

めの脳圧亢進に対する対策が主体となる。
高度意識障害の脳塞栓に準ずる。

2. 血圧管理：高度の血圧上昇は出血を助長するため降圧することが望ましい。降圧の目標値についてのエビデンスはないが180/105mmHg以上のときには少なくとも降圧治療が勧められている（前述のB, Cと同様の血圧治療を行う）。
3. 痙攣対策：治療原則の項に準じる。

[3] くも膜下出血の例

●くも膜下出血は、基本的には外科的疾患である。むやみに内科で時間を浪費するべきではない。比較的組織が粗な、くも膜下腔に主要動脈から出血するため動脈圧管理と鎮静が重要。

●血圧管理 降圧目標は120~140/80~90mmHgとする。

ベルジピン 2~5mg 1分間で静注
以後 1~10mg/時で微量点滴静注
ヘルベッサール 1回2~10mg 1分間で静注
以後 1~3mg/時で微量点滴静注
1mg/1mLになるように溶解して用いる

●鎮静

頭痛が強く、安静が保てない場合などには薬剤による鎮静を行う。

ホリゾン ^{a)}	10mg(1A)	筋注	or	静注
ロヒプノール ^{b)}	2mg(1A)	筋注	or	静注
ドルミカム ^{c)}	5mg(0.5A)	筋注	or	静注
アタラックス-P ^{d)}	25mg(1A)	筋注	or	静注
ペンタジン ^{e)}	15mg(1A)	筋注	or	静注

【一般名】 a) diazepam, b) flunitrazepam, c) midazolam, d) hydroxyzine hydrochloride 1A; 25・50mg, e) pentazocine 1A; 15・30mg

●脳血管攣縮対策

・くも膜下出血後の脳障害の多くは脳血管攣縮による。脳血管

攣縮を予防する方法はいまだ確立していないが、重症のアテローム血栓性脳梗塞の治療と通じるものがある。

・胸部X線や血液ガス、心臓超音波検査、血液検査などで心腎機能を確認したうえで容量負荷、抗血栓、抗浮腫療法を行う。

低分子デキストランL注* 250mL or 500mL
80~100mL/時で投与
or ヘスパンダー* 500mL 80~100mL/時で投与
その後持続点滴にて生理食塩液 500mL, KN3号, ソリターT3号など500mLを100mL/時で加え容量負荷をかける
* 承認効能・効果外のため使用の際は製品添付文書を確認されたい。

カタクロット or キサンボン 1回80mg(4V)を
KN3号など200~500mLに溶解して1日2回点滴静注

グリセオール 200mL 100~200mL/時で点滴静注
1日1~4回

エリル 30mg(1A) 生理食塩液など50~100mLに
溶解して1日3回点滴静注 2週間

【一般名】 fasudil hydrochloride hydrate
(注)頭蓋内出血の合併症が多いことに注意。

●痙攣対策 治療原則の項に準じる。

IV-治療原則一

●脳卒中は虚血性、出血性を問わず脳浮腫(頭蓋内圧亢進)対策、痙攣対策が必要となる。

●脳浮腫対策

マンニゲン, マンニトールS 200mL
100~200mL/時で点滴静注 1日2~4回
単独 or 併用にて グリセオール 200mL
100~200mL/時で点滴静注 1日1~4回

虚血性脳血管障害の場合は主としてグリセオール単独でもよ

いが、広範囲の脳塞栓や出血では両者の併用が必要となる場合がある。小脳梗塞で浮腫が強い場合は外減圧、脳葉切除を行う。水頭症の場合は脳室ドレナージを行う。テント上大梗塞による浮腫の場合の外減圧は状況により選択する。

●**痙攣対策** 痙攣は血圧上昇や脳障害を助長させるため適宜コントロールする。

(1)鎮静、抗痙攣を併せて治療が必要な場合、ただし呼吸管理が必要

セルシン^{a)} or ホリゾン^{b)} 10mg 緩徐に静注
以後必要に応じ3～4時間ごとに10mg静注

【一般名】 a) diazepam 1A ; 5・10mg,
b) diazepam 1A ; 10mg

ドルミカム 10mg (1A) 緩徐に静注
以後必要に応じ3～4時間ごとに10mg静注

ロヒプノール 2mg (1A) 緩徐に静注

(2)抗痙攣

アレビアチン^{a)} 250mg (1A ; 5mL)
緩徐(1mL/分を超えない速度)に静注
or 生理食塩液 100mLにアレビアチン 1Aを混ぜ
約1時間で点滴静注
心臓房室ブロックなどがある場合には房室解離などをきたすことがあり、特に注意を要する
or フェノバル^{b)} 100mg (1A) 筋注

【一般名】 a) phenytoin, b) phenobarbital
(注)痙攣重積する場合には全身麻酔にて管理する必要もある。抗痙攣薬の投与は必ず有効血中濃度にあるかどうか採血して確認しながら使用すること。

●**虚血性脳血管障害の場合**

虚血発症早期(3時間以内)の場合は血栓溶解療法を考慮する。特に塞栓症の早期には効果が期待できるが、重症度と時期を

誤ると出血性脳合併症が生じるため注意が必要である。特に側副血行のない内頸動脈閉塞では要注意である。

●**血圧管理**

虚血性脳血管障害では原則として降圧療法は行わない(ただし再開通療法が成功した場合を除く)。降圧を行う場合は降圧目標を高めを設定するよう配慮する。低灌流域が広い場合、血圧下降時には容量負荷を行う。さらなる場合はカテコラミン系を考慮してもよい。

イノバン^{a)} 7.5～30mg/時
or ドブトレックス^{b)} 7.5～30mg/時 点滴静注

【一般名】 a) dopamine hydrochloride 1A ; 50・100・200mg,
b) dobutamine hydrochloride 1A ; 100mg

●**遷延性意識障害の場合**

TRH製剤が用いられる。投与期間は10日間のみ。心肺機能障害がある場合は慎重に投与する。

ヒルトニン 0.5～2.0mg+生理食塩液 100mL/時で
点滴静注 or 0.5～2.0mg+生理食塩液 10mLで徐々に静注

【一般名】 protirelin tartrate hydrate 1A ; 0.5・1・2mg

●**譫妄に対して**

急性期から回復期にかけて夜間譫妄が出現することがある。ときにmajor tranquilizerが必要な場合もある。

セレネース 5mg (1A) 筋注

【一般名】 haloperidol

●**特殊療法** 低体温療法がある。詳細は脳外傷(→p. 87)を参照。

◆ 文 献 ◆

1) Naritomi, H. : Nihon Rinsho 2006 ; 64 (Suppl.3) : 59-62

[長束 一行]

C 壁縫合・止血

はじめに

頚動脈内膜剥離術（carotid endarterectomy：CEA）後に縫合不全により局所の再出血をきたすと、気道圧迫による呼吸困難や呼吸停止、出血性ショックなどにより致死的な合併症になるので、絶対に起こしてはならない。そのためには縫合糸の選択や壁縫合の工夫などいくつかのノウハウがあるので紹介したい。まず動脈壁縫合については、一次縫合とパッチを使った縫合があり、それぞれ異なるので、別べつに議論したい。

一次縫合の場合

1 解剖学的知識

CEA 切開部の再縫合について知っておくべき解剖学的知識は、「頚部頚動脈は心臓大血管の一部である」ということである。頚部頚動脈は弾性型動脈の最遠位端になり、頚動脈分岐部から数 cm すると内頚動脈は筋型動脈に移行する。

図 1 には頚動脈狭窄病変の 3D-CTA 画像と病理所見を示す。なお矢印は内膜と中膜の間に存在する内弾性板の位置を示す。

狭窄部位では内膜内に粥腫と線維性細胞増殖が多量に存在し、内弾性板より内側の内膜が著しく肥厚している（図 1B）。ところがさらに末梢部になると内頚動脈の内膜は次第に薄くなり、2～3 層の細胞層をもつのみとなり、筋型動脈に移行する（図 1C）。

2 頚部頚動脈の再縫合技術

CEA 切開部を再縫合する場合、大部分の部位は弾性型動脈を切開して内膜剥離した部分である。この部位の縫合は心臓大血管を縫合するのとまったく同じことで、比較的太い糸で、ちょうど硬式野球のボールを縫い上げるように、比較的幅広い縫い代で縫合する。また縫合糸が見えなくなる程度に縫合糸を締め上げることが、漏れによる出血を防ぐうえで重要である（図 2A）。

これは従来脳神経外科医が行ってきた頭蓋内

Pitfall

弾性型動脈は tacking suture が必要だが、筋型動脈は tacking suture 不要

CEA 後の壁縫合で末梢剥離断端の tacking suture が必要になることがある。しかし tacking suture はトラブルを起こすこともあり、できれば避けたい。内頚動脈が末梢まで十分剥離できていると、剥離する内膜が徐々に薄くなり、自然に剥がれ、断端が残らないことをしばしば経験する。これは内頚動脈が弾性型動脈から筋型動脈に移行し、内膜が薄くなるからである。したがって、「tacking suture を避けるコツは内頚動脈を十分末梢まで剥離すること」ということになる。みなさん、急がば回れ、内頚動脈を末梢まで十分に剥離しましょう。

