなければならない。個別の FD の標準的な取り扱いおよび留置法を熟知し実施する必要がある。FD 留置後は FD の母血管 (特に動脈瘤近位部と遠位部) への密着の確認が治療の成功を左右する。鮮明な血管撮影画像に加えて、術中の cone-beam CT による評価は極めて有用である[50]。動脈瘤ネックおよび母血管のカバーが不十分である場合や動脈瘤内への jet flow が残存する場合などでは、FD の複数留置を考慮する[51]。ただし、前脈絡叢動脈などの重要分枝には複数の FD がかからないように留意する[52]。

(4) 術後管理

血栓塞栓症の予防は周術期管理の中でも最も重要である。血栓塞栓症の原因として、1)血小板凝集能の不十分な抑制、2)不十分な血管への密着、3)FD でカバーされた側枝の閉塞、4)ステント内狭窄などが挙げられる。標準的抗血栓療法のプロトコールのコンセンサスは未だ得られていないが、複数の抗血小板薬を少なくとも6ヶ月は継続することが多い。一般的な抗血小板薬の使用に関する注意点は、別項にて取り扱う。

動脈瘤の血栓化に伴う局所炎症反応の減弱のため、FD 治療前後よりステロイド投与を行うことがある[44]。巨大動脈瘤遠位の灌流圧低下が FD 留置により正常化することが原因と推察される治療後の過灌流症候群の発生が報告されている[48]。術後に頭痛やけいれんなど過灌流症候群を示唆する症候が出現した場合は速やかに脳血流 SPECT を施行して診断し、降圧療法を含む適切な処置を講じる。

(5) 経過観察

FD 治療では、脳動脈瘤は FD の留置後数ヶ月かけて血栓化・閉塞に至るため、慎重な経過観察が極めて重要である。動脈瘤の経時的な血栓化過程の確認には MRI (TOF-MRA 元画像および Gd 造影) が最適である。ステント内腔や動脈瘤閉塞状態の評価には、TOF-MRA よりも Gd 造影 MRA の方が優れている[53]。また、MRI のみでは動脈瘤の完全閉塞の診断はできないため、FD 留置6ヶ月後に脳血管撮影により動脈瘤の閉塞状態を確認する。留置6ヶ月後の完全閉塞率は 52.0-100%[44,45,54-57]と報告されている。

周術期以降の有害事象としては、動脈瘤破裂[58-60]、脳内出血[61,62]、血栓塞栓症、ステント内狭窄などが報告されている。FD 留置後に動脈瘤が完全閉塞に至る前の動脈瘤破裂は最も重篤な合併症である。頻度は0-6.9%と報告により様々である[44,45,54-57,63]。米国の Pipeline 市販後調査では6.9%の致死性出血性合併症が報告されており[63]、死亡例から得られた病理標本による検証では、血栓化過程で惹起される局所炎症による動脈瘤壁の分解などが指摘されている[58-60]。Computational Flow Dynamics (CFD)による検証ではFD 留置後の瘤内圧の上昇が指摘されている[64,65]。留置後のステント変形による多孔率増加が一因とする説[66]や血栓化に伴う機械的進展説[67]などが提唱されている。いまだ原因は特定されていないが、動脈瘤が完全閉塞に至る過程の不安定な状況で動脈瘤破裂が起こるようである。Kulcsar らは遅発性脳動脈瘤破裂を来した13症例を検討し、Large and giant aneurysms, symptomatic aneurysms, saccular aneurysms with an aspect ratio of > 1.6, inertia-driven flow という4つの危険因子を提唱している[60]。FD 留置時のコイルによる瘤内塞栓の併用の有効性が提唱されているが、コイル併用例の破裂の報告もありその効果は定かではない[44]。UCAS Japan では巨大脳動脈瘤の年間破裂率は33.4%と報告されており[68]、これを上回る術後破裂は報告されていないものの、FD 治療の最も注意すべき術後合併症である。

FD 留置後の脳内出血の発生は、1.1-3.4%と報告されている[44,45]。動脈瘤破裂を伴わない脳実質内出血であり、前述の遅発性動脈瘤破裂とは異なる機序で発生すると考えられている。血小板凝集能の過剰抑制が最大の原因とされているが、その誘因としては微小塞栓・微小梗塞[45]や過灌流現象[48]が指摘されている。術前のMRIによるmicrobleedsの検索および抗血小板凝集能測定(特にP2Y12)が重要である[69]。

Pipeline 留置後のステント内狭窄は0-11.1%と報告されているが[45,54,57,70]、症候性狭窄の頻度は多くない。Sattci らによると、Pipeline 治療例191例中8例(4.2%)にステント内狭窄を認め、症候を認めた1例のみ経皮的血管形成術を施行して改善したという[44]。一方、Silk stent では最大33%という高いステント内狭窄の発生が報告されている[71]。慢性期のステント閉塞は、最長術後28ヶ月での発生が報告されている[72]。Pipeline を留置された椎骨動脈瘤において術後23ヶ月後にclopidogrel 単剤内服下にてminor stroke、および術後28ヶ月後にワーファリン内服下にてfatal stroke が発生している。適切な抗血小板薬の使用法の策定が、今後の重要な課題であることは間違いない。

