

<タイトルページ>

1) 論文種別 原著

2) 論文タイトル

頸動脈ステント留置術における遠位バルーン閉塞下吸引返血法の有用性

3) 全員の著者名

徳山承明 高田達郎 臼杵乃理子 高石智 辰野健太郎 濱田佑樹  
大坪治喜 植田敏浩

4) 著者全員の所属施設・部署

聖マリアンナ医科大学東横病院 脳卒中センター

5) 連絡著者の氏名・連絡先

徳山承明

聖マリアンナ医科大学東横病院脳卒中センター, 神奈川県川崎市中原  
区小杉町 3-435, 044-722-2121, hsmtoku555@marianna-u.ac.jp

6) キーワード

頸動脈ステント留置術 (CAS), distal balloon protection, 遠位塞栓予  
防デバイス (EPD)

7) 宣言

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】頸動脈ステント留置術(CAS)の最も重要な合併症である塞栓性脳梗塞の発症は、遠位塞栓予防デバイスの使用により低減されるが、各種デバイスの優劣については一定の見解が無い。当院では遠位バルーン閉塞下に吸引返血法を併用することで塞栓性合併症の低減に努めており、これまでの治療成績を後向きに検討した。【方法】2010年11月から当院において遠位バルーン閉塞下でCASを行った243例を、吸引返血法を併用した202例(ART群)と、それ以前の40例(non-ART群)の2群に分け、それぞれ治療成績を検証した。ART群では、吸引カテーテルをフィルターを介して大腿静脈へ繋ぎ、吸引血液中のデブリスチェックは間欠的に行い、それ以外は返血した。術翌日の同側DWI陽性率、症候性脳梗塞の発症率とその数を調査した。【結果】ART群においてDWI陽性率は22.7%、症候性脳梗塞の発症率は0.9%であり、ART以前の37.5%、5.0%と比較しいずれも低減されていたが、明らかな有意差は認めなかった( $P=0.07$ ,  $P=0.12$ )。術後のHb低下率はART群で有意に低かった(11.1% vs 14.9%,  $P<0.01$ )。ART群では5個以上の多発病巣、大型( $\geq 10\text{mm}$ )の病巣を有する率が低かった( $P<0.01$ ,  $P=0.14$ )。【結論】遠位バルーン閉塞下吸引返血法は、術後のDWI陽性率を低下させ、症候性脳梗塞の発症率を低減させる可能性がある。

<本文>

「緒言」

頸動脈狭窄症に対する頸動脈ステント留置術 (Carotid artery stenting: CAS)はこれまで複数のランダム化比較試験において有用性が示されている<sup>1)2)3)</sup>, その最も重要な合併症の一つとして塞栓性脳梗塞が挙げられ, 頸動脈内膜剥離術 (Carotid endarterectomy: CEA)と比較してその発症率は高いと報告されている<sup>4)</sup>. 中でも, 不安定プラークを有する頸動脈狭窄症例では塞栓性脳梗塞のリスクが高いと考えられている<sup>5)</sup>.

一方, 不安定プラークの有無に関わらず, CAS において遠位塞栓予防デバイス (Embolic protection device: EPD)の使用は塞栓性脳梗塞発症予防のために必須である. しかし, どの EPD が脳梗塞発症率を最も低減できるかについてのランダム化比較試験の報告は無く, その選択については各施設, 各術者の判断に委ねられている.

これまで当院では遠位塞栓予防を目的に吸引血デブリスの十分な減少を得るまでより積極的な吸引を行っていた. しかし, より多くの血液吸引を行うことによる術後貧血の問題や, 貧血を懸念し十分なデブリス減少を確認する前に吸引手技を終了せざるを得ない, といった問題が生じた. そこでこの問題を解決する工夫として, 遠位バルーン閉塞下吸引返血法 (Aspiration and re-Transfusion Technique :ART) を考案し, 2011年12月から ART を用いた CAS を開始した. 本研究の目的は, ART を用いた CAS の 7 年間の治療成績を検討することである.

