血管壁評価を重視した頸動脈狭窄症に対する新たな治療戦略

吉田 和道, 舟木 健史, 菊池 隆幸, 武信 洋平
石井 暁, 高木 康志, 宮本 享

Therapeutic Strategy for Carotid Artery Stenosis Based on Vessel Wall Imaging

Kazumichi YOSHIDA, M.D., Ph.D., Takeshi FUNAKI, M.D., Ph.D., Takayuki KIKUCHI, M.D., Ph.D., Yohei TAKENOBU, M.D., Ph.D., Akira ISHII, M.D., Ph.D., Yasushi TAKAGI, M.D., Ph.D., and Susumu MIYAMOTO, M.D., Ph.D.

Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

Summary: Guidelines in western countries for the management of carotid artery stenosis (CS) were formulated on the basis of the results of several randomized clinical trials (RCTs) in which risks of future ischemic events were estimated only based on luminal narrowing. Consequently, carotid endarterectomy (CEA) for symptomatic low-grade stenosis (LS) is not recommended and that for near occlusion (NO), which is a severe form of CS, is controversial because of the favorable outcomes of the medical treatments for LS and NO in the past RCTs. Luminal narrowing, however, does not necessarily reflect a significant burden of atherosclerotic plaque. Accumulating evidence from recent vascular biology studies and the advent of vessel wall imaging modalities, such as high-resolution magnetic resonance imaging (MRI), have indicated that plaque characteristics play pivotal roles in ischemic events. We report the therapeutic outcomes of CEA for LS and NO based on carotid MRI plaque characterization to assess its safety and efficacy. The study participants were comprised of 17 patients with LS and 11 with NO among 101 consecutive patients who underwent CEA by the same surgeon (K.Y.). For the patients with LS, MRI plaque characteristics, histology of the excised plaque, safety of CEA, and long-term outcome were retrospectively studied. For patients with NO, long-term patency of the distal carotid artery was also analyzed.

The mean percentage of luminal stenosis was $31.6\% \pm 9.8\%$, and the MRI-detected intraplaque hemorrhage (IPH) and expansive remodeling (ER) were severe in the patients with LS. Histological studies demonstrated hemorrhage in all 17 plaques, ruptured fibrous cap in 15, and erosion with thrombosis in 2. The safety and long-term outcome of CEA with 57 months of follow-up were acceptable. In the patients with NO, CEA was performed without major adverse events in all the cases. Of the 5 patients with NO with full collapse, 3 who had an MRI-detected IPH demonstrated satisfactory patency of the distal internal carotid artery. Among the 2 patients without IPH, one had a collapsed distal ICA and the other showed an asymptomatic thrombotic occlusion.

In addition to the percentage of luminal stenosis, plaque evaluation based on MRI-detected IPH and ER could be helpful for improving the management of CS by offering a more precise risk stratification for future ischemic events or efficacy prediction of CEA in patients with CS.

Key words:

- vessel wall imaging
- plaque characteristics
- carotid endarterectomy

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 47: 121-125, 2019

背景

頸動脈狭窄症(carotid stenosis:CS)に対する血行再建術に関する欧米のガイドラインは、狭窄率に基づいて脳梗塞発症リスクを層別化した大規模無作為比較試験に基づくものであり⁵⁾¹⁶⁾、症候性の軽度狭窄症(low-grade stenosis:LS)に対する carotid endarterectomy(CEA)は推奨していない⁶⁾。他方で、末梢内頸動脈の虚脱を伴う高度狭窄性病変である near occlusion(NO)については、さらに末梢虚脱の程度により NO+FC(with full-collapse)と NO-FC(without full-collapse)に分類されるが、臨床試験で示された内科治療群の再発率の低さから、それらに対する外科治療の有効性にはいまだ議論がある⁹⁾。

虚血イベント発生におけるプラーク性状の重要性は広く認知されつつあるが¹¹⁾、それらの知見を治療戦略に活かすためには、内腔評価のみでは不十分であり、動脈壁自体の評価が必須である。

本研究では、MRI による動脈壁評価に基づく CS に対する新たな治療戦略の確立を将来的な目標とし、特に従来の内腔評価単独では病態に即した正確な血行再建適応判断が困難と推測される LS, NO+FC および NO-FC について、自験例の治療成績を検証した。

