

＜ホットトピックス (3)-3＞

神経疾患の血管内治療の最先端—神経内科（医）の挑戦—

早川 幹人¹⁾

要旨：脳血管内治療は低侵襲性と新規デバイスの開発・導入により飛躍的に発展している治療分野である。わが国では脳神経外科医が多くを担うが、日本脳神経血管内治療学会の専門医資格を有する内科医も近年徐々に増加してきている。

虚血性脳血管障害は、急性期診療と再発予防を神経内科（脳卒中内科）医が担うことが多いが、迅速な初期対応と適切な病態把握に加え、それに基づく治療適応判定、血管内治療と周術期管理までシームレスに関与し実際におこなうことで、より緊密・円滑な患者管理が可能となり、脳卒中患者が享受する恩恵はより大きくなると考えられる。内科を基盤とした脳血管内治療医のさらなる充実と脳卒中医療への貢献が望まれる。

(臨床神経 2013;53:951-955)

Key words : インターベンショナル・ニューロロジー, 脳血管内治療, 頸動脈狭窄症, 急性期脳梗塞

はじめに

脳血管内治療は、カテーテルと各種デバイスをもちいて異常血管の閉鎖、狭窄血管の拡張、閉塞血管の再開通をはかる手技で、一般に内科治療より効果が直接的で外科治療に比し低侵襲である。脳動脈瘤コイル塞栓術、頸動脈ステント留置術、急性期脳主幹動脈閉塞の血行再建療法などが主な治療手技となるが、脳・脊髄の動静脈シャント疾患や脳腫瘍に加え頭頸部腫瘍や血管腫・血管奇形なども治療の対象となる。とくに脳動脈瘤コイル塞栓術では、多彩な形状のコイルや bioactive/hydrogel coil、塞栓術支援用ステントの開発と導入により治療成績が向上し適応も拡大しており、海外では整流効果による血栓化で瘤根治をはかる flow diverter も併用されるなど、発展し続けている治療分野である。わが国では脳神経外科医が多くを担っているが、もともと神経放射線科医が始め手術手技は不要なため、適切なトレーニングを受ければ内科医も施行できる治療手技である。

本稿では、とくに内科医が深く関与する疾患である急性期脳梗塞や頸動脈狭窄症などの虚血性脳血管障害において、内科医が血管内治療を担う意義について、血管内治療の最新エビデンスをまじえながら述べていきたい。

急性期脳梗塞（脳主幹動脈閉塞）に対する血管内治療

rt-PA 製剤による経静脈的血栓溶解療法 (IV t-PA) は多数のランダム化比較試験 (RCT) より有効性が確立され、適応のある脳梗塞に対し第一選択の治療である。一方、治療開始可能時間は発症 4.5 時間以内と短く再開通効果も限定的な

め、血管内治療の有効性が期待されてきた。わが国では 2010 年の Merci リトリバー (以下 Merci, Stryker)、2011 年の Penumbra システム (Penumbra Inc.) 認可以降、血栓回収療法がさかんにおこなわれている。

筆者の現任施設 (2012 年 10 月より着任) では、2010 年 10 月の Merci 認可以降、発症 8 時間以内、NIHSS score ≥ 8 の ICA/M1/BA 閉塞例で、前方循環例は MRI 拡散強調画像 (DWI) による ASPECTS + W (11 点法) ≥ 7 の IV t-PA 適応外/無効例を血管内治療の適応としていた。IV t-PA 無効例では、終了時症状改善なく、MRI 再検で血管閉塞が残存する梗塞巣非拡大例を血管内治療適応とした。しかし、IV t-PA 同様血管内治療も onset-to-reperfusion time (ORT) 短縮が重要なため¹⁾、日本脳神経血管内治療学会 (The Japanese Society for Neuroendovascular Therapy; JSNET) 指導医資格を有する新任の山上宏脳神経内科医長の発案で、2012 年 10 月より IV t-PA の再開通率が低い ICA/M1 近位/BA 閉塞例は IV t-PA 開始後すみやかに血管内治療に移行 (前方循環例は DWI-ASPECTS [10 点法] ≥ 6 、ばあいにより ≥ 5 に適応拡大) するよう変更した²⁾。この体制変更により治療件数増加に加え、転帰も改善傾向をえた (年齢、重症度、閉塞部位に有意な群間差なし、Fig. 1)。施設・術者の learning curve の関与もあろうが、脳血管内治療を良く知る (実際におこなう) 内科医が現場に参入し、内科系・外科系医師、および関連コメディカルスタッフ全体で綿密に調整し意思統一をはかって体制を変更したことで、もたらされた結果と考えている。脳卒中診療において、とくに急性期脳主幹動脈閉塞に対する血行再建療法は、循環器内科領域における冠動脈インターベンション同様一刻を争う緊急治療であり、初期・急性期診療と再発予防管理を担う内科医が、迅速な初期対応、適切な病態把握に

