

ワイドネック型分岐部動脈瘤用治療機器適正使用指針
2020年3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

2020年3月30日 第1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
ワイドネック型分岐部動脈瘤用治療機器適正使用指針
2020年3月

指針作成委員（順不同）

日本脳神経外科学会

中瀬 裕之；奈良県立医科大学 脳神経外科
野崎 和彦；滋賀医科大学 脳神経外科
森田 明夫；日本医科大学 脳神経外科

日本脳卒中学会

坂口 学；大阪急性期・総合医療センター 脳神経内科
清水 宏明；秋田大学 脳神経外科

日本脳神経血管内治療学会

飯原 弘二；九州大学 脳神経外科
東 登志夫；福岡大学筑紫病院 脳神経外科
廣畑 優；久留米大学 脳神経外科
藤中 俊之；国立病院機構大阪医療センター 脳神経外科
山上 宏；国立病院機構大阪医療センター 脳卒中内科

| | | |
|-----------------------|------|----|
| 目次 | ---- | 1 |
| はじめに | ---- | 2 |
| 推奨 | ---- | 3 |
| 1. 機器 | ---- | 5 |
| (1) PulseRider | | |
| (2) WEB | | |
| (3) その他 | ---- | 6 |
| 2. 適応 | | |
| (1) 背景 | | |
| (2) 対象疾患 | | |
| (3) 実施医療機関 | ---- | 7 |
| (4) 実施医 | | |
| 3. 治療 | | |
| (1) 術前画像診断 | | |
| (2) 術前管理 | ---- | 8 |
| (3) 術中の留意点 | | |
| (4) 術後管理 | | |
| (5) 経過観察 | | |
| 4. 他の治療法 | | |
| (1) 保存的 | | |
| (2) 外科手術、血管内治療との比較を含む | ---- | 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 | ---- | 10 |
| 6. 初期展開、製造販売後調査 | ---- | 11 |
| 文献 | ---- | 12 |
| 参考資料 | ---- | 17 |
| 利益相反 | ---- | 18 |

はじめに

脳動脈瘤の根治治療として、開頭クリッピング術および血管内コイル塞栓術が広く行われており、未破裂脳動脈瘤に関しても多くの知見が蓄積されている[1-5]。最新の脳卒中ガイドライン 2015 追補 2019[6]では、「破裂脳動脈瘤では再出血の予防が極めて重要であり、予防処置として、開頭による外科的治療あるいは開頭を要しない血管内治療を行うよう強く勧められる(グレードA)」「脳動脈瘤の治療は、開頭外科治療と血管内治療のそれぞれの立場から患者と脳動脈瘤の所見を総合的に判断して決定しても良い(グレードC1)」「未破裂脳動脈瘤が発見された場合、年齢・健康状態などの患者の背景因子、サイズや部位・形状など病変の特徴、未破裂脳動脈瘤の自然歴、および施設や術者の治療成績を勘案して、治療の適応を検討することが推奨される(グレードB)」「未破裂脳動脈瘤の自然歴(破裂リスク)から考察すれば、下記の特徴を有する病変はより破裂の危険性の高い群に属し、治療等を含めた慎重な検討をすることが勧められる(グレードB)」。①大きさ5~7mm以上の未破裂脳動脈瘤、②5mm未満であっても(以下略)」が推奨されている。すなわち、破裂脳動脈瘤では開頭手術または血管内治療のいずれかを積極的にを行い、未破裂脳動脈瘤では自然歴を含めた慎重な検討を経て、適応があれば開頭手術または血管内治療のいずれかを行っているのが現状である。また2015年のAHA/ASAの未破裂脳動脈瘤に関するガイドライン[7]では、「大きさ、部位に加え、くも膜下出血の既往、家族歴、多発性、脳動静脈奇形など出血性の他の脳血管疾患の合併などの要素を参考にして、最適な治療方針を考慮する(Class 1, Level C)」「治療を考慮する場合は外科手術と血管内治療の危険と利益を十分に説明する(Class 1, Level B)」「未破裂脳動脈瘤の治療成績は、治療数の多い医療機関に比べて、治療数の少ない医療機関の成績は劣る(Class 1, Level B)」「多くの前向き及び後ろ向き研究の結果から、クリッピング手術は脳動脈瘤の増大と破裂を防ぐ効果を有するが、合併症率、入院期間、医療費の観点からコイル塞栓術はクリッピング手術より優れているため、脳底動脈先端部のような外科手術の危険が高い部位ではコイル塞栓術を選択することは妥当である(Class 2b, Level B)」「65歳以上の高齢者や内科疾患を合併した小型の無症候性脳動脈瘤、出血率が低いと考える部位、形状、家族歴、その他の要素を有する脳動脈瘤の経過を観察することは妥当である(Class 2a, Level B)」と記載されていることにも留意する必要がある。

脳動脈瘤の多くは脳動脈の分岐部に発生するが、分岐動脈の径が比較的大きい内頸動脈先端部、中大脳動脈、前交通動脈、脳底動脈先端部には、ネックが広いワイドネック型脳動脈瘤がしばしば発生する。離脱型コイルが開発され[8,9]、その低侵襲性の利点を活かし血管内治療が広く普及してきたが、大型およびワイドネック型の脳動脈瘤では完全閉塞を得にくいことが知られている[10-12]。コイルの改良[13,14]、バルーン[15]やステント[16]の併用によるコイル塞栓術の成績の向上、フローダイバーターの開発[17,18]などにより血管内治療は飛躍的に発展してきたが、米国の多施設後方視登録研究 BRANCH study によれば中大脳動脈と脳底動脈の血管内治療の完全閉塞(Raymond Roy 1)は30.6%で、ネック残存(Raymond Roy 2)を加えても63%であった[19]。Berroらの187例の中大脳動脈瘤の報告でも、完全閉塞はクリッピングで84.2%、コイル塞栓術では31%であり[20]、分岐部に発生したワイドネック型の脳動脈瘤の血管内治療の成績は十分とは言えない。

ワイドネック型分岐部脳動脈瘤に対する血管内治療に用いる医療機器として、PulseRider (Johnson&Johnson/Cerenovus社)[21]、WEB (テルモ/Microvention社)[22]が開発されすでに海外で使用経験が蓄積されている。両機器は2020年に保険償還され我が国で使用可能となることが予定されており、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、ワイドネック型分岐部脳動脈瘤用治療機器実施基準、適正使用指針を策定し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本機器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、薬事承認を得た医療機器を用いる。

現在、薬事承認されているのは、PulseRider (Cerenovus/ Johnson&Johnson 社) および WEB (Microvention/Terumo 社) であるが、Artisse, Barrel VRD, Citadel, Contour, eClips, Medina, pCanvas, pConus 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。

PulseRider および WEB の対象は、前方循環系又は後方循環系の分岐部に位置する、ワイドネック型(ネック部が4mm以上またはドーム/ネック比が2未満と定義)の頭蓋内動脈瘤で、その他の脳動脈瘤への適用は承認されていない。

なお、PulseRider の適応は破裂急性期が除かれていることに留意する (WEB には特別の記載はなく破裂急性期の使用も可能である)。

また、いずれも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検討すべきである。

3. 実施医療機関は、高機能血管撮影装置を有し、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、分岐角度、脳動脈瘤のドーム径およびネック径、形状等について、機器の選択に必要な計測と評価を行い、血管走行等を参考に適切な機器を選択する。