対象および方法

MRI プラーク評価を術前検査として導入後の筆頭著者による CEA 連続 101 例のうち、症候性の LS(17 例)、および NO+FC(5 例)、NO-FC(6 例)を対象とした。狭窄率は NASCET 法に準じて計測し⁸⁾、50%未満を LS とした。症候性病変の定義は、6 カ月以内の CS に由来する脳梗塞または一過性脳虚血発作、および網膜中心動脈閉塞または一過性黒内障とした。

LS の治療成績検証においては、狭窄率、術前 MRI プラーク評価、術後 3 日以内に撮影した MRI 拡散強調像(diffusion weighted image:DWI)における新規虚血巣、摘出プラークの病理学的評価、術後 30 日以内の周術期合併症、長期成績を後方視的に検証した。MRI プラーク性状評価は、過去に報告した通り、T1 強調像を用い、狭窄の最も高度な部位の短軸像における近傍胸鎖乳突筋に対する相対的なプラーク信号(relative overall signal intensity:roSI)と、長軸像を用いた陽性リモデリング(expansive remodeling:ER)の指標である ER ratio の 2 項目について評価した²¹⁾²²⁾。LS に対する CEA の適応は、循環器内科医により、ホルター心電図、経食道超音波検査および MRI 大動脈プラーク評価を参考に、心原性塞栓と大動脈原性塞栓を否定したうえで、多面的内科治療開始後に、CS 由来の虚血イベント再発を 2 回以上繰り返した症例において検

Table 1 Patients characteristics and outcomes of CEA for LS

	LS (n=17)
Patients characteristics	
Age, years	72.9 ± 4.9
Female, n (%)	1 (5.9)
% stenosis (NASCET)	31.6 ± 9.8
roSI	1.67 ± 0.28
ER ratio	2.01 ± 0.47
Short-term outcome	
Symptomatic DWI lesion, n (%)	0
Asymptomatic DWI lesion, n (%)	2 (11.8)
Neck hematoma, n (%)	1 (5.9)
Cranial nerve palsy, n (%)	1 (5.9)
Hyper-perfusion syndrome, n (%)	0
Perioperative AML, n (%)	0
Histological findings	
Intraplaque hemorrhage, n (%)	17 (100.0)
Ruptured fibrous cap, n (%)	15 (88.2)
Erosion, n (%)	2 (11.8)

CEA: carotid endarterectomy, LS: low-grade stenosis (<50%), NASCET: North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, roSI: relative overall signal intensity, ER: expansive remodeling, DWI: diffusion weighted image, AML: acute myocardial infarction

討した。

NO+FC と NO-FC の治療成績については、LS と同様の評価項目に加え、術後末梢内頸動脈の拡張不良の有無についても検証した。

結 果

1. LS の治療成績 (Table 1)

LS 群(n=17)の平均年齢は 72.9±4.9 歳、狭窄率は、31.6±9.8%であった。MRI プラーク性状評価について、roSI は 1.67±0.28, ER ratio は 2.01±0.47 であった。術後 30 日以内の新たな症候性脳梗塞は認めず、無症候性 DWI 病変は、2 個以下の小さな高信号 spot として 2 例(11.8%)に認めた。周術期心筋梗塞および平均 57 カ月のフォローアップ期間中に患側頸動脈由来の虚血症状の再発を認めなかった。

LS 群における摘出プラーク病理所見では、全例でプラーク内出血(intraplaque hemorrhage:IPH)を認め、15 例では線維性被膜の破綻を、破綻を伴わない 2 例ではびらん形成に伴う壁在血栓形成を認めた。

2. NO+FC/NO-FC の治療成績 (Table 2)

いずれにおいても術後 DWI で症候性病変を認めず、無症候性 DWI 病変を NO-FC の 1 例に認めた。過灌流症候

Table 2 Patient characteristics and outcomes of CEA for NO with FC and NO without FC

	NO without FC (n=6)		NO with FC (n=5)			
Patients characteristics						
Age, years	72.0 ± 9.8	75	52	67	70	71
Sex	M: 6, F: 0	M	F	M	F	M
Symptomatic stenosis	6 (100%)	+	+	+	–	+
roSI	1.55 ± 0.43	1.91	1.53	2.21	0.76	0.95
Short-term outcome						
Symptomatic DWI lesion	0	–	–	–	–	–
Asymptomatic DWI lesion	0	–	–	–	+	–
Neck hematoma	0	–	–	–	–	–
Cranial nerve palsy	0	–	–	–	–	–
Hyper-perfusion syndrome	0	–	–	–	–	–
Perioperative AMI	0					
Long-term outcome*						
Patency of ICA	CD	CD	CD	CD	ID	TO
Ischemic stroke	0	–	–	–	–	–

