特集 頸動脈狭窄症

原 著

CEA 後再狭窄の経過と治療方針に関する検討

藪崎 肇¹, 水谷 徹^{2,3}, 杉山 達也², 鷺見 賢司², 藤島 裕丈⁴
中條 敬人⁵, 中山 禎理¹, 松本 政輝², 吉山 智美¹

The Time Course of Restenosis after Carotid Endarterectomy and Treatment Strategies

Hajime YABUZAKI, M.D.¹, Tohru MIZUTANI, M.D., Ph.D.^{2,3}, Tatsuya SUGIYAMA, M.D., Ph.D.², Kenji SUMI, M.D.², Hirotake FUJISHIMA, M.D., Ph.D.⁴, Takato NAKAJO, M.D., Ph.D.⁵, Sadayoshi NAKAYAMA, M.D., Ph.D.¹, Masaki MATSUMOTO, M.D.², and Tomomi YOSHIYAMA, M.D.¹

¹Department of Neurosurgery, Tokyo Metropolitan Health and Medical Treatment Corporation Ebara Hospital, ²Department of Neurosurgery, Showa University, Tokyo, ³Department of Neurosurgery, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center, Fuchu, Tokyo, ⁴Department of Neurosurgery, Showa University Northern Yokohama Hospital, and ⁵Department of Neurosurgery, Showa University Fujigaoka Hospital, Yokohama, Kanagawa, Japan

Summary: Restenosis is a postoperative complication seen in patients who undergo carotid endarterectomy (CEA). The incidence of stroke and time course of restenosis are required information reported at follow-up assessment. In our institute, 477 CEA surgeries were performed from September 2006 to August 2014, and 32 restenoses were observed during the follow up period. The majority of restenosis cases (87%) developed within a year after CEA. No stroke events were observed in the restenosis cases. Our follow-up data indicate that short-term follow up is necessary, in particular within a year post surgery, and we report no incidence of stroke in the restenosis patients.

Key words:

- restenosis
- carotid endarterectomy
- carotid stenosis
- carotid artery stenting

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 48: 91-95, 2020

はじめに

carotid endarterectomy (CEA) 術後再狭窄の頻度は、文献により異なるが 5.2-31% 程度と報告されている⁶⁾。術後 2 年以内に起こる再狭窄は myointimal hyperplasia によるもので、通常の内頸動脈狭窄症におけるプラークの形成とはメカニズムが異なり、再狭窄を認めても塞栓性脳梗塞の原因となりにくい可能性を示唆する報告がある⁵⁾。再狭窄後の経過についての大規模な報告が少ないことや、再狭

窄後の経過観察や治療方針についての報告が少ないことなどの問題があった。

CEA はすでに内頸動脈狭窄症によるアテローム血栓性脳梗塞の発症予防として手技、治療効果ともに確立しているが⁸⁾¹²⁾、今後さらに CEA を普及させていくためには、より安全かつ普遍的な手技の確立とともに、治療後の長期経過の理解も必要不可欠である。術後再狭窄の可能性を低める手技として血管パッチを用いた CEA が施行されることもあるが、この手技を行っても再狭窄を完全に予防する

¹東京都保健医療公社 荏原病院 脳神経外科, ²昭和大学医学部 脳神経外科, ³東京都立多摩総合医療センター 脳神経外科, ⁴昭和大学横浜市北部病院 脳神経外科, ⁵昭和大学藤が丘病院 脳神経外科 (受稿日 2018. 8. 14) (脱稿日 2018. 9. 26) [連絡先: 〒 227-8501 神奈川県横浜市青葉区藤が丘 30 昭和大学藤が丘病院 脳神経外科 藪崎 肇] [Address correspondence: Hajime YABUZAKI, M.D., Department of Neurosurgery, Showa University Fujigaoka Hospital, 30 Fujigaoka, Aoba-ku, Yokohama, Kanagawa 227-8501, Japan]

Fig. 1 The number of restenosis patients (total number) and follow up period when the restenosis was observed.

ことはできないとされている⁷⁾。このため、これまで蓄積された症例の長期経過の解析により、再狭窄の経過とフォローアップ方針、対処方法についての知識を得ておくことは重要である。

