80 歳以上の高齢者に対する頸動脈ステント留置術の治療成績 —狭窄病変の形態とプラーク性状に応じた tailored CAS による治療戦略—

西山 弘一¹, 松本 博之¹, 鐵尾 佳章¹, 武本 英樹¹, 中尾 直之²

Clinical Results of Carotid Artery Stenting (CAS) in Patients over 80 Years Old: Strategy and Usefulness of Tailored-CAS Algorithm Based on Lesion Morphology and Plaque Characteristics

Hirokazu NISHIYAMA, M.D.¹, Hiroyuki MATSUMOTO, M.D. Ph.D.¹, Yoshiaki TETSUO, M.D.¹, Hideki TAKEMOTO, M.D.¹, and Naoyuki NAKAO, M.D. Ph.D.²

¹Department of Neurological Surgery, Kishiwada Tokushukai Hospital, Kishiwada, Osaka, and

²Department of Neurological Surgery, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan

Summary: Purpose: Carotid artery stenting (CAS) reduces the risk of ischemic stroke in patients with carotid artery stenosis, although recent randomized trials showed an increase in periprocedural stroke risk in elderly patients undergoing CAS. Recently, the safety and efficacy of tailored-CAS was reported. We retrospectively compared the clinical results of tailored-CAS between patients >80 and <80 years old.

Materials and methods: From April 2013 to December 2016, 18 of 105 patients who underwent tailored-CAS at our hospital were ≥80 years old. The patients were examined by computed tomography angiography, magnetic resonance angiography, magnetic resonance imaging - black blood imaging, ultrasonography, and angiography before the procedure. The choice of embolus prevention procedure and stent type depended on lesion morphology and plaque characteristics. We analyzed the 30-day stroke risk, death rates, and diffusion-weighted imaging (DWI) positive rates between ≥80- and <80-year-old patients.

Results: The periprocedural stroke rate was 3.4% (3/87) in <80-year-old patients and 5.6% (1/18) in ≥80-year-old ($p = 0.17$). The incidence of new DWI lesions after CAS was 34/87 (39%) in <80-year-old patients, and 4/18 (22.2%) in ≥80-year-old patients ($p = 0.67$). No significant differences were observed between the two groups regarding periprocedural events and DWI-positive rates.

Conclusion: The tailored-CAS algorithm for selecting the most appropriate embolic protection device and stent, which is based on lesion morphology and plaque characteristics, may be useful in elderly patients with carotid stenosis.

Key words:

- carotid stenosis
- carotid artery stenting
- tailored CAS
- elderly patients
- clinical results

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 47: 367-372, 2019

¹岸和田徳洲会病院 脳神経外科, ²和歌山県立医科大学 脳神経外科(受稿日 2017. 10. 27)(脱稿日 2018. 5. 1)[連絡先: 〒596-8522 岸和田市加守町 4-27-1 岸和田徳洲会病院 脳神経外科 西山弘一] [Address correspondence: Hirokazu NISHIYAMA, M.D., Department of Neurological Surgery, Kishiwada Tokushukai Hospital, 4-27-1 Kamori-cho, Kishiwada, Osaka 596-8522, Japan]

はじめに

現在、頸動脈狭窄症に対するステント留置術(carotid artery stenting: CAS)は、脳梗塞の発症あるいは再発予防のための有効な手段の1つである。大規模ランダム化試験であるCRESTでは、内頸動脈内膜剝離術(carotid endarterectomy: CEA)とCASの治療成績は同等であることが示された¹³⁾。しかしながら、高齢者におけるCASはCEAに比べ周術期合併症が多く、その有効性は示されなかった。

日本においては、早期から術前にプラーク診断を行い、プラーク性状に応じて術中のプロテクション法やステントを選択するいわゆる“tailored CAS”が行われてきたため⁶⁾、海外に比べて良好な成績が報告されている。また、CASは局所麻酔で施行可能であり、手技時間も短く、適切な適応と手技を行えば低侵襲な治療であると考えられる。当施設では、内頸動脈狭窄症に対する治療はCASを第一選択としており、狭窄病変の形態およびプラークの性状に応じてプロテクションシステム、ステントの種類を選択する施設独自のデバイス選択基準を設定している。