FD の成績を報告した29報告(1654動脈瘤1451患者)のmeta-analysisによると、FD 留置後6ヶ月の完全閉塞率は76%であった[73]。手技関連の永続性神経合併症は5%、同死亡率は4%であった。術後の動脈瘤破裂、脳実質内出血、虚血性脳卒中の発生率は、それぞれ4%、3%、6%であった。動脈瘤破裂は巨大動脈瘤、穿通枝梗塞は後方循環脳動脈瘤で有意に高いと報告されており、後方循環の巨大脳動脈瘤はFD 治療でも最もリスクの高い脳動脈瘤である。

4. 他の治療法

(1) 保存的経過観察

海綿静脈洞部の内頸動脈瘤の自然経過では、破裂率は他の部位に比べて低いと報告されており[74]、破裂して直接型頸動脈海綿静脈洞瘻動を形成したり[75]鼻出血を来したりする可能性があることが知られているが[3,76]、クモ膜下出血に至ることは極めてまれである[77]。直径10mm以下の大きさではほとんど無症候であり、大きくなった場合に周囲の脳神経を圧迫して外眼筋麻痺や三叉神経症状が発生する[78]。従って治療適応となるのは症候を呈するようになった場合で、まれに致命的な出血を起こす例が報告されるが[76]、ほとんどの症例では生命予後は良好である[74]。一方、傍鞍部内頸動脈瘤は、通常の高さでは破裂が多いとは言えないが、破裂すればくも膜下出血を来し、破裂しなくても視神経、動眼機能、下垂体機能に影響を及ぼすことがある[79-81]。10mmを超える大型動脈瘤が発見された場合は原則として治療対象となる。

(2) 外科手術

海綿静脈洞部はクリッピング手術が困難な部位であり、直達手術が試みられたことがあるが、余りにも侵襲が大きく合併症率も高く治療成績が不良であるため現在ほとんど行われない[74]。この部の脳

動脈瘤に対しては内頸動脈を遮断して動脈瘤を血栓化させる方法が一般的である。側副血行が十分である場合には、内頸動脈起始部を遮断する近位側閉塞の治療のリスクは低く、症状改善も期待でき治療成績は良好であり考慮すべき治療法である[82]。ただし、眼動脈や内頸動脈海綿静脈洞部硬膜枝からの逆流により動脈瘤が造影される場合には近位側の閉塞のみでは完全血栓化が期待できないので遠位側も遮断する trapping が必要となる。側副血行が十分でない場合には頭蓋内外バイパス手術を併用する。Radial artery や saphenous vein graft を用いた high flow バイパス、浅側頭動脈を用いた low flow バイパスのいずれを行うか定められた基準はなく、balloon occlusion test や脳血流検査などを参考に判断する[82,83]。バイパス手術時に同時に内頸動脈遮断することができるが、バイパス手術後に血管撮影でバイパスの血流が温存されているのを確認してから血管内治療でバルーンやコイルで内頸動脈を遮断する方法も取り入れられている[82]。

これに対して傍鞍部内頸動脈瘤は、通常の硬膜内の動脈瘤よりは技術的難度は高いが、頭蓋底手術手技を導入して、開頭クリッピングすることは可能である[81,84]。但し、前床突起を削除し、症例によっては視神経管を開放して海綿静脈洞を開く操作が必要となるため、大きい動脈瘤では視力視野が悪化する合併症のリスクが高くなる[81]。クリッピングが困難な場合には海綿静脈洞部の動脈瘤と同様に内頸動脈遮断が必要となり、バイパス手術を併用する場合がある。大きな動脈瘤では眼動脈が関与しているので、trapping が必要になることが多い。

(3) 他の血管内治療

母血管を温存しようとする場合、ネックが比較的狭ければ simple/multiple catheter technique で瘤内コイル塞栓術を行うことが可能であるが[85]、10mm 以上の大型動脈瘤の再発率は高いことが知られている[10,11]。大きさが約 20mm までの嚢状動脈瘤で母血管の径や形態が許せば、コイル塞栓を併用するいわゆる stent assisted embolization を行うことも可能である[86,87]。この際に用いるのは flow diverter 効果に乏しいいわゆる neck bridge stent である。これら母血管を温存する血管内治療ができない場合や出血および未破裂症候性脳動脈瘤で速やかに脳動脈瘤を閉塞する必要がある場合には、血管内治療によって母血管閉塞を行うことがある[82]。母血管閉塞を行う際には、外科手術と同様、事前に balloon occlusion test を行い、母血管の閉塞の可否を判定し、必要に応じて頭蓋内頭蓋外バイパス手術を行う。

(4) 国内の現状

日本神経外科学会のプログラム基幹施設 109 施設に、我が国で FD として最初に承認される見込みであった Pipeline の治療適応と予想される内頸動脈傍鞍部および海綿静脈洞部の大型動脈瘤（最大径 10mm 以上）の治療経験をj確認するアンケート調査を行った。70 施設（64.2%）から回答があり、2010 年から 2012 年の 3 年間に 650 例の内頸近位部動脈瘤の治療が経験されていた（表 1）。治療方法は血管内治療が海綿静脈洞部、傍鞍部とも多く、治療後の悪化が 10%を大きく超えることが判った。

