高齢者における carotid endarterectomy (CEA) の治療成績の検討

渡邊 英昭¹, 久門 良明^{1,2}, 田川 雅彦¹, 井上 明宏¹
松本 調¹, 高野 昌平¹, 末廣 論¹, 山下 大介¹
瀬野 利太¹, 西川 真弘^{1,2}, 國枝 武治¹

Retrospective Study of Carotid Endarterectomy with Focus on Elderly Patients

Hideaki WATANABE, M.D.¹, Yoshiaki KUMON, M.D.^{1,2}, Masahiko TAGAWA, M.D.¹,
Akihiro INOUE, M.D.¹, Shirabe MATSUMOTO, M.D.¹, Syouhei KOHNO, M.D.¹,
Satoshi SUEHIRO, M.D.¹, Daisuke YAMASHITA, M.D.¹, Toshimoto SENO, M.D.¹,
Masahiro NISHIKAWA, M.D.^{1,2}, and Takeharu KUNIEDA, M.D.¹

¹Department of Neurosurgery, Ehime University School of Medicine, and ²Department of Regeneration of Community Medicine, Ehime University School of Medicine, Touon, Ehime, Japan

Summary: Recently, because of the rapidly aging society, carotid endarterectomy (CEA) is increasingly being performed in elderly patients. Because previous randomized clinical trials excluded very elderly patients, the exact benefits and risk of CEA in elderly patients remain unclear. Therefore, we performed a comparative investigation of the perioperative and long-term outcomes of CEA in patients aged < 70 years (young group; n = 60) and those aged ≥70 years (elderly group; n = 57) in 117 consecutive patients who underwent CEA at our hospital from 2002.

There were no significant differences in preoperative risk factors between the two groups.

With respect to perioperative outcomes, mortality and the incidence of cardiovascular events were 0% in both groups. The procedure was performed safely in both groups, with cerebral infarction occurring in only one patient in the elderly group. The mean follow-up was 55 months for the young group and 35 months for the elderly group. The incidence of cerebral stroke during follow-up was 4/60 (7%) in the younger group and 3/57 (5%) in the elderly group, with no significant difference. However, there were two deaths in the young group and seven in the elderly group (five because of a malignant tumor and two because of pneumonia), that is, significantly more deaths in the elderly group.

CEA in our hospital was safe for elderly patients, who had similarly low rates of perioperative complications and cerebral infarction as those in young patients. Regarding long-term outcomes, however, more deaths occurred in the elderly group, suggesting that more appropriate patient selection is required.

Key words:

- carotid endarterectomy
- elderly
- stroke
- carotid stenosis

Surg Cereb Stroke

(Jpn) 46: 416-421, 2018

¹愛媛大学医学部 脳神経外科, ²愛媛大学医学部 地域医療再生学(受稿日 2017. 8. 28)(脱稿日 2017. 12. 26)[連絡先: 〒791-0295 愛媛県東温市志津川 愛媛大学医学部 脳神経外科 渡邊英昭] [Address correspondence: Hideaki WATANABE, M.D., Department of Neurosurgery, Ehime University School of Medicine, Shizugawa, Touon, Ehime 791-0295, Japan]

はじめに

近年、高齢化社会の進行に伴い、高齢者の内頸動脈狭窄症例が増加しており、血行再建術として carotid endarterectomy (CEA) や carotid artery stenting (CAS) を行う機会も増加している。CEA については、症候性ならびに無症候性ともに有用性が証明された治療であり^{9)16)~18)}、CAS との比較試験においても CEA が有効とする報告が多く⁵⁾⁷⁾¹²⁾¹⁴⁾¹⁹⁾、内頸動脈狭窄に対する第一選択の治療と考えられている。しかし、高齢者においては、SAPPHIRE 試験²²⁾において 80 歳以上の高齢者を含む CEA 高リスク群における CAS の非劣性が示されたこともあり、侵襲性の低い CAS が行われることが多いのが現状である²⁰⁾。一方で、近年の報告では、高齢者においても CEA を第一選択治療とする報告もされている³⁾¹¹⁾²¹⁾が、まだ解明されていないことも多い。そこで、今回われわれは、当施設での 70 歳以上の高齢者に対する CEA の有効性ならびに安全性について、70 歳未満の症例の治療成績と比較検討したので報告する。

対象と方法

2002 年 7 月から 2016 年 7 月の間に当施設で施行した連続 CEA 症例 117 例を 70 歳未満の群 (若年者群: 60 例) と 70 歳以上の群 (高齢者群: 57 例) に分類し、周術期の治療成績と長期の治療成績について比較検討した。

