総 説

内頸動脈慢性完全閉塞に対する再開通療法 —文献レビューと展望

太田剛史 中原一郎 松本省二 石橋良太 五味正憲 宮田 悠 西 秀久 渡邊定克

Revascularization for chronic total occlusion of internal carotid arteries: review of the literature and future perspective

Tsuyoshi OHTA Ichiro NAKAHARA Shoji MATSUMOTO Ryota ISHIBASHI Masanori GOMI
Haruka MIYATA Hidehisa NISHI Sadayoshi WATANABE

Department of Neurosurgery, Stroke Center, Kokura Memorial Hospital

● Abstract ●

Objectives: The opportunities for endovascular revascularization of symptomatic chronic internal carotid artery occlusions are increasing. The purpose of this review is to describe the technical difficulty, the clinical effectiveness, and the future perspective.

Method: A literature search was conducted using Pubmed database to retrieve articles including the key words of “chronic carotid artery occlusion revascularization.”

Results: Revascularization can promise high prophylactic effects of ischemic stroke in the hemodynamically compromised cases. Various factors such as development of specialized devices, detailed description of the lesion characters, and progress in diagnostic imaging technique may broaden the chances of revascularization.

Conclusion: Endovascular revascularization can be an alternative method for the treatment of symptomatic chronic internal carotid artery occlusions in the near future.

● Key words ●

internal carotid artery occlusion, revascularization

小倉記念病院 脳卒中センター 脳神経外科

<連絡先: 太田剛史 〒 802-8555 福岡県北九州市小倉北区浅野 3-2-1 E-mail: tsuyoshi@ya2.so-net.ne.jp >

(Received January 6, 2014 : Accepted April 2, 2014)

doi: 10.5797/jnet.ra.13044

緒 言

頸部頸動脈狭窄病変に対する脳虚血発症予防の治療としての頸動脈ステント留置術(carotid artery stenting; CAS)は、複数の大規模無作為研究において頸動脈内膜剥離術(carotid endarterectomy; CEA)に比して非劣性が証明されており、一定の治療効果が認められている¹⁻³⁾。

冠動脈や下肢動脈の慢性完全閉塞に対する再開通療法は、死亡率減少⁴⁾、下肢血流の改善⁵⁾が報告されており、技術的な成功率も 70~80%⁴⁾および 95%⁶⁾と高く、一定の評価を受けている。

2005 年の Terada らの嚆矢となる報告⁷⁾以降慢性期の内頸動脈閉塞(chronic total occlusion of internal carotid artery; CTO-ICA)に対する再開通療法は複数の報告⁸⁻¹⁷⁾が散見されるが、適応、方法、効果などについては未だ確立するには至っていない。本総説では CTO-ICA に対する血管内治療の現状を既報の文献をもとに検討し、今後の展望および解決すべき問題点を明らかにする。

対象と方法

PubMed で 2013 年 2 月 15 日に“chronic carotid artery occlusion revascularization”を key words として検索し

タリストのうち、閉塞時期不明か閉塞後1か月以上経過した慢性の内頸動脈閉塞に対し血管内治療手技で再開通療法を試みたことを報告した2005年から2012年までの11の文献より同施設の重複症例を整理し計86症例を対象(Table 1)とし、文献レビューを行った。

結 果

1. CTO-ICA の患者背景、自然経過

CTO-ICA に対して血管内治療による再開通療法をおこなった86例の患者背景は^{8,9,11-17)}、平均68.4歳、男性74例(86.0%)、右48例(55.8%)であった。高血圧、高脂血症、糖尿病などの血管危険因子を持つことが多く、対側50%超狭窄は35%(19/54例¹³⁾)であり、これらは症候性のアテローム硬化性のCTO-ICAを対象とした無作為前向き研究であるCarotid Occlusion Surgery Study randomized trial (COSS trial)¹⁸⁾の母集団全195例(手術群97例)における、年齢58±9歳、男性66.7%、右：左=99：96、高血圧(78.4%)、高脂血症(84.6%)、糖尿病(22.6%)、喫煙者(current 36.0% / past 54.9%)、対側50%超狭窄18.7%と比較して大差ないようである。

脳梗塞や一過性脳虚血発作の病因として慢性完全閉塞が占める割合は約10%¹⁹⁾とされる。また、症候性CTO-ICAの年間卒中リスクは、内科的治療を行っていても5.5~7.0%/年^{20,21)}、脳血管予備能(cerebrovascular reserve; CVR)の低下がある場合は特にリスクが高く10~36%/年²²⁻²⁴⁾、無作為前向き研究では22.7%/2年¹⁸⁾にもおよぶとされており、虚血性脳卒中の高リスク状態と考えられる。一方、偶然発見されたCTO-ICAでは平均32か月の観察期間で全脳卒中が3.3%、しかも閉塞と同側のものは0%という報告²⁵⁾があり、無症候性CTO-ICAの転帰は良好なことが推測される(Table 2)。したがってCTO-ICAに対する血行再建療法の適応を考える際には症候の有無ならびに脳血流の評価が重要となる。