今回、当施設のCASに対するデバイス選択による治療戦略を紹介するとともに、それに基づいて施行された80歳以上の高齢者に対する頸動脈ステント留置術の治療成績を、80歳未満の成績と後方視的に比較検討したため報告する。

対象と方法

2013年4月から2016年12月まで当院でCASを施行した連続105例のうち、80歳以上の18例を対象とした。狭窄率はNorth American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial(NASCET)法により無症候性は80%以上の狭窄率、症候性では50%以上の狭窄率を治療適応とした。術前に頸動脈エコー、magnetic resonance imaging(MRI) black-blood(BB)法、computed tomography(CT)およびcomputed tomographic angiography(CTA)により狭窄病変の形態およびプラーク性状の評価を行った。MRI BB法はPhilips社製Achieva 3 tesla X-series Quasar(FOV 200 mm, スライス厚0.5 mm, スライス枚数80枚, 撮影時間4分46秒, TR/TE 400/18 ms)を用いて撮影した。プラーク性状は、MRI BB法で胸鎖乳突筋に比べ高信号であればソフトプラークであると判断した。また、術前に全例診断カテーテル検査を行い、アクセスルートの確認、狭窄率、病変の長さ、血管径の計測および形態の確認を行った。今回、急性期血栓回収時に判明した狭窄病変に緊急ステント留置を施行した症例は除外した。

予定手術になる無症候性病変においては、手技1週間以上前からクロピドグレル(75 mg/日)、バイアスピリン(100 mg/日)の経口投与を行った。

脳梗塞発症の症候性病変の場合は、まず一般的な内科的治療による抗血栓療法(オザグレルナトリウムの点滴加療とエダラボンの点滴加療)を優先し、発症から2週間以上間隔を置いてCASを施行した。経過中に症状が進行する場合には、亜急性期であってもCASを施行した。この場合には抗血小板剤(バイアスピリン 300 mg, クロピドグレル 300 mg)のローディングを行った。

全例CAS翌日にMRIを撮影し、diffusion weighted image(DWI)で手技による脳塞栓の評価を行った。術後は3カ月間抗血小板薬2剤(バイアスピリンとクロピドグレル)を併用し、3カ月後の頸動脈エコーで再狭窄のないことを確認した時点でクロピドグレルの単剤に減量した。

プロテクションシステムとステントの選択基準

本研究では、以下に示す選択基準により、病変の形態、プラーク性状に応じてプロテクション法、ステントを選択した。

1. プロテクションシステムの選択

順行性血流を保ったまま治療可能なFilterWire EZ(Boston Scientific, Natick, MA, USA)による遠位塞栓予防を第一選択としたが、高度狭窄、屈曲病変でFilterWire EZでのlesion crossが困難であると予測される病変に対しては、マイクロガイドワイヤーでlesion cross可能なSpider FX(Covidien, Mansfield, MA, USA)を選択した。また、soft plaqueで遠位塞栓のリスクが高いと判断された場合やプラーク量が多いと判断された場合は、PercuSurge GuardWire(Medtronic, Minneapolis, MN, USA)によるdistal balloon protectionを選択した。仮性閉塞、血栓を伴う病変で特に遠位塞栓のリスクが高いと判断されたものに対しては、proximal balloon protectionを併用したParodi変法(flow reversal 併用を含む)を選択した(**Fig. 1**)。

2. ステントの選択

直線病変や不安定プラークの病変ではクローズドセルステントであるCarotid WALLSTENT(Boston Scientific)、屈曲病変で石灰化を伴うもの、線維成分主体で比較的安定プラークであると判断された場合はオープンセルステントであるPRECISE(Cordis, Johnson & Johnson, Fremont, CA, USA)を選択した。また、long lesionや内頸動脈と総頸動脈の口径差の大きな病変では、60 mmの長さやtapered designなど独自のラインナップをもったPROTÉGÉ RX(eV3 Covidien, Irvine, CA, USA)を選択した(**Fig. 2**)。

Fig. 1 Selection of protection system depending on plaque or vascular structure.

