

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3版  
2020年9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  
2020年9月1日 第3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3版  
2020年9月

指針作成委員（順不同）

日本脳神経外科学会

大畑 建治；大阪市立大学 脳神経外科

塩川 芳昭；杏林大学 脳神経外科

野崎 和彦；滋賀医科大学 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

坂口 学；大阪急性期・総合医療センター 脳神経内科

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

飯原 弘二；国立循環器病研究センター病院長 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

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（実務責任者）

|                    |         |
|--------------------|---------|
| 目次                 | ----- 2 |
| はじめに（第 2 版）        | ----- 3 |
| はじめに ～ 第 3 版改訂に際して | ----- 4 |
| 推奨                 | ----- 5 |
| 1. 機器              | ----- 7 |
| (1) Pipeline       |         |
| (2) FRED           | ----- 9 |
| (3) Surpass        |         |
| (4) その他            |         |
| 2. 適応              | ---- 10 |
| (1) 背景             |         |
| (2) 対象疾患           | ---- 12 |
| (3) 実施医療機関         |         |
| (4) 実施医            |         |
| 3. 治療              |         |
| (1) 術前画像診断         | ---- 13 |
| (2) 術前管理           |         |
| (3) 術中の留意点         |         |
| (4) 術後管理           | ---- 14 |
| (5) 経過観察           |         |
| 4. 他の治療法           | ---- 15 |
| (1) 従来 of 適応       |         |
| (2) 新しい適応          | ---- 16 |
| 5. 国内の現状と今後        | ---- 18 |
| (1) 承認前調査          |         |
| (2) Pipeline       |         |
| (3) FRED           |         |
| (4) その他            |         |
| (5) 製造販売後調査        | -----19 |
| 6. 抗血栓療法 of 一般的注意  |         |
| 文献                 | -----21 |
| 参考資料               | -----33 |
| 利益相反               | -----35 |

## はじめに（第2版）

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）の治療が行われ、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）の治療が行われている。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。

## はじめに ～ 第3版改訂に際して

2015年4月に本邦で初めてFDが承認され、関連三学会が策定した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[25]に基づきFDを用いた脳動脈瘤治療が行われており、実施医・実施医療機関・製造販売企業・関係学会の努力によって、FD治療はほぼ安全に展開されている。第2版の公表から5年経過し、その間市販されてきたPipeline Flexは改良され、2019年5月にPipeline Flex with Shield Technologyが承認された。2019年8月には新たにFREDが承認されたが、FREDの適応部位は内頸動脈の錐体部から中大脳動脈と前大脳動脈の近位部・脳底動脈・椎骨動脈で、最大瘤径が5mm以上と適応が広がっている。またPipelineは、2020年8月に適応動脈が内頸動脈の床上部と椎骨動脈に広がり、最大瘤径は5mm以上に適応拡大された。FDに関しては国内外で多くの知見が得られており、関連三学会は適応拡大に対応するため必要な改訂を行い第3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、Pipeline Flex with Shield Technology (Medtronic)、FRED (Terumo/Microvention) であるが、Surpass Streamline (Stryker) は国内臨床試験を終了しており申請中である。その他、Pipeline Maverick (Medtronic)、FRED jr (Terumo/Microvention)、Surpass Evolve (Stryker)、Bravo (Cerenovus/Johnson&Johnson)、Silk, Silk Vista (BALT)、P64, P48 (Phenox)、Derivo (Acandis)、Turbridge (MicroPort)、MFM (Cardiatis) など他社にもすでに臨床使用されている機器があり、その中には本邦に導入を計画しているものがある。

### ● 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）であったが、内頸動脈の床上部および椎骨動脈が対象部位に加わり、最大径 5mm 以上のワイドネック型脳動脈瘤（破裂急性期を除く）に適応が拡大された。FRED の対象は、内頸動脈の錐体部から中大脳動脈と前大脳動脈の近位部、脳底動脈及び椎骨動脈に位置する、外科的手術やコイル塞栓術での治療が困難な、最大瘤径が 5mm 以上、かつワイドネック型脳動脈瘤（破裂急性期を除く）である。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行うべきである。

参考までに、Surpass streamline の国内臨床試験の対象は、終末部を除く内頸動脈に位置する最大径 10mm 以上の未破裂脳動脈瘤であった。

#### 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、所定の教育プログラムを修了してから行う必要がある。

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。新たな機器を導入する場合は、既承認品の経験者と未経験者では、本機器に関する知識と経験が異なるため、それに留意した教育プログラムを用意する必要がある。

### ● 治療

#### 5. 治療前に、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. 瘤内へのコイル留置の併用は、再治療および出血性合併症の軽減に役立つ可能性がある。

瘤内へのコイル留置が、再治療および術後の脳動脈瘤破裂を防ぐ効果があるという報告が多数ある。また、我が国の Pipeline の市販後の実績では約 25%に瘤内にコイルの留置が行われており、術後の脳動脈瘤破裂の低減に繋がっている可能性が示唆されているが、科学的根拠は確立していない。

### ● 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近位内頸動脈に位置する大型の脳動脈瘤の自然歴は明らかではなく、保存的経過観察、または脳動脈瘤の形状、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。

12. 新たに追加された適応に対する FD の適用は、外科手術や他の血管内治療の選択を含めて慎重に判断すべきである。また、FD の分岐部脳動脈瘤に対する有用性は確立していないことに留意すべきである。

## 1. 機器

### (1) Pipeline™ Embolization Device、Medtronic Inc. (以下 Pipeline)

白金/タング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 x10mm 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[26]。

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[27]。

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 ( $\geq 25$  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%) [28,29]。

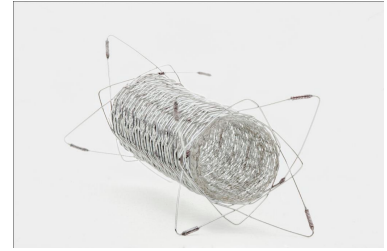
International retrospective study of the pipeline embolization device Pipeline (IntrePED)は、17 施設が参加した国際共同市販後多施設後ろ向き研究で 793 症例、906 個の動脈瘤が登録された。米国では適応外使用となる前方循環の小型脳動脈瘤、破裂脳動脈瘤、そして椎骨脳底動脈瘤も含まれている。合併症率は虚血性脳卒中が 4.7%、脳出血は 2.4%であり、動脈瘤破裂は 0.6%と僅かであったが、全てが最大径 10mm 以上の動脈瘤であった。FD 留置後の動脈瘤の破裂の原因については諸説が存在するが、硬膜内の大型瘤ではコイル併用を考慮する根拠の一つとして臨床的意義が大きい。留置後の破裂は周術期に最も起こり易く、留置後半年以降の破裂は稀である。全体の morbi-mortality は 8.4%(67/793)で、動脈瘤の大きさに比例して大きくなることが示されている(10mm 以上 9.5%、10mm 未満 4.8%)が、それが小型や中型の脳動脈瘤への適応拡大を支持する結果とするのは早計である。重要な穿通枝が多い後方循環の有害事象発生率は 16.4%と、前方循環より高い傾向がある。急性期破裂に使用した場合の有害事象発生率 18.4%は、未破裂瘤の 7.4%に比較にして明らかに高かった[30]。

