特別寄稿

頭蓋内狭窄病変に対する抗血栓療法と脳血管内治療

植田 敏浩

Antithrombotic Therapy and Endovascular Therapy for Atherosclerotic Intracranial Stenosis

Toshihiro UEDA, M.D.

Department of Neuroendovascular Therapy, Stroke Center, Tokyo Saiseikai Central Hospital, Tokyo, Japan

Summary: Atherosclerotic intracranial stenosis is a common etiology for ischemic stroke and TIA in Japan. The natural history of intracranial stenosis is poorer than that of patients with extracranial stenosis, with annual stroke rates that approximate 5% to 15%. There are no conclusive answers about the best medical treatment of intracranial stenosis. Retrospective data suggest that long-term anticoagulation with warfarin is more effective than antiplatelet therapy. However, recent data of a randomized prospective study suggest that aspirin rather than warfarin should be used to treat intracranial stenosis, because warfarin was associated with significantly higher rates of adverse events and provided no benefit over aspirin. Patients with symptomatic intracranial stenosis who fail antithrombotic therapy appear to have a high incidence of subsequent cerebral ischemic events. The optimal treatment strategy for patients with this disease remains undetermined.

Intracranial balloon angioplasty and stenting has recently been proposed as a promising treatment for patients with ongoing cerebral ischemic events despite standard medical therapy. The success rates of angioplasty alone and stent-assisted angioplasty have been reported to be approximately 85% and 95%, respectively. The complication rates of these procedures have been reported to be approximately 15%. Despite the recent advances in technology and experience, there are potential technical problems with the procedure, including dissection, vessel rupture, acute closure, elastic recoil, perforator occlusion, distal embolism, in-stent thrombosis, and hemorrhage due to hyperperfusion. Currently the efficacy of endovascular therapy versus medical therapy for patients with symptomatic intracranial stenosis has not been compared in a randomized prospective trial. Therefore, for symptomatic patients with a severe intracranial stenosis who have failed medical therapy, balloon angioplasty with or without stenting should be considered. Patients who have an asymptomatic intracranial arterial stenosis should first be counseled regarding optimizing medical therapy.

There is insufficient evidence to make definitive recommendations regarding endovascular therapy in asymptomatic patients with severe intracranial atherosclerosis.

Key words:

- angioplasty
- stenting
- intracranial stenosis
- atherosclerosis

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 35: 73–82, 2007

はじめに

頭蓋内脳動脈における動脈硬化性狭窄病変は、本邦をはじめとしたアジア人に多いとされ、脳梗塞を生じる原因として主要なものの1つである。特に最近では、高血圧、高脂血症、糖尿病などを基礎疾患としたアテローム血栓性脳梗塞の増加と、magnetic resonance angiography (MRA) や経頭蓋超音波(transcranial Doppler: TCD)などの低侵襲な検査によって診断が容易となり、本疾患に対する注目度も高まっている。しかしいまだに多くの解決されていない疑問点がある³¹⁾。すなわち、頭蓋内狭窄病変の自然歴、best medical treatmentとは何か、medical treatmentやangioplasty/stentingの有効性と危険性、各治療方法の長期成績、さらにはstrokeをきたしやすいsubgroupなども解明されていない。

そこで本稿では、本疾患の自然歴、頻度、特徴などについてこれまでの報告をまとめ⁹⁾¹⁹⁾、さらに抗血栓療法と最近進歩してきた脳血管内治療についての現状と展望を解説する。

頭蓋内狭窄病変の特徴

頭蓋内動脈硬化性病変によるstrokeは、米国では年間約90万人の全stroke患者の中で、約7-9万人(7.8-10%)と報告されている³¹⁾。また頭蓋内脳血管の狭窄病変は、脳血管撮影を基にした報告では、stroke患者の5-23%に発見されたという²⁰⁾。人種では、アジア系、黒人、ヒスパニック系に多いとされる⁵⁷⁾⁷⁶⁾。危険因子としては、冠動脈疾患と同様に、高血圧、高脂血症、糖尿病および喫煙などがあげられる⁷⁾²²⁾³¹⁾。

本邦における報告では、2005年脳卒中データバンクによると、脳梗塞登録患者9127人中頭蓋内脳血管狭窄を有する患者の割合は、軽度狭窄7.1%、中等度狭窄5.1%、高度狭窄6.7%で合計18.9%と高率であった³⁰⁾。病型別の頭蓋内脳血管狭窄の頻度は、ラクナ梗塞では15.8%、アテローム血栓性梗塞では44.4%、アテローム血栓性塞栓では43.5%、心原性塞栓では12.6%、TIAでは19.2%であった。また頭蓋内外の脳血管狭窄病変の程度と入院時重症度との関連も指摘され、血管病変が正常か軽度の場合には半数がmodified Rankin scale (mRS)が0-2の介助不要であったが、狭窄が高度になると重症化していた。さらに狭窄の程度と退院時転帰をみると、血管病変が正常か軽度の場合には73%がmRS 0-2の介助不要レベルにまで回復した。この割合は、軽度狭窄では64%、中等度狭窄で61%、高度狭窄で53%、閉塞で35%と減少していた。

脳梗塞発症の機序

頭蓋内狭窄病変による脳梗塞発症機序にはいくつかの報告がある。1) plaque rupture, intraplaque hemorrhageあるいはplaqueの成長などによる狭窄部位での血栓性閉塞、2) 頭蓋内外の主幹動脈よりのartery-to-artery embolism、3) 低血圧などの血行動態の変動によって生じるhemodynamic infarction、4) plaqueの成長によるperforating arteriesの閉塞などが考えられる¹⁷⁾。

NaritomiらによるMCA狭窄における¹³³Xe-SPECTによる研究では、50%狭窄では血流低下はなく、75%以上狭窄にてhemodynamic crisisが生じて大きな梗塞が起こる危険性が高まるとされた⁵¹⁾。またMCA領域の梗塞タイプを検討した報告では、MCAの軽度狭窄の場合には穿通枝梗塞約70%を占めるのに対して、高度狭窄では40%が皮質梗塞を示すという³⁴⁾。