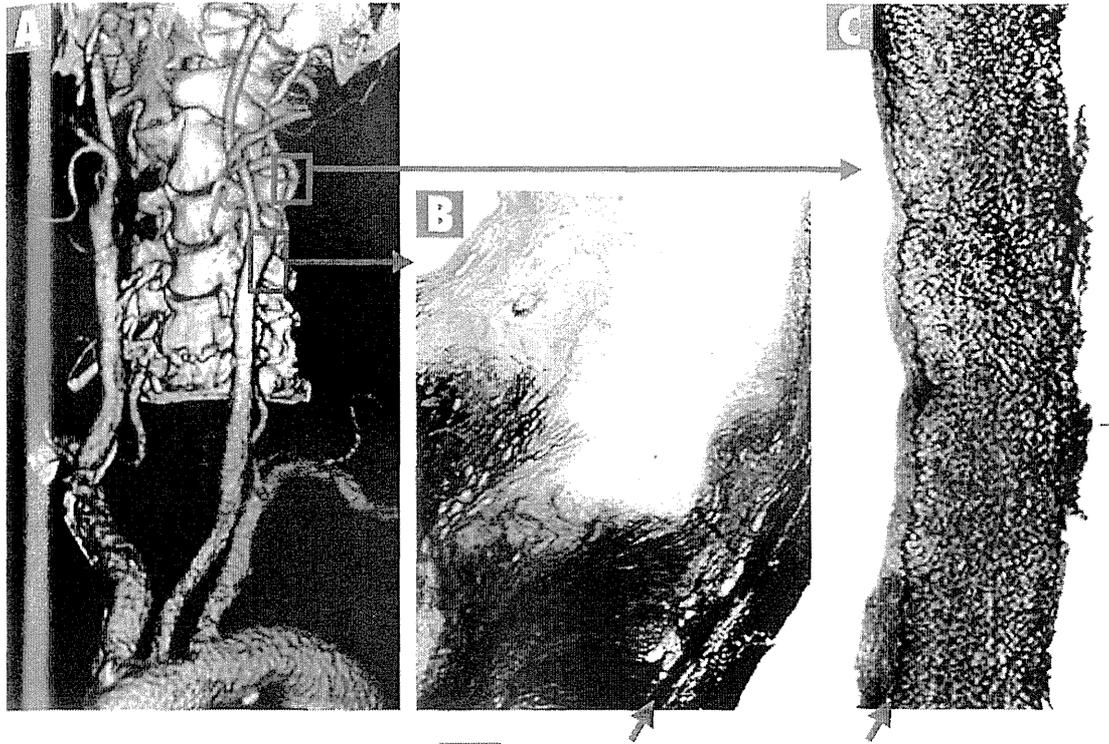


図1 頸動脈狭窄病変

A: 3D-CTA

B: 内膜と中膜の間に存在する内弾性板 (矢印)。狭窄病変部では内弾性板より内側の内膜が著しく肥厚している。

C: 内弾性板 (矢印)。末梢では内頸動脈の内膜は次第に薄くなり、筋型動脈に移行する。

血管縫合とはまったく異なる縫合技術である。すなわち頭蓋内血管の吻合時には血管の断端を合わせて、縫い代も小さめで、血管断端が重なり合うように縫合するのがコツとされてきた(図2B)。これは頭蓋内血管縫合の場合、縫合部の破綻による出血はまれで、むしろ縫合部の閉塞が起きやすいためである。これに対し、心臓

大血管の手術や頸動脈内膜剥離術後の縫合操作は、生命に関わる術後の後出血をいかに防止するのが重要なポイントであり、このため靴紐を締め上げるような縫合が推奨されるわけである(図2A)。

B 頸部頸動脈の再縫合時の結紮操作

また最後に糸同士を縫合する場合、滑りやす

Keypoint

縫合が CEA 最後のヤマ場

CEA は露出、動脈切開、シャント挿入、粥腫の剥離切除など、息の抜けない操作が続きます。そして最後のヤマ場が縫合操作です。ここで息を抜くと合併症の原因となります。すなわち縫合が浅く粗いと後出血、破綻出血の原因となり、深く細かすぎると狭窄の原因となります。残った動脈断端の厚さをみて縫合の縫い代と縫合間隔、締め込みの強さを決めていきます。要は「体血圧がかかっても漏れず破綻しない縫合」です。心臓外科の手術を見学して縫合技術をマスターしましょう。

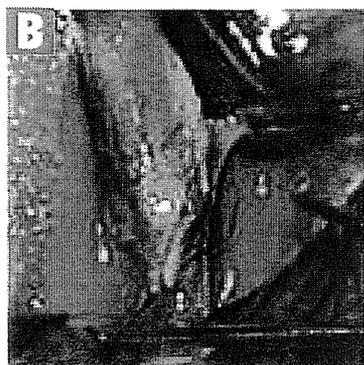
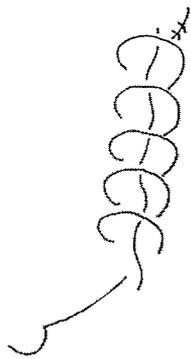


図2 頸部頸動脈の縫合と頭蓋内血管の縫合

A: 頸部頸動脈切開部の再縫合。幅広い縫い代で、縫合糸が見えなくなる程度に縫合糸を締め上げる。
B: 頭蓋内血管の縫合。縫い代を小さくし、血管断端が重なり合うように縫合する。



い縫合糸であることを考慮して、最低4～5回縫合する。また縫合は方向を交互に変えながら緩まないように縫合することもコツになる。しかしプロリオン[®]を用いる場合、この結紮操作自身が糸の弱体化に繋がることも報告^{2) 3)}されており、注意を要する。

パッチを用いる場合の縫合のコツ

1 パッチの長さ

最近では術後急性期閉塞などの合併症を防止し、また術後数か月から数年後にみられる再狭窄を防止する目的でパッチを用いて再縫合することが少なくない。パッチのなかでもっともよく用いられるヘマシールドパッチ (hemashield

patch) を用いたときの再縫合の様子を図3に示す。ここでまず大切なのはヘマシールドパッチの長さを切開部の長さと同じに一致させることである。生体材料と異なりまったく伸縮性のないヘマシールドパッチを用いるときにはとくに重要である。断端の長さが正確に合っていると、たるみが生じないので、縫合部からの血液の漏れも生じにくい。

2 パッチの厚さ

ヘマシールドパッチは厚さ0.35mmや0.74mmなど数種類あるが、われわれは0.74mmの厚さのものが残存している中膜-外膜の厚さとほぼ同じなので愛用している。ヘマシールドの断端と中膜-外膜断端が血管外腔に向くように合わ

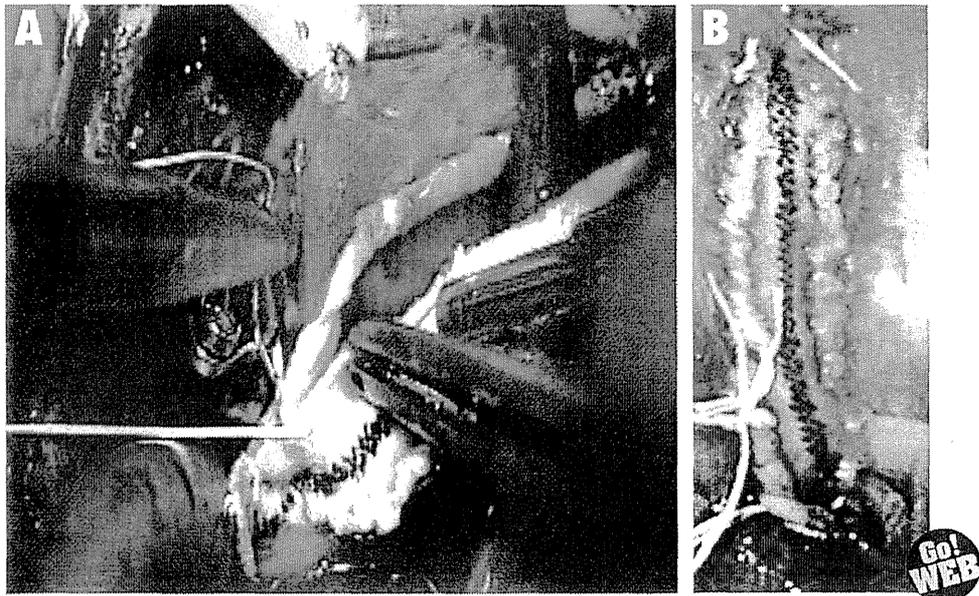


図3 ヘマシールドパッチを用いた再縫合

A: ヘマシールドパッチ断端と中膜-外膜断端が血管外腔に向くように合わせ、中膜-外膜側の縫い代を少し厚くして、縫合する。
B: ヘマシールドパッチはまったく弾力性がないので、締め上げても糸が見えており、中膜-外膜側は糸が組織に埋まり込む。