Pipeline Flex の素線は 36 本のコバルトクロム合金と 12 本のプラチナタングステン合金を使用しているが、素線金属に methacryloyloxyethyl phosphorylcholine (MPC)ポリマーをコーティングした Pipeline Flex with Shield technology が 2019 年 1 月に承認された。MPC ポリマーは細胞膜の主要リン脂質の極性頭基と同じ構造を有し、タンパク質の吸着・細胞の付着を抑制すると言われる。コーティングはシランカップリングで 3nm 未満で、デバイスの挙動や留置には影響を与えない。Pipeline Flex with SHield Technology Embolization – An International Multicenter Observational Post-Market Study (SHIELD) 研究は、欧州を中心とした 21 施設で行われた単一群前向き観察研究で、204 例が登録された。技術的成功は 98.0%、使用機器は  $1.1 \pm 0.34$  本、主要有効性評価は 1 年後の 50%以上の母血管狭窄または再治療がない Raymond-Roy grade 1 であり 71.7%であった。主要安全性評価は留置領域の重度脳卒中で 2.9%、うち 1.0%が死亡であった。Dual antiplatelet therapy (DAPT) は術前 7 日以上 29.2%、1-6 日は 53.3%で、当日には 93.3%、直後には 99.0%が受けており、3 カ月で single antiplatelet therapy(SAPT)にしたのは 20%で、12.3%はそのまま継続であった[31]。

米国の実臨床では 10mm 以下の小型脳動脈瘤や後方循環の脳動脈瘤に対しても Pipeline 留置が行われており、適応拡大を目的とした単一群前向き観察研究 Prospective Study on Embolization of Intracranial Aneurysms with the Pipeline Device (PREMIER)試験が施行された。米国 22 施設、カナダ 1 施設から 141 例が登録された。年齢  $54.6 \pm 11.3$  歳、女性 87.9%、脳動脈瘤径中央値 4.6mm、ネック径中央値 3.7mm、7mm 未満が 84.4%、嚢状動脈瘤 96.5%(、分枝を有するもの 34.6%、内頸動脈 95.0%のうち眼動脈部 74.6%、交通部 14.2%、椎骨動脈 5.0%であった。使用 Pipeline は 1 本が 92.9%、平均  $1.1 \pm 0.3$  本、コイル併用は 3.5%であった。1 年の経過観察は 81.9%、50%以上の親動脈狭窄または再医療を伴わない 1 年後の動脈瘤完全閉塞の主要有効性評価項目は 76.8%で達成し、1 年以内の脳卒中及びそれに伴う死亡である主要安全評価項目は 2.2%、うち死亡 1、脳動脈瘤破裂なしであった[32]。この結果をもとに、2020 年 8 月に内頸動脈の床上部および椎骨動脈が対象部位に加わり、最大径 5mm 以上のワイドネック型脳動脈瘤 (破裂急性期を除く) に適応が拡大された。

## (2) FRED、Terumo/Microvention Inc. (以下 FRED)

FRED は Flow-Redirection Endoluminal Device の略で、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[33]。

欧州の 15 施設が参加した連続 531 例 579 脳動脈瘤の後方視登録研究 European FRED study(EuFRED)によると、急性期（3 日以内）7.7%を含む 12.2%が破裂例で、傍鞍部 46.6%を含む内頸動脈が 74.5%、後方循環 6.2%、脳動脈瘤径中央値 7.6(1-36.6)mm、ネック径中央値 4.5(1-30)mm に対し、96.4%は 1 本の FRED を用いて治療し、90 日以上続く永続性 morbidity は 0.8%、mortality は 1.5%であった。後方循環と 20mm 以上の大型脳動脈瘤に有意に合併症が多かった。中央値 6.6 カ月の経過観察で完全閉塞は 69.2%、6 カ月では 82.5%、1 年では 91.3%、1 年を超えると 95.3%に達した [34]。

2019 年に発表された Safety and efficacy Analysis of FRED Embolic device in aneurysm treatment (SAFE study)はフランスの 13 施設が参加した多施設前向き登録研究で、未破裂または再発脳動脈瘤 103 例が登録され、98 例が 1 年経過観察された。71 例は 10mm 未満、床上部の内頸動脈が 71 例、海綿静脈洞部内頸動脈 15 例、前大脳動脈 9 例、中大脳動脈 8 例で、1 年後の完全閉塞は 73.3% (66/90)、neck remnant 7.8%(7)、aneurysm remnant 18.9%(17)。術中破裂 2 例 (1.9%)、うち 1 例は死亡。21 日後の遅発性脳動脈瘤破裂 1 例ではコイル併用はなかったが mRS5 となり、その他に血栓塞栓症 2 例があって morbidity は 2.9%であった[35]。イタリアで行われた 162 例、165 脳動脈瘤に対する FRED を用いた FD 留置術の前向き登録の結果では、163 脳動脈瘤が治療に成功し、mortality 4.5%、morbidity 7.3%、FRED に関係するものはそれぞれ 2.4%、6.2%であった。3-6 カ月で 94%が、12-24 カ月で 96%が完全閉塞し、78%の脳動脈瘤は縮小した[36]。スペインで行われた 150 例、185 脳動脈瘤に対する FRED を用いた FD 留置術の前向き登録の結果も報告されている。OKM grade C-D は 1 年で 66%(31/47)、最終的に 92.7%(101/109)で達成され、重篤な合併症は 6.5%(12)、その内訳は脳卒中 3、ステント血栓症 6、対側の脳出血 1 を含む出血が 3 であった[37]。

## (3) 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。

本邦での治験に用いられた Surpass streamline は径：3.5, 4.4, 5.3mm、長さは 15,20,25,30,40,50mm で、合計 14 種類が用意された。



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」であり、米国では「母血管 2.5-5.3mm の未破裂ワイドネック型（ネック長 4 mm 以上又はドーム／ネック比 2 未満）動脈瘤で、大型もしくは巨大の嚢状または紡錘状のもの」を適応として 2018 年 7 月に PMA 承認を取得している。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[38]。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[39]。

Surpass Intracranial Aneurysm Embolization System Pivotal Trial to Treat Large or Giant Wide Neck Aneurysms(SCENT Trial)は米国 IDE 取得試験で、ワイドネック（ネック部>4 mm）で、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）脳動脈瘤で、終末部を含む ICA に単一の標的動脈瘤を有する患者を対象に、米国及び欧州の 26 施設で実施された。本試験の主要有効性評価項目は手技後 12 カ月時点で完全閉塞、親血管に臨床的有意な狭窄（>50%）がなく再治療が行われなかった被験者の割合であった。主要安全性評価項目は手技後 12 カ月間で NIHSS が 4 以上の変化を伴う重度同側脳卒中及び脳神経学的死亡であった。180 例が登録され、動脈瘤の平均サイズは高さ 12.0mm、幅 11.8mm、奥行き 11.9mm でネック径は 5.1mm であった。Surpass 留置手技は 97.8%（176/180）で成功し、21 例が 2 つの Surpass が留置されたが、その他は 1 本留置された。Core-lab の判定で評価対象の 180 例のうち 113 例（62.8%、95% CI 55.3～69.9）が主要有効性評価を達成し、主要安全性評価項目の重度同側脳卒中又は脳神経学的死亡が 15 例（8.3%、95%CI 4.7～13.4%）に認められた[40]。

Surpass Evolve は Surpass Streamline の後継品として開発され、径は 3.25－5.0mm、長さは 12－40mm で、合計 55 種類が用意されている。欧州では「母血管 2.0-5.0mm の嚢状または紡錘状動脈瘤」を適応として 2019 年 3 月に CE マークを取得しており、米国でも 2020 年 5 月に PMA 承認を取得済みである。Orru らにより初期導入成績が報告されており、その報告によると 25 例、26 の脳動脈瘤に使用され、脳動脈瘤が小型 15（57.7%）、大型 8（30.8%）、巨大 2（7.7%）であった。22 例（88%）の被験者に平均 4 カ月の経過観察を行い、完全閉塞は 56.5%（13/23）、部分閉塞は 39.1%（9/23）で得られた。手技後 30 日以内の脳卒中は 12%（3/25）、手技後 30 日以降の脳卒中は 8%（2/25）で認められたが全て Minor Stroke であり、Mortality は 0%であった[41]。

