

8. 頭蓋内動脈狭窄

◆推 奨

1. 適応

頭蓋内動脈硬化性狭窄病変に対して血管形成術またはステント留置術を行うことには、十分な科学的根拠はない（#1-1）。（グレードC）

ただし十分な内科的治療を行っているにもかかわらず症候が出現し、血行動態への重大な影響が認められる頭蓋内動脈狭窄患者に関して、安全に血管拡張を得られると判断できる場合、血管内治療を考慮する（#1-2）。（グレードC）

2. 術前検査

血管内治療の術前には、病変とアクセスルート、脳血管・脳循環、全身の評価を行う（#2）。（グレードC）

3. 術前管理

術前から、脳卒中のリスクファクターを良好にコントロールし、適切な抗血栓療法を行う（#3）。（グレードC）

4. 治療手技（術中管理を含む）

適切な生体モニターと抗凝固療法の実施下に、治療が安全に実施可能な血管撮影装置を使用し、経皮的にガイディングシステムを挿入し、適切な器材を使用し血管を拡張する（#4）。（グレードC）

5. 術後管理と経過観察

適切な持続的生体および神経学的モニターを行う。抗血栓療法の継続と適切な画像診断による経過観察が望ましい（#5）。（グレードC）

6. 合併症

生じうる合併症を理解し、その予防と適切な対処法を準備する（#6）。

◆解 説

<#1-1>

頭蓋内脳主幹動脈硬化性病変に対するPTAまたはステント留置術の有効性に関しては、前向き登録研究^{1,2,3)}があるのみで勧告を行うための十分な資料がない。

SSYLVIA試験（Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries）は、プロスペクティブな多施設共同非ランダム化試験で、椎骨動脈狭窄または頭蓋内動脈狭窄の治療におけるステントの評価が行われた¹⁾。症例の内訳は、

頭蓋内動脈病変が43例 (70.5%)、頭蓋外椎骨動脈病変が18例 (29.5%) であった。ステント留置は61例中58例 (95%) で成功した。30日間の脳梗塞発生率は6.6%で、死亡は認められなかった。30日以降では、55例中4例 (7.3%) に脳梗塞が発生し、このうち一例は唯一ステントを留置できなかった症例であった。6ヵ月以内の再狭窄(狭窄度>50%)は、頭蓋内動脈病変の37例中12例 (32.4%) および頭蓋外椎骨動脈病変の14例中6例 (42.9%) に認められた。再狭窄のうち7例 (39%) は症候性であった。動脈狭窄の治療には数種類のステントがFDAにより承認されているが、このような介入治療の短期および長期における有効性について結論を下すには、さらなる試験が必要である。

頭蓋内動脈硬化性病変に対して、自己拡張型ステント (Wingspan) を用いた非ランダム化前向き登録試験の結果が北米およびヨーロッパから相次いで発表された。北米Wingspan試験では78人の症候性頭蓋内動脈硬化性病変 (54例で70%以上の狭窄を有している患者群) に対して、このステントを用いて治療が行われた。治療成功率は98.8%で、狭窄は74.6% (治療前) から43.5% (PTA直後) に改善し、ステント後は27.2%に改善した。重篤な周術期の合併症は5/82 (6.1%, 死亡4例) で、3例はBAに対する治療、2例はMCAに対する治療で生じている³⁾。ヨーロッパWingspan試験では、45例の薬物抵抗性の50%以上の症候性頭蓋内動脈硬化性病変に治療を行った結果が報告されている。術前狭窄は74.9%でステント後31.9%に改善し、6ヵ月後では28%まで狭窄が改善したと報告されている。30日でのstroke/deathは4.5%で6ヵ月では7.0%であった。1年での同側のstrokeは9.3%であった。フォローアップされた40例で6ヵ月の時点での50%以上の再狭窄は7.5%と報告されている²⁾。

<#1-2>WASID試験 (Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease)

症候性頭蓋内動脈狭窄患者569例をアスピリンまたはワルファリン投与のいずれかに無作為化し、プロスペクティブに効果を評価した。この試験は安全性を理由に中止され、主要エンドポイント (脳梗塞, 脳出血, および脳卒中以外の血管イベントによる死亡) に関して群間に有意差は認められなかった⁴⁾。ただし、再発率は狭窄の程度に相関することが明らかにされてきており、50-69%狭窄では年間再発率は8%である一方、70-99%では年間23%に達することが明らかにされた⁵⁾。中大脳動脈にアテローム硬化病変を有する患者352例をバイパス手術またはアスピリンによる内科的治療のいずれかに無作為に割り付けたEC/ICバイパス手術比較試験では、内科的治療を行った患者を平均42ヵ月間追跡した結果、全脳梗塞発症率は9.5%、同側性脳梗塞発症率は7.8%であった⁶⁾。Thijsらの分析によれば、抗血栓療法を受けていてTIAまたは虚血性脳卒中を発症した患者にさらに内科治療を行うと51.7%に再発作が生じたという⁷⁾。症候性椎骨脳底動脈狭窄症の年間再発率は10.9%という報告もある⁸⁾。