せ、中膜-外膜側の縫い代を少し厚くして、縫合している（図3A）。縫合部から血液の漏出がないように縫合部を締め上げるのは一次縫合と同じであるが、ヘマシールド側はまったく弾力性がないので、締め上げても糸が見える状態で、中膜-外膜側は糸が組織に埋まり込む状態となる（図3B）。

縫合糸の種類と選択

1 ポリプロピレン合成糸

血管縫合糸としてもっとも汎用されているのはポリプロピレンの合成縫合糸（プロリオン[®]）であり（図4A）、内膜剥離術の縫合糸として世界的に汎用されている。しかし1987年以降、プロリオン[®]がドベキー鑷子によるつまみ²⁾や、結紮操作に弱い³⁾との報告が相次いだ。これに

Keypoint

血流再開時の出血対応

縫合後血流を再開した際、壁縫合部より出血をみることがあるが、通常は圧迫止血のみで十分対応できる。一方まれではあるが、縫合線上で点状の間隙より噴出するような強い出血をきたすことがある。この場合にも、まず落ち着いて数分間の圧迫を行う。

もしその後も出血の勢いが弱まらない場合は、出血点の結合組織と血管外膜を鑷子でつまみ、ワンポイントで止血できる部位を見つけ、追加縫合を行う。7-0など細めの縫合糸を用い、できるだけ浅く壁に針を通し、出血点のみを寄せ合わせる気持ちで縫合する。縫合の代わりにバスクリップを用いるのも一方法である。

（遠藤俊郎）

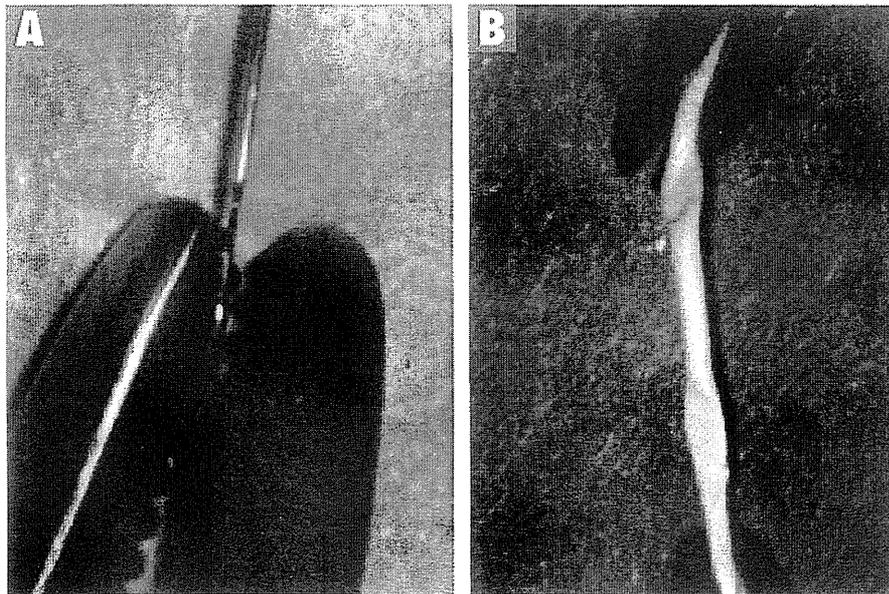


図4 血管縫合糸を鉗子で挟んだところ

A: ポリプロピレン縫合糸 (プロリオン[®])

B: ポリテトラフルオロエチレン縫合糸 (ゴアテックス[®])

よると 5-0 プロリオン[®]は 300g までの荷重に耐えるのに対し 6-0 プロリオン[®]では 175g の荷重で切れること、ドベーキー鉗子であらかじめつまんでおくと 6-0 プロリオン[®]の耐荷重はさらに低下したと報告されている²⁾。これらのデータから内膜剥離術後の縫合には 5-0 プロリオン[®]が望ましいと結論づけている。また別のグループはプロリオン[®]を結紮した部位では約 30% 耐荷重が落ちると報告している³⁾。

2 ポリテトラフルオロエチレン合成糸

私たちは 6-0 プロリオン[®]を用いて頸動脈を再縫合した後、縫合部の破綻出血を経験したこともあり、プロリオン[®]の危険性を報告してきた¹⁾。プロリオン[®]はドベーキー鉗子によるつまみ操作で容易に変形し、弱くなる印象をもっていた (図 4A)。このため早くからつまみに強いと言われていたゴアテックス[®]糸 (polytetrafluoroethylene: PTFE) を使っていたが (図 4B)、こちらのほうが実際、つまみに強い印象をもっ

ていた。

最近になってロボット内視鏡下手術を想定したロボット下シミュレーションでもゴアテックス[®]糸がプロリオン[®]よりもつまみや操作による弱体化が起こらないとの報告がある¹⁾。そのほかにも縫合糸の強度に関する論文、つまみや縫合操作による弱体化に関する論文が過去 20 年間に数多く発表されている。とくに内膜剥離術に用いる縫合糸については、前述の論文^{2) 3)}以外にもいくつかの論文が見られ、世界中で縫合糸の問題による後出血があるのではないかと推定される。

再出血防止の工夫と実践

以上、再出血防止に関して、縫合のコツ、縫合糸のもつ問題点などを概説してきた。CEA をこれから始める人びとにとってもっとも参考になるのは、CEA を数多く行っている術者の手術を見学することであろう。これ以外にも大血管

の手術を数多く行っている心臓血管外科の手術を見学することは新たな発見が得られるので、ぜひおすすめしたい。私は破綻性出血によりCEA患者を亡くしたとき、大変なショックを受け、しばらくは暇さえあれば心臓血管外科の手術を見学し、彼らがどのようにして大血管を扱い、再出血を未然に防いでいるかをつぶさに見学した。

その結果、心臓血管外科では止血に多くの時間を割き、後出血防止に多くのエネルギーを費やしていることを知った。また時間との競争のなかで、縫合操作に術者と助手がリズム感を持って対応していること、さらにプロリオン[®]縫合糸は絶対に鑷子でつままず、助手が手で引きながら緩まないように注意して縫合していることを知った。縫合操作では概して縫い代を大きくとり、組織を巻き込むようにして縫合し、糸

の間からの後出血を防いでいることも知った。また人工血管や人工のパッチグラフトを多用するので、これらと生体組織の隙間からの出血をいかに防いでいるか、さらに人工物が生体組織となじむようにする縫合の工夫などを教えてもらった。これ以外にも血管グラフト材料としての大伏在静脈の採取方法、内胸動脈の剥離と冠状動脈への縫合法なども勉強になった。

おわりに

これからCEAをマスターしようとする若いみなさんは、CEAエキスパートの手術をみて基本をマスターするとともに、心臓血管外科の手術を見学し、新しいアイデアをCEAの手術に導入していただきたいと思う次第である。

(山田和雄、片野広之、間瀬光人)

文献

- 1) Diks J, Nio D, Linsen MA, et al: Suture damage during robot-assisted vascular surgery: is it an issue? Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 17: 524-7, 2007
- 2) Dobrin PB: Chronic loading of polypropylene sutures: implications for breakage after carotid endarterectomy. J Surg Res 61: 4-10, 1996
- 3) Landymore RW, Marble AE, Cameron CA: Effect of force on anastomotic suture line disruption after carotid arteriotomy. Am J Surg 154: 309-12, 1987
- 4) 山田和雄, 伊藤守, 種子田護ほか: 単一のチームによる頸動脈内膜剥離術の手術成績. 脳卒中の外科 20: 276-81, 1992

4

CEA手術の実際

3

手術の実際と工夫
縫合・止血

最近の CEA/CAS の治療成績

はじめに

これまで頸動脈内膜剥離術 (carotid endarterectomy : CEA) が、頸動脈狭窄症に対する外科治療として唯一エビデンスの確立した方法として長く行われてきたが⁶⁾、新しい抗血小板薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)、スタチンなどの登場による内科的治療の進歩に加えて、2008 年 4 月に頸動脈ステント留置術 (carotid artery stenting : CAS) が本邦でも条件つきながら保険適応となり、頸動脈狭窄症に対する治療は手術適応選択を含めて大きな変革期を迎えた。

本項では、頸動脈狭窄症におけるおもにランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) 等の大規模試験による CEA と CAS の治療成績比較と、それにもとづいた治療選択に関する代表的なエビデンス、ガイドラインを紹介する。