2. 症候性CTO-ICA に対する従来の治療方法とその問題点 (Fig. 1)

抗血小板療法のほか血管リスク管理²⁰⁾、具体的にはSAMMPRIS²⁶⁾で示されたように収縮期血圧を140 mmHg未満(糖尿病合併例では130)、low-density lipoprotein cholesterolは1.81 mmol/L未満に維持し、糖尿病やnon-high-density lipoprotein cholesterol、喫煙、

Table 1 List of referred articles with number of cases

Authors	Number of cases	Publishing year
Terada T, et al ^{7,16)}	15	2005/2010
Kobayashi N, et al ¹¹⁾	1	2006
Komiyama M, et al ¹²⁾	1	2006
Ishihara H, et al ⁹⁾	1	2006
Thomas AJ, et al ¹⁷⁾	2	2007
Lin MS, et al ¹³⁾	54	2007/2008
Kao HL, et al ¹⁰⁾		
Bhatt A, et al ⁸⁾	1	2009
Shojima M, et al ¹⁵⁾	8	2010
Shih YT, et al ¹⁴⁾	3	2013

体重、運動の管理を行う。

外科治療としては、頭蓋内外バイパス(extracranial-intracranial bypass; EC-IC bypass)およびCEAが行われている。本邦で行われたJapanese EC-IC bypass trialでは、高い技術を持った医師に限定すればEC-IC bypass手術により内科治療よりも効果的に脳虚血予防ができる可能性が示されたが²⁷⁾、同様にhemodynamic compromiseのある症候性のアテローム硬化性のCTO-ICAに対してEC-IC bypassを追加することで2年間での同側虚血性卒中の再発予防効果が高くなるかどうかについて検討した米国を中心としたCOSS trial¹⁸⁾では反対に有用性は否定されている。また、CTO-ICAに対するCEAは成功率が低く(87例中30例のみ²⁸⁾)、外頸動脈閉塞による側副路減少、塞栓性合併症、頸動脈破裂などの手術リスクがあり虚血性脳卒中の予防効果に乏しいと報告されている^{28,29)}。

3. CTO-ICA に対する血管内治療による再開通療法の治療適応および治療時期について

上記のように症候性CTO-ICAは虚血性脳卒中の高リスクであるが、効果的な予防方法が確立されているとは言いがたい。近年、脳血管内治療の技術的な進歩を背景に上記のように本治療による症例が蓄積されつつあり、症例ごとに解剖学的要素や臨床所見を検討し再開通の見込みが十分あれば再開通療法を考慮してもよいのではという機運が高まりつつある。ただし、本手技自体の効果、安全性もまた不明な現状では、慎重な適応判断が要求される。すなわち、症候性であること、さらに、血圧低下や体位変換で変動する症状を有する^{12,30)}ことが望ましい。

Table 2 Natural history of chronic internal carotid artery occlusion

	Total ischemic stroke	Ipsilateral ischemic stroke	References
Any symptomatic cases	7.0	5.9	2)
	5.5	2.1	45)
	5.8	2.6	12)
Symptomatic cases with reduced regional cerebrovascular reserve	30.8*	28.2*	38)
	12.5	9.5	45)
	36	20	12)
	not available	22.7**	35)
Asymptomatic cases	3.3***	0***	28)

Numbers are the percentages of annual risk unless otherwise indicated.

*Percentage during average 31.5 months follow-up. **Percentage of estimated 2-year rate. ***Percentage during average 32 months follow-up.

Fig. 1

Comparison of various treatment methods according to its effectiveness, technical feasibility, and safety.

EC-IC bypass: extracranial-intracranial bypass

また、症候性 CTO-ICA において positron emission tomography (PET) で Powers 分類 Stage II の血行動態が証明された症例では oxygen extraction fraction 正常例と比して有意に同側梗塞が多い²³⁾ため、閉塞同側の hemodynamic compromise が証明されていることが望ましい。すなわち脳卒中ガイドライン 2009 の EC-IC bypass の適応³¹⁾に準じた症例で、再開通療法が妥当と判断される群に限るべきであろう。無症候性では心血管疾患の術前など特殊な状況下における極めて慎重な判断が求められる。

治療のタイミングに関しては確固たる見解はない。閉塞から治療までのタイミングとして 1 週間から 9 か月までを含んだものでは、治療時期による再開通の成功、不成功に明らかな傾向はないようである¹⁶⁾。また、無症候性の偶然発見では閉塞時期を特

