CEA と CAS の適応と課題

遠藤 英徳¹⁾, 藤村 幹²⁾, 松本 康史³⁾, 遠藤 俊毅²⁾, 佐藤 健一³⁾, 新妻 邦泰¹⁾,
井上 敬⁴⁾, 富永 悌二¹⁾

1) 東北大学脳神経外科, 2) 広南病院脳神経外科, 3) 同 血管内脳神経外科, 4) 国立病院機構仙台医療センター脳神経外科

Current Indications and Problems of CEA and CAS

Hidenori Endo, M.D., Ph.D.¹⁾, Miki Fujimura, M.D., Ph.D.²⁾, Yasushi Matsumoto, M.D.³⁾,
Toshiki Endo, M.D., Ph.D.²⁾, Kenichi Sato, M.D., Ph.D.³⁾, Kuniyasu Niizuma, M.D., Ph.D.¹⁾,
Takashi Inoue, M.D., Ph.D.⁴⁾, and Teiji Tominaga, M.D., Ph.D.¹⁾

1) Department of Neurosurgery, Tohoku University Graduate School of Medicine, 2) Department of Neurosurgery, Kohnan Hospital, 3) Department of Neuroendovascular Therapy, Kohnan Hospital, 4) Department of Neurosurgery, Sendai Medical Center

Various randomized controlled trials have been conducted with regard to the effectiveness of surgical treatment for carotid artery stenosis. Carotid endarterectomy (CEA) was compared to best medical treatment since the 1990s, and carotid artery stenting (CAS) was then compared to CEA since the 2000s. These trials proved the effectiveness of both CEA and CAS especially for the symptomatic patients with high-grade stenosis. However, it is important to validate the necessity of surgical treatment in the asymptomatic patients in this era of developed medical management. In the future, it is necessary to establish the risk factors of each surgical treatment to clarify the appropriate surgical indications. It is also important to develop educational system for surgeons involved in both treatment strategies to improve the overall surgical outcomes.

(Received February 2, 2018; accepted March 1, 2018)

Key words : carotid artery stenosis, carotid endarterectomy, carotid artery stenting, guidelines, randomized controlled trials

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 27 : 514-521, 2018

はじめに

アテローム性動脈硬化に起因する脳主幹動脈病変は、頭蓋内外いずれにも起こりうるが、頸部頸動脈分岐部で最も頻度が高い。同病変に対する外科治療として、内膜剥離術 (carotid endarterectomy: CEA) と頸動脈ステント留置術 (carotid artery stenting: CAS) があり、これまでに数多くの randomized controlled trial (RCT) が行わ

れ、治療成績に関するエビデンスが確立されてきた。「CEA vs CAS」のような対立軸に関する議論が活発になされた時期を過ぎ、両治療方法の危険因子の抽出、高齢者への治療選択、術者教育など、議論すべき内容も成熟しつつある。本稿では、CEA と CAS の「適応」を考えるうえで重要な過去の RCT とエビデンス、またそれらに基づいた治療ガイドラインを整理する。さらに、CEA と CAS の現在の問題点を明らかにし、今後の「課題」につ

連絡先: 遠藤英徳, 〒980-0872 仙台市青葉区星陵町 1-1 東北大学脳神経外科

Address reprint requests to: Hidenori Endo, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi 980-0872, Japan

Table 1 Randomized controlled trial for carotid endarterectomy

Trial	Journal	Cases	Objective	Stenosis (%)	Period	Primary endpoints	Results			Conclusions
							BMT	CEA	P value	
NASCET	<i>NEJM</i> 1991, 1998	2,885	Symptomatic	>70 50-69 <50	2 Y 5 Y 5 Y	Ipsilateral stroke	26% 22.2% 18.7%	9% 15.7% 14.9%	<0.001 0.045 0.16	CEA>BMT Non-superiority of CEA CEA>BMT
ECST	<i>Lancet</i> 1991, 1998	3,024	Symptomatic	>80	3 Y	Stroke/death	26.5%	14.9%	<0.001	CEA>BMT
ACAS	<i>JAMA</i> 1995	1,662	Asymptomatic	>60	5 Y	Ipsilateral stroke/ perioperative stroke/death	11%	5.1%	0.004	CEA>BMT
ACST	<i>Lancet</i> 2004	3,120	Asymptomatic	>60	5 Y	Any stroke	11.8%	6.4%	0.0001	CEA>BMT

