

本邦における頸動脈治療の前向き登録(JCAS 研究)

桑山 直也¹ 遠藤 俊郎¹ JCAS グループ

要 旨：JCAS は 50%以上の頸動脈狭窄症例の前向き登録試験である。53 施設より 1164 例が登録された。平均 69.8 歳，87%が男性であった。選択された治療法は，45%が血栓除去術(CAE)，34%がステント留置(CAS)，21%が内科療法であった。30 日後の major adverse events は CEA が 3.2%，CAS が 3.6% (ns)であった。746 例の追跡期間(847 日)中，再狭窄は CEA 群 10.7%，CAS 群 5.4% (p=0.016)，同側 stroke は CEA，CAS，内科群が 0.54%，0.39%，6.09% (p<0.001)であった。死亡は CEA，CAS，内科群がそれぞれ 4.8%，5.8%，10.4%であった。また 3.5%に心血管イベントが観察された。
(J Jpn Coll Angiol, 2010, 50: 723-727)

Key words: carotid artery stenosis, carotid endarterectomy, carotid artery stenting, prospective registry

目 的

頸動脈狭窄症に対する血栓内膜切除術の有効性は欧米における多くの臨床試験により証明され，高いエビデンスを持った治療法として確立されている。また，低侵襲治療として期待される頸動脈ステント留置については，現在多くの臨床試験が，やはり欧米で進行中である。一方，内科治療の分野においても，様々な抗血小板剤の開発，あるいはスタチン系薬剤によるプラークの安定化など，多くの新しい話題が提供され，「best medical treatment とは何か？」との議論が盛んである。われわれは厚生労働省の委託費事業として 2002 年より本邦における初めての前向き多施設研究：Japan Carotid Atherosclerosis Study (JCAS)を実施した。JCAS の目的は頸動脈アテローム血栓性高度狭病変の治療について全国多施設共同前向き登録試験を実施し，内科治療，内膜切除術(CEA)，頸動脈ステント留置術(CAS)の実態を調査分析することにより，本邦の症例に対する適切な治療選択，治療手技に関するガイドラインの作成を目指す点にある。特に欧米の症例とは異なる本邦の臨床病態を背景とし，内科・外科共通の認識に立てる本邦独自の CEA・CAS 治療適応の確立を最重要課題とした。なお本研究は，循環器病研究委託研究

(14 指-3)「わが国における頸動脈狭窄病変の治療の現状分析及び診療ガイドライン作成に関する研究」として，2002 年より 3 年間に渡って行われた。2005 年以降は登録された症例の追跡を行い，2007 年に研究が完了した。

研究組織

遠藤 俊郎 富山医科薬科大学医学部(主任研究者)

(以下，分担研究者，五十音順)

飯原 弘二(永田 泉) 国立循環器病センター

岡田 靖 国立九州医療センター

小川 彰 岩手医科大学医学部

小林順二郎 国立循環器病センター

坂井 信幸 神戸市立中央市民病院

滝 和郎 三重大学医学部

長東 一行 国立循環器病センター

永廣 信治 徳島大学医学部

山田 和雄 名古屋市立大学医学部

山根 冠児(島 健) 中国労災病院

吉川 公彦 奈良県立医科大学

協力研究施設

桜井 芳明(国立仙台病院)，塚原徹也(国立京都病院)，他 66 施設

¹富山大学医学部脳神経外科

2010 年 5 月 17 日受理

対象および方法

本研究における前向き多施設共同調査(prospective registry)のプロトコルを以下に示した。

- 1) 対象は 50%以上の狭窄症例。症候、無症候病変を問わない。
- 2) 研究分担者施設に協力施設を加え、1000 例の登録を目標とした。
- 3) 治療内容は、内科治療、CEA、CAS のいずれかを各施設で選択する。
- 4) 登録にあたっては、各施設の倫理委員会の承諾、および患者本人の同意を得る。
- 5) 以下の事項につき検討する。

(1)JCAS の意義(文献検索に基づく現状評価)

- ・ 欧米における RCT と治療ガイドライン
- ・ 本邦における治療現状と欧米との相違点

(2)JCAS 登録症例のデータ分析

- ・ 基礎データ：症例数、年齢、性別
- ・ 発症時データ：発症形式(無症候、TIA、minor stroke、major stroke)、mRS、全身合併症
- ・ 画像診断：狭窄率、病変長、位置(高さ)、潰瘍・石灰化、エコー所見、対側・頭蓋内病変
- ・ 治療内容と結果
全体数、狭窄率および症候／無症候群別のデータ
CEA / CAS / 内科治療
周術期管理
術後合併症(術後 1 カ月の評価)
中期予後