定する方法は現時点ではない。

4. CTO-ICA の画像診断と術前評価

MRA では pseudoocclusion との鑑別が困難であり、側副路評価も不十分となるため血管撮影が必須である⁷⁾。

CTO-ICA では眼動脈や後交通動脈などのよく知られている側副路以外にも種々の経路があり (Fig. 2A), 術前の脳血管撮影では、それらの側副路を介して内頸動脈の遠位のどこからが造影されるかによって閉塞部位を予測することが可能である (Fig. 2B, C, D)。血管撮影上の所見では 1. 少なくとも 5 mm 以上の内頸動脈内腔断絶, 2. 閉塞遠位で TIMI antegrade flow grade 0, 3. 前交通動脈, 後交通動脈, 同側眼動脈のいずれかからの同側頭蓋内内頸動脈領域への明らかな側副路での血流を証明することが必要である¹⁰⁾。

上述のように hemodynamic compromise を評価することは必須であり, single photon extraction computed tomography (SPECT), PET, perfusion CT, それらの手段がない場合は息止め transcranial Doppler 検査³²⁾などで代用してもよい。また、拡散強調像を含む脳 MRI で最近の脳梗塞の発症があるかどうか、微小出血性変化がどの程度か、過去の脳梗塞の分布はどうかなどを評価する。また脳血管撮影で特に重要なのは先述のように側副路の確認であるが、血行動態の評価予測とはならない²³⁾ことは留意する必要がある。

技術的には、閉塞範囲が術前に確定しており、かつ、短いことが望ましい。一般に再開通療法を達成しやすいのは閉塞範囲が内頸動脈の頸部から海綿静

Fig. 2 Depiction of distal opening of CTO-ICA.

A: Schema of branches of internal carotid artery which work as a collateral route in the case of CTO-ICA⁴⁸⁾ 1. ascending pharyngeal artery, 2. caroticotympanic artery, 3. mandibular artery, 4. meningohipophyseal trunk, 5. inferolateral trunk, 6. ophthalmic artery. PCoA: posterior communicating artery
 B: Opacification of petrous segment. C: Opacification of cavernous segment. D: Faint opacification of cavernous and distal segments.
 CTO-ICA: chronic total occlusion of internal carotid artery

脈洞部の間に限られている場合である。

5. 周術期管理および術中モニター

全身管理では抗血小板薬二剤を投与し、術中はヘパリン投与(5000単位もしくはactivated clotting timeが250以上)を行うとの報告が多い。全身麻酔は必ずしも必要ではなく、アプローチは経大腿動脈アプ

ローチがほとんどで、両側アプローチを用いているものもある。後述するようにhyperperfusionを懸念して厳重な血圧管理(収縮期血圧を100から140 mmHgまでに保つ)を行うことを強調する報告が多い。

術中モニターとしてはtranscranial Doppler⁷⁾によるhigh-intensity transient signalや中大脳動脈血流の

検出や、near-infrared spectroscopyの装着がある。ただしhigh-intensity signalは必ずしも脳梗塞と関連しないとする報告³³⁾もあり、中大脳動脈血流評価やnear-infrared spectroscopyはCEAやCASでのhyperperfusion syndrome予測に関して有用であるとの報告^{34,35)}がある一方、CASでは有用でないとする報告³⁶⁾もあることに注意する。

6. 使用デバイスとセットアップ

カテーテルやガイドワイヤー先端の立体的な方向性を見る必要があることから、血管撮影装置はbiplanar digital subtraction angiographyが必須である。

ガイディングシステムは、9Fr balloon guiding catheterにてproximal protectionを行っていることが多いが、protection systemを使用しない場合は7Fr guiding sheathも適応となる。Proximal protectionを行う場合は人工的動静脈シャントシステム(フィルター付き)が用いられることが多い。Distal protection(フィルターやバルーン)は再開通直後の遠位塞栓予防のために有用であるだけでなく、付随する吸引システムは後述するように種々の器具の通路として重要な役割を果たすため、複数のdeviceを準備するのがよい。また閉塞部位の通過が特に重要なstepとなるため完全閉塞部位の通過を目的とした細径かつ先端通過性のよいstiff wireを含む各種ガイドワイヤーを準備しておく。

CTO-ICAで治療対象となりやすいのは、先述のように閉塞範囲が内頸動脈の頸部から海綿静脈洞部の間に限られている場合であり、頸部頸動脈狭窄症に対するCASで使用するPTA balloonとステントを準備する。また閉塞部位が頸部ではなく頭蓋底部や海綿静脈洞部などに存在する場合があること、また、頸部での再開通後に頭蓋内での狭窄や閉塞の残存が見られることがあること、治療に際するiatrogenic dissectionの可能性もあり得ることから、頭蓋内のPTA balloonおよびステント(頭蓋内動脈閉塞性疾患に保険適応があるステントは現状では存在しないため冠動脈ステントを使用する)も準備しておかなければならない。

7. 再開通療法の概要

手順としては1)Proximal protectionおよびflow reversalの開始、2)閉塞部のワイヤー通過(wire crossing technique)、3)真腔の確保と到達確認、4)標準的なangioplastyとstentingとなる。以下に各段階