対象と方法

2006年9月から2014年8月に昭和大学施設長が前任地である東京都立府中病院(2006年9月-2010年2月)、東京都立多摩総合医療センター(2010年3月-2012年3月)、および現施設である昭和大学(2012年4月-2014年8月)に主導したCEA 477例について評価を行った。以前に中等度の再狭窄と定義されて報告されている、頸動脈エコー上 ECST 50%以上または peak systolic velocity (PSV) 130 cm/s 以上の所見¹¹⁾を術後に認め、digital subtraction angiography (DSA)、CTA、MRA などにより画像所見上血管の再狭窄を認めたものを再狭窄と定義した。当初 CEA 術後のフォローアップは術後 1, 6, 12, 18, 24 カ月、その後は 1 年ごとに行う方針としていたが、再狭窄の時期が 1 年以内に多いことから、経過観察時期として 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24 カ月と、1 年以内の評価は特に注意深く 3 カ月ごとのフォローアップとした。スクリーニングは頸動脈エコーと MRI/MRA で行い、再狭窄の所見を認めた場合に CTA や DSA などを実施する方針とした。再狭窄を認めた時期、再狭窄後の経過、再治療を必要としたかどうかやその治療法、症候性の有無などについて retrospective に調査を行った。再治療を行った場合は、その治療法と転帰についても調査を行った。

結 果

フォローアップ期間 8-60 カ月(平均 24 カ月)の観察中、

Fig. 2 Plaque observed during a repeated CEA. The inner surface of the artery was smooth and white, and the plaque was strongly attached to the intima.

477 例中 32 例(6.7%)に再狭窄所見を認めた。内訳は男性 22 例(4.6%)、女性 10 例(2.1%)であった。再狭窄所見を認めたフォローアップの時期と症例の数を **Fig. 1** に示す。32 例中 27 例では術後 1 年以内に再狭窄を認めていた。12 例で再治療が行われており、再 CEA (パッチ使用) 4 例、carotid artery stenting(CAS) 8 例であった。

再 CEA を行った際の所見として、狭窄部分は硬く白い膜状の組織が増生し血管壁に強く付着しており(**Fig. 2**)、通常の CEA のように内膜の剥離を行うことは困難であったため、Gore-Tex patch を用いた血管形成を行った。

再 CEA または CAS を行った症例の経過を **Table 1** に示す。症候性は 1 例(失神発作)のみで一過性脳虚血発作(transient ischemic attack : TIA)と思われる症状であり、再治療(CAS)により症状は消失した。再治療を施行された経過としては、症候性再狭窄が 1 例、術後 2 年の時点で初めて再狭窄が認められ 2 年 3 カ月の時点で再治療が施行されたものが 1 例あり、それ以外の症例では無症候性の再狭窄で、初回手術から 1 年以内に再治療を施行されていた。6 カ月のフォローアップの時点で再狭窄を認め、1 年後の時点で ECST 70%以上または PSV 300 cm/s 以上と高度の再狭窄と定義される所見¹¹⁾まで狭窄が進行したため再治療を施行されている経過が最も多くなっていた。再治療の方法は、当初 CEA をおもに選択していたが、徐々に CAS をおもに行う方針に移行していることがわかった。しかし、Case 11 では再狭窄の際の精査で血管内腔に造影剤の欠損所見を認め、肉芽形成により血管解離の際と似たような状態で血管内腔が分割されている可能性が懸念されたため、再 CEA が選択されていた。再治療による合併症は認めなかった。

再狭窄率が中等度程度に留まり狭窄率の進行を認めないこと、無症候性であることなどの条件を満たしている場合には 3~6 カ月ごとに経過観察をされているが、観察中に

Table 1 Ultrasound findings of re-treatment cases in the follow-up period

Case	ECST (%) Before first CEA	PSV (cm/s) Before first CEA	ECST (%) Restenosis was first observed	PSV (cm/s) Restenosis was first observed	ECST (%) Before re-treatment	PSV (cm/s) Before re-treatment	Treatment interval between first CEA and re-do CEA or CAS	Treatment choice
1	71	423	75 (6 months)	20 (6 months)	78 (1 year)	123 (1 year)	1 year	CEA
2	63	165	55 (6 months)	375 (6 months)	51 (1 year)	270 (1 year)	1 year	CEA
3	78	123	62 (6 months)	—	57 (1 year)	183 (1 year)	1 year	CEA
4	71	183	76 (6 months)	312 (6 months)	75 (1 year)	356 (1 year)	1 year	CAS
5	74	182	72 (6 months)	478 (6 months)	68 (1 year)	288 (1 year)	1 year	CAS
6	74	240	—	—	80 (6 months)	432 (6 months)	8 months	CAS
7	80	225	67 (2 years)	305 (2 years)	67 (2 years and 3 months)	466 (2 years and 3 months)	2 years and 3 months	CAS
8	47	123	—	—	53 (10 months)	339 (10 months)	1 year	CAS
9	90	123	—	—	62 (6 months)	388 (6 months)	8 months	CAS
10	82	192	—	—	—	—	5 months (symptomatic restenosis)	CAS
11	65	275	—	—	65 (8 months)	514 (8 months)	1 year	CEA
12	45	84	69 (6 months)	231 (6 months)	71 (9 months)	235 (9 months)	1 year	CAS

Some cases have no ultrasound findings as follow up exams were carried out in a different hospital to that where operations were performed.

