

1)論文種別

原著

2)論文タイトル

慢性期頸動脈完全閉塞症に対する脳血管内治療の中・長期治療成績

3)著者名

藤井 照子¹⁾ 三木 一徳¹⁾ 相澤 有輝¹⁾ 唐鎌 淳²⁾ 藤田 恭平³⁾

前原 健寿²⁾ 根本 繁¹⁾ 壽美田 一貴¹⁾

4)所属施設・部署

¹⁾東京医科歯科大学 血管内治療科

²⁾東京医科歯科大学 脳神経機能外科

³⁾東京医科歯科大学 脳神経病態学分野(神経内科)

5)連絡著者の氏名・連絡先

壽美田 一貴

東京医科歯科大学 血管内治療科

住所:東京都文京区湯島 1 丁目 5-45、 電話:03-5803-4088

sumita.nsrg@tmd.ac.jp

6)キーワード

chronic carotid artery total occlusion, carotid artery stenting,

ischemic stroke, long and mid-term outcome

7)宣言

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」慢性期頸動脈完全閉塞症(CTO)は同側脳卒中の発症リスクが高いと言われており、一部の症例に関しては経皮的頸動脈ステント留置術(CAS)が有効であったことが報告されている。しかし、その長期的な安全性や有効性は解明されていない。当施設における CTO に対する CAS の治療成績および中・長期的な観察経過を文献的考察と併せて報告する。

「方法」2010年9月から2019年10月にCTOと診断しCASを行った15例を対象とし、中・長期的な経過を含めた治療成績について検討した。

「結果」15例中14例(93.3%)に技術的成功が得られた。8例は頸動脈ステントのみを使用し、6例は冠動脈ステントと頸動脈ステントを併用して再開通を得た。2例(13.3%)に周術期の症候性合併症を生じた。術後の追跡期間は平均34.9ヶ月で、追跡期間中に後遺症が残存する脳卒中を発症した症例はなかった。13例(92.9%)で病側血管の良好な開存が確認され、1例(7.1%)が再閉塞したが無症候性であった。

「結論」CTOに対するCASは脳卒中再発予防に対し中・長期的に有効で安全な治療法となる可能性がある。

「緒言」

慢性期頸動脈完全閉塞症(chronic carotid artery total occlusion; CTO)は最良な内科治療を行っても6-20%の確率で同側の脳卒中の原因となることが報告されており、一部の症例で血行再建術の有用性が示されている^{1,2)}。外科治療として、頭蓋内外バイパス(extracranial-intracranial bypass; EC-IC bypass)や頸動脈内膜剝離術(carotid endarterectomy; CEA)があり、Japanese EC-IC bypass trial³⁾では内科的治療と比較してEC-IC bypassは同側脳卒中の高い予防効果を持つことが示された。しかし、COSS trial⁴⁾ではEC-IC bypassの有用性は否定されており、またCTOに対するCEAの成功率は34%といった報告もある⁵⁾。

冠動脈や腸骨動脈の慢性期完全閉塞症に対するステントを用いた血行再建術は高い再開通率と低い合併症率、また長期追跡期間における良好な血管開存率と虚血症状の予防効果が知られている^{6,7)}。近年、CTOに対してもTerada¹⁾らの報告を始めとして、経皮的頸動脈ステント留置術(carotid artery stenting; CAS)による血行再建術の報告が散見され、脳卒中の予防としても良好な治療成績が得られている^{1,2,8,9,10)}。しかし、その長期的な成績は未だ解明されていないのが現状である。

今回、我々の施設でCTOに対しCASを施行した15症例について、術後の中・長期治療成績について報告する。

「対象と方法」

2010年9月から2019年10月の期間で、CTOと診断した27例のうち当施設でCASを行った15例を対象とした(Table 1)。年齢は37から83歳(平均66.6歳)、男性12例、女性3例、左側病変6例、内頸動脈に限

