Distal filter および proximal balloon による double protection technique を用いた CAS の有用性

南 浩昭, 三木 貴徳, 松本 洋明, 宮地 由樹
富永 正吾, 山浦 生也, 吉田 泰久

Efficacy of the Double Protection Technique with Intermittent Antegrade Blood Flow during Carotid Stenting Artery for the Treatment of Carotid Artery Stenosis

Hiroaki MINAMI, M.D., Takanori MIKI, M.D., Hiroaki MATSUMOTO, M.D., Yuki MIYAJI, M.D., Shogo TOMINAGA, M.D., Ikuya YAMAURA, M.D., and Yasuhisa YOSHIDA, M.D.

Department of Neurosurgery, Yoshida Hospital, Cerebrovascular Research Institute, Kobe, Hyogo, Japan

Summary: To reduce the incidence of thromboembolic events during the perioperative period of carotid artery stenting (CAS), filter devices, distal balloons, and proximal guiding balloons have been developed as embolic protection devices. We report the treatment outcomes of 22 patients who underwent 24 CAS procedures with a distal filter and proximal balloon deployed for double protection as a flow arrest system with intermittent antegrade blood flow. Seventeen patients with symptomatic carotid stenosis and 7 patients with asymptomatic carotid stenosis were treated using CAS with the double protection technique. New ischemic lesions were detected on diffusion-weighted magnetic resonance imaging after 7 procedures. One patient experienced a minor stroke and 1 experienced pulmonary infarction postoperatively. Both patients recovered completely within 30 days after the procedures. Our double protection technique appears safe and useful; however, it is complex and expensive to use, and the volume of aspirated blood is high. This technique is suitable for patients with large or soft carotid plaques and clamping intolerance.

Key words:

- carotid artery stenting
- proximal balloon
- distal filter

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 43: 26-31, 2015

はじめに

頸動脈ステント留置術(carotid artery stenting : CAS)は、頸動脈狭窄症に対する手術的治療の中で頸動脈内膜剝離術(carotid endarterectomy : CEA)に対する選択肢の1つ¹³⁾として進歩し、良好な成績が報告されることが増えてきた⁵⁾⁷⁾¹¹⁾。しかし、CASはCEAと比較して術後のMRI

拡散強調像(DWI)陽性が多いことが以前より報告されており³⁾¹⁰⁾、CASにおいて最も重要なことは可能な限り周術期の塞栓性合併症を少なくすることである。現在、本邦ではdistal embolic protection deviceとしてdistal protection balloon, filter device, またproximal protection deviceとしてballoon付きguiding catheterが使用され、soft plaqueやstring signを認めるhigh risk症例に

対しても CAS は積極的に施行されるようになった⁴⁾⁸⁾. distal, proximal protection とともに単独でも有用であるが、前者には lesion cross の際に no protection となることや filter からすり抜ける debris が存在すること、また後者には虚血耐性の問題点がある。これらの問題を解消し、より安全な CAS を施行するため、われわれは 2011 年 2 月以降、proximal protection とともに filter による distal protection を用いた double protection に間欠的血流遮断の解除を併用した CAS を行っている。本稿では、その有用性について報告する。