頭蓋内動脈硬化性病変に対する血管形成術またはステント留置術は、症候性病変のみが対象とされている^{1,2,3)}。無症候性脳主幹動脈閉塞・狭窄性病変に対しては脳循環検査を行い、専門医による評価の上、必要に応じて抗血小板療法を行う⁹⁾。いまだに、自然歴が明らかでないため、無症候性頭蓋内動脈硬化性病変に対する血管形成術およびステント留置術の有効性は報告されていない。

<#2-1>頭蓋内PTA/stentの術前検査

頭蓋内PTA/stent術前検査としては、凝固系を含む血液検査、身体検査、神経学的検査、各種ストロークスケール (mRS, NIHSS, Barthel Index) 判定、CT・MRIに加えて、脳

血管撮影 (4-vessel study) によるアプローチルートや他の頭蓋内疾患の確認とともに、病変部の少なくとも2方向からの撮影により正確な血管径・狭窄度の測定を行う。狭窄度の判定はWASID法⁴⁾による^{2,3)}。

<#2-2>頭蓋内動脈狭窄の分類

頭蓋内動脈硬化性狭窄病変の程度分類としては、冠動脈狭窄の分類を基にしたMori分類⁸⁾が知られている。下記にその要約を記す。

Type A：病変長5mm以下，求心性ないし中等度までの偏心性狭窄

Type B：病変長5-10mm，高度偏心性狭窄ないし3ヵ月以内の閉塞病変

Type C：病変長10mm以上，近位側の血管蛇行を伴う90度以上の屈曲病変ないし3ヵ月以上経過した閉塞病変

この分類に従って，彼らがPTAを施行した42例の症候性頭蓋内動脈硬化性病変の後ろ向き検討では，PTAの成功率はtype Aで92%，Bで86%，Cで33%であった。また，同側脳卒中発生およびバイパス手術を要した累積リスクはtype Aで8%，Bで26%，Cで87%であり，1年後の血管撮影フォローアップでの再狭窄率はtype Aで0%，Bで33%，Cで100%であった。この結果からtype A病変のみが頭蓋内PTAにより良好な結果が期待できるとしている。

<#3>頭蓋内PTA/stentの術前管理

動脈硬化症の基礎疾患である高血圧，高脂血症，糖尿病などリスクファクターを適切にコントロールすることが推奨される。術前の抗血栓療法としては，抗血小板薬2剤併用療法が推奨されている。例えばSSYLVIA試験では，アスピリン（最低100mgを1日2錠）＋クロピドグレル（最低75mgを1日2錠）を少なくとも治療48時間前から¹⁾，ヨーロッパWingspan試験では，アスピリン（1日量300-325mg）＋クロピドグレル（1日量75mg）を3日前から，ないしは前日からのアスピリン（300-650mg）＋クロピドグレル（225mg）を前投薬するよう定められている²⁾。

<#4>頭蓋内PTA/stentの治療手技

現在のPTAバルーン・頭蓋内ステントシステムでは6Frサイズのガイディングカテーテルを使用することが多い。原則として大腿動脈アプローチでガイディングカテーテルを目的血管の頸部レベルに安定留置させ，PTA/stent治療手技に入る。以下にSSYLVIA試験とWingspan試験の手技の実際を記載する。

SSYLVIA試験¹⁾

本研究で使用されたステントはバルーン拡張型のNEUROLINKステントである。ステントサイズは径が2.5-4.5mmで，長さは8mmである。このため対象血管は参照血管径が2.5-4.5mmで病変長が5mm以下の50-99%狭窄という規定がある。術中のACTが200-300秒になるよう全身へパリン化を行う。病変部をPTAバルーンで前拡張した後に，0014inchガイドワイヤーに追従させたNEUROLINKステントを留置する。ステント径は狭窄の近位部ないし遠位部の正常血管径の細径の方に合わせて選択する。拡張不十分の際には後拡張を加えるが，30%以下の残存狭窄は放置する。

Wingspan試験^{2,3)}

Wingspanステントは動脈硬化性狭窄病変拡張用に開発された自己拡張型ステントであり，径が2.5-4.5mmで，長さは9，15，20mmの3種類が用意されている。デリバリーシステムは3.5Frサイズのover-the-wire catheterであり，挿入の際には300cm長の

-0014inchガイドワイヤーによるexchangeを要する。ステント選択については、径は参照径に合わせて選択（標示径よりも最大0.5-1.0mm過拡張するよう設計されているため）、長さは病変部の近位部遠位部ともに少なくとも3mmは正常血管にかかるよう選択することが求められている。術中のACTが基準値の2-3倍、ないしは250-300秒になるよう全身へパリン化を行う。病変部を参照径の80%程度のアンダーサイズのPTAバルーンで前拡張するが、Gatewayバルーンをゆっくりと膨張させ、6-12気圧で最低120秒間拡張する。その後exchange法でステントを病変部に進め、外套を抜いてステント留置する。

