EBM からみた CAS と CEA

永 田 泉

Evidence-based Medicine in the Treatment of Carotid Artery Stenosis

by

Izumi Nagata, M.D.

from

Department of Neurosurgery, Nagasaki University School of Medicine

Many guidelines recommend CEA for patients with symptomatic moderate or severe carotid artery stenosis, and for patients with asymptomatic severe stenosis after controlled randomized studies. However, sex and age should also be considered in each case. In high risk patients for CEA, CAS may be selected. In recent years, stroke risk for medically treated patients has decreased. Therefore, medical treatment may be first choice for those patients with asymptomatic carotid stenosis and for CEA high risk patients.

(Received January 14, 2010 ; accepted January 20, 2010)

Key words : carotid artery, stenosis, endarterectomy, stenting

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 19 : 576-579, 2010

はじめに

2009 年末に出版された『脳卒中治療ガイドライン 2009』においては、頸部頸動脈狭窄症に対する頸動脈内膜剥離術 (CEA) の適応に関して、①症候性高度狭窄 (70%以上, NASCET 法) では、抗血小板療法を含む最良の内科的治療に加えて、熟達した術者と施設において CEA を行うことが推奨される (グレード A), ②症候性中等度狭窄では、同様の条件において CEA が推奨される (グレード B), ③無症候性高度狭窄では、最良の内科的治療に加えて、CEA を行うことが推奨される (グレード B), ④症候性軽度狭窄あるいは無症候性中等度ないし軽度狭窄において、頸動脈プラークの不安定化や潰瘍形成が認められる場合は、CEA を行うことは考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない (グレード C1), と記載されている¹³⁾。熟達した術者と施設という意味は、これ

までの大規模臨床試験 (CRT: controlled randomized trial) の結果より周術期合併症が症候性で 6%以下, 無症候性で 3%以下というレベルが求められるということである。

一方、頸動脈ステント留置術 (CAS) に関しては、①CEA の危険因子をもつ症例に対して、CAS を行うことが奨められる (グレード B), ②CEA の危険因子をもたない症例においては、CAS を行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない (グレード C), とされている。

この推奨は、主に欧米の CRT の結果に基づきエビデンスレベルを分類し、推奨レベルが決定されたものである。歴史的経過としては、まず症候性次いで無症候性頸部頸動脈狭窄症に対して CEA 群と内科治療群の成績が比較され、CEA の手術適応が明らかにされた。CAS に関しては、CEA 高リスク群における CEA と CAS を比較し

長崎大学医学部脳神経外科／〒852-8501 長崎市坂本 1-7-1 [連絡先: 永田 泉]

Address reprint requests to: Izumi Nagata, M.D., Department of Neurosurgery, Nagasaki University School of Medicine, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki-shi, Nagasaki 852-8501, Japan

た SAPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators) study の結果が主に引用されたものである⁷⁾。このような経緯を考え、本稿ではまず CEA の適応について症候性次いで無症候性頸動脈狭窄症について考察し、その後 CAS の適応について最近のエビデンスも踏まえて、現時点における頸動脈狭窄症の治療方針を示したい。

症候性頸動脈狭窄症

症候性頸動脈狭窄症に対する CEA の効果に関する CRT としては、NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) と ECST (European Carotid Trial) が主なものである。NASCET では、120 日以内に TIA, non-disabling stroke をきたした 80 歳未満の症例が entry され、血管径の 50% 以上の狭窄例で CEA が ipsilateral stroke の発生を予防することが証明された¹¹⁾。これが official な結果であるが、subanalysis においては、50~69% の中等度狭窄では disabling stroke の予防効果には内科的治療群と有意差がなく、また女性においては中等度狭窄における CEA の効果は示されなかった。また一般的には狭窄度が増すほど CEA の効果は大きく、5 年間ににおける absolute risk reduction は、30~49% 狭窄では 3.8%, 50~69% 狭窄では 6.5%, 70~99% 狭窄で 19.4% であった。しかし、超高度狭窄では逆に CEA の効果が少ないことが示されている。またいわゆる CEA 高リスク群は除外されており、この群における CEA の効果は証明されていないことになる。手術時期に関しては、その後 NASCET の結果が解析され、発症 2 週間以内に CEA を行ったほうが効果が高いことが指摘され¹²⁾、AHA (American Heart Association) のガイドラインでも手術は 2 週間以内に行うほうがよいと記載された。しかし NASCET group の別の解析では、発症 90 日以内の同側 stroke 発生率は、hemispheric TIA では 20.1% であったが、hemispheric stroke 例では 2.3% と低く、stroke 発症例において早期 CEA を行う意義は不明といえる⁵⁾。また NASCET における CEA 合併症率は 2 週間以内の手術で 3.2%, 2~4 週では 2.5%, 4~12 週は 1.6%, 12 週以降の手術では 1.0% と早期の手術ほど合併症率が高く、むやみに早期手術を行うメリットは少ないことがわかる。

