

無症候性頸動脈狭窄症に対して 最適な治療は何か？

Carotid endarterectomy or stenting or best medical treatment alone
for moderate-to-severe asymptomatic carotid artery stenosis

Lancet Neurol 2022; 21: 877–88


東京医科歯科大学 総合診療科

作成：田渕 司

監修：山田 徹

症例 65歳男性

ある日の内科外来において、動脈硬化リスクの高い患者に頸動脈エコーを行い、
頸動脈の狭窄が判明した。



症状は
ありません。

手術はしたく
ないですが…

頸の動脈が狭く
なっています。

何か症状は
ありますか？

症例 65歳男性

外来で偶発的に発見された頸動脈狭窄の場合、多くの患者は無症候性である。脳梗塞のリスクになることは何となく知っていたが、今回のような場合、経過観察のみでいいのか、また治療介入が必要な場合、内服やステント、内膜剥離術などのどれが有効なのか迷ってしまった。

今回は無症候性頸動脈狭窄の治療方針について調べることにした。

Clinical Question :

無症候性頸動脈狭窄症に対して最適な治療は何か？

EBMの実践 5 Steps

- Step 1 疑問の定式化 (PICO)
- Step 2 論文の検索
- Step 3 論文の批判的吟味
- Step 4 症例の適応
- Step 5 Step 1-4の見直し

EBMの実践 5 Steps

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例の適応

Step 5 Step 1-4の見直し

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

P : 無症候性頸動脈狭窄

I : 薬物治療と外科的治療

C : 薬物治療単独

O : 脳卒中のリスクはあがるか

EBMの実践 5 Steps

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例の適応

Step 5 Step 1-4の見直し

Step 2 論文の検索

Pubmedで下記のように検索した（5年以内）

Carotid endarterectomy or stenting* [Title]

AND best medical treatment alone* [Title]

AND asymptomatic carotid artery stenosis*

2件の論文がヒットし、新しい方のランダム化比較試験の論文を
読むことにした

Step 2 論文の検索

Articles

Lancet Neurol. 2022;21:877-888.



Carotid endarterectomy or stenting or best medical treatment alone for moderate-to-severe asymptomatic carotid artery stenosis: 5-year results of a multicentre, randomised controlled trial

*Tilman Reiff, Hans-Henning Eckstein, Ulrich Mansmann, Olav Jansen, Gustav Fraedrich, Harald Mudra, Dittmar Böckler, Michael Böhm, E Sebastian Debus, Jens Fiehler, Klaus Mathias, Erich B Ringelstein, Jürg Schmidli, Robert Stingele, Ralf Zahn, Thomas Zeller, Wolf-Dirk Niesen, Kristian Barlinn, Andreas Binder, Jörg Glahn, Werner Hacke, Peter Arthur Ringleb, for the SPACE-2 Investigators**

EBMの実践 5 Steps

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例の適応

Step 5 Step 1-4の見直し

論文の背景

- ・ 無症候性頸動脈狭窄症は**脳虚血イベントのリスクを増加**させる。

Neuroepidemiology. 2013;40(1):36-41.

- ・ 約2-30年前、60~99%の無症候性頸動脈狭窄を有する患者において、**頸動脈内膜剥離術（CEA）が最良の内科的治療（BMT）単独と比較して有用**であることが証明された。

N Engl J Med. 1993 Jan 28;328(4):221-7.

JAMA. 1995 May 10;273(18):1421-8.

Lancet. 2004 Jul 31;364(9432):416.

論文の背景

- 5221人を対象とした2020年の研究では、50%以上の狭窄のある無症候性頸動脈狭窄の患者で、**BMT単独とCEAの5年間の脳卒中リスクの差はわずか2~3%**であった。

JAMA Neurol 2020;77:1110-21.

- ガイドラインは**過去の古いエビデンス**に基づき、**脳卒中リスクが高い患者に対して、60%以上の無症候性頸動脈狭窄に対する侵襲的治療の追加を推奨**している。

Eur Stroke J. 2021 Jun;6(2):I-XLVII.

Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018 Jan;55(1):3-81.

