

- 1) 原著
- 2) Tailored CAS 導入後の治療成績
- 3) 大橋智生、新井佑輔、小笠原大介、須田智裕、松島健、生天目浩昭、斎田昭彦、橋本孝朗、河野道宏
- 4) 東京医科大学茨城医療センター脳神経外科、東京医科大学脳神経外科
- 5) 大橋智生 東京医科大学茨城医療センター脳神経外科 茨城県稲敷郡阿見町中央 3-20-1 029-887-1161 内線 7556 toohashi-nsu@umin.ac.jp
- 6) carotid artery stenting, ischemic complication, unstable plaque
- 7) 本論文を,日本脳神経血管内治療学会 機 関 誌 「 JNET Journal of Neuroendovascular Therapy」に投稿するにあたり,筆頭著者,共著者によって,国内外の他雑誌に掲載ないし投稿されていないことを誓約致します.

【和文要旨】

目的) Tailored carotid artery stenting (CAS)の導入が、周術期虚血性合併症の予防に有効であるかを検証した。

方法) CAS 施行例において、術後 DWI での虚血病変陽性率および周術期症候性脳梗塞の発生率を、主に Distal Balloon Protection を用いた前期、主に Distal Filter Protection を用いた中期、Tailored CAS 導入後の後期の 3 期間で比較した。

結果) 前期 16 病変、中期 30 病変、後期 69 病変中、術後 DWI での虚血変化はそれぞれ 1 病変(6.3%)、6 病変(20.0%)、12 病変(17.4%)で認め、症候性脳梗塞の発生は各々 0 病変、3 病変(10.0%)、0 病変であった。

結論) Tailored CAS 導入後も DWI における虚血病変の陽性率は変化していなかったものの、周術期症候性脳梗塞は発生しておらず、有効な手段である可能性が示唆された。

【緒言】

頸動脈ステント留置術 (CAS) は日本で 2008 年より保険収載となっているが、頸動脈内膜剥離術 (CEA) に比べて周術期虚血合併症が多いと報告されており、CAS の安全性を高めるためには周術期虚血合併症を減らす必要がある*1。。我々は plaque 性状評価に基づいて治療戦略を変える Tailored CAS の導入により、周術期虚血性合併症の発生が減少したことを報告する。

【方法】

対象は 2003 年 8 月から 2016 年 7 月の間に当施設で CAS を施行した 115 病変（108 例）で、平均年齢は 72.7 歳（範囲 55～90 歳）、男性 85.2%、症候性狭窄 60 病変、狭窄率は平均 75.9%であった（表 1）。ペースメーカー装着の 1 例を除く全例で治療翌日に MRI を施行しており、DWI で虚血性変化の有無および数を確認したほか、術中の新たな神経脱落症状の有無、治療後一ヶ月以内および一年以内の同側脳梗塞（無症候性含む）、術後再狭窄（経皮的超音波による面積法 50%以上かつ PSV200cm/sec 以上）について検討した。

CAS 施行時期により 3 期に分類した；遠位塞栓防止デバイスとして主に Guardwire plus300cm (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) を用いていた 2003 年 8 月から 2008 年 1 月（前期）、主に Angioguard XP (Cordis, Johnson & Johnson, Miami, FL, USA) を用いた 2008 年 2 月から 2010 年 2 月（中期）、そしてプラーク性状評価に基づいてデバイスを選択する Tailored CAS を導入した 2013 年 3 月から 2016 年 7 月（後期）。

頸動脈狭窄病変のプラーク性状評価を行い、以下の所見のいずれかが当てはまるものを不安定プラークと定義した；1) 経皮的超音波検査で低輝度あるいは可動性を示す病変、2) MRI Black Blood 法（BB 法）を用いた T1 強調画像で、病変と胸鎖乳突筋との信号強度比 1.25 以上^{*2}、および 3) MRA TOF 像における white plaque sign^{*3}。

Tailored CAS におけるデバイス選択は、不安定プラークに対しては総頸動脈および外頸動脈を遮断し内頸動脈を逆流させる FlowReverse 法（P 群）、不安定プラークと判断しなかったケースや技術的に FlowReverse 法が不可能であったケースに対しては distal balloon protection（B 群）を、対側内頸動脈閉塞例など内頸動脈の一時遮断の耐性が不十分なケースに対しては distal filter protection（F 群）を用いた。P 群における FlowReverse 法は、バルーンガイディングカテーテルとして 9F OPTIMO（東海メディカルプロダクツ、愛知）または 9F Cello（Medtronic, Minneapolis, MN, USA）を、外頸動脈遮断用デバイスとして Carotid GuardWire（Medtronic, Minneapolis, MN, USA）を用い、逆流した血液は輸血用フィルターを介して対側鼠径大腿静脈に留置した 4F シースに還流させた。また、B 群では Carotid GuardWire を、F 群では Angioguard XP（Cordis, Johnson & Johnson, Miami, FL, USA）または FilterWire EZ（Boston Scientific, Natick, MA, USA）を遠位塞栓防止デバイスとして使用した。ステントの選択に関しては、屈曲病変および石灰化の強い病変のみ open-cell stent とし、それ以外は全て closed-cell とした。Open-cell ステントは Precise（Cordis, Johnson & Johnson, Miami, FL, USA）あるいは Protege（Medtronic, Minneapolis, MN, USA）を、closed-cell ステントは Carotid Wallstent（Boston Scientific, Natick, MA, USA）を使用した。