<#5>頭蓋内PTA/stentの術後管理、経過観察

頭蓋内PTA/stentの術後抗凝固療法に関しては、ヨーロッパWingspan試験では術後24時間はACTを2-3倍ないしはPTTを70-90秒に保つようへパリン投与を継続する¹⁾とされているが、SSYLVA試験および北米Wingspan試験ではその記載がない^{2,3)}。抗血小板剤に関してはSSYLVA試験では、アスピリン100mg+クロピドグレル75mgを術後4週間、その後はアスピリン100mg単剤を一生服用するよう定められている¹⁾。Wingspan試験でも、アスピリン量が300-325mgと異なるものの、30日間は2剤併用、以降は単剤とほぼ同様のプロトコルである^{2,3)}。ステント留置後の画像診断によるフォローアップは、ステント内血栓症や再狭窄診断のために重要であるが、その手法に関するまとまった報告はない。PTA単独であればMRAやCTAでのフォローアップも可能であるが、ステントを留置した場合にはDSAによる詳細な観察が必要と考えられる¹⁻³⁾。

<#6>頭蓋内PTA/stentの合併症

頭蓋内PTA/stent手技に伴う周術期合併症率はPTA単独の場合6%¹⁰⁾、ステント留置の場合4.5-6.6%¹⁻³⁾程度であり、下記のような合併症が報告されている^{1-3,10)}。

血管解離、血管穿孔、血管破裂、急性閉塞、末梢塞栓、ステント内血栓・塞栓症、プラークの進展やステントによる穿通枝障害、過灌流症候群、脳内出血、くも膜下出血、血管攣縮。これらを考慮に入れ、周到な準備のもとに治療に当たることが重要である。

◆ JR-NET の集積 DATA 解析結果

1. 治療部位：頭蓋底内頸動脈（硬膜外）31.7%，硬膜内内頸動脈6.7%，MCA 28%，VA 14%，BA 15.7%，その他3.9%とMCA、硬膜外ICAが多数を占める。
2. 適応に関しては、脳血流は評価の対象となっていない、薬物抵抗性は約半数で適応決定の基準に入れている。無症候性病変に対しても14%に行われている。発症形式はTIA、minor strokeが61%を占め、progressing strokeが14.6%を占める。狭窄率は70%以上の狭窄を伴うものが全体の77%を占めており、病変長も80%は10mm以下の短い病変を対象にしている。
3. 治療はほとんどが局所麻酔で施行されており、95.2%は初回治療である。血管形成術（PTA）のみが66%で、次いでprePTA-stentingが25.8%、direct PTA、rescue stentingがそれぞれ4.1%を占める。ガイディングカテーテルはほとんどがsingle catheter/sheathが使用されている。使用PTAバルーンサイズは2.0-3.5mmが大部分であり、ステントは91%で3.0mm以上のものが使用されている。
4. 治療結果は良好で、90%の症例で残存狭窄50%未満を達成している。抗血小板薬は大部分の症例で使用されており、2剤以上の投与が大部分である。術後も抗凝固、抗血小

板薬は引き続き使用されている。

5. 治療に伴う合併症は12.6%で生じており、血管破裂が0.56%、血管穿孔が1.1%、血管解離が4%、過還流が1.1%、急性閉塞が2.2%、遠位塞栓が3.1%に、穿通枝閉塞が0.85%に、穿刺部のトラブルが1.1%に認められている。
6. 再治療はまれで全体の5.7%に行われたに過ぎない。
7. 重篤な有害事象は全体の10.9%に生じており、全体の7.6%は治療に関連して生じたものである。死亡は全体の3.57%、死亡の危険のあるものが0.21%、治療仮長引いたものが2.9%、障害が2.7%、障害につながる危険のあるものが1.5%となっている。

●文 献

- 1) SSVLVIA Study Investigators: Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSVLVIA): study results. *Stroke* 35:1388-1392, 2004.
- 2) Bose A, Hartmann M, Henkes H, et al: A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses. The Wingspan study. *Stroke* 38:1531-1537, 2007.
- 3) Fiorella D, Levy EI, Turk AS, et al: US multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous disease: periprocedural results. *Stroke* 38:881-887, 2007.
- 4) Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al: Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators: Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Eng J Med* 352:1305-1316, 2005.
- 5) Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al: Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators: Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 113:555-563, 2006.
- 6) Bogousslavsky J, Barnett HJM, Fox AJ, et al: EC/IC Bypass Study Group: Atherosclerotic disease of the middle cerebral artery. *Stroke* 17:1112-1120, 1986.
- 7) Thijs VN, Albers GW: Symptomatic intracranial atherosclerosis. outcome of patients who fail antithrombotic therapy. *Neurology* 55:490-497, 2000.
- 8) Qureshi AI, Ziai WC, Yahia AM, et al: Stroke-free survival and its determinants in patients with symptomatic vertebrobasilar stenosis: a multicenter study. *Neurosurgery* 52:1033-1039, 2003.
- 9) Hart RG, Halperin JL, McBride R, et al: Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events: meta-analysis and hypotheses. *Arch Neurol* 57:326-332, 2000.
- 10) Mori T, Fukuoka M, Kazita K, et al: Follow-up Study after Intracranial Percutaneous Transluminal Cerebral Balloon Angioplasty. *AJNR* 19:1525-1533, 1998.

(担当：寺田友昭，坂井信幸，杉生憲志)