

# 当院における抗血小板薬単剤と2剤投与下での頸動脈内膜剥離術の手術成績の検討（出血性合併症に注目して）

村木岳史<sup>1)2)</sup>、村橋威夫<sup>2)</sup>、野村亮太<sup>1)2)</sup>、中垣裕介<sup>1)</sup>、池田政彦<sup>1)</sup>、  
中垣陽一<sup>1)</sup>、上山憲司<sup>2)</sup>、大里俊明<sup>2)</sup>、中村博彦<sup>2)3)</sup>  
滝川脳神経外科病院脳神経外科<sup>1)</sup>、中村記念病院脳神経外科<sup>2)</sup>、  
公益財団法人 北海道脳神経疾患研究所<sup>3)</sup>

## Comparison of Surgical Outcome of Carotid Endarterectomy between Single and Dual Antiplatelet Therapy in Our Hospital

Muraki TAKESHI<sup>1)2)</sup>, Takeo MURAHASHI<sup>2)</sup>, Ryota NOMURA<sup>1)2)</sup>, Yusuke NAKAGAKI<sup>1)</sup>, Masahiko IKEDA<sup>1)</sup>, Yoichi NAKAGAKI<sup>1)</sup>,  
Kenji KAMIYAMA<sup>2)</sup>, Toshiaki OSATO<sup>2)</sup>, Hirohiko NAKAMURA<sup>2)3)</sup>

Department of Neurosurgery, Takikawa Neurosurgical Hospital<sup>1)</sup>

Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital<sup>2)</sup>

Hokkaido Brain Research Foundation, Sapporo, Japan<sup>3)</sup>

### Abstract

**Objective:** Controversy persists regarding the perioperative management of antiplatelet agents among patients undergoing carotid endarterectomy (CEA). We aimed to assess the surgical outcomes of patients who underwent CEA under single and dual antiplatelet therapy (DAPT).

**Method:** 35 consecutive patients undergoing CEA in our hospital were analyzed (from January 2012 to April 2016). Retrospectively, patients undergoing DAPT were compared with patients on single antiplatelet agents. Study outcomes included surgical duration, surgical blood loss, perioperative complications, restenosis, Activities of Daily Living (ADL) after surgery.

**Results:** 9 patients (25.7%) were on single antiplatelet agents and 26 patients (74.3%) were on DAPT. No significant difference was observed between both groups in any of the reviewing factors.

**Conclusion:** Perioperative DAPT was incurred no significant increased risk of complications after CEA. Continued DAPT throughout the perioperative period is justified, as long as attentive hemostasis is performed.

### Key word

Carotid artery stenosis, Carotid endarterectomy, Dual antiplatelet therapy

## はじめに

脳梗塞二次予防における急性期の抗血小板薬2剤投与 (Dual antiplatelet therapy; DAPT) の有用性が近年報告されている。頸動脈内膜剥離術 (Carotid endarterectomy; CEA) の適応となる抗血小板薬2剤併用症例では、単剤への変更や休薬の必要性など、周術期の投与方法については統一された見解は得られていない。当院で施行したCEAのDAPT群と単剤群の手術成績につき、文献的考察を加え報告する。

## 対象・方法

2012年1月から2016年4月に当院でCEAを施行した連続35症例を対象とした。抗血小板薬単剤投与群は9例 (25.7%) であり、clopidogrel 5例、aspirin 2例、cilostazol 2例であった。DAPT群は26例 (74.3%) であり、clopidogrel+aspirin 22例、cilostazol+aspirin 4例であった。症候の有無については、単剤群で症候性5例、無症候性4例、DAPT群で症候性21例、無症候性5例であった。

2群間の平均手術時間、術中出血量、周術期の合併症、術後の日常生活動作 (Activities of Daily Living, ADL) の変化、再狭窄の差異について比較検討した。術後のADLの変化については、術前と退院時または3ヶ月後のmodified Rankin Scale (mRS) の変化で評価を行った。

過灌流の定義は術側中大脳動脈領域の脳血流量が術前と比べて術後に100%以上増加した症例とした。痙攣、意識障害など神経学的症候が出現した症例を過灌流症候群とした。

再狭窄の定義は、NACSET法で50%以上の狭窄、頸動脈超音波検査で収縮期最大血流速度 (peak systolic velocity, PSV) が150cm/sを超えるものとした。