CEA と CAS の治療成績比較に関するエビデンス

1 SAPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy : 2004 年)¹⁷⁾

50% 以上の症候性頸動脈狭窄 (29%)、80% 以上の無症候性狭窄 (71%) の CEA ハイリスク (重症心・肺疾患合併、対側頸動脈閉塞、対側喉頭神経麻痺、頸部手術・放射線治療後、CEA 後

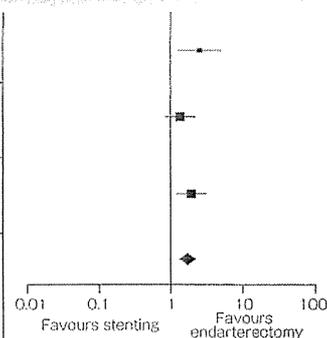
再狭窄、80 歳以上) 全 334 症例についての RCT を行い、合併症率 (脳卒中・死亡・心筋梗塞) は 30 日以内で CEA9.8%、CAS4.8% ($p = 0.09$)、1 年 (31 日以降の死亡・同側脳卒中を合わせた累積発生率) でそれぞれ 20.1%、12.2% ($p = 0.004$) であった。とくに、心筋梗塞・同側脳卒中発生率は CAS のほうが有意に少なかった。この結果から、とくに無症候性頸動脈狭窄における CEA ハイリスク症例において、embolic prevention device (EPD) を使用した CAS の非劣性が証明できたと報告された。

2 EVA-3S (Endarterectomy versus Angioplasty in Patients with Severe Symptomatic Carotid Stenosis : 2006 年)⁹⁾

症候性頸動脈狭窄症 527 名について CAS の CEA に対する非劣性を示すことを目的とした。CAS には種々のステントが用いられ、EPD は安全委員会がプロトコールを変更したあとに用いられた。中間解析を行ったところ、30 日以内の脳卒中・死亡 CEA3.9%、CAS9.6%、6 か月でそれぞれ 6.1%、11.7% であり、CAS の非劣性を証明できず中止となった。この試験では EPD 使用の重要性とともに、CEA 術者が試験開始前一年間に 25 例の手術経験が条件であったのに対し、CAS 術者の術数はその半分以下であったことなどが問題として指摘されている。

表1 EVA-3S、SPACE、ICSS (文献5より改変)

	year	carotid stenting		carotid endarterectomy		weight	odds ratio(95% CI)
		event	number of patients	event	number of patients		
EVA-3S	2006	26	265	11	262	14.1%	2.48 (1.20-5.13)
SPACE	2006	42	573	32	563	42.4%	1.31 (0.82-2.11)
ICSS	2010	61	828	33	821	43.5%	1.90 (1.23-2.93)
total		129	1,666	76	1,646	100.0%	1.73 (1.29-2.32)



heterogeneity: $\chi^2=2.42$, $df=2$ ($p=0.30$) ; $I^2=17\%$

Test of overall effects: $Z=3.69$ ($p=0.0002$)

これら3つの研究では、いずれもCEAの成績が優り、CASの非劣性を証明できなかった。

3 SPACE (Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy in Symptomatic Patients : 2006年)¹⁶⁾

症候性頸動脈狭窄症のみを対象としたRCTで、1,183名について中間解析を行ったところ、同側脳卒中または30日以内の死亡はCEA6.34%、CAS6.84% ($p = 0.09$) でCAS非劣性を証明できないという結果であったため、中止となった。また、サブ解析でも高齢者ではより成績不良で、CAS群でのみ年齢とともに同側脳卒中・死亡リスクが上昇していた。この試験ではCASは種々のステントが用いられ、EPD使用は27%であったが、成績の有意差は認められなかった。

4 ICSS (International Carotid Stenting Study : 2010年)⁵⁾ (表1)

症候性頸動脈狭窄症患者1,713名を対象としたCEAおよびCASの無作為化比較試験の中間

解析(120日目)で、脳卒中・心筋梗塞の発生率、死亡率はCEA5.2%、CAS8.5%とCASで高率であった。筆者らはCASの安全性・有効性を確立するまでは、CEAを選択したほうが良いと指摘しているが、本試験でもCAS術者の条件は10症例の経験のみで、EPD使用は70%であった。長期成績については2012年7月現在報告されていない。

5 CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial : 2010年)²⁾

米国、カナダ117施設において行われた現在までもっとも大きなCEA/CASの比較試験である。症候性(狭窄率50%以上)と無症候性頸動脈狭窄(狭窄率70%以上)の頸動脈狭窄患者2,502名をCEAあるいはCAS群に無作為に割り付け、複合主要エンドポイント(脳卒中・心筋梗塞・死亡)の発生率を比較した。ステントはRX Acculink、RX Accunet EPDが用いられた。術

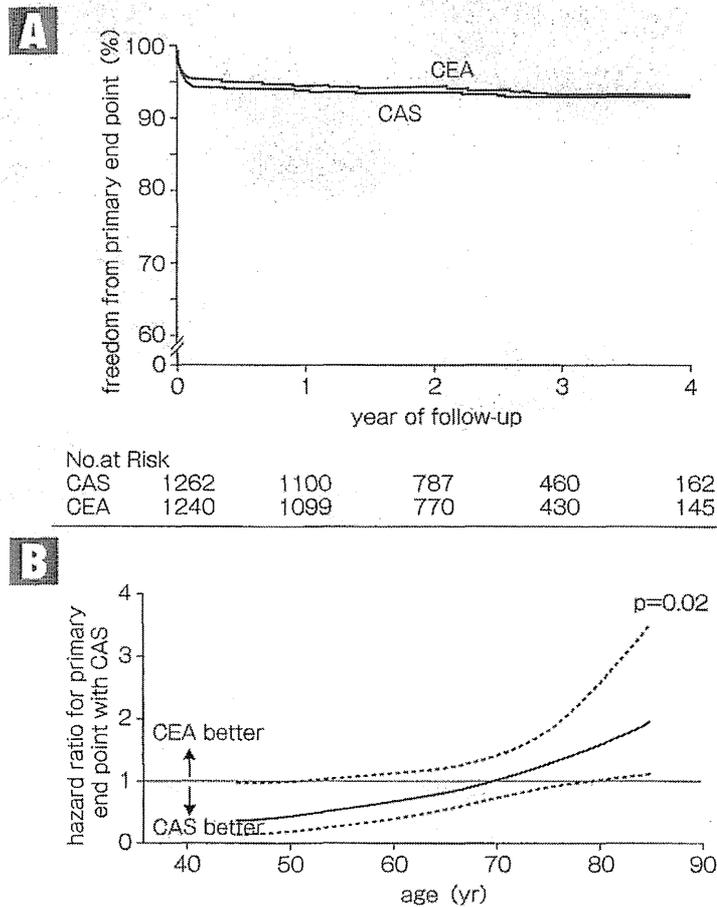


図1 CREST (文献2より改変、文献6より)

A: 平均2年半の経過観察でCEAとCASの複合主要エンドポイントの4年推定発生率に有意な差は見られなかった。
 B: 70歳以上の高齢者では、複合主要エンドポイントの発生はCASよりもCEAのほうが低かった。

者には双方とも12例以上の経験と合併症率(無症候性狭窄3%、症候性狭窄5%)が求められた。周術期ではCEA群で心筋梗塞、CAS群で脳卒中のリスクが高かったが、平均2年半の経過観察で複合主要エンドポイントの4年推定発生率に有意な群間差は見られなかった(CEA群6.8%、CAS群7.2%)としている(図1A)。

上述したCASの非劣性を証明したとするSAPPHIRE研究¹⁷⁾でCEAハイリスクとして含まれていた高齢者について、複合主要エンドポイントの発生は、むしろ70歳以上ではCASよりもCEAのほうが低いという結果であった(図

1B)。また、患者のquality of life (QOL)に何ら悪影響を与えない無症候性心筋梗塞を除くと、CEAのほうが周術期脳卒中と死亡の発生頻度が明らかに少なくなり、この差は4年後でも同様であった。

CRESTの登録は2000年から2008年まで長期間にわたって実施されたため、この間に器具、手技、薬剤の進歩、改善や患者選択の変化があったことは否めない。登録時期により3群に分けた研究では、周術期イベント発生率がCAS群で経時的に低下する傾向が見られたとの報告がある⁴⁾。また、無症候性頸動脈狭窄における内