Table 1 Combination of stent and protection device (≥ 80 y/o patients)

	Stent			Total
	PRECISE	PROTÉGÉ	Carotid Wallstent	
FilterWire EZ	2	1	5	8
Spider FX	5	2	0	7
PercuSurge	2	0	0	2
Modified Parodi	1	0	0	1
Total	10	3	5	18

形態とプラーク性状では形態を優先しており、たとえばソフトプラークで屈曲病変の場合はオープンセルステントを選択した。また、前拡張や後拡張の際には、特に不安定プラークの脆弱な線維被膜をできるだけ損傷しないように、バルーンはゆっくりと愛護的な拡張を心がけた。

使用されたデバイスの選択、術後30日以内の周術期合併症、stroke、deathの発症率、術後DWI陽性率について、対象期間に行った80歳以上の18例と80歳未満の87例を比較した。統計学的検討にはFisher's exact testを用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

全例で病変部に対してステント留置することができた。80歳以上は18例、平均82.5歳、女性1例、症候性6例(33%)であった。使用されたプロテクションは、遠位バルーン2例、Parodi変法1例、フィルター15例(83%)であった。使用されたステントは、PRECISE 10例、PROTÉGÉ 3例、Carotid WALLSTENT 5例であった。1例で経上腕アプローチ、他はすべて経大腿アプローチで施行さ

Fig. 2 Selection of stent design depending on plaque or vascular structure.

Table 2 Combination of stent and protection device (< 80 y/o patients)

	Stent			Total
	PRECISE	PROTÉGÉ	Carotid Wallstent	
FilterWire EZ	17	1	7	25
Spider FX	20	15	2	37
PercuSurge	4	4	1	9
Modified Parodi	2	1	13	16
Total	43	21	23	87

れた。一方、80歳未満は87例、平均70.5歳、女性4例、症候性34例(39%)であった。使用されたプロテクションは、遠位バルーン9例、Parodi変法16例、フィルター62例(71%)であった。使用されたステントは、PRECISE 43例、PROTÉGÉ 21例、Carotid WALLSTENT 23例であった。3例で経上腕アプローチを要した。プロテクションシステムとステントの組み合わせの関係を**Table 1**と**Table 2**に示す。

術後30日以内の周術期合併症は、80歳以上でminor stroke 1例(5.6%)、80歳未満でminor stroke 3例(3.4%)であった。ともにmortalityは0%であった。術後DWI陽性率は、80歳以上で4例(22.2%)、80歳未満で34例(39%)であった。周術期合併症と術後DWI陽性率は両群間に有意差は認めなかった(おのおの $p = 0.67, 0.17$)(**Table 3**)。

考 察

今回、狭窄病変の形態とプラーク性状に応じてデバイス選択を行って施行したtailored CASの検討では、80歳以上の高齢者においても80歳未満と比べ術後の脳梗塞、死亡率、DWI陽性率ともに有意差はなく、治療成績は同等であった。

Table 3 Comparison of periprocedural events between the two groups

	<80 y/o (n=87)	≥80 y/o (n=18)	p value
Mortality	0	0	
Morbidity	2(2.9%)	1(5.6%)	p=0.43
Stroke			
Major	0	0	
Minor/TIA	3(3.4%)	1(5.6%)	p=0.67
Myocardial infarction	0	0	
DWI positive	34/87(39%)	4/18(22%)	p=0.17

