

研究種目：基盤研究 (B)  
 研究期間：2006～2008  
 課題番号：18390391  
 研究課題名 (和文) 無頸動脈狭窄症に対する内科治療と外科治療 (CEA/CAS) の無作為臨床試験  
 研究課題名 (英文)  
 Prospective Multicenter Study of Asymptomatic Carotid Artery Stenosis.  
 研究代表者  
 遠藤 俊郎 (ENDO SHUNRO)  
 富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・教授  
 研究者番号：70125269

## 研究成果の概要：

本研究は、無症候性頸動脈狭窄症に対する全国多施設・前向き登録、調査研究を行い、診療実態、治療成績の集積・分析より本邦における実態を明らかにし、あわせて本邦独自の治療ガイドラインの作成を目指すものである。研究期間中にほぼ目標症例数の登録を完了し、現在最終の分析結果を集約中である。これまでの結果では、本疾患に対する外科治療の脳卒中予防効果の重要性、内科治療を合わせた治療選択の難しさ等が明らかとなっている。最終結果を速やかにまとめ、論文発表の形で成果発表の予定である。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
2007 年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2008 年度	3,700,000	1,110,000	4,810,000
年度			
年度			
総計	10,800,000	3,240,000	14,040,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：脳血管障害学、carotid artery、sever stenosis、asymptomatic、medical treatment、CEA、CAS

## 1. 研究開始当初の背景

頸動脈高度狭窄病変の治療について、欧米では 1990 年代より外科治療の適応、術者技量の評価を含む詳細な治療ガイドラインが提示され、問題点は逐次見直し、再検討されてきた。本邦でも人口の高齢化や環境変化により、アテローム硬化性病変の増加は顕著で、本病変も年々急増している。しかし 2000 年代当初までは、本邦における頸動脈疾患に関する臨床的認識は不十分で、全国的な治療件数、成績など実態すら明らかにされていない

のが現状であった。そのような中で、我々は平成 14 年度より 3 年間にわたり循環器病研究委託事業 (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ガイドライン作成に関する研究 (JCAS)」を実施し、本邦における頸動脈病変治療の実態を、初めて明らかにしてきた。JJCAS 研究は、全国 9 施設の脳神経内科、脳卒中内科、脳神経外科、神経放射線科など複数診療科 12 名の医師が中心となった、頸動脈高度狭窄症に関する全国前向き悉皆調査研究であり、本邦にお

る外科治療（頸動脈内膜剥離術：CEA）、血管内治療（ステント留置術：CAS）、内科治療の治療内容、成績が明らかとなった。その結果のなかで、1）本邦における CEA、CAS の成績は欧米よりも優れている、2）治療対象は症候性病変、無症候性病変がほぼ半数である、3）症候性病変に対する脳卒中予防効果は、CEA/CAS が内科治療よりも明らかに優れる、4）無症候性病変においては、CEA/CAS の優位性は必ずしも明瞭ではない。などの概要が示された。

JCAS 研究遂行中も、頸動脈病変に対する CAS 治療、内科治療の進歩／変化は著しいものがあり、特に内科治療においては、新開発の抗血小板剤やスタチン製剤が 2005 年ころより広く使用されるようになり、様々な新しい臨床試験も明らかとなってきた。変化する状況を踏まえ、今回は「無症候性病変の脳卒中一次予防」に課題を絞り、研究を構築、推進した。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、無症候性頸動脈狭窄症の本邦における治療実態を明らかにし、本邦独自の治療ガイドラインの作成臨床実態を明らかにすることであった。具体的検討課題は、以下の3点とした。

