無症候性頸部内頸動脈狭窄症に対するステント留置術

増尾 修¹, 寺田 友昭², 中村 善也¹, 津浦 光晴³
松本 博之⁴, 津本 智幸², 山家 弘雄², 森脇 宏⁵
西口 孝⁶, 木戸 拓平¹, 板倉 徹²

Clinical Results of Carotid Stenting for Asymptomatic Carotid Stenosis

Osamu MASUO, M.D.,¹ Tomoaki TERADA, M.D.,² Yoshinari NAKAMURA, M.D.,¹
Mitsuharu TSUURA, M.D.,³ Hiroyuki MATSUMOTO, M.D.,⁴ Tomoyuki TSUMOTO, M.D.,²
Hiroo YAMAGA, M.D.,² Hiroshi MORIWAKI, M.D.,⁵ Takashi NISHIGUCHI, M.D.,⁶
Takuhei KIDO, M.D.,¹ and Toru ITAKURA, M.D.²

Departments of Neurosurgery, ¹Wakayama Rosai Hospital, ²Wakayama Medical Univeristy, ³Japanese Red Cross Society Wakayama Medical Center, ⁴Naga Hospital, Wakayama, ⁵Hidaka General Hospital, Gobo, and ⁶Hashimoto Municipal Hospital, Hashimoto, Japan

Summary: We have performed carotid artery stenting (CAS) for 327 patients with ICA stenosis in our institutes using various embolic protection devices since 1997. After establishment of embolic protection methods in 1999, we have performed CAS for 114 asymptomatic carotid stenosis of more than 60%, according to the criteria of ACAS trial.

In this paper, we report our initial results (perioperative complication, morbidity/mortality at 30 days after CAS, changes in stenosis ratio), rate of re-stenosis, and midterm results in cases followed more than 3 years after CAS. The mean preoperative stenosis ratio, 75.6%, remarkably decreased to 5.6% after CAS. The morbidity/mortality rate at 30 days after CAS was 0.8% (1/114 cases). In 22 cases, followed up more than 3 years after CAS, no ipsilateral ischemic stroke was encountered.

CAS for asymptomatic carotid stenosis is an effective and safe treatment to alleviate stenosis and prevent future ischemic stroke as well as carotid endarterectomy (CEA). Randomized controlled trials, based on the natural history of carotid stenosis, are needed in the near future to establish the indication of CAS for asymptomatic carotid stenosis.

Key words:

- asymptomatic carotid stenosis
- stenting
- clinical result

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 34: 328-333, 2006

はじめに

頸動脈ステント留置術 (Carotid Stenting; CAS) は、1990 年半ばより頸動脈内膜剥離術 (CEA; Carotid Endar-

terectomy) に代わる治療法として出現し、ステントや末梢塞栓の防止を目的とするプロテクションデバイスの発達に伴う治療成績の向上とともに急速に普及しつつある¹⁾⁶⁾⁸⁾⁹⁾¹¹⁻¹⁴⁾¹⁷⁾。さらに CEA と CAS との治療比較のた

¹和歌山労災病院 脳神経外科, ²和歌山県立医科大学 脳神経外科, ³日本赤十字和歌山医療センター 脳神経外科, ⁴公立那賀病院 脳神経外科, ⁵国保日高総合病院 脳神経外科, ⁶橋本市民病院 脳神経外科 (受稿日 2005.10.5) (脱稿日 2006.1.12) [連絡先: 〒640-8505 和歌山県和歌山市古屋 435 和歌山労災病院 脳神経外科 増尾 修] [Address correspondence: Osamu MASUO, M.D., Department of Neurosurgery, Wakayama Rosai Hospital, 435 Koya, Wakayama 640-8505, Japan]

めの大規模臨床試験も現在進行中であり、すでにCASの優位性を証明したものもある¹⁶⁾¹⁸⁾。しかしそのほとんどが症候性もしくはCEA高危険群のみであり、無症候性病変に対するCASにおいては、その適応についても施設間でさまざまである。本論文では、われわれの施設での無症候性病変の適応と初期、中期成績また今後の課題について述べる。

