

表2 脳卒中对策基本法要綱案の基本理念

1	脳卒中の予防と発症時の適切な対応を進めるために、国民の啓発・教育を行うこと
2	全国どこでも、脳卒中患者に、適切な救急搬送、救急受診によって速やかに脳卒中医療が開始されること。そして、救急・急性期から維持期まで継ぎ目なく継続されること
3	脳卒中後遺症患者と介護を担う家族の生活の質を維持し向上させること。さらには社会参加を促すこと。これらのために、脳卒中後遺症患者が、医療、リハビリテーション、介護、社会福祉による支援を受けることができるようにすること
4	脳卒中の克服を目指した、専門的、学際的、総合的な教育と研究を推進すること。それらの教育と研究の成果を普及し、活用すること
5	脳卒中に関する情報収集体制を整備し、分析し、脳卒中に対する保健対策と医療の質の向上のために活用すること

〔日本脳卒中協会 HP：脳卒中对策の法制化に向けた取り組み 脳卒中を予防し後遺症を減らすために～脳卒中对策基本法の制定を～(http://www.jsa-web.org/law/law.pdf)〕

や治療が整備され、この国民病の制圧への足がかりとなることを、願ってやまない。

文献

- 1) 豊田一則：血栓溶解療法。日本内科学会雑誌 2009；98：1263-1269.
- 2) 山口武典，他編：脳梗塞 rt-PA(アルテプラーゼ) 静注療法実践ガイド。診断と治療社，2007.
- 3) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group：Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995；333：1581-1587.
- 4) Yamaguchi T, et al.：Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset：Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). *Stroke* 2006；37：1810-1815.
- 5) Mori E, et al.：Effects of 0.6 mg/kg intravenous alteplase on vascular and clinical outcomes in middle cerebral artery occlusion：Japan Alteplase Clinical Trial II (J-ACT II). *Stroke* 2010；41：461-465.
- 6) Nakagawara J, et al.：Thrombolysis with 0.6 mg/kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice. the Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS). *Stroke* 2010；41：1984-1989.
- 7) Toyoda K, et al.：Routine use of intravenous low-dose rt-PA in Japanese patients：general outcomes and prognostic factors from the SAMURAI register. *Stroke* 2009；40：3591-3595.

- 8) Wahlgren N, et al.：Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST)：an observational study. *Lancet* 2007；369：275-282.
- 9) Nezu T, et al.：Pre-treatment ASPECTS on DWI predicts 3-month outcome following rt-PA：SAMURAI rt-PA Registry. *Neurology* 2010；75：555-561.
- 10) Nezu T, et al.：Early ischemic change on CT versus DWI for stroke patients receiving intravenous rt-PA therapy：SAMURAI rt-PA Registry. *Stroke* 2011, in press.
- 11) Naganuma M, et al.：Reduced estimated glomerular filtration rate is associated with stroke outcome after intravenous rt-PA：the Stroke Acute Management with Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA registry. *Cerebrovasc Dis* 2011；31：123-129.
- 12) Koga M, et al.：CHADS₂ score is associated with 3-month clinical outcomes after intravenous rt-PA therapy in stroke patients with atrial fibrillation：SAMURAI rt-PA Registry. *J Neurol Sci* 2011, Epub ahead of print.
- 13) 牧原典子，他：rt-PA 静注療法施行症例におけるスタチンの頭蓋内出血および転帰におよぼす影響：Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry. *臨床神経学* 2010；50：225-231.
- 14) Hacke W, et al.：Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995；274：1017-1025.
- 15) Hacke W, et al.：Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998；352：1245-1251.
- 16) Clark WM, et al.：Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study：a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA* 1999；282：2019-2026.
- 17) Hacke W, et al.：Association of outcome with early stroke treatment：pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004；363：768-774.
- 18) Wahlgren N, et al.：Thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR)：an observational study. *Lancet* 2008；372：1303-1309.
- 19) Hacke W, et al.：Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008；359：1317-1329.
- 20) 豊田一則：脳卒中对策基本法制定を見据えて (Editorial). *medicinq* 2009；46：1736-1738.
- 21) Ogawa A, et al.：Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke：the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke* 2007；38：2633-2639.
- 22) 日本脳卒中協会 HP：脳卒中对策の法制化に向けた取り組み 脳卒中を予防し後遺症を減らすために～脳卒中对策基本法の制定を～
http://www.jsa-web.org/law/law.pdf

・本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権（送信可能化権を含む）は株式会社診断と治療社が保有します。

・**JCOPY**（社）出版者著作権管理機構 委託出版物

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつと事前に、（社）出版者著作権管理機構（電話 03-3513-6969, FAX03-3513-6979, e-mail : info@jcopy.or.jp）の許諾を得てください。

のうけつかんない ちりょう しんぽ
脳血管内治療の進歩 2011

さいしん きき
最新の機器をどう活かすか？

のうけつかんない ちりょう
～脳血管内治療ブラッシュアップセミナー2010～

ISBN978-4-7878-1865-2

2011年7月20日 初版第1刷発行

編 集 者 さかいのぶゆき ひょうごとしお まつまるゆうじ みやち しげ りつ よしむらしんいち
坂井信幸、瓢子敏夫、松丸祐司、宮地 茂、吉村紳一

発 行 者 藤実彰一

発 行 所 株式会社 診断と治療社

〒100-0014 東京都千代田区永田町 2-14-2 山王グランドビル 4 階

TEL : 03-3580-2750(編集) 03-3580-2770(営業)

FAX : 03-3580-2776

E-mail : hen@shindan.co.jp(編集)

eigyobu@shindan.co.jp(営業)

URL : http://www.shindan.co.jp/

振替 : 00170-9-30203

表紙・本文 デザイン 株式会社 クリエイティブセンター広研

印刷・製本 広研印刷 株式会社

©Nobuyuki SAKAI, Toshio HYOGO, Yuji MATSUMARU, Shigeru MIYACHI, Shinichi YOSHIMURA, 2011.

Printed in Japan.

[検印省略]

乱丁・落丁の場合はお取り替えいたします。

発症時刻が不明な虚血性脳卒中に対する画像評価を利用した局所線溶療法、内頸動脈閉塞症や椎骨脳底動脈系の閉塞症に対する局所線溶療法の有効性は十分には確立されていない (Class II b)。

rt-PA 静脈内投与や UK による局所線溶療法の非適応患者に対して血栓除去・吸引デバイスによる血栓除去を考慮してもよい (Class II b)、rt-PA 静脈内投与後に血管内治療を行うさいは、ヘパリンの総使用量が 5,000 単位を超えないように留意する。

Knowledge gaps (今後の課題)

欧米では、いくつかの血栓除去・吸引デバイスがすでに使用されている。また、発症時刻が不明確であるなどの理由で rt-PA の静脈内投与の適応外となったり、rt-PA を投与しても再開通が得られない患者が少なくなく、また閉塞部位によっても再開通率に差がある。このような患者に対して血管内治療を加える効果に関しては、さらなる検討が必要である。

4) 脳出血

脳出血は救急疾患であり、とくに発症直後の数時間に起こりやすい血腫拡大や再出血が転帰に大きく影響するため、迅速な診断確定と治療開始が望まれる。とくに脳出血の治療法は脳梗塞と大きく異なるため、CT あるいは MRI を迅速に行って脳出血と脳梗塞とを鑑別する必要がある。

(1) 内科的治療

急性期の危険因子管理として、血圧の管理が勧められる。脳出血急性期に血圧は概して上昇し、急性期高血圧の患者は概して転帰不良である。収縮期血圧が 150 ~ 220 mmHg を呈する発症 6 時間以内の脳出血患者を収縮期血圧 180 mmHg と 140 mmHg の異なる降圧目標値に割り振った臨床試験では、140 mmHg を目標とする群で急性期血腫拡大率が低い傾向にあり安全性に差を認めなかった (J-LOE 1¹⁸⁵)。収縮期血圧が 170 mmHg 以上を呈する発症 3 時間以内の脳出血患者を 3 段階の降圧目標 (収縮期血圧 170 ~ 200 mmHg, 140 ~ 170 mmHg, 110 ~ 140 mmHg) に割り振った臨床試験では、いずれの群も予想された程度以上の安全性を示した (J-LOE 2¹⁸⁶)。血圧が 170 mmHg を超える 60 人の脳内出血患者に、ニカルジピンを静脈内投与を行い、140 mmHg 以下、140 ~ 170 mmHg、170 mmHg 以上の 3 群の目標を設定して血圧を管理した臨床研究では、血腫の増大、血腫周囲の浮腫、3 か月後の転帰に有意な差を認めなかった (J-LOE 2¹⁸⁷)。244 例の降圧薬の静脈内投与

を必要とした症例集積研究で最初の 24 時間に収縮期血圧が 138 mmHg 未満であった脳内出血患者は、それより高い群に比べて転帰良好であった (J-LOE 4¹⁸⁸)。

急性期の ICP 亢進は望ましくないが、脳内出血に対するグリセロール、マンニトールの使用が転帰を改善するという良質なエビデンスはない。

ワルファリンなどの抗凝固薬を服用中の患者の脳出血は、わが国の多施設共同観察研究でも脳出血患者全体の 7% を占める (J-LOE 4¹⁸⁹)。PT-INR の是正手段のうち、ビタミン K は効果発現に数時間を要し、即効性に欠けるが、プロトロンビン複合体 (保険適応外) などの血液製剤と併用すると、迅速に PT-INR を是正しその効果が持続する (J-LOE 4¹⁹⁰)。

急性期の合併症対策のうち深部静脈血栓症や肺血栓塞栓症への予防として、弾性ストッキングのみでの効果は不十分であり (J-LOE 1¹⁹¹)、間欠的空気圧迫法と併用することでストッキング単独よりも深部静脈血栓の発現率を有意に抑えた (J-LOE 1¹⁹²)。

脳卒中急性期を疑う患者に対して CT あるいは MRI を迅速に行い、すみやかな診断確定、とくに脳梗塞との鑑別を行うべきである (Class I)。急性期脳出血患者は、脳卒中専門病棟 (Stroke Care Unit, Stroke Unit) で専門医療スタッフによる治療を受けることが勧められる (Class I)。

