

# AntiThrombotic Therapy.2008

Top

News Report

New Insight (脳頸動脈、冠動脈、PAD)

Information

New Insight  
インタビュー

脳頸動脈

2008. 11. 10

【脳頸動脈領域 エキスパートインタビュー】

**CASで狭窄率は79.7%から9.4%へ改善**

鹿児島大学大学院 脳神経外科学 講師 永山哲也氏

関連ジャンル: 循環器 脳血管

頸動脈用ステントシステム (PRECISE、ANGIOGUARD XP) が、2008年4月に保険認可され、日本においても頸動脈ステント留置術 (CAS; carotid artery stenting) が本格化すると思われる。そこで、頸動脈狭窄症に対するCASの現状、さらにCAS周術期の薬物療法などについて、鹿児島大学大学院脳神経外科学講師の永山哲也氏(写真)に解説をお願いした(日経メディカル別冊)。

—— 頸動脈狭窄症の治療では、何を治療目標とされるのでしょうか。

永山 頸動脈狭窄症は、症候性(脳梗塞・TIAを発症)と無症候性に分けられ、さらに狭窄度70%以上を高度、50~69%を中等度、30~49%を軽度とするのが一般的です。頸動脈狭窄症の治療には、頸動脈内膜剥離術(CEA; carotid endarterectomy)とCASがあり、主に脳梗塞の発症予防を目的としています。



鹿児島大学大学院脳神経外科学講師の永山哲也氏

一般に、頸動脈狭窄症は脳梗塞の原因の1~2割を占めていると考えられています。頸動脈狭窄症に基づく脳梗塞の発症機序としては、塞栓性機序と血行力学的機序、さらに両者の合わさったものがあります。塞栓性機序によるものは、頸部の狭窄部位から血栓などが飛び、脳血管を閉塞させることで脳梗塞を起こします。一方、血行力学的機序によるものは、血流が次第に乏しくなることによって、脳梗塞が生じます。このように脳梗塞の原因の1つとされる頸動脈狭窄症を治療することは大変重要です。

—— CEAは、エビデンス上どのように評価されているのでしょうか。

**永山** 頸動脈狭窄症の外科的治療としては、従来から、頸動脈を切開して、内膜のプラークを剥離するCEAが行われてきました。この治療法に関する代表的なエビデンスとして、症候性に関してはNASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) 試験があり、70%以上の症候性高度狭窄病変に対するCEAは、内科的治療(抗血小板療法)よりも脳卒中再発予防効果が高いことが示されています。また、NASCETのその後の報告では、50%以上の中等度狭窄でも、CEAは内科的治療よりも脳卒中再発率を低下させることが明らかになっています。

一方、無症候性に関しては、代表的なエビデンスとしてACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) 試験があり、60%以上の無症候性狭窄病変に対するCEAは、内科的治療より脳卒中予防効果が高いことが示されています。

—— 頸動脈用ステントシステムが保険認可され、わが国でもCASが多く行われるようになっていきます。頸動脈狭窄症に対する血管内治療は、これまでどのような過程を経てきたのでしょうか。

**永山** バルーン形成術による冠動脈狭窄の治療が進歩したことから、1980年代になって経皮的血管形成術(PTA; percutaneous transluminal angioplasty)は、頸動脈狭窄の治療にも行われるようになりました。しかし、バルーンのみを用いた治療は、再狭窄・動脈解離、遠位塞栓の問題から普及には至りませんでした。その後、ステントが導入され、プロテクションデバイス(末梢塞栓防止用デバイス)が開発されたことで、最近になって積極的に行われるようになりました。わが国では2008年4月よりCASが認可されましたが、CASは比較的低侵襲で行えるという利点がありますので、保険収載以前の段階でも、頸動脈狭窄症に対する治療の5~6割を占めるようになっていました。

—— CASは、エビデンス上どのように評価されているのでしょうか。

**永山** 米国FDAは2004年にCASを認可しています。その裏付けとなる代表的なエビデンスがSAPPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) 試験です。本試験では、CEAのハイリスク患者(症候性では狭窄度50%以上、無症候性では狭窄度80%以上)を対象に、CASとCEAが比較され、CASの非劣性が証明されました。わが国でのCAS承認も、この結果に基づいており、適応基準はCEAのハイリスク患者で、症候性で50%以上、無症候性で80%以上の狭窄がある場合とされています。