この研究の目的

無症候性頸動脈狭窄症を有する患者に対して

BMT vs **CEA + BMT** vs **CAS + BMT**

を直接比較すること。

BMT: Best Medical Therapy	最適な内科的治療
CEA: Carotid Endarterectomy	頸動脈内膜剥離術
CAS: Carotid Artery Stenting	頸動脈ステント留置術

論文のPICO

研究デザイン：ランダム化比較試験（多施設・オープンラベル）

P：無症候性頸動脈狭窄症の患者

I：薬物療法にCEA or CASを追加した群

C：薬物療法単独で治療した群

O：30日以内の原因によらない脳卒中の発症 or 死亡

追跡期間5年以内の同側の虚血性脳卒中の累積発生率

論文のPatient

Inclusion criteria

- 期間：2009年7月～2019年12月
- 施設：オーストリア、ドイツ、スイスの36の医療機関
- 対象年齢：50～85歳
- 頸動脈狭窄の程度 超音波検査で評価
無症候性かつ遠位総頸動脈 or 頭蓋外内頸動脈の狭窄が
ECST基準： $\geq 70\%$ or NASCET基準 50～99%

論文のPatient

Exclusion criteria

- 動脈硬化性でない狭窄、放射線治療後の狭窄
- CEAまたはCASの既往がある
- 頭蓋内または胸郭内にさらに高グレードの狭窄がある
- 過去90日以内の頭蓋内出血
- 既知の頭蓋内血管腫または動脈瘤がある
- ヘパリン、アスピリン、クロピドグレルまたは造影剤が禁忌である
- 平均余命が5年未満、最近の悪性腫瘍の既往
- 8週間以内に大手術を予定されている