急性期脳出血患者に、収縮期血圧が 180 mmHg 未満または平均血圧が 130 mmHg 未満を維持することを目標とした降圧を考慮してよい (Class II b)。収縮期血圧 140 mmHg 未満を目標とした降圧治療は、おそらく安全で有益かもしれない (Class II a)。

脳出血患者の ICP 亢進に対し、高張グリセロールもしくはマンニトールの静脈内投与を考慮してもよい (Class II b)。

高度の凝固因子欠乏や血小板減少を有する急性期脳出血患者で、出血傾向を是正するためには血液製剤や血小板輸血が理にかなっている (Class II a)。PT-INR が高値の場合は、抗凝固療法を中止し、血液製剤 (新鮮凍結血漿またはプロトロンビン複合体) とビタミン K を投与することが合理的である (Class II a)。

運動麻痺を伴う急性期脳出血患者の深部静脈血栓症を予防するために、弾性ストッキングに加えて間欠的空気圧迫法が勧められる (Class I)。

Knowledge gaps (今後の課題)

脳出血急性期の内科的治療の具体的手段について良質な

エビデンスが必要である。とくに脳出血最大の危険因子である血圧の管理について降圧目標や降圧薬の選択に明確な指標が乏しく、今後の臨床研究の成果が待たれる。

(2) 外科的治療

脳出血の手術適応、手術時期などについては一致した見解がない。多施設大規模試験 the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH) の結果においても、テント上脳出血に対する72時間以内の手術療法と保存的療法の成績に差は認められなかったが、脳表から1cm以内の血腫に関するサブ解析では、96時間以内に手術をすることにより保存的治療に比べて、統計学的有意差はないものの転帰良好である傾向を示した。その一方、脳表から3cmを超えた深さの血腫、あるいはGCS合計点が8以下の患者は保存的治療に比べて外科的治療において転帰が悪く傾向がみられた (J-LOE 1¹⁹³)。また、30mlを超えるテント上皮質下出血あるいは被殻出血の手術療法と保存的療法の比較では手術療法群の転帰良好例が有意に多かったが、生存率では差を認めなかった (J-LOE 1¹⁹⁴)。

小脳出血に関してはRCTはないものの、以前より最大径が3cm以上の出血で神経学的に症候が増悪している場合、または小脳出血が脳幹を圧迫し水頭症を生じている場合には手術が勧められるとの報告が欧米とわが国に多数ある。

視床出血および脳幹出血に関する手術報告は限られている (J-LOE 4^{195,196})。

手術時期に関しては4時間以内に治療を開始する症例に再出血の危険性が增大すると指摘されており (J-LOE 2¹⁹⁷)、7~24時間以内の早期手術が時期としては最適であると報告されている (J-LOE 1¹⁹⁸)。

水頭症に関してはSTICH trialの全症例の23%、脳室内出血症例の55%に水頭症を認め、水頭症は転帰不良の予測因子であった (J-LOE 1¹⁹⁹)。

脳室内出血に対する脳室ドレナージからの、ストレプトキナーゼ、UK、rt-PAの投与は血腫を溶かし脳室から消去することにより死亡率を下げ、転帰を改善するかもしれない (J-LOE 2²⁰⁰、J-LOE 3²⁰¹)。

内視鏡手術や皮質下出血に対する吸引術などの低侵襲手術は血腫を多く除去できて死亡率を下げるが、機能的転帰の改善は示されていない (J-LOE 1²⁰²、J-LOE 2²⁰³、J-LOE 3²⁰⁴)。

脳出血のほとんどの症例では外科治療の有用性は不確実である (Class II b)。

神経症候の悪化した小脳出血、脳室圧迫による水頭症を

伴うか、たとえ伴わなくとも脳幹を圧迫する小脳出血は、可及的すみやかに血腫除去を考慮する (Class II a)。小脳出血による水頭症に対して脳室ドレナージのみを行うことは推奨されない (Class III)。また、30mlを超えるあるいは脳表から1cm以内のテント上脳出血に対しては、開頭血腫除去術を考慮してよい (Class II b)。テント上脳出血の発症4時間以内の血腫除去術により機能的転帰および生命転帰を改善する根拠は不十分で、再出血の危険性が増大するので注意する。

定位的あるいは内視鏡的な低侵襲の血腫除去の効果は、血栓溶解の有無にかかわらずその効果は不確実である (Class II b)。

意識レベルの低下を伴う水頭症の治療として、脳室ドレナージ術は理にかなっている (Class II a)。

脳室内出血へのrt-PA脳室内投与が合併症をきたすことは多くないが、この治療法の効果と安全性に関するエビデンスは十分でない (Class II b)。

Knowledge gaps (今後の課題)

脳出血の外科的治療は、現在に至るまでその有効性は確立してはいない。定位的手術あるいは内視鏡手術で脳への侵襲を最小限にして血腫を溶解したり脳室内血腫を排出する治療の研究が現在行われており、その結果が待たれる。

5) クモ膜下出血

破裂脳動脈瘤によるクモ膜下出血は、院外心停止や突然死の原因としても割合が高く、新しい治療法や知見が報告されているが、いまだ致死率が高く、神経学的後遺症も高率に存在する。

クモ膜下出血の再出血は、発症24時間以内に多く発生し、とくに発症早期に多い (J-LOE 3²⁰⁵) (J-LOE 3²⁰⁶)。このため発症直後はできるだけ安静を保ち、侵襲的な検査や処置は避けたほうがよいと指摘されている (J-LOE 3^{207,208})。

再出血予防のためには、十分な鎮痛と鎮静が必要であり、積極的に降圧薬を投与する (J-LOE 4^{209,210})。

破裂脳動脈瘤は、診断の遅れが転帰の悪化につながるため、迅速で的確な診断と専門医による治療が必要であり、入院時に状態のよい患者においては早期手術がよい結果となるが、もっともよい手術のタイミングについては、今後の検証を要すると思われる (J-LOE 1²¹¹)。

破裂脳動脈瘤に対する再出血予防処置としては、外科的治療 (開頭クリッピング術) あるいは脳血管内治療 (コイル塞栓術) を行う。いずれの治療を選択するかは個々の施設における環境と患者によって判断するべきであるが、開

一次救命処置
(BLS)

二次救命処置
(ALS)

小児の救命
(PBLs, PALS)

新生児の救命
(NCPR)

急性冠症候群
(ACS)

神経救急
(NR)

救急医療のための研究
(ET)

諸語

JCOPY <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。
複写される場合は、そのつど事前に、下記の許諾を得てください。

(社)出版者著作権管理機構

TEL.03-3513-6969 FAX.03-3513-6979 e-mail: info@jcopy.or.jp

JRC 蘇生ガイドライン 2010

定価 (本体価格 3,800 円+税)

2011年10月15日 第1版第1刷発行

監修 日本蘇生協議会・日本救急医療財団

発行者 岩井 壽夫

発行所 株式会社 へるす出版

〒164-0001 東京都中野区中野2-2-3

電話 (03)3384-8035(販売) (03)3384-8155(編集)

振替 00180-7-175971

印刷所 広研印刷株式会社

© 2011, Printed in Japan

(換印省略)

※本書の著作権はJRC(日本版)ガイドライン作成合同委員会(日本蘇生協議会、日本救急医療財団)に帰属します。

落丁本、乱丁本はお取り替えいたします。

ISBN 978-4-89269-739-5

Hyoid Bone Compression–Induced Repetitive Occlusion and Recanalization of the Internal Carotid Artery in a Patient With Ipsilateral Brain and Retinal Ischemia

A 61-YEAR-OLD MAN presented with aphasia and right hemiparesis. Severe stenosis of the left internal carotid artery (ICA) was found 2 years previously when he presented with left retinal arterial branch occlusion. Brain magnetic resonance angiography, carotid ultrasonography (US), and cerebral angiography confirmed that the stenosis had progressed to asymptomatic occlusion 1 year before admission (**Figure 1A**). Brain computed tomography revealed an ischemic lesion in the left basal ganglia (**Figure 2A**). However, the left

compression, suspected before surgery, was not observed, the operative procedure was changed from carotid endarterectomy to adhesiotomy from the circumferential tissues and patch formation of the left ICA. The hyoid bone removal was given up because of the technical difficulty. A pathological examination of the arterial wall tissue showed only fibrotic change. The left ICA remained patent after surgery. Antiplatelet therapy, started before surgery, was continued. The patient recovered without sequelae and was discharged on day 41.

COMMENT

This is the first article describing frequent occlusion and recanalization of a nonatherothrombotic ICA caused by the hyoid bone, confirmed by neuroimaging. To our knowledge, 2 articles^{1,2} have described stroke and/or transient ischemic attack in the presence of ICA compression by the hyoid bone, but neither identified a direct relationship between the ICA compression and ischemia. Carotid US and helical computed tomography were useful for diagnosis in our patient. Hyoid bone compression should be recognized as a rare cause of ICA stenosis.

Mayumi Mori, MD
Haruko Yamamoto, MD, PhD
Masatoshi Koga, MD, PhD
Hideki Okatsu, MD
Yuji Shono, MD
Kazunori Toyoda, MD, PhD
Kenji Fukuda, MD
Koji Iihara, MD, PhD
Naoaki Yamada, MD, PhD
Kazuo Minematsu, MD, PhD

Accepted for Publication: October 5, 2010.

Author Affiliations: Departments of

Cerebrovascular Medicine (Drs Mori, Yamamoto, Koga, Okatsu, Shono, Toyoda, and Minematsu), Cerebrovascular Surgery (Drs Fukuda and Iihara), and Radiology and Nuclear Medicine (Dr Yamada), National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan.

Correspondence: Dr Yamamoto, Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishirodai, Suita, Osaka 565-8565, Japan (harukoya@hsp.ncvc.go.jp).

Author Contributions: Study concept and design: Mori and Yamamoto. Acquisition of data: Mori, Koga, Shono, Fukuda, Yamada, and Minematsu. Analysis and interpretation of data: Mori, Yamamoto, Okatsu, Toyoda, and Iihara. Drafting of the manuscript: Mori, Yamamoto, and Yamada. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Yamamoto, Koga, Okatsu, Shono, Toyoda, Fukuda, Iihara, and Minematsu. Obtained funding: Minematsu. Administrative, technical, and material support: Mori, Yamamoto, Koga, Okatsu, Shono, Toyoda, Fukuda, Iihara, and Yamada. Study supervision: Minematsu.