—— CASに用いられるステントは、どのような特徴を持っているのでしょうか。

**永山** 冠動脈における血管内治療では、主にバルーンの圧力で拡張するバルーン拡張型ステントが使われます。一方、頸動脈では外力が加わりやすく、それによりステントが変形する恐れがありますので、自己拡張型ステントを使用しています。クローズドセルタイプ (Wallstent) とオープンセルタイプがありますが、今回保険適用になったPRECISEはオープンセルタイプです。クローズドセルタイプはステントの網の目が細かいので、血栓などが飛びやすい状態の狭窄で有利とされ、オープンセルタイプは屈曲が強い部位の狭窄で有利とされています。それぞれに一長一短がありますので、使い分けることが理想的ですが、現段階で保険適用になっているのはオープンセルタイプだけです。

—— プロテクションデバイスは、どのようなものですか。

**永山** 保険収載前によく行っていたのはdistal balloon protection法 (GuardWire Plus: PercuSurge) です。ガイドワイヤー先端のバルーンを膨らませ、脳への血流を止めて、脳血管に血栓などのデブリスが飛ぶのを防ぎます。そして、ステント留置後、吸引カテーテルでデブリスを回収し、バルーンを減圧して血流を回復します。

一方、今回保険適用されたANGIOGUARD XPはフィルタータイプですので、処置中の血流は維持され、デブリスはフィルターによって捕捉し回収されます。通常、ステント留置に要する時間は10分ほどで、片側の頸動脈をバルーンによって閉塞させても症状は出ないことが多いのですが、すぐ症状が出る人もいて、局所麻酔が難しい場合があります。しかし、ANGIOGUARD XPでは血流は保たれますので、症状が出ずにすむという利点があります。

一方、デブリスによってフィルターが詰りno flowになる場合もあります。実際、その頻度は10~20%といわれ、no flowになった症例の約40%に術後脳梗塞などの合併症がみられる、という報告もありますので、この点は今後の大きな課題だと思います。

—— 今回の保険適用では、CAS実施に関して、どのような条件が挙げられているのでしょうか。

**永山** 日本脳神経血管内治療学会など関連12学会が合意した、実施医と指導医の基準が定められています。実施医に関しては、カテーテル治療専門医または認定医で、選択的頸動脈撮影を含む脳血管造影を30例以上経験していることが条件とされています。さらに脳外科医の場合は、頸動脈ステント留置術を10例以上、術者または助手として行っていること、心血管カテーテル治療専門医の場合は、冠動脈ステント留置術を200例以上行っていること、血管外科専門医の場合は、末梢血管のステント留置術を50例以上、術者または助手として行っていることが条件です。

指導医に関しては、頸動脈ステント留置術を、術者として30例以上行っていることが条件となっています。

また、CASを始めるに際しては、研修プログラムの実施が義務付けられており、まずコンピューターで勉強をして(オンライン座学)、その後、シミュレーターなどを使った講習を受けます。さらに、指導医の下で術者として2例のステント治療に成功すると実施医になることができます。実施医となって、さらに30例のCASを実施すると指導医になる資格を得ることができます。

—— CASが適応となるのは、CEAのハイリスク群ということですが、具体的には、どのような症例が対象となるのでしょうか。

**永山** われわれの施設では、表1のいずれかに該当する症例をCEAハイリスク群としています。これらのうち、最も多いのは高齢者で、われわれの施設でCASを施行した患者さんの約7割は70歳以上の高齢者です。ただし、SAPPHIRE試験では80歳以上をハイリスク群としており、何歳以上をハイリスク群とするかは、施設により異なっているかもしれません。

**CEA高危険群で**  
**症候性 50%以上**  
**無症候性 80%以上** の狭窄病変を対象

**CEA高危険群**

- 高齢者
- 高位狭窄病変などCEA施行が困難と予想される症例
- 重篤な合併症があり、全身麻酔が困難な例
- 対側内頸動脈の閉塞例
- 放射線照射後の狭窄
- 頭蓋内主幹動脈の高度狭窄合併例
- 対側CEA施行後例

表1 頸動脈ステント留置術の適応

—— CASによる治療が困難なのは、どのような症例ですか。

**永山** 通常、カテーテルは大腿動脈から挿入しますが、高度屈曲病変などによって頸動脈へのカテーテル到達が難しい場合などが挙げられます。頸動脈狭窄部の全周性石灰化により拡張不十分になることが予想される症例、また潰瘍形成や不安定プラークなど、手技中に浮遊血栓などが飛ぶ可能性が高い場合も難しいといえます。

