頸動脈狭窄症治療(CEA/CAS)は長期生存に有効か？

細田 弘吉¹, 藤田 敦史², 甲田 将章², 田中 潤², 松尾 和哉²
中居 友昭², 石井 大嗣², 木村 英仁², 甲村 英二²

Are Carotid Endarterectomy and Carotid Artery Stenting Effective for Long-term Survival?

Kohkichi HOSODA, M.D.¹, Atsushi FUJITA, M.D.², Masaaki KOHTA, M.D.², Jun TANAKA, M.D.², Kazuya MATSUO, M.D.², Tomoaki NAKAI, M.D.², Taiji ISHII, M.D.², Hidehito KIMURA, M.D.², and Eiji KOHMURA, M.D.²

¹Department of Neurosurgery, Kobe City Nishi-Kobe Medical Center, and ²Department of Neurosurgery, Kobe University School of Medicine, Kobe, Hyogo, Japan

Summary: Introduction: According to current guidelines, treatment for carotid stenosis with carotid endarterectomy (CEA) or carotid artery stenting (CAS) should be limited to patients with a life expectancy of >3-5 years. We aimed to assess the long-term survival after CEA and CAS in our institute and compare the survival rate with previous studies and the general Japanese population.

Methods: Between August 2006 and October 2016, 297 consecutive carotid revascularizations with either CEA (n=178) or CAS (n=119) were performed in our institute. The initial treatment was regarded as the starting point in patients who received treatment by bilateral carotid artery stenosis or retreatment. The final examinations were performed in December 2017. Therefore, only the patients who had undergone carotid revascularization at least 1 year before this date were included in the current study. Kaplan-Meier survival analysis was performed and a multivariate Cox hazard model was built for the analysis of long-term survival-associated risk factors.

Results: A total of 257 patients (CEA [n=158], CAS [n=99]; mean age, 72.3 ± 7.6 years), including 115 symptomatic patients, were enrolled in the current study with a mean follow-up period of 57 months. The perioperative stroke and death rate (within 30 days) was 2.5% for CEA and 6.1% for CAS. During follow-up, 41 patients (16%) died, with pneumonia (24%), cancer (17%), heart disease (15%) and senility (12%) as the most frequent causes. No death due to stroke occurred. Cumulative 5- and 7-year survival rates of all patients were 88% and 78%, respectively. Kaplan-Meier estimates of the 5-year survival rate were 91% for CEA and 83% for CAS, and those of the 7-year survival rate were 80% for CEA and 75% for CAS (p = 0.009). A Cox proportional hazard regression model showed the independent risk factors related to any death were age (Hazard ratio [HR], 1.07/year [95% CI, 1.03-1.13]; p = 0.003) and CAS (HR, 2.45 [95% CI, 1.30-14.61] compared with CEA; p = 0.006). The presence of symptoms and ischemic heart disease was not associated with long-term survival. Mean life-expectancy of an 80-year-old man after CEA was 9.5 years and after CAS was 8.0 years. These figures were not substantially different from the mean life expectancy of an 80-year-old man in the general Japanese population (8.95 years).

Key words:

- carotid stenosis
- carotid endarterectomy
- carotid artery stenting
- long-term survival

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 48: 275-280, 2020

¹神戸市立西神戸医療センター 脳神経外科, ²神戸大学大学院医学研究科 脳神経外科学分野(受稿日 2018. 8. 12)(脱稿日 2019. 1. 23)[連絡先: 〒651-2273 兵庫県神戸市西区梶台 5-7-1 神戸市立西神戸医療センター 脳神経外科 細田弘吉] [Address correspondence: Kohkichi HOSODA, M.D., Department of Neurosurgery, Kobe City Nishi-Kobe Medical Center, 5-7-1 Kohjidai, Nishi-ku, Kobe, Hyogo 651-2273, Japan]

Conclusion: The life expectancy of patients in the current study satisfies the current guidelines. The life expectancy of men in the current study did not seem to be substantially different from that of men in the general Japanese population. Long-term survival after CEA and CAS was significantly associated with age and CAS. The inclusion of higher risk patients in the CAS group may have been the reason for CAS being a risk factor.

