

Symptomatic patients with intraluminal carotid artery thrombus: outcome with a strategy of initial anticoagulation

Vellimana AK, Kadkhodayan Y, Rich KM, Cross DT 3rd, Moran CJ, Zazulia AR, Lee JM, Chicoine MR, Dacey RG Jr, Derdeyn CP, Zipfel GJ

J Neurosurg 2013; 118: 34-41.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23061393>

Intraluminal carotid artery thrombus (ICAT) は、NASCET の報告によると、70%未満の頸動脈狭窄では1.1%に、70%以上の頸動脈狭窄では4.3%に認められるとされている。比較的可成な病態ではあるが、ICATを有する群(ICAT+)とそうでない群(ICAT-)とに分けた場合、1カ月後のstroke/deathは11%対2%とICAT+で著明に高くなることが知られている。またNASCETの報告では、CEAを行った場合でもICAT+群ではICAT-群に比して術後のstroke/deathが12%対6%と高値になることが示されている。

今回、2001年から2011年に経験した症候性ICAT+群24例に対して抗凝固療法を中心とした治療法の有用性について検討した。男女比は16:8で脳梗塞発症18名、TIA発症6名であった。全例、初期治療として抗凝固療法が行われ、必要に応じて抗血小板剤が追加された。24例中7例では内頸動脈にほとんど狭窄を認めず、ICAT+の原因はantiphospholipid antibody syndrome、SLEや鉄欠乏性貧血に伴うthrombocytosisであった。内頸動脈に狭窄を認めない群では、抗凝固療法のみで経過中に新たな神経脱落症状を出すことなく、ICATは消失した。頸動脈狭窄を伴うICAT+群17例では、平均39.3日(15~91日)後に、8例でCEAが2例でCASが施行された。これらの群で抗凝固療法は平均30日(7~53日)継続された。また、CEA、CASなどの血行再建が行われなかった群では抗凝固療法は平均103日継続された。抗凝固治療中に頸動脈狭窄を伴う群17例中1例(6%)でTIAが生じた。

症候性のICAT+の頸動脈狭窄の治療に関しては、いくつかの報告が散見されるが、多数例のまとまった報告はない。抗血小板剤のみで治療されたICAT+群では、治療開始1カ月後のstroke/deathの割合は11%であり、早期のCEAにおいても12~14%と報告されている。今回の著者らの結果から考えると、抗凝固でICATの消失を待ってから、CEA、CASを行ったほうが成績は良さそうである。ただ、早期のCEAの成績が惨憺たる結果に終わっているのに対して、早期のCASの治療成績に関しては、Tsumoto¹⁾、Jahromi²⁾、Kwonら³⁾がそれぞれ6例、9例、6例の報告をしているが、合併症が生じたのはTsumotoらの1例のみであり、全体では4.8%に留まっている。抗凝固療法以外の選択肢として、CASに関しては、今後さらに検討してみる価値はあるようである。

本論文はあくまでもretrospective studyであること、血管撮影で全例においてICATの消失が確認されていないこと、抗凝固療法や抗血小板剤の併用が一定の方針に沿って行われていないこと、症例数が少ないなどの問題点はあるが、ICAT+の頸動脈狭窄病変に対して初期の抗凝固療法の有用性、安全性は十分に示されている。

【コメント】血栓付きの頸動脈狭窄症の治療法としては、今回の論文で紹介したように抗凝固療法で急性期を乗り切り、慢性期にCEA、CASなどの血行再建を行うのが一般的である。また、血栓付き病変も抗凝固療法で安全に乗り切れるような印象を受けるが、はたし

てそうでしょうか? 実臨床では、抗凝固療法を行っているにも関わらず、頸動脈からの血栓が遊離し中大脳動脈閉塞を来したり、血栓により頸動脈自体が閉塞し、広範な脳梗塞を生ずる症例も経験する。ただ、このような症例はそう多くなく、今回の報告でも示されているように数%と思われる。近年 CAS の進歩にはめざましいものがあり、flow reversal system を使えば、たとえ、血栓付き病変であっても病変部の通過に際し、血栓を末梢に飛ばすリスクはほとんどない。また、末梢の内頸動脈をバルーンで閉塞し、バルーン直下においた吸引カテーテルから逆行性造影を行えば、PTA、ステント留置、吸引により血栓が消失したかどうかを確実に把握できる。本論文内でも示唆されているように、早期の CAS の治療成績が抗凝固療法+慢性期の血行再建に勝るかどうかは、抗凝固療法で、どの程度血栓の飛散による末梢塞栓を予防できるか、血栓付き病変に対する急性期 CAS の安全性がどの程度であるかを調べる必要があるであろう。