論文のPrimary Outcome

有効性のPrimary outcome

- ・ CEA・CAS・BMTにランダム化された後の以下の累積発症率
30日以内の脳卒中 or 全死亡
or 追跡期間5年以内の同側の虚血性脳卒中

安全性のPrimary outcome

- ・ CEA or CAS施行後30日以内の脳卒中または全死亡

倫理的配慮

ハイデルベルク大学の倫理委員会および各参加施設の倫理委員会によって承認を受けている

研究デザイン

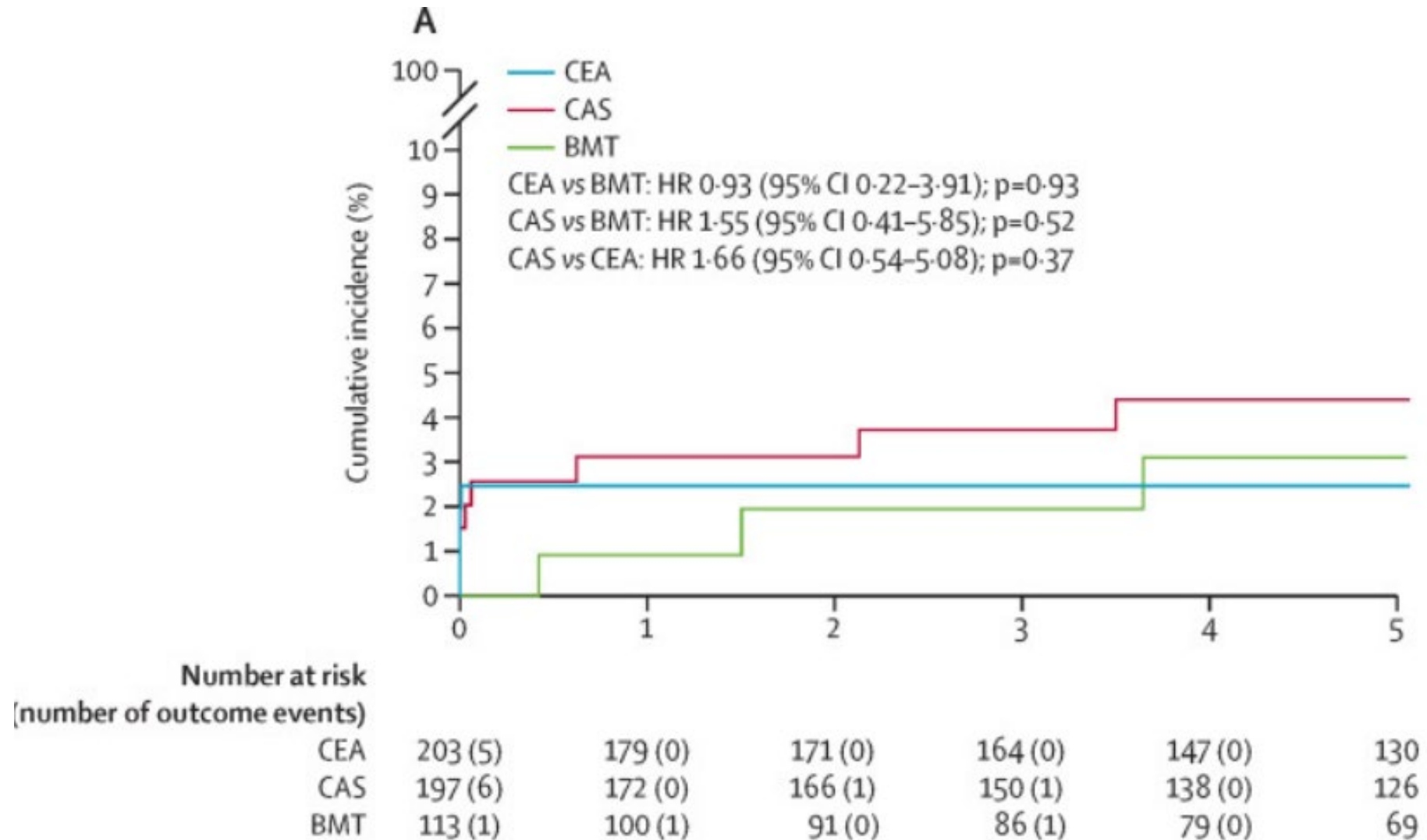
ランダム化比較試験である

	コホート研究	ランダム化比較試験
研究対象患者	多様な患者	厳選された患者
介入の割付	医療者または患者が決定	ランダム
結果	介入後に決定することも可能 まれなイベントも対象にできる	介入前に決定
観察期間	多くは遡及研究 長期観察も可能	短期間のことが多い
解析	交絡因子の対処のため多変量 解析が必要になることが多い	比較的シンプル