過去の報告では、頸動脈狭窄症に対するCASの安全性・有効性について報告されているが、高齢者ではCEAに比べCASは周術期脳卒中中のリスクが高いとされる⁴⁾⁵⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹³⁾。EVA-3S, SPACE, ICSS, CRESTのメタ解析では、CAS群において周術期の脳梗塞および死亡率のハザード比は、60歳以下に比べ65-69歳の群で2.16(95% CI 1.13-4.13)、70歳以上の群でおよそ4.0と述べられている。また、CEAに対するCASの周術期合併症のハザード比は、65-69歳で1.61(95% CI 0.90-2.88)、70-74歳で2.09(1.32-3.32)であり、CAS群では加齢により周術期合併症のリスクが増大するが、CEA群では周術期合併症のリスクは年齢により大きな差はないと報告されている⁴⁾。

現在本邦で使用できるプロテクションシステムとして、フィルタープロテクション、遠位バルーンプロテクション、近位バルーンプロテクション(flow reversal 併用を含む)の3種類が挙げられる。フィルタープロテクションの最大の利点は、術中に順行性の血流を保ったまま治療が可能であることであり、近年マイクロガイドワイヤーでlesion cross可能なSpider FXが加わったことで、より高度狭窄、屈強病変にも適応が拡大したと考えられる。欠点として、①フィルターが血管壁に密着していない場合やporeサイズよりも小さなプラークはすり抜けてしまう可能性がある、②プラークのボリュームが多い場合にフィルターが目詰まりを起こす、いわゆるstop flowとなる危険性がある、③回収の際に回収用カテーテルやフィルターがステントに引っかかるなどで重篤なトラブルとなる可能性がある、などが挙げられる。遠位および近位バルーンプロテクションの利点は、血流を遮断することでプラークの遠位塞栓を高率に防ぐことができることである。欠点として、内頸動脈血流を遮断するため虚血耐性がない場合は治療継続が困難となる、治療中は造影による確認ができない、などが挙げられる。

現在本邦で使用できるステントは、クローズドセルステントが1種類、オープンセルステントが2種類である。ク

ローズドセルステントは、血管を直線化しやすいため屈曲部の血管にフィットしにくい、一方でリシースできるメリットがある。また、病変をカバーする部分に対する金属面積率が高く、ラディアルフォースも弱いため、不安定プラークに対して有効であるとの報告もある⁸⁾。一方、オープンセルステントは、病変部への密着性が高く屈曲部でもうまく血管壁に密着するが、リシースはできない。また、同じオープンセルステントでもPROTÉGÉ RXはPRECISEに比べmetal-artery ratioが高いとの報告もあり⁸⁾、不安定プラークであってもより安全にプラークを抑え込める可能性が期待できる。われわれは以上の特徴を考慮して、早期から病変の形態とプラーク性状に応じて、デバイスの特徴を活かしたtailored CASを行っており、高齢者においても同様の治療選択を行ってきた。

近年、頸動脈病変の形態やプラークの性状に応じてプロテクション法やステント選択を行う“tailored CAS”の報告が散見され、その治療成績も良好である²⁾³⁾⁶⁾¹⁰⁾¹¹⁾。Cremonesiら²⁾の報告では、単一施設で1,523例に対してtailored CASが施行され、30日以内の脳梗塞、死亡率は1.5%とこれまでの大規模研究に比べて低いものであった。しかし、80歳以上の症候性病変の群ではリスクは高く(OR 3.9, 95% CI 1.06-14.0)、無症候性の79歳以下で1.2%、無症候性の80歳以上で1.2%、症候性の79歳以下で2.3%であるのに対して、症候性の80歳以上では4.5%と有意に高値であり、症候性の高齢者ではtailored CASにおいてもハイリスクであると述べている。また、同報告ではtailored CASの手技として、術前にCTA、頸動脈エコー、血管撮影を施行し、病変の性状、形態を評価したうえでデバイスを選択している。不安定プラーク、血栓を伴う病変で症候性の病変に対してはプロキシマルバルーンプロテクション、あるいはflow reversalを行い、ステントはクローズドセルステントが用いられている。屈曲病変で石灰化を伴うものに対してはオープンセルステントが使用されている。日本で未承認のステントやフィルターが使用されているため一概に比較することはできないが、概念的には当施設での治療方針と共通点が多い。また、アプローチルートとして、大腿動脈からのアクセス困難例では経上腕アプローチを選択していると述べている。当施設ではさらに術前のMRI BB法でプラークの性状、プラークボリュームの評価も行うことで、プロテクションシステムとステントの組み合わせをより最適化した。本研究ではBB法T1強調像で胸鎖乳突筋よりも高信号であればソフトプラークであると判断したが、胸鎖乳突筋とプラークの信号比が1.25以上をソフトプラークのカットオフとするべきであるとの報告もある¹⁵⁾。また、プラークボリュームについては正確な定量化ができていないため、今後ソフトウェ