#### (4) その他

Pipeline Maverick (Medtronic)、FRED jr (Terumo/Microvention)、Bravo (Cerenovus/Johnson&Johnson)、Silk, Silk Vista (BALT)、P64, P48 (Phenox)、Derivo (Acandis)、Turbridge (MicroPort)、MFM (Cardiatis 社) など他社にもすでに臨床使用されている機器があり、その中には本邦に導入を計画しているものがある。

## 2. 適応

### (1) 背景

#### 1) 未破裂脳動脈瘤全般について

未破裂脳動脈瘤に対する治療の適応は、米国の 2008 年のガイドライン[42]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ルングを推奨

なお、米国の新しいガイドラインでは、年齢、部位、大きさなど多くの要素を総合して開頭クリッピング手術および血管内の適応を判断し、十分な説明と同意の下で行う。血管内治療は症例を選べば合併症率は低い、再発率は高いとされている[43]。

一方、我が国の脳卒中治療ガイドライン 2015[44]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
  - 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

従ってこれらのガイドラインからは、70 歳未満の 10mm 以上、60 歳未満の 5mm 以上の脳動脈瘤については、無症候性の脳動脈瘤であっても強く根治的治療が勧められていると言える。ただし、これらの記述はすべて一般的に FD の適応と考えられていない分岐部脳動脈瘤を含むものであることに留意すべきである。

分岐部脳動脈瘤の部位として代表される中大脳動脈瘤に対する FD 留置術の 12 論文、244 脳動脈瘤のまとめでは、完全またはほぼ完全閉塞は 78.8%、合併症は 20.7%に生じ、うち 16.3%は血栓塞栓症、10.3%が永続性、死亡率は 2%であったが、遅発性出血は 1 例のみであった[45]。前交通動脈瘤に対する FD 留置術の 14 論文、148 脳動脈瘤のまとめでは、完全またはほぼ完全閉塞（OKM C-D）は 87.4%、morbidity-mortality はそれぞれ 3.5%/2.5%、合併症は虚血性 6%(10/126)、出血性 3%(4/126)、合計 7%(12/126)であった[46]。内頸動脈分岐部、脳底動脈分岐部の報告はほとんどない。内頸動脈後交通動脈への FD 留置術では、fetal type の後交通動脈の存在は、複数の報告で脳動脈瘤の治癒を妨げる因子であると報告されている[47,48]。以上、他の治療法で根治が見込める分岐部脳動脈瘤への FD 留置術の適用は現時点では勧められない。

## 2) 大型・巨大脳動脈瘤について

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[49,50]。

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[51]、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[52,53]。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[54]、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[49]。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[55]、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[27]。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

### 1) 第2版までの Pipeline の適応

- 後交通動脈分岐部より近位の内頸動脈瘤
- 最大径 10mm 以上のワイドネックまたは紡錘状動脈瘤

### 2) FRED の適応

- 内頸動脈の錐体部から中大脳動脈と前大脳動脈の近位部[註 2]、脳底動脈及び椎骨動脈に位置する動脈瘤
- 最大径 5mm 以上のワイドネックまたは紡錘状動脈瘤

### 3) 第3版の Pipeline の適応

- 内頸動脈の錐体部から床上部[註 3]および椎骨動脈に位置する動脈瘤
- 最大径 5mm 以上のワイドネックまたは紡錘状動脈瘤

註 1 個別の医療機器の適応は、薬事承認条件に基づくので、適時添付文書を参照すること。

註 2 中大脳動脈と前大脳動脈の近位部とは、いわゆる M1 および A1 segment をいう。

註 3 内頸動脈の床上部とは、内頸動脈先端部より近位の硬膜内内頸動脈をいう。

註 4 いずれも破裂急性期（破裂後 14 日以内）は適応とされていない。

註 5 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。

## (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口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的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 は最も重要な治療前の検査であり、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決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いうわけではない。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[56]、大きすぎる FD は拡張不全や多孔率増加[57]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[58]。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[58,59]。抗血小板薬による血小板凝集能過剰抑制[58]、微小血栓による微小梗塞の出血性変化[59]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[60,61]。また、FD 治療後の過灌流症候群の発生が報告されている[62]。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 10 日以上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保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[58]、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 ヶ月以上の投与は塞栓性および出血性合併症の減少に、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[63]。その他、脳動脈瘤に対する一般的血管内治療、特にステント支援コイル塞栓術 (stent assisted coil embolization, SAC) に準じた術前管理が必要である[63]。

### (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。術中は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 [64]。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 [65]。ただし、前脈絡叢動脈などの重要分枝には複数の FD がつかないように留意する [66]。

瘤内へのコイル留置の併用が、再治療および出血性合併症の軽減に役立つという報告がある [67-69]。Park らは、68 例 73 脳動脈瘤 ( $10.6 \pm 8.3 \text{ mm}$ ) は Pipeline のみ、65 例 67 脳動脈瘤 ( $12.8 \pm 7.4 \text{ mm}$ ) はコイル併用 Pipeline で治療し、再治療はそれぞれ 11.8% (8/68 例)、1.5% (1/65 例) で有意にコイル併用の再治療が少なかったと報告している ( $p=0.03$ ) [70]。彼らはさらに別の報告で、脳動脈瘤が完治しない要素として、15mm 以上、治療時の不完全閉塞、60 歳以上、分枝の存在とコイル非併用をあげている [71]。Preschillo らも、コイル併用で 88.9% (16/18)、Pipeline 単独で 61.5% (16/26) と完全閉塞はコイル併用でより多く得られたと報告している [72]。このように瘤内へのコイル留置が術後の再開通、脳動脈瘤破裂の低減に繋がっている可能性が示唆されているが、科学的根拠は確立していない。

#### (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tent 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 [58]。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 [62]。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) が有用で、stent 内腔や動脈瘤閉塞状態の評価には TOF-MRA よりも Gd 造影 MRA の優位性が SAC で報告されたが [73]、FD でも同様に有用と報告されている [74]。一方、造影剤を使わず ultra-short TE を使う silent MRA の有用性が SAC に続き [75]、FD でも報告されている [76]。一般的には MRI のみでは動脈瘤の完全閉塞の診断は困難であり、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ことが勧められる。留置 6 ヶ月後の完全閉塞率は 52.0-100% [58, 59, 77-80] 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 [81-83]、脳内出血 [84, 85]、血栓塞栓症、stent 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 [58, 59, 77-80, 86]。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 [86]、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[81-83]。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[87,88]。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[89]や血栓化に伴う機械的進展説[90]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[62]。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[58]。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[2]、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[58,59]。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[59]や過灌流現象[62]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[91]。

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[59,77,80,92]、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[58]。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[93]。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[94]。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ヶ月後にワル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[95]。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) 従来の適応：第2版までのPipelineの適応である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以上の脳動脈瘤について

##### 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[96]、破裂して直接型頸動脈海綿静脈洞瘻を形成したり[97]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[3,98]、くも膜下出血に至ることは極めてまれである[99]。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[100]。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[98]、ほとんどの症例では生命予後は良好である[96]。一方、傍鞍部内頸動脈瘤は、通常の大き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[101-103]。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はほとんど行われない [96]。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 [104]。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 [104,105]。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造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 [104]。

