

報告されているが多くはなく、1991年の Kushima ら¹⁾の報告以降、約30例が認められる。両者の合併の原因についてはいまだ明らかになっていないが、いくつかの仮説がある。まず、遺伝的因子の関与として、もやもや病の多因子遺伝の一つがバセドウ病発症の遺伝子と関連している可能性が指摘されている²⁾。また、もやもや病の頭蓋内主幹動脈には、血管内膜、中膜の肥厚、平滑筋細胞の増殖、マクロファージやT細胞の出現を認めるが、これらの細胞の増殖や血管調節異常と、バセドウ病における自己免疫亢進の間に、共通のT細胞異常が関与している可能性³⁾や、TSHレセプター抗体と頭蓋内血管の抗原の交叉反応性など、免疫学的要因もあげられている⁴⁾。その他、甲状腺機能亢進状態による頸動脈硬化性変化の促進⁵⁾や、交感神経系の活発化による頭蓋内血管の変化も一因と指摘されている¹⁾。

バセドウ病合併類もやもや病の特徴として、甲状腺機能亢進の状態と脳虚血症状が相関するという報告が多数見受けられる。多くの症例では、脳虚血症状は甲状腺中毒状態の際に出現もしくは増悪し¹⁾、また、甲状腺治療の開始により脳虚血症状が改善したとの報告も認める。甲状腺ホルモンの亢進による脳の代謝や酸素消費の亢進、交感神経系亢進を介した血行力学的変化、凝固能亢進などが、脳虚血症状のトリガーとなっている可能性が考えられ^{1) 3)}、また攣縮と考えられる主幹動脈の狭窄が甲状腺治療により改善した症例も報告されている⁶⁾。

本症例では、経過中に右片麻痺の進行を認め、その後、抗甲状腺薬内服開始および増量直後に段階的に劇的な神経所見の改善を確認した。その前後において、頭部MRA上は明らかな血管形態の改善を認めなかった。すでに脳梗塞を発症し、神経症候を呈しているに

もかわらず、甲状腺治療に一致して急激な神経所見の改善を認めた点は興味深く、特徴的である。既報を鑑み、甲状腺治療開始後のホルモン値の低下による微小血管の攣縮の解除や、脳の代謝、酸素消費の低下から、絶対的、相対的に梗塞周囲の貧困灌流部の血流が改善した可能性を考えたが、今回の検査結果からは証明し得なかった。また、甲状腺治療開始が脳梗塞発症第23病日と遅く、早期治療開始によって脳梗塞後遺症状をより軽減できたかもしれない点が、臨床上の疑問点であり、かつ反省点である。甲状腺機能亢進症に伴う類もやもや病については病因、その神経所見の変化に不明な点も多く、更なる症例の蓄積、遺伝・免疫学的要因の究明が必要と考える。

文献

- 1) Kushima K, Satoh Y, Ban Y, et al: Graves' thyrotoxicosis and moyamoya disease. *Can J Neurol Sci* 18: 140-142, 1991
- 2) 日山博史, 草野 良, 村垣善浩, 他: 血栓性血小板減少性紫斑病を合併し広範な脳梗塞をきたしたモヤモヤ病の1例. *Neurol Surg* 21: 59-65, 1994
- 3) Tendler BE, Shoukri K, Malchoff C, et al: Concurrence of Graves' disease and dysplastic cerebral blood vessels of the moyamoya variety. *Thyroid* 7: 625-629, 1997
- 4) Hsu SW, Chaloupka JG, Fattal D: Rapidly progressive fatal bihemispheric infarction secondary to Moyamoya syndrome in association with Graves thyrotoxicosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 27: 643-647, 2005
- 5) Sasaki T, Nogawa S, Amano T: Co-morbidity of moyamoya disease with Graves' disease. Report of three cases and review of the literature. *Intern Med* 45: 649-653, 2006
- 6) 若本寛起, 石山直巳, 宮崎宏道, 他: Basedow 病の治療に伴い脳主幹動脈の狭窄が改善した1例. *Neurol Surg* 28: 379-383, 2000

特集

治療可能時間の延長に挑む

座談会

ペナンプラと治療可能時間の 昨日・今日・明日



出席者（発言順，敬称略）

●司会

国立循環器病研究センター 副院長

峰松 一夫

Kazuo MINEMATSU

●出席者

国立循環器病研究センター脳血管内科 部長

豊田 一則

Kazunori TOYODA

岩手医科大学医歯薬総合研究所

超高磁場 MRI 診断・病態研究部門 教授

佐々木真理

Makoto SASAKI

神戸市立医療センター中央市民病院

脳神経外科部長・脳卒中センター長

坂井 信幸

Nobuyuki SAKAI

ペナンプラの概念と画像化の問題点

峰松（司会） 近年，ペナンプラの画像化をもとに急性期脳梗塞の治療可能時間をできるだけ延ばそうという機運が急速に高まり，組織プラスミノゲン活性化因子（tissue plasminogen activator：t-PA）療法も発症3時間以内から4.5時間以内へとする治療時間の延

長が試みられています。そこで，今回は「ペナンプラと治療可能時間の昨日・今日・明日」というテーマで討議したいと思います。まず，このペナンプラの概念について，豊田先生に解説をお願いします。

豊田 ペナンプラの本来的の意味は，日蝕・月蝕時の半影あるいは太陽黒点周囲の半影部のことで，これが医学用語に転用されて X 線画像の半影・明暗の境，脳の可逆的虚血領域，また最近では血栓回収器具の名称（Penumbra システム）に使われるようになりました。



Kazuo MINEMATSU

峰松 一夫 先生

1950年代には X 線画像の領域ではペナンプラという言葉がすでに用いており、脳の領域では Astrup が 1977年および1981年に「局所脳虚血により脱分極に陥った虚血中心部（コア）の周囲に存在する、脱分極していないが電気活動が抑制されている領域」を ischemic penumbra と提唱し、1994年には Hossmann が「Electrical failure の閾値と membrane failure の閾値を、各々血流の上限、下限とする。したがって機能不全を起こし得るが、構造的損傷には至らないと考えられる」と説明しています。

脳血流量(CBF)とペナンプラの関連としては、CBFの低下に伴ってまず蛋白合成阻害が起こり、更なる低下に伴ってシナプス伝達障害 (transmission failure)、さらには不可逆的壊死を示す細胞内イオン濃度維持の破綻 (membrane failure) が起こります。シナプス伝達障害が起こる CBF 値 (動物実験で22mL/100g/分前後) の、神経欠損症状を起こし得るが、いまだ決定的な構造的破綻には至らない状態こそペナンプラであろうと思われます (図1)。

また、脳灌流圧低下に伴う脳循環代謝の変化では、虚血時に CBF の低下、脳血液量 (CBV) の増加、脳酸素摂取率 (OEF) の増加、脳酸素消費量 (CMRO₂) の低下がみられますが、乏血期に CBF が低下しても OEF がそれをカバーし得る状態というものがあり、

PET 画像で貧困灌流 (misery perfusion) として認められる状態をペナンプラということもあります (図2)。

近年、ペナンプラを画像化して治療に役立てる試みが臨床でも進み、その1つに脳虚血の進行と治療可能時間に対する取り組みがあります。CBF が閾値を割り込むような値が永続的に続くと不可逆的な虚血に進展しますが、不可逆的变化を生じる前に、たとえば脳梗塞発症後3時間以内に t-PA 療法などによる再開通治療を行うことでコアになることを防ぐ治療がこれまでも行われてきました。

Ischemic penumbra に対するこれまでの知見を踏まえて、2009年に Donnan は以下の4項目をペナンプラ概念として提唱しています。

- ①細胞機能障害に相当する生理学的または生化学的に異常な低灌流領域.ただし細胞死には至っていない.
- ②虚血コアと同じ灌流域に存在.
- ③正常に回復することも壊死に陥ることも有り得る.
- ④この組織を救済できれば、よりよい臨床転帰を得る.

