

1) 原著

2) 頸動脈ステントフィルター観察からの遠位塞栓の再考

3) 林健太郎, 松永裕希, 林之茂, 白川靖, 岩永充人

4) 佐世保市総合医療センター 脳神経外科

5) 連絡先

林健太郎

佐世保市立総合病院脳神経外科

〒857-8511

長崎県佐世保市平瀬町 9-3

Tel: 0956-24-1515

Fax: 0956-22-4641

E-mail: kentaro@hospital.sasebo.nagasaki.jp

6) Mechanism of distal embolism during carotid artery stenting due to the observation of protection filter

Kentaro Hayashi, Yuki Matsunaga, Yukishige Hayashi, Kiyoshi Shirakawa, Mitsuto Iwanaga

Department of Neurosurgery, Sasebo city general hospital, Sasebo, Japan

9-3 Hirase-machi, Sasebo-city 857-8511, Japan

Tel: 0956-24-1515

Fax: 0956-22-4641

E-mail: kentaro@hospital.sasebo.nagasaki.jp

7) Key words; carotid artery stenting, debris, protection filter, embolism

8) 本論文を日本脳神経血管内治療学会機関誌「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。

## **Abstract:**

**目的：**頸動脈ステント留置術においては血管拡張の際に生じるデブリスが脳梗塞をきたす危険性があり，遠位塞栓防止デバイスを併用して施行される．塞栓防止フィルターに関しては膜型フィルターが使用されてきたが，網型フィルターが使用できるようになった．われわれをフィルター下のステント留置術後を第一選択にしており，治療後のフィルターを顕微鏡下に観察し遠位塞栓の病態を再考した．

**方法：**フィルターを使用して頸動脈ステントを施行し，術後にフィルターを観察しえた 83 例（Angioguard XP; AG 25 例，Filterwire EZ; FW 32 例，Spider FX 26 例）を対象とした．治療後にフィルターを HE 染色し，strut から切離後，プレパラートに包埋し，顕微鏡下に観察した．デブリスをプラーク由来，フィブリン形成に分類し，コンピューターソフトを用いて面積として定量した．術中の血流障害，術後の症状，周術期の画像診断より遠位塞栓を評価した．

**結果：**術中+の血流障害は AG で 6 例（24%），FW で 5 例（15.6%），Spider で 1 例（3.8%）であり，脳梗塞はそれぞれ 3 例（12%），2 例（6.3%），2 例（7.6%）であった．プラーク由来のデブリスは差がなかったが，AG ではフィブリン形成が多く，その結果回収されたデブリス量も多かった．Spider ではフィブリン形成はごくわずかであった．

**結語：**膜型フィルター，網型フィルターで機能が異なり，性能を熟知して使用する必要がある．

## **緒言**

頸動脈ステント留置術においては治療中に生じるデブリスによる脳塞栓がもっとも頻度が高い合併症であるため、術中に遠位部の塞栓を予防する手技が必須となっている (1, 2)。遠位部塞栓防止デバイスとしては当初、バルーンによる閉塞が行われてきたが (3)、フィルターが導入されてからは一般にフィルターを用いて治療されている (4)。本邦では膜型フィルターである Angioguard XP (AG; Cordis cooperation, Miami Lakes, FL, USA) と Filterwire EZ (FW; Boston Scientific, Natick, MA, USA) が使用されてきた。近年、網型フィルターの Spider FX (Covidien, Dublin, Ireland) が使用できるようになった。われわれを治療後のフィルターを顕微鏡下に観察しており (5, 6)、術中の血流障害、術後の症状、周術期の画像診断より遠位塞栓の病態を再考した。

## 方法

頸動脈ステント留置術 110 例のうち、フィルターを使用して頸動脈ステントを施行し、術後にフィルターを観察しえた 83 例 (AG 25 例, FW 32 例, spider 26 例) を対象とした。術前には高分解能 MRI と血管超音波検査にてプラークの性状を評価した。

頸動脈ステント留置術は術前より抗血小板薬 2 剤内服した。8f シース挿入を挿入後にヘパリン化した。ヘパリン化は 3000 単位を静注し、Activated clotting time (ACT) が 250 秒以上になるように適宜追加した。フィルターを留置し、血管

内エコーにて狭窄病変を評価した。4mm 径バルーンカテーテルにて 4-6 気圧で前拡張し、ステントを留置した。血管内エコーで拡張の程度を確認し、最小径が 3mm 未満であれば 5mm 径バルーンカテーテルにて後拡張した。プラーク逸脱も評価した。穿刺部は止血デバイスを使用した。フィルターの選択は導入された時期で分かれており、初期は AG のみであり、2011 年 1 月からは FW を使用し、2014 年 3 月からは Spider を選択した。ステントの選択に関しては AG の期間では open-cell ステントのみ使用でき、その後の期間は基本的に closed-cell ステントを選択したが、病変の屈曲が高度な場合には open-cell ステントを選択した。AG 群 25 例では全例 open-cell ステント、FW 群では 29 例に closed-cell ステントを使用し、3 例に open-cell ステントを使用した。Spider 群では 22 例に closed-cell ステントを使用し、4 例に open-cell ステントを使用した。

フィルターの観察は使用後のフィルターをヘマトキシリン・エオジン染色し、strut から切離後にプレパラートに包埋して顕微鏡下に観察した (4)。それぞれのフィルターの面積、容量、膜型フィルターでは小孔の密度を計測した。デブリスをアテローム由来のデブリスとフィブリンに分類し、それぞれの量を Adobe photoshop CS (Adobe, San Jose, CA, USA) に取り込み、面積として定量した (5)。

データは平均で示し、JMP10.0 (SAS institute Inc, Cary NC, USA) を用いて単変量解析した。P<0.05 をもって有意差とした。