の概要を示し、適宜著者らの代表的な症例にて技術の実際について示す。

1) Proximal protection および flow reversal の開始

一部の報告では急性ICAOでの新鮮血栓のカテーテル通過、再開通でも塞栓症を起こしにくい、慢性期の血栓はより器質化しているためdebrisはより少ない、ガイドワイヤー通過での順行性血流はわずかな、としてproximal protectionを行わない、という考えもあり³⁷⁾、proximal protectionなしでも遠位塞栓症は起こらないとする報告もある。しかし、閉塞遠位の内頸動脈stump内の血栓が眼動脈起始部まで逆行性に流入する血流に乗って中大脳動脈へと移動して遠位塞栓を起こすことがICAOでの同側の遠位領域の脳梗塞再発の機序として報告³⁸⁾されており、再開通時にこそ遠位塞栓が起こりやすいとする考えもある。そのためOptimo 9Fr 90 cm(東海メディカルプロダクツ、愛知)などのバルーン付きガイディングカテーテルを総頸動脈に、外頸動脈にFilterWire EZ (Stryker, Kalamazoo, MI, USA)などの遠位プロテクションデバイスを誘導してflow reversal³⁹⁾を行うこともある(Fig. 3A, B)。

2) 閉塞部のワイヤー通過(wire crossing technique) (Fig. 2)

技術的に最も困難なstepであり、以下のような様々な方法が示されている。これらは冠動脈や下肢動脈での慢性完全閉塞に対して行われてきた方法の応用のものが多い。

i) Penetrate-and-advance fashion¹⁰⁾

先端taperedのstiff 0.014-in wire(朝日インテック、愛知)を使用する。不必要に回したりねじったりしないでもっとも抵抗が弱い点にワイヤー先端を貫通させては進める(Fig. 4A)。

ii) Parallel-wire technique^{15,40)}

もし偽腔に入れば、もう一本別のワイヤーを、先の間違った位置のワイヤーを参照しながら通過させる(Fig. 4B)。

iii) Push and pull technique¹⁴⁾

閉塞腔でワイヤー先端をstumpに当てloopを形成、ワイヤーを引くと同時にマイクロカテーテルを進める、この動作を繰り返すと、カテ先端が徐々に病変通過する(Fig. 4C)。

iv) ワイヤー先端の動きを両面透視で見ながら手で先端の抵抗を感じつつ進める¹²⁾。

Fig. 3 Revascularization of symptomatic chronic total occlusion of left internal carotid artery with hemodynamic compromise. A and B: Frontal (A) and lateral (B) views show 4Fr Cerulean in the assumed cervical and petrous course of the internal carotid artery and FilterWire EZ in the external carotid artery. C and D: Angiography reveals the multiple stenotic lesions especially severe at the origin of the left internal carotid artery on the frontal (C) and lateral (D) views. E: After the stenting for the cervical carotid internal carotid artery, dissection at the edge of the distal stent inhibits the flow and requires coronary stents for revascularization. F and G: Final frontal (F) and lateral (G) views show complete revascularization of the internal carotid artery.

v) Superstiff wire や 0.035-in の使用

4Fr Cerulean(メディキット, 東京)と Radifocus35 superflex(テルモ, 東京)にて遠位内頸動脈の開存部分に到達した例を示す(Fig. 3A, B).

3) 真腔の確保と到達確認

閉塞範囲の策定のためきわめて重要なステップで

ある。ワイヤーが真腔に到達すると手元の抵抗が無くなり先端が動きやすくなる。ただしそれだけでは不十分であり、ワイヤーが真腔にあるか、遠位のどのあたりにあるかを確認する必要がある。頭蓋外の場合は intravascular ultrasonography での真腔確認、マイクロカテーテルを追従させることができれば逆

Fig. 4 Various wiring techniques.

A: penetrate-and-advance fashion.¹⁰⁾ B: parallel-wire technique^{15,40)} C: push and pull technique.¹⁴⁾

血や造影での確認¹⁵⁾(造影を行う際は遠位側血栓に配慮し、ゆっくり、少量で行うことが望ましい)、cone beam CTによるワイヤー先端の骨構造との位置関係確認などの方法がある。

そのほか全身麻酔下でCEAの手順で総頸動脈、内頸動脈、外頸動脈を露出し内頸動脈を切開して頸部で真腔への入り口を確保するというhybrid techniqueが報告されている¹⁴⁾。この方法の利点としては、通常の血管撮影では描出できないplaqueの存在部位を外側から確認できるため閉塞範囲をより正確に評価できること、難渋しやすい閉塞部位のwire crossingでは直視下に入り口を同定できることなどが挙げられる。欠点として全身麻酔が必須であること、頸部に閉塞病変の主体があれば真腔確保ができない可能性があることが挙げられるが、直視下に真腔の確保が可能であるという点は魅力的である。