Pipeline の国内治験は、2012 年 12 月から 2013 年 7 月に 22 例（女性 20 例、平均年齢 63.5 歳）が被験者として組み入れられ、うち 21 例（平均最大径 17.9mm、平均ネック径 8.8mm）に 31 の Pipeline が使用された。有効性主要評価項目である手技後 180 日の標的脳動脈瘤の完全閉塞かつ親動脈の狭窄 50%未満は 61.9%(13/21)で、安全性主要評価項目である手技後 180 日以内の同側重度脳卒中または脳神経関連死は 9.1%(2/22)であった。申請にあたって米国 IDE 試験である PUFs 試験[24]の結果が用いられたが、有効性及び安全性主要評価項目は、それぞれ 72.8%(75/103)、5.6%(6/107)で、国内臨床試験の結果が下回った。その理由がいくつか考察されているが、過伸張があると完全閉塞の達成率が有意に低く、それはネック径 8mm 以上および習熟度に関連していた。安全性は対象疾患の自然歴から受容できる範囲と考えられるが、脳動脈瘤破裂が 2 例に生じており、Pipeline 留置術における急性期の脳動脈瘤破裂のリスクに注意を払う必要がある。その他に、2015 年 3 月現在、Surpass (Stryker 社)、FRED (Terumo/Microvention 社) の国内治験が行われている。これらの Flow Diverter を本邦に導入するにあたっては、企業とともに関連学会が協力して、本邦の使用成績調査を厳密に行い、必要に応じて適切な措置を講じる必要がある。

6. 抗血栓療法の一般的注意

(1) 抗血小板薬の選択

脳動脈瘤に対するステント留置術では、冠動脈や頸動脈のステント留置術と同様にステント内血栓症予防に抗血小板療法が必要であり、頸動脈ステント留置術に倣い、周術期から術後における抗血小板薬の併用療法が勧められる[88,89] (表2)。

心房細動などの心疾患や他の疾患で抗凝固療法が必要な場合は抗凝固薬と抗血小板薬の併用が必要である。しかし、大出血のリスクが高い症例に関しては、欧米から冠動脈ステント留置後の大出血を回避する観点から、ステントの種類や性質によって期間は異なるものの、一定期間後は抗凝固療法単独で抗血栓療法を行うことがエキスパートオピニオンとして示されていることに留意する[90,91] (図)。この抗血栓薬の選択は、抗凝固療法で抗血小板療法を代替することはある程度可能であるが、抗血小板療法で抗凝固療法の代わりは全くできないという原則によるものである[92-94]。

抗凝固療法が必要な疾患を有し、さらに冠動脈ステント留置を行なう症例の周術期と術後管理を「抗凝固療法+クロピドグレル+アスピリン」と「抗凝固療法+クロピドグレル単独」の2群に分けてランダム化比較試験を行った WOEST 研究の結果によれば、後者で大出血が大幅に減少し、ステント血栓症や心筋梗塞や脳梗塞は増加しなかったと報告されており[95]、今後、本ステントでも抗凝固療法が必要な症例では「抗凝固療法+クロピドグレル単独」という選択の可否も研究されるべきであろう。

(2) ステントを留置する前に配慮すべきこと

ステントを一旦留置すると抗血栓薬の休薬が困難であるため、手術や観血的処置を要する疾患を有している場合は、その治療をステント留置前に行うべきである。具体的にはステント留置前にヘモグロビン値や便潜血試験を行い、ヘモグロビン値の低下や便潜血反応が陽性ならば、出血源の検索や消化管の精査を積極的に行い、治療すべき疾患が見つければ、ステント留置前に治療することが勧められる。

(3) 出血性合併症のリスク管理

抗血栓薬療法では出血性合併症が出現しやすいので十分な注意を払う。特に出血性合併症のリスク該当者では注意深い治療が求められる。介入できるリスクを徹底的に管理することが抗血栓療法を安全に施行する基本である。

抗トロンビン薬のキシメラガトランの効果をワルファリンと比較した研究である SPORTIF 試験の大出血予測因子[96]やワルファリン療法中の脳内出血危険因子の総説[97]、グローバルで行われたダビガトランとワルファリンの効果を比較した RELY 試験[98,99]、抗血小板薬や抗血栓薬の併用を解析した研究[100,101]、本邦で行われた抗血小板薬を用いた大規模診療研究[102]によれば、高齢者、日本人を含むアジア人もしくは白人以外、脳卒中の既往、MRI-T2 スター画像での微小出血信号を有する症例、アスピリン併用、腎機能障害、低体重、および非ビタミン K 阻害経口抗凝固薬 (Non Vitamin K Antagonist anticoagulants, NOAC) に対するワルファリン療法などが大出血、脳内出血、もしくは頭蓋内出血のリスクであることが指摘されている(表3)。高血糖は血腫増大のリスクとして知られている。これらのリスクで調整できるリスクである高血圧、高血糖、喫煙、過度のアルコール摂取を徹底的に管理することは大出血予防の観点からきわめて重要である。脳卒中の既往者の血圧は 140/90mmHg 未満、非高齢者では 130/85mmHg 未満、糖尿病、腎機能障害では 130/80mmHg 未満を目標に降圧を行う。BAT 研究第2報では頭蓋内出血発症者と非発症者のカットオフ値が 130/81mmHg と報告されており、抗血栓療法中の症例の血圧管理目標を糖尿病、腎機能障害と同じく 130/80mmHg 未満とすることも一法と思われる[103]。抗血栓薬の併用をできるだけ避けることも大出血を避ける観点から重要である。

(4) 大出血時の対応

a. 必ず行うべき4項目

基本的な対応として、まず①休薬を行うこと、そして外科的な手技を含めて②止血操作を行うことである。③点滴によるバイタルの安定は基本であるが、新規経口抗凝固薬では点滴しバイタルを安定させる