科的治療のみ (best medical therapy) の評価はなされていない。

6 本邦での study

a) JCAS (Japan Carotid

Atherosclerosis Study : 2007年)⁸⁾

本邦では、循環器病研究委託費事業研究班〔主任研究者：富山大学 遠藤俊郎教授（現学長）〕を中心として、「我が国の頸動脈狭窄症の病態と治療に関する大規模多施設調査」が現状分析と治療ガイドラインの作成を目指して行われ、2004年に登録が終了した。中間報告（1,014例）ではCEA443例（44%）、CAS317例（31%）、内科治療253例（25%）で、症候性群（51%）ではCEA51%、CAS32%（無症候性群CEA37%、CAS30%）、内科治療17%であった。1か月時の罹患・致死率はCEA3.2%、CAS3.5%と有意な差ではなかった。現在、追跡調査に関する検討が進められている

b) CASTER (Carotid Asymptomatic Stenosis Registry : 2010年～)¹⁰⁾

循環器病研究委託費事業研究班（主任研究者：名古屋市立大学大学院 山田和雄教授）による「無症候性頸動脈狭窄症の自然経過と治療成績に関する観察研究」で、80%以上の高度狭窄症例についてCEA、CAS、内科治療の治療成績を明らかにすることを目的とした全例登録前向き調査である。2010年4月より2012年9月末日までの登録後2年間の追跡調査が行われる。中間報告では、602例の登録があり、手術群が内科治療群に比し、より高度狭窄で、低輝度プラークの頻度が高く、抗血栓薬・スタチンの使用頻度が多いこと、CEA群よりCAS群でDSAが多く行われ、低輝度プラークが多く、抗血小板薬使用が多いこと、登録6か月後の症候の悪化は2%、頸動脈病変の悪化は14.8%で、脳虚血

イベントは内科治療群で5.8%に認められたことなどが明らかにされた。

7 現在進行中の RCT

a) ACT-1 (Carotid Stenting versus Surgery of Severe Carotid Artery Disease and Stroke Prevention in Asymptomatic Patients)³⁾

北米の多施設において無症候性頸動脈狭窄症のみを対象としたRCTとして、80%以上狭窄の低リスク症例（CEA：CAS=1：3）についての治療効果（30日脳卒中・死亡・心筋梗塞、1年同側脳卒中）を比較する試験である。CASは、XactステントとEmboshieldフィルター（Abbott、IL、USA）が用いられている。

b) TACIT (Transatlantic Asymptomatic Carotid Intervention Trial)⁷⁾

無症候性頸動脈狭窄において、標準的な症例と高リスク症例も含めて、CEA + 内科的治療（抗血小板薬、高脂血症薬、降圧薬、糖尿病治療、禁煙）、CAS + 内科的治療、内科的治療単独の3者を比較する試験である。2,400名の登録を目標に、3年間の脳卒中・死亡率を検討する。

c) ACST-2 (Asymptomatic Carotid Surgery Trial-2)¹²⁾

イギリスの研究者らが中心となった無症候性頸動脈狭窄症のCEA/CASともにハイリスクでない症例に対する大規模比較試験である。5,000例の登録を目標とし、30日後の心筋梗塞、脳卒中、死亡、5年後の脳卒中発生率、医療コスト、QOLをCEA/CASについて比較評価する。

現在のガイドラインにおける CEA と CAS の治療選択

上記のRCTなどのエビデンスにもとづいて作成された最近のガイドラインのなかから、頸

6

章

CEAに関する評価

最近のCEA/CASの治療成績

動脈狭窄症の治療選択に関するおもな項目を以下にあげた。

1 米国心臓協会 (American Heart Association: AHA)・米国脳卒中協会 (American Stroke Association: ASA)・米国心臓学会議 (American College of Cardiology Foundation: ACCF) ほか 14 学会合同ガイドライン (2011 年)¹⁾

- ①血管内手術リスクが平均以下の症候性患者は、同側内頸動脈径が非侵襲的画像検査で 70% 以上またはカテーテル血管撮影で 50% 以上 (Class I、Evidence Level: B) 減少し、周術期脳卒中率・致死率が 6% 未満の場合、CEA の代替として CAS が示唆される。
- ②血行再建術が示唆される高齢者、とくに動脈の病理解剖が血管内手術に好ましくない場合に、CAS より CEA を選択するのは理にかなっている。(Class II a、Evidence Level: B)
- ③血行再建術が示唆される患者で頸部の解剖が血管手術に好ましくない場合に、CEA より CAS を選択するのは理にかなっている。(Class II a、Evidence Level: B)
- ④脳血管撮影で 60%、DUS で 70% 以上の無症候性頸動脈狭窄に対する予防的 CAS は考慮してもよいが、内科的治療のみと比較してより効果的かどうかは確立されていない。(Class II b、Evidence Level: B)
- ⑤合併疾患のために CEA または CAS 後合併症率が高いハイリスクの症候性または無症候性頸動脈狭窄患者は、内科的治療のみと比較して頸部血行再建がより効果的かどうかは確立されていない。(Class II b、Evidence Level: B)
- ⑥特殊な状況を除いて、動脈硬化による内腔狭窄が 50% 未満のとき、CEA、CAS どちらの頸動脈血行再建も推奨されない。(Class III、

Evidence Level: A)

*米国神経学会 (American Academy of Neurology: AAN) は 2005 年に独自に CEA の治療指針¹³⁾を出しているが、本ガイドラインを承認すると表明している。(http://www.aan.com/go/practice/guidelines)

2 本邦の脳卒中治療ガイドライン (2009 年)¹¹⁾

- ①内頸動脈狭窄症において、CEA の危険因子 (うっ血性心不全、冠動脈疾患、開胸手術が必要な心臓疾患、重篤な呼吸器疾患、対側頸動脈閉塞、対側喉頭神経麻痺、頸部直達手術または頸部放射線治療の既往、CEA 再狭窄例、80 歳以上) をもつ症例に対して、CAS を行うことが奨められる。(Grade B)
- ②内頸動脈狭窄症において、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。(Grade C1)

*本邦の現行ガイドラインは SAPHIRE 研究にもとづいて作成されたもの (CREST 研究前) であり、80 歳以上の高齢者について CAS が推奨されている。

おわりに

上述したように、頸動脈狭窄症の治療について、現状では CAS は CEA と同等の効果があるとする大規模試験とそうでないとする研究結果があり、いまだ一定した結論は得られていない。治療ガイドラインも、AHA 等では高齢者に対する治療について CREST 研究の結果を踏まえて CEA 推奨とされるなど、依然流動的である。

ここで紹介した試験結果も執筆時には最新の情報を心がけたが、とくに CAS に関する器具・手技の進歩は日々目覚ましいものがある¹⁴⁾。長

年にわたりほぼ確立され安定した手技と結果をもたらす CEA¹⁵⁾ との関係とともに、とりわけ無症候性頸動脈狭窄症における新規薬剤・内科的治療の発展と外科治療適応との関係は今後とも変容していくであろう。新しいデバイスやテク

ニック、薬剤を用いた進行中の比較試験の結果も逐次明らかとなっていく。本項を踏まえうたえで、臨床家としてさらなる不断の知識更新が必要なことはいうまでもない。

(片野広之、間瀬光人、山田和雄)

文献

- 1) Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al: 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS Guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: Executive summary. *Stroke* 42: e420-63, 2011
- 2) Brott TG, Hobson RW II, Howard G, et al: Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 363: 11-23, 2010
- 3) Carotid Stenting vs. surgery of severe carotid artery disease and stroke prevention in asymptomatic patients (ACT-1). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00106938>
- 4) Howard G, Roubin GS, Hopkins LN, et al: Did carotid stenting and endarterectomy outcomes change over time in the carotid revascularization endarterectomy versus stenting trial? *Stroke* 43:A1 (International Stroke Conference 2012 Abstract), 2012
- 5) International Carotid Stenting Study investigators. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 375: 985-97, 2010
- 6) 片野広之, 山田和雄: 脳卒中の再発予防: 外科的治療. 頸動脈内膜剥離術. *動脈硬化予防* 9: 63-72, 2010
- 7) Katzen BT: The transatlantic asymptomatic carotid intervention trial. *Endovascular Today*: 49-50, 2005
- 8) 桑山直也, 遠藤俊郎, JCAS 研究グループ: 本邦における内頸動脈狭窄治療の現状 (JCAS から). *脳神経外科ジャーナル* 16: 342, 2007
- 9) Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, et al: Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients With Symptomatic Severe Carotid Stenosis. *N Engl J Med* 355: 1660-71, 2006
- 10) 間瀬光人, 山田健太郎, 片野広之ほか: 無症候性頸動脈狭窄症の自然経過と治療成績に関する観察研究 (CASTER) の中間報告. 第35回日本脳卒中学会総会抄録集. SSO4-1, 2010
- 11) 脳卒中合同ガイドライン委員会: 脳卒中治療ガイドライン2009. 頸動脈内膜剥離術(CEA: carotid endarterectomy). 頸動脈ステント留置術(CAS: carotid artery stenting). 篠原幸人ほか編. 東京, 協和企画, 122-4, 2009
- 12) Rudarakanchana N, Dialynas M, Halliday A: Asymptomatic Carotid Surgery Trial-2 (ACST-2): rationale for a randomised clinical trial comparing carotid endarterectomy with carotid artery stenting in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 38: 2389-442, 2009
- 13) Chaturvedi S, Bruno A, Feasby T, et al: Carotid endarterectomy. An evidence-based review: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 65: 794-801, 2005
- 14) Siddiqui AH, Natarajan SK, Hopkins LN, et al: Carotid artery stenting for primary and secondary stroke prevention. *World Neurosurg* 76: S40-59, 2011
- 15) Taussky P, Sangala JR, Meyer FB: Carotid endarterectomy and treatment options for carotid occlusive disease. *World Neurosurg* 76: S35-39, 2011
- 16) The SPACE Collaborative Group: 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 368: 1239-47, 2006
- 17) Yadav JS, Wholey MH, Kunts RE, et al: Stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for endarterectomy (The SAPPHIRE Study) investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 351: 1453-501, 2004