当施設での CEA 適応基準は、解剖学的な問題がない症例 (病変部位が C2 以下) で、症候性では North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) 法

で 50% 以上狭窄、無症候性では狭窄進行もしくは、脳血流検査で異常がある高度狭窄例としている。CEA と CAS 治療法選択については、原則的に CEA を第一選択としているが、70 歳以上については、全例で術前に心筋血流検査を含めた心機能の評価を行い、全身状態や基礎疾患などを十分考慮し、生活が自立しており全身麻酔の危険が少ない症例を選択している。なお、同時期に施行した CAS は 160 例で、70 歳未満 38 例、70 歳以上 122 例であった。

CEA は、抗血小板薬を継続したままで経口挿管下の全身麻酔で行い、モニターとしては近赤外光による脳酸素飽和度と体性感覚誘発電位ならびに脳波を行い、全例で内シャントを使用している。内膜剥離については、中膜外層を残して en bloc にプラークを摘出した後、動脈壁を連続縫合している。なお、今回の症例ではパッチを使用した症例はなかった。若年者群と高齢者群の群間比較は、Mann-Whitney の U 検定を用い、両側判定を行った。

結 果

1. 術前背景

手術前の患者背景は、性別、手術側、危険因子は両群間で差はなく、狭窄率、症候性発症の比率、脳血流状態においても両群間に有意な差は認めなかった (Table 1)。

2. 周術期成績

1 カ月以内の周術期成績は、死亡や心筋梗塞発症は両群ともに認めなかった。術翌日の diffusion-weighted image (DWI) 陽性所見は若年者群 9 例 (15.0%)、高齢者群 7 例

Table 1 Preoperative clinical characteristics of 117 patients

		Young group <70 y (n=60)		Elderly group ≥70 y (n=57)	
Age		64.1 ± 4.8		73.5 ± 2.6	
Sex	Male:female	52:8		48:9	
Side	Left:right	31:29		29:28	
Risk factor	Hypertension	58	96.7%	54	94.7%
	DM	24	40.0%	19	33.3%
	Dyslipidemia	34	56.7%	28	49.1%
	Heart disease	24	40.0%	23	40.4%
	Alcohol	28	46.7%	21	36.8%
	Smoking	41	68.3%	39	68.4%
Stenosis rate		75.4 ± 15.1		76.4 ± 12.1	
CBF type (Kuroda)	Type 1	23	38.3%	21	36.8%
	Type 2	27	45.0%	25	43.9%
	Type 3	10	16.7%	11	19.3%
Symptomatic		36	60.0%	34	59.6%
Asymptomatic		24	40.0%	23	40.4%

DM: diabetes mellitus, CBF: cerebral blood flow

Table 2 Results of peri-procedural events (first 30 days)

	Young group <70 y (n=60)		Elderly group ≥70 y (n=57)	
DWI-positive	9	15.0%	7	12.3%
Symptomatic stroke	0	0.0%	1	1.8%
Hyperperfusion	3	5.0%	3	5.3%
Bleeding	0	0.0%	0	0.0%
Recurrent nerve palsy	1	1.7%	1	1.8%
Myocardial stroke	0	0.0%	0	0.0%
Mortality	0	0.0%	0	0.0%
Retreatment	0	0.0%	1	1.8%

DWI: diffusion-weighted image

Fig. 1 **A:** Fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance (MR) image demonstrating no ischemic lesions.**A**
B
C**B:** T1-weighted black blood image showing a high-intensity area in the left internal carotid (IC) bifurcation (arrow).**C:** Three-dimensional angiograph showing severe IC stenosis without ulcer formation.

(12.3%)で差は認めなかったが($p=0.67$)、高齢者群では無症候性で発見された1例で一過性の神経脱落症状を認め、周術期の脳梗塞はこの1例のみであった。過灌流症候群は両群ともに3例ずつ認め、若年者群3例と高齢者群2例で運動麻痺や失語が出現し、高齢者群の1例は見当識障害が出現したが、全身麻酔下の厳重な血圧管理(収縮期血圧130 mmHg未満)により頭蓋内出血や新たな神経脱落症状を起こすことなく治療できた。なお、嗄声、創部出血などの周術期合併症も両群ともに少なかった(**Table 2**)。