峰松 続いて、ペナンプラ画像化のこれまでの流れと、現在の画像診断法の長所および問題点について、佐々木先生に概説をお願いします。

佐々木 CBF の低下と時間の関数としてペナンプラを画像化しようという試みは以前から行われてきましたが、PET や SPECT あるいは Xenon-CT は急性期の脳梗塞に応用しにくいこともあって、CT あるいは MRI に対する期待が高まりました。

まず、1990年代前半に MRI の拡散強調画像 (diffusion weighted image : DWI) および灌流強調画像 (per-

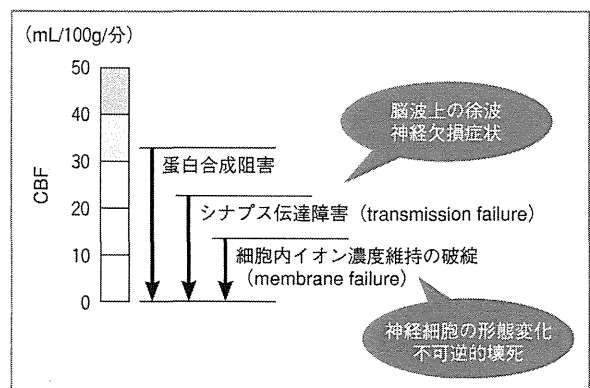


図1 脳虚血の血流閾値

fusion weighted image : PWI) が撮像できるようになりましたが、PWIではCBFを正確に計測することは難しく、DWIとPWIの異常域が食い違う症例が多いため、当初よりDWIとPWIの異常域の差異、すなわちDWI-PWI mismatch (DP mismatch) としてペナンプラの領域を推定するのが主流となりました。一方、CTにおいても2000年頃にマルチスライスCTが登場し、脳の灌流画像を複数のスライスで撮影できるようになったことから、同じようなコンセプトを用いた検査が行われるようになりました。

しかし、CTやMRIのペナンプラ画像化には大きな問題点があります。CTおよびMRIの灌流画像には「アルファベットスープ」と揶揄されるほどさまざまな指標があるにもかかわらず、どの指標あるいは評価基準でペナンプラ領域を判定するのかが十分検証されないまま臨床応用が先行してしまいました。また、CTとMRI間で研究・開発における情報交換がほとんどなされませんでした。Mismatchコンセプトを用いてペナンプラを評価する場合、どのようなアルゴリズム・指標・カットオフ値で異常域を評価するかということを確認に示さなければ、何をみているかわからないという状況が続いています。



Kazunori TOYODA

豊田 一則 先生

t-PA 療法における画像診断の意義

峰松 脳梗塞発症3時間以内のt-PA適応症例の選択や、転帰予測における画像診断の現状とその意義について、まず豊田先生にご説明いただきます。

豊田 CTベースでt-PA適応患者を考える際、早期

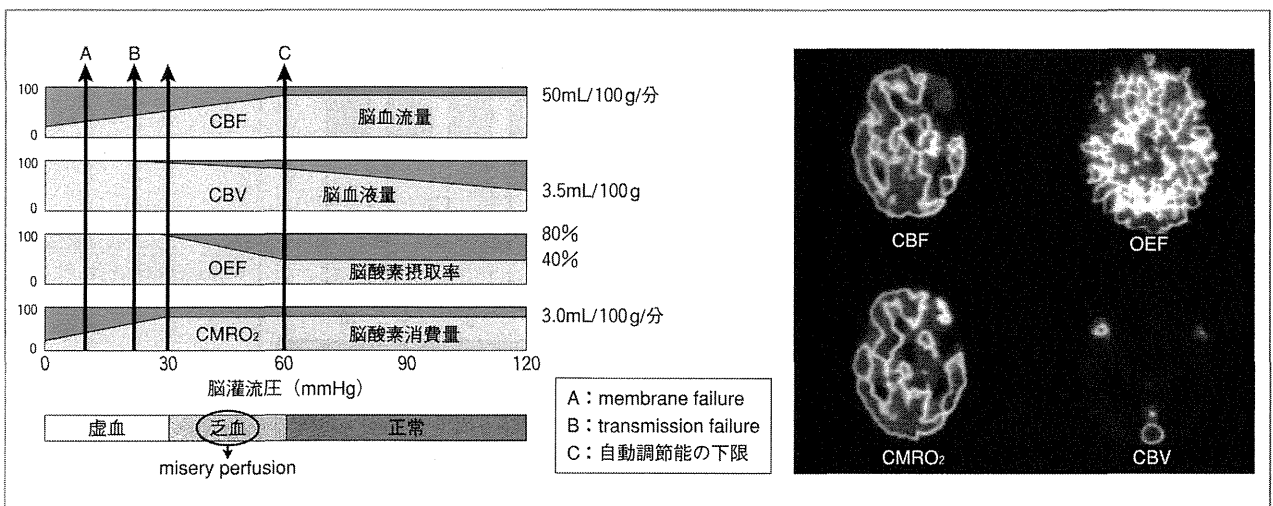


図2 脳灌流低下に伴う脳循環代謝の変化と貧困灌流 (misery perfusion)



Makoto SASAKI

佐々木真理先生

虚血変化が中大脳動脈 (MCA) 領域の3分の1を超えているときは広範囲とみなしてt-PA療法を適応外とすることがあります(1/3ルール)。また、早期虚血変化の半定量的評価法に、ASPECTS法がよく用いられます。習熟するとCTで早期虚血変化を高精度で判定できますが、臨床現場で短時間に一定の評価をするのは難しい。むしろ早期虚血が白く明瞭に現れるDWIを撮ってASPECTSを用いて評価するのがよいと思

います。

我々は主にDWI-ASPECTSを用いて評価しています。早期虚血所見に関して国内多施設研究のSAMURAI (Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement) rt-PA Registryで得たデータでは、ASPECTSの7点を境に転帰の良否が左右され、4点以下で致死的な転帰をたどる割合が高くなっていました(図3)。一つの目安として、実臨床でDWI-ASPECTSが7点以上であればある程度積極的にt-PA療法を行い、4点以下はあまり積極的に行わず、5~6点はケースバイケースで考えるようにしています。

峰松 坂井先生の施設では、画像診断ならびに治療をどのようにされていますか。

坂井 当センターはER型の救急施設で、患者が搬送されたらまず救急部がCT撮影を行うと同時に呼吸循環など生体現象の確認を行い、出血でなければ直ちに頸部と頭部のMRI撮像に移ります。t-PA療法は早いこしたことはなく、時間的限界であればearly CT signをみてt-PA療法を行うこともあります。原則的にはすべてMRIを撮ります。また、MRAで動脈閉塞部位がわかりますので、内頸動脈やM1近位側および穿通枝領域の梗塞についてはt-PAの効果確認を待たずにt-PAを投与しながら血管造影に入ります。

当センターにおいてt-PA療法の国内承認後から

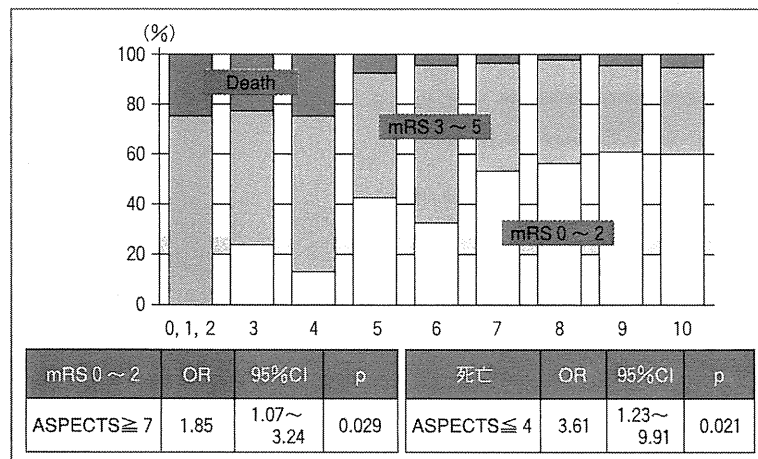


図3 MRI拡散強調画像での早期虚血所見(DWI-ASPECTS)と3ヵ月後のmodified Rankin Scale(mRS): SAMURAI rt-PA Registry

(Nezu T, et al. Neurology 75:555-561, 2010より引用改変)

Merci リトリーバーにて機械的再開通療法が国内承認される前までの期間で t-PA と血管内治療の施行例を集計したところ、t-PA 治療120件に対して血管内治療は134件であり、t-PA 対象が ASPECTS 高点数患者であったのに対して血管内治療は重症例が対象でした。t-PA 適応ラインは原則的に CT-ASPECTS が7点以上で、5点以下は適応外とし、t-PA 治療の条件を満たしていれば、たとえ内頸動脈閉塞であっても t-PA を静脈内投与しています。

佐々木 国内市販後臨床試験 J-ACT II (Japan Alteplase Clinical Trial II) のサブ解析では、MRA 上の閉塞部位により t-PA 療法の再開通率が異なる結果が報告されていましたが、それをどのように血管内治療に活かしていくかが課題ですね。

坂井 これまで何度も t-PA 静注療法を行わずに血管内治療を行おうという意見が出されていますが、t-PA 静注治療を施行せずに血管内治療を行って有効だというエビデンスは、まだ報告されていませんし、日本脳卒中学会は Merci リトリーバー、Penumbra システムの導入時に t-PA 静注療法を先行すべきという声明を発表しています。t-PA 投与後の血管内治療の方が、死亡率も低く再開通率も高く予後も良好であるというデータがあり、当院においても内頸動脈閉塞や M1 閉塞だからといって t-PA 静注療法を施行せずに血管内治療を行うことはありません。