局した閉塞が 12 例、総頸動脈閉塞が 3 例であった。内科治療抵抗性の脳梗塞または一過性脳虚血発作を認め、CT または MRI で血管支配領域にわたる広範な脳梗塞を認めない症例を対象とした。Single photon emission computed tomography は 15 例中 8 例に施行し、いずれも病側の脳血流量は低下していたが、acetazolamide 負荷試験は行なっておらず、本研究においては手術適応の決定に際し、脳循環予備能は含まれていない。既往症として高血圧症 12 例、脂質異常症 9 例、糖尿病 6 例で、喫煙歴は 9 例に認めた。脳血管撮影にて、側副血行路により逆行性に少なくとも内頸動脈海綿静脈洞部までが描出される症例を対象とした。

術前の抗血小板療法は、手術の少なくとも 1 週間前からアスピリン 100mg/日、クロピドグレル 75mg/日の dual antiplatelet therapy(DAPT)を継続した。Verify Now system(Accumetrics, San Diego, CA, USA)を導入後は、術前に DAPT が共に hypo-responder ではないことを確認した。手術は全例全身麻酔で行い、術中は INVOS 無侵襲混合血酸素飽和度監視システム(コビディエンジャパン、東京)による脳内酸素飽和度モニターを施行し、活性化凝固時間が 300 秒以上となるようにヘパリンを投与した。大腿動脈経由で 9Fr Optimo バルーン付きガイディングカテーテル(東海 メディカル、愛知)を内頸動脈または総頸動脈閉塞部近位の総頸動脈まで誘導し、まず Tempo4 (Cordis, Miami Lakes, FL, USA)と 0.035 インチ径のラジフォーカスガイドワイヤー (テルモ、東京)で閉塞部位を慎重に回転させるように通過させた。途中、頸動脈エコー用の超音波プローブを用いて guidewire(GW)が血管内腔を通過しているかを確認した。GW と Tempo4 に Optimo を追従させ、Optimo が内頸動脈に到達した時点で、バルーンを拡張して proximal protection を行なった。GW

が頸動脈管まで到達した時点で、cone-beam CT(CBCT)を撮影し、骨とGWの位置関係から、GWが正しく頸動脈管内に留置されているかを確認した。次に、頸動脈管から近位の内頸動脈に経皮的血管形成術(percutaneous transluminal angioplasty ;PTA)用バルーンである Gateway (Boston Scientific, Natick, MA, USA)を使用して PTA を行った。頸動脈管より遠位部は microcatheter(MC)と microguidewire(MGW)を用いて閉塞部位を貫通させた。MGWは 0.014inch の CHIKAI(朝日インテック、東京)を用いることが多かったが、症例により、Astato、Treasure (朝日インテック、東京)、Runthrough(テルモ、東京)等の硬さや形状の異なる末梢血管用のデバイスも併用した。MC が閉塞部位を貫通したと考えられた際には、MC から用手的に吸引を行い、血液の逆流にて真腔を確保していることを確認し、その後 MC からの血管撮影を行って閉塞部位遠位の確認をした。その後、閉塞部の遠位から Gateway による PTA を行った。PTA を施行後に、血管狭窄や解離の所見が残存した場合、遠位の正常血管から近位の正常血管をつなぐように、ステントをオーバーラップして留置した。頭蓋内内頸動脈は冠動脈領域に使用される bare metal stent である MULTI-LINK VISION(アボット、東京)、また頸部頸動脈は Protégé(Medtronic, Santa Rosa, CA, USA)、Precise(Cordis, Miami, FL, USA)、Carotid Wallstent(Boston Scientific, Natick, MA, USA)を使用した。比較的屈曲が少ない血管には Carotid Wallstent、屈曲病変には Precise、血管の口径差がある症例には Protégé を選択した。MULTI-LINK VISION は適応外使用となるため、治療前に十分なインフォームドコンセントを行い、当施設の未承認医薬品等評価委員会の承認を得て留置を行った。術後 11 時間は INVOS によるモニターを継続し、収縮期血

圧を 100-120mmHg 前後に管理した。術後 6 ヶ月で CT Angiography(CTA) またはエコーを用いて頸動脈の開存性を確認し、また術後 1 年で脳血管撮影を行い評価した。それ以降は 6 ヶ月から 1 年ごとにエコーまたは CTA での評価を継続した。抗血小板療法は、術後 1 年間は DAPT を継続し、術後 1 年以降は画像評価でステント内の状態を確認し、狭窄の所見がない場合は、抗血小板薬を 1 剤に変更とした。