¹⁾ 国立循環器病研究センター脳血管内科 [〒 565-8565 大阪府吹田市藤白台 5 丁目 7-1] (受付日: 2013 年 5 月 31 日)

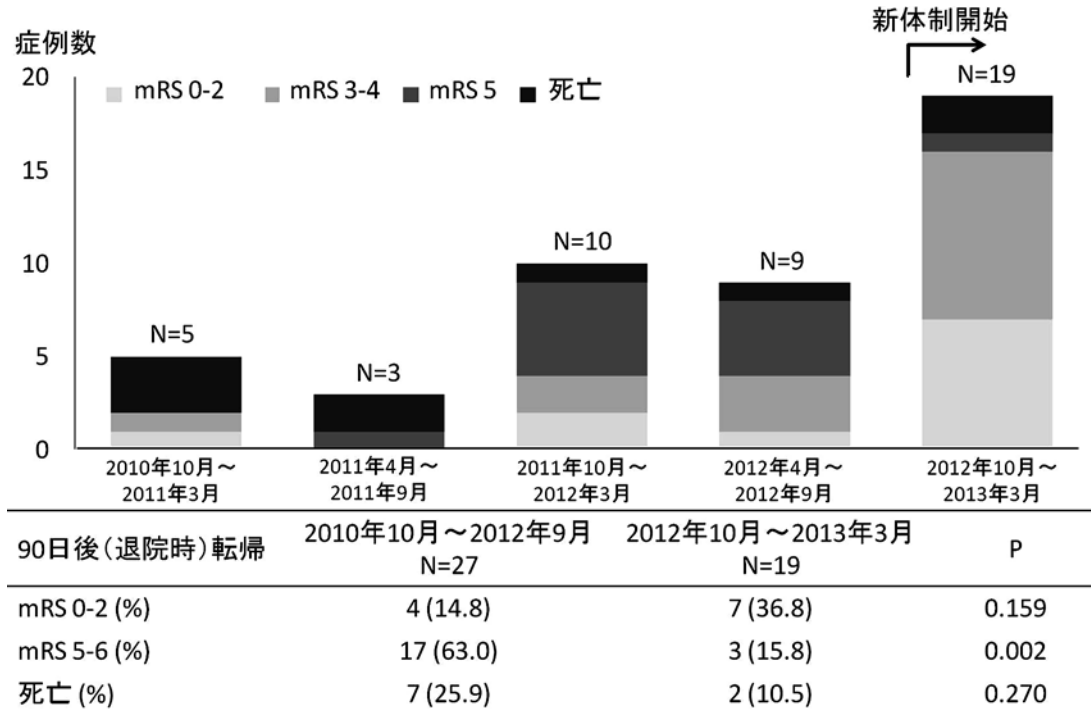


Fig. 1 急性期脳主幹動脈閉塞に対する血管内治療—体制変更前後の症例数と転帰の推移—。

2012年10月より、ICA/M1近位/BA閉塞例ではIV t-PA開始後すみやかに血管内治療に移行（前方循環例はDWI-ASPECTS ≥ 6 、ばあいにより ≥ 5 ）するよう治療体制を変更したことで、治療症例数の増加のみならず、90日後（または退院時）転帰が改善する傾向もみとめられた（mRS 5-6については有意差あり）。

基づく治療適応判定、さらに血管内治療までシームレスに深く関与する（実際におこなう）ことで、脳卒中患者が享受する恩恵はより大きくなるであろう。

海外では現在、Merciを凌駕する効果を有するステント型血栓回収機器が主流であるが、急性期脳梗塞に対する旧来のデバイスによる血管内治療を検討したRCTであるIMS III³⁾、SYNTHESIS expansion⁴⁾、MR RECUE⁵⁾では、内科治療に優る有効性を示せず、現時点でエビデンスは未確立である。しかし、適切な画像診断などでIV t-PAの有効性が乏しく再開通で転帰改善が見込まれる症例を抽出し、ステント型血栓回収機器など新規デバイスをもちいてORT短縮を図りながら治療をおこなうことで、近い将来のエビデンス確立が期待される。

頸動脈ステント留置術 (CAS)

