頸動脈狭窄への最良の内科治療

豊田 一則¹⁾

1) 国立循環器病研究センター脳血管内科

Best Medical Treatment for Carotid Stenosis

Kazunori Toyoda, M.D.¹⁾

1) Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

Several guidelines recommend carotid endarterectomy and percutaneous transluminal angioplasty with stenting for patients with carotid artery stenosis. However, considering that such evidence was established around 20 years ago and medical therapy (pharmacotherapy) has made great strides since then, it is essential to perform the best medical treatment for carotid stenosis patients. Statins are often used to treat carotid stenosis to suppress intima-media complex thickening and stabilize carotid plaque. High-dose statins were proven to be protective against recurrent stroke. Antiplatelet therapy is important for protecting against microemboli embolization from the rupture and erosion of the carotid plaque to the brain. Although a single antiplatelet agent is routinely recommended for the prevention of recurrent stroke, the effects of dual therapy were reported during the subacute stage (ex. the initial 3 months after onset) for carotid stenosis patients.

(Received January 8, 2013 ; accepted January 16, 2013)

Key words : antihypertensive therapy, antiplatelet therapy, atherosclerosis, carotid artery, statins

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 22 : 666-670, 2013

はじめに：頸動脈狭窄は高頻度に見られる

頸動脈病変は虚血性脳血管障害の原因として重要であるばかりでなく、全身動脈硬化の程度を占う指標として血管病診療に携わるすべての医家が注目する病態である。MR angiography や超音波検査法の発達に伴い、その診断が比較的容易になり、特に超音波診断の普及によって、一般住民における頸動脈狭窄の頻度も明らかになった。大阪府吹田市の住民台帳から無作為抽出された一般住民を対象とした都市型コホート研究である吹田研究では、1994 年から 50～79 歳の住民を対象に、頸動脈超音波検査を導入した。男性 682 例、女性 763 例を対象とした検討では、面積狭窄率 25～50% の頸動脈狭窄患者の頻

度は男性 6.5%、女性 3.0%、面積狭窄率が 50% を超える頸動脈狭窄患者の頻度は男性 7.9%、女性 1.3% であった¹⁰⁾。年齢・性別ごとに分けた狭窄患者の頻度を、Fig. 1 に示す。加齢とともに狭窄患者が増え、またどの年代でも男性に狭窄患者が多いことがわかる。このように、頸動脈狭窄はかなり高い頻度で認められる。

ここでは、このような頸動脈狭窄患者への内科治療として、どのような選択が適切かを考える。

頸動脈狭窄症への第一選択は外科治療か？

近年の治療指針、たとえば脳卒中治療ガイドライン 2009¹³⁾では、頸動脈狭窄症患者に対する内膜剥離術や経

連絡先：豊田一則，〒565-8565 吹田市藤白台 5-7-1 国立循環器病研究センター脳血管内科

Address reprint requests to : Kazunori Toyoda, M.D., Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishirodai, Suita-shi, Osaka 565-8565, Japan

Fig. 1 Distribution of asymptomatic carotid stenosis in the general population: The Suita Study
(Modified from Ref. 10)

Table 1 Therapeutic recommendations for carotid artery stenosis
Modified from the Japanese Guidelines for Management of Stroke (Ref. 13)

- ・症候性頸動脈高度狭窄 (>70%, 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, 手術および周術期管理に熟達した術者と施設において頸動脈内膜剥離術 (CEA) を行うことが推奨される (グレード A).
- ・内頸動脈狭窄症において, CEA の危険因子 (心臓疾患, 対側頸動脈閉塞, その他) を持つ症例に対して, 頸動脈ステント留置術 (CAS) を行うことが奨められる (グレード B).
- ・高度 (60% 以上) の無症候性頸動脈狭窄では, 抗血小板療法を含む最良の内科的治療に加えて, 手術および周術期管理に熟達した術者, 施設において CEA を行うことが推奨される (グレード B).
- ・高度 (80% 以上) の無症候性頸動脈狭窄で, CEA のハイリスク患者においては, 最良の内科的治療に加えて経皮的血管形成術/CAS を行うことも妥当な選択肢とされる (グレード B).