## 結果

フィルターの観察を Fig. 1 に示し、性能について Table 1 にまとめた。AG, FW, Spider (5mm 径) のフィルター面の面積はそれぞれ  $0.59\text{cm}^2$ ,  $1.48\text{cm}^2$ ,  $1.31\text{cm}^2$  であった。容量はそれぞれ 20uL, 80uL, 80uL であった。膜型の AG と FW はポリウレタン膜にレーザーで小孔を穿つ構造であり、小孔の径はそれぞれ 100um, 110um で密度は  $1\text{mm}^2$  あたり 26 個, 40 個であった。Spider はメッシュの大きさは中心部で 70um であり、末梢部で 200um とメッシュの開きにより差があった。

術中の血流障害は AG 6 例 (24%), FW 5 例 (15.6%), Spider 1 例 (3.8%) であり、脳梗塞はそれぞれ 3 例 (12%), 2 例 (6.3%), 2 例 (7.6%) であった。AG で梗塞を合併した 3 例では全例術中の血流障害がみられた。FW では 2 例中 1 例で血流障害がみられており、spider で梗塞をきたした 2 例では血流障害はみられなかった (Fig. 2)。

回収されたデブリスの総量は AG, FW, Spider において、それぞれ  $0.241\text{cm}^2$ ,  $0.129\text{cm}^2$ ,  $0.073\text{cm}^2$  であり、そのうちアテローム由来のものとの量と総量に対する割合はそれぞれ  $0.124\text{cm}^2$  (51.5%),  $0.102\text{cm}^2$  (79.1%),  $0.063\text{cm}^2$  (86.3%) であり、フィブリンはそれぞれ  $0.117\text{cm}^2$  (48.5%),  $0.027\text{cm}^2$  (20.9%),  $0.010\text{cm}^2$  (13.7%) であった。プラーク由来のデブリスは差がなかったが、AG ではフィブリン形成が多く、その結果回収されたデブリス量も多かった (Fig. 3)。Spider ではフィブリン形成はごくわずかであった。

## 症例提示

主訴：左半身の脱力

既往歴：高血圧にて内服加療中

現病歴：一過性の右上肢の脱力発作が2度あり、近医を受診した。MRI では以上を認めなかったが、MRAにて左内頸動脈狭窄を認め (Fig. 4A), 当科に紹介となった。

身体所見：身長 166cm, 体重 84kg. 血圧 168/95mmHg. 脈 80 回/分, 不整なし。

神経学的所見：異常を認めなかった。

画像所見：高分解能 MRI によるプラーク診断では T1 強調像にて高信号を示した (Fig. 4B)。頸動脈超音波検査では内頸動脈起始部に高度狭窄を認め、収縮期最大血流速度は 336cm/秒であった。プラークは低輝度であった (Fig. 4C)。

左内頸動脈狭窄に起因する一過性脳虚血発作と診断した。不安定プラークと考えられたが、狭窄は short segment であり、プラーク量も少ないことからフィルターを用いたステント留置術を選択した。

血管内治療：局所麻酔下に右大腿動脈に8Fr シースを挿入した。ヘパリンを 3000 単位静注し、ACT は 270 秒となった。8Fr ガイディングカテーテルを左総頸動脈に挿入した。造影し、左内頸動脈高度狭窄を確認した (Fig. 4D)。Spider FX 5mm を狭窄部を通過させ、展開した。

バルーンカテーテル4mm径X20mm長, 6気圧にて前拡張した。Wallstent 10mm径 X31mm長 (Boston Scientific)を内頸動脈から総頸動脈にかけて留置した。施行中に血流障害などはみられなかった。内頸動脈狭窄は良好に拡張された (Fig. 4E)。フィルターを回収し、手技を終了した。

術後経過:右上肢に軽度不全片麻痺を認めた。症状は3日間で改善した。MRI 拡散強調像では左大脳半球に散在性に高信号を認めた(Fig. 4F)。フィルターの観察では器質化したデブリスが観察された(Fig. 4G)。フィブリンの付着はごく軽度であった。術中に血流障害はみられず、フィルターの目詰まりなども来していなかったため、脳梗塞の原因はデブリスがフィルターをすり抜けたためと考えられた。

## 考察

頸動脈ステント留置術に際しては血管拡張やステント留置に際して、プラークからデブリスが生じ、脳塞栓を来す危険性があり、塞栓防止のデバイスが必要である(1, 2)。フィルター、血流遮断用のバルーン、バルーンガイディングカテーテルが利用できるが、フィルターは術中の血流を温存でき、取り扱いも簡便であることから第一選択で使用されている。施設によっては複数のデバイスを組み合わせて使用することもあるが(7)、本邦では保険上、1種類しか認められないという現状がある。

フィルターを顕微鏡下に観察し、それぞれの性能を評価した。面積や容量は大きい方が目詰まりをきたしにくいと考えられ、フィルターとしての性能が高いと言える。また、膜型フィルターにおいては小孔の密度も重要である。AGはFWに比して面積や容量が小さく、小孔の密度も低かった。このため、目詰まりを起こしやすい。血流が悪くなると、フィブリン形成が誘発され、さらに血流障害をきたすという悪循環に陥る。AGではフィブリンが多く析出していた。目

詰まりを起こすと AG では血管径に応じてサイズを選択できるものの、血管への接地面が 8 角形であり、血管壁との間に隙間が生じ、そこからデブリス混の血液が漏れ、脳塞栓をきたすものと考えられた (8, 9)。AG で脳梗塞を来した症例はいずれも術中の血流障害を伴っていた。

FW はフィルター機能は優れているが、1 サイズで 3.5mm-5.5mm の血管径に対応しており、特に細い血管においては血管壁へのストレスが強くなる。これまでの検討では、FW で血流障害を来した症例もフィルターは目詰まりしておらず、血管攣縮による血流障害と判断した (5)。その場合には脳梗塞との関連はみられなかった。デバイスの出し入れなどの手技では愛護的な操作が必要と考えられた。

