

# 症候性頭蓋内動脈狭窄に対するステント留置術

近藤竜史<sup>1)</sup> 古井英介<sup>2)</sup> 松本康史<sup>1)</sup>

## Stenting of symptomatic intracranial atherosclerotic stenoses

Ryushi KONDOH<sup>1)</sup> Eisuke FURUI<sup>2)</sup> Yasushi MATSUMOTO<sup>1)</sup>

1) Department of neuroendovascular therapy, Kohnan hospital

2) Department of stroke neurology, Kohnan Hospital

### ●Abstract●

**Objective:** Efficacy of angioplasty and stenting is assessed for treatment of intracranial atherosclerotic lesions.

**Methods:** Procedural outcome (recurrent ischemic stroke, restenosis, and complications) was retrospectively analyzed in 13 consecutive patients with 14 lesions that underwent intracranial stenting for symptomatic intracranial arterial stenosis.

**Results:** Average age was 70.1 years (13 males). Lesions treated involved 7 internal carotid arteries (ICA) and 7 vertebrobasilar arteries. Mean  $\pm$ SD pretreatment stenosis was 82.6 $\pm$ 10.0%. Successful placement of the coronary stent was achieved in all 14 cases. All ICA lesions were also treated with proximal protection. Three patients treated without proximal protection developed ipsilateral asymptomatic infarction associated with the procedure. Eleven patients were treated in the chronic stage, and all had excellent outcomes (modified Rankin scale [mRS] 0-1). Three patients were treated in the acute stage, of whom one died of pneumonia, one suffered contralateral symptomatic stroke, and another had a poor outcome (mRS 3). Follow-up digital subtraction angiography in 10 lesions detected no restenosis (mean follow-up period, 9.5 months). Recurrent ipsilateral symptomatic stroke (mean follow-up period, 10.8 months) did not occur.

**Conclusion:** These findings suggest that intracranial stenting with proximal protection is an efficacious treatment option for intracranial atherosclerotic lesions.

### ●Key Words●

intracranial atherosclerotic stenosis, stent, atherosclerotic lesion, proximal protection, restenosis

1) 広南病院 血管内脳神経外科

2) 広南病院 脳血管内科

<連絡先: 近藤竜史 〒982-8523 宮城県仙台市太白区長町南4丁目20-1 E-mail: rkondoh@kohnan-sendai.or.jp>

(Received April 16, 2008 : Accepted October 18, 2008)

## 緒言

脳梗塞全体の約30%を占め、頭頸部主幹動脈の粥状硬化に起因するアテローム血栓性梗塞の予防は、内科的治療のみでは限界があり、外科的血行再建術が必要な症例も多い<sup>3,7)</sup>。特に、症候性頭蓋内動脈狭窄は、抗血栓療法のみでは再発率が高いことが知られている<sup>5)</sup>。内科的治療無効の頭蓋内動脈狭窄に対する治療法として頭蓋内ステント留置術が試みられているが、技術的に未成熟で、文献的にもエビデンスレベルの低い非無作為化臨床試験の報告が数件あるのみである。これまでに使用成績が報告されている頭蓋内動脈硬化性病変用ステントには、Neurolink<sup>9)</sup>とWingspan<sup>4)</sup>があるが、いずれも本邦には導入されておらず、頭蓋内ステント留置術が必要な症例に対しては、冠動脈用ステントをoff-labelで使用してい

るのが現状である。今回我々は、冠動脈用ステントを用いた頭蓋内ステント留置術の有効性と安全性を検討した。

## 対象と方法

### 1. 対象

対象は、2004年12月1日から2007年10月31日までの間に、当科でステント留置術を行ったアテローム硬化性頭蓋内動脈狭窄患者の連続13例14病変である。

### 2. 頭蓋内ステント留置術の適応

当科における、アテローム硬化性頭蓋内動脈狭窄症に対する血管内治療の基本方針は下記の通りである。① WASID70%以上の症候性狭窄を対象とする。②経皮的血管形成術 (Percutaneous transluminal angioplasty ; PTA) を第1選択とする。③PTA後の動脈解離、

elastic recoil, 再狭窄等, PTA単独では対応困難と判断された症例に対してのみ, 十分なinformed consentを得たうえで, ステント留置術を行う。