## 手術適応について

当院でのCEAに対する手術適応は、症候性に関しては脳血管造影上の頸部内頸動脈の狭窄率が70%以上、または50%以上かつ潰瘍形成などで脳梗塞の原因と判断できる症例、無症候性に関しては狭窄率が60%以上、または頸部超音波検査にてPSVが250cm/sec以上、経時的な狭窄度高度進行例とした。いずれもmRS:0～2の患者を対象とした。

## 術前・術中検査

MRI (Black-Blood法)、頸部超音波検査にてプラークの性状を評価した。3D-CT angiography (3D-CTA) にてプラーク遠位端や狭窄部の高さを判断した。CT perfusionまたはXenon-CTにて術後過灌流のrisk評価を行った。

## 手術方法

全症例で内シャントを使用し中膜温存を心がけた。術中の脳虚血についてはsomatosensory evoked potential (SEP) によるモニタリングを行った。またCEA術後再狭窄や術後急性閉塞の予防を考慮し、2013年7月以降、全例でhemashield patchを使用している (primary closure 8例、patch使用 27例)。2013年9月以降、縫合の終末部を強化すべく終末部の約1cm間の二重縫合をルーチンで行った。

## 周術期管理

術前の血流評価にて脳循環予備能が著明に低下していた場合は術後鎮静継続と厳密な血圧管理を行った。内服している抗血小板薬については、いずれの群においても手術当日のみ休薬し、術翌日全身状態が落ち着いていること、出血傾向にないことを確認し再開した。DAPT群では、再開時より抗血小板薬を単剤に変更した。

統計学的解析：連続量の平均値の差はStudent t testで、比率はFisher's exact testで検定し、年齢についてはMann-Whitney U-testで検定した。各検定とも $p < 0.05$ を有意とした。

## 結 果

当該期間に施行されたCEAは35例であった。臨床的特徴に関しては両群に差はなかった (Table1)。

### 1. 手術時間と術中出血量

35例全例で手術時間と術中出血量を検討した (Table2)。いずれの項目についても両群間で有意差を認めなかった。

### 2. 周術期合併症

術後2週間以内の周術期合併症については、単剤群で1例 (術後心不全)、DAPT群で4例 (術後心不全1例、術

Table 1 Clinical Characteristic in groups with single and double antiplatelet therapy

Factor	Single	DAPT	p value
Symptomatic	55.6% (n=5)	80.8% (n=21)	0.29
Age(y)	70.2±6.1	73.8±7.6	0.11
Sex(male)	100% (n=9)	96.2% (n=25)	1
Hypertension	100% (n=9)	69.2%(n=18)	0.081
Dyslipidemia	100% (n=9)	73.1%(n=19)	0.15
Diabetes melitus	44.4%(n=4)	38.5%(n=10)	1
Smoking	66.7%(n=6)	46.2%(n=12)	0.44
Anticoagulant agents	0%(n=0)	0%(n=0)	1

Data are expressed as means ± standard deviation.

p values were determined by Chi square test. If there were any <10 data, Yates' correction was used.

Table 2 Surgical duration and blood loss in groups with single and double antiplatelet therapy

factor	single	DAPT	p value
Surgical duration (min)	217±30.5	226±30.0	0.448
Blood loss (mL)	116±70.7	120±74.6	0.88

Data are expressed as mean ± standard deviation.

後症候性過灌流1例、縫合部離解1例、術後リンパ腫1例)を認めた。いずれの症例も内科的治療など適切な治療で改善した。術後脳梗塞に関しては、DAPT群で3例に微小梗塞を認め、いずれも無症候性であった。

### 3. 再狭窄

DAPT群において1例認めたが (1年後のPSV 280cm/s)、改善した。

### 4. 術後のADLの変化

術後のmRSの悪化例はなかった。

### 症例提示

DAPT投与下でCEAを施行した代表症例を以下に示す。

患者：78歳 男性

主訴：左上下肢の違和感

既往歴：高血圧症、高コレステロール血症、2型糖尿病

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：2015年11月28日、左上下肢不全麻痺で発症した。翌29日、当科外来を初診。頭部MRIで右中心前回に急性期脳梗塞を認めた。