「対象と方法」

2010年11月から2018年7月の間に当院において, Carotid

Guardwire PS (Medtronic, Dublin, Ireland)による遠位バルーン閉塞下でCASを行った242例(平均年齢79.3±7.7歳,男性88.0%)を対象とした。non-ART群は2010年11月から2011年11月の連続40例,ART群は2011年12月以降の連続202例であり,この2群間でそれぞれ治療成績を後向きに比較検討した。

本研究の適応基準は,頸動脈エコーまたは血管撮影によって症候性50%以上,もしくは無症候性70%以上の狭窄を呈する動脈硬化性の内頸動脈狭窄症とした。脳梗塞急性期(7日以内),動脈解離,CAS後の再狭窄病変については除外した。また,ペースメーカー留置後などの理由で術翌日のMRIが撮像できなかった症例についても除外した。CASの手技は,全例局所麻酔下で,必要に応じてpropofolの静脈内持続投与によって鎮静を行った。大腿動脈穿刺にて8Frのシースを留置し,ART群では対側の大腿静脈に3Frのシースを留置した。ガイディングカテーテルは8Fr OPTIMO (Tokai Medical products, inc., Aichi, JAPAN)を使用し,同側総頸動脈に留置した。全例でOPTIMOでの近位血流遮断下にGuardwireにて病変部を通過し,その後遠位ICAに留置したバルーンによる遠位血流遮断に切り替えて治療を行った。全症例で前拡張を行い,頸動脈ステントはPRECISE (Cordis, Fremont, CA, USA), Carotid Wallstent (Boston Scientific, Natick, MA, USA), PROTAGE (Medtronic, Irvine, CA, USA)を使用した。必要に応じて後拡張を追加した後,吸引カテーテルでの血液吸引を行った。non-ART群では20mlのシリンジを用いて原則として目視にてデブリスが消失するか,ごくわずかになるまで吸引を行い,吸引した血液は全て体外に廃棄した。ART群においては閉鎖回路内で吸引血を静脈側に返血した。

ART の実際の方法を figure1 に示す。遠位バルーン閉塞下でステントを留置した後、または後拡張を行った後に吸引カテーテルでの血液吸引を行い、吸引した血液は閉鎖回路内でフィルターを介して対側の大腿静脈に留置したシースから返血した。吸引した血液中のデブリスチェックを間欠的に行い、十分な debris の減少を確認後に遠位バルーン閉塞を解除した。デブリスチェックに用いたシリンジ以外の吸引血液は全て大腿静脈へ返血した。頭蓋内血管の閉塞の有無を最終造影で確認し手技を終了した。

全症例で CAS 翌日に拡散強調 MRI (diffusion-weighted MRI: DWI) を撮像し、治療側と同側に高信号域が出現したものについて、その個数と、出現率を同側 DWI 陽性率として評価した。また CAS 術中および術後 24 時間の症候性脳梗塞の発症率を調査した。さらに術前、術翌日に採血を行い、ヘモグロビン値の変化によって貧血の評価を行った。また、遠位バルーン閉塞による血流遮断時間と、血流遮断に伴う虚血による intolerance 症状の出現の有無を調査した。

2 群間の比較は Fisher's exact test あるいはカイ 2 乗検定で行った。統計学的処理は JMP pro (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用い、解析においては  $P < 0.05$  を有意とした。

## 「結果」

対象患者の背景を table1 に示す。ART 群と non-ART 群の 2 群間で年齢、性別の割合に有意差は認めなかった。242 例全体において、動脈硬化の危険因子として高血圧症が最も多く全体の 84.3% であり、各危険因子について 2 群間に有意差は認めなかった。症候性病変は ART 群で

102 例 (50.4%), non-ART 群で 26 例 (65.0%)であり, non-ART 群で多い傾向であった( $P=0.09$ ).

ART 群において術翌日の同側 DWI 陽性率は 22.7%, 症候性脳梗塞の発症率は 0.9%であり, non-ART 群の 37.5%, 5.0%と比較しいずれも低値であったが有意差は認めなかった( $P=0.07$  , 0.12). ART 群においては 2015 年 1 月以降の連続 112 例において症候性脳梗塞の発症を認めなかった.

手技中の吸引血液量の総量は non-ART 群では平均 265.5ml であり, 同量が体外に廃棄された. ART 群では平均 396.8ml の吸引を行い, 返血分を除いて体外に廃棄した血液量は  $94.6 \pm 40.4$ ml であった. 術前血中 Hb 値と術翌日の血中 Hb 値を比較した Hb 低下率については ART 群で 11.1%, non-ART 群で 14.9%と ART 群で有意に低かった( $P=0.01$ ) (table2).

