

平成 25 年 12 月 20 日

日本脳神経血管内治療学会  
理事長 兵頭 明夫 先生 侍史

一般社団法人日本脳卒中学会  
理事長 小川 彰

頭蓋内動脈ステント（動脈硬化症用）適正使用指針について

謹啓

平素より、一般社団法人日本脳卒中学会の活動にご協力、ご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

先般、平成 25 年 6 月に、厚生労働省医薬食品局審査管理課医療機器審査管理室長名で、本学会理事長宛に頭蓋内動脈ステントの適正使用について協力依頼がありました。

本件につきまして日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本脳神経血管内治療学会の 3 学会合同委員会において指針案を作成し、さらにその指針案につきまして 3 学会で承認を得ました。本ステントは本年 11 月 22 日付けで医療機器としての承認が下りました。指定された使用目的、承認条件を確認の上、別添の通り、最終版の指針を確定しましたので、ご送付申し上げます。

この指針につきましては、今後当学会ホームページ上での公開し、機関誌「脳卒中」への掲載も予定しております。

以上、ご報告させていただきます。

今後ともご協力賜りますようお願い申し上げます。

謹白

<問い合わせ先>

一般社団法人日本脳卒中学会事務局

〒101-0044

東京都千代田区鍛冶町一丁目 10 番 4 号

丸石ビルディング 4 階

TEL : 03-3251-6800 (直通)

FAX : 03-3251-6700 (直通)

e-mail : [jsoffice@jsts.gr.jp](mailto:jsoffice@jsts.gr.jp)

頭蓋内動脈ステント（動脈硬化症用）適正使用指針  
2013年12月

日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本脳神経血管内治療学会

日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本脳神経血管内治療学会策定  
頭蓋内動脈ステント（動脈硬化症用）適正使用指針

2013年12月

三学会合同指針作成委員会（あいうえお順）

\*委員長 峰松 一夫  
副委員長 長谷川泰弘

日本脳卒中学会

飯原 弘二；九州大学 脳神経外科  
小笠原 邦昭；岩手医科大学 脳神経外科  
\*坂井 信幸；神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科  
\*豊田 一則；国立循環器病研究センター 脳血管内科  
長谷川 泰弘；聖マリアンナ医科大学 神経内科  
\*峰松 一夫；国立循環器病研究センター

日本脳神経外科学会

新井 一；順天堂大学 脳神経外科  
桑山 直也；富山大学 脳神経外科  
\*斉藤 延人；東京大学 脳神経外科  
\*坂井 信幸；神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科（再掲）  
\*宮地 茂；名古屋大学 脳神経外科

日本脳神経血管内治療学会

\*坂井 信幸；神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科（再掲）  
根本 繁；東京医科歯科大学 血管内治療学  
\*兵頭 明夫；獨協医科大学越谷病院 脳神経外科

協力委員

早川 幹人；国立循環器病研究センター 脳血管内科  
山上 宏；国立循環器病研究センター 脳神経内科

\*印の付いた委員は、本機器に係る医師主導治験や独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）での専門協議に関わったため、本指針策定の最終協議には加わらなかった。また、協力委員は、文案策定を補助した。議長は、副委員長の長谷川が担当した。

目次	—2
はじめに	—3
推奨	—4
1. 動脈硬化性頭蓋内主幹動脈狭窄症のリスクと治療	—5
2. 使用機器	—5
1) Wingspan <sup>®</sup> Stent System	
2) 国内での申請状況と国内治験の成績	
3) SAMMPRIS Study	
3. 適応と実施条件	—7
1) 適応疾患	
2) 実施医療機関	
3) 実施医	
4. 留意点	—8
文献	—9

## はじめに

動脈硬化性頭蓋内動脈狭窄の頻度には人種差が見られ [1-4]、特にわが国を含むアジア系住民においてその頻度は高く、虚血性脳血管障害の原因として重要である。わが国における頭蓋内動脈狭窄を原因とする虚血性脳血管障害の頻度は明らかではないが、脳卒中データバンク 2009 では、アテローム血栓性脳梗塞の約 25% に頭蓋内動脈狭窄あるいは閉塞が認められるとされ、その有病率は高いものと推定される [5]。無症候性頭蓋内動脈狭窄症では、高血圧症、糖尿病、脂質異常症をはじめとする動脈硬化症のリスクを厳重に管理、是正することが重要であり、症候性頭蓋内動脈狭窄症では、これらに加え適切な抗血小板療法を行うことにより再発リスクを減少させることができる。しかし、これらの治療を行っても完全に再発を抑え得るものではない。