RCT: randomized controlled trial, BMT: best medical treatment, CEA: carotid endarterectomy

いて考察する。

CEA と CAS の適応

① RCT

1. CEA に関する RCT (Table 1)

CEA に関する RCT は、内科治療との比較で実施されてきた。症候性頸動脈狭窄症に対する CEA の有効性は North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET)²⁾³⁾ と European Carotid Surgery Trial (ECST)²⁰⁾²⁴⁾ によって 1990 年代前半に示された。NASCET は北米で施行された RCT であり、一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack: TIA) または nondisabling stroke から 120 日以内の症例を対象とし、CEA と内科治療を比較した。その結果、70~99% の高度狭窄群において、2 年間の同側脳卒中発生率は CEA 群で 9%、内科治療群で 26% と CEA 群で有意に低かった²⁾。その後の解析では、50~69% の中等度狭窄においても 5 年後の病側脳卒中再発率は CEA 群で 15.7%、内科治療群で 22.2% と CEA 群で有意に低かった³⁾。しかし、50% 以下の軽度狭窄や女性の中度狭窄における有効性は示されなかった。一方、ECST は欧州で行われた RCT であり、TIA または軽症脳梗塞から 6 カ月以内の症例を対象として施行された²⁰⁾²⁴⁾。その結果、80% 以上の高度狭窄群において、手術リスクを含めた 3 年間の脳卒中発生率は CEA 群で 14.9%、非手術群で 26.5% と CEA 群で有意に低かった。ただし、NASCET と ECST では狭窄度の計測方法が異なり、ECST における 80% 狭窄は NASCET では 60% 狭窄相当となることには注意が必要である。以上より、50% 以上の狭窄を有する症候性頸動脈狭窄症に対して CEA は内科治療と比較して優れた再発予防効果があ

ると結論できる。しかし、周術期合併症は NASCET で 5.8%、ECST で 5.6% と低く、優れた手術技術の許に成り立つ治療であることも留意すべきである。手術時期に関して、NASCET、ECST のメタ解析では、狭窄率 50% 以上の症候性症例における同側脳卒中発生率は 2 週間未満で多いため、発症 2 週間以内の CEA 介入が有効であるとの報告もある²⁵⁾。

一方、無症候性頸動脈狭窄症に対する CEA の有効性に関する RCT として、Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS)⁹⁾ と Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST)¹²⁾ が実施された。ACAS は北米で施行された RCT で、NASCET 60% 以上の無症候性狭窄を対象に CEA 群と内科治療群の比較を行った⁹⁾。5 年間の同側脳卒中と周術期合併症は内科治療群で 11%、CEA 群で 5.1% と CEA 群で有意に少なかった。しかし、女性や高齢者においては CEA の効果に有意差はなかった。ACST では過去 6 カ月以内に症状がなかった NASCET 60% 以上の無症候性狭窄を対象に施行され、5 年間の脳卒中発生率は内科治療群で 11.8%、CEA 群で 6.4% と CEA 群で有意に少なかった¹²⁾。女性においても 70% 以上の高度狭窄であれば CEA は有効であったが、ACAS 同様に 75 歳以上の高齢者における有効性は証明されなかった。なお、周術期合併症は ACAS で 2.7%、ACST で 2.8% であった。以上より、周術期合併症を 3% 未満で施行できる施設においては、60% 以上の狭窄を有する無症候性狭窄に対して CEA は内科治療と比較して脳梗塞発症の予防効果があると結論できるが、女性や高齢者では適応は慎重に考慮すべきであろう。

