

Closed-cell stentを用いた頸動脈ステント留置術における頸動脈の屈曲度と微小脳塞栓の関係

伊藤嘉朗^{1,2)} 加藤徳之²⁾ 中居康展³⁾ 松村 明³⁾ 園部 眞²⁾

The Relation Between Tortuosity of Carotid Artery And Microembolization during Carotid Artery Stenting Using a Closed-cell Stent

Yoshiro ITO^{1,2)} Noriyuki KATO²⁾ Yasunobu NAKAI³⁾ Akira MATSUMURA³⁾ Makoto SONOBE²⁾

1) Department of Neurosurgery, Institute of Clinical Medicine, Graduate School of Comprehensive Human Science, University of Tsukuba

2) Department of Neurosurgery, Mito Medical Center, National Health Organization

3) Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

●Abstract●

Objective: The outcome of using a closed-cell type self-expanding stent (closed-cell stent) for tortuous internal carotid artery (ICA) stenosis is unknown. This study aimed to assess the association between the tortuosity of the carotid artery and microembolization identified on diffusion-weighted imaging during carotid artery stenting (CAS) using a closed-cell stent.

Method: We retrospectively analyzed data from a registry of 93 consecutive patients who underwent CAS using a closed-cell stent at our institute. We used the following as tortuosity indexes: the angle between the common carotid artery and the ICA (Angle A), the angle at the first bend in the ICA (Angle B), and the sum of Angle A and Angle B (Angle A + B). We assessed the relationship between the tortuosity index and microembolizations as well as the cut-off values of the tortuosity indexes by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis and odds ratio (OR) of microembolization.

Result: Microembolizations were detected in 18 of 93 (19.4%) patients and significantly associated with Angle B ($65.6 \pm 24.2^\circ$, $47.9 \pm 25.3^\circ$; $p = 0.009$) and Angle A + B ($99.0 \pm 39.0^\circ$, $76.2 \pm 33.6^\circ$; $p = 0.028$) but not Angle A ($33.4 \pm 17.6^\circ$, $28.2 \pm 13.7^\circ$; $p = 0.174$). ROC curve analysis showed that the best cut-off values for Angle B and Angle A + B were 40.5° and 60.5° , respectively. The OR of microembolization in patients with Angle B $>40.5^\circ$ and Angle A + B $>60.5^\circ$ was 4.146 and 9.020, respectively.

Conclusion: In CAS using closed-cell stents, Angle B and Angle A + B are significantly associated with the incidence of microembolization.

●Key Words●

carotid artery stenting, closed-cell stent, tortuous index, microembolization

1) 筑波大学人間総合科学研究科疾患制御医学 脳神経外科

(Received March 29, 2013 : Accepted May 29, 2013)

2) 国立病院機構水戸医療センター 脳神経外科

3) 筑波大学医学医療系 脳神経外科

<連絡先: 伊藤嘉朗, 筑波メディカルセンター病院 脳神経外科 〒305-8558 茨城県つくば市天久保 1-3-1

E-mail: yoshiro@apr.email.ne.jp>

緒 言

頸動脈ステント留置術 (carotid artery stenting; CAS) は近年の大規模臨床研究の結果を受けて増加傾向にある。最近では CAS における open-cell stent と closed-cell stent の適応や利点, 欠点などが取り上げられるよう

になってきている^{3,8,14)}。closed-cell stent はステントストラットが小さいのでプラークの良好なカバーが可能で塞栓源の予防につながるとされており, 特にソフトプラーク病変に適していると考えられている⁹⁾。しかしながら柔軟性が低く, 直線化しやすいという構造上の欠点があるので^{3,8)}, closed-cell stent は屈曲した頸動脈狭窄症に

対しては kinking を起こしたり、血管壁への圧着が不十分となることがある^{8,14)}。一方、open-cell stent はステントストラットが大きいのでプラークの良好なカバーという点では closed-cell stent に劣るが柔軟性があるので、屈曲した内頸動脈狭窄に適していると考えられている¹⁴⁾。実際には屈曲した頸動脈狭窄症に対する closed-cell stent の治療成績は十分に検証されていない。