ART 群, non-ART 群それぞれの同側 DWI 高信号病巣の特徴を table3 に示す. ART 群では同側 DWI 陽性 46 例中, 病巣が1個のみであった症例が 24 例 (52.1%)を占め, non-ART 群との病巣個数の比較では ART 群の中央値が 1, non-ART 群で 3 と ART 群で有意に病巣個数が少なかった( $P<0.01$ ). また non-ART 群の病巣は 10mm 以上の大きな病巣を有する症例が多かったが有意差は認めなかった(15.2% vs 33.3%,  $P=0.14$ ). (table3)

ART 群において, CAS 全体の血流遮断時間の中央値は 21 分であり, そのうち吸引返血法の手技のみに要する時間の中央値は 11 分であった. intolerance により一過性の神経症状をきたした症例は non-ART 群には認めず, ART 群では 5 例 (2.5%)に認めた. intolerance による脳梗塞, お

よび永続的な後遺症を遺した症例は認めなかった。

#### 「考察」

これまでの大規模研究により、頸動脈狭窄症に対する CAS は CEA normal risk 症例においても CEA に劣らない治療効果が得られるとされてきているが、術後塞栓性脳梗塞の発症率は一般的に CAS の方が高い傾向である<sup>1)2)6)7)8)</sup>。近年のメタアナリシスにおいても CEA と比較し CAS は周術期の脳梗塞発症リスクを増加させる危険があると結論付けている<sup>4)</sup>。

そこで、CAS 後の脳梗塞発症を予防するためには EPD の役割は極めて重要である。しかしながらどの EPD が脳梗塞発症率を最も低減できるかについて、ランダム化比較試験の報告はこれまでに無い。遠位バルーン型デバイスを用いた MAVERIC 研究では同側の塞栓性脳梗塞を 3.0%に認め<sup>9)</sup>、それに対しフィルター型を用いた CREST 研究、ACT-1 研究では同側の塞栓性脳梗塞はそれぞれ 3.8%、2.4%に認められている<sup>2)3)</sup>。さらに、近位バルーン閉塞型デバイスである MO.MA(Invatec, Roncadelle, Italy)を用いた ARMOUR 研究における同側の塞栓性脳梗塞発症率は 2.3%であった<sup>10)</sup>。これらの結果からも、現時点で単一の EPD における優劣を判断するのは容易ではないと考える。

遠位バルーン閉塞下での CAS において、デブリスの吸引の回数や総量についての基準は定められていない。<sup>6)11)</sup>、実臨床においては吸引回数を予め決めておくか、実際の debris 量を確認しながら吸引終了のタイミングを計るか、各施設の判断で決定されている。当院では吸引血 debris の十分な減少を確実に確認することが遠位塞栓予防に重要であると考え、ART 以前から積極的な血液吸引を行っていた。しかし何度吸引を行って

も debris の十分な減少が認められない、あるいは徐々に増加する症例を経験することもあった。さらに輸血を必要とする術後貧血の発生や、貧血を懸念し十分なデブリス減少を確認する前に吸引手技を終了せざるを得ないといった問題に直面した。そこで ART を導入したことで、総血液吸引量を平均 266.3ml から 384.5ml と増加させ、かつ約 300ml の返血を行っているため実際に廃棄した血液量は平均 94ml に抑えることができた。これは 20ml シリンジの約 5 本分弱に相当し、一般的な遠位閉塞法 CAS と変わりのない妥当な量とすることが可能となった。またこの効果により Non-ART 群において術前 Hb 値 12.5g/dl から術後 10.7g/dl への低下が認められたのに対し、ART 群では 12.6g/dl から 11.2g/dl とわずかな低下に抑えることができた。しかしながら通常 CAS において 300ml 以上もの吸引を行うことは無く、全症例にこのような大量の吸引を行うかどうかは検討の必要がある。実際、本研究での総血液吸引量は 60-1,240ml と幅広く、不安定プラークの有無やその量などの条件で総血液吸引量が変わる可能性があり、ART の真の適応については今後も検討が必要である。Sato<sup>h</sup>らは輸血バッグを用いた CAS 後の吸引血自己輸血法とその有用性を報告しており、この報告でも debris が確認できなくなるまで血液吸引を継続しているが、結果として自己輸血量は 100-2,000ml (平均 309.5ml) と症例によって大きく差があったとしている<sup>12)</sup>。