遠位の真腔にガイドワイヤーを挿入できれば、可能であればdistal protectionに切り替える。その方法としては、真腔を確保したのち並列挿入する、というものや、真腔からワイヤーを抜いてから同じ経路にCarotid GuardWire(Medtronic, Minneapolis, MN, USA)を挿入¹⁶⁾するというものもあるが、それらは不確実なことが予想される。一度通過したワイヤーと同軸にGuardWireを進めるのであれば、aspiration

catheterの吸引lumenはGuardWireが通過可能であるので、できればexchange wireに沿ってaspiration catheterを十分遠位に進め、吸引lumenを通してGuardWireを確実に病変遠位に到達させる¹⁵⁾。また、0.032/0.035 inchのガイドワイヤーが病変遠位に到達し、さらに4Frカテーテルが通過すれば、内腔にGuardWireを挿入することが可能である。

例として、Ceruleanの中にCarotid GuardWire 300 cmを挿入しinferolateral trunkの近位に留置して拡張、Ceruleanを抜去後Export 6Fr(Medtronic)で血栓を吸引しつつ行った血管撮影での内頸動脈全体の壁不整像を示す(Fig. 3C, D)。

4)標準的なangioplastyとstenting

閉塞病変が頸部に局限している場合は同部位のPTAのみならず頸部頸動脈ステントを留置している報告が多い。ステントの種類に関しては特に使い分けの言及はない。頭蓋内に閉塞が及んでいる場合や、wire crossingの際にiatrogenic dissectionがあった場合には冠動脈ステントが必要となる。ただしPTA単独で十分拡張を得ることができたとする報告¹⁶⁾や再開通はしたが錐体部に中等度の狭窄が残った場合にdirect stentingを行ったという報告⁹⁾もある。

画像では、SHIDEN(カネカメディックス、大阪)でのPTA後のPrecise PRO RX(Cordis, Johnson &

Johnson, Fremont, CA, USA), Carotid Wallsten (Stryker) での stenting, petrous portion でのステント辺縁での解離 (Fig. 3E) に対する Integrity (Medtronic) の留置および内頸動脈の完全再開通像を (Fig. 3F, G) に示す。

治療成績と長期予後

1. 治療の効果

再開通後は術前繰り返し起こっていた TIA が消失する, という報告が多く, 画像上 hemodynamic compromise の解消も言われており, おそらく再開通療法が成功すれば臨床的な効果はあると思われる。ただし長期的な stroke prevention に関しては報告がなく, 不明である。

2. 再開通療法成功率

ほとんどが成功した症例の case report であるが, 症例群での報告では 65~93.3% (35/54 例¹³⁾, 7/8 例¹⁵⁾, 14/15 例¹⁶⁾ である。手術手技の中で再開通療法が失敗した理由は wire crossing で真腔を確保できなかった, ということがすべてである。

3. 術後合併症

過去の報告では 86 例中 15 例の合併症が報告されている。うち 6 例は手術に関連した症候性の合併症であり, 脳底動脈閉塞 (死亡)¹⁰⁾, 術後低血圧での同側 minor stroke¹³⁾, blue toe syndrome¹²⁾, retinal hemorrhage¹⁵⁾, groin hematoma¹⁵⁾, pseudoaneurysm¹³⁾ など CAS で経験するものが多い。Dissection が 5 例と多いが, 全例無症候性である。そのほか再狭窄, wire crossing に伴う extravasation¹³⁾ や carotid cavernous fistula¹³⁾, 症状を伴わない画像上の脳梗塞が報告されている。

1) Dissection と perforation

解離は頭蓋内 petrous portion で多く, coronary stent 留置が必要となる。Perforation での extravasation の報告は頸部での軽微な出血を起こしたという 1 例だけ¹³⁾ であり, 冠動脈の慢性完全閉塞での 2.9% に比較すると少ない⁴¹⁾。いずれもほとんどが無症候性である。

2) Hyperperfusion (syndrome)

CTO-ICA に対する再開通療法が適応となる症例の多くは症候性の Powers stage II である。術前 CVR 低下がある症例では CEA 後の画像上の hyperperfusion が有意に起こりやすい⁴²⁾, 同様に CVR の低下した内頸動脈・中大脳動脈高度狭窄性病変に対する EC-IC bypass 後に hyperperfusion が 7/46 例に起こったとい

う報告⁴³⁾があり, 一般に Powers stage II の症例群での血流増加治療は hyperperfusion のリスクが高い。したがって, CTO-ICA の再開通療法でも hyperperfusion の発症リスクが高いことが予想され, いずれの報告でも血圧管理の重要性を強調している。しかし, 意外にも実際に hyperperfusion が発生したという報告は一例もない。これは厳重な周術期の血圧管理のためかもしれないが, 詳細な理由は今後検討に値する。

3) Restenosis と re-occlusion

22 例中 3 例 (13.6%) で 6 か月後の血管撮影で再狭窄 (うち 2 例で閉塞) が証明されたが全例無症候性であった。特に眼動脈血流がもともと逆流している症例では, 術後 1 か月のエコーでも正常化していなかった 2 例がともに閉塞した, と報告されている¹⁰⁾。詳細は記載ないため不明だが, 「閉塞しても無症状」と記載されており, 「無症候性の hemodynamic compromise 症例」を対象としていた可能性は否定できない。