対象と方法

われわれの施設では1997年より頸部内頸動脈狭窄症に対してステント留置術を導入し、当初は、全身麻酔およびCEA高危険群のみを適応としていたが、プロテクションデバイスが確立された1999年より無症候性もその適応とし、現在では、症候性、無症候性ともに原則として60%以上の狭窄を有するものをCAS第1選択としている。対象は1997年から2004年12月までに当科および関連施設でCAS施行された327症例のうち無症候性病変114例である。平均年齢は68.7歳、術前平均狭窄率は75.6%であった。一方症候性病変は213症例で、平均年齢は69.1歳、平均狭窄率は81.5%であった。これらの症例に対しての初期治療効果(狭窄率の改善度、合併症の有無、術後1カ月でのmorbidity/mortality)、また術後3年を経過した22症例について、中期治療効果(治療側の虚血症状出現の有無)を検討した。

術前管理：周術期の血栓塞栓合併症を防ぐため、少なくとも2週間前より抗血小板剤2剤(aspirin 100mg/日とticlopidine 200mg/日またはcilostazol 200mg/日)を投与した。

術前検査：術前検査は術中もしくは術後の合併症回避のための危険因子把握のために重要であり、血液検査、血管撮影、頸動脈エコー、脳血流検査は必須としている。

治療手技：原則として局所麻酔下に経大腿動脈アプローチで行った。血管撮影や頸動脈エコーで、狭窄部の性状や前後の血管の走行を把握し、塞栓予防デバイス、治療手技を決定し、その上で片側か両側大腿穿刺のどちらで行うかを決定する。塞栓予防デバイスは、全例でblocking balloon catheter system (BBCS), PercuSurge (PS), Parodi antiembolic system (PAES), そしてフィルターデバイスであるMintcatch IIのうちいずれかを使用しているが、最近は主としてPercuSurgeを使用している。

通常、まずシース挿入後に全身ヘパリン化を行い、親カテーテルを総頸動脈に留置する。狭窄末梢部にprotection用のバルーンを挿入したうえで前拡張を行う。前拡張は主として末梢血管径に同等のサイズのPTAバルーンで約30秒かけて加圧し、6-8気圧で約30秒間の拡張を行う。徐脈や低血圧を生じる症例では、適宜硫酸アトロピン0.5mg

をすみやかに静脈投与する。その後狭窄部位を十分カバーするようにステントを留置し、protection下に貯留している栓子を吸引、さらに外頸動脈に洗い流す。拡張不十分な症例は必要に応じて後拡張を追加している。

BBCS¹¹⁾¹²⁾¹⁴⁾, PS¹³⁾, PAES⁶⁾の方法については、すでに当科より紹介されているので割愛するが、機材の選択は、狭窄病変の形状に応じて選択しており、PAESは血栓を伴った病変や偽閉塞性病変など狭窄部を通過させる際に、distal embolismを起こす可能性が高い病変で使用している。Mintcatch IIは、発売後まだもないため、当科では試験的使用のみとしており、狭窄の程度が高度でなく、前後の血管が屈曲していない症例に使用している。

術後管理：術後は24時間持続でヘパリンまたはアルゴドロバンの投与を行った。また術後2-5日の間でDWI(diffusion weighted image; 拡散強調画像)を施行し、末梢塞栓の有無を確認した。

結 果

ステント留置術数の推移

Fig. 1は和歌山医大および関連施設における年毎の頸動脈ステント留置術の推移を示したものである。CASを導入した1997年当初は、症候性かつCEA高危険群のみをその適応としていたが、2000年に頸動脈狭窄症に対してステント第1選択としてから以降、その数も増加してきている。無症候性症例についても徐々に増加していたが、2004年やや減少した。これは適応を後述の理由でやや絞った結果と思われる。一方2001年以降、CASが選択されずにCEAが選択された無症候性病変が5例あった。内訳は60歳未満の若年者で、かつ低位狭窄病変のためCEAが比較的容易と考えられた3症例、またproximal protectionが

Fig. 1 Change of numbers for CAS at Wakayama prefecture.

Table 1 Clinical results of CAS for asymptomatic and symptomatic carotid stenosis

	無症候性 114 症例	症候性 213 症例
平均年齢	68.7 歳	69.1 歳
術前狭窄率	76.7%	81.2%
術後狭窄率	5.6%	5.5%
合併症	1/114 (0.8%)	12/213 (5.6%)
虚血性合併症	0	9
症候性塞栓性	0	5/9
過灌注症候群	1	1
コレステロール塞栓	0	2
Morbidity (術 30 日後)	1	5
major	0	2
minor	1	3
Mortality (術 30 日後)	0	2
Morbi/mortality	1/114 (0.8%)	7/213 (3.2%)
再狭窄	3	5
虚血症状出現症例 (術 3 年以上)	0/22	1/73

確立されていない時期での、血栓を伴った狭窄性病変で、distal protection では狭窄部通過時に末梢塞栓をきたす可能性が高いと判断された 1 症例、大動脈弓からのアクセスルートに問題があった 1 症例であった。