Spider はメッシュ状であり、フィルターの面積や容量も比較的大きいため目詰まりしにくい構造である。サイズも血管径に応じて選択できるために血管攣縮による血流障害も来しにくい。さらに、ヘパリンコーティングされており、二次的なフィブリンの付着も少なかった。ガイドワイヤーを使用して病変を通過させる構造であり、高度狭窄病変に対する通過性にも優れている (10)。ただし、辺縁部での網目のサイズは 200um と比較的大きく、特に柔らかいデブリスはフィルターをすり抜ける危険性があり、プラーク診断の結果でかなり脆弱な病変に対してはバルーン閉塞デバイスを選択する必要があると考えられた (11, 12)。

最近の頸動脈ステント留置術において回収されたデブリスの評価では、免疫染色でプラークを構成する様々なコンポーネントが含まれていることが確認されている (13)。また、術前の超音波検査でエコー輝度が低いプラークでは回収



されたデブリスの量が多かった (14, 15) .デブリスのバイオマーカーの検討では症候性の病変では interleukin-6, glycoprotein CD68, smooth muscle-actin, type IV collagen, matrix metalloproteinase-9 の発現が多く (16), 炎症性細胞を含んだデブリスや糖代謝産物の Nε -(carboxymethyl) lysine が多いデブリスでは術後の MRI 拡散強調像での高信号病変と相関していた (17, 18).

塞栓防止デバイスは必要と考えられるが, 研究によっては有効性を認めないものもある (19). フィブリン形成といった, それに対する生体反応や血管攣縮といった有害事象も生じ得るためと考えられる. デバイスを組み合わせるなどの複雑な手技, 慣れない手技ではそれによる危険性も伴いやすく, 治療時間が長くなるとフィブリン形成などの反応も増加すると思われる. 手技を画一化したり, 簡便化したりして速やかに治療することも重要である.

Limitation としては, フィルターの選択はそれぞれのフィルターが導入された時期により一定しているためバイアスはかかっていないが, ステントについては AG 群では全例 open-cell ステントであり, FW 群および Spider 群では基本的に closed-cell ステントを使用しているため, その影響は否めない. これまでの報告ではステントの種類や後拡張の有無によるデブリスの性状や量の差はないようである (15).

## 結語

頰動脈ステント留置術のフィルターは膜型, 網型の構造の違いにより特性が床

なっていた。それぞれの特性を理解して治療の成績を向上させる必要がある。

## 利益相反の開示

なし

## References:

- 1) Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, et al. CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. N Engl J Med. 2010;1;363:11-23.
- 2) Dumont TM, Rughani AI. National trends in **carotid** artery **revascularization** surgery. J Neurosurg. 2012;116:1251-1257.
- 3) Hayashi K, Kitagawa N, Morikawa M. Observing the carotid debris aspirated during carotid stenting: technical note. Neurol Res. 2005;27:22-26
- 4) Hayashi K, Kitagawa N, Morikawa M, et al. Observation of the embolus protection filter for Carotid Artery Stenting. Surg Neurol. 2009;72:532- 537
- 5) Hayashi K, Horie N, Morikawa M, et al. Pathophysiology of flow impairment during

carotid artery stenting with an embolus protection filter. *Acta Neurochir* 2014;156:1721–1728

6) 林健太郎, 堀江信貴, 森川実, 宗剛平, 竹下朝規, 陶山一彦, 永田泉. ステント留置術中に回収されたデブリスの同定：頸動脈内膜剥離術病理標本と対比して. *JNET* 2011;5:99-105

7) Miyachi S, Taki W, Sakai N, et al. Japanese CAS Survey Investigators. Historical perspective of carotid artery stenting in Japan: analysis of 8,092 cases in The Japanese CAS survey. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012;154:2127-2137.

8) Casserly IP, Abou-Chebl A, Fathi RB, et al. Slow-flow phenomenon during carotid artery intervention with embolic protection devices: predictors and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1466-1472

9) Roffi M, Greutmann M, Schwarz U, et al. Flow impairment during protected carotid artery stenting: impact of filter device design. *J Endovasc Ther*. 2008;15:103-109

10) Hayashi K, Matsunaga Y, Hayashi Y, et al. Observation method of the mesh-type embolus protection filter for carotid artery stenting. *Journal of Neuroendovascular*

Therapy 2017;11:592-596

11) 林健太郎, 堀江信貴, 森川 実, 山口 将, 福田修志, 諸藤陽一, 出雲 剛, 濱邊順平, 立石洋平, 辻野彰. 長崎大学における頸動脈プラーク診断. *Jpn J Endovasc Intervent* 2015;16:43-47

12) Sakamoto M, Taoka T, Nakagawa H, et al. Magnetic resonance plaque imaging to predict the occurrence of the slow-flow phenomenon in carotid artery stenting procedures. *Neuroradiology* 2010;52:275-283

19) SPACE Collaborative Group, Ringleb PA, Allenberg J, Brückmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stingele R, Zeumer H, Hacke W. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2006;368:1239-1247

13) Kambayashi Y, Yuki I, Ishibashi T, et al. Immunohistochemical Analysis of Debris Captured by Filter-Type Distal Embolic Protection Devices for Carotid Artery Stenting. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26:816-822.

14) Giannakopoulos TG, Moulakakis K, Sfyroeras GS, et al. Association between

plaque echogenicity and embolic material captured in filter during protected carotid angioplasty and stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;43:627-31.

15) Piazza M, Squizzato F, Chincarini C, et al. Quantitative analysis and predictors of embolic filter debris load during carotid artery stenting in asymptomatic patients. *J Vasc Surg.* 2018 [Ahead of print]

16) Yang M, Yu Y, Walsh WR, et al. A Microscopic and Biomarker Evaluation of Embolic Filter Debris Collected During Carotid Artery Stenting. *J Endovasc Ther.* 2016;23:275-84.