Financial Disclosure: None reported.

Funding/Support: This study was supported by Grants-in-Aid (H21-Junkanki-Ippan-017; Dr Minematsu, Chief Investigator) from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

Online-Only Material: The video is available at <http://www.archneurology.com>.

REFERENCES

1. Abdelaziz OS, Ogilvy CS, Lev M. Is there a potential role for hyoid bone compression in pathogenesis of carotid artery stenosis? *Surg Neurol*. 1999; 51(6):650-653.
2. Köbel T, Holst J, Lindh M, Mätzsch T. Carotid artery entrapment by the hyoid bone. *J Vasc Surg*. 2008;48(4):1022-1024.



Video available online at www.archneurology.com

ICA images were confusing; brain magnetic resonance angiography on day 7 indicated left ICA recanalization, whereas carotid US immediately after magnetic resonance angiography showed ICA occlusion with an intraluminal thrombuslike entity (Figure 2B). Cerebral angiography showed recanalization with severe segmental stenosis on day 13 (Figure 1B); the occlusion revealed by magnetic resonance angiography on day 18 was recanalized according to carotid US 1 hour later. Carotid US on day 20 initially detected left ICA flow in the supine position that gradually diminished with an intraluminal thrombuslike entity appearing over a period of 20 minutes. Flow was suddenly visualized again after the patient sat up (video; <http://www.archneurology.com>). The left greater horn of the hyoid bone seemed to compress the narrowest segment of the ICA from behind (video), confirmed by helical computed tomography (Figure 1C). Because secondary atherosclerosis at the site of

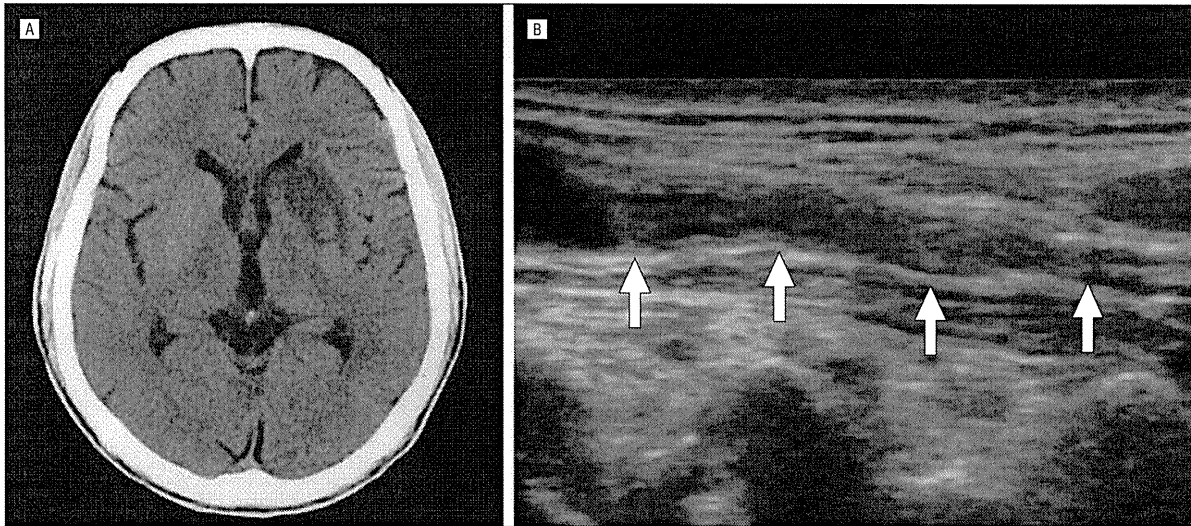


Figure 1. Imaging findings on admission. A, Brain computed tomography shows an ischemic lesion in the left basal ganglia. B, Carotid ultrasound shows a thrombuslike entity in left internal carotid artery.

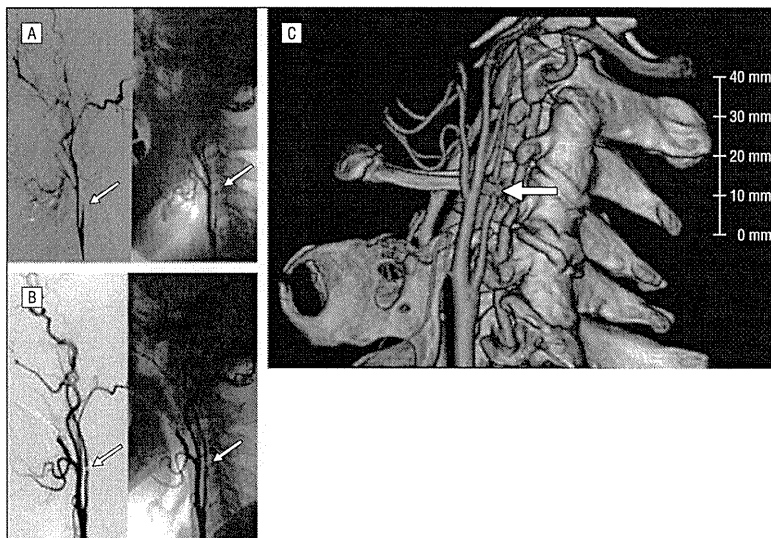


Figure 2. Imaging findings of the left internal carotid artery and hyoid bone. Cerebral angiography showed occlusion of the internal carotid artery 1 year before admission (A), recanalized, with severe segmental stenosis on day 13 (B). C, Helical computed tomography shows the greater horn of hyoid bone compressing the narrowest segment of the left internal carotid artery from behind.



特集 ■ 脳卒中の最新画像診断

プラーク診断の最前線

Plaque Imaging of Carotid Stenosis: An Update and Future Perspective

高崎 盛生¹⁾ 斎藤 こずえ²⁾ 福島 和人³⁾ 山田 直明³⁾
植田 初江⁴⁾ 飯原 弘二¹⁾

Morio Takasaki¹⁾, Kozue Saito²⁾, Kazuhito Fukushima³⁾, Naoaki Yamada³⁾
Hatsue Ishibashi-Ueda⁴⁾, Koji Iihara¹⁾

Abstract

Not only is the degree of stenosis important for optimal treatment of carotid stenosis, plaque characteristics, are also important factors to be considered. Various modalities of plaque imaging using ultrasound, magnetic resonance imaging (MRI), and positron emission tomography (PET) have been introduced to clinical practice recently. Here, we provide an overview of the recent progress of such modalities in relation to their clinical significance and future perspective.

Key words : plaque imaging, magnetic resonance imaging (MRI), ultrasound, positron emission tomography (PET), carotid stenosis

緒言

頸動脈狭窄症は、本邦において近年の高齢化社会や生活習慣の欧米化に伴い急増している動脈硬化性疾患の1つである。その治療法においては、NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)¹⁾, ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study)²⁾ など大規模な study に基づいて行われていることが多いが、最近はより安全、確実な治療方針を検討するうえで、プラーク診断の重要性が認識されている。本稿では、現在のプラーク診断の実際と臨床的意義について概説する。

I. プラーク診断の意義

頸動脈狭窄症による脳虚血イベント発生の機序には、プラーク破綻による塞栓性機序と、狭窄度の進行による

脳血流低下に伴う血行力学的機序とが考えられる。これらのうち、プラーク破綻についてはプラーク性状、すなわちその脆弱性評価が重要である。

また、頸動脈狭窄症における外科的治療としては内頸動脈内膜剝離術 (carotid endarterectomy) と頸動脈ステント留置術 (carotid artery stenting : CAS) とがある。CAS においては、vulnerable plaque を有する症例では塞栓性合併症が多いことが報告されていること³⁾ など、術前のプラーク診断による治療方針の検討は重要と考えられる。

現在のプラーク診断における主な modality には MRI, US (ultrasonography) が挙げられ、CT angiography (CTA) や PET (positron emission tomography) でもその評価が行われている。まずはじめにプラークの構成成分について述べ、以下それぞれの検査について概説する。

- 1) 国立循環器病研究センター脳神経外科 [〒565-8565 吹田市藤白台 5-7-1] Department of Neurosurgery, National Cerebral and Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita-city, Osaka 565-8565, Japan
- 2) 同 脳血管内科 Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center
- 3) 同 放射線科 Department of Radiology, National Cerebral and Cardiovascular Center
- 4) 同 臨床病理部 Department of Pathology, National Cerebral and Cardiovascular Center

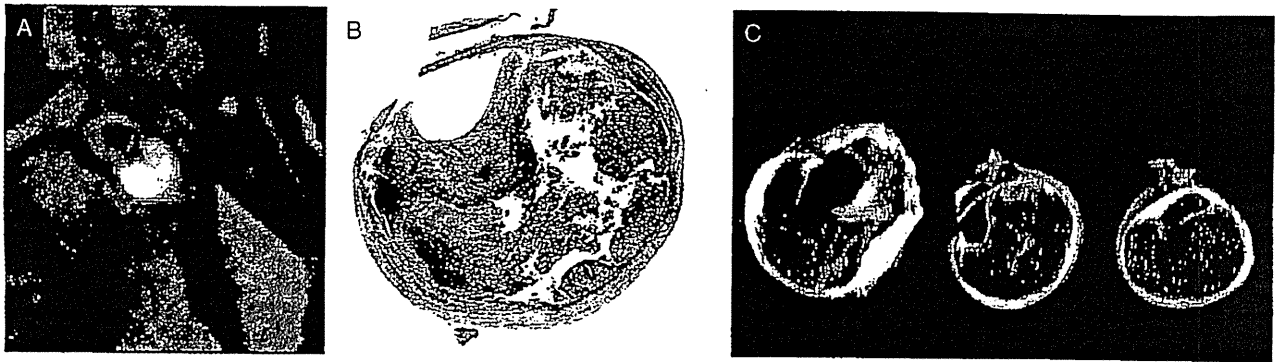


Fig. 1

A: MPRAGE: プラークは高信号を呈しており, 対 SCM 比は 3 であった。B: Masson trichrome 染色標本: プラークは脂質コアを多く含み出血性変化をきたしている。C: マクロ所見: プラーク内部に出血性変化を認める。