初期治療成績

無症候性病変 (114 症例、平均年齢 68.7 歳) では術前平均狭窄率は 76.7% であり術後 5.6% に改善した (Table 1)。一方症候性病変 (213 症例、平均年齢は 69.1 歳) では術前平均狭窄率は 81.2% であり、5.5% に改善しており、術前狭窄率はやや症候性で高かったものの、術後残存狭窄率はほぼ同等であった。

Protection Device

無症候性狭窄病変に対しては、全例でいずれかのプロテクションデバイスを使用している。内訳は後拡張のみで BBCS を使用 (13 例)、前拡張、後拡張ともに BBCS 使用 (23 例)、PercuSurge 使用 (71 例)、PAES 使用 (3 例)、Mintcatch II (4 例) であった。時代の変遷とともにそのデバイスも変化してきているが、現在では主として PercuSurge を使用している。

周術期合併症

Table 1 に周術期合併症、再狭窄、術 3 年以上経過した症例での虚血症状出現数を示している。症候性塞栓性合併症については、症候性狭窄性病変 213 例中 5 例で認めた

(うち 3 例は protection device は使用していなかった) のに対し、無症候性病変では、症候性塞栓性合併症は認めなかった。無症候性狭窄性病変では、術 30 分後に hyperperfusion による痙攣、脳出血をきたし、軽度右片麻痺を後遺した症例を 1 例経験した。術 30 日後の morbidity/mortality は 114 症例中、先述した hyperperfusion の症例 1 例であり、0.8% であった。

中期治療結果

術後 3 年を経過した 22 症例のうち患側の虚血症状をきたした症例はなく 0% であった。なお症候性病変では、ステント留置 5 年後に患側中大脳動脈閉塞をきたし、左片麻痺を後遺した 1 例を経験している。

代表症例呈示

〈症例 1〉74 歳、男性。

心房細動による脳塞栓 (左中大脳動脈閉塞) で当院を救急受診された。血栓溶解療法で神経学的に後遺症なく回復されたが、その際に右内頸動脈が仮性閉塞であることが判明したため (Fig. 2A)、ステント留置術を予定とした。右内頸動脈撮影では、狭窄部は不整であり、PercuSurge では通過困難と考え、PAES による proximal protection 下で行うこととした。右大腿動脈、左大腿静脈にそれぞれ 11Fr., 5Fr. シースを挿入し、全身ヘパリン化のうえ、親カテーテルである LILAC を右総頸動脈に留置した。さらに上甲状腺動脈とともに外頸動脈を CATTLEYA で閉塞させ、reverse flow が得られていることを確認したうえで、Choise PT (Boston Scientific) を末梢に挿入し、これを軸に Amiia (Cordis, Johnson&Johnson) 4.0 mm×3 cm で前拡張を行い (Fig. 2B)、その後 Precise (Cordis, Johnson&Johnson) 9 mm×4 cm を留置した。その後の IVUS で一部拡張不十分であったので、Amiia 4.5 mm×2 cm にて後拡張を加えた。術後の血管撮影 (Fig. 2C) では、十分な拡張が得られ、術後の DWI でも高吸収域は認めなかった。

〈症例 2〉74 歳、男性。

上肢血圧の左右差 30 mmHg あるとのことで当科紹介された。血管撮影で左鎖骨下動脈狭窄 (70%) と同時に右内頸動脈狭窄 (80%) (Fig. 3A) がみつかった。まず症候性の鎖骨下動脈狭窄症に対して Palmaz ステント (Cordis, Johnson&Johnson) を留置し、後日無症候性の頸動脈狭窄症に対してステント留置術を予定した。右大腿動脈に 9Fr. Brite tip を留置し、PercuSurge による distal protection 下で Savvy (Cordis, Johnson&Johnson) 4.5 mm×4 cm で前拡張したのち、SMARTer (Cordis, Johnson&Johnson) 8 mm×6 cm を留置した。術後の血管撮影 (Fig. 3B) では、十分な拡張が得られ、術後の DWI でも高吸収

Fig. 2 A: Right carotid angiogram shows right ICA near occlusion.
B: Pre-dilatation using Parodi/Anti-embolic system
C: Right carotid angiogram after CAS demonstrates sufficient dilatation.

Fig. 3 A: Right carotid angiogram shows 70% stenosis at carotid cervical portion.
B: Right carotid angiogram after CAS demonstrates to alleviate stenosis.

