

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

頸動脈支架置放術的存活與效益分析

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC92-2314-B-002-243-

執行期間：92 年 08 月 01 日至 93 年 07 月 31 日

執行單位：國立臺灣大學醫學院神經科

計畫主持人：鄭建興

共同主持人：高憲立

報告類型：精簡報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 93 年 11 月 29 日

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫 ☒ 成 果 報 告
☐ 期中進度報告

頸動脈支架置放術的存活與效益分析

Survival and cost-effectiveness analysis of carotid stenting

計畫類別：☒ 個別型計畫 ☐ 整合型計畫

計畫編號：NSC 92 - 2314 B - 002 - 243

執行期間：92 年 8 月 1 日至 93 年 7 月 31 日

計畫主持人：鄭建興

共同主持人：高憲立

計畫參與人員：

成果報告類型(依經費核定清單規定繳交)：☒ 精簡報告 ☐ 完整報告

本成果報告包括以下應繳交之附件：

- ☐ 赴國外出差或研習心得報告一份
- ☐ 赴大陸地區出差或研習心得報告一份
- ☐ 出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份
- ☐ 國際合作研究計畫國外研究報告書一份

處理方式：除產學合作研究計畫、提升產業技術及人才培育研究計畫、
列管計畫及下列情形者外，得立即公開查詢

☐ 涉及專利或其他智慧財產權，☐ 一年 ☐ 二年後可公開查詢

執行單位：台灣大學醫學院神經科

中 華 民 國 93 年 10 月 31 日

中文摘要：

關鍵詞：腦血管疾病、存活分析、頸動脈狹窄、頸動脈支架置放術、頸動脈內膜切除術

計畫背景與目的：最近 10 年的研究已顯示對於頸動脈狹窄，頸動脈內膜切除術(carotid endarterectomy, CEA) 或頸動脈支架置放術(carotid artery stenting, CAS) 可減少腦中風的發生，過去的研究多為歐美的研究，不曾有較大規模的亞洲地區國家的研究，無法清楚了解 CEA 或是 CAS 對於華人的助益為何。本研究計畫期能藉由台大醫院過去 10 年的頸動脈狹窄資料庫深入分析頸動脈狹窄的患者接受血管介入治療的存活及其影響因子。

計畫方法：本研究納入自 1995 年 1 月至 2002 年 12 月的所有頸動脈超音波檢查確定頸動脈狹窄超過 50% 的患者，根據症狀分為 3 組：第一組為同側頸動脈狹窄致腦缺血症狀，症狀發生至頸動脈狹窄診斷時間小於 180 日；第二組為非同側頸動脈狹窄致腦缺血症狀，或症狀發生至頸動脈狹窄診斷大於 180 日；第三組為未曾有腦缺血症狀者。依頸動脈狹窄程度，分成不同等級(50-59%、60-69%、70-79%、80-89%、90-99%、100%)。而依接受不同治療，分為外科治療(CEA)、放射介入治療(CAS)與內科治療。藉由腦中風資料庫與台灣地區的死因登錄資料檔，分析病患的長期存活情況，每一個案追蹤時間為發病至死亡時間或發病至 2004 年 10 月 31 日。分析介入治療的併發症，包括介入治療後 30 日內的致死率、腦中風與心肌梗塞。利用 Kaplan-Meier 方法求得 1 個月、1 年、3 年、5 年的存活率與腦中風再發率。以 log-rank test 比較不同治療方式的頸動脈狹窄患者與不同程度的頸動脈狹窄患者的存活狀況是否有差異。