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 [103,106]。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 [103]。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 [107]、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 [108,109]。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 [104]。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。

## (2) 新しい適応：FRED および Pipeline の新しい適応である最大瘤径が 5mm 以上（10mm 以下）の脳動脈瘤について

以下の記述の多くは、一般的に FD の適応とならない分岐部脳動脈瘤を含むものであることに留意する必要がある。

### 1) 保存的経過観察

脳動脈瘤の自然歴については、多くの研究が行われてきた。我が国で行われた UCAS Japan では、脳動脈瘤破裂の多変量ハザード比は、5mm 未満に対して 5-6mm は 1.13、7-9mm は 3.35、10-24mm は 9.09 であり、中大脳動脈に対しては前交通動脈瘤が 2.02、後交通動脈瘤が 1.90、ブレブを有すると 1.63 であった [2]。Greving らが報告した PHASES score は、6つの前向き登録 8382 人、29166 人年の経過観察で確認された破裂 230 人から人種、大きさ、部位、高血圧、年齢群、くも膜下出血の既往などを元に予測値を計測することを提唱したが、脳動脈瘤形状を加えていないことに留意しなければならない [110]。

Wermer らは 19 論文、1795 例、26122 人年のメタアナリシスを行い、未破裂脳動脈瘤の年間破裂率は 5 年以下の観察では 1.2%、5~10 年で 0.6%、10 年以上で 1.3%と観察年数で

異なるものの他の研究と同様 1%を前後する値を報告している。5mm 以下で 0.5%、5-10mm で 1.2%、10mm 以上で 1.5%であり、有意な因子は 5mm 以上、後方循環、症候性、日本及びフィンランドの研究であったと報告している[111]。

園部らは 5 mm 未満の小型未破裂脳動脈瘤を全例前向きに観察する Small Unruptured Intracranial Aneurysm Verification Study (SUAVE)研究を行った。374 例を平均 41.0 カ月、1306.5 人年経過を観察し、7 例(1.9%、0.54%/年)の破裂を経験した。50 歳未満 (HR 5.23, p=0.046)、4.0mm 以上 (HR 5.86, p=0.023)、高血圧 (HR 7.93, p=0.023)、多発 (HR 4.87, p=0.0048) が有意な因子であった。25 例 30 脳動脈瘤の拡大が観察され、関与する因子として多発性・女性・4mm 以上・喫煙者をあげている[112]。

## 2) 外科手術と他の血管内治療

くも膜下出血を来した破裂脳動脈瘤では、開頭手術および血管内治療のいずれも可能な脳動脈瘤には、離脱型コイルを用いた血管内治療が有意に優れていることが示されている[113,114]。しかし、未破裂脳動脈瘤において、いずれの治療が優れているかは結論をみていない。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化比較試験はなく、明らかなエビデンスはない[115]。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[116]。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[2]。これら外科手術の報告は、新しい FD の適応と重ならない脳動脈瘤が多く含まれている。

Pipeline の PREMIER 試験では、脳動脈瘤径中央値 4.6mm の嚢状動脈瘤が 136 例登録されたが、眼動脈部の内頸動脈に位置するものが 74.6%(100/134 例)であった[32]。FD が適用される主な部位である眼動脈分岐部を含む傍鞍部 (paraclinoid segment) の脳動脈瘤に対する外科手術は、前床突起や硬膜輪の処理を要し、近位内頸動脈の確保、大きいものに対する multiple clip や suction decompression technique の応用など通常のクリッピング手術より難易度が高い[117-120]。そのため離脱型コイルの開発以来、傍鞍部の脳動脈瘤には血管内治療が積極的に行われてきた[121]。傍鞍部の脳動脈瘤に対するまとまった報告が参考になる。Kwon らの報告では、116 例、平均 5.5mm、87.1%が wide neck の paraclinoid saccular aneurysm に対し、SAC は 31.0%(36)、stent 留置のみ 1.7%(2)、balloon assisted coil embolization (BAC)は 14.7% (17)を行い、80 例 20.4 カ月の検察で完全閉塞は直後 25.0%(29)から 48.3%(56)になり、合併症は 5.2%(6)で塞栓症 3、穿通枝梗塞 1、ガイディングカテーテル解離 1、コイル逸脱による rescue stenting1 で、(再)出血はなかった[122]。清水らは単一施設の連続 377 例 400paraclinoid aneurysm の結果をまとめて報告している。5-10mm は 53.1%(212)、7mm 未満は 71.3%(285)で、7mm 未満の 17.2%(49)は SAC、76.8%(219)は BAC で治療された。完全閉塞は治療時 9.5%(38)が 39 カ月の観察で 67.4%(260/386)に得られている。再発に関与する因子は 7mm 以上の大きさであった。9mm の脳動脈瘤が 1 例治療 2 ヶ月後に破裂したが、再治療で治癒し mRS=0 であった。永続性の合併症は 1.0%(4)で、出血性 0.3%(1)、虚血性 0.7%(3)で、有意に関与する因子は確認されなかった[123]。50%以上の cavernous/paraclinoid ICA aneurysm を含む 508 例 552 動脈瘤の SAC を分析した Chalouhi らの報告では、26 カ月の観察で 87%に完全閉塞を得て、再開通は 12%、再治療は 6.4%、高齢者、不完全閉塞、Neuroform の使用、海綿静脈洞部・後交通動脈部・中大脳動脈・椎骨動脈が再開通の因子であった。永続性の合併症は 4.6%(24)、新規脳梗塞 2.6%(14)、ステント血栓症 1.2%(6)、術中破裂 1.0%(5)、出血性脳梗塞 0.2%(1)で、他にステント留置を要した内頸動脈の解離が 0.4%(2)あった[124]。

## 5. 国内の現状と今後

### (1) Pipeline の承認に際して行ったアンケート調査 (Pipeline 承認前、2012-2014 年)

日本脳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（資料 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。

### (2) Pipeline の国内臨床試験、市販後の状況

Pipeline の国内治験は、2012 年 12 月から 2013 年 7 月に、4 施設において、内頸動脈の後交通動脈より近位に位置する、最大径 10mm 以上の未破裂脳動脈瘤 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 PUFIS 試験[27]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とされた。

Pipeline Flex は、国内臨床試験の結果と海外データを基に 2015 年 4 月に薬事承認され、同 7 月に保険償還が開始された。Pipeline Flex の市販後調査については 5-(5)に記述する。Pipeline Flex 治療を実施している全 68 施設の 2019 年 12 月末までの経験をまとめた結果では、技術的留置成功 98.2%、複数本使用 12.1%、コイル併用 25.0%（うち硬膜内では 52.4%）で、観察期間中の脳動脈瘤破裂は 0.86%、再治療は 4.6%、脳動脈瘤関連死は 0.55%に止まっている（資料 2）。なお、Pipeline Flex with shield technology は 2019 年 1 月に承認され、同 5 月に保険償還が開始された。さらに 2020 年 8 月には適応が拡大された。

### (3) FRED の国内臨床試験

FRED システムの国内治験は、2014 年 7 月 25 日より、4 施設において、内頸動脈・前大脳動脈・中大脳動脈・椎骨動脈および脳底動脈に位置し、従前の治療の適用が困難な形態をもつ未破裂頭蓋内脳動脈瘤を有する 27 例（女性 20 例、平均年齢 58.2 歳）の被験者が組み入れられ、全例に対して治療が実施された。術後 12 カ月の完全閉塞かつ親動脈の内腔開存（内腔閉塞率 50%以下）かつ術後 12 カ月の間に治療対象瘤に追加手術がされなかった患者の割合とした主要有効性評価項目の達成率は 59.3%（16/27）であった。術後 30 日以内の死亡又は重大な脳卒中、あるいは術後 12 カ月以内の脳神経に起因する死亡又は治療対象瘤と同側に発生した重大な脳卒中とした主要安全性評価項目の発生率は 3.7%（1/27）であった。発現した重大な安全性事象は脳梗塞であり、この治験では死亡は発生しなかった。国内臨床試験の結果と海外データを基に 2019 年 8 月に薬事承認され、2020 年 1 月に保険償還が開始されたが、実際の販売は同 4 月からである。

