

Fighting Vascular Events

エリア座談会（鹿児島）

血管内治療の最前線

— 頸部頸動脈狭窄症に対するCASの現状 —

今回の Key Word : **頸動脈狭窄症、CEA、CAS、抗血小板薬**

座談会

(発言順)



鹿児島大学大学院
脳神経病態制御外科学教授
有田 和徳氏
(司会)



財団法人昭和会
今給黎総合病院副院長
西澤 輝彦氏



鹿児島大学大学院
脳神経病態制御外科学講師
永山 哲也氏



琉球大学医学部
脳神経外科学准教授・診療教授
兵頭 明夫氏
コメンテーター

頸動脈狭窄症に対する外科治療としては、まず頸動脈内膜剥離術 (CEA) が確立され、その後、経皮的血管形成術 (PTA) から頸動脈ステント留置術 (CAS) へと、より低侵襲な治療への新しい流れが登場してきた。各施設で急速にCAS施行症例数が増加する中、待ち望まれていた頸動脈用のステントが2007年9月ようやく承認された (現在は保険未収載)。本座談会では、これまでのCEAからCASへの変遷、手技の実際から、今後のクオリティコントロールまでを専門家4氏にご討議いただいた。

症例数の増加—— 他診療科からの紹介数増加が影響

有田 本日は、頸動脈狭窄症に対する最新治療をテーマに、エキスパートの先生方にお集まりいただきました。まずは西澤先生、頸動脈狭窄症の疫学からお話をお願いします。

西澤 近年、頸動脈狭窄症は脳血管障害の直接原因としてだけでなく、冠動脈を含む全身の動脈硬化の指標としても注目されています。Cardiovascular Health Study (CHS) によりますと、臨床的に問題となる50%以上の狭窄は、65歳以上男性の7%、女性の5%に認められ、加齢とともにその程度も進行すると報告しています (O'Leary, D. H. et al. : Stroke, 23 (12), 1752-1760, 1992)。以前、日本人は欧米人に比較し頸動脈狭窄は少ないと思われていましたが、近年の食生活の変化により我が国の罹患患者も確実に増加傾向にあるようです。

頸動脈狭窄の程度と脳卒中の発症は相関すると言われており、50%未満の狭窄に比べ50%以上では脳卒中発症率が倍増するとの報告もあります (Mackey, A. E. et al. : Neurology, 48 (4), 896-903, 1997)。また最初に述べましたように、頸動脈狭窄例では他の疾患、特に心筋梗塞の発症率も高く、50%以上の頸動脈狭窄症患者の冠動脈疾患罹患率は50~70%とも言われており、本疾患の外科的治療を困難にする1つの要因となっています。

次に、今給黎総合病院における治療法の変遷を図1に示します。年によって症例数の増減はありますが、最近CEAは減少し、ほとんどがCASとなっています。過去3年間の頸動脈狭窄症例 (全例CAS施行) の背景をみますと、29例中27例が高血圧、13例が脂質異常、11例が糖尿病を有しており、それらのリスクを1つも持たないのは2例だけでした。また、9例が冠動脈疾患を有していました。そうした中で、全体で4例

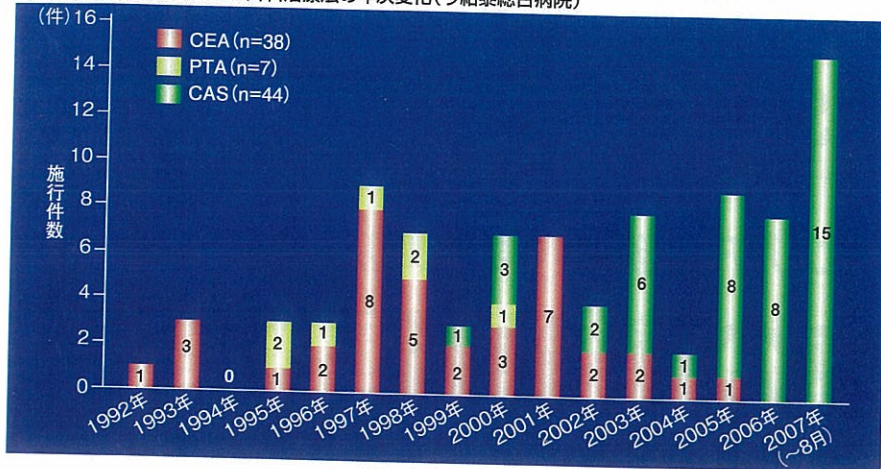
しかない女性症例では、全例に狭心症の既往があり、2例が血行再建術を受けており、3例が重度の糖尿病であったことが特徴的でした。