研究結果：自 1995 至 2002 年，共有 973 位頸動脈狹窄超過 50% 的患者，去除追蹤時間不滿 6 個月的患者，有 872 患者(男性 616 (70.6%) 位；女性 256 (29.4%) 位，平均年齡為 69.4 ± 10.9 歲)納入分析，包括第一組有 572 (65.6%) 位，第二組有 123 (14.1%) 位，第三組有 177 (20.3%) 位。每一個案平均追蹤時間為 3.35 ± 2.54 年(第一組為 3.19 ± 2.62 年，第二組為 3.20 ± 2.34 年，第三組為 3.99 ± 2.31 年)。接受 CEA 治療有 61 位，CAS 治療有 196 位，只以內科治療有 616 位。兩種介入治療的併發症均很低，死亡率在第一組患者的為 4.3% (CEA)、2.4% (CAS)，在第二組患者無死亡個案。對於第一組患者的長期存活

分析，CEA 為 19.1%死亡，CAS 為 13.3%，內科治療為 36.7%，介入治療明顯低於內科治療；第二組患者的長期存活，CEA 為 20.0%死亡，CAS 為 2.4%，內科治療為 32.9%，介入治療仍明顯低於內科治療。進一步分析死因，對於未接受介入治療患者，第一組的主要死因為腦中風再發，次為感染、癌症與心肌梗塞；第一組的主要死因為感染，次為腦中風、癌症與心肌梗塞；第三組的主要死因為感染與癌症、次為心肌梗塞、但無腦中風死亡個案。對於不同程度的頸動脈狹窄而以內科治療的第一組患者，以 80-89%頸動脈狹窄的存活比率最低、次為 60-79%、次為 90-100%與 50-59%。

結論：對於已有腦血管疾病的頸動脈狹窄患者，以 CEA 或是 CAS 的積極介入治療較只以內科治療可明顯降低腦中風再發與提高長期存活。對於未曾有腦血管疾病的頸動脈狹窄患者，以內科治療的長期追蹤，因腦中風死亡的比率很低。頸動脈狹窄的程度對於長期存活有明顯影響。因此對於不同型態與不同程度的頸動脈狹窄，應有不同的治療對策。

英文摘要：

Keywords： carotid artery stenosis, carotid endarterectomy, carotid stenting, cerebrovascular disease, survival analysis

Background and Purposes: In the recent decade, there were several large clinical trials documenting the efficacy of interventional therapies [(including carotid endarterectomy (CEA) and carotid artery stenting (CAS))] in severe cervical carotid artery stenosis. However, all these studies were undergone in Caucasian countries, there was no large studies ever reported from Asian countries. This study aimed to analyze the long-term survival in patients with cervical carotid artery stenosis receiving different types of treatments in Taiwan.

Subjects and Methods: From January 1995 to December 2002, patients who had cervical carotid artery stenosis of 50% or more, diagnosed and quantified by carotid duplex sonography, were included. Patients were categorized as 3 groups: I, patients with ischemic cerebrovascular symptoms at ipsilateral carotid stenosis within 180 days; II, patients with ischemic cerebrovascular symptoms at contralateral side or the territory of vertebro-basilar arteries or more than 180 days; III, patients without definite ischemic cerebrovascular symptoms. Major peri-procedural complications (including death, stroke, and acute myocardial infarction within 30days) were recorded. Patients were followed-up till patients' death or October 31, 2004. The long-term survivals in three groups of patients with different types of treatments were analyzed by Kaplan-Meier method. A log-rank test was used to compare the effects of different treatment method and severity of carotid artery stenosis on long-term survival in subgroups of patients.

Results: From 1995 to 2002, a total of 973 patients with carotid artery stenosis $\geq 50\%$ were recruited. After excluding patients with follow-up time less than 6 months, there were 872 patients (male, 616 [70.6%]; female, 256 [29.4%]; mean age, 69.4 ± 10.9 years) included into analysis. There were 572 (65.6%) patients in group I; 123 (14.1%), group II; 177 (20.3%), group III. The average duration of follow-up was 3.35 ± 2.54 years (I, 3.19 ± 2.62 years; II,