しかし、高齢者群では1例に術後早期に再治療が必要で

あった症例を認めたので、以下にこの症例を提示する。

〈再治療例〉78歳、男性。

生活習慣：飲酒＋，喫煙＋。

近医内科で高血圧，糖尿病，脂質異常症に対して内服加療中であったが，頸部エコー検査にて左頸部内頸動脈狭窄が進行したため当院紹介となった。頭部MRIでは脳梗塞はなく，左頸部内頸動脈はNASCET 75%の狭窄を認め，black blood撮影ではプラーク内は高信号を呈していた(**Fig. 1**)。脳血流検査では安静時脳血流は保たれていたが，血管反応性は軽度低下していた。無症候性病変ではあったが，進行性の狭窄であり，不安定プラークと考えられたためCEAを行った。術後神経症状出現はなく，DWIでも異常は認めなかったが，MRAにて総頸動脈の手術中にタニケットを使用したと思われる部位に異常信号を認めた(**Fig. 2A, B**)。頸部エコーで，総頸動脈に可動性のあるフラップを認め，動脈解離と診断し(**Fig. 2C**)，ヘパリン持続点滴を開始した。術後7日目にCarotid Wallstent 10 mm径×24 mm径(Boston Scientific, Natick, MA, USA)を用いてCASを行った(**Fig. 2D, E**)。ステント上端はCEAの際に剝離した内頸動脈側断端より近位部に設置し，前拡張・後拡張ともに行わなかった。CAS後は新たな神経症状はなく，MRIでも脳梗塞の出現も認めず，CAS後2週に独歩退院となった。

3. 長期成績

平均追跡期間は若年者群が55カ月(中央値6年)で高齢者群が35カ月(中央値4年)であった。脳卒中発症は両群間で差はなく，若年者群4例(6.7%)，高齢者群3例(5.3%)であった($p=0.75$)。高齢者3例のうち，無症候性は1例であった。また，手術側の脳梗塞発症は両群ともに1例ずつであった。心血管イベントも若年者群5例(8.3%)，高齢者群2例(3.5%)で差は認めなかった($p=0.33$)。なお，血管イベント関連死は若年群で腹部大動脈解離による1例

Fig. 2 **A:** Diffusion-weighted magnetic resonance (MR) image showing no acute cerebral infarctions.
B: MR angiography showing no restenosis after carotid endarterectomy (CEA) but abnormally low signal intensity in the proximal portion of the CEA (arrow).
C: Three-dimensional angiograph showing a carotid artery dissection in the proximal portion of the CEA (arrow). The arrowhead shows a CEA portion.
D, E: Angiograph after carotid artery stenting (CAS). Arrow, upper side of the stent.

Table 3 Results of post-procedural events (after 30 days)

		Young group <70 y (n=60)		Elderly group ≥70 y (n=57)	
Stroke		4	6.7%	3	5.3%
	Symptomatic	3	5.0%	3	5.3%
	Asymptomatic	1	1.7%	0	0.0%
	Ipsilateral side	1	1.7%	1	1.8%
Cardiovascular		5	8.3%	2	3.5%
	Angina	3	5.0%	2	3.5%
	Myocardiac stroke	1	1.7%	2	3.5%
	Dissection	1	1.7%	0	0.0%
Mortality		1	1.7%	0	0.0%
Re-stenosis		4	6.7%	2	3.5%
	Stroke	0	0.0%	0	0.0%
	Treatment PTA	1	25.0%	0	0.0%
	CAS	3	75.0%	1	50.0%
	None	0	0.0%	1	50.0%
Follow-up duration		55 months		35 months	

PTA: percutaneous transluminal angioplasty, CAS: carotid arterial stenting

のみであった(**Table 3**).

60%以上の再狭窄は、若年者群で4例(6.7%)、高齢者群で2例(3.5%)に認めたが差はなく($p=0.44$)、再狭窄は全例無症候で発見されており、脳梗塞発症は認めなかった。再狭窄に対する治療はすべて血管内治療が行われ、高齢者群では1例でCASを行った(**Table 3**)。

経過観察中に activities of daily living(ADL)低下〔modified Rankin Scale(mRS) 2以上低下〕した症例は、両群間で差は認めなかったが、高齢者群では、フレイルや認知症

が原因となった症例が多かった(**Table 4**)。死亡例は高齢者群で7例(12%)と有意に多く($p=0.03$)、5年生存率も高齢者群で有意に低かった($p=0.04$)。

考 察

高齢者に対するCEA治療については、過去に行われた症候性例を対象とした大規模なCASとCEAの比較試験であるSPACE¹⁹⁾やICSS¹²⁾では、年齢は周術期の脳梗塞再発ならびに死亡の危険因子であり、高齢ほど危険は大きく