こうした背景からか、近年、循環器や糖尿病の治療において内頸動脈の狭窄を指摘されて紹介されてくるが多くなりました。冠動脈疾患において、内臓中膜複合体厚 (IMT) の測定がルーチン化してきたことも背景にあると思います。高齢化や背景疾患の増加といった患者側の要因と、発見率の上昇という医師側の要因が相まって、有病率の増加につながっていると考えています。

CEAからCASへ—— 頸動脈用ステントが承認に

有田 頸動脈狭窄症の外科治療としては、CEAがスタンダードだと思いますが、そのエビデンスをご説明いただけますか。
永山 CEAは、いくつかの大規模試験によって、その有効性が証明されています。

図1 頸動脈狭窄症における外科治療法の年次変化(今給黎総合病院)



提供: 財団法人昭和会今給黎総合病院 西澤輝彦

症候性の場合、50%以上の狭窄病変では、内科治療のみよりもCEAを併用したほうが予後が良く、その手術リスクは70%以上の高度狭窄で6%以下、50~69%の中等度狭窄では2%以下となっています。無症候性の場合、同様に60%以上の狭窄病変において手術リスクは3%以下でCEAが有効とされています。症候性はNASCETやESCT、無症候性はACASやACSTに基づく数字です。こうしたエビデンスをもとに、我が国の脳卒中治療ガイドライン2004でも、高いグレードでCEAが推奨されています。

ただ、近年、無症候性の場合には狭窄率の上昇と脳卒中の発症に相関がないとの報告もあり(Dodick, D. W. et al.: Mayo Clin. Proc., 79 (7), 937-944, 2004)、狭窄率60%以上をCEAの対象とすることを疑問視する声もあります。無症候性の場合には初発症状が一過性脳虚血発作であることが多く、症候性になってから治療しても良いのではないとも言われています。

兵頭 確かに、無症候性においては狭窄率80%をCEA適応の区切りとする流れが新たに出てきています。80%以下を一概に適応外と決めることはできませんが、エビデンスの構築を考えると、80%というのは1つの指標になると思います。

有田 どのような経緯で、CEAからCASへと治療が変遷していったのか、歴史的な流れをご説明いただけますか。

兵頭 CEAのエビデンスが確立しつつある中で、CEAハイリスク群に対する治療が検討され、1980年代からバルーン動脈形成術(balloon angioplasty)が行われるようになりました。しかし、distal emboli(遠位塞栓)などの合併症の問題のため、広く普及するには至りませんでした。1990年代には冠動脈などにステントが使用されるようになり、1996年に頸動脈に対する使用が報告(Roubin, G. S. et al.: Am. J. Cardiol., 78, 8-12, 1996)されたのをきっかけに大きく広がりました。その後、様々なデバ

イスが開発される中で多くの臨床試験が積み重ねられ、SAPPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) 試験の結果(Yadav, J. S. et al.: N. Engl. J. Med., 351, 1493-1501, 2004)をもって、2004年に初めて米国食品医薬品局(FDA)がCASを承認するに至りました。

一方、国内では1990年代後半から行われるようになったCASが、未承認のまま、なぜかdistal emboli防止のための周辺デバイスは保険適用されるという少々いびつな状況で水面下に治療件数が増加し、発展してきました。それが、ようやく2007年9月に頸動脈用のステントが承認され、2008年4月には保険収載される見通しとなりました。

CEAとCAS— それぞれのメリット・デメリットを 考慮して選択

有田 頸動脈用ステントが保険収載されれば、我々はCEAとCASの2つの治療法を持つこととなりますが、それぞれの適応については、どのように考えていますか。

西澤 表1にCEA治療の特徴をまとめてみました。今給黎総合病院では同一チームによるCEAの経験が38病変ありますが、単純な一側性病変はほとんどありませんでした。ですが、手技はほぼ完成していますので、一定のチームが経験を積んで努力すれば、標準的な成績が得られると思います。ただ、専門施設でなければ、1施設あたりの症例数が少ないため、チームの育成には難しい面があります。