域は認めず，神経脱落症状なく退院された。

考 察

頸部内頸動脈狭窄症に対するステント留置術は，頸動脈内膜剥離術 (Carotid Endarterectomy; CEA) に代わる治療法として，1990 年半ばより相次いでその有効性を示す報

告がなされた¹⁾⁶⁾⁸⁾⁹⁾¹¹⁻¹⁴⁾¹⁶⁻¹⁸⁾。またその治療成績も，自己拡張型ステントや塞栓予防デバイスの開発により格段に向上している。1997 年より開始された Wholey ら¹⁵⁾ による World wide registry からの最新報告によると CAS を施行された 12392 症例において，残存狭窄が 30% 未満の technical successful rate は 98.9% と高く，また手技に伴

う合併症率は3.98%であった。さらにその中で塞栓予防デバイスを用いた4221症例に限れば2.23%とさらに良好な結果が示されており、CEAの内科的治療に対する優位性を保つための周術期合併症率をすでに下回っていることが示されている。また術後3年経過症例での患側脳梗塞の出現率は1.7%と良好であった^{15) 16)}。またCEAとCASとを比較する種々の大規模なランダム化試験も現在進行中であり、すでにCASの優位性を示したものもある。SAPPHIRE studyでは症候性で50%以上、無症候性で80%以上のCEA高危険群を対象としたランダム化試験であるが、治療合併症(30日以内の脳梗塞、死亡、心筋梗塞および1年以内の患側脳梗塞の出現)がCASは12.2%、CEAは20.1%であり、有意差をもってCASの優位性が示され、同時に1年以内の再狭窄に対する再治療率においてもCASの優位性も示された¹⁷⁾。当初CEA高危険群を対象に始められたCASであるが、前述したランダム化試験をもとに今後も大いに発展していく可能性がある。

一方で無症候性病変については、現時点では厳密な適応基準がなく、CEAの適応に準じるのが一般的である。無症候性病変におけるCEAの優位性が証明されたACAS⁴⁾に準じて狭窄率60%以上とする施設と、AHAのガイドライン⁷⁾に従って狭窄率80%以上とする施設があり、われわれは末梢塞栓防止デバイスが確立された1999年以降、原則として前者を適応基準としてきた。ただし最近は、中等度の狭窄(60-70%)の症例に対しては、潰瘍を伴っているなど、脳卒中発症のriskが高いと思われる症例に限っている。またわれわれの施設では、周術期合併症で最も問題とされる血栓塞栓合併症を予防するために、画一的な手技、器材にこだわらず、個々の症例の狭窄度、狭窄部の屈曲の程度、性状を十分把握したうえでprotection deviceを含めた各種器材の選択について術前に十分な検討を行っている。その結果、われわれの経験した無症候性114症例の結果では周術期合併症は術後hyperperfusionによる脳出血をきたした1例のみであり、幸いにも血栓塞栓合併症はなかった。また3年経過した22症例においても患側に脳梗塞をきたした症例は認めなかった。Brooksらは、無症候性である43症例で、5例に術後徐脈、低血圧が出現したものの、神経学的に後遺症を起こしたものは0であったと報告している²⁾。またSherifらの報告では70%以上の無症候性頸動脈狭窄病変患者421例で、7%とやや高めの周術期合併症であった¹⁰⁾。自験例の結果や前述した各報告をみても、無症候性頸動脈狭窄症に対するCASの治療成績は、CEAと少なくとも同等あるいはより良いと考えられる。さらにCEAに比して通常全身麻酔を必要としないこと、頸部切開が必要なく患者にとって低侵襲であること、他部位の血管性病変も場合により同時治療が可能な

ことなどのアドバンテージを考慮すれば、CASが今後無症候性頸動脈狭窄症の治療においても主役となる可能性は大いにあると考えられる。さらに日進月歩で進歩を遂げているデバイスにより当初CEAを選択されていた症例も現在ではCASでも対応できるようになっており、現時点でわれわれは前拡張で十分に拡張を得られない全周性石灰化を伴った狭窄病変および頸動脈へのアクセスが困難な症例をCEAの適応と考えている。