対象機器は、PulseRider と WEB であるが、それぞれの機器に合わせた計測と評価を要することに留意する。

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、安全かつ正確に機器を使用する。

対象機器は、PulseRider と WEB であるが、それぞれの機器に合わせた取り扱いと留置手技を要することに留意する。

7. 留置後の塞栓状態を確認し、適切に画像診断を用いて経過を観察する。

● 抗血栓療法

8. 周術期から術後まで、適切な抗血小板薬の併用療法が勧められる。

母血管に機器を留置する PulseRider では、術前から術後 90 日間の DAPT が必須である。

母血管に機器を留置しない WEB では、抗血小板薬の投与は必須ではないが、未破裂例では術前より、破裂例ではネックの広さに応じて投与を考慮する。

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. 個々の未破裂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、部位によって、外科手術や他の血管内治療が比較的安全に実施でき、むしろ有効な場合があることに留意すべきである。

1. 機器

(1) PulseRider

分岐部脳動脈瘤に対するコイル塞栓術時にコイル塊の親動脈への突出・逸脱を防ぐために設計された、ニッケルチタン合金製の自己拡張型のインプラント（図1）、デリバリーシステムおよび離脱システムからなる。

インプラントはユニークな形状で、T字型またはY字型に開くよう形状記憶され、分岐部に位置する脳動脈瘤のネックをカバーするように複数本のワイヤーが展開する。サイズバリエーションは8種類で、最大標的ネック径は8または10mm、適合母血管径は2.7-3.5mmまたは3.5-4.5mm、インプラント幅は8.6または10.6mm、インプラント長は9.6から14.0mmである。

誘導するために用いる適合マイクロカテーテルは内径0.021インチで、推奨はProwler select plusである。インプラントとデリバリーワイヤーは、専用の離脱型コントローラーにケーブルを接続して電気的に離脱するGDCと同じ機構である。PulseRiderをネック部に誘導した後に、脳動脈瘤内に別のマイクロカテーテルを誘導し、通常の離脱型コイルを用いて脳動脈瘤内を塞栓する。これら一連の操作には繊細な操作が必要であり、頭蓋内に誘導可能な大口径の中間カテーテルの併用が強く勧められる。

欧州のCEマークを2013年9月に取得し、その適応は「血管分岐部又はその周辺の未破裂ワイドネック型脳動脈瘤の治療のため、塞栓コイルと使用する」となっており、米国では2017年6月に承認され「脳底動脈先端部、頸動脈末端部又はその周辺の、血管分岐部で発生した4mm以上又はドーム/ネック比が2未満の未破裂ワイドネック動脈瘤を持つ18歳以上の患者に対して、動脈瘤のネックの少なくとも一つが親動脈の内腔と重なる場合のみ、脳血管塞栓コイルと共に使用される。流入血管の直径は2.7mmから4.5mmでなければならない。」とされている。ただし米国ではHDE (Humanitarian Device Exemption) 制度に基づき年齢と部位を特定したもので、本機器の使用が他の方法を上回ると見なされる場合はその限りではなく、破裂急性期での使用報告もある。そもそも欧州では部位は限定されていない。

承認審査で参考にされたのは、ANSWER試験[24]である。内頸動脈または脳底動脈先端部のワイドネック型脳動脈瘤に対する34例の前向き登録試験で、主要評価項目の安全性（術後180日以内の死亡または重度脳卒中）はゼロ、手技成功（留置成功および脳動脈瘤内でのコイル維持）は100%、術後脳動脈瘤閉塞

(Raymond score I/II)は術後0日が79%、180日が88%であった。重篤な有害事象は13例(38.2%)に、機器と関連するもの6例7件は（頭痛3、塞栓/血栓1、脳卒中1、滲出性出血1、TIA疑い1）であった。

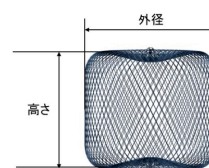


(2) Woven EndoBridge デバイス（以下WEB）

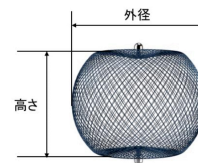
頭蓋内動脈瘤の治療のために開発されたニッケルチタン合金ワイヤ又はニッケルチタン合金被覆プラチナワイヤで編み込まれた球状(SLS品種)又は円筒状(SL品種)のメッシュ構造の自己拡張型インプラント医療機器である（図2）。サイズバリエーションは外径4.0から11.0mm、高さ2.6から9.6mmで、合計38種類ある。画像診断をもとに適切な形状とサイズを選択する。

WEBを脳動脈瘤内に誘導するためには支持性の強いマイクロカテーテルが必要で、径7mmまでは内径0.021インチ、8mm以上は0.027インチのVIAマイクロカテーテル (Microvention) が推奨されている。また誘導と留置に際しては繊細な操作が必要であり、頭蓋内に誘導可能な大口径の中間カテーテルの併用が強く勧められる。脳動脈瘤内にネック部を覆うように留置し、離脱コントローラーを用いて電気離脱する。

欧州では2013年にCEマークを取得しており「破裂及び未破裂頭蓋内動脈瘤及び他の血管異常 (AVF等) に対して塞栓を行うことを目的に使用される」とされ、すでに8,000本を超える販売実績がある。米国では2018年12月に「中大脳動脈の分岐部、内頸動脈の末端部、前交通動脈領域又は脳底動脈の頂点に位置する、最大瘤径3mmから10mmで、ネック部が4mm以上又はドーム/



SLタイプ



SLSタイプ



ネック比が1以上2未満のワイドネック型の頭蓋内動脈瘤を塞栓する目的」とされている。

承認審査で参考にされたのは、WEB-IT試験[25]である。北米欧州トルコ11施設で、中大脳動脈分岐部、内頸動脈末端部、前交通動脈領域又は基底動脈の頂点にある、ネック径4 mm以上又はドームネック比2未満の破裂又は未破裂ワイドネック型脳動脈瘤150例の前向き観察研究である。2例に留置されず148例が解析された。脳底動脈に59例 (39.3%)、前交通動脈瘤に40例 (26.7%)、中大脳動脈に45例 (30.0%)、内頸動脈に6例 (4.0%)、平均脳動脈瘤径は6.35mm、平均ネック径は4.75mm、平均ドームネック比は1.34、使用されたのはSL 107 (72.3%)、SLS 22 (14.9%)で本邦には導入しないDLが12.8%使用されていた。主要評価項目は「術後12か月において、追加治療の実施、くも膜下出血の再発及び親血管の閉塞(>50%)がなく、コアラボ解析で治療対象瘤が完全閉塞した症例の割合」で、77例 (54.8%, 95%CI 48.0-61.6%)と事前に設定された目標35%を達成した。主要安全性評価項目の術後30日以内の死亡または術後31日以降の脳神経死亡または治療対象瘤と同側の重大な脳卒中は1例 (0.67%)で、術後22日に発生したくも膜下出血で治療対象瘤との関係が否定されたものであった。

(3) その他

Barrel VRD, Contour, eClips, pConus, pCanvas (これのみ離脱型コイルとの併用を想定していない)のようにPulseRiderと同様、ネックをカバーするデバイスと通常の離脱型コイルを併用するコンセプトの機器(neck bridge device)と、Artisse, Citadel, MedinaのようにWEBと同様、通常の離脱型コイルを併用しない瘤内留置機器(intra-saccular device)が他社でも開発されすでに臨床使用されているものもある。そのうちのいくつかは本邦への導入を計画している。

