

Table 3. Representative calcification/osteogenesis-related transcripts detected in microarray analysis for high- and low-calcified carotid plaques

No.	Probe set ID	Probe ID	Representative public ID	Gene symbol	Gene title	Average log ₂ ratio
1	1559201_a_at	HU133p2_04651	BU929456	OSTF1	Osteoclast stimulating factor	.63
2	204114_at	HU133p2_13562	NM_007361	NID2	Nidogen 2 (osteonidogen)	.62
3	218730_s_at	HU133p2_28015	NM_014057	OGN	Osteoglycin	.53
4	222722_at	HU133p2_32002	AV700059	OGN	Osteoglycin	.29
5	204479_at	HU133p2_13927	NM_012383	OSTF1	Osteoclast stimulating factor 1	.27
6	204832_s_at	HU133p2_14280	NM_004329	BMPR1A	Bone morphogenetic protein receptor, type IA	.16
7	236179_at	HU133p2_45429	AI754693	CDH11	Cadherin 11, type 2, OB-cadherin (osteoblast)	.16
8	225144_at	HU133p2_34402	AI457436	BMPR2	Bone morphogenetic protein receptor, type II (serine/threonine kinase)	.14
9	206176_at	HU133p2_15623	NM_001718	BMP6	Bone morphogenetic protein 6	.13
10	221615_at	HU133p2_30898	AF104013	BMP8A// BMP8B	Bone morphogenetic protein 8a//bone morphogenetic protein 8b	.07
11	231873_at	HU133p2_41128	AL046696	BMPR2	Bone morphogenetic protein receptor, type II (serine/threonine kinase)	.07
12	205908_s_at	HU133p2_15356	NM_005014	OMD	Osteomodulin	.06
13	213578_at	HU133p2_22879	AI678679	BMPR1A	Bone morphogenetic protein receptor, type IA	.06
14	207172_s_at	HU133p2_16618	NM_001797	CDH11	Cadherin 11, type 2, OB-cadherin (osteoblast)	.04
15	205289_at	HU133p2_14737	AA583044	BMP2	Bone morphogenetic protein 2	.03
16	238516_at	HU133p2_47766	BF247383	BMPR2	Bone morphogenetic protein receptor, type II (serine/threonine kinase)	-.04
17	1554503_a_at	HU133p2_01617	BC035023	OSCAR	Osteoclast associated, immunoglobulin-like receptor	-.05
18	207173_x_at	HU133p2_16619	D21254	CDH11	Cadherin 11, type 2, OB-cadherin (osteoblast)	-.08
19	212667_at	HU133p2_21973	AL575922	SPARC	Secreted protein, acidic, cysteine rich (osteonectin)	-.09
20	239286_at	HU133p2_48536	AI038737	CDH11	Cadherin 11, type 2, OB-cadherin (osteoblast)	-.10
21	205290_s_at	HU133p2_14738	NM_001200	BMP2	Bone morphogenetic protein 2	-.13
22	243287_s_at	HU133p2_52538	H04482	OSTM1	Osteopetrosis-associated transmembrane protein 1	-.13
23	205907_s_at	HU133p2_15355	AI765819	OMD	Osteomodulin	-.19
24	231993_at	HU133p2_41248	AK026784	ITGBL1	Osteoblast-specific cysteine-rich protein	-.21
25	1555778_a_at	HU133p2_02565	AY140646	POSTN	Periostin, osteoblast-specific factor	-.28
26	202363_at	HU133p2_11812	AF231124	SPOCK1	Sparc/osteonectin, cwcv, and kazal-like domains proteoglycan (testican) 1	-.34
27	241141_at	HU133p2_50391	AI968068	BMP6	CDNA FLJ51307 complete cds, highly similar to bone morphogenetic protein 6 precursor	-.54

(Continued)

Table 3. (Continued)

No.	Probe set ID	Probe ID	Representative public ID	Gene symbol	Gene title	Average log ₂ ratio
28	1557079_at	HU133p2_03426	AI753143	ITGBL1	Osteoblast-specific cysteine-rich protein	-.71
29	229975_at	HU133p2_39230	AI826437	BMPR1B	Bone morphogenetic protein receptor, type IB	-.77
30	242579_at	HU133p2_51829	AA935461	BMPR1B	Bone morphogenetic protein receptor, type IB	-1.00
31	206434_at	HU133p2_15881	NM_016950	SPOCK3	Sparc/osteonectin, cwcv, and kazal-like domains proteoglycan (testican) 3	-1.61

Results

Microarray

GeneChip analysis showed 93 angiogenesis or growth factor-related transcripts reliably expressed (175 probe sets, Table 2 and Fig 1). Among them, 2 genes showed significant difference to fulfill the criteria: (1) (\log_2 ratio ≥ 1 and the detection call of the highly calcified plaque "P") in more than 5 of 7 comparison sets or (2) (\log_2 ratio ≤ -1 and the detection call of the low-calcified plaque "P") in more than 5 of 7 comparison sets. ANGPTL4 expression was significantly elevated, whereas FGFR2 expression was significantly suppressed in the high-calcified plaques.

As for calcification or osteogenesis-related factors and hypoxia-inducible factors, 19 transcripts in 31 probe sets (Table 3 and Fig 2) and 3 transcripts in 6 probe sets (Table 4 and Fig 3) expressed, respectively, but no genes showed significant difference to fulfill the above criteria.

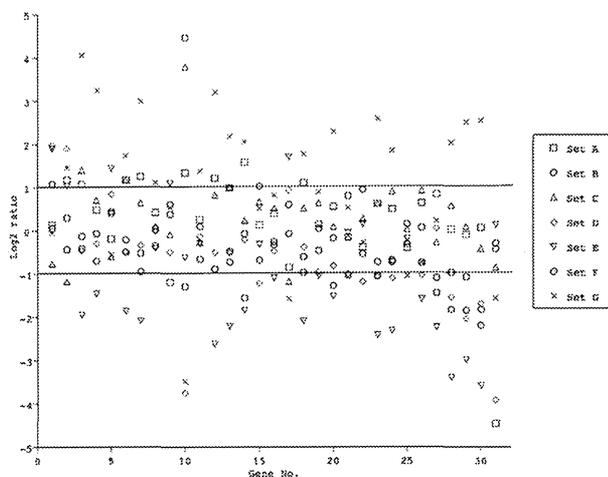


Figure 2. Results of microarray analysis. As for calcification or osteogenesis-related factors and hypoxia-inducible factors, 19 transcripts in 31 probe sets expressed, but no genes showed significant difference to fulfill the present criteria. Gene numbers correspond to those shown in Table 3 in the order of average log₂ ratio.

Significant expression of osteopontin (BSP-1, BNSP, ETA-1, and SPP1) was not observed in our series.

Real-Time PCR

ANGPTL4 and FGFR2 were analyzed by quantitative real-time PCR. The messenger RNA (mRNA) expression of ANGPTL4 was significantly higher in highly calcified plaques, and mRNA expression of FGFR2 was lower than low-calcified plaques, revealing 1.28-fold induction for ANGPTL4 and .58-fold induction for FGFR2 (both $P < .001$) (Fig 4).

Western Blotting

Western blotting was used to quantify the relative protein expression of ANGPTL4 and FGFR2 for high- and low-calcified plaques. The expression of ANGPTL4 protein with high-calcified plaques was significantly higher than that of one with low-calcified plaques, whereas FGFR2 protein expression was significantly lower ($P < .001$, respectively, Fig 5, A,B).

Immunohistochemistry

Immunohistochemistry showed increased expression of ANGPTL4 in endothelial cells and in smooth muscle cells of the intima of high-calcified plaques (Fig 6, C). FGFR2 staining was not remarkable in high-calcified plaques, whereas strong immunoreactivity was observed mainly in the intimal smooth muscle cells of low-calcified plaques (Fig 6, G).

Discussion

In the present study, we first demonstrated increased gene and protein expression of ANGPTL4 in high-calcified plaques, whereas the expression of FGFR2 was suppressed and was rather remarkable in low-calcified plaques.

Most of the investigators who have studied gene expression in carotid plaques have focused on the difference

Table 4. Hypoxia-inducible factors/protein-related transcripts detected in microarray analysis for high- and low-calcified carotid plaques

No.	Probe set ID	Probe ID	Representative public ID	Gene symbol	Gene title	Average log ₂ ratio
1	222124_at	HU133p2_31405	NM_173503	EFCAB3///LOC100133744	EF hand calcium-binding domain 3///similar to hypoxia-inducible protein 2	1.72
2	218507_at	HU133p2_27793	AK021881	HIF3A	Hypoxia-inducible factor 3, alpha subunit	.46
3	1553392_at	HU133p2_00818	BC001863	HIG2	Hypoxia-inducible protein 2	.15
4	1556069_s_at	HU133p2_02771	NM_013332	HIG2	Hypoxia-inducible protein 2	-.26
5	1555318_at	HU133p2_02232	AK021881	HIF3A	Hypoxia inducible factor 3, alpha subunit	-.42
6	1554452_a_at	HU133p2_01578	BC026308	HIF3A	Hypoxia inducible factor 3, alpha subunit	-.63

between symptomatic and asymptomatic plaques. Vemuganti et al performed microarray analysis and revealed that the transcripts expressed more abundantly in the symptomatic plaques were those concerning active cell proliferation, neoplastic process, control ionic homeostasis, the progression of degenerative neurological diseases, and angiogenesis.^{7,8} Razuvaev et al⁹ disclosed that genes associated with inflammation (such as RANKL and CD68) were overexpressed in symptomatic compared with asymptomatic plaques using a database of clinical information and microarray data from 106 CEA. Wahlgren et al¹⁰ confirmed the lower expression of proinflammatory factors (mRNA and protein expression for monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8) in calcified plaques compared with noncalcified plaques by real-time PCR and Western blotting. However, there has

been no finding of more abundant gene expression detected by microarray analysis in highly calcified plaques compared with low-calcified plaques.

ANGPTL4 is known as a hepatic fibrinogen/angiopoietin-related protein, fasting-induced adipose factor, peroxisome proliferator-activated receptors, and gamma angiopoietin-related protein. It is 1 of 7 members of the ANGPTL family (ANGPTL1-7).¹¹ ANGPTL4 was previously referred to as ANGPTL2 but has been renamed ANGPTL4. ANGPTL4 has been implicated in the regulation of angiogenesis and a variety of diseases including cardiovascular disease, wound repair, inflammation, and arthritis.

However, Ito et al¹² found that ANGPTL4 did not induce neovascularization in a corneal pocket assay. They showed that ANGPTL4 inhibits vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced neovascularization. K14-ANGPTL4 transgenic mice show no evidence of increased vascularity in skin tissues compared with controls. Tumor angiogenesis was inhibited when tumors were transplanted into the skin of K14-ANGPTL4 mice, suggesting that ANGPTL4 is an antiangiogenic factor. Peroxisome proliferator-activated receptor γ is expressed in endothelial cells, and its ligands are potent negative modulators of angiogenesis.¹³ ANGPTL4 is predicted to exert antiangiogenic effects.