CASは、わが国では2007年に頸動脈内膜剥離術(CEA)高危険群を対象に認可されたが、CEAとCASの成績を同等としたCRESTを受け⁶⁾、2011年の米国のガイドラインではCEA標準危険群にも適応が拡大された⁷⁾。しかし、欧州を中心におこなわれたRCTではCASはCEAより治療成績が不良、あるいは非劣性が示せない結果であり、CASでは「周術期/軽症脳卒中が多い」「高齢者でCASの成績が不良」

な点はCRESTでも共通していた⁸⁾。不安定プラークに対するCASは遠位塞栓防止デバイス(embolic protection device; EPD)を駆使しても原理的にCEAに比し虚血性合併症リスクは高く、高齢者では病変不安定性、CAS困難な解剖特性(大動脈弓形状など)、他血管床の動脈硬化や併存疾患などCASに不利な条件が重畳し、合併症リスクが高まると考えられている。

わが国ではCASデバイスの認可が相次ぎ、現在、EPDはフィルター型3種、バルーン型1種、近位閉塞用バルーン付きガイディングカテーテルなどが使用でき、ステントもopen-cell型2種、closed-cell型1種が認可され、病変性状に応じデバイスを使い分ける“tailored CAS”が可能となった。筆者の前任施設では、CAS予定例は①アクセスルート、②塞栓リスク(MRI/頸動脈エコーによるプラーク性状評価)、③過灌流リスク(アセタゾラミド負荷SPECTによる脳血管反応性評価)、④併存心疾患(負荷心電図/TI心筋シンチグラフィによる冠疾患検索、症例により心エコーで弁膜症・心機能評価)などを検索し、塞栓高リスクではバルーン型EPD(または近位閉塞)とclosed-cellステントの使用を、過灌流高リスクではフィルター型EPD使用やstaged angioplastyの施行、心合併症回避のため、頸動脈洞反射による徐脈・低血圧の対応(一時ペーシングなど)や冠疾患を有する場合冠血行再建先行につき循環器内科と共同で検討する、CAS高