### 3. 血管内治療手技

14病変中13病変が経大腿動脈アプローチ, 椎骨動脈狭窄の1病変が経撓骨動脈アプローチで治療された。

Guiding catheterは, 内頸動脈病変ではocclusion balloon catheterの7Fr Patlive (クリニカルサブライ, 岐阜), 椎骨脳底動脈病変では5Fr Envoy (Cordis, Miami, FL, USA) または6Fr Launcher (ev3, Irvine, CA, USA) を用いた。

内頸動脈病変では全例でproximal protectionを行い, 椎骨脳底動脈病変ではprotectionは行わなかった。Proximal protectionの詳細については後述する。

Microwireは, Choice (Boston scientific, Natick, MA, USA) もしくはSynchro14-S (Boston scientific) を用い, 狭窄部を通過した後, microwire先端を十分末梢まで進めて安定させた。13病変で前拡張を行った。前拡張用PTA balloonは, Gateway (Boston scientific) または雲竜 (カネカメディクス, 大阪) を用いた。使用するバルーンの径は正常血管径の80%以下とし, 透視画像でバルーンが拡張したと判断した時は, nominal pressure以下でもそれ以上は拡張させず, 15~30秒間の前拡張を行った。ステントは, 13病変でコバルト合金製バルーン拡張型のDriver もしくはMicro-Driver (Medtronic, Santa Rosa, CA, USA) を用い, 初期の1病変でのみナイチノール製自己拡張型のRadius (Boston scientific) を用いた。後拡張は7病変で行った。後拡張用PTA balloonは, 3病変でステント付属のバルーン, 2病変でGatewayを用い, 雲竜とAmia (Cordis) を各1病変で用いた。

### 4. Proximal protection

Proximal protectionの方法は以下の通りである。7Fr Patliveを内頸動脈のcervical segmentに留置し, バルーンを拡張させて1分間の閉塞試験を行う。虚血耐性があれば前拡張からステント留置までを1回の遮断で行い, 耐性がなければ前拡張とステント留置を2回の遮断に分けて行う。バルーンを拡張させ, ガイディングカテーテル後端のYコネクターを緩めて血液を少量ずつ逆流させながらガイドワイヤーと前拡張用バルーンを狭窄部に誘導して前拡張を行う。次いでステント留置を行い, debrisや血栓等の血液内異物が確認できなくなるまで血液を吸引した後にPatliveによる遮断を解除する。後拡張が必要な場合は, 再びPatliveのバルーンを拡張させ

た後に拡張を行い, 同様の血液吸引後に遮断を解除する。

### 5. 抗血栓療法

慢性期症例では少なくとも術3日前からaspirin 200mg, thienopyridine (ticlopidine 200mgまたはclopidogrel 75mg), cilostazol 200mgの3剤併用内服を行った。急性期症例では, 術前に粉末にしたaspirin 200mg, thienopyridine (ticlopidine 200mgまたはclopidogrel 300mg), cilostazol 200mgの3剤を内服させた。術中はシース挿入後にheparin 5000単位を静注し, ACT200秒以上を目標にコントロールした。術後2日間はargatroban 60mg/24時間, その後2日間はargatroban 20mg/24時間の持続点滴静注を行った。術翌日から1ヵ月間は, aspirin 200mg, thienopyridine (ticlopidine 200mgまたはclopidogrel 75mg), cilostazol 200mgを継続し, それ以降は可能な限りcilostazolを含む2剤併用とした。

### 6. 術後経過観察

術翌日にMRI, diffusion-weighted image (DWI) で術後脳梗塞の有無を確認し, 術7日後, 6ヵ月後, 1年後, 2年後にDSAもしくは3T-MRI (plaque image) で再狭窄の有無を確認した。画像フォロー時に神経学的評価を行った。