2. 適応

(1) 背景

我が国の脳卒中治療ガイドライン 2015 追補 2019[6]によれば、下記の特徴を有する未破裂脳動脈瘤は、治療等を含めた慎重な検討をすることが勧められている。

- 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
 - 症候性の脳動脈瘤
 - 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
 - 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

一方、米国の2015年のガイドライン[7]によると、未破裂脳動脈瘤の治療適応は下記の通りである。

- 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ルリングを推奨

破裂脳動脈瘤では基本的に開頭手術または血管内治療により再破裂を防ぐ根治的治療を要することが必要である。無症候性の脳動脈瘤に関しては、上記のガイドラインを参考に、年齢・健康状態などの患者の背景因子、サイズや部位、形状など病変の特徴、未破裂脳動脈瘤の自然歴、および施設や術者の治療成績を勘案して、治療の適応を検討する。治療の適否や方針は十分なインフォームドコンセントを経て決定されるよう勧められている[6]。

(2) 対象疾患

PulseRider およびWEBの対象は、前方循環系又は後方循環系の分岐部に位置する、ワイドネック型(ネック部が4mm以上またはドーム/ネック比が2未満と定義)の頭蓋内動脈瘤で、その他の脳動脈瘤への適用は承認されていない。なお、PulseRiderの適応は破裂急性期(本邦では破裂後14日以内がコンセンサスである)が除かれていることに留意する。WEBには特別の記載はなく破裂急性期の使用も可能である。また、いずれも外科的手術(クリッピング術など)または塞栓コイル単独のコイル塞栓術により、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。「特に中大脳動脈に対する本品の使用に

あたっては、本治療が既存の治療法(外科的治療等)よりベネフィットが上回る場合のみ使用すること」という使用上の注意があることに留意する。

(3) 実施医療機関

ワイドネック型分岐部脳動脈瘤用機器を用いる血管内治療は、全身麻酔下に行うことが多いが局所麻酔で行うことも可能である。治療中の変化に対応するためにも、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望ましい。

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。安全にワイドネック型分岐部脳動脈瘤用機器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

ワイドネック型分岐部脳動脈瘤用機器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。ワイドネック型分岐部脳動脈瘤用機器を用いる場合は、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、また瘤内や瘤ネック部に正確に機器を留置しなければならず、治療中の数々の技術的困難に適切に対応することが求められる。後述するが、脳動脈瘤に対す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、実施医は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でなければならない。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、ワイドネック型分岐部脳動脈瘤用機器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製造販売する企業と行政の判断による。

3. 治療

(1) 術前画像診断

脳動脈瘤に対す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)は必須の検査で、回転撮影を基にした三次元画像診断を行うことを強く推奨する。特に、分岐部脳動脈瘤用の医療機器を用いる可能性がある場合は、三次元画像診断を活用しないことは勧められない。

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。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、分岐部脳動脈瘤用医療機器留置の技術的難易度を定める重要な要素であり、これらを正確に評価するためにも、三次元画像診断は必須である。

PulseRiderはその構造からネック幅と近位血管から分岐血管の角度が機器選択の重要なポイントになる。適合するアーチ幅に合わせて8または10mmを選択する。この範囲は分岐部の固有の解剖学的構造に対してバランスを取る必要がある。**PulseRider**のアーチ部は、アーチの自然な角度よりも、相対的に低い角度を有する分岐部動脈に適合するように、下方向(近接部に向かって)に曲げることができる。Y字型は、意図された留置位置が、軸の親動脈に対して90°と120°の間の角度の分岐部動脈を少なくとも1つ含む場合に最も適合する。この角度は、アーチが管腔を横切ることなく、分岐部動脈の壁に適合する。T字型は、親血管動脈の軸に対して両分岐動脈角度が90°以下である場合に最も適合する。分岐部動脈の角度は同じ角度である必要はない。アーチが動脈瘤ネックに対して意図する位置に配置され、アーチが管腔を横切ることなく分岐動脈の壁に確実に沿うように、コイル塞栓術を開始する前に、埋め込み位置の解剖学的構造に対する**PulseRider**の留置状態を慎重に評価する。なお、**PulseRider**の離脱はコイル塞栓術の途中または終了後も可能であり、僅かな位置調節ができるがそのリスクベネフィットを十分に勘案して行う[24,28-28]。また近位血管と脳動脈瘤の発生方向、すなわち **delivery catheter** の方向とネックの位置が大きくずれていないかどうかも治療成功の大きな鍵になることに留意する必要がある[27]。

WEBはその構造から、脳動脈瘤の幅と高さに加えて形状が機器選択のポイントとなる。2方向からの撮影により評価するが、三次元画像診断を加えることを強く推奨する。ネック径と瘤径の平均を算出し、平均瘤径/平均ネック径の比が1から1.5はSLを、1.5から2まではSLSを基本とする。次に平均瘤径と高さの最小値をもとに、平均瘤径より1mm大きく、高さの最小値より1mm小さいサイズを選択する。経験を積みまでは一度体内に挿入されたWEBを留置しないことが一定数以上あることが判っており、適切なサイズに変更し治療を行うことを躊躇してはならない。これまでの臨床試験の成績および先行する経験者の意見を参考に、適切なトレーニングを行うことが必要である[29-31]。

(2) 術前管理

未破裂型脳動脈瘤では、治療7~14日を目安に複数の抗血小板薬の投与の開始が推奨されており、血小板凝集能を確認し、十分な抗血栓効果を確保していることを確認すべきとされている。Pipeline治療では、術前のVerifyNow (Accumetrics, San Diego, California USA、我が国では未承認)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[32]、抗血小板薬開始後はVerifyNowなど適切な血小板凝集能モニタリングを行うことが望ましいとされている。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ヶ月以上の投与は塞栓性および出血性合併症の減少、クロピドグレルの6ヶ月以内の中断は塞栓性合併症の増加に関連するという報告があることに留意する[33]。

術前の抗血栓療法については、母血管に機器を留置するPulseRiderでは「治療の3~5日前に2剤抗血小板療法および継続した抗血小板単剤療法」が添付文書で勧められている。WEBでは「患者の状態を考慮して適切な抗血小板療法、抗凝固療法を行うこと。」と記載されているだけである。Goyal Nらのpractical reviewによると、WEBは母血管内に留置する機器ではないが、ワイドネックを金属メッシュが覆っている。そのため未破裂例では術前より投与を検討するが、破裂例では術前投与なしに留置可能である[31]。

(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が局所麻酔でも可能である。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。個別の治療手技に関しては、それぞれの機器の研修プログラムに基づき、十分に習得した上で手技を実施すること。

(4) 術後管理

術後の抗血栓療法については、母血管に機器を留置するPulseRiderでは術後90日間の2剤抗血小板療法および継続した抗血小板単剤療法が添付文書で勧められている。5. 抗血栓療法の一般的注意を参考に個々の症例毎に検討することが望ましい。WEBでは「患者の状態を考慮して適切な抗血小板療法、抗凝固療法を行うこと。」と記載されているだけである。WEBでは抗血小板薬の投与は必須ではなく、破裂急性期は術後だけネックの広さに応じて投与を考慮する。未破裂例では術前から投与しておくが、母血管に逸脱するようなことがなければ早期に投与を中止することも可能である[31] (再掲)。

