放射線治療後の頸動脈狭窄症に対する CEA

黒木 亮太¹, 佐野 徳隆^{2,3}, 飯原 弘二^{1,3}

Carotid Endarterectomy for Radiation-induced Carotid Stenosis

Ryota KUROGI, M.D.¹, Noritaka SANO, M.D.^{2,3}, and Koji IIHARA, M.D., Ph.D.^{1,3}

¹Department of Neurosurgery, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka,

²Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, and

³Department of Neurosurgery, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan

Summary: This study aimed to elucidate the surgery-related treatment outcomes in patients who underwent carotid endarterectomy (CEA) for radiation-induced carotid stenosis (RI-CS). We retrospectively reviewed the records of 11 patients who underwent CEA for RI-CS between July 2004 and April 2013. The end-points included ipsilateral and contralateral stroke, mortality, myocardial infarction, cranial nerve injury (CNI), wound complications, ipsilateral ischemic lesions on diffusion-weighted magnetic resonance imaging within 48 hours, and restenosis. Among the early outcomes (≤ 30 days), CNI occurred in one patient. Among the late outcomes (> 30 days), restenosis occurred in one patient, who did not require revascularization. The only ischemic event that occurred in one patient was thrombosis of the carotid artery on the contralateral side. There were no other complications. RI-CS is often accompanied by the formation of vulnerable plaques. CEA can prevent undesirable outcomes in such cases. In addition, appropriate patient selection could avoid CNI and wound complications in patients with RI-CS. Simultaneous hybrid revascularization by CEA and carotid artery stenting may also be useful for RI-CS.

Key words:

- radiation-induced carotid stenosis
- carotid endarterectomy
- hybrid surgery
- vulnerable plaque

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 44: 255-259, 2016

はじめに

放射線治療後の頸動脈狭窄症 (radiation-induced carotid stenosis: RI-CS) に対する carotid endarterectomy (CEA) は、頸動脈の癒着や血管壁の脆弱性から high risk と考えられ敬遠されることも多い。しかしながら、carotid artery stenting (CAS) に比べ、必ずしも劣性であるというエビデンスはない¹⁾⁸⁾。

われわれは、RI-CS の特徴を理解しておくことにより、比較的安全に CEA を行うことができると考えている。また、CEA と CAS のハイブリッド治療が、CEA の

みで治療した場合の弱点を補填できるケースもあり、これらの治療方法について述べる。

RI-CS に対する CEA 連続 11 症例の検討

対象：2004 年 7 月から 2013 年 4 月の期間に、国立循環器病研究センターにて頸部頸動脈狭窄症に対して血行再建術を行った連続 475 例のうち、RI-CS に対して最終著者 (K. I) が CEA を行った連続 11 症例を対象とした。RI-CS の治療方針として、本研究期間の前半は原則として CAS による加療を第一選択としたが、結果の中間解析により、後半では可能であれば、CEA を第一選択とした。

¹九州大学大学院 医学研究院 脳神経外科, ²京都大学医学部附属病院 脳神経外科, ³国立循環器病研究センター 脳神経外科 (受稿日 2015. 9. 15) (脱稿日 2016. 3. 1) [連絡先: 〒 812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1 九州大学大学院 医学研究院 脳神経外科 黒木亮太] [Address correspondence: Ryota KUROGI, M.D., Department of Neurosurgery, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, Fukuoka 812-8582, Japan]

Table 1 Early and late outcomes of carotid endarterectomy (CEA) in patients with radiation-induced carotid stenosis (n = 11).

End points	Early outcomes (≤ 30 days)	Late outcomes (> 30 days)
Ipsilateral ischemic stroke	0	0
Ipsilateral hemorrhagic stroke	0	0
Contralateral ischemic stroke	0	1 (9.1%)
Contralateral hemorrhagic stroke	0	0
Cranial nerve injury	1 (9.1%)	1 (9.1%)
Wound complications	0	0
Ipsilateral ischemic lesions on DW-MRI within 48 hours	0	—
Restenosis ($>50\%$)	0	1 (9.1%)
Myocardial infarction	0	0
Death	0	0

