

- 1) 原著
- 2) EPA 製剤による頸動脈ステント留置術後の再狭窄予防効果
- 3) 大橋智生、新井佑輔、加藤大地、青柳滋、岡田博史、横山智哉、市川恵、永井健太、生天目浩昭、斎田晃彦、橋本孝朗、河野道宏
- 4) 東京医科大学茨城医療センター脳神経外科、東京医科大学脳神経外科
- 5) 連絡著者情報：
大橋智生 東京医科大学茨城医療センター脳神経外科 茨城県稲敷郡阿見町中央 3-20-1 029-887-1161 内線 7556 toohashi-nsu@umin.ac.jp
- 6) Keywords: carotid artery stenting, restenosis, eicosapentanoic acid
- 7) 本論文を,日本脳神経血管内治療学会 機関誌「JNET Journal of Neuroendovascular Therapy」に投稿するにあたり,筆頭著者,共著者によって,国内外の他雑誌に掲載ないし投稿されていないことを誓約致します.

【和文要旨】

目的) エイコサペンタエン酸製剤 (以下 EPA 製剤) による頸動脈ステント留置術の術後再狭窄の予防効果につき検証した。

方法) 対象は 2005 年 11 月～2017 年 9 月に当施設および関連施設で頸動脈ステント留置術を施行した 144 件 134 例のうち、術後 30 日以上経皮的頸動脈超音波検査でフォローできた 123 例で、年齢は 55～90 歳 (平均 73.3 歳)、男性 106 例 (86.2%)、症候性 61 例 49.6%であった。上記の 123 例を EPA 製剤の投与群 43 例と非投与群 80 例に分け、後方視的に再狭窄率を比較したほか、123 例中 97 例では血中脂肪酸分画を測定し EPA とアラキドン酸 (AA) の比である EPA/AA と周術期虚血合併症や再狭窄との関係について検討した。

結果) 再狭窄は投与群 43 例には一例も生じなかったのに対して、非投与群では 80 例中 8 例 (10%) に生じており、EPA 投与群で有意に再狭窄が少なかった (P 値 = 0.043)。また EPA/AA 低値例では再狭窄や周術期虚血合併症が多い傾向が見られた。

結論) 特に EPA/AA 低値例では再狭窄が多かったが、EPA 製剤投与により再狭窄を予防出来ると考えられた。

【緒言】

頸部内頸動脈狭窄症は狭窄による血流低下やプラーク破綻による脳梗塞のリスク因子となっている¹⁾。2008 年からは頸動脈ステント留置術が本邦で保険収載となったことで広く行われるように

なったが、周術期虚血性合併症や術後再狭窄が問題となる場合がある。

エイコサペンタエン酸（EPA）とアラキドン酸（AA）の比を表す EPA/AA は、高値例で冠動脈イベントの発症リスクが下がることが報告されているほか²⁾、日本で行われた Japan EPA Lipid Intervention Study（JELIS study）では EPA 製剤のスタチンへの追加投与による冠動脈イベントの発症抑制効果が報告されている³⁾。また EPA 製剤の投与がウサギ頸動脈において内膜肥厚の進展に抑制的に作用することや⁴⁾、やはりスタチンとの併用で頸動脈不安定プラークの安定化が得られることが報告されている⁵⁾一方で、頸動脈の不安定プラークは再狭窄の危険因子となる可能性が報告されている⁹⁾。今回、我々は EPA/AA 低値例および不安定プラークに対する EPA 製剤の投与が頸動脈ステント留置術の術後再狭窄の予防効果に及ぼす影響を統計学的に明らかにする事を主目的とした。

【方法】

対象は 2005 年 11 月～2017 年 9 月に当施設および関連施設で頸動脈ステント留置術を施行した 144 件 134 例のうち、術後 30 日以上経皮的頸動脈超音波検査でフォローできた 123 例で、年齢は 55～90 歳（平均 73.3 歳）、男性 106 例（86.2%）、症候性 61 例 49.6%であった。上記の 123 例を EPA 製剤の投与群 43 例と非投与群 80 例に分け、再狭窄率を後方視的に比較した（Table1）。