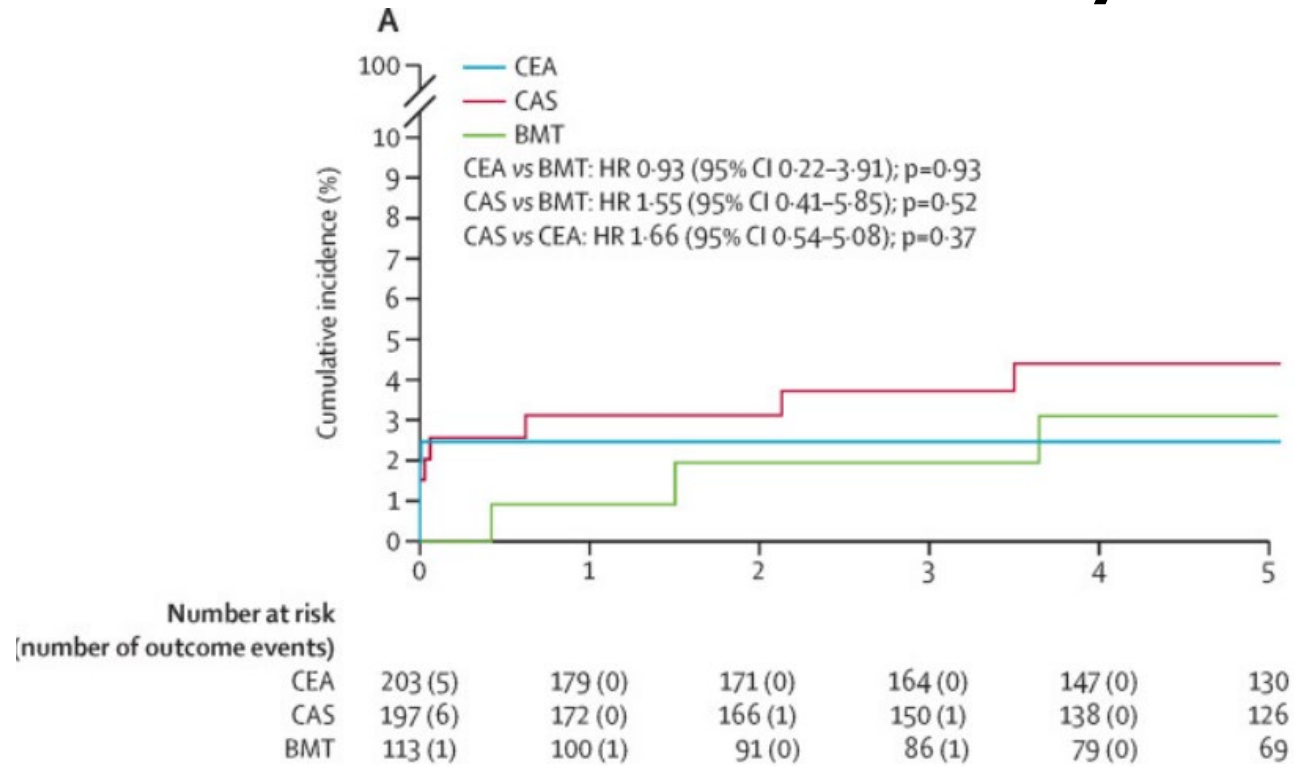
結果

有効性のPrimary outcome

30日以内の脳梗塞 or 全死亡 or 同側の虚血性脳卒中の5年以内の累積発生率



有効性のPrimary outcome



3群間で有意差なし

	比較	ハザード比	95%CI	有意差
CEA+BMT群	BMT群	0.93	0.22-3.91	なし
CAS+BMT群	BMT群	1.55	0.41-5.85	なし
CAS+BMT群	CEA+BMT群	1.66	0.54-5.08	なし

安全性のPrimary outcome

Outcome events in the first 30 days

Table S1: univariate analysis of endpoint event rates (95% confidence interval) within 30 days; n=513

	CEA (n=203)	CAS (n=197)	BMT (n=113)	p
Secondary endpoint events				
Any ischaemic stroke [□]	5 (2.5%; 0.8–5.7)	5 (2.5%; 0.8–5.8)	0 (0.0%; 0.0–3.2)	0.240 [†]
Any haemorrhagic stroke	0 (0.0%; 0.0–1.8)	0 (0.0%; 0.0–1.9)	0 (0.0%; 0.0–3.2)	-
Ipsilateral ischaemic stroke [□]	4 (2.0%; 0.5–5.0)	5 (2.5%; 0.8–5.8)	0 (0.0%; 0.0–3.2)	0.238 [†]
Any disabling stroke ^a	1 (0.5%; 0.0–2.7)	1 (0.5%; 0.0–2.8)	0 (0.0%; 0.0–3.2)	1.000 [†]
Ipsilateral disabling stroke ^a	0 (0.0%; 0.0–1.8)	1 (0.5%; 0.0–2.8)	0 (0.0%; 0.0–3.2)	0.604 [†]
Any death [□]	0 (0.0%; 0.0–1.8)	0 (0.0%; 0.0–1.9)	0 (0.0%; 0.0–3.2)	-
Myocardial infarction [□]	0 (0.0%; 0.0–1.8)	0 (0.0%; 0.0–1.9)	0 (0.0%; 0.0–3.2)	-
Any stroke, death or myocardial infarction	5 (2.5%; 0.8–5.7)	5 (2.5%; 0.8–5.8)	0 (0.0%; 0.0–3.2)	0.240 [†]
Any disabling stroke ^a and death	1 (0.5%; 0.0–2.7)	1 (0.5%; 0.0–2.8)	0 (0.0%; 0.0–3.2)	1.000 [†]
Myocardial infarction in CEA/CAS	0 (0.0%; 0.0–1.8)	0 (0.0%; 0.0–1.9)	-	-
Technical failure of intervention	0 (0.0%; 0.0–1.8)	4 (2.0%; 0.6–5.1)	-	0.058 [†]
Safety endpoint [□]				
Any stroke or any death ^b	5 (2.5%; 1.2–4.5)	5 (2.5%; 1.2–4.7)	-	0.962 [◇]

