

12. 頸動脈ステント治療のランダム化比較試験： SAPPHIRE, EVA-3S, SPACE

小宮山雅樹, 石黒 友也

大阪市立総合医療センター 脳神経外科

はじめに

頸部頸動脈狭窄症に対する内科的治療 (best medical treatment: BMT) と外科的治療のランダム化比較試験 randomized controlled trial (RCT) により, 内膜剝離術 (carotid endarterectomy: CEA) の内科的治療に対する優位性が証明された. 頸動脈ステント治療 (carotid artery stenting: CAS) の頸部頸動脈狭窄症に対する有効性もその非侵襲性から期待されている. BMT と CAS を比較した RCT はないが, CAS と CEA を比較した 3 つの RCT が最近報告された^{3,6,7)}. しかし, その結論がまったく異なっていたため, CAS と CEA を行う側にそれぞれに混乱が生じている. これら 3 試験は, CAS と CEA という治療方法そのものの比較試験ではなく, 決められた条件下での両者の比較試験であり, その違いを検証してみる.

1. CAS のランダム化比較試験

現在進行中の試験を含め CAS と CEA を比較した RCT は, 同じ時期に始まり進行していった. Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy (SAPPHIRE)⁷⁾ は, 2000 年 4 月から 2002 年 7 月まで, Endarterectomy versus Stenting in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S)³⁾ は, 2000 年 11 月から 2005 年 9 月まで, Stent-supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery versus Endarterectomy (SPACE)⁶⁾ は, 2001 年 3 月から 2006 年 2 月までが登録期間

であった. それぞれの登録患者数は, 334, 527, 1,200 人であり, SAPPHIRE は登録数の減少が理由で, EVA-3S は試験自身の安全性に問題が出たこと (CAS 群の高い合併症率) と試験の目標に達する可能性が低くなったことが理由で, SPACE は資金不足と予定よりの登録数が増加したことが理由で, それぞれ試験を終了している. また通常のリスク患者 (average-risk patient) を対象に北米で行われている Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST) は, 2000 年 12 月から, ヨーロッパで行われている International Carotid Stenting Study (ICSS) は 2001 年 5 月から登録が開始され, 現在も進行中である²⁾.

SAPPHIRE, EVA-3S, SPACE は, ランダム化比較試験であり, CAS の CEA に対する非優位性 non-inferiority を証明しようとする試験である. その非優位性の証明のために, 2.0-3.0% の非優位性の境界 margin of non-inferiority が試験開始前に設定されている (SAPPHIRE: 3.0%, EVA-3S: 2.0%, SPACE: 2.5%) (Table 1).

これらの比較試験の結果を評価・比較する場合には, 以下の項目に注意をする必要がある.

1. 対象患者は症候性か, 無症候性か.
2. 高度狭窄病変 (severe stenosis) か, 中程度狭窄病変 (moderate stenosis) か.
3. embolic protection device を使用しているか, その使用を推奨しているか.
4. 術者の CAS/CEA への習熟度 (治療技量), つまり試験への参加資格.
5. high-risk 患者を対象としているか, average-

risk 患者を対象としているか。

6. 試験のスポンサーは誰か、企業か、公的なファンドか。

ここでいう high-risk というのは、CEA を行うときの risk であり、脳卒中に対する high-risk ではない。逆に症候性患者が対象の EVA-3S と SPACE は、無症候性患者が多い SAPPHIRE と比較して surgical average-risk 患者が対象であるが、それは stroke high-risk 患者が対象であるといえる。こ

れらを考慮せずに結果のみを比較することは不可能であり、短絡的な結果の引用は無意味である。

2. SAPPHIRE trial

最初の報告された RCT であり、surgical high-risk 患者 334 人を対象とした。NASCET 基準で症候性患者は 50% 以上、無症候性患者は 80% 以上の狭窄病変を対象とし、少なくとも 1 つの surgical risk を持つ患者を対象とした。1 企業 (Cordis) によ

Table 1 Comparison of 3 randomized controlled trials (SAPPHIRE, EVA-3S, and SPACE)

