

原著

和文タイトル：ステントデザインは CAS 後の plaque protrusion に影響するか？

榎本由貴子¹⁾、江頭裕介¹⁾、船津奈保子²⁾、山内圭太³⁾、松原博文¹⁾、岩間亨¹⁾

1) 岐阜大学 医学部 脳神経外科

2) 岐阜清流病院 リハビリテーション科

3) 豊橋医療センター 脳神経外科

連絡著者： 榎本由貴子

岐阜大学医学部 脳神経外科

5 0 1 - 1 1 9 4 岐阜市柳戸 1-1

Tel; 058-230-6271

Mail; enomoto@gifu-u.ac.jp

キーワード： 頚動脈ステント留置術、ステント、プラーク

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いたします。

和文要旨

目的: 頸動脈ステント留置術後のプラーク逸脱、および血管圧着性とステントデザイン
の関係を検討した。

方法: 2016.3-2020.6 の間に当院にて頸動脈ステント留置術を施行した 79 例のうち、
ステント留置後に **optical coherence tomography** と血管内視鏡による血管内評価が可
能であった 65 例。全例 flow reversal 法を併用した proximal protection system を用
い、ステントの選択はプラークの性質や血管走行などを参考に各術者の判断で行った。

結果: closed-cell 群(n=34)は open-cell 群(n=31)に比べ、症候性病変、プラーク内出
血病変など、いわゆるハイリスク病変により多く留置されていたが、術後の症候性虚血
性合併症、無症候性虚血性病変の頻度には差がみられなかった。

血管内評価ではプラーク逸脱の頻度は両者で差がみられなかったものの、プラークの最
大逸脱長は有意に open-cell 群で大きく ($320\ \mu\text{m}$ vs. $612\ \mu\text{m}$, $p=0.003$)、一方で内頸
動脈内における incomplete stent apposition は有意に closed-cell stent で多かった
(85.3% vs. 6.5% , $p<.0001$)。

結論: closed-cell stent は血管への圧着性は劣るもののプラーク逸脱が少なく、open-
cell stent は圧着性に優れるがプラーク逸脱が多く見られた。両者の長所を組み合わせ
た新たなハイブリッドステントの必要性が示唆された。

緒言

頸動脈ステント留置術(CAS)は、症候性もしくは無症候性内頸動脈狭窄症に対する脳梗塞予防を目的とした血行再建治療法であり、頸動脈内膜剥離術(CEA)にかわる低侵襲的治療法である。

しかし、CAS は CEA に比べて周術期脳虚血性合併症の頻度が高いことが知られ¹⁻³、CEA に対する優位性は示されていない。

CAS 後の周術期脳虚血性合併症の原因としてステント留置後のプラーク破綻による遠位塞栓症が考えられており^{4,5}、その発生を予防するためにさまざまな対策がとられている。

プラーク内出血を伴う所謂 vulnerable plaque はプラーク破綻しやすく⁶、術前プラーク診断によりプラーク破綻リスクが高いと判断された場合には手術方法を CEA に変更するなども対策のひとつであるが⁷、高齢者や高位病変などの CEA ハイリスク例では CAS を選択せざるを得ない。周術期の抗血栓療法や、種々の遠位塞栓防止デバイスによるプロテクションなども対策の一つであるが、現在もっとも遠位塞栓症頻度が低いとされる proximal protection 法をもっても一定の発生頻度が報告されている⁸。

頸動脈ステントにもさまざまな異なるデザインのステントが存在するが、open-cell stent は closed-cell stent と比較してセルが大きく、血管圧着性に優れる特徴を有する。

一方で周術期虚血性合併症の頻度が多いことが知られているが⁹⁻¹⁰、その原因については明らかとされていない。そこで、今回われわれは、頸動脈ステントデザインと CAS 後のステント内プラーク逸脱の頻度、程度、その特徴、および血管圧着性につき、optical frequency domain imaging (OFDI)・血管内視鏡の2種類の血管内イメージング法を用いて評価し、open-cell stent と closed-cell stent の2群において比較検討した。

対象と方法

対象は、2016.3 ~2020.6 の間に当院にて CAS を施行した 85 例のうち、ステント留置後に OFDI と血管内視鏡による血管内評価が可能であった 65 例。20 例はステント留置後の十分な血管評価が行えず除外した (n=6; 高度屈曲病変、n=2; 遮断不全による血液混入、n=2; distal protection 法使用、n=7; 虚血耐性なし、n=3; 主治医判断で施行せず)。