頸動脈狭窄症治療のエビデンスと今後の課題

間瀬 光人¹⁾, 片野 広之¹⁾, 西川 祐介¹⁾, 山田 和雄¹⁾

1) 名古屋市立大学大学院医学研究科脳神経外科学

Clinical Evidence in Carotid Artery Stenosis Treatment and Subjects for Further Study

Mitsuhiro Mase, M.D., Ph.D.¹⁾, Hiroyuki Katano, M.D., Ph.D.¹⁾, Yusuke Nishikawa, M.D., Ph.D.¹⁾, Kazuo Yamada, M.D., Ph.D.¹⁾

1) Department of Neurosurgery, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

Carotid endarterectomy (CEA) is an established surgical treatment for carotid stenosis. Recently, carotid artery stenting (CAS) has become available as an alternative for treating the disease. However, which surgical method is the better choice is still controversial. Recent developments in medical treatment have brought remarkable improvement in the outcome of carotid stenosis. It is therefore time to reconsider the guidelines for carotid stenosis treatment based on the updated clinical evidence.

(Received June 12, 2013; accepted June 24, 2013)

Key words : carotid artery stenosis, carotid endarterectomy, carotid artery stenting, medical treatment
Jpn J Neurosurg (Tokyo) 22 : 671-677, 2013

はじめに

頸動脈狭窄症に対する頸動脈内膜剥離術 (carotid endarterectomy: CEA) の適応と有効性はすでに大規模試験によってエビデンスとして確立している。しかし頸動脈ステント留置術 (carotid artery stenting: CAS) が加わり、また内科治療の目覚ましい進歩などにより、頸動脈狭窄症の手術適応や治療の選択肢は大きく変化し、再検討の時期にあると考えられる。Table 1 にこれまで報告された頸動脈狭窄症に関わる主な大規模試験を年代順に示す。最近の CEA と CAS の比較試験では症候性頸動脈狭窄症に関しては CEA が優位であり、CAS は症候性と無症候性の両方を対象にした試験でのみ CEA に対して非劣性を示した。これらの study の条件は必ずしも同一ではなく、結果の評価には注意を要する。また CAS と内科治療を比較した試験はない。本稿ではこれら CEA と

CAS に関するエビデンスについてレビューし、今後の課題について検討する。

症候性頸動脈狭窄症の再発予防に関する大規模試験 (CEA と薬物治療の比較)

① NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)³⁾⁴⁾

北米で行われた RCT (randomized controlled trial) で、一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack: TIA) または nondisabling stroke から 120 日以内の頸動脈狭窄症 2,885 例を対象に内科治療 (best medical treatment) と外科治療 (best medical treatment plus CEA) に振り分け比較した。1991 年の報告⁴⁾では狭窄率によって 30%未満、30~69%、70~99% の 3 群に分けて検討した。その結果、70~99% の高度狭窄群では 2 年間の同側脳卒中発生率

連絡先: 間瀬光人, 〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄 1 名古屋市立大学大学院医学研究科脳神経外科学
 Address reprint requests to: Mitsuhiro Mase, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, 1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya-shi, Aichi 467-8601, Japan

Table 1 Randomized controlled trials for the treatment of carotid stenosis

Trials	Symptomatic/Asymptomatic	Treatments	Published year
NASCET	Symptomatic	<u>CEA</u> vs medical	1991, 1998
ECST	Symptomatic	<u>CEA</u> vs medical	1991, 1998
ACAS	Asymptomatic	<u>CEA</u> vs medical	1995
ACST	Asymptomatic	<u>CEA</u> vs medical	2004, 2010
SAPPHIRE	Both	<u>CEA</u> vs <u>CAS</u>	2004, 2008
EVA-3S	Symptomatic	<u>CEA</u> vs CAS	2006
SPACE	Symptomatic	<u>CEA</u> vs CAS	2006
ICSS	Symptomatic	<u>CEA</u> vs CAS	2010
CREST	Both	<u>CEA</u> vs <u>CAS</u>	2010
ACST-2	Asymptomatic	CEA vs CAS	2009 start

(The treatment which has significantly better results is under-lined.)

は外科治療群で有意に低かった（外科治療群：9%，内科治療群：26%， $p < 0.001$ ）。ただし手術リスクが6%以下という条件付きである。1998年の報告³⁾では症候から180日以内の50～69%の中等度狭窄群でも5年間の同側脳卒中の発生率が外科治療群で有意に低かった（外科治療群：15.7%，内科治療群：22.2%， $p = 0.045$ ）。

② ECST (European Carotid Surgery Trial)

ヨーロッパで行われた RCT で、nondisabling stroke, TIA あるいは網膜梗塞から6カ月以内の頸動脈狭窄症 3,024 例を対象に手術群（CEA 施行）と非手術群に振り分け比較した。1991年の報告¹⁹⁾では狭窄率によって29%以下、30～69%、70～99%の3群に分けて検討した。70～99%狭窄群では手術リスクを含めた3年間の全脳卒中発生率は手術群で有意に低かった（手術群：12.3%，非手術群：21.9%， $p < 0.01$ ）。さらに1998年の報告²²⁾では狭窄率が80～99%の高度狭窄で周術期合併症と同側脳卒中を合わせたイベント発症率が手術群で有意に低かった（手術群：6.8%，非手術群：20.6%， $p < 0.0001$ ）。

無症候性頸動脈狭窄症の症候化予防に関する大規模試験（CEA と薬物治療の比較）

① ACAS (The Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study)⁹⁾

北米で行われた RCT で、60%以上の無症候性頸動脈狭窄症 1,662 例を対象に CEA 群と内科治療群に振り分け比較した。同側脳卒中発生の5年間累積リスクは CEA 群で有意に低かった（CEA 群：5.1%，内科治療群 11%， $p = 0.004$ ）。ただし手術リスクを3%以下とすることが条件であった。また減少したのは nondisabling stroke のみのようで、disabling stroke を減らすというエ

ビデンスはなかった。CEA 群の周術期における合併症（脳卒中・死亡率）2.7%のうち、脳血管撮影に伴うものが1.2%もあった。5年後の CEA による絶対および相対的危険度減少について、男性はそれぞれ8%，66%，女性は1.4%，17%で、女性における CEA の効果は明らかにならなかった²⁰⁾。

② ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial)¹¹⁾

ヨーロッパを中心に世界規模で行われた RCT で、無症候性あるいは症候後6カ月以上経過した60%以上の頸動脈狭窄患者 3,120 例を対象に CEA 群（直ちに CEA を行う群）と内科治療群（しばらく経過をみて、必要となれば CEA を行う群）に振り分け比較した。術前評価は超音波検査で行い、術者の周術期リスクは6%以下に限定した。5年間の脳卒中または死亡の頻度は CEA 群で有意に少なかった（CEA 群：6.4%，内科治療群 11.8%， $p < 0.0001$ ）。周術期危険度は2.8%と低く抑えられた。CEA 群での脳卒中・死亡の絶対危険度の減少を性別ごとにみると男性8.2%，女性4.1%で、性別に関係なく CEA が有益であることが示された。

以上より60%以上の無症候性頸動脈狭窄に対する CEA は、周術期合併症を3%未満に抑えることができる施設・術者によって行われれば、脳卒中の発生率を低下させることができることが証明された。

③ メタ解析⁷⁾

ACAS と ACST を含む3つの RCT 5,223 例を対象に分析した。その結果、CEA は同側脳卒中と全脳卒中の危険度を3年間で約30%減少させた。しかし CEA の1年間の脳卒中の絶対危険度減少は約1%（3年で約3%）と小さいものであった。また周術期脳卒中および死亡は

2.9%であった。つまり無症候性頸動脈狭窄症に対する CEA の純益は少なくとも 3 年以上経過しないと現れてこない (有意差は 5 年以上)。

CEA と CAS の比較試験

① SAPPHERE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) study^{10,27)}

北米を中心とした RCT である。症候性 50% 以上あるいは無症候性 80% 以上の頸動脈狭窄症患者で CEA high risk の 334 例を対象に、CAS 群と CEA 群に振り分け比較した。術者は合併症 6% 未満に限定され、ステントは自己拡張型 (Smart あるいは Precise) で、フィルターによる protection device (Angioguard あるいは Angioguard XP) を使用した。2004 年の報告²⁷⁾では 1 年間のメジャー心血管イベント (死亡, 30 日以内の心筋梗塞・脳卒中, 31 日以降の同側脳卒中) の累積発生率は CAS 群で有意に少なく (CAS 群: 12.2%, CEA 群 20.1%, $p < 0.05$), CAS の非劣性が証明された ($p = 0.004$)。1 年後の再治療は CAS 群で有意に少なかった ($p = 0.04$)。2008 年の報告¹⁰⁾では、3 年間の経過観察においても両群間に差はないことが示された。