	SAPPHIRE		EVA-3S		SPACE	
trial type	non-inferiority		non-inferiority		non-inferiority	
margins of non-inferiority	3.0%		2.0%		2.5%	
funding source	commercial		national		national, partially commercial	
number intended	ns		900		1,900	
number randomized	334		527		1,200	
high risk for CEA	yes		not required		not required	
exclusion criteria	low risk for CEA		restenosis after CEA unstable angina		restenosis after CEA	
stenosis	Sx, >50% Asx, >80%		>60%		>50%	
symptomatic	29%		100%, <120 days		100%, <180 days	
stent used	Smart or Precise (Cordis)		any of 5 stents		any of 3 stents	
protection device	1 system: Angioguard (Cordis)		any of 7 systems		any of 5 systems	
	96%		92%		27%	
dual antiplatelet therapy	yes		83% before CAS 85% after CAS		yes	
30-days outcomes	CAS	CEA	CAS	CEA	CAS	CEA
number of patients	167	167	261	259	599	584
any stroke	3.6%	3.1%	8.8%	2.7%	7.5%	6.2%
major ipsilateral stroke	0.6%	1.2%	ns	ns	4.0%	2.9%
myocardial infarction	2.4%	6.1%	0.4%	0.8%	ns	ns
death	1.2%	2.5%	0.8%	1.2%	0.7%	0.9%
death/ipsilateral stroke	4.2%	4.3%	ns	ns	6.8%	6.3%
death/any stroke	4.8*%	9.8*%	9.6%	3.9%	7.7%	6.5%
death/major stroke	2.4%	4.3%	3.4%	1.5%	4.7**%	3.8**%
cranial nerve palsy	0%	4.9%	1.1%	7.7%	ns	ns
primary end-point	12.2*%	20.1*%	9.6%	3.9%	6.8%	6.3%
	16.8*% (Sx)	16.5*% (Sx)				
	9.9*% (Asx)	21.5*% (Asx)				
non-inferiority of CAS over CEA	proved		CAS is inferior to CEA		not proved	

In SAPPHIRE, * indicates to include myocardial infarction, and primary end-point and cranial nerve palsy are 1-year outcome. In SPACE, ** indicates the results of death and ipsilateral major stroke. Asx: asymptomatic patients, Sx: symptomatic patients

る試験であり、北米を中心とした 29 施設が参加した。

他の試験と同様に神経内科医、血管外科医または脳神経外科医、血管内治療医がチームを作り治療にあたった。外科医と血管内治療医は、周術期の合併症が 6% 以下であることが必要であり、外科医は年間 30 例の CEA (平均 15-100 例)、血管内治療医は CAS の経験数が 64 例以上 (平均 20-700 例) を必要条件とした。

患者年齢は 18 歳以上とし、以下の surgical risk (stroke-risk ではない)、つまり CEA の除外項目を持つことを条件とした：うっ血性心不全、心臓手術を必要とする心疾患、最近の心筋梗塞、不安定狭心症、重症肺疾患、反対側の頸動脈閉塞、反対側の喉頭神経麻痺、頸部の悪性腫瘍に対する根治的外科的治療や放射線治療の既往、CEA 後の再狭窄、80 歳以上の年齢、他。

診断は、超音波エコーで行い、血管撮影 (DSA) は行わない。CEA による治療患者は、DSA を受けることはなく、DSA そのものによる risk を避けた。CEA は通常の外科的手技を使い、aspirin 81-325 mg/日を少なくとも 72 時間前からの周術期と術後ずっと投与した。CAS 患者には同量の aspirin と clopidogrel 75 mg/日を治療 24 時間前から術後 2~4 週間投与した。術中は必ず heparin 化され、activated partial thromboplastin time (APTT) で 250-300 秒になるように投与された。Stent は Smart または Precise stent (Cordis)、protection device は、Angioguard または Angioguard XP (Cordis) を使用した。後述の EVA-3S と SPACE と比較して、SAPPHIRE は、CAS の経験数が多く技量の高い interventionalist が、基本的に 1 種類の stent を使用し、1 種類の embolic protection device を必ず使用した試験である。

SAPPHIRE では 747 人の患者が登録されたが、423 人がランダム化されず、406 人が CAS を、7 人が CEA を受けた。この 406 人の stent registry の患者は、放射線治療後・高位病変・CEA 術後であり、血管外科医により CEA が安全に施行できないと判断され、かつ血管内治療医が CAS 可能と判断した症例であった。残りの 334 人がランダム化され、167 人がそれぞれ CAS と CEA の治療群に廻り、最終的に 159 人が CAS を、151 人が CEA