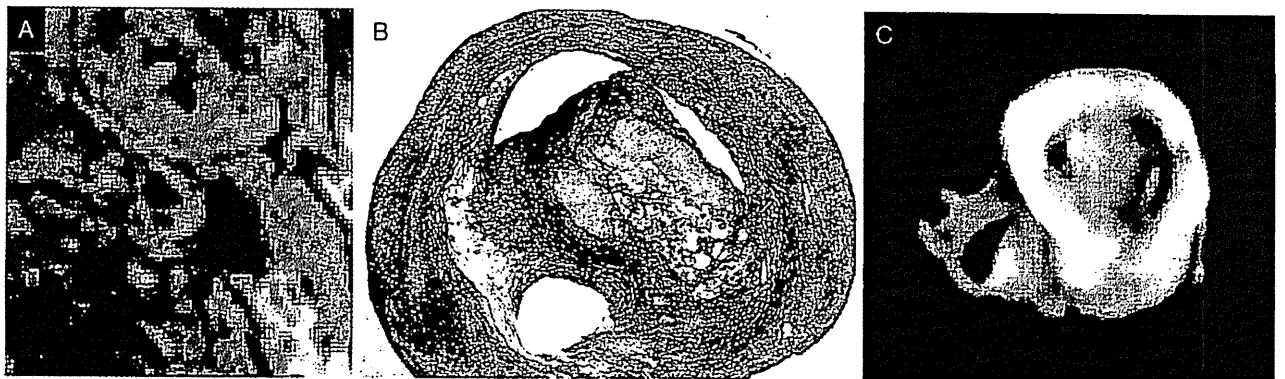


Fig. 2

A: MPRAGE: プラークは低信号を呈しており, 対 SCM 比は 1.17 倍であった。B: Masson trichrome 染色標本: 出血性変化はわずかであり, プラークは主に繊維組織となっている。C: マクロ所見: プラーク内部には出血性変化をほとんど認めない。

Table 1 MRI 信号度とプラーク組織

	T ₁ 強調画像 (MPRAGE)	T ₂ 強調画像
出血を伴う LRNC	高信号	等または軽度低信号
出血を伴わない LRNC	等～軽度高信号	等～軽度高信号
繊維性組織	等信号	等～軽度高信号
細胞外基質	等～低信号	高信号

LRNC: lipid rich necrotic core

II. プラークの構成成分

プラークの病理学的な特徴は米国心臓学会 (American Heart Association: AHA) により報告された分類が一般的に用いられる^{4,5)}。頸動脈プラークに関しては, AHA でいう高度病変 [type IV～VI: lipid rich necrotic core (LRNC), 繊維性組織, プラーク内出血, 石灰化病変] を診断することが重要と考えられる。また, vulner-

able plaque とは thin-cap fibroatheroma と同義であり, 病理学的には薄い線維性被膜, マクロファージなどの炎症細胞の被膜への浸潤を認め, プラーク内出血を伴う状態である。Vulnerable plaque はプラーク断裂をきたし血栓性脳梗塞のリスク因子と考えられている。

III. MRI

頸動脈 MRI の撮像法として, 血流信号を明るく描出する bright blood 法と黒く抑制して描出する black blood 法がある。前者では血管内腔の形態評価が可能であり, 線維性被膜や潰瘍形成の有無を評価するのに有用とされており⁶⁾, 後者では血管壁と内腔とのコントラストが明瞭化することにより, プラーク性状の評価に有用とされている。

当院では, MPRAGE (magnetization prepared rapid acquisition with gradient echo) というシーケンスを用いてプラーク性状評価を行っている。MPRAGE は

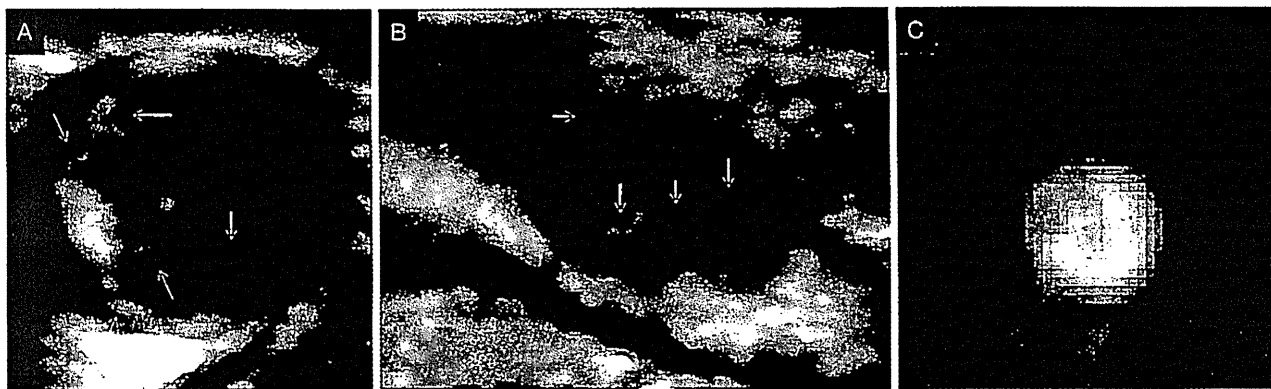


Fig. 3 ソナゾイド造影剤を用いた頸動脈エコー

MPRAGE (C) では高信号を呈するプラーク病変。

プラーク内にマイクロバブルの軌跡をキャプチャーにより再構築することで線状に描出することができ、新生血管の走行が確認された (A, B 図中矢印)。

Moody らの magnetic resonance direct thrombus imaging (MRDTI)⁷⁾ と同様の撮像法であり、血液信号がほぼ 0 になるように TI (inversion time) を設定して脂肪抑制を併用した T₁ 強調画像である。Yamada ら⁸⁾ によると出血を伴う LRNC は T₁ 強調画像で高信号、T₂ 強調画像では等信号または軽度低信号の傾向があり、出血を伴わない LRNC は T₁ 強調画像、T₂ 強調画像とも等信号から軽度高信号であった。粘液性の細胞外基質は T₁ 強調画像で等信号から低信号、T₂ 強調画像で著名な高信号を示す傾向があり、石灰化病変では T₁ 強調画像、T₂ 強調画像ともに低信号を示す傾向があった (Fig. 1, 2, Table 1)。また Hishikawa らは、MPRAGE で高信号を呈するプラークと組織学的特徴を検討しており、CEA 摘出標本でのプラーク内の necrotic core の占める割合と glycoprotein A で染色されるプラーク内出血のスコアとを比較した結果、MPRAGE 高信号を呈するプラークでは低信号プラークに比べ優位に necrotic core の占める割合が大きく、プラーク内出血の程度もより高度であったことを報告している⁹⁾。ほかの多くの論文でもプラーク内の出血性変化が T₁ 強調画像で高信号を呈することが報告されている¹⁰⁻¹²⁾ ことから、T₁ 強調画像、つまり MPRAGE で高信号を呈するプラーク病変は vulnerable plaque である可能性が高いことが考えられる。

Yamada らは MPRAGE において近傍の胸鎖乳突筋に対して 2 倍以上を呈するプラーク病変を高信号プラークとして狭窄度別に同側脳虚血症候の頻度との関連性を検討した⁹⁾。その結果、軽度狭窄群、中等度狭窄群、高度狭窄群のいずれにおいても高信号プラーク病変を有する症例は低信号プラーク病変群と比較して有意に脳虚血症候の頻度が高いことが判明した。またこの中で注目すべ

きは、軽度から中等度狭窄群における高信号プラーク病変と、高度狭窄群における低信号プラーク病変との間では脳虚血症候の頻度において有意差を認めなかったことである。つまり、軽度から中等度狭窄群においても高信号プラーク病変を有する症例は脳虚血症候をきたす risk が十分にあることを意味する。また血管撮影上軽度狭窄病変であっても、MPRAGE を撮像すると厚い高信号プラーク病変の存在が明らかになる症例などしばしば経験することであり、これらの結果からは従来の狭窄度のみでの外科手術適応では不十分であることが示唆される。また、CEA 後再狭窄と CEA 摘出標本の組織学的特徴との関連性について、脂質コアを多く含むいわゆる vulnerable plaque は再狭窄の risk を下げるという報告¹³⁾ がなされている。今までの MPRAGE と CEA 摘出標本との検討とも併せて考察すると、vulnerable plaque は CEA 術前の MPRAGE で高信号を呈すると考えられ、CEA 術後再狭窄をきたす risk とならない可能性が示唆される。これは逆に MPRAGE で低信号を呈するプラーク病変が CEA 術後に再狭窄を呈する risk factor となる可能性もあり、現在その関連性について検討を行っている。

IV. contrast-enhanced MRI

造影 MRI には通常ガドリニウム造影剤と ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO) が用いられている。ガドリニウム造影剤使用下の T₁ 強調画像では fibrous cap が造影され、necrotic core は造影されない。そのため fibrous cap の描出がより明瞭となり、fibrous cap の厚さをより正確に測定することが可能となる¹⁴⁾。