(5) 経過観察

脳動脈瘤に対する血管内治療では、不完全閉塞や再開通の可能性があるため、慎重な画像診断に基づく経過観察が必須である。脳動脈瘤内腔や動脈瘤閉塞状態の評価には、TOF-MRAよりもGd造影MRAの方が優れているという報告もある[34]。またMRIのみでは動脈瘤の完全閉塞の確定診断は難しく、治療から6ヶ月以上経過した後に脳血管撮影により動脈瘤の閉塞状態を確認することが一般的に勧められる。いくつかの経過観察に関する報告はあるが[27,31]、今回の対象機器の中長期成績はまだ明確ではなく、一定のコンセンサスが得られるまでは、できるだけ脳血管撮影によって評価することが望ましい。

4. 他の治療法

(1) 保存的経過観察

未破裂脳動脈瘤では、2.適応、(1)背景に記載したとおり、ガイドライン[6,7]を参考に、治療の適応を検討する。経過を観察する場合は、喫煙・大量の飲酒を避け、高血圧を治療し、可能であれば半年から約1年毎の画像による経過観察を行うことを考慮する[6]。

(2) 外科手術、血管内治療との比較を含む

一般的には開頭クリッピングの根治性は血管内治療より高いと考えられているが、長期観察を行った無作為比較試験はなく、明らかなエビデンスはない[35]。多く引用されてきた前向き国際登録研究 International study of unruptured intracranial aneurysms (ISUIA)では、mRS 3以上または mini-mental state examination(MMSE) 24未満の重篤な合併症は12%に生じ、死亡率は1.5%、12mm以上、後方循環、症候性脳虚血の既往、症候性脳動脈瘤が危険因子であった[36]。我が国の前向き研究 UCAS II では mRS 2以上の悪化4.5%、MMSE 24以下を加えると5.3%で、大型瘤、後方循環、くも膜下出血発症が危険因子であった[37]。

最新の未破裂中大脳動脈瘤に関する29研究、1552例の meta-analysis では、根治的閉塞は開頭手術/血管内治療では95%/60% ($p=0.001$)、合併症率は2.9%/5.6% ($p=0.001$) で開頭手術が優れ、良好な神経学的転帰は84%/97%で血管内治療が優れ、死亡率は1.5%/0.1% ($p=0.5$) であった [38]。また、未破裂前交通動脈瘤14研究、862脳動脈瘤の meta-analysis では、合併症率は開頭手術/血管内コイル塞栓術/血管内ステント支援塞栓術が4.4%/0.8%/7.9%とコイル塞栓術が優れ、死亡率は0.3%/0%/1.1%と差はなかったが、再発率は0%/7.2%/12.3%、再治療率は0%/4.9%/6.8%と開頭手術が優れていた。これらのデータは治療方針の決定に際し、参考になると結論されている[39]。総合すると、未破裂中大脳動脈瘤および前交通動脈瘤に対する開頭手術は根治性に優れていると考えられ、安全にクリッピング手術が可能と判断できるものへの血管内治療の適応は慎重にあるべきである。

(3) 他の血管内治療

脳動脈瘤に対するコイル塞栓術ではワイドネック、大型巨大動脈瘤では完全閉塞が得にくいことが報告され[40,41]、Balloon remodeling technique や stent assist technique など多くの adjunctive technique が導入されてきた。いわゆる side wall type には効果的であるが、分岐部型については限定的で、特にワイドネックの分岐部脳動脈瘤に対する血管内治療は決して満足できる結果を残せていない。また、6mm以下の小型の方が7mm以上よりも治療に起因する合併症が高く、術中の脳動脈瘤破裂は2.6%で、合併症率は2.9%、死亡率は0.9%であった[42]。中大脳動脈への血管内治療の報告でまとめたものは少なく、2005年の Iijima らの149例、154中大脳動脈瘤の報告では、77未破裂脳動脈瘤で合併症2.6%、死亡1.3%、破裂例も含めた再発は20%(21/105)であった[43]。外科手術も従来の血管内治療も困難な場合に行われてきた2本のステントを使う Y-stent や T-stent technique が試みられているが、手技が複雑になること、血栓塞栓症のリスクが高いことなどから一般的な方法にはなっていない[44-47]。フローダイバーターについても有効という報告もあるが[48]、一般的には分岐部型脳動脈瘤への適用には懐疑的である。

(4) 国内の現状

日本脳神経外科学会の日本脳神経血管内治療学会の実績報告施設411施設に、本機器の対象部位である4部位の分岐部脳動脈瘤の治療方針と治療経験を確認するアンケート調査を行い、201施設(48.9%)から回答を得た。日本脳神経外科学会の基幹施設の74.5%(70/94)が含まれている。未破裂脳動脈瘤に対する治療方針については、中大脳動脈に対しては回答した施設の62.1%が開頭術を第一に選択し、脳底動脈先端部では87.4%は血管内治療を第一に、内頸動脈先端部と前交通動脈はそれぞれ66%、75%が症例毎に検討すると回答した。最大径10mm以下の未破裂脳動脈瘤の脳動脈瘤は、2017年から2019年の3年間に8,461例経験されており、血管内治療は3,527例(41.7%)であった。部位によって血管内治療の適用率は異なり、中大脳動脈19.1%・内頸動脈先端部72.5%・前交通動脈55.8%・脳底動脈先端部97.8%であった。また合併症率の合計/死亡率/重度障害(mRS 2以上の低下)/軽度障害(mRS 1の低下)は、開頭術5.4%/0.061%/1.6%/3.7%、血管内治療3.7%/0.54%/1.2%/2.0%で、開頭術では合併症率は高いが死亡は有意に少なく、血管内治療ではその逆であった(表2)。なおこのデータの悉皆率は高くなく、またそれぞれの機関からの報告の集計であり、あくまで参考値として受け取っていただきたい。

参考までに最新の2001-2014年の114研究を集めた脳動脈瘤の根治治療に関する systematic review、106,433例、108,263個の脳動脈瘤の解析を紹介する[49]。54研究の開頭手術34,614例、35,197個の脳動

脈瘤が解析された。平均年齢 56.1 歳、女性 68.9%、平均サイズ 6.1mm、前方循環が 97.1%で、合併症は 8.34%（虚血性 2.52%、出血性 1.23%、死亡 0.10%）、地域別ではアジアが 3.34%と少なく、北米 18.4%、欧州 14.8%であった。開頭手術と有意な相関のある危険因子は凝固異常（odds 2.14）、経口抗凝固薬服用（6.36）、喫煙（19.95）、糖尿（1.5）、心疾患（2.71）、後方循環（7.25）、脳動脈瘤石灰化（2.89）であった。また、74 研究の血管内治療 71,819 例、73,066 個の脳動脈瘤が解析された。平均年齢 57.8 歳、女性 74.3%、平均サイズ 7.2mm、前方循環が 84.9%で、合併症は 4.96%（虚血性 2.82%、出血性 0.90%、死亡 0.30%）、地域別ではアジアが 3.31%と少なく、北米 8.26%、欧州 7.16%であった。血管内治療と有意な相関のある危険因子は凝固異常（odds 1.09）、糖尿（1.81）、脂質異常（1.76）、心疾患（2.27）、後方循環（1.42）、ステント使用（3.43）であった。