(3)検討のためのキーワード

- 年齢(高齢者)、性、発症様式、合併脳血管病変、全身合併症、手術タイミング、SPECT データ、施設別 case volume (CEA、CAS)

結 果

2004 年 9 月までに 1000 例を超える目標症例登録を達成した。集積データの中途分析結果を以下に示した。

<症例の背景>(Table 1)

- ・ 担研究者 12 施設に全国協力 53 施設を加えた 65 施設より、1164 例が登録された。
- ・ 男 87%、女 13%と圧倒的に男性に多く、平均年齢 69.8±

Table 1 Demography of the patients

Number of patients	1164
Mmean age (years)	69.8±7.4
Gender	M:F=997:151
Initial presentation (ratio)	
major stroke	50 (4%)
minor stroke	283 (24%)
TIA	199 (17%)
retinal stroke	66 (6%)
asymptomatic	566 (49%)
Treatment (ratio)	
CEA	529 (54%)
CAS	394 (34%)
medical	241 (21%)

M: male, F: female, TIA: transient ischemic attack, CEA: carotid endarterectomy, CAS: carotid artery stenting

7.5(52-89)歳。全身合併疾患(リスクファクター)は高血圧 65%、糖尿病 29%、冠動脈疾患 28%、閉塞性動脈硬化症(ASO)7%で、男女差はなかった。高脂血症は 28%であったが、男性 26%、女性 39%と、女性に優位であった。

・ 症例の 51%(598 例)が症候性狭窄、49%(566 例)が無症候性狭窄であった。症候性病変の内訳は一過性脳虚血発作(TIA)が 17%、minor stroke が 24%、眼虚血が 6%、major stroke 4%であった。

・ 狭窄率が 70%以上の症例が全体の 69%を占めた。病変の長さは 10-19 mm が最も多く、次いで 20-29 mm であった。狭窄病変の末梢端は頸椎 C3 レベルを中心に、C2 上端より C5 上端の範囲であり、欧米例より 1 椎体高かった。また約半数の例で、対側頸動脈に 50%以上狭窄または閉塞の所見を合併していた。エコー所見は高輝度 21%、低輝度 18%、等輝度 28%、混合輝度 33%であった。潰瘍形成が 35%に、石灰化が 28%に認められた。

・ 治療内容は、CEA 529 例(45%)、CAS 394 例(34%)、内科治療 241 例(21%)であった。症候性病変では、CEA 52%、CAS 35%、内科治療 13%の割合で、適応は多くの施設が欧米の報告(NASCET)に準じていた。一方、無症候性病変では、CEA 39%、CAS 32%、内科治療 29%であった。外科治療(CEA および CAS)の適応は 80%以上の狭窄例とする施設が多く、欧米(ACAS)よりも厳しい適応が選択されている傾向がう

Table 2 MAE at 30 days and long-term follow-up results

	CEA	CAS	Medical	Total
Initial number	529	394	241	1164
MAE at 30 day (rate)	17 (3.2%)	14 (3.5%)		
Follow-up number	373	258	115	746
Restenosis (>50%)	10.7%	5.4%*		
Ipsilateral stroke	0.54%**	0.39%#	6.09%	1.34%
Death	4.8%##	5.8%	10.4%	6.0%
Cardiovascular events	2.7%	3.9%	5.2%	3.5%

*p=0.016 (vs CEA), **p=0.0001 (vs Medical), #p=0.0006 (vs Medical), ##p=0.03 (vs Medical)
CEA: carotid endarterectomy, CAS: carotid artery stenting, MAE: major adverse event

かがわれた。

<治療成績；術後30日>(Table 2)

- ・CEA および CAS の術後治療結果について：一過性の症状変化を含む術後合併症発生は、症候性・無症候性をあわせ CEA 54 例(10.3%)、CAS 41 例(10.4%)。うち術後30日の時点で症状の残存した、いわゆる major adverse events(MAE)は CEA で 17 例(3.2%)、CAS で 14 例(3.6%)、死亡例は CEA 1 例(0.2%)、CAS 0 例であった。また内科治療2例に治療開始後1カ月以内の再発作を認めた。無症候性狭窄群での治療成績[合併症、30日のMAE]は、CEA 群で[7.3%、1.4%]、[9.8%、3.3%]であり、CEA はAHA 勧告の術者基準(無症候病変は3%以下のリスクで施行)を満たしていたが、CAS 群では基準にわずかに及ばないという結果であった。
- ・CEA 後の死亡1例は合併心疾患であった。また CEA 後の神経症状残存17例の原因は、虚血合併症8例(脳塞栓症が大半)、術後過灌流症候群6例、および脳神経麻痺3例であった。CAS 後合併症14例の原因は、術中塞栓症7例、脳内出血4例、徐脈低血圧による脳虚血1例、脳血管/冠動脈撮影手技による他部位神経脱落症状2例であった。CEA 後、1例に非致死的心筋梗塞が発生したが、CAS 群に心筋梗塞はなかった。CEA/CAS とともに、合併症の発生率は欧米の報告に比して低く良好であった。