—— 実際、CASでどのような治療成績が得られているのでしょうか。

**永山** われわれは2004年以降、原則的にCASを第1選択としてきました。以前は、NASCETやACASなどで得られているエビデンスに基づいて、50%以上の症候性と60%以上の無症候性の狭窄病変を治療対象としていましたが、2008年4月以降はわが国の適応基準に則して行っています。

2004年1月から2008年8月までに153例にCASを行っており、年齢は45～82歳（平均年齢70.7歳）、132例（86.2%）が男性です。発症形式は症候性が109例（71%）、無症候性が44例（29%）です。術後追跡期間は1カ月～4年8カ月（平均24.5カ月）です。その結果、狭窄率は79.7%から9.4%へ改善されています。

distal balloon protection法の場合、側副血行が乏しい人では虚血による麻痺、意識障害などの症状が一時的に出現しますが、これは118例中35例（30%）で認められています。しかし、バルーンによる閉塞を解除した後、全例で症状は速やかに消失し、影響はみられていません。

ANGIOGUARD XPの場合は、フィルターにデブリスが詰まって血流が悪化するslow flowが起こることがありますが、われわれは、24例中5例（21%）でslow flowを経験しています。slow flowがさらにひどくなると、no flowになり、術後に脳梗塞が起きやすいといわれていますが、これまでのところno flowの経験はありません。

もう一つの問題として、バルーンによって狭窄部分を広げることによって、動脈壁に存在する頸動脈洞のbaroreceptorが刺激を受け、迷走神経の反射によって徐脈や低血圧が起こることがあります。このようにして、手術中に徐脈・低血圧が出現したのは44例（28.7%）でした。そのうち、薬による対応が必要であったのが約7割で、一番長い人では8日間の昇圧剤投与が必要でした。しかし、その後は全例で症状の回復が認められています。

また、高度の狭窄によって血流が乏しくなっている場合、治療によって急激に血流が増加すると、頭痛、脳局所症状などを呈する過灌流症候群が起こることがありますが、これは今のところ1例も経験していません。

周術期合併症として、ステント留置後の一過性不全麻痺が1例あります。distal balloon protection法を使用していた時期に、プロテクションが施行できない状態で処置をした結果、デブリスが飛び、神経学的な症状が出現したわけですが、幸い、3~4日で症状は回復しました。

したがって、現在までのところ、術後30日以内の死亡例、後遺症発生例は起きていません。

術後30日以降では、死亡が6例、脳梗塞が2例あります。死亡の原因は、リウマチの悪化が1例、胃癌・食道癌が3例、心不全が2例です。脳梗塞は、いずれも頸動脈病変に起因するものではなく、CASが原因で脳梗塞が起こった人は今のところいません。

このように、CASの成績は非常に良好ですが、合併症を有する患者さんが多いので、それらを原因とする死亡が多いという状況です。

このほかに、穿刺部の異常を2例で経験しています。1例は血管の閉塞、他の1例は仮性動脈瘤です。これらには保存的な治療を行い、いずれも良好な経過を得ています。

# AntiThrombotic Therapy.2008

Top

News Report

New Insight (脳頸動脈、冠動脈、PAD)

Information

New Insight

インタビュー

脳頸動脈

2008. 11. 10

【脳頸動脈領域 エキスパートインタビュー】

CASで狭窄率は79.7%から9.4%へ改善

鹿児島大学大学院 脳神経外科学 講師 永山哲也氏

関連ジャンル: 循環器 脳血管

—— 抗血小板薬は、どのように使用されているのでしょうか。

**永山** CASによる治療が必要な患者さんの場合、ほとんどの方は既に抗血小板薬1剤を服用していますので、原則として、CASの1週間前から、それにもう1剤を加えるようにしています。

CASは局所麻酔下に行い、術中は抗凝固薬のヘパリンを使用します。さらに、術後は抗トロンビン薬のアルガトロバンを48時間持続投与します。

抗血小板薬については特に中止することなく、翌日から2剤投与を再開し、基本的には3カ月後を目処に1剤とします。これは、出血傾向を防ぐためです。

抗血小板薬は、従来は1剤単独が多かったのですが、最近は脳出血既往者などを除いて2剤を併用しています。これまでのCAS施行例における抗血小板薬の使用状況をみると、2剤併用が64%、1剤単独が36%となっています。

1剤の場合はアスピリンが65%と最も多く、クロピドグレルは15%、シロスタゾールは11%で使用されています。かつてはチクロピジンを使用することも多かったのですが、現在、チクロピ