17) Eto A, Sakata N, Nagai R, et al. Nε -(carboxymethyl) lysine Concentration in Debris from Carotid Artery Stenting Correlates Independently with Signal Intensity on T1-Weighted Black-Blood Magnetic Resonance Images. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26:1341-1348.

18) Matsukawa H, Fujii M, Uemura A, et al. Pathology of embolic debris in carotid artery stenting. *Acta Neurol Scand.* 2015;131:197-202.

### **Figure Legends:**

Fig. 1 Microscopical observation of the filter the fibrin precipitation-dominant part

A: Angioguard XP, B: Filterwire EX, C: Spider FX

The fibrin precipitation (arrow) is observed more in the Angioguard XP and is little in the Filterwire EZ. It is quite less in the Spider FX.

Fig. 2 Incidence and relationship of the intraoperative flow impairment and the ischemic stroke

Flow impairment is significantly more in the Angioguard XP and related to the ischemic stroke.

Fig. 3 Quantitative analysis of the captured debris

The fibrin precipitation is measured significantly more in the Angioguard XP and it is affected to the total amount of debris.

Fig. 4 Illustrative case

A: MR angiography shows high-grade stenosis at the origin of the left internal carotid artery (ICA; arrow).

B: High resolution MRI for the plaque evaluation shows high intensity on the T1 weighted image (arrow).

C: Ultrasound examination shows high-grade stenosis at the origin of the left ICA with echo-lucent plaque (arrow).

D: Pre-operative control angiography shows high-grade stenosis at the origin of the left ICA (arrow). The stenosis is short segment.

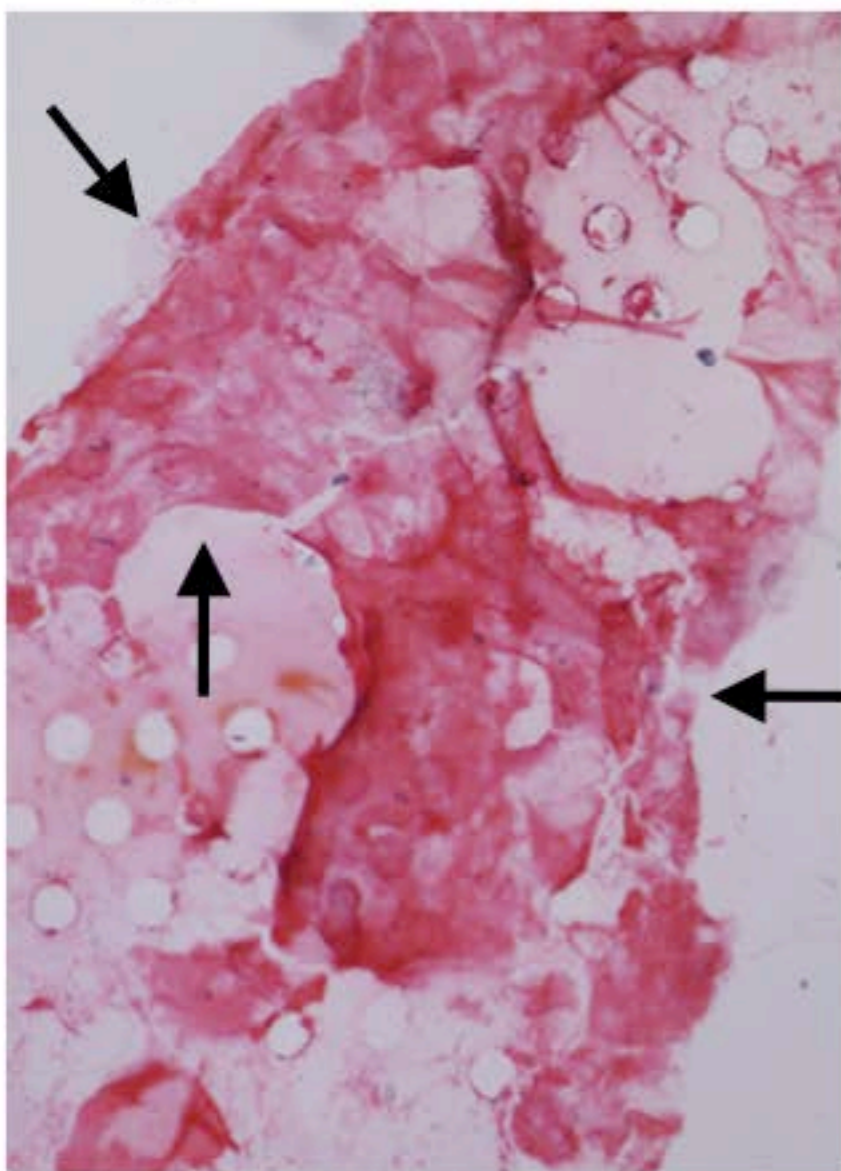
E: Post-operative control angiography shows satisfactory dilatation of the stenosis.

F: Post-operative diffusion weight image of MRI shows multiple high-intensity lesions in the left cerebral hemisphere.