DW-MRI: diffusion-weighted magnetic resonance imaging

CEAを行った2例に、頸部リンパ節郭清術の手術歴があった。また、本研究の対象期間にCASを施行した症例は、10例であった。

方法：狭窄率の評価はNorth American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial(NASCET)法を用い、症候性は50%以上、無症候性は80%以上を手術適応とした。無症候性のうち、可動性プラークや潰瘍所見を認めた場合は不安定プラークと判断し、60%以上の狭窄率があれば手術適応とした。狭窄率は、computed tomography angiography(CTA)もしくは血管造影によって評価し、不安定プラークの有無はエコーとmagnetic resonance imaging(MRI)を用いて評価した。術後の画像評価として、術後48時間以内にdiffusion-weighted MRI(DW-MRI)を行った。CTAは1週間以内、頸動脈エコーは1, 3, 6, 12カ月後に行い、その後1年ごとに評価した。臨床的な評価は、同側もしくは対側の脳卒中、死亡、心筋梗塞、脳神経障害(cranial nerve injury : CNI)、創部の合併症、術後48時間以内のDW-MRI陽性率、50%以上の再狭窄の有無を検討した。また、これらのアウトカムは、30日以内に発症したもの(early outcomes)と、31日以降に発症したもの(late outcomes)に分けて検討した。平均追跡期間は45.5カ月であった。

結果：術後のアウトカムを**Table 1**に示す。early outcomesでは、永続的な上喉頭神経麻痺を1例に認めた。その他の周術期合併症は、認めなかった。late outcomesでは、1例に虚血性脳卒中を認めたが、対側の頸動脈の血栓によるものであり、CEAそのものとの関連は低いと考えられた。50%以上の再狭窄は1例で認めたが、再治療は必要としなかった。

RI-CS に対する CEA の手術手技

RI-CS に対する CEA について要点を概説する。

通常のCEAでは、皮切は美容的な観点を考慮し、皮膚のしわに沿う横切開の方針としている。しかしながら、RI-CSでは、照射野との関係で、総頸動脈の近位側へ長いプラークを有する症例も多く、総頸動脈近位部を十分剝離する必要がある。そのため、胸鎖乳突筋の前縁に沿って上行し、乳様突起の先端へ向かう縦切開を用いたほうがよい症例もあり、術前画像を参考に皮膚切開のデザインを決定する。

RI-CSのプラークの特徴は、不安定プラークや可動性プラークが多いことである⁷⁾。また、総頸動脈近位部にいたる長いプラークを呈する症例も多い。そのため、頸動脈剝離中の術中塞栓の発生や、長時間の血流遮断を要する可能性が高い。通常われわれは、selective shuntの方針のもと、somatosensory evoked potential(SEP)の単独モニタリングを施行しているが、上記のRI-CSのプラークの脆弱性を考慮し、術中モニターとしてはSEPに加えて、可能な限りtranscranial Dopplerを併用(dual monitoring)し、術中の微小塞栓子(microembolic signal)を検出するようにしている。primary cortical responseの振幅が50%以下に低下する場合、まずは昇圧を行い、改善しない場合はシャントを挿入する。本シリーズにおいては、シャントを要する症例はなかった。

RI-CSの術中所見の特徴は、さまざまな程度の胸鎖乳突筋などの頸部筋群の萎縮を認め、頸動脈鞘周囲の高度な癒着を有することである。頸部の解剖を熟知したうえで丁寧に剝離を行えば、総頸動脈-分岐部、外頸動脈、内頸動脈の露出は比較的安全に行うことが可能である。また、頸動脈切開線に結合組織が付着していると、血管縫合時に内

Fig. 1 Operative fields showing exposure of the carotid bifurcation.

A: After dissection of the internal carotid arterial wall, vulnerable plaque is observed (white arrow).

B: The plaques are excised piece-by-piece (black arrow).

C: After excision of the plaques, a residual plaque is observed (arrowhead).

D: After further excision, the residual plaque is completely removed.

CCA: common carotid artery, ICA: internal carotid artery, ECA: external carotid artery

腔に縫い込む可能性があるため、可及的に vasa vasorum の面で剝離しておく。ただし、癒着が強い放射線治療後の状態では、無理な操作をすると血管壁を損傷するリスクが高くなる。顕微鏡下で慎重に行うべきである。

内頸動脈、総頸動脈、外頸動脈を遮断後、まず総頸動脈に尖刃刀で切開を加え、内腔を確認する (**Fig. 1A**)。通常の CEA では切開部位からプラークが認められなくなる内頸動脈遠位端まで、プラークの形態をよい状態で摘出する目的でプラーク上を内部に切り込まないように切開し、プラークを摘出する。しかしながら、RI-CS では、前述したプラークの脆弱性のため、動脈切開直後にいわゆる液状のプラークが流出し、剝離面を形成しようとしてもプラークが自壊してしまい、一塊としての摘出は不可能である。まずはいくつものブロックに分けてプラークを摘出し、内腔に残存したプラークを根気強くリング鑷子を用いてトリミングしていくと、ほぼ通常の CEA と同様の剝離面が形成される (**Fig. 1B-D**)。