(1) 新たなプロトコールにより、無症候性頸動脈狭窄症に対する全国多施設・前向き登録、調査研究を実施し、診療実態、中期成績を集積・分析する。

(2) CEA/CAS 治療群と内科治療群にわけた RCT 研究を企図する。

(3) JCAS 研究にこれまで登録された症例の長期追跡を行い、成績を集積、解析する。

## 3. 研究の方法

(1) 新しい症例登録プロトコールを作成し、これに従い全国施設より症例登録を行う。

(2) 登録症例の臨床病態、治療内容、短期（登録と1年以内）治療成績につき、集積・分析を行う。

(3) JCAS 研究登録症例の、長期治療成績を比較分析し、本邦における頸動脈狭窄病変治療に関する時代変遷につき検討する。

(4) 以上の結果を集約し、本邦において現在行われている標準的治療の概要を明らかにする。

## 4. 研究成果

今回の研究で明らかになった点、およびその成果がもたらした臨床的貢献につき概説する。なお今回の新たに登録された症例の治療成績については、現在も追跡、分析中であり、今後も独自に検討を継続する。

### (1) プロトコールの作成および症例登録

① 頸動脈狭窄 50%以上の無症候性頸動脈狭窄症例を対象とするプロトコールを作成した。（別記資料）

作成にあたっては、急速に進歩・変化する検査方法、内科治療の現状を踏まえ、頸動脈エコー検査、投与薬剤の実態を重視した。

② 研究期間中に登録された症例は、930例（男性 87%、年齢平均 72.5 歳）であった。

③ RCT 研究を企図したが、研究者間の見解が一致せず、今回の研究は「前向き多施設調査研究」として遂行された。

(2) 登録症例の臨床病態、治療内容、短期成績

① 合併疾患は高血圧が最も多く（約 70%）、高脂血症、糖尿病が夫々約 30%、心疾患の合併は約 20%に見られた。

② 内科治療において、抗血小板剤の2剤投与、スタチン製剤の併用投与例が増え、アスピリン製剤単独投与が主流であった数年前とは、明らかに治療内容が変化していた。

③ CEA/CAS 治療については、80%以上の高度狭窄例のみを治療適応とする施設が大勢を占めていた。CEA/CAS の選択については施設間で差が見られたが、CAS の治療件数は明らかに増加の傾向にある。

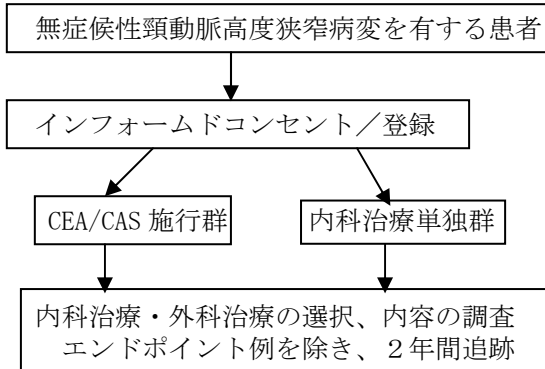
④ CEA/CAS の周術期治療成績はいずれも良好であった。いずれも死亡例はなく、脳神経系の合併症は CEA 1.5%、CAS 2.7%であった。

⑤ JCAS 研究登録症例の長期追跡では、脳卒中の発生は CEA/CAS 群 0.4%、内科治療群 2.8%であったが、両群間に統計学的な有意差は認められなかった。また追跡期間中に心疾患や悪性腫瘍などによる死亡例が約 6%あった。

(3) 臨床における貢献度、今後の課題

本研究では、登録症例の追跡、分析が終了しておらず、最終的な結果については集約できていない。しかし、我々が JCAS 研究に引き続き行ってきた今回の研究により、本邦における頸動脈狭窄症治療の指標となる様々な臨床実績が具体的な数値として示された。その結果は、本邦における治療の妥当性、特徴を示すものであり、昨今の頸動脈狭窄病変治療数の増加、成績向上に寄与できたと考えている。特に、頸動脈ステントの手技が新たに保険収載され、急速に普及していることへの貢献度は特記できる点である。これまで集積したデータについては、早急に分析、検討を行い、論文投稿を予定している。今後とも研究を展開し、本邦における本領域治療のさらなる発展に貢献したい。