### 7. 評価項目

試験デザインは後ろ向き研究で, 評価項目は, 治療手技, 転帰 (治療後ADL自立患者比率, 治療血管領域の脳梗塞再発率), 再狭窄発生率, 合併症発生率 (術後30日以内の全脳卒中, 術後30日以内の全死亡, ステント内血栓, 血管穿孔, 動脈解離, 治療を要する穿刺部合併症), 術後抗血小板療法である。治療後ADLの評価にはmodified Rankin Scale (mRS) を用い, mRS0-2をADL自立とした。狭窄率はDSA画像上でWASID法<sup>8)</sup> を用いて計測した。再狭窄は, LevyらによるWingspanの再狭窄評価<sup>9)</sup> に倣って, 正常血管径と比較して50%以上の狭窄を認め, かつ術直後と比較して20%以上のluminal lossを認めるものと定義した。

## 結 果

Table 1に結果のまとめを示す。

### 1. ステント留置術の施行理由

対象期間中に施行されたPTAは35例で, このうち, PTA単独では対処困難と判断された13症例14病変でステント留置術が行われた。14病変中11病変は, PTA術中になんらかの理由で緊急避難的ステント留置を行ったもので, その内訳は, 拡張不十分8例, elastic recoil 2例,

動脈解離 1 例であった。残りの 3 病変は、PTA 後再狭窄に対する再治療目的にステント留置を行ったもので、PTA からステント留置までの期間は、それぞれ 2 ヶ月、8 ヶ月、4 年 3 ヶ月であった。

## 2. 患者背景

ステント留置が行われた症例は全例男性で、平均年齢は 70.1 歳 (60 歳～82 歳) である。全例が症候性で、症候の内訳は、発症時 mRS3 以上相当の major stroke 6 例、mRS2 以下相当の minor stroke 2 例、TIA 4 例、虚血性眼症 2 例であった。

狭窄部位は内頸動脈 7 例 (petrous portion (C5) 6 例、cavernous portion (C4) 1 例)、椎骨動脈 (V4) 4 例、脳底動脈 3 例であった。治療前平均狭窄率は  $82.6 \pm 10.0\%$  (mean  $\pm$  SD, 62.9～100%) であった。

治療時期は、慢性期 11 例、急性期 3 例であった。急性期治療 3 症例の最終発作から治療までの期間はそれぞれ 6 時間、6 日間、9 日間である。

治療直前の ADL 自立患者比率 (mRS0-2 相当) は、全体で 57.1% (14 例中 8 例)、慢性期治療群で 63.6% (11 例中 7 例)、急性期治療群で 33.3% (3 例中 1 例) であった。

## 3. 治療手技

全例でステント留置に成功し、平均狭窄率は術前  $82.6 \pm 10.0\%$  (mean  $\pm$  SD, 62.9-100%) から術直後  $27.9 \pm 13.3\%$  (mean  $\pm$  SD, 4.1～51.7%) に改善した。Proximal protection を施行した内頸動脈狭窄 7 例では、6 例が内頸動脈完全遮断下に治療できた。しかし、残り 1 例では内頸動脈起始部が太く、7Fr Patlive の occlusion balloon (最大拡張径約 11mm) では完全には遮断できなかつた (Fig. 1)。Proximal protection 施行例で、Patlive から吸引した血液に肉眼で確認できる debris を認めた例はなかつた。

## 4. 転帰

平均観察期間は  $10.8 \pm 6.9$  ヶ月 (mean  $\pm$  SD, 0.5～24 ヶ月) であった。

最終観察時の ADL 自立患者比率は 78.6% (14 例中 11 例) で、特に慢性期治療群では 11 例全例が ADL 自立であった (mRS0 が 8 例、mRS1 が 3 例)。それに対して、急性期治療群では 3 例中 2 例が術後入院中に死亡、1 例が mRS3 で、ADL 自立例はなかつた。死亡例の詳細は合併症の項で記述する。