2. CAS に関する RCT (Table 2)

デバイスの発展と手技の向上によって CAS の安全性は向上し、近年日本でも治療数は増加傾向にある。CEA

Table 2 Randomized controlled trial for carotid artery stenting

Trial	SAPPHIRE	EVA-3S	SPACE	ICSS	CREST	ACT I
Journal	<i>NEJM</i> 2004	<i>NEJM</i> 2006	<i>Lancet</i> 2006	<i>Lancet</i> 2010	<i>NEJM</i> 2010	<i>NEJM</i> 2016
Cases	334 (CAS 167/CEA 167)	520 (CAS 261/CEA 259)	1,183 (CAS 599/CEA 584)	1,710 (CAS 853/CEA 857)	2,502 (CAS 1,262/CEA 1240)	1,453 (CAS 1,089/CEA 364)
Objective	CEA high risk Symptomatic (> 50%) Asymptomatic (>80%)	Symptomatic (> 60%)	Symptomatic (> 50%)	Symptomatic (> 50%)	Symptomatic (> 50%) Asymptomatic (>60%)	Asymptomatic (>70%)
Protection device	Must: Angio-guard (XP)	Any at first EPD with 2 cases experience thereafter	Any	Any	RX Accunet (must)	Emboshield (must)
Stent	Smart/Precise	Any	Carotid Wall-stent/Precise/Acculink	Any	RX Acculink (must)	Xact (must)
Primary endpoints	Death/stroke/MI (<30 days) Death/ipsilateral stroke (<1 Y)	Stroke/death (< 30 days)	Ipsilateral stroke/death (< 30 days)	Severe stroke (< 3 Ys)	Stroke/MI/Death (<30 days) Ipsilateral stroke (<4 years)	Stroke/MI/Death (<30 days) Ipsilateral stroke (<1 Y)
Results	CAS 12.2% vs CEA 20.1%	CAS 9.6% vs CEA 3.9%	CAS 6.84% vs CEA 6.34%	CAS 8.5% vs CEA 5.2%	CAS 7.2% vs CEA 6.8%	CAS 3.8% vs CEA 3.4%
Conclusions	Non-inferiority of CAS	Discontinuation for poor results of CAS	Not prove non-inferiority of CAS	Inferiority of CAS	CEA=CAS	Non-inferiority of CAS

のRCTが内科治療との比較で行われたことと対照的に、CASのRCTの多くはCEAとの比較で行われた。CASが本邦に導入されるきっかけとなったRCTとして、2004年に報告されたStenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy (SAPPHIRE)が挙げられる³¹⁾。SAPPHIREは北米を中心として実施され、50%以上の症候性狭窄もしくは80%以上の無症候性狭窄において、CEAの危険因子を有する334例を対象にCAS群とCEA群に振り分けて比較した。一次エンドポイント(30日以内の心筋梗塞・脳卒中・死亡と31日～1年の神経性死亡・同側脳卒中)の累積発生率はCAS群で12.2%、CEA群で20.1%であり、CASの非劣性が示された($p=0.004$)。本研究において初めて、CEAの危険因子を有する症例において、CEAとCASは同等の治療成績であることが証明された。なお、SAPPHIREでは、有意な心疾患、重篤な肺疾患、対側頸動脈閉塞、対側喉頭神経麻痺、頸部手術または頸部放射線治療の既往、CEA術後、80歳以上、の項目をCEAの危険因子と定義している。

その後、CEA高危険群に限定せずにCASとCEAを比較したRCTとして、Endarterectomy Versus Angioplasty

in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S)¹⁷⁾、Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE)²⁸⁾、International Carotid Stenting Study (ICSS)¹⁴⁾が次々と実施された。しかしながら、予想に反していずれもCASはCEAに劣る結果となった。これらの研究においてCASの有効性を示すことができなかった原因として、術者選定基準の問題、protection device使用基準の問題、手技の標準化の問題などが指摘された。

その後、これらの問題点を考慮して施行されたStenting versus Endarterectomy for Treatment of Carotid-Artery Stenosis (CREST)において初めてCASのCEAに対する非劣性が証明された⁵⁾。発症180日以内の症候性および無症候性狭窄を対象に実施され、2,502例が登録された。CEAに関しては、年間12例以上の手術症例を有し、手術合併症が無症候性で3%以下、症候性で5%以下であることが術者規定として定められた。一方、CASに関してはCREST Interventional Management Committeeにより術者が選定され、フィルター型 embolic protection device (EPD) であるRX Accunet embolic-protection deviceとRX Acculink stent (Abbott, Illinois)の使用が義