考 察

COSS trial¹⁸⁾ の primary end points は 30 日以内の全ての脳卒中と死亡および 2 年以内の同側の虚血性脳卒中が対象となっていた。30 日以内に発生したイベントは両群とも同側の虚血性脳卒中のみであったが, 外科治療群で 14.3% と内科群の 2.0% よりも高かった。そのことが, 内科治療に EC-IC bypass を加えても 2 年間で同側虚血性卒中の再発リスクが下がらなかった, という結果に反映されたと思われる。外科治療群では血行動態の改善が証明されており, 手術が成功した症例ではその後の同側の虚血性卒中は 6.2% と内科治療群の 18.3% と比較して低く, 確かに脳梗塞発生予防効果があったものと思われる。

また, 同様の母集団を対象とし, 本邦で 1998 年 11 月 1 日から 2002 年 3 月 31 日まで登録が行われた JET study では「1) Rankin disability scale 3 以上の completed stroke, 2) 脳血管障害・循環器疾患による死亡, 3) 他の原因による死亡あるいは disabled (Rankin disability scale 3 以上), 4) 内科医の判断で外科的血行再建術に移行したもの」を primary end point として二年間の追跡期間を設定していたが, 現在のところ中間解析結果のみが報告²⁷⁾されている。そこでは両群とも 98 例ずつ割り付けられ, primary end point に達した症例数は, 平均追跡期間 15 か月で薬物療法 14

例(14.3%)、外科治療群5例(5.1%)と「Kaplan-Meier analysisで薬物療法群が外科治療群に比して有意に($p=0.046$)高い頻度でprimary end pointに達していた」、とのことである。詳細は不明だが同論文の「考察」のなかには「周術期合併症によるend pointはまったく認められていない」とも記されている。したがって、このように高い技術力と精密な周術期管理を行えば、外科治療による血行動態改善による予防効果がより一層高くなるだろう。

CTO-ICAに対する再開通療法では順行性の血流再開が起こる。このことが臨床転帰にどう反映されるかは推測の域をでないが、生理的な脳血行動態の回復が期待できることは、EC-IC bypassでの血流変化と比してより好ましいことであろう。したがって、CTO-ICAに対する再開通療法が成功すれば少なくともEC-IC bypassが成功した場合に得られるものと同等の治療効果があると仮定できる。

したがって、CTO-ICAに対する再開通療法の周術期合併症率をEC-IC bypass術よりも下げることができれば治療の正当性があるかもしれない。治療リスクの目安としては上述の14.3%よりも低い値で、できるだけCASの周術期合併症率として報告されている5.2%¹⁾に近づけるべきであろう。

今後の課題

現行の器具は頭蓋内専用ではなく、以下にあげのような機能に注意を払った器具の開発および改良が望ましい。すなわち頭蓋内アテローム硬化性病変に適した専用のステント(より小さい径で通過性のよいもの)、Protection device、穿孔しにくいがpushabilityのあるワイヤーなどの開発が望まれる。また、再開通しやすい条件としては、閉塞部位が分かっていること、閉塞からの時間経過が短いこと、病変長が短いことが挙げられるが、なかなかこれだけの好条件がそろえることは少ない。特に閉塞部位の同定は重要であり、そのためには他分野や先進的な医療の応用が望ましい。たとえば、血管走行に関しては3.0テスラのMRIを用いて3D turbo spin-echo T2-weighted techniqueにて表在大腿動脈の血管壁を描出し閉塞病変を同定するという報告⁴⁴⁾、頭蓋内動脈でもproton-density weighted high resolution MRIによって脳虚血急性期に椎骨脳底動脈の血管壁のplaqueを精密に撮影できたという報告⁴⁵⁾、病変性

質に関してはnanomedicineを応用してPlaque活動性をmolecular imagingできたという報告⁴⁶⁾、integrin-targeted paramagnetic nanoparticlesを導入して早期アテローム硬化性血管内の血管新生を非侵襲的に評価し効果的な病変targetingを行うという報告⁴⁷⁾などがCTO-ICAでも応用可能であろう。

結 語

血行動態障害を伴う症候性の内頸動脈閉塞症は脳梗塞再発のリスクが高く、効果的な治療方法はまだわかっていない。その中でCTO-ICAに対する再開通療法が行われるようになってきているが、閉塞病変同定が血管撮影での側副路での確認か、偶然閉塞前画像がある場合に限られるため、ほとんどの場合手技の難易度を決める病変性状(硬さ、長さ、位置)を術前には予測できず、技術的成功率もまだ改善の余地があるのが現状である。