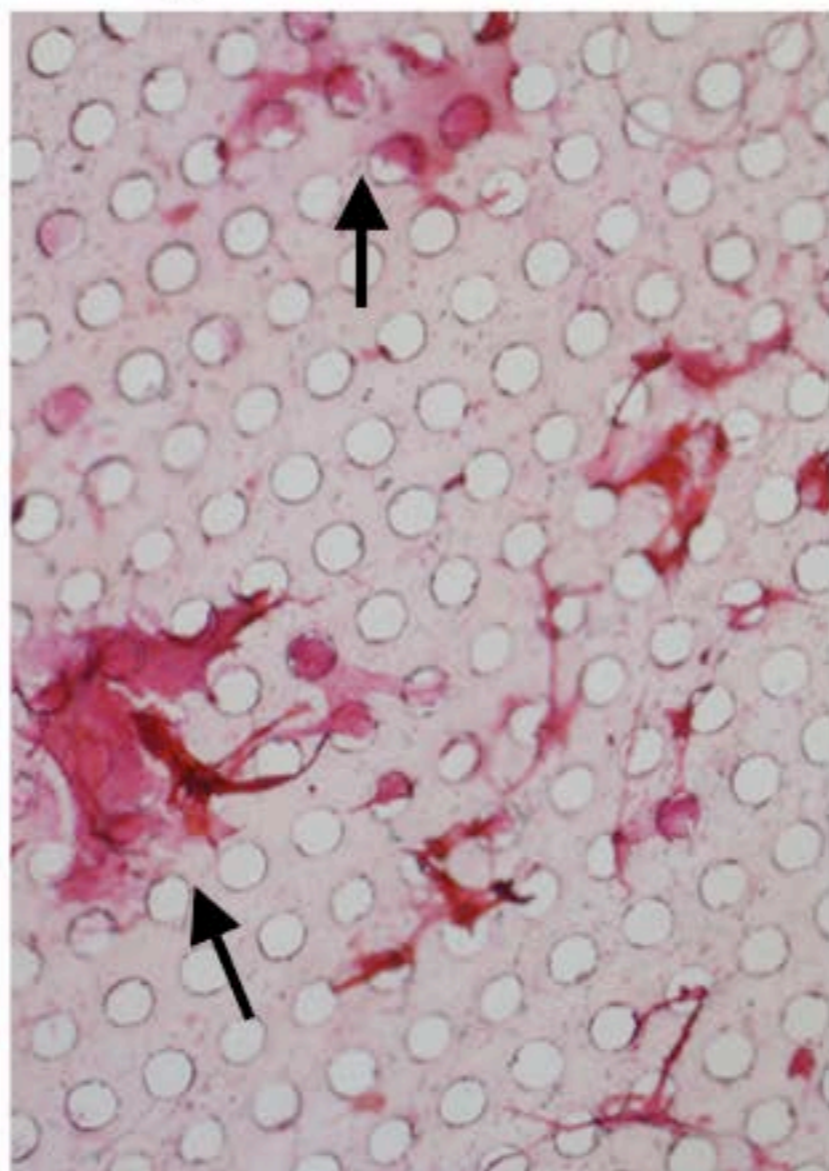
G: Microscopical filter observation shows organized debris captured (arrow). The fibrin precipitation is minimum.