On the other hand, the mammalian FGF family is composed of 18 ligands that elicit their actions through 4 highly conserved transmembrane tyrosine kinase receptors (FGFR1-4).¹⁴ FGFs have functions such as cell proliferation, migration, differentiation, and angiogenesis in various cells and tissues. The angiogenic properties of FGF1 and 2 are well known. Specifically, FGF1 and 2 induce the promotion of endothelial cell proliferation and the physical organization of endothelial cells into tubelike structures.¹⁵ Decreased expression of FGFR2 in the present study indicated that angiogenesis was suppressed in the heavily calcified plaques.

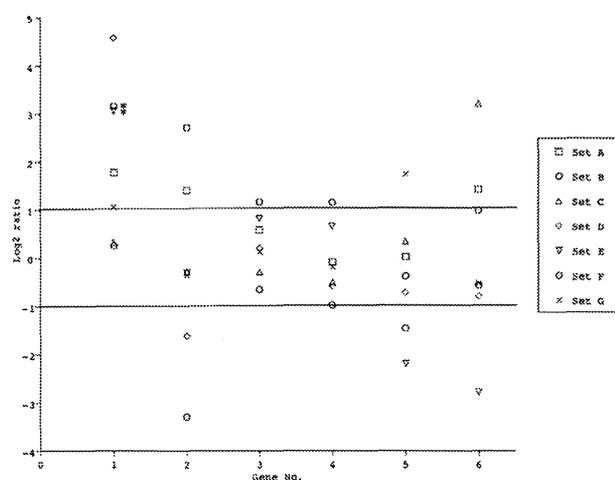
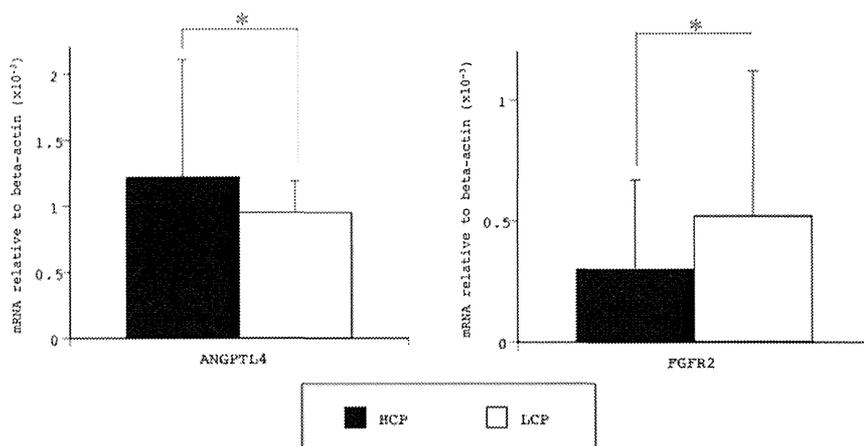


Figure 3. Results of microarray analysis. As for hypoxia-inducible factors, 3 transcripts in 6 probe sets expressed, but no genes showed significant difference to fulfill the present criteria. "*" indicates the detection call of the highly calcified plaque "A (absent)." Gene numbers correspond to those shown in Table 4 in the order of average log₂ ratio.

Figure 4. Results of real-time polymerase chain reaction. The mRNA expression of ANGPTL4 was significantly higher in HCPs (H4-H6) and FGFR2 mRNA expression was lower than LCPs (L4-L6), revealing 1.28-fold induction for ANGPTL4 and .58-fold induction for FGFR2 (both $P < .001$). Abbreviations: ANGPTL4, angiopoietin-like protein 4; FGFR2, fibroblast growth factor receptor 2; HCP, high-calcified plaque; LCP, low-calcified plaque; mRNA, messenger RNA.

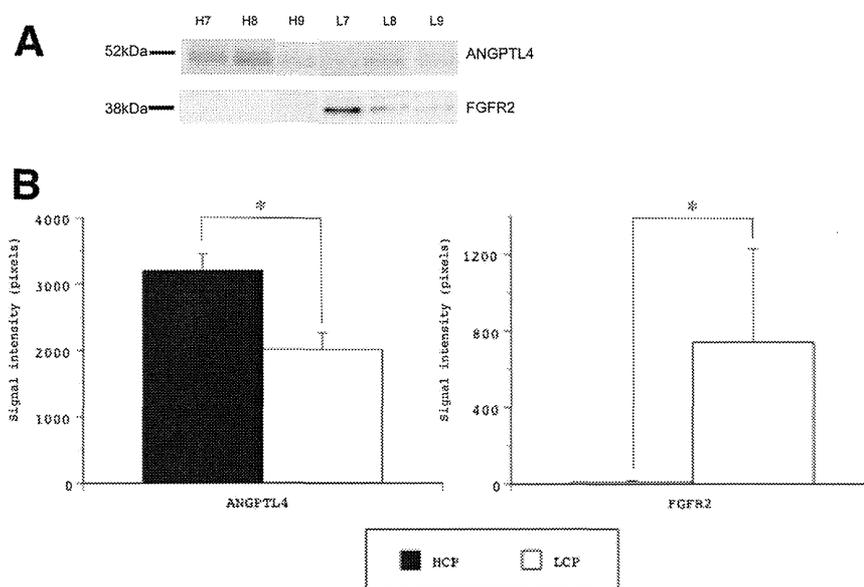


Though Kadomatsu et al¹⁶ reported that ANGPTL4 expression was induced by both chronic hypoxia and endoplasmic reticulum stress resulting from adipose tissue expansion, it is conceivable to think that ANGPTL4 was induced to perform an antiangiogenic modulating function rather than in response to the chronic hypoxia, considering the downregulation of FGFR2 in high-calcified plaques. This possibility is compatible with the result that other well-known hypoxia-inducible transcripts, HIF-1 α and its family, which might lead to angiogenesis via expression of VEGF¹⁷ were not upregulated nor VEGF. This is consistent with the fact that the highly calcified plaques contained fewer hemorrhages and ulcers compared with the low-calcified plaques as in our specimens. However, because the percentage of symptomatic cases was the same in high- and low-calcified plaque groups in the present study, the relationship between symptoms and ANGPTL4 expression was not apparent. However, many investigators

have reported the association between hemorrhages or ulcers in carotid plaques and symptoms,¹⁸⁻²⁰ and there is a possibility that upregulation of ANGPTL4 may contribute to the stability of plaques at least in part. Because limited cases might affect the present result, further studies with larger numbers of patients may elucidate this point.

We could not observe any significant expression to fulfill the present criteria regarding calcification or osteogenesis-related genes in both groups. The expression of bone morphogenetic protein was reported to be increased at calcification site,²¹ whereas transforming growth factor- β is produced by osteoblasts and released from the bone matrix and regulates bone metabolism. Osteoglycin interacts with transforming growth factor- β and induces bone formation.²² The precise reason for no significant upregulation of these genes in high-calcified carotid plaques is not clear. There is a possibility of less association of these genes to formation of calcification in

Figure 5. Results of Western blotting analysis. Significantly more abundant expression of the ANGPTL4 gene was detected in high-calcified than in low-calcified plaques, whereas more remarkable upregulation of the FGFR2 gene was observed in the low-calcified plaques (A). Comparison of signal intensities revealed significant differences between high-calcified (H7-H9) and low-calcified plaques (L7-L9) concerning the protein expression of ANGPTL4 and FGFR2 on Western blotting (B). Abbreviations: ANGPTL4, angiopoietin-like protein 4; FGFR2, fibroblast growth factor receptor 2; HCP, high-calcified plaque; LCP, low-calcified plaque; mRNA, messenger RNA.



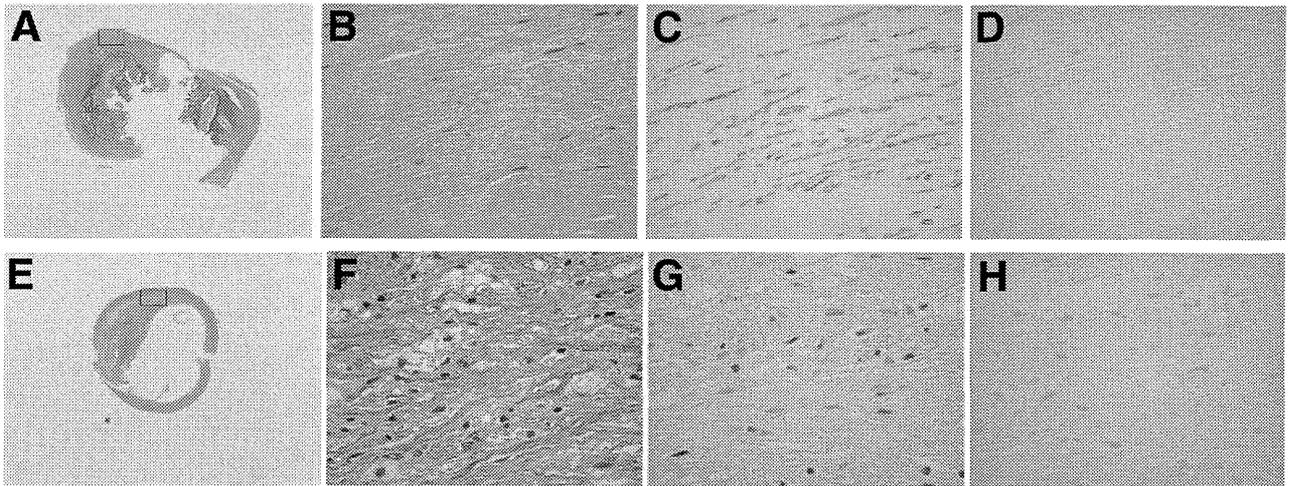


Figure 6. Representative immunohistochemical study of high-calcified plaques (H7, A-D) and low-calcified plaques (L9, E-H). Hematoxylin-eosin (A, B, E, and F), ANGPTL4 (C), FGFR2 (G), mouse IgG1 (D), and mouse IgG2b (H) staining. (B), (C), (D), (F), (G), and (H) show higher magnifications of the square parts than (A) and (E). Original magnification $\times 1$ (A and E) and $\times 200$ (B, C, D, F, G, and H). Abbreviations: ANGPTL4, angiopoietin-like protein 4; FGFR2, fibroblast growth factor receptor 2; IgG, immunoglobulin G.

carotid wall, but small number of specimens in the present study and strict criteria for significance of expression might affect the result of analysis.