務づけられた。一次エンドポイント(周術期脳梗塞/心筋梗塞および全死亡またはランダム化後4年以内の全同側脳卒中)は、2.5年の観察期間においてCEA群6.8%、とCAS群7.2%と両群間で有意差は証明されなかった。一方で、周術期における死亡はCAS群で0.7%、CEA群で0.3%とCAS群で多く($p=0.18$)、周術期における脳梗塞もCAS群で4.1%、CEA群で2.3%とCAS群で有意に多かった($p=0.01$)。しかし、周術期における心筋梗塞はCAS群で1.1%、CEA群で2.3%とCEA群で有意に多かった($p=0.03$)。周術期以降の同側脳卒中はCAS群で2.0%、CEA群で2.4%といずれも少なかった。最近報告されたCREST後10年での長期成績報告においても、一次エンドポイントはCEA群9.9%、CAS群11.8%で治療成績に有意差は認めなかった⁷⁾。以上より、無症候性、症候性を含む頸動脈狭窄症に対するCEA、CASの長期成績は同等であることが示された。また、従来、高齢者はCEA高危険群とされていたが、CRESTでは70歳以上の高齢者ではCEAがむしろ成績良好であった⁷⁾。Asymptomatic Carotid Trial (ACT) Iは、70%以上の無症候性高度狭窄を対象としてCEAとCASの治療成績を比較した。フィルター型EPDであるEmboshield (Abbott)、ステントはXactステント (Abbott)を使用し、一次エンドポイント(30日以内の脳卒中/心筋梗塞/死亡および1年以内の同側脳卒中)はCAS群3.8%、CEA群3.4%と、無症候性高度狭窄においてもCASの非劣性が示された。

② 治療ガイドライン

上述したRCTのエビデンスを踏まえて、日本の脳卒中治療ガイドライン2015において、症候性中等度・高度狭窄および無症候性高度狭窄に対しては、最良の内科治療に加え、手術および周術期管理に熟達した術者と施設においてCEAを行うことが推奨されている²²⁾。同ガイドラインではSAPPHIREの結果を受け、CASはCEAの危険因子をもつ症例に対して推奨されている²²⁾。一方米国ではCRESTの結果をいち早くガイドラインに取り入れ、2011年に改訂されたAmerican Heart Association (AHA)/American Stroke Association (ASA)のガイドライン¹⁰⁾¹¹⁾、および米国各種14学会の合同ガイドライン⁶⁾において、症候性中等度・高度狭窄においてCASはCEAの代替療法として推奨されている。さらに2014年の同ガイドラインでは年齢を加味した記載が追加され、70歳以上の高齢者、特に解剖学的に血管内治療に適していない症候性患者においてはCEAを推奨し、若年ではCASとCEAは周術期合併症リスクの観点から同等であると述べている¹⁶⁾。一方、無症候性高度狭窄に対してはCEAやCAS

を考慮してもよいが、最新の内科治療と比較した際の有効性は確立されていないとしている¹⁸⁾。無症候性病変に対して、現在、ACST2 (CEAとCASの比較)²⁶⁾、CREST2 (内科治療とCEAもしくはCASの比較)¹³⁾などのRCTが進行中であり、今後新たなエビデンスがガイドラインに盛り込まれていくと思われる。実臨床においては、これらのガイドラインを参考に自施設の治療方針を定めていくことが望ましい。