最終観察時までに、治療血管領域の脳梗塞再発はなかつた。

## 5. 再狭窄

DSA による経過観察を行い得た症例は 10 例で、平均

観察期間は  $9.5 \pm 3.2$  ヶ月 (mean  $\pm$  SD, 5～12 ヶ月) であった。最終観察時の平均狭窄率は  $36.7 \pm 8.6\%$  (mean  $\pm$  SD, 26.4～52.1%) で、再狭窄を来した症例はなかつた。

## 6. 合併症

治療血管領域では、術後 30 日以内の症候性脳梗塞はなかつたが、術翌日の MRI (DWI) で、3 例 (21.4%) に無症候性脳梗塞の増加を認めた。このうち 1 例は、内頸動脈狭窄で proximal protection が不完全だった症例 (Fig. 1)、2 例は protection なしで治療を行った椎骨脳底動脈狭窄症例であった。完全な proximal protection を行った 6 例では術後無症候性脳梗塞の増加はなかつた。

非治療血管領域では、1 例 (7.1%) で術後 30 日以内に症候性脳梗塞が生じた。この症例は、右椎骨動脈閉塞 (左椎骨動脈低形成) に対して急性期にステント留置を行い、良好な拡張と症状改善をみたが、術後 16 日目にもともと無症候性閉塞であった右内頸動脈領域に脳梗塞再発を来し、術後 33 日目に多臓器不全で死亡したものである。

術後 30 日以内の死亡は、急性期治療例のうち 1 例 (7.1%) に認めた。死亡の原因は肺炎であり、治療手技に伴う合併症もしくは治療血管領域の脳梗塞再発による死亡はなかつた。

術後頭蓋内出血、ステント内血栓、動脈穿孔、動脈解離、治療を要する穿刺部合併症は認めなかつた。

## 7. 抗血小板療法

実際の抗血小板療法は、14 例中 1 例が cilostazol 内服中に発作性心房細動を来した既往があったため、術直後から 2 剤併用とせざるを得なかつた。それ以外の 13 例は術後 1 ヶ月間 3 剤を併用した。2 ヶ月目以降は、生存 12 例中 10 例で 2 剤併用が行われたが、2 例は転医先で aspirin 1 剤に減量されていた。2 ヶ月目以降の併用薬剤の内訳は、thienopiridine と cilostazol が 7 例、aspirin と cilostazol が 2 例、aspirin と thienopiridine が 1 例 (心房細動のため cilostazol 使用不可の例) であった。経過観察中に出血性合併症を来した症例はなく、経過観察の頭部 MRI で無症候性脳出血の増加を認めた症例もなかつた。

## 考 察

WASID trial のサブ解析によると、狭窄率 50% 以上の症候性頭蓋内動脈狭窄症例は、warfarin (PT-INR 2.0～3.0) もしくは aspirin 1300mg による抗血栓療法を施行されても、1 年間で 11%、2 年間で 14% の脳梗塞再発を生じ、特に、狭窄率 70% 以上の症例では、同一血管領域

