症候性頸部頸動脈狭窄に対するステント留置術

近 藤 竜 史 松 本 康 史

Carotid Angioplasty and Stenting for Symptomatic Carotid Artery Stenosis

by

Ryushi Kondo, M.D., and Yasushi Matsumoto, M.D.

from

Department of Neuroendovascular Therapy, Kohnan Hospital

Carotid endarterectomy (CEA) has been shown to be effective in stroke prevention for patients with carotid artery stenosis. The SAPHIRE trial indicated that carotid angioplasty and stenting (CAS) with the use of an emboli-protection device is not inferior to carotid endarterectomy for the treatment of carotid artery disease with a high risk for CEA. But there is still considerable uncertainty about the utility of CAS in symptomatic carotid artery stenosis without a high risk for CEA. CREST, an ongoing randomized trial, will determine whether CAS is effective or not in symptomatic carotid artery stenosis.

(Received September 4, 2008 ; accepted September 11, 2008)

Key words : carotid angioplasty and stenting, carotid endarterectomy, symptomatic carotid artery stenosis, atherosclerosis

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 17 : 837-842, 2008

緒 言

現在、症候性頸動脈高度狭窄症治療の gold standard は、頸動脈内膜血栓剥離術 (carotid endarterectomy ; CEA) である。症候性頸動脈狭窄に対する CEA の適応は、狭窄率 70% 以上と考えられており、その場合、CEA が内科治療に優るためには、周術期合併症率が 6% 未満でなければならない²⁾⁷⁾⁸⁾。一方、重症心疾患・呼吸器疾患合併症例に対する CEA は、周術期合併症が多いことが指摘されている¹³⁾。このことは、外科的血行再建術が CEA 高危険群においても有効性を保つために、より低侵襲の治療法を確立することの必要性を示唆するものである。

1990 年代後半に導入された頸動脈ステント留置術 (carotid angioplasty and stenting ; CAS) は、低侵襲治療

として期待されながら、最近まで信頼性の高いエビデンスを欠いていた。しかし、2004 年報告の SAPHIRE trial (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy trial)¹⁴⁾によって、その有効性に一定の科学的根拠を与えられ、わが国においても 2008 年 4 月によりやく保険承認されるに至った。本稿では、症候性頸動脈狭窄に対する CAS について、エビデンスを中心に概説する。

CAS のエビデンス

CAS 導入当初は遠位塞栓が大きな問題であった。この問題が一定の解決をみたのは遠位塞栓防止用デバイス (protection device) の導入後である。したがって、CAS

財団法人広南会広南病院血管内脳神経外科 / 〒982-8523 仙台市太白区長町南 4-20-1 [連絡先: 近藤竜史]

Address reprint requests to : Ryushi Kondo, M.D., Department of Neuroendovascular Therapy, Kohnan Hospital, 4-20-1 Nagamachi-minami, Taihaku-ku, Sendai-shi, Miyagi 982-8523, Japan

Table 1 High risk criteria for CEA in the SAPHIRE trial¹⁴⁾

Clinically significant cardiac decrease (congestive heart failure, abnormal stress test, or need for open surgery)
Severe pulmonary disease
Contralateral carotid occlusion
Contralateral laryngeal-nerve palsy
Previous radical neck surgery or radiation therapy to the neck
Recurrent stenosis after endarterectomy

と CEA を比較する場合, protection device を用いていない臨床試験は, 無作為化比較試験 (randomized controlled trial; RCT) であっても信頼性が低いと考える必要がある。実際, 最近報告された RCT でも, SAPHIRE trial¹⁴⁾ 以外は, protection device 非使用例を相当数含んでいる。

以上のような限界を考慮しつつ, CAS の主要 RCT の結果を以下にまとめる。

① CEA 高リスク患者に対する CAS は CEA に劣らない

・ SAPHIRE trial³⁾¹⁴⁾

2004 年報告の SAPHIRE trial は, CEA 高危険群を対象とし, CAS の CEA に対する非劣性を初めて立証した RCT である。Protection device 使用が義務付けられ, 術者規定も厳密で, 3 年間の長期追跡結果も報告されており, 信頼性が高い。わが国で保険承認されたステント Precise[®] (Cordis, Miami, FL, USA) と protection device の Angioguard XP (Cordis) は, SAPHIRE trial で用いられたものである。

対象は, 狭窄率 50% 以上の症候性内頸動脈狭窄または狭窄率 80% 以上の無症候性内頸動脈狭窄で, CEA 周術期合併症の危険因子 (Table 1) を 1 つ以上有する症例である。

