

学位論文題名

Clinical Characteristics and Outcomes in  
Carotid Endarterectomy for Internal Carotid Artery Stenosis in  
Japanese Population: A 10-year Microsurgical Experience

(日本人における内頸動脈狭窄症に対する頸動脈内膜剥離術の  
臨床的特徴と長期予後：10年の顕微鏡下手術経験より)

学位論文内容の要旨

【背景と目的】 近年、増加している頸部内頸動脈狭窄症は、血行力学的脳虚血、artery-to-artery embolismなどを介して脳梗塞の原因となりうる重要な病態である。最近の欧米における多施設共同研究により、頸動脈内膜剥離術(carotid endarterectomy; CEA)が70-99%狭窄という高度の頸部内頸動脈狭窄症における脳梗塞の発症や再発を、症候性および無症候性患者において有意に抑制することが明らかとされているが、日本人における有効性を証明したエビデンスレベルの高い研究はほとんど無いのが現状である。

これらの現状をふまえて、今回、われわれは最近10年間にCEAを実施した日本人患者から症例の病態や反対側内頸動脈も含む長期予後および頸動脈内膜剥離術の有用性について検討した。また、予後不良とする危険因子について統計学的に分析した。

【対象と方法】 対象は1998年3月から2007年5月までに北海道大学病院脳神経外科と札幌麻生脳神経外科病院で施行した日本人135人、142病変のCEA施行患者である。男性125人、女性10人であった。平均年齢は69.5歳(50-83歳)。また、これに先立ち症例数が130人(男性120、女性10)の段階で反対側内頸動脈の狭窄進展についてdisease progression groupとstable groupに分けて危険因子の解析を行った。画像診断としてDSAおよび3D-CTAを用い、NASCET法に基づいて狭窄率を算定した。患者の臨床データは、脳梗塞、心筋梗塞、腎不全などの既往や動脈硬化危険因子などが手術前に詳細にカルテに記載された。脳血行動態はSPECTを用いてCBFおよびCVRを定量化して測定した。全例全身麻酔下にて顕微鏡を用いて手術を施行した。特に内膜と中膜の境界はplaqueの完全除去のため最強拡大視野のもとで注意深く剥離作業を行った。手術直後には脳虚血やhyperperfusionを同定するためにSPECTが施行された。周術期血圧は正常範囲内に保たれるように管理し、鎮静剤を持続静脈内注射した Perioperative morbidity, mortalityはCEA施行より30日以内のものとした。CEA施行後平均38.7か月間(1-111月)外来患者として通院し、6-12ヶ月毎に頸部MRAまたは3-dimensional computed tomography angiography (3DCTA)を施行された。長期予後に影響する因子をCox proportional hazard multivariate analysisを用いて分析した。

【結果】

患者の大半は危険因子を所有していた。高血圧は109人(80.7%)、糖尿病は55人(40.7%)、脂質異常は74人(54.8%)に認められた。血管event既往は脳梗塞が28人(20.7%)、冠動脈病変は35人(25.9%)に、peripheral artery diseaseは7人(5.2%)に認めら

れた。症候性患者群、無症候性患者群の間で冠動脈病変を除いては有病率に有意差は認められなかった。

90%以上の狭窄は54病変(38.0%)で認められた。両側ともに70%以上の狭窄病変であった患者は15人(11.1%)に認められた。反対側の内頸動脈閉塞は7人(5.2%)に認められた。

術前の中大脳動脈領域での cerebral blood flow および acetazolamide への血管反応性は17病変(12.0%)で正常より有意に低下していた。症候性患者群では無症候性患者群より cerebral blood flow および acetazolamide への反応性はより低下していた。

8人(5.9%)は重度の冠動脈狭窄症と内頸動脈の90%以上の重症狭窄のため CEA と coronary artery bypass を一期的に行った。Perioperative morbidity は4患者に認められ、同側脳梗塞発症が2人、hoarseness が2人であった。多臓器不全のため1人が死亡した。故に perioperative morbidity and mortality rate はそれぞれ2.8%、0.7%であった。In-hospital stroke or death rate は2.1%であった。他臓器の血管 event は周術期には認められなかった。長期 follow 中に9人(6.7%)の患者が死亡した。原因としては悪性腫瘍が6人、脳梗塞1人、肺炎1人、老衰1人であった。脳血管 event は12人(8.5%)に認められた。脳梗塞は手術側と同側で2人(1.4%)に経過中認められ、対側は5人(3.5%)、椎骨脳底動脈領域は4人(2.8%)に認められた。脳出血は1人(0.7%)に認められた。また、11人(8.2%)に他臓器における血管障害が進行した。内訳は冠動脈病変が6人、大動脈瘤が2人、腎不全が3人であった。危険因子などについて、Cox proportional hazard multivariate analysis を行ったがすべての脳梗塞や他臓器血管障害の predictor となるものは認められなかった。

経過観察期間中に反対側内頸動脈に狭窄が出現あるいは進行して70%以上の有意な狭窄を呈した症例は12例(9.2%)に認められた。CEA 後に反対側内頸動脈に有意な狭窄が出現した期間は、平均50.7ヶ月(13~103ヶ月)であった。CEA を実施した際は反対側内頸動脈の狭窄は0~50%であったが、観察中に70~90%に進行した。このうち、11例は無症候性であった。12例のうち9例で反対側にCEAを追加実施した。