3.20±2.34 years; III, 3.99±2.31 years). There were 61 patients receiving CEA, 196 receiving CAS, and 616 patients with medical therapy. The major peri-procedural complication rates were low. The 30-days case-fatality in group I was 4.3% for CEA and 2.4% for CAS; and no death in group II. There were significantly lower death rates for long-term follow-up of patients with interventional therapies than those with medical treatment ($p<0.001$) in group I and II. For patients without interventional therapy, the major causes of death during long-term follow-up in group I and II were recurrent stroke, followed by infection, cancer and myocardial infarction. However, there was no stroke responding for cause of death in group III patients without interventional therapy. Of group I patients with medical therapy, the long-term case-fatality of was highest in 80-89% carotid artery stenosis, followed by 60-79%, 90-100%, and 50-59%.

Conclusions: The interventional therapies, including CEA and CAS, can significantly reduce stroke recurrence and improve long-term survival in symptomatic carotid stenosis patients as compared to medical therapy. There was no benefit of these interventional therapies in asymptomatic carotid stenosis patients in reducing stroke death. The treatment strategies for different types of carotid stenosis patients with different severity of carotid stenosis should be defined.

研究背景與目的：

1991 年 North American Symptomatic Carotid Endarterectomy¹ 與 European Carotid Surgery Trial² 顯示，對於重度顱外內頸動脈狹窄 ($\geq 70\%$) 的有症狀患者，頸動脈內膜切除術 (carotid endarterectomy, CEA) 預防腦梗塞再發生的效果較一般的藥物治療好，後續分析顯示 CEA 對於中度顱外內頸動脈狹窄 (50-69%) 也有效果。1995 年 Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study 顯示對於顱外內頸動脈狹窄 $\geq 60\%$ 的無症狀患者，CEA 亦可達到預防中風再發的效果³。但 CEA 對於頸動脈狹窄治療的效果必需要考慮到所選取的病患的嚴重度、手術的醫師的純熟與醫療團隊的配合，特別是對於中等度 (50-69%) 的頸動脈狹窄必須要能達到術中或剛術後的併發症 $< 3\%$ 才有實際預防的療效⁴。

對於一些 CEA 手術高危險群病患、已接受過 CEA 手術頸動脈再狹窄、放射治療後的頸動脈狹窄、合併有冠狀動脈疾病或是病患不願意接受手術治療，頸動脈支架置放術 (carotid artery stenting, CAS) 是另一種治療的選擇。近幾年，CAS 的施行數目快速增加。2000 年由全世界 36 個醫學中心的報告，共有 4757 位患者接受 5210 次 CAS 的統計分析，術後 30 日的併發症為 2.8% 的短暫缺血發作、2.7% 的輕微腦中風、1.5% 的嚴重腦中風，6-12 個月的神經併發症為 1.4%，6 個月與 12 個月的頸動脈再狹窄率為 2% 與 3.5%⁵。統計台大醫院 1998 年至 2000 年的 129 位頸動脈狹窄患者，術中或剛術後的併發症 (中風或死亡) 為 4.2%；平均追蹤 16.3 個月，1 位患者有再發腦梗塞中風與 2 位死亡；頸動脈再狹窄 (restenosis) 的比例為 3.1%⁶。另一個以 100 頸動脈狹窄患者接受 CAS 的觀察研究，27% 發生短暫地術後低血壓與心搏較慢情形、4% 有神經系統的併發症 (包括 2 位腦梗塞、1 位腦出血、1 位短暫缺血發作)⁷。根據 Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS) 的研究結果⁸，504 位顱外內頸動脈狹窄患者隨機選取血管內治療 (endovascular treatment，包括 PTA 與 CAS) 或是 CEA 治療，術後經過平均 3 年的追蹤，血管內治療的效果與 CEA 近似，然而此研究僅包括了 55 位 CAS 患者。現今尚無大型臨床試驗研究比較 CAS 與 CEA 的療效，有不少腦血管研究者持保守態度，認為不該僅以觀察性的研究就認定 CAS 效果，觀察性的研究較易出現偏差結果 (如選擇偏差等)，CAS 應待大型臨床試驗才能定論，特別是對於中等度有症狀 (50%~69%) 與無症狀的內頸動脈狹窄