- CEA or CAS施行後30日以内の脳卒中または全死亡に
有意差はなかった

ランダム化比較試験チェックリスト

1. 患者の割り振りはランダム化されているか？
2. 隠蔽化、盲検化されているか？
3. 患者背景は両群で等しいか？
4. サンプルサイズは十分か？
5. 追跡率・追跡期間は予測通りか？
6. 患者は割り付けられた集団で解析されたか？

1. 患者の割り振りはランダム化されているか？

されている

- 研究デザイン：ランダム化比較試験
- オーストリア、ドイツ、スイスの36施設
- 2つの試験（CEA + BMT vs BMT、CAS + BMT vs BMT）
とも1：1となった

2. 隠蔽化、盲検化されているか？

- 治療の性質上、本研究はオープンなデザインであり、臨床医と参加者は割り当てを認識していたため、**隠蔽化されていなかった**
- BMTに対して試験する介入療法は、無作為化前に担当医と患者によって選択された。**盲検化はされておらず**、医師・患者は割り付けを認識していた

3. 患者背景は両群で等しいか？

既知の予後因子は群間で似ていたか？

	CEA (n=203)	CAS (n=197)	BMT (n=113)
Age, years	70 (64-75)	70 (63-75)	68 (64-74)
Sex			
Male	151 (74%)	143 (73%)	87 (77%)
Female	52 (26%)	54 (27%)	26 (23%)
Hypertension	180 (89%)	177 (90%)	102 (90%)
Coronary heart disease	70 (34%)	72 (37%)	40 (35%)
Hypercholesterolaemia	158 (78%)	158 (80%)	91 (81%)
Current smoker	45 (22%)	31 (16%)	24 (21%)
Diabetes	52 (26%)	59 (30%)	40 (35%)
Systolic blood pressure, mm Hg	147 (131-160)	145 (130-162)	150 (133-160)
Diastolic blood pressure, mm Hg	80 (72-88)	80 (74-90)	80 (75-89)
Cholesterol, mmol/L	4.69 (3.96-5.41)	4.49 (3.94-5.18)	4.39 (3.79-4.99)
LDL cholesterol, mmol/L	2.72 (2.1-3.37)	2.55 (2.07-3.26)	2.51 (2.07-3.03)
Triglycerides, mmol/L	1.49 (1.12-2.08)	1.47 (1.05-2.1)	1.37 (1.04-2.06)
Glucose, mmol/L	5.74 (5.11-6.72)	5.77 (5.16-6.94)	5.77 (5.11-6.61)
HbA _{1c} , mmol/mol	42.08 (38.8-46.99)	42.08 (38.8-48.63)	40.98 (37.16-50.27)

統計学的な検討はされていないが、各値を見る限り大きな差はなさそう

3. 患者背景は両群で等しいか？

既知の予後因子は群間で似ていたか？

Randomised stenosis on left side	105 (52%)	105 (53%)	49 (43%)
Grade of randomised stenosis*	80 (75-85)	80 (75-85)	80 (75-85)
70-79%†	80 (39%)	71 (36%)	41 (36%)
80-89%‡	77 (38%)	84 (43%)	48 (43%)
90-99%§	46 (23%)	42 (21%)	24 (21%)
Plaque echogenicity of randomised stenosis			
Echolucent	64 (32%)	64 (32%)	29 (26%)
Echogenic	123 (61%)	122 (62%)	76 (67%)
Grade of contralateral stenosis*	20 (0-50)	30 (0-60)	10 (0-55)
Contralateral occlusion	3 (1%)	12 (6%)	3 (3%)
Previous ipsilateral symptoms occurring more than 180 days ago	16 (8%)	8 (4%)	5 (4%)
Time from randomisation to intervention, days	14 (8-21)	14 (8-21)	NA