CEAは、プラークを全て除去することができるという理想的な外科治療です。決して完全にCASに置き換わるものではありませんが、高齢者や合併疾患などで全身状態の悪い症例、多発病変などではリスクが高くなりますから、そのあたりにはCASの利点があると思います。

兵頭 かつて、私が施行していたCEAは

表1 CEA治療の特徴

- CEAはプラークの除去と正常内膜の再生が期待できる外科的には理想的な治療法である。
- 手術法はほぼ完成しており習熟したチームが一定の術式、周術期管理を行えば安定した成績が得られる。
- 一施設あたりの手術件数が少なく術者の育成が難しい。
- 難易度の割には気疲れする手術である。
- 地方においては高齢、合併症、多発病変など単純な症例はほとんどない。

提供: 財団法人昭和会今給黎総合病院 西澤輝彦

年間に多くても6例でしたが、近年、CASになって年間50例以上と飛躍的に症例数が伸びています。その背景には、内科からの紹介数が増加したことがあります。理由の1つに、CEAよりも低侵襲であると考えておられる医師が多いことがあると思います。そのため、「CEAではなくCASなら」ということで当科に紹介されてくる患者さんも多く、エビデンスだけに基づいて適応を判断し難いところがあります。本来は、CEAではハイリスク、あるいは施行困難な症例に対してCASを行うべきですが、現在の社会情勢から考えますと、CASファーストにならざるを得ない面もあると思います。ただ、その状況の中で常に治療成績を上げることを努力することは重要です。

永山 鹿児島大学病院脳神経センター脳神経外科でも、他科、他院からの紹介が増え、最近は頸動脈狭窄症に対する外科治療を年間20~30例に行っています。当科の治療方針は、先述のエビデンスに基づき、症候性の場合には50%以上、無症候性の場合には60%以上の狭窄を外科治療の対象としています。治療方法は、原則的にCASを第一選択としています。これは、少ない症例数の中では、どちらかに統一したほうがメリットがあるということと、その際にCEAのほうが適応を躊躇する症例が多いことが理由です。

術前の検査— 少なくともハイリスク症例では 脳血流検査も

有田 CASを安全に施行するために、術前にはどのような検査を行っていますか。

永山 通常は頸動脈エコーで狭窄度を測定し、可能であれば低侵襲なMRA、3D-CTAも行って治療適応を検討しています。適応と判断した場合は、下肢の血管も検査し、大腿動脈からのアプローチが可能かどうかを検討します。術前の血管撮影については、特に決めていません。

西澤 血管撮影はリスクを伴います。できるだけ回数を少なくするためにも、低侵襲の検査技術が発達した現在、必ずしも術前の血管撮影は必要ないと思います。

兵頭 琉球大学附属病院脳神経外科では、基本的に血管造影を行っています。設備の問題もありますが、血管造影の結果から適応除外となる場合もありますから、最終的な判断のために行ったほうが良いと考えています。

有田 病変やプラークの性状については、どのように評価、対応されていますか。

兵頭 現在の機器、技術では、ソフトプラークや石灰化病変であっても十分に対応が可能ですから、それらが即座に適応除外につながることはありません。しかし、CASハイリスクであるという認識を持つことは必要ですので、その意味での術前の病変の把握は重要だと思います。

有田 術後の問題の1つに過灌流がありますが、術前に何か検査は行っていますか。

兵頭 脳血流について、ダイアモックス負荷までを含めてルーチンに検査しています。過灌流の危険性が予想される場合には、事前に対応を準備することができます。幸い軽症でしたが、これまでに出血を2例で経験しています。過灌流を起こすと予後が悪化しますから十分な注意が必要です。

永山 我々もルーチンではありませんが、ハイリスク症例では脳血流を検査するようにしています。

有田 脳血流は必ずしも狭窄度を反映するわけではありませんよね。

兵頭 その通りですので、脳血流の低下がないからといって、CASの適応を考え直すことはありませんが、もし脳血流の低下が事前にわかれば、たとえ無症候性であっても症候性と同様に考えて治療にあたることができます。