(資料)  
**研究プロトコール**  
**無症候性頸動脈高度狭窄症の治療成績に関する観察研究**



目標症例数：1000 例  
登録機関：参加同意施設（予定 100 施設）  
登録期間：1 年 6 ヶ月間（2007 年 1 月 1 日～  
2008 年 6 月 30 日）  
研究終了時：最終症例登録から 2 年後

(1) 目的

無症候性頸部頸動脈高度狭窄性病変を有する患者を対象に、内科治療施行群と外科治療（CEA または CAS）併用群の 2 群において、治療薬、外科治療選択の現状を調査・分析する。合わせて、患側脳虚血発作および死亡例の発生を追跡し、短中長期成績と治療法の関連につき評価・分析する。今後の RCT 研究・治療ガイドライン作成を念頭に置く、調査観察研究である。

(2) 研究組織

代表研究者 遠藤俊郎（富山大学医学部 脳神経外科）  
研究事務局 富山大学医学部 脳神経外科  
（担当：林 央周、桑山直也）

研究分担者

内山真一郎（東京女子医科大学）、峰松一夫（国立循環器病センター）、高木 誠（済生会中央病院）、中川原譲二（中村記念病院）、岡田 靖（九州医療センター）、坂井信幸（神戸市立中央市民病院）、折笠秀樹（富山大学統計情報学）、桑山直也（富山大学）

研究協力者

飯原弘二（国立循環器病センター 脳血管外科部門）  
宇野昌明（徳島大学 脳神経外科）  
小笠原邦昭（岩手医科大学 脳神経外科）  
豊田一則（国立循環器病センター 内科脳血管部門）  
星野晴彦（慶応大学 神経内科）  
丸山 （東京女子医大 神経内科）

山上 宏（神戸市立中央市民病院 神経内科）

滝 和郎（三重大学医学部 脳神経外科）  
永田 泉（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 神経病態制御学）

田中耕太郎（富山大学医学部 神経内科）

岡田芳和（東京女子医大 脳神経外科）

寺田友昭（和歌山労災病院 脳神経外科）

(3) 対象および診断基準

2007 年 4 月 1 日以降に治療を開始し、現在も治療継続中の無症候性頸部頸動脈高度狭窄症例を対象とする。

① 無症候：6 ヶ月以内に対象頸動脈病変と同側虚血発作のない例

\* 6 ヶ月より以前の TIA, minor stroke は含む

\* MRI 所見は問わない

\* 対側内頸動脈、V B 系の虚血症候、病変の有無は問わない。

② 狭窄：

\* エコー：ECST 法で狭窄度 70% 以上 and/or PSV 200cm/sec 以上

\* DSA・3D-CTA：NASCET 法で狭窄度 60% 以上

③ 年齢：45 歳以上。男女は問わず。

④ 本研究への参加について書面による本人または代諾者の同意がある。

(4) 除外規準

① mRS 3 以上の例

② 症候性頭蓋内出血の既往、他の出血性疾患（活動性消化性潰瘍など）、出血性素因または血液凝固異常を有する患者

③ 薬剤に対して過敏性の既往を有する患者

④ うっ血性心不全またはコントロール困難な狭心症を有する患者

⑤ 血小板減少症を有する患者（同意日前 3 ヶ月以内に血小板数  $\leq 10$  万/mm<sup>3</sup>）

⑥ 肝機能障害、腎機能障害を有する患者（同意日前 3 ヶ月以内に AST(GOT) または ALT(GPT) 100IU/L 以上、血清クレアチニン  $\geq 2.0$ mg/dl）

⑦ 治療を要する悪性腫瘍等の合併、転居予定、通院困難などの理由で研究期間中の追跡が困難な患者

⑧ その他、担当医の診断により、当研究への参加が不適切と考えられる患者

(5) 登録

症例登録は、事務局/富山大学 脳神経外科教室が管理する。

<登録手順>

① プロトコール治療内容につき各施設倫理委員会の承認をえる。

② 治療開始時期

患者同意取得の後、速やかに症例登録を行う。

登録後に脳虚血発作を認めない場合、投薬内容は原則として変更せず継続投与する。ただし、エンドポイントに定められた事象が発生した場合、その時点で本プロトコル治療を中止する。