峰松 佐々木先生は、画像診断についてどのようなご意見をお持ちですか。

佐々木 通常は CT に比べて DWIの方がコントラスト明瞭で読影しやすいことから DWIの方が望ましく思えるのですが、DWIにはまだまだ解決しなければならない問題があります。最も大きな問題はアベイラビリティで、わが国の多くの施設では急性期の患者に即応するために MRI を24時間態勢で撮影することは必ずしも容易ではありません。

次に問題になるのは CT と DWI の所見の差で、両者の ASPECTS 比較では多くの患者で一致するものの例外も少数ながらあります。その理由の1つは DWI の異常信号の中に可逆性のものが含まれることで、「拡散異常信号」と「非可逆性」とをイコールで結び付けられないことが大事です。2つ目は、急性期脳梗塞の拡散異常のメカニズムについての誤解です。教科書には、



Nobuyuki SAKAI

坂井 信幸 先生

健常時には液体が満ちた広い細胞外腔があって、急性期脳梗塞のときに細胞外液が細胞内に流入して細胞外腔が狭小化するためと説明されていますが、これは脳では成り立ちません。脳以外の臓器では細胞外腔は広く、細胞外液や膠原線維で充満していますが、脳ではグリア細胞の突起で充満しており、細胞外腔は電子顕微鏡の高拡大でようやくみえるほどのごくわずかなスペースしかありません。3つ目は、明らかに early CT sign がみられるにもかかわらず DWI で異常信号を認めないことが稀にあります。特に基底核領域で多いことが J-ACT II のサブ解析でもわかってきましたが、基底核はもともと鉄沈着があって DWI で信号が下がり拡散異常による信号変化がマスクされる危険性がありますので、DWI で基底核を判定する際には留意する必要があります。

峰松 t-PA 療法を4.5時間に延長する場合、これまでの3時間以内のプロトコルでいいのか、あるいは適応患者の選択をどうするのかなどについて議論が重ねられていますね。

豊田 ECASS III (2008年) では、3時間超4.5時間以下の time window でも、rt-PA 療法を行った方が偽薬よりも有意な転帰改善効果を有し、rt-PA 群での症候性頭蓋内出血発症率も2.4%とさほど高くありませんでした(図4)。この試験に、NINDS (National Institute

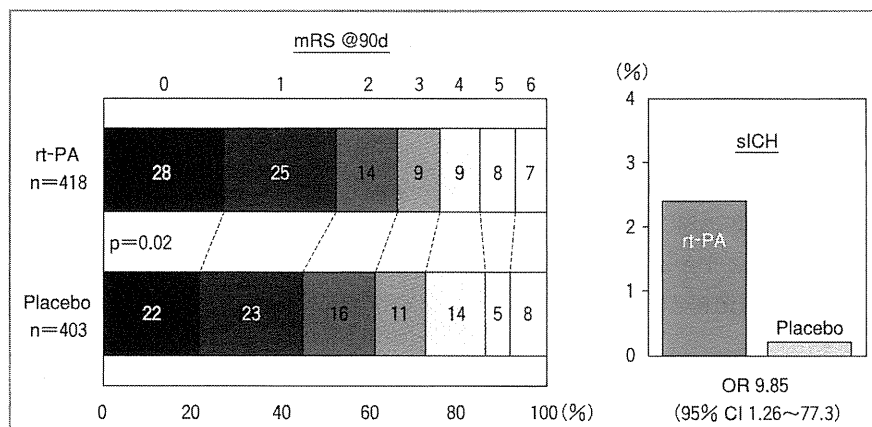


図4 発症後3～4.5時間のrt-PA静注療法の治療成績：ECASS III

3ヵ月後のmRSと早期の症候性頭蓋内出血発症率を示す。

(Hacke W, et al for ECASS Investigators. N Engl J Med 359 : 1317-1329, 2008より引用改変)

of Neurological Disorders and Stroke), ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) I・II, ATLANTIS (Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke), EPITHET (Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial) を併せてメタ解析しても、発症後4.5時間以内であれば転帰改善効果が期待できることが示唆されました。その後も、4.5時間を超えて6～9時間を治療可能域と見据えた第II相あるいは第III相試験がいくつか行われ、ペナンプラを示唆するDP mismatchが明瞭な患者については転帰良好な結果が得られる傾向にあります(表1)。

ペナンプラ画像診断をベースにして治療可能時間の延長を図ろうとする最近の試験の1つにEXTEND (Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits)があります。本試験では、RAPIDシステムに基づいたMRI評価により明らかなDP mismatchがみられる虚血性脳卒中患者を選択し、発症から3～9時間後にrt-PAを静注投与して、治療効果を偽薬と比べています。ペナンプラ評価基準に、DWIでの虚血コアが70mL未満(70mL超では頭蓋内出血の危険性が高まる)、PWIのTmaxを6秒超とした場合のPWI対DWIの高信号領域の体積比が120%超、体積差が10mL超という定義を用いています。

峰松 佐々木先生は、この件についてどのようなご意見をお持ちでしょうか。

佐々木 DP mismatchコンセプトの試験で特に意義

深いのはDEFUSE (Diffusion and perfusion imaging Evaluation For Understanding Stroke Evolution)とEPITHETで、特定のソフトウェアと特定の指標および特定の閾値をもって灌流異常域とした初めての試験です。EXTENDで用いられているTmax6秒以上というのはこのDEFUSEやEPITHETの解析結果をもとにしており、またRAPIDも我々が開発したPMAとともに非常に精度の高いソフトの1つであることが確認されています。つまり、現時点で最も精度の高いソフトを用い、最も信頼性の高い指標であるTmaxを用い、最もよいカットオフ値といわれている6秒を用いることで、これまでの研究成果のエッセンスを取り出した科学的根拠の高い試験であるといえます。DP mismatchコンセプトが本当に患者さんの予後向上に寄与するかどうかを証明できる千載一遇のチャンスであり、ラストチャンスがこのEXTENDだろうと思っています。

血管内治療における画像診断の役割

峰松 最近、わが国の血管内治療にもMerciリトリーパーおよびPenumbraシステムが承認され、全例調査が継続中です。これらの現状について、坂井先生にご説明いただきます。

坂井 脳梗塞に対する治療効果が確認され第一選択と

表1 DP mismatch を評価した rt-PA 静注療法の臨床試験

試験名	rt-PA の種類	治療開始時間	試験デザイン	患者選択における DP mismatch 所見の利用	患者数	主要評価項目	主な成績
EPITHET	アルテプラゼ	3～6 h	第Ⅱ相, RCT, rt-PA 対偽薬	患者の割り付けに DP mismatch を参照せず	100	初回 DWI と 90 日目 T2WI で比べた梗塞の増大	DP mismatch をもつ患者で, rt-PA は梗塞の増大をやや抑え, 再灌流を有意に増.
DEFUSE	アルテプラゼ	3～6 h	第Ⅱ相, 実薬のみ	患者登録に DP mismatch を参照せず	74	PWI での早期再灌流, 臨床転帰	DP mismatch をもつ患者で, 早期再灌流が転帰良好に関連.
DIAS	desmoteplase	3～9 h	第Ⅱ相, 5 段階用量の実薬と偽薬の比較	MRI で 20% 以上の DP mismatch をもつ患者を登録	102	sICH の頻度, PWI での早期再灌流, 90 日後の臨床上改善	実薬群が再灌流が多く臨床転帰も良好な傾向. 特に高用量 (125 μg/kg) 群が有望.
DEDAS	desmoteplase	3～9 h	第Ⅱ相, 2 段階用量の実薬と偽薬の比較	MRI で 20% 以上の DP mismatch をもつ患者を登録	37	DIAS と同じ	DIAS と同様. 特に高用量 (125 μg/kg) 群が有望.
DIAS-II	desmoteplase	3～9 h	第Ⅲ相, RCT, 2 段階用量の実薬と偽薬の比較	MRI または CT で 20% 以上の DP mismatch をもつ患者を登録	186	90 日後の臨床上の改善	rt-PA 2 群とも偽薬群より優れた効果を示さず, 特に高用量 (125 μg/kg) 群で死亡が増.

(Donnan GA. Lancet Neurol 8 : 261-269, 2009より引用改変)

なっているのは t-PA 静注療法ですが, その恩恵を受けられる患者は罹患者からみると, まだまだ少ないのが現状です. そこで, t-PA 静注療法適応外の患者を救う手段として注目されているのが血管内治療です. 血管内治療は, 脳の動脈に詰まった血栓に直接血栓溶解薬を流して溶かすマイクロカテーテルによる治療法からスタートし, その後も詰まった血管を広げるバルーンやステントなどを用いる治療が導入されて脳動脈の再開通に一定の成果をあげています.