5. 抗血栓療法の一般的注意

(1) 脳動脈瘤に対する血管内治療における抗血栓療法

未破裂脳動脈瘤に対する血管内治療では周術期の血栓性合併症を予防するために抗血栓療法が必要となる。一般に、カテーテル内やバルーンカテーテルによる血流遮断では、血流うっ滞のために赤色血栓が形成されるため、術中の全身ヘパリン化による抗凝固療法が用いられる。一方、動脈壁の内皮障害部位、コイルやステントなどの留置物表面では、血小板の活性化による白色血栓が形成されるため、術前からの抗血小板療法が行われる。しかしながら、抗血栓療法は出血性合併症を助長させる可能性もあり、脳血管内治療における適切な抗血栓療法についてのエビデンスは限られている。現時点では、術者の経験や経皮的冠動脈インターベンション（percutaneous coronary intervention: PCI）での成績を元にして、施設毎に薬剤の選択や投与量の調節が行われているのが現状である。分岐部脳動脈瘤に対する血管内治療の周術期における具体的な抗血栓療法については、「3. 治療」の項に既述であり、ここでは抗血栓療法における一般的注意事項を示す。

(2) 抗血小板療法

未破裂脳動脈瘤に対する血管内治療では、一般的に術前から抗血小板薬2剤併用療法（dual antiplatelet therapy: DAPT）を行うことが勧められている。

現在、我が国では経口抗血小板薬としてアスピリン、シロスタゾール、クロピドグレル、プラスグレル、チカグレロールが、静注抗血小板薬としてオザグレルが薬事承認されているが、厳密な意味ではいずれの薬剤も未破裂脳動脈瘤に対する脳血管内治療における使用については保険承認されていない。経口薬ではアスピリン、クロピドグレル、シロスタゾールは虚血性脳血管障害に対して適応があり、治療時にはアスピリンとクロピドグレルを用いたDAPTを行うことが一般的である[50,51]。医薬品の適応外使用に関しては、施設の臨床倫理委員会などにおいて承認を取得しておくことが望ましい。また、血小板凝集能の測定に用いる Verify Nowは、我が国で未承認医療機器であることにも留意する。

PCI施行例では、術後のアスピリンとチエノピジン系抗血小板薬を用いたDAPTは、アスピリン単独療法と比較して心筋梗塞やステント血栓症のリスクを低下させるが[52]、長期間DAPTは短期間DAPTに比較して、出血リスクと死亡率が有意に増大する[53]。また、軽症脳梗塞または一過性脳虚血発作に対するアスピリンとクロピドグレルを用いたDAPTについても、発症から21日以内はアスピリン単独療法に比して虚血性心血管疾患リスクを低下させるが[54]、長期間DAPTは脳出血の発症リスクが増加する[55]。一方で、未破裂脳動脈瘤に対する脳血管内治療後の適切なDAPT継続期間については明らかではないため、個々の症例における血栓症と出血性合併症のリスクを検討する必要がある。なお、DAPT継続期間を判断するためのリスクスコアについては、日本循環器学会「2020年 JCSガイドラインフォーカスアップデート版 冠動脈疾患患者における抗血栓療法」が参考となる[56]。

(3) 抗血小板療法と抗凝固療法の併用

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患者に対し未破裂脳動脈瘤に対する血管内治療を行う場合には、抗凝固薬と抗血小板薬の併用が必要と考えられる。しかし、抗凝固療法とDAPTの併用は出血リスクが明らかに高くなるため、脳動脈瘤治療では慎重に行う必要がある。

心房細動合併PCI患者において、直接型経口抗凝固薬（direct oral anticoagulant: DOAC）とP2Y12受容体拮抗薬との2剤併用は、ワルファリンとDAPTの3剤併用に比して、出血リスクが有意に少ないことが

多くの試験で明らかとなった[57-60]。さらに、我が国で行われたAFIRE試験では、心房細動合併患者に対するPCI施行1年以降において、リバーロキサバン単剤療法はリバーロキサバン+抗血小板薬単剤の2剤併用療法に比較して、出血イベントや総死亡が有意に少ないことが示された[61]。これらの試験の結果にもとづき、日本循環器学会・日本不整脈心電学会による「2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン」では、抗凝固薬内服中の心房細動合併患者に対するPCI施行後は、アスピリンとP2Y₁₂受容体拮抗薬によるDAPTを2週間～3ヵ月で出血リスクに応じて継続し、その後アスピリンを中止して1年後までは抗凝固薬とP2Y₁₂受容体拮抗薬の2剤併用療法を継続、さらに1年以降は抗凝固薬単独療法とすることを推奨している[56]。抗凝固療法内服中患者における未破裂脳動脈瘤に対する脳血管内治療後の抗血栓療法については現時点で明らかな知見がないため、個々の症例において十分な検討が必要である。

(4) 機器を留置する前に配慮すべきこと

血管内に機器を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、その治療を事前に行うべきである。具体的には血管内治療の施行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、血管内治療前に治療することが勧められる。

(5) 出血性合併症のリスク管理

抗血栓療法中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。

抗血栓療法施行中の頭蓋内出血発症リスクを低減させるために最も重要なのは血圧管理である。我が国の高血圧治療ガイドライン2019[62]では、75歳未満の成人や脳血管障害患者、抗血栓薬服用中での降圧治療目標を130/80mmHg未満としている。また、75歳以上の高齢者においても、認容性があれば130/80mmHg未満を目指す記載されている。未破裂脳動脈瘤の破裂リスクの管理としても、厳格な降圧療法を行わなければならない。

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[63]やワルファリン療法中の脳内出血危険因子の総説[64]、抗血小板薬や抗血栓薬の併用を解析した研究[65,66]、本邦で行われた抗血小板薬を用いた大規模診療研究[67]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DOAC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。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。

(6) 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、①休薬、②外科的な手技を含めた止血操作、③静脈確保とバイタルの安定、④頭蓋内出血時の十分な降圧を行う。

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、血小板輸血は行わないように勧められる。

ワルファリン内服例でPT-INRが延長している場合には、ビタミンK投与に加えて乾燥濃縮人プロトロンビン複合体製剤(ケイセントラ®)を投与することでPT-INRを是正できる[68,69]。ダビガトラン内服例では、中和薬であるイダルズマブが投与直後に抗トロンビン効果を阻害する[70]。Xa因子阻害薬については、andexanet alfaの投与により抗Xa因子活性が著明に低下して止血効果が得られることが示されており[71]、我が国でも治験が行われ承認申請中である。

6. 初期展開、製造販売後調査

PulseRider、WEBともに国内臨床試験は行われていないため、これらの分岐部ワイドネック型脳動脈瘤用治療機器を本邦に導入するにあたっては、承認条件に「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」と記載されている。当局の指導の下に製造販売企業と関連学会が協力して、実施医の研修および使用成績の検証を行う必要があり、実施医療機関、実施医は、本指針に基づき適切に取り組まねばならない。

PulseRider およびWEBの使用成績調査は、2018年のGCP省令の改正により追加された製造販売後データベース調査に基づき実施されることになっており、日本脳神経血管内治療学会ではさらに一定数の使用全例を対象とした登録研究を行うことにしている。対象医療機関は、定められた方法で対象例をすべて登録する必要のあることに留意しなければならない。

謝辞：本指針の策定作業にあたっては、石井 暁先生（京都大学脳神経外科）、大石英則先生（順天堂大学脳神経外科）、坂井信幸先生（神戸市立医療センター中央市民病院脳神経外科）、松丸祐司先生（筑波大学脳神経外科・脳卒中予防治療学）の4人から医学専門家としての意見をいただいた。4人は本適正使用指針の対象機器の製造販売企業との間に申告基準に達する利益相反関係はない。