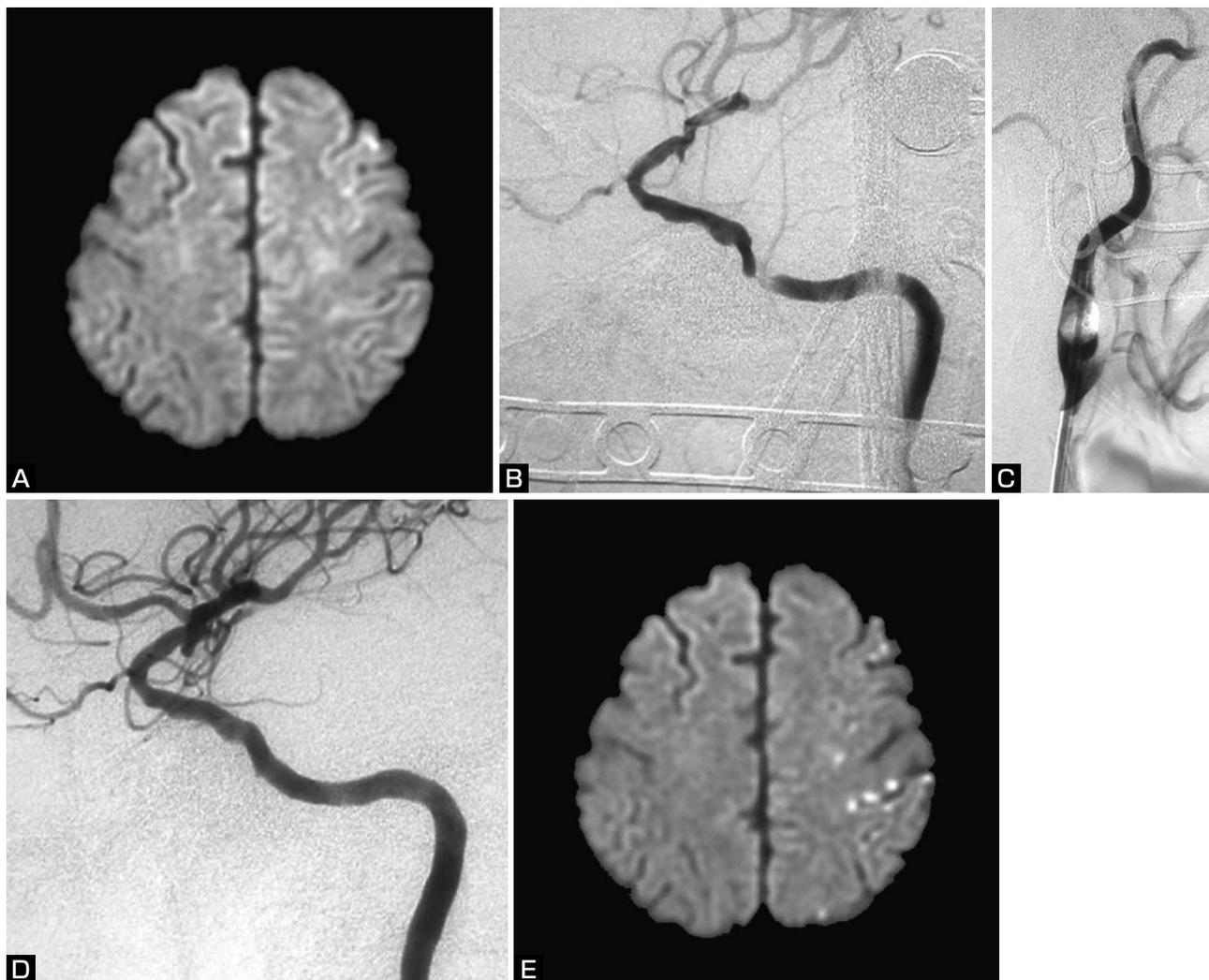


Fig. 1 A 72-year-old male with transient right hemiparesis.

- A : Diffusion-weighted magnetic resonance (MR) image obtained on the day of admission showing no abnormalities.
- B : Left internal carotid angiogram showing 95% stenosis of the petrous segment of the left internal carotid artery (ICA). Stent placement was performed.
- C : Proximal protection was incomplete.
- D : Post-procedural angiogram showing complete resolution of the stenosis.
- E : Follow-up diffusion-weighted MR image on the day after the procedure showing new infarction in the region supplied by the left ICA.

脳梗塞再発率は、約24%に達すると報告されている<sup>5)</sup>。頭蓋内ステント留置術は、抗血栓療法以上の再発予防効果が期待される新たな治療法であるが、今のところエビデンスに乏しく、評価は定まっていない。

これまでに使用成績が報告された頭蓋内動脈硬化性病変用ステントは、ステンレス製バルーン拡張型のNeurolinkとナイチノール製自己拡張型のWingspanである。Neurolinkは、6ヵ月後の再狭窄率32.4%、1年後の脳卒中発生率13.1%であり、満足すべき成績を残せなかった<sup>9)</sup>。Wingspanは、6ヵ月後の再狭窄率7.5%、1年後の治療血管領域脳卒中発生率9.3%とする報告<sup>1)</sup>と、約