2010年4月に Merci リトリーバーがわが国でも承認され, 血管内治療はさらに進展しました. これは形状記憶されたワイヤーで血栓を引っかけて機械的に回収するデバイスで, わが国では2010年10月から保険償還されています. これまでの集計データの特徴をあげると, 1点目として t-PA 静注療法後に Merci リトリーバーを施行している症例が米国の蓄積データよりも約10%高かったこと, そして内頸動脈対象が米国

32.5%, 国内市販後調査36%, 私の調査で40%と, やや内頸動脈に偏りがみられたことです. 2点目は, 米国でも日本でも治療適応は大差ないことです. 発症から手技までの中央値は約4時間で, 女性がわが国でやや少なかったのですが, 年齢中央値も71~72歳, NIHSS の中央値も18~19とほぼ同じでした. 3点目は, 米国に比べて日本での死亡率が非常に低く, mRS 5~6 の率でも約10%低かったことです. 米国との医療状況の違いもありますが, 1年目のデータとしては十分許容できる結果であり, 今後どのようなデータが出てくるのか非常に気になるところです. いずれにしろ, t-PA 静注療法と同等の治療成績が t-PA 適応外および t-PA 無効患者でも得られており, t-PA 静注療法の適応外および無効患者に対する次の治療として大いに期待できます.

2011年6月, 新しい血栓回収器具 Penumbra システムが国内承認されました. これは血栓を掃除機のような

に吸引して回収する器具で、Merci リトリーバーがやや不得意な柔らかい血栓も回収できるため、より血栓回収の取りこぼしが少ないだろうと期待されています。Merci リトリーバーより1年遅れての国内承認であり、保険償還されてからまだ数ヶ月しか経過していませんので、トレーニング修了医師も修了施設も使用症例もまだまだ少ない状況です。今後使用が拡大するにつれて、Penumbra システムの特徴やリスクなどが明らかになってくると思われます。

峰松 血管内治療においては、どのような画像診断で患者選択をされているのですか。

坂井 私の調査したすべての施設ではCT-ASPECTS およびDWI-ASPECTS を撮影しており、まだ断定できないもののDWIで予後との相関が得られ、CTでは得られませんでした。予後に影響する因子としては、年齢が若い、NIHSSが低い、DWI-ASPECTSの点数が高い、再開通しているといった点が指摘されますが、これは臨床評価と画像指標と再開通という従来から提唱されていたことが初期症例のデータ分析でもそのまま現れています。

今後の課題

峰松 最後に、脳梗塞の急性期治療と画像診断技術の今後の課題あるいは展望について、先生方のご意見をお聞かせください。

豊田 再開通治療が進展する一方で、ペナンブラがコアに移行する時間を遅らせる治療もまた必要だろうと思います。それを可能にする方法の1つに脳保護薬を含めた脳保護療法があり、t-PA療法と脳保護療法を併用することで治療可能時間をさらに延長させることも今後検討していく重要課題だと思います。

坂井 血栓回収器具については、欧州、米国でSolitaire, TREVOというステント形状を有する血栓回収デバイスを用いた次世代型の開発が進められています。これらの進展にわが国も遅れないように、結果検証を的確に実施できる体制を整えること、そして脳梗塞治療に携わっている先生方に支持していただくことが大変重要なことだと考えています。

佐々木 ペナンブラに対する画像診断の弱点であったPWIの技術的な問題点はかなり克服されてきたものの、EXTENDで用いられるTmaxについてはまだ商用ソフトで算出できるものがないなど、これからも産学共同で解決すべき課題が残されています。また、現時点ではペナンブラ画像が活きてくるのは主幹動脈閉塞で広範な虚血域がある症例だと思われますが、そのような症例ではPWIでなくてもMRA-diffusion mismatchなど簡便なコンセプトも使用可能ですので、そのような簡便な画像診断に対する優位性を科学的に証明していかなければ、ペナンブラ画像化の未来はないのではないかと考えています。

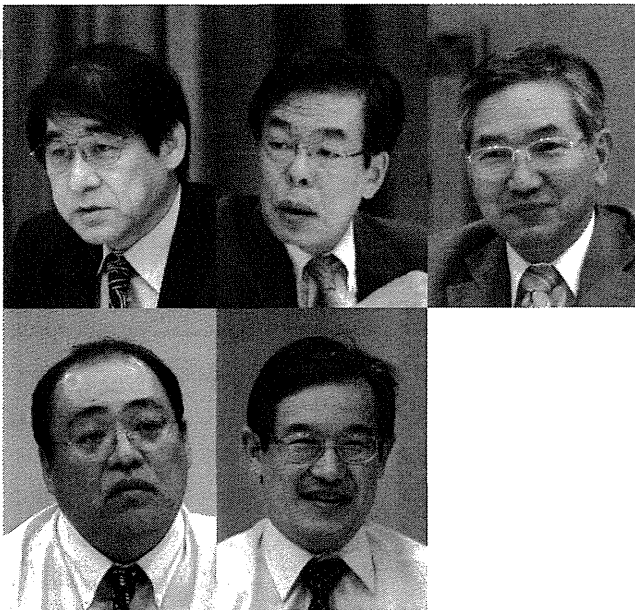
峰松 本日は、有益なご討議を展開していただき、ありがとうございました。

特集

頸動脈治療の新たな展開

座談会

頸動脈治療の新たな展開



出席者（発言順，敬称略）

●司会

名古屋市立大学大学院医学研究科脳神経外科学 教授

山田 和雄

Kazuo YAMADA

●出席者

国立循環器病研究センター 副院長

峰松 一夫

Kazuo MINEMATSU

東京女子医科大学脳神経センター脳神経外科 主任教授

岡田 芳和

Yoshikazu OKADA

神戸市立医療センター中央市民病院

脳神経外科部長，脳卒中センター長

坂井 信幸

Nobuyuki SAKAI

東海大学医学部内科学系循環器内科学 教授

伊莉 裕二

Yuji IKARI

実臨床における頸動脈病変の実態

山田（司会） 近年，頸動脈病変の治療件数が増加傾向にあるといわれていますが，その実態は必ずしも明らかではありません。そこで今回は，高齢者や心房細動など合併症をもつ頸動脈狭窄症を1つのキーワード

として，頸動脈病変の実態および治療の新たな展開について討議したいと思います。まず，頸動脈病変の患者数の推移についてお伺いします。

峰松 久山町研究あるいは都市部の疫学調査によれば，アテローム硬化性の脳梗塞あるいは血管病変が近年増加していることは間違いありません。わが国では急激な高齢化に伴って頸動脈病変と心房細動あるいはその他の合併症を併せもった患者数が増加しているこ



Kazuo YAMADA
山田 和雄 先生

とも重要です。

岡田 当センターでも、全身的な疾患と頸動脈病変を合併している患者は非常に増えています。ひと昔前まで余命15年とされていた透析患者も今や余命30年台の時代となり、腎不全や糖尿病あるいは冠動脈疾患と関連する頸動脈病変の紹介患者も非常に増えています。

坂井 日本脳神経外科学会の調査でも頸動脈内膜剥離術 (carotid endarterectomy: CEA) や頸動脈ステント留置術 (carotid artery stenting: CAS) の施行数が漸増しています。血行再建に対する医師の関心が増し、低侵襲治療も導入されましたが、実際に頸動脈病変の患者数が増えなければ、これほどまで施行数が増加することはなかったでしょう。最近では、糖尿病専門医や一般臨床医でも頸動脈超音波検査を実施されているケースが多くなり、頸動脈病変の患者を紹介される機会が増えています。

山田 CASは2008年に保険承認されましたが、承認後に件数の伸びが少し鈍りましたね。

坂井 大変皮肉なことですが、プロテクションデバイスとして保険承認されたフィルターが、目詰まりなどの原因で合併症などを引き起こし、期待するほどの成績があげられなかったことと、承認された症候性頸動脈狭窄病変 NACET 50%以上および無症候性80%以上という適応基準をきっちりと遵守したことが理由にあ

げられます。一方、CEAの施行数については一定の率で増加しており、これがいわば患者増の実態を反映しているものと考えられます。

山田 伊莉先生は、循環器内科専門医として、冠動脈と頸動脈あるいは心房細動と頸動脈との関連についてのようにお考えでしょうか。

伊莉 冠動脈疾患に罹患している患者には一定の割合で頸動脈の狭窄がみられます。また、経皮的冠動脈手術の症例数も最近でこそ少し頭打ちになっていますが、高齢化に伴って頸動脈狭窄の病変が発見される率が高まっています。心房細動も高齢社会となって増加傾向にあり、今後は冠動脈や心房細動と頸動脈狭窄症との関連がさらに注目されるようになると思いますので、頸動脈病変の発見がさらに増加するものと考えられます。