術者登録資格は, CEA 術者では周術期合併症が American Heart Association の規定範囲内, CAS 術者では周術期合併症が過去の報告と同等 (合併症率 6% 未満など) であることとされた。登録術者の実績は, CEA 術者が年間 CEA 件数平均 30 例 (15~100 例), CAS 術者が全 CAS 経験数平均 64 例 (20~700 例) であった。

1 次エンドポイント (術後 30 日以内の全死亡・脳卒中・心筋梗塞または術後 31 日以内の死亡・同側脳卒中) 到達率は, CAS 群 12.2% ($n=20/167$), CEA 群 20.1% ($n=32/167$) で, CAS の CEA に対する非劣性が証明された ($p=0.04$)。1 年後再治療率は, CEA 群 (4.3% : $n=6/167$) よりも CAS 群 (0.6% : $n=1/167$) で

有意に低かった ($p=0.04$)。

2 次エンドポイント (1 次エンドポイント+術後 1 年以降 3 年以内の全死亡・脳卒中) 到達率は, CAS 群 24.6% ($n=41/167$), CEA 群 26.9% ($n=45/167$) で, 有意差がなかった。

割付全体に占める症候性狭窄患者の比率は, CAS 群 29.9%, CEA 群 27.7% で, post hoc analysis では, 症候性狭窄患者における術後 3 年間の全脳卒中発生率は, CAS 群 6.0% ($n=3/50$), CEA 群 8.7% ($n=4/46$) と同等であった。

頸動脈高度狭窄症例の CEA 高危険群において, CAS は CEA に劣らないと結論された。

② 症候性頸動脈高度狭窄症では CAS は CEA に劣るか?

SAPHIRE trial で CAS の CEA に対する非劣性が証明されたが, 対象が CEA 高危険群に限定されており, かつ症候性狭窄患者比率が約 30% にすぎなかったため, その影響力には限界があった。CEA 高危険群に限定しない症候性狭窄を対象とした比較試験が SPACE¹²⁾ と EVA-3S⁶⁾ である。

1. SPACE (Stent-supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid artery versus Endarterectomy)¹²⁾

対象は, 狭窄率 70% 以上の症候性頸部内頸動脈狭窄症患者である。

術者資格は, CEA 術者は CEA 連続 25 例の手技・死亡率・合併症率, CAS 術者は経皮経管血管形成術 (percutaneous transluminal angioplasty; PTA) もしくは CAS 連続 25 例の成功を, それぞれ証明することとされた。

CAS では protection device の使用が規定されたが, 実際に使用された症例は 27% ($n=151/567$) にすぎなかった。

1 次エンドポイント (術後 30 日以内の治療側脳卒中および全死亡) 到達率は, CAS 群 6.84% ($n=41/599$), CEA 群 6.34% ($n=37/584$) と有意差がなく, CAS の CEA に対する非劣性は証明されなかった。

2. EVA-3S (The Endarterectomy Versus Angioplasty in patients with Symptomatic Severe carotid Stenosis)⁶⁾

対象は, 狭窄率 60% 以上の症候性頸部内頸動脈狭窄症患者である。

術者登録資格は, CEA 術者は年間 25 例以上, CAS 術者は過去の全 CAS 経験数 12 例以上または過去の全 supraaortic trunk stent 経験数 35 例以上 (うち CAS 5 例

Table 2 High risk criteria for CEA in CECD^(*)1)

Anatomical criteria	Medical comorbidities
Lesion at C2 or higher	Age ≥ 80 yrs
Lesion below clavicle	Class III/IV congestive heart failure
Prior radical neck surgery or radiation	Class III/IV angina pectoris
Contralateral carotid occlusion	Left main/ ≥ 2 vessel coronary disease
Prior ipsilateral CEA	Urgent (<30 days) heart surgery
Contralateral laryngeal nerve palsy	LV ejection fraction $\leq 30\%$
Tracheostoma	Recent (<30 days) myocardial infarction
	Severe chronic lung disease
	Severe renal disease