③ 研究の中止：患者の拒否、または同意の撤回、治療が原因と考えられる重篤な有害事象の発生

#### (6) 実施要項・手順

<治療選択・内容>

・内科治療・外科治療の選択、CEA/CASの選択は、施設毎に行う。

・治療薬については、抗血小板剤・スタチン製剤など特に制限しない。

・一般的に推奨されているガイドラインに従って高血圧、高脂血症、糖尿病を含む心血管危険因子のコントロールを行なうこととし、使用薬剤の種類は問わない。また、運動療法と食事療法についても制限を設けない。

・併用禁止薬：特に制限を設けない。

<追跡>

全症例について2年間追跡後、研究終了時の評価を行う。

<観察・検査・報告項目>

① ベースラインデータ収集項目

\*年齢、性別、身長・体重

\*既往症

冠動脈疾患：無、有（医療機関にて狭心症または心筋梗塞と診断されたもの）

高血圧：無、有（過去3ヶ月以内のいずれか診察時に収縮期血圧140mmHg、拡張期血圧90mmHg以上、または、高血圧治療を目的として高血圧薬投与中）

糖尿病：無、有（過去3ヶ月以内の空腹時血糖 $\geq 126\text{mg/dl}$  または随時血糖 $\geq 200\text{mg/dl}$ 、75gOGTTで2時間後の血糖値 $\geq 200\text{mg/dl}$ 、血糖降下薬投与中、以前に医療機関で糖尿病と診断された、これらのいずれかを満たすもの）