Fig. 1

A



B



C

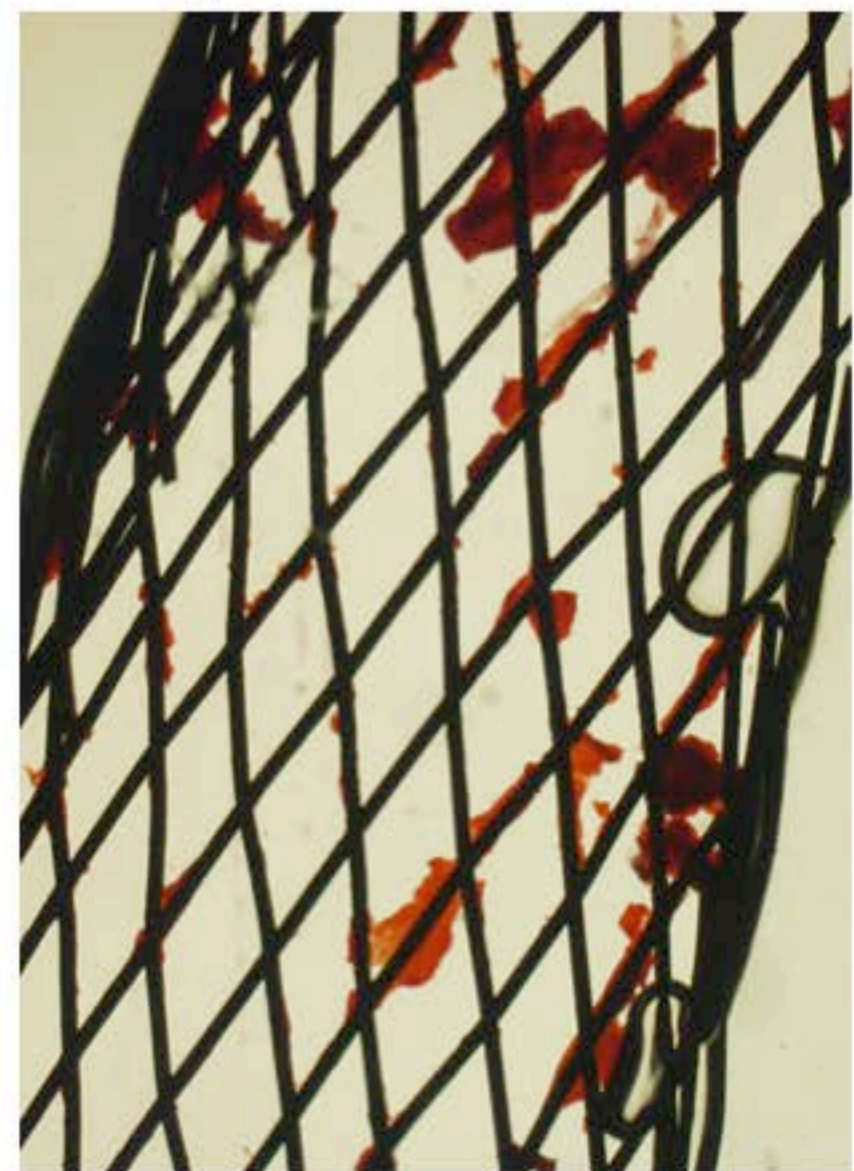




Fig. 2

	Flow impairment+	Flow impairment-
Infarction+		
Infarction-		

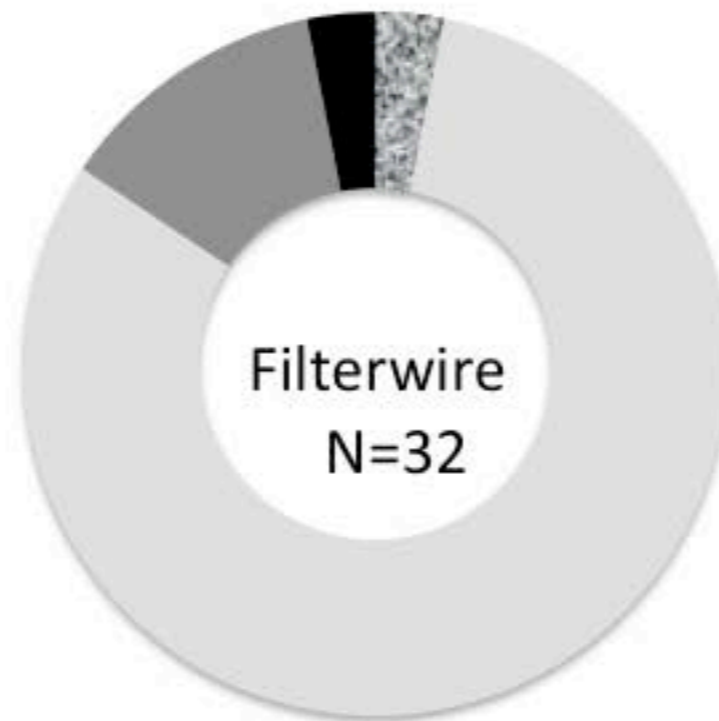
### Flow impairment

6 (24%)



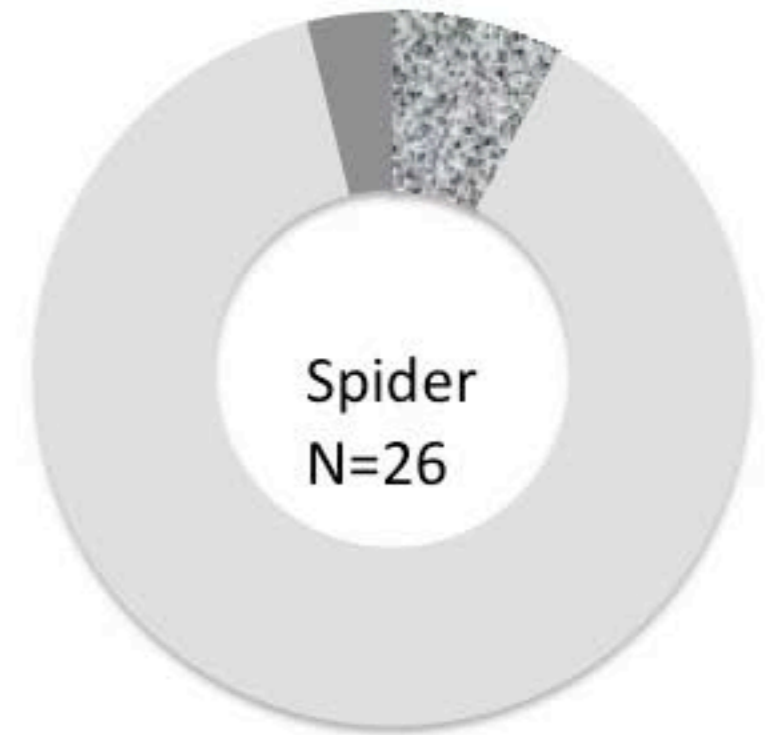
3 (12.0%)

5 (15.6%)



2 (6.3%)

1 (3.8%)



2 (7.6%)

### Ischemic stroke

Fig. 3

(X10<sup>-2</sup> cm<sup>2</sup>)