対象と方法

対象は 2011 年 2 月から 2013 年 4 月まで頸部内頸動脈狭窄症に対して filter と proximal balloon を併用した double protection による CAS を施行した 22 例 24 病変である (Table 1)。症候性病変は 50% 以上、無症候性病変は 80% 以上の狭窄を手術適応とし、急性期病変は除外した。術前の抗血小板剤は術前 1 週間前よりアスピリン 100 mg/日、クロピドグレル 75 mg/日、シロスタゾール 200 mg/日のいずれか 2 剤を投与した。年齢は 50-85 歳 (mean $\pm$ standard deviation [SD] ; 73.1 $\pm$ 9.3 歳)、男性 18 例、女性 4 例であった。症候性 17 例 (S 群)、無症候性 5 例 7 病変 (A 群) で、S 群では TIA 10 例、minor stroke 6 例、major stroke 1 例であった。2 例は両側性病変であった。なお、major stroke の 1 例は左内頸動脈閉塞により失語・右片麻痺を呈していたが、右内頸動脈高度狭窄を認め、相対的適応と判断し右側病変に対する手術を施行した。S 群では術前の modified Rankin Scale (mRS) 0 が 10 例、1 が 3 例、2-5 が各 1 例ずつであった。術前の狭窄率は NASCET 61.0-99.0% (81.7 $\pm$ 9.5%)、頸動脈エコーが測定されたものは 18 例 20 病変で狭窄率 (断面積) は 65.0-98.6% (84.1 $\pm$ 8.0%)、plaque の性状は echolucent plaque 15 病変 (75.0%) (1 病変は潰瘍あり)、peak systolic flow velocity (PSV) は 121-767 cm/s (413 $\pm$ 168 cm/s) であった。MRI plaque image による plaque muscular ratio (PMR) は 20 例 22 病変で測定でき、0.97-2.43 (1.47 $\pm$ 0.46) であった。11 例で術前に循環器科による冠動脈精査を行い、必要に応じて経皮的冠動脈形成術を先行させた。また、血行動態因子関与の検索と過灌流症候群の発生予測目的に 10 例では IMP-SPECT を施行し、Powers 分類の stage II を呈した 5 例では術後の過灌流症候群の発生に留意した。治療は、21 例 23 病変で全身麻酔下に経大腿動脈アプローチで、高度のうっ血性心不全・肥大型心筋症を合併した 1 例のみ局所麻酔下に同アプローチにより手技を施行した。activate clotting time は control の 2-3 倍または 250 秒以上となるようにヘパリンを間欠的に静脈内投与した。手術方法 (Fig. 1) は、まず 8 Fr

Table 1 Clinical summary and characteristics of stenotic lesions in the study population

Number. of patients/procedures	22/24
Age (yrs $\pm$ SD)	73.1 $\pm$ 9.3
Male/female	18/4 (81.8/18.2%)
Symptom	
Asymptomatic	7 (29.2%)
Symptomatic	17 (70.8%)
TIA	10
Minor stroke	6
Major stroke	1
Modified Rankin Scale score before treatment in symptomatic patients	
0	10 (58.8%)
1	3 (17.6%)
2-5	4 (23.5%)
Stenosis ratio	
NASCET (mean $\pm$ SD)	61.0-99.0% (81.7 $\pm$ 9.5%)
Ultrasound (mean $\pm$ SD)	65.0-98.6% (84.1 $\pm$ 8.0%)
PSV (mean $\pm$ SD)	121-767 cm/s (413 $\pm$ 168 cm/s)
Plaque morphology	
Echolucent/echogenic	15/7 (68.1/31.8%)
PMR on MRI (mean $\pm$ SD)	0.97-2.43 (1.47 $\pm$ 0.46)

NASCET: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, PSV: peak systolic flow velocity, PMR: plaque muscular ratio, TIA: transient ischemic attack

または 9 Fr-90 cm Optimo (Tokai Medical Products, Kasugai, Aichi) と 5.5 Fr または 6 Fr-125 cm の coaxial catheter を over the wire に患側総頸動脈に留置した。Optimo の balloon を拡張させ総頸動脈を閉塞して造影剤を少量注入し、外頸動脈から内頸動脈方向への血流が認められた場合、Carotid Guardwire PS (Medtronic, Santa Rosa, CA) により外頸動脈から内頸動脈への血流を遮断した。ここから proximal protection 下に FilterWire EZ (Boston Scientific, Natick, MA) を lesion cross させ、distal protection を開始した。血液 10-20 ml の吸引により debris を除去した後に proximal protection を解除した。なお、debris が確認された場合、血液吸引 10-20 ml を追加することとした。なお、debris の診断は指導医を含む 3 名以上の血管内治療専門医により肉眼的に行い、明瞭なもの以外は有意とはしなかった。次に、再度 double protection 下に intravascular ultrasound imaging system (IVUS) を lesion cross させ、血液吸引後に proximal protection を解除して IVUS により血管径の計測、plaque 性状を確認し、前拡張用 balloon catheter, stent、後拡張用 balloon catheter を選択した。続いて同様に double protection 下に、前拡張、stent 留

