

## WG 報告書

医療機器の名称	頭蓋内動脈ステント
対象疾患、 使用目的	頭蓋内の動脈硬化性血管狭窄に起因する一過性脳虚血発作 または脳卒中の患者に対し、頭蓋内血管を拡張することを 目的に使用する。
検討医療機器名 (医療機器名・ 開発者名)	Wingspan Stent System (輸入業者：ボストン・サイエンティフィックジャパン株 式会社)
外国承認状況	米国：2005年 8月3日付 HDE 取得 欧州：2005年 12月6日付 CE-mark 取得 アメリカ、カナダ、アルゼンチン、ドイツ、イタリア、 スイス、オーストラリア、イギリス、フランス、中国、イ ンド、マレーシア等、39カ国で販売されている。 【適 応】 ・米国：システムが到達可能で、内科的治療に反応しない 50%以上の動脈硬化性狭窄を有する頭蓋内血管の 内腔を開大させるために用いられる。 ・欧州：頭蓋内の動脈硬化性血管狭窄に起因する一過性脳 虚血発作又は脳卒中の患者に用いられる。
<p><b>【対象医療機器の概要】</b></p> <p>Wingspan Stent System (以下「本品」という。)は、一過性脳虚血発作 または脳卒中の原因である頭蓋内の血管狭窄部位の拡張を目的に使用される 自己拡張型ステントとデリバリーシステムである。デリバリーシステムは外 筒と内筒からなるカテーテル部位と回転式止血バルブからなり、カテーテル 遠位部内腔にステントが格納されている。ステントは、ニッケル・チタン合 金を原材料とする自己拡張型であり、2.5,3.0,3.5,4.0,4.5mm の5種類、長さ は9,15,20mm の3種類の計 15種類のサイズが用意されている。</p>	
<p><b>【対象疾患について】</b></p> <p>本品は内科的治療や外科的治療が困難な頭蓋内動脈狭窄症に対し物理的処 置による狭窄部位拡張を目的として使用される。</p> <p>動脈狭窄は、動脈硬化により血中のコレステロールや脂肪が粥腫として蓄 積する等、血管腔が狭くなり十分な血流が確保できない状態であり、一般に 粥腫が破綻して血栓形成し脳血管の末梢等が閉塞することにより梗塞が発生 する。頭蓋内主幹動脈の狭窄性病変を有する虚血性脳卒中は日本人をはじめ とするアジア人に多いと言われている。</p>	

頭蓋内動脈狭窄症の治療としては、高血圧、脂質異常などの危険因子の管理や抗血小板剤の投与を中心とした内科的治療や狭窄部位に対するバイパス術といった外科的治療が一般的に行われている。

症候性頭蓋内動脈狭窄の患者数についての国内の調査はない。厚生労働省厚生科学研究費補助金（H11-健康-020）による脳卒中急性期患者データベースである脳卒中データバンク（2004年7月現在登録施設115施設）によれば、登録された虚血性脳卒中急性期患者12934例のうち、血管病変が記載された症例は9127例で、このうち頭蓋内動脈中等度狭窄（50-70%）が464名（5.1%）、高度狭窄（70%以上）が608例（6.7%）である。久保らの久山町研究によれば、脳梗塞の年間発症率（1988-2000年）は10万人年当たり男性357、女性260とされており、これを適用すると脳梗塞の年間発症数は男性約22万人、女性約16万8000人、計38万8000人となり、このうち11.8%が頭蓋内動脈狭窄50%以上とすると約4万6000人、6.7%が70%以上とすると約2万6000人と推定される。但し、本推計には無症候性狭窄の患者や内科的治療で対応可能な患者も含まれるため、実際の「内科的治療が有効でない症候性狭窄」を有する患者はさらに少数である。米国では、年間患者数4000人以下と推定され Humanitarian device として承認されていることを踏まえると、対象疾患がアジア人が多いと言われていることを考慮しても、対象患者は国内においても相当少数であると予想される。

【参考文献】

- 1) 脳卒中データバンク2005 中山書店
- 2) Kubo M, Kiyohara Y, Ninomiya T, Tanizaki Y, et al. Decreasing incidence of lacunar vs other types of cerebral infarction in a Japanese population. *Neurology* 2006; 66: 1539-1544.