頭蓋内動脈狭窄性病変に対する血管内治療については、脳卒中治療ガイドライン 2009 において「頸部内頸動脈以外の頭蓋外および頭蓋内動脈狭窄症に対して、血管形成術/ステント留置術を行うには、十分な科学的根拠はない (グレード C1)」と記載されてきたが [6]、臨床的有用性が治療によるリスクを上回ると考えられる一部の症例については、頭蓋内動脈狭窄拡張を目的として経皮的血管形成術 (percutaneous transluminal angioplasty、以下 PTA) が行われてきた。PTA では、血管解離、再狭窄などがしばしばみられるため、これらを解決する方法として他の血管領域で積極的に実施されているステント留置術の導入に期待が持たれてきた。海外では、一過性脳虚血発作または脳卒中の原因である頭蓋内動脈の狭窄部位を拡張させることを目的とした自己拡張型頭蓋内動脈ステントとそのデリバリーシステムである Wingspan<sup>®</sup> Stent System が開発され、使用されるようになった。しかし、その後行われた無作為化試験 (SAMMPRIS 試験) では、本機器使用群の脳卒中、死亡が積極的内科治療群に比して有意に多かったため試験は途中で中止となり [7,8]、脳卒中再発防止効果は証明されなかった。このように本機器の有効性は確立していないが、頭蓋内ステントの利用は PTA 後の血管解離、急性閉塞または切迫閉塞などの対応 (rescue stenting) として利用価値が高いと判断され、我が国でも Wingspan<sup>®</sup> Stent System の使用が認可されることとなった。

本療法に関連する日本脳卒中学会、日本脳神経外科学会、日本脳神経血管内治療学会の三学会は、Wingspan<sup>®</sup> Stent System の承認に際して、「頭蓋内動脈ステント (動脈硬化症用) の実施基準」を策定し、発表することとした。本療法の実施者は、本指針の内容を十分に理解した上で、適切な適応と手技によって本療法を行っていただきたい。

## 推 奨

### ● 機器

#### 1. 治療に際しては、薬事承認を得た機器を用いる。

現在薬事承認されている頭蓋内動脈ステント（動脈硬化症用）は、Wingspan<sup>®</sup> Stent System のみである。

### ● 適応と実施条件

#### 2. 適応は、医療機器の薬事承認条件に基づく。

頭蓋内主幹動脈狭窄症例に対する Wingspan<sup>®</sup> Stent System の脳梗塞発症予防効果を検証する目的で行われた無作為化比較試験（SAMMPRIS 試験）では、本機器使用群の脳卒中、死亡が積極的内科治療群に比して有意に多かったと報告されている [7,8]。新たな知見が集積されるまでは、頭蓋内主幹動脈狭窄症例の脳梗塞発症予防を目的とした本機器の使用は、他に有効な治療法がないと判断される場合を除き行うべきではない。従って Wingspan<sup>®</sup> Stent System は、頭蓋内動脈狭窄症に対するバルーン拡張式血管形成術用カテーテルを用いた経皮的血管形成術において、血管形成術時に生じた血管解離、急性閉塞または切迫閉塞に対する緊急処置（いわゆる rescue stenting）、または他に有効な治療法がないと判断される血管形成術後の再治療に限って使用することが望ましい。

#### 3. 実施医療機関は本機器の使用に必要な設備機器、治療環境を整える必要がある。

手術室または血管撮影室に適切な血管撮影装置が常設されていること。常時、脳神経外科手術に迅速に対応できる環境を有すること。

#### 4. 実施医は、脳血管内治療専門医が行う必要がある。

本機器による治療を安全に行うため、実施医は日本脳神経血管内治療学会認定脳血管内治療専門医の資格を有し、頭蓋内血管形成術を5件以上経験していること。また、対象医療機器の研修プログラムを修了していること。

### ● 留意点

#### 5. 本機器の使用が脳梗塞予防効果を有するとの科学的根拠は未だ得られていないことを踏まえて、本機器を使用すること。

本機器の使用は他に有効な治療法がないと判断される場合を除き行うべきではなく、また PTA は一定の割合で本機器を使用する可能性がある治療法であることを考慮して実施すること。

脳梗塞の予防を目的とした本機器の使用の安全性と有効性が確認されるまでは、適応の判断に際し本治療を担当しない専門家との協議を行うなど、慎重に判断することを推奨する。