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. Brinjikji W, Rabinstein AA, Nasr DM, Lanzino G, Kallmes DF, Cloft HJ: Better outcomes with treatment by coiling relative to clipping of unruptured intracranial aneurysms in the United States, 2001-2008. *AJNR* 32:1071-1075, 2011
3. 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
4. McDonald JS, McDonald RJ, Fan J, Kallmes DF, Lanzino G, Cloft HJ: Comparative effectiveness of unruptured cerebral aneurysm therapies: propensity score analysis of clipping versus coiling. *Stroke* 44:988-994, 2013
5. Kotowski M, Naggara O, Darsaut TE, Nolet S, Gevry G, Kouznetsov E, Raymond J: Safety and occlusion rates of surgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis of the literature from 1990 to 2011. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84:42-48, 2013
6. 脳卒中治療ガイドライン 2015 追補 2019、日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会編. 協和企画 pp.182-193、234-239, 2019
7. Thompson BG, Brown RD Jr, Amin-Hanjani S, Broderick JP, Cockcroft KM, Connolly ES Jr, Duckwiler GR, Harris CC, Howard VJ, Johnston SC, Meyers PM, Molyneux A, Ogilvy CS, Ringer AJ, Torner J; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association; American Stroke Association: Guidelines for the Management of Patients With Unruptured Intracranial Aneurysms: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 77:462-470, 2015
8. Guglielmi G, Viñuela F, Sepetka I, Macellari V: Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg* 75:1-7, 1991
9. Guglielmi G, Viñuela F, Dion J, Duckwiler G: Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. *J Neurosurg* 75:8-14, 1991
10. Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Frazee J, Martin N, Viñuela F: Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg* 98:959-966, 2003

11. 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
12. Lecler A, Raymond J, Rodriguez-Régent C, Al Shareef F, Trystram D, Godon-Hardy S, Ben Hassen W, Meder JF, Oppenheim C, Naggara ON: Intracranial Aneurysms: Recurrences More than 10 Years after Endovascular Treatment-A Prospective Cohort Study, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Radiology* 277:173-180, 2015
13. Wong GK, Yu SC, Poon WS: Clinical and angiographic outcome of intracranial aneurysms treated with Matrix detachable coils in Chinese patients. *Surg Neurol* 67:122–126, 2007
14. Cloft HJ; HEAL Investigators: HydroCoil for Endovascular Aneurysm Occlusion (HEAL) study: 3-6 month angiographic follow-up results. *AJNR* 28:152–154, 2007
15. Shapiro M, Babb J, Becske T, Nelson PK. Safety and efficacy of adjunctive balloon remodeling during endovascular treatment of intracranial aneurysms: a literature review. *AJNR* 29:1777–1781, 2008
16. King B, Vaziri S, Singla A, Fargen KM, Mocco J: Clinical and angiographic outcomes after stent-assisted coiling of cerebral aneurysms with Enterprise and Neuroform stents: a comparative analysis of the literature. *J Neurointerv Surg* 7:905-909, 2015
17. 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.
18. 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
19. De Leacy RA, Fargen KM, Mascitelli JR, Fifi J, Turkheimer L, Zhang X, Patel AB, Koch MJ, Pandey AS, Wilkinson DA, Griauzde J, James RF, Fortuny EM, Cruz A, Boulos A, Nourollah-Zadeh E, Paul A, Sauvageau E, Hanel R, Aguilar-Salinas P, Novakovic RL, Welch BG, Almardawi R, Jindal G, Shownkeen H, Levy EI, Siddiqui AH, Mocco J: Wide-neck bifurcation aneurysms of the middle cerebral artery and basilar apex treated by endovascular techniques: a multicentre, core lab adjudicated study evaluating safety and durability of occlusion (BRANCH) . *J Neurointerv Surg* 11:31-36, 2019
20. Berro DH, L'Allinec V, Pasco-Papon A, Emery E, Berro M, Barbier C, Fournier HD, Gaberel T: Clip-first policy versus coil-first policy for the exclusion of middle cerebral artery aneurysms. *J Neurosurg*. 2019 Sep 20:1-8
21. Lubicz B, Mine B, Collignon L, Brisbois D, Duckwiler G, Strother C: WEB device for endovascular treatment of wide-neck bifurcation aneurysms. *AJNR* 34:1209-1214, 2013
22. Spiotta AM, Chaudry MI, Turk AS, Turner RD: Initial experience with the PulseRider for the treatment of bifurcation aneurysms: report of first three cases in the USA. *J Neurointerv Surg* 8:186-199, 2016
23. O'Connor KP, Strickland AE, Bohnstedt BN: PulseRider Use in Ruptured Basilar Apex Aneurysms. *World Neurosurg* 7:346-349, 2019
24. Spiotta AM, Derdeyn CP, Tateshima S, Mocco J, Crowley RW, Liu KC, Jensen L, Ebersole K, Reeves A, Lopes DK, Hanel RA, Sauvageau E, Duckwiler G, Siddiqui A, Levy E, Puri A, Pride L, Novakovic R, Chaudry MI, Turner RD, Turk AS: Results of the ANSWER Trial Using the PulseRider for the Treatment of Broad-Necked, Bifurcation Aneurysms. *Neurosurgery* 81:56-65, 2017
25. Arthur AS, Molyneux A, Coon AL, Saatci I, Szikora I, Baltacioglu F, Sultan A, Hoit D, Delgado Almandoz JE, Elijevich L, Cekirge S, Byrne JV, Fiorella D; WEB-IT Study investigators: The safety and effectiveness of the Woven EndoBridge (WEB) system for the treatment of wide-necked bifurcation aneurysms: final 12-month results of the pivotal WEB Intracranial Therapy (WEB-IT) Study. *J Neurointerv Surg* 11:924-930, 2019