一方、狭窄部位よりのdistal embolismによる脳梗塞の発症については、MCA狭窄例ではautopsyにて証明されている⁴²⁾。さらに最近では、TCDを用いて狭窄部位の遠位部のmicroembolic signals (MES)を検出する報告が散見される。Seguraらは、症候性MCA狭窄の25%は半年後に狭窄が消失することより、これらの症例では塞栓性の機序が考慮されると報告した⁵⁹⁾。またMCAにおけるMESは、脳梗塞発生の急性期では検出されるが、慢性期では検出されないという⁶⁰⁾。

脳梗塞発症率

頭蓋内狭窄病変を有する患者の年間脳梗塞発症率は、およそ3%から15%までの報告がある³⁻⁵⁾¹⁴⁾¹⁵⁾²⁶⁾⁴¹⁾⁴⁸⁾⁵³⁾⁶⁴⁾⁷⁵⁾。しかしこれらの報告はほとんどretrospective studyであり、狭窄の診断方法、対象患者、症候性か無症候性か、さらに経過観察期間もさまざまである。主要血管別に年間脳梗塞発症率をみると、すべての領域の脳梗塞発症率と狭窄病変側の脳梗塞発症率は、それぞれ内頸動脈(internal carotid artery: ICA)サイフォン部では4-12%と3-8%、中大脳動脈(middle cerebral artery: MCA)では4-13%と3-8%、椎骨動脈(vertebral artery: VA)では4-13%と3-8%、脳底動脈(basilar artery: BA)では3-15%と2.5-11%と報告されている。症候性MCA狭窄49例を平均2年間観察した最近の報告では、26.5%に脳梗塞再発を認め、37%は転帰不良であったとされる⁶⁸⁾。

一方、WASID studyでは内科的治療を行った症候性の50%以上のBAまたはVA狭窄症例でもほぼ同様な結果であり、平均20カ月の経過観察期間中に、22%がなんらかのstrokeを生じ、15%が狭窄血管の支配領域の生じ、10%が死亡していた⁷⁴⁾。狭窄血管別にみると、すべての

領域の脳梗塞発症率と狭窄病変側の脳梗塞発症率は、それぞれVAでは13.7%と7.8%, BAでは15%と10.7%, 後大脳動脈と後下小脳動脈ではともに6%と報告されている。また Qureshiらの102例のVA-BA狭窄の報告では、stroke-free survival rateは1年で76%, 5年では48%とされ、転帰不良の独立した因子としては高齢者と抗血栓療法を施行していないことであった⁵⁴⁾。

狭窄の自然経過

頭蓋内脳血管狭窄病変について画像診断によって自然経過を調べた報告は少ない。脳血管撮影によるAkinsらの報告(平均観察期間27カ月)は、21例45血管の平均50%の頭蓋内脳血管狭窄を経過観察したものであり、progression 40%, stable 40%, regression 20%とされている¹⁾。

TCDによって狭窄を評価した研究では、症候性MCA狭窄40例を平均27カ月観察したArenillasらの報告がある³⁾。その結果は、progressionは32.5%, stable 60%, regression 7.5%であり、観察期間中に20%に新たな虚血性イベントが生じていた。また症候性MCA狭窄107例をTCDによって6カ月間観察した報告では、27例がnormal flowとなり、75例は狭窄に変化なく、5例では閉塞したという。また狭窄の進行・悪化症例では脳または心血管イベントが有意に多かったと報告された⁷⁷⁾。

一方Kwonらは発症より2週間以内のstroke患者の中で、MCA(M1)またはBA狭窄患者135例をaspirin単独群とaspirin(100 mg)およびcilostazol(200 mg)群にランダムに分け、6カ月間観察した研究を報告した³²⁾。両群ともにstrokeの再発はなかったが、MRAにて評価した狭窄率の変化には有意な差を認めた。すなわちaspirin単独群では狭窄の進行29%, 改善が15%であったのに対して、併用群ではそれぞれ6.7%, 24%であり、cilostazolの頭蓋内脳血管狭窄への改善効果を示唆された。この結果を踏まえて、本邦においてもcilostazolの頭蓋内脳血管狭窄に対する効果を調べる臨床試験が進行中である。

頭蓋内狭窄病変の抗血栓治療

従来より症候性の頭蓋内狭窄病変の内科的治療としては、抗血小板療法または抗凝固療法が行われているが、その有用性に関しては両者ともにエビデンスは乏しい。EC/IC bypass studyの内科的治療群では、MCAまたはcarotid siphon部の狭窄患者にaspirin(1300 mg/day)を投与された結果、年間脳梗塞発症率は7.7-9.5%とされた⁶⁴⁾。ticlopidineやclopidogrelに関しても、その単独投与あるいは併用療法にかかわらず、頭蓋内狭窄病変に対する治療効果に関して有用性を証明した報告はない。一方、抗血栓療法に失敗した患者の再発率はさきわめて高いとの報告があ

る⁶⁶⁾。症候性頭蓋内狭窄患者52例中、Warfarinあるいはaspirin投与にもかかわらず29例に再発が起こり、そのうち15例(52%)は、中央値36日にて再び虚血発作を生じていた。

warfarinとaspirin(325 mg/day)を比較した初期のretrospective studyであるWASID studyでは、warfarinの有用性が示唆された⁸⁾。50%以上の頭蓋内脳血管狭窄患者を、warfarin群(88例)とaspirin群(63例)に分け治療成績を比較した。約2年間の観察期間中に主要な虚血イベントが生じたのは、warfarin群では14例に、aspirin群では26例であり、warfarin群が有意に少なかった。一方、出血性合併症はそれぞれ13例、3例とwarfarin群が有意に多かった。その後、VA-BA系狭窄患者68例を対象としたサブ解析の報告では、平均14カ月の観察期間の中で22%に脳梗塞が生じた。狭窄血管領域における年間脳梗塞発症率は、aspirin群では11.7%であったのに対してwarfarin群では6.3%であったが、warfarin群では有意に出血性合併症も多かった。