Conclusions

In high-calcified plaques, ANGPTL4 might be upregulated for antiangiogenic modulating function together with the downregulation of FGFR2, contributing to the stability of the plaques.

References

- Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, et al. Apoptosis regulates human vascular calcification by apoptotic bodies. *Circ Res* 2000;87:1055-1062.
- Proudfoot D, Davies JD, Skepper JN, et al. Acetylated low-density lipoprotein stimulates human vascular smooth muscle cell calcification by promoting osteoblastic differentiation and inhibition of vascular calcification by apoptotic bodies. *Circulation* 2002;106:3044-3050.
- Ogata T, Yasaka M, Wakugawa Y, et al. Morphological classification of mobile plaques and their association with early recurrence of stroke. *Cerebrovasc Dis* 2010;30:606-611.
- Nandalur KR, Hardie AD, Raghavan P, et al. Composition of the stable carotid plaque. Insights from a multidetector computed tomography study of plaque volume. *Stroke* 2007;38:935-940.
- Kwee RM. Systematic review on the association between calcification in carotid plaques and clinical ischemic symptoms. *J Vasc Surg* 2010;51:1015-1025.
- Katano H, Yamada K. Analysis of calcium in carotid plaques with Agatston scores for appropriate selection of surgical intervention. *Stroke* 2007;38:3040-3044.
- Vemuganti R, Dempsey RJ. Carotid atherosclerotic plaques from symptomatic stroke patients share the molecular fingerprints to develop in a neoplastic fashion: a microarray analysis study. *Neuroscience* 2005;131:359-374.
- Türeyen K, Vemuganti R, Salamat MS, et al. Increased angiogenesis and angiogenic gene expression in carotid artery plaques from symptomatic stroke patients. *Neurosurgery* 2006;58:971-977.
- Razuvaev A, Edstrand J, Folkersen L, et al. Correlations between clinical variables and gene-expression profiles in carotid plaque instability. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42:722-730.
- Wahlgren C-M, Zheng W, Shaalan W, et al. Human carotid plaque calcification and vulnerability. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:193-200.
- Lei X, Shi F, Basu K, et al. Proteolytic processing of angiopoietin-like protein 4 by proprotein convertases modulates its inhibitory effects of lipoprotein lipase activity. *J Biol Chem* 2011;286:15747-15756.
- Ito Y, Oike Y, Yasunaga K, et al. Inhibition of angiogenesis and vascular leakiness by angiopoietin-related protein 4. *Cancer Res* 2003;63:6651-6657.
- Xin X, Yang S, Kowalski J, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands are potent target of angiogenesis in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 1999;274:9116-9119.
- Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signaling from development to cancer. *Nat Rev Cancer* 2010;10:116-129.
- Yun YR, Won JE, Jeon E, et al. Fibroblast growth factors: biology, function, and application for tissue regeneration. *J Tissue Eng* 2010;2010:218142.
- Kadomatsu T, Tabata M, Oike Y. Angiopoietin-like proteins: emerging targets for treatment of obesity and related metabolic diseases. *FEBS J* 2011;278:559-564.
- Higashida T, Kanno H, Nakano M, et al. Expression of hypoxia-inducible angiogenic proteins (hypoxia-inducible factor-1 α , vascular endothelial growth factor, and E26 transformation-specific-1) and plaque hemorrhage in human carotid atherosclerosis. *J Neurosurg* 2008;109:83-91.

18. Saam T, Cai J, Ma L, et al. Comparison of symptomatic and asymptomatic atherosclerotic carotid plaque features with in vivo MR imaging. *Radiology* 2006; 240:464-472.
19. Altaf N, MacSweeney ST, Gladman J, et al. Carotid intraplaque hemorrhage predicts recurrent symptoms in patients with high-grade carotid stenosis. *Stroke* 2007; 38:1633-1635.
20. Fisher M, Paganini-Hill A, Martin A, et al. Carotid plaque pathology. Thrombosis, ulceration, and stroke pathogenesis. *Stroke* 2005;36:253-257.
21. Cai J, Pardali E, Sánchez-Duffhues G, et al. BMP signaling in vascular diseases. *FEBS Lett* 2012;586:1993-2002.
22. Tanaka K, Matsumoto E, Higashimaki Y, et al. Role of osteoglycin in the linkage between muscle and bone. *J Biol Chem* 2012;287:11616-11628.

(4) 脳梗塞慢性期外科治療 (慢性期血行再建術)*

片野 広之^{1,2)}, 間瀬 光人¹⁾, 西川 祐介¹⁾, 山田 和雄¹⁾

Key words : carotid endarterectomy, carotid artery stenting, EC-IC bypass, intracranial artery stenting, cerebral infarction

No Shinkei Geka 42(11) : 1063 - 1081, 2014

I. はじめに

脳梗塞慢性期外科治療としての慢性期血行再建術のうち代表的なものについて、脳卒中専門医として外科治療の適応決定および治療法選択に必要なエビデンスと基本的知識を中心に概説する。

II. 頸動脈狭窄症

1. 症候性頸動脈狭窄症に対する外科治療のエビデンス

1) NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : 1991年)⁶⁵⁾

症候性頸動脈狭窄症の治療のエビデンスとして最も有名な国際共同研究であり、現在も治療適応基準として頸動脈狭窄度の測定方法とともに広く用いられている。症候性かつ高度狭窄性病変(70~99%)をもつ2,885人の患者のその後2年間

の同側脳卒中発生率は、carotid endarterectomy (CEA) 群で9%、内科治療群で26%と外科治療群で有意に低かったことを示した。中等度狭窄(50~69%)ではCEA群15.7%、内科治療群22.2%で、狭窄率50%未満ではCEA群14.9%、内科治療群18.7%であった。ただし、このCEAの有効性を得るためには手術リスクを6%以下とすることが条件であった。50~69%の中等度狭窄群においても合併症2%以下の外科医のいる施設であれば、5年間の追跡でCEAは内科治療群に比し有意に有効であった。50%以下の軽度狭窄群では有意な差はみられなかった。

2) ECST (European Carotid Surgery Trial : 1991年)²²⁾

欧州で行われたrandomized control trials (RCT) で3,024人が登録し、70~99%の症候性高度狭窄群における脳卒中発生率はCEAを施行した群が12.3% (vs. 21.9%)と有意に低値であり、1998年の

*Required Knowledge for Stroke Specialists (4) Overview of Revascularization for Chronic Cerebral Infarction

1) 名古屋市立大学大学院医学研究科脳神経外科, Hiroyuki KATANO, M.D., Mitsuhito MASE, M.D., Yusuke NISHIKAWA, M.D., Kazuo YAMADA, M.D., Department of Neurosurgery, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

2) 同 医学・医療情報管理学, Department of Medical Informatics & Integrative Medicine, Nagoya City University Graduate School of Medical Science

[連絡先] 片野広之 = 名古屋市立大学大学院医学研究科脳神経外科, 医学・医療情報管理学 (〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1)

Corresponding author: Hiroyuki KATANO, M.D., Departments of Neurosurgery and Medical Informatics & Integrative Medicine, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, 1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya-city, Aichi 467-8601, JAPAN

最終報告では狭窄率 80~99% の高度狭窄で同側脳卒中発生率が CEA 群 2.8%, 非手術群 16.8% と手術群の有効性が示されたが, 軽度狭窄群 (30~49%) では CEA の有用性は認めなかった。頸動脈狭窄度の測定方法が現在も Doppler ultrasound (DUS) などで広く活用されている。

2. 無症候性頸動脈狭窄症に対する外科治療のエビデンス

1) VA (The Veterans Affairs : 1986 年)¹¹⁾

50% 以上の狭窄を示す男性 444 人について, 平均 4 年間追跡で transient ischemic attack (TIA) あるいは脳卒中発作を起こした率が, CEA 群で 8%, 非手術群で 20.6% と有意な差があったが, 同側脳卒中率 (4.7% vs. 9.4%), 脳卒中・致死率 (41% vs. 44%) には有意差が認められなかった。しかし, primary end point に TIA を含めた点が問題視された。

2) CASANOVA (Carotid Artery Stenosis with Asymptomatic Narrowing : Operation Versus Aspirin : 1991 年)⁶⁰⁾

狭窄率 50~90% の 410 人について直ちに CEA を施行した例と, 3 年間の経過観察中に一定の条件 (TIA 発症, 狭窄率 90% 以上に増悪, 両側 50% 以上に狭窄, 直ちに CEA を施行した例の対側が 50% 以上に狭窄) を満たした場合 (58%) に CEA を施行する例に分けると, 無症状で経過する率はそれぞれ 10.7%, 11.3% と有意差は認められなかったという結果であった。しかし, 最も CEA が有効と考えられる 90% 以上の狭窄症例が除外されていることなど, いくつかの問題点が指摘された。

3) ACAS (The Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study : 1993 年)²³⁾

無症候性頸動脈病変の治療について最も有名な北米 39 施設で行われた試験である。60% 以上の無症候性狭窄症 1,662 人において, 周術期の脳卒中・死亡およびその後の同側脳卒中発生の 5 年間累積リスクは CEA 群 5.1%, 内科治療群 11% と手術群が有意に低かった。ただし, 手術リスクを 3% 以下とすることが条件で, また男性は手術による絶対危険度減少が 8% に対し, 女性はわずか 1.4% で, 女性における CEA の効果は明らかでは

なかった。手術群の周術期における合併症 (脳卒中・死亡率) は 2.7% で, うち脳血管造影に伴うものが 1.2% を占めた。

4) ACST (Asymptomatic Carotid Surgery Trial : 2004 年)³²⁾

1993~2003 年に 30 カ国, 126 施設からの無症候性あるいは発作後半年以上の 60% 以上の頸動脈狭窄患者 3,120 人を対象に, 術前評価に超音波検査を用いて血管造影の合併症発生を抑え, かつ周術期リスク 6% 以下の術者が行い, 除外例なしで検討した。5 年間の内科・外科治療群の脳卒中または死亡の頻度は 11.8% および 6.4% で, 手術による絶対危険度の減少は 5.4% であった。ACST では ACAS で有意でなかった女性に関して, 内科群と比較し脳卒中・死亡の絶対危険度の減少は 8.2% vs. 4.1% で, 男性により有意ながら, 女性にも CEA が有益であることを示した。年齢に関しては, 65 歳未満および 65 歳以上 75 歳未満の手術による脳卒中・死亡の絶対危険度の減少はそれぞれ 7.8%, 7.5% であったが, 75 歳以上では 3.3% であった。NASCET, ECST といった症候性頸動脈狭窄症の RCT で示されているような狭窄率の増加による有益性の増加はなかった。