Fig. 1 **A:** Left carotid angiography shows severe carotid artery stenosis and the balloon-guiding catheter that was deployed in the left common carotid artery.
B-D: Placement of a Guardwire PS in the ipsilateral external carotid artery followed lesion crossing by a filter wire (white arrow) as distal protection under proximal protection. Pre-dilatation, stent placement, and post-dilatation were performed consecutively under double protection. Intermittent blood aspiration was performed between procedures.
E: Left carotid angiography reveals a well-dilated carotid artery after the procedure.

置、後拡張の手順で stenting を行い、stent 留置・後拡張の各手技後には 10-20 ml の血液吸引除去を行ってから proximal protection を間欠的に解除した。術後のヘパリンは natural reverse とし、DW-MRI は術翌日-術後 3 日以内に行った。

結 果

2 例で総頸動脈への Optimo の誘導に苦慮したが、いずれもカテーテル交換にて誘導可能であった。proximal protection の際、15 病変で Carotid Guardwire PS による外頸動脈の遮断を併用した。使用した stent は、S 群では Carotid Wallstent 8 病変、Precise 9 病変、A 群ではそれぞれ 6 病変、1 病変であった。手技的成功は 100% で、術後の平均狭窄率は $12.4 \pm 0.3\%$ であった。術中に guiding catheter の balloon inflation/deflation に伴う血管壁の損傷や flow impairment を含む有害事象はなかった。また、術後治療を要する貧血を呈した症例はなかった。手技中に debris が確認されたものは 24 病変中 11 病変 (45.8%) であった。このうち吸引血液内に debris を認めたものは 24 病変中 6 病変 (25.0%) で、S 群 2 病変、A 群 4 病変であった。filter 留置直後の血液に debris を認めたものが 3 病変、後拡張

後では 5 病変で、filter 留置直後に debris を認めた 3 例ではすべて後拡張後にも debris を認めた。回収した filter 内に debris を認めたものは 7 病変 (29.2%) で、S 群 6 病変、A 群 1 病変であった。吸引血液、filter 内の両者に debris を認めたものは 2 病変 (8.3%) で、両群 1 例ずつであった。術後 DWI 陽性病変の出現は、S 群では 1 個が 3 病変、3 個が 1 病変、23 個 (うち 1 個は対側) が 1 病変で 5/17 病変 (29.4%)、A 群では 1 個が 1 例、2 個が 1 例 (うち 1 個は小脳) で 2/7 病変 (28.6%)、計 7/24 病変 (29.2%) であった。DWI 陽性の部位は全例で病側に認められたが、2 例では健側と小脳に認められた。症候性となったものは 23 個の DWI 陽性病変を認めた 1 例 (4.2%) で、健側の中大脳動脈領域に DWI 陽性病変を認め手指巧緻運動障害が出現した。遷延性低血圧も呈したが、保存的治療にて神経症状は徐々に改善した。なお、この症例は guiding catheter の誘導に非常に苦慮した症例であった。全身性合併症としては 1 例で術翌日に肺梗塞を呈したが、保存的治療にて改善した。心筋梗塞・過灌流症候群の症例はなかった。術後 30 日の転帰では全例 mRS に変化はなく、手術により永続的症状をきたした症例はなかった (Table 2)。