更應保守以待⁹。另一方面的意見則認為療效與 CAS 的施行者技術純熟有密切關係，是很個人化 (individualization)，且 CAS 材質技術日新月異，不該限制其治療患者¹⁰。

腦血管疾病型態在而東西方有很大的差異，過去的頸動脈狹窄治療的臨床試驗也不曾在亞洲進行過，因此確實需要仔細評估 CEA 與 CAS 是否真能有效預防國人因頸動脈狹窄引起的腦中風。本研究計畫之目的主要包括下列幾項：(1) 針對 1995 年起至 2002 年台大醫院所有頸動脈狹窄患者，分析其腦中風再發與存活及其影響因子；(2) 對於有症狀的頸動脈狹窄患者分為接受 CEA、CAS 治療與一般藥物治療三組，比較其腦中風再發與存活及其影響因子；(3) 分析不同程度頸動脈狹窄對於長期存活之影響。

研究方法：

台大醫院的腦中風登錄庫起始於 1995 年 1 月，針對台大醫院所有住院前與住院中發生腦中風及短暫缺血性發作的病患進行登錄工作，依不同型態腦中風分析其相關危險因子、致病機轉、功能預後、疾病致死率、中風後的生活品質、不同治療模式對於腦中風的效果等等¹¹⁻¹³。而於顱外頸動脈中、重度狹窄 ($\geq 50\%$)，腦梗塞病患有 12%，短暫缺血性發作有 27%，統計 1 年約有 100 名的頸動脈狹窄 $\geq 50\%$ 缺血性腦血管疾病的患者¹⁴。

本研究納入自 1995 年 1 月至 2002 年 12 月的所有頸動脈超音波檢查確定頸動脈狹窄超過 50% 的患者，根據症狀分為 3 組：第一組為同側頸動脈狹窄致腦缺血症狀，症狀發生至頸動脈狹窄診斷時間小於 180 日；第二組為非同側頸動脈狹窄致腦缺血症狀，或症狀發生至頸動脈狹窄診斷大於 180 日；第三組為未曾有腦缺血症狀者。針對所有患者，收集年齡、性別、ID、發病日期、住出院日期、相關疾病 (高血壓、糖尿病、心房顫動、冠狀動脈疾病、周邊動脈疾病、高血脂、等)、物質使用習慣 (抽煙、飲酒等)、影像檢查、超音波檢查、腦梗塞類型等) 等資料。進一步追蹤每一病患的中風後狀況 (包括再發中風及其臨床表現、功能障礙程度、接受何種治療、死亡及其死因)，中風後續的治療將詳細區別為 CEA (與其他手術)、CAS (包括 PTA)、藥物治療 (抗血小板藥物、抗凝血藥物、其他藥物)、其他的治療等。

依頸動脈狹窄程度，分成不同等級 (50-59%、60-69%、70-79%、80-89%、90-99%、

100%)。而依接受不同治療，分為外科治療 (CEA)、放射介入治療 (CAS) 與內科治療。藉由腦中風資料庫與台灣地區的死因登錄資料檔，分析病患的長期存活情況，每一個案追蹤時間為發病至死亡時間或發病至 2004 年 10 月 31 日。分析介入治療的併發症，包括介入治療後 30 日內的致死率、腦中風與心肌梗塞。利用 Kaplan-Meier 方法求得 1 個月、1 年、3 年、5 年的存活率與腦中風再發率。以 log-rank test 比較不同治療方式的頸動脈狹窄患者與不同程度的頸動脈狹窄患者的存活狀況是否有差異。