CEAとCASの課題

① 危険因子

内科治療の発展に伴い、頸動脈狭窄症による脳卒中発症リスクは低下傾向にある。従来、内科治療による無症候性狭窄の同側脳卒中発症リスクは年間1~3%と報告されてきた¹⁾。しかし、2013年に報告されたSecond Manifestations of Arterial disease (SMART) studyでは、50~99%の無症候性狭窄の脳梗塞発症率は年間0.4%、70~99%の狭窄では年間0.5%と年間1%未満にまで低下している⁸⁾。したがって、外科治療においては、適応をさらに明瞭化し、周術期リスクを極限まで低下させる必要がある。前述のとおり、CEAの周術期リスクはNASCETで5.8%²⁾、ACASで2.7%⁹⁾であり、CASの周術期リスクはJapanese CAS surveyによると6.3%である¹⁹⁾。周術期リスクを低下させるために、CEA、CASにおける危険因子の抽出が重要である。CEAにおける危険因子は上述したSAPPHIRE研究のものや³¹⁾、Sundtの分類²⁹⁾が用いられてきた (Fig. 1)。Sundtの分類では、術前の危険因子を血管撮影上因子 (対側内頸動脈閉塞、プラーク進展度合い、潰瘍病変など)、神経学的因子 (24時間以内の神経症状、7日以内の虚血イベント、繰り返すTIAなど)、内科的因子 (心疾患、肺疾患、高齢、肥満など) に分類して評価し、該当項目が多いほど術後イベント発生率が上昇する。一方で、CASの危険因子は金属・造影剤アレルギー、抗血栓療法禁忌、大動脈弁狭窄、アクセスルート不適応、高度石灰化、不安定プラークなどが挙げられる (Fig. 1)³³⁾。薄いfibrous cap, intraplaque hemorrhage (IPH), lipid-rich/necrotic coreを有するプラークは不安定プラークと呼ばれ、脳卒中発症リスクが高いとされるが³⁰⁾、プラークを物理的に血管壁に押し付けるCASにおいては術中塞栓性合併症の原因になりえる。Time-of-flight magnetic resonance angiographyを用いた検討では、高信号を呈するプラークはIPHを有し、ステント留置中に脳塞栓を起こしやすい³⁴⁾。さらに、プラーク増生に伴う血管外径の増大、すなわちexpansive

CEA	CAS
<ul style="list-style-type: none"> • Cardiopulmonary disease • Contralateral occlusion • Contralateral laryngeal n. palsy • Radiation • Previous surgery • High or low position • Aged patient • Recent cerebrovascular events • Crescendo TIA 	<ul style="list-style-type: none"> • Renal dysfunction • Allergy (metal/contrast) • Contraindication for anti-thrombotic agent • Aortic valve stenosis • Unsuitable access route • Calcification • Unstable plaque

Fig. 1 Risk factors for CEA and CAS

Fig. 2 A 79 year-old man with symptomatic left carotid artery stenosis

- A** : Diffusion weighted imaging showing the multiple spotty ischemic lesions in the left cerebral hemisphere.
- B** : Three dimensional computed tomography showing moderate stenosis (NASCET 60%) of the left carotid artery with partially calcified plaque.
- C** : Time-of-flight magnetic resonance angiography showing the plaque with high-intensity signal.
- D** : Long-axis black-blood imaging of the plaque indicating the high rate of expansive remodeling.
- E** : Intraoperative photography showing intraplaque hemorrhage.

arterial remodeling³²⁾は、CAS における虚血性合併症の危険因子として注目されている¹⁵⁾。CAS のみならず、CEA においても不安定プラークは術中 microembolic signal の

増加をきたし²⁷⁾、虚血性合併症につながる可能性があり、注意を要する。他にもさまざまなブランク診断方法が報告されており、術前プラーク診断は手術リスクを見

積もるうえで重要であり、積極的に行う必要がある (Fig. 2).

不安定プラークを弱点とする CAS において術中塞栓を防ぐために、新たなステントデザインの開発も活発である。近年、マイクロメッシュによる二層構造を有するステントが開発され、ステント内への plaque prolapse が少なく、術中塞栓の予防につながることが期待されている (Fig. 3)²¹⁾。同ステントを使用して欧州で実施された CLEAR-ROAD study では、CEA 高危険群に対して一次エンドポイント (30 日以内の死亡/脳卒中/心筋梗塞) はわずかに 2.1% だったと報告され⁴⁾、本邦への早期導入が期待される。