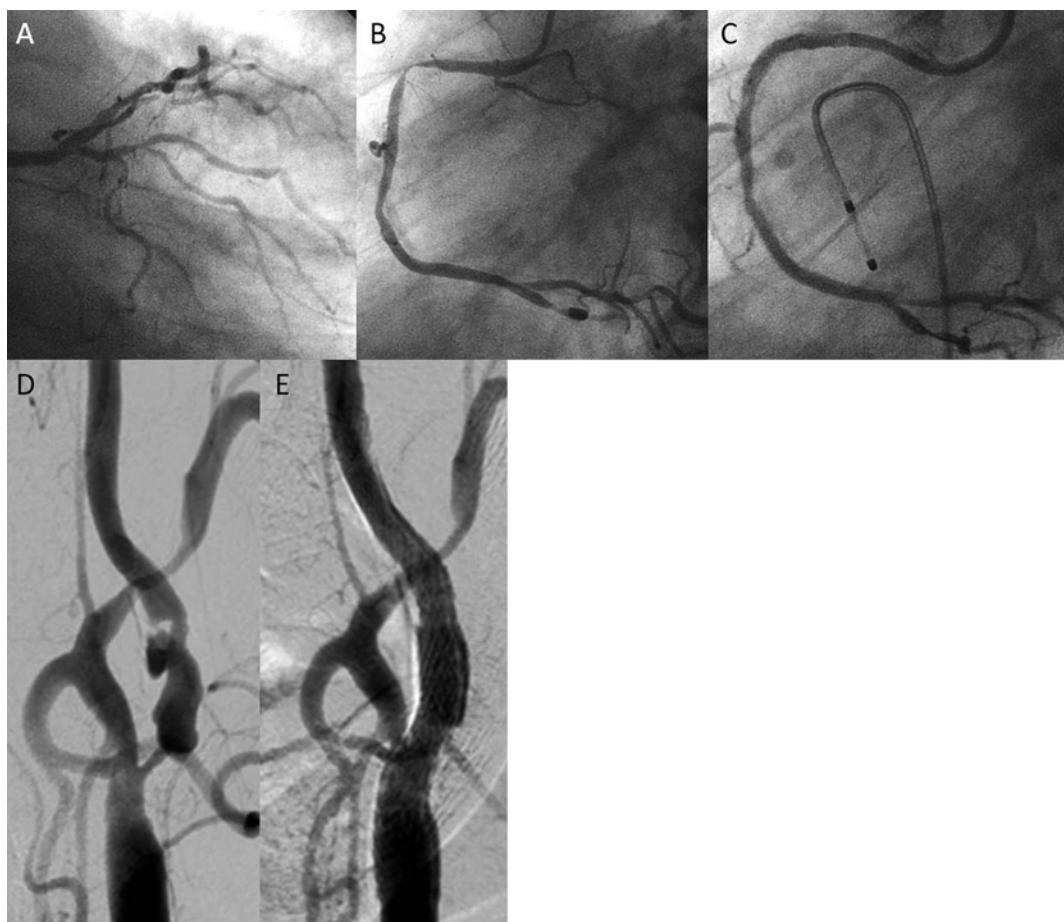


Fig. 2 CAS 術前の冠疾患スクリーニングにより無症候性心筋虚血がみいだされた症例。

76 歳，男性。無症候性左内頸動脈高度狭窄に対し CAS を施行する方針で，冠疾患のスクリーニング検査（負荷心電図）をおこなったところ，陽性となった。無症候性心筋虚血と考えられ循環器内科により冠動脈造影施行，右冠動脈 #1 90%，#4PD 90%，左前下行枝 #9 90%の有意狭窄がみいだされた（A, B）。右冠動脈 #1 の病変に対し PCI を施行（C）の後，CAS を施行（D：術前，E：術後）した。CAS 術中には著明な徐脈・低血圧が出現し，硫酸アトロピン，エチレフリン投与にて対処，また，術後 6 日目まで低血圧が遷延しドパミン持続投与を要したが，周術期心合併症を生じることなく経過した。

危険群では CEA も検討する，というように綿密に治療計画をたてデバイス・治療戦略を使い分けている⁹⁾。

筆者前任施設での検討では，2006 年 9 月～2009 年 2 月の待機的 CAS 連続 73 例（81 病変，冠疾患合併率 58%）において，負荷試験に基づく冠疾患評価例は適切な対処により心合併症をみとめなかった（Fig. 2）。また，2005 年 4 月～2011 年 1 月の待機的 CAS 連続例をデバイス・治療戦略の変遷で 3 期に分けたところ，30 日以内の脳卒中/心筋梗塞/死亡は第 3 期（“tailored CAS” 期）で著明に低減していた。8,092 例を集積した Japanese CAS survey でも，同様に “tailored CAS” による合併症の有意な低減（治療成績向上）が示された（Table 1）¹⁰⁾。

頸動脈狭窄症は神経症候・病変性状の評価，冠疾患など併存疾患の精査に基づき治療戦略を決定し，厳格な危険因子管理と抗血栓療法導入・維持，術中の経頭蓋ドブラなどのモ

ニタリングや徐脈・低血圧への対処，術後の神経症候評価・循環動態把握に基づく全身管理，さらに慢性期にも綿密な内科管理を要する疾患である。術前および術後，慢性期まで管理を担う内科医が，CAS を深く知る（現場に参入する）ことで，どの時点で何が生じうるかを予測しながらの緊密・円滑な管理が可能となり，いっそうの転帰改善につながると考えられる。

脳神経疾患の診療体制において 内科医が血管内治療を担う意義

わが国の脳血管内治療は，大部分が JSNET 専門医・指導医制度のもとでおこなわれている。内科医が JSNET 専門医資格を取得するには，脳血管内治療をおこなう脳神経外科や脳血管内治療科（チーム）へ一定期間所属しての集中的な研

Table 1 使用デバイス (治療戦略) にともなう CAS 周術期合併症率の変遷.

		第 1 期 *	第 2 期 **	第 3 期 ***
自験例	期間	2005 年 4 月 ~ 2007 年 10 月	2007 年 11 月 ~ 2009 年 9 月	2009 年 10 月 ~ 2011 年 1 月
	病変数 (症例数)	82 (75)	63 (70)	29 (29)
	MAE, %	6.1	11.4	3.4
Japanese CAS survey	期間	2001 ~ 2008 年	2008 ~ 2009 年	2009 ~ 2010 年
	症例数	4072	1526	2494
	MAE#, %	6.1	10.2	3.5

自験例, 多施設共同後方視的調査である Japanese CAS survey とも, 第 3 期 (“tailored CAS” 期) で合併症率の低減 (治療成績向上) をみとめた.

MAE: major adverse event (術後 30 日以内の脳卒中/心筋梗塞/死亡).

* 第 1 期: CAS 未承認期 (主にバルーン型 EPD である PercuSurge GuardWire [Medtronic] により CAS を施行).