### 【医療上の有用性について】

頭蓋内主幹動脈の狭窄性病変を有する虚血性脳卒中に対する内科的治療については、脳梗塞発症後1年間の再発率は約10～17%、発症後2年間の再発率は約20%と、頭蓋内主幹動脈に狭窄を持たない脳卒中患者に比較して有意に再発しやすく、新たな治療戦略の確立が重要な課題となっている。

頭蓋内動脈の狭窄性病変に対する外科的バイパス手術については、その再発予防効果は明らかではない。また、現在は内科的治療を行っても脳神経症状の悪化が認められるものや、脳卒中発作を防げないと判断されるものに、経皮的血管形成術（以下PTA）が行われているがPTAでは、血管解離、弾性反跳、再狭窄などがしばしばみられる。

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に期待が掛けられている。

現在、他に有効な治療法がない時に冠動脈用のバルーン拡張型ステントを適応外でやむなく使用しているが、血管損傷や急性亜急性血栓閉塞などの重篤な合併症の報告がある。

国内の実態調査としては、循環器病研究委託費17公-1「カテーテルインターベンションの安全性確保と担当医師の教育に関する指針作成に関する研究」中間報告があるが、登録患者数11281例のうち頭蓋内動脈狭窄治療を行った症例は454例であり、以内のとおり報告されている。

結果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・技術的成功：399例</li> <li>・部分的成功：47例</li> <li>・不成功：7例</li> </ul>
合併症 (術後30日まで)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・総数：52例</li> <li>・出血性：11例</li> <li>・虚血性：28例</li> <li>・死亡：4例</li> </ul>

本品は、ナイチノール製の自己拡張型ステントで、誘導性に優れ、これまで用いられてきた冠動脈用バルーン拡張型ステントに比較して安全に頭蓋内血管の拡張を得られることが期待される。内科的治療抵抗性で対象病変（狭窄度50%以上）に起因する脳梗塞再発例45例に本品を用いたWingspan and Gateway Safety Studyでは、手技成功率が97.8%（44/45）、術後30日間の血管病変と同側の脳卒中が2/44（4.5%）、死亡が1/44（2.3%）であったと報告されている。症例数も少なく、有用性に関するデータは限られているが、内科的治療が奏効しない患者にとっては、有用な治療法となるものと考えられる。

但し、対象となる患者の選定については議論があり、米国における本品の

適応である「50%以上の狭窄」よりもさらに高い狭窄度でのみ使用すべきとの意見もある。米国心臓協会と米国脳卒中協会のガイドラインには「症候性頭蓋内狭窄に対する血管形成術、ステント留置術の有用性は確立しておらず吟味中の治療法である」とある。

また、症候性頭蓋内狭窄に対する内科的治療については近年国内外において活発に検討されており、上記ガイドラインでは、最善の内科的治療 (best medical treatment) を「危険因子の治療、抗血栓薬、スタチンの使用」としているが、我が国では現時点で best medical treatment は明文化されていない。我が国においても現時点での内科的治療法のあり方をある程度明確にした上で、本品の使用が検討されるべきである。

#### 【参考文献】

- 1) Wong KS, Li H. Long-term mortality and recurrent stroke risk among Chinese stroke patients with predominant intracranial atherosclerosis. Stroke 2003; 34: 2361-66.
- 2) Weigele JB, Taylor RA, Kasner SE. Current management of symptomatic intracranial stenosis: medical versus endovascular therapy. Curr Atheroscler Rep 2007; 9: 296-304.
- 3) Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. N Engl J Med 2005; 352: 1305-16.
- 4) Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. A statement for health care professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association Council on Stroke. Stroke 2006; 37: 577-617.

#### 【諸外国における使用状況について】

現在までの総販売数は約 9,000 セットで、そのうち米国で約 5,600 セット、ドイツで 780 セット、中国で約 560 セットが販売されている。

#### 【我が国における開発状況】

これまで本邦においては、頭蓋内動脈狭窄部位の拡張を目的とした脳血管用ステントの開発は行われていない。なお、本品については、医師主導治験が検討されている。

#### 【検討結果】

本品は、患者は少ないものの頭蓋内主幹動脈に症候性狭窄を有し、内科的治療では十分に治療し得ない患者に対する新たな治療戦略となる可能性があり、早期導入の検討を行うことが適当と考えられる。

但し、

- ① 内科的治療と比較した有用性に関する臨床成績は限られていること
- ② 対象となるべき「症候性頭蓋内血管狭窄」の狭窄度の定義が海外においても確立しておらず、国内の専門家間で米国の適応（50%以上の狭窄）よりも厳しい基準で適応を定めるべきとの意見もあること

（ドイツ、ハンガリー、アジア諸国で実施された **Wingspan and**

**Gateway Safety Study** では、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）を対象として実施されたが、米国 16 施設で行われた登録研究である **NIH Funded Registry** では、70-99% の頭蓋内動脈狭窄を有する症候性患者を登録している）

- ③ 内科的治療のあり方について国内では明確化されていないこと

などを踏まえ、導入に当たっては適応とする患者の範囲について十分に検討を行う必要がある。さらに、頭蓋内血管狭窄による虚血性脳卒中は欧米人に比べて日本人をはじめとするアジア人に好発するとされており、米国で行われた臨床試験に加えて、国内で一定の臨床試験データを収集することが望ましいと考えられる。また、本品は脳血管というリスクの高い部位への適用であり、学会等の協力も得つつ、施設、使用者の限定、使用者のトレーニング、市販後調査の実施など適正使用のためのガイドラインの策定等が必要であると考えられる。