問題点としては症候性・無症候性を合わせて検討していることが挙げられる。両群とも無症候性が多く登録されている (CAS 群: 70.1%, CEA 群: 72.3%)。

② EVA-3S (Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis) trial¹⁶⁾

フランスで行われた RCT で、症候性 60% 以上狭窄の頸動脈狭窄症患者で CEA low risk の 527 例を対象に、CAS 群と CEA 群に振り分け比較した。5 種類のステントと 7 種類の protection device が使用されたが、study の途中から protection device の使用が推奨された (使用率 91.9%)。術者条件は CEA 25 例以上、CAS 12 例以上の経験であったが、CAS は 12 例以上の経験者の監視下であればよいという条項もあった。1 カ月および 6 カ月後の死亡および脳卒中発症率は CEA 群のほうが有意に少なかった (CAS: CEA = 9.6: 3.6% [30 日], 11.7: 6.1% [6 カ月])。CAS 群の周術期合併症は protection device を使用していないほうが多かった。

問題点として protection device の使用されていない症例があること、術者の経験不足や選定法が指摘されている¹²⁾。

③ SPACE (Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy) trial²⁵⁾

ドイツ、スイス、オーストリアで行われた RCT で、症候性 50% 以上の頸動脈狭窄症患者で CEA low risk の 1,200 例を対象に、CAS 群と CEA 群に振り分け比較した。術者条件は CAS、CEA ともに 25 例以上の経験とされ、3 種類のステント、5 種類の protection device が用いられた (使用率 27%)。30 日の死亡と同側脳卒中発生率は両群間に有意差はなく (CAS 群: 6.84%, CEA 群: 6.34%), CAS の非劣性は証明されなかった。周術期リスク (全脳卒中・死亡) は CAS 群、CEA 群それぞれ 7.68%, 6.51% で、ともに術者としての許容範囲 (6%) を超えていた。

問題点として protection device の使用症例がきわめて少ないことや、術者の技量 (高い周術期合併症率) が挙げられる。

④ ICSS (International Carotid Stenting Study)¹³⁾

症候性 50% 以上の頸動脈狭窄症患者 1,713 例を対象にした RCT で、CAS 群と CEA 群に振り分け比較した。術者条件は CAS、CEA ともに年間 10 例以上計 50 例以上の経験とされ、protection device 使用の義務はなかった (実際は 72% で使用)。120 日の脳卒中、死亡、心筋梗塞は CAS 群で有意に高かった (CAS 群: 8.5%, CEA 群: 5.2%, $p = 0.006$)。

問題点として protection device に使用義務がなかったこと、CAS の手技の標準化がなされていないことが指摘されている¹²⁾。

⑤ CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial)⁵⁾

北米で行われた RCT で、症候性 50% 以上あるいは無症候性 60% 以上の頸動脈狭窄症患者で CEA low risk の 2,502 例を対象に、CAS 群と CEA 群に振り分け比較した。術者条件として CEA は年間 12 例以上の施行と合併症率が無症候性 3%、症候性 5% 以下とされ、CAS は CREST Interventional Management Committee 認定成績良好者とされた。単一 device (Acculink-Accunet system) を用い protection device の使用は必須とした。一次エンドポイントは周術期の脳卒中、死亡、心筋梗塞およびランダム化後 4 年以内の同側脳卒中で、到達率に両群で有意差はなかった (CAS 群: 7.2%, CEA 群: 6.8%)。ただし周術期のみでは脳卒中は CAS 群で有意に多く (CAS 群: 4.1%, CEA 群: 2.3%, $p = 0.01$)、心筋梗塞は CEA

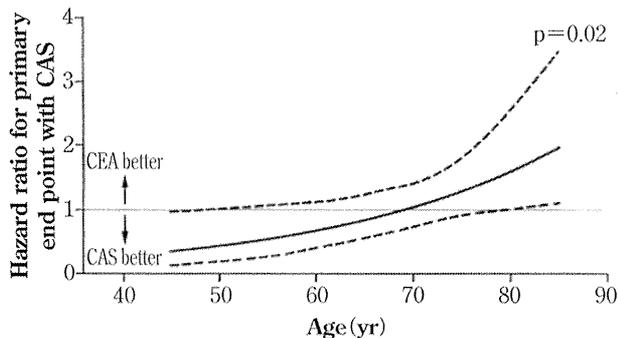


Fig. 1 Hazard ratio for primary end point with CAS [reprinted from Brott TG, et al., 2010⁵⁾]

群に有意に多かった (CAS 群: 1.1%, CEA 群: 2.3%, $p=0.03$). 周術期以降には同側脳卒中の頻度は両群とも低く (CAS 群: 2.0%, CEA 群: 2.4%, $p=0.85$), 有意差はなかった. また性別によって両群間に差はなかった. 症候性と無症候性の違いは一次エンドポイントでは CAS 群と CEA 群で差はなかったが, 周術期脳卒中の頻度について, 症候性では CAS 群に有意に多く (CAS 群: 5.5%, CEA 群: 3.2%, $p=0.04$), 無症候では差がなかった ($p=0.15$). 年齢との関係では有意差があり ($p=0.02$), 約 70 歳以下では CAS の治療成績がよく, 約 70 歳以上では CEA のほうがよかった (Fig. 1).

以上より CEA low risk の内頸動脈狭窄症 (症候性, 無症候性含む) に対する CAS の CEA に対する非劣性が証明された.

CREST の問題点として, 無症候性心筋梗塞を一次エンドポイントに入れていることが多く指摘されている²⁾. すなわち脳卒中は明らかに患者の quality of life (QOL) に影響を与えるのに対し, 無症候性心筋梗塞は患者の QOL に何ら悪影響を与えないからである²⁶⁾. 無症候性心筋梗塞を除くと CEA のほうが周術期脳卒中と死亡の発生頻度が明らかに少なく, この差は 4 年後でも同様であった²⁸⁾.

ガイドライン

本邦の脳卒中治療ガイドライン 2009²¹⁾では症候性頸動脈狭窄 (NASCET 70%以上: グレード A, 中等度狭窄: グレード B) について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, 施設において CEA を行うことが推奨されている. また無症候性頸動脈高度狭窄 (60%以上) 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, 施設において CEA を行うことが推奨されている (グレード B). CAS については CEA の危険因子を持つ症例に対して行うことが勧められている. これは SAPHIRE¹⁰⁾²⁷⁾の結果を考慮したもので, 症候性 50%以上あるいは無症候性 80%以上が適応となっている.

2011 年の米国ガイドライン⁶⁾は CREST の結果を反映し, また CEA, CAS それぞれのリスクを考慮して治療方法を選択するようになった. すなわち CEA リスクが平均的か低く, 狭窄率が 70%以上 (非侵襲イメージング) あるいは 50%以上 (カテーテル血管撮影) の症候性頸動脈高度狭窄患者に対しては周術期リスクが 6%未満であれば CEA が推奨されている (class I recommendation). また CAS リスクが平均的か低く, 狭窄率が 70%以上 (非侵襲イメージング) あるいは 50%以上 (カテーテル血管撮影) の症候性頸動脈高度狭窄患者に対しては周術期リスクが 6%未満であれば CAS が推奨されている (class I recommendation). 70%以上の無症候性頸動脈高度狭窄に対しては周術期リスクが少なければ CEA が推奨されている (class II a recommendation). また高齢者で血管内治療に不向きな血管病変を持つ場合は CEA を選択することが, CEA に好ましくない頸部解剖を持つ場合は CAS を選択することが理にかなっているとしている (class II a recommendation). 無症候性頸動脈狭窄症 (カテーテル血管撮影で 60%以上あるいは超音波で 70%以上) に対する CAS についてはきわめて限定した患者で考慮されるかもしれないが, 内科的治療に対する優位性は確立されていない (class II b recommendation) とされている.