「結果」

15 例中 14 例(93.3%) に技術的成功が得られた。閉塞の責任部位が頸部内頸動脈であった 9 例には頸動脈ステントのみ使用し、頭蓋内内頸動脈より病変を認めた 5 例には冠動脈ステントと頸動脈ステントを併用して再開通を得た(Table 2)。2 例(Case12,14)の総頸動脈閉塞症例では閉塞範囲が長いため、また 1 例(Case9) はステント近位端の総頸動脈への圧着不良によりステントの追加留置が必要となったため、5 本以上のステントを使用することとなった。再開通に至らなかった 1 例(Case6)は、GW は閉塞部位をこえ遠位の正常血管まで到達したが、内頸動脈海綿静脈洞瘻を認め手技を途中で終了とした。術後に新規の神経学的異常所見は認めなかった。15 例中、2 例(13.3%)に周術期合併症を認めた。1 例(Case14) は手技に関連する遠位血栓塞栓と考えられる網膜中心動脈閉塞症を認め、視野障害が残存した。この症例は大動脈弓の形状が bovine arch であり、Optimo の誘導が困難で、ガイディングカテーテルとして、Axcelguide (メディキット、東京)を使用したため、proximal protection を形成することができなかった。 1 例(Case4)は術翌日に内頸動脈の急性再閉塞と軽症脳梗塞を認め、PTA と CAS を追加で施行することにより、神経学的後遺

症は残存しなかった。追跡期間は 15 例において 5-71 ヶ月(平均 34.9 ヶ月)で、追跡期間中に神経学的後遺症が残存する同側の脳卒中は認めなかった。再開通できた 14 例中 1 例(Case4)は、術後 41.8 ヶ月後に無症候性の再閉塞を起こしたが、残りの 13 例(92.9%)はこの期間において再閉塞は認めなかった。

代表症例呈示

〈Case 15〉 83 歳、男性。既往歴に高血圧症、脂質異常症、糖尿病があり、また喫煙歴があった。右上下肢の軽度の運動麻痺と構音障害を発症し左側の散在性脳梗塞、左頸部内頸動脈閉塞の診断で入院となった。脳血管撮影で左頸部内頸動脈閉塞を認め、同側の外頸動脈から眼動脈を介した側副血行路より逆行性に内頸動脈海綿静脈洞部まで緩徐に造影された(Fig.1 A and B)。発症後 27 日目に血管内治療を行った。閉塞部位に MC を通した後、PTA を施行し造影を行ったところ、頭蓋内内頸動脈に残存狭窄の所見を認めたため、Multilink Vision 3x15mm、3x23mm、3x28mm、3.5x15mm の 4 本と Precise 6x30mm をオーバーラップさせるように留置した(Fig.1C and D)。術後は新たな症状の出現なく退院となった。その後も新たな症状の出現なく、術後 4 ヶ月の CTA で左内頸動脈の良好な開存を認めた(Fig.1E)。

「考察」

CTO に対する血行再建術としては、JET study で示された EC-ICbypass の適応を除き、現時点では確立された手法はない³⁾。しかし、血管内治療の進歩に伴い、ステント留置術(CTO-CAS)の報告が散見されるよう

になり、その知見が集積されつつある^{1,2,8,9,10)}。これまでの報告によると、血管内治療による再開通率は65%-93.3%であり、再開通に至らない理由はいずれもGWが真腔を確保できなかったと報告されている。手技の成功率に關与する因子として、Chen¹¹⁾らは側副血行路からの逆行性造影がclinoidal segmentまでとophthalmic or communicating segmentまでの症例を比較し、clinoidal segmentまで造影される症例の方が手技の成功率が高いと報告している。また周術期の合併症率は0-6.7%で、手技中の血管解離や血管穿孔、遠位塞栓症等が報告されている。CTO-CASでは閉塞部でのGW通過の際に、GWが真腔にあるか否かの判断が困難であり、偽腔に入ると穿孔や解離の原因となり得る。遠位塞栓症については、Linらの報告ではCTO-CASの手技により4%の症例で合併したと報告しているが、いずれもproximal protectionを施行しておらず、Teradaら¹²⁾はflow reversal systemが遠位塞栓の防止に有用であり、flow reversal下では遠位塞栓はなかったと報告している。