長期経過観察報告³³⁾では, 1,560 人ずつすぐに CEA を行った群 (平均 1 カ月) と遅れて施行した群について, 1 年での無症候率は即時群 89.7% vs. 遅延群 4.8% で, 術後 30 日周術期脳卒中または死亡リスクは 3% であった。周術期イベントと非脳卒中死亡を除くと, 脳卒中リスクは即時群, 遅延群でそれぞれ 5 年で 4.1%, 10%, 10 年で 10.8%, 16.9% であった。75 歳以下の無症候性頸動脈狭窄患者では CEA により 10 年脳卒中リスクが減少すると結論している。

5) Cochrane systemic review (2005 年)¹²⁾

ACAS と ACST のメタ解析では, 外科治療による 3 年間の脳卒中中の絶対危険度減少は約 3% で, number needed to treat (NNT) は 33 と症候性頸動脈狭窄の RCT である NASCET 6, ECST 8 (70~99% 狭窄) と比べ大きかった。また, 女性に関して CEA の効果は認められなかった (オッズ比 0.96)。5 年間の脳卒中リスクは, 6% vs. 11.5% (絶対危険度減少 5.5%) で, 無症候性症例

に対する CEA による有益性は遅れることを示した。

6) ACSRS (Asymptomatic carotid stenosis and risk of stroke : 2010 年)⁶³⁾

無症候性頸動脈狭窄患者の中で同側脳卒中リスクの高い症例を同定することを目的に、1,121 人の患者を 4 年間経過観察した。収縮期高血圧、10 箱・年以上の喫煙歴、対側 TIA または脳卒中歴が予測因子であった。また、サブ解析⁴²⁾で、CT を行った 821 人中 146 人に同側塞栓性脳梗塞を認め、60% 以上の頸動脈狭窄症患者において、無症候の塞栓性脳梗塞を認める患者では年間脳卒中率が 3.6% (vs. 1.0%) と有意に高かった。

3. 頸動脈内膜剝離術 (carotid endarterectomy : CEA)

次に当科で行っている手技の概要を紹介するが、頸動脈内膜剝離術はほぼ完成された術式であり、後述する血管内治療のような新しい器具や手術法の導入に比べ、一定の手術手技、周術期評価・管理を確実に粛々と実施することがより重要かもしれない。

1) 術前評価と管理

手術前の頸動脈および頸動脈プラークの評価として、MDCTA、DUS⁴⁷⁾、MRA (3D-TOF)、MRI (BB 法)⁶⁰⁾、SPECT⁴⁹⁾ (安静時 IMP 定量検査、側副血行不良な症例などは Diamox 負荷試験を追加) を行う。以前は DSA が必須であったが、上述の ACAS で周術期合併症 2.7% 中 1.2% に上るとされた血管撮影に伴う合併症をさけるため、当科では 2002 年より DSA を行わず MDCTA で評価をしてきた⁴³⁾。内・外頸動脈の位置が捻れて逆転している例⁴⁸⁾や上甲状腺動脈が総頸動脈から分岐している例⁴⁹⁾などがあり、石灰化の状態^{45,51)}や外頸静脈の走行などと併せて術前に注意して読影する。頭部および頸部単純 X 線写真にて頸椎その他の異常の有無も確認しておく。また、心循環器系のチェック⁴⁴⁾も必須で心電図、心エコー、場合により負荷マスター心電図と、循環器内科専門医への受診が必要である。両側性頸動脈狭窄 (対側術後) の場合は、嚥下機能も耳鼻咽喉科を受診しチェックしておく。術前から、抗血小板薬、スタチ

ン、アンジオテンシン受容体阻害薬 (ARB) などを処方し best medical treatment を心掛ける。抗血小板薬は複数服用している場合は 1 つとし、周術期も継続する。

2) 手術 (Fig. 1)

全身麻酔にて仰臥位で頸部を術側と反対側へ約 20~30° 回転させ、やや頸部を伸展し馬蹄型ヘッドレストに固定する。胸鎖乳突筋前縁に沿って皮切を置き、広頸筋を切開する。胸鎖乳突筋を外側下方へよけ頸動脈鞘を露出し展開する。まず総頸動脈を確保し血管テープを通しておき、ここから遠位側へ辿り頸動脈分岐部、外頸、内頸動脈を順次剝離露出する。1% キシロカインを用いて頸動脈洞ブロックを行う。プラークが高位までである場合、舌下神経の剝離露出と移動あるいは顎二腹筋後腹の切断が必要な場合がある。上甲状腺動脈を確保し、外頸、内頸動脈にも血管テープ、ターニケットを通す。全身ヘパリン投与 (80~100 単位/kg)、脳保護のためチオペンタール 4~5 mg/kg、エダラボン 30 mg を投与する。ドップラー血流計や indocyanine green (ICG) 蛍光血管撮影で狭窄部を確認した後、ブルドッグ鉗子などで血管を遮断し、動脈を切開し内シャントチューブを挿入する。以前は 2way でシンプルな構造の Sundt シャントを用いていたが、本邦への供給停止に伴い現在は 3way のブルット・イナハラ式バルーンチューブを用いている⁵⁰⁾。剝離とマイクロ剪刀を用いて粥腫を丁寧に剝離、切除する。この際、極力中膜を残すよう心掛ける。近位、遠位側のプラーク断端は、めくりあがらないように鋭的に切除形成する。剝離面の細かな debris もヘパリン生食で洗浄しながら、摂子で丁寧に取り除いておく。動脈縫合はゴアテックス系を用いて両端から連続縫合する。中央に数針の間隙を残したところで再び血管を遮断しシャントチューブを抜去する。内腔をフラッシュして air 抜きをし、生食で十分洗浄した後、中央部の縫合を行う。女性や内頸動脈径が細い場合はヘマシールドを用いたパッチを考慮する。上甲状腺動脈、外頸動脈、総頸動脈、内頸動脈の順に遮断を解除する。ドップラー血流計や ICG 蛍光血管撮影で patency を確認した後、ドレーンを挿入し、広頸筋、皮下、皮膚を縫合して手

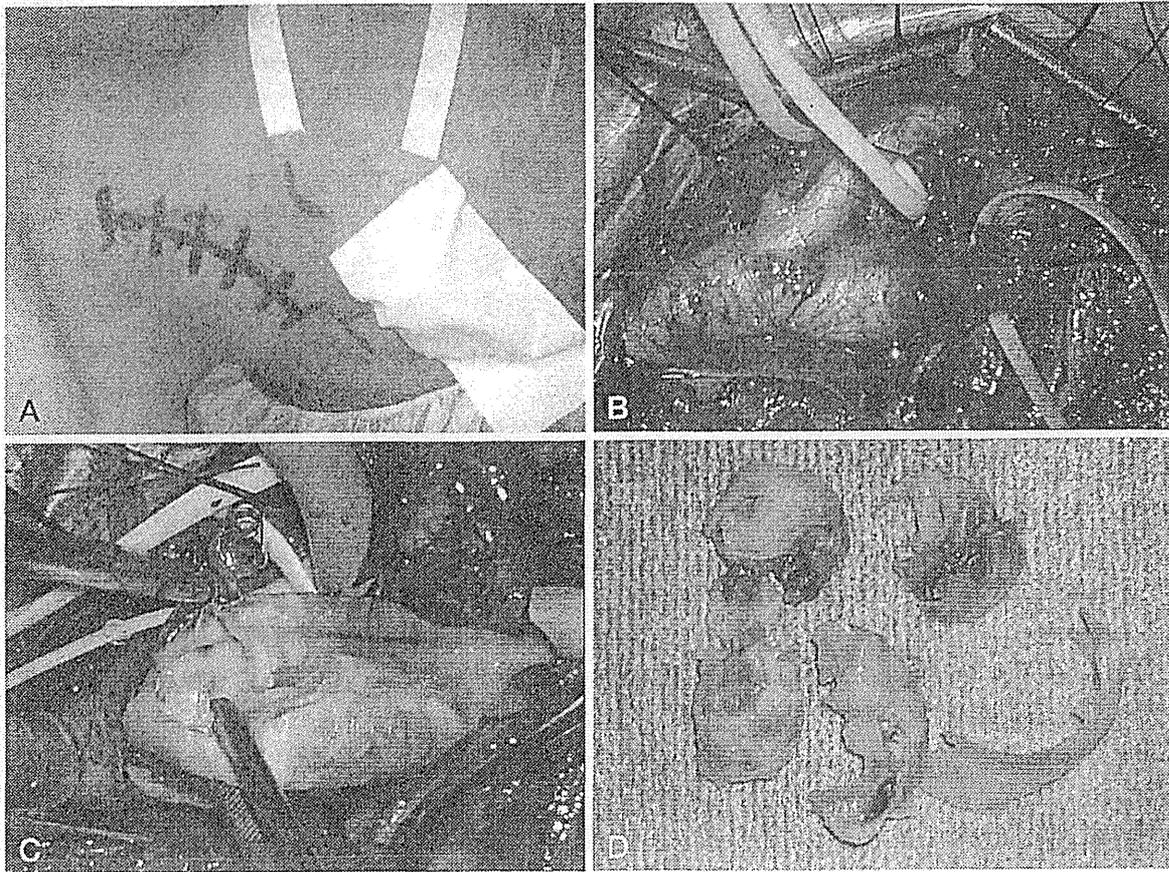


Fig. 1 頸動脈内膜剥離術 (CEA). A: 皮切. B: 頸動脈を露出したところ. C: 剥離中のプラーク. D: 摘出したプラーク.