ジンを単独で使うことは、ほとんどありません。

2剤併用ではアスピリンとシロスタゾールの組み合わせが40%と最も多くなっています。アスピリンとチクロピジンの併用に関しては、最近では減っている状況です。

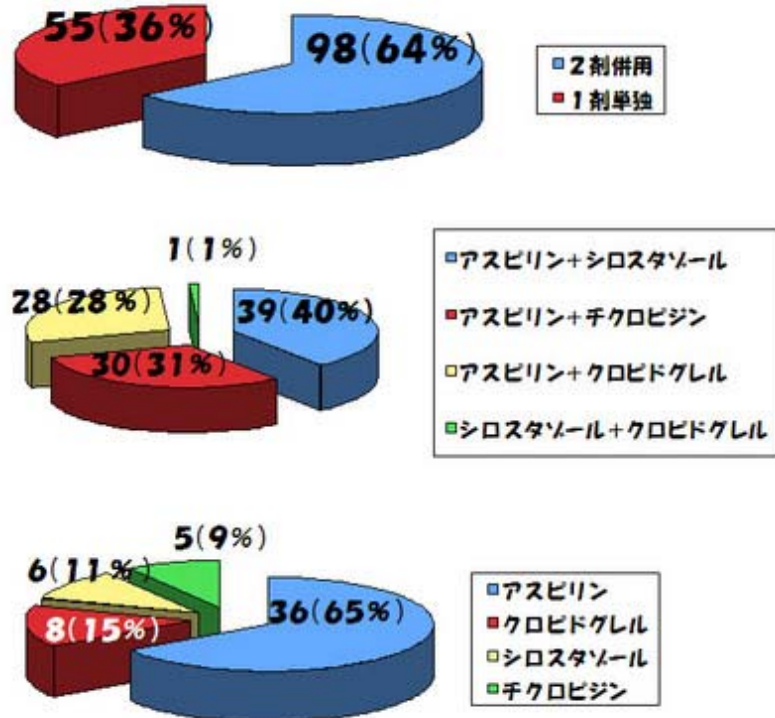


図1 抗血小板薬の使用状況

アスピリンとシロスタゾール併用の場合は、出血リスクを増大させる恐れが比較的少ない印象がありますので、3カ月を過ぎても併用を続ける

ことが多くありますが、それ以外の併用の場合には、3カ月を過ぎると1剤に減らします。シロスタゾールには症候性頭蓋内動脈狭窄の進展抑制、頸動脈内膜中膜肥厚の進展抑制、冠動脈ステント留置後の再狭窄抑制といった、抗動脈硬化作用を示す報告が散見されるため、再狭窄予防も考慮して、1剤にするときにはシロスタゾールを継続し、アスピリンを切るようにしています(図1、図2)。

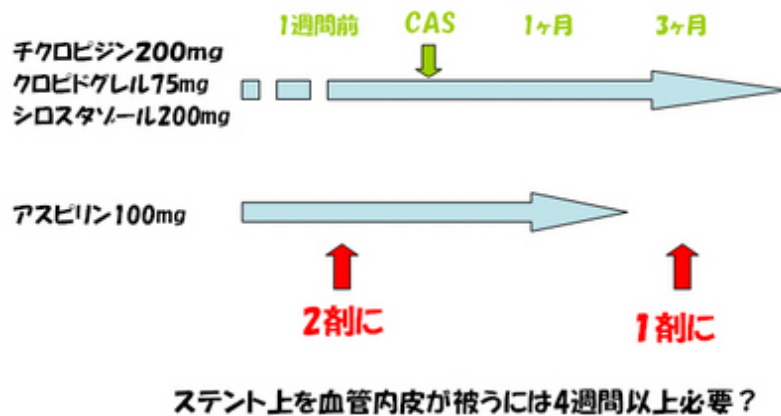


図2 CASにおける抗血小板薬プロトコール



—— CASの今後の課題については、どのようにお考えでしょうか。

**永山** 不安定プラークがある場合の対応が、1つの大きな課題だと考えています。エコーやMRIで、ソフトプラークが見つかった場合、血栓などが飛ぶ確率は高く、飛ばないにしても、あるいは回収できるにしても、遊離する物質は多いと予想されますので、CASを行って良いのか否かが問題になります。大部分はCASで治療可能と考えていますが、CEAの技術はやはり残しておく必要があると思っています。

1 2