はじめに

近年のガイドラインによれば、頸動脈内膜剥離術(carotid endarterectomy: CEA)および頸動脈ステント留置術(carotid artery stenting: CAS)は余命が3-5年以上の患者に限るべきであるとされている¹⁾。また、最近のランダム化臨床試験においては、CEA/CASの5年生存率は80%前後である²⁾¹³⁾。一方、米国のMedicareの22,516人のデータではCAS後の4年生存率は68%と報告されており¹⁰⁾、ランダム化臨床試験と実臨床の生存率の間にかなり大きな差が認められる。そこで、近年著しく高齢化の進んだ日本の実臨床の場においてCEA/CASが生命予後の点でどこまで意味のある治療となっているかを確認するため、当施設において施行されたCEA/CAS後の患者の生存分析を行い、過去の研究や日本人の平均余命と比較した。

対象と方法

対象は、2006年8月から2016年10月までの10年間に当施設で施行したすべてのCEA/CAS症例(CEA 178, CAS 119: 総計 297 例)とした。両治療法の適応はNorth American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET), Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS)などの過去のrandomized controlled trial(RCT)に準拠して決定した⁴⁾⁷⁾。なお、全身麻酔不可例はCASとした。また、両側施行例と再治療例は最初の手術を起点と

した。長期成績をみるために治療後1年以上経過した症例のみを対象とし、2017年12月に予後の最終調査を実施した。

統計学的解析: primary end point は、術後30日以内の全死亡+追跡期間中の全死亡とし、Kaplan-Meier法とCox proportional hazard modelにより生存分析を行い、年齢、症候の有無、治療手技、虚血性心疾患の死亡率への影響を解析した。解析ソフトは、R3.4.0(R Foundation for Statistical Computing, <http://www.r-project.org>)を使用した。

結 果

1. Demographic data

前述の基準を満たす257例(男性220例[86%], 女性37例[14%])が最終的な対象となった。治療時の平均年齢 72.3 ± 7.6 歳、症候性115例(45%), 無症候性142例(55%), CEA 158例(61%: 平均年齢 72.3 ± 7.7 歳), CAS 99例(39%: 平均年齢 72.4 ± 7.4 歳)で、平均追跡期間は 56.7 ± 36 カ月(中央値52.7カ月)であった。周術期(術後30日以内)死亡は1例、30日以降の追跡期間中の死亡は40例、合計41例(16%)の死亡が認められた。死亡原因は、肺炎が最多で10例(24%)で、がん7例(17%), 心疾患6例(15%), 老衰5例(12%)が続いていた(**Fig. 1**)。脳卒中による死亡は認められなかった。原因不明の死亡が5例(12%)を占めた。

生存群216例と死亡群41例の背景を単変量解析で比較してみると、死亡群のほうが高齢であったが、有意な差ではなかった(**Table 1**)。また、死亡群にCASが多い傾向がみられたが、これも有意な差ではなかった。性別、狭窄率、症候の有無、虚血性心疾患の有無には有意差は認められなかった。

Fig. 1 Causes of death.

Table 1 Baseline characteristics in the alive and dead groups

	Alive (n = 216)	Dead (n = 41)	p
Age	71.9 ± 7.7	74.3 ± 6.7	0.052
Women	32 (15%)	5 (12%)	0.81
Stenosis (%)	75.8 ± 12.4	75.3 ± 10.9	0.79
Symptomatic	97 (45%)	18 (44%)	1
CAS	78 (36%)	21 (51%)	0.08
IHD	67 (31%)	15 (37%)	0.47

CAS: carotid artery stenting, IHD: ischemic heart disease

Table 2 Comparison of the perioperative complication rate with a randomized controlled study

Study	n	Symptomatic lesions (%)	Stroke or death			Stroke, MI or death		
			CEA (%)	CAS (%)	p	CEA (%)	CAS (%)	p
EVA-3S (2006) ¹²⁾	527	100	3.9	9.6	0.01*	4.6	10.0	0.03*
SPACE (2008) ⁶⁾	1,214	100	6.6	7.4	0.65	NA	NA	NA
ICSS (2010) ⁹⁾	1,713	100	3.4	7.4	0.0004*	4.0	7.4	0.003*
CREST (2016) ³⁾	2,502	53	2.3	4.4	0.005*	4.5	5.2	0.38
ACT I (2016) ¹⁵⁾	1,453	0	1.7	2.9	0.33	2.6	3.3	0.60
Our study	257	45	2.5	6.1	0.19	3.2	6.1	0.34