【結果】

治療時期別に見ると、前期 16 病変、中期 30 病変、後期 69 病変であった。術前に不安定プラークと判断したのはそれぞれ 1 病変（6.3%）、2 病変（6.7%）、19 病変（27.5%）、術後 DWI における虚血病変陽性は 1 病変（6.3%）、6 病変（20.0%）、12 病変（17.4%）、周術期脳梗塞が 0 病変、3 病変（10.0%）、0 病変、再狭窄が 1 病変（6.3%）、4 病変（13.3%）1 病変（1.5%）、一年以内の同側脳梗塞が 0 病変、1 病変（3.3%）、3 病変（4.3%）であった（表 2）。

Protection device 別に見ると、B 群 54 病変、F 群 33 病変、P 群 28 病変であり、術後 DWI における虚血病変陽性はそれぞれ 7 病変（13.0%）、7 病変（21.2%）、5 病変（17.9%）、術中虚血症状が 1 病変（1.9%）、4 病変（12.1%）、0 病変、周術期脳梗塞が 1 病変（1.9%）、2 病変（6.1%）、0 病変、一年以内の同側脳梗塞が 2 病変（3.8%）、2 病変（6.1%）、0 病変であった（表 3）。

【考察】

治療時期別にみると、有意差は得られていないものの前期及び後期で周術期脳梗塞が少なかった。特に後期では不安定プラーク例が多かったのにも関わらず周術期脳梗塞は発生しておらず、Tailored CAS の導入が貢献したものと考えられる。後期では、不安定プラークに対する術中塞栓防止法として積極的に FlowReverse 法を用いており、その有用性について Parodi らは、狭窄部の血流を逆流させ

ることで遠位塞栓を防止するため理論上は最も安全な遠位塞栓防止方法であると報告している*4。バルーンガイディングカテーテルとして当初は 10.5F の OPTIMO を使用する必要があったが、その後内腔が 0.090”対応の 9 F OPTIMO や 9 F Cello が使用可能となり、Mo-Ma Ultra (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) の登場により、選択肢が増加した。ただし解剖学的に上甲状腺動脈が頸動脈分岐部近傍にあり、総頸動脈と外頸動脈を遮断しても側副血行路を通して上甲状腺動脈から内頸動脈へと順行性の血流が残ってしまう場合がある。このため我々は造影や経皮的超音波で必ず内頸動脈が逆流しているか否か確認をしている。自験例では FlowReverse 法を試みた 34 例のうち 5 例 (14.7%) で実際に内頸動脈の逆流が得られず、他の遠位塞栓防止法に変更する必要があった。手技の煩雑さについては慣れてしまえば問題はないと考える。穿刺部の止血に関しては、現在は 4F シース等に入れ替えて約 10 分用手圧迫止血を行った後に 8F Angioseal や 7F Exoseal を用いて止血を行っており今まで合併症は経験していないものの、やはり 9F 対応の止血デバイスの登場が待たれる。

中期において、虚血合併症だけでなく再狭窄や一年以内の同側脳梗塞も成績不良であった。不安定プラークは前期中期とも 6% 台となっているものの、当初は術前の BB 法では信号強度比を数値化できていなかったために過小評価していた可能性や、日本で CAS が認可されたことにより治療数が急激に増えたこと、また新たなフィル

ター型デバイスの導入によるラーニングカーブによって成績が悪化してしまっただけなどが考えられる。これを機にプラークについての理解が深まり、不安定プラークのチェックをより厳重・強化にし、遠位塞栓防止の手段の検討、今回は検討に含めていないがスタチンやシロスタゾール、EPA 製剤等の強化内科療法を行うようになり、Tailored CAS の導入にも繋がった。

術後 DWI での虚血病変出現率は、Tailored CAS を導入した後期において、前期に対しては増加（6.3%→17.4%）、中期に対しては横這い（20.0%→17.4%）であったが、中期の症例では多発性・散在性（平均 10.2 個）の DWI 陽性所見が主であったのに対して後期の症例では殆どが孤立性（平均 2.3 個）であったことが、周術期症候性脳梗塞の減少（10.0%→0%）に寄与したと思われる。

周術期の強化内科療法に関しては、DAPT を全例に行い、症例によっては術中徐脈や再狭窄の予防目的として更にシロスタゾールを併用した^{*5*6}。スタチンに関しても LDL 高値のケースに対してはロスバスタチン 5mg やアトルバスタチン 10mg を、LDL 値が正常範囲内であってもフルバスタチン 30mg やプラバスタチン 10mg、ピタバスタチン 2mg 等を適宜投与し、プラークの安定化を期待した^{*7}。脂肪酸分画検査はちょうど後期にあたる時期に保険収載となっており、JELIS study の結果を参考に EPA/AA<0.55 のケースに対してイコサペント酸エチル 1800mg 分 2 朝夕あるいはオメガ-3 脂肪酸エ