高脂血症：無、有（過去3ヶ月以内の血液検査にて総コレステロール値 $220\text{mg/dl}$ 以上、または、高脂血症改善薬投与中）

喫煙習慣：無（非喫煙者または喫煙中止者）、有（1本/日以上現喫煙者）

日常生活自立度 Modified Rankin Scale

② 項血小板剤・スタチン

\*抗血小板剤：無、有（投与量/日）

アスピリン（ ）、シロスタゾール（ ）

クロピドグレル（ ）、チクロピジン（ ）、その他（ ）

\*スタチン：無、有（投与薬剤名・投与量/日）

③ 抗血小板剤・スタチン、以外の服用薬剤

高血圧薬：無、Ca拮抗薬、ACE-I、ARB、 $\beta$ 遮断薬、高血圧利尿薬、その他

糖尿病治療薬：無、SU剤、インスリン抵抗

性改善薬、インスリン、 $\alpha$ グル コシダーゼ阻害薬、その他

④ 血液検査（登録前3ヶ月から登録後1ヶ月以内）不要？

ヘマトクリット (Hct)、WBC、血小板 (Plt)、AST、ALT、Na、K、Cr、総コレステロール (T.Chol)、HDL-C、FBS

⑤ 一般検査（登録時）

血圧 / 脈拍

心電図：正常範囲内、異常有り（内容）

胸部XP：正常範囲内、異常有り（内容）

<追跡データ収集項目追跡状況：追跡中、追跡不能（最終確認日）>

\*イベント / 重篤な有害事象報告

死亡の場合

死亡日

死亡理由：脳卒中死、脳卒中以外の血管死、血管死以外の死亡

死亡理由の根拠

死亡以外の心血管事故の場合

発生日

内容：虚血性脳卒中（TIAを含めない）、出血性脳卒中、心筋梗塞、その他の血管事故・虚血性脳卒中の場合

発症病型：アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞、原因不明または分類不能の脳梗塞

頭部MRI：

責任病巣の大きさ：小（1.5cm未満）、中（小と大の中間）、大「脳葉の半分以上」

病巣部位：評価対象狭窄性病変の血管領域、それ以外の領域（部位）

頭部MRA：評価対象狭窄性病変の程度：正常、軽度、中等度、高度、閉塞

・出血性脳卒中の場合

死亡 / 心血管事故以外の重篤な有害事象として報告する。

・心筋梗塞の場合

診断根拠：異常Q波、非定型的胸部症状、定型的胸部症状、虚血性心電図変化、逸脱酵素の上昇、剖検所見

(7) 追跡

主要エンドポイント

・脳・心血管事故（虚血性脳卒中、心筋梗塞、その他血管事故）

・死亡（脳卒中、脳卒中以外の血管死、血管死以外の死亡）

副次エンドポイント

・観察期間中の、頸動脈狭窄性病変の高度進展

・重篤な有害事象の発生

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計9件)

- ① 遠藤俊郎、頸動脈アテロームプラーク病変の形態・組織所見の特徴と内膜剥離術：CEAの意義、ブレインレスキュー、18、3-6、2008、査読無
- ② 遠藤俊郎、頸動脈狭窄症をどう扱うか？-CEAの立場から-、Clinical Neuroscience、26(8)、924-925、2008、査読有
- ③ 林央周、堀恵美子、秋岡直樹、松村内久、栗本昌紀、桑山直也、遠藤俊郎、高位頸動脈狭窄病変に対する頸動脈血栓内膜剥離術の問題点と手術手技、脳卒中の外科、36、163-167、2008、査読有
- ④ 遠藤俊郎、症候性頸動脈狭窄病変に対するCEAとCASの治療成績、分子脳血管病、6(3)、93-96、2007、査読有
- ⑤ 林央周、遠藤俊郎、頸動脈内膜剥離術の実際、Clinical Neuroscience、25(6)、695-697、2007、査読有
- ⑥ 遠藤俊郎、虚血性脳血管障害の外科的治療(血管内手術を含む)、今日の治療指針2006年版、639-640、2006、査読有
- ⑦ 遠藤俊郎、EBMに基づく頸動脈高度狭窄病変の外科治療、臨床と研究、83(12)、93-98、2006、査読有
- ⑧ Tsumura K., Kuwayama N., Iwai R., Kanbayashi T., Sato H., Kubo M., Endo S., Endovascular treatment of urgent carotid occlusion. Interventional Neuroradiology, 12(1), 233-240, 2006, 査読有
- ⑨ Asahi T., Uwano T., Eifuku S., Tamura R., Endo S., Ono T., Nishijo H. Neuronal responses to a delayed-response delayed-reward go/no go task in the monkey posterior insular cortex. Neuroscience, 143, 627-639, 2006, 査読有

[学会発表] (計3件)

- ① 遠藤俊郎、無症候性頸動脈狭窄症の外科的治療：適応と戦略、第7回日本頸部脳血管内治療学会、2008年6月13日、長崎
- ② 遠藤俊郎、脳血管障害の外科治療 Update 「頸動脈狭窄とCEA」、第11回日本病院脳神経外科学会、2008年7月19日、札幌
- ③ 遠藤俊郎、頸部頸動脈高度狭窄症に対するCEA/CAS治療の現状：JCAS研究より、社団法人日本脳神経外科学会第67回学術総会、2008年10月1日、盛岡

[図書] (計1件)

- ① 遠藤俊郎、診療と治療社、必携 脳卒中ハンドブック、271-277、2008

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

遠藤 俊郎 (ENDO SHUNRO)

富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・教授

研究者番号：70125269

### (2) 研究分担者

桑山 直也 (KUWAYAMA NAOYA)

富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・准教授

研究者番号：30178157

林 央周 (HAYASHI NAKAMASA)

富山大学・附属病院・講師

研究者番号：50283073

栗本 昌紀 (KURIMOTO MASANORI)

富山大学・附属病院・講師

研究者番号：10161770

久保 道也 (KUBO MICHIIYA)

済生会富山病院

研究者番号：10234486