26. Aguilar-Salinas P, Brasiliense LBC, Walter CM, Hanel RA, Dumont TM. Current Status of the PulseRider in the Treatment of Bifurcation Aneurysms: A Systematic Review. *World Neurosurg* 115:288-294, 2018
27. Sakai N, Imamura H, Arimura K, Funatsu T, Beppu M, Suzuki K, Adachi H, Okuda T, Matsui Y, Kawabata S, Akiyama R, Horiuchi K, Tani S, Adachi H, Sakai C, Kaneko N, Tateshima S: PulseRider-assisted coil embolization for treatment of intracranial bifurcation aneurysms: a single-center case series with 24-month follow-up. *World Neurosurg*. 128:e461-e467, 2019
28. Srinivasan VM, Srivatsan A, Spiotta AM, Hendricks BK, Ducruet AF, Albuquerque FC, Puri A, Amans MR, Hetts SW, Cooke DL, Ogilvy CS, Thomas AJ, Enriquez-Marulanda A, Rai A, Boo S, Carlson AP, Crowley RW, Rangel-Castilla L, Lanzino G, Chen PR, Diaz O, Bohnstedt BN, O'Connor KP, Burkhardt JK, Johnson JN, Chen SR, Kan P: Early postmarket results with PulseRider for treatment of wide-necked intracranial aneurysms: a multicenter experience. *J Neurosurg* 2019 Nov 8:1-10 [Epub ahead]
29. Pierot L, Moret J, Barreau X, Szikora I, Herbreteau D, Turjman F, Holtmannspötter M, Januel AC, Costalat V, Fiehler J, Klisch J, Gauvrit JY, Weber W, Desal H, Velasco S, Liebig T, Stockx L, Berkefeld J, Molyneux A, Byrne J, Spelle L: Safety and efficacy of aneurysm treatment with WEB in the cumulative population of three prospective, multicenter series. *J Neurointerv Surg* 10:553-559, 2018
30. Arthur A, Hoit D, Coon A, Delgado Almandoz JE, Elijevich L, Cekirge S, Fiorella D; WEB-IT Study Investigators: Physician training protocol within the WEB Intrasaccular Therapy (WEB-IT) study. *J Neurointerv Surg*. 2018 May;10(5):500-504
31. Goyal N, Hoit D, DiNitto J, Elijevich L, Fiorella D, Pierot L, Lamin S, Spelle L, Saatci I, Cekirge S, Arthur AS: How to WEB: a practical review of methodology for the use of the Woven EndoBridge. *J Neurointerv Surg*. 2020 Jan 31 [Epub ahead]
32. Daou B, Starke RM, Chalouhi N, Barros G, Tjoumakaris S, Rosenwasser RH, Jabbour P: P2Y12 Reaction Units: Effect on hemorrhagic and thromboembolic complications in patients with cerebral aneurysms treated with the Pipeline Embolization Device. *Neurosurgery* 78:27-33, 2016
33. 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
34. 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* 8:81-86, 201
35. 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会編集: 脳卒中治療ガイドライン 2015[追補 2019 対応], 239-244, 2015
36. Wiebers DO, Whisnant JP, Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piegras DG, Forbes GS, Thielen K, Nichols D, O'Fallon WM, Peacock J, Jaeger L, Kassell NF, Kongable-Beckman GL, Torner JC; International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362:103-110, 2003
37. Morita Am Kirino T, Hashi K, Aoki N, Fukuhara S, Hashimoto N, Nakayama T, Sakai M, Teramoto A, Tominari S, Yoshimoto T, UCAS Japan Investigators. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med* 366:2474-2482, 2012
38. Toccaceli G, Diana F, Cagnazzo F, Cannizzaro D, Lanzino G, Barbagallo GMV, Certo F, Bortolotti C, Signorelli F, Peschillo S: Microsurgical Clipping Compared with New and Most Advanced Endovascular Techniques in the Treatment of Unruptured Middle Cerebral Artery Aneurysms: A Meta-Analysis in the Modern Era. *World Neurosurg* 2020 Jan 21 [Epub ahead]
39. O'Neill AH, Chandra RV, Lai LT: Safety and effectiveness of microsurgical clipping, endovascular coiling, and stent assisted coiling for unruptured anterior communicating artery aneurysms: a systematic analysis of observational studies. *J Neurointerv Surg* 9:761-765, 2017

40. Gonzalez N, Murayama Y, Nien YL, Martin N, Frazee J, Duckwiler G, Jahan R, Gobin YP, Viñuela F: Treatment of unruptured aneurysms with GDCs: clinical experience with 247 aneurysms. *AJNR* 25:577-583, 2004
41. Gallas S, Januel AC, Pasco A, Drouineau J, Gabrillargues J, Gaston A, Cognard C, Herbreteau D. Long-term follow-up of 1036 cerebral aneurysms treated by bare coils: a multicentric cohort treated between 1998 and 2003. *AJNR* 30:1986-1692, 2009
42. Pierot L, Spelle L, Vitry F; ATENA Investigators: Immediate clinical outcome of patients harboring unruptured intracranial aneurysms treated by endovascular approach: results of the ATENA study. *Stroke* 39:2497-2504, 2008
43. Iijima A, Piotin M, Mounayer C, Spelle L, Weill A, Moret J: Endovascular treatment with coils of 149 middle cerebral artery berry aneurysms. *Radiology* 237:611-619, 2005
44. Chow MM, Woo HH, Masaryk TJ, Rasmussen PA. A novel endovascular treatment of a wide-necked basilar apex aneurysm by using a Y-configuration, double-stent technique. *AJNR Am J Neuroradiol* 25:509-512, 2004
45. Chalouhi N, Jabbour P, Kung D, Hasan D: Safety and efficacy of endovascular treatment of basilar tip aneurysms by coiling with and without stent assistance: a review of 235 cases. *Neurosurgery* 71:785-794, 2012
46. Zhang JZ, Yang PF, Huang QH, Xu Y, Hong B, Zhao WY, Liu JM. Stent-assisted coiling strategies for the treatment of wide-necked basilar artery bifurcation aneurysms. *J Clin Neurosci* 21: 962-967, 2014
47. Daou BJ, Koduri S, Pandey AS: Long-term outcomes of wide-necked intracranial bifurcation aneurysms treated with T-stent-assisted coiling. *Neurosurgery*. 2019 Dec 9 [epub ahead]
48. Michelozzi C, Darcourt J, Guenego A, Januel AC, Tall P, Gawlitzka M, Bonneville F, Cognard C: Flow diversion treatment of complex bifurcation aneurysms beyond the circle of Willis: complications, aneurysm sac occlusion, reabsorption, recurrence, and jailed branch modification at follow-up. *J Neurosurg* 131:1751-1762, 2018
49. Algra AM, Lindgren A, Vergouwen MDI, Greving JP, van der Schaaf IC, van Doormaal TPC, Rinkel GJE: Procedural clinical complications, case-fatality risks, and risk factors in endovascular and neurosurgical treatment of unruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 76: 282-293, 2019
50. Kim KS, Fraser JF, Grupke S, et al. Management of antiplatelet therapy in patients undergoing neuroendovascular procedures. *J Neurosurg*. 2018;129:890-905
51. Tonetti DA, Jankowitz BT, Gross BA. Antiplatelet therapy in flow diversion. *Neurosurgery*. 2020;86:S47-S52
52. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155-2166
53. Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, et al. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: A pairwise and bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2015;385:2371-2382
54. Pan Y, Elm JJ, Li H, et al. Outcomes associated with clopidogrel-aspirin use in minor stroke or transient ischemic attack: A pooled analysis of clopidogrel in high-risk patients with acute non-disabling cerebrovascular events (CHANCE) and platelet-oriented inhibition in new tia and minor ischemic stroke (POINT) trials. *JAMA Neurol*. 2019
55. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med*. 2018;379:215-225
56. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2020_Kimura_Nakamura.pdf
57. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375:2423-2434
58. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513-1524
59. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380:1509-1524
60. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): A randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*. 2019;394:1335-1343
61. Yasuda S, Ogawa H, Investigators A. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. Reply. *N Engl J Med*. 2019;381:2481

62. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2019.
63. Douketis JD, Aneklev K, Goldhaber SZ, et al. 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.* 2006;166:853-859
64. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy: Recent data and ideas. *Stroke.* 2005;36:1588-1593
65. Usman MH, Notaro LA, Nagarakanti R, et al. Combination antiplatelet therapy for secondary stroke prevention: Enhanced efficacy or double trouble? *Am J Cardiol.* 2009;103:1107-1112
66. Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, et al. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: A prospective, multicenter, observational study. *Stroke.* 2008;39:1740-1745
67. 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影響. *診療と新薬.* 2013;50:3-9
68. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ, Jr., et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: A phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet.* 2015;385:2077-2087
69. Brekelmans MPA, Ginkel KV, Daams JG, et al. Benefits and harms of 4-factor prothrombin complex concentrate for reversal of vitamin K antagonist associated bleeding: A systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2017;44:118-129
70. Pollack CV, Jr., Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med.* 2017;377:431-441
71. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med.* 2019;380:1326-1335