全例において、術前に 3T MRI を用いたプラーク診断を施行、time-of-flight 法によるプラーク内高信号の有無、Magnetization prepared rapid acquisition with gradient echo (MPRAGE)法におけるプラーク/胸鎖乳突筋信号比を測定し、信号比 1.3 以上を有意なプラーク内出血症例と判断した^{11,12}。

術1週間以上前からアスピリン、クロピドグレル、シロスタゾールのうちいずれか2週類以上の術前抗血小板療法を行い、術当日朝に VerifyNow にて抗血小板効果を確認し、効果不十分であれば追加投与などの介入を行なった。

CAS 手技は経大腿動脈経路で MO.MA ultra (Medtronic, Dublin, Ireland) に Flow reversal 法を併用した proximal protection system で統一して治療をおこなった。ヘパリンをシース留置後に 5000 単位ボラス投与後、ACT が 300 以上となるよう適宜追加投与し、手技終了まで1時間ごと 1000 単位ずつ追加した。狭窄病変は 3.5-4.5mm サイズの PTA バルーンを用いて前拡張したのち、ステントを留置、ステント種類の選択は Carotid Wall stent (Boston Scientific, Natick, Massachusetts, USA) , PRECISE (Cordis, Hialeah, Florida, USA) or Protégé; (Medtronic, Dublin, Ireland) のうちからいずれか一つ、プラークの性質や血管走行などを参考に各術者の判断で行った。後拡張はステント留置後の IVUS で 50%以上の残存狭窄がある場合に限り、遠位血管径を参照に 4.0-5.5mm サイズの PTA バルーンを用いて追加した。

ステント留置後、近位血管遮断下に OFDI (Lunawave/FastView; Terumo Corporation, Tokyo, Japan)および血管内視鏡 (VISIBLE; iHeart Medical, Tokyo, Japan) による血管内評価を行なった。

-OFDI procedure-

ステント留置後、0.014 ガイドワイヤーに OFDI image wire を追従させ、ステント留

置部の遠位内頸動脈内まで誘導する。MoMa ultra system の外頸動脈、総頸動脈バルーンを拡張させ近位側からの血流を遮断したのち、ガイディングカテーテルから生理食塩水にて希釈した造影剤 (1:1) を motor-driven injector 用いて 40ml/5sec の速度で注入、ステント内が blood-free となったことを確認後、20mm/sec の速度で OFDI image wire を pull back させながら 158 frame / sec の画像を集積、血管内腔のスキャンを行う。集積された画像はコンソールに保存され、オフラインで以下の定量的解析を行なった。

ステント内に逸脱したプラークの有無、高さ；ステント内面—ステント内に逸脱したプラークの最頂点(μm)、逸脱したプラークに伴う信号減衰の有無⁴、および内頸動脈内でのステント外表面と血管内腔との gap の高さ (mm)、面積(mm^2)について計測し、内頸動脈内でのステント外表面と血管内腔との gap が 0.5mm 以上のものを incomplete apposition 例と判断した (図 1)。

-血管内視鏡-

OFDI に引き続き、Export 吸引カテーテル (Medtronic, Dublin, Ireland) を 0.014 ガイドワイヤーに追従させて誘導、その吸引ルーメン内に血管内視鏡カテーテルを挿入しステント遠位まで誘導する。生理食塩水を持続的に用手注入し、ステント内を blood-free に保ちながら血管内腔の観察を行う。集積された画像はハードディスクに保存され、オフラインで逸脱したプラークの可動性について、1:可動性なし、2:血流に伴う可

動性あり、3:顕著な可動性・破綻、の3段階の定性的解析を行ない、3を有意な可動性のあるプラーク逸脱と判断した。

CAS後24時間の持続ヘパリン静脈投与を行った。入院中にMRI拡散強調画像を撮影し、術前のMRIと比較、新規虚血性病変の有無を評価した。外来にて1ヶ月後、3ヶ月後、6ヶ月後に頸動脈エコーを行い、狭窄率50%以上のステント内再狭窄をきたした症例を有意な再狭窄症例と判断した。