*: Clinical Expert Consensus Document

以上) とされた。

4 年 10 カ月間の割付期間のうち, protection device が使用されたのは後半の 2 年 7 カ月間だけであった。

1 次エンドポイント(術後 30 日以内の全脳卒中および全死亡)到達率は, CAS 群 9.6% ($n=25/261$), CEA 群 3.9% ($n=10/259$) と CAS 群で高かった (relative risk 2.5, absolute risk increase 5.7%)。2 次エンドポイントは, 術後 30 日以内の disabling stroke・死亡が CAS 群 3.4% に対し CEA 群 1.5% (relative risk 2.2), 術後 6 カ月の全脳卒中・全死亡が CAS 群 11.7% に対し CEA 群 6.1% であった。いずれも CAS 群の成績が明らかに悪く, 527 例登録時点で登録中止となった。

3. SPACE と EVA-3S の結果についての考察

SPACE と EVA-3S の結果は, 症候性頸動脈高度狭窄症に対する CAS の有効性を否定するものであった。しかし, この結果を解釈する際には, 両 RCT と CAS 手技や術者選定に不適切な点が多く, 信頼性に乏しい試験デザインであったことを十分考慮する必要がある。

SPACE の問題点は, protection device 使用を規定しながら, 実際の使用例が 27% にすぎなかったことである。CAS の最も重大な術中合併症はプラーク破壊に伴う遠位塞栓であり, protection device は現在の CAS において必須であるにもかかわらず, このようなデザインで RCT が行われたことに問題がある。

EVA-3S の問題点は, CAS 術者の練度不足である。EVA-3S の CAS 術者は, 試験参加時点でわずかに最低 5 例の CAS 経験数を求められているにすぎず, その中には指導医師の監督を受けながら割付症例の治療を行う未熟練者がいたと記載されている。一方で CEA 術者は年間 25 例の経験数を求められており, CAS 術者と CEA 術者の熟練度に大きな差があったと推測される。また, protection device も全例で用いられたわけではない。

以上のように, SPACE と EVA-3S は, 未熟な術者が未成熟な手技を用いたために, CAS の成績が不良となった

可能性がある。

③ 現在進行中の RCT

CAS の有効性を敷衍するには試験デザイン上限界がある SAPPHERE, 信頼性に問題がある SPACE および EVA-3S に対して, 1996 年に計画され現在進行中の CREST⁴⁾⁹⁾ は, 対象を CEA 高危険群に限定せず, protection device 使用を義務付け, かつ厳しい術者規定を設けており, これまでの RCT の中で最も信頼性の高いデザインとなっている。CREST の結果が, 症候性頸動脈狭窄症に対する CAS の有効性に関して, 最終的な結論をもたらす可能性が高い。

・CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial)⁴⁾⁹⁾

対象は, 血管撮影で 50% 以上または超音波検査で 70% 以上の症候性頸動脈狭窄と, 血管撮影で 60% 以上または超音波検査で 70% 以上の無症候性頸動脈狭窄である。

CAS 術者は, 10~30 例以上の経験を有することが条件で, 指定器材に習熟するための lead-in 期間 (CAS 20 例) を終了した後に割付けされる。

Protection device 使用が義務付けられ, ステンツは ACCULINK (Abbott, Abbott Park, IL, USA), protection device は ACCUNET (Abbott) である。

主要エンドポイントは, 術後 30 日以内の死亡, 脳卒中, 心筋梗塞, または術後 30 日以内の同側脳卒中で, 4 年後までフォローが予定されている。

わが国における CAS の現状

2008 年 4 月に CAS が保険承認されたが, 現時点ではまだ条件付きのいわば仮承認である。CAS の有効性を実証し, 将来にわたって保険適応診療として CAS を根付かせるためには, 適応・施行条件・規定手技を厳守するこ

とと、現在のところエビデンスが少ない「CAS 高危険群」を明らかにすることが重要である。特に留意すべきは以下の4点である。

- 1) CAS の適応が CEA 困難例に限定されていること。
- 2) CAS の承認条件として術者・施行施設に制限が求められたこと。
- 3) Protection device (Angioguard XP) が、国内では使用経験の乏しいフィルター型であること。
- 4) CAS 合併症の高危険群を明らかにするために合併症発生例を集積分析すること。

① CAS の適応

保険上の CAS の適応は、症候性 50% 以上、無症候性 80% 以上の狭窄を有し、かつ CEA 困難な症例に限定されている。「CEA 困難」の内容は明示されておらず、各施設に一定の裁量権が与えられる形だが、保険承認の根拠となった SAPPHERE trial (Table 1)¹⁴⁾や clinical expert consensus document on carotid stenting (Table 2)¹⁾、Sundt らの報告¹¹⁾を参考に、施設の現状も加味した基準を策定するのが妥当であろう。