#### 6. 実施医療機関および実施者は、本機器の市販後調査や研究に積極的に協力し、その効果や問題を明らかにすることに協力する必要がある。

新しい機器の承認後に行われる市販後調査やその他の臨床研究により、本邦における使用実態を調査し、その安全性や有効性を明らかにする必要がある。

脳梗塞の予防を目的とした本機器の使用の安全性と有効性が確認されるまでは、全例を対象とする市販後臨床研究を実施することが望ましい。

## 1. 動脈硬化性頭蓋内主幹動脈狭窄症のリスクと治療

症候性頭蓋内動脈狭窄症では、主に高血圧症、糖尿病をはじめとする動脈硬化症のリスクの厳重な管理、是正に加え抗血小板療法が行われてきた。しかし、頭蓋内主幹動脈（内頸動脈、中大脳動脈、椎骨動脈、脳底動脈）に脳血管撮影上50%以上の動脈硬化性狭窄を有し、90日以内に一過性脳虚血発作または軽症脳梗塞（修正 Rankin scale 3点以下）をきたした症例を、アスピリン単剤（1300mg/日）またはワルファリン（目標 INR、2-3）の2群に無作為に割り付け、脳梗塞、脳出血、または脳卒中以外の血管死を一次エンドポイントとして両群の治療効果を比較した WASID 試験 [9-14]によって、頭蓋内主幹動脈に70%以上の狭窄を有する症候性頭蓋内動脈狭窄症例の1年後の狭窄血管領域の脳卒中再発率は23%（95%信頼区間、15%-30%）と高率であり、これらの内科的治療に限界のあることが確認された。その後、内科的治療に抵抗性の50%以上の頭蓋内動脈狭窄の拡張を目的とした自己拡張型頭蓋内動脈ステントとそのデリバリーシステムである Wingspan<sup>®</sup> Stent System が開発され、2005年には欧米でその使用が認可され、臨床研究が進んだ [15-18]。これらの中には、治療による1年後の脳卒中発症率が WASID 試験で確認された内科的治療による発症率よりも低い成績も見られ [17]、高リスク患者を対象として Wingspan<sup>®</sup> stent system の有効性を証明する無作為化比較試験（SAMMPRIS Study）が行われることとなった [7, 19-22]。しかしこの無作為化試験では Wingspan<sup>®</sup> Stent System の有効性は証明されず、むしろ手技による危険性を示唆する結果となり、試験は中止されることとなった（後述）。SAMMPRIS 試験における内科治療群の年間再発率は12.6%であり [8]、WASID 試験の結果から予測された再発率よりも低かった。同試験で行われたリスク因子是正への積極的介入や、初期90日間アスピリンとクロピドグレルの2剤併用が取り入れられたことなども結果に影響した可能性があり、今後の詳細な検討が待たれる [20-22]。頭蓋内主幹動脈高度狭窄例の再発率については、我が国で行われた CATHARSIS 試験でも低い再発率が報告されている。同試験では、MRA で主幹脳動脈に50%を超える狭窄を有し、発症後2週間から6か月までの虚血性脳卒中165例（45-85歳）を、シロスタゾール200mg/日とアスピリン100mg/日の2剤併用群とアスピリン単剤（100mg/日）群の2群に無作為化して2年間追跡しているが、WASID 試験とは対照的に両群の年間脳卒中再発率は2.4%と5.5%と極めて低率であった [23]。同研究では、MRA の経時的観察で、頭蓋内動脈狭窄の進行を認める症例も少なかったと報告されている。動脈硬化性頭蓋内主幹動脈狭窄症の脳卒中予防を目的とする血管内治療の確立には、同療法によるリスクとそれによりもたらされるベネフィットを明確にする必要があり、今後の課題である。

## 2. 使用機器

治療に際しては、薬事承認を得た機器を用いる。現在薬事承認されている頭蓋内動脈ステント（動脈硬化症用）は、Wingspan<sup>®</sup> Stent System のみである。

### 1) Wingspan<sup>®</sup> Stent System

Wingspan<sup>®</sup> Stent System は、頭蓋内動脈硬化性狭窄病変を拡張する目的で使用されるいわゆる自己拡張型ステントで、2005年8月に米国でHDE（Humanitarian Device Exemption）機器として承認された。ステントは、ニチノール（ニッケルとチタンの合金）製のいわゆるオープンセル構造で、径は2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5mm、長さ9, 15, 20mm、0.014インチ径のガイドワイヤーを用いて誘導するデリバリーシステムに収納され、アウターシースを引き抜いて目的部位に留置する。