本研究においては、CTO-CASの手術手技による再開通率は93.3%であり、周術期の症候性合併症は6.7%であった。高い再開通率を得ることができ、症候性合併症が少なかった理由として、まず、側副血行路から少なくとも内頸動脈海綿静脈洞部までが造影される症例を選択し治療を行ったことが挙げられる。また、GWが確実に真腔を捉え、遠位まで到達するために、手技上の工夫を行っている。まず、頸部内頸動脈の閉塞部位に対するPTAを先行し、ガイディングカテーテルを可能な限り遠位に誘導して支持性を高めると同時にバルーンを拡張することにより遠位への塞栓を予防した。次に、閉塞部位においてGWが血管の真腔を通過しているかを頸動脈エコーやCBCTを利用して確認した。GWの位置の判断に頸

動脈エコーが有用であるという報告¹³⁾があるが、さらに CBCT を撮影することにより、エコーでは診断できない遠位での GW の位置を正確に把握できた。閉塞部の遠位へデバイスの到達が困難な際は、末梢血管用等様々な硬さや形状の MGW を併用し、硬い血栓等にも対応した。一方、術後に網膜中心動脈閉塞症を認めた 1 例は bovine type の aortic arch であり、Optimo を総頸動脈に誘導することが困難であった。本研究において、proximal protection を行なえなかった症例はこの 1 例のみであり、バルーン付きガイディングカテーテルは CTO-CAS においては重要であると考えられる。

CTO-CAS において、長期的な経過観察を行った報告は少ないが、これまでの報告を Table 3^{1,10,14)} に表記した。平均 34.9 ヶ月の経過観察を行った本研究を含め、同側の症候性脳梗塞の出現は 0-3%であった。これらの報告からも、CTO-CAS は脳梗塞の再発予防において有用であると考えられる。

本研究において、CTO-CAS 後、中・長期間脳梗塞の再発が少なかった理由の一つとして、血管に解離や狭窄を疑う病変を認める場合、病変部の遠位から近位の正常な血管壁に至るまで、ステントをオーバーラップさせて隙間なく留置したことがあげられる。この手法は冠動脈の慢性血管閉塞症における血行再建術において‘full-metal jacket’と呼ばれ¹⁵⁾、解離・狭窄部位のみをステントで断続的に保護するよりも、アテローム性のプラークを残存させる可能性が低く、長期的に良好な血管開存と虚血性合併症を防ぐことができると報告されている。問題点として、本研究では頭蓋内病変に bare metal stent を使用しているが、冠動脈領域での需要の低下に伴い、現在本邦においては入手困難である。今後も CTO の

治療を行うためには、頭蓋内血管に使用可能な代用ステントの開発が望まれる一方、冠動脈領域で主流となっている drug eluting stent の頭蓋内動脈への適応外使用の安全性の検討も考える必要がある。

また、既往症に高血圧症や脂質異常症等、動脈硬化のリスク因子となる疾患が併存している症例が多かったが、術後も厳密な内科的な管理を継続しており、手術手技のみではなく術後の内科的加療も良好な転帰に影響したと考えられた。一方、過去の報告では経過観察期間中の再閉塞率は 0-13.6%であった。冠動脈と比較して、腸骨動脈の完全閉塞に対するステント留置術は血管の長期開存が達成されており、標的血管径が 3 mm 以上であると再閉塞が減少することが知られている¹⁾。標的血管径が大きい CTO-CAS は長期的に良好な血管の開存えられる可能性が高いと考えられる。本研究においても術後 41.8 ヶ月での再閉塞を 1 例(7.1%)に認めている。腸骨動脈の完全閉塞に対するステント留置術においては、糖尿病が再閉塞のリスクとなることが知られており⁷⁾、CAS における神経学的な合併症の危険因子という報告¹⁶⁾がある。この再閉塞症例は、内科的加療が中断され、コントロール不良の糖尿病を認めた症例であった。CTO-CAS においても、内科的治療の継続がステント内の長期開存、また虚血性合併症の予防に重要であると思われる。

本研究は、これまでの報告と比較しても長期的な経過観察結果であり、CTO-CAS の中・長期の有効性を示唆したと考えられる。さらなる長期的な安全性、開存率は未だ報告がなく、今後も症例の蓄積ならびに長期間の経過を追跡していく必要がある。