また無症候性頸動脈狭窄症のnatural historyについての論文が近年になり散見されるようになったが^{3) 5)}、Inzitariらは、狭窄率が高度になるに比例して脳卒中発生危険度も上がるとしているものの、その脳卒中の内訳は45%がラクナ梗塞または心原性塞栓であったとしている⁵⁾。つまり実際の頸動脈病変との関連性が薄いと考えられる脳卒中が含まれているがために、CEAにおける有益性が過大評価されているとしている。つまり抗血小板療法を中心とした内科的治療でも予後は十分良いものであるということである。さらにその内科的治療においても抗血小板剤だけでなく、各種降圧剤、スタチン製剤などを加えた“best medical treatment”がCEAに対するrandomized trialが相次いで報告された時代に比して格段に進歩している³⁾。実際に2004年、米国で頸動脈狭窄症に対してCASが認可されたが、SAPPHIREに準じて無症候性病変に対しての適応は80%以上狭窄との制限がなされた。Sherifらも80%以上狭窄の無症候性頸動脈狭窄症のみにCASの利益があると報告している¹⁰⁾。

ここ数年においても、protection deviceやステントなど器材の進歩はめざましいものがあり、今後CASの症例数増加だけでなく治療成績の向上も大いに期待できるが、狭窄度に応じた脳卒中出現率を含めた自然経過、さらに現時点での“best medical treatment”での内科的治療とCASを施行した症例との比較するようなRCTが今後必要と考えられる。

結 語

無症候性頸部内頸動脈狭窄症に対するステント留置術の治療成績は良好であり、脳梗塞予防という点からも有効性が示された。今後は自然経過をふまえたうえでのRCTが必要であり、治療適応の確立が課題である。

文 献

- 1) Albuquerque FC, Teitelbaum GP, Lavine SD, *et al*: Balloon-protected carotid angioplasty. *Neurosurgery* 46: 918-923, 2000
- 2) Brooks WH, McClure RR, Jones MR, *et al*: Carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy for treatment of asymptomatic carotid stenosis: a randomized trial in a community hospital. *Neurosurgery* 54: 318-325,

2004

- 3) Coccheri S: Asymptomatic carotid stenosis: natural history and therapeutic implications. *Pathophysiol Haemost Thromb* 33: 298-301, 2003
- 4) Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 273: 1421-1428, 1995
- 5) Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, *et al*: The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal-carotid-artery stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 342: 1693-1700, 2000
- 6) 増尾 修, 寺田友昭, 中村善也, ほか: 頸部内頸動脈狭窄症に対するステント留置術—治療手技での工夫と治療成績—, 脳卒中の外科 33: 244-248, 2005
- 7) Moore WS, Barnett HJ, Beebe HG, *et al*: Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from the ad hoc Committee, American Heart Association. *Stroke* 26: 188-201, 1995
- 8) Phatouros CC, Higashida RT, Malek AM, *et al*: Carotid artery stent placement for atherosclerotic disease: rationale, technique, and current status. *Radiology* 217: 26-41, 2000
- 9) Roubin GS, New G, Iyer SS, *et al*: Immediate and late clinical outcomes of carotid artery stenting in patients with symptomatic and asymptomatic carotid artery stenosis: a 5-year prospective analysis. *Circulation* 103: 532-537, 2001
- 10) Sherif C, Dick P, Sabeti S, *et al*: Neurological outcome of conservative versus endovascular treatment of patients with asymptomatic high-grade carotid artery stenosis: a propensity score-adjusted analysis. *J Endovasc Ther* 12: 145-155, 2005
- 11) 寺田友昭, 津浦光晴, 松本博之, ほか: 頸部内頸動脈狭窄症に対する血管内治療の実際. 脳卒中の外科 30: 75-82, 2002
- 12) Terada T, Tsuura M, Matsumoto H, *et al*: Results of endovascular treatment of internal carotid artery stenosis with a newly developed balloon protection catheter. *Neurosurgery* 53: 617-625, 2003
- 13) 寺田友昭, 津浦光晴, 松本博之, ほか: 頸部内頸動脈狭窄症に対する血管内治療の基本手技. 脳外誌 13: 126-133, 2004
- 14) 津浦光晴, 寺田友昭, 松本博之, ほか: 頸部内頸動脈狭窄症に対するステント留置術の治療成績. 脳卒中の外科 31: 129-133, 2003
- 15) Wholey MH, Wholey M, Mathias K, *et al*: Global experience in cervical carotid artery stent placement. *Cathet Cardiovasc Intervent* 50: 160-167, 2000
- 16) Wholey MH, Al-Mubarek N, Wholey MH: Updated review of the global carotid artery stent registry. *Cathet Cardiovasc Intervent* 60: 259-266, 2003
- 17) Yadav JS, Stygall J, Lunn S, *et al*: Elective stenting of the extracranial carotid arteries. *Circulation* 95: 376-381, 1997
- 18) Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, *et al*: 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