<長期追跡結果>(Table 2)

- ・1164 症例中 746 例(64%)が 847 日 ± 422 日の追跡を受けた。746 例の内訳は CEA 群が 373 例(CEA を受けた全症例の 71%)、CAS 群が 258 例(CAS を受けた全症例の 65%)、内科群が 115 例(内科治療を受けた全症例

の 48%)であった。

- ・再狭窄(50%以上)が確認された症例は CEA 群で 10.7%、CAS 群で 5.4%(p=0.016)であった。
- ・Ipsilateral stroke については CEA 群で 2 例(0.54%、2 例とも症候性)、CAS 群で 1 例(0.39%、無症候性)、内科群では 7 例(6.09%、症候性 5 例、無症候性 2 例)に発生した。内科群は統計学的に CEA 群(p=0.0001)、CAS 群(p=0.0005)に比して有意に高率であったが、これを症候、無症候に分けて分析すると、症候性狭窄群の ipsilateral stroke は CEA、CAS、内科群がそれぞれ 1.0%、0%、12.2%(p<0.001)であったのに対し、無症候性狭窄群ではそれぞれ 0%、0.8%、2.7%であり、後者では治療法による統計学的な有意差は認められなかった。

考 察

本邦においても、頸部頸動脈分岐部のアテローム血栓に起因する脳梗塞症例が増加している。頸動脈アテローム性狭窄病変は、頸動脈分岐部から内頸動脈起部に局限するのが特徴で、病変は CEA により完全に摘出することが可能である。従って CEA は十分な血行再建と塞栓源の除去が得られる根治的治療法として認められ、特に欧米では長年の豊富な臨床実績から、その有用性、適応、手技などについて多くの検討が繰り返されてきた。1990 年代に入り、北米および欧州における複数の大規模共同研究の結果、CEA は脳梗塞再発あるいは新たな発生予防に関し、有意の差をもって内科治療よりも優れるとの結果が示され、CEA の有効性が明確なエビデンスとして再認識された。その結果をもとに AHA(American Heart Association)からは、CEA の適応に関する詳細な治療ガイドラインが示され、現在世界的に広く普及している¹⁻⁸⁾。

血管内治療による頸動脈の血行再建術(バルンによる拡張術)は1980年代後半から開始されたが、最近では頭蓋内血管への末梢塞栓症を予防しつつ、自己拡張型ステントを留置する方法(CAS)が一般的である。CASが開始された当初、大規模な無作為臨床試験(randomized clinical trial, RCT)および前向き登録研究(prospective registry)が報告され⁹⁻¹¹⁾、中でも2004年に報告されたSAPHIRE(Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy)では“ハイリスク症例においてCASはCEAに劣らない”ことが証明された。その後ARCHeR(Acculink for Revascularization of Carotids in High Risk patients)の結果を受けて米国FDAはステントを認可した(2004年8月)。これに対し2006年にはヨーロッパを中心とするRCT(SPACER¹²⁾, EVA-3S¹³⁾)が、CEAに対するCASの劣勢を報告している。しかしこれらのRCTには術者基準やCASの術式などに問題があるとする意見も出されている。本邦においてはSAPHIREの結果を受けて、2007年にPresice[®]とAngioguard[®](いずれもジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社)が厚生労働省から認可され、2008年にはCASが保険収載された(CEA高危険群において適応あり)。最近では2010年、International Carotid Stenting Study(ICSS)の中間報告(短期結果)が提出され、この時点では症候性頸動脈狭窄症においてはCEAが優位であることが報告された。これに対し2010年2月に開催されたInternational Stroke Conference 2010で、CREAST(The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial)のprimary resultsが発表された(2009年時点で未発刊)。これは無症候性/症候性狭窄をもつエニールリスクの症例を対象にした北米のRCTである。結果はCASでは周術期strokeが多く、CEAは周術期心筋梗塞が多かったが、総合的にはCEAとCASは同等であったというものであった。このように現在までにCEAとCASに関する多くの報告があるが、いまだにCASの有効性に関しては最終的な結論が出ていないのが状況である。