CEA: carotid endarterectomy, NO: near occlusion, FC: full collapse, M: male, F: female, roSI: relative overall signal intensity, DWI: diffusion weighted image, AMI: acute myocardial infarction, ICA: internal carotid artery, CD: complete dilation, ID: incomplete dilation, TO: total occlusion

*long-term outcome of 57 months' follow-up on average

群の出現もなかった。平均 57 カ月の経過観察中に、患側頰動脈灌流域以外も含めた虚血症状を認めなかった。

NO-FC において、roSI の平均値は 1.55 ± 0.43 であり、roSI 値の大小にかかわらず、術後末梢内頰動脈の良好な拡張を全例で確認した。

NO+FC において、術後内頰動脈の良好な拡張を確認した 3 例の roSI は、それぞれ 1.91, 1.53, 2.21 と高値を示したが、術後 ICA の虚脱が術前と同程度であった 1 例の roSI は 0.76、術後無症候性に完全閉塞した 1 例の roSI は 0.95 であり、いずれも低値であった。

考 察

1. 内科治療抵抗性の LS の特徴

症候性 LS の roSI は、過去に報告した無症候性 CS のそれ (1.15 ± 0.31) と比較して著しく高値であったが²²⁾、roSI が高値であることは、新鮮な IPH の成分が多いことを意味しており²²⁾、狭窄率が低くとも症候化するような病変は、広範な IPH を伴う炎症性変化の高度な病変であるといえる²⁾。同様に、LS の ER ratio が、過去に報告した無症候性病変のそれ (median 1.52) と比較して高値を示したことは²¹⁾、高度の ER を呈する病変はそもそもプラークの脆弱性が高い病変であることや、血管内腔径評価では把握できない相当量のプラークが存在したことなどが背景にあると推測される³⁾²³⁾。

2. LS に対する外科治療

本研究結果から、LS に対する CEA の短期成績および長期成績は良好であり、その安全性と有効性は、中等度以上の CS と同等であると考えられた。超音波検査をもとに症候性 LS に対する CEA の治療成績を検証した Ballotta ら⁴⁾も、連続 57 CEA 例を平均 32 カ月フォローアップし、その良好な治療成績を報告している。LS に対する外科治療の適応は、なお慎重な検討を要するが、内科的治療に抵抗性の一部の LS に対して、CEA は有効な選択肢の 1 つといえる。

一方、LS に対する carotid artery stenting (CAS) について、Shallwani ら¹⁸⁾は、潰瘍を伴う内科治療抵抗例の治療経験を 2 例報告している。CAS が有効であると推測した理論背景として、線維性被膜の破綻部位をステントで被覆することにより、新生内膜の増生を促し、塞栓源たるプラークと血管内腔を遮断する“plaque sealing”を期待している。しかし、Toma ら¹⁹⁾の報告による CAS 後の剖検例では、粥腫に接した血管内腔面を中心に、新生内膜形成の部分的欠損が示されている。CAS による破綻した線維性被膜の sealing 効果の有効性については、剖検による病理学的検証の蓄積が必要である。プラークの飛散防止を企図したステントの改良により、sealing 効果の向上も期待されるが²⁰⁾、現時点では、LS に対する安易な CAS の実施は慎むべきである。

3. NO+FC/NO-FC の内科治療成績

症候性 NO+FC/NO-FC の内科治療成績について、NASCET と ECST の pooled analysis によると、内科治療群と CEA 群の 3 年後同側脳梗塞再発率はそれぞれ 15.1% と 10.9% である一方で、NO+FC/NO-FC 以外の高度狭窄群では 26.0% と 8.2% であり、CEA の benefit は小さいと結論づけている⁹⁾。しかし、NO+FC がわずか 6% しか含まれていないことや、最終発作から研究組み入れまでの期間が半数以上の症例で 4 週以上であることを考慮すれば、急性期再発リスクも含めた NO+FC の内科治療成績はいまだ不明といえる。症候性 CS に対する CEA 患者を対象に、最終虚血イベントから CEA 実施までの間の再発を前向きに調査した最近の報告では、NO+FC の再発率は実に 43% に達し、それらはすべて 4 週以内に発症していた¹²⁾。また、NO+FC/NO-FC の治療成績を比較したメタ解析では、100 人・年あたりの脳梗塞発症率が、内科的治療群で 6.19%，CEA 群が 2.24%，CAS 群が 1.64% と報告されており¹⁵⁾、内科的治療成績は、従来考えられているより不良である可能性がある。