参考資料

分岐部型脳動脈瘤の実態調査（日本脳神経血管内治療学会）

日本脳神経血管内治療学会会員に以下の項目について質問した。

対象 分岐部脳動脈瘤（内頸動脈先端部、中大脳動脈、前交通動脈、脳底動脈先端部）

質問1 治療方針（破裂、未破裂別）

- ① 原則として開頭クリッピング手術を選択
- ② 症例毎に検討して開頭手術、血管内治療を選択
- ③ 原則として血管内治療を選択
- ④ その他（自由記載）

質問2 無症候性未破裂、最大径10mm以下、2017-2019年、の治療実態（件数、症候性合併症）

回答数 201施設（脳神経外科基幹施設70）、2020年3月31日まで

結果1

| | 破裂脳動脈瘤 | | | | 未破裂脳動脈瘤 | | | |
|---|--------|---------|-------|--------|---------|---------|-------|--------|
| | MCA | ICA top | AcomA | BA top | MCA | ICA top | AcomA | BA top |
| ① | 62.1 | 7.6 | 7.6 | 0.5 | 62.1 | 4.0 | 5.6 | 0.5 |
| ② | 30.8 | 52.5 | 58.6 | 5.1 | 32.8 | 66.2 | 74.8 | 10.1 |
| ③ | 6.6 | 39.4 | 33.3 | 93.4 | 4.0 | 27.8 | 18.7 | 87.4 |
| ④ | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 1.0 | 2.0 |

結果2

| | 開頭手術 | | | | 血管内治療 | | | | 血管内治療% | | | | 合計 |
|-------|-------|---------|-------|--------|-------|---------|-------|--------|--------|---------|-------|--------|------|
| | MCA | ICA top | AcomA | BA top | MCA | ICA top | AcomA | BA top | MCA | ICA top | AcomA | BA top | |
| 総数 | 3,502 | 123 | 1,303 | 18 | 823 | 325 | 1,647 | 783 | 19.1 | 72.5 | 55.8 | 97.8 | 41.7 |
| 施設あたり | | | | | | | | | | | | | |
| 中央値 | 11.5 | 0 | 3 | 0 | 2 | 1 | 4.5 | 2 | 12.3 | 84.5 | 59.4 | 100 | 43.6 |
| 平均 | 17.5 | 0.62 | 6.5 | 0.09 | 4.1 | 1.6 | 8.2 | 3.9 | 20.6 | 68.9 | 57.6 | 96.2 | 43.2 |
| 最大値 | 153 | 8 | 62 | 2 | 47 | 30 | 50 | 42 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

| | 開頭手術 | | | | | 血管内治療 | | | | | 合計 |
|------------|-------|---------|-------|--------|-------|-------|---------|-------|--------|-------|-------|
| | MCA | ICA top | AcomA | BA top | 合計 | MCA | ICA top | AcomA | BA top | 合計 | |
| 総数 | 3,502 | 123 | 1,303 | 18 | 4,934 | 823 | 325 | 1,647 | 783 | 3,527 | 8,461 |
| mRS 1 低下 | 2.9 | 9.8 | 5.2 | 26.8 | 3.7 | 2.3 | 1.2 | 1.9 | 2.3 | 2.0 | 3.0 |
| mRS 2 以上低下 | 1.4 | 2.4 | 1.8 | 22.2 | 1.6 | 0.85 | 1.9 | 1.0 | 1.4 | 1.2 | 1.4 |
| 死亡 | 0.09 | 0 | 0 | 0 | 0.061 | 0.49 | 0 | 0.61 | 0.64 | 0.54 | 0.26 |
| M&M | 4.3 | 12.2 | 7.0 | 50.0 | 5.4 | 3.7 | 3.1 | 3.5 | 4.3 | 3.7 | 4.7 |

利益相反一覧

対象期間 過去3年間 (2017-2019年)

| | ① | ② | ③ | ④ | ⑤ | ⑥ | ⑦ | ⑧ | ⑨ | ⑩ | ⑪ | ⑫ |
|-------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 飯原 弘二 | A | / | / | / | / | / | A | / | / | / | / | / |
| 坂口 学 | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / |
| 清水 宏明 | / | / | / | A | / | / | A | / | / | / | / | / |
| 中瀬 裕之 | / | / | / | / | / | / | A | / | / | / | / | / |
| 野崎 和彦 | / | / | / | A | / | / | A | / | / | / | / | / |
| 東 登志夫 | / | / | / | B | / | / | / | / | / | / | / | / |
| 廣畑 優 | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / |
| 藤中 俊之 | / | / | / | B | / | A | / | / | / | / | / | / |
| 森田 明夫 | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / |
| 山上 宏 | / | / | / | B | / | A | / | / | / | / | / | / |

申告者

- ① 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職
申告基準：単一の企業・団体からの年間報酬額
A:100 万円以上、B:500 万円以上、C:1000 万円以上
- ② 株の保有
申告基準：単一の企業についての1 年間の株による利益（配当、売却益の総和）
A:100 万円以上、B:500 万円以上、C:1000 万円以上、D:当該全株式の5%以上を所有
- ③ 企業や営利を目的とした団体からの特許権使用料
申告基準：1 件あたりの年間の特許権使用料
A:100 万円以上、B:500 万円以上、C:1000 万円以上
- ④ 企業や営利を目的とした団体から、会議の出席（発表、助言など）に対し、研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当（講演料など）
申告基準：単一の企業・団体からの年間の日当（講演料など）
A:50 万円以上、B:100 万円以上、C:200 万円以上
- ⑤ 企業や営利を目的とした団体が原稿やパンフレット執筆に対して支払った原稿料
申告基準：単一の企業・団体からの年間の原稿料
A:50 万円以上、B:100 万円以上、C:200 万円以上
- ⑥ 企業や営利を目的とした団体が契約に基づいて提供する研究費
申告基準：単一の企業・団体から、医学系研究（①共同研究、①受託研究、③治験、④その他）に対して、申告者が実質的に用途を決定し得る研究契約金で実施に割り当てられた総額
A:100 万円以上、B:500 万円以上、C:1000 万円以上
- ⑦ 企業や営利を目的とした団体が提供する奨学寄付金（奨励寄付金）
申告基準：単一の企業・団体から、申告者個人または申告者が所属する講座・分野または研究室に対して、申告者が実質的に用途を決定し得る奨学寄付金（奨励寄付金）で実際に割り当てられた総額
A:100 万円以上、B:500 万円以上、C:1000 万円以上
- ⑧ 企業や営利を目的とした団体からの寄付による大学の寄付講座の代表者である場合
申告基準：実質的に用途を決定し得る寄付金で実際に割り当てられた総額が一企業当たり年間 100 万円以上 A:あり、B:なし
- ⑨ その他の報酬（研究とは直接関係しない旅行、贈答品など）
申告基準：単一の企業・団体からの年間の報酬額
A:5万円以上、B:20 万円以上、C:50 万円以上

申告者の配偶者・一親等以内の親族、あるいは収入・財産を共有する者

⑩ 企業や営利を目的とした団体の役員、顧問職

申告基準：単一の企業・団体からの年間の報酬額

A:100 万円以上、B:500 万円以上、C:1000 万円以上

⑪ 株の保有

申告基準：単一の企業についての1 年間の株による利益（配当，売却益の総和）

A:100 万円以上、B:500 万円以上、C:1000 万円以上、D:当該全株式の5%以上を所有

⑫ 企業や営利を目的とした団体からの特許権使用料

申告基準：1 件あたりの年間の特許権使用料

A:100 万円以上、B:500 万円以上、C:1000 万円以上