CTO-ICAに対する再開通療法は依然challengingな手技であり十分な考慮が必要ではあるものの、複数の報告からも知られるように本邦では知見が集積されつつあり、もはや奇をてらった手技ではないと考えられる。特に病変を術前に血管外から描出できるようになれば治療適応は劇的に広がる可能性がある。今後病変性質の解明、様々な器具の承認のステップを踏み、周術期合併症をEC-IC bypassよりも下げることができればCASのような普遍的な手技となるかもしれない。

本論文に関して開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Brott TG, Hobson RW, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 11–23.
- 2) Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, et al. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 358: 1572–1579.
- 3) Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 1493–1501.
- 4) Panchoy SB, Boruah P, Ahmed I, et al. Meta-analysis of effect on mortality of percutaneous recanalization of coronary chronic total occlusions using a stent-based strategy. *Am J Cardiol* 2013; 111: 521–525.
- 5) Carnevale FC, De Blas M, Merino S, et al. Percutaneous endovascular treatment of chronic iliac artery occlusion. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2004; 27: 447–452.

- 6) Blum U, Gabelmann A, Redecker M, et al. Percutaneous recanalization of iliac artery occlusions: results of a prospective study. *Radiology* 1993; 189: 536–540.
- 7) Terada T, Yamaga H, Tsumoto T, et al. Use of an embolic protection system during endovascular recanalization of a totally occluded cervical internal carotid artery at the chronic stage. Case report. *J Neurosurg* 2005; 102: 558–564.
- 8) Bhatt A, Majid A, Kassab M, et al. Chronic total symptomatic carotid artery occlusion treated successfully with stenting and angioplasty. *J Neuroimaging* 2009; 19: 68–71.
- 9) Ishihara H, Sakai N, Kuroiwa T, et al. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for chronic total occlusion of intracranial carotid artery: a case report. *Interv Neuroradiol* 2006; 12: 263–268.
- 10) Kao HL, Lin MS, Wang CS, et al. Feasibility of endovascular recanalization for symptomatic cervical internal carotid artery occlusion. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 765–771.
- 11) Kobayashi N, Miyachi S, Hattori K, et al. Carotid angioplasty with stenting for chronic internal carotid artery occlusion: technical note. *Neuroradiology* 2006; 48: 847–851.
- 12) Komiyama M, Yoshimura M, Honnda Y, et al. Percutaneous angioplasty of a chronic total occlusion of the intracranial internal carotid artery. Case report. *Surg Neurol* 2006; 66: 513–518.
- 13) Lin MS, Lin LC, Li HY, et al. Procedural safety and potential vascular complication of endovascular recanalization for chronic cervical internal carotid artery occlusion. *Circ Cardiovasc Interv* 2008; 1: 119–125.
- 14) Shih YT, Chen WH, Lee WL, et al. Hybrid surgery for symptomatic chronic total occlusion of carotid artery: a technical note. *Neurosurgery* 2013; 73: onsE117–onsE123.
- 15) Shojima M, Nemoto S, Morita A, et al. Protected endovascular revascularization of subacute and chronic total occlusion of the internal carotid artery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 481–486.
- 16) Terada T, Okada H, Nanto M, et al. Endovascular recanalization of the completely occluded internal carotid artery using a flow reversal system at the subacute to chronic stage. *J Neurosurg* 2010; 112: 563–571.
- 17) Thomas AJ, Gupta R, Tayal AH, et al. Stenting and angioplasty of the symptomatic chronically occluded carotid artery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 168–171.
- 18) Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL, et al. Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial. *JAMA* 2011; 306: 1983–1992.
- 19) Thiele BL, Young JV, Chikos PM, et al. Correlation of arteriographic findings and symptoms in cerebrovascular disease. *Neurology* 1980; 30: 1041–1046.
- 20) Hankey GJ, Warlow CP. Prognosis of Symptomatic Carotid Artery Occlusion. An Overview. *Cerebrovasc Dis* 1991; 1: 245–256.
- 21) Klijn CJ, Kappelle LJ, Tulleken CA, et al. Symptomatic carotid artery occlusion. A reappraisal of hemodynamic factors. *Stroke* 1997; 28: 2084–2093.
- 22) Derdeyn CP, Grubb RL, Powers WJ. Cerebral hemodynamic impairment: methods of measurement and association with stroke risk. *Neurology* 1999; 53: 251–259.
- 23) Grubb RL, Derdeyn CP, Fritsch SM, et al. Importance of hemodynamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion. *JAMA* 1998; 280: 1055–1060.
- 24) Kuroda S, Houkin K, Kamiyama H, et al. Long-term prognosis of medically treated patients with internal carotid or middle cerebral artery occlusion: can acetazolamide test predict it? *Stroke* 2001; 32: 2110–2116.
- 25) Powers WJ, Derdeyn CP, Fritsch SM, et al. Benign prognosis of never-symptomatic carotid occlusion. *Neurology* 2000; 54: 878–882.
- 26) Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet* 2014; 383: 333–341.
- 27) JET Study Group. Japanese EC-IC Bypass Trial (JET Study) : 中間解析結果 (第二報). 脳卒中の外科 2002; 30: 434–437.
- 28) Paty PS, Adeniyi JA, Mehta M, et al. Surgical treatment of internal carotid artery occlusion. *J Vasc Surg* 2003; 37: 785–788.
- 29) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445–453.
- 30) Mazighi M, Tanasescu R, Ducrocq X, et al. Prospective study of symptomatic atherothrombotic intracranial stenoses: the GESICA study. *Neurology* 2006; 66: 1187–1191.
- 31) 脳卒中合同ガイドライン委員会. 脳卒中ガイドライン 2009. 第1版, 東京, 協和企画, 2009, 126–127.
- 32) Settakis G, Lengyel A, Molnár C, et al. Transcranial Doppler study of the cerebral hemodynamic changes during breath-holding and hyperventilation tests. *J Neuroimaging* 2002; 12: 252–258.
- 33) Vos JA, van den Berg JC, Ernst SM, et al. Carotid angioplasty and stent placement: comparison of transcranial Doppler US data and clinical outcome with and without filtering cerebral protection devices in 509 patients. *Radiology* 2005; 234: 493–499.
- 34) Matsumoto S, Nakahara I, Higashi T, et al. Near-infrared spectroscopy in carotid artery stenting predicts cerebral hyperperfusion syndrome. *Neurology* 2009; 72: 1512–1518.
- 35) Pennekamp CW, Immink RV, den Ruijter HM, et al. Near-infrared spectroscopy can predict the onset of cerebral hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34: 314–321.
- 36) Pennekamp CW, Moll FL, De Borst GJ. Role of transcranial Doppler in cerebral hyperperfusion syndrome. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2012; 53: 765–771.
- 37) Spearman MP, Jungreis CA, Wechsler LR. Angioplasty of the occluded internal carotid artery. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1791–1796.
- 38) Finklestein S, Kleinman GM, Cuneo R, et al. Delayed stroke following carotid occlusion. *Neurology* 1980; 30: 84–88.
- 39) Parodi JC, Rubin BG, Azizzadeh A, et al. Endovascular treatment of an internal carotid artery thrombus using reversal