ことで、半日程度で相当量の薬物を代謝できるので極めて重要である。④脳内出血やくも膜下出血などの頭蓋内出血時には十分な降圧を行う。

b. 場合によって考慮すること

抗血小板療法中の場合には急速是正法はなく、血小板輸血は通常行われない。

抗凝固療法中に急速是正が必要な場合、ワルファリンではビタミン K 投与や新鮮凍結血漿投与が行われてきたが、第 IX 因子複合体 500~1,000IU 投与 (保険適応外) が最も早く PT-INR を是正できる[104]。NOAC の場合は、食後の Tmax が最長で 4 時間程度なので、4 時間以内の場合は胃洗浄や活性炭を投与し吸収を抑制する。ダビガトランは透析で除去されるが、リバーロキサバンやアピキサバンやエドキサバンは蛋白結合率が高いため困難と予測される。NOAC 療法中に第 IX 因子複合体を投与することで抗凝固作用が是正させる可能性が示されている[105]。中和薬として、ダビガトランへ抗体製剤の idarucizumab、リバーロキサバンとアピキサバンへ Xa decoy の andexanet alfa、エドキサバンへ低分子化合物の PER977 が開発中 (治験第 III 相) である[106-108]。

文献

1. The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators: Unruptured intracranial aneurysms-risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Engl J Med* 339:1725-1733, 1998
2. Morita A, Kirino T, Aoki N, Fukuhara S, Hashimoto N, Nakayama T, Sakai M, Teramoto A, Tominari S, Yoshimoto T, The UCAS Japan Investigators: The Natural Course of Unruptured Cerebral Aneurysms in a Japanese Cohort. *N Engl J Med* 366:2474-2482, 2012
3. Chaboki H, Patel AB, Freifield S, et al: Cavernous carotid aneurysm presenting with epistaxis. *Head and Neck* 26:741-746, 2004
4. Linskey ME, Sekhar LN, Horsch W Jr, et al: Aneurysms of the intracavernous carotid artery: clinical presentation, radiographic features, and pathogenesis. *Neurosurgery* 26:71-79, 1990
5. Elhammady MS, Wolfe SQ, Farhat HA, Ali ASM, Heros RC: Carotid artery sacrifice for unclippable and uncoilable aneurysms: endovascular occlusion vs common carotid artery ligation. *Neurosurgery* 67:1431-1436, 2010
6. Morimoto T, Sakaki T, Kakizaki T, et al: Radial artery graft for an extracranial-intracranial bypass in cases of internal carotid aneurysms. Report of two cases. *Surg Neurol* 30:293-297, 1998
7. Miyamoto S, Funaki T, Iihara K, Takahashi JC: Successful obliteration and shrinkage of giant partially thrombosed basilar artery aneurysms through a tailored flow reduction strategy with bypass surgery. *J Neurosurg* 114:1028-1036, 2011
8. Wolf RL, Imbesi SG, Galetta SL, Hurst RW, Sinson GP, Grossman RI: Development of a posterior cerebral artery aneurysm subsequent to occlusion of the contralateral internal carotid artery for giant cavernous aneurysm. *Neuroradiol* 44:443-446, 2002
9. de Gast AN, Sprengers ME, van Rooij WJ, et al: Long-term 3T-MRA follow-up after therapeutic occlusion of the internal carotid artery to detect possible de novo aneurysm formation. *AJNR* 28:508-510, 2007
10. Raymond J, Guilbert F, Weill A, Georganos SA, Juravsky L, Lambert A, Lamoureux J, Chagnon M, Roy D: Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke* 34:1398-1403, 2003
11. Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Frazee J, Martin N, Vinuela F: Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg* 98:959-966, 2003
12. Santillan A, Greenberg E, Patsalides A, Salvaggio K, Riina HA, Gobin YP: Long-Term Clinical and Angiographic Results of Neuroform Stent-Assisted Coil Embolization in Wide-Necked Intracranial Aneurysms. *Neurosurgery*, 2011