統計解析

患者背景、CAS術後の症候性脳梗塞・無症候性虚血性病変・6ヶ月後再狭窄の臨床イベント、およびステント留置術後の血管内評価所見（OFDIでのプラーク逸脱の有無、高さ、gapの有無、高さ、面積、血管内視鏡での逸脱したプラークの可動性）closed-cell群（Carotid Wall stent ; Boston Scientific, Natick, Massachusetts, USA）とopen-cell群（PRECISE ; Cordis, Hialeah, Florida, USA, Protégé stent ; Medtronic, Dublin, Ireland）で比較検討した。カテゴリ変数にはFisher exact testもしくはカイ二乗検定、連続変数にはWilcoxon rank-sum testを用い、両側検定で $p < 0.05$ を有意と判断した。統計ソフトはJMP version 12 (SAS Institute, Cary, NC)を使用した。本研究は当施設倫理委員会にて承認されており、患者からは同意取得がえられている。

結果

closed-cell 群は 34 例（全例が Catorid Wall stent）、open-cell 群は 31 例（PRECISE stent 26 例、Protégé stent 5 例）であった。平均年齢、性別、合併疾患などの患者背景には両群で差を認めなかったが、closed-cell 群は open-cell 群に比べ、症候性病変 (70.6% vs. 45.2%, $p=0.04$)、time-of-flight 法におけるプラーク内高信号症例 (41.2% vs. 16.7%, $p=0.03$) が有意に多く、即ちよりハイリスク病変に留置されていた(表 1)。

CAS 後の血管内評価所見においてはプラーク逸脱の頻度は両者で差がみられず (73.5% vs. 83.9%, $p=0.38$)、プラーク内出血を示唆する信号減衰の頻度にも差を認めなかったが (36% vs 65.4%, $p=0.051$)、ステント内に逸脱したプラークの高さは有意に open-cell stent で高く ($320\ \mu\text{m}$ vs. $612\ \mu\text{m}$, $p=0.003$)、血管内視鏡では、逸脱したプラークの高さが $520\ \mu\text{m}$ を超えると可動性所見を認めていた。プラークが血流に伴い激しく可動し、断片化して飛散する様子を認めた¹³。

一方で内頸動脈内における incomplete apposition は有意に closed-cell 群で多かった (85.3% vs. 6.5% , $p<.0001$)。

術後の臨床イベントにおいては、MRI 拡散強調画像上での新規高信号域の出現 (52.9% vs. 61.3% , $p=0.62$)、症候性虚血性合併症 (2.9% vs 3.2% , $p=1$)、6 ヶ月後の再狭窄 (11.5% vs. 3.45% , $p=0.33$) の頻度には差がみられなかった (表 2)。

考察

今回の我々の研究では、closed-cell 群はよりハイリスクプラークを対象としていたが、術後臨床イベントの発生に差は見られなかった。OFDI、血管内視鏡を用いた詳細な術後血管評価では、両群でプラーク逸脱の頻度は差がなかったものの、ステント内に逸脱したプラークの高さは有意に open-cell stent で高く、血管圧着性は有意に closed-cell stent で高かった。

一般的に closed-cell stent のメリットとしては小さなセル面積によるプラーク逸脱低減効果があげられる。Bosiers らはステントセルの大きさが大きくなるほど、術後虚血性合併症多いことが報告しているが⁹。Carotid wall stent と PRECISE stent のセルの大きさの違いが約5倍であることから、open-cell stent が持つプラーク逸脱の potential がどれくらいかは容易に想像できよう。Protégé ステントは今回使用したステントの中で最もセル面積が大きい、同じ open-cell ステントである PRECISE26 例と Protégé 5 例を比較してみたところ、プラーク逸脱の頻度 (84.6% vs 80%)、高さ (615mm vs 596 mm)、および可動性 (23.1% vs. 40%) について差は認めず、それ以外の要素の関与も示唆された。

一方、Open-cell stent の利点は血管圧着性であり、屈曲病変で非常に有効である。また、それによる長期的な効果として再狭窄の頻度が少ない傾向がある。Muller らは、

International Carotid Stenting Study: ICSS 試験の登録症例において、closed-cell 群と open-cell 群において 長期的な再狭窄および同側脳卒中の頻度を検討している。70%以上の高度再狭窄、および同側脳卒中の頻度は 2 群間で差がなかったものの、50%以上 70%未満の中等度の再狭窄は有意に open-cell stent 群で低かったことを報告している¹⁴。

また、closed-cell stent のデメリットとしては、直線化しやすいことである。屈曲病変に留置した際には直線化により遠位内頸動脈が kink して閉塞する可能性があり¹⁵、また血管壁への圧着不良をきたす。この圧着不良と術後の微小塞栓との関与を示唆する報告も存在する¹⁶。