2005年に報告されたprospective studyであるWASID trialは、MRAにて評価した50%以上の頭蓋内狭窄病変を持つ患者569人を、warfarin群とaspirin群(1300 mg/day)にランダムに分けて治療成績を比較したものである¹⁰⁾。約2年間の観察期間中、脳梗塞の発症はそれぞれ20%, 17%と両群間に有意な差はなかった。また主要な血管イベントと死亡を対象としたprimary and secondary endpointにも有意な差はなかった。しかし、重大な出血、死亡、心筋梗塞および突然死などがwarfarin群に有意に多いと報告された結果、安全性に問題があるとされ本試験は途中で中止とされた。すなわちこの試験では、症候性頭蓋内狭窄の患者に対するwarfarinの有用性は否定された。さらに追加報告されたサブ解析では、症候性頭蓋内狭窄患者における狭窄血管領域の脳梗塞発症の危険因子として、70%以上の高度狭窄、発症早期(17日以内)および女性が重要とされた²⁹⁾。

また最近では、50%以上の頭蓋内脳血管狭窄患者102例をprospectiveに2年間観察したmulticenter studyが報告された⁴³⁾。投与薬剤は各施設の基準で決められていたが、38%が抗血小板剤1剤、31%が抗血小板剤1剤と抗凝固剤、16%が抗凝固剤および15%がその他であった。またこの中には再発症例に対して脳血管内治療が施行された28例が含まれる。その結果、狭窄血管領域の脳虚血イベント(脳梗塞またはTIA)が38%に生じており、しかもhemodynamically significant stenosisと診断された症例の中では61%に脳虚血イベントが生じていた。

以上のように頭蓋内脳血管狭窄に対する薬物療法に関しては、いまだ十分なエビデンスの集積はない。しかし今後

は抗血小板剤の種類やハイリスク症例に対する2剤併用療法の効果について、またスタチン剤の効果やその他危険因子に対する治療などについてさまざまな研究が進むものと考えられる。

頭蓋内狭窄病変の脳血管内治療

頭蓋内脳血管の動脈硬化性狭窄病変に対する経皮的血管拡張術(percutaneous transluminal angioplasty: PTA)やstent留置術などの脳血管内治療は、1980年代末頃より報告が散見されるようになってきた。頭蓋内脳血管病変は、アプローチの困難さ、血管の脆弱性、穿通枝の存在や末梢塞栓の発生などの問題により、末梢血管や冠動脈病変と比較して治療は困難と考えられてきた。しかし、頭蓋内脳血管用のガイドワイヤーやバルーンカテーテルなどの開発と進歩により、本治療法の安全性や有効性についての報告が増えてきている¹⁶⁾。

一方、もう1つの血行再建術である外科的手術は、頭蓋内外脳血管のバイパス術がある。しかしこの手術の主な対象は完全閉塞例であり、狭窄症例に対してどれほどの有効性が期待できるのかは定かではない。またこれら外科的手術の適応は、主に血行動態性脳虚血の症例であり、バイパス術にて血流動態が改善されても狭窄からの末梢塞栓による脳梗塞の発症は予防できない。また椎骨・脳底動脈系のバイパス術は難易度が高く、合併症率も比較的高い²⁷⁾。そこで低侵襲で順行性の血流が改善できる脳血管内治療に期待が高まっている。

1. 適 応

本治療法の適応については各報告によってさまざまであるが、一般的には症候性の病変であること、さらに内科的治療に抵抗、すなわち薬物療法を開始しても再発したものを対象とした報告が多い。前述したとおり内科的治療には限界があり、再発例やハイリスク例に対する脳血管内治療は考慮すべきオプションであるが、有効性に対して内科的治療と比較したエビデンスはなく、無症候例に対する治療の適応は通常はないと考えられる。

解剖学的にみると、バルーンカテーテルの誘導が可能な脳内主幹動脈として、ICA、MCA (M1)、VA、BAなどが対象となる。技術的に安全性が高いと考えられるのは、短い病変(10mm以下)、比較的まっすぐな病変、中心性の狭窄、血管分岐のない病変である。一方長い病変、屈曲病変、偏心性の狭窄、血管分岐部、穿通枝の存在する病変などは難易度が高く、合併症率も高いので適応とはなりにくい。狭窄病変の性状の分類については、Moriらによるtype A (<5mm)、B (5-10mm)およびC (>10mm)の分類がある⁴⁶⁾。

術前の脳血流量、脳血管予備能などの脳循環動態の評価は、血行力的脳虚血を疑う症例では施行すべきである。しかしこの評価自体が脳血管内治療の適応条件として考慮すべきかどうかについては十分なデータはない。

頭蓋内脳血管狭窄に対するステント留置の適応に関しては議論のあるところであるが、現在本邦では頭蓋内脳血管用のステントは入手困難であり、冠動脈ステントを代用するしかない。そこで脳血管への誘導に問題のある冠動脈ステントを安全に留置できる頭蓋内脳血管は限られ、主に硬膜外のICA (C5-C4)およびVAが主な対象となる。頭蓋底の硬膜外内頸動脈は、技術的には比較的安全にステント留置が可能な部位であり、施設によってはprimary stentingを行うところもあるが、現時点では適応は慎重にすべきである。一方さらに遠位部の硬膜内脳血管であるICA (C2-C1)、MCAやBAなどにもステント留置が試みられる場合がある。すなわちPTAでは十分に拡張できなかった場合、再発を繰り返す場合や再狭窄、あるいは解離が生じたための緊急処置などではステント留置が考慮される。

2. 治療成績と合併症

1990年代初頭からのPTAの報告をTable 1に示す²⁾⁶⁾¹²⁾¹³⁾²¹⁾²⁴⁾³³⁾³⁹⁾⁴⁴⁾⁴⁵⁾⁴⁹⁾⁶²⁾⁶³⁾⁶⁷⁾。頭蓋内脳血管専用のバルーンカテーテルは1990年代初期に開発され、症例報告が散見されるようになった。しかし初期成功率は70-80%とやや低く、合併症の発生率も高かった。当初はシングルルーメンのバルーンが用いられたが、その後冠動脈用のバルーンが代用されるようになり、最近では脳血管専用のバルーンカテーテルが一般的に使用されるようになった。これまでの311例の報告をまとめると、初期成功率は平均85%、合併症率は15%であった(Table 1)。またPTAを施行した120例を平均42.2カ月経過観察した最近の報告では、術後30日以内のstroke 3例と死亡4例で合計5.8%の合併症と、年間stroke発生率は狭窄血管領域では3.2%、すべてのstrokeでは4.4%と良好な成績が報告されている⁴⁰⁾。