13. Haccin-Bey L, Connolly ES Jr, Duong H, Vang MC, Lazar RM, Marshall RS, et al: Treatment of inoperable carotid aneurysms with endovascular carotid occlusion after extracranial-intracranial bypass surgery. *Neurosurgery* 41:1225-1234, 1997
14. Lylyk P, Miranda C, Ceratto R, Ferrario A, Scrivano E, Luna HR, Berez AL, Tran Q, Nelson PK, Fiorella D: Curative endovascular reconstruction of cerebral aneurysms with the pipeline embolization device: the Buenos Aires experience. *Neurosurgery* 64:632-642, 2009.
15. Szikora I, Berentei Z, Kulcsar Z, Marosfoi M, Vajda ZS, Lee W, Berez A, Nelson PK: Treatment of intra-cranial aneurysms by functional reconstruction of the parent artery: the Budapest experience with the pipeline embolization device. *AJNR* 31:1139-1147, 2010
16. Velioglu M, Kizilkilic O, Selcuk H, Kocak B, Tureci E, Islak C, Kocer N: Early and midterm results of complex cerebral aneurysms treated with Silk stent. *Intervent Neuroradiol* 1051-1057, 2012
17. Szikora I, Marosfoi M, Salomvary 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
18. 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
19. Colby GP, Gomez JF, Lin LM, Paul AR, Coon AL: In situ removal of the pipeline embolization device: the 'corking' and 'pseudo-corking' techniques. *J NeuroInterv Surg*, Epub, 2012
20. Turowski B, Macht S, Kulcsar Z, et al. Early fatal hemorrhage after endovascular cerebral aneurysm treatment with a flow diverter (SILK–Stent). *Neuroradiology* 53:37–41, 2011
21. Velat GJ, Fargen KM, Lawson MF, Hoh BL, Fiorella D, Mocco J: Delayed intraparenchymal hemorrhage following pipeline embolization device treatment for a giant recanalized ophthalmic aneurysm. *J NeuroInterv Surg* Epub, 2011
22. McAuliffe W, Wycoco V, Rice H, Phatouros C, Singh TJ, Wenderoth J: Immediate and midterm results following treatment of unruptured intracranial aneurysms with the pipeline embolization device. *AJNR* 33:164-170, 2012
23. Fiorella D, Hsu D, Woo HH, et al. Very late thrombosis of a Pipeline Embolization Device construct: case report. *Neurosurgery* 67(Suppl):E313–4, 2010
24. van Rooij WJ, Sluzewski M, van der Laak C: Flow Diverters for Unruptured Internal Carotid Artery Aneurysms: Dangerous and Not Yet an Alternative for Conventional Endovascular Techniques. *AJNR* 34: A3317, 2012
25. Pereira VM, Kelly M, Vega P, Murias E, Yilmaz H, Erceg G, Pellaton A, Lovblad KO, Krings T: New Pipeline Flex device: initial experience and technical nuances. *J Neurointerv Surg* 2014 Oct 3 [Epub]
26. Nelson PK, Lylyk P, Szikora I, et al. The pipeline embolization device for the intracranial treatment of aneurysms trial. *AJNR* 32:34-40, 2011
27. Wakhloo AJ, Lylyk P, Hartman M, von Kummer R, Schumacher M, de Vries J: A New Generation of Flow-Disruption Device for Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms - Preliminary Clinical and Angiographic Results of a Multicenter Study. *AHA stroke.ahajournals.org*, May 17, 2012
28. Karacozoff AM, Shellock FG, Wakhloo AK: A next-generation, flow-diverting implant used to treat brain aneurysms: in vitro evaluation of magnetic field interactions, heating and artifacts at 3-T. *Magnetic Resonance Imaging* 31:145–149, 2013
29. De Vries J, Boogaarts J, Van Norden A, Wakhloo AK: Surpass Flow Diverter Stent for the Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms. A Prospective Single Center Preliminary Study in 37 Patients with 49 Aneurysms. *Stroke* 44:1567-1577, 2013
30. Wakhloo AK, Lylyk P, de Vries J, Taschner C, Lundquist J, Biondi A, Hartmann M, Szikora I, Pierot L, Sakai N, Imamura H, Sourour N, Rennie I, Skalej M, Beuing O, Bonafé A, Mery F, Turjman F, Brouwer P, Boccardi E, Valvassori L, Derakhshani S, Litzenberg MW, Gounis MJ;

- Surpass Study Group: Surpass flow diverter in the treatment of intracranial aneurysms: a prospective multicenter study. *AJNR* 36:98-107, 2015
31. Kocer N, Islak C, Kizilkilic O, Kocak B, Saglam M, Tureci E: Flow Re-direction Endoluminal Device in treatment of cerebral aneurysms: initial experience with short-term follow-up results. *J Neurosurg* 120:1158-1171, 2014
32. Komotar RJ, Mocco J, Solomon RA. Guidelines for the surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: the first annual J. Lawrence pool memorial research symposium--controversies in the management of cerebral aneurysms. *Neurosurgery*. 62:183-93, 2008
33. 脳卒中治療ガイドライン 2009 篠原幸人、小川 彰、鈴木則宏、片山泰朗、木村彰男編. 協和企画 pp..235-240, 2009
34. Darsaut TE, Darsaut NM, Chang SD, Silverberg GD, Shuer LM, Tian L, Dodd RL, Do HM, Marks MP, Steinberg GK: Predictors of clinical and angiographic outcome after surgical or endovascular therapy of very large and giant intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 68:903-15, 2011
35. Sluzewski M, Menovsky T, van Rooij WJ, Wijnalda D: Coiling of very large or giant cerebral aneurysms: long-term clinical and serial angiographic results. *AJNR* 24:257-262. 2003
36. Barrow DL, Alleyne C. Natural history of giant intracranial aneurysms and indications for treatment. *Clin Neurosurg* 42:214-244, 1995
37. van Rooij WJ, Sluzewski M, Metz NH, et al. Carotid balloon occlusion for large and giant aneurysms: evaluation of a new test occlusion protocol. *Neurosurgery* 47:116-122, 2000
38. Gobin YP, Vinuela F, Gurian JH, et al: Treatment of large and giant fusiform intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils. *J Neurosurg* 84:55-62, 1996
39. Byrne JV, Adams CBT, Kerr RSC, Molyneux AJ. Endosaccular treatment of inoperable intracranial aneurysms with platinum coils. *Br J Neurosurg* 9:585-592, 1995
40. Gruber A, Killer M, Bavinzski G, Richling B. Clinical and angiographic results of endosaccular coiling treatment of giant and very large intracranial aneurysms: a 7-year, single-center experience. *Neurosurgery* 45:793-803, 1999
41. Becske T, Kallmes DF, Saatci I, McDougall CG, Szikora I, Lanzino G, Moran CJ, Woo HH, Lopes DK, Berez AL, Cher DJ, Siddiqui AH, Levy EI, Albuquerque FC, Fiorella DJ, Berentei Z, Marosfoi M, Cekirge SH, Nelson PK: Pipeline for Uncoilable or Failed Aneurysms: Results from a Multicenter Clinical Trial. *Radiology*. Epub Feb 15, 2013
42. Chalouhi N, Satti SR, Tjoumakaris S, Dumont AS, Gonzalez LF, Rosenwasser R, Jabbour P: Delayed Migration of a Pipeline Embolization Device. *Neurosurgery* Epub Nov 27, 2012.
43. Mut F, Cebra JR. Effects of flow-diverting device oversizing on hemodynamics alteration in cerebral aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012;33:2010-16.
44. Saatci I, Yavuz K, Ozer C, Geyik S, Cekirge HS. Treatment of intracranial aneurysms using the pipeline flow-diverter embolization device: a single-center experience with long-term follow-up results. *AJNR* 33:1436-1446, 2012
45. Fischer S, Vajda Z, Aguilar Perez M, et al. Pipeline embolization device (PED) for neurovascular reconstruction: initial experience in the treatment of 101 intracranial aneurysms and dissections. *Neuroradiology* 54:369-382, 2012
46. Wong KS, Chan YL, Liu JY, Gao S, Lam WW. Asymptomatic microbleeds as a risk factor for aspirin-associated intracerebral hemorrhages. *Neurology* 60:511-513, 2003.
47. Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H, et al. Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies. *Stroke* 41:1222-1228, 2010
48. Chiu AH, Wenderoth J. Cerebral hyperperfusion after flow diversion of large intracranial aneurysms. *J Neurointerv Surgery* Epub Nov 27, 2012.
49. Skukalek SL, Winkler AM, Kang J, Dion JE, Cawley CM, Webb A, Dannenbaum MJ, Schuette AJ, Asbury B, Tong FC. Effect of antiplatelet therapy and platelet function testing on hemorrhagic