② CAS の術者・施行施設制限

今回の承認では、術者および施行施設に関する条件が付与された。すなわち、「手技・合併症に関する十分な知識・経験を有する医師が適応を遵守して用いられるように必要な措置を講じること」および「頸動脈狭窄症の治療に関する十分な経験のある医師を有し、治療に伴う合併症への対応を含めた十分な体制が整った医療機関で、本品が使用されるように必要な措置を講じること」が求められている。これを受けて、日本頸部脳血管治療学会、日本脳神経血管内治療学会をはじめとする関連 12 学会が共同で以下のような CAS 実施基準を策定した。

CAS 実施医の資格を得るためには、関連 12 学会が認定するカテーテル治療専門医（または認定医）の資格を有し、規定数以上の脳血管撮影とステント留置術の経験がある者が、ステントシステムの研修プログラム (Japan-carotid artery stent education system; J-CASES) を受講し、かつ CAS 指導医の指導の下に術者として 2 例の CAS に成功している必要がある。

また、CAS 実施施設は、適切な血管撮影装置を常設し、年間 20 例以上の血管内治療施行の実績を有し、脳卒中治療医および循環器医の迅速な対応が得られるという基準を満たさねばならない。

上記基準は、CAS の経験が乏しい術者・施設には厳し

いと感じられるかもしれない。しかし、未熟練者による手技が CAS の信頼性を損なうことは、EVA-3S で証明されたとおりである。一方で、適切な教育プログラムが CAS の効果と安全性を向上させることが、CASES-PMS study で示されている⁵⁾。

CAS が、CEA と同等の効果を有する治療手技としての地位を確立するためには、良好な治療成績の蓄積が必須であり、それ故に、適応と施行資格の遵守は今後の CAS の評価を左右する最重要事項だといえる。

③ フィルターを用いた CAS の実際

Angioguard XP (Cordis) の製造販売承認前は、大部分の施設が閉塞用バルーン (GuardWire Plus) を用いた「内頸動脈完全遮断下のステント留置術」を行ってきた。この方法の利点は、血流を完全遮断するため、虚血耐性があるかぎりは遠位塞栓防止が確実な点であり、実際の治療成績も概して良好であった。

一方、Angioguard XP (Cordis) は、フィルター型であるためプロテクション開始後も血流が保たれるという利点を有する。しかし、使用開始当初は、balloon protection では経験しなかった新しいタイプの合併症が各施設から報告された。それは、手技中に突然フィルターが閉塞する現象で、その原因は拡張により破壊された粥腫の内容物がフィルターを目詰まりさせることと推測されている。フィルターより遠位に有効な血流がまったくないので no flow、血流はあっても著明にうっ滞するものを slow flow と呼び、特に no flow は症候性合併症に直結する危険性が高い。

坂井ら¹⁰⁾が、第 7 回日本頸部脳血管治療学会 (2008 年 6 月) で報告した Angioguard XP・Precise の初期使用成績によると、145 例中 16 例 (11.0%) に no flow が生じ、術後 30 日以内の周術期イベントは、死亡 0, major stroke 1 (no flow), minor stroke 2 (no flow 1/slow flow 1) の計 3 例 (2.1%) であった。その後の症例の蓄積により、no flow および slow flow は、拡張を正常血管径の 80% 程度にとどめて粥腫の破壊防止を図ることで防ぎうることがわかってきた。

以上の初期経験からいえることは、balloon protection と filter protection とでは、基本的手技に一部変更を加える必要があるが、balloon と filter の特性の違いを正しく理解して対処すれば、合併症は十分に防ぎうるということである。その点でも、正しい教育プログラムを修了した術者が CAS を行うことがきわめて重要である。

④ CAS 高危険群

CAS の適応とされた CEA 困難例がすべて CAS に適しているとはかぎらない。例えば、手術適応のある大動脈弁閉鎖不全症は CEA の高危険群であるが、CAS においても術後低血圧から致命的心不全を引き起こす危険がある。閉塞性動脈硬化性は CEA 高危険群に含まれるが、CAS においてもアクセス困難の高危険群である。粥腫性状と no flow の関係が明らかにされれば、脆弱な粥腫も CAS 高危険群に含まれる可能性がある。