研究結果：

自 1995 至 2002 年，共有 973 位頸動脈狹窄超過 50% 的患者，去除追蹤時間不滿 6 個月的患者，有 872 患者 (男性 616 (70.6%) 位; 女性 256 (29.4%) 位，平均年齡為 69.4 ± 10.9 歲) 納入分析，包括第一組有 572 (65.6%) 位，第二組有 123 (14.1%) 位，第三組有 177 (20.3%) 位。接受 CEA 治療有 61 位，CAS 治療有 196 位，只以內科治療有 616 位。每一個案平均追蹤時間為 3.35 ± 2.54 年 (第一組為 3.19 ± 2.62 年，第二組為 3.20 ± 2.34 年，第三組為 3.99 ± 2.31 年)。接受 CEA 治療平均追蹤時間在第一組為 5.31 ± 3.16 年，第二組為 4.60 ± 2.91 年，第三組為 4.41 ± 3.08 年。接受 CAS 治療平均追蹤時間在第一組為 3.18 ± 2.03 年，第二組為 3.04 ± 2.09 年，第三組為 3.65 ± 1.99 年。以內科治療平均追蹤時間在第一組為 2.96 ± 2.56 年，第二組為 3.20 ± 2.43 年，第三組為 4.19 ± 2.44 年。整體而言，接受 CAS 治療平均追蹤時間較長。

兩種介入治療的主要術中與術後併發症均很低，CEA 於術後 30 日內的致死率在第一組患者的為 4.3%，在第二組患者無死亡個案；CAS 於術後 30 日內的致死率在第一組患者為 2.4%，在第二與第三組無死亡個案。CEA 於術後腦中風發生率在第一組患者為 6.4%，在第二組與第三組為 0；CAS 於術後腦中風發生率在第一組患者的為 2.4%，在第二與第三組為 0。CEA 於術後心肌梗塞發生率在第一組與第二組為 0，在第三組為 1 位 (11%)；CAS 於術後腦中風發生率在第一組患者的為 1.2%，在第二與第三組為 0。

不同年齡與性別的症狀性頸動脈狹窄患者只接受內科治療，其長期存活分析顯示於圖 1，長期死亡率以女性 65 歲以上最高、次為男性 65 歲以上、女性 65 歲以下，男性 65 歲

以下的存活狀況最好。

對於第一組患者的長期存活分析，CEA 為 19.1%死亡，CAS 為 13.3%，內科治療為 36.7%。第二組患者的長期存活，CEA 為 20.0%死亡，CAS 為 2.4%，內科治療為 32.9%。第二組患者的長期存活，CEA 為 11.1%死亡，CAS 為 0%，內科治療為 19.4%。以 cea 或 CAS 介入治療頸動脈狹窄的長期存活均仍明顯低於內科治療，以存活圖型亦可清楚顯示之間的差異（圖 2 與圖 3），log-rank test 的 p 值均 <0.001 。

進一步分析死因，對於未接受介入治療患者，第一組的主要死因為腦中風再發，次為感染、癌症與心肌梗塞；第二組的主要死因為感染，次為腦中風、癌症與心肌梗塞；第三組的主要死因為感染與癌症、次為心肌梗塞、但無腦中風死亡個案。

不同程度的症狀性頸動脈狹窄患者只接受內科治療之長期存活，以 80-89%頸動脈狹窄的存活比率最低、次為 60-79%、次為 90-100%與 50-59%（圖 4）。接受 CAS 與 CEA 之長期存活顯示於圖 5 與圖 6。

以 Cox-proportional hazard model 分析症狀性頸動脈狹窄患者只接受內科治療之長期存活決定因子（表 1），年齡 ≥ 65 歲與糖尿病為顯著決定因子，年齡 ≥ 65 歲之 Odds ratio (OR) 為 1.66（95%信賴區間為 1.13 至 2.44， $p=0.01$ ），糖尿病之 Odds ratio (OR) 為 1.89（95%信賴區間為 1.37 至 2.61， $p<0.001$ ），心房顫動與冠心病則為接近顯著。