チル 2g 分 1 朝を投与しやはりプラークの安定化を期待した*8。これらは周術期の虚血合併症の減少に寄与したと考えられる。

一方、周術期以降の同側脳梗塞に関してはこれら強化内科療法にも関わらず発生している。これらのケースはステントに血栓付着等のトラブルを認めず、抗血小板剤 2 剤併用療法 (DAPT) の解除 (治療後 3~12 ヶ月) の時期とも無関係に起きており、今後の解決すべき課題と考えている。

【結語】

頰動脈ステント留置術においては、術前にプラークの質的診断を充分に行い、適切な遠位塞栓予防法を選択することで良好な成績が得られると考えた。今後は一年以内の同側脳梗塞に関しても解決方法を模索する必要がある。

【利益相反開示】

筆頭演者および共著者全員が利益相反はない。

【参考文献】

- 1) Bonati LH, Dobson J, Featherstone RL et al, International Carotid Stenting Study Investigators: Long-term outcomes after stenting versus endarterectomy for treatment of symptomatic

carotid stenosis:the International Carotid Stenting Study(ICSS)
randomised trial. Lancet 2015; 385: 529-538

2) Koyanagi M, Yoshida K, Kishida N et al. Carotid artery
stenting based on plaque characteristics using magnetic
resonance plaque imaging. JNET J Neuroendovasc Ther 2012; 6:
240-244

3) Yoshimura S, Yamada K, Kawasaki M et al. High-Intensity
Signal on Time-of-Flight Magnetic Resonance Angiography
Indicates Carotid Plaques at High Risk for Cerebral Embolism
During Stenting. Stroke 2011; 42: 3132-3137

4) Parodi J, Ferreira L, Sicard G et al. Cerebral protection during
stenting using flow reversal. J Vasc Surg 2005; 41: 416-422

5) Ishii D, Satow T, Murao K et al, Efficacy of Cilostazol in
Prevention of Bradycardia during Carotid Artery Stenting. J
Stroke Cerebrovasc Dis. 2014; 23: 662-666

- 6) Takigawa T, Matsumaru Y, Hayakawa M et al. Cilostazol reduces restenosis after carotid artery stenting. *J.Vasc.Surg.* 2009; 51: 51-56

- 7) Kakehi Y, Yamane F, Uemiya N et al. A case of severe carotid artery stenosis with jellyfish sign performed endovascular therapy after statin treatment. *JNET J Neuroendovasc Ther* 2015; 9: 289-296

- 8) Sawada M, Tanabe J, Yasogawa Y et al. EPA and Rosuvastatin Stabilize the Unstable Carotid Plaques: A Prospective Randomised Trial. *Surg Cereb Stroke* 2013; 41: 36-45

N	115病変 (108症例)
年齢、平均 (範囲)	72.7歳 (55 ~ 90歳)
男性、n (%)	98 (82.5)
症候性病変、n (%)	60 (52.2)
狭窄率、平均 (範囲)	75.9% (36.6-99%)
不安定プラーク、n (%)	22(19.1%)
治療時期	
前期 (2003年8月 ~ 2008年1月)	16病変
中期 (2008年2月 ~ 2010年2月)	30病変
後期 (2010年3月 ~ 2016年7月)	69病変

表1: 症例のプロフィールおよび治療時期区分

	総数	不安定 プラーク	DWI陽性	DWI平均個 数	周術期脳梗塞	術後再狭窄	1年以内の 同側脳梗塞
前期	16	1(6.3%)	1(6.3%)	1	0	1(6.3%)	
B群	16	1	1(6.3%)	1	0	1(6.3%)	0
F群	0	0	0	0	0	0	
P群	0	0	0	0	0	0	
中期	30	2(6.7%)	6(20.0%)	10.2	3(10.0%)	4(13.3%)	1(3.3%)
B群	9	1	2(22.2%)	12.5	1(11.1%)	1(11.1%)	0
F群	20	1	4(20.0%)	9	2(10.0%)	3(15.0%)	1(5.0%)
P群	1	0	0	0	0	0	0
後期	69	19(27.5%)	12(17.4%)	2.3	0	1(1.5%)	3(4.3%)
B群	29	8	4(13.8%)	2.5	0	1(3.4%)	2(6.9%)
F群	13	2	3(23.1%)	2.7	0	0	1(7.7%)
P群	27	9	5(18.5%)	2	0	0	0

表2: 治療時期別の治療成績

	総数	DWI陽性	術中虚血症状	周術期脳梗塞	1年以内の同側脳梗塞
B群	54	7 (13.0%)	1 (1.9%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)
F群	33	7 (21.2%)	4 (12.1%)	2 (6.1%)	2 (6.1%)
P群	28	5 (17.9%)	0	0	0

表3: protection device別の治療成績