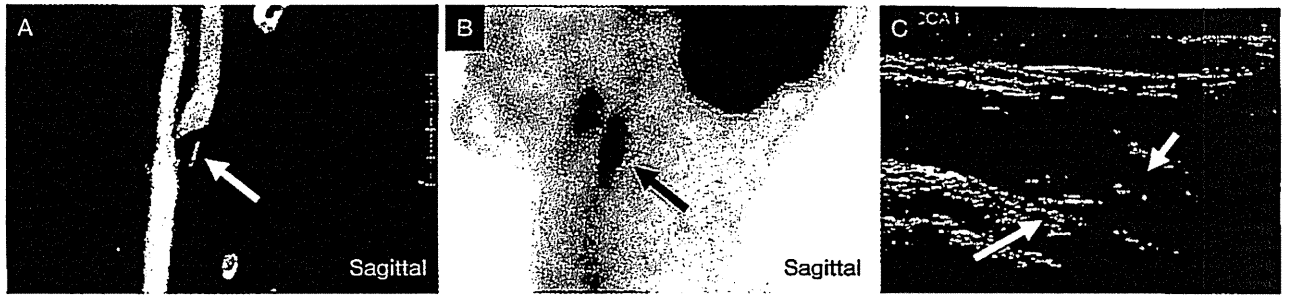
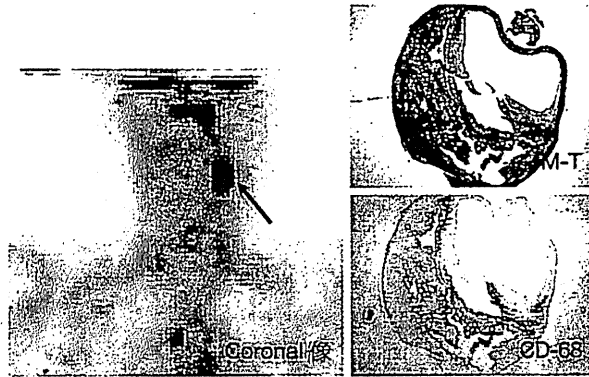


Fig. 4

CTA (A) にて矢印の部位に狭窄病変を認め、頸動脈エコー (C) では低輝度〜一部等輝度のプラーク病変となっており (C 矢印)、FDG-PET 像 (B) ではプラーク部位に FDG の集積を認めている (B 矢印)。

(A) 症候性 左内頸動脈狭窄症 (NASCET 80%)



(B) 症候性 右内頸動脈狭窄症 (NASCET 95%)

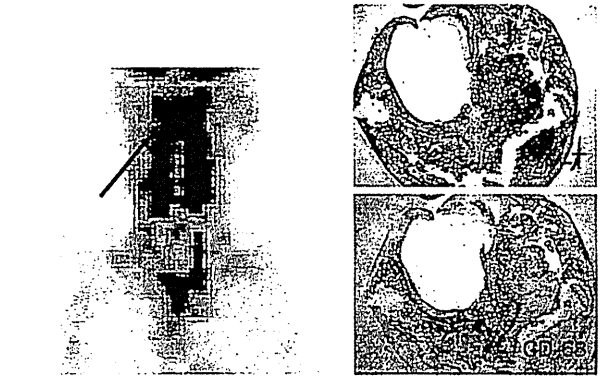


Fig. 5

双方とも症候性内頸動脈狭窄症であり、プラーク内出血を伴いマクロファージを多く発現しているが、(A) では FDG と集積を認めるのに対して (B) では FDG の集積は認めない (図中赤矢印)。M-T : Masson trichrome

また、ガドリニウム造影剤を用いた dynamic contrast-enhanced MRI を行い、プラーク内の新生血管を同定して炎症の程度を評価する報告もなされている¹⁵⁾。USPIO はデキストランによりコーティングされた iron oxide であり、マクロファージ上のデキストラン受容体を介してマクロファージ内に取り込まれる。Vulnerable plaque 内には多数の炎症細胞としてのマクロファージが存在していることから、この USPIO の取り込みの程度によりプラーク内の炎症の程度を評価する。実際には、高濃度の USPIO は T₂* 強調画像で低信号と描出される^{16,17)}。ただし取り込みが遅いことが欠点であり dynamic study はできず、薬物治療によるプラーク安定化の効果判定に使用されている¹⁸⁾。

V. US

頸動脈超音波では狭窄度の診断以外にプラーク性状の評価もエコー輝度により判別することができる^{19,20)}。2001 年に報告された tromsø study²⁰⁾ では 223 例の頸動

脈狭窄症を echolucent, predominantly echolucent, predominantly echogenic, echogenic の 4 群に分けて脳虚血イベントとの関連性を調査した。その結果、echolucent なプラークでは相対危険度が 4.6 (95% CI 1.1 to 18.9) と有意に risk factor となった。その後、2004 年に報告された the Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) study¹⁹⁾ では、エコー輝度の客観性を高めるため gray-scale median (GSM) を用いてプラーク輝度を算出し、CAS 周術期の脳梗塞発生頻度を比較検討している。GSM とは血管内腔の血液と外膜とをリファレンスとして B-mode 上の gray scale 値を補正してエコー輝度を数値化する方法である。その結果、脳梗塞発生率は GSM が 25 以下のプラークでは 7.1% であり、GSM が 25 より高いプラークでは 1.4% の脳梗塞となり、低輝度プラークにおいて有意に CAS 周術期脳梗塞発生率が高い結果となった。

また斎藤らは肝臓領域で用いられていたソナゾイド造影剤を用いてプラーク内新生血管の観察²⁶⁾を施行している (Fig. 3)。プラーク内新生血管は微小血管であり、

従来のカラードプラー法では描出が困難である。第2世代超音波造影剤であるソナゾイドは低音圧による共鳴で造影効果を得ることができ、流速の遅い微細な血管の描出も可能となっており、プラーク内の新生血管のリアルタイムでの測定が可能である。これにより不安定プラークにおける血管新生の有無などを評価することが可能となっており、頸動脈エコーによるプラーク性状診断のさらなる発展が期待される。

VI. CT imaging

CTではMRIでの評価のようなプラーク性状の診断については困難であると考えられる²¹⁾が、3D-CTAを用いた狭窄度やプラーク潰瘍形成の有無を調べるほか、石灰化病変の評価に有用である。最近では主に冠動脈領域で用いられていた Agatston calcium score を頸動脈プラーク病変での石灰化評価に用いた報告²²⁾もなされている。Agatston calcium score とは、1990年に Agatstonら²³⁾が報告した冠動脈における石灰化病変をCTを用いて定量したスコア方法である。これは病変部位を electron beam CTあるいはヘリカルCTで撮像し、CT値で130 Hounsfield unit (HU)以上を石灰化病変と定めて石灰化病変のROI (region of interest)を設定し、その中での最高CT値によって130~199 HU, 200~299 HU, 300~399 HU, 400 HU以上という4つのscalarに分けてそれぞれのsliceでpixel数と掛け合わせて算出する方法である。Calcium scoreが高ければ、動脈硬化性変化の進行をきたしていることが予想され、頸動脈狭窄症を全身脈管病の1つとして考えると、全身脈管のscoringを行い患者の全身の病態を把握することも重要と考えられる。

VII. Radionuclide imaging

FDG (fluorodeoxyglucose)-PETはプラーク内のマクロファージの取り込みに関係しており、プラーク内の炎症の程度を評価できると考えられている (Fig. 4)。実際に症候性症例のプラークにおいて、無症候性症例のプラークに対するFDGの取り込みが高かったという報告²⁴⁾や、エコー輝度とFDGの取り込みの程度を比較した報告ではエコー輝度が低いほど、つまりvulnerable plaqueであるほうがFDGの取り込みが高いことが述べられている²⁵⁾。ただし、マクロファージが多く発現する症候性病変でもFDGが集積しない病変が存在しており (Fig. 5)、スタチンなどの抗炎症作用を有する薬剤による

マクロファージ活動性の抑制の可能性なども考えられるため、診断的意義については慎重に考慮すべきとも考えられる。

まとめ

頸動脈狭窄症治療において、プラーク診断を行うことにより、従来の狭窄度のみの治療指針だけではなく、プラークのvulnerabilityの有無などプラーク性状をも含めた治療指針の検討が可能となった。今後も各種modalityを用いたプラーク診断により、内科治療の効果判定や、外科的加療の適応を検討していくことが重要である。課題としては、各modalityにおいて病理組織学的な検証が肝要であること、また、評価法の標準化が今後必要とされる。

文献

- 1) Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, Clagett GP, Barnes RW, et al: The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: surgical results in 1415 patients. *Stroke* 30: 1751-1758, 1999
- 2) Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 273: 1421-1428, 1995
- 3) Krapf H, Nägele T, Kastrup A, Bühring U, Grönewäller E, et al: Risk factors for periprocedural complications in carotid artery stenting without filter protection: A serial diffusion-weighted MRI study. *J Neurol* 253: 364-371, 2006
- 4) Sary HC, Chandler AB, Glagov S, Guiton JR, Insull W Jr, et al: A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 89: 2462-2478, 1994
- 5) Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, et al: A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15: 1512-1531, 1995
- 6) Hatsukami TS, Ross R, Polissar NL, Yuan C: Visualization of fibrous cap thickness and rupture in human atherosclerotic carotid plaque *in vivo* with high-resolution magnetic resonance imaging. *Circulation* 102: 959-964, 2000
- 7) Moody AR, Murphy RE, Morgan PS, Martel AL, Delay GS, et al: Characterization of complicated car-