- of flow: a case report. *J Vasc Surg* 2005; 41: 146–150.
- 40) Stone GW, Colombo A, Teirstein PS, et al. Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: procedural techniques, devices, and results. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 66: 217–236.
- 41) Patel VG, Brayton KM, Tamayo A, et al. Angiographic success and procedural complications in patients undergoing percutaneous coronary chronic total occlusion interventions: a weighted meta-analysis of 18,061 patients from 65 studies. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6: 128–136.
- 42) Ogasawara K, Yukawa H, Kobayashi M, et al. Prediction and monitoring of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy by using single-photon emission computerized tomography scanning. *J Neurosurg* 2003; 99: 504–510.
- 43) Teo K, Choy DK, Lwin S, et al. Cerebral hyperperfusion syndrome after superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass for severe intracranial steno-occlusive disease: a case control study. *Neurosurgery* 2013; 72: 936–942.
- 44) Zhang Z, Fan Z, Carroll TJ, et al. Three-dimensional T2-weighted MRI of the human femoral arterial vessel wall at 3.0 Tesla. *Invest Radiol* 2009; 44: 619–626.
- 45) Kim YS, Lim SH, Oh KW, et al. The advantage of high-resolution MRI in evaluating basilar plaques: a comparison study with MRA. *Atherosclerosis* 2012; 224: 411–416.
- 46) Winter PM, Morawski AM, Caruthers SD, et al. Molecular imaging of angiogenesis in early-stage atherosclerosis with alpha(v)beta3-integrin-targeted nanoparticles. *Circulation* 2003; 108: 2270–2274.
- 47) Winter PM, Neubauer AM, Caruthers SD, et al. Endothelial alpha(v)beta3 integrin-targeted fumagillin nanoparticles inhibit angiogenesis in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2103–2109.
- 48) 太田剛史, 高橋 潤. バルーン閉塞試験のピットフォール. 小川 彰編: 脳神経検査のグノーティ・セアウトン Part2, 第1版, 東京, 株式会社シナジー, 2010, 54–58.

JNET 8:3–13, 2014

要 旨

【目的】症候性の慢性内頸動脈閉塞症に対して血管内治療での再開通療法が試みられるようになってきており, その手術難易度や治療効果について総説する. 【方法】現在までの報告で示されている適応, 治療方法の詳細などを自験例の詳細を加えてレビューし, 将来の展望を考察した. 【結語】近年の報告では血行動態障害を伴う症例において高い予防効果が期待できそうである. 今後専用器具の開発, 病変性質の解明, 画像診断の進歩などの要因により治療機会が大きく広がる可能性がある. 【結論】近い将来, 症候性の慢性内頸動脈閉塞症に対する治療として, 血管内治療による再開通療法が主な選択肢のひとつとなる可能性がある.