現在、さまざまなデザインのスtentが使用可能であるが、closed-cell、open-cell stent のみならず、これらのコンビネーションによる Hybrid stent が次々と開発・商品化されている。日本国内にすでに導入されている目の異なるメッシュスtentの二層構造；CASPER stent (Terumo, Tokyo, Japan) のほか、Open-cell stent に Micro-net が cover された dual layer stent である CGuard (Inspire MD Inc., Tel Aviv, Israel) などが存在する。CGuard stent を使用した single arm 試験では、3/4 周を超える高度石灰化病変に対しても非石灰化病変と同様に有効であったと報告されている¹⁷。closed-cell、open-cell, それぞれの長所を生かし、短所を補うデザインの開発が望まれるが、今回の我々の研究結果からも、血管圧着性に優れ、血管壁との gap が少ない open-cell stent

は外側に、プラーク逸脱防止効果に優れた closed-cell stent は内側にした Hybrid design の組み合わせが適しているのではないかと思われた。

結語

closed-cell stent は血管への圧着性は劣るもののプラーク逸脱が少なく、open-cell stent は圧着性に優れるがプラーク逸脱が多く見られた。CAS の治療成績向上のためには、両者の長所を組み合わせた新たなハイブリッドステントの必要性が示唆された。

筆頭著者および共著者全員において、本論文に関する利益相反はない。

参考文献

1. Brott TG, Hobson RW II, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid - artery stenosis(CREST). *N Engl J Med* 2010; **363**: 11 - 23.
2. International Carotid Stenting Study investigators, Ederle J, Dobson J, Featherstone RL, et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;9719:957-9.
3. Gargiulo G, Sannino A, Stabile E, et al. New cerebral lesions at magnetic resonance imaging after carotid artery stenting versus endarterectomy: an updated meta - analysis. *PLoS One*. 2015; **10**:e0129209
4. Funatsu N, Enomoto Y, Egashira Y, et al. Tissue protrusion with attenuation if associated with ischemic brain lesions after carotid artery stenting. *Stroke* 2020;1:327-330.

5. Kotsugi M, Takayama K, Myouchin K, et al. Carotid artery stenting; investigation of plaque protrusion incidence and prognosis. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10:824-831.
6. 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.
7. Yoshimura S, Yamada K, Kawasaki M, et al. Selection of carotid artery stenting or endarterectomy based on magnetic resonance plaque imaging reduced periprocedural adverse events. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22:1082-1087.
8. Stabile E, Sannino A, Schiattarella GG, et al. Cerebral embolic lesions detected with diffusion-weighted magnetic resonance imaging following carotid artery stenting: a meta-analysis of 8 studies comparing filter cerebral protection and proximal balloon occlusion. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014 ;7:1177-1183.
9. Bosiers M, de Donato G, Deloose K, et al. Does free cell area influence the outcome in carotid artery stenting? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33:135–141.

10. Jansen O, Fiehler J, Hartmann M, et al. Protection or nonprotection in carotid stent angioplasty: the influence of interventional techniques on outcome data from the SPACE Trial. *Stroke*. 2009;40:841–846.
11. Lin J, Balu N, Hippe DS, et al. Semi-automatic carotid intraplaque hemorrhage detection and quantification on Magnetization-Prepared Rapid Acquisition Gradient-Echo (MP-RAGE) with optimized threshold selection. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016;18:41.
12. Saito A, Sasaki M, Ogasawara K, et al. Carotid plaque signal differences among four kinds of T1-weighted magnetic resonance imaging techniques: A histopathological correlation study. *Neuroradiology* 2012;54:1187-1194.
13. Enomoto Y, Egashira Y, Iwama T. What's happening in carotid stent? A case report of prominent plaque protrusion after carotid artery stenting observed on angiography. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021;97:E532-535.
14. Muller MD, Gregson J, McCabe DJH, et al. Stent Design, Restenosis and Recurrent Stroke After Carotid Artery Stenting in the International Carotid Stenting Study. *Stroke* 2019;50:3013-3020.
15. Muller-Hulsbeck S, Schafer PJ, Charalambous N, et al. Comparison of carotid stents: an in-vitro experiment focusing on stent design. *J Endovasc Ther* 16:168-177, 2009.

16. Ito Y, Kato N, Nakai Y, et al. The Relation Between Tortuosity of Carotid Artery And Microembolization during Carotid Artery Stenting Using a Closed-cell Stent. JNET 2013;7:75-80.