ECST では、発症 6 カ月以内の症候性狭窄症例が entry され、NASCET 同様やはり高度狭窄 (血管径 80% 以上) における CEA の効果が証明された⁴⁾。ここで、狭窄度の測定法が NASCET と ECST では異なり、ECST

法の 80% は NASCET 法の 60% に相当することを知っておく必要がある。また ECST でも NASCET 同様に狭窄度が高いほど CEA の効果が高いこと、高齢者では効果が高いこと、女性では効果が低いことが示されている。

このように CRT は一般に大きな group 間の比較がなされたものであるので、現実の臨床現場において CEA の手術適応を考える時には個々の患者の条件を勘案した case by case のスタンスが求められる。

無症候性頸動脈狭窄症

無症候性狭窄に対する CEA の効果に関しては、ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) と ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial) という 2 つの代表的 CRT がある。ACAS では 40~79 歳の無症候性頸動脈狭窄 (血管径で 60% 以上: NASCET 法) における CEA 群と内科治療群 (アスピリン) が比較された⁶⁾。結果は 5 年間ににおける ipsilateral stroke + 周術期合併症 (stroke + death) は内科治療群で 11%, CEA 群で 5.1% と有意差を認めた。ただし subanalysis で女性や高齢者 (68 歳以上)、特に前者では CEA の効果は相対的に少なく、いずれも有意差は出ていない。また major stroke の予防効果にも有意差は出なかった。一方、同側の TIA を含めた予防効果は、5 年間のイベント発生率は内科治療群で 19.2%, CEA 群で 8.2% と、その absolute risk reduction は大きくなる。ACAS に登録された症例で無症候性のものが症候性となる場合、その 43% は TIA ということになる。

ACST は 6 カ月以内に症状を認めない 60% 以上の高度狭窄例における CEA の効果が示された study である¹⁰⁾。結果の数字は ACAS の結果とほぼ同様であり、5 年間の any type of stroke + perioperative death は内科治療群で 11.8%, CEA 群で 6.4% であった。この study では endpoint を ACAS におけるような ipsilateral stroke のみではなく any stroke とした点、また女性に対する効果と disabling stroke に対する効果も証明された点が新しい。しかし高齢者に関しては、やはり 75 歳以上では CEA の効果は証明されなかった。また本 study の対象は 6 カ月以内に無症候の症例であり、ACAS におけるまったく無症候な症例とは異なっているので注意が必要である。

最近の報告では、無症候性頸動脈狭窄症の症候化率について各種 study の年代が下がるほどに症候化率が低下していることが指摘されており、無症候性頸動脈狭窄症に対する治療の第一選択は内科的治療という意見も多くなっている¹⁾。外科医は今一度 best medical treatment の

意味を考える必要があるものと思われる。しかし、無症候性狭窄に対する CEA の役割がなくなったわけではなく、今後は症候化率の高い症例を選択していくことが重要になろう。現時点では MRI プラークイメージで不安定プラークを同定することや TCD で MES (microembolic signal) を検出して高危険群を抽出する方法が有用とされている⁸⁾。

頸動脈ステント留置術 (CAS)

わが国でも 2008 年に頸動脈ステントが保険収載され、その使用頻度は増加の一途である。前述のように、CAS の適応について脳卒中治療ガイドラインでは、基本的に CEA の危険因子をもつ症例とされている (グレード B)。

健康保険上の適応は、CEA 高リスク群で症候性は 50% 以上の頸動脈狭窄、無症候性では 80% 以上の狭窄とされている。現時点で CAS が CEA に劣らないとの結果を得た study は SAPHIRE study のみである⁷⁾。この study では、CEA 高リスク群とされる内科的合併症を有する症例や 80 歳以上の高齢者、CEA 後再狭窄例、放射線照射後狭窄症、対側頸動脈閉塞例が entry された。登録例の 70% 以上は無症候性であり、27~28% は再狭窄例であった。狭窄度に関しては、無症候性では 80% 以上、症候性は 50% 以上が条件とされた。結果は CAS の非劣性が証明され、現在のガイドラインの基となっている。ACAS では 60% 以上狭窄が entry され、その結果、無症候性狭窄に対する CEA の適応は 60% 以上の狭窄とされている。SAPHIRE でなぜ無症候性の狭窄度が 80% 以上とされたかは不明であるが、一般的な自然歴において 80% 以上の狭窄症例が症候化しやすいとの議論に基づくものかと思われる²⁾。SAPHIRE の問題点としては、① CEA 高危険群において CEA と CAS を比較したものであるが、元来このような群における CEA の効果は証明されていないので CAS の有効性が証明されたことにならない、②明らかに CAS が適当と思われる再狭窄例が多く含まれる、などが挙げられる。その後 CEA 高危険群でない症候性狭窄症例における CEA vs CAS の study が行われているが、EVA-3S (Endarterectomy versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis) trial, SPACE (Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy) study とともに CAS の非劣性は証明されていない³⁾⁹⁾。