考 察

頸部頸動脈狭窄症に対して protection device を用いた CAS は CEA 高危険群に対する非劣性が証明され¹³⁾，選択肢の 1 つとして施行されてきた。CAS は局所的に plaque を摘出する CEA と異なり，カテーテルを病変部まで誘導し，plaque の圧排により血管拡張を得る治療であるため，最大の問題は治療に際して発生する debris による遠位塞栓である。この塞栓症を予防するための distal protection としては balloon および filter device，proximal protection としては balloon 付き guiding catheter が使用されてきた。proximal protection は病変の近位側に balloon をおき，flow reversal または arrest により近位側から血管外へ debris を排除するため遠位塞栓の予防としては理にかなっており，CAS では high risk とされてきた soft plaque 症例に対しても，その安全性が報告されてきた⁴⁾。balloon protection の欠点は虚血耐性の問題である。その点，filter device は血流維持が可能で，flow impairment とならないかぎり虚血耐性に関しては問題がない。しかし，現在本邦で使用可能な filter の pore size は Angioguard XP 100 μm ，FilterWire EZ 110 μm ，SpiderFX 167-209 μm であり，それ以下の大きさの debris，あるいは液状 plaque や filter と血管壁に隙間が生じた場合には，塞栓子が filter を通過する可能性がある。また，debris が多量の場合，flow impairment が生じること，あるいは回収時に debris が filter からこぼれることが問題である。

われわれはこれらの risk を回避しより安全を期するため，double protection 下での CAS を施行する方針とした。本法の利点として，まず第 1 点は，proximal protection により filter を lesion cross させる際に発生する遠位塞栓を捕捉し得ることである。本症例群でも filter 通過直後の debris を 3 病変で認めており，filter 通過時の debris 発生は軽視できない。第 2 点は，血液吸引により balloon-filter 間に浮遊する debris を除去し，filter 単独の場合に比べ filter に貯留し得る debris 量を軽減させることである。本症例群では 6 病変で吸引血液内に debris を認めたが，最終的に filter に debris がなかったものは 4 病変あり，本法により filter に貯留する plaque 量の軽減効果があったと考えている。第 3 点として，本法は間欠的な血流遮断解除により虚血耐性のない症例にも施行できることである。Milosevic ら⁸⁾は MO.MA と Spider filter を用いた dual protection を行い，filter に貯留する plaque 量が軽減できて有用であるとしたが，一連の手技を継続した proximal protection 下で施行しており虚血耐性のない例には不向きであるとしている。Harada ら⁷⁾は総頸動脈にて proximal occlusion および distal filter による CAS を施行し，

Table 2 Results of carotid artery stenting with the double protection technique

Type of stent	
Carotid Wallstent/Precise	14/10 (58.3/41.7%)
NASCET after stenting, mean $\pm$ SD	12.4 $\pm$ 0.3%
Visible debris	11 (45.8%)
In the aspirated blood	4 (16.7%)
In the filter	5 (20.8%)
Both in the aspirated blood and filter	2 (8.3%)
New lesions on DWI	7 (29.2%)
Asymptomatic	2 (28.6%)
Symptomatic	5 (29.4%)
Overall adverse events	2 (8.4%)
Minor stroke and persistent hypotension	1 (4.2%)
Pulmonary infarction	1 (4.2%)
Modified Rankin Scale score 30 days after the procedures	
Asymptomatic	
0	7 (100%)
Symptomatic	
0	10 (58.8%)
1	3 (17.6%)
2-5	4 (23.5%)

DWI: diffusion-weighted imaging

本法と同様に間欠的に血液吸引して順行性血流をさせている。彼らは distal filter 内の visible debris が減少した結果より，血液吸引除去が filter 部での flow stoppage を減らした可能性があると推察しており，間欠的な血流遮断解除を行うのであれば，debris を吸引除去しておくほうが flow impairment を生じにくいと考えられる。しかし，頻回の balloon 操作によりやや手技が煩雑となることや血液吸引総量が増えることが本法の問題点である。本症例群では著明な貧血例はなかったが，filter を介して静脈側へ血液を戻す方法がよりよい可能性がある。また，3 つの protection device を用いる経費は医療経済の観点から問題であり，症例を選択する必要がある。本法の最もよい適応は，虚血耐性がなく，かつ多量の debris が予測される soft plaque や long lesion の症例と考えている。また，頻度は少ないが液状 plaque が予想される症例では filter による protection では意味がなく，本法よりも完全な flow reversal としたほうが安全であると思われる。