頸動脈病変の診断技術の 進歩と問題点

山田 頸動脈病変に対しては、近年非侵襲的な診断技術として超音波とMRIが汎用されています。まず超音波検査の進歩と問題点についてお伺いします。

峰松 頸動脈狭窄に対するアプローチの仕方では簡便なのは超音波検査ですが、診断精度についてはこれまで必ずしも十分とはいえませんでした。しかし、機器の進歩は著しく、その精度も上がりました。現在では、成人の健康診断にも活用され、開業医レベルでも診断に利用されるようになってきました。また専門病院においては、単に狭窄度だけではなく、潰瘍形成や輝度による病態把握などの研究成果が報告されるようになり、今や診断技術のスタンダードになりつつあります。

岡田 超音波検査の所見としては echodensity の不均一性と壁肥厚の両方をみることができ、特にカラードブラ法でリアルタイムに患者に説明できることから、スクリーニングのみならず術後のフォローアップについても超音波を活用する機会が増えています。

坂井 近年、装置の進歩によりプラークの病態が評価できるようになり、スクリーニングとして超音波検査が最適だということに異論をはさむ余地はないでしょう。現在では、頸動脈病変の病態を三次元で表示することも可能になっています。

峰松 超音波装置の機能向上に伴い、技師のレベルアップも要請されるようになりました。日本脳神経超音波学会では、すでに脳神経超音波検査士の認定制度を導入しています。認定試験および資格更新制度により認定された医師や技師がさらに次の世代を育てるということで、技術は徐々に高くなっています。

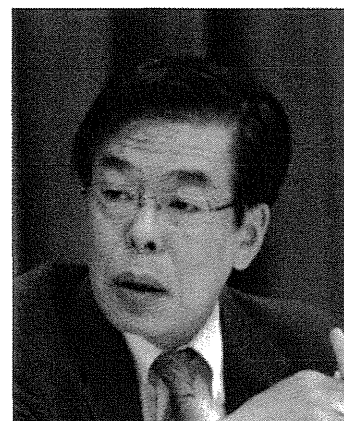
伊莉 心臓の超音波と頸動脈の超音波ではプローブの違いから装置が異なりますが、一般内科医の先生方にはぜひ動脈硬化のスクリーニングとして超音波を活用してほしいと思います。頸動脈というのは心臓と異なり体の浅い位置にあって血管がよくみえますので、大動脈炎症候群や解離性大動脈瘤など重症疾患の早期発見にも有意義だと思います。

山田 次に、MRIによってプラークの質的診断が可能かどうかについてお伺いします。

峰松 頸動脈狭窄例にMRIのMP-RAGE法を適用したレトロスペクティブな研究では、有害事象とMP-RAGEの高信号に有意の関連があり、ハイリスク群と非ハイリスク群とを区別できると考えられました。しかし、そうしたハイリスク群をプロスペクティブに追跡評価した場合は、必ずしもイベント発生率が高いという結果になりませんでした。おそらく、リスク判定後の治療介入効果にも左右され、必ずしも明らかな相関は得られなかったと考えられます。判定法にしても、MP-RAGE法以外にBlack Blood法などいくつかあり、現時点では、質的診断ができる可能性はありますが、実際にはかなり慎重な評価が必要だと思います。

山田 近年普及してきた3T-MRIを活用すればプラークの質的診断が向上するのではないかと考えられますが、いかがでしょうか。

峰松 3T-MRIによりプラークの質的診断がめざましく向上したという報告はまだありません。1.5Tよりも高いS/N比（信号雑音比）が画質向上をもたらすことや、超高磁場による微小血管や微小出血の描出により、脳や頸部の診断に有意義と思われる一方で、通常のT1強調画像のコントラストが悪いことやRF磁場(B₁)の不均一性の影響が大きいことなど、撮像条件が1.5Tと異なり、至適条件を作るのに苦労しているようです。



Kazuo MINEMATSU

峰松 一夫 先生

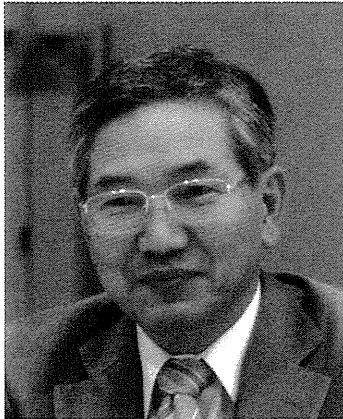
頸動脈病変に対する 内科的治療の進歩

山田 頸動脈病変に対する内科的治療の進歩として、まず抗血小板薬についてお伺いします。

峰松 APT (Antiplatelet Trialists' Collaboration) や ATT (Antithrombotic Trialists' Collaboration) のメタアナリシスによると、アスピリンをはじめとする抗血小板薬は、脳血管障害発生後の非致死性心筋梗塞、非致死性脳梗塞、血管障害死亡を22%減少させるとされています (Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 324: 71-86, 2002)。逆にいえば、78%は無効であり、臨床では常にその点に留意する必要があります。また、アスピリンに次いで汎用されているチエノピリジン系抗血小板薬（クロピドグレル、チクロピジン）については、現在、新薬開発が進んでおり、今後の評価が待たれるところです。シロスタゾールについては頸動脈狭窄に対する有用性が示唆されていますが、あくまでもわが国のデータだけであり、エビデンスが十分に集積されていません。今後の検討が必要です。

山田 伊莉先生は、循環器科医の立場から抗血小板薬についてどのようにお考えですか。

伊莉 冠動脈疾患を有する患者に対してアスピリンを



Yoshikazu OKADA

岡田 芳和 先生

永続的に投与することは、「冠動脈疾患とその他の動脈硬化性疾患の二次予防に関するAHA/ACCFの共同ガイドライン2011」などで推奨されています。ステント治療を施行した症例に一定期間抗血小板薬を投与する有用性についても明確なエビデンス (Mehta SR, et al. Lancet 358 : 527-533, 2001) があり、金属ステントの場合は約1ヵ月、心筋梗塞を実際に発症した症例では約1年、薬剤溶出性ステント使用の場合も約1年とされています。1年以上の投与については出血性の合併症を危惧する必要があり、また抗血小板薬の併用が2剤、3剤と増えるに伴って出血性合併症も多くなることに、十分留意する必要があります。

山田 抗血小板薬で期待した効果が得られない場合、抗凝固薬の併用が必要でしょうか。

伊藤 かつては冠動脈バイパス術後にワルファリンを使用していたことがありますが、動脈系の脳血栓に対しては期待した効果が得られず、現在では心房細動や静脈系脳血栓に対してはワルファリン、動脈系脳血栓に対しては抗血小板薬という位置づけです。動脈の血流はスピードが速いことから、血小板が von Willebrand 因子 (vWF) に吸着する血栓形成初期に抗血小板薬でブロックすることが重要なポイントだと考えます。最近、抗血小板療法に加え少量の抗凝固薬が有用との報告もあり、今後の研究が注目されます。

山田 頸動脈プラークの不安定性が脳梗塞の発症に関連があるとされています。また、HMG-CoA還元酵素阻害薬 (スタチン) が脳血管イベントの発症リスクを減少させることも複数のエビデンスにおいて報告されています。このスタチン療法について先生方のご意見をお聞かせください。

峰松 無症候性頸動脈狭窄症患者を経過観察し、イベント発生を検討した研究によると、次の2つの結果が得られました。1つは経頭蓋超音波ドプラ法により微小血栓シグナルが検出される、つまり微小血栓が実際に頸動脈から脳動脈に飛来していることが確認された症例ではイベント発生率が高かったということです。一方、観察途中からスタチンの使用量が増加し、総コレステロール値およびLDLコレステロール値が低下すると、時期を同じくしてイベント発生率の低下が観察されました。頸動脈狭窄症に対するスタチン療法の効果は大いに期待できます。

伊藤 スタチン療法に関して、2001年に発表されたNCEP-ATPⅢ (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel Ⅲ) では、冠動脈疾患の二次予防としてLDLコレステロールの管理目標値を100mg/dL未満としており、わが国でも強力なスタチン療法が徐々に浸透しはじめています。

実臨床においても、私は冠動脈疾患を有する患者には、二次予防のために、スタチンによる積極的な脂質管理を行っています。事実、当院の調査では、冠動脈インターベンション (percutaneous coronary intervention : PCI) を施行した約1,000例の平均LDLコレステロール値は91と低値を示しておりました。

厳格な脂質管理を行った患者は、脳・心血管イベントの発症は少ないという印象を持っております。さらにスタチンをしっかり服薬している患者では、スタチンを余らせてしまう患者より、脳・心血管イベントの発症率は少ないという印象も受けます。したがって、冠動脈疾患患者の二次予防におけるスタチンの有用性は高いと認識しております。

またCAS施行患者では、最低1ヵ月間はアトルバスタチンをはじめとするスタチンを投与する方針で治療を進めております。

峰松 近年、アトルバスタチンによる頸動脈プラークの安定化について検討したACAP (Atorvastatin on

Carotid Atherosclerotic Plaque) 試験が報告されており、頸動脈病変に対するスタチン療法の有用性がますます期待されます。

大規模臨床試験の結果からいえること

山田 頸動脈狭窄の治療における CAS と CEA の有用性を比較した北米の大規模臨床試験 CREST (Carotid Revascularisation Endarterectomy Versus Stenting Trial) の結果が最近報告されましたが、これについてはどのようにお考えですか。