### (4) その他

Surpass streamline (Stryker 社) の国内治験が行われており、現在承認申請中である。また、その他の Flow Diverter の導入も計画されている。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。

#### (5) 製造販売後調査について

Pipeline Flex、FRED はともに国内臨床試験を行ったが、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。そのため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本治療に取り組まねばならない。

Pipeline Flex の導入時には、日本脳神経外科学会が主導した初期 200 例の臨床研究を基に、120 例が報告された。2018 年の日本脳神経外科学会、日本脳神経血管内治療学会で行われた中間報告によると、120 例 132 脳動脈瘤の技術的治療成功は 97.0%(128/132)、使用本数は平均 1.26(1~5)本、複数本留置 21.9%(23/105)、コイル併用 30.5%(32/105)、6 カ月の死亡なし、同側重度脳卒中 1(0.95%)、他に脳出血 12(11.4%)、脳梗塞 4(3.8%)が報告された、現在最終解析中である。前述の通り、日本脳神経外科学会が主導する臨床研究を基に、製造販売後調査が行われた。FRED は、製造販売企業が主導する連続登録による使用成績調査および学会主導の後方視登録研究により、初期の使用成績を調査することになっている。Pipeline Flex の適応拡大に関しては、日本脳神経血管内治療学会が一定数の使用全例を対象とした登録研究を行い、それを活用して 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いる。製造販売後調査は制度改革に伴って実施方法が変遷してきているが、新しい医療機器を安全に展開するために、対象医療機関は対象例を登録する必要があることに留意しなければならない。

### 6. 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。脳動脈瘤治療用 Flow Diverter 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」の項に記述があり、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[125,126]。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 P2Y<sub>12</sub> 受容体拮抗薬（チエノピリジン系抗血小板薬）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[127]、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[128]。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[129]、長期間 DAPT は脳出血の発症リスクが増加する[130]。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および DAPT 内服下の High Bleeding Risk 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[131]

### (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 P2Y<sub>12</sub> 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[132-135]。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[136]。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 P2Y<sub>12</sub> 受容体拮抗薬による DAPT を 2 週間～3 ヶ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 P2Y<sub>12</sub> 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[137]。抗凝固薬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確な知見がないため、個々の症例において十分な検討が必要である。なお、心房細動を有する症例における抗血栓療法については、2020 年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン

（日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン）[137] が参考となる。

### (4) 機器を留置する前に配慮すべきこと

ステントやフローダイバーター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、その治療を事前に行うべきである。具体的には脳血管内治療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 [138] 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[139]やワルファリン療法中の脳内出血危険因子の総説[140]、抗血小板薬や抗血栓薬の併用を解析した研究[141,142]、本邦で行われた抗血小板薬を用いた大規模診療研究[143]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\*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、および直接経口抗凝固薬（Direct Oral Anticoagulants, 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、血小板輸血は通常行われない。

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[144,145]。ダビタラン内服例では、中和薬であるイダルシズマブが投与直後に抗トロンビン効果を阻害する[146]。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[147]、我が国でも治験が行われ承認申請準備中である。(3) 抗血小板療法と抗凝固療法の併用の項でも引用した「2020 年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン(日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン) [137]」の記載と図 15 が参考となる。

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）、今村博敏先生（神戸市立医療センター中央市民病院脳神経外科）、大石英則先生（順天堂大学脳神経外科）、松丸祐司先生（筑波大学脳神経外科・脳卒中予防治療学）、宮地 茂先生（愛知医科大学脳神経外科）の 5 人から医学専門家としての意見をいただいた。宮地 茂先生を除く 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を有するが、本指針の策定作業とは無関係である。

#### 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, Urken ML, Som PM: Cavernous carotid aneurysm presenting with epistaxis. *Head and Neck* 26:741-746, 2004
4. Linskey ME, Sekhar LN, Hirsch W Jr, Yonas H, Horton JA: 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, Takemura K, Kyoji K, Utsumi S: 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, Lavini C, Sluzewski M, Majoie CB: 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. Hachein-Bey L, Connolly ES Jr, Duong H, Vang MC, Lazar RM, Marshall RS, Young WL, Solomon RA, Pile-Spellman J: 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 NeuroIntervent Surg* ,Epub, 2012
20. Turowski B, Macht S, Kulcsár Z, Hänggi D, Stummer W: 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 NeuroIntervent 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, Tarr RW, Nelson PK: 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. 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承認 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。  
[http://jsnet.website/sozai/info-shonin/150403FD\\_shishin.pdf](http://jsnet.website/sozai/info-shonin/150403FD_shishin.pdf)
26. 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* 7:920-925, 2015
27. 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
28. 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* 267:858-868, 2013
29. Sahlein DH, Fouladvand M, Becske T, 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, Kallmes DF, Nelson PK: Neuroophthalmological outcomes associated with use of the Pipeline Embolization Device: analysis of the PUFs trial results. *J Neurosurg* 123:987-905, 2015
30. Kallmes DF, Hanel R, Lopes D, Boccardi E, Bonafé A, Cekirge S, Fiorella D, Jabbour P, Levy E, McDougall C, Siddiqui A, Szikora I, Woo H, Albuquerque F, Bozorgchami H, Dashti SR, Delgado Almandoz JE, Kelly ME, Turner R 4th, Woodward BK, Brinjikji W, Lanzino G, Lylyk P: International retrospective study of the pipeline embolization device: a multicenter aneurysm treatment study. *AJNR* 36 :108-115, 2015
31. Rice H, Martínez Galdámez M, Holtmannspötter M, Spelle L, Lagios K, Ruggiero M, Vega P, Sonwalkar H, Chapot R, Lamin S: Periprocedural to 1-year safety and efficacy outcomes with the Pipeline Embolization Device with Shield technology for