今後、CAS の安全性をより確実にするためには、CAS 高危険群を見出すためのエビデンス集積が必要である。

結 語

CAS は、2004 年の SAPHIRE 以降エビデンスが集積されつつあり、少なくとも CEA 高危険群に対する有用性は確立されたといつてよい。CAS が CEA の代替治療という位置付けから脱却し、CEA と並んで頸動脈高度狭窄症治療の本流となるために、次に乗り越えるべき課題は、CEA 高危険群に限定しない症候性頸動脈高度狭窄症例に対する有効性の証明である。SPACE、EVA-3S では CAS に不利な結果が報告されたが、これら 2 つの RCT はデザインに問題があった可能性があり、より精度の高い CREST の結果が俟たれる。

文 献

- 1) Bates ER, Babb JD, Casey DE, Cates CU, Duckwiler GR, Feldman TE, Gray WA, Ouriel K, Peterson ED, Rosenfield K, Rundback JH, Safian RD, Sloan MA, White CJ: ACCF/SCAI/SVMB/SIR/ASITN 2007 clinical expert consensus document on carotid stenting. *J Am Coll Cardiol* 49: 126-170, 2007.
- 2) European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: MRC European Carotid Surgery Trial: Interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 337: 1235-1243, 1991.
- 3) Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Ansel G, Strickman NE, Wang H, Cohen SA, Massaro JM, Cutlip DE: Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J med* 358: 1572-1579, 2008.
- 4) Hobson RW 2nd: Update on the carotid revascularization endarterectomy versus stent trial (CREST) protocol. *J Am Coll Surg* 194: S9-S14, 2002.
- 5) Katzen BT, Criado FJ, Ramee SR, Massop DW, Hopkins LN, Donohoe D, Cohen SA, Mauri L: Carotid artery stenting with emboli protection surveillance study: Thirty-day results of the CASES-PMS study. *Catheter Cardiovasc Interv* 70: 316-323, 2007.
- 6) Mas JL, Chatellier G, Beyssens B, Branchereau A, Moulin T, Becquemin JP, Larrue V, Lièvre M, Leys D, Bonneville JF, Watelet J, Pruvo JP, Albucher JF, Viguier A, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touzé E, Giroud M, Hosseini H, Pillet JC, Favrole P, Neau JP, Ducrocq X: Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J med* 355: 1660-1671, 2006.
- 7) Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, Weiss DG, Messina L, Hershey LA, Colling C, Eskridge J, Deykin D, Winn HR: Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis: Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group. *JAMA* 266: 3289-3294, 1991.
- 8) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 325: 445-453, 1991.
- 9) 坂井信幸, 坂井千秋: CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent trial). 日本臨床 64 (増刊号 7): 533-536, 2006.
- 10) 坂井信幸, 足立秀光, 上野 泰, 国枝武治, 坂井千秋, 今村博敏, 小柳正臣, 山上 宏, 藤堂謙一, 菊池晴彦: Angioguard XP protected CAS 一初期経験から何を学ぶか? 第 7 回日本頸部脳血管治療学会抄録集, 2008, p.48.
- 11) Sundt TM, Sandok BA, Whisnant JP: Carotid endarterectomy. Complications and preoperative assessment of risk. *Mayo Clin Proc* 50: 301-306, 1975.
- 12) The SPACE Collaborative Group, Ringleb PA, Allenberg J, Brückman H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M., Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stingle R, Zeumer H, Hacke W: 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: A randomised non-inferiority trial. *Lancet* 368: 1239-1247, 2006.
- 13) Wennberg DE, Lucas FL, Birkmeyer JD, Bredenberg CE, Fisher ES: Variation in carotid endarterectomy mortality in the Medicare population: Trial hospitals, volume, and patient characteristics. *JAMA* 279: 1278-1281, 1998.
- 14) Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Pompa JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J med* 351: 1493-1501, 2004.

要 旨

症候性頸部頸動脈狭窄に対するステント留置術

近藤 竜史 松本 康史

これまで頸動脈高度狭窄症に対する血行再建術は頸動脈内膜血栓剥離術（CEA）が主役であった。近年、より低侵襲の治療法として頸動脈ステント留置術（CAS）が行われるようになり、2004 年報告の SAPHIRE trial によって CEA 高リスク患者に対する CAS の有用性は確立された。CEA 高リスク患者以外の症候性頸動脈高度狭窄症例に対する CAS の有効性は、いまだ証明されておらず、精度の高い CREST の結果が俟たれる。

本邦でも、2008 年 4 月 1 日から、CAS が保険承認され、頸動脈高度狭窄症の治療は本格的な血管内治療時代を迎えつつある。

脳外誌 17：837-842，2008