また上記 123 例のうち 97 例で、EPA 製剤未投与の状態での頸動脈ステント留置術の術前あるいは術後の早朝空腹時に血中脂肪酸分画が測定されていた。JELIS study のサブ解析に従い EPA/AA の値によって EPA/AA \geq 1.06 (H 群)、0.56~1.05 (M 群)、 \leq 0.55 (L 群) の 3 群に分類した (Table2)。

頸動脈狭窄病変のプラーク性状評価を行い、以下の所見のいずれかが当てはまるものを不安定プラークと定義した； 1)経皮的超音波検査で低輝度あるいは可動性を示す病変、2)MRI Black Blood法(BB法)を用いたT1強調画像で、病変と胸鎖乳突筋との信号強度比1.25以上⁷⁾、および3)MRA TOF像におけるwhite plaque sign⁸⁾。

術後再狭窄に関しては経皮的頸動脈超音波検査で判定し、area 法 50%以上あるいは PSV200cm/sec 以上を再狭窄とした。

CAS は全例同一チームで均一の方法で施行した。初期 (2003 年 8 月 ~2008 年 1 月) の症例では主に Distal Balloon 法に closed cell stent の組み合わせ、中期(2008 年 2 月 ~2011 年 3 月)の症例では主に Distal Filter 法に open cell stent の組み合わせで、後期 (2011 年 4 月以降) は術前のプラーク性状評価に基づいてデバイスを選択する Tailored CAS を導入した。

また 2011 年 3 月に血中脂肪酸分画測定が保険収載となったため、後期の症例では、1) 脳梗塞で発症し亜急性期の症例、2) 術前に不安定プラークが疑われた症例、および 3) EPA/AA の L 群に対して、周術期のなるべく早い時期に EPA 製剤を使用し、イコサペンタエン酸エチル

900mg x 2 朝夕食直後、あるいはオメガ-3 脂肪酸エチル 2gx1 朝食直後の内服投与が行われた (Figure1)。

統計ソフトは IBM 社の統計解析用ソフト SPSS を用いて有意水準は両側 5% とした。なお本臨床研究の内容は、東京医科大学茨城医療センター内の倫理審査委員会で承認されている。

【結果】

再狭窄は全 123 例中 8 例 (6.5%) に見られた。再狭窄群と非再狭窄群の間での狭窄率や年齢、性別、発症様式、スタチン製剤投与の有無等の臨床背景に有意差は見られなかった (Table3)。

EPA 製剤投与の有無で見ると、再狭窄は投与群 43 例には一例も生じなかったのに対して、非投与群では 80 例中 8 例 (10%) に生じていた。再狭窄の発生イベントを EPA 製剤投与の有無別に Kaplan-Meier プロットによって評価すると、EPA 製剤を投与したほうが有意に再狭窄の発生イベントを低下させるとの結果が得られた

($p=0.043$) (Figure2)。なお投与開始後に血中脂肪酸分画を測定出来た 22 例においては EPA/AA の値は平均で 0.51 上昇していた ($t=3.37$, $p=0.001$)。

頸動脈ステント留置術の術前あるいは術後に血中脂肪酸分画が測定されていた 97 例をみると、発症様式が症候性であった群は無症候性群に比して有意に EPA/AA が低かった (0.41 ± 0.23 vs. 0.64 ± 0.43 , $p < 0.005$)。また EPA/AA 低値群 (L 群) では 66 例中 7

例（10.6%）に再狭窄が生じていたが（Table 2）、それらはすべて EPA 非投与の 38 例に含まれ、EPA が投与された 28 例には再狭窄を 1 例も認めなかった（ $p=0.027$ ）（Figure 3）。

術前に不安定プラークと判断したケースや術後再狭窄例は有意に L 群に多く、術後 DWI 陽性例も L 群に多い傾向があったほか、minor stroke も L 群にのみ生じていた（Table 4）。

投与群および非投与群の臨床背景では、狭窄度、シロスタゾールの使用率、脂質異常症合併率、EPA/AA 比に有意差が見られ、closed cell stent の使用率も投与群に多い傾向が見られた（Table 5）。

【考察】

頚動脈の内膜肥厚は脳卒中とのリスク相関があると報告されているが⁹⁾、シロスタゾール、スタチン、ピオグリタゾン、EPA 製剤等は頚動脈内膜肥厚を抑制することが報告されており^{10) 11) 12)}、特にプラーク内の血栓や壊死組織を含む不安定プラークの退縮あるいは安定化の効果が期待されている⁵⁾。頚動脈ステント留置術においては不安定プラークを含む場合は周術期虚血合併症が多いと言われており、これらの薬剤は周術期虚血合併症を減らす効果が期待できる。