A | B | C

Fig. 3 Case 1: A case of spontaneous regression of restenosis after CEA. Ultrasound findings were also resolved (ECST 48%, PSV 454 cm/s → ECST 45%, PSV 233 cm/s).
A: Before first CEA.
B: 1 year after first CEA.
C: 4 years after first CEA.

塞栓性の脳梗塞を起こした症例はなかった。初回治療から3年以上経過した後に狭窄の軽快を認めた症例が2例あった。再治療および再狭窄の軽快を認めた代表症例を **Fig. 3, 4** に示す。

症例1はTIA症状(右片麻痺)を契機に指摘された左の内頸動脈狭窄であり、症候性内頸動脈狭窄(ECST 60%, PSV 117 cm/s)と診断し、CEAを施行した。術後1カ月の時点で中等度の再狭窄を指摘(ECST 66%, PSV 203 cm/s)されたが、症状を認めず経過観察となっていた。術後1年の時点で狭窄所見はECST 48%, PSV 454 cm/sとECSTの狭窄率で改善傾向を認めており、無症候性であったことから経過観察を継続する方針となった。術後4年の時点で

ECST 45%, PSV 233 cm/sとさらに超音波所見を認め、CTA上も血管所見の改善を認めた。

症例2(**Table 1**, Case 6)は無症候性内頸動脈狭窄(ECST 74%, PSV 240 cm/s)に対しCEAを施行した症例であった。術後1カ月の時点で再狭窄は認めなかったが、術後6カ月の時点で再狭窄(ECST 80%, PSV 432 cm/s)を認め、術前よりも所見の悪化を認める高度再狭窄であったことからCEA術後8カ月の時点でCASを施行した。治療は合併症なく終了し、その後再狭窄は認めず経過は良好である。

Fig. 4 Case 2: CAS was performed on the asymptomatic restenosis after CEA. Ultrasound analysis had deteriorated at 6 month after CEA compared to prior to first CEA surgery (ECST 74%, PSV 240 cm/s→ECST 80%, PSV 432 cm/s).
A: Before first CEA.
B: 6 months after CEA.
C: After CAS (8 months after CEA).

考 察

1. 再狭窄の発症時期と経過、再狭窄因子について

CEA 術後の再狭窄については多くの報告があるが、どの程度の再狭窄や PSV の上昇を再狭窄とみなすのかについては、一定の定義はなく報告ごとにばらつきがある。

2012 年に発表された CREST の長期フォローアップの結果からは、エコーでの PSV 300 cm/s を高度狭窄(70%以上)と定義して再狭窄を評価したところ、CAS で 6.0%、CEA で 6.3% の確率で再狭窄を認め、再狭窄のほとんどが術後 12 カ月以内にみられていると報告されている⁹⁾。狭窄率の定義が異なる場合でも、術後 12 カ月以内に再狭窄を認める症例が多いことは共通していた⁴⁾¹¹⁾。このことから、術後 12 カ月間という期間は特に注意してフォローアップすべき期間であることが再度明らかになった。

また、一度再狭窄を認めた場合でも、その後必ずしも段階的に狭窄が進行するわけではなく、通常の内頸動脈狭窄と同じように、ほぼ変化せず一定の再狭窄率のまま経過する場合や、狭窄が軽快する場合もあることが、今回の調査でも明らかとなった¹³⁾。再狭窄後の経過を踏まえると、たとえ術後に再狭窄を認めたとしても、抗血小板薬の内服など内科治療を継続しながら保存的に経過観察することで大部分の症例が良好に経過する可能性が示唆されたと考えている。一方、本調査の limitation として、平均観察期間 24 カ月と長期の観察はできていないことから、さらに長期で CEA 術後の経過観察をした場合にどのようなイベントが起り得るか(たとえば、再狭窄後軽快を認めた症例は再度狭窄の悪化などみられるのかなど)について、追跡調査、データ収集の余地がある。また、再狭窄リスクを高める因子として、これまでに報告されているものは高齢者、女性、喫煙歴、コレステロール高値などがあり、スタチンの使用は再狭窄率を下げなかったと報告されてい

る²⁾。本調査は再狭窄後の経過を中心に観察したが、今後データを増やし、再狭窄因子の検討も必要と考えている。

2. プラーク所見について

再 CEA を行った際に血管内腔には、硬く白い膜状の組織が増生し血管壁に強く付着しており(**Fig. 2**)、剥離困難な所見であった。CEA 術後再狭窄の際にみられる組織の病理所見については、特に術後 2 年以内の再狭窄では平滑筋細胞や fibrous tissue がプラークの中心であり、lipid core や calcification など通常の CEA の際にみられるプラークとは所見が異なると報告されている⁵⁾。このような成分の違いが、再狭窄の際に通常の CEA とは異なる所見を認める原因であろう。壁との癒着が強く、fibrous な組織であることから、塞栓源とはなりにくい性状と考えられるが、プラークの増大により血流が低下し症候性となる懸念はやはりあることから、慎重な経過観察は必要と考えられる。