and thrombotic complications in patients with cerebral aneurysms treated with the pipeline embolization device: a review and meta-analysis. *J Neurointerv Surg*. 2014 Nov 10. [Epub ahead of print]

50. Aurboonyawat T, Schmidt PJ, Piotin M, Blanc R, Spelle L, Moret J. A study of the first-generation pipeline embolization device morphology using intraoperative angiographic computed tomography (ACT). *Neuroradiology* 53:23-30, 2011

51. Hassan T, Ahmed YM, Hassan AA. The adverse effects of flow-diverter stent-like devices on the flow pattern of saccular intracranial aneurysm models: computational fluid dynamics study. *Acta Neurochir (Wien)* 153:1633-1640, 2011

52. van Rooij WJ, Sluzewski M. Perforator infarction after placement of a pipeline flow-diverting stent for an unruptured A1 aneurysm. *AJNR* 31:E43-44, 2010

53. Attali J, Benaissa A, Soize S, Kadziolka K, Portefaix C, Pierot L. Follow-up of intracranial aneurysms treated by flow diverter: comparison of three-dimensional time-of-flight MR angiography (3D-TOF-MRA) and contrast-enhanced MR angiography (CE-MRA) sequences with digital subtraction angiography as the gold standard.. *J Neurointerv Surg*. 2014 Oct 28. [Epub ahead of print]

54. Lylyk P, Miranda C, Ceratto R, et al. Curative endovascular reconstruction of cerebral aneurysms with the pipeline embolization device: the Buenos Aires experience. *Neurosurgery* 64:632-642, 2009

55. Szikora I, Berentei Z, Kulcsar Z, et al. Treatment of intracranial aneurysms by functional reconstruction of the parent artery: the Budapest experience with the pipeline embolization device. *AJNR* 31:1139-1147, 2010

56. Nelson PK, Lylyk P, Szikora I, Wetzel SG, Wanke I, Fiorella D. The pipeline embolization device for the intracranial treatment of aneurysms trial. *AJNR* 32:34-40, 2011

57. McAuliffe W, Wycoco V, Rice H, Phatouros C, Singh TJ, Wenderoth J. Immediate and midterm results following treatment of unruptured intracranial aneurysms with the pipeline embolization device. *AJNR* 33:164-170, 2012

58. Chow M, McDougall C, O'Kelly C, Ashforth R, Johnson E, Fiorella D. Delayed spontaneous rupture of a posterior inferior cerebellar artery aneurysm following treatment with flow diversion: a clinicopathologic study. *AJNR* 33:E46-51, 2012

59. Hampton T, Walsh D, Tolia C, Fiorella D. Mural destabilization after aneurysm treatment with a flow-diverting device: a report of two cases. *J Neurointerv Surg* 3:167-171, 2011.

60. Kulcsar Z, Houdart E, Bonafe A, et al. Intra-aneurysmal thrombosis as a possible cause of delayed aneurysm rupture after flow-diversion treatment. *AJNR* 32:20-25, 2011

61. Cruz JP, Chow M, O'Kelly C, et al. Delayed ipsilateral parenchymal hemorrhage following flow diversion for the treatment of anterior circulation aneurysms. *AJNR* 33:603-608, 2012

62. Velat GJ, Fargen KM, Lawson MF, Hoh BL, Fiorella D, Mocco J. Delayed intraparenchymal hemorrhage following pipeline embolization device treatment for a giant recanalized ophthalmic aneurysm. *J Neurointerv Surg* Epub Sep 27, 2011

63. Kan P, Siddiqui AH, Veznedaroglu E, et al. Early postmarket results after treatment of intracranial aneurysms with the pipeline embolization device: a U.S. multicenter experience. *Neurosurgery* 71:1080-1087, 2012

64. Cebral JR, Mut F, Raschi M, et al. Aneurysm rupture following treatment with flow-diverting stents: computational hemodynamics analysis of treatment. *AJNR* 32:27-33, 2011.