前述のように、無症候性狭窄については、最近では CEA の適応についても再考されている状況であり、CAS

の適応はより慎重に考慮する必要がある。特に SAPHIRE study で多く entry された内科的疾患の合併症例などはその後の死亡率も高く、基本的には CEA や CAS の適応はないと考えるのが妥当であろう。一方、症候性狭窄では、周術期合併症を除いた CAS の中期脳梗塞予防効果は CEA と同様であることが各種 study で示されており、今後のデバイスの開発・認可次第では CAS の非劣性が示される可能性があるものと考えられる。

現時点では CAS 認可基準を遵守し、また周術期合併症が高いことが予想される CAS 高リスク群を除いた症例を選択するのが賢明であろう。

文 献

- 1) Abbott AL: Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis. Results of a systemic review and analysis. *Stroke* **40**: e573-e583, 2009.
- 2) Dodick DW, Meissner I, Meyer FB, Cloft HJ: Evaluation and management of asymptomatic carotid artery stenosis. *Mayo Clin Proc* **79**: 937-944, 2004.
- 3) Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, Berger J, Fraedrich G, Hacke W, Hennerici M, Stingele R, Fiehler J, Zeumer H, Jansen O: Results of the stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: A multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* **7**: 893-902, 2008.
- 4) ECST Collaborative Group: Randomized trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: Final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* **351**: 1379-1387, 1998.
- 5) Eliasziw M, Kennedy J, Hill MD, Buchan AM, Barnett HJM, for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group: Early risk of stroke after a transient ischemic attack in patients with internal carotid artery disease. *CMAJ* **170**: 1105-1109, 2004.
- 6) Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* **273**: 1421-1428, 1995.
- 7) Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Ansel G, Strickman NE, Wang H, Cohen SA, Massaro JA, Cutlip DE: Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* **358**: 1572-1579, 2008.
- 8) King A, Markus HS: Doppler embolic signals in cerebrovascular disease and prediction of stroke risk: A systemic review and meta-analysis. *Stroke* **40**: 3711-3717, 2009.
- 9) Mas JL, Trinquart L, Leys D, Leys D, Albucher JF, Rousseau H, Viguier A, Bossavy JP, Denis B, Piquet P, Garnier P, Viader F, Touzé E, Julia P, Giroud M, Krause D, Hosseini H, Becquemin JP, Hinzelin G, Houdart E, Hénon H, Neau JP, Bracard S, Onnient Y, Padovani R, Chatellier G: Endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis (EVA-3S) trial: Results up to 4 years from a randomised, multicentre trial. *Lancet Neurol* **7**: 885-892, 2008.

- 10) MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group: Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: Randomized controlled trial. *Lancet* **363**: 1491-1502, 2004.
- 11) NASCET Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* **325**: 445-453, 1991.
- 12) Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow DCP, Barnett HJM: Sex difference in the effect of time from symptoms to surgery on benefit from carotid endarterectomy for transient ischemic attack and nondisabling stroke. *Stroke* **35**: 2855-2861, 2004.
- 13) 篠原幸人, 小川 彰, 鈴木則宏, 片山泰朗, 木村彰男; 脳卒中合同ガイドライン委員会編: 脳卒中治療ガイドライン 2009. 東京, 協和企画, 2009.

要 旨

EBM からみた CAS と CEA

永田 泉

これまで頸部頸動脈狭窄症に対する血栓内膜剥離術 (CEA) の効果について多くの study がなされ、現時点では症候性の中等度～高度狭窄および無症候性高度狭窄が CEA の適応とされている。しかし、個々の症例においては年齢や性別などを勘案した適応が考慮されるべきである。

近年は、CEA 高リスク群ではステント留置術 (CAS) が行われるようになった。しかし、無症候性狭窄や CEA 高危険群においては内科的治療が優先されるべきとの意見も多くなっている。

脳外誌 19 : 576-579, 2010

第 31 回 日本脳神経外科コンgres総会開催のお知らせ

会 期 : 2011 年 5 月 6 日 (金), 7 日 (土), 8 日 (日)

会 場 : パシフィコ横浜 (横浜)

会 長 : 小笠原邦昭 (岩手医科大学脳神経外科)

連絡先 : 〒 020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1 岩手医科大学脳神経外科

TEL 019-651-5111 FAX 019-625-8799

ホームページ <http://www.jcns2011.jp/>

e-mail : jcns2011@iwate-med.ac.jp

主 題 : 脳神経外科医の professional spirit と research mind