諸家の報告では¹⁻³⁾⁵⁾⁷⁾⁹⁻¹²⁾，CAS 施行時の DWI 陽性率は 12.9-87.1% と幅があり (**Table 3**)，protection 法のみではなく，plaque 性状，stent の相違など複数の因子が関与していると思われる。filter protection では DWI 陽性率 14.89-87.1%¹⁾³⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾¹²⁾，proximal protection では 14.3-45.2%¹⁾⁹⁾と，

Table 3 Reported cases of CAS and incidence of new lesions on DWI

Authors	Date	n	Protection	New lesions on DWI (%) (within/outside the treated artery territory)	Any procedure-related stroke, TIA or death (%)
Schnaudigel	2008	959	Filter/proximal/double	34 (35.0/14.5)*	3.45*
		404	No protection	45	
Faraglia	2009	48	Proximal (transcervical)	13.9 (13.9/0)	4.2 (1 minor, 1 TIA)
Bonati (ICSS)	2010	56	Filter	68 (45.2/22.6)*	11.3 (10 major/minor, 3 TIA, 1 death by cardiac lesion)*
		68	No protection	35	
Montorsi	2011	27	Filter	42.8 (N.A.)*	7.4 (1 major, 1 transient)
		26	Proximal	14.3	3.9 (1 death due to MI)
Bijuklic (PROFI)	2012	31	Filter	87.1 (87.1/29.0)	3.2 (1 minor)
		31	Proximal	45.2 (45.2/6.5)	0
Harada	2012	50	Filter	44 (N.A.)*	6.0 (2 transient)
		31	Double	12.9	3.2 (1 transient)
Stojanov	2012	47	Filter	14.89 (8.51/6.38)	0
Tulip	2012	40	Filter	50 (N.A.)	5.0 (1 minor, 1 TIA)
Bijuklic	2013	741	Filter	32.8* (32.8/8.4)*	1.79 (5 major, 9 minor/transient, 1 HPS)*
		46	Proximal		
		50	No protection		
Ours	2014	24	Double	29.2 (29.2/8.3)	4.2 (1 transient)

* overall results with or without any embolic protection devices.

CAS: carotid artery stenting, DWI: diffusion weighted imaging, N.A.: not available, HPS: hyperperfusion syndrome, MI: myocardial infarction, TIA: trans ischemic attack, symptoms resolved within 24 hours, transient: symptoms resolved within 30 days

proximal protectionで陽性率が低い傾向にある。Schnaudigelら¹⁰⁾は1,363例のreviewの中でprotectionの有無とstent別による検討を行い、全例におけるDWI陽性率37%、protection下とno protectionの比較では34%と45%、closed cellとopen cellでは31%と51%と報告している。また、distal filterのみとdouble protectionを比較した検討では、DWI陽性率は44.0%、12.9%で後者の成績が良好であった⁷⁾。

本症例群において術後症候性脳梗塞を呈したものは治療領域外にDWI陽性病変を認めた1例1病変(4.2%)のみであったが、double protectionにもかかわらずDWI陽性率は29.2%で、他のproximal protection併用下の報告よりやや高い結果であった。その原因としては、カテーテルの誘導に伴うもの、血液吸引で回収しきれなかったsmall debrisのfilterからのすり抜け、CAS手技終了後にstentに生じたものなどが考えられた。Bijuklicら²⁾はprotection下のCASにおいて病変と対側に生じるDWI陽性病変の予測因子として、年齢、対側頸動脈の狭窄性病変、aortic arch type IIが遠位塞栓に有意であり、aortic arch type IIIが有意ではないが関連したとし、頸動脈病変以外の動脈硬化因子の関与を指摘している。Faragliaら⁵⁾は頸動脈アプローチにproximal protectionを併用したCAS 48症例で