当施設では頸動脈狭窄症に対して全例で closed-cell stent を用いた CAS が施行されている⁴⁾。今回、closed-cell stent を用いた頸動脈ステント留置術において頸動脈の屈曲度と術後の拡散強調画像 (diffusion-weighted image ; DWI) による微小脳塞栓の関係を検討した。

対象と方法

2005年3月から2010年9月までに当施設においてCASを施行した連続93症例を対象とした。期間中に頸動脈内膜剥離術やopen-cell stentを用いたCASを施行した症例はなかった。症候性病変はNorth American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial criteria (NASCET) 50%以上、無症候性病変は80%以上を治療適応とした²⁾。無症候性病変に関しては原則75歳以下を治療適応とした。

術前の抗血小板療法は、治療の3日以上前からアスピリン 100 mg/day とクロピドグレル 75 mg/day とシロスタゾール 200 mg/day のいずれか2剤を投与した。降圧薬やスタチンは術前より服薬している場合には継続したが、新規処方を行わなかった。治療は全身麻酔下に経大腿動脈アプローチで行った。8Fr シースを挿入し、activated clotting time 300秒を目標に全身ヘパリン化した。ガイディングカテーテルを総頸動脈に留置し、遠位塞栓防止デバイス (embolic protection device ; EPD) は全例で使用した。EPDは遠位バルーンプロテクション (PercuSurge GuardWire; Medtronic, Minneapolis, MN, USA)、フィルタープロテクション (FilterWires EZ; Stryker, Kalamazoo, MI, USA)、近位バルーンプロテクションのいずれかを使用した。前拡張は正常内頸動脈の血管径に合わせて血管拡張を行い、その後 closed-cell stent (Wallstent RP or Carotid Wallstent; Stryker) を病変に留置した。ステントは総頸動脈の血管径よりも2-3 mm 大きいサイズのものを使用した。後拡張は原則施行しなかった。遠位バルーンプロテクションを行った症例では20 mLの血液を吸引してデブリスの除去を行

Table 1 Characteristics of patients

no. of patients	93
M/F	82/11
Mean age	70.9 ± 7.2
Symptomatic	60 (64.5%)
Mean degree of stenosis	77.4 ± 10.9%
Hypertension	64 (68.8%)
Diabetes mellitus	36 (38.7%)
Hyperlipidemia	23 (24.7%)
Coronary artery disease	26 (28.0%)

った。術後ヘパリンのリバースは行わず、持続投与も行わなかった。術翌日に塞栓合併症の精査のためにDWIを施行した⁴⁾。

平均年齢は70.9 ± 7.2歳 (中央値72歳) で、男性82例 (88.2%)、女性11例 (11.8%) であった。症例の内訳はTable 1の通りであった。EPDは遠位バルーンプロテクション86例 (92.5%)、フィルタープロテクション6例 (6.5%)、近位バルーンプロテクション1例 (1.6%) であった。

頸動脈分岐部の屈曲度を検証するのに血管撮影の側面像を使用した。総頸動脈と内頸動脈のなす角度をAngle A、内頸動脈近位部の角度をAngle Bとし、これら2つの角度の合計をAngle A + Bとして屈曲指数 (tortuosity index ; TI) を算出した (Fig.)⁷⁾。角度の計測にはImageJ (National Institutes of Health, USA) を使用した。

CAS後の微小脳塞栓の確認は2名の脳神経外科医によって行い、病変側のみを所見とした。Magnetic resonance imaging (MRI) はMAGNETOM Symphony 1.5 T (Siemens, Germany) またはMAGNETOM Avanto 1.5 T (Siemens) を使用した。