本研究において ART 群の DWI 陽性率は 22.7% と、non-ART 群と比較して低減することができた。血管撮影および CAS 後の DWI 高信号病巣の出現率については 12.9-87.1% と様々な報告がある<sup>13)14)</sup>。一方最近の systematic review では CEA において 18.1% であるが、CAS では 40.5% と比較的高値が報告されている<sup>5)</sup>。同報告において、CAS での同側に限



った DWI 陽性率は 38.1%であった。本研究における DWI 陽性率は比較的  
低値であり、しかも症候性脳梗塞の発症率は 0.9%と極めて低値であっ  
た。さらに症候性脳梗塞を呈した 2 例はいずれも non-disabling stroke で  
あった。CREST 研究での 3.8%<sup>1)</sup>、ACT1 研究での 2.4%<sup>2)</sup>、さらに同じ遠位  
バルーン型デバイスを用いた MERVErIC 研究での 3.0%<sup>6)</sup>と比較しても、本  
研究の発生率は低かった。また 2015 年以降の 112 例において症候性脳  
梗塞は発症しておらず、これには ART 手技に対する習熟度も関与してい  
ると思われる。

本研究の結果で興味深いことは、ART 群の同側 DWI 高信号病巣が  
多くの場合、単発の病巣、かつ点状の高信号であったことが挙げられる。  
Gensicke らは CAS 術後の DWI 陽性病巣の特徴として、CEA と比較し  
病巣の体積は小さいが、病巣の個数が多いと報告している<sup>15)</sup>。Ohashi ら  
は、CAS 術前のプラーク診断により EPD を使い分ける tailored CAS の症  
候性脳梗塞発症予防効果について述べており、tailored CAS 導入以前  
より DWI 陽性病巣の個数が減少したことがこの効果に貢献したと推察して  
いる<sup>16)</sup>。従って、CAS 術後の DWI 陽性病巣の体積を増加させず、かつ病  
巣数を少なく抑えることが症候性脳梗塞発症予防に重要な一つの要素  
ではないかと考える。本研究においては、ART を用いることによって貧血を  
悪化させることなく安全に総吸引血量を増やし、その結果多発塞栓、大  
型塞栓を軽減し、症候性脳梗塞の発症率の減少にも貢献したと考えられ  
る。

ART の最大の問題点は吸引回数の増加に伴う血流遮断時間の長時  
間化である。特に対側頸動脈閉塞などもともと虚血 tolerance の低いと考  
えられる症例での ART 施行には注意が必要である。本研究では対側頸

動脈閉塞を認めた症例はいなかったが、2.5%の症例で intolerance により術後の一過性の神経症状をきたしており、術前の虚血 tolerance 評価と吸引返血の効率化および時間短縮が今後の課題である。

本研究の limitation としては、単一施設の後向き研究である点、また ART において debris の減少を確認し、吸引をいつまで続けるかについては術者の主観によるところが大きく、術者間のばらつきがある点、さらに CAS の手技においてはステント留置時の debris 飛散以外にも、ガイディング留置時、病変通過時などに遠位塞栓を発生させるリスクがあり、術翌日の DWI 陽性率、症候性脳梗塞についての ART の効果の評価には限界がある点などが挙げられる。

#### 「結語」

遠位バルーン閉塞下吸引返血法を用いた~~て~~頸動脈ステント留置術は、術後同側 DWI 陽性を低減させ、また症候性脳梗塞の発症率を低減させる可能性がある。

#### 「利益相反の開示」

筆頭著者および共著者全員が利益相反はない。

#### 「文献」

- 1 ) Jay S. Yadav, Mark H. Wholey, Richard E. Kuntz et al. Protected Carotid-Artery Stenting versus Endarterectomy in High-Risk Patients. N Engl J Med 2004 ; 351 : 1493-1501. [SAPPHIRE]
- 2 ) Brott TG, Hobson RW II, Howard G, et al. Stenting versus

endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. N Engl J Med 2010 ; 363 : 11-23. [CREST]

3 ) Rosenfield K, Matsumura JS, Chaturvedi S et al. Randomized trial of stent versus surgery for asymptomatic carotid stenosis. N Engl J Med 2016 ; 374 : 1011-1020. [ACT I]

4 ) Molesoli P, Habib B, Reynier P, et al. Carotid stenting versus endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis : A systematic review and Meta-Analysis. Stroke 2017; 48: 2150-2157.