DWI陽性率13.9%と良好な成績を報告しており、カテーテルの誘導に伴うdebris予防には有用な手段である。また、microembolic signal(MES)の検討⁶⁾⁹⁾では、flow reversal中でもMESが生じることが報告されており、遠位塞栓予防の限界を示している。完全な遠位塞栓の予防はできないとしても、plaque性状の予測、抗血小板剤効果の確認、アクセスルート血管の状態把握と慎重なguiding catheterの誘導、stentの選択、protectionの工夫により、これを最小限にとどめ塞栓性合併症を生じさせないことが重要である。

結 語

われわれの施行したdouble protectionによるCASは比較的良好な成績が得られ、周術期の合併症予防に有効であった。遠位塞栓によるDWI陽性病変は手技中・手技後のあらゆる場面で生じ得るため、protectionのみで予防できるわけではないが、治療成績向上のためには可能性のある原因を取り除くよう努力し、症例に応じて手技の上での工夫を試みるにより、可能なかぎり塞栓性合併症を減らすことが重要であると考えられた。

文 献

- 1) Bijuklic K, Wandler A, Hazizi F, *et al*: The PROFi study (Prevention of Cerebral Embolization by Proximal Balloon Occlusion Compared to Filter Protection During Carotid Artery Stenting): a prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 59: 1383-1389, 2012
- 2) Bijuklic K, Wandler A, Varnakov Y, *et al*: Risk factors for cerebral embolization after carotid artery stenting with embolic protection: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study in 837 consecutive patients. *Circ Cardiovasc Interv* 6: 311-316, 2013
- 3) Bonati LH, Jongen LM, Haller S, *et al*: New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). *Lancet Neurol* 9: 353-362, 2010
- 4) Cremonesi A, Manetti R, Liso A, *et al*: Endovascular treatment of soft carotid plaques: a single-center carotid stent experience. *J Endovasc Ther* 13: 190-195, 2006
- 5) Faraglia V, Palombo G, Stella N, *et al*: Cerebral embolization during transcervical carotid stenting with flow reversal: a diffusion-weighted magnetic resonance study. *Ann Vasc Surg* 23: 429-435, 2009
- 6) Gupta N, Corriere MA, Dodson TF, *et al*: The incidence of microemboli to the brain is less with endarterectomy than with percutaneous revascularization with distal filters or flow reversal. *J Vasc Surg* 53: 316-322, 2011
- 7) Harada K, Morioka J, Higa T, *et al*: Significance of combining distal filter protection and a guiding catheter with temporary balloon occlusion for carotid artery stenting: clinical results and evaluation of debris capture. *Ann Vasc Surg* 26: 929-936, 2012
- 8) Milosevic ZV, Kocijancic IJ, Bunc M, *et al*: Dual cerebral protection technique during carotid stenting. *J Endovasc Ther* 14: 86-90, 2007
- 9) Montorsi P, Caputi L, Galli S, *et al*: Microembolization during carotid artery stenting in patients with high-risk, lipid rich plaque. A randomized trial of proximal versus distal cerebral protection. *J Am Coll Cardiol* 58: 1656-1663, 2011
- 10) Schnaudigel S, Gröschel K, Pilgram SM, *et al*: New brain lesions after carotid stenting versus carotid endarterectomy: a systematic review of the literature. *Stroke* 39: 1911-1919, 2008
- 11) Stojanov D, Ilic M, Bosnjakovic P, *et al*: New ischemic brain lesions on diffusion-weighted MRI after carotid artery stenting with filter protection: frequency and relationship with plaque morphology. *AJNR Am J Neuroradiol* 33: 708-714, 2012
- 12) Tulip HH, Rosero EB, Higuera AJ, *et al*: Cerebral embolization in asymptomatic versus symptomatic patients after carotid stenting. *J Vasc Surg* 56: 1579-1584, 2012
- 13) Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, *et al*: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 351: 1493-1501, 2004