

【第78回生涯教育講座】

頸動脈の狭窄性病変に対する脳血管内治療

—ステント血管形成術について—

あき やま やす ひこ
秋 山 恭 彦

キーワード：頸動脈アテローム性硬化症，脳梗塞，ステント血管形成術，
脳神経血管内治療，頸動脈血栓内膜剥離術

要 旨

頸動脈のアテローム硬化性狭窄は，重篤な脳梗塞を引き起こす原因となる。高度の狭窄病変に対しては，頸動脈血栓内膜剥離術による治療が行われる。本手術法は，外科手術の中で唯一ランダム比較化前向き試験によってその有効性が証明されたエビデンスの高い手術法である。しかしこの手術の問題点として，全身性の動脈硬化を有する患者では，虚血性心疾患の合併率が高く，周術期に高率に心筋梗塞などの合併症が生じることが指摘されていた。近年，新しい治療方法として，脳神経血管内治療法による低侵襲な治療「ステント血管形成術」が導入され，脳梗塞予防のほか，周術期合併症の低減にも有効と報告されている。本邦では，未だ保険未承認治療であるが，急速に普及しつつある治療であるため，本稿で頸動脈ステント血管形成術について概説する。

はじめに

近年，脳神経外科領域における血管内手術（脳神経血管内治療）は急速な進歩を遂げている。その中でも，特に発達し普及しているのが，離脱式コイルを用いた脳動脈瘤の治療（コイル塞栓術）と頸部および頭蓋内血管の狭窄性病変に対する血管拡張術（ステント血管形成術）である（図1）。

本稿では，日本人の食習慣の変化に伴って増加

傾向にある頸動脈のアテローム性硬化症に対する，ステントを用いた経皮的血管拡張術（頸動脈ステント留置術（carotid artery stenting（以下CASと略））について，その歴史，CASの適応と手技，臨床的有用性などを中心に概説する。

1. 経皮的血管形成術の歴史とCAS

カテーテルを用いてヒトの血管を拡張しようとする試みは，非常に古くから開始された。1964年，放射線科医のDotterは，下肢動脈の動脈硬化性狭窄病変に対し，ポリエチレン製の硬性カテーテルを挿入し，鈍的な血管拡張を行った¹⁾。

Yasuhiko AKIYAMA

島根大学医学部脳神経外科学教室

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

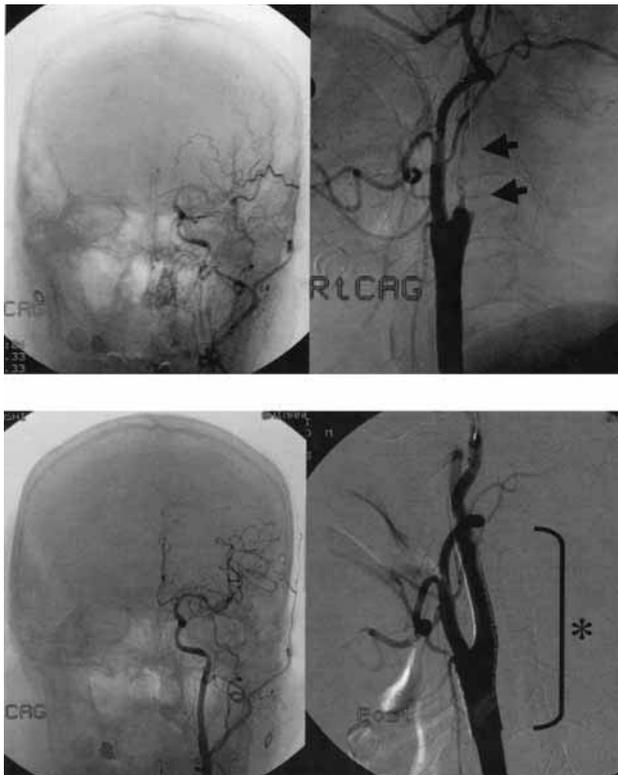


図1 一過性の言語障害を主訴に来院した76歳の男性

上段：血管撮影では、頭蓋内血管の描出が不良で、左内頸動脈がほぼ閉塞している（←）。

下段：本症例では狭窄が高度であるため、proximal protection法（本文参照）により、ステント血管形成をおこなった（*：ステント留置部）。治療後の頭蓋内血流の改善を認める。