頭蓋内脳血管狭窄に対するPTAにおける合併症には以下のようなものがあげられる。1) 血管解離：無症候性のものも多いが、症候性となると急性閉塞を生じたり、血栓症や末梢塞栓を生じることがある、2) 血管破裂：頭蓋内脳血管の破裂は致命的な結果となる、3) 穿通枝梗塞：MCAやBAなど穿通枝分岐部のプラークを過進展させるとその起始部を閉塞させる危険性がある、4) 末梢塞栓：狭窄部のプラークの破綻による末梢血管に塞栓症が生じる、5) 過灌流症候群：頸動脈狭窄に対するステント留置術と同様に脳循環予備能が高度に低下した例では危険性が高い、6) recoil、7) ステント血栓症、8) ガイドワイヤーによる脳血管の穿孔、9) ステントの脱落などが報告され

Table 1 Outcomes and complications associated with angioplasty alone for atherosclerotic intracranial stenosis

Author	Year	Cases	Initial success rate (%)	Complication rate (%)
Higashida	1993	8	75	38
Clark	1995	22	82	12
Tohho	1995	19	68	—
MaKenzie	1996	12	92	8
Terada	1996	12	67	33
Callahan	1997	15	100	13
Mori	1997	35	77	9
Takis	1997	10	80	40
Connors	1999	70	84	10
Alazzaz	2000	16	75	13
Nahser	2000	20	95	5
Gress	2002	25	100	28
Lee	2003	10	90	10
Marks	2005	37	95	8.3
Total		311	85%	15%

ている²³⁾⁷⁰⁾。

頭蓋内脳血管の特徴は、頭蓋外脳血管に存在する external elastic lamina や extensive adventitia がないことや、冠動脈に存在する muscular tunica media がないことが報告されている¹³⁾。そのため頭蓋内脳血管は冠動脈や頭蓋外脳血管と比較して拡張抵抗に脆弱であり、過拡張は解離や血管破裂といった重篤な合併症の原因となる。Connorsらは、頭蓋内脳血管狭窄に対するPTAを手技によって3期に分けて合併症の相違を報告した¹³⁾。その結果、数秒間で血管径と同じかややoversizeまで拡張すると解離が75%に発生し、脳梗塞発症率および死亡率がそれぞれ8%と高率であった。一方undersizeで数分間かけて拡張した場合には、解離は14%、脳梗塞および死亡率は0%と2%と治療結果は良好であった。

ステント留置術は2000年以降balloon expandable typeの冠動脈用ステントを用いた報告が認められるようになった。PTAと比較したステント留置術の利点は、血管解離による急性閉塞や血栓形成を予防できることや再狭窄予防による長期開存率の向上などが考えられる。一方、穿通枝閉塞の問題や頭蓋内へのdeliveryの難易度ではステント留置術が劣る。ステント留置術はdeliveryが比較的容易なことからVA系の脳血管への報告が多く、治療成績も比較的良好である。これまでの222例の報告をまとめると、初期成功率は95%で合併症率は16%であった(**Table 2**)¹¹⁾18)35)36)38)47)55)56)61)65)。PTAと比較して、狭窄血管の改善率は良好であるが、合併症発生率には大差はなかった。

Table 2 Outcomes and complications associated with stent-assisted angioplasty for atherosclerotic intracranial stenosis

Author	Year	Cases	Initial success rate (%)	Complication rate (%)
Gomez	2000	12	100	0
Mori	2000	12	83	0
Rasmussen	2000	8	88	13
Ramee	2001	5	100	0
Levy	2001	11	64	36.4
Lylyk	2002	34	100	6
SSYLVIA	2004	43	95	9.3
Chow	2005	35	100	31
Lee	2005	17	94	65
HDE study	2005	45	98	8.8
Total		222	95%	16%

しかし頭蓋内硬膜内脳血管であるMCA狭窄に対する冠動脈用ステントを用いた治療の成績は芳しくなく、Leeらは17例中16例に留置可能であったが、血管破裂が2例、acute stent thrombosisが9例(56%)、stent jumpingが1例、minor strokeが1例に生じたと報告した³⁵⁾。

SSYLVIA trialは、self-expandable typeの脳血管専用のステントを用いた頭蓋内脳血管狭窄(一部頭蓋外椎骨動脈も含む)に対する初めてのprospective multicenter trialである⁶⁵⁾。発症より1週間以内の症例に対するステント留置は95%に成功し、1年後のstroke再発は13%であった。しかし、6カ月後の再狭窄(50%以上)は37%と高率であり、bare metal stentの長期成績における問題点を残した。もう1つの新たなself-expandable typeの脳血管専用のステントを用いたHDS studyでは、MCA (M1)狭窄9例を含む計45例を対象に施行された⁶¹⁾。その結果、成功率は98%であり、同側のstroke/death rateは30日で4.4%、6カ月で7%とされた。さらに6カ月後の再狭窄(50%以上)は7.5%で、すべて無症候性であった。

ステント留置術後の末梢塞栓症に関しては、Tsumotoらの報告によると、17手技中8手技にdiffusion MRIにて小病変を認めたが、すべて無症候であった⁶⁹⁾。さらにPTAのみか、PTA後のステント留置の場合には、病変の出現はなかったという。またステント留置による穿通枝梗塞に関しては常に危惧されることではあるが、Jiangらは181手技の中で生じたのは3%と比較的低い発生率を報告している²⁸⁾。この研究は冠動脈ステントを用いたわりには発生率が低く、術後MRIは施行されていないこともあり、ややunderestimateしていると考えられる。これらの合併症予防のための1つの試みとして、submaximal angioplasty and staged stentingが報告されている。これ

はPTA後に傷ついたプラークが修復されるのを4週間程度待ってから血管撮影を行い50%以上の残存狭窄があったり、その間に症状が再発した場合にステント留置を行う方法であり、合併症が少ないことが報告されている³⁷⁾。