- intracranial aneurysms: a prospective, post-market, multi-center study. *J Neurointerv Surg*. 2020 June 1, [Online ahead of print]
32. Hanel RA, Kallmes DF, Lopes DK, Nelson PK, Siddiqui A, Jabbour P, Pereira VM, Szikora István I, Zaidat OO, Bettegowda C, Colby GP, Mokin M, Schirmer C, Hellinger FR, Given Ii C, Krings T, Taussky P, Toth G, Fraser JF, Chen M, Priest R, Kan P, Fiorella D, Frei D, Aagaard-Kienitz B, Diaz O, Malek AM, Cawley CM, Puri AS: Prospective study on embolization of intracranial aneurysms with the pipeline device: the PREMIER study 1 year results. *J Neurointerv Surg* 12:62-66, 2020
  33. 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
  34. Killer-Oberpfalzer M, Kocer N, Griessenauer CJ, Janssen H, Engelhorn T, Holtmannspötter M, Buhk JH, Finkenzeller T, Fesl G, Trenkler J, Reith W, Berlis A, Hausegger K, Augustin M, Islak C, Minnich B, Möhlenbruch M: European Multicenter Study for the Evaluation of a Dual-Layer Flow-Diverting Stent for Treatment of Wide-Neck Intracranial Aneurysms: The European Flow-Redirection Intraluminal Device Study. *AJNR* 39:841-847, 2018
  35. Pierot L, Spelle L, Berge J, Januel AC, Herbreteau D, Aggour M, Piotin M, Biondi A, Barreau X, Mounayer C, Papagiannaki C, Lejeune JP, Gauvrit JY, Derelle AL, Chabert E, Costalat V: SAFE study (Safety and efficacy Analysis of FRED Embolic device in aneurysm treatment): 1-year clinical and anatomical results. *J Neurointerv Surg* 11:184-189, 2019
  36. Piano M, Valvassori L, Lozupone E, Pero G, Quilici L, Boccardi E: FRED Italian Registry Group: FRED Italian Registry: A multicenter experience with the flow re-direction endoluminal device for intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 2019 May 10:1-8 [Online ahead of print]
  37. Guimaraens L, Vivas E, Saldaña J, Llibre JC, Gil A, Balaguer E, Rodríguez-Campello A, Cuadrado-Godia E, Ois A: Efficacy and safety of the dual-layer flow-diverting stent (FRED) for the treatment of intracranial aneurysms. *J Neurointerv Surg* 12:521-525, 2020
  38. 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
  39. 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
  40. Meyers PM, Coon AL, Kan PT, Wakhloo AK, Hanel RA: Scent trial: One-year outcomes. *Stroke* 50:1473-1479, 2019
  41. Orru E, Rice H, De Villiers L, Klostrannec JM, Wakhloo AJ, Coon AL, Radovanovic I, Kortman H, Bhatia KD, Krings T, Pereira VM: First clinical experience with the new Surpass Evolve flow diverter: technical and clinical considerations. *J Neurointerv Surg* 12:974-980, 2020
  42. 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

43. 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* 46:2368-2400, 2015
44. 脳卒中治療ガイドライン 2015[追補 2019].編集：日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン [追補 2019]委員会. 84-89, 2019
45. Cagnazzo F, Mantilla D, Lefevre PH, Dargazanli C, Gascou G, Costalat V. Treatment of middle cerebral artery aneurysms with Flow-Diverter stents: A Systematic review and Meta-Analysis. *AJNR* 38:2289- 2294, 2017
46. Cagnazzo F, Limbucci N, Nappini S, Renieri L, Rosi A, Laiso A, Tiziano di Carlo D, Perrini P, Mangiafico S: Flow-diversion treatment of unruptured saccular anterior communicating artery aneurysms. A systematic review and meta- analysis. *AJNR* 40:497-502, 2019
47. Kan P, Duckworth E, Puri A, Velat G, Wakhloo A: Treatment failure of fetal posterior communicating artery aneurysms with the pipeline embolization device. *J Neurointerv Surg* 8:945-948, 2016
48. Roy AK, Howard BM, Haussen DC, Osbun JW, Halani SH, Skukalek SL, Tong F, Nogueira RG, Dion JE, Cawley CM, Grossberg JA: Reduced efficacy of the pipeline embolization device in the treatment of posterior communicating region aneurysms with fetal posterior cerebral artery configuration. *Neurosurgery* 82:695-700, 2018
49. 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
50. 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
51. Barrow DL, Alleyne C. Natural history of giant intracranial aneurysms and indications for treatment. *Clin Neurosurg* 42:214 –244, 1995
52. van Rooij WJ, Sluzewski M, Metz NH, Nijssen PC, Wijnalda D, Rinkel GJ, Tulleken CA: Carotid balloon occlusion for large and giant aneurysms: evaluation of a new test occlusion protocol. *Neurosurgery* 47:116–122, 2000
53. Gobin YP, Vinuela F, Gurian JH, Guglielmi G, Duckwiler GR, Massoud TF, Martin NA: Treatment of large and giant fusiform intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils. *J Neurosurg* 84:55–62, 1996
54. Byrne JV, Adams CBT, Kerr RSC, Molyneux AJ. Endosaccular treatment of inoperable intracranial aneurysms with platinum coils. *Br J Neurosurg* 9:585–592, 1995
55. 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
56. Chalouhi N, Satti SR, Tjoumakaris S, Dumont AS, Gonzalez LF, Rosenwasser R, Jabbour P: Delayed Migration of a Pipeline Embolization Device. *Neurosurgery* 72:ons229-234, 2013
57. Mut F, Cebal JR. Effects of flow-diverting device oversizing on hemodynamics alteration in cerebral aneurysms. *AJNR* 33:2010–16, 2012

58. 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
59. Fischer S, Vajda Z, Aguilar Perez M, Schmid E, Hopf N, Bätzner H, Henkes H: Pipeline embolization device (PED) for neurovascular reconstruction: initial experience in the treatment of 101 intracranial aneurysms and dissections. *Neuroradiology* 54:369-382, 2012
60. 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.
61. Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H, Al-Shahi Salman R, Sudlow CL; Edinburgh Stroke Study Group, Sorimachi T, Werring DJ, Gregoire SM, Imaizumi T, Lee SH, Briley D, Rothwell PM: Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies. *Stroke* 41:1222-1228, 2010
62. Chiu AH, Wenderoth J. Cerebral hyperperfusion after flow diversion of large intracranial aneurysms. *J Neurointerv Surgery* 5:e48, 2013
63. 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* 9:58-65, 2016
64. 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
65. 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
66. 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
67. Siddiqui AH, Kan P, Abila AA, Hopkins LN, Levy EI: Complications after treatment with pipeline embolization for giant distal intracranial aneurysms with or without coil embolization. *Neurosurgery* 71:E509-513, 2012
68. Nossek E, Chalif DJ, Chakraborty S, Lombardo K, Black KS, Setton A: Concurrent use of the Pipeline Embolization Device and coils for intracranial aneurysms: technique, safety, and efficacy. *J Neurosurg* 122:904-911, 2015
69. Lin N, Brouillard AM, Krishna C, Mokin M, Natarajan SK, Sonig A, Snyder KV, Levy EI, Siddiqui AH: Use of coils in conjunction with the pipeline embolization device for treatment of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 76:142-149, 2015
70. Park MS, Nanaszko M, Sanborn MR, Moon K, Albuquerque FC, McDougall CG: Re-treatment rates after treatment with the Pipeline Embolization Device alone versus Pipeline and coil embolization of cerebral aneurysms: a single-center experience. *J Neurosurg* 125:137-144, 2016
71. Park MS, Mazur MD, Moon K, Nanaszko MJ, Kestle JRW, Shah LM, Winegar B, Albuquerque FC, Taussky P, McDougall CG: An outcomes-based grading scale for the evaluation of cerebral aneurysms treated with flow diversion. *J Neurointerv Surg* 9:1060-1063, 2017
72. Peschillo S, Caporlingua A, Resta MC, Peluso JPP, Burdi N, Sourour N, Diana F, Guidetti G, Clarençon F, Bloemsa GC, Di Maria F, Donatelli M, Resta M: Endovascular Treatment of Large and Giant Carotid Aneurysms with Flow-