【References】

- 1) Tsumoto T, Terada T, Tsuura M, et al. Carotid artery stenting for stenosis with intraluminal thrombus. *Neuroradiology* 2006; 48: 54–59.
- 2) Jahromi BS, Tummala RP, Yamamoto J, et al. Early carotid stenting for symptomatic stenosis and intraluminal thrombus presenting with stroke. *Neurology* 2008; 71: 1831–1833.
- 3) Kwon TH, Kim BM, Nam HS, et al. Carotid stenting in acute ischemic stroke patients with intraluminal thrombus. *Neuroradiology* 2011; 53: 773–778.

和歌山労災病院 脳神経外科：寺田友昭

※ジャーナル HP にも「脳神経血管内治療医が知っておくべき論文」ページがあります。
各論文の PubMed へのリンクとともに、紹介された論文の一覧をご覧いただけます。

Learning curve of Wingspan stenting for intracranial atherosclerosis: single-center experience of 95 consecutive patients

Yu SC, Leung TW, Lee KT, Wong LK

J Neurointerv Surg 2014; 6: 212–218.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23516268>

要約：SAMMPRIS trialにおいて、症候性頭蓋内出血は頭蓋内ステント留置術後の周術期脳卒中、死亡の原因となった。それにより、頭蓋内脳動脈狭窄に対する Wingspan stent の安全性に疑問が持たれている。また、手技的な側面が合併症に影響した可能性があげられている。本検討では、単施設における連続 95 例の Wingspan 留置症例から、安全性、転帰に関する learning curve について検討した。

方法：治療対象症例は、70%以上の狭窄に伴う脳梗塞・TIA 症例、もしくは内科治療にも関わらず再発した 50%以上の狭窄に伴う脳梗塞・TIA 症例で、下記を満たす症例が対象となった。

- ・発症前の mRS 3 以下で NIHSS score 8 点以内の救済可能領域があると考えられる軽症脳梗塞症例
- ・狭窄が血管造影で診断された症例
- ・虚血イベントが狭窄血管領域に生じたと考えられる症例
- ・狭窄直近の血管径が 2 mm 以上
- ・狭窄長が 14 mm 以内
- ・インフォームド・コンセントが得られた症例

Primary endpoint は 30 日以内の重症脳卒中+死亡(mRS 4 以上)、**secondary endpoint** は他の神経学的合併症、周術期手技困難、血管形成術+ステント留置術の手技成功、30 日以降の治療対象血管領域における脳梗塞再発とした。**Learning curve** の解析には症例を 4 期に分類し評価した。

結果：周術期重症脳卒中+死亡は 4.2% (4/95 例)に認め、内訳はガイドワイヤー/血管形成術関連脳出血が 3 例、同側脳梗塞が 1 例だった。軽症脳卒中は 5.3% (5/95 例)に認め、内訳は同側/対側脳梗塞がそれぞれ 2 例ずつ、過灌流による同側脳出血が 1 例だった。周術期脳卒中+死亡は上記の合計 9.5% (9/95 例)だった。

周術期手技困難は 11.6% (11/95 例)で認め、いずれも血管の屈曲蛇行により困難な症例だったが、頭蓋内ガイディングカテーテルを用いた直近の 35 例では手技困難は生じなかった。

手技成功は 93.7% (89/95 例)だった。成功しなかった 6 例のうち、3 例は TIA、2 例は頭蓋内出血、1 例はバルーンカテーテルの病変通過困難により治療不成功に終わった。

手技成功した 89 例は平均 38.9±22.7 カ月(中央値 40.8, 0.2~72 カ月, 3463 人月)フォローアップされた。フォローアップ期間中は、最初の 1 年間で対側脳梗塞を 3 例で認め、4 年目で対側軽症脳梗塞を 1 例、5 年目で同側軽症脳梗塞を 1 例に認めた。術後 1 年間の全脳卒中の頻度は 9.5% (9/95 例)だった。治療対象血管領域における脳梗塞再発は 0.7% / 人年 (2/3463 人月)だった。