内科治療の進歩

内科治療 (抗血小板療法, 降圧療法, 糖尿病治療, 脂質異常症治療) は日々進歩しており, 内科治療こそが無症候性頸動脈狭窄症に対する最良の治療とする報告もみられるようになった¹⁾. Table 2 はこれまでに報告されている 50%以上の無症候性頸動脈狭窄症に対する内科治療に関する報告と年間同側脳卒中発症率をまとめたもので¹⁾, 発表年度が新しくなるにつれて同側脳卒中の発症率は低下している. 1995 年の ACAS における CEA 群の脳卒中発症率は 1.5%/年であったが, 1997 年の ACBS (Asymptomatic Cervical Bruit Study)¹⁴⁾以降, 最近の内科的治療の同側脳卒中発症率は ACAS のそれより低い¹⁾¹⁵⁾. すなわち無症候性頸動脈狭窄症に対する CEA の

Table 2 Annual ipsilateral stroke rates of patients with asymptomatic severe (>50%) carotid stenosis managed with medical intervention alone [reprinted with modification from Abbott AL, 2009¹⁾]

	Study	Publication year	Sample size	Ipsilateral stroke rate/year (%)
Johnson	Natural history of asymptomatic carotid plaque	1985	121	3.3
Toronto	Outcome in patients with asymptomatic neck bruits	1986	113	0
VACS	The Veterans Affairs Cooperative Study Group	1993	233	2.4
ACAS	Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study	1995	834	2.3
ECST	European Carotid Surgery Trial	1995	127	2.3
ACBS	Asymptomatic Cervical Bruit Study	1997	357	1.2
CHS	The Cardiovascular Health Study	1998	185	1.3
NASCET	North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial	2000	216	—
ACSRS	Asymptomatic Carotid Stenosis and Risk of Stroke Study	2005	1115	1.3
ASED	Asymptomatic Stenosis Embolus Detection Study	2005	202	1.2
SMART	Second Manifestations of Arterial Disease Study	2007	221	0.6

有効性については再検討を要する時期にきていると考えられる。

今後の課題

こうしてみると、1990年代に行われたいくつかの大規模臨床試験に基づくエビデンスが頸動脈狭窄症に対するCEAの有効性を確立させて今日に至っていることがわかる。そしてCASの登場により、外科的治療介入の選択肢が増え、その有効性を示そうといくつかの研究が行われたが、CEA優位というRCTもある中、CASの非劣性を示すRCTも出て現場は混沌としている。CEAはシャントの使用やモニタリングの工夫などによって多少の改良はあっても、手術手技自体はすでに確立されており、予後に大きな影響を与えるような変化はこれまでなかった。しかし実際はCEAの周術期合併症（全脳卒中と死亡）の発生率は症候性の場合、NASCET（1991年発表）⁴⁾の5.8%からEVA-3S（2006年発表）¹⁶⁾の3.9%、CREST（2010年発表）⁵⁾の3.2%と、時代の経過によって確実に低下してきている。これはCEAの手技の進歩によるというよりはむしろ内科治療の進歩によると考えられる。言い換えれば外科的治療介入の有効性を証明したときの対照の内科治療群の治療成績が格段に向上しているわけで、これまで有効とされたエビデンスも再検討すべきである。特に治療介入によって得られる利益が少ない無症候性頸動脈狭窄症については内科治療のほうがよいという意見もある¹⁾。しかし無症候性頸動脈狭窄症の全症例に対し内科治療を選択するとしてよいのであろうか。無症候性頸動脈狭窄症の中でも、将来症候化しやすい群があるのは事実である。外科的治療が必要なのは不

安定プラーク、transcranial doppler (TCD) やMRAで側副血行が乏しい症例、oxygen extraction fraction (OEF) PETでsevere metabolic compromiseの症例であるという報告がある²³⁾。無症候性頸動脈狭窄症が症候性となる予測因子についてさらに明らかにすることは非常に重要な今後の課題である。そのうえで無症候性頸動脈狭窄症の外科的治療(CEA/CAS)については内科治療群を対照とした新たなRCTが必要である。

無症候性頸動脈狭窄症に対する最新の外科的治療に関する研究としてCEA high risk/CAS high riskではない症例に対し、CEAとCASの大規模比較試験が進行中である(Asymptomatic Carotid Surgery Trial-2: ACST-2)²⁴⁾。評価項目は30日後の心筋梗塞、脳卒中、死亡、5年後の脳卒中発生率、医療コスト、QOLで5,000例を目標症例数としている。

無症候性頸動脈狭窄症の最適治療が不確実な状態となっているもう一つの要因は、主に無症候性頸動脈狭窄症の頻度、狭窄の進行率や自然歴が明らかでないことによる¹⁸⁾。無症候性頸動脈狭窄症の自然経過については、当然人種差も考慮すべきで、わが国における自然経過の検討が必要である。そのためわが国ではCASTER (Carotid Asymptomatic Stenosis Registry) が現在行われている。調査対象は50%以上の狭窄症例で、CEA、CAS、内科治療の治療成績を明らかにすることを目的とした全例登録前向き観察研究である。中間報告¹⁷⁾では、602例の登録があり、手術群が内科治療群に比し、より高度狭窄で、低輝度プラークの頻度が高く、抗血栓薬・スタチンの使用頻度が多いこと、登録6カ月後の症候の悪化は2%、頸動脈病変の悪化は14.8%で、脳虚血イベントは内科治療群で5.8%に認められたことなどが明らかにさ

れた。この研究はわが国の無症候性頸動脈狭窄症の自然経過や治療の実態を明らかにするため、最終報告が待たれるところである。

まとめ

内科治療の進歩を考慮し、特に無症候性頸動脈狭窄症の外科治療については妥当性を含め再検討が必要である。また無症候性頸動脈狭窄症の中で、症候化に關与する条件は何か、無症候性病変の自然歴（特に日本人の）を明らかにする必要がある。無症候の中で真に外科的治療を行うべき症例を選択できるような標準化された検査診断プロトコールが得られるとよい。

症候性頸動脈狭窄症に対する CEA の妥当性は、狭窄率や周術期リスクに関する条件をクリアすれば揺るぎないものである。しかし CAS という選択肢が増えた現在は、どちらの治療法が個々の病変により適しているかを判断し、CEA 危険群には CAS、CAS 危険群には CEA といった明確な指標が得られるとよい。

CEA はすでに確立された手術手技であるが、CAS の手技や device は日々改良進歩されていることを常に考慮しなければならない。その時点で最も安全な CAS の手技の標準化 (protection 法や device の選択のみならず、アプローチルートや狭窄部拡張法などの工夫) も重要と思われる。

CREST の結果を受け米国ガイドラインが変わったように、日本のガイドラインも update すべき時期にきている。

文 献

- 1) Abbott AL: Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke* **40**: e573-e583, 2009.
- 2) Amarenco P, Labreuche J, Mazighi M: Lessons from carotid endarterectomy and stenting trials. *Lancet* **376**: 1028-1031, 2010.
- 3) Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL, Thorpe KE, Meldrum HE, Spence JD: Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* **339**: 1415-1425, 1998.
- 4) Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* **325**: 445-453, 1991.
- 5) Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Shef-

fet AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF; CREST Investigators: Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* **363**: 11-23, 2010.

- 6) Brott TG, Halperin JL, Abbara S, Bacharach JM, Barr JD, Bush RL, Cates CU, Creager MA, Fowler SB, Friday G, Hertzberg VS, McIff EB, Moore WS, Panagos PD, Riles TS, Rosenwasser RH, Taylor AJ; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Stroke Association; American Association of Neuroscience Nurses; American Association of Neurological Surgeons; American College of Radiology; American Society of Neuroradiology; Congress of Neurological Surgeons; Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society of NeuroInterventional Surgery; Society for Vascular Medicine; Society for Vascular Surgery; American Academy of Neurology and Society of Cardiovascular Computed Tomography: 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary. *Stroke* **42**: e420-463, 2011.
- 7) Chambers BR, Donnan GA: Carotid endarterectomy for asymptomatic carotid stenosis. *Cochrane Database Syst Rev* CD001923, 2005.
- 8) Davis SM, Donnan GA: Carotid-artery stenting in stroke prevention. *N Engl J Med* **363**: 80-82, 2010.
- 9) Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* **273**: 1421-1428, 1995.
- 10) Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, Katzen BT, Mishkel GJ, Bajwa TK, Ansel G, Strickman NE, Wang H, Cohen SA, Massaro JM, Cutlip DE; SAPHIRE Investigators: Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* **358**: 1572-1579, 2008.
- 11) Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D; MRC Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group: Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* **363**: 1491-1502, 2004.
- 12) 飯原弘二: 頸動脈狭窄症に対する最新の EBM と治療選択. *脳外誌* **21**: 389-394, 2012.
- 13) International Carotid Stenting Study investigators, Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, Bonati LH, van der Worp HB, de Borst GJ, Lo TH, Gaines P, Dormann PJ, Macdonald S, Lyrer PA, Hendriks JM, McCollum C, Nederkoorn PJ, Brown MM: Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* **375**: 985-997, 2010.
- 14) Mackey AE, Abrahamowicz M, Langlois Y, Battista R, Simard D, Bourque F, Leclerc J, Côté R: Outcome of asymptomatic patients with carotid disease. Asymptomatic Cervical Bruit Study Group. *Neurology* **48**: 896-903, 1997.