その後カテーテルを用いた血管拡張術は、欧州を中心に積極的な研究が行われ、1974年にドイツの Gruentzig が耐圧性に優れたポリ塩化ビニール製のバルーン付カテーテルを開発し、下肢動脈に対してのバルーン血管形成術を行った²⁾。バルーンにはさまざまな開発と改良が加えられ、同じく Gruentzig によって、1977年に初の経皮的冠動脈形成術が行われるに至った³⁾。脳の主幹動脈である頸動脈に対するカテーテル治療が試みられたのは、比較的最近のイベントである。線維筋性形成異常症によって生じた内頸動脈狭窄症に対するバルーン血管拡張術が1981年報告され、2年後の1983年に、動脈硬化性狭窄病変に対して初の血管

形成術が行われた。

しかし、バルーン血管拡張術の欠点は、拡張後に血管壁解離を生じて急性動脈閉塞を来す例や、リコイル (elastic recoil) あるいはリモデリング (geometric remodeling) によって治療後早期に血管が再狭窄を来す例があることである。リコイルとは、血管の他動的な拡張後に血管自体がその弾性によって元の径に戻ろうとする現象である。リモデリングとは血管拡張後の血流・ずり応力変化に対する血管壁の反応であり、この反応によって血管径の再縮小化が引き起こされる。これらの現象のため、経皮的血管形成術がバルーンの拡張手技のみによって行われていた時代には、その効果には限界があり、バイパス手術などの外科的血管再建術は、少なくともバックアップとして必須であった。

ステントの開発は、バルーン血管形成術における上述の欠点を克服するために開始された。開発当初、ステントは endarterial tube graft という名称で論文発表されている⁴⁾が、その金網様の形状から、金網形状の歯科医療材料を開発した歯科医師 Stent の名をとり、ステントと呼ばれるようになった。ステントの研究開発は、経皮的血管拡張術が研究されるようになったほぼ同じ時期から開始されている。前述の Dotter らは、1966年に動物実験によって、狭窄血管に対してのステント留置を行い、その有用性について報告している⁴⁾。1986年には、Sigwart らが初めて冠動脈へのステント留置を行った⁵⁾。初期のステント留置の成績は決して満足できるものではなかったが、ステント留置後に生じる血栓症の問題が内服薬で解消されるようになると、四肢の末梢動脈および冠動脈に対するステント血管形成術は爆発的に世界に普及した。

頸動脈に対してステント血管形成術がおこなわれるようになったのは、1990年代に入ってからである。しかし、四肢の末梢血管や冠動脈に対しては、ステント血管形成術は比較的短期間にその有効性と安全性が確立されたのに対し、頸動脈の場合には、バルーンによる血管拡張やステント留置手技に伴って起こるアテロームの破裂や血管壁血栓の遊離によって、ときとして重篤な脳梗塞が引き起こされることが問題となった。また、頸動脈狭窄性病変に対しては、外科手術（頸動脈血栓内膜剝離術；carotid endarterectomy（以下CEAと略））が、NASCET（North American Symptomatic Carotid Endarterectomy⁶⁾、ECST（European Carotid Surgery Trial⁷⁾、ACAS（Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study⁸⁾）などのrandomized studyによって、その効果と安全性において確固たる地位を築いていたため、CASは当初あまり受け入れられず、手術リスクが非常に高いと考えられる症例に限定して施行を考慮すべきとされてきた。CASの安全性が向上したのは、1996年にTheronらによって報告されたcerebral protection法の考案による⁹⁾。この方法は、血管拡張手技中に血管閉塞用バルーンで脳血流を一時遮断し、この間に血管拡張に伴って発生する栓子を血液ごと吸引回収する方法である。現在では、頸動脈狭窄の遠位部の血流を遮断し、血栓吸引専用のカテーテルで血栓を血液と共に吸引除去する方法の他に、遠位側にフィルターを置いて血栓のみを直接回収する方法、さらには、総頸動脈と外頸動脈を同時血流遮断することで、内頸動脈遠位側から血流を逆流させ、治療手技中に血栓を血液といっしょに持続排除する方法（flow reversal法）も考案されている。

現在、cerebral protection技術の考案から約

10年が経過した。この間に、ステントにも形状記憶能を有するナイチノール製の自己拡張型ステントが登場し、外部からの圧迫や打撲を受け易い頸部頸動脈に対しての有効性も証明されるようになった。近年、SAPPHIRE試験¹⁰⁾など、CEAの高リスク患者を対象とした臨床試験では、外科手術にまさる治療成績が報告され、CASは世界に急速に普及するに至った。