「結語」

CTO に対し CAS を行った 15 例を報告した。良好な再開通率を得られ、また平均追跡期間 34.9 ヶ月において、症候性の同側脳卒中を認めず、高い脳卒中再発の予防効果が得られた。さらなる長期的な経過観察が必要であるが、CTO に対する CAS は同側脳卒中の予防において、中・長期的に有効で安全な治療方法の一つである可能性がある。

「利益相反開示」

筆頭著者および共著者全員が利益相反はない。

「文献」

- 1) Terada T, Okada H, Nanto M, et al. Endovascular recanalization of the completely occluded internal carotid artery using a flow reversal system at the subacute to chronic stage. *J Neurosurg* 2010; 112: 563-571.
- 2) Lin MS, Lin LC, Li HY, et al. Procedural safety and potential vascular complication of endovascular recanalization for chronic cervical internal carotid artery occlusion. *Circ Cardiovasc Interv* 2008; 1: 119-125.
- 3) Kataoka H, Miyamoto S, Ogasawara K, et al. Results of Prospective Cohort Study on Symptomatic Cerebrovascular Occlusive Disease Showing Mild Hemodynamic Compromise [Japanese Extracranial-Intracranial Bypass Trial (JET)-2 Study]. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2015; 55(6): 460-468.

- 4) Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL Jr, et al. Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial. *JAMA* 2011; 306(18): 1983-1992.
- 5) Paty PS, Adeniyi JA, Mehta M, et al. Surgical treatment of internal carotid artery occlusion. *J Vasc Surg* 2003; 37: 785-788.
- 6) Mehran R, Claessen BE, Godino C, et al. Long-term outcome of percutaneous coronary intervention for chronic total occlusions. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 952-961.
- 7) Leville CD, Kashyap VS, Clair DG, et al. Endovascular management of iliac artery occlusions: extending treatment to TransAtlantic Inter-Society Consensus class C and D patients. *J Vasc Surg* 2006; 43: 32-39.
- 8) Ohta T, Nakahara I, Matsumoto S, et al. Revascularization for chronic total occlusion of internal carotid arteries: review of the literature and future perspective. *Journal of Neuroendovascular Therapy* 2014; 8: 3-13.
- 9) Shojima M, Nemoto S, Morita A, et al. Protected endovascular revascularization of subacute and chronic total occlusion of the internal carotid artery. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 481-486.

10) Ikeda N, Abiko M, Sakakura T, et al. Endovascular Treatment of Chronic Total Occlusion of the Internal Carotid Artery. *Surg Cereb Stroke (Jpn)* 2014; 42: 109–115.

11) Chen YH, Leong WS, Lin MS, et al. Predictors for Successful Endovascular Intervention in Chronic Carotid Artery Total Occlusion. *JACC Cardiovasc Interv* 2016; 9: 1825-1832.

12) Terada T, Yamaga H, Tsumoto T, et al. Use of an embolic protection system during endovascular recanalization of a totally occluded cervical internal carotid artery at the chronic stage. Case report. *J Neurosurg* 2005; 102(3): 558-564.

13) Rostambeigi N, Khatri R, Hassan AE, et al. Duplex ultrasound assisted endovascular revascularization of chronic internal carotid artery occlusion: technical note. *J Vasc Interv Neurol* 2013; 6(2): 42-46.

14) Kao HL, Lin MS, Wang CS, et al. Feasibility of endovascular recanalization for symptomatic cervical internal carotid artery occlusion. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(7): 765-771.

15) Yamamoto K, Sakakura K, Adachi Y, et al. Comparison of mid-term clinical outcomes between "complete full-metal jacket strategy" versus

"incomplete full-metal jacket strategy" for diffuse right coronary artery stenosis with drug-eluting stents. *J Cardiol* 2017;69:823-9.

16) Kim NY, Choi JW, Whang K, et al. Neurologic complications in patients with carotid artery stenting. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg* 2019 ;21(2):86-93.

「図表の説明」

Fig.1 Case15. angiographic findings.

A: Lateral left carotid angiogram showed complete occlusion of the cervical ICA.