を受けた。406 人という多人数が、ランダム化されず stent registry に回った selection bias に対する批判がある。

167 人ずつの intention to treat の内訳は、症候性病変が CAS 29.9%、CEA 27.7% であり、CEA 後の再狭窄症例が CAS 22.6%、CEA 22.2% であった。つまり 70% 近くの患者が無症候性であり、20% 近くの患者が CEA 術後の restenosis であった。後者は intimal hyperplasia が病変である CAS low-risk 患者であった¹⁾。EVA-3S と SPACE では、この再狭窄症例は除外され、CAS の成績には不利と考えられた。患者背景で両群間に有意な差があったのは冠動脈疾患だけであり、CAS 85.8%、CEA 75.5% であった。

Primary end-point は、1 年間の major cardiovascular event とした。つまり 30 日以内の死亡、症状が 24 時間以上継続する脳卒中、心筋梗塞、または 31 日目から 1 年以内の同側の脳卒中または死亡である。心筋梗塞の定義は、CK の値が正常の 2 倍以上とされた。Primary end-point は、CAS 12.2%、CEA 20.1% に認められ、-7.9% の絶対差が認められ (95% 信頼区間は -16.4% から 0.7%)、これは CAS の CEA に対する非優位性の境界の 3.0% 以下であり、CAS の非優位性が証明された。しかし CAS の CEA に対する優位性は証明されなかった。

1 カ月時点での脳卒中、死亡、心筋梗塞は、CAS/CEA 4.8/9.8% であった。無症候性患者のみの結果をみると、primary end-point は、CAS/CEA 9.9/21.5%、1 カ月時点での脳卒中と死亡は CAS/CEA 5.1/3.3% であった。後者のデータは、通常 average-risk の無症候性狭窄の外科的治療に必要とされる術者技量の 3% 以下をともに越えている。また、心筋梗塞の除いた primary end-point は、CAS/CEA 5.5/8.4% であり、症候性患者だけの primary end-point は、CAS/CEA 16.8/16.5% と、ともに両治療群に有意の差はなかった。つまり、SAPPHIRE での CAS の CEA に対する良好な結果は、primary end-point に加えられた術後の心筋梗塞 (多くは、non-Q wave type) が CEA 群に高頻度であったことによる。再治療 (target-vessel revascularization) を必要としたのは、CAS/CEA 0.6/4.3% であった。

SAPPHIRE trial からの結論：surgical high-risk

を持つ頸動脈狭窄症患者に対する embolic protection device を使った熟練した術者による CAS は、CEA に代わる治療として有用である。

3. EVA-3S trial

フランスで行われた RCT であり、公の資金で行われた。20 カ所の academic 施設と 10 カ所の non-academic 施設が参加した。NASCET 基準での狭窄率が 60% 以上の症候性患者を対象とし(70% 以上の狭窄で開始され、2003 年 10 月に 60% 以上の狭窄に変更された)、登録患者数は 527 名であった。Primary end-point は 30 日以内の脳卒中と死亡である。CEA 群 259 例と CAS 群 261 例が登録された。

血管外科医の参加資格は、25 例の CEA の経験であり、血管内治療医のそれは、1) 12 例の CAS、2) 5 例の CAS と 30 例の大動脈分岐血管の血管形成術 angioplasty、3) tutor の監視下で CAS を行う、の 3 つの条件のいずれかであった。3) の術者は CAS の経験は不要ということになる。また、3) の術者を指導する tutor の資格が 12 例の CAS である点も問題として指摘されている。

Inclusion criteria は、発症から 120 日以内の TIA または minor stroke (modified Rankin 0-2)、NASCET 基準での 60% 以上の狭窄で、1) DSA または 2) 頸動脈エコーと MR angiography の両者による狭窄の確認、患者年齢は 18 歳以上で上限はない。反対側の内頸動脈閉塞や血管撮影所見(高度石灰化、蛇行や屈曲、血栓の存在)は問わなかった。本来、これらの所見は CAS の困難例であり、CAS の成績を不良にする要因である。Exclusion criteria には、CEA 後の再狭窄や不安定狭心症が含まれた。CEA/CAS 群ともに、約 43% が DSA により診断され、MRA で約 62%、頸部エコーで 95% が診断されている。13 症例の CAS が、アクセスルートも問題で CEA に変更された。

CEA は通常の外科的手技が用いられ、CAS の手技に関しては、protection device 使用が推奨され、aspirin (100-300 mg) と clopidogrel (75 mg) または ticlopidine (500 mg) の 3 日間の術前投与が推奨され、術後 1 カ月間の抗血小板薬 2 剤の投与も推奨された。推奨ということは必ずしも推奨どおりではなかったということであり、実際には、術前の