17. Mazurek A, Partyka L, Trystula M, et al. Highly-calcific carotid lesions endovascular management in symptomatic and increased-stroke-risk asymptomatic patients using the CGuard™ dual-layer carotid stent system: Analysis from the PARADIGM study. Catheter Cardiovasc Interv. 2019;94:149-156

Figure Legend

Fig.1: post-stent intravascular findings on OFDI

A: Representative closed-cell stent case. OFDI showed no plaque protrusion, and good apposition.

B: Representative open-cell stent case. OFDI showed plaque protrusion with attenuation (white arrow) and the height was $1200\mu\text{m}$.

C, D: closed-cell stent case with incomplete apposition. closed-cell stent case with incomplete apposition. The gap between stent and inner wall of internal carotid artery was $1020\mu\text{m}$ (C), and the gap area was 1760mm^2 (D).

Abbreviation; OFDI= optical frequency domain imaging

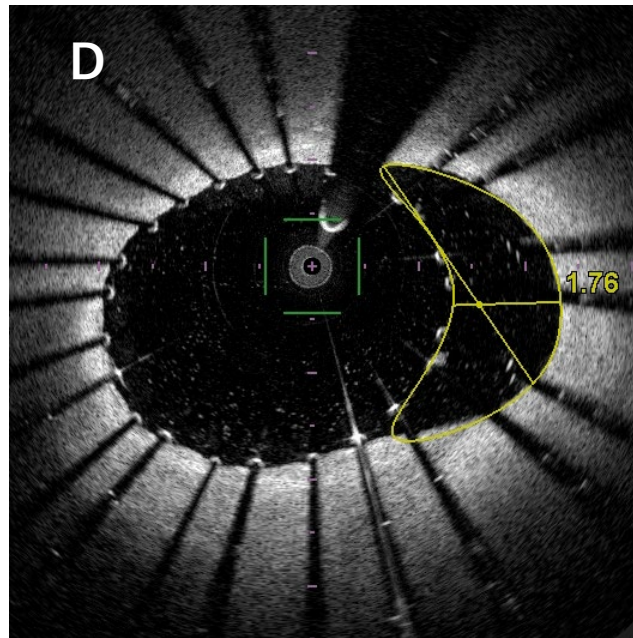
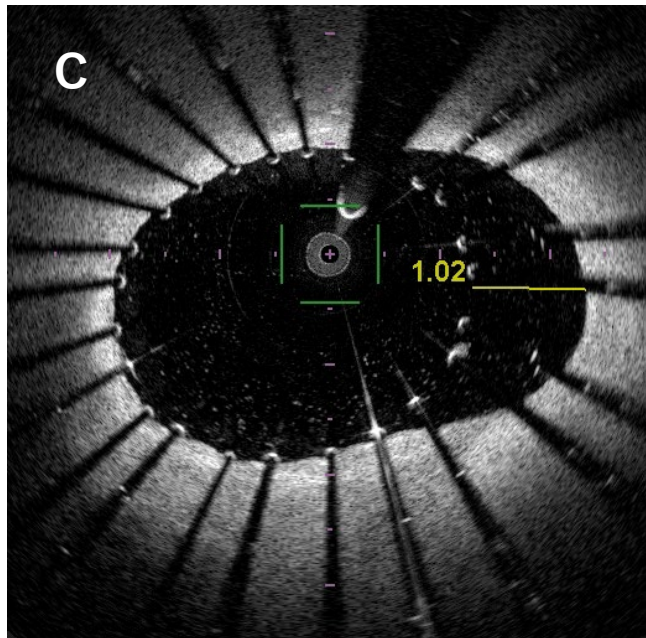
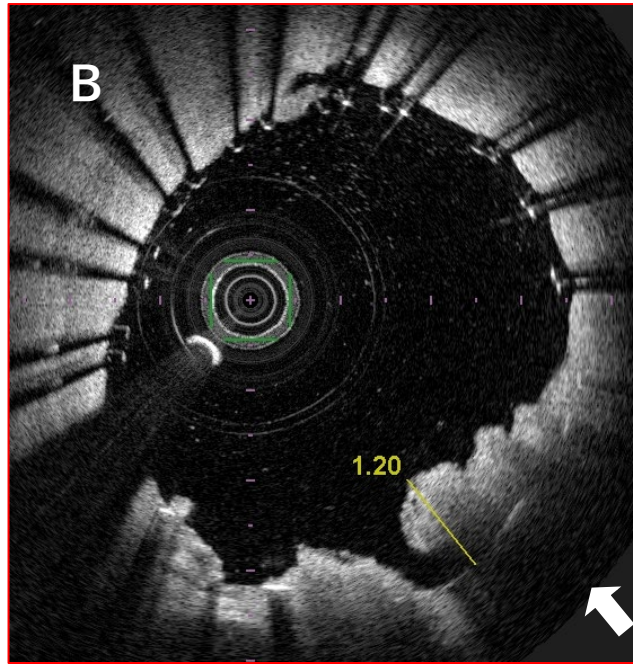
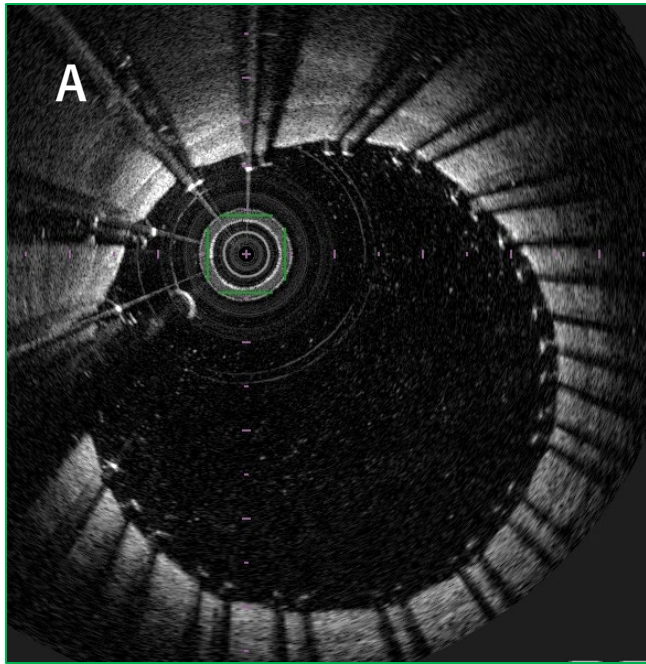