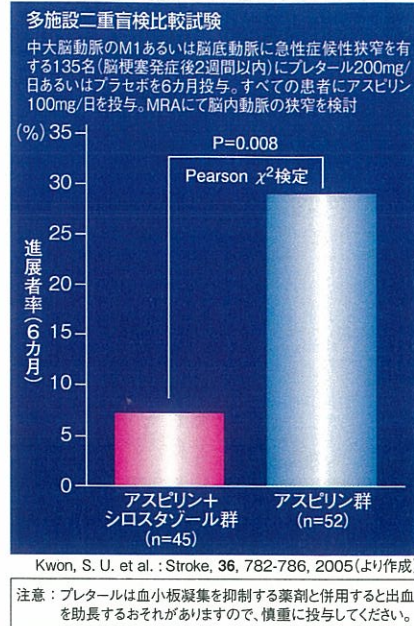
distal emboli防止には PercuSurge GuardWireを賢用

有田 それでは、CASの実際の治療経験をお話いただけますか。

兵頭 私は、1999年12月から2007年5月までに155例173病変でCASを行いました。全体のmorbidity(罹病率)/mortality(死亡率)は5.2%で、症候性狭窄病変では心疾患の合併が多いことなどから8.6%と少し高くなりますが、無症候性狭窄病変では2.9%です。2002年にdistal emboli防止のためのPercuSurge GuardWireを導入後は、全体で3.8%に低下しています。

永山 私は、2004年1月から2007年6月の間に102例のCASを経験しました。PercuSurge GuardWire閉塞中の虚血症状が28.4%、術中・術後の徐脈・低血圧が24.5%に認められ、術後の過灌流はゼロでした。周術期合併症として、唯一PercuSurge GuardWireを使わなかった1例でdistal emboliが認められましたが、1週間弱で回復しましたので、morbidity/

図2 シロスタゾールの頭蓋内主幹動脈狭窄に対する作用(参考:海外データ)



mortalityは0%です。術後のMRI拡散強調画像を施行した68例中7例(10.3%)で陽性所見が認められましたが、そのうち2例はアプローチ途中のイベントと考えられる対側の陽性所見でした。

有田 CASにおける最大の問題であるdistal emboliの防止には、どのような方法を用いていますか。

兵頭 最も多いのは、PercuSurge GuardWireを用いて狭窄末梢をバルーンで遮断するdistal protection(末梢保護手技)です。near occlusionやソフトプラークが疑われる場合は、パロディ法によるproximal protection(中枢保護手技)を用います。パロディ法は、distal emboliの防止効果は高いのですが、トレランスのない症例には使えないという大きな縛りがありますので、適応は限られます。ほかには、イントランスが疑われる症例などにはMint Catchという末梢のフィルターデバイスを用います。

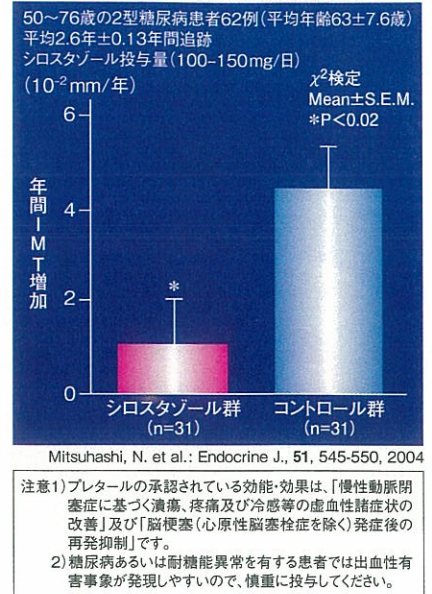
先程、永山先生が、術後のMRI拡散強調画像での陽性率は約10%と言われましたが、我々の経験では、high intensity spot(高信号スポット)は40%以上の症例で認められています。ただし、ほとんどは無症候性です。distal emboliは血管内治療には致命的なものと言えますが、症状を出さないようにすることが重要だと考えています。

永山 私は、原則としてPercuSurge GuardWireを使っています。ずれてしまうと意味がありませんので、最大限の6mmまで開くことにより、ずれを防いでいます。

脳梗塞患者のCAS周術期管理——抗血小板薬の使い方

有田 周術期の管理として、抗血小板薬は

図3 シロスタゾールによるIMT進展抑制



どのように使用していますか。

兵頭 CASを始めた当初は1剤しか投与していませんでしたが、今は術前から術後まで2剤を併用しています。術後2~3カ月経過した段階で1剤に減らし、あとは経過をみるのが通常のプロセスです。