2. 頸動脈狭窄病変の臨床症状

頸動脈の高度狭窄が脳梗塞発症の原因となるのは、一般的に以下の2とおりの機序による。まず、頸動脈狭窄によって生じる脳血流の低下である。大脳には、脳還流圧低下の際に虚血となりやすい境界領域（あるいは分水嶺領域）と呼ばれる解剖学的部位が存在し、頸動脈に高度の狭窄を有する患者では、循環血液量減少や全身血圧低下などによって、この部に容易に脳梗塞が引き起こされる。次に、粥状硬化性病変は血管壁に潰瘍が形成されていたり、粥腫の自然破裂によって、血管壁に血栓が形成されやすく、これら壁在血栓が遊離をおこして脳血栓症を生じる。頸動脈狭窄病変を有する患者には、脳血流低下に伴う目眩感、あるいは還流圧低下や微小血栓による一過性の身体麻痺や言語障害などの脳梗塞前駆症状が認められることも多い（図2）。また、虚血症状は眼症状として初発することもある。これは、眼動脈が内頸動脈の末梢側分枝であるために、還流圧低下や血栓症によって眼動脈の血流不全を生じ、一過性の視力視野異常（黒内障）あるいは網膜動脈血栓症を来し、視力障害や視野欠損が発現する。

3. 頸動脈狭窄の治療

近年では、脳梗塞患者の精査ばかりでなく、全

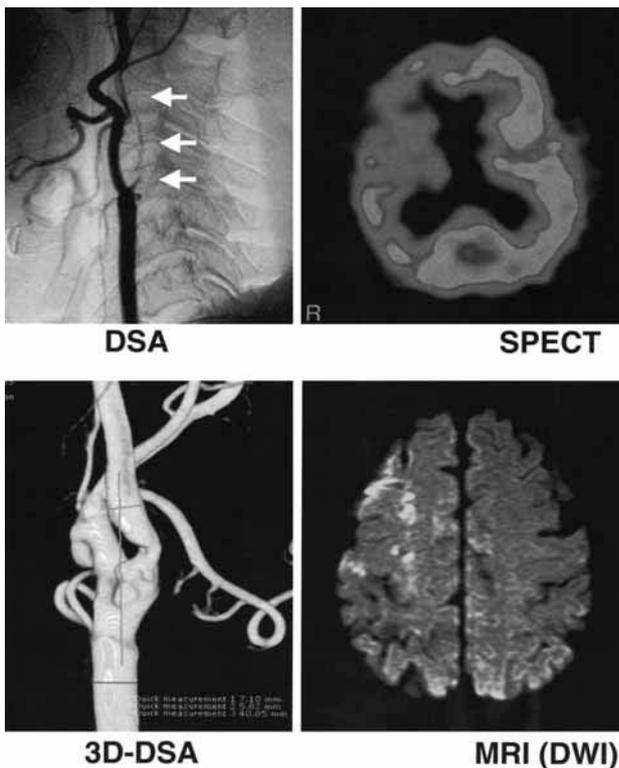


図2

上段：めまいを主訴とする65歳男性。右頸動脈の高度狭窄により、右大脳半球血流の著しい低下を認める。

下段：左半身麻痺を発症した66歳男性。3D-DSAで右内頸動脈に潰瘍形成を伴う中等度の狭窄性病変を認める。MRIで右大脳半球皮質領域に多発性の虚血巣が認められ、頸動脈からの血栓遊離が原因と考えられた。

身の動脈硬化症のスクリーニング検査として行われる頸部の血管超音波検査で頸動脈狭窄が診断されることも多い。頸動脈狭窄が診断されれば、狭窄の程度に応じた治療が開始されることとなる。

1) 内科的治療

狭窄の程度が軽い場合、まずは、内科的治療が行われる。治療の第一は、動脈硬化症の危険因子の除去であり、高血圧治療のほか、血中LDLを低下させる目的で、スタチンなどの製剤が投与される。狭窄率が50%を超える場合には、抗血小板剤（アスピリンなど）も壁在血栓形成予防の目的で投与されることが多い。無症候性で狭窄率が70

%以下の場合、あるいは、症候性であっても狭窄率が50%以下の場合には、外科的治療の適応とはならない。ただし、頸動脈の粥状硬化症による狭窄性は、狭窄率換算で年間1.5～16.4%（平均10%/年）進行することが報告されており¹¹⁾定期検査は重要である。

2) 外科的治療

外科的治療は、内科的治療のみでは脳梗塞発症が十分に抑えられないと考えられる高度狭窄病変に対して計画される。

外科的治療の適応基準は、①無症候性病変であっても、狭窄率が60ないし70%以上の場合。これは、60%狭窄の無症候性病変の脳梗塞発症率が年間約2%で、脳梗塞発症リスクは狭窄が高度なほど上昇し、狭窄部に潰瘍形成を伴う場合には年間脳梗塞発症率が7～8%となるためである⁸⁾。