峰松 CREST 試験の一次エンドポイントとして、術後 (30日以内) の脳卒中・心筋梗塞・死亡 + 4年までの同側脳卒中の発症率において CAS 群と CEA 群間に有意差はみられませんでした。ただし、CAS 群では脳卒中が多く CEA 群では心筋梗塞が多い傾向がみられました。また、イベント発生リスクを年齢別に検討したところ、70歳以上では CEA 群の方が低く、70歳未満では CAS 群の方が低いという結果が得られました (図1)。

欧州では CREST も含めたメタアナリシスで検討されていますが、それによれば術後イベントの発症率は、いずれも CEA 群に比べて CAS 群の方が有意に多いと報告されています。いずれにしても CAS は現時点でベストの手技とは断言できず、CAS の適応についてはこれまで以上に慎重な検討を要するものと考



Nobuyuki SAKAI

坂井 信幸 先生

えます。

坂井 ただいえることは、わが国における CAS の技術レベルは間違いなく世界一であり、わが国においては欧米のデータをもって頸動脈狭窄症を論じるのではなく、わが国独自で CAS と CEA および内科的治療の比較検討を行うべき時期にきているものと思われます。

伊藤 欧州のメタアナリシスにおいて術後イベントの発症率が CEA 群に比べて CAS 群の方に多いと報告されているにもかかわらず、カテーテルの非侵襲性

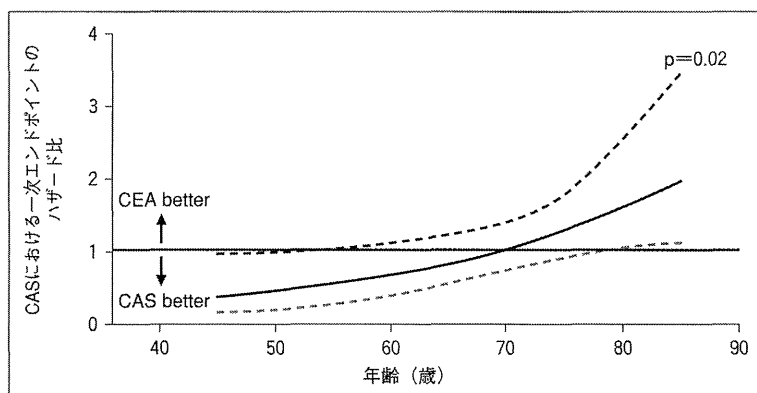
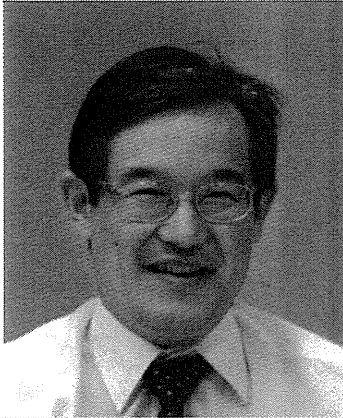


図1 CAS 群と CEA 群におけるイベント発生リスクの年齢別比較 (Brott TG, et al. N Engl J Med 363 : 11-23, 2010より引用改変)



Yuji IKARI

伊莉 裕二 先生

からCAS施行の方を選ぶ傾向が強いです。したがって、CREST試験のイベント発症率においてCAS群とCEA群間に有意差なしという結果は、CASを行う側からすれば大きな意義があります。

坂井 表1は転帰を脳卒中・心筋梗塞・死亡・それらの混合の4群に分け、CASとCEAとの比較をメタアナリシスでみたものです。まず脳卒中ではすべての試験でCEAが、心筋梗塞ではすべての試験でCASが優位であり、混合についてはややCEAが優位でしたが、ハイリスク群対象のSAPPHIRE試験においてはCASが優位でした。これらの結果から普遍的にいえることは、脳卒中はCASに多く心筋梗塞はCEAに多いということで、そのことを十分心得た上で患者にデータを提示しながら治療を選択することが重要です。

Case conference

山田 特集座談会の新しい試みとして、これまでの話題を併せもつ例を提示し、症例検討したいと思います。

症例は88歳男性、1年前まで現役で活躍、2日前から左下肢を引きずる歩行障害が出現し、神経学的検査でも左上下肢の不全麻痺を認めました。入院時MRI-DWIで右半球の急性期多発脳梗塞を認め(図2)、ま

た頸動脈超音波検査で高度狭窄を疑い(図3)、頸部MRI撮影により、高度頸動脈狭窄と診断しました(図4)。なお、3年前に咯血し、その吸い込みによる肺すりガラス陰影ならびに軽度呼吸障害の病歴があります(図5)。その他の合併症は慢性心房細動・高血圧・脂質異常症で、糖尿病はありません。入院後、ダビガトラン220mg/日を投与開始しました。入院7日後のMRIでDWI陽性病変が増加するも無症状のためクロピドグレル75mg/日を追加投与し、2週間後のMRIではDWI陽性病変の増加は認めませんでした。左口角の軽度下垂と左下肢の引きずり程度の症状を残し退院するも、退院2週間後に再度脳虚血発作により再入院しました。再入院後SPECT(IMP)によれば左に比べて右側血流が少し悪く、頸部CTAでは狭窄部位に石灰化はあるものの閉塞はしていない病態でした(図6)。また、CASのアクセスルートは問題ない状態でした(図7)。

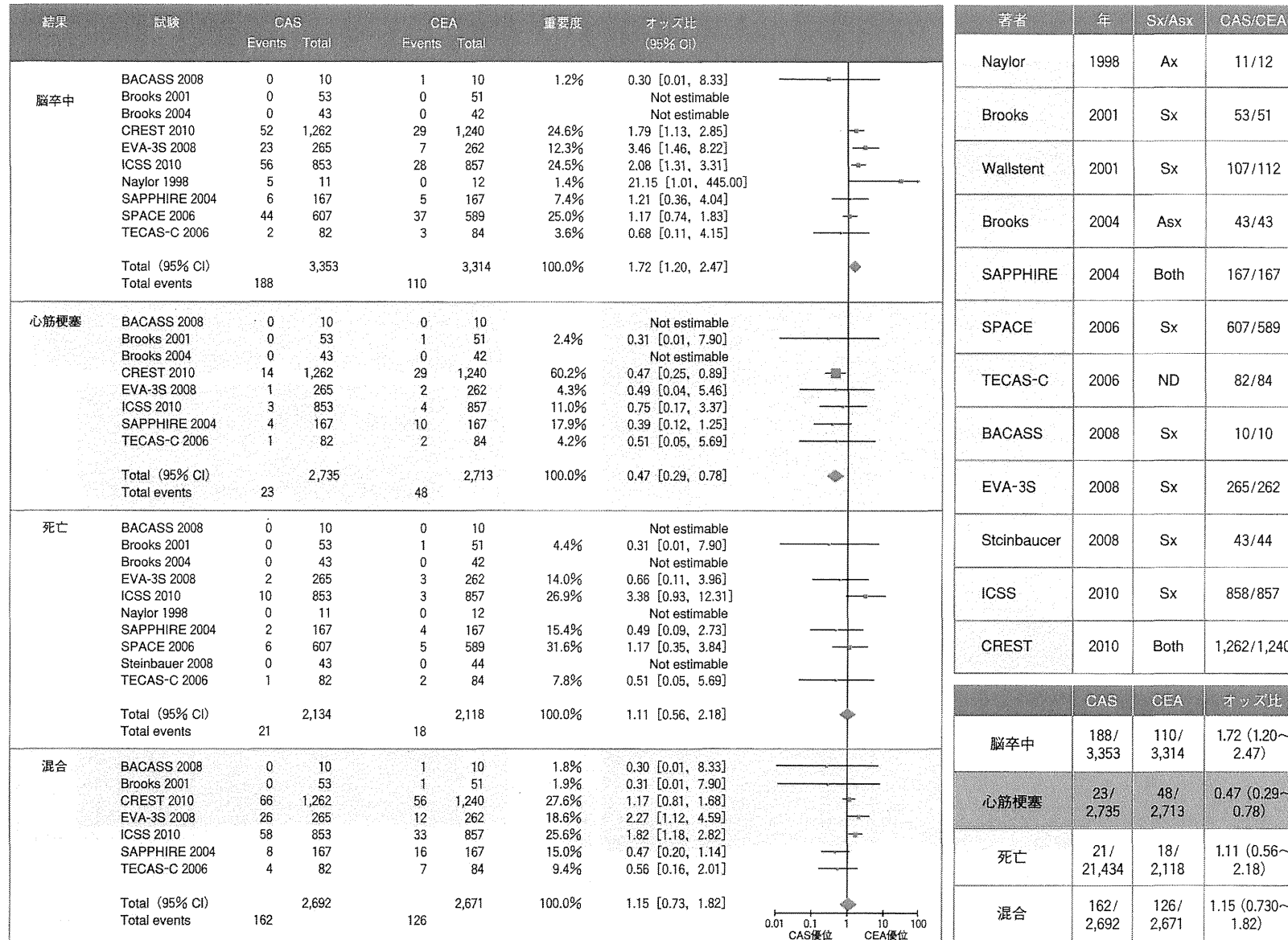
本症例について、今後の治療をどうすればいいか、先生方のご意見をお聞かせください。