6ヵ月間のフォロー期間中の再狭窄率34.5%、治療血管領域脳梗塞再発9.5%とする報告<sup>4,6,10)</sup>があり、有効性が証明されたとは言い難い状態である。

### 1. 再狭窄

我々の検討は少数例であるが、平均約10ヵ月間の経過観察中に再狭窄は認められず、Neurolink、Wingspanと比較して良好な結果であった。

我々の症例に再狭窄がなかった要因の1つとして、Wingspan症例との治療部位の相違があげられる。

Turkらは、Wingspanのステント内再狭窄発生には治療部位が強く関与しており、内頸動脈supraclinoid segment

にWingspanを留置した群で再狭窄が極めて多いと報告している<sup>10)</sup>。部位毎の再狭窄発生率は、supraclinoid segment 66.7% (15例中10例)、supraclinoid segment以外の内頸動脈23.5% (17例中4例)、中大脳動脈および前大脳動脈34.8% (23例中8例)、後方循環 18.4% (38例中7例)であった<sup>10)</sup>。

我々の症例の治療部位は、supraclinoid segment以外の内頸動脈7例 (petrous 6例/cavernous 1例)と後方循環7例 (椎骨動脈4例/脳底動脈3例)で、supraclinoid segment、中大脳動脈および前大脳動脈は含まれていない。

我々が主に用いたDriver stentとMicroDrive stentは、屈曲部通過性が良好なためsupraclinoid segmentまでの誘導も可能である。しかし、バルーン拡張型ステントは、拡張時に血管を直線化させる傾向があるため、屈曲し近位側が硬膜に固定されているsupraclinoid segmentでは血管損傷の危険が高いと推測される。そのため、我々はsupraclinoid segmentより遠位の前方循環ではステントを使用しなかった。

以上のような、バルーン拡張型ステントの限界に起因する治療部位選択が、結果として良好な転帰に寄与した可能性がある。

一方で、我々の症例の42.9% (14例中6例)を占める内頸動脈petrous portionは、走行が直線的で周囲を骨に囲まれているためステントの十分な拡張が可能である。また、Guiding catheterに近いため、proximal protectionが有効に機能する可能性が高い。我々の検討でも治療成績が極めて良好であり、petrous portionはステント留置に適した部位であると考えられる。

Wingspanのような、microcatheterからdelivery可能な自己拡張型ステントは、バルーン拡張型ステントの留置が危険な内頸動脈supraclinoid segmentや中大脳動脈への留置が比較的安全に行えるという利点を有する。しかし、supraclinoid segmentより遠位におけるステントの成績不良を考慮すると、現時点でのステント留置術の適応は、内頸動脈petrous-cavernous portionと椎骨脳底動脈を主体とすべきだと考えられる。これらの部位に限定した場合、バルーン拡張型ステントでも良好な成績を挙げ得ることを、我々の検討結果は示唆している。

## 2. 抗血小板療法

抗血小板療法に関しては、NeuroLinkでは、周術期(術前から術30日後)はaspirinとclopidogrelの2剤併用、31日以降はaspirin単剤<sup>9)</sup>とされ、Wingspanでは術前から

DSAまたは3D-CTAによる再狭窄の有無確認までaspirinとclopidogrelの2剤併用と定められていた<sup>6,10)</sup>。一方、我々のプロトコールの特徴は、周術期はaspirin, thienopiridine (ticlopidineまたはclopidogrel), cilostazolの3剤を併用し、31日以降は可能な限りcilostazolを含む2剤併用とした点である。冠動脈ステントでは、他の抗血小板薬にcilostazolを併用することで再狭窄が減少することが報告されており<sup>2)</sup>、頭蓋内動脈ステントにおいてもcilostazol併用が再狭窄抑制に有効な可能性がある。