Table 4 Results of long-term outcome

	Young group <70 y (n=60)		Elderly group ≥70 y (n=57)	
ADL level down	6	10.0%	7	12.3%
	1	Stroke	1	Stroke
	1	Cancer	1	Frailty
	1	Dementia	4	Dementia
	2	Heart failure	1	Heart failure
	1	CKD		
Any death	2	3.3%	7	12.3%
	1	Cancer	5	Cancer
	1	Dissection	2	Pneumonia
Stroke	4	6.7%	3	5.3%
5-year survival rate	95.2% (40/42)		81.5% (22/27)	

ADL: activities of daily living, CKD: chronic kidney disease

なると報告されていた。しかし、その後行われた大規模試験のサブ解析やメタ解析では、高齢者の脳梗塞再発や死亡率は3-6%であり若年者と差は認めないとする報告が多くされた¹⁾⁷⁾³⁾²¹⁾。昨年には Carotid Stenting Trialists' Collaboration (CSTC) が EVA-3S, SPACE, ICSS, CREST のメタ解析を行い、70歳以上の高齢者における周術期の脳梗塞再発ならびに関連死亡率は6%で、70歳以下とかわらないと報告している¹¹⁾。今回われわれの検討では高齢者群の周術期の脳梗塞発症または死亡は1例(1.8%)であり、心筋梗塞は1例もなく、非常に安全に治療できていた。

なお、今回の検討では1例で術後にCEAの近位側の総頸動脈に解離を認めた。これまでにCEA後の近位側の動脈解離の報告は渉猟し得た範囲では1例のみで、原因は不明とされていた⁶⁾。今回の解離の原因は、解離の部位がタニケット使用部位と考えられることや、解離の範囲は狭く、血管テープの幅とほぼ一致していることから、シャント挿入や抜去時の直接損傷ではなく、タニケットで総頸動脈を遮断した際に生じたと考えられた。高齢者では狭窄部位以外の血管壁も動脈硬化が強いことも多く、血管テープを使用する際には注意が必要と思われた。われわれの施設では、この症例以降は使用する血管テープを紐状のものからプラスチック性で弾力性のあるものへ変更し、血管を全周性に巻いてからタニケットを使用するように変更し、以後同様の合併症は起こっていない。

高齢者の長期成績についてはまとまった報告は少なく、追跡期間もまちまちではあるが、今年報告されたHeo¹⁰⁾らのレビューでは脳梗塞発症率としてはCRESTの無症候性群で最も少なく2.7%であり、最も多いのはSAPPHIREの10.7%であった。また、CSTCの報告では年齢とは関連性はなく、70歳以上では5年間で約10-15%であり¹¹⁾、CRESTからの報告でも術後4年間の脳梗塞発症率は年齢

とは関連性はなく、75歳以上でも約3%²¹⁾で10年間では8.6%とされている⁴⁾。われわれの検討でも脳梗塞発症には年齢は関係なく、約4年間の発症率は5.3%とこれまでの報告と一致しており、高齢者におけるCEAの脳梗塞発症予防の有効性が確認された。

しかし、今回の検討では高齢者群では経過観察中に死亡する例が13%と高く、その多くは悪性腫瘍によるものであった。CRESTでも75歳以上では4年間で全死亡は18%と報告されている²¹⁾。今回の検討では高齢者においては、死亡例以外にもフレイルによりADLが低下する例も多く認めるため、全身検索や高次機能といった詳細な術前検査を症例によっては考慮してもよいと思われる。

今回の検討では、高齢者群において、症候性ならびに無症候性とも安全に治療が行われていたが、無症候性については詳細な報告は少ない。現在無症候性を対象にしたCREST-2, SPACE-2, ACST-2などの大規模試験が複数進行中であり、新たな知見が期待される。

CEA後の再狭窄については、これまでの報告では5-20%で、女性、糖尿病、脂質異常症や喫煙などが再狭窄の危険因子と報告されているが²⁾¹³⁾、高齢者での報告はない。今回の検討では高齢者での再狭窄率は低かったが、今後の検討が必要であると思われた。