治療成績の経時的変化について、4 期間のうち 1~3 期では手技困難、手技不成功、ガイドワイヤー/血管形成術による出血に差がなかったが、4 期ではガイドワイヤー/血管形

成術関連の頭蓋内出血は発生しなかった。イベント発生数が少ないため期間比較では統計学的に有意な結果ではなかった。

考察： Wingspan 留置を含めた頭蓋内脳動脈狭窄に対する血管内治療において、屈曲した血管走行や脆弱な穿通枝血管を含んだ解剖学的背景の元、何度もデバイスを高度狭窄性病変を lesion cross させなければならず、ガイドワイヤー/血管形成術関連合併症を避けるために learning curve が要求されることが想定される。SAMMPRIS trial では登録症例数が多い施設(12 例以上)は少ない施設と比較し出血性脳卒中の頻度が少ないと報告している。しかしながら、10 例以上の Wingspan 留置症例を経験した術者が、それ以下の経験数の術者と比較し出血性/虚血性脳卒中の頻度が高かったと報告している。この結果から、周術期脳卒中の頻度が高かった原因について、Wingspan 留置術経験数が少ない術者が影響しているものではないと結論づけている。しかし、施設/術者の症例数と合併症頻度に関する異なる結果から、10 例以上の経験数が十分な経験数として適切だったか疑問が生まれる。過去に連続 100 症例の前向き研究において、周術期合併症の頻度が 5%と報告されたが、その術者たちは少なくとも 181 例の経験数を有していた。このような経験豊富な術者でも周術期合併症の 5 例のうち 2 例がガイドワイヤー/血管形成術関連の合併症であり、Wingspan 留置術が手技的に危険でありラーニングプロセスが要求されると考えられる。

結論： 頭蓋内脳動脈狭窄に対する Wingspan 留置の安全策習得には learning curve があると考えられる。周術期合併症が起こる原因を理解することは、その予防に有用であり、周術期合併症を避けるためにハイボリュームセンターに患者を紹介することも安全性を考慮すると妥当であると考えられる。

【コメント】 本邦でも Wingspan stent が薬事承認されたが、使用目的として「頭蓋内脳動脈狭窄に対するバルーン血管形成術時に生じた血管解離、急性閉塞または切迫閉塞に対する緊急処置」、「他に有効な治療法がないと判断される血管形成術後の再治療」とされている。本文中にも触れられているが、十分な症例数を経験した術者でも周術期合併症を 5%に認められた¹⁾。また、SAMMPRIS trial のサブ解析でバルーン形成術のみで終了した症例では周術期・術後合併症が少ない可能性があると報告されている²⁾。頭蓋内脳動脈狭窄に対する血管内治療は、適切な患者選択を行ったうえで、ガイドワイヤーによる血管穿孔や血管解離、適切なバルーンサイズ選択、過拡張など注意しリスクが高い治療であることを認識しながら治療を行う必要があると考えられる。

表 Learning curve による治療成績の変化(本文より作成)

	1 期 (1~24)	2 期 (25~48)	3 期 (49~72)	4 期 (73~95)
Dead or major stroke within 30 days	2(8.3%)	1(4.2%)	1(4.2%)	0
Minor stroke within 30 days	0	1(4.2%)	2(8.3%)	2(8.3%)
Procedural problem	4(16.7%)	5(20.8%)	2(8.3%)	0
Technical failure	2(8.3%)	2(8.3%)	2(8.3%)	0
Guidewire- or angioplasty-related hemorrhagic complication <30 days	1(4.2%)	1(4.2%)	1(4.2%)	0

【References】

- 1) Jiang WJ, Yu W, Du B, et al. Outcome of patients with $\geq 70\%$ symptomatic intracranial stenosis after Wingspan stenting. Stroke 2011; 42: 1971–1975.
- 2) Dumont TM, Kan P, Snyder KV, et al. Revisiting angioplasty without stenting for symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis after the stenting and aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis (SAMMPRIS) study. Neurosurgery 2012; 71: 1103–1110.

虎の門病院 脳神経血管内治療科：天野達雄，松丸祐司

※ジャーナル HP にも「脳神経血管内治療医が知っておくべき論文」ページがあります。
各論文の PubMed へのリンクとともに，紹介された論文の一覧をご覧いただけます。