

## 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士(医学)

氏名 岩崎 素之

### 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**

(日本における内頸動脈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)

【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 におけるものとはほぼ一致しており、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。