65. Shobayashi Y, Tateshima S, Kakizaki R, Sudo R, Tanishita K, Vinuela F. Intra-aneurysmal hemodynamic alterations by a self-expandable intracranial stent and flow diversion stent: high intra-aneurysmal pressure remains regardless of flow velocity reduction. *J Neurointerv Surg* Epub Oct 9, 2012

66. Darsaut TE, Rayner-Hartley E, Makoyeva A, Salazkin I, Berthelet F, Raymond J: Aneurysm rupture after endovascular flow diversion: the possible role of persistent flows through the transition zone associated with device deformation. *Interv Neuroradiol* 19:180-185, 2013

67. Fox B, Humphries WE, Doss VT, Hoit D, Eljovich L, Arthur AS. Rupture of giant vertebrobasilar aneurysm following flow diversion: mechanical stretch as a potential mechanism for early aneurysm rupture
68. UCAS Japan Investigators, Morita A, Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, Hashimoto N, Nakayama T, Sakai M, Teramoto A, Tominari S, Yoshimoto T : The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Eng J Med* 366:2474-2482, 2012
69. Delgado Almandoz JE, Crandall BM, Scholz JM, et al. Pre-procedure P2Y12 reaction units value predicts perioperative thromboembolic and hemorrhagic complications in patients with cerebral aneurysms treated with the Pipeline Embolization Device. *J Neurointerv Surg* Epub Jan 12, 2013.
70. Byrne JV, Beltechi R, Yarnold JA, Birks J, Kamran M: Early experience in the treatment of intracranial aneurysms by endovascular flow diversion: a multicentre prospective study. *PLoS One* 5:9; e12492, 2010
71. Lubicz B, Collignon L, Raphaeli G, Pruvo JP, Bruneau M, De Witte O, Leclerc X: Flow-diverter stent for the endovascular treatment of intracranial aneurysms: a prospective study in 29 patients with 34 aneurysms. *Stroke* 41:2247-2253, 2010
72. Fiorella D, Hsu D, Woo HH, Tarr RW, Nelson PK. Very late thrombosis of a pipeline embolization device construct: case report. *Neurosurgery* 67:onsE313-314; discussion onsE314, 2010
73. Brinjikji W, Murad MH, Lanzino G, Cloft HJ, Kallmes DF: Endovascular treatment of intracranial aneurysms with flow diverters: a meta-analysis. *Stroke* 44:442-447, 2013
74. Jafar JJ, Huang PP : Surgical treatment of carotid cavernous aneurysms. *Neurosurg Clin N Am* 9:755-763, 1998
75. Kobayashi N, Miyachi S, Negoro M, Suzuki O, Hattori K, Kojima T, Yoshida J. Endovascular treatment strategy for direct carotid-cavernous fistulas resulting from rupture of intracavernous carotid aneurysms. *AJNR* 24:1789-1796, 2003
76. Lee AG, Mawad ME, Baskin DS. Fatal subarachnoid hemorrhage from the rupture of a totally intracavernous carotid artery aneurysm: case report. *Neurosurgery* 38:596-8, 1996
77. Davies A, Dale O, Renowden S: Spontaneous rupture of an intra-cavernous internal carotid artery aneurysm presenting with massive epistaxis. *J Laryngol Otol* 125:1070-1072, 2011
78. Hahn CD, Nicolle DA, Lownie SP, Drake CG.: Giant cavernous carotid aneurysms: clinical presentation in fifty-seven cases. *J Neuroophthalmol* 20:253-8, 2000
79. Sharma BS, Gupta A, Ahmad FU, Suri A, Mehta VS: Surgical management of giant intracranial aneurysms. *Clin Neurol Neurosurg* 110:675-681, 2008
80. Kolasa PP, Kaurzel Z, Lewinski A: Treatment of giant paraclinoid aneurysms. Own experience. *Neuro Endocrinol Lett* 25:287-291, 2004
81. Javalkar V, Banerjee AD, Nanda A.: Paraclinoid carotid aneurysms. *J Clin Neurosci* 18:13-22, 2011
82. Kai Y, Hamada J, Morioka M, Yano S, Mizuno T, Kuroda J, Todaka T, Takeshima H, Kuratsu J : Treatment strategy for giant aneurysms in the cavernous portion of the internal carotid artery. *Surg Neurol.* 67:148-55, 2007
83. 大瀧隼也、三上 毅、飯星智史、宮田 圭、野中 雅、寶金清博、三國信啓 : 内頸動脈海绵静脈洞部巨大・大型動脈瘤の治療戦略. *脳神経外科* 41 : 107-115, 2013
84. Seifert V, Güresir E, Vatter H: Exclusively intradural exposure and clip reconstruction in complex paraclinoid aneurysms. *Acta Neurochir (Wien)* 153:2103-9, 2011.
85. Morita K, Sorimachi T, Ito Y, Nishino K, Jimbo Y, Kumagai T, Fujii Y: Intra-aneurysmal coil embolization for large or giant carotid artery aneurysms in the cavernous sinus. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 51:762-766, 2012