- Diverter Stents Alone or in Combination with Coils: A Multicenter Experience and Long-Term Follow-up. *Oper Neurosurg* (Hagerstown). 13:492-502, 2017
73. Pierot L, Delcourt C, Bouquigny F, Breidt D, Feuillet B, Lanoix O, Gallas S: Follow-Up of Intracranial Aneurysms Selectively Treated with Coils: Prospective Evaluation of Contrast-Enhanced MR Angiography. *AJNR* 27:744-749, 2006
  74. 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, 2016
  75. Irie R, Suzuki M, Yamamoto M, Takano N, Suga Y, Hori M, Kamagata K, Takayama M, Yoshida M, Sato S, Hamasaki N, Oishi H, Aoki S: Assessing bold flow in an intracranial stent: a feasibility study of MR angiography using a Silent scan after stent-assisted coil embolization for anterior circulation aneurysms. *AJNR* 36:967–970, 2015
  76. Oishi H, Fujii T, Suzuki M, Takano N, Teranishi K, Yatomi K, Kitamura T, Yamamoto M, Aoki S, Arai H: Usefulness of silent MR Angiography for intracranial aneurysms treated with a Flow-Diverter device. *AJNR* 40:808-814, 2019
  77. 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
  78. Szikora I, Berentei Z, Kulcsar Z , Marosfoi M, Vajda ZS, Lee W, Berez A, Nelson PK: Treatment of intracranial aneurysms by functional reconstruction of the parent artery: the Budapest experience with the pipeline embolization device. *AJNR* 31:1139-1147, 2010
  79. 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
  80. 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
  81. 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
  82. Hampton T, Walsh D, Tolias 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
  83. Kulcsar Z, Houdart E, Bonafé A, Parker G, Millar J, Goddard AJ, Renowden S, Gál G, Turowski B, Mitchell K, Gray F, Rodriguez M, van den Berg R, Gruber A, Desal H, Wanke I, Rüfenacht DA: Intra-aneurysmal thrombosis as a possible cause of delayed aneurysm rupture after flow-diversion treatment. *AJNR* 32:20-25, 2011
  84. Cruz JP, Chow M, O'Kelly C, Marotta B, Spears J, Montanera W, Fiorella D, Marotta T: Delayed ipsilateral parenchymal hemorrhage following flow diversion for the treatment of anterior circulation aneurysms. *AJNR* 33:603-608, 2012
  85. 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* 4:e45, 2012
  86. Kan P, Siddiqui AH, Veznedaroglu E , Liebman KM, Binning MJ, Dumont TM, Ogilvy CS, Gaughen JR Jr, Mocco J, Velat GJ, Ringer AJ, Welch BG, Horowitz MB,

- Snyder KV, Hopkins LN, Levy E: Early postmarket results after treatment of intracranial aneurysms with the pipeline embolization device: a U.S. multicenter experience. *Neurosurgery* 71:1080-1087, 2012
87. Cebal JR, Mut F, Raschi M, Scrivano E, Ceratto R, Lylyk P, Putman CM: Aneurysm rupture following treatment with flow-diverting stents: computational hemodynamics analysis of treatment. *AJNR* 32:27-33, 2011
  88. 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* 5 Suppl 3:iii38-42, 2013
  89. 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
  90. Fox B, Humphries WE, Doss VT, Hoit D, Elijevich L, Arthur AS: Rupture of giant vertebrobasilar aneurysm following flow diversion: mechanical stretch as a potential mechanism for early aneurysm rupture. *J Neurointerv Surg* 7:e37, 2015
  91. Delgado Almandoz JE, Crandall BM, Scholz JM, Fease JL, Anderson RE, Kadkhodayan Y, Tubman DE: 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* 5 Suppl 3:iii3-10, 2013
  92. 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
  93. 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
  94. 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
  95. 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
  96. Jafar JJ, Huang PP: Surgical treatment of carotid cavernous aneurysms. *Neurosurg Clin N Am* 9:755-763, 1998
  97. 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
  98. 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
  99. 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
  100. Hahn CD, Nicolle DA, Lownie SP, Drake CG : Giant cavernous carotid aneurysms: clinical presentation in fifty-seven cases. *J Neuroophthalmol* 20:253-8, 2000
  101. Sharma BS, Gupta A, Ahmad FU, Suri A, Mehta VS: Surgical management of giant intracranial aneurysms. *Clin Neurol Neurosurg* 110:675-681, 2008
  102. Kolasa PP, Kaurzel Z, Lewinski A: Treatment of giant paraclinoid aneurysms. Own experience. *Neuro Endocrinol Lett* 25:287-291, 2004

103. Javalkar V, Banerjee AD, Nanda A.: Paraclinoid carotid aneurysms. *J Clin Neurosci* 18:13-22, 2011
104. 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
105. 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：内頸動脈海綿静脈洞部巨大・大型動脈瘤の治療戦略. *脳神経外科* 41：107-115, 2013
106. Seifert V, Gresir E, Vatter H : Exclusively intradural exposure and clip reconstruction in complex paraclinoid aneurysms. *Acta Neurochir (Wien)* 153:2103-9, 2011
107. 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
108. 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
109. Ogilvy CS, Natarajan SK, Jahshan S, Karmon Y, Yang X, Snyder KV, Hopkins LN, Siddiqui AH, Levy EI. : Stent-assisted coiling of paraclinoid aneurysms: risks and effectiveness. *J Neurointerv Surg*. 3:14-20, 2011
110. Greving JP, Wermer MJ, Brown RD Jr, Morita A, Juvela S, Yonekura M, Ishibashi T, Torner JC, Nakayama T, Rinkel GJ, Algra A: Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol* 13:59-66, 2014
111. Wermer MJ, van der Schaaf IC, Algra A, Rinkel GJ: Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis. *Stroke* 38:1404-1410, 2007
112. Sonobe M, Yamazaki T, Yonekura M, Kikuchi H. Small unruptured intracranial aneurysm verification study: SUAVe study, Japan. *Stroke* 41:1969-1977, 2010
113. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group: 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
114. Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr RS: The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms : 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial ( ISAT ). *Lancet* 2015;385:691-697, 2015
115. 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
116. Wiebers DO, Whisnant JP, Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J 3rd, Meissner I, Brown RD Jr, Piepgras 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
117. Colli BO, Carlotti CG Jr, Assirati JA Jr, Abud DG, Amato MC, Dezena RA. Results of microsurgical treatment of paraclinoid carotid aneurysms. *Neurosurg Rev* 36:99-114, 2013

118. Pahl FH, de Oliveira MF, Brock RS, Lucio JE, Rotta JM: Surgical clipping is still a good choice for the treatment of paraclinoid aneurysms. *Arq Neuropsiquiatr* 74:314-319, 2016
119. Horiuchi T, Yamamoto Y, Suzuki Y, Kobayashi M, Ichinose S, Hongo K: Clipping surgery for paraclinoid carotid aneurysm. *Acta Neurochir Suppl* 123:27–32, 2016
120. Flores BC, White JA, Batjer HH, Samson DS: The 25th anniversary of the retrograde suction decompression technique (Dallas technique) for the surgical management of paraclinoid aneurysms: historical background, systematic review, and pooled analysis of the literature. *J Neurosurg* 130:902-916, 2018
121. Roy D, Raymond J, Bouthillier A, Bojanowski MW, Moumdjian R, L'Espérance G: Endovascular treatment of ophthalmic segment aneurysms with Guglielmi detachable coils. *AJNR* 18:1207-1215, 1997
122. Kwon WH, Jeong HW, Kim ST, Seo JH.: Angiographic and clinical result of endovascular treatment in paraclinoid aneurysms. *Neurointervention* 9:83-88, 2014
123. Shimizu K, Imamura H, Mineharu Y, Adachi H, Sakai C, Sakai N. Endovascular Treatment of Unruptured Paraclinoid Aneurysms: Single-Center Experience with 400 Cases and Literature Review. *AJNR* 37:679-685, 2016
124. Chalouhi N, Jabbour P, Singhal S, Drueding R, Starke RM, Dalyai RT, Tjoumakaris S, Gonzalez LF, Dumont AS, Rosenwasser R, Randazzo CG: Stent-assisted coiling of intracranial aneurysms: predictors of complications, recanalization, and outcome in 508 cases. *Stroke* 44:1348–1353, 2013
125. Kim KS, Fraser JF, Grupke S, Cook AM: Management of antiplatelet therapy in patients undergoing neuroendovascular procedures. *J Neurosurg* 129:890-905, 2018
126. Tonetti DA, Jankowitz BT, Gross BA. Antiplatelet therapy in flow diversion. *Neurosurgery* 86:S47-S52, 2020
127. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW , Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, Holmes DR Jr, Krucoff MW, Hermiller J, Dauerman HL, Simon DI, Kandzari DE, Garratt KN, Lee DP, Pow TK, Ver Lee P, Rinaldi MJ, Massaro JM; DAPT Study Investigators: Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 371:2155-2166, 2014
128. Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, Della Riva D, Biondi-Zoccai G, Feres F, Abizaid A, Hong MK, Kim BK, Jang Y, Kim HS, Park KW, Genereux P, Bhatt DL, Orlandi C, De Servi S, Petrou M, Rapezzi C, Stone GW. 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* 385:2371-2382, 2015
129. Pan Y, Elm JJ, Li H, Easton JD, Wang Y, Farrant M, Meng X, Kim AS, Zhao X, Meurer WJ, Liu L, Dietrich D, Wang Y, Johnston SC. 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.* 76:1466-1473, 2019
130. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, Kim AS, Lindblad AS, Palesch YY; Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators: Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N Engl J Med* 379:215-225, 2018