結論：

對於已有腦血管疾病的頸動脈狹窄患者，以 CEA 或是 CAS 的積極介入治療較只以內科治療可明顯降低腦中風再發與提高長期存活。對於未曾有腦血管疾病的頸動脈狹窄患者，以內科治療的長期追蹤，因腦中風死亡的比率很低。頸動脈狹窄的程度對於長期存活有明顯影響。因此對於不同型態與不同程度的頸動脈狹窄，應有不同的治療對策。

參考文獻：

1. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaboration. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med.* 1991;325:445-453.
2. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group: MRC European Carotid Surgery Trial. Interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet.* 1991;337:1235-1243.
3. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA.* 1995;273:1421-1428.
4. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med.* 1998;339:1415-1425.
5. Wholey MH, Wholey M, Mathias K, et al. Global experience in cervical carotid artery stent placement. *Cathet Cardiovasc Intervent.* 2000;50:160-167.
6. Kao HL, Lin LY, Lu CJ, Jeng JS, Yip PK, Lee YT. Long-term results of elective stenting for severe carotid artery stenosis in Taiwan. *Cardiology* 2002;97:88-93.
7. Lu CJ, Kao HL, Liu HM, Sun Y, Jeng JS, Yip PK, Lee YT. Postprocedural complications after angioplasty with stenting of internal carotid artery. *Cerebrovasc Dis.* 2003;15:(in press).
8. CAVATAS Investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomized trial. *Lancet.* 2001. 357:1729-1737.
9. Brott TG. Angioplasty and stenting should be performed only in the setting of a clinical trial. *Stroke.* 2002;33:2519-2520.
10. Roubin GS. Angioplasty and stenting should not be restricted to clinical trials. *Stroke.* 2002;33:2520-2522.
11. Yip PK, Jeng JS, Lee TK, Chang YC, Huang ZS, Ng SK, Chen RC. The stroke and cerebral atherosclerosis study of National Taiwan University Hospital (SCAN): background and methodology. *Acta Neurol Taiwan* 1997;6:300-308.
12. Jeng JS, Lee TK, Chang YC, Huang ZS, Ng SK, Chen RC, Yip PK. Subtypes and case-fatality of stroke : A Hospital-based stroke registry in Taiwan (SCAN-IV). *J Neurol Sci.* 1998;156:220-226.
13. Yip PK, Jeng JS, Lee TK, Chang YC, Huang ZS, Ng SK, Chen RC. Subtypes of ischemic stroke : A hospital-based stroke registry in Taiwan (SCAN-IV). *Stroke.* 1997; 28:2507-2512.
14. Jeng JS, Chung MY, Yip PK, Hwang BS, Chang YC. Extracranial carotid atherosclerosis and vascular risk factors in different types of ischemic stroke in Taiwan. *Stroke.* 1994;25:1989-1993.

圖 1、不同年齡與性別的症狀性頸動脈狹窄患者之長期存活

Long-term Survival of Patients Having Symptomatic Cervical Carotid Stenosis Without Intervention by Age and Gender