本邦における頸動脈血行再建術(CEA・CAS)の数は急激に増加し、いまや年間10,000件に達する勢いであるものの、欧米に比べればまだ多くはない。またこれまでのRCT研究や治療ガイドラインは、全て欧米発信のものであり、全国規模で検討された頸動脈病変治療に関する本邦独自のデータはこれまで得られていなかった。さらに本邦では、病態においても欧米例とは異なる点が多いこ

とが知られ、欧米人に対する治療指針を本邦でそのまま用いることの疑問も指摘されてきた。JCASは本邦ではじめて行われた本格的な多施設共同前向き調査であり、その成績は本邦における頸動脈治療のレベルを的確に示すものと考えられる。JCASにおける周術期のmorbidity rateがCEAで3.2%、CASで3.5%という初期結果は、欧米のRCTと比べ、遜色のない成績であると思われる。そして約3年間の追跡結果におけるipsilateral strokeの頻度がCEA/CASでは内科治療に比して有意に低いという結果は、いずれの血行再建法もstroke予防という観点からは非常に有効な治療手段であるということを示している。しかしながら、無症候性狭窄症におけるCEA・CASの有効性の実証には尚、検討を要することもJCASで得られた事実である。また、JCAS終了後に認可されたCASでは脳保護デバイスとしてフィルターが採用されており、今後はバルンを脳保護デバイスとして使用したJCASとの違いについて検証する必要がある。

文 献

- 1) North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*, 1991, **325**: 445-453.
- 2) Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA*, 1995, **273**: 1421-1428.
- 3) Moore WS, Barnett HJ, Beebe HG et al: Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from the ad hoc Committee, American Heart Association. *Stroke*, 1995, **26**: 188-201.
- 4) European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: Randomized trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet*, 1998, **351**: 1379-1387.
- 5) Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE et al: Guidelines for carotid endarterectomy: a statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation*, 1998, **97**: 501-509.
- 6) Albers GW, Hart RG, Lutsep HL et al: AHA Scientific Statement. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks: A statement from the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks, Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*, 1999, **30**: 2502-2511.

- 7) Barnett HJ, Meldrum HE, Eliasziw M, North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) collaborators: The appropriate use of carotid endarterectomy. *CMAJ*, 2002, **166**: 1169–1179.
- 8) Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA et al: Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet*, 2004, **363**: 915–924.
- 9) CARESS Stenting Committee: Carotid revascularization using Endarterectomy or Stenting Systems (CARESS): phase I clinical trial. *J Endovasc Ther*, 2001, **8**: 547–554.
- 10) Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE et al: Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy Investigators. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2004, **351**: 1493–1501.
- 11) Wholey MH, Al-Mubarek N, Wholey MH: Updated review of the global carotid artery stent registry. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2003, **60**: 259–266.
- 12) SPACE Collaborative Group, Ringleb PA, Allenberg J et al: 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 2006, **368**: 1239–1247.
- 13) Mas JL, Chatellier G, Beyssen B et al: Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med*, 2006, **355**: 1660–1671.

Japan Carotid Atherosclerosis Study

Naoya Kuwayama,¹ Shunro Endo,¹ and JCAS Group

¹Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, University of Toyama, Toyama, Japan

Key words: carotid artery stenosis, carotid endarterectomy, carotid artery stenting, prospective registry

The Japan Carotid Atherosclerosis Study (JCAS) is a prospective registry of patients with carotid artery stenosis, which was compiled from 2002 to 2006. Patients with carotid stenosis of 50% or more were enrolled in a prospective fashion from 53 centers. The patients were treated either using medical therapy (MT), carotid endarterectomy (CEA), or carotid artery stenting (CAS) according to each center's indication. The endpoint is either ipsilateral stroke, acute myocardial infarction, or death. 1164 patients were enrolled during the initial 3 years. 87% of the patients were men. The mean age was 69.8 years. 51% of the patients had a symptomatic and 49% had an asymptomatic stenosis. 45% of the patients were treated using CEA, 34% using CAS, and 21% using MT. Major adverse events at 30 days occurred in 3.2% of the CEA and 3.5% of the CAS group (ns). 746 cases were followed up for 847 days (mean). The restenosis ratio was 10.7% in the CEA and 5.4% (p=0.016) in the CAS group. In the follow-up period, ipsilateral stroke occurred in 0.54% of the CEA, 0.39% of the CAS, and 6.09% (p<0.001) of the MT group. 4.8% of the patients in the CEA, 5.8% in the CAS, and 10.4% in the MT group died. Cardiovascular events occurred in 3.5% of the 746 patients. (J Jpn Coll Angiol, 2010, **50**: 723–727)