5 ) Rots ML, Meershoek AJA, Bonati LH et al. Predictors of New Ischaemic Brain Lesions on Diffusion Weighted Imaging After Carotid Stenting and Endarterectomy: A Systematic Review. Eur J vasc Endovasc Surg. 2019; 58: 163-174.

6 ) Jean-Louis Mas, Gilles Chatellier, Bernard Beyssen et al. Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis. N Engl J Med 2006 ; 355 : 1660-1671. [EVA-3S]

7 ) The SPACE Collaborative Group. 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.

8 ) International Carotid Stenting Study investigators. 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.

2010; 375: 985-997. [ICSS]

9 ) Higashida RT, Popma JJ, Apruzzese P, et al. Evaluation of the medtronic exponent self-expanding carotid stent system with the medtronic guardwire temporary occlusion and aspiration system in the treatment of carotid stenosis: combined from the MAVeRIC (Medtronic AVE Self-expanding CaRotid Stent System with distal protection In the treatment of Carotid stenosis) I and MAVeRIC II trials. Stroke 2010; 41: 102-109.

10 ) Gary M Ansel, L. Nelson Hopkins, Michael R. Jaff, et al. Safety and effectiveness of the INVATEC MO.MA proximal cerebral protection device during carotid artery stenting: results from the ARMOUR pivotal trial. Catheterization and Cardiovascular Interventions 2010; 76:1-8.

11 ) Henry M, Polydorou A, Henry I et al : Carotid angioplasty and stenting under cerebral protection with the Percusurge Guardwire system. J Interv Cardiol 2004; 17: 233-243.

12 ) Satoh K, Hanaoka M, Tamura T et al. Transition of carotid artery stenting (Cas) treatment in the multiple device era (effectiveness of distal balloon protection CAS treatment using an autologous aspirated blood transfusion). Surg Cereb Stroke (JPN) 2015 ; 43 : 347-351

13 ) Bijuklic K, Wandler A, Hazizi F et al. The PROFi study (prevention of cerebral Embolization by proximal balloon occlusion compared to filter protection during carotid artery stenting). JACC

2012 ; 59 : 1383-1389.

14 ) Sawada M, Yasokawa Y, Mizutani D. Appropriate selection of CAS or CEA and proper use of protection device in the event of CAS according to carotid plaque Characteristics. Journal of Neuroendovascular Therapy 2016 ; 10 : 190-195.

15 ) Gensicke H, Zumbrunn T, Jongen LM. Characteristics of Ischemic Brain Lesions After Stenting or Endarterectomy for Symptomatic Carotid Artery Stenosis Results From the International Carotid Stenting Study-Magnetic Resonance Imaging Substudy. Stroke 2013; 44: 80-86.

16 ) Ohashi T, Arai Y, Ogasawara D. Therapeutic results after the introduction of tailored CAS. Journal of Neuroendovascular Therapy 2018 ; 12 : 117-120.

「図表の説明」

Table1. Baseline characteristics

Table2. Ipsilateral DWI positive rate, frequency of symptomatic cerebral infarction and the effect of ART on postoperative anemia

Table3. Characteristics of ipsilateral DWI positive lesions

Figure.1 The aspiration and re-transfusion technique (ART) with CAS under the distal balloon protection

病変部から遠位バルーン閉塞部までの区間で吸引カテーテルを上下させながら血液吸引を行う。吸引カテーテルは直接3方活栓につないで閉鎖回路とし、4連結したシリンジから順次吸引する。返血中も手前側のシリンジから絶え間なく吸引を継続できる。吸引した血液はフィルターを介し対側大腿静脈へ返血される。4本ないし8本ごとに一番手前側(動脈側)のシリンジで吸引した血液を、体外でフィルターを通して破棄し、debrisの有無を確認する。A:aspiration catheter, F:filter, FA:femoral artery sheath, FV:femoral vein sheath.