統計学的検定はカイ二乗検定またはt検定にて有意差を求めた。また、receiver operating characteristic (ROC) 曲線でTIと微小脳塞栓の関係について検討した。ROC曲線の検討では微小脳塞栓の有無を予測するTIのカットオフ値を、youden indexを用いて決定した¹⁾。統計処理にはSPSS statistics software version 17.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) を使用して、p<0.05を有意水準とした。

結果

CAS後の微小脳塞栓陽性となったのは18例 (19.4%) に認めた。EPDごとの微小脳塞栓陽性は、遠位バルーンプロテクション86例中16例 (18.6%)、フィルタープ

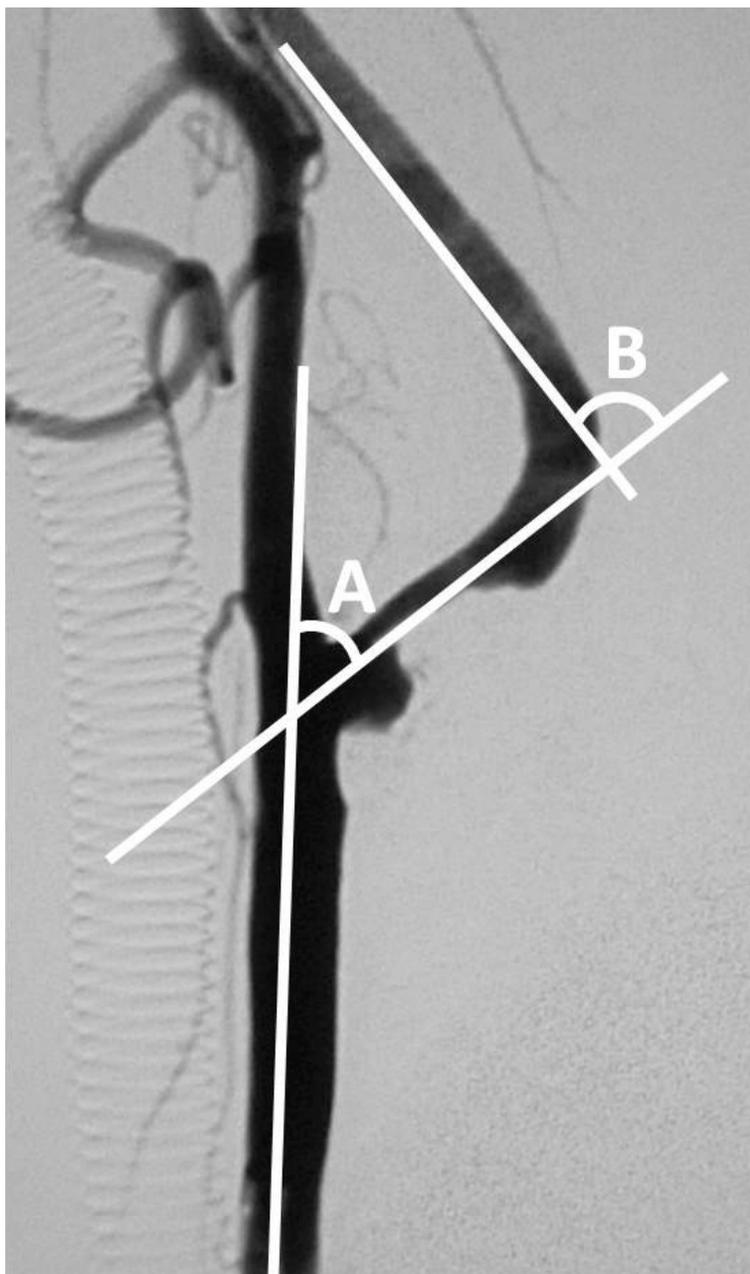


Fig.
Tortuosity index using the angle method. Angle A is the angle between the common carotid artery and the internal carotid artery (ICA), and Angle B is the angle formed at the first bend in the ICA.