86. Hauck EF, Welch BG, White JA, Replogle RE, Purdy PD, Pride LG, Samson D: Stent/coil treatment of very large and giant unruptured ophthalmic and cavernous aneurysms. *Surg Neurol* 71:19-24, 2009
87. Ogilvy CS, Natarajan SK, Jahshan S, Karmon Y, Yang X, Snyder KV, Hopkins LN, Siddiqui AH, Levy EL.: Stent-assisted coiling of paraclinoid aneurysms: risks and effectiveness. *J Neurointerv Surg.* 3:14-20, 2011
88. Bates ER, Babb JD, Casey DE Jr, Cates CU, Duckwiler GR, Feldman TE, Gray WA, Ouriel K, Peterson ED, Rosenfield K, Rundback JH, Safian RD, Sloan MA, White CJ: ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 2007 clinical expert consensus document on carotid stenting: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents (ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN Clinical Expert Consensus Document Committee on Carotid Stenting) *JACC* 49:126-170, 2007, Erratum in *JACC* 49:924, 2007
89. Liapis CD, Bell PR, Mikhailidis D, Sivenius J, Nicolaides A, Fernandes e Fernandes J, Biasi G, Norgren L; ESVS Guidelines Collaborators: ESVS guidelines. Invasive treatment for carotid stenosis: indications, techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 37(4 Suppl):1-19, 2009
90. Lip GY, Windecker S, Huber K, Kirchhof P, Marin F, Ten Berg JM, Haeusler KG, Boriani G, Capodanno D, Gilard M, Zeymer U, Lane D; Document Reviewers, Storey RF, Bueno H, Collet JP, Fauchier L, Halvorsen S, Lettino M, Morais J, Mueller C, Potpara TS, Rasmussen LH, Rubboli A, Tamargo J, Valgimigli M, Zamorano JL.: Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHS). *Eur Heart J* 35:3155-3179, 2014
91. Faxon DP, Eikelboom JW, Berger PB, Holmes DR, Bhatt DL, Moliterno DJ, Becker RC, Angiolillo DJ: Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective. *Thromb Haemost.* 106:572-584, 2011
92. Kasner SE, Lynn MJ, Chimowitz MI, Frankel MR, Howlett-Smith H, Hertzberg VS, Chaturvedi S, Levine SR, Stern BJ, Benesch CG, Jovin TG, Sila CA, Romano JG; Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Trial Investigators.: Warfarin vs aspirin for symptomatic intracranial stenosis: subgroup analyses from WASID. *Neurology.* 67:1275-1278., 2006
93. Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, Levin B, Sacco RL, Furie KL, Kistler JP, Albers GW, Pettigrew LC, Adams HP Jr, Jackson CM, Pullicino P; Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med.* 345:1444-1451, 2001
94. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, Healey JS, Pfeffer MA, Yusuf S, Connolly SJ; ACTIVE W Investigators.: Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol.* 50: 2156-2161, 2007
95. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM; WOEST study investigators: Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2013; 381 :1107-1115
96. Douketis JD, Arneklev K, Goldhaber SZ, Spandorfer J, Halperin F, Horrow J: Comparison of bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation treated with ximelagatran or warfarin: Assessment of incidence, case-fatality rate, time course and sites of bleeding, and risk factors for bleeding. *Arch Intern Med* 166:853-859, 2006

97. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA: Avoiding Central Nervous System Bleeding During Antithrombotic Therapy : Recent Data and Ideas. *Stroke* 36:1588-1593, 2005
98. Hart RG, Diener HC, Yang S, Connolly SJ, Wallentin L, Reilly PA, Ezekowitz MD, Yusuf S: Intracranial Hemorrhage in Atrial Fibrillation Patients During Anticoagulation With Warfarin or Dabigatran: The RE-LY Trial. *Stroke* 43: 1511-1517, 2012
99. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, Yang S, Alings M, Kaatz S, Hohnloser SH, Diener HC, Franzosi MG, Huber K, Reilly P, Varrone J, Yusuf S: Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 123:2363-2372, 2011
100. Haris M, Usman U, Notaro LA, Nagarakanti R, Brahin E, Dessain S, Gracely E, Ezekowitz MD: Combination Antiplatelet Therapy for Secondary Stroke Prevention: Enhanced Efficacy or Double Trouble? *Am J Cardiol* 103:1107-1112, 2009
101. Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, Nagata K, Koretsune Y, Sakamoto T, Uchiyama S, Gotoh J, Nagao T, Yamamoto M, Takahashi JC, Minematsu K; Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group. :Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective, multicenter, observational study. *Stroke* 39:1740-1745, 2008
102. 内山真一郎 : 日本人非心原性脳梗塞患者における抗血小板療法の副作用。診療と新薬 50:3-9, 2013
103. Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, Nagao T, Gotoh J, Nagata K, Koretsune Y, Sakamoto T, Iwade K, Yamamoto M, Takahashi JC, Minematsu K; Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group: Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group. Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy: the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. *Stroke* 41:1440-1444, 2010
104. Yasaka M, Sakata T, Minematsu K, Naritomi H: Correction of INR by prothrombin complex concentrate and vitamin K in patients with warfarin related hemorrhagic complication. *Thromb Res* 108:25-30, 2002
105. Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA, Spyropoulos AC, Crowther M, Douketis JD, Chan AK, James A, Moll S, Ortel TL, Van Cott EM, Ansell J: Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol*. 87 Suppl 1:S141-S145, 2012
106. Schiele F, van Ryn J, Manada K, et al.: A specific antidote for dabigatran: functional and structural characterization. *Blood* 2013; 121: 3554-3562
107. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, et al.: A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nat Med*. 2013;19:446-451
108. Ansell JE, Bakhru SH, Laulicht BE, et al.: Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med*. 2014 ;371:2141-2142