②症候性病変の場合には50～60%以上の狭窄で外科治療の適応とされる。これは、症候性頸動脈狭窄の脳梗塞発症率は抗血小板剤（アスピリン単独）投与下において年間7%で、狭窄率が70%を越える場合では、薬物治療を行っても年間12～13%に脳梗塞を発症することが適応とする根拠となっている⁹⁾。

3) 外科的治療法の実際

外科的治療方法の選択として、本邦では、頸動脈に留置するステントの薬事承認が得られていないために、第一選択とすべき治療方法はCEAであろう。CEAは、全身麻酔下に胸鎖乳突筋の前縁に沿って頸部の軟部組織を切開し、頸動脈を露出させる。そして、頸動脈に一時的血流遮断を行ったうえで頸動脈に縦切開を加え、血管狭窄の原因となっている粥腫を血管中膜とともに剥離摘出する手術である。

本稿でとりあげているCASは、現時点では、

基本的にはCEAのリスクが高いとされる高齢者や重篤な心疾患などを有する患者に適応とされている。CASの具体的手技について述べるが、CASにはスタンダードと呼べる治療手技が確立していないため、施設によって手技には多少の差異がある。以下には、我々の施設でおこなっている方法を述べる。

我々の施設では、CASは脳血管撮影と同じくカテーテル検査室で局所麻酔下に行っている。まず、一側の鼠径より総腸骨動脈を穿刺する。8Frないし9Frサイズのアンギオシースを血管内に留置し、シースを通して治療に使用するバルーンやステントを病変部に誘導するための、ガイドカテーテルと呼ばれる広径のカテーテルを頸動脈の狭窄性病変の近位側まで誘導する。我々は、3D-DSAの自動血管解析ソフト (automated vessel analysis software; Philips Electronics Japan) を用いて狭窄部の残存腔を計測し、残存腔の広さに応じて2とおりの治療方法を選択している。残

存腔が1mm以上ある場合には、0.014 inchのバルーン付きマイクロガイドワイヤー (PercuSurg guardwire, Medtronic AVE) を狭窄部を越えて遠位へ誘導する (distal protection法)。残存腔が1mm未満の場合には、狭窄部にガイドワイヤーを通す際に血栓を遊離させてしまう危険性があると考え、血流遮断用バルーンで総頸動脈と外頸動脈の血流を遮断した状態で、マイクロガイドワイヤーを狭窄部の遠位に誘導している (proximal protection法)。

狭窄部の拡張は、上記のいずれの方法においても、血流遮断バルーンによる脳血流の一時的遮断下に行う。血管狭窄部中央で、PTAバルーンを10~14気圧で膨らませ、続いてステントを留置し、血栓吸引を行う。脳血流を遮断する時間は5分間程度である (図3, 4)。約10%の症例で、血流遮断中には一時的な半身麻痺や言語障害が出現する (局所麻酔下に治療を行っているので神経症状の変化が観察できる) が、血流再開後速やかに

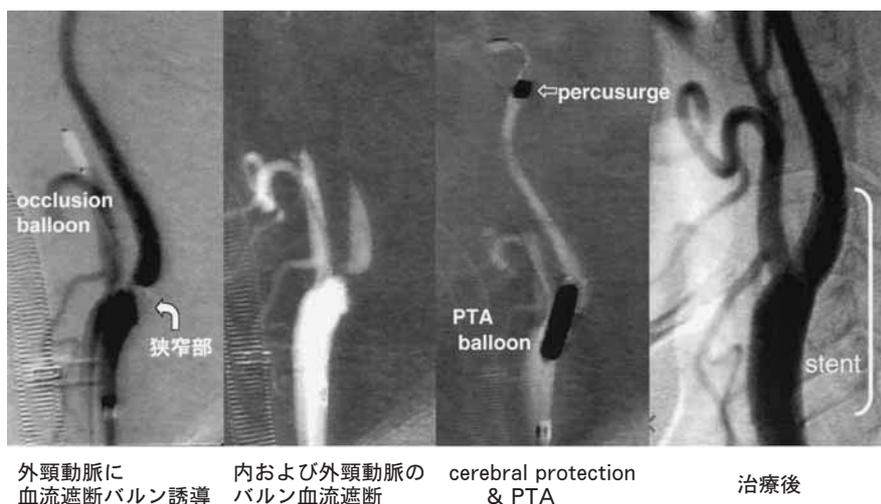


図3 distal protection法によるステント血管形成術

本例では、狭窄病変が内頸動脈-外頸動脈分岐部に位置しているため、血管拡張時に血栓が外頸動脈に流れて網膜中心動脈閉塞症を誘発する危険性もあるため、外頸動脈血流遮断も行って治療した。