一方、頚動脈ステント留置術後の再狭窄については 2~7% に起こるとされており¹³⁾、平滑筋細胞の増生と extracellular matrix deposition が中心となり neointimal hyperplasia が形成されるほ

か fibro-fatty の柔らかい病変では in-stent stenosis に進行しやすいと報告されている⁶⁾。滝川らはシロスタゾール投与による再狭窄予防効果を報告しており¹⁴⁾、上記薬剤によるプラークの安定化や退縮効果は再狭窄予防効果をも期待できる可能性がある。

魚油や健康食品に多く含まれる EPA はドコサヘキサエン酸と同様に多価不飽和脂肪酸 (PUFA) の ω 3 系に分類され、レゾルビン E1・E2、トロンボキサン A3、プロスタグランジン E3・D3・I3、ロイコトリエン B5・C5・D5・E5 などに作用し、抗炎症作用を有すると言われており、作用機序はまだ不明な点がおおいものの、動脈の弾力性保持作用、血清脂質改善作用、血小板凝集抑制作用に関係しているとされている¹⁵⁾。澤田らは EPA/ロスバスタチン投与群において、MRI 2D spin-echo black blood 法における頸動脈プラーク/胸鎖乳突筋比が 2 以上の不安定プラーク群の有意なプラークの安定化および IVUS でプラークの退縮を認めたと報告しており⁵⁾、我々の症例においても治療方針の変更以降は周術期虚血合併症も再狭窄も経験しておらず、Tailored CAS の導入に加えて EPA 製剤投与によるプラークの質的および量的な変化が良い結果に繋がったと考えられる。特に治療方針を変更する以前、L 群の虚血合併症が多い傾向に気付いたため、それを打破するためデバイス戦略の変更および内科療法の強化を行うことに繋がった。治療方針変更後は L 群を中心に EPA の製剤を投与したのにも関わらず全体で見ると L 群の成

績が悪いため、治療方針を変更していなければ更に悪い結果となっていた可能性がある。

EPA 製剤の投与群および非投与群の臨床背景では、狭窄度は非投与群の方が有意に高かったが、table3 の stenotic rate に示されるように再狭窄群と非再狭窄群では狭窄度に差異は見られておらず、非投与群にとって術前狭窄度が高いことが、治療後の再狭窄発生に関して不利になったとは考えていない。有意差はないものの投与群にはより多くの L 群が含まれており (65.1% vs 47.5%, $p=0.0617$)、投与群では狭窄度が低いのに関わらず症候性が同程度含まれていることも考慮すると、狭窄度が低くても EPA/AA が低ければより症候性になりやすいことを示唆しているのかもしれない。また投与群でシロスタゾールおよび closed-cell stent の使用率が高いが、後者に関しては治療時期と社会背景の影響と考えられる。いずれも table3 に示されるように再狭窄群と非再狭窄群では差異は見られていないものの、EPA 製剤、シロスタゾールと closed-cell stent の組み合わせが再狭窄予防により効果的である可能性がある。

EPA/AA の経時的変化については、EPA 製剤を主に L 群に投与していることを裏付けていると言えるが、投与開始後に血中脂肪酸分画を測定出来た 22 例においては EPA/AA の値は平均で 0.51 上昇していた ($t=3.37$, $p=0.001$)。EPA 製剤の投与および Tailored CAS 導入を開始した 2011 年 4 月以降は虚血合併症および再狭窄を経験し

ておらず、また再狭窄を来した 8 例中 7 例ではステントの再留置および EPA 製剤の追加投与を行っているが、いずれも再々狭窄は見られていない。EPA 製剤投与により EPA/AA の値が上昇し結果的に恐らく L 群から脱却したであろうことで今回の結果が得られたと考えられる。

【結語】

EPA 製剤の投与により、頸動脈ステント留置術後の再狭窄が減少した。術前のプラーク評価のみならず、血中脂肪酸分画の測定や EPA 製剤の投与は周術期虚血合併症や術後再狭窄を防ぐ上で重要と考えられた。