PTA・ステント留置術後の再狭窄に関しては、いまだ十分なデータがないが、およそ7.5-37%程度とされる。PTAのみでは冠動脈と同様に比較的高率な再狭窄が予想され、今後はステント留置術の効果、特にdrug-eluting stentなどの頭蓋内脳血管への応用が期待される。

3. 基本手技と周術期管理

当施設における手技は、局所麻酔下到大腿動脈穿刺にて行う。通常は6Fガイディングカテーテルを目的とする血管のできる限り高位に留置する。ヘパリンははじめに5000単位を静脈内投与し、ACTを2-2.5倍にコントロールする。次に血管撮影を行って狭窄部位の前後の正常血管径を測定して、使用するバルーンカテーテルのサイズを決める。

working angleを決めて、マイクロガイドワイヤーを狭窄部を越えて安全に挿入できる遠位部まで進める。バルーンカテーテルは、最近では頭蓋内脳血管専用のmonorail typeを用いる。拡張は正常血管径よりややundersizeを目標に行うように、バルーンサイズと最大拡張圧を決める。バルーンカテーテルを狭窄部位へ誘導したのち、もう一度撮影を行って位置を確認したのち、ゆっくりと拡張を開始する。約10秒間に1気圧ずつ加圧を上げ、最大5-6気圧を目標とする。最大圧を10-15秒程度維持したのち、減圧はできるだけすみやかに行う。加圧開始から終了までの時間は1分から1分30秒である。バルーンカテーテルを狭窄の近位部へ引いたのちに撮影を行い、拡張の程度、血管解離あるいは遠位部塞栓などの有無を確認する。拡張時にはバルーンカテーテルが遠位部へ滑らないよう注意する。また拡張中は頭痛を訴えたり、血流遮断によって虚血症状が生じることがある。PTAだけで終了する場合、拡張後5分おきに2回程度造影を行い、recoilやdissectionの有無を評価する。原則的に同一バルーンでは1回の拡張で終了する。50%以上の狭窄が残存する場合には、バルーンのサイズを1つ上げて再度PTAを行うこともある。

ステント留置の場合には、PTAに引き続いて同様な手技で行う。ステントの位置決めは慎重に行い、加圧は原則としてノミナル圧まで上げる。狭窄部位のプラークをすべてカバーできる長さのステントを用いるが、長いものほど狭窄部位までの誘導も困難となるので注意が必要である。

治療前より抗血小板剤は原則として2剤投与する。術後に2剤投与を続ける期間は定まっていないが、全身の動脈

硬化のリスク評価の結果を基にしばらく続ける場合が多い。術後の抗凝固療法は、以前は術後12-24時間程度施行していたが、最近ではまったく行っていない。ただし血管解離が生じた場合には、解離の程度に応じて数日間から1週間程度続けることがある。

4. 本邦の現状と自験例の治療成績

2005年11月和歌山にて開催された第21回日本脳神経血管内治療学会(寺田友昭会長)において、頭蓋内動脈狭窄病変に対する脳血管内治療の全国調査の結果が報告された⁵²⁾。この全国調査は、2002-2004年に35施設において脳血管内治療専門医によって治療された595例の治療成績の集計であった。その内訳は、症候性病変ではPTA 322例およびステント193例、無症候性病変ではPTA 26例およびステント54例であった。手技による合併症は、症候性病変ではPTA 10.2%およびステント9.3%、無症候性病変ではPTA 3.9%およびステント5.6%であった。全体では虚血性合併症が6.1%(major: 1.7%)、出血性合併症が3.2%(過灌流症候群1%)であった。さらに1カ月後のmorbi/mortalityは、症候性病変では9.3%、無症候性病変では1.3%であった。治療血管別ではVA-BA系血管における合併症率が高かった。また症候性群における年間再発作率は2.5%であった。

自験例では、1992年以降頭蓋内脳血管狭窄に対するPTAまたはステント留置術は、急性期症例を除いて、慢性期に動脈硬化性狭窄病変を対象に治療を行ったものは100例であり、それらに対して合計117回の脳血管内治療を行ってきた⁵⁰⁾⁷¹⁻⁷³⁾。このうちPTAが99回、ステント留置が18回行われた。治療の適応は、原則として、内科的治療に抵抗する症候性のもの、狭窄率は70%以上、さらに狭窄の長さは10 mm以下の限局した病変とした。術前後には、安静時およびacetazolamide負荷による脳血流検査(SPECT)を行った。

対象血管は、MCA 66回(57例)、ICA 20回(17例)、BA 16回(13例)、VA 14回(12例)、ACA 1回(1例)であった。初期成功率は、PTAでは92%、ステント留置では100%であった。初期の症例では狭窄血管へのバルーンカテーテルの導入困難例を認めた。また堅い狭窄病変による拡張困難例も認められた。手技による合併症は、血管解離が問題であり、解離から急性閉塞を生じたMCA狭窄を1例経験した。これは1993年に経験した初期の頃の症例であり、その以後は症候性の解離は生じず、無症候性の解離が10例(MCA 7例、ICA 2例、VA 1例)に認められた。解離の発生時には、無症候性の場合には侵襲的な追加手技は行わず、抗凝固療法にて経過観察とした。また軽度の一過性のしびれのみが生じた穿通枝梗塞がMCA狭窄例に1

Fig. 1 Case 1. Angiograms showing severe stenosis of right middle cerebral artery before (left) and after (right) angioplasty alone.

Fig. 2 Case 2. Angiograms showing severe stenosis of basilar artery before (left) and after (right) stent-assisted angioplasty.