術を終了する。

3) 術後評価と管理

術後、頭痛などの症候に十分注意しながら降圧剤を用いて血圧管理を行い 140/80 以下に保つ。SPECT を術翌日 (または翌々日) に施行し過灌流の有無を確認し、状況に応じて鎮静薬、麻酔薬の使用を検討する。また、MRI 拡散強調画像にて脳梗塞 (特に塞栓性) の有無を確認し、状況に応じてエダラボン、抗トロンビン薬を投与する。抗血小板薬を術後に継続しているため、術直後は創部の腫脹にも注意を払う。頸動脈狭窄部の改善の確認は、MDCTA, MRA (3D-TOF), DUS⁴⁶⁾を用いる。術後、数カ月は抗血小板薬の投与を継続する。最近、平滑筋細胞増殖抑制効果⁷⁸⁾が注目されているシロスタゾールを術後再狭窄予防に使用している。

4. 頸動脈ステント留置術 (carotid artery stenting: CAS)

頸動脈内膜剥離術とは対照的に、頸動脈ステント留置術などの血管内治療は次々に新しい器具や技術が開発されておりその技術革新はめざましい。以下、Eller ら¹⁹⁾、片岡ら⁵³⁾の総説に詳しい現時点での CAS に関するデバイスを挙げるが、器具の進歩に従い治療法も変化していくので、血管内治療専門医ならずとも知識のたゆまぬ update が肝要である。

1) ステント

i) Closed-cell stent

Carotid Wallstent (Boston Scientific)

Elgiloy (cobalt-chromium-iron-nickel-molybdenum) モノフィラメント合金による自己拡張型で、シースからの離脱が 50% 未満なら再回収できる。すべての隣接する架橋が結合しており動脈壁への支持力があり、メッシュを通過するプラーク

ク遺残も限定されるので、不安定な症候性プラークに適している。

ii) Open-cell stent

Precise (Cordis), Protégé (Covidien)

ワイヤーの架橋が一部接続されていないデザインで、柔軟性があり屈曲した血管構造にも適合できるが、血管壁支持は closed-cell stent より弱く、プラーク遺残のメッシュからの逸脱の可能性は高くなる。Protégé には遠位側が近位側より細くなっているテーパード型が用意されている。Accu-link (Abbott Vascular) は近々日本でも承認予定である。

Open-cell と closed-cell stent の利点を組み合わせた hybrid stent として、中心部が closed-cell、断端部が open-cell 構造となった Crisallo Ideale carotid stent (Invatec, Medtronic Vascular) や、逆に中心部が open-cell、断端部が closed-cell 構造となった Sinus-Carotid RX stent (OptiMed) があるが日本未承認である。

2) 塞栓保護デバイス

i) 遠位塞栓保護デバイス

PercusSurge GuardWire (Medtronic)

0.014 インチワイヤーにポリウレタン閉塞バルーンを装着し 0.036 インチとしたもので、内頸動脈狭窄部を通過後、EZ Flator デバイスを用いてバルーンを拡張し内頸動脈を閉塞する。ステント留置後、吸引カテーテルをオーバーザワイヤーでバルーン近位に誘導し、吸引した血液をセルストレイナーで濾過してプラーク遺残除去を確認する。吸引カテーテルを抜去して閉塞バルーンを収縮させ血流を再開させる。また、バルーンを外頸動脈起始部に留置して、バルーンガイドカテーテルと併用して、後述する Parodi 法の回路を組むのに使用することがある。

遠位内頸動脈閉塞デバイスの問題点としては、側副血行不良で耐性のない患者でのバルーン閉塞による虚血、病変部通過時や、外頸・内頸動脈側副血行を介しての遠位塞栓、バルーンによる動脈壁への障害・解離、手技中のバルーン収縮による不完全閉塞といった可能性があることや、ステント留置前に内頸動脈造影での確認ができないことなどがある。

ii) フィルターデバイス

Angioguard XP filter (Cordis), FilterWire EZ filter (Boston Scientific), Spider (Covidien)

フィルターデバイスは、フィルター素材としてニチノール (nickel-titanium 形状記憶合金) の拡張性フレームを微小孔ポリウレタン膜で覆ったもの (Angioguard <100 μm 孔>, FilterWire EZ <110 μm 孔>), または豚腸粘膜由来ヘパリンコーティングしたもの (Spider) があり、フィルター形状としては傘状 (Angioguard) または虫取網状 (FilterWire EZ, Spider) のものがある。マイクロワイヤーに組み込まれ、デリバリーシース内に収納した状態で病変部遠位へ誘導する。シース除去後、ステントやバルーン誘導にフィルターガイドワイヤーを利用する。ステント留置後、debris はフィルターごと回収カテーテル内に捕捉する。手技中、内頸動脈の血流を維持できて、造影も可能である。

フィルターデバイスの問題点としては、バルーンデバイスより profile が大きいいため、最狭窄部や不安定プラーク、屈曲部の通過に難渋したり、フィルターが動脈壁に密着せず保護効果が不完全となること、フィルター孔より小型の塞栓子がすり抜けたり、フィルター自身による塞栓、動脈解離、閉塞の可能性などがある。特に、Angioguard は血管径に合わせた微調整ができない構造のためサイズ選択が重要で、密着が悪いと隙間から debris が逸脱してしまう可能性がある²²⁾。

iii) 近位塞栓保護デバイス

PATLIVE (Terumo Clinical Supply), OPTIMO (Tokai Medical Products), Cello (Fuji Systems, eV3), Mo. Ma Ultra (Medtronic), GORE Flow Reversal System (W.L. Gore) = 旧 Parodi Anti-Embolism System (ArteriA Medical Science)

総頸動脈遠位部に留置するバルーンガイドカテーテルで、外頸動脈閉塞バルーンカテーテルと併用して、内頸動脈の血流を逆流させ、内頸動脈狭窄部にデバイスを通過させずに塞栓保護を行う。特に Mo. Ma は、1 本のガイディングカテーテルに 2 つのバルーンが実装され、大きいほうを総頸動脈遠位部、小さいほうを外頸動脈近位部に留置し、メインカテーテルのワーキングチャンネルを

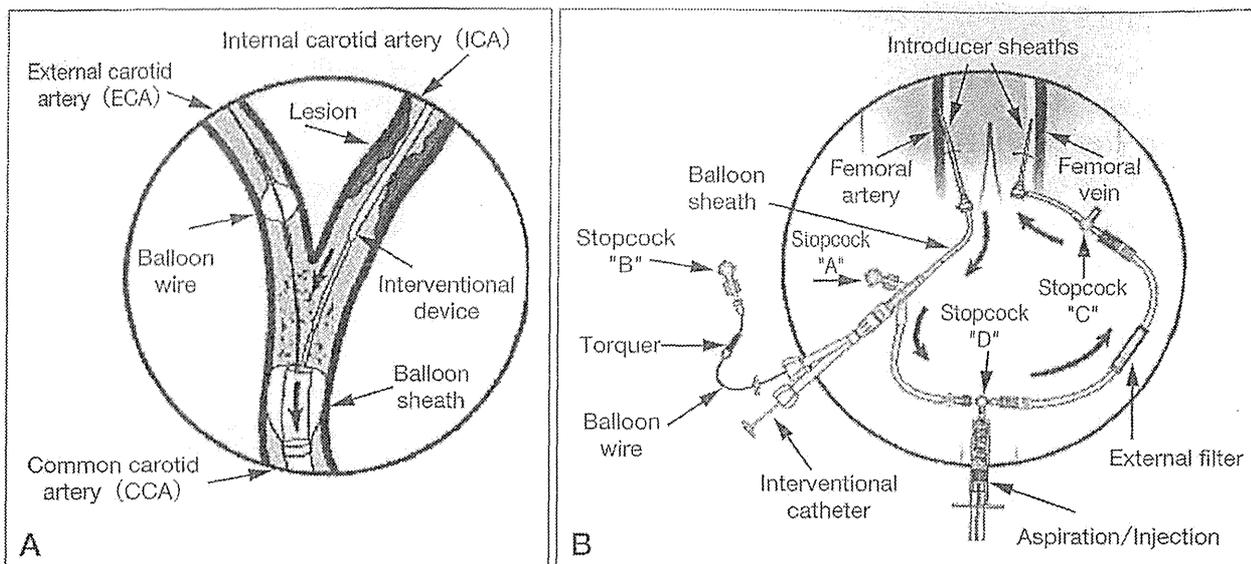


Fig. 2 A: 頸動脈ステント留置術 (CAS) 時の近位塞栓保護デバイスによる flow reversal 法のしくみ。頸動脈側 (GORE Flow Reversal System=旧 Parodi Anti-Embolic System)。B: 大腿動静脈側 (文献 26) より改変。

利用してステントや前・後拡張バルーンを誘導する。Gore system は、旧 Parodi Anti-embolic system と同一で、反対側大腿静脈シースへガイドイングカテーテル近位を外部フィルターを介して接続し内頸動脈からの血流を逆流させる (flow reversal 法, Fig. 2)²⁶⁾。

遠位と近位塞栓保護デバイスを比較した RCT では、transcranial Doppler (TCD), MRI/DWI いずれの評価でも頭蓋内微小塞栓は後者で少ないことが示されている^{27, 62)}。やはり手技中の内頸動脈への順行性血流が遮断されるので虚血耐性の問題や、9Fr の太いカテーテル使用による総頸・外頸動脈剝離の可能性などの問題を考慮する必要がある。また、近位閉塞を解除するまで造影ができないため、intravascular ultrasound (IVUS) を用いてステント内塞栓や残存狭窄を確認することが有用とされている。

5. CEA と CAS の治療成績比較に関するエビデンス

CEA と CAS の治療成績を比較したいくつかの RCT がある。現状では CREST 以後、優位性についての明確な結論は出ておらず、CEA, CAS の相補的な使用が推奨されている。主な RCT などについて、サブ解析や長期結果報告を含めて次に概

説する。

1) CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study : 2001 年)²¹⁾

1992 年 3 月～1997 年 7 月、CEA, CAS 双方可能な 504 人の頸動脈狭窄患者 (90% 症候性) を CEA 253 人, CAS 251 人に無作為割り付けを行った。30 日以内に 7 日以上続く軽症脳卒中は CAS で多かった (8:1)。その他の全領域の脳卒中あるいは死亡は同数であった。脳神経麻痺は CEA で多かった (22:0)。

長期経過観察報告¹⁸⁾では、8 年間同側非周術期脳卒中率とハザード比 (HR) は、CAS 11.3% vs. CEA 8.6%, HR 1.22, 同側非手術期脳卒中または TIA は 19.3% vs. 17.2%, HR 1.29, 非周術期全脳卒中率は 21.1% vs. 15.4%, HR 1.66 であった。手術群よりも血管内治療群で脳卒中が多かったが、同側非周術期脳卒中率は両群で低く、脳卒中成績指標はいずれも有意差はなかった。

2) SAPPHERE (Stenting and angioplasty with protection in patients at high risk for endarterectomy : 2004 年)⁸⁵⁾

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人についてのRCTを行い、合併症率(脳卒中・死亡・心筋梗塞)は30日以内でCEA 9.8%, CAS 4.8% ($p=0.09$), 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。特に、心筋梗塞・同側脳卒中率はCASのほうが有意に少なかった。この結果から、特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、塞栓保護デバイスを使用したCASの非劣性が証明できたと報告された。

SAPPHIRE研究の3年目の結果³⁰⁾として、260人(77.8%)の患者データが得られた(CAS 85.6%, CEA 70.1%)。CAS 41人に主要2次エンドポイント(術後30日以内の死亡, 脳卒中, 心筋梗塞; 死亡; 3年間同側脳卒中)がみられ、累積発生率24.6%, カプランマイヤー推定26.2%, CEA 45人に主要2次エンドポイント, 累積発生率26.9%, カプランマイヤー推定30.3%であった。両群とも脳卒中15人で、CAS 11人, CEA 9人が同側であった。CEAハイリスクの高度頸動脈狭窄患者では塞栓保護デバイスを用いたCASとCEAで長期成績に有意差はなかったとしている。

3) EVA-3S (Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients With Symptomatic Severe Carotid Stenosis : 2006年)⁵⁷⁾