アを用いた定量化が必要であると考えている。海外での報告と当施設での tailored CAS の共通点と相違点を **Table 4** に示す。

高齢者に対する CAS の合併症が高い理由として、①加齢による全身合併症および全身血管病併発の可能性が高い、②もとの全身予備能の低下のため、一度合併症をきたすと回復機能が弱い、③動脈硬化による血管の屈曲蛇行によりアクセス困難な症例が多い、④加齢とともに不安定プラークや石灰化病変の割合が高くなる、などが挙げられる。高齢者では重度動脈硬化により血管の屈曲蛇行が強く、また大動脈弓最上部と腕頭動脈起始部近位部との距離が総頸動脈の幅の3倍以上ある type III arch の割合が増加するともいわれている¹²⁾。また、大腿・腸骨動脈の高度狭窄や人工血管置換術の既往、胸・腹部大動脈瘤のためアクセスルートが制限される。複雑な大動脈弓形状と内頸動脈の曲がりには CAS における脳虚血のリスクを増加させるため、血管解剖を考慮すべきであるとする報告もある⁷⁾。

われわれは術前に全例 CTA および診断カテーテルを行い、アクセスルートの確認、ガイディングの決定を行っている。腹部大動脈瘤や人工血管置換術の既往がある場合、大動脈形状が type III、総頸動脈の高度屈曲などで経大腿アプローチが困難な場合には、経上腕アプローチを選択している。プロテクションシステムには、順行性の血流を保ったまま治療可能なフィルタープロテクションを第一選択としており、当施設では全体の 105 例中 77 例 (73%) で選択されていた。また、高齢者においても、18 例中 15 例 (83%) でフィルタープロテクションが第一選択として使用されていた。高齢者では若年者に比べてもともと脳循環予備能の低下や虚血耐性の低下をきたしており¹⁰⁾、血流遮断による脳梗塞のリスクが高いことを考慮すると、適切な治療戦略であると考えている。

また、高齢者では加齢とともに平滑筋細胞の減少による菲薄化した fibrous cap や脂質コアの増大による不安定プラークの割合が増加するとされている¹³⁾。このため、CAS の手技中に plaque rupture による血栓形成を促しやすい。われわれは術前の頸動脈エコー、MRI BB 法から不安定プラークでリスクが高いと判断した場合は、distal balloon プロテクションを選択している。また、仮性閉塞や血栓を伴う病変でより塞栓のリスクが高いと考えられる病変では、Parodi 変法 (flow reversal を含む) で治療を行っている。不安定プラークに対して PTA を行う際は、低圧のバルーンでゆっくりと inflation する (1 atm/10 secnd) ことで、plaque rupture をきたさないように注意している。

その他高齢者における CAS の問題点として、慢性腎機能障害により造影剤の使用が制限されることが多いことや全周性石灰化により CAS を施行すること自体が困難な症

Table 4 Comparison of past report and our strategy of tailored CAS

Common point	Different point
Soft/thrombus-containing plaque • Proximal protection • Closed cell stent	• We evaluate plaque characteristics by MRI BB image
Fibrotic/calcified lesion • Filter protection • Open cell stent	• We use low pressure balloon to soft plaque
Severe ICA tortuosity • Open cell stent	
Severe ICA/CCA discrepancy • Tapered stent	