皮的血管形成術・ステント留置術に対して, Table 1 のように推奨されている. 内科治療は不可欠であるものの, それに加えた内膜剥離術ないし経皮的血管形成術・ステント留置術の施行が推奨され, 内科治療単独という選択肢は示されていない. これは, 症候性および無症候性頸動脈狭窄への内科治療と頸動脈内膜剥離術の優劣を比較した North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)¹²⁾ と Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS)⁶⁾ の両研究ともに, 周術期イベントを含めた長期脳梗塞再発率が内膜剥離術群で内科治療群の半分に抑えられた結果による. しかしながら, この 10 年余りの間に内科治療は着実に進歩しており, 現在における最良の内科治療が外科治療に劣るとは, 必ずしも考えられない. Fig. 2 に, 50% を超える無症候性頸動脈狭窄患者への内科治療に伴う同側脳梗塞の年間発症率を示す¹⁾. 発表年が新しくなるにつれ, 脳梗塞発症が目立って抑えられていることがわかる. これらの内科治療群と ACAS⁶⁾ の頸動脈内膜剥離手術を受けた患者の, 同側脳梗塞の年間発症率を比べると, ACAS 以降に発表

された研究での発症率は, ACAS の外科治療群を下回っていることがわかる. このように内科治療は頸動脈狭窄症の強力な治療手段であり, 内膜剥離手術や頸動脈ステント挿入術も最良の内科治療を行ったうえに追加する治療と考えるべきである.

最良の内科治療とは？

では, その最良の内科治療とは何か. 2011 年に公表された頭蓋内動脈狭窄における臨床試験 Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS)⁵⁾ では, 発症後 30 日以内の軽症脳梗塞ないし一過性脳虚血発作患者に対して, 以下の 5 項目を組み合わせた治療手段を, 「積極的内科治療」と定義している.

1. アスピリン 325 mg/日
2. クロピドグレル 75 mg/日 (登録後 90 日間)
3. 降圧: 収縮期血圧 140 mmHg 未満へ (糖尿病患者では 130 mmHg 未満へ)

Fig. 2 Annual stroke rate of patients with asymptomatic carotid stenosis (>50%) managed with medical intervention alone versus that after CEA in ACAS (Modified from Ref. 1)

Fig. 3 Relationship between LDL-cholesterol reduction and change in carotid intima-media thickness (IMT) (Modified from Ref. 2)

4. ロスバスタチンで LDL コレステロール 70 mg/dl 未満へ

5. 生活習慣の改善による二次的危険因子の管理：糖尿病，非 HDL コレステロール高値，喫煙，肥満，運動不足に対して

内科医の筆者からみても，ずいぶん厳格な治療である．これを，頸動脈狭窄症に置き換えてもよいと考えるが，症候性か否か，亜急性期か否かなどで，考え方が変わってくる．

このうちスタチンは，症候性，無症候性にかかわらず，

内中膜複合の肥厚の抑止やプラークの安定化を期待して，用いられることが多い．Fig. 3 に，スタチン治療による LDL コレステロール低下率と内中膜複合厚の年次変化の関係を示す²⁾．多くの臨床試験のメタ解析の結果で，図中の A はスタチン治療群，C は対照群を指す．LDL コレステロールが 10% 低下するごとに，内中膜複合厚は毎年 0.73% (95% CI 0.27% - 1.19%) 薄くなった．また脳梗塞発症予防のためのスタチン治療も注目されている．スタチンが脳梗塞の一次予防に有効であることは，多く証明されてきたが，Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) 試験によって，脳卒中再発予防にも有効であることが証明された³⁾．ただし，この試験ではアトルバスタチン 80 mg/日と，国内では使えない高用量が用いられている．SPARCL のサブ解析では，頸動脈狭窄患者に対して，スタチン治療群が偽薬群に比べて，脳卒中再発を 33% (95% CI 6% - 53%) 減らした¹⁴⁾．近年のメタ解析でも，スタチン治療による脳卒中発症抑止効果は，一次予防で相対リスク比 0.81 (95% CI 0.75 - 0.87)，再発予防で 0.88 (0.78 - 0.99) と，ともに有意な結果を示した⁴⁾．このように，スタチンは頸動脈狭窄症の内科治療薬として有用である．ただし，SAMMPRIS⁵⁾で提唱された LDL コレステロール 70 mg/dl 未満への高度低下が少なくとも日本人に有効かは，わからない．筆者は動脈硬化性疾患予防ガイドライン⁸⁾のリスク区別脂質管理目標値に合わせて，頸動脈狭窄患