すでに我が国で承認されている Gateway<sup>®</sup> Balloon Catheter を用いてまず病変を前拡張し、その後 Wingspan<sup>®</sup> を留置する。前拡張を参照径の80%程度で行い、後拡張は必要時のみとすることが標準的使用法とされている。

以下にこれまで行われた主な研究の結果を示す。

### (1) Wingspan and Gateway Safety Study [15]

本試験は、Wingspan の安全性と実行可能性を評価するために、ドイツ、ハンガリー、アジア諸国等12施設で行われたプロスペクティブ非対照多施設共同試験である。内科的治療抵抗性の症候性頭蓋内動脈狭窄症（狭窄率50%以上）の患者45例（平均年齢66歳、白人33例、アジア人12例、前方循環系動脈狭窄23血管、後方循環系動脈狭窄22血管）を対象に実施された。まず Gateway<sup>®</sup> バ

ルーンカテーテルで正常血管の 8 割まで径を拡張した後、Wingspan stent を挿入した。狭窄率は  $74.9 \pm 9.8\%$  から  $31.9 \pm 13.6\%$  にまで改善し、6 カ月後の follow-up では  $28 \pm 23.2\%$  となった。手技成功率は  $97.8\%$  (44/45)、手技後 30 日での同側脳卒中は  $4.5\%$  (2/44)、死亡は  $2.3\%$  (1/44) であった。ステント留置後から 6 カ月フォローアップまでに、治療を要する合併症が 4 例認められたものの、血管解離やステントの移動は認められなかった。また、6 カ月フォローアップでの死亡もしくは同側脳卒中発現率は  $7.1\%$  (3/42) であった。50%以上の狭窄はステント留置後で  $0\%$  (0/44)、6 カ月フォローアップ時(再狭窄)で  $7.5\%$  (3/40) であったが、症候性の再狭窄は認められなかった。また、試験中に発現した有害事象は、感染症  $20\%$  (9/45)、一過性脳虚血発作  $15.6\%$  (7/45 : 6 例に 7 事象)、血腫  $13.3\%$  (6/45)、脳卒中  $11.1\%$  (5/45 : 4 例に 5 事象)、血管攣縮  $11.1\%$  (5/45)、出血  $8.9\%$  (4/45)、高血圧症  $8.9\%$  (4/45)、末梢血管障害  $8.9\%$  (4/45)、神経症状  $6.7\%$  (3/45)、疼痛  $6.7\%$  (3/45) であった。

なお本試験の成果をもとに、米国 FDA は内科治療に抵抗性の動脈硬化性頭蓋内狭窄 (50%以上) に対する本機器の使用を humanitarian device exemption のもと初めて認可した。

### (2) US Wingspan Registry [16]

米国 5 施設で、前向きに連続 158 例 168 頭蓋内動脈硬化病変に対して Wingspan 治療を行った結果が報告されている。12 カ月の経過観察の結果が報告された。主要評価項目は 30 日以内の死亡または脳卒中で  $15.7\%$  に生じ、術後 30 日以後の同側脳卒中は  $11.8\%$  (13/110) で 5 例は再狭窄、5 例は抗血栓療法中止に関連していた。また術後 30 日以後の同側一過性脳虚血発作は 9 例に生じ、7 例は再狭窄、1 例は抗血栓療法中止、1 例は両者に関連していた。

### (3) NIH Funded Registry [17]

米国 16 施設で 70-99% の頭蓋内動脈狭窄を有する症候性患者 129 例が登録された Registry Study である。手技成功率は  $96.7\%$ 、ステント留置前の平均狭窄率は  $82\%$ 、留置後の平均狭窄率は  $20\%$  であった。平均 4.8 ヶ月後での 50%以上の再狭窄発生率は  $25\%$  (13/52) と Wingspan and Gateway Safety Study で得られた結果より高い値を示した。留置後 24 時間以内での脳卒中又は死亡の発生率は  $6.2\%$ 、30 日以内では  $9.6\%$  で、30 日以降の同側脳卒中を含めると 6 ヶ月までに  $14.0\%$  と、これも Wingspan and Gateway Safety Study の結果より高い値を示したものの、多くの症例を登録した 6 施設 (1 施設当たり 14-19 例、合計 94 例、他の 8 施設は施設あたり 1-8 症例) の 6 カ月までの発生率は平均  $9.5\%$  であった。全 160 例の分析によると、後方循環、少ない登録数の施設、症候から 10 日以内の治療及び症候が TIA ではなく脳卒中であることが評価項目に関与した因子であり、70%以上の狭窄(129 例)と 70%未満(31 例)の間には差はなかった [24]。