- otid plaque with magnetic resonance direct thrombus imaging in patients with cerebral ischemia. *Circulation* 107: 3047-3052, 2003
- 8) Yamada N, Higashi M, Otsubo R, Sakuma T, Oyama N, et al: Association between signal hyperintensity on T₁-weighted MR imaging of carotid plaques and ipsilateral ischemic events. *AJNR Am J Neuroradiol* 28: 287-292, 2007
 - 9) Hishikawa T, Iihara K, Yamada N, Ishibashi-Ueda H, Miyamoto S: Assessment of necrotic core with intraplaque hemorrhage in atherosclerotic carotid artery plaque by MR imaging with 3D gradient-echo sequence in patients with high-grade stenosis. *Clinical article. J Neurosurg* 113: 890-896, 2010
 - 10) Yuan C, Mitsumori LM, Ferguson MS, et al: *In vivo* accuracy of multispectral magnetic resonance imaging for identifying lipid-rich necrotic cores and intraplaque hemorrhage in advanced human carotid plaques. *Circulation* 104: 2051-2056, 2001
 - 11) Rogers WJ, Prichard JW, Hu YL, Olson PR, Benckart DH, et al: Characterization of signal properties in atherosclerotic plaque components by intravascular MRI. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20: 1824-1830, 2000
 - 12) Chu B, Kampschulte A, Ferguson MS, Kerwin WS, Yarnykh VL, et al: Hemorrhage in the atherosclerotic carotid plaque: a high-resolution MRI study. *Stroke* 35: 1079-1084, 2004
 - 13) Hellings WE, Moll FL, De Vries JP, Ackerstaff RG, Seldenrijk KA, et al: Atherosclerotic plaque composition and occurrence of restenosis after carotid endarterectomy. *JAMA* 299: 547-554, 2008
 - 14) Cai J, Hatsukami TS, Ferguson MS, Chu B, Underhill H, et al: *In vivo* quantitative measurement of intact fibrous cap and lipid-rich necrotic core size in atherosclerotic carotid plaque: comparison of high-resolution, contrast-enhanced magnetic resonance imaging and histology. *Circulation* 112: 3437-3444, 2005
 - 15) Kerwin WS, O'Brien KD, Ferguson MS, Polissar N, Hatsukami TS, et al: Inflammation in carotid atherosclerotic plaque: a dynamic contrast-enhanced MR imaging study. *Radiology* 241: 459-468, 2006
 - 16) Trivedi RA, JM UK-I, Graves MJ, Cross JJ, Horsley J, et al: *In vivo* detection of macrophages in human carotid atheroma: temporal dependence of ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide-enhanced MRI. *Stroke* 35: 1631-1635, 2004
 - 17) Trivedi RA, Mallawarachi C, U-King-Im JM, Graves MJ, Horsley J, et al: Identifying inflamed carotid plaques using *in vivo* USPIO-enhanced MR imaging to label plaque macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26: 1601-1606, 2006
 - 18) Tang TY, Howarth SP, Miller SR, Graves MJ, Patterson AJ, et al: The ATHEROMA (Atorvastatin Therapy: Effects on Reduction of Macrophage Activity) Study. Evaluation using ultrasmall superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging in carotid disease. *J Am Coll Cardiol* 53: 2039-2050, 2009
 - 19) Biasi GM, Froio A, Diethrich EB, Peleo G, Galimberti S, et al: Carotid plaque echolucency increases the risk of stroke in carotid stenting: the Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke (ICAROS) study. *Circulation* 110: 756-762, 2004
 - 20) Mathiesen EB, Bønaa KH, Joakimsen O: Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid stenosis: the tromsø study. *Circulation* 103: 2171-2175, 2001
 - 21) Walker LJ, Ismail A, McMeekin W, Lambert D, Mendelow AD, et al: Computed tomography angiography for the evaluation of carotid atherosclerotic plaque: correlation with histopathology of endarterectomy specimens. *Stroke* 33: 977-981, 2002
 - 22) Katano H, Yamada K: Analysis of calcium in carotid plaques with Agatston scores for appropriate selection of surgical intervention. *Stroke* 38: 3040-3044, 2007
 - 23) Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, et al: Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 15: 827-832, 1990
 - 24) Rudd JH, Warburton EA, Fryer TD, et al: Imaging atherosclerotic plaque inflammation with [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Circulation* 105: 2708-2711, 2002
 - 25) Graebe M, Pedersen SF, Hojgaard L, Kjaer A, Silleesen H: 18FDG PET and ultrasound echolucency in carotid artery plaques. *JACC Cardiovasc Imaging* 3: 289-295, 2010
 - 26) 斎藤こずえ, 平井都始子, 大石 元, 上野 聡: ソナゾイド造影頸動脈超音波検査による頸動脈プラーク内新生血管観察. *Neurosonology* 21: 176-182, 2008

頸動脈狭窄症のプラーク診断に基づく内膜剥離術と ステント留置術の治療適応

7

福田健治 飯原弘二

FUKUDA Kenji, IHARA Koji/国立循環器病研究センター脳神経外科

頸動脈狭窄症における外科治療には、頸動脈内膜剥離術(CEA)と頸動脈ステント留置術(CAS)がある。本邦においては2009年脳卒中治療ガイドラインにより、その適応は主に狭窄度に基づき定められている。近年、プラーク診断はさまざまな modality によりなされているが、まだプラーク診断により頸動脈狭窄症の治療適応が決まるような高いエビデンスは存在しない。本稿ではプラーク診断を中心に、CEAとCASの治療適応と今後の展望も含め紹介する。

はじめに

頸動脈狭窄症に対する外科治療は、頸動脈内膜剥離術(carotid endarterectomy; CEA)と頸動脈ステント留置術(carotid artery stenting; CAS)がある。CEAは1950年代から行われており、歴史も古く確立された手技である。また、過去のいくつかの大規模臨床試験により、その有効性が確立されている^{1,6)}。一方、CASは1990年代から行われ始めた比較的新しい手技であるが、2004年に発表されたSAPPHIRE(Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) trial⁷⁾で、CEAの高危険群に対するCASの有用性が証明され、広く普及するようになった。これらの手術の適応は基本的に狭窄度によって規定され、プラーク診断による手術適応は定められていない。

現在、プラーク診断はさまざまな

modalityによってなされており、虚血性脳卒中や周術期合併症の発生に影響を与えるプラーク性状、いわゆる不安定プラークが重要視されてきている。本稿では、本邦におけるCEAとCASの手術適応の現状と、プラーク診断の実際と臨床的意義、およびプラーク診断に基づくCEAとCASの今後の展望について概説する。

CEAとCASの治療適応

2009年に「脳卒中治療ガイドライン2009」が発行された⁸⁾。2004年に本邦初の脳卒中ガイドラインが発刊されて以来、5年ぶりの改訂であった。CEAとCASの治療適応を表1にまとめた。CEAの適応に関しては、欧米から発表された代表的なランダム化比較試験(randomized controlled trial; RCT)であるNASCET(North American Symptomatic Carotid Endarterectomy

Key words

頸動脈狭窄症
頸動脈内膜剥離術(CEA)
頸動脈ステント留置術(CAS)
プラーク診断

Trial)¹²⁾、ECST (European Carotid Surgery Trial)¹³⁾、ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study)³⁾、ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial)¹⁴⁾の結果に基づき決定された。その適応は、主に狭窄度と症候の有無、周術期合併症によって規定されており、2004年のガイドラインとほぼ同様であるが、症候性軽度狭窄、また無症候性中等度、軽度狭窄病変で、「頸動脈プラークの不安定化と潰瘍形成が認められる場合」という

表現が加えられた。高いエビデンスレベルの報告はないが、多くの報告から不安定プラークが頸動脈病変において重要視されてきている証拠である。

CASの適応に関しては、2000年代にCEAとCASについてのいくつかのRCTが発表された。2004年のSAPPHIREで無症候性80%以上、症候性50%以上の症例で、表2に示すCEA高リスク群におけるCASの非劣性が証明され、2004年のガイドラインではグレードC1「行うことを考慮

しても良いが、十分な科学的根拠がない」から、CEA高リスク群に対してグレードB「行うよう勧められる」手術となった。ただし、CEAの通常リスク群との比較においては、2006年に発表されたSPACE (Stent-Supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery versus Endarterectomy)¹⁵⁾、EVA-3S (Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients With Symptomatic Severe Carotid Stenosis)¹⁶⁾の結果から、CASの非劣性は証明できず、グレードC1のままである。2010年に相次いで発表されたICSS (International Carotid Stenting Study)¹⁷⁾とCREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial)¹⁸⁾は相反する結果であった。ICSSは50%以上の症候性頸動脈狭窄症において脳卒中、死亡、手技による心筋梗塞のうち、いずれもCASがCEAに比べて劣っていた。CRESTは脳血管造影で50%以上の症候性頸動脈狭窄症もしくは60%以上の無症候性頸動脈狭窄症において、一次エンドポイント(周術期の死亡、脳卒中、心筋梗塞および4年間の同側脳卒中)はCEAとCASで有意差はなかった。ただし周術期脳卒中はCASで多く、心筋梗塞はCEAで多く認めた。また、周術期脳卒中におけるmajor strokeではCEAとCASで有意差はなかった(表3)。周術期以降の同側脳卒中はCAS 2.0%、CEA 2.4%で有意差はなかった。なお、CRESTではRCT参加施設にlead-in phaseが設けられ、CASの治療水準が一定以上

表1 脳卒中ガイドラインにおけるCEAとCASの適応

CEA : carotid endarterectomy

1. 症候性頸動脈高度狭窄(>70%、NASCET法)では、抗血小板療法を含む最良の内科的治療に加えて、手術および周術期管理に熟達した術者と施設においてCEAを行うことが推奨される(グレードA)。
2. 症候性頸動脈中等度狭窄では、同様の条件においてCEAを行うことが推奨される(グレードB)。
3. 無症候性頸動脈高度狭窄では、同様の条件においてCEAを行うことが推奨される(グレードB)。
4. 症候性頸動脈軽度狭窄あるいは無症候性中等度ないし軽度狭窄において、頸動脈プラークの不安定化や潰瘍形成が認められる場合は、CEAを行うことは考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない(グレードC1)。

CAS : carotid artery stenting

1. CEAの危険因子を持つ症例に対して、CASを行うことが奨められる(グレードB)。
2. CEAの危険因子を持たない症例においては、CASを行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない(グレードC1)。

表2 CEA危険因子(SAPPHIRE studyでの規定)

1. 心臓疾患(うっ血性心不全、冠動脈疾患、開胸手術が必要、など)
2. 重篤な呼吸器疾患
3. 対側頸動脈閉塞
4. 対側喉頭神経麻痺
5. 頸部直達手術、または頸部放射線治療の既往
6. CEA後再狭窄
7. 80歳以上の高齢者

表3 CRESTの主な結果

	CAS(n=1,262)	CEA(n=1,240)	p値
	患者数(%±SE)		
周術期脳卒中	52(4.1±0.6)	29(2.3±0.4)	0.01
major stroke	11(0.9±0.3)	8(0.6±0.2)	0.52
minor stroke	41(3.2±0.5)	21(1.7±0.4)	0.01
心筋梗塞	12(1.1±0.3)	28(2.3±0.4)	0.03
一次エンドポイント	85(7.2±0.8)	76(6.8±0.8)	0.51

一次エンドポイント：周術期脳卒中、心筋梗塞、死亡、および4年間の再発脳卒中。P値は12%より引用

に保たれたことがCASの治療成績が良かった理由のひとつと思われる。

CEAとCASの適応に関しては、今後も議論が続くものと思われる。また、CEAとCASの適応にプラーク診断がより関わっていくと思われるが、問題点として、プラーク診断には多様なmodalityがあり、標準化がなされていない点である。2009年のガイドラインでは頸動脈プラークの不安定化の定義は記載されておらず、各施設の主観的な評価に任されているのが現状である。