例認められた。血管破裂や末梢塞栓は生じなかった。さらに、過灌流症候群による脳出血が、ICA (C2) 狭窄および VA 狭窄に対するステント留置翌日に生じた。2 例ともに開頭血腫除去術を行い、modified Rankin Scale (mRS) は 3 となった。術後 1 カ月での morbidity は 2.6% で、mortality は 0% であった。3 カ月から 11 年まで、平均観察期間 4.2 年での再狭窄は 17% であり、MCA 狭窄では比較的多かった。ただし、再狭窄例がすべて再治療の適応となるとは限らない。また観察期間中の stroke または TIA の再発は 6% であった。

次に代表症例を示す。症例 1 (Fig. 1)：43 歳男性，右中大脳動脈狭窄。左上下肢の shaking limb 発作を繰り返し，抗血小板剤およびワルファリン投与にても効果なかった。径 2 mm のバルーンカテーテルにて PTA を施行。術後より発作は消失した。症例 2 (Fig. 2)：65 歳男性，脳底動脈狭窄。小脳梗塞にて発症。PTA を行うも十分な拡張が得られず，ステントを合併症なく留置することができた。症例 3 (Fig. 3)：61 歳女性，右内頸動脈 (C2) 狭窄。1 年前に脳梗塞にて発症し，PTA が施行されていた。今回は脳梗塞の再発および再狭窄を認め，ステント留置を行った。術

Fig. 3 Case 3. Angiograms showing stenosis of right internal carotid artery before (left upper) and after (right upper and left lower) stent-assisted angioplasty. CT scan 1 day after treatment showing hemorrhage in the right basal ganglia.

後血圧は嚴重に管理されていたが、翌日に過灌流症候群によるものと考えられる脳出血を生じ、開頭血腫除去術が施行された。

5. 現在のガイドライン

頭蓋内脳血管狭窄に対する脳血管内治療は、いまだ内科的治療とのランダム化比較試験は行われておらず、その有効性に関して高いレベルのエビデンスは存在しない。そこで現時点においては、米国においては次のようなガイドラインが報告されている。2005年10月に発表された American Society of Interventional and Therapeutical Neuroradiology (ASTIN), Society of Interventional Radiology (SIR)および American Society of Neuroradiology (ASNR)の Current position statement では、1) 症候性で、50%以上狭窄で、内科的治療に失敗した患者では、balloon angioplasty with or without stenting を考慮すべきである、2) 無症候性の患者ではまず内科的治療を行うべきであり、すなわち無症候性頭蓋内狭窄患者に対する脳血管内治療に関しては十分なエビデンスはない、とされている²⁵⁾。また2006年2月に発表された American Heart Association (AHA)のガイドラインでは、血行動態的に高度な頭蓋内狭窄病変を有し、薬物療法にもかかわらず症状が生じる場合、脳血管内治療の有用性はいまだ明確

でなく、研究段階である (Class IIb, Level C)とされた⁵⁸⁾。

おわりに

頭蓋内脳血管狭窄に対する内科的治療は、出血性合併症が問題とされる抗凝固療法より、aspirinを基本とした抗血小板療法を中心に行うべきである。一方脳血管内治療は、内科的治療と比較して有用性を証明するエビデンスはなく、症候性で内科的治療に抵抗する病変に対してのみ試みられるべきである。

頭蓋内脳血管狭窄に対する脳血管内治療は、脳梗塞の再発予防効果は期待されるが、合併症として血管解離が問題であり、重篤な合併症の予防には低侵襲な手技が推奨される。ステント留置術はPTAと比べて有用性や安全性を高めることが予想されるが、冠動脈用ステントは頭蓋内血管への導入に制限があり、新たな頭蓋内脳血管用ステントの開発および臨床応用が期待される。

文 献

- 1) Akins P, Pilgram T, Cross D, *et al*: Natural history of stenosis from intracranial atherosclerosis by serial angiography. *Stroke* 29: 433-438, 1998
- 2) Alazzaz A, Thornton J, Aletich VA, *et al*: Intracranial percutaneous transluminal angioplasty for arteriosclerotic stenosis. *Arch Neurol* 57: 1625-1630, 2000
- 3) Arenillas JF, Molina CA, Montaner J, *et al*: Progression and clinical recurrence of symptomatic middle cerebral artery stenosis: A long-term follow-up transcranial doppler ultrasound study. *Stroke* 32: 2898-2904, 2001
- 4) Bogousslavsky J, Barnett HJM, Fox AJ, *et al*: Atherosclerotic diseases of the middle cerebral artery. *Stroke* 17: 1112-1120, 1986
- 5) Borozan PG, Schuler JJ, LaRosa MP, *et al*: The natural history of isolated carotid siphon stenosis. *J Vasc Surg* 1: 744-749, 1984
- 6) Callahan AS III, Berger BL: Balloon angioplasty of intracranial arteries for stroke prevention. *J Neuroimaging* 7: 232-235, 1997
- 7) Caplan L, Babikian V, Helgason C: Occlusive disease of the middle cerebral artery. *Neurology* 35: 975-982, 1985
- 8) Chimowitz MI, Kokkinos J, Strong J, *et al*: The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Study. *Neurology* 45: 1488-1493, 1995
- 9) Chimowitz MI: Angioplasty or stenting is not appropriate as first-line treatment of intracranial stenosis. *Arch Neurol* 58: 1690-1692, 2001
- 10) Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, *et al*: Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 352: 1305-1316, 2005
- 11) Chow MM, Masaryk TJ, Woo HH, *et al*: Stent-assisted angioplasty of intracranial vertebrobasilar atherosclerosis: midterm analysis of clinical and radiologic predictors of neurological morbidity and mortality. *AJNR Am J Neuroradiol* 26: 869-874, 2005
- 12) Clark WM, Barnwell SL, Nesbit G, *et al*: Safety and efficacy of percutaneous transluminal angioplasty for intracra-