同日入院し、アルガトロバン、エダラボンで急性期治療を開始し、clopidogrel 75mg、スタチンの経口投与を開始した。30日に右傍側脳室、右前頭葉皮質に新規の脳梗塞を認め (Fig.1)、デキストランの点滴治療を開始し、またaspirin 100mgを追加しDAPTとした。

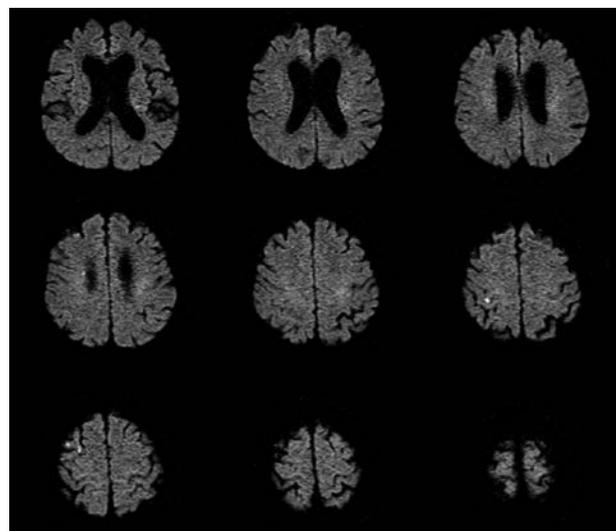


Fig.1 Diffusion-weighted magnetic resonance image showed a fresh infarction in the right frontal lobe.

頰部MRA、造影3D-CT angiographyでは、右頰部内頰動脈に狭窄を認め、狭窄部の高さは第3頰椎椎体、狭窄遠位端の高さは第2頰椎椎体下縁であった。脳血管造影では内頰動脈の59%の狭窄（NASCET計測法）を認めた（Fig.2）。術前循環器評価では、心臓超音波検査で左室駆出率73%であり、全身麻酔による手術は可能と判断された。



Fig.2 The right common carotid angiography revealed a stenosis in the cervical internal carotid artery.

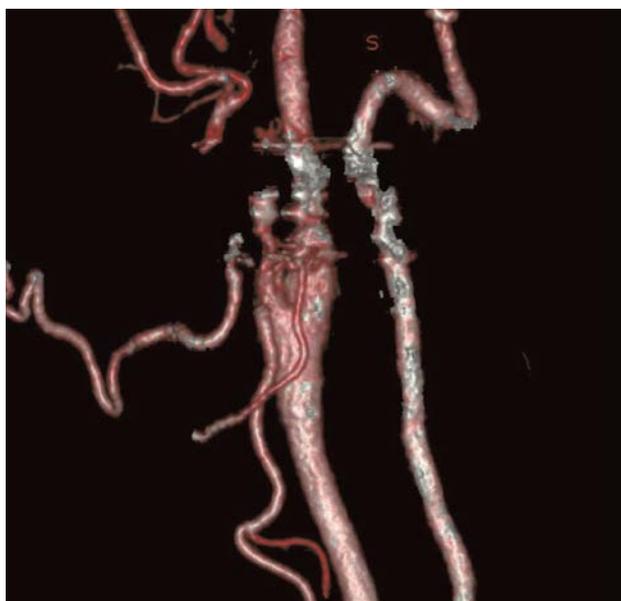


Fig.3 Three-dimensional-computed tomography angiography showed a well-reconstructed right internal carotid artery.

不安定プラークを伴う症候性内頰動脈狭窄の診断で、2016年3月15日に右CEAを施行した。血流遮断後、内シャント挿入下に内膜剥離を行い、アテロームプラークを摘出し、特に術中問題点はなかった。

術翌日の検査では、過灌流の所見はなく、術後脳梗塞の所見はなく、頰動脈は良好な拡張が得られていた（Fig.3）。

術後一過性に嘔声がみられたが、ビタミンB12製剤投与にて改善し、その他神経脱落症状はなかった。その後、現在まで再狭窄、脳梗塞の再発なく経過している。

## 考 察

脳梗塞の二次予防における脳梗塞急性期のDAPTの有用性については既に多数の報告があり、一般的となっている。慢性期においても、進行性の頰動脈狭窄例や高度狭窄例、虚血性心疾患合併例など、CEAの適応となる症例においてDAPTが行われていることを少なからず経験する。無症候性頰動脈狭窄症を対象としたACST-2研究において、CASの86%、CEAの31%が術前にDAPTを施行されている<sup>1)</sup>。