頸動脈狭窄症における プラーク診断

頸動脈狭窄症におけるプラーク診断には、虚血性脳卒中の原因となる不安定プラークを発見し、治療法を決定するために、さまざまなmodalityを用いて行われる臨床的プラーク診断と、その基礎となる病理学的なvulnerabilityを評価する病理学的プラーク診断がある。病理学的なvulnerable plaqueは大きなプラーク容量、薄い線維性被膜、大きな脂質コア、マクロファージ

などの炎症性細胞の浸潤、新生血管の増生を特徴とする¹⁴⁾。臨床的プラーク診断は、主に超音波検査、magnetic resonance imaging(MRI)、computed tomography(CT)、positron emission tomography(PET)、脳血管造影によって行われる。

冠動脈領域においては、1995年にFalkら¹⁵⁾が心筋梗塞や不安定狭心症などの急性冠症候群の多くが50%以下の狭窄度であり、不安定プラークを基礎として、プラーク断裂とそれに伴う血栓形成により発症すると報告して以来、狭窄度と同様にプラーク性状が重要視されてきた。一方、頸動脈領域においても、狭窄度のみならず、不安定プラークが虚血性脳卒中の発生に重要であることが近年理解されてきている。頸動脈は冠動脈と比較して血管径が大きいので、プラーク断裂は頸動脈内腔の狭窄や閉塞を引き起こすだけでなく、無症候性に修復される場合や、血栓を形成し、血栓塞栓性の脳梗塞やTIA(transient ischemic attack)を引き起こす。実際、頸動脈狭窄症におけるTIA後の早期再発は狭窄度とは関連がないことが報告されており¹⁶⁾、こ

れは不安定プラークが狭窄度と同様に虚血性脳卒中の重要な要因のひとつであることを示唆している。以下、臨床的プラーク診断の特徴を概説する。

1. 脳血管造影

脳血管造影は狭窄度、狭窄部の形状のみならず、脳血管動態を把握でき、以前は頸動脈狭窄病変の診断に欠かすことのできない検査であった。ただし、侵襲的であり、プラークそのものの評価ができないことから、近年はほかのmodalityで代用されることが多くなっている。プラーク形状診断によって、不整形な病変や潰瘍の存在は脳卒中のリスクを高めることがわかっている¹⁶⁾。

2. 超音波検査

簡便性、非侵襲性、経済性、ならびにリアルタイムでの検査が可能であるという即時性に優れ、頸動脈病変の診断において最も広く用いられている。プラーク診断においては、輝度分布を均質(homogeneous)、不均質(heterogeneous)に二分し、エコー輝度を低(low echo, hypo echo, echolucent)、等(iso echo)、高(hyper echo)に三分し、これらを組み合わせて診断される。低輝度エコーは粥腫内出血や脂質分を、高輝度エコーは線維成分や石灰化を反映する。AbuRahmaら¹⁸⁾は、2,460例の頸動脈狭窄症を対象として、heterogeneousなプラーク群は脳卒中発生率が50%以上の頸動脈狭窄群に比較して有意に高く、狭窄度と同様にプラーク診断が重要であることを述べている。

また、Mathiesenら¹⁸⁾は223例の頸動脈狭窄症患者を対象として、echolucent plaqueは狭窄度や心血管危険因子と独立した脳卒中発生の危険因子であると論じている。ほかに、経頭蓋ドップラー超音波検査においては直接的なプラーク評価ではないが、高度狭窄病変におけるCEAの摘出標本でのプラークの潰瘍や血栓形成は術前の経頭蓋ドップラーでの微小血栓と相関することが報告されており、間接的な不安定プラークの診断に有用である²⁰⁾。超音波検査は客観性に乏しい検査であるが、定量的な評価方法として、gray-scale median(GSM)²¹⁾やintegrated backscatter(IFS)²²⁾が報告されている。

3. MRI

MRIは非侵襲的で、高い組織コントラスト、空間分解能を有しており、良好なプラークの組織学的評価が可能であるため、現在最も有用なplaque imaging toolである。プラーク診断方法としては、代表的なものとして、数種類の撮像を組み合わせるmulti-contrast MRIであるblack blood法²³⁾とsingle-contrast MRIであるMPRAGE(magnetization prepared rapid acquisition with gradient echo)法²⁴⁾が挙げられる。前者はT1強調画像、T2強調画像、プロトン密度強調画像、3D time-of-flight画像を用いて複合的なプラーク評価が行われる。細かなプラーク診断が可能であるが、撮像や判定に時間がかかり、一般的に普及するに至っていない。後者はgradient echo法による三次元高速T1強調画像を用

いて血流抑制と脂肪抑制を併用することで不安定プラークを検出する方法である。MRIの信号は相対評価であり、信号パターンは同側胸鎖乳突筋の信号と比較して表される。MPRAGE法の利点は、single-contrast MRIであることから、診断が簡便であり、撮像時間も短い点である。

MPRAGE法のプラーク診断はMoodyら²⁵⁾が初めて行った。彼らはDTI(direct thrombus imaging)という呼び方をしており、頸動脈狭窄病変における高信号プラークが血栓を表し、高信号プラークと虚血性脳卒中との関連を報告した。また、高信号プラークはAmerican Heart Association(AHA)分類の複雑粥腫(TypeIV)に相当することを示した。Yamadaら²⁶⁾の報告では、高信号プラークの定義を胸鎖乳突筋との信号強度の2倍以上と定義しており、MPRAGEでの高信号プラークは、低信号プラークと比較して脳卒中発生率が有意に高かった。さらに特徴

的なこととして、その頻度の差は中等度狭窄で最も高かった。また、Hishikawaら²⁷⁾は、CEAを行った摘出標本の組織学的評価とMPRAGEの関係を報告している。不安定プラークであるnecrotic core(壊死性コア)やintraplaque hemorrhage(プラーク内出血)はMPRAGEが高信号の病変で有意に高かった。これは組織学的な不安定プラークを術前にMPRAGEが証明できたことを意味する(図1)。ほかにも、高分解能MRIによる線維性被膜の評価が行われるなど、MRIは今後の展望が最も期待できる分野である。ただし、さまざまな撮像法、撮像条件があり、1.5 Tesla、3 Teslaの違い、撮影機種の違いなども考慮すると、その標準化には困難が予想される。

4. CT

狭窄度、狭窄部の形態、高位診断の評価に有用であり、周囲との解剖学的位置関係を三次元表示できることから

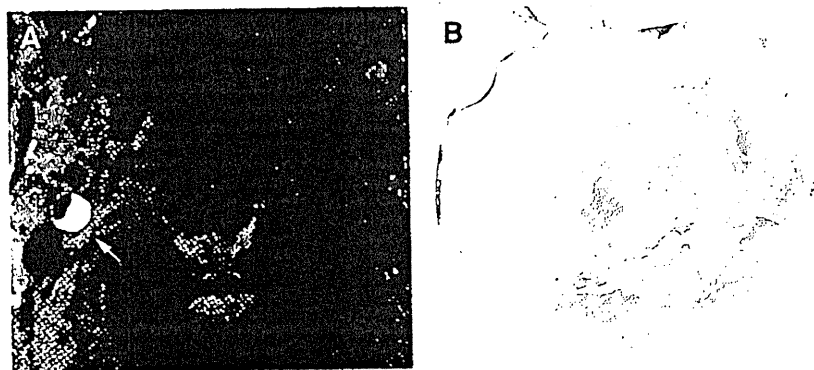


図1 MRI MPRAGE法(A)と病理所見(B)の比較
MPRAGEが高信号を示す部位は、病理所見で粥腫コアおよびプラーク内出血を呈している

も、手術を行うに当たっては脳血管造影に代わる非常に有用な modality である。プラーク診断に関しては主に石灰化の評価がなされ、全周性石灰化病変はCASに不向きであるため、CASかCEAかの治療選択において重要である。また、石灰化はプラークの安定化を示唆するという報告がある⁵⁾。

PET

FDG-PETはプラーク内のマクロファージの取り込み、つまりプラークの炎症に相関する⁶⁾。ただし、解像度の問題や保険適応外の検査であることから、一般に普及していない。

プラーク診断に基づく CEAとCASの展望

CEAは1950年代から行われており、その手技は施設間でのわずかな違いはあるものの、おおむね確立された手技であり、近年のCASとの大規模臨床試験からも、その有効性は立証されている。CEAは直接プラークを摘出する手技であるため、CEAでプラーク性状が問題となるのは、基本的に病変が露出されるまでの剥離の際や、シャント挿入時のdistal embolism(遠位塞栓)である。一方、CASに関しては、プラークを押し潰す血管内治療であるため、全手技中における血栓塞栓症が問題となる。Schnaudigelら⁷⁾は、32試験でのCEA 754例とCAS 1,363例を対象とした新規梗塞病変の発生に関するsystematic reviewを行っているが、CASの新規梗塞は37%であり、

CEAの10%と比較し有意に高かった。プラーク性状の比較はされていないものの、CAS群の新規梗塞はCEA群の3.7倍であり、不安定プラークではさらにその割合が高くなる可能性があると思われる。2004年にBiasiら⁸⁾が行った418例のCAS症例を対象としたICAROS(The Imaging in Carotid Angioplasty and Risk of Stroke) studyでは、プラーク硬度と周術期脳虚血合併症の発生頻度が検討された。脳虚血合併症の頻度は、GSMが25以上のecholucent plaqueの虚血性合併症が7.1%で、25以下の1.5%と比較して有意に高く、echolucent plaqueはCASにおける危険因子であった。Sakamotoら⁹⁾のblack blood MRIを用いた報告では、CAS 30例において、不安定プラークはslow flow phenomenonと相関しており、不安定プラークはCASにおける血栓塞栓症の危険因子であった。また、柏木ら¹⁰⁾は病変長が25mm以上でT1高信号の病変が有意に塞栓症が多かったと報告している。今後、CASの普及に伴い、さまざまなmodalityからの不安定プラークにおけるCASの成績が報告されると思われる。