【謝辞】

本論文を作成にあたり厳しくも優しい指導を賜りました。

渡邊泰雄 教授

横浜薬科大学

総合健康メディカルセンター長

本多 彰 教授

東京医科大学茨城医療センター

共同研究センター長

【利益相反開示】

筆頭演者および共著全員が利益相反はない。

References:

- 1) Kitamura A, Iso H, Imano H, et al : Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. Stroke 2004; 35: 2788—2794
- 2) Domei T, Yokoi H, Kuramitsu S, et al: Ratio of Serum n-3 to n-6 Polyunsaturated Fatty Acids and the Incidence of Major Adverse Cardiac Events in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. Circulation Journal 2012; 76, 423-429
- 3) Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al: Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: The ASTEROID Trial. JAMA 2006; 295: 1556-1565
- 4) Iwamoto T, Ogawa K, Sasaki M, et al. : Effect of Ethyl Icosapentaenoate (EPA) on Intimal Thickening in Cuff-Sheathed Model of a Rabbit Carotid Artery. The journal of Japan Atherosclerosis Society, 1993; 21(5), 443-448
- 5) Sawada M, Tanabe J, Yasogawa Y, et al. : EPA and Rosuvastatin Stabilize the Unstable Carotid Plaques: A Prospective

Randomized Clinical Trial, Surg Cerebral Stroke, 2016; 41,
39-45

6) Tamagawa N, Sakai H, Nishimura Y : Prediction of restenosis
progression after carotid artery stenting using virtual
histology IVUS. JNET, 2008; 2, 193-200

7) Koyanagi M, Yoshida K, Kishida N et al. Carotid artery stenting
based on plaque characteristics using magnetic resonance plaque
imaging. JNET J Neuroendovasc Ther 2012; 6: 240-244

8) Yoshimura S, Yamada K, Kawasaki M et al. High-Intensity Signal
on Time-of-Flight Magnetic Resonance Angiography Indicates
Carotid Plaques at High Risk for Cerebral Embolism During Stenting.
Stroke 2011; 42: 3132-3137

9) Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al.: Common Carotid
Intima-Media Thickness and Risk of Stroke and Myocardial
Infarction. Circulation, 1997; 96(5), 1432-1437

1 0) Shinoda-Tagawa T, Yamasaki Y, Yoshida S, et al.: A
phosphodiesterase inhibitor, cilostazol, prevents the onset of
silent brain infarction in Japanese subjects with Type II
diabetes. Diabetologia, 2002; 45, 188-194

1 1) Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA, et al.: Effect of
rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness

in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR trial. JAMA, 2007; 297(12), 1344-1353

1 2) Mazzone T, Meyer PM, Feinstein SB, et al. : Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. JAMA, 2006; 296(21), 2572-2581

1 3) Wholey MH, Wholey M, Mathias K, et al. Global experience in cervical carotid artery stent placement. Catheter Cardiovasc Interv. 2000; 50, 160-167

1 4) Takigawa T, Matsumaru Y, Hayakawa M, et al. : Cilostazol reduces restenosis after carotid artery stenting. J Vasc. Surg. 2010; 51, 51-56

1 5) Dona, M, Fredman G, Schwab JM, et al. : Resolvin E1, an EPA-derived mediator in whole blood, selectively counterregulates leukocytes and platelets. 2008; Blood, 112, 848-855

Figure Legends:

Table1 : Patient profile and condition

Table2 : EPA/AA 値別症例数[うち再狭窄数]と EPA 製剤投与の有無
(n=97)

Table3 : Baseline Clinical Characteristics

Table4 : L 群と L 群以外の虚血合併症の比較

Table5 : EPA 製剤投与群・非投与群の臨床背景

Figure1 : CAS algorithm of our hospital after Apr.2011

Figure2 : Kaplan-Meier survival curves: EPA vs. no EPA about restenosis after CAS.

Figure3 : Kaplan-Meier survival curves: EPA vs. no EPA in L group about restenosis after CAS.

Internal Carotid Artery Stenosis

Symptomatic $\geq 60\%$
Asymptomatic $\geq 80\%$

Subacute stage after latest infarction,
Vulnerable plaque suspicious

or

EPA/AA ≤ 0.55

No

Yes

+ EPA medication

**Tolerance for
transient IC occlusion**

No

Yes

Distal Filter Protection

Distal Balloon Protection

Flow Reverse