症候性頸動脈狭窄症527人(CEA 262人, CAS 265人)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、塞栓保護デバイスは安全委員会がプロトコルを変更後に用いられた。中間解析を行ったところ、30日以内の脳卒中・死亡CEA 3.9%, CAS 9.6%, 6カ月でそれぞれ6.1%, 11.7%であり、CASの非劣性を証明できず中止となった。この試験では塞栓保護デバイス使用の重要性とともに、CEA術者が試験開始前1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。

EVA-3S試験の4年時報告⁵⁸⁾では、周術期脳卒中率あるいは死亡、手術以外の原因の同側脳卒中はCASのほうがCEAより多かった(11.1% vs. 6.2%)。周術期重症脳卒中あるいは死亡と、手術

以外の原因の致死的原因あるいは重症脳卒中のハザード比は2.0であった。ハザード機能分析では4年間のCEAとCASの累積成績差は、30日以内の周術期高リスクが大部分の原因となっていた。周術期後は同側脳卒中リスクは低く両群同等であり、同側脳卒中に対する中期的予防に関してCASはCEAと同等に効果的であるとしているが、CEAの代替療法として用いるにはCASの安全性のさらなる改善が必要であると結論している。

4) SPACE (Stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients : 2006年)⁶²⁾

症候性頸動脈狭窄症のみを対象としたRCTで、2001年3月~2006年2月、症候性高度頸動脈狭窄(>70%)を登録、1,183人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CEA 6.34%, CAS 6.84% ($p=0.09$)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。この試験ではCASは種々のステントが用いられ、塞栓保護デバイス使用は27%であったが、成績の有意差は認められなかった。

SPACEの2年後の結果報告¹⁷⁾では、2年同側虚血性脳卒中、および周術期脳卒中または死亡のカプランマイヤー推定値はCEAとCASで有意差を認めなかった(ITT 9.5% vs. 8.8%, HR 1.10, per protocol 9.4% vs. 7.8%, HR 1.23)。ITTとper protocol解析いずれでも、70%以上再狭窄生存表推定値はCASが多かった(10.7% vs. 4.6%, 11.1% vs. 4.6%)。CAS再狭窄のうち症候性は2人のみであった。2年の経過観察でCEA, CASの同側虚血性脳卒中再発率は同等であった。DUSで評価した再狭窄はCASで有意に多かったが、ステント内狭窄がやや過剰評価されている可能性は除外できないと推論している。

また、SPACE試験の1,196人のデータでの危険因子についてのサブ解析⁷¹⁾では、同側脳卒中または死亡リスクは年齢とともにCASでは増加したが、CEAでは増加しなかった。クラスおよび回帰分析ではCASで68歳でリスクの高低が大きく分かれた。すなわち主要結果イベントが68歳以下で2.7%で、68歳を超えると10.8%であった。その他の因子は有意差がなかった。

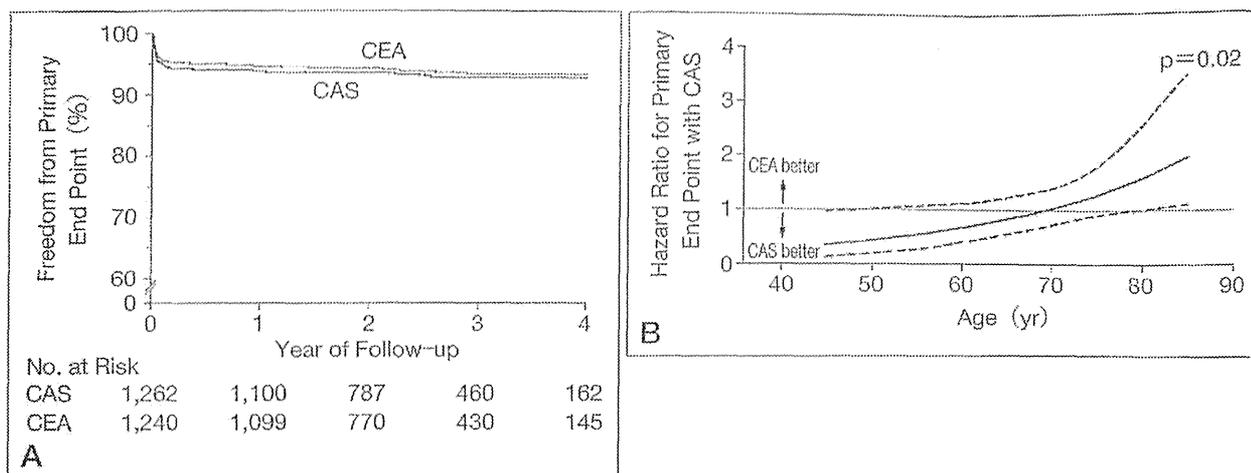


Fig. 3 A: CREST 研究の結果. 周術期では CEA 群で心筋梗塞, CAS 群で脳卒中のリスクが高かったが, 平均 2 年半の経過観察で複合主要エンドポイントの 4 年推定発生率に有意な群間差はみられなかった (CEA 群 6.8%, CAS 群 7.2%). B: 複合主要エンドポイントの発生は, 70 歳以上では CAS よりも CEA のほうが低かった. (文献 8) より改変).

5) ICSS (International Carotid Stenting Study : 2010 年)⁴⁰⁾

症候性頸動脈狭窄症患者 1,713 人を対象とした CEA および CAS の国際多施設 RCT で CAS 855 人, CEA 858 人を割り当てた. 中間解析 (120 日目) で, 重症脳卒中または死亡は CAS 34 人, カプランマイヤー推定値 4%, CEA 27 人, 同 3.2%, HR 1.28 で, 脳卒中, 死亡, 手技による心筋梗塞は CAS 8.5%, CEA 5.2%, HR 1.69, 全脳卒中 HR 1.92, 全死亡 HR 2.76 と CEA より CAS で高リスクであった. CAS による心筋梗塞 3 人すべて致死的で, CEA の 4 人はすべて生存例であった. 脳神経麻痺は CAS 1 人, CEA 45 人であった. 血腫は CAS 31 人, CEA 50 人と CAS で少なかった. 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, 塞栓保護デバイス使用は 70% であった.

ICSS において CEA と CAS で MRI で検出される虚血性脳障害の割合を調べるサブ解析⁴¹⁾では 50 施設が参加し, 治療前 1~7 日, 治療後 1~3 日, 27~33 日で 231 人 (CAS 124 人, CEA 107 人) に MRI を施行した. CAS 62 人, CEA 18 人で平均 1 日後 1 個以上の新しい虚血性脳病変を認めた (オッズ比: OR 5.21). 1 カ月後 FLAIR での変化を CAS 33%, CEA 8% に認めた (OR 5.93). 塞栓保

護デバイスを用いる CAS の施設では CAS 73%, CEA 17% (OR 12.2), 塞栓保護デバイスを用いない CAS の施設では CAS 34%, CEA 16% (OR 2.7) で DWI 病変を認めた. CAS で CEA の約 3 倍の DWI 病変を認め, 塞栓保護デバイスは CAS 時に虚血予防には効果がなかったとしている.

6) CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial : 2010 年)⁴²⁾ (Fig. 3)

米国, カナダ 117 施設において 2000 年 12 月から 2008 年 7 月まで行われた, 現在までで最も大きな CEA/CAS の比較試験である. 症候性 (狭窄率 50% 以上, TIA, 一過性黒内障, 軽度脳卒中) と無症候性頸動脈狭窄 (狭窄率 70% 以上) の患者 2,502 人を CEA あるいは CAS 群に無作為に割り付け (CAS 1,262 人, CEA 1,240 人), 複合主要エンドポイント (周術期脳卒中, 心筋梗塞または死亡の複合, 4 年間の同側脳卒中) 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みられなかった (CEA 群 6.8%, CAS 群 7.2%) としている.

上述した CAS の非劣性を証明したとする SAP-

PHIRE 研究で 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。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。

性差についてのサブ解析³⁶⁾では、複合主要エンドポイント率は男性 CAS 6.2%、CEA 6.8%、女性 8.9%、6.7% で、性別による有意な相関はみられなかった。周術期イベントは男性で CAS 4.3%、CEA 4.9% (HR 0.90)、女性で CAS 6.8%、CEA 3.8% (HR 1.84) であった。周術期イベントは女性で CEA より CAS で高かったが、男性では差がなかったとしている。

症候の有無についての解析⁷⁰⁾では、1,321 人の症候性（登録後 180 日以内に重要な症状を呈したもの）、1,181 人の無症候性患者で、周術期脳卒中、心筋梗塞または死亡は CAS 5.2%、CEA 4.5% と有意差はなく、脳卒中および死亡率は CAS 4.4%、CEA 2.3%、症候性患者では周術期脳卒中率および死亡率 CAS 2.5%、CEA 1.4% (HR 1.88) と CAS で高かった。80 歳未満ではこの割合は低かった。CREST のエンドポイントは症候の有無では CAS、CEA で有意差はなかった。

CREST で生じた脳卒中は RCT 全体で 2,502 人中 81 人、病型、重症度、特徴についてのサブ解析³⁶⁾では 2,272 人中 69 人で、軽症が 81%、虚血性 90%、前方循環 94%、治療側 88% であった。出血は 7 人で術後 3~21 日、5 人死亡であった。重症脳卒中は 0.6%、脳卒中後 4 年死亡率は 21.1% で脳卒中なしは 11.6% であった。4 年死亡調節リスクは周術期脳卒中後 2.78 で高かった。CREST では CAS 後脳卒中、特に重症脳卒中は多くなかったが、脳卒中は有意な障害と関連し、将来の死亡の 3 倍近い増加と関連があった。

CREST の登録は約 8 年間と長期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³⁷⁾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

向がみられたとの報告がある。同様の傾向は本邦からの Japanese CAS Survey⁶¹⁾でも報告されている。また、無症候性頸動脈狭窄における内科的治療 (best medical treatment) のみの評価はなされていない。

7) 国内の study

i) JCAS (Japan Carotid Atherosclerosis Study : 2003~2004 年)²⁰⁾

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。65 施設より 1,164 人が登録され、CEA 529 人 (45%)、CAS 394 人 (34%)、内科治療 241 人 (21%)、症候性では CEA 52%、CAS 35%、内科治療 13% に対し、無症候性では CEA 39%、CAS 32%、内科治療 29% であった。術後合併症（一過性症状含む）は CEA 10.3%、CAS 10.4% で、術後 30 日重症合併症は CEA 3.2%、CAS 3.6%、死亡は CEA 0.2%、CAS 0% と、CEA、CAS で有意な差は認められなかった。746 人 (64%) の長期追跡結果 (847±422 日) では、同側脳卒中は CEA 0.54%、CAS 0.39%、内科治療 6.09% で、死亡は CEA 4.8%、CAS 5.8%、内科治療 10.4%、再狭窄 (>50%) は CEA 10.7%、CAS 5.4% であった⁵⁵⁾。

ii) CASTER (Carotid Asymptomatic Stenosis Registry : 2009~2013 年)