** 第 2 期: 単一デバイス期 (フィルター型 EPD の Angioguard XP, open-cell ステントである Precise [ともに Cordis, Johnson & Johnson] を使用し CAS を施行).

*** 第 3 期: 複数デバイス期 (バルーン付きガイディングカテーテル, Carotid Guardwire PS [Medtronic], Filterwire EZ, Carotid Wallstent [ともに Stryker] などの認可後 = “tailored CAS” 期).

Japanese CAS survey の MAE 発生率は, 1・2 期, 2・3 期, 1・3 期間すべてで有意差あり ($p < 0.0001$).

鑽を要することが多く, 結果として脳神経外科的な疾患・治療の考え方や脳外科医の内科医に対する思いを理解できるようにもなる. 神経内科/脳卒中内科医としての診療の傍ら虚血性脳血管障害の血管内治療をおこなう者, 脳血管内治療に専従し脳動脈瘤など出血性脳血管障害にも携わる者など, JSNET 専門医である内科医の診療スタンスは様々だが, 脳卒中診療において内科・外科の連携をより円滑に, 有機的なものとできる存在となる. 急性期血行再建を担う医師数は脳神経外科医もふくめいまだ不足し社会的ニーズも高いことから, 内科を基盤とした脳血管内治療医 (interventional neurologist) のさらなる充実と脳卒中医療への貢献が望まれる.

謝辞: 本稿の執筆に当たり, 脳血管内治療を基礎から御指導いただいた筆者前任施設の虎の門病院脳神経血管内治療科部長 松丸祐司先生, 現施設で脳血管内治療を主導される山上宏脳神経内科医長, 佐藤徹脳神経外科医長, および峰松一夫副院長, 長束一行脳神経内科部長, 飯原弘二脳神経外科部長に, 深く謝意を表します. 本稿は, 筆者所属診療科部長 豊田一則の校閲を受けた.

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません.

文 献

- Mazighi M, Chandhry SA, Ribo M, et al. Impact of onset-to-reperfusion time on stroke mortality. A collaborative pooled analysis. *Circulation* 2013;127:1980-1985.
- 山上 宏. 脳卒中専門医の初期対応はいかにあるべきか. *Medicina* 2013;50:200-204.
- Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013;368:893-903.
- Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013; 368:904-913.
- Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:914-923.
- Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, et al. Stenting and endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11-23.
- Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al. 2011 ASA/ ACCF/ AHA/ AANN/ AANS/ ACR/ ASNR/ CNS/ SAIP/ SCAI/ SIR/ SNIS/ SVM/ SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on practice guidelines, and the American Stroke Association, American Association of Neuroscience Nurses, American Association of Neurological Surgeons, American College of Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of NeuroInterventional Surgery, Society for Vascular Medicine, and Society for Vascular Surgery. *Stroke* 2011;42:e464-e540.
- Carotid Stenting Trialists' Collaboration, Bonati LH, Dobson J, et al. Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2010;376:1062-1073.
- 早川幹人, 松丸祐司. [PAD の保存的治療と血行再建術] 頸動脈内科的治療 or ステント or 内膜剥離術? *内科* 2013;111:37-45.
- Miyachi S, Taki W, Sakai N, et al. Historical perspective of carotid artery stenting in Japan: analysis of 8,092 cases in the Japanese CAS Survey. *Acta Neurochir* 2012;154:2127-2137.

Abstract**How do the interventional neurologists function in the clinical setting?**Mikito Hayakawa, M.D.¹⁾¹⁾Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

Neuroendovascular therapy is a rapidly evolving clinical subspecialty because of its minimal invasiveness and novel device development. In Japan, neurosurgeons perform a substantial portion of neuroendovascular procedures, however, the number of neurologists who certified by the Japanese Society for Neuroendovascular Therapy (interventional neurologist) is gradually increasing.

Neurologists tend to deal with medical treatment in the acute stage and prevention of ischemic stroke, in addition, neuroendovascular procedures for ischemic cerebrovascular diseases performed by neurologists themselves, such as acute revascularization therapy for acute intracranial major artery occlusion or carotid artery stenting, might provide various benefits to ischemic stroke patients because of the smooth, seamless and close management from admission, to intervention, to discharge and after discharge.

Because of insufficient number of interventionists to perform emergent neurointerventional procedures in the clinical setting of acute ischemic stroke in Japan, we wish that more neurologists get interested in and receive training in the neuroendovascular therapy.

(Clin Neurol 2013;53:951–955)

Key words: interventional neurology, neuroendovasacular therapy, carotid artery stenosis, acute ischemic stroke