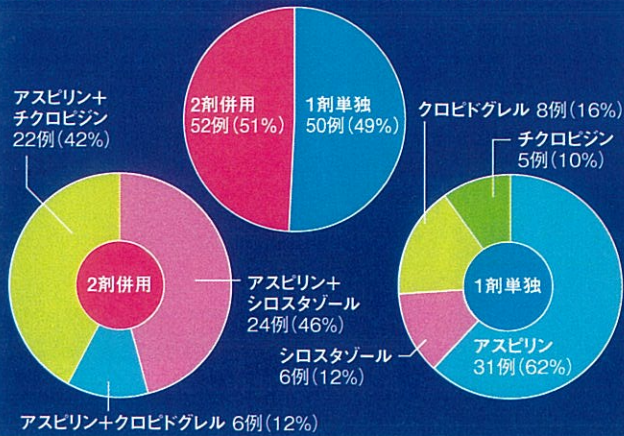
永山 私も、最低1週間前からの2剤併用投与を原則にしています。薬剤選択としては、アスピリンに追加してプレタール(一般名:シロスタゾール)を併用することが多くなっています。これは、抗血小板薬を2剤併用する場合、出血リスクの上昇が心配されますが、プレタールが比較的出血性リスクを上昇させないことが、いくつかの臨床試験で示されているためです。プレタールは脳梗塞(心原性脳塞栓症を除く)の再発抑制を検討した臨床試験CSPS(Cilostazol Stroke Prevention Study)において、プラセボ群に比較して再発リスクを41.7%有意に軽減することが示されています(Gotoh, F. et al.: J. Stroke Cerebrovasc. Dis., 9 (4), 147-157, 2000)、さらに、韓国で行われたTOSS(Trial of Cilostazol in Symptomatic Intracranial Arterial Stenosis)試験では、プレタールとアスピリンの併用群がアスピリン単独群に比較して、症候性頭蓋内動脈狭窄病変の進展を有意に抑制することが示されました(図2)。また、2型糖尿病患者を対象とした検討において、プレタールにより頭部IMTの進展が抑制されることも報告されています(図3)。こうしたデータから、アスピリンにプレタールを併用するようになりました(図4)。

注意1) プレタールは血小板凝集を抑制する薬剤と併用すると出血を助長するおそれがありますので、慎重に投与してください。
2) プレタールの承認されている効能・効果は、「慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善」及び「脳梗塞(心原性脳塞栓症を除く)発症後の再発抑制」です。
3) 糖尿病あるいは耐糖能異常を有する患者では出血性有害事象が発現しやすいので、慎重に投与してください。

Fighting Vascular Events

図4 抗血小板薬の使用状況(鹿児島大学病院脳神経センター脳神経外科)

2004年1月から2007年6月の間に治療対象となった頸動脈狭窄症患者102例
術前は最低1週間前から抗血小板薬を開始
現在は、原則的にアスピリンをベースに2剤併用(術後3カ月で1剤減)



提供: 鹿児島大学大学院脳神経病態制御科学 永山哲也

注意1) プレタールは血小板凝集を抑制する薬剤と併用すると出血を助長するおそれがありますので、慎重に投与してください。
2) プレタールの承認されている効能・効果は、「慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善」及び「脳梗塞(心原性脳塞栓症を除く)発症後の再発抑制」です。

兵頭 T2強調画像で頭蓋内をみると、陳旧性の微小出血を確認しやすくなりますが、そうした場合にはプレタールを併用するのが良いですね。

注意: プレタールは出血している患者には投与できません。また、出血傾向並びにその素因のある患者には慎重に投与してください。

西澤 また、プレタールには、オン・オフの切り替えが短期間で可能であるというメリットもあります。

永山 確かに、短期的に中断する必要がある場合、プレタールは3日で大丈夫ですから、ぎりぎりまで投与することができます。

西澤 抗血小板薬の投与を術後いつまで続けるべきかについては、コンセンサスはあるのでしょうか。特に外科的侵襲などのために中断を求められたときに判断に迷う

から、例えばその後に大きな手術を控えているのであれば、むしろCEAを勧めるほうが良いかもしれません。

西澤 CEAであれば、術後3週間での投与中断は可能ですね。

兵頭 CASの場合は3週間では不安です。我々は通常、術後3カ月間は抗血小板薬の投与を続けています。

有田 術中・術後のヘパリン投与、あるいは術後のアルゴトロバン投与は、どのように考えておられますか。

永山 私は、ヘパリンを、術中は活性化凝固時間(ACT)が300sec前後に維持しています。術後ヘパリンは中和せず、術後48時間を目安にアルゴトロバンを使用します。抗血小板薬は、術前・術後を通して投与を継続しています。