ロテクション6例中2例(33.3%), 近位バルーンプロテクション1例中0例(0.0%)であり, 統計学的にEPDごとの差を認めなかった。CAS後30日以内の同側症候性虚血合併症は3例(3.2%)に認めた。一過性脳虚血が1例, 脳梗塞が2例で, いずれも症候性頸動脈狭窄症例であった。永続的な神経後遺症はなかった。

Angle A, Angle B, Angle A + Bの平均値はそれぞれ $29.3 \pm 14.5^\circ$ (0-78°; 中央値 27°), $51.3 \pm 25.9^\circ$ (0-112°; 中央値 48°), $80.6 \pm 35.7^\circ$ (14-188°; 中央値 73°) であった。患者背景とTIに相関関係は認めなかった (Table

2)。微小脳塞栓の有無はAngle BとAngle A + Bに相関がみられたが, Angle Aは微小脳塞栓の有無とは相関はみられなかった (Table 3)。

次に微小脳塞栓の有無と相関を認めたAngle BとAngle A + Bを用いて, どの程度屈曲した頸動脈狭窄症が微小脳塞栓をきたすのかを調べた。微小脳塞栓におけるTIのカットオフ値を, ROC曲線を用いて算出したところ, Angle BとAngle A + Bのカットオフ値はそれぞれ40.5°と60.5°であった。Angle Bが40.5°以上では微小脳塞栓は56例中15例(26.8%)に認められたのに

Table 2 The association between clinical characteristics and tortuosity indexes

		N	Angle A (°)	p	Angle B (°)	p	Angle A + B (°)	p
Age (years)	<75	59	28.7 ± 14.3	0.616	51.6 ± 29.3	0.907	80.2 ± 38.8	0.584
	≥75	34	30.3 ± 15.0		51.0 ± 18.9		81.2 ± 30.0	
Sex	Male	82	30.3 ± 14.6	0.044	50.0 ± 25.6	0.205	83.0 ± 28.3	0.580
	Female	11	21.6 ± 12.0		61.5 ± 26.9		80.3 ± 38.7	
Symptomatic	Yes	59	27.7 ± 11.2	0.234	49.0 ± 21.9	0.293	76.6 ± 27.1	0.542
	No	34	32.0 ± 18.9		55.5 ± 31.6		87.4 ± 46.6	
Degree of stenosis (%)	50-69	18	25.4 ± 10.7	0.284	44.6 ± 20.3	0.305	70.0 ± 25.7	0.209
	70-89	64	30.9 ± 15.6		54.1 ± 26.2		85.0 ± 37.5	
	90-	11	26.1 ± 14.5		46.3 ± 31.3		72.4 ± 36.0	
Hypertension	Yes	64	29.9 ± 15.0	0.505	54.7 ± 24.4	0.078	84.6 ± 34.6	0.078
	No	29	27.8 ± 13.7		43.9 ± 27.9		71.7 ± 37.0	
Diabetes mellitus	Yes	36	29.7 ± 15.2	0.807	49.3 ± 26.8	0.559	79.1 ± 37.7	0.531
	No	57	29.0 ± 14.2		52.6 ± 25.5		81.6 ± 34.6	
Hyperlipidemia	Yes	23	32.6 ± 13.9	0.200	53.7 ± 31.2	0.669	86.2 ± 41.0	0.375
	No	70	28.2 ± 14.7		50.6 ± 24.1		78.7 ± 33.9	
Coronary artery disease	Yes	26	33.0 ± 15.4	0.137	55.0 ± 23.9	0.374	88.1 ± 36.1	0.196
	No	67	27.8 ± 14.1		49.9 ± 26.7		77.7 ± 35.3	

Table 3 The association between tortuosity indexes and microembolizations on diffusion-weighted images

	Patients with microembolizations (n = 18)	Patients without microembolizations (n = 75)	p
Angle A (°)	33.4 ± 17.6	28.2 ± 13.7	0.174
Angle B (°)	65.6 ± 24.2	47.9 ± 25.3	0.009
Angle A + B (°)	99.0 ± 39.0	76.2 ± 33.6	0.028