DAPT投与を行われている症例において、CEA術前に抗血小板薬を休薬することで血栓塞栓症の発症リスクが高まる可能性がある。文献的に、CEA術前のDAPTは、TIA/脳卒中、全脳卒中、脳卒中/死亡と保護的に関連しており、CEA施行患者全例にDAPTを施行することが神経学的合併症の減少につながるとの報告がある<sup>2)</sup>。また、脳梗塞急性期のCEAについての報告として、術前のDAPT投与は神経学的合併症の再発を著しく減少させるとの報告もある<sup>3)</sup>。

一方でDAPT投与下でのCEA施行については、出血性合併症が懸念される場所である。実際、出血性合併症についての報告として、clopidogrelとaspirinのDAPT投与はaspirin単剤投与と比較し術後の皮下出血の増加と関連しているとの報告がある<sup>4)</sup>。出血性合併症を増加させるか否かについては、未だcontroversialであり、否定的な報告もある<sup>3)</sup>。また、CEA術前のDAPT投与は術後の脳神経損傷の増加と関連しているとの報告もある<sup>5)</sup>。

我々の施設では、出血性合併症の抑制のため、以下のような手技的な工夫を行っている。

1. 頸動脈露出の際、剥離の層が多層にならないよう留意する
2. 組織からの点状出血を丹念に凝固止血する
3. 切断を要する小血管は確実に結紮し離断する
4. 血流遮断解除後に全例でプロタミンを投与し、ヘパリン化のリバースを行う
5. 閉創時にFibrin glueを使用する

今回我々が行った検討では、DAPT群においても単剤群と比較し、術中出血量と手術時間に差はみられなかった。出血性合併症については、DAPT群の1例で縫合部離解を認め、再縫合を行った。術中所見より、縫合不全、全身麻酔からの覚醒時のバッキングに伴う動脈圧上昇が原因と考えられた。本症例以降、縫合部の強化のため、全例で縫合終末部の二重縫合を行っており、その後縫合部離解は起こっていない。その他の合併症については、DAPT群、単剤群ともに、いずれも一過性のものであった。

今回の検討の結果、出血性合併症を予防するための止血手技は重要であるが、DAPT群においても単剤群と同様に安全にCEAを施行できると考えられた。この結果は、抗血小板薬の休薬が望ましくないハイリスク症例において、有用と考えられる。

## 結 語

当院における抗血小板剤単剤と2剤投与下でのCEAの手術成績を報告した。DAPT群においても単剤群と比較しCEAの安全性に差はなかった。丹念な止血を含めた丁寧な手術操作を行えば、DAPT継続下でのCEAは許容されると考えられた。

## 参考文献

- 1) Huibers A, Halliday A, Bulbulia R, et al: Antiplatelet therapy in carotid artery stenting and carotid endarterectomy in the Asymptomatic Carotid Surgery Trial-2. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2016; 51: 336-342.
- 2) Jones DW, Goodney PP, Conrad MF, et al: Dual antiplatelet therapy reduces stroke but increases bleeding at the time of carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*, 2016; 63: 1262-1270.e3.
- 3) Batchelder A, Hunter J, Cairns V, et al: Dual antiplatelet therapy prior to expedited carotid surgery reduces recurrent events prior to surgery without significantly increasing peri-operative bleeding complications. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2015; 50: 412-419.
- 4) Oldag A, Schreiber S, Schreiber S(Stephan Schreiber, Stefanie Schreiber), et al: Risk of wound hematoma at carotid endarterectomy under dual antiplatelet therapy. *Langenbecks Arch Surg*, 2012; 397: 1275-1282.
- 5) Chisci E, Rehring TF, Pigozzi C, et al: Cranial nerve injury is associated with dual antiplatelet therapy use and cervical hematoma after carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*, 2016; 64: 985-989.e2.