統計学的な検討はされていないが、各値を見る限り大きな差はなさそう

4. サンプルサイズは十分か？

予定のサンプルサイズに到達していない

サンプルサイズの計算

CEA or CASがBMTより優れているための検定（優位性検定：検出力90%として）

- ・ CAS or CEA & BMTグループ：1080人
 - ・ BMT単独グループ：540人
- 合計：2700人

CASがCEAに対して非劣性を示す検定（非劣性検定）

（両側 α :5%、非劣性マージン2.5%、検出力80%、3%脱落として）

- ・ CAS or CER & BMTグループ：1550人
 - ・ BMT単独グループ：540人
- 合計：3640人の患者が必要

5. 追跡率・追跡期間は予測通りか？

- ・ 追跡期間中央値は59-9ヵ月（IQR 46-6-60-0）であった。
- ・ 5年後の追跡率

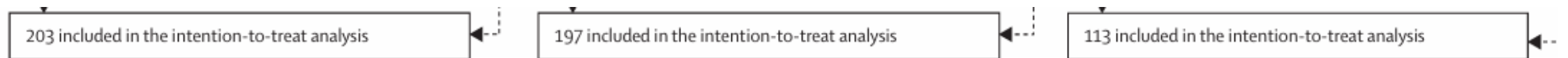
	CEA + BMT	CAS + BMT	BMT
割り付け時の症例数	203	197	113
結果の症例数	133	131	70
追跡率	0.655	0.664	0.619

- ・ **追跡率は十分とは言えなかったが、5年間という期間を考えると、ある程度許容範囲かもしれない。**

6. 患者は割り付けられた集団で解析されたか？

- ITT解析を行われた

The primary analysis was by intention-to-treat, which included all randomly assigned patients, and a per-protocol analysis was done by therapy received, in which patients who had serious protocol violations were excluded. At the time of the change in study



Limitation

- 登録が早期に打ち切られたため、**サンプル数が少なかった。**
- NASCET基準に従って50～69%の狭窄を有する患者の37%が登録されていた。これらの患者は通常、CEAまたはCASによる治療を受けない。
- 実際の患者層と比べるとリスクの低い患者群が選ばれていた可能性がある。

EBMの実践 5 Steps

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例の適応

Step 5 Step 1-4の見直し

研究患者と自分の患者との相違

- 当該症例はInclusion criteriaに該当した
- Exclusion criteriaに該当はなく、研究患者との相違はない

本研究結果を適応してもよい

患者にとって重要なアウトカムは全て考慮されたか

脳卒中、全死亡といった

患者の予後に影響をもたらす重要なアウトカム
は考慮されている

見込まれる治療の利益は考えられる害やコストに見合うか

BMT単独での治療は外科的治療の併用と比較して
医療費の面で優れており、身体への負担も少ない
ため、**患者にとって十分な利益をもたらす**

本研究の臨床への一般的適応

- BMT単独での治療は無症候性頸動脈狭窄症患者の脳卒中予防に有効であることが示された
- CEA + BMT or CAS + BMTは、BMT単独と比較して無症候性頸動脈狭窄症の治療における優越性を示すことはできなかった
- サンプル数が少ないため、データの解釈には注意が必要である

EBMの実践 5 Steps

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例の適応

Step 5 Step 1-4の見直し

Step 5 Step 1-4の見直し

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

無症候性頸動脈狭窄症の患者で、薬物療法にCEA or CASを追加した群は薬物療法のための群と比較して、脳卒中の発症 or 死亡は減少するか

Step 2 論文の検索

PubMedでMeSH Termを使用し検索した

Step 3 論文の批判的吟味

ランダム化比較試験であるが、患者数は少ない。結果の解釈には注意が必要

Step 4 症例の適応

動脈硬化リスクや患者の意向も考慮し、抗血小板薬を導入する方針とした

まとめ

無症候性頸動脈狭窄症患者の脳卒中予防においては、
薬物治療のみでも有効であると示された。