## 2) 国内治験の成績

Wingspan stent (治験機器コード WS-01) の国内治験は、日本医師会治験促進センターの支援を受け、医師主導治験として実施された。なお本治験データを基に製造販売企業 (Stryker Japan 社) が承認申請を行った。

この国内治験の目的は、「頭蓋内動脈狭窄性病変に起因する一過性脳虚血発作又は脳卒中患者における脳動脈ステントシステム (WS-01) の安全性及び性能を評価する」ことで、多施設共同単一群試験として行われた。実施医療機関は、神戸市立医療センター中央市民病院、名古屋大学医学部附属病院の 2 施設で、20 歳以上 80 歳以下・薬物療法に治療抵抗性 (抗血栓療法が行われているにもかかわらず血栓塞栓事象 [一過性脳虚血発作又は脳卒中] および疾患進行が改善しない) の虚血性脳血管障害が生じ、本治験機器が到達可能な血管 (内頸動脈、中大脳動脈、椎骨動脈、脳底動脈) に、狭窄率 50%以上 (WASID 法[25]) の頭蓋内動脈狭窄を有する患者が対象とされた。2009 年 8 月から 2010 年 10 月の間に 20 例が登録され、ステント留置前に中止された 1 例を除く 19 例の術後 6 カ月間の経過観察が 2011 年 4 月まで行われ、解析対象となった。主要評価項目「手技 6 カ月後までの同側脳卒中または死亡」は  $10.5\%$  (2/19) であった。副次評価項目「1. 技術的成功 (手技終了時の狭窄率が 50% 未満に改善)」は  $84.2\%$  (16/19)、「2. 手技的成功 (ステント留置が技術的に成功し、3 日以内に脳卒

中又は死亡が生じなかったこと)は73.7% (14/19)、「3. 手技6ヵ月後までの標的病変の再狭窄(50%以上の狭窄)」は31.3%(5/16)、「4. 手技6ヵ月後までの標的病変の再狭窄(50%以上の狭窄)による再拡張手技の実施」「5. 手技6ヵ月後までの標的病変の再狭窄した被験者のうち一過性脳虚血発作又は脳卒中の症状の発生」は0% (0/19)、「6. 手技30日後までの同側脳卒中又は死亡の発生」は10.5%(2/19)、「7. 手技6ヵ月後までの全脳卒中又は死亡の発生」は21.1%(4/19)、95%信頼区間は6.1~45.6%であった。これら評価項目に関して、被験者背景、病変部位、狭窄率、PTAバルーン径、ステント径及び血管径等の技術的指標に一定の傾向は認められなかった。安全性の解析対象は全20例で、重篤な有害事象は6例8件に発生し、脳梗塞3件、一過性脳虚血発作、脳出血、血管穿孔、水頭症、脳血管発作(攣縮)それぞれ1件で、脳梗塞1件と一過性脳虚血発作1件は機器との因果関係が否定できないとされた。

### 3) SAMMPRIS Study

SAMMPRIS (Stenting vs. Aggressive Medical Management for intracranial arterial stenosis) Studyは、症候性頭蓋内動脈硬化症に対する内科治療とWingspan<sup>®</sup> stent systemを用いるバルーン血管形成術とステント留置術 (percutaneous transluminal angioplasty and stenting、以下PTAS) の有効性と安全性を比較する目的で実施された多施設共同ランダム化比較試験で2011年に結果が公表された [7]。対象は、30歳以上80歳以下、脳卒中 (modified Rankin Scale score 3以下) または一過性脳虚血発作を生じてから30日以内、その原因が頭蓋内動脈 (ICA, M1, VA, BA) にWASID法 [25]で70-99%の狭窄を有し、正常部径2.0-4.5mm、病変長14mm以下を満たすものとされた。対象症例は、積極的内科治療群とPTAS群の2群に1:1に無作為に振り分けられ、全例に積極的な内科治療を行うことが求められた。周術期の治療条件をそろえるため、本研究では積極的内科治療でも、初期の90日間はアスピリン(325mg/日)とクロピドグレル(75mg/日)の2剤投与、90日以降はアスピリンのみの単剤投与とし、血圧は降圧目標を140mmHg未満(糖尿患者は130mmHg未満)、LDLコレステロールはスタチンを用いて70mg/dL未満とする管理目標が設定され、治療が行われた。一次エンドポイントは、(1)登録後30日以内の死亡または脳卒中、(2)PTAS施行後30日以内の死亡または脳卒中、または(3)狭窄血管領域における31日以降の虚血性脳卒中の発症として、無作為化比較試験がおこなわれた。30日以内のイベントを一次エンドポイントにしたのは、PTASと全身麻酔の合併症を解析に含めるためである。その結果451例が登録された時点で、割り付けから30日後までの脳卒中または死亡の割合が、PTAS群で14.7% (nonfatal stroke, 12.5%; fatal stroke, 2.2%)だったのに対し、内科治療群では5.8% (nonfatal stroke, 5.3%; non-stroke-related death, 0.4%)に留まり、統計学的に有意にPTAS群にその割合が多く (p=0.002)、治療30日以後の同側脳卒中は両群とも同等であるという結果を受けて、試験の継続が中止された。PTAS群の一次エンドポイントとなった33例中10例に脳出血が生じ、うち4例は致死性脳出血、4例は障害を残す脳出血であり、治療直後のイベントが多かったことから、手技自体の問題が関連した可能性も示唆された [7,21,22]。また、ステントによる穿通枝領域梗塞の発症も、特に脳底動脈狭窄例で多く [21,22]、頭蓋内動脈狭窄症に対するWingspan<sup>®</sup> stent systemを用いるPTASの有効性は証明されなかった。