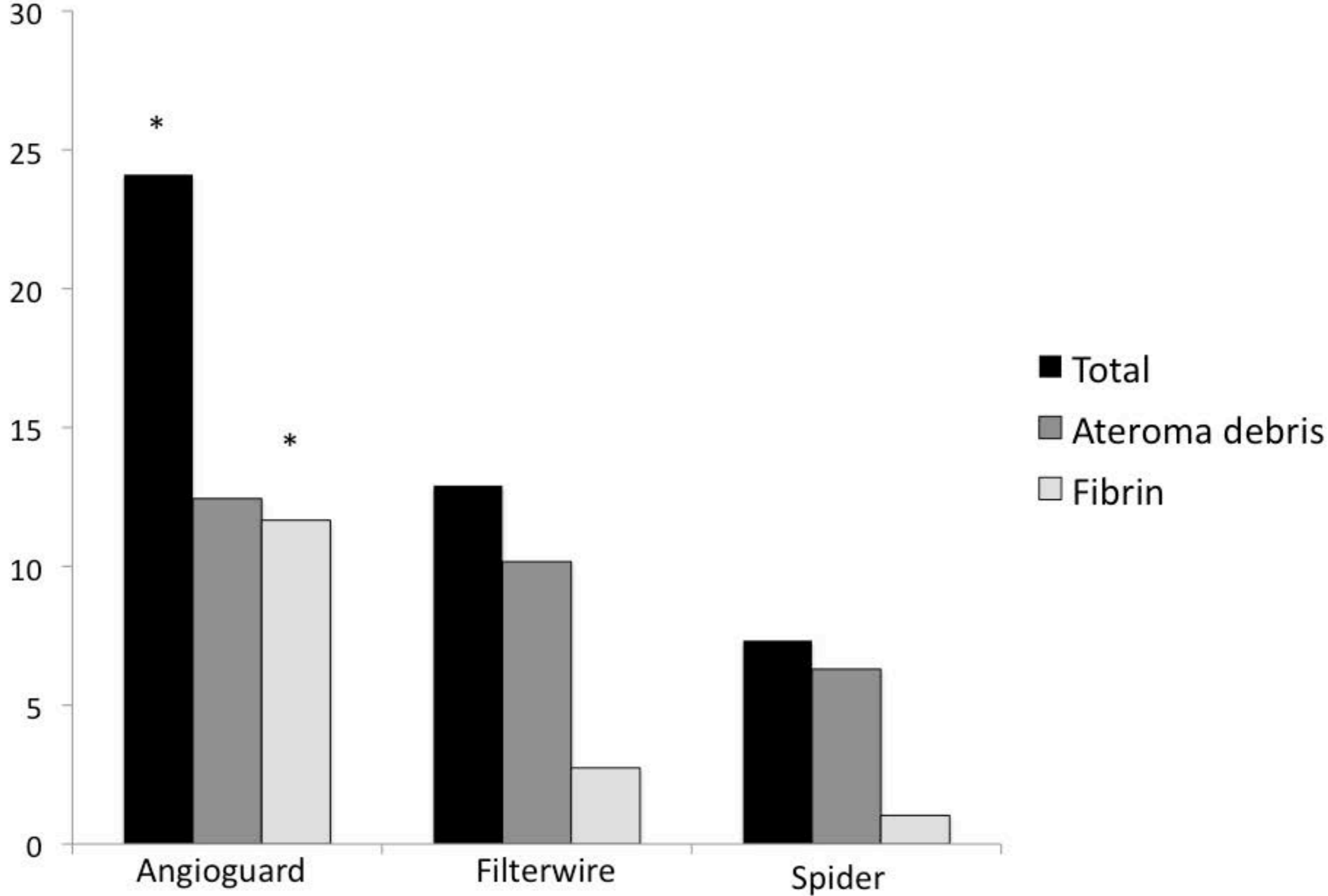
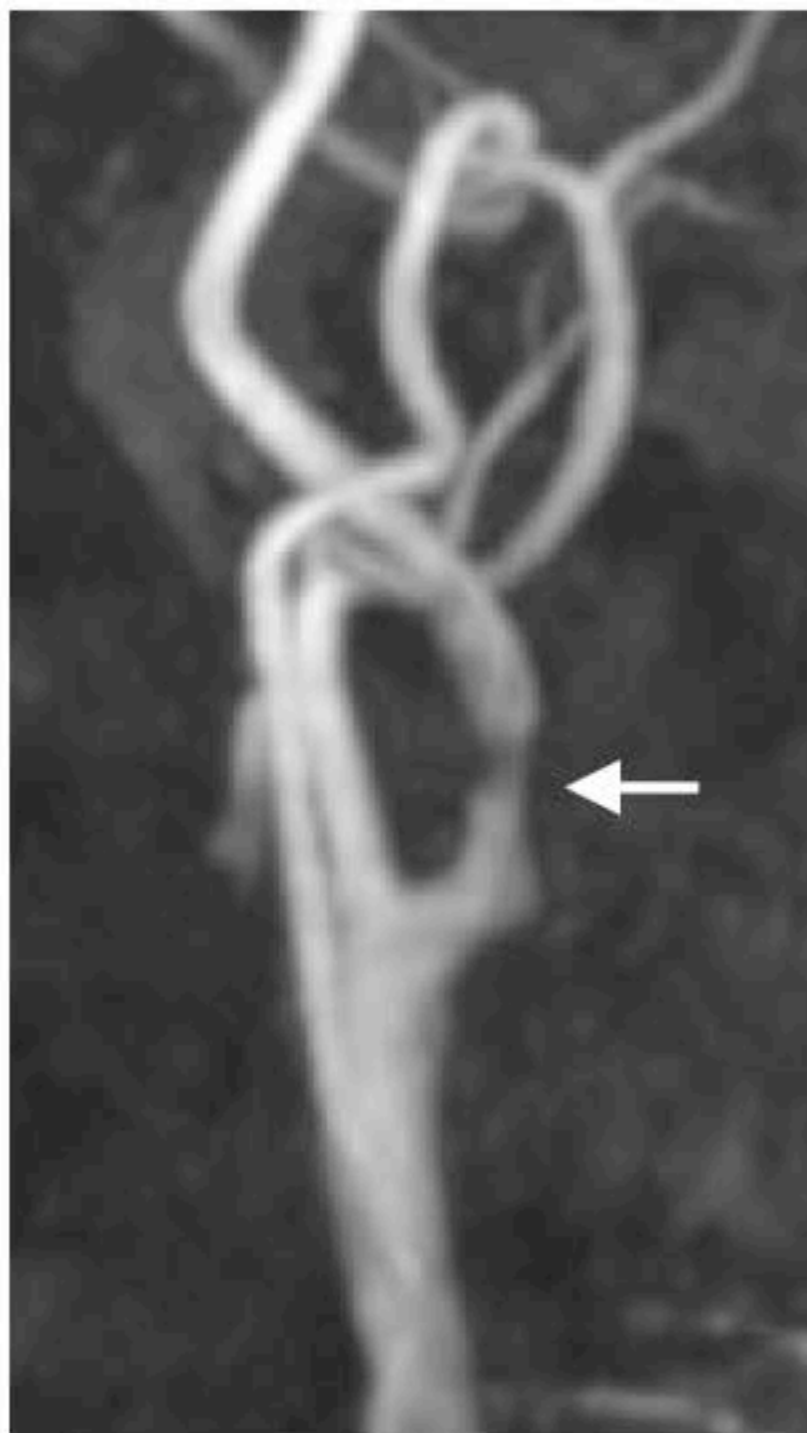