Table 2 Effects of dual versus mono antiplatelet therapy in acute ischemic stroke/TIA
(Modified from Ref. 7)

Outcome	Dual therapy	Monotherapy	Risk ratio	95% CI
Stroke recurrence	58/1,740	91/1,810	0.67	0.49-0.93
Stroke, TIA, acute coronary syndrome, and all death	100/1,509	136/1,495	0.71	0.56-0.91
Major bleeding	15/1,607	6/1,613	2.09	0.86-5.06

者を非心原性脳梗塞患者に準じてカテゴリーⅢとみなし、LDL コレステロール 120 mg/dl 未満を保つように調整することが多い。

抗血小板療法の選択

スタチンと並ぶ頸動脈狭窄症の内科治療手段といえ、抗血小板療法であろう。抗血小板薬の作用として、頸動脈プラークでの血栓形成を防ぐ血小板凝集抑制効果が強く期待される。一般に頭頸部動脈プラークは冠動脈プラークと異なり、心拍に伴う収縮期と拡張期の血流速度変化の影響を強く受けるため、プラークの破綻やびらんによって生じた微小血栓が塞栓子として末梢側へ飛びやすい。頭頸部動脈に狭窄を有する発症後比較的早期の脳梗塞患者への微小血栓の遊離と脳梗塞再発を調べた Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) 試験¹¹⁾と Clopidogrel Plus Aspirin for Infarction Reduction in Acute Stroke or Transient Ischaemic Attack Patients with Large Artery Stenosis and Microembolic Signals (CLAIR) 試験¹⁵⁾を合わせた解析では、アスピリンとクロピドグレルを併用した強力な抗血小板療法がアスピリン単独治療に比べて微小血栓シグナルの出現を有意に抑え、脳梗塞再発率を下げたことが報告されている。アスピリンとクロピドグレルの併用は出血合併症も増やすため、脳梗塞患者にルーチンには勧められないが、微小血栓を観察できるような不安定な性状の頸動脈狭窄に対しては有効な治療手段である。また、シロスタゾールなど一部の抗血小板薬には、血小板凝集抑制効果のみでなく内皮修復効果も期待できる。韓国で行われた Trial of Cilostazol in Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis (TOSS) 試験⁹⁾では、中大脳動脈主幹部に狭窄を有する脳梗塞患者に対して、アスピリンとシロスタゾールの併用がアスピリン単独に比べて投与 6 カ月後の狭窄進行を有意に抑えた。わが国でも類似した研究方法での Cilostazol-Aspirin Therapy against Recurrent Stroke with Intracranial Artery Stenosis (CATHARSIS) 試験が遂行され、その成果発表が待たれ

る。頸動脈狭窄に対しても、同様の狭窄進行抑制が期待できるかもしれない。

ここまで紹介した試験や、SAMMPRIS⁵⁾での提唱は、いずれも抗血小板薬 2 剤併用の効果を説いている。しかしながら各種ガイドラインでは、脳梗塞再発予防のための抗血小板薬併用をルーチンには勧めていない。どのように考えるべきであろうか。CARESS 試験¹¹⁾や CLAIR 試験¹⁵⁾を含めた 12 試験のメタ解析が最近発表され、興味深い結果を示している (Table 2)⁷⁾。発症後 72 時間以内の非心原性脳梗塞ないし一過性脳虚血発作患者に対して、抗血小板薬を単剤ないし 2 剤併用した場合に、脳梗塞再発や、脳梗塞を含めた複合イベントの抑制効果は、いずれも併用群が有意に優っていた。ただし大出血が併用群に多い傾向があった。12 試験の追跡期間は、7 日間 (3 試験) ~ 42 カ月間までと差が大きい (中央値 18 カ月間)、初回脳梗塞発症後比較的早期のイベントの抑止に併用療法が効いている可能性がある。筆者は、頸動脈狭窄を伴うアテローム血栓性脳梗塞患者へ抗血小板療法を行う場合、初期の 3 カ月間を目安に、血圧の高値を防ぎながら抗血小板薬を 2 剤選択することが多い。もちろんこの時期に血管内治療が加われば、事情が変わってくる。また、無症候性頸動脈狭窄に対しては、単剤で微小血栓シグナルが陰性にならないなどの特殊な例を除けば、抗血小板薬単剤を治療の基本としている。