また、プラークが長区域にわたり伸展している例では、プラーク診断で最も脆弱性が高い区域、たとえば MRI 3D inversion recovery based T1-weighted imaging (magnetization prepared rapid acquisition with the gradient echo : MPRAGE) で最も高信号強度を示す部位、多発潰瘍のある部位、プラーク量の多い部位を CEA で摘出し、外科的に到達できない部位を CAS でプラークを押さえるなどの、脳梗塞予防の観点からより有効な手法を併用したハイブリッド・アプローチも有用であり、後に詳述する。

頸動脈の縫合は 6-0 Pronova® を用いて行うが、通常の CEA と同様に縫合することで問題はない。残存した血管壁がきわめて薄く、縫合時に bite を広くとる必要がある際には patch closure を行うことを考慮するが、本シリーズにおいては幸い行っておらず、再治療を要する再狭窄も認めていない。血流再開、閉創に関しては、通常の CEA と同様の手技で問題となることはない。

Fig. 2 **A:** Preoperative computed tomography shows a tandem stenotic lesion (arrow and arrowheads) in the right common carotid artery. **B:** Preoperative T1-weighted carotid magnetic resonance imaging suggests vulnerable plaques. **C:** Carotid angiogram after carotid endarterectomy shows satisfactory dilatation of the distal stenotic lesion in the right common carotid artery. **D:** After predilation, PRECISE® was deployed. **E:** Carotid angiogram after carotid artery stenting shows satisfactory dilatation of the proximal stenotic lesion in the right common carotid artery.

A
B C D E

CEA と CAS を組み合わせたハイブリッド治療を行った症例

症例：79 歳，女性。

既往歴：42 年前に右乳がんに対し外科切除し，37 年前に右頸部リンパ節転移に対し放射線治療が施行された。

現病歴：頸部血管の雑音を契機に，頸動脈エコーで右頸動脈狭窄を指摘された。

画像所見：CTA では，右総頸動脈近位部(矢印)，総頸動脈遠位部(矢頭)に tandem stenosis を認めた(**Fig. 2A**)。頸部 MPRAGE で高信号であり，necrotic core を伴う脆弱なプラークである可能性が示唆された(**Fig. 2B**)。

手術所見：全身麻酔下に，血管撮影用に右大腿動脈に 4 Fr シースを留置した。まずは，遠位部の厚い不安定プラークに対して CEA を行った。その後，血管撮影を行い，CEA を行った部分の開存が良好であることを確認した(**Fig. 2C**)。次に術野で頭側から外頸動脈を穿刺し，6 Fr シース 45 cm を，安定性の確保の目的で皮膚を貫通させ，外頸動脈に留置した。前拡張を行い，PRECISE® 10

×40 mm を留置後，後拡張を行った(**Fig. 2D**)。血管撮影にて近位部狭窄の拡張を確認後(**Fig. 2E**)，止血を確認し，型通り閉鎖した。術後新たな神経脱脱症状はなく，独歩退院となった。

考 察

RI-CS に対する外科治療として CEA と CAS を比較した報告では，30 日以内の CNI や創部合併症は CEA 群で高く，手術 31 日以降の虚血発症，ステント内血栓の発生，50 % 以上の再狭窄は CAS 群で高いとされている¹⁾⁷⁾⁸⁾。すなわち，RI-CS に対する CEA では，CNI や創部合併症のリスクが最大の問題となる。

RI-CS に対する CEA 後の CNI は，一般的な動脈硬化性病変に対する CEA と比較し高頻度であると考えられている¹⁾³⁾。これは RI-CS では皮膚や皮下組織が放射線により影響を受けており，癒着や血管周囲の線維化が生じることにより，解剖構造の把握および血管確保が困難なことが一因である。CEA 後の CNI に関するレビューでは，9% の発生頻度と報告されているが⁶⁾，本シリーズにおける CNI は

1例(9.1%)であった。11例と少ない症例数であり、過去の報告との正確な比較は困難なものの、きわめてハイリスクとは考えられない。最近の報告においても、放射線照射後のCEAはCNIの発生頻度に影響を与えないとされており²⁾、われわれの結果を支持するものと思われる。また、RI-CSに対するCEAでは、術後の創部の感染や癒合不全などを起こしやすいとされているが³⁾、本シリーズでは創部合併症はなかった。これらのCNIや創部合併症は、RI-CSの中でも特に、頸部の手術歴がある患者群においてリスクが高いと報告されている⁸⁾。