対して、40.5°以下では37例中3例(8.1%)であった。Angle A + Bが60.5°以上では微小脳塞栓は66例中17例(25.8%)に認められたのに対して、60.5°以下では1例(3.7%)であった。Angle Bが40.5°以上またはAngle A + Bが60.5°以上の時に微小脳塞栓をきたすオッズ比はそれぞれ4.146と9.020であった(Table 4)。

考 察

大規模臨床研究では30日以内の同側脳卒中発症率はclosed-cell stentの方がopen-cell stentよりも有意に少なかったと報告されている一方で、塞栓合併症はステントの種類で差はなかったという報告もあり、CASにおけるステントの選択は一定の見解が得られていない^{5,14)}。closed-cell stentは構造上の特徴から屈曲した頸動脈病変には適していないと考えられている^{11,14)}。CASにおけるステントの選択は術者によってさまざまであり、屈曲した頸動脈狭窄症に対するclosed-cell stentの治療成績はよくわかっていない。当施設では病変にかかわらず全例

Table 4 The odds ratio of microembolizations on diffusion-weighted images in patients with >40.5° of Angle B and >60.5° of Angle A + B

	Odds ratio	95% CI	p
>40.5° of Angle B	4.146	1.107-15.527	0.026
>60.5° of Angle A+B	9.020	1.136-71.635	0.015

CI: confidence interval

でclosed-cell stentによるCASを行っている⁴⁾。そのため、頸動脈の屈曲度と術後のDWIによる微小脳塞栓との関係を検証することで、どの程度屈曲した頸動脈狭窄症に対してclosed-cell stentが安全に留置できるかという疑問点を解消することができる考えた。

今回の研究では、微小脳塞栓陽性群は陰性群と比較してAngle BおよびAngle A + Bが有意に高値であった。Angle Bのp値の方が低いため、Angle A + Bより強い相関関係があるものと思われる。ステント留置による直線化とフィルターに採取されたデブリスを検証した研

究では、Angle Bに相当する内頸動脈近位部が直線化されることで、デブリスが有意に増加すると報告されている¹²⁾。デブリスはプラークの破綻に伴うものであり、DWIでの微小脳塞栓につながる。Angle Bの角度が微小脳塞栓と関連した要因としては、ステント留置時にプラークの一部がステントストラットを通して血管内腔に突出し、Angle Bが直線化することでステントと血管壁の間にストレスが生じて突出したプラークがステントストラットでスライスされることによるものと考えられる¹²⁾。また、屈曲病変においてはclosed-cell stentを用いると血管壁に十分に密着しないことがあるが、これ自体は微小脳塞栓の原因にはなりにくいと考えられている¹⁰⁾。

頸動脈の屈曲の程度を算出する方法はいくつか報告されているが^{6,7,13)}、本研究ではステントを留置する部位でTIを算出した。実際の血管は3次元であるので、今回のTIは完全には血管の屈曲度を反映しているものではないが、この方法は側面の頸動脈分岐部の血管撮影から計測しているので、簡便でどの施設でも計測可能な方法である。今回はTIと微小脳塞栓の関係からROC曲線を用いて微小脳塞栓をきたすTIのカットオフ値を算出した。Angle BとAngle A + Bのカットオフ値はそれぞれ、40.5°と60.5°であった。これらの角度は頸動脈狭窄症における屈曲病変の指標になりうると思われる。

結 論

Closed-cell stentを用いた頸動脈ステント留置術は内頸動脈近位部の角度は微小脳塞栓の発症に有意に関与していた。そのカットオフ値は40.5°であった。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態は存在しない。

文 献

- 1) Akobeng AK: Understanding diagnostic tests 3: Receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatr* 96:644-647, 2007.
- 2) Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al: Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic

- 3) Bosiers M, de Donato G, Delouse K, et al: Does free cell area influence the outcome in carotid artery stenting? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 33:135-143, 2007.
- 4) 伊藤嘉朗, 園部 眞, 加藤徳之, 他: GuardWireとWallstent RPによる頸動脈ステント留置術. *脳卒中の外科* 39:311-315, 2011.
- 5) Jansen O, Fiehler J, Hartmann M, et al: Protection or nonprotection in carotid stent angioplasty: the influence of interventional techniques on outcome data from the SPACE Trial. *Stroke* 40:841-846, 2009.
- 6) Lam RC, Lin SC, DeRubertis B, et al: The impact of increasing age on anatomic factors affecting carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg* 45:875-880, 2007.
- 7) Lian X, Liu W, Li M, et al: Risk factors and complications associated with difficult retrieval of embolic protection devices in carotid artery stenting. *Cardiovasc Intervent Radiol* 35:43-48, 2012.
- 8) Muller-Hulsbeck S, Schafer 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) 奥村浩隆, 寺田友昭, 中村喜也, 他: Wallstent RPを用いた頸動脈ステント—有用性と問題点について—. *脳卒中の外科* 35:376-381, 2007.
- 10) Onizuka M, Kazekawa K, Nagata S, et al: The significance of incomplete stent apposition in patients undergoing stenting of internal carotid artery stenosis. *AJNR* 27:1505-1507, 2006.
- 11) Pieniazek 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.
- 12) Sorimachi T, Kakita A, Morita K, et al: Routine aspiration method during filter-protected carotid stenting: histological evaluation of captured debris and predictors for debris amount. *Acta Neurochir* 153:2159-2167, 2011.
- 13) Thomas JB, Antiga L, Che SL, et al: Variation in the carotid bifurcation geometry of young versus older adults: implications for geometric risk of atherosclerosis. *Stroke* 36:2450-2456, 2005.
- 14) Timaran CH, Rosero EB, Higuera A, et al: Randomized clinical trial of open-cell vs closed-cell stents for carotid stenting and effects of stent design on cerebral embolization. *J Vasc Surg* 54:1310-1316, 2011.

要 旨

【目的】 closed-cell stent は屈曲した頸動脈狭窄症に対しては適していないとされているが、一定の見解は得られていない。この研究では、closed-cell stent を用いた頸動脈ステント留置術において頸動脈の屈曲度と術後の拡散強調画像の微小脳塞栓の関係を検討する。**【方法】** 当施設で closed-cell stent を用いて頸動脈ステント留置術を施行した連続 93 症例を対象とした。総頸動脈と内頸動脈からなる角度 (Angle A)、内頸動脈近位部の角度 (Angle B)、Angle A と Angle B を加算した角度 (Angle A + B) を屈曲係数とした。屈曲係数と拡散強調画像の微小脳塞栓の関係と、receiver operating characteristic 曲線から屈曲係数のカットオフ値、微小脳塞栓のオッズ比を検討した。**【結果】** 微小脳塞栓をきたしたのは 93 例中 18 例 (19.4%) であった。微小脳塞栓は Angle B ($65.6 \pm 24.2^\circ$, $47.9 \pm 25.3^\circ$; $p = 0.009$) と Angle A + B ($99.0 \pm 39.0^\circ$, $76.2 \pm 33.6^\circ$; $p = 0.028$) と有意に相関したが、Angle A ($33.4 \pm 17.6^\circ$, $28.2 \pm 13.7^\circ$; $p = 0.174$) とは相関しなかった。Angle B と Angle A + B のカットオフ値はそれぞれ 40.5° と 60.5° であり、オッズ比は Angle B が 40.5° 以上では 4.146, Angle A + B が 60.5° 以上では 9.020 であった。**【結論】** closed-cell stent を用いた頸動脈ステント留置術は Angle B と Angle A + B の角度によって拡散強調画像の微小脳塞栓の発生に有意に関与していた。