## 3. 適応と実施条件

### 1) 適応疾患

適応は、医療機器の薬事承認条件に基づくことが原則である。SAMMPRIS 試験では、Wingspan<sup>®</sup> Stent System 使用群の脳卒中、死亡が有意に多かったと報告されている [7]。本機器を用いた血管形成術及びステント留置術 (PTAS) の有効性を示すことはできなかった。新たな知見が集積されるまでは、頭蓋内主幹動脈狭窄症例の脳梗塞発症予防には積極的内科治療を優先して行うべきであり、本機器の使用は、頭蓋内主幹動脈狭窄症例の脳梗塞発症予防に有効であるとの科学的証拠は未だ得られていないことを理解した上で、他に有効な治療法がないと判断される場合を除き行うべきではない。従って、バルーン血管形成術施行時に生じた血管解離、急性閉塞または切迫閉塞に対する緊急処置 (いわゆる rescue stenting)、または他に有効な治療法がないと判断される再治療に限って使用することが望ましい。また、適応の判断に際しては、本治療を担当しない専門家との協議を行うなど、慎重に判断することを推奨する。

## 2) 実施医療機関

Wingspan<sup>®</sup> Stent System は頭蓋内動脈に対して使用する機器であり、本機器を使用する前に行われるバルーン血管形成術に用いるバルーンを含め、使用する機器のサイズは厳密な計測に基づいて決定する必要がある。サイズを選択を誤ると重大な合併症につながる危険がある治療法であることを認識すべきであり、十分な画質の X 線透視および撮影画像を確保し、正確な計測機能を有する血管撮影装置を使用することが求められる。脳血管内治療を実施出来る環境、すなわち手術室または血管撮影室に適切な血管撮影装置が常設されていることが必須条件である。また、頭蓋内動脈を機械的に拡張する血管内治療を行う本療法は、重大な合併症につながる危険を常に有しており、常時脳神経外科手術に迅速に対応できる環境を有することが求められる。

## 3) 実施医

Wingspan<sup>®</sup> Stent System は、まずバルーン血管形成術を行い、引き続き本機器を使用した血管拡張術を行う方法が標準的使用法として推奨されている。また、頭蓋内動脈に動脈硬化症を有する患者に対する血管内治療であり、非動脈硬化性脳動脈狭窄に対する適応はない。高度の動脈硬化性変化を有する症例では、動脈硬化性変化のない、または軽度の患者の治療に比して、より注意を払って実施することが求められる。従って、本治療を安全に行うため、実施医は日本脳神経血管内治療学会認定脳血管内治療専門医の資格を有し、頭蓋内動脈に対するバルーン血管形成術を 5 件以上経験していることが望ましい。