われわれは当初は、RI-CSはCEAハイリスクとして原則としてCASを選択していた。しかし、初期のわれわれの経験では、RI-CSに対して、ステント留置後、繰り返すステント内血栓の発生や遅発性の脳虚血性イベントの発生を経験した。さまざまな遠位塞栓防止目的のデバイスが開発された現在でも、CASでは遅発性の脳虚血性イベントの発生を完全に防止することは困難であると考え、CEAの適応を再考し、症例を蓄積してきた。今回報告したように、RI-CSに対するCEAは、経験を積んだCEA術者であれば、十分安全に施行することが可能である。

RI-CSのプラークの特徴として、不安定プラーク、可動性プラークをより高い頻度で認め、病理学的にもnecrotic coreの頻度が高いことが挙げられる⁷⁾。それゆえ、CAS後の遠位塞栓による虚血合併症のリスクが高いと考えられる。また、distal protection deviceを用いたとしても、slow flowやno flowの原因となり得ることも考慮すべきである。さらに、総頸動脈近位部にまで狭窄が及ぶ症例も多く、ガイディングカテーテルの留置やproximal protectionによる遠位塞栓のリスクが高くなる可能性もある。プラーク性状の観点からみると、CEAを行ったほうが、虚血性合併症の危険性は低いと考えている⁷⁾。

RI-CSに対するCEA後の再狭窄は、通常の動脈硬化性の頸動脈狭窄症に対するCEAと比較し差はないと報告されている⁴⁾。本シリーズでは50%以上の再狭窄は1例(9.1%)で認められたが、無症候性であり治療は要さなかった。RI-CS後の再狭窄はCASにおいて多いと報告されており¹⁾⁷⁾⁸⁾、再狭窄の観点からはCEAに分がある可能性がある。ただし、本シリーズではフォローアップ期間が十分ではないことや、実際に再治療を要したかどうかという点からも検討が必要であり、さらなる研究が必要である。

RI-CS後の症例では、プラークが総頸動脈近位部までのlong lesionであることが特徴であることを考慮すると、CEAとCASのハイブリッド治療がよい適応となることがある⁵⁾。ハイブリッド治療を行う際の注意点として、術前からの抗血小板治療に加え、術中にヘパリン化を行う必要があるため、術中の止血はより慎重に行わねばならな

い。また、外頸動脈や総頸動脈から穿刺を行う場合もあり、穿刺や血管内治療の操作を意識した術野を作成しておく必要がある。ハイブリッド治療の特徴はテイラーメイドな治療が可能であることであり、画一した手技は存在しない。外科治療、血管内治療の両方に精通した術者によって施行されるべきであり、今後さらなる発展が期待される治療手段である。

ま と め

RI-CSに対するCEAは、通常のCEAに比較すると技術的な難易度は高く、熟練した術者によって行われる必要があると思われる。しかしながら、適切な症例を選択し、詳細な画像評価に基づいた摘出範囲に関する治療戦略を立て、術中の特徴を理解したうえで手術を行うことにより、良好な結果を得ることができると考えている。また、CEAとCASのハイブリッド治療も新たな治療オプションとして考えられ、今後さらに症例を重ね検討していく必要がある。

著者全員は、日本脳神経外科学会へのCOI自己申告を完了しています。本論文の発表に関して開示すべきCOIはありません。

文 献

- 1) Fokkema M, den Hartog AG, Bots ML, *et al*: Stenting versus surgery in patients with carotid stenosis after previous cervical radiation therapy: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 43: 793-801, 2012
- 2) Fokkema M, de Borst GJ, Nolan BW, *et al*: Clinical relevance of cranial nerve injury following carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 47: 2-7, 2014
- 3) Hassen-Khodja R, Sala F, Declémy S, *et al*: Surgical management of atherosclerotic carotid artery stenosis after cervical radiation therapy. *Ann Vasc Surg* 14: 608-611, 2000
- 4) Hassen-Khodja R, Kieffer E, University Association for Research in Vascular Surgery: Radiotherapy-induced supra-aortic trunk disease: early and long-term results of surgical and endovascular reconstruction. *J Vasc Surg* 40: 254-261, 2004
- 5) Iihara K, Satow T, Matsushige T, *et al*: Hybrid operating room for the treatment of complex neurovascular and brachiocephalic lesions. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 22: e277-285, 2013
- 6) Sajid MS, Vijaynagar B, Singh P, *et al*: Literature review of cranial nerve injuries during carotid endarterectomy. *Acta Chir Belg* 107: 25-28, 2007
- 7) Sano N, Satow T, Maruyama D, *et al*: Relationship between histologic features and outcomes of carotid revascularization for radiation-induced stenosis. *J Vasc Surg* 62: 370-377, 2015
- 8) Tallarita T, Oderich GS, Lanzino G, *et al*: Outcomes of carotid artery stenting versus historical surgical controls for radiation-induced carotid stenosis. *J Vasc Surg* 53: 629-636, e621-625, 2011