Fig. 4

A



B



C

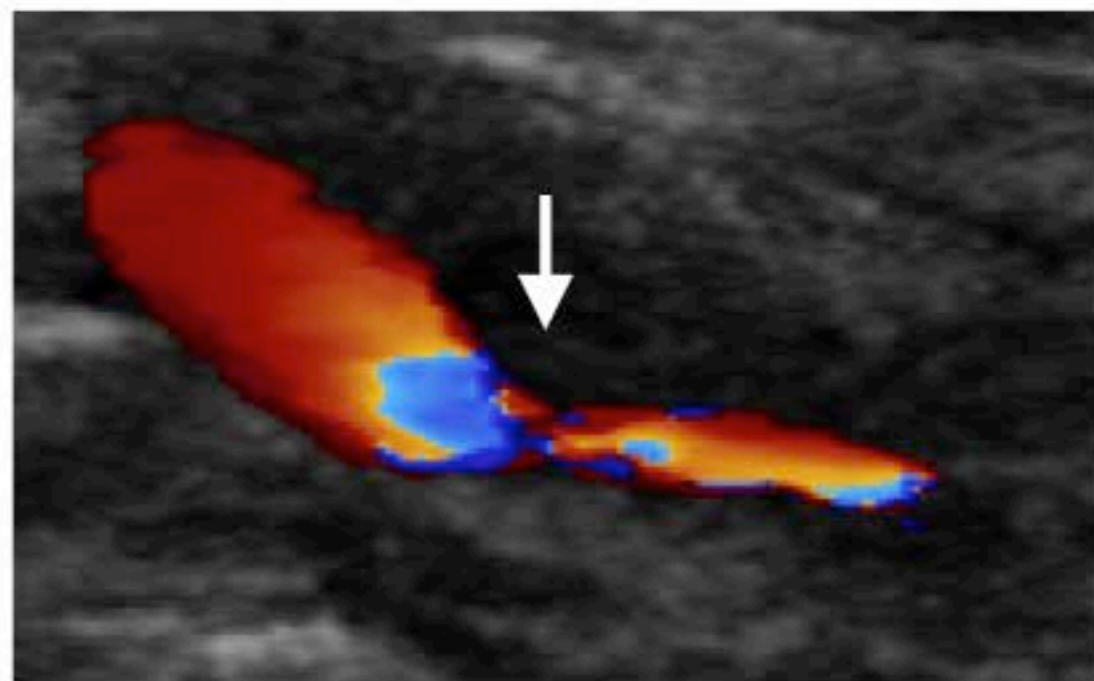


Fig. 4

D



E



G



F

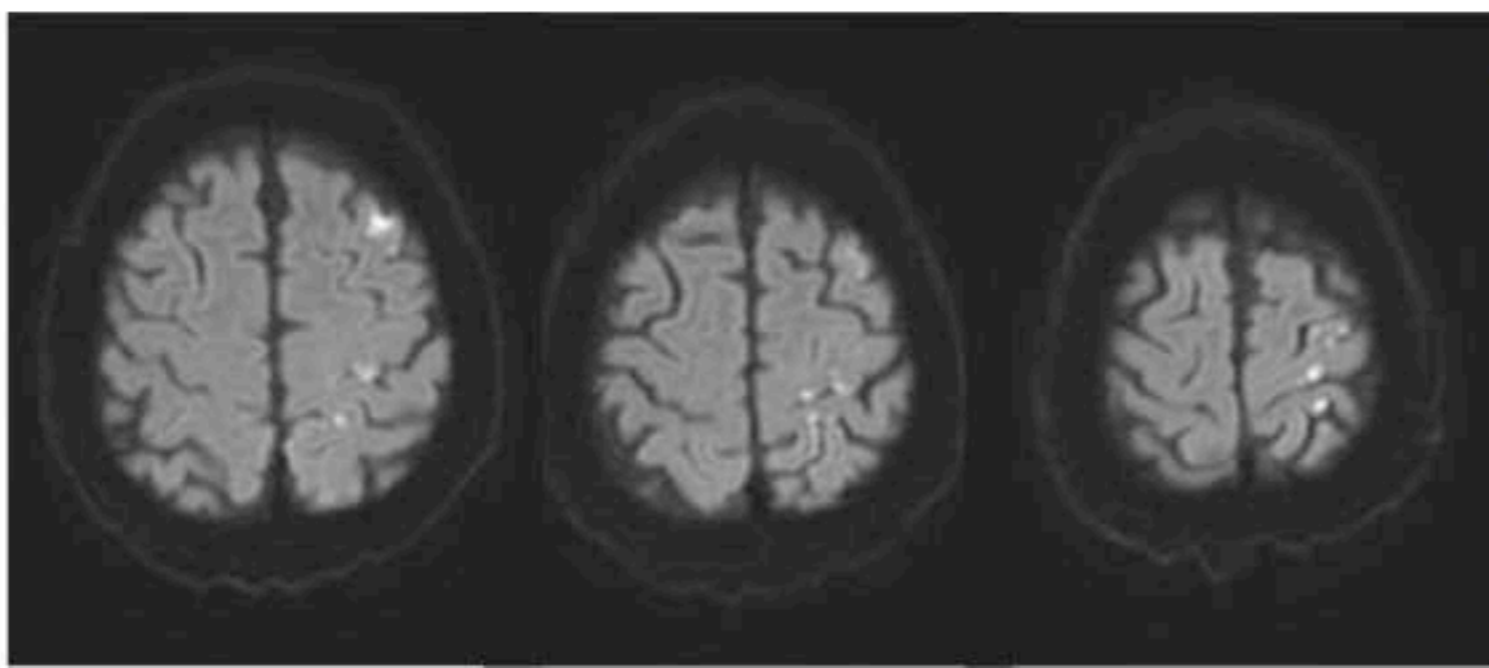


Table 1

	Angioguard XP	Filterwire EZ	Spider FX (5mm)
Pore size (um)	100	110	70-200
Pore number	1100	2576	mesh
Pore density (/mm <sup>2</sup> )	26	40	mesh
Filter area (cm <sup>2</sup> )	0.59	1.48	1.31
Filter volume (uL)	20	80	80
Size variation (mm)	4, 5, 6, 7, 8	One size (3.5-5.5mm)	4, 5, 6, 7