例にも遭遇することなどが挙げられる。

当施設では頸動脈狭窄症に対しては CAS を第一選択としているため、CEA の治療成績との比較検討ができないのが問題であり、高齢者に対して CAS が有効であるとい概に断定はできない。また、本研究は単一施設の後方視的解析であり、80 歳以上および 80 歳未満のおのの症例数が非常に少ない点も問題として挙げられる。今後症例数を蓄積し、さらなる検討が必要である。

結 語

当施設での 80 歳以上の高齢者に対する CAS の治療成績は、80 歳未満と比較して必ずしも不良ではなく、病変の性状や形態に応じた tailored CAS は高齢者に対しても有効であると考えられた。適切な治療法、症例選択が重要であり、さらなる症例の積み重ねが必要である。

著者全員は日本脳神経外科学会への COI の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) Chaer RA, Shen J, Rao A, *et al*: Cerebral reserve is decreased in elderly patients with carotid stenosis. *J Vasc Surg* 52: 569–574, 2010
- 2) Cremonesi A, Gieowarsingh S, Spagnolo B, *et al*: Safety, efficacy and long-term durability of endovascular therapy for carotid artery disease: the tailored-Carotid Artery Stenting Experience of a single high-volume centre (tailored-CASE Registry). *EuroIntervention* 5: 589–598, 2009
- 3) Dzierwa K, Pieniazek P, Tekieli L, *et al*: Carotid artery stenting according to the “tailored CAS” algorithm performed in the very elderly patients: the thirty day outcome. *Catheter Cardiovasc Interv* 82: 681–688, 2013
- 4) 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: 1305-11, 2016
- 5) 小柳正臣, 吉田和道, 岸田夏枝, ほか: 80 歳以上の頸動脈狭窄症に対する外科的治療. 脳卒中の外科 40: 241-245, 2012
 - 6) Miyachi S, Taki W, Sakai N, *et al*: Historical perspective of carotid artery stenting in Japan: analysis of 8,092 cases in The Japanese CAS survey. *Acta Neurochir*(Wien) 154: 2127-2137, 2012
 - 7) Müller MD, Ahlhelm FJ, von Hessling A, *et al*: Vascular Anatomy Predicts the Risk of Cerebral Ischemia in Patients Randomized to Carotid Stenting Versus Endarterectomy. *Stroke* 48: 1285-1292, 2017
 - 8) Müller-Hülsbeck S, Schäfer PJ, Charalambous N, *et al*: Comparison of carotid stents: an in-vitro experiment focusing on stent design. *J Endovasc Ther* 16: 168-177, 2009
 - 9) 野中 雅, 飯星智史, 秋山幸功, ほか: 高齢者頸動脈狭窄症に対する頸動脈ステント留置術. 脳卒中の外科 36: 88-94, 2008
 - 10) Pieniązek P, Musialek P, Kablak-Ziembicka A, *et al*: Carotid artery stenting with patient- and lesion-tailored selection of the neuroprotection system and stent type: early and 5-year results from a prospective academic registry of 535 consecutive procedures(TARGET-CAS). *J Endovasc Ther* 15: 249-262, 2008
 - 11) Pieniązek P, Tekieli L, Musialek P, *et al*: Carotid artery stenting according to the tailored-CAS algorithm is associated with a low complication rate at 30 days: data from the TARGET-CAS study. *Kardiol Pol* 70: 378-386, 2012
 - 12) Setacci C, de Donato G, Chisci E, *et al*: Is carotid artery stenting in octogenarians really dangerous? *J Endovasc Ther* 13: 302-309, 2006
 - 13) Silver FL, Mackey A, Clark WM, *et al*: Safety of stenting and endarterectomy by symptomatic status in the Carotid Revascularization Endarterectomy Versus Stenting Trial (CREST). *Stroke* 42: 675-80, 2011
 - 14) van Lammeren GW, Reichmann BL, Moll FL, *et al*: Atherosclerotic plaque vulnerability as an explanation for the increased risk of stroke in elderly undergoing carotid artery stenting. *Stroke* 42: 2550-2555, 2011
 - 15) 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: 868-74, 2008