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 systematic review and analysis. *Stroke* **40**: e573-e583, 2009.
- 2) Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, Touboul PJ: Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* **35**: 2902-2909, 2004.
- 3) Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Silesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA: Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* **355**: 549-559, 2006.
- 4) Amarenco P, Labreuche J: Lipid management in the pre-

- vention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* **8**: 453-463, 2009.
- 5) Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, Janis LS, Lutsep HL, Barnwell SL, Waters MF, Hoh BL, Hourihane JM, Levy EI, Alexandrov AV, Harrigan MR, Chiu D, Klucznik RP, Clark JM, McDougall CG, Johnson MD, Pride GL Jr, Torbey MT, Zaidat OO, Rumboldt Z, Cloft HJ; SAMMPRIS Trial Investigators: Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* **365**: 993-1003, 2011.
 - 6) Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* **273**: 1421-1428, 1995.
 - 7) Geeganage CM, Diener HC, Algra A, Chen C, Topol EJ, Dengler R, Markus HS, Bath MW, Bath PM; Acute Antiplatelet Stroke Trialists Collaboration: Dual or mono antiplatelet therapy for patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* **43**: 1058-1066, 2012.
 - 8) 一般社団法人日本動脈硬化学会編: 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年版. 東京, 一般社団法人日本動脈硬化学会, 2012.
 - 9) Kwon SU, Cho YJ, Koo JS, Bae HJ, Lee YS, Hong KS, Lee JH, Kim JS: Cilostazol prevents the progression of the symptomatic intracranial arterial stenosis: the multicenter double-blind placebo-controlled trial of cilostazol in symptomatic intracranial arterial stenosis. *Stroke* **36**: 782-786, 2005.
 - 10) Mannami T, Konishi M, Baba S, Nishi N, Terao A: Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city: the Suita study. *Stroke* **28**: 518-525, 1997.
 - 11) Markus HS, Droste DW, Kaps M, Larrue V, Lees KR, Siebler M, Ringelstein EB: Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* **111**: 2233-2240, 2005.
 - 12) 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.
 - 13) 篠原幸人, 小川 彰, 鈴木則宏, 片山泰朗, 木村彰男編: 脳卒中治療ガイドライン 2009. 東京, 協和企画, 2009.
 - 14) Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG, Callahan A, Goldstein LB, Zivin J, Messig M, Welch KM; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Investigators: Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* **39**: 3297-3302, 2008.
 - 15) Wong KS, Chen C, Fu J, Chang HM, Suwanwela NC, Huang YN, Han Z, Tan KS, Ratanakorn D, Chollate P, Zhao Y, Koh A, Hao Q, Markus HS; CLAIR study investigators: Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* **9**: 489-497, 2010.

要 旨

頸動脈狭窄への最良の内科治療

豊田 一則

各種ガイドラインで、頸動脈狭窄への内膜剝離手術や経皮的血管形成術・ステント留置術が強く推奨されているが、エビデンスの根拠となった臨床試験の発表年の古さや、近年の内科治療（薬物治療）の進歩を考えれば、最良の内科治療こそ頸動脈狭窄治療の基本といえる。このうちスタチンは、内中膜複合の肥厚の抑止やプラークの安定化を期待して、用いられることが多い。脳梗塞の一次予防のみでなく、高用量スタチンが再発予防にも有効であることが証明された。抗血小板療法は、頸動脈プラークの破綻やびらんによって生じた微小塞栓が塞栓子として末梢側へ飛ぶのを防ぐために重要である。脳梗塞再発予防としての抗血小板療法はルーチンには単剤治療が勧められるが、頸動脈狭窄例の亜急性期（たとえば発症後 3 カ月まで）には 2 剤併用が有用な場合もある。

脳外誌 22 : 666-670, 2013