② 将来展望

本邦のみならず、欧米においても CEA よりも CAS の治療数が増加傾向にある。CREST において、70 歳以上の高齢者では CAS の周術期合併症が多く、CEA の治療成績がよかったにもかかわらず、CREST 後も高齢者における CAS 治療数は米国において増加傾向にある²³⁾。米国では、循環器内科医や放射線科医を含む血管内治療医が CAS の大半を担当していることがこの結果の一因かもしれない。本邦においては、脳神経外科医が両治療法を担当する環境にあることから、治療選択は諸外国よりも平等に検討され、両治療の成績も高いレベルで担保されていると考えられる。しかし、実臨床では個々の脳神経外科医が両治療を数多く担当することは現実的ではない。少なくとも両治療法の危険因子を十分に理解し、的確な治療選択または情報提供ができるような外科医を育成する必要がある。CAS は他の血管内治療手技との類似性から learning curve が早く、日本脳神経血管内治療学会専門医の増加も相まって治療数は着実に伸びている。CAS が台頭する一方、CEA は習得に若干の時間を要することもあり、CEA surgeon の数が増加しているとは考えにくい。日本脳卒中の外科学会で発足した技術認定制度を足場に、CEA surgeon の育成環境を整えていく必要がある。

結 語

CEA と CAS の適応と課題について概説した。RCT の結果やガイドラインに精通し、個々の症例の治療選択を行う必要がある。これらのエビデンスの多くは欧米で確率されたものである。両治療法を脳神経外科医が担当する本邦から、CAS のみならず CEA surgeon の育成環境を整え、世界に向けてエビデンスを発信していく必要がある。

Fig. 3 The design of CASPER™ carotid stent (Terumo, Tokyo), which is a novel self-expanding stent with a dual layer tubular nitinol mesh, designed to provide sustained embolic protection by extensive plaque coverage and prevention of plaque prolapse.

著者全員は日本脳神経外科学会への COI 自己申告の登録を完了しています。本論文に関して開示すべき COI はありません。

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: e573-583, 2009.
- 2) American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, Barnett HJM, Taylor DW, Haynes RB, Sackett DL, Peerless SJ, Ferguson GG, Fox AJ, Rankin RN, Hachinski VC, Wiebers DO, Eliasziw M: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 325: 445-453, 1991.
- 3) Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Meldrum HE, Spence JD: Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 339: 1415-1425, 1998.
- 4) Bosiers M, Deloose K, Torsello G, Scheinert D, Maene L, Peeters P, Müller-Hülsbeck S, Sievert H, Langhoff R, Bosiers M, Setacci C: The CLEAR-ROAD study: evaluation of a new dual layer micromesh stent system for the carotid artery. *EuroIntervention* 12: e671-676, 2016.
- 5) Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet

- AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF ; CREST Investigators : Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* **363** : 11-23, 2010.
- 6) Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, Cates CU, Creager MA, Fowler SB, Friday G, Hertzberg VS, McIlff EB, Moore WS, Panagos PD, Riles TS, Rosenwasser RH, Taylor AJ ; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines ; American Stroke Association ; American Association of Neuroscience Nurses ; American Association of Neurological Surgeons ; American College of Radiology ; American Society of Neuroradiology ; Congress of Neurological Surgeons ; Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention ; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions ; Society of Interventional Radiology ; Society of NeuroInterventional Surgery ; Society for Vascular Medicine ; Society for Vascular Surgery ; American Academy of Neurology and Society of Cardiovascular Computed Tomography : 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease : executive summary. *Stroke* **42** : e420-463, 2011.
- 7) Brott TG, Howard G, Roubin GS, Meschia JF, Mackey A, Brooks W, Moore WS, Hill MD, Mantese VA, Clark WM, Timaran CH, Heck D, Leimgruber PP, Sheffett AJ, Howard VJ, Chaturvedi S, Lal BK, Voeks JH, Hobson RW 2nd ; CREST Investigators : Long-Term Results of Stenting versus Endarterectomy for Carotid-Artery Stenosis. *N Engl J Med* **374** : 1021-1031, 2016.
- 8) den Hartog AG, Achterberg S, Moll FL, Kappelle LJ, Visseren FL, van der Graaf Y, Algra A, de Borst GJ ; SMART Study Group : Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of ischemic stroke according to subtype in patients with clinical manifest arterial disease. *Stroke* **44** : 1002-1007, 2013.
- 9) Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* **273** : 1421-1428, 1995.
- 10) Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, Halperin JL, Johnston SC, Katzan I, Kernan WN, Mitchell PH, Ovbiagele B, Palesch YY, Sacco RL, Schwamm LH, Wassertheil-Smoller S, Turan TN, Wentworth D ; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research : Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack : a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **42** : 227-276, 2011.
- 11) Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel LJ, Braun LT, Chaturvedi S, Creager MA, Culebras A, Eckel RH, Hart RG, Hinchey JA, Howard VJ, Jauch EC, Levine SR, Meschia JF, Moore WS, Nixon JV, Pearson TA ; American Heart Association Stroke Council ; Council on Cardiovascular Nursing ; Council on Epidemiology and Prevention ; Council for High Blood Pressure Research ; Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research : Guidelines for the primary prevention of stroke : a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **42** : 517-584, 2011.
- 12) Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D ; MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group : Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms : randomised controlled trial. *Lancet* **363** : 1491-1502, 2004.
- 13) Howard VJ, Meschia JF, Lal BK, Turan TN, Roubin GS, Brown RD Jr, Voeks JH, Barrett KM, Demerschalk BM, Huston J 3rd, Lazar RM, Moore WS, Wadley VG, Chaturvedi S, Moy CS, Chimowitz M, Howard G, Brott TG ; CREST-2 study investigators : Carotid revascularization and medical management for asymptomatic carotid stenosis : Protocol of the CREST-2 clinical trials. *Int J Stroke* **12** : 770-778, 2017.
- 14) International Carotid Stenting Study investigators, Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, de Borst GJ, Lo TH, Gaines P, Dorman PJ, Macdonald S, Lyrer PA, Hendriks JM, McCollum C, Nederkoorn PJ, Brown MM : Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study) : an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* **375** : 985-997, 2010.
- 15) Kashiwazaki D, Kuwayama N, Akioka N, Noguchi K, Kuroda S : Carotid plaque with expansive arterial remodeling is a risk factor for ischemic complication following carotid artery stenting. *Acta Neurochir (Wien)* **159** : 1299-1304, 2017.
- 16) Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, Fang MC, Fisher M, Furie KL, Heck DV, Johnston SC, Kasner SE, Kittner SJ, Mitchell PH, Rich MW, Richardson D, Schwamm LH, Wilson JA ; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease : Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack : a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **45** : 2160-2236, 2014.
- 17) Mas JL, Trinquart L, 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, Becquemini JP, Hinzelin G, Houdart E, Hénon H, Neau JP, Bracard S, Onnient Y, Padovani R, Chatellier G ; EVA-3S investigators : 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.
- 18) Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, Creager MA, Eckel RH, Elkind MS, Fornage M, Goldstein LB, Greenberg SM, Horvath SE, Iadecola C, Jauch EC, Moore WS, Wilson JA ; American Heart Association Stroke Council ; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing ; Council on Clinical Cardiology ; Council on Functional Genomics and Translational Biology ; Council on Hypertension : Guidelines for the primary prevention of stroke : a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **45** : 3754-3832, 2014.