峰松 慢性心房細動を合併した高齢者でCEAの対象と思われそうですが、全身麻酔への危惧およびアクセスの評価次第でCAS適応も可能と思われます。いずれにしても、すでに2回の発作を起こしていることや患者の実年齢に比べ社会的活動レベルがかなり高いことから、外科的アプローチを考慮してもよいと思います。伊莉 X線所見で心胸郭比がやや大きく肺静脈がうっ血していることから、咯血の原因は僧房弁狭窄症と考えられます。全身麻酔のハイリスクの1つに狭窄性の心疾患があり、仮にCEAの施行を選択するのであれば、事前に経皮経静脈的僧帽弁交連切開術により患者リスクを少なくしておくことが大切でしょう。

岡田 実は、僧房弁狭窄症こそないものの咯血を呈した類似の症例を経験したことがあります。その症例では全身麻酔許容時間1時間とされ、やむなくCASを施行しましたが、術後4~5日目にまた咯血を起こしました。本症例においても、次ステージの合併症が危惧されます。

坂井 本症例ではいかなる治療選択をしても非常にリスクが高いことを繰り返し説明し、十分なインフォームド・コンセントで患者の理解を得た上で、私ならCASを選択します。

表1 CASとCEAの比較試験のメタアナリシス



(Yavin D, et al. Can J Neurol Sci 38 : 230-235, 2011 より引用改変)

著者	年	Sx/Asx	CAS/CEA
Naylor	1998	Ax	11/12
Brooks	2001	Sx	53/51
Wallstent	2001	Sx	107/112
Brooks	2004	Asx	43/43
SAPPHIRE	2004	Both	167/167
SPACE	2006	Sx	607/589
TECAS-C	2006	ND	82/84
BACASS	2008	Sx	10/10
EVA-3S	2008	Sx	265/262
Steinbauer	2008	Sx	43/44
ICSS	2010	Sx	858/857
CREST	2010	Both	1,262/1,240

	CAS	CEA	オッズ比
脳卒中	188/ 3,353	110/ 3,314	1.72 (1.20~ 2.47)
心筋梗塞	23/ 2,735	48/ 2,713	0.47 (0.29~ 0.78)
死亡	21/ 21,434	18/ 2,118	1.11 (0.56~ 2.18)
混合	162/ 2,692	126/ 2,671	1.15 (0.730~ 1.82)

