プラーク性状に基づいた内頚動脈軽度狭窄症(50%未満)の予後と外科治療の意義

Mild but Unstable Stenosis of Internal Carotid Artery (MUSIC) Study

黒田 敏

富山大学医学部 脳神経外科

【研究の背景】

近年、食生活に代表される生活習慣の変化によってわが国における脳卒中の様相は大きく変化しているのは周知の事実 である。かつて脳卒中の代表的疾患であった脳出血の発生頻度は、塩分制限、降圧剤の普及などによって著しく減少した。 それに反して、脳梗塞の発生頻度は急速に増加している。一方、その脳梗塞の病型はラクナ梗塞、アテローム血栓性梗塞、 心原性脳梗塞の3つに大きく分類されることが多い。かつては穿通動脈と呼ばれる細動脈の閉塞によるラクナ梗塞が脳梗塞 の大部分を占めていたものの、近年では食生活の変化などの影響によってアテローム血栓性脳梗塞の頻度が増加している。 なかでも、頚部内頚動脈に狭窄を有する一過性脳虚血発作(transient ischemic attack; TIA)や脳梗塞患者は年々、増加し ているのが現状である。内頚動脈狭窄症は、内頚動脈起始部に形成されたプラーク病変に形成される血栓が塞栓源となる ほか、内頚動脈の内腔を狭小化させて脳血流量を減少させることで、TIA、脳梗塞や一過性黒内障などの虚血性眼症を招 来する。この内頚動脈狭窄症に対する血行再建術として、わが国においても頚動脈内膜剥離術(carotid endarterectomy; CEA) および頚動脈ステント留置術(carotid artery stenting; CAS)の実施件数は大幅に増加している。これまでの多施設臨 床試験の結果に基づいて、70%以上の症候性内頚動脈狭窄症に対する CEA の効果は国内外で広く認められているものの、 それ以下の狭窄症、なかでも50%未満の狭窄におけるCEA/CASの有効性は未だに確認されていないのが現状である。

的】

本研究は、軽度(50%未満)の症候性内頚動脈狭窄症の症例を対象に以下の項目を目的とする。

- 1) 症候性軽度(50%未満)内頚動脈狭窄症における発症機転を明らかとする。
- 2) 症候性軽度(50%未満)内頚動脈狭窄症における best medical treatment 不応例の頻度を明らかとする。
- 3) Best medical treatment 不応の症候性軽度(50%未満)内頚動脈狭窄症における臨床的特徴を明らかとする。
- 4) Best medical treatment 不応の症候性軽度(50%未満)内頚動脈狭窄症に対する CEA の効果を明らかとする。

【方 法】

1. 対象

本臨床試験では、同側の一過性脳虚血発作(TIA)・脳梗塞、一過性黒内障などで発症した軽度(50%未満)の症候性内 頚動脈狭窄症の症例を対象とする。

<選択対象>

以下の全てを満たす患者を本研究の対象とする

- ① 本試験への参加に同意した日に年齢が20歳以上
- ② 登録の6ヶ月以内にTIA・脳梗塞、一過性黒内障などで発症
- ③ 上記と同側に軽度(50%未満)の頚部内頚動脈狭窄を有する
- ④ 日常生活が自立している(modified Rankin scale 0~2)
- ⑤ 外来通院および経過観察が可能

⑥ 本試験の参加について患者本人から文書での同意が得られている

<除外基準>

以下の基準のいずれかを満たす患者は本研究の対象としない

- ① 重篤な合併症を有する
- ② 体内の金属などにより MRI の実施が困難
- ③ 妊婦、授乳婦または妊娠の可能性のある女性
- ④ そのほか、研究担当医師が不適格と判断した

2. 実施要項

2.1. 研究デザイン

前向き多施設共同観察研究

2.2. 医師の研究参加

参加を意図する医師が所属する病院の倫理審査委員会の承認および施設長の許可を得る必要がある。

2.3. 症例登録

担当医:病状説明を行なって文書によるインフォームド・コンセントを得る。登録票に記入して事務局に送付する

事務局:登録票より適格性を確認、その結果を担当医に伝達する(研究固有番号を付与する、例:MUSIC-000x)

担当医:適格であれば、画像を含めた登録時データを事務局に送付する(研究固有番号を使用する)

事務局:送付された登録時データを保管する

担当医:適格であった患者への治療を各施設で開始する

2.4. 経過観察

本研究への登録後、最良の内科治療を実施する。これに加えて CEA を実施するかどうかの決定は参加施設に委ねる。ただし、治療方針を決定する場合には最新の治療ガイドラインを常に参照する。いずれの治療を実施した場合も本研究期間中は十分な注意深い観察を行う。内科単独治療を実施している患者が脳梗塞などを再発した場合、内科単独治療をさらに継続するか、これに加えて CEA を実施するかは参加施設の判断に委ねる。全身麻酔を実施できないなど、特殊な病状を有する患者の場合は CAS を実施することも考慮する。