最後に治療方法の選択であるが、2010年にCEA通常リスクの症候性、無症候性例を対象としたCREST試験⁵⁾にて、75歳以上の高齢者においてCASよりCEAの優位性が示された後からも、同様の結果を支持する報告が多くなされ³⁾⁷⁾¹¹⁾、近年ではガイドラインにおいても、高齢者においてもCEAが推奨されている¹⁵⁾が、CASが行われることが多いのが現状であり、われわれの施設でも70歳以上の高齢者においてはCEAよりもCASが多く行われている。高齢者の場合はCAS目的に紹介されることが多いこ

とが大きな要因ではあるが、術前の血管内チームとの合同カンファレンスにおいて、比較的合併症の少ない症例を選択していることも要因と思われる。今回のわれわれの検討では、70歳以上の高齢者においても、CEAは安全に行われており、的確な症例選択を行えば、高齢者においてもCEAを第一選択治療として考えてよいと思われた。

近年は80歳以上でも治療を行うことも増えているが、今回の検討では80歳以上は2名しか含まれておらず、80歳以上に関しては不明である。CSTCの報告¹¹⁾では80歳以上でもCEAのほうが有効としているが、まだ少数の報告のみであり、CASの技術革新に伴い最近ではCEAと同等の治療成績とする報告もあり⁸⁾、今後の検討が必要と思われる。

結 論

当施設におけるCEA治療は、高齢者においても若年者と同様に安全に行われていた。ただし、長期成績においては死亡例が多く、適切な症例選択の必要性が示唆された。

本論文要旨は第46回日本脳卒中の外科学会(大阪)において発表した。著者全員は日本脳神経外科学会へのCOI申告を完了しており、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) Antoniou GA, Georgiadis GS, Georgakarakos EI, *et al*: Meta-analysis and meta-regression analysis of outcomes of carotid endarterectomy and stenting in the elderly. *JAMA Surg* 148: 1140-1152, 2013
- 2) Arquizan C, Trinquart L, Touboul PJ, *et al*: Restenosis is more frequent after carotid stenting than after endarterectomy: the EVA-3S study. *Stroke* 42: 1015-1020, 2011
- 3) Bonati LH, Fraedrich G, Carotid Stenting Trialists' Collaboration: Age modifies the relative risk of stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis—a pooled analysis of EVA-3S, SPACE and ICSS. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 41: 153-158, 2011
- 4) Brott TG, Howard G, Roubin GS, *et al*: Long-term results of stenting versus endarterectomy for carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 374: 1021-1031, 2016
- 5) Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, *et al*: Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 363: 11-23, 2010
- 6) Calhoun TR, Kitten CM: Proximal shunt dissection: a potential problem in carotid endarterectomy. *Tex Heart Inst J* 12: 359-361, 1985
- 7) Carotid Stenting Trialists' Collaboration, Bonati LH, Dobson J, *et al*: Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 376: 1062-1073, 2010
- 8) Chiam PTL, Roubin GS, Iyer SS, *et al*: Carotid artery stenting in elderly patients: importance of case selection. *Catheter Cardiovasc Interv* 72: 318-324, 2008
- 9) European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group, MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 337: 1235-1243, 1991
- 10) Heo SH, Bushnell CD: Factors Influencing Decision Making for Carotid Endarterectomy versus Stenting in the Very Elderly. *Front Neurol*, 2017, doi: 10.3389/fneur.2017.00220
- 11) Howard G, Roubin GS, Jansen O, *et al*: Association between age and risk of stroke or death from carotid endarterectomy and carotid stenting: a meta-analysis of pooled patient data from four randomised trials. *Lancet* 387: 1305-1311, 2016
- 12) International Carotid Stenting Study investigators, Ederle J, Dobson J, *et al*: Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 375: 985-997, 2010
- 13) Lal BK, Beach KW, Roubin GS, *et al*: Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 11: 755-763, 2012
- 14) Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, *et al*: Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* 355: 1660-1671, 2006
- 15) Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, *et al*: Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 45: 3754-3832, 2014
- 16) Halliday A, Mansfield A, Marro J, *et al*: Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 363: 1491-1502, 2004
- 17) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators, Barnett HJM, Taylor DW, *et al*: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 325: 445-453, 1991
- 18) Seiden SW: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 274: 1506, 1995
- 19) SPACE Collaborative Group, Ringleb PA, Allenberg J, *et al*: 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 368: 1239-1247, 2006
- 20) 徳永浩司: CASかCEAかの治療選択. *脳外誌* 25: 827-833, 2016
- 21) Voeks JH, Howard G, Roubin GS, *et al*: Age and outcomes after carotid stenting and endarterectomy: the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial. *Stroke* 42: 3484-3490, 2011
- 22) Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, *et al*: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 351: 1493-1451, 2004