ACT: Asymptomatic Carotid Trial, CAS: carotid artery stenting, CEA: carotid endarterectomy, CREST: Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial, EVA-3S: Endarterectomy versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis Trial, ICSS: International Carotid Stenting Study, MI: myocardial infarction, NA: not available, SPACE: Stent-Supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery versus Endarterectomy Trial, *statistically significant

2. 周術期成績

本シリーズにおける全症例の周術期成績は、術後 30 日以内の脳卒中＋死亡が CEA 2.5%, CAS 6.1%, 術後 30 日以内の脳卒中＋心筋梗塞＋死亡が CEA 3.2%, CAS 6.1% であり、CEA と CAS の成績に有意な差はなく、かつ最近のランダム化臨床試験と遜色のないものであった (**Table 2**)³⁾⁶⁾⁹⁾¹²⁾¹⁵⁾。生存群と死亡群の周術期成績 (術後 30 日以内) を比較したところ、脳卒中、死亡、心筋梗塞の頻度に有意な差は認められなかった (**Table 3**)。

3. Primary end point (any death)

Kaplan-Meier 法による全症例の推定 5 年生存率は 87.9%, 推定 7 年生存率 78.4% であった。治療法別に解析したところ、CEA は CAS よりも 5 年生存率と 7 年生存率が有意に長かった (90.7% vs. 83.3%; 80.4% vs. 75.2%; $p=0.009$) (**Fig. 2A**)。一方、症候の有無は 5 年生存率と 7 年生存率に影響しなかった (無症候性 87.6% & 79.7% vs. 症候性 88.1% & 76.9%) (**Fig. 2B**)。

Cox proportional hazard model で多変量解析を行うと、年齢 (hazard ratio 1.07/年, 95% 信頼区間 1.03-1.13, $p=0.003$) と CAS (hazard ratio 2.45, 95% 信頼区間 1.3-4.61, $p=0.006$) が死亡と関連する有意な因子であった (**Table 4**)。症候の有無と虚血性心疾患の有無は死亡と関連していなかった。

4. 日本人の平均余命との比較

2017 年の厚生労働省の生命表 (<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life17/index.html>) によれば、日本人 80 歳男性の平均余命は 8.95 年、80 歳女性は 11.84 年である。一方、本研究において症候性頸動脈狭窄症を有するが虚血性心疾患のない 80 歳男性の症例の平均余命は CEA 後 9.5 年、CAS 後 8.0 年と一般人口と大差なかった。

Table 3 Perioperative complication rate in the alive and dead groups

Event	Alive (n = 216)	Dead (n = 41)	p
Stroke	8 (3.7%)	1 (2.4%)	1
Death	0	1 (2.4%)	0.16
MI	1 (0.5%)	0	1
Total	9 (4.2%)	2 (4.9%)	0.69

MI: myocardial infarction

が、症候性頸動脈狭窄症を有するが虚血性心疾患のない 80 歳女性症例の平均余命は CEA 後 7.8 年、CAS 後 6.5 年と一般人口よりかなり短い傾向がみられた。ただし、女性は 37 例とサンプルサイズがかなり小さいため、統計学的信頼性は低いと考えられる。また、60 歳や 70 歳では打ち切り例が多く統計学的に処理が困難なため、80 歳でのみ平均余命を算出した。

考 察

われわれは、これまでに頸動脈狭窄症に対する CEA/CAS の長期成績を発表し、術後合併症とその後の同側脳梗塞の発生は CEA と CAS で有意な差がないこと、しかし、術後合併症とその後の全死亡＋全脳梗塞の発生には、年齢と CAS が有意な増加因子であることを報告した⁸⁾。その際に高齢化が進む日本社会における頸動脈狭窄症治療後の長期生命予後情報の必要性を痛感し、今回はそこにターゲットを絞って調査した。

本研究における CEA/CAS の周術期成績は、最近のランダム化臨床試験と遜色のないものであった (**Table 2**)³⁾⁶⁾⁹⁾¹²⁾¹⁵⁾。したがって、長期生存成績を調べ、過去の研究の成績と比較するに値するコホートであると考えられる。

本研究においては、脳卒中による死亡は認められず、CEA/CAS が脳卒中予防に有効であることを示した。本研

Fig. 2 Estimates of the long-term survival using the Kaplan-Meier method.