いずれの治療を行った場合も経過観察期間中は保険診療を実施し、本研究による特別な検査等は実施しない。

2.5. 内科治療

抗血小板剤の投与のほか、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常などの内科疾患があれば適切な治療を実施する。具体的な 治療目標は以下の通りとする。

- 1) 収縮期血圧 140 mmHg 未満
- 2) 拡張期血圧 90 mmHg 未満
- 3) HbA1c(NGSP 基準) 6.2%未満
- 4) LDL コレステロール 140 mg/dl 未満
- 5) 総コレステロール 240 mg/dl 未満
- 6) 禁煙
- 2.6. 外科治療

研究担当医師が必要と判断した場合は、当該患者に対して CEA を実施する。その際は、以下のガイドライン等を参考にする。別途配布する報告書を用いて手術所見、手術合併症の有無、摘出したプラーク標本の病理所見を事務局に提出する。 術後も注意深く経過観察して、脳血管イベントの有無など、術後の経過について定期的に報告する。 CEA を実施できない場合は CAS を実施することも考慮する。 ただし、近い将来、他の大規模臨床試験にて血行再建術の有効性が証明されれば、これらの症例に対する脳血行再建術の適応を再検討してプロトコールの改訂を検討するものとする。

3. 研究期間

平成 29 年 1 月 1 日~平成 33 年 12 月 31 日 登録期間:3年(登録締切:平成31年12月31日)、観察期間:2年

4. 研究スケジュール

	登録時	6ヶ月後	1年後	2年後
基本情報	\circ			
採血データ	\circ		\circ	\circ
血圧、脈拍	\circ	\circ	\circ	\circ
MRI/MRA	\circ	\circ	0	0
3D-CTAまたはDSA	0			
頚動脈エコー	Δ	Δ	Δ	Δ
転帰		0	0	0

【結 果】

2017年1月~9月の間に全国の参加施設から18例が登録された。男性15例、女性3例、39-84歳(平均73.4歳)であ った。発症形式は、TIA 1 例、脳梗塞 14 例、一過性黒内障 1 例、網膜動脈閉塞症 2 例であった。 頚動脈の狭窄率は 5~ 45% (平均 29.1%) であった。 MRI によるプラークイメージングでは、T1 高信号 16 例、TOF 高信号 2 例、潰瘍形成 2 例で あった。CEA/CAS が 10 例に実施され、保存的治療のみが 8 例に実施された。

上記の結果について、参加施設のメンバーが2017年10月12日に名古屋に参集して全体会議を開催して討議した結果、 これまで通りの方針で本研究を進めていくことが承認された。

【考 察】

近年の画像診断法の発達にともなって、内頚動脈狭窄症による TIA や脳梗塞の発生には、狭窄の程度のみならず頚動 脈プラークの性状そのものが大きく関与していることが判明しつつある。狭窄が軽度であるために保存的治療が実施された 症例の中にも、頚動脈プラークが脂質や炎症に富んでいるために不安定で、あるいは、頚動脈プラークに潰瘍形成を伴って いるために脳梗塞を再発しやすい症例が存在しているとの報告が相次いでいる 1-3)。ごく最近、欧米でも「Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability」と題した総説が発表されている4°。しかし、現状では、軽度 (50%未満)の内頚動脈狭窄症における頚動脈プラークの性状と脳梗塞再発との因果関係を科学的に解明した大規模な研 究は皆無である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

症候性軽度(50%未満)内頚動脈狭窄症を有する症例を対象として本臨床試験を実施することによって、best medical treatment 不応となる症例の臨床像、画像の特徴、CEA の効果を明らかにすることは、これまで狭窄度だけがリスク評価や治 療方針の決定に用いられてきた内頚動脈狭窄症の診断・治療の指針に新たな視点を追加する上できわめて重要かつ有意 義なものと考えている。以上より、本研究は十分な科学的根拠を有していると考えられる。

【参考・引用文献】

- 1. Kobayashi M et al. Neurol Med Chir (Tokyo) 48:211-215, 2008
- 2. Yoshida K et al. Neurosurgery 70:1143-1150, 2012

- 3. Altaf N et al. J Vasc Surg 47:337-342, 2008
- 4. Brinjikji W et al. J Neurosurg 124:27–42, 2016
- 5. 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会(編)「脳卒中治療ガイドライン2015」