抗血小板薬の 1 剤のみ投与が 17.1%、術後 1 剤のみ投与が 14.6% であり、術中に heparin が使用されなかった症例が 2.4% あった。目標とする APTT も設定されていない。

使われた stent は、Carotid Wallstent Monorail (Boston Scientific) 56.9%、Acculink (Abbott) 28.5%、Precise RX (Cordis) 10.6%、Carotid Wallstent OTW (Boston Scientific) 2.0%、Zilver (Cook) 2.0% の 5 種であり、protection device は、GuardWire Plus (Medtronic) 29.5%、FilterWire EZ (Boston Scientific) 26.9%、Spider RX (ev3) 13.2%、EmboShield (Abbott) 10.6%、Angioguard RX (Cordis) 9.3%、Spider (ev3) 8.4%、Accunet (Abbott) 2.2% の 7 種であった。つまり、5 種類の stent と 7 種類の protection device を使った試験であった。新しい device を使用する場合には、2 例のみの経験だけで試験内でその device を使うことが可能となった。

この試験の中で、CAS 群の最初の 80 例において protection device の有用性に関して randomized trial ではない比較が行われた⁴⁾。したがって、その結論には強いメッセージ性はない。80 例のうち、1 例は治療前に脳梗塞を起こし、6 例で CEA に変更されている。残り 73 例の protected CAS 58 例と non-protected CAS 15 例が比較された。脳卒中は前者 8.6% (5/58)、後者 26.7% (4/15)、relative risk (RR) 3.1 で起こり、protection device が周術期の脳卒中を減らすとされた。この結果を受けて EVA-3S は 2003 年 2 月に一時的に停止され、protection device を推奨して、再開された経緯がある。

Primary end-point の 30 日時点での脳卒中と死亡は、CAS 9.6%、CEA 3.9% に認められ、RR 2.5 であった。注目すべきは、この CAS における周術期合併症率の 9.6% は、一般的に average-risk の症候性狭窄の治療の術者技量で要求される 6% をはるかに越えていることである。6 カ月時点での脳卒中と死亡は、CAS 11.7%、CEA 6.1%、RR 1.9 であった。心筋梗塞は CAS 0.4%、CEA 0.8%、RR 0.5 であり、脳神経麻痺は CAS 1.1%、CEA 7.7%、RR 0.15 であった。

この試験で CAS の術者技量や施設による症例数の偏りと合併症率の問題が指摘されているが、論文の中では、術者技量で周術期の合併症は変わらないとし (experienced: 10.5%, tutored during training:

7.1%, tutored after training: 12.3%), 症例数でも差はないとした(40 症例以上: RR 2.7, 21-40 症例: RR 3.3, 20 症例以下: RR 1.9). また, 結果的には, protection した症例の周術期合併症が 7.9% (18/227 例)で, protection なしの症例では 25% (5/20 例)であった。

EVA-3S trial からの結論: 症候性で高度狭窄をもつ average-risk の症例に対しては, CEA の方が CAS よりも有効である。また CAS の施行には, 適切な教育, 標準化された protocol, 認定制度が必要である。

4. SPACE trial

ドイツ語圏(ドイツ, オーストリア, スイス)で行われた試験で 35 施設が参加した。NASCET 基準で 50% 以上の症候性狭窄を持つ, 同側の 180 日以内の TIA または minor stroke (modified Rankin score 0-3)の患者を対象とし, 1,200 人が登録された。Primary end-point は 30 日以内の 24 時間以上継続する同側脳卒中と死亡とした。大半は公費で行われ, 一部は企業が費用負担をした試験である。

血管外科医の参加資格は, CEA 25 症例の経験であり, 血管内治療医は血管形成術やステント治療の連続 25 症例の成功であった。後者の「成功」の定義や頸動脈病変について限定したものかどうかの記載はなかった。症候性頸動脈狭窄症の治療成績を前もって試験の quality committee に提出する必要があった。

頸部エコーにより 70% 以上の狭窄または DSA により NASCET で 50% 以上の狭窄または ECST で 70% 以上の狭窄が確認された症例とした。治療前の血管撮影は, ランダム化ののちに必要症例に限り行った。年齢は 50 歳以上とし, CEA や CAS 後の再狭窄症例は除外された。