A|B

A: Kaplan-Meier estimates of the survival probability in the CEA and CAS groups.

B: Kaplan-Meier estimates of the survival probability in symptomatic and asymptomatic patients.

CAS: carotid artery stenting, CEA: carotid endarterectomy

Table 4 Cox proportional hazard analysis for the primary end-points of the univariate and multivariate models

	Univariate			Multivariate		
	HR	95%CI	p	HR	95%CI	p
Age	1.07/year	1.02-1.12	0.007*	1.07/year	1.03-1.13	0.003*
CAS	2.23	1.20-4.12	0.011*	2.45	1.30-4.61	0.006*
Symptom	0.91	0.49-1.70	0.77	0.82	0.43-1.54	0.53
IHD	1.28	0.68-2.43	0.44	1.51	0.79-2.89	0.21

CAS: carotid artery stenting, CI: confidence interval, HR: hazard ratio, IHD: ischemic heart disease, *statistically significant

究における死亡原因を一般人口における死亡原因と比べると、肺炎が多くがんが少ない印象であるが、その原因は今回の調査では不明であった。

多変量解析の結果から、長期生存に影響する有意な因子は年齢とCASと判明した。年齢は当然として(高齢者のほうが余命が短い)、CAS施行例のほうが有意に余命が短い原因は不明である。全身麻酔不可など全身リスクの高い症例がCASに回る傾向があり、それが影響していることも考えられるが、今後の検討が必要である。また、症候の有無は長期生存に影響しなかったことより、周術期を乗り越えれば、症候性狭窄の患者も長期生存が望めると考えられる。

CEA/CAS後の長期生命予後に関する過去の研究結果は**Table 5**にまとめたとおりである²⁾⁵⁾¹¹⁾¹³⁾⁻¹⁷⁾。本研究における長期生存成績は、CEA/CASともに過去の報告の成績に匹敵もしくは上回る良好なものであった。ただ、本研究の症例の平均年齢は過去の報告より若干高く、日本社会の高齢化を反映しているようである。日本は今や世界で、二

を争う長寿国であり、本研究の長期生存成績は単に日本人全体の長寿化が影響して他国の成績よりも改善しているだけとも考えられる。そこで、本研究における症候性頸動脈狭窄を有する80歳男性症例のCEA/CAS後の推定平均余命を日本の一般人口の80歳男性と比較してみたところ、大きな差はないという結果であった。つまり、CEA/CASを受けた男性患者は日本の一般男性と比べても短命ではないということである。したがって、男性に関しては、CEA/CASは脳卒中を防いで長寿を保つという目的を達成できていると考えられる。一方、80歳女性のCEA/CAS後の推定平均余命は一般人口よりかなり短かった。しかし、全女性症例は37例で80歳以上は7例のみとサンプルサイズは小さく統計学的信頼性は低いため、この結果をもとに「CEA/CASは女性の寿命の維持に無効である」との結論を出すのは性急に過ぎるであろう。さらなる症例の集積が必要である。