また、対象医療機器の研修プログラムを修了していることは必須である。

## 4. 留意点

- 1) 頭蓋内動脈硬化症に対する PTA の適応、方法、結果に関するまとまった報告は少なく、一定のコンセンサスは形成されていない。Connors らは、神経内科医と脳神経外科医が症候の責任病変と判定した症候性頭蓋内動脈狭窄に対する PTA 70 例の成績を報告した。PTA balloon の径は undersize を選択し、時間を掛けて拡張することを勧めているが、それでも解離が 14% に生じ、4% に血栓溶解療法が必要であったとし、頭蓋内動脈の動脈硬化性動脈硬化性病変に対する PTA における、ステント (冠動脈用を含む) のバックアップの必要性を論じているが [26]、ステント留置を伴う PTA の転帰改善効果については十分なデータがないことに留意すべきである。
- 2) Wingspan<sup>®</sup> Stent System を用いた PTAS が、脳梗塞予防効果を有するとの科学的根拠は未だ得られていないことに留意し、まず積極的な内科治療を優先すべきである。また本機器の使用は他に有効な治療法がないと判断される場合を除き行うべきではなく、PTA についても一定の割合で本機器を使用する可能性がある治療法であることを考慮して実施するべきである。脳梗塞の予防を目的とした本機器の使用の安全性と有効性が確認されるまでは、本機器を用いる血管内治療の適応の判断に際し本治療を担当しない専門家との協議を行うなど、慎重に判断することを推奨する。
- 3) 実施医療機関および実施者は、Wingspan<sup>®</sup> Stent System の市販後調査や研究に積極的に協力し、その効果や問題点を明らかにすることに協力する必要がある。

新しい機器の承認後に行われる市販後調査やその他の臨床研究により、本邦における使用実態を調査し、その安全性や有効性を明らかにする必要がある。脳梗塞の予防を目的とした本機器の使用の安全性と有効性が確認されるまでは、本邦における使用実態を調査し、その安全性や有効性を明らかにするため、全例を対象とする市販後臨床研究を実施することが望ましい。

## 文献

1. Arenillas JF. Intracranial atherosclerosis: current concepts. *Stroke*. 2011;42(1 Suppl):S20–S23.
2. Sacco RL, Kargman DE, Gu Q, Zamanillo MC. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke*. 1995;26:14–20.
3. Wityk RJ, Lehman D, Klag M, Coresh J, Ahn H, Litt B. Race and sex differences in the distribution of cerebral atherosclerosis. *Stroke*. 1996;27:1974–1980.
4. Wong LK. Global burden of intracranial atherosclerosis. *Int J Stroke*. 2006;1:158–159.
5. 秋山 恭彦, 春木 康男, 小林 祥泰: 病型別に見た脳血管狭窄病変と重症度・予後. in 脳卒中データベース 2009 (小林祥泰 編). 中山書店, 2009; 72-73
6. 篠原幸人, 小川彰, 鈴木則宏, 他 編: 脳卒中治療ガイドライン 2009、pp125、協和企画、2009
7. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, Janis LS, Lutsep HL, Bamwell SL, Waters MF, Hoh BL, Hourihane JM, Levy EI, Alexandrov AV, Harrigan MR, Chiu D, Klucznik RP, Clark JM, McDougall CG, Johnson MD, Pride GL Jr, Torbey MT, Zaidat OO, Rumboldt Z, Cloft HJ; SAMMPRIS Trial Investigators. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2011;365:993–1003.
8. Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, Fiorella D, Turan TN, Janis LS, Montgomery J, Nizam A, Lane BF, Lutsep HL, Bamwell SL, Waters MF, Hoh BL, Hourihane JM, Levy EI, Alexandrov AV, Harrigan MR, Chiu D, Klucznik RP, Clark JM, McDougall CG, Johnson MD, Pride GL Jr, Lynch JR, Zaidat OO, Rumboldt Z, Cloft HJ; for the Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis Trial Investigators. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial. *Lancet*. 2013 Oct 25. [Epub ahead of print]
9. Chimowitz MI, Kokkinos J, Strong J, Brown MB, Levine SR, Silliman S, Pessin MS, Weichel E, Sila CA, Furlan AJ. The Warfarin- Aspirin symptomatic intracranial disease study. *Neurology* 1995;45:1488-93.
10. The Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Trial Investigators. Design, progress and challenges of a double blind trial of warfarin versus aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *Neuroepidemiology* 2003; 22:106–117.
11. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Kasner SE, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG; Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2005;352:1305–1316.
12. Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG, Cloft HJ; Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis. *Circulation*. 2006 Jan 31;113:555-563.
13. Chaturvedi S, Turan TN, Lynn MJ, Kasner SE, Romano J, Cotsonis G, Frankel M, Chimowitz MI; WASID Study Group. Risk factor status and vascular events in patients with symptomatic intracranial stenosis. *Neurology*. 2007;69: 2063–2068.
14. Turan TN, Cotsonis G, Lynn MJ, Chaturvedi S, Chimowitz M; Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial

- Disease (WASID) Trial Investigators. Relationship between blood pressure and stroke recurrence in patients with intracranial arterial stenosis. *Circulation*. 2007;115:2969–2975.
15. Bose A, Hartmann M, Henkes H, Liu HM, Teng MM, Szikora I, Berlis A, Reul J, Yu SC, Forsting M, Lui M, Lim W, Sit SP. A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study. *Stroke*. 2007;38:1531–1537.
  16. Fiorella D, Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, Niemann DB, Aagaard- Kienitz B, Hanel RA, Woo H, Rasmussen PA, Hopkins LN, Masaryk TJ, McDougall CG. US multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous disease: periprocedural results. *Stroke*. 2007;38:881–887.
  17. Zaidat OO, Klucznik R, Alexander MJ, Chaloupka J, Lutsep H, Barnwell S, Mawad M, Lane B, Lynn MJ, Chimowitz M; NIH Multi-center Wingspan Intracranial Stent Registry Study Group. The NIH registry on use of the Wingspan stent for symptomatic 70–99% intracranial arterial stenosis. *Neurology*. 2008; 70:1518–24.
  18. Jiang WJ, Yu W, Du B, Gao F, Cui LY. Outcome of patients with  $\geq 70\%$  symptomatic intracranial stenosis after Wingspan stenting. *Stroke*. 2011;42:1971–1975.
  19. Chimowitz MI, Lynn MJ, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, Janis S, Derdeyn CP; SAMMPRIS Investigators. Design of the stenting and aggressive medical management for preventing recurrent stroke in intracranial stenosis trial. *J Stroke. Cerebrovasc Dis*. 2011;20:357–368.
  20. Turan TN, Lynn MJ, Nizam A, Lane B, Egan BM, Le NA, Lopes-Virella MF, Hermayer KL, Benavente O, White CL, Brown WV, Caskey MF, Steiner MR, Vilaro N, Stufflebean A, Derdeyn CP, Fiorella D, Janis S, Chimowitz MI; SAMMPRIS Investigators. Rationale, design, and implementation of aggressive risk factor management in the Stenting and Aggressive Medical Management for Prevention of Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS) trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: e51–e60.
  21. Fiorella D, Derdeyn CP, Lynn MJ, Barnwell SL, Hoh BL, Levy EI, Harrigan MR, Klucznik RP, McDougall CG, Pride GL Jr, Zaidat OO, Lutsep HL, Waters MF, Hourihane JM, Alexandrov AV, Chiu D, Clark JM, Johnson MD, Torbey MT, Rumboldt Z, Cloft HJ, Turan TN, Lane BF, Janis LS, Chimowitz MI; SAMMPRIS Trial Investigators. Detailed analysis of periprocedural strokes in patients undergoing intracranial stenting in Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS). *Stroke* 2012; 43: 2682–2688.
  22. Derdeyn CP, Fiorella D, Lynn MJ, Barnwell SL, Zaidat OO, Meyers PM, Gobin YP, Dion J, Lane BF, Turan TN, Janis LS, Chimowitz MI; SAMMPRIS Trial Investigators. Impact of operator and site experience on outcomes after angioplasty and stenting in the SAMMPRIS Trial. *J Neurointerv Surg*, September 12, 2012. [Epub ahead of print].
  23. Uchiyama S; Sakai N, Toi S, Ezura M, Okada Y, Takagi M, Nagai Y, Miyakoda K, Minematsu K, Suzuki N, Tanahashi N, Taki W, Nagata I; Matsumoto M; CATHARSIS Study Group. Final Results of Cilostazol-Aspirin Therapy Against Recurrent Stroke with Intracranial Artery Stenosis (CATHARSIS). *Stroke*. 2013; 44: AWP423
  24. Nahab F, Lynn MJ, Kasner SE, Alexander MJ, Klucznik R, Zaidat OO, Chaloupka J, Lutsep H, Barnwell S, Mawad M, Lane B, Chimowitz MI; NIH Multicenter Wingspan Intracranial Stent Registry Study Group. Risk factors associated with major cerebrovascular complications after intracranial stenting. *Neurology* 2009; 72: 2014–2019.
  25. Samuels OB, Joseph GJ, Lynn MJ, Smith HA, Chimowitz MI. A standardized method for measuring intracranial arterial stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 643–646.

26. Connors JJ III, Wojak JC. Percutaneous transluminal angioplasty for intracranial atherosclerotic lesions: evolution of technique and short-term results. *J Neurosurg* 1999; 91: 415–423.