3. 再狭窄の自然歴を踏まえた観察と治療方針について

再狭窄を認めるのは術後 1 年以内に多いことを踏まえ、再狭窄の経過観察時期として 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24 カ月と、術後 1 年以内は注意深く 3 カ月ごとのフォローアップとしている。スクリーニングは頸動脈エコーと MRI/MRA で行い、再狭窄の所見を認めた場合に CTA や DSA などを施行する方針としている。

再狭窄を認めた場合でも、無症候性であればまずは短い間隔でフォローアップし、再狭窄の経過を見極めたうえで治療方針を検討することとしている。狭窄所見の進行を認めた場合や、症候性となる場合には、再度 CEA を行うか、CAS を行うかということになる。これまでの報告では、再狭窄に対する再 CEA も CAS も有効であると報告されている¹⁾³⁾¹⁰⁾が、実際の治療においては、再 CEA の場

合は血管壁と周囲の組織の癒着が強く、剥離の際に血管外膜に迷入してしまう可能性もあり、通常のCEAと比べて慎重に剥離を進める必要がある。一方、内膜組織が固く血管壁に強く癒着しているということは、CASを行う際には塞栓性合併症が起こりにくい可能性があるというメリットとなると考えられる。

当科では再治療の際もCEAをおもに行っていたが、再CEAの際のプラーク所見からCASに優位性があると考え、現時点では再治療の際はCASをおもに行う方針に移行している。しかし、再狭窄の際の精査で血管内腔の性状まで評価、予測し、CEAが適していると判断した場合には再CEAを行うこともある。再狭窄の際にもやはり、十分に画像評価を行い、治療方針を検討することが必要と考えられる。

結 論

CEA後再狭窄については、特に術後1年以内に起こりやすく、術後1年以内は間隔を短くした定期的な検査が必要である。再狭窄をきたしても症候性になる確率は高いことから、再狭窄を認めた場合には慎重に経過を追い、段階的に狭窄の進行を認める場合や、症候性となる場合には再治療の検討が必要である。

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) AbuRahma AF, Abu-Halimah S, Hass SM, *et al*: Carotid artery stenting outcomes are equivalent to carotid endarterectomy outcomes for patients with post-carotid endarterectomy stenosis. *J Vasc Surg* 52: 1180-1187, 2010
- 2) Bonati LH, Gregson J, Dobson J, *et al*: Restenosis and risk of stroke after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in the International Carotid Stenting Study (ICSS): secondary analysis of a randomised trial. *Lancet Neurol* 17: 587-596, 2018
- 3) Fokkema M, De Borst GJ, Nolan BW, *et al*: Carotid stenting versus endarterectomy in patients undergoing reintervention after prior carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 59: 8-15, e2, 2014
- 4) Goodney PP, Nolan BW, Eldrup-Jorgensen J, *et al*: Restenosis after carotid endarterectomy in a multicenter regional registry. *J Vasc Surg* 52: 897-905.e2, 2010
- 5) Hellings WE, Moll FL, De Vries JP, *et al*: Histological characterization of restenotic carotid plaques in relation to recurrence interval and clinical presentation: a cohort study. *Stroke* 39: 1029-1032, 2008
- 6) Makiyama N, Toyoda K, Uda K, *et al*: Characteristic sonographic findings of early restenosis after carotid endarterectomy. *J Ultrasound Med* 27: 1345-1352, 2008
- 7) Mannheim D, Weller B, Vahadim E, *et al*: Carotid endarterectomy with a polyurethane patch versus primary closure: a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 41: 403-407, 2005
- 8) 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
- 9) Oszkinis G, Pukacki F, Juszkat R, *et al*: Restenosis after carotid endarterectomy: incidence and endovascular management. *Interv Neuroradiol* 13: 345-352, 2007
- 10) Radak D, Tanaskovic S, Sagic D, *et al*: Carotid angioplasty and stenting is safe and effective for treatment of recurrent stenosis after eversion endarterectomy. *J Vasc Surg* 60: 645-651, 2014
- 11) Reina-Gutiérrez T, Serrano-Hernando FJ, Sánchez-Hervás L, *et al*: Recurrent carotid artery stenosis following endarterectomy: natural history and risk factors. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 29: 334-341, 2005
- 12) Streifler J, Eliasziw M, Benavente R, *et al*: Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 351: 1379-1387, 1998
- 13) Takami H, Mizutani T, Ota T, *et al*: Spontaneous regression of restenosis after CEA: significance of preoperative plaque characteristics under duplex ultrasound; clinical investigation. *Acta Neurochir (Wien)* 156: 63-67, 2014