4. NO+FC/NO-FC に対する外科治療

CEA の周術期リスクは、一般の CS と比較して同等とする報告が多いが⁹⁾¹⁰⁾¹⁴⁾、CAS については同等とする報告がある一方で¹⁷⁾、周術期虚血性合併症や過灌注症候群のリスクは通常の CS より高いとする意見もある⁷⁾¹⁷⁾。ステントや遠位塞栓デバイスのさらなる改良や、段階的な血管拡張といった手技の工夫によって²⁵⁾、CAS の治療成績向上が期待されるが、現時点では、NO+FC/NO-FC を CAS ハイリスク要因の 1 つと考えるのが妥当と思われる。

NO+FC/NO-FC に対する CEA/CAS の有効性に関連して、特に NO+FC で末梢内頸動脈の虚脱状態が長期間持続した症例では、遠位内頸動脈壁の器質性変化が生じ、プラーク近傍の狭窄を解除しても、末梢拡張不良により有効な脳血流増加が得られない場合がある¹⁰⁾¹³⁾。NO+FC が完成してから CEA 実施までの期間を、頸動脈 MRI プラーク評価によって間接的に推測し、比較的新しい出血を示唆する T1 高信号プラークを有する病変は、CEA 後の末梢拡張は良好であるが、T1 等-低信号プラークは術後拡張不全のリスクが高いことを過去に報告した²⁴⁾。一部の症例は重複するが、今回の研究でも同様の傾向が確認された。MRI プラークの所見にかかわらず NO-FC においては全例で CEA 後の末梢拡張は良好であったが、NO+FC の場合、T1 高信号の 3 例、すなわち病態完成後比較的新しい「急性期」病変では末梢拡張が良好であったものの、T1 低信号の 2 例、すなわち「慢性期」病変と推測された症例は、1 例が術前同様の狭窄が残存し、もう 1 例は

無症候性閉塞をきたした。

本研究の問題点と今後の課題

本研究は、症例数が少ないことに加え、後方視的研究であるがゆえの限界を内包している。LS の検討では、最終虚血イベントから CEA 実施までの期間に関する完全な data が揃っていないため、LS の MRI プラーク評価で、より高度の IPH と ER を伴っていたことが、虚血ハイリスクの原因であったのか、それとも単にプラーク破綻後の血液流入による一連の変化を反映したに過ぎないのかは不明である。NO+FC/NO-FC の検討では、最終的な狭窄率上昇による高度狭窄病変が完成する機序について、IPH が中心的役割を担うという前提で「急性期 NO+FC」と「慢性期 NO+FC」を区別しているが、動脈硬化の自然歴についていまだ不明な点も多く、急速な狭窄率上昇における IPH 以外の原因や、あるいは NO+FC 完成後も断続的に IPH を繰り返す可能性も検証する必要がある。症候性 LS と NO+FC に対する CEA の有効性と安全性の証明には、最新の多面的内科治療との比較による前向きの検証が不可欠である。

結 語

狭窄率評価のみでなく、MRI の T1 強調像を利用して、IPH を対象とするプラーク性状評価や ER を指標とする血管の形態評価を加えることで、虚血リスクの層別化や血行再建の有効性予測における精度向上が期待できる。

本論文の要旨は第 45 回日本脳卒中の外科学会(2016 年 4 月)において発表した。

著者全員は日本脳神経外科学会に COI の自己申告を完了しており、本論文に関して開示すべき COI はない。

文 献

- 1) Akkan K, Ilgit E, Onal B, *et al*: Endovascular treatment for near occlusion of the internal carotid artery: 30-day outcome and long-term follow-up. *Clin Neuroradiol* 28: 245-252, 2018
- 2) Altaf N, Akwei S, Auer DP, *et al*: Magnetic resonance detected carotid plaque hemorrhage is associated with inflammatory features in symptomatic carotid plaques. *Ann Vasc Surg* 27: 655-661, 2013
- 3) Altaf N, Daniels L, Morgan PS, *et al*: Detection of intraplaque hemorrhage by magnetic resonance imaging in symptomatic patients with mild to moderate carotid stenosis predicts recurrent neurological events. *J Vasc Surg* 47: 337-342, 2008
- 4) Ballotta E, Angelini A, Mazzalai F, *et al*: Carotid endarterectomy for symptomatic low-grade carotid stenosis. *J Vasc Surg* 59: 25-31, 2014
- 5) Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, *et al*: Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid End-

- arterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 339: 1415–1425, 1998
- 6) Brott TG, Halperin JL, Abbara S, *et al*: 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease. *Stroke* 42: e464–540, 2011
  - 7) Choi BS, Park JW, Shin JE, *et al*: Outcome evaluation of carotid stenting in high-risk patients with symptomatic carotid near occlusion. *Interv Neuroradiol* 16: 309–316, 2010
  - 8) Fox AJ: How to measure carotid stenosis. *Radiology* 186: 316–318, 1993
  - 9) Fox AJ, Eliasziw M, Rothwell PM, *et al*: Identification, prognosis, and management of patients with carotid artery near occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 26: 2086–2094, 2005
  - 10) Greiner C, Wassmann H, Palkovic S, *et al*: Revascularization procedures in internal carotid artery pseudo-occlusion. *Acta Neurochir (Wien)* 146: 237–243, 2004
  - 11) Gupta A, Baradaran H, Schweitzer AD, *et al*: Carotid plaque MRI and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 44: 3071–3077, 2013
  - 12) Johansson E, Öhman K, Wester P: Symptomatic carotid near-occlusion with full collapse might cause a very high risk of stroke. *J Intern Med* 277: 615–623, 2015
  - 13) Matsuda Y, Terada T, Okada H, *et al*: Angiographic characteristics of pseudo-occlusion of the internal carotid artery before and after stenting. *Neurosurgery* 79: 832–838, 2016
  - 14) Morgenstern LB, Fox AJ, Sharpe BL, *et al*: The risks and benefits of carotid endarterectomy in patients with near occlusion of the carotid artery. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Group. *Neurology* 48: 911–915, 1997
  - 15) Mylonas SN, Antonopoulos CN, Moulakakis KG, *et al*: Management of patients with internal carotid artery near-total occlusion: an updated meta-analysis. *Ann Vasc Surg* 29: 1664–1672, 2015
  - 16) Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 351: 1379–1387, 1998
  - 17) Ruiz-Salmerón RJ, Gamero MA, Carrascosa C, *et al*: Carotid artery stenting: clinical and procedural implications for near-occlusion stenosis. *Neurologia* 28: 535–542, 2013
  - 18) Shallwani H, Dumont TM, Wach MM, *et al*: Endoluminal stent reconstruction of low-grade, symptomatic carotid plaques: a treatment alternative-report of two cases. *J Vasc Interv Neurol* 7: 43–46, 2014
  - 19) Toma N, Matsushima S, Murao K, *et al*: Histopathological findings in a human carotid artery after stent implantation. Case report. *J Neurosurg* 98: 199–204, 2003
  - 20) Yamada K, Yoshimura S, Miura M, *et al*: Potential of new generation double-layer micromesh stent for carotid artery stenting in patients with unstable plaque: a preliminary result using OFDI analysis. *World Neurosurg* 105: 321–326, 2017
  - 21) Yoshida K, Fukumitsu R, Kurosaki Y, *et al*: The association between expansive arterial remodeling detected by high-resolution MRI in carotid artery stenosis and clinical presentation. *J Neurosurg* 123: 434–440, 2015
  - 22) Yoshida K, Narumi O, Chin M, *et al*: Characterization of carotid atherosclerosis and detection of soft plaque with use of black-blood MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 29: 868–874, 2008
  - 23) Yoshida K, Sadamasa N, Narumi O, *et al*: Symptomatic low-grade carotid stenosis with intraplaque hemorrhage and expansive arterial remodeling is associated with a high relapse rate refractory to medical treatment. *Neurosurgery* 70: 1143–1150; discussion 1150–1141, 2012
  - 24) 吉田和道, 鳴海 治, 沈 正樹, ほか : Near Occlusion に対する Carotid Endarterectomy—MRI プラーク性状評価と術後内頸動脈の開存性について. *脳卒中の外科* 35: 281–288, 2007
  - 25) Yoshimura S, Kitajima H, Enomoto Y, *et al*: Staged angioplasty for carotid artery stenosis to prevent postoperative hyperperfusion. *Neurosurgery* 64: ons122–128, 2009