- nial atherosclerotic stenosis. *Stroke* 26: 1200-1204, 1995
- 13) Connors JJ III, Wojak CC: Percutaneous transluminal angioplasty for intracranial atherosclerotic lesions: evolution of technique and short-term results. *J Neurosurg* 91: 415-423, 1999
- 14) Corson RN, Kendall BE, Marshall J, *et al*: Prognosis in middle cerebral artery stenosis. *Stroke* 15: 237-241, 1984
- 15) Craig DR, Meguro K, Watridge C, *et al*: Intracranial internal carotid artery stenosis. *Stroke* 13: 825-828, 1982
- 16) Engh JA, Levy EI, Howington JU, *et al*: Intracranial angioplasty and stenting: modern approaches to revascularization for atherosclerotic disease. *Neurosurg Clin N Am* 16: 297-308, 2005
- 17) Feldmeyer JJ, Merendaz C, Regli F: Symptomatic stenoses of the middle cerebral artery. *Rev Neurol* 139: 725-736, 1983
- 18) Gomez CR, Misra VK, Liu MW, *et al*: Elective stenting of symptomatic basilar artery stenosis. *Stroke* 31: 95-99, 2000
- 19) Gomez CR, Orr SC: Angioplasty and stenting for primary treatment of intracranial arterial stenoses. *Arch Neurol* 58: 1687-1690, 2001
- 20) Gorelick PB, Caplan LR, Langenberg P, *et al*: Clinical and angiographic comparison of asymptomatic occlusive cerebrovascular disease. *Neurology* 38: 852-958, 1988
- 21) Gress DR, Smith WS, Dowd CF, *et al*: Angioplasty for intracranial symptomatic vertebrobasilar ischemia. *Neurosurgery* 51: 23-29, 2002
- 22) Hass WK, Fields WS, North RR: Joint study of extracranial arterial occlusion II: arteriography, techniques, sites and complications. *JAMA* 203: 159-166, 1966
- 23) 波多野武人, 塚原徹也, 荻野英治, ほか: 症候性頭蓋内椎骨脳底動脈狭窄に対する血管内治療. *脳卒中の外科* 34: 178-184, 2006
- 24) Higashida RT, Tsai FY, Halbach VV, *et al*: Transluminal angioplasty for atherosclerotic disease of the vertebral and basilar arteries. *J Neurosurg* 78: 192-198, 1993
- 25) Higashida RT, Meyers PM, Connors JJ III, *et al*: Intracranial angioplasty & stenting for cerebral atherosclerosis: a position statement of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology, Society of Interventional Radiology, and the American Society of Neuroradiology. *AJNR Am J Neuroradiol* 26: 2323-2327, 2005
- 26) Hinton RC, Mohr JP, Ackerman RH, *et al*: Symptomatic middle cerebral artery stenosis. *Ann Neurol* 5: 152-157, 1979
- 27) Hopkins LN, Bundy JL: Complications of intracranial bypass for vertebrobasilar insufficiency. *J Neurosurg* 70: 207-211, 1989
- 28) Jiang WJ, Srivastava T, Gao F, *et al*: Perforator stroke after elective stenting of symptomatic intracranial stenosis. *Neurology* 66: 1868-1872, 2006
- 29) Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, *et al*: Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 113: 555-563, 2006
- 30) 小林祥泰: 脳卒中テータバンク 2005. 中山書店, 2005, pp64-65
- 31) Komotar RJ, Wilson DA, Mocco J, *et al*: Natural history of intracranial atherosclerosis: a critical review. *Neurosurgery* 58: 595-601, 2006
- 32) Kwon SU, Cho YJ, Koo JS, *et al*: 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
- 33) Lee JH, Kwon SU, Le JH, *et al*: Percutaneous transluminal angioplasty for symptomatic middle cerebral artery stenosis: long-term follow-up. *Cerebrovasc Dis* 15: 90-97, 2003
- 34) Lee DK, Kim JS, Kwon SU, *et al*: Lesion patterns and stroke mechanism in atherosclerotic middle cerebral artery disease: early diffusion-weighted imaging study. *Stroke* 36: 2583-2588, 2005
- 35) Lee TH, Kim DH, Lee BH, *et al*: Preliminary results of endovascular stent-assisted angioplasty for symptomatic middle cerebral artery stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 26: 166-174, 2005
- 36) Levy EI, Horowitz MB, Koebe CJ, *et al*: Transluminal stent-assisted angioplasty of the intracranial vertebrobasilar system for medically refractory posterior circulation ischemia: early results. *Neurosurgery* 48: 1215-1223, 2001
- 37) Levy EI, Hanel RA, Boulos AS, *et al*: Comparison of periprocedure complications resulting from direct stent placement compared with those due to conventional and staged stent placement in the basilar artery. *J Neurosurg* 99: 653-660, 2003
- 38) Lylyk P, Cohen JE, Ceratto R, *et al*: Angioplasty and stent placement in intracranial atherosclerotic stenosis and dissections. *AJNR Am J Neuroradiol* 23: 430-436, 2002
- 39) Marks MP, Marcellus ML, Do HM, *et al*: Intracranial angioplasty without stenting for symptomatic atherosclerotic stenosis: long-term follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol* 26: 525-530, 2005
- 40) Marks MP, Wojak JC, Al-Ali F, *et al*: Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis: clinical outcome. *Stroke* 37: 1016-1020, 2006
- 41) Marzewski DJ, Furlan AJ, St Louis P, *et al*: Intracranial internal carotid artery stenosis: long-term prognosis. *Stroke* 13: 821-824, 1982
- 42) Matsuda J, Ogata J, Yutani C, *et al*: Artery-to-artery embolism from a thrombus formed in stenotic middle cerebral artery. Report of an autopsy case. *Stroke* 18: 680-684, 1987
- 43) Mazighi M, Tanasescu R, Ducrocq X, *et al*: Prospective study of symptomatic atherothrombotic intracranial stenosis: the GESICA study. *Neurology* 66: 1187-1191, 2006
- 44) McKenzie JD, Wallace RC, Dean BL, *et al*: Preliminary results of intracranial angioplasty for vascular stenosis caused by atherosclerosis and vasculitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 17: 263-268, 1996
- 45) Mori T, Mori K, Fukuoka M, *et al*: Percutaneous transluminal cerebral angioplasty: serial angiographic follow-up after successful dilatation. *Neuroradiology* 39: 111-116, 1997
- 46) Mori T, Fukuoka M, Kazita K, *et al*: Follow-up study after intracranial percutaneous transluminal cerebral balloon angioplasty. *AJNR* 19: 1525-1533, 1998
- 47) Mori T, Kazita K, Chokyu K, *et al*: Short-term arteriographic and clinical outcome after cerebral angioplasty and stenting for intracranial vertebrobasilar and carotid atherosclerotic occlusive disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 21: 249-254, 2000
- 48) Moufarrij NA, Little JR, Furlan AJ, *et al*: Basilar and dis-