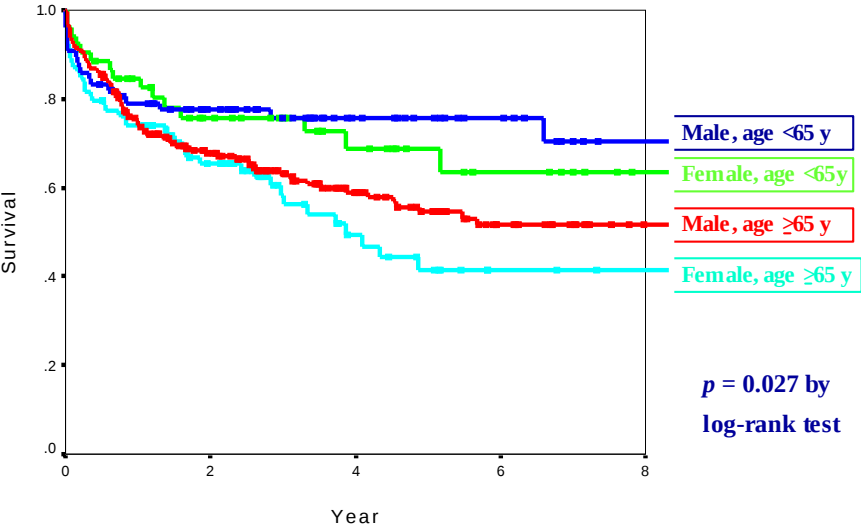


圖 2、症狀性頸動脈狹窄患者接受不同治療之長期存活

Long-term Survival of Patients With Symptomatic Cervical Carotid Stenosis

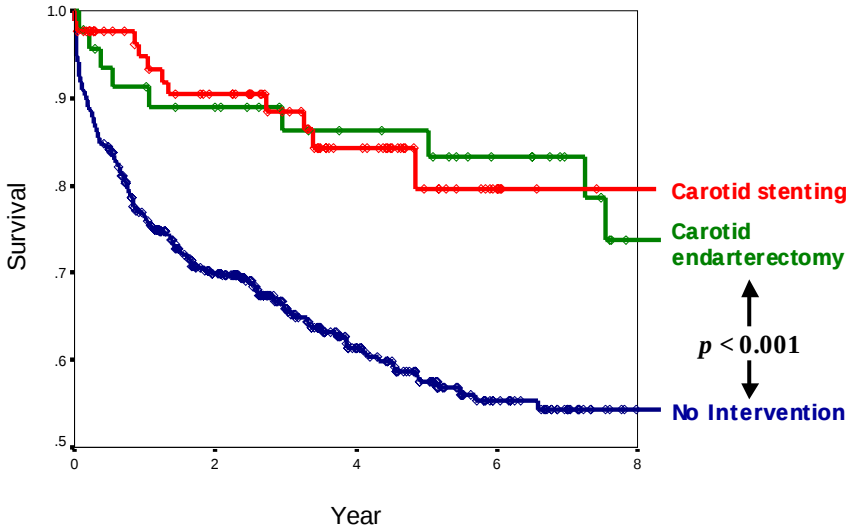


圖 3、無症狀性頸動脈狹窄患者接受不同治療之長期存活

Long-term Survival of Patients With Asymptomatic Cervical Carotid Stenosis

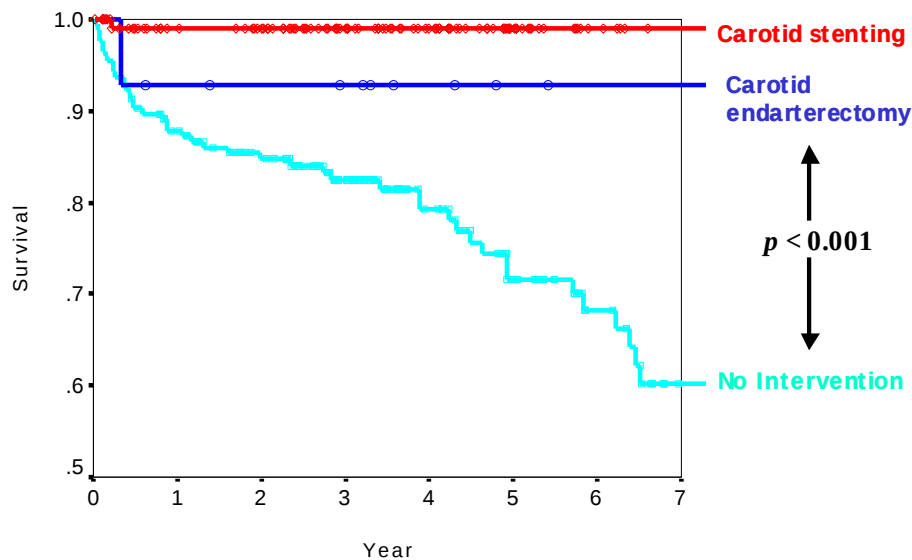


圖 4、不同程度的症狀性頸動脈狹窄患者只接受內科治療之長期存活

Long-term Survival of Patients With Symptomatic Cervical Carotid Stenosis Without Intervention