本研究の短所としては、単一施設における研究であること、サンプルサイズが小さいことにより、十分な統計学的

Table 5 Comparison of long-term survival with RCTs and studies outside RCTs

Study	n	Symptomatic lesions (%)	Follow-up	5-year survival (%)		HR (95%CI)	p
				CEA	CAS		
RCT							
EVA-3S (2014) ¹³⁾	527	100	5 y	79.2	77.9	1.08 (0.74–1.56)	0.69
ICSS (2015) ²⁾	1,713	100	5 y	82.8	82.6	1.17 (0.92–1.48)	0.19
ACT I (2016) ¹⁵⁾	1,453	0	5 y	89.4	87.1	NA	0.21
Studies outside RCT							
De Rango (2011) ⁵⁾	2,202	31	33 m	87.7	82.0	NA	0.05
Ogata (2014) ¹⁴⁾	312	55	40.6 m	83.9	NA	NA	NA
Kang (2014) ¹¹⁾	2,644	34	8.5 y	70.1	NA	NA	NA
Ruiz-Carmona (2016) ¹⁶⁾	291	51	55 m	81	NA	NA	NA
Wang (2011) ¹⁷⁾	10,958	13	1 y	93.9 [§]	90.1 [§]	1.32 (1.02–1.71)	<0.001*
Our study	257	45	56.7 m	90.7	83.3	2.45 (1.3–4.6)	0.006*

ACT: Asymptomatic Carotid Trial, CAS: carotid artery stenting, CEA: carotid endarterectomy, CI: confidence interval, EVA-3S: Endarterectomy versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis Trial, HR: hazard ratio (CAS compared with CEA), ICSS: International Carotid Stenting Study, MI: myocardial infarction, NA: not available, RCT: randomized controlled trial, SPACE: Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy

*statistically significant, [§]1-year survival rate (%)

パワーが得られていない可能性があること、CEA/CASの振り分けはランダムではないこと、などが挙げられるが、実臨床における成績として1つの参考になるものと考えられる。

結 語

本研究の対象となったコホートの周術期合併症率と長期生存率は、過去の主要な研究と遜色のないものであった。本コホートにおいて脳卒中による死亡例がなかったことは、CEA/CASの有効性を示している。また、余命を短縮する有意な因子は年齢とCASであった。日本の一般人口の生命予後表と比較すると、CEA/CASにより、80歳の男性患者は、少なくとも一般男性と変わらない余命が得られていることが判明した。以上より、高齢化の進んだ日本の実臨床においてもCEA/CASは十分に意味のある治療であると考えられる。

文 献

- 1) Abbott AL, Paraskevas KI, Kakkos SK, *et al*: Systematic review of guidelines for the management of asymptomatic and symptomatic carotid stenosis. *Stroke* 46: 3288–3301, 2015
- 2) Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL, *et al*: Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic carotid stenosis: the International Carotid Stenting Study (ICSS) randomised trial. *Lancet* 385: 529–538, 2015
- 3) 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
- 4) Collaborators NASCET: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 325: 445–453, 1991
- 5) De Rango P, Parlani G, Verzini F, *et al*: Long-term prevention of stroke: a modern comparison of current carotid stenting and carotid endarterectomy. *J Am Coll Cardiol* 57: 664–671, 2011
- 6) Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, *et al*: Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial. *Lancet Neurol* 7: 893–902, 2008
- 7) Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 273: 1421–1428, 1995
- 8) Imahori T, Hosoda K, Fujita A, *et al*: Long-term outcomes of carotid endarterectomy and carotid artery stenting for carotid artery stenosis: real-world status in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 25: 360–367, 2016
- 9) 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
- 10) Jalbert JJ, Nguyen LL, Gerhard-Herman MD, *et al*: Outcomes after carotid artery stenting in Medicare beneficiaries, 2005 to 2009. *JAMA Neurol* 72: 276–286, 2015
- 11) Kang J, Conrad MF, Patel VI, *et al*: Clinical and anatomic outcomes after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 59: 944–949, 2014
- 12) 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
- 13) Mas JL, Arquizan C, Calvet D, *et al*: Long-term follow-up study of endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis trial. *Stroke* 45: 2750–

2756, 2014

- 14) Ogata T, Inoue T, Okada Y: Outcome of 312 Japanese patients with carotid endarterectomy and factors associated with cardiovascular events—a single-center study in Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23: 529–533, 2014
- 15) Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S, *et al*: Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. *N Engl J Med* 374: 1011–1020, 2016
- 16) Ruiz-Carmona C, Diaz-Duran C, Sevilla N, *et al*: Long-term survival after carotid endarterectomy in a population with a low coronary heart disease fatality: implications for decision making. *Ann Vasc Surg* 36: 153–158, 2016
- 17) Wang FW, Esterbrooks D, Kuo YF, *et al*: Outcomes after carotid artery stenting and endarterectomy in the medicare population. *Stroke* 42: 2019–2025, 2011