## 3. Protection

Proximal protectionにより術中に内頸動脈を完全遮断できた6例では、術後脳梗塞の増加はなかったが、proximal protection非施行例7例 (すべて椎骨脳底動脈病変) および不完全例1例 (内頸動脈病変)のうち3例(37.5%)で術後無症候性脳梗塞の増加を認めた。Protection施行例でPatliveから回収した血液内にdebrisは確認できなかったが、術後MRIの結果は、頭蓋内ステント留置術においてもproximal protectionを積極的に行うべきであることを示唆している。しかし、実際には、全例でprotectionを行うには解決すべき問題点が多い。内頸動脈では、cervical portionの屈曲が強い場合にはカテ先が屈曲部と干渉して十分な遮断ができない等の問題がある。椎骨脳底動脈では、椎骨動脈の解剖学的特徴から、起始部付近で遮断しても、種々の側副血行路を介する血流が残存する可能性が高い。このため、椎骨脳底動脈で完全なproximal protectionを成功させるためには、狭窄部直前で動脈を遮断する必要があり、現実的ではない。

## 4. 転帰

慢性期治療群11例では、ADL自立患者比率、再発予防効果のいずれも良好であった。それに対し、急性期治療群3例では、治療手技とは無関係な肺炎と非治療血管領域の脳梗塞再発により、それぞれ1症例が死亡した。慢性期治療群は、急性期治療群と比較して全身合併症や他血管領域脳梗塞のリスクが少なく、頭蓋内ステント留置術の有効性をより直接的に反映したものと推測される。

## 結 論

冠動脈用ステントを用いた頭蓋内ステント留置術は、適応部位を選択し、適切な抗血小板療法と治療手技を用いれば、良好な長期成績が期待できる。

文 献

- 1) Bose A, Hartmann M, Henkes H, et al: A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan Study. *Stroke* 38:1531-1537, 2007.
- 2) Douglas JS, Holmes DR, Kereiakes DJ, et al: Coronary stent restenosis in patients treated with cilostazol. *Circulation* 112: 2826-2832, 2005.
- 3) European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 337:1235-1243, 1991.
- 4) Fiorella D, Levy EI, Turk AS, et al: US multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous disease: periprocedural results. *Stroke* 38:881-887, 2007.
- 5) Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al: Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation* 113:555-563, 2006.
- 6) Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, et al: Wingspan in-stent restenosis and thrombosis: incidence, clinical presentation, and management. *Neurosurgery* 61:644-651, 2007.
- 7) 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.
- 8) Samuels OB, Joseph GJ, Lynn MJ, et al: A standardized method for measuring intracranial arterial stenosis. *AJNR* 21:643-646, 2000.
- 9) The SSYLIVIA Study Investigators: Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLIVIA): study results. *Stroke* 35:1388-1392, 2004.
- 10) Turk AS, Levy EI, Albuquerque FC, et al: Influence of patient age and stenosis location on wingspan in-stent restenosis. *AJNR* 29:23-27, 2008.

JNET 2:201-206, 2008

要 旨

**【目的】** 頭蓋内動脈狭窄に対するステント留置術の有効性を検討する。**【方法】** ステント留置術を行った症候性頭蓋内動脈狭窄14例について、術後ADL自立 (mRS0-2) 患者比率、脳梗塞再発率、再狭窄発生率、合併症発生率を後ろ向きに検討した。**【結果】** 全例男性。平均年齢70.1歳。狭窄部位は、内頸動脈 (ICA) 7例、椎骨脳底動脈7例。術前平均狭窄率 (WASID法) 82.6±10.0 (mean±SD) %。治療時期は、慢性期11例、急性期3例。使用ステントは全例冠動脈用ステント。ICA狭窄全7例でproximal protectionを行った。Proximal protection非施行の3例に術後無症候性脳梗塞の増加を認めた。慢性期治療群は全例術後ADL自立。急性期治療群は、1例が肺炎で死亡、1例が非治療血管領域脳梗塞発症、1例が術後mRS3であった。DSAで経過観察した10例に再狭窄なし (平均観察期間: 9.5ヵ月)。治療血管領域の脳梗塞再発なし (平均観察期間: 10.8ヵ月)。**【結論】** 頭蓋内ステント留置術は、慢性期症例において有用であった。Proximal protectionの有用性が示唆された。