131. 班長：木村一雄、中村正人. 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. <https://www.j-circ.or.jp/guideline/guideline-series/>
132. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Ianus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA: Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 375:2423-2434, 2016
133. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manassie J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators: Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 377:1513-1524, 2017
134. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, Goodman SG, Windecker S, Darius H, Li J, Averkov O, Bahit MC, Berwanger O, Budaj A, Hijazi Z, Parkhomenko A, Sinnaeve P, Storey RF, Thiele H, Vinereanu D, Granger CB, Alexander JH; AUGUSTUS Investigators: Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 380:1509-1524, 2019
135. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, Batushkin V, Campo G, Lysak Z, Vakaliuk I, Milewski K, Laeis P, Reimitz PE, Smolnik R, Zierhut W, Goette A: 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* 394:1335-1343, 2019
136. Yasuda S, Ogawa H, AFIRE Investigators: Antithrombotic therapy for atrial fibrillation with stable coronary disease. Reply. *N Engl J Med* 381:2481, 2019
137. 班長：小野克重. 2020 年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン（日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン）<https://www.j-circ.or.jp/guideline/guideline-series/>
138. 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.
139. 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
140. Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA: Avoiding Central Nervous System Bleeding During Antithrombotic Therapy : Recent Data and Ideas. *Stroke* 36:1588-1593, 2005
141. Haris M, Usman U, Notaro LA, Nagarakanti R, Brahini 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
142. 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
143. 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
144. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ Jr, Lewis B, Goldberg-Alberts R, Hug BA, Sarode R: 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* 385:2077-2087, 2015
145. Brekelmans MPA, Ginkel KV, Daams JG, Hutten BA, Middeldorp S, Coppens M: 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* 44:118-129, 2017
  146. Pollack CV Jr, Reilly PA, van Ryn J, Eikelboom JW, Glund S, Bernstein RA, Dubiel R, Huisman MV, Hylek EM, Kam CW, Kamphuisen PW, Kreuzer J, Levy JH, Royle G, Sellke FW, Stangier J, Steiner T, Verhamme P, Wang B, Young L, Weitz JI: Idarucizumab for dabigatran reversal - full cohort analysis. *N Engl J Med* 377:431-441, 2017
  147. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Lawrence JH, Yue P, Bronson MD, Lu G, Conley PB, Verhamme P, Schmidt J, Middeldorp S, Cohen AT, Beyer-Westendorf J, Albaladejo P, Lopez-Sendon J, Demchuk AM, Pallin DJ, Concha M, Goodman S, Leeds J, Souza S, Siegal DM, Zotova E, Meeks B, Ahmad S, Nakamya J, Milling TJ Jr; ANNEXA-4 Investigators: Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 380:1326-1335, 2019

参考資料 1 内頸動脈近位部大型動脈瘤の実態調査(日本脳神経外科学会、2010-2012)

|       | 海綿静脈洞部                                                                                                                | 傍鞍部                                                                                                                       |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 個数    | 291                                                                                                                   | 359                                                                                                                       |
| 男性/女性 | 27/264 (90.7%)                                                                                                        | 51/308 (85.8%)                                                                                                            |
| 年齢    | 64.8(11-103)                                                                                                          | 57.8(22-88)                                                                                                               |
| 大きさ   | 21.4(10-60)                                                                                                           | 14.9(10-44)                                                                                                               |
| 症候    | 出血 7、未破裂症候性 193、<br>無症候性 87                                                                                           | 出血 80、未破裂症候性 87、<br>無症候性 192                                                                                              |
| BOT   | 実施せず 97、tolerance 108、<br>intolerance 57                                                                              | 実施せず 280、tolerance 42、<br>intolerance 18                                                                                  |
| 治療    | 外科 97<br>clipping 3<br>母血管閉塞 54<br>母血管+bypass 40<br>血管内 141<br>瘤内 94<br>母血管閉塞 47<br>保存的 50                            | 外科 124<br>clipping 90<br>母血管閉塞 33<br>母血管+bypass 1<br>血管内 219<br>瘤内 208<br>母血管閉塞 11<br>保存的 16                              |
| 治療後悪化 | 外科 15/97 (15.5%)<br>clipping 0<br>母血管閉塞 12<br>母血管+bypass 3<br>血管内 19/141 (13.5%)<br>瘤内 13<br>母血管閉塞 6<br>保存的 2/50 (4%) | 外科 42/124 (33.9%)<br>clipping 26<br>母血管閉塞 15<br>母血管+bypass 1<br>血管内 19/212 (9.0%)<br>瘤内 14<br>母血管閉塞 3<br>保存的 2/16 (12.5%) |

参考資料2 Pipeline Flex の国内使用状況のまとめ

期間 2015 年 7 月から 2019 年 12 月

対象 実施全 68 施設

症例数 1,865、うち硬膜内 890 (47.7%)

- 技術的留置成功 98.2%(1,831)
- 複数本使用 12.4%(231)
- コイル併用 25.2%(469)、うち硬膜内 52.4%(466/890)
- 30 日以内の死亡、脳卒中（軽度=mRS1 低下、重度=mRS2 以上悪化）
  - 虚血性脳卒中 軽度 2.0%(37)、重度 1.6%(30)
  - 出血性脳卒中 軽度 0.54%(10)、重度 1.0%(18)
  - 全死亡 0.38%(7)
- 観察期間中
  - 脳動脈瘤破裂 0.86%(16)
  - 再治療 4.6%(85)
  - 脳動脈瘤関連死 0.55%(10)

## 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 | / | / | / | / | / |
| 大畑 建治  | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / |
| 小笠原 邦昭 | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / |
| 坂井 信幸  | / | / | / | B | / | B | / | / | / | / | / | / |
| 坂口 学   | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / |
| 塩川 芳昭  | / | / | / | / | / | A | / | / | / | / | / | / |
| 野崎 和彦  | / | / | / | A | / | / | A | / | / | / | / | / |
| 東 登志夫  | / | / | / | B | / | / | / | / | / | / | / | / |
| 廣畑 優   | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / |
| 藤中 俊之  | / | / | / | B | / | A | / | / | / | / | / | / |
| 矢坂 正弘  | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / | / |
| 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