表2 CAS実施施設基準

設備機器	手術室または血管撮影室に適切な血管撮影装置が常設されていること
手術実績	血管内治療を年間20例以上施行していること
脳卒中治療医[1]の協力	常時、脳卒中治療医の迅速な対応が得られること
循環器医の協力	循環器科の医師の迅速な対応が得られること

[1] 脳卒中治療医とは、脳卒中中の治療経験豊富な、日本脳神経外科学会専門医、日本脳卒中学会専門医、日本神経学会専門医、日本脳神経血管内治療学会専門医のことを言う

関連12学会承認 頸動脈ステント留置術実施基準, 2007年8月

のですね。
兵頭 最近、各学会がガイドラインを作成していますので、それを参考にするという話ではないでしょうか。ただ、例えば術後3週間で中断してくれと言われて、「ちょっと待ってください」という感じになりますよね。です

兵頭 私もほとんど同じで、術後はアルゴトロバンに切り替えています。最近、抗凝固薬は術中だけで、術後はアルゴトロバンを使わずに抗血小板薬だけで良いと考える医師が増えているという話がありますが、私はそれでは不安なのでアルゴトロバンを投与しています。

クオリティコントロール—施設と術者のCAS実施基準を設定

有田 今後のクオリティコントロールとして、特にこれからCASに参画してくる医師のクオリティ確保については、どのようなことが準備されているのでしょうか。

兵頭 日本脳神経血管内治療学会では専門医制度を設けていますが、CASでは施術者が脳神経外科医とは限らない点が問題となります。そこで今回、CASが承認されるにあたり、CASの実施基準について、日本頸部脳血管治療学会(JASTNEC)を中心とした関連の12学会でコンセンサスを得るべく検討が進められました。

実施施設としては、表2の基準を満たす必要があります。問題は術者のトレーニングですが、表3にある学会資格と基礎経験の要件を満たす医師が規定の研修を受け、指導医のもとに2例を術者として成功させれば実施医となれます。その後、指導医へのステップを踏むこととなりますが、最初の指導医は、米国で規定のトレーニングを積んだ9人が既に認められています。その指導医のもと、我々も新しいデバイスでの経験を重ね、実施医、指導医となり、2008年4月の保険収載までに術者を増やしていく予定です。

有田 CASは理想的な治療形態になり得る手技です。今後、デバイスや手技が進歩し、非侵襲、安全、効果的な治療として確立する時代がくることを期待します。本日はありがとうございました。

表3 CAS実施医および指導医基準

	実施医	指導医
学会資格	カテーテル治療専門医または認定医 JSIC(日本心血管インターベンション学会)、JACCT(日本心血管カテーテル治療学会) JSNET(日本脳神経血管内治療学会) JSIR(日本インターベンショナルラジオロジー学会; 日本IVR学会) 日本血管外科学会が策定するカテーテル治療専門医	
基礎経験	選択的頸動脈撮影を含む脳血管造影を30症例以上経験していること 下記のいずれか 1. 頸動脈ステント留置術: 10件以上、術者または助手 2. 冠動脈ステント留置術: 200例以上、術者 3. 末梢血管ステント留置術: 50例以上、術者または助手	選択的頸動脈撮影を含む脳血管造影を30症例以上経験していること 頸動脈ステント留置術: 30件以上、術者
研修義務	使用するステントシステムについての研修プログラムを受講していること	
使用経験	使用するステントシステムについて、指導医のもとに術者として2例のCASに成功していること	使用するステントシステムについて、5例のCASに成功していること

最初の10件は、指導医の助言を受けること 市販後調査(PMS)の実施に協力する
本実施基準は市販後調査の結果をもとに3年毎に見直す

附則: なお、この制度発足時の指導医は、関連各学会から推薦された、充分なCAS経験を有し、所定の訓練を経たものを選定する

関連12学会承認 頸動脈ステント留置術実施基準, 2007年8月



◇プレタールの効能・効果、用法・用量、警告・禁忌を含む使用上の注意等は195頁をご参照ください。