また、CASでは、手技中の血栓塞栓症を防止するためのEPD(embolic protection device)やステントデザインが重要である。CEAの通常危険群を対象としたCEAとCASのRCTでは、SPACE、EVA-3SともにCEAに対してCASの有効性は示されなかったが、問題点のひとつとしてSPACEではEPDの使用は27%のみであったこと、EVA-3Sにおいては試験当初

はEPD非使用を認めており、途中経過でEPD使用群の脳卒中が8.6%に対して、非使用群が26.7%という結果から、試験を一時中止し、EPDの使用を推奨する事態となったことが挙げられている。Kastrupら¹¹⁾は1990年から2002年までの論文から、CAS 2,537例のreviewを行った。EPDを使用したものは使用していないものと比較して30日以内の死亡および脳卒中がいずれも有意に低く、EPDの必要性を論じている。CRESTにおける周術期のmajor strokeがCEAと差がなかったのは、CAS群において、EPDの使用が必須であったことが理由のひとつと考えられる。プロテクション法には、総頸動脈と外頸動脈を遮断し、内頸動脈の血流を停滞または逆流させるproximal protectionと、内頸動脈を遮断するdistal protectionがある。Distal protectionにはballoon typeとfilter typeがある。Filter typeのものは順行性血流を維持しつつ手技を行える利点があるが、欠点としてはfilterと血管壁の間をdebrisがすり抜けたり、filterの孔より小さなdebrisや油分に富んだプラークを捕捉できないことが挙げられる。一方、balloon typeはinflationにより血流を完全に止めることからdebrisを捕捉できるが、それを完全に回収できないことと、血流遮断による術中脳虚血が懸念される。Proximal protectionは内頸動脈の血流を停滞、逆流させることでdistal embolismを防止するシステムである。本邦では現在のところoff labelでの使用に限られる。現在、本邦で認

可されているEPDは、filter typeであるAngioguard XP[®], FilterWire EZ[®]だけである。ステントの種類に関してはopen-cell typeとclosed-cell typeがある。本邦で認可されているものは前者がPRECISE[®], 後者がWallstent[®]である。Open-cell typeのステントはradial forceが強く、屈曲病変にも優れている半面、網目が広く、strutがぶつことでのデバイス通過時や回収時に引っかかる場合があることが知られている。Closed-cell typeのステントの特徴はその反対である。SPACEのサブ解析でclosed-cell typeのステントの方が30日以内の脳卒中および死亡が有意に低かったと報告している⁶⁾。ただし、CASにおける不安定プラークに対するエビデンスの高いEPD、ステントの報告はなく、現時点ではプラークの種類によるEPD、ステントの選択はされていない。今後、プラーク性状に応じた選択方法の報告や、さらなるEPDやステントの開発による血栓性合併症率の低下が期待される。

おわりに

現在、頸動脈狭窄症に対する治療適応が変革を迎えている時期である。CASのデバイスの発展が急速に進んでおり、また、近年の抗血小板薬やスタチンなどの内科治療の発展により、これまで述べられてきた以上の脳卒中抑制効果が期待されている。今後の頸動脈狭窄症においては、狭窄度とプラーク診断およびさまざまな患者背景に基づき、CEAかCASかの外科治療の

みならず、最良の内科治療もふまえ、どの治療を行っていくかの選択が重要になってくると思われる。

●文献

- 1) NASCET Collaborative Group : N Engl J Med 325 : 445-453, 1991
- 2) Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M et al : N Engl J Med 339 : 1415-1425, 1998
- 3) ECST Collaborative Group : Lancet 337 : 1235-1243, 1991
- 4) ECST Collaborative Group : Lancet 351 : 1379-1387, 1998
- 5) Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study : JAMA 273 : 1421-1428, 1995
- 6) Halliday A, Mansfield A, Marro J et al : MRC ACST Collaborative Group : Lancet 363 : 1491-1502, 2004
- 7) Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE et al : Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators : N Engl J Med 351 : 1493-1501, 2004
- 8) 篠原幸人, 小川 彰, 鈴木則宏ほか : 脳卒中合同ガイドライン委員会 編 : 脳卒中ガイドライン 2009. pp123-124
- 9) SPACE Collaborative Group : Ringleb PA, Allenberg J, Brückmann H et al : Lancet 368 : 1239-1247, 2006
- 10) Mas JL, Chatellier G, Beyssen B et al : EVA-3 S Investigators : N Engl J Med 355 : 1660-1671, 2006
- 11) International Carotid Stenting Study Investigators : Ederle J, Dobson J, Featherstone RL et al : Lancet 375 : 985-997, 2010
- 12) Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G et al : CREST Investigators : N Engl J Med 363 : 11-23, 2010
- 13) Shah PK : J Am Coll Cardiol 41 (4 Suppl S) : 15 S-22 S, 2003
- 14) Falk E, Shah PK, Fuster V : Circulation 92 : 657-671, 1995
- 15) Eliasziw M, Kennedy J, Hill MD et al : NASCET Group : CMAJ 170 : 1105-1109, 2004
- 16) Rothwell PM, Gibson R, Warlow CP : Stroke 31 : 615-621, 2000
- 17) Eliasziw M, Streifler JY, Fox AJ et al : Stroke 25 : 304-308, 1994
- 18) AbuRahma AF, Wulu JT Jr, Crotty B : Stroke 33 : 1772-1775, 2002
- 19) Mathiesen EB, Bonna KH, Joakimsen O : Circulation 103 : 2171-2175, 2001
- 20) Sitzer M, Müller W, Siebler M et al : Stroke 26 : 1231-1233, 1995
- 21) Biasi GM, Froio A, Diethrich EB et al : Circulation 110 : 756-762, 2004
- 22) Yamada K, Kawasaki M, Yoshimura S et al : Atherosclerosis 208 : 161-166, 2010
- 23) Yoshida K, Narumi O, Chin M et al : AJNR Am J Neuroradiol 29 : 868-874, 2008
- 24) Yamada N, Higashi M, Otsubo R et al : AJNR Am J Neuroradiol 28 : 287-292, 2007
- 25) Moody AR, Murphy RE, Morgan PS et al : Circulation 107 : 3047-3052, 2003
- 26) Hishikawa T, Iihara K, Yamada N et al : J Neurosurg 113 : 890-896, 2010
- 27) Nandalur KR, Hardie AD, Raghavan P et al : Stroke 38 : 935-940, 2007
- 28) Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG et al : J Am Coll Cardiol 48 : 1818-1824, 2006
- 29) Schnaudigel S, Gröschel K, Pilgram SM, Kastrup A : Stroke 39 : 1911-1919, 2008
- 30) Sakamoto M, Taoka T, Nakagawa H et al : Neuroradiology 52 : 275-283, 2010
- 31) 柏木淳之, 清末 一路, 中原一郎ほか : JNET 2 : 179-187, 2008
- 32) Kastrup A, Gröschel K, Krapf H et al : Stroke 34 : 813-819, 2003
- 33) Jansen O, Fiehler J, Hartmann M, Brückmann H : Stroke 40 : 841-846, 2009

脳梗塞

福田 健治
飯原 弘二

どのような病気なのでしょう

突然もしくは緩徐に脳血管がつまり、意識障害や運動・感覚麻痺、言語障害などの異常な神経症状をきたします。

血管が詰まる原因の多くは高血圧、脂質異常症、糖尿病などによる動脈硬化や、不整脈などの心疾患です。

現在、脳卒中は国内死因の第3位であり、その60%を脳梗塞が占めている。また、要介護になった原因疾患の30%が脳卒中で第1位である。

脳梗塞は、臨床的カテゴリーから、①脳内小動脈病変が原因のラクナ梗塞、②頸部～頭蓋内の比較的大きな動脈のアテローム硬化性病変(プラーク)が原因のアテローム血栓性脳梗塞、③不整脈などの心疾患からの心原性脳塞栓症、④その他、に分類される。【脳卒中データバンク2009】ではアテローム血栓性脳梗塞33.9%、ラクナ梗塞31.9%、心原性脳塞栓症27.0%、その他の脳梗塞7.2%であった。アテローム血栓性脳梗塞は、機序により①血栓性：プラークやその破綻、プラーク内出血によって生じた血栓による、②塞栓性：プラークに生じた血栓が、栓子として末梢血管を閉塞させる、③血行力学性：主幹動脈の高度狭窄や閉塞による末梢循環不全による、に分類される。脳梗塞の基礎疾患としては、高血圧63.3%、糖尿病27.1%、高脂血症28.2%と報告されている。心原性脳塞栓症の原因としては、弁膜症を伴わない非弁膜症性心房細動が半数以上を占める。また、最近では

若年者脳梗塞の原因として脳動脈解離が発見される機会が増えている。

発症様式としては、アテローム血栓性脳梗塞は一過性脳虚血発作(transient ischemic attack：TIA)が先行したり、階段状に進行することが多い。心原性脳塞栓症は活動時に突然発症することが多い。症状は脳梗塞の部位によってさまざまであり、代表的なものとして意識障害、運動・感覚麻痺、構音障害、嚥下障害、失語、失行、失調などがある。

重症度の評価としてNIHSS(National Institute of Health Stroke Scale；表1)が有用であり、治療適応の決定にも用いられる。心原性脳塞栓症が最も重症であり、次いでアテローム血栓性脳梗塞である。ラクナ梗塞は梗塞が小さく軽症なことが多い。

どのような検査を受けるのでしょうか

脳梗塞の部位の評価としてCTやMRI、脳梗塞の責任血管の評価としてMRAやCTA、脳血管造影、頸部エコーなどが行われます。

その他、原因検索として血液検査、胸部X線写真、経胸壁および経食道心エコー、下肢エコー、脳循環代謝の評価としてSPECT、PETなどが行われる場合があります。

脳梗塞が疑われたら、まずCTやMRIで確定診断が行われる。アテローム血栓性脳梗塞は、血栓性では広範な脳梗塞、塞栓性では散在性の小梗塞、血行力学性では境界域梗塞を呈することが多い。ラクナ梗塞は、主に穿通枝領域