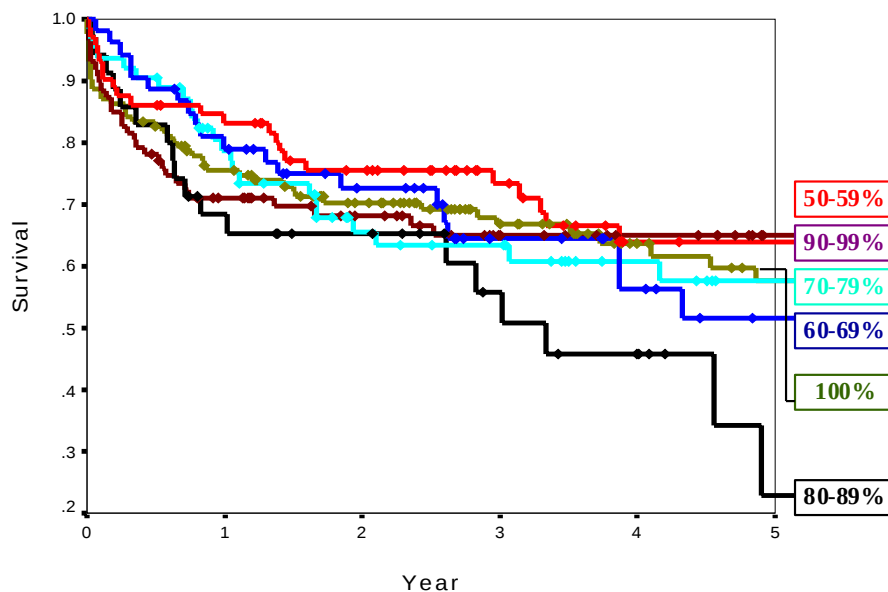


圖 5、不同程度的症狀性頸動脈狹窄患者接受 CAS 治療之長期存活

Long-term Survival of Patients With Symptomatic Cervical Carotid Stenosis After Carotid Stenting

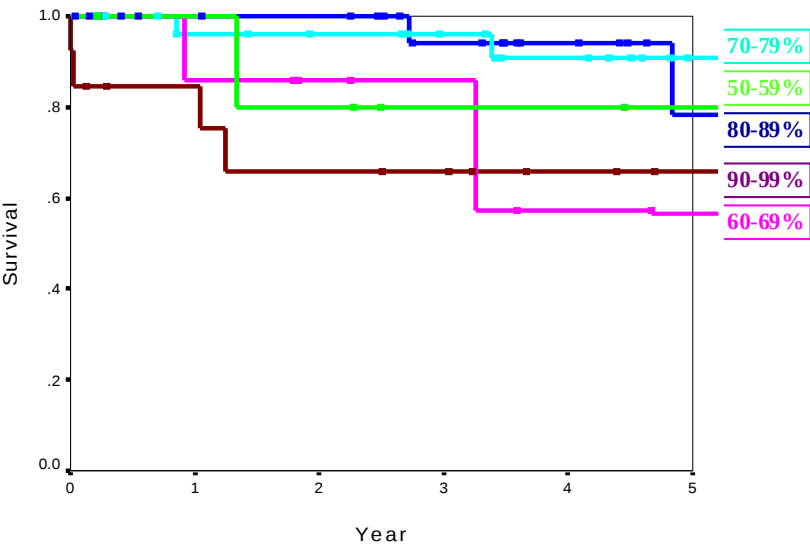


圖 6、不同程度的症狀性頸動脈狹窄患者接受 CEA 治療之長期存活

Long-term Survival of Patients With Symptomatic Cervical Carotid Stenosis After Carotid Endarterectomy