B: Lateral left cerebral angiogram showed opacification of the proximal part of the cavernous segment of ICA (arrow) via collateral channels from the external carotid artery to ophthalmic artery (arrowhead)

C: Lateral left carotid angiogram showed complete recanalization after CAS.

D: Cone-beam CT showed stents placement and complete reconstitution of the ICA.

E: 3D-CT angiogram showed the patency of the left ICA 6 months after CAS

Table.1 Baseline characteristics of 15cases. CCA: common carotid artery

Table.2 Summary of 15 cases. CCF: carotid cavernous fistula N/A: not applicable

Table.3 Summary of reported articles and current study

Table.1 Baseline characteristics of 15cases of chronic carotid artery total occlusion.

Characteristics	Value(%)
Mean age(years) [range]	66.6 [37-83]
Male Sex	12(80.0)
Left lesion	6(40.0)
CCA occlusion	3(20.0)
Medical History	
Hypertension	12(80.0)
Dyslipidemia	9(60.0)
Diabetes	6(40.0)
History of smoking	9(60.0)

CCA: common carotid artery

Table.2 Summary of 15 cases.

Case No.	Ag(yrs)/Sex	Initial Results			follow-up (mo.)	Follow-up results	
		Stent Type	Recanalized	Complication		reocclusion	Ipsilateral major stroke
1	37/M	Precise×3	yes	none	71	-	-
2	79/M	Precise×1	yes	none	12	-	-
3	67/M	Precise×3,Multilink×3	yes	none	55	-	-
4	61/M	Precise×3,Multilink×3	yes	reocclusion and minor stroke	51	+	-
5	75/M	Precise×3	yes	none	25	-	-
6	45/F	-	no	CCF	N/A	N/A	N/A
7	68/F	Protégé×2	yes	none	54	-	-
8	74/M	Precise×1	yes	none	5	-	-
9	75/M	Precise×3,Protégé×2,Multilink×5	yes	none	41	-	-
10	74/M	Precise×2,Protégé×1	yes	none	46	-	-
11	72/M	Precise×2,CarotidWallstent×1	yes	none	24	-	-
12	61/M	Precise×5,Multilink×4	yes	none	20	-	-
13	56/F	Precise×4	yes	none	23	-	-
14	72/M	Precise×5,Protégé×1	yes	central retinal artery occlusion	21	-	-
15	83/M	Precise×1,Multilink×4	yes	none	6	-	-

CCF: carotid cavernous fistula N/A: not applicable

Table 3 Summary of reported articles and current study

Authors	Number of cases	mean follow up period(mo.)	ipsilateral major stroke	Reocclusion
Terada T, et al	15	26.1	0.0%	0.0%
Kao HL, et al	30	16.1	3.4%	13.6%
Ikeda N, et al	10	17.2	0.0%	0.0%
Current study	15	34.9	0.0%	7.1%

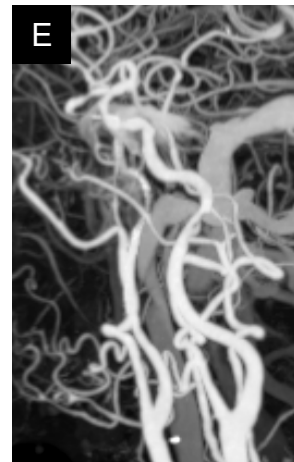
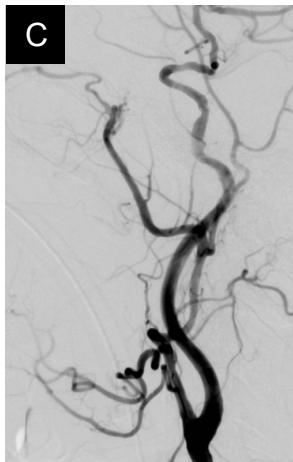
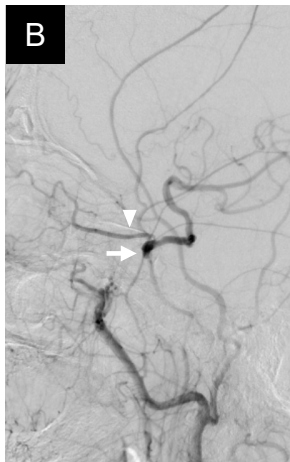


Fig.1