図4 現在主に使用されている血栓回収デバイス

- 左上段：フィルターデバイス。フィルターで栓子を回収する機器。
 左下段：吸引デバイス。血液ごと栓子を吸引除去する機器。
 右上段：PercuSurge。これを用いて狭窄部遠位で脳血流遮断を行う。
 右下段：各方法で回収された栓子。栓子は直径 200 μm 以下の血栓，コレステリン結晶，フィブリンなどで構成されている。

神経症状は消失する。血管拡張の目標として、治療後の残存狭窄が10%以下となることを目安としており、一回の拡張手技で不十分な場合には、再度血流遮断を行って、追加拡張（後拡張）を行う。通常治療に要する時間は1時間程度である。治療後は止血デバイスを用いて止血するため、患者は治療後2時間程度経過すると座ることができる。治療後は1週間程度で退院が可能である。

4. 治療成績

現在、cerebral protection 下に行われたCASの合併症は、minor stroke: 1.8%, major stroke: 1.1%, death: 0.7%と報告されている (CAFE試験)¹²⁾。手術高リスク群の患者を対象とした

SAPPHIRE試験では、治療30日目の治療成績として、CASではminor stroke: 3.2%, major stroke: 0.6%, myocardial infarction: 2.6%, death: 0.6%であるのに対し、CEA群では、各々3.3%, 2.0%, 7.3%, 2.0%であり、CASの治療成績はCEAに勝っていることが報告されている。CEAでは、無症候性の頸動脈高度狭窄に対し、5年以上にわたって同側の脳卒中の相対危険度を53%、症候性病変に対して65%低減すると報告されている^{6,8)}。CASの長期成績は未だ不明の点もあるが、おそらく同等以上の効果が期待できるのではないだろうか。

島根大学附属病院脳神経外科では、2003年に第1例目のCASを行い、2007年8月までに36例41病変に対して治療を施行した。合併症は、1例に一過性神経症状を認めた(2.4%)が、周術期の心筋梗塞を含め重篤合併症は経験していない。

5. まとめ

以上、頸動脈のアテローム硬化性狭窄症に対するCASについて記載した。ステントを頸動脈に留置することは、本邦では未だ薬事承認されていない。しかし、2006年度には本邦で年間1,500例程度のCASが行われたと推計されている。現時点でのスタンダード治療とされているCEAの施行件数が年間4000例程度であることを考えると、これは驚異的な施行件数である。近い将来、頸動脈狭窄性病変の治療には、CEAではなくCASが第一選択の治療方法となるかもしれない。

文 献

- 1) Dotter CT, Judkins MP: Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technique and a preliminary report of its application. *Circulation* 30: 654-670, 1964
- 2) Gruentzig A, Hopff H: Perkutane recanalisation chronischer arterieller verschluesse mit einem neuen dilatation-katheter. Modifikation der Dottertechnik. *Dtsch Med Wochenschr* 99: 2502-2505, 1974
- 3) Gruentzig AR: Percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Semin Roentgenol* 16: 152-153, 1981
- 4) Dotter CT: Transluminally-placed coilspring endarterial tube grafts. Long-term patency in canine popliteal artery. *Invest Radiol* 4: 329-332, 1969
- 5) Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, et al: Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Eng J Med* 316: 701-706, 1987
- 6) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 325: 445-453, 1991
- 7) European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: MRC European Carotid Surgery Trial: Intermittent results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 337: 1235-1243, 1991
- 8) Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid surgery. *JAMA* 273: 1421-1428, 1995
- 9) Theron JG, Payelle GG, Coskun O, et al: Carotid artery stenosis: treatment with protected balloon angioplasty and stent placement. *Radiology* 201: 627-636, 1996
- 10) Thomas DJ. Protected carotid artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients reflections from SAPPHERE. *Stroke* 36: 912-913, 2005
- 11) Liapis C, Kakisis J, Papavassiliou V, et al: Internal carotid artery stenosis: Rate of progression. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 19: 111-117, 2000
- 12) Henry M, Henry I, Klonaris C, et al: Benefits of cerebral protection during carotid stenting with the PercuSurge GuardWire system: midterm results. *J Endovasc Ther* 9: 1-13, 2002