CEA は通常の術式が選択され, 周術期に, aspirin 100 mg/日が投与された。CAS では, aspirin 100 mg に加え clopidogrel 75 mg/日が術前 3 日間と術後 1 カ月投与された。術中の heparin による抗凝固の頻度やその程度についての記載はない。Protection device の使用に関しては, 意図的に指定はされていない (deliberately left open)。

使用された stent は, Carotid Wall (Boston), Precise (Cordis), Acculink (Guidant) であり, protection

device は, PercuSurge GuardWire (Medtronic), FilterWire EX (Boston), AngioGuard (Cordis), NeuroShield (MedNova), Carotid Trap (Microvea) であった。これら 3 種の stent と 5 種の protection device の使用可能であった。

CEA 群は 584 例, CAS 群は 599 例であった。症例数は, 施設によって異なり, 100 症例以上が 3 施設, 50-99 症例が 6 施設, 50 症例以下が 26 施設であり, 35 施設中 10 施設が quality control という理由で登録から除外されているが, その詳細は明確ではない。14 症例が CAS から CEA に変更され, 6 例が CEA から CAS に変更されている (cross-over)。Protection device は 27% の症例でのみ使用された。

結果: primary end-point の 30 日までの同側の脳梗塞と死亡は, CAS 6.8%, CEA 6.3% であった (P=0.09)。同時期の脳卒中と死亡が CAS 7.7%, CEA 6.5% であり, とともに症候性狭窄治療の術者技量に要求される 6% 以下を越えていた。Protection device の使用の有無による primary end-point の違いは, 使用した症例 7.3% (11/151 例), 非使用例 6.7% (28/416 例) であり, 数字上は, protection device を使用しないほうが成績は良かった。この結果の解釈は注意を要し, 血管内治療医の技量そのものに加え, protection device を使用するという技術的な困難さが関係していると考えられる。CAS と CEA の primary end-point の差は, 0.51% であり, 90% の信頼範囲は, -1.89 から +2.91 となり, この研究の非優位性の限界は 2.5% に設定されていたため, 中程度から高度の症候性頸動脈狭窄で, average-risk 患者における CAS の CEA に対する非優位性は証明されなかった。

SPACE trial からの結論: 血管外科医にとって CEA は CAS よりも有効であったと解釈できる一方で, 血管内治療医にとっては CAS と CEA には差がなかったと解釈できる。正しくは, CAS と CEA にはほぼ差がなく, CAS の非優位性は証明されなかったと解釈できる。

まとめ

Primary end-point のみで 3 つの RCT の結果をみると, CAS/CEA の順で, それぞれ SAPPHIRE 12.2/20.1, EVA-3S 9.6/3.9, SPACE 6.8/6.3 であっ

た。単純に数字のみで比較するとお互い矛盾する結果であった。しかし、3つのRCTそのものは洗練されたRCTであり、その結果を単純に矛盾すると解釈するのではなく、その方法論の違いを正しく理解するべきである。現時点で、CASが、CEAよりも良好であるというエビデンスはない。また症候性、高度狭窄、かつ surgical high-risk である場合のみ CEA に変わる治療手段として CAS を考慮してもよいであろう。逆に、症候性の average surgical-risk の患者に対しての CAS が CEA に代わりうるかはまったく不明であり、CREST と ICSS の結果を待つことになる。いずれにせよ、頸動脈狭窄症の治療をして CAS が受け入れられるためには標準的な training とその認定システム credentialing system が必要と考えられる⁵⁾。

文 献

1) Cambria RP: Stenting for carotid artery stenosis. *N*

Engl J Med **351**: 1565-1567, 2004

- 2) Major ongoing stroke trials. *Stroke* **38**: e116-125, 2007
- 3) Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, *et al*: Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis. *N Engl J Med* **355**: 1660-1671, 2006
- 4) Mas JL, Chatellier G, Beyssen B, *et al*: Carotid angioplasty and stenting with and without cerebral protection: clinical alert from the Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients With Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) trial. *Stroke* **35**: e18-21, 2004
- 5) Setacci C, Cremonesi A: SPACE and EVA-3S trials: the need of standards for carotid stenting. *Eur J Vasc Endovasc Surg* **33**: 48-49, 2007
- 6) The SPACE Collaborative Group: 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* **368**: 1239-1247, 2006
- 7) Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, *et al*: Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* **351**: 1493-1501, 2004