特集：頸動脈治療の新たな展開

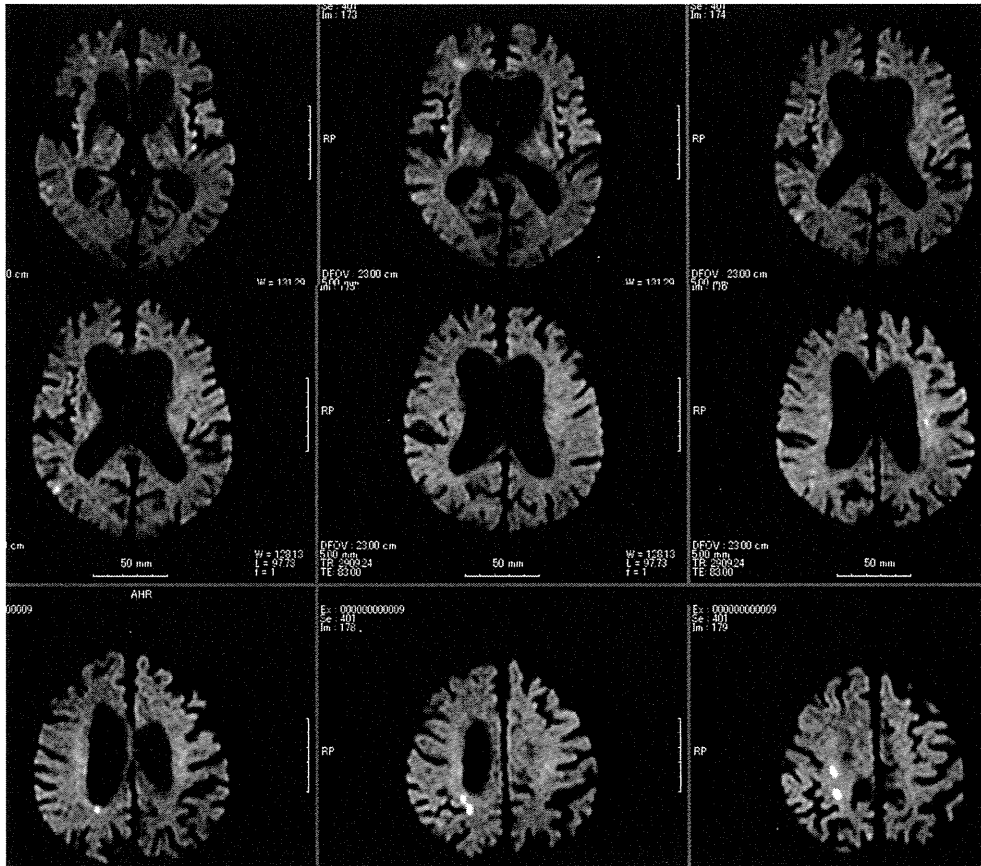


图2 入院時MRI-DWI

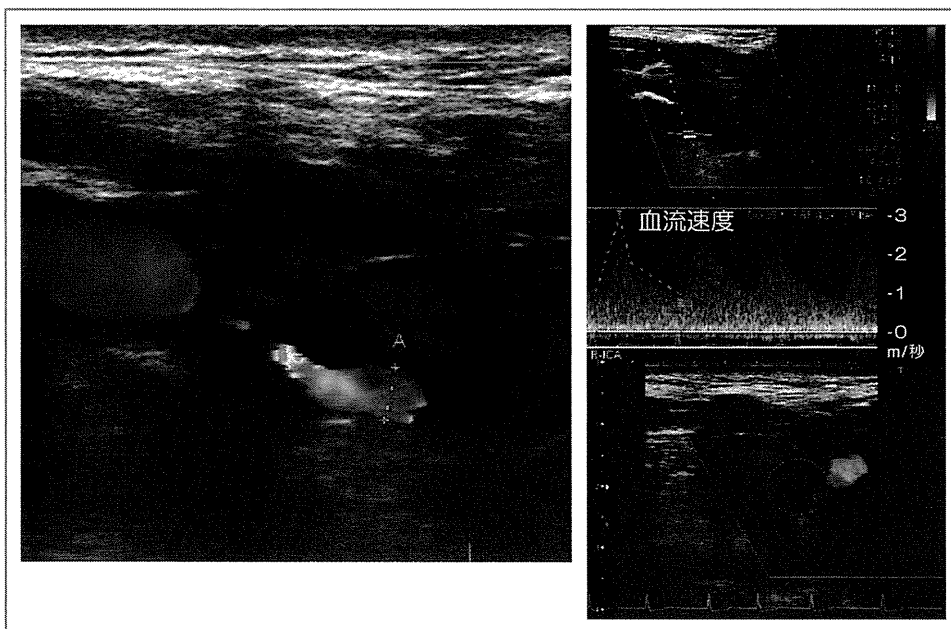


图3 入院時頸動脈エコー

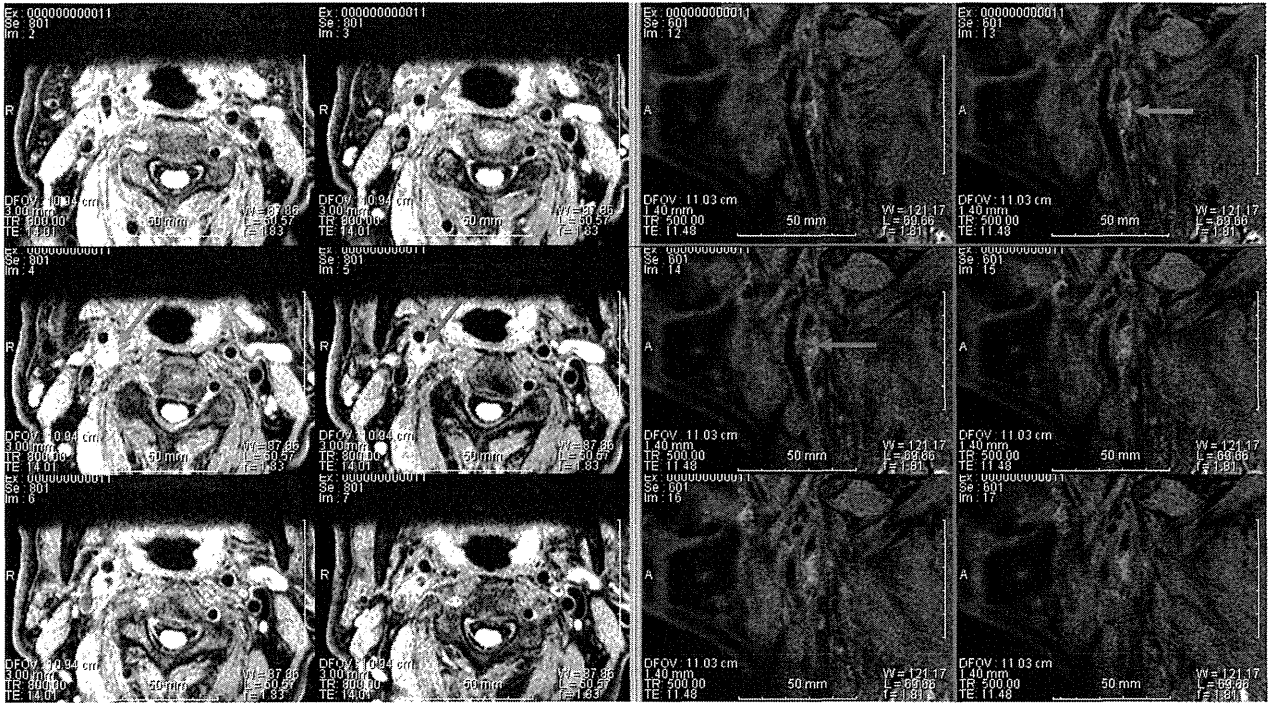


図4 入院時頸部 MRI

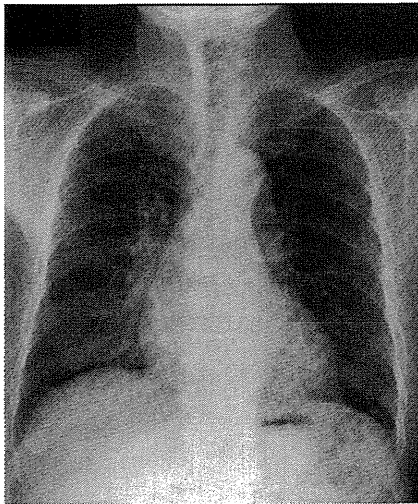


図5

3年前喀血，その吸い込みによる肺すりガラス陰影，軽度呼吸障害の病歴あり。
 pO₂ 88.5，pCO₂ 38.3，pH 7.401
 高血圧あり，脂質異常症あり，糖尿病なし。

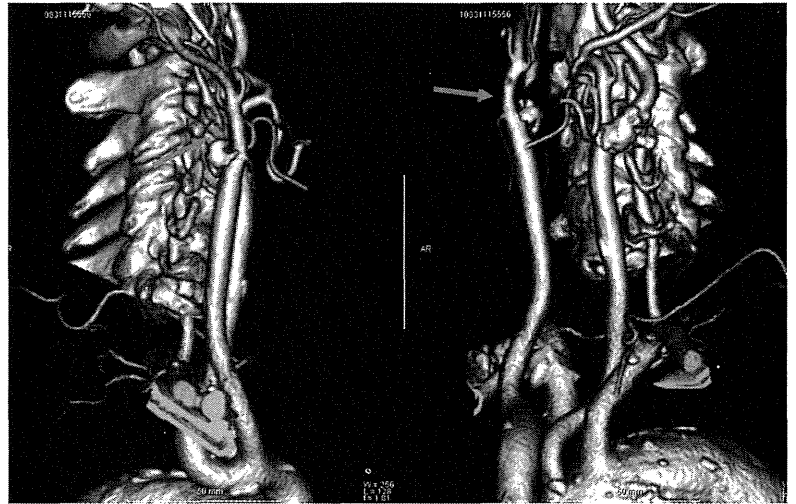


図6

再入院後頸部 CTA



図7 再入院後胸腹部 CTA

山田 本症例では過灌流も危惧されましたので、経皮的血管形成術（percutaneous transluminal angioplasty：PTA）をまず行い、次いで4週間後にCASを行いました。その結果危惧された合併症も起こらず、脳循環は改善し、虚血発作も起こらなくなりました。このPTAとCASの間隔はどの程度あればいいのでしょうか。

坂井 脳循環は高度狭窄を拡張して平衡に達するまで1週間ほどかかりますので、1～2週を目途にSPECTを行います。CAS施行に際しては超音波IBS法や定量的SPECTなどを行ってstaged CASを選択することもあります。

伊藤 仮に心疾患も呼吸器疾患も問題がなければ、CEAの施行も可能でしょうか。

坂井 テクニカルにCEAを選択することも十分考えられます。ただし、1度の発作や無症候性の症例に対してCEAを行うことはありません。やはり、抗血栓療法による内科的治療を行って発作を起こした場合の選択肢であり、また年齢が高くなればなるほど外科的治療については慎重を期すことになります。

山田 88歳という暦年齢とともに、実際の生物学的年齢も判断して対応すべきなのでしょうね。本日は、いろいろと貴重なご意見をいただきありがとうございました。

（症例検討は、名古屋市立大学病院神経内科、脳神経外科で経験したものであり、PTA、CASは間瀬光人先生、西川祐介先生が行ったものです。）

Small Dense Low-Density Lipoproteins Cholesterol can Predict Incident Cardiovascular Disease in an Urban Japanese Cohort: The Suita Study

Hidenori Arai¹, Yoshihiro Kokubo², Makoto Watanabe², Tatsuya Sawamura³, Yasuki Ito⁴, Asako Minagawa⁴, Tomonori Okamura⁵ and Yoshihiro Miyamoto²

¹Department of Human Health Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

²Department of Preventive Cardiology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Japan

³Department of Vascular Physiology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Japan

⁴Research and Development Department, Denka Seiken, Tokyo, Japan

⁵Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, Keio University, Tokyo, Japan

Aim: Several lines of evidence indicate that small dense low-density lipoproteins (sd-LDL) are more atherogenic than large buoyant LDL; however, few prospective studies have addressed the role of sd-LDL in cardiovascular disease (CVD). We therefore examined the association between sd-LDL cholesterol (sd-LDL-C) and CVD in a Japanese cohort.

Methods: An 11.7-year prospective study was performed using a general population aged 30-79 without a history of cardiovascular disease. Direct LDL-C and sd-LDL-C were measured in samples from 2034 participants (968 men and 1066 women).

Results: During the follow-up period, there were 116 incident cases of CVD. The multivariable-adjusted hazard ratios (HRs) of sd-LDL-C for CVD were calculated using a proportional hazards regression model after adjusting for age, hypertension, diabetes, use of lipid-lowering drugs, body mass index, and current smoking and alcohol drinking, and found that increasing quartiles of sd-LDL-C were associated with increased risk of CVD. We also determined that age and sex-adjusted HRs per 10 mg/dL of sd-LDL-C and HRs for CVD, stroke, cerebral infarction, and coronary artery disease were 1.21 (95% CI: 1.12-1.31), 1.17 (95% CI: 1.05-1.30), 1.15 (95% CI: 1.00-1.33), and 1.29 (95% CI: 1.14-1.45), respectively.

Conclusions: It was demonstrated that sd-LDL-C was significantly associated with CVD in a Japanese population, providing evidence of sd-LDL-C as an important biomarker to predict CVD.

J Atheroscler Thromb, 2012; 19:000-000.

Key words; Cardiovascular disease, Lipoproteins, Lipids, Risk factors, Epidemiology

Introduction

The causal relationship between high levels of serum low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and cardiovascular disease (CVD) has been well established in previous cohort studies¹⁻⁵. Recent clinical

trials have also indicated significant event reduction by statins in the primary and secondary prevention of CVD⁶⁻⁸; therefore, LDL-C is one of the most important risk factors of CVD and many guidelines, including ours, recommend certain target LDL-C goals for risk management to prevent the development of CVD⁵.

Although we use LDL-C as the primary target for cholesterol-lowering therapy, LDL particles are heterogeneous with respect to size and density. Compared to large, buoyant LDL, small dense LDL (sd-LDL) particles exhibit a prolonged plasma residence time, increased penetration into the arterial wall, lower affinity for the LDL receptor, and increased sus-

Address for correspondence: Hidenori Arai, Department of Human Health Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine, 53 Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

E-mail: harai@kuhp.kyoto-u.ac.jp

Received: June 20, 2012

Accepted for publication: September 6, 2012