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。2009 年 4 月より 2011 年 9 月までの登録後、2 年間の追跡調査が行われた。中間報告⁵⁹⁾では、807 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 (69.4% vs. 58.1%)、低輝度プラークの頻度が高く (28.4% vs. 17.3%)、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が明らかにされた。内科

群では、全虚血イベントは2年累計で4.4% (2.2+%/年)、同側全虚血イベントは2年累計3.5% (1.8+%/年)、CEA/CAS群の周術期合併症を除く全虚血イベントは2年累計で1.6% (0.8+%/年)と、本邦における無症候性頸動脈狭窄の虚血性イベント発症率は、従来の欧米からの報告とほぼ同等であることが報告された。

8) 現在進行中のRCT

i) ACT-1 (Carotid stenting vs. surgery of severe carotid artery disease and stroke prevention in asymptomatic patients)¹¹⁾

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。

ii) TACIT (Transatlantic Asymptomatic Carotid Intervention Trial)⁵³⁾

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, 脂質異常治療薬, 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人の登録を目標に、3年間の脳卒中・死亡率を検討する。

iii) ACST-2 (Asymptomatic Carotid Surgery Trial-2)⁷⁴⁾

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人の登録を目標とし、通常の臨床実地に容易に適合するように計画されている。30日後の心筋梗塞, 脳卒中, 死亡, 5年後の脳卒中発生率をCEA/CASについて比較評価する。サブ解析として、手技料, 脳卒中関連保険費用, QOLを考慮する経済的評価も行う。

iv) SPACE2 (Stent-protected angioplasty in asymptomatic carotid artery stenosis versus endarterectomy 2)⁷²⁾

SPACE試験が症候性頸動脈狭窄が対象であったのに対し、SPACE2は50~85歳の70%以上の

頸動脈狭窄症で、180日以内に脳卒中あるいは卒中様症状を来していない患者に対するCASまたはCEAによる外科治療と最先端の保存的治療の3群優位性無作為対照試験である。外科治療が有意であった場合、CASとCEAの非劣勢エンドポイントも試験する。登録目標3,640人である。

6. 現行ガイドラインにおけるCEAとCASの治療選択

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): 頭蓋外頸動脈・椎骨動脈疾患患者管理ガイドライン (2011年)⁹⁾

上述3学会ほか14学会合同で提唱された。2005年に独自にCEAの治療指針¹³⁾を出した米国神経学会 (American Academy of Neurology: AAN) も、本ガイドラインを承認している (<http://www.aan.com/go/practice/guidelines>)。

i) 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 (クラスI, エビデンスレベル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。

ii) 血行再建術が示唆される高齢者、特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 (クラスIIa, エビデンスレベルB)。

iii) 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 (クラスIIa, エビデンスレベルB)。

iv) 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 (クラスIIb, エビデンスレベルB)。

v) 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(クラスIIb, エビデンスレベルB).

vi) 特殊な状況を除いて, 動脈硬化による内腔狭窄が50%未満の時, CEA, CASどちらの頸動脈血行再建も推奨されない(クラスIII, エビデンスレベルA).

2) 日本脳卒中学会: 脳卒中治療ガイドライン(2009年)⁶⁰⁾

本邦の現行ガイドラインはSAPPHIRE研究に基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もCASが推奨されている. 現在, 2015年のガイドライン改訂に向けて準備が進められている.

i) 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を行うことが勧められる(グレードB).

ii) 内頸動脈狭窄症において, CEAの危険因子をも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).

7. 頸動脈狭窄症治療後の過灌流症候群について

頸動脈狭窄改善による血流増加により, 頻度は高くないものの重篤な症状を呈し生命に関わる状態を引き起こすことがよく知られている. 過灌流症候群は, 通常術前の100%以上の血流増加がSPECTやPET, XeCTなどの脳血流検査で確認され, 治療側の頭痛, 痙攣, 暈症状などの症状を呈し, 場合により脳出血, 脳浮腫を引き起こす状態と定義される. 過灌流症候群の危険因子として脳循環予備能低下^{35,67)}, 側副血行不良⁴⁹⁾, 高血圧, 高度狭窄, 対側頸動脈閉塞などが挙げられている.

Brantleyら⁷⁾はCASを施行した482人中7人(1.45%)に過灌流症候群を, 1人に致死性脳出血を認め, これらの患者では最近のTIAの既往を認めることが多かったと報告した. 別のCAS417人の報告では2.4%に過灌流症候群を認め, これ

らには先行する脳病変を高率に認めた²⁹⁾.

日本頸部脳血管治療学会(JASTNEC)による頸動脈狭窄治療後患者4,494人の調査⁶⁹⁾では, 61人(1.4%)に過灌流症候群, 27人(0.6%)に脳出血が認められた. CEA術後患者では6日後, CAS後では12時間後の発生が多かった. CEA後の脳出血は術後血圧管理と関連していたが, CAS後では相関は認められなかった. CAS後に頻度の高い塞栓による虚血病変が再灌流により出血を惹起することや, CAS中の一過性徐脈, 低血圧による虚血障害増強などの関与を推定している.

またBuhkら¹⁰⁾は, CAS後超急性期に脳出血を来した症例をレビューし, 基底核部に多く全例高度狭窄症例であることから, 基底核小穿通枝破綻による機序を想定し, autoregulation障害による遅発性出血とは区別すべきであると提唱している.

過灌流症候群予防対策として上述の血圧管理のほか, CEA中のエダラボンの投与⁶⁵⁾, CASに先行してpercutaneous transluminal angioplasty(PTA)を行うstaged angioplasty⁸⁶⁾などの報告がある.

8. 頸動脈狭窄症治療後の再狭窄について

CAVATASの再狭窄の長期リスクに関するサブ解析⁴⁾では413人(CAS200人, CEA213人)について前方視的臨床経過観察を平均5年, DUS経過観察を平均4年行った. 再狭窄5年推定発現率はCASで30.7%, CEAで10.5%であった. ステンントで治療されたものはバルーンのみで治療されたものよりも70%以上の高度狭窄に進行するリスクは低かった(HR0.43). 喫煙や喫煙歴は70%以上の再狭窄の予測因子であった(HR2.32). 60日以内の早期中等度狭窄(50~69%)は70%以上の再狭窄への進行と関連していた. 非周術期同側脳卒中またはTIAの複合エンドポイントは1年以内に70%以上の再狭窄を来した患者に多かった(5年発生率23% vs. 11%)が, 同側脳卒中のみでは有意差はなかった. 再狭窄はCEAよりCASで3倍多く, 同側脳血管症状再発と関連していたが, 同側脳卒中再発リスクは低かった.

CRESTの再狭窄あるいは閉塞についてのサブ解析⁵⁹⁾では, 2,191人の患者(CAS1,086人, CEA1,105人)に登録後30日以内にUSを施行し, 2

年で CAS 58 人, CEA 62 人に再狭窄を認め (HR 0.9), 女性 (HR 1.79), 糖尿 (HR 2.31), 脂質異常 (HR 2.07) が再狭窄あるいは閉塞の独立予測因子であり, 喫煙は CEA 後 (HR 2.26) の再狭窄を増加させるが, CAS 後ではそうではなかった (HR 0.77) とし, 再狭窄あるいは閉塞は多くなく, 2 年までは CEA, CAS とも同様の頻度で, 血行再建後の早期, 頻回の検査が有益なことがあるとしている。

2012 年の Cochrane systemic review⁶⁾では, 症候性または無症候性頸動脈狭窄患者の血管内治療 (PTA/CAS) を CEA あるいは内科的治療と比較した 16 無作為試験, 7,572 人について調べ, 経過観察中の再狭窄は CEA より血管内治療で多かった (OR 2.41) と報告している。De Donato ら¹⁵⁾の報告では 3,179 人の CAS 後, 1, 3, 5 年後にそれぞれ 1.6, 3.9, 6.0% の再狭窄 (>50%) を認め, Van Laanen ら⁸³⁾は CAS 後再狭窄予測因子として, 高齢, 女性, 複数ステント, 再治療, 残存狭窄などを挙げている。一方, CEA に関しては, patch 形成を行う CEA により, 再狭窄や周術期血管閉塞を減らす可能性があることが報告されている⁷³⁾。

III. 脳主幹動脈狭窄・閉塞

慢性期脳梗塞に対する外科治療として用いられるのは, 前方循環系として内頸動脈・中大脳動脈閉塞, 高度狭窄病変に対する superficial temporal artery (STA)-middle cerebral artery (MCA) 吻合術, 後方循環系として椎骨動脈狭窄による虚血に occipital artery (OA)-posterior inferior cerebellar artery (PICA) 吻合術, 脳底動脈狭窄, 閉塞による虚血に STA-superior cerebellar artery (SCA) 吻合術³⁶⁾などがある。ここでは, 頻用される代表的な STA-MCA 吻合術について取り上げる。

1. 浅側頭動脈・中大脳動脈 (STA-MCA) 吻合術の概要 (Fig. 4)

1968 年に Donaghy と Yasargil¹⁶⁾が本手術を導入した。ドップラー血流計で STA 走行を確かめてマーキングする。頭部を約 80° 回転させ 3 点ピン

固定する。Single または double bypass か, STA 前頭枝または頭頂枝を使用するかによって, 前頭側頭部に半円型や耳介後方へ延長した皮切を置き, 外耳孔から 6 cm の部位 (Chater's point) を中心に直径約 5 cm の開頭を行う。

バイポーラの cutting/coagulation, ベサリウス needle monopolar などを用いて翻転した皮弁から STA を剝離するが, 血管のみを剝離する方法と血管周囲に一部組織を cuff 状に残す方法とがある。太めの側枝は 6-0 ナイロン糸で結紮しておく。吻合時に tension のかからない余裕のある長さの donor を確保し, 20 倍希釈塩酸パパベリンを浸した綿シートで保護しておく。適切な MCA 皮質枝 M4 を約 1 cm 剝離し小さな側枝を凝固処理した後, 下にラバーシートを敷いて recipient artery を準備する。STA 内腔をヘパリン生食で満たし, 断端の余分な組織を除去し MCA 口径を考慮して 45° や fish-mouth 状に切断し, ピオクタニン (gentian violet) で染色しておく。準備した MCA 吻合箇所を mini Sugita temporary clip で遮断し, 10-0 ナイロンで 1 針中央部を吊り上げてマイクロ剪刀で動脈切開を置く。ヘパリン生食で洗浄しピオクタニンで染色する。両端に stay suture をかけた後, 両サイドを 3~4 針縫合するが, MCA の内皮損傷を少なくするため極力 STA 側から MCA 側へ針を通すことが望ましい。ただし, STA 断端で内弾性板の解離がみられる場合³⁹⁾は十分な注意が必要で, 逆の運針も考慮する。糸を縫合する際には, 必ず donor, recipient 双方の血管壁を確実に貫いていること, 裏縫いをしていないことを確認する。