Table1. Baseline characteristics

	ART	non-ART	P
N	202	40	–
Age, ave.±SD	73.9±8.06	73.7±7.97	0.86
Female n (%)	25 (12.3)	4 (10.0)	0.79
HT n (%)	171 (84.6)	33 (82.5)	0.81
DM n (%)	84 (41.5)	16 (40.0)	1
HLP n (%)	132 (65.3)	24 (60.0)	0.58
Smoking n (%)	114 (56.4)	26 (65.0)	0.38
Af n (%)	10 (4.95)	3 (7.50)	0.45
Ipsilateral ischemic event n (%)	102 (50.4)	26 (65.0)	0.09

ART: aspiration and re-transfusion technique HT: hypertension DM: diabetes mellitus HLP: hyperlipidemia Af: atrial fibrillation

Table2. Ipsilateral DWI positive rate, frequency of symptomatic cerebral infarction and the effect of ART on postoperative anemia

	ART	non-ART	P
N	202	40	-
Ipsilateral DWI positive lesion n (%)	46 (22.7)	15 (37.5)	0.07
Symptomatic ischemic stroke n (%)	2 (0.9)	2 (5.0)	0.12
Total aspiration blood volume ml (Ave. ±SD)	396.8±173.1	265.5±112.2	<0.001
Disposal blood volume ml (Ave. ±SD)	94.6±40.4	265.5±112.2	<0.001
Hb (pre operation) g/dl (Ave. ±SD)	12.6±1.62	12.5±1.58	0.61
Hb (post operation day1) g/dl (Ave. ±SD)	11.2±1.50	10.7±1.84	0.04
Hb lowering rate % (Ave. ±SD)	11.1±6.11	14.9±7.09	0.01

ART: aspiration and re-transfusion technique DWI: diffusion-weighted MRI Hb: hemoglobin



Table3. Characteristics of ipsilateral DWI positive lesions

	<b>ART</b>	<b>non-ART</b>	<b>P</b>
Ipsilateral DWI positive lesion n (%)	46(22.7)	15(37.5)	0.07
Number of lesions			
1 n (%)	24 (52.1)	6 (40.0)	
2 - 4 n (%)	20 (43.4)	4 (26.6)	
5 ≤ n (%)	2 (4.3)	5 (33.3)	
Median (Q1-Q3)	1 (1-2)	3 (1-5)	<0.01
Large (≥10mm) lesion n (%)	7 (15.2)	5 (33.3)	0.14

ART: aspiration and re-transfusion technique DWI: diffusion-weighted MRI

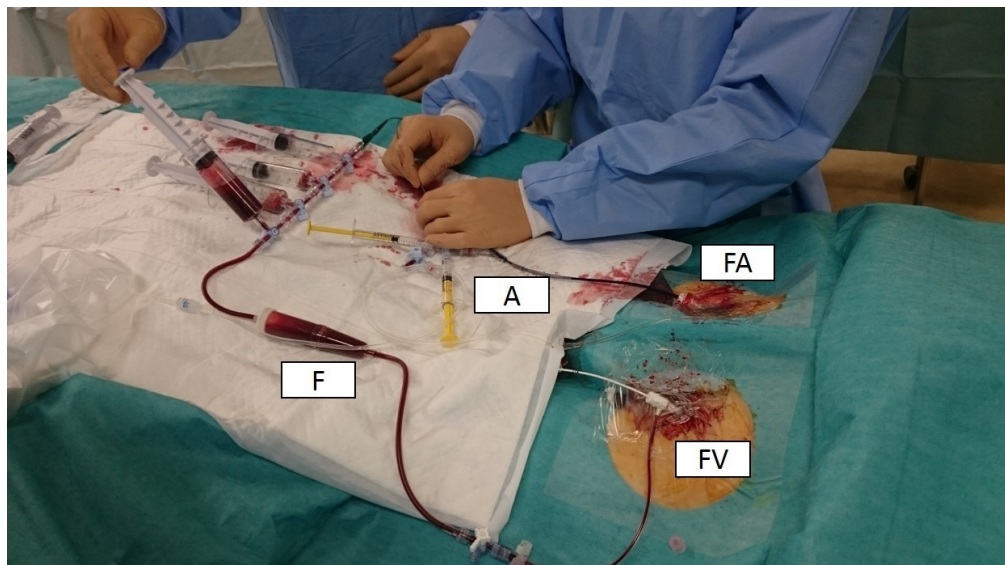


Fig1

209x117mm (150 x 150 DPI)