#### 【考察】

高血圧、糖尿病、脂質異常症の有病率はJCASにおけるものとほぼ一致しており、北米やヨーロッパの多施設共同研究であるNASCET、ECST、ACASにおいても有病率に有意な差は認められない。一方、術前に25.9%の患者に冠動脈病変が認められ、JCASにおける30%に類似していたが、西欧では術前の冠動脈病変は33-69%に認められ、本邦ではその有病率は低いことが推測された。

CEA 施行後の adverse event は比較的少なく、surgical mortality 0.7%、morbidity 2.8%、in-hospital death or stroke rate は2.1%であった。この数値はNASCET、ECST、ACASと比較して問題なかった。Hyperperfusion が確認された患者の周術期血圧は鎮静剤や降圧剤の持続静脈内注入により厳格に正常範囲内にコントロールし、一人として hyperperfusion syndrome や脳出血に至らなかった。このことは他の報告とも一致していた。

#### 【結論】

- ・本研究は、頸部内頸動脈70-99%高度狭窄を有する135人の日本人において早期および晩期の顕微鏡下CEA効果について初めて報告したものである。
- ・本研究の症例数はさほど多くはないが、西欧諸国での研究と同様に同側の脳梗塞発症に対して極めて適切で有効な治療法であることを強く示唆している。
- ・長期的な医学的あるいは画像診断的調査は、他領域の脳梗塞あるいは他臓器の血管障害発生率の減少に重要であり、長期予後を改善する。

# 学位論文審査の要旨

主査 教授 松居喜郎  
副査 教授 石田 晋  
副査 教授 寶金清博  
副査 教授 武藏 学  
副査 教授 生駒 一憲

学位論文題名

## Clinical Characteristics and Outcomes in Carotid Endarterectomy for Internal Carotid Artery Stenosis in Japanese Population: A 10-year Microsurgical Experience

(日本人における内頸動脈狭窄症に対する頸動脈内膜剥離術の  
臨床的特徴と長期予後：10年の顕微鏡下手術経験より)

近年、増加している頸部内頸動脈狭窄症に対し、欧米における多施設共同研究により、頸動脈内膜剥離術(carotid endarterectomy; CEA)が70-99%狭窄という高度の頸部内頸動脈狭窄症における脳梗塞の発症や再発を、症候性および無症候性患者において有意に抑制することが明らかとされているが、今回、われわれが行った日本人を対象としたCEA術後の長期経過観察における研究について cohort study ではなく、retrospective study であるとの副査の指摘があり、本文に訂正を要した。(本研究は症候性群と無症候性群を対象母数の関係から群別としていないからである。)また、他に内科治療群との比較が無いため真の意味でのCEAの有効性を証明したことにはならないのではないかという指摘もあり、今後の研究課題とした。

当研究にたいする疑問として、無症候性群の患者をどう pick up していくのかという質問があったが、循環器を含む他科からの紹介や、めまい、頭痛などからMRAにて incidental に発見されたものであるとの説明があった。

術前の既往の評価法については、心筋梗塞および狭心症の定義について coronary artery bypass や coronary artery stenting の治療歴や診断されているものについてのみ既往ありと判断していたが、無症候性の心筋梗塞、狭心症に関しては pick up できておらず、潜在的に心臓疾患保有率ももっと高いものと推定された点が指摘された。また、高血圧、糖尿病、脂質異常症についても、このコントロールが良好か不良かも結果に影響したと思われる点が指摘された。この研究では多変量解析の結果、長期予後においてすべての脳梗塞や多臓器血管障害の predictor となる因子が検出されなかったが、例えばHbA1cの数値が反映されるような項目であった場合、predictor にはなりえた可能性が考えられた。

手術方法について質問があったが、当研究では手術手技は細部に至って統一されており、術者間による bias は少ないものと考えられた。

周術期評価法については、脳血流の hyperperfusion の定量的定義についての指摘があったが、現在広く普及する定量的定義は無い。

治療評価という点において、当研究では症候性、無症候性の両群を含むが、CEA 後平均 38.7 か月間の脳血管 event は 8.5% という結果で欧米の NASCET での二年間の累積卒中率 9%、内科治療群 26%、あるいは ECST の CEA 後 3 年間の虚血発症 2.8%、コントロール群 16.8% と比較して問題の無いレベルであったことを証明できたが、直接の比較が理解しがたかった。そのため、年単位の卒中発生率をおおよそ計算し、当研究は 0.65%/年、JCAS で 0.23%、NASCET で 4.5%/年(症候性のみ)、ECST で 0.9%/年(同側のみ)、ACAS で 1.02%/年(無症候性患者のみの同側の発生 + 死亡もふくむ危険率)であり、まったく同列の比較ではないものの、当研究の結果が問題ないことをよりわかりやすく示されることを確認した。

当研究の結果としては、内頸動脈狭窄症を有する患者は、反対側内頸動脈狭窄の進展に対し長期の経過観察および危険因子のコントロールが必要であること、そのほかにも、主に循環器科領域に対し、積極的に精査、周術期および長期内服、手術管理することが患者の予後を左右することが示唆されており、その重要性を世に問うものである。

この論文は、日本人に限る研究で比較的多数の症例を有した初の長期予後について詳細に検討した研究という点で高く評価され、今後、内科治療群または carotid artery stenting との比較研究などへの発展が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。