Air 抜きをした後, MCA の temporary clip を解除し必要に応じて追加縫合を行い, STA の血流も再開させる。ドップラー血流計や ICG 蛍光血管撮影を用いて bypass の開存性を確認する。閉頭閉創時には硬膜, 骨縁, 側頭筋などで donor artery が屈曲, 狭窄しないように配慮し, 随時ドップラー血流計で確認するなど手術終了まで細心の注意が必要である。

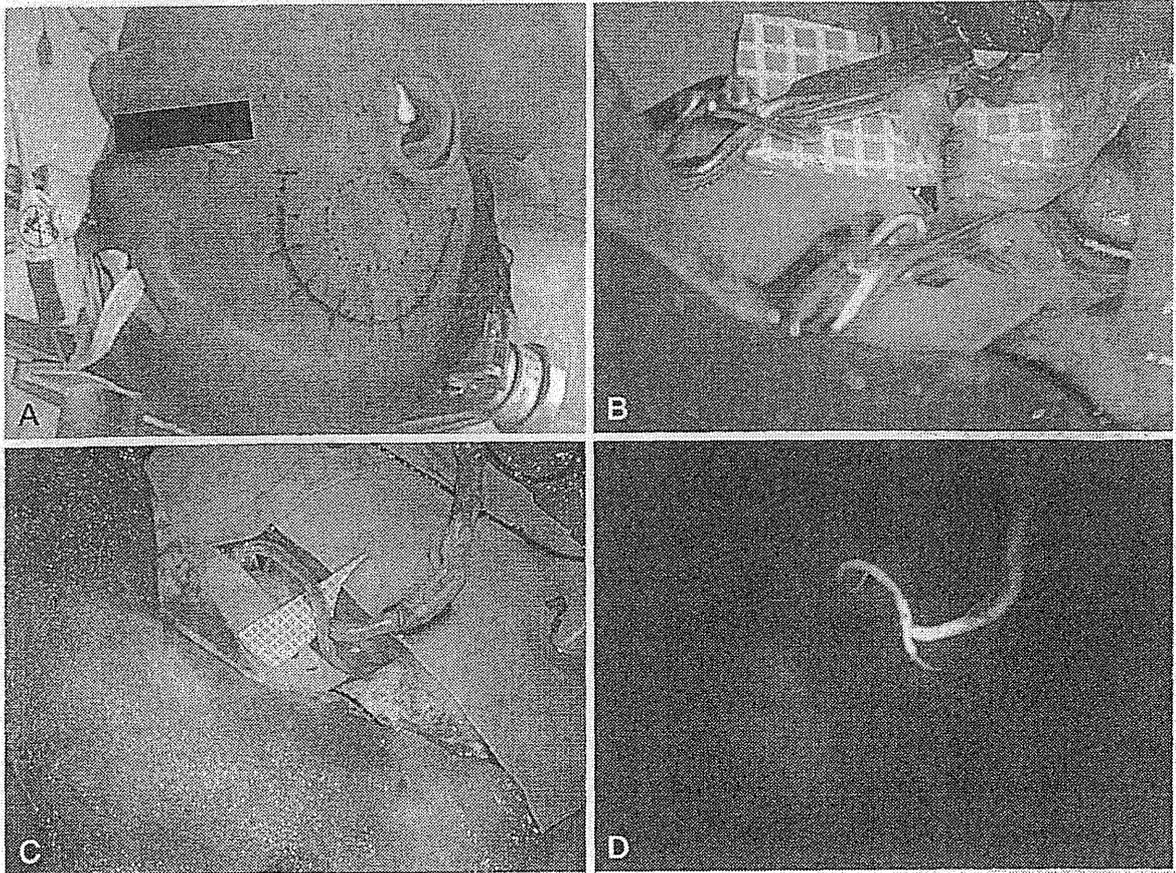


Fig. 4 浅側頭動脈・中大脳動脈 (STA-MCA) 吻合術. A: 皮切. B: 10-0 ナイロン糸で STA 頭頂枝と MCA 皮質枝 (M4) を吻合. C: 吻合後. D: Indocyanine green 蛍光血管撮影でバイパス開存を確認.

2. 頭蓋外・頭蓋内バイパス術のエビデンス

1) EC-IC Bypass Study (Extracranial-Intracranial Arterial Bypass Study: 1985年)⁸¹⁾

内頸動脈および中大脳動脈の症候性高度狭窄または閉塞 1,377 人について、内科的治療 714 人、バイパス治療 663 人に無作為割付した。薬物群の 18%、手術群の 20% が脳梗塞を発症し、それぞれ 10% と 11% が再発した。手術群の脳梗塞率に関する優位性は証明できなかった。主任研究者の名をとって、Barnett Study と呼ばれている。

2) JET (Japan EC-IC Bypass Trial: 1998-2002年)

わが国で行われた RCT (主任研究者: 岩手医科大学小川彰現理事長・学長) で、¹²³I-IMP SPECT で重度血行力学的虚血 (患側脳血流量正常 80% 未満かつ脳循環予備能 10% 未満: Powers Stage II) を示す症候性主幹動脈閉塞症症例を対象として STA-MCA 吻合術を施行し、薬物療法と比較した。

15 カ月時の 196 人の中間解析⁴¹⁾では、主要エンドポイント [modified Rankin Scale (mRS) 3 以上、脳血管障害・循環器疾患による死亡、他の原因による死亡あるいは mRS 3 以上、内科医の判断で外科的血行再建術に移行したもの] に達したのは、外科治療では 5.1% に対し薬物療法では 14.3% [相対危険度 (RR) = 0.354] で、虚血の程度別では、中等度脳虚血ではそれぞれ 5.8%、17.3% で、重度脳虚血では 4.3%、10.9% であった。また、同側脳梗塞再発率も外科治療 3.1%、薬物療法 11.2% (RR = 0.270) であった。登録後 2 年での主要エンドポイントは外科治療 (再手術例含む) 6.8%、薬物治療 16.5%、2 次エンドポイント (同側脳梗塞再発による mRS 3 以上、外科治療への移行、再手術) は外科治療 2.9%、薬物治療 10.7% で、外科治療の優位性が示された⁷⁰⁾。本邦では本試験の適応基準がバイパス手術適応を考慮する際に de facto standard として広く用いられているが、国際誌で

の最終解析の公式 publication がないため、残念ながら国際的な認知度は低い。

3) Cochrane systemic review (2010年)²⁵⁾

2つのRCTを含む、21試験、2,591人について系統的分析を行い、RCTで全死亡OR=0.81、脳卒中OR=0.99、死亡・要介護OR=0.94、non-RCTで全死亡OR=1.00、脳卒中OR=0.80、死亡・要介護OR=0.80となり、すべてのエンドポイントでEC-IC bypassの有益性は認めなかった。しかし、本レビューのほとんどの患者は血行力学的考慮がなされておらず、脳血行力学的虚血患者ではバイパス手術が有益な可能性があるとしている。

4) COSS (Carotid Occlusion Surgery Study: 2011年)⁷¹⁾

PET OEF測定に基づき、側副血行不良な血行力学的虚血を呈する症候性頸動脈閉塞症患者195人をバイパス手術97人と薬物治療98人に無作為割付した。原則全例に抗血栓療法と危険因子への介入を行い、手術群にはSTA-MCA吻合術を施行した。主要エンドポイントである30日全脳卒中または死亡、および2年同側脳梗塞は手術群21.0%、薬物治療群22.7%、30日同側脳梗塞はそれぞれ14.4%、2.0%と12.4%の大きな差が認められた。バイパス手術の優位性を示すことはできず、本試験は早期に終了した。しかし、上述のJET studyとの結果の差異は周術期脳卒中の多さに起因しており、熟練術者による重度血行力学的虚血に対するバイパス術の有効性を示した試験を斟酌するものではないとの意見がある。

3. STA-MCA吻合術後の過灌流症候群について

STA-MCA吻合術などのlow flow bypassでも過灌流による症候の報告が散見され^{21,24)}、術後留意する必要がある。Teoら⁷⁹⁾は、112人の70%以上の内頸動脈あるいは中大脳動脈の高度狭窄患者で脳循環予備能障害がみられた77人のうち46人(41%)にEC-IC bypassを行ったところ、7日以内に一過性神経障害を呈したものが8人(17%)、脳血流検査で過灌流を認めたものが7人であった。過灌流症候群と術前のTCDでのbreath-holding indexが強く相関していたことから、高度の脳循環予備能障害の関与を推定している。また、過灌流

症候群を呈した症例では、術側MCA血流速度が術前に比し50%以上増加したものが多かった。予防対策として術後の厳重な血圧・水分管理を勧めている。

IV. 頭蓋内血管狭窄

1. 慢性期経皮的血管形成術および頭蓋内ステント留置術

1) Stroke systemic review (2009年)²⁸⁾

Gröschelらは、頭蓋内血管狭窄に対するPTA/stentに関する31文献、1,177人をレビューし、周術期脳卒中および死亡率は0~50%(平均7.7%)、後方循環系に多かったが、バルーンによるPTAと自己拡張型ステントでは有意差を認めなかった(9.5% vs. 7.7%)と報告した。50%以上の再狭窄は平均5.4~8.7カ月後、バルーン拡張型よりも自己拡張型ステントで多かった(17.4% vs. 13.8%)。彼らは、高率の合併症と再狭窄率から、頭蓋内PTA/stentのtrial外や未経験施設での使用は正当化されないと結論している。

2) SAMMPRIS試験 (Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis: 2011年)¹⁴⁾

SAMMPRIS試験は脳主幹動脈の70~99%狭窄による30日以内のTIAまたは脳卒中患者を、best medical treatment (aspirin, clopidogrel 2剤、脂質異常治療薬、降圧薬、禁煙、生活改善)のみとGatewayバルーン血管形成とWingspanステントを追加した治療に無作為割付した。登録患者451人で主要エンドポイントである30日以内の脳卒中または死亡が血管内治療群で14.7%、薬物治療群で5.8%となり、中止された。1年主要エンドポイント発生率はPTA/stentで20.0%、内科治療群で12.2%と著しい有意差があった。頭蓋内動脈狭窄患者ではPTA/Wingspanステントより積極的内科治療のほうが、初期脳卒中リスクと脳卒中リスクが予想よりも低率で優れていた。

本試験の周術期(30日)脳血管イベントに関係する患者・手技要因について二変量および多変量解析を行った論文²⁴⁾では、PTA・ステント患者