- tal vertebral artery stenosis: Long-term follow-up. *Stroke* 17: 938-942, 1986
- 49) Nahser HC, Henkes H, Weber W, *et al*: Intracranial vertebrobasilar stenosis: angioplasty and follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol* 18: 1661-1668, 2000
- 50) Nakatsuka H, Ueda T, Ohta S, *et al*: Successful percutaneous transluminal angioplasty for basilar artery stenosis: technical case report. *Neurosurgery* 39: 161-164, 1996
- 51) Naritomi H, Sawada T, Kuriyama Y, *et al*: Effect of chronic middle cerebral artery stenosis on the local cerebral dynamics. *Stroke* 16: 214-219, 1985
- 52) 大浦義典, 寺田友昭, 津本智幸, ほか: 頭蓋内動脈狭窄病変に対する血管内治療全国調査. 第21回日本脳神経血管内治療学会, 2005
- 53) Pessin MS, Gorelick PB, Kwan ES, *et al*: Basilar artery stenosis: Middle and distal segments. *Neurosurgery* 37: 1742-1746, 1987
- 54) Qureshi AI, Ziai Wc, Yahia AM, *et al*: Stroke-free survival and its determinants in patients with symptomatic vertebrobasilar stenosis: A multicenter study. *Neurosurgery* 52: 1033-1040, 2003
- 55) Ramee SR, Dawson R, MaKinley KL, *et al*: Provisional stenting for symptomatic intracranial stenosis using a multidisciplinary approach: acute results, unexpected benefit, and one-year outcome. *Catheter Cardiovasc Interv* 52: 457-467, 2001
- 56) Rasmussen PA, Peri J II, Barr JD, *et al*: Stent-assisted angioplasty of intracranial vertebrobasilar atherosclerosis: an initial experience. *J Neurosurg* 92: 771-778, 2000
- 57) Sacco RL, Kargman DE, Gu Q, *et al*: Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 26: 14-20, 1995
- 58) Sacco RL, Adams R, Albers G, *et al*: Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. A statement for healthcare professionals from American heart association/American stroke association council on stroke. *Stroke* 37: 577-617, 2006
- 59) Segura T, Serena J, Castellanos M, *et al*: Embolism in acute middle cerebral artery stenosis. *Neurology* 56: 497-501, 2001
- 60) Sliwka U, Klotzsch C, Popescu O, *et al*: Do chronic middle cerebral artery stenosis represent an embolic focus? *Stroke* 28: 1324-1327, 1997
- 61) Summary of safety and probable benefit: Wingspan stent system with Gateway PTA balloon catheter. Humanitarian use device designation H050001. January 9 2004. www.fda.gov/cdrh/pdf5/h050001b.pdf. Accessed July 31, 2006
- 62) Takis C, Kwan ES, Pessin MS, *et al*: Intracranial angioplasty: experience and complications. *AJNR Am J Neuroradiol* 18: 1661-1668, 1997
- 63) Terada T, Higashida RT, Halbach VV, *et al*: Transluminal angioplasty for arteriosclerotic disease of the distal vertebral and basilar arteries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60: 377-381, 1996
- 64) The EC/IC Bypass Study Group: Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke. Results of an international randomized trial. The EC/IC bypass group. *N Engl J Med* 313: 1191-1200, 1985
- 65) The SSYL VIA study investigators: Stenting of symptomatic atherosclerotic lesions in the vertebral or intracranial arteries. *Stroke* 35: 1388-1392, 2004
- 66) Thijs VN, Albers GW: Symptomatic intracranial atherosclerosis: outcome of patients who fail antithrombotic therapy. *Neurology* 55: 490-497, 2000
- 67) Touho H: Percutaneous transluminal angioplasty in the treatment of atherosclerotic disease of the anterior cerebral circulation and hemodynamic evaluation. *J Neurosurg* 82: 415-423, 1995
- 68) Tsai NW, Chang HW, Chang WN, *et al*: Prognostic factors and therapeutic outcome of isolated symptomatic middle cerebral artery stenosis. *Eur J Neurol* 12: 519-526, 2005
- 69) Tsumoto T, Terada T, Tsuura M, *et al*: Diffusion-weighted imaging abnormalities after percutaneous transluminal angioplasty and stenting for intracranial atherosclerotic disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 26: 385-389, 2005
- 70) 津浦光晴, 寺田友昭, 増尾 修, ほか: 頭蓋内動脈硬化性狭窄に対するPTA/stentingの臨床成績と問題点. 脳卒中の外科 32: 286-291, 2004
- 71) Ueda T, Hatakeyama T, Kohno K, *et al*: Endovascular treatment for acute thrombotic occlusion of the middle cerebral artery: local intra-arterial thrombolysis combined with percutaneous transluminal angioplasty. *Neuroradiology* 39: 99-104, 1997
- 72) Ueda T, Sakaki S, Nochide I, *et al*: Angioplasty after intra-arterial thrombolysis for acute occlusion of intracranial arteries. *Stroke* 29: 2568-2574, 1998
- 73) 植田敏浩, 正田大介, 伊藤敦史, ほか: 中大脳動脈狭窄症に対する脳血管内治療の有用性と限界. *The Mt Fuji Workshop on CVD vol 22*, にゅーろん社, 東京, 2004, pp91-95
- 74) Warfarin-Aspirin symptomatic intracranial disease (WASID) study group: Prognosis of patients with symptomatic vertebral and basilar artery stenosis. *Stroke* 29: 1389-1392, 1998
- 75) Wechsler LR, Kistler JP, Davis KR, *et al*: The prognosis of carotid siphon stenosis. *Stroke* 17: 714-718, 1986
- 76) Wityk RJ, Lehman D, Klag M, *et al*: Race and sex difference in the distribution of cerebral atherosclerosis. *Stroke* 27: 1974-1980, 1996
- 77) Wong KS, Li H, Lam WW, *et al*: Progression of middle cerebral artery occlusive disease and its relationship with further vascular events after stroke. *Stroke* 33: 532-536, 2002