Table. 1. Patient's characteristics

Variables	Closed-cell stent (n=34)	Open-cell stent (n=31)	<i>p</i> -value
Age	77.3 ± 1.23	74.5 ± 1.29	0.12
Female gender	5 (14.7%)	9 (29%)	0.23
Hypertension	29 (85.3%)	30 (96.8%)	0.36
Diabetes	13 (38.2%)	13 (41.9%)	1
Dyslipidemia	20 (58.8%)	23 (74.2%)	0.29
Coronary artery disease	13 (38.2%)	11 (36.7%)	0.79
Peripheral artery disease	9 (26.4%)	9 (31%)	1
Smoker	22 (64.7%)	21 (67.7%)	1
Left side	12 (35.3%)	16 (51.6%)	0.22
% stenosis	85.9 ± 1.66	82.80%	0.20
Symptomatic lesion	<u>24 (70.6%)</u>	14 (45.2%)	0.047
<2weeks from stroke onset	3 (8.8%)	7 (21%)	0.4
High intensity signal on TOF	<u>14 (41.2%)</u>	5 (16.7%)	0.028
Signal intensity ratio on MPRAGE	1.94 ± 0.23	1.82 ± 0.23	0.72

SIR-MPRAGE >1.3		16 (47%)		16 (51.6%)		1
-----------------	--	----------	--	------------	--	---

Abbreviation

TOF=Time-of-flight; MPRAGE=magnetization prepared rapid acquisition with gradient echo; SIR=signal intensity ratio (plaque / sternocleidomastoid muscle)

Table. 2. Post-stenting intravascular findings and clinical events

Variables	Closed-cell stent (n=34)	Open-cell stent (n=31)	<i>p</i> -value
Post-stenting intravascular findings			
plaque protrusion (PP)	25 (73.5%)	26 (83.9%)	0.375
with attenuation	9 / 25 (36%)	17 / 26 (65.4%)	0.051
height of PP (mm)	320 ± 64	612 ± 68	0.003
Incomplete apposition	29(85.3%)	2 (6.5%)	<.0001
gap height (mm)	0.89 ± 0.09	0.09 ± 0.09	<.0001
gap area (mm ²)	1.81 ± 0.157	0.16 ± 0.16	<.0001
mobile PP on angiography	5 (14.7%)	8 (25.8%)	0.356
Clinical events			
New high intensity area on DWI	18 (52.9%)	19 (61.3%)	0.62
Periprocedural ischemic complication	1(2.9%)	1 (3.2%)	1
Restenosis	3 (11.5%)	1 (3.45%)	0.33

Abbreviation

DWI=diffusion weighted image;