- 19) Miyachi S, Taki W, Sakai N, Nakahara I ; Japanese CAS Survey Investigators : Historical perspective of carotid artery stenting in Japan : analysis of 8,092 cases in The Japanese CAS survey. *Acta Neurochir (Wien)* **154** : 2127-2137, 2012.
- 20) MRC European Carotid Surgery Trial : interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *Lancet* **337** : 1235-1243, 1991.
- 21) Nerla R, Castriota F, Micari A, Sbarzaglia P, Secco GG, Ruffino MA, de Donato G, Setacci C, Cremonesi A : Carotid artery stenting with a new-generation double-mesh stent in three high-volume Italian centres : clinical results of a multidisciplinary approach. *EuroIntervention* **12** : e677-683, 2016.
- 22) 日本脳卒中学会, 脳卒中ガイドライン委員会 : 脳卒中治療ガイドライン 2015. 東京, 協和企画, 2015.
- 23) Oteite FO, Khandelwal P, Malik AM, Chaturvedi S : National Patterns of Carotid Revascularization Before and After the Carotid Revascularization Endarterectomy vs Stenting Trial (CREST). *JAMA Neurol* **75** : 51-57, 2018.
- 24) Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis : final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* **351** : 1379-1387, 1998.
- 25) Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ ; Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration : Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* **363** : 915-924, 2004.
- 26) Rudarakanchana N, Dialynas M, Halliday A : Asymptomatic Carotid Surgery Trial-2 (ACST-2) : rationale for a randomised clinical trial comparing carotid endarterectomy with carotid artery stenting in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* **38** : 239-242, 2009.
- 27) Sato Y, Ogasawara K, Narumi S, Sasaki M, Saito A, Tsushima E, Namba T, Kobayashi M, Yoshida K, Terayama Y, Ogawa A : Optimal MR Plaque Imaging for Cervical Carotid Artery Stenosis in Predicting the Development of Microembolic Signals during Exposure of Carotid Arteries in Endarterectomy : Comparison of 4 T1-Weighted Imaging Techniques. *AJNR Am J Neuroradiol* **37** : 1146-1154, 2016.
- 28) SPACE Collaborative Group, Ringleb PA, Allenberg J, Brückmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stengele 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.
- 29) Sundt TM Jr, Whisnant JP, Houser OW, Fode NC : Prospective study of the effectiveness and durability of carotid endarterectomy. *Mayo Clin Proc* **65** : 625-635, 1990.
- 30) Takaya N, Yuan C, Chu B, Saam T, Underhill H, Cai J, Tran N, Polissar NL, Isaac C, Ferguson MS, Garden GA, Cramer SC, Maravilla KR, Hashimoto B, Hatsukami TS : Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events : a prospective assessment with MRI—initial results. *Stroke* **37** : 818-823, 2006.
- 31) Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Whitlow P, Strickman NE, Jaff MR, Popma JJ, Snead DB, Cutlip DE, Firth BG, Ouriel K ; Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators : Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* **351** : 1493-1501, 2004.
- 32) Yoshida K, Fukumitsu R, Kurosaki Y, Funaki T, Kikuchi T, Takahashi JC, Takagi Y, Yamagata S, Miyamoto S : The association between expansive arterial remodeling detected by high-resolution MRI in carotid artery stenosis and clinical presentation. *J Neurosurg* **123** : 434-440, 2015.
- 33) 吉村紳一, 坂井信幸, 松本康史, 杉生憲志 : 脳血管内治療診療指針 7. 頸動脈狭窄症. *JNET* **3** (Suppl 1) : 56-65, 2009.
- 34) Yoshimura S, Yamada K, Kawasaki M, Asano T, Kanematsu M, Takamatsu M, Hara A, Iwama T : High-intensity signal on time-of-flight magnetic resonance angiography indicates carotid plaques at high risk for cerebral embolism during stenting. *Stroke* **42** : 3132-3137, 2011.

要 旨

CEA と CAS の適応と課題

遠藤 英徳 藤村 幹 松本 康史 遠藤 俊毅
佐藤 健一 新妻 邦泰 井上 敬 富永 悌二

頸動脈狭窄症に対する外科治療の是非に関して、これまで数多くのランダム化比較試験 (RCT) が行われてきた。古くは、内膜剥離術 (CEA) と内科治療を比較した RCT, その後 CEA と頸動脈ステント留置術 (CAS) を比較した RCT が行われ、その結果に基づいて治療ガイドラインが作成された。症候性高度狭窄に対しては CEA もしくは CAS の有効性が示されているが、内科治療が発展した現在においては、無症候性病変に対する外科治療の有効性検証が課題である。今後は、外科治療の危険因子を抽出し、治療対象を明確化していく必要があるとともに、術者教育環境を整え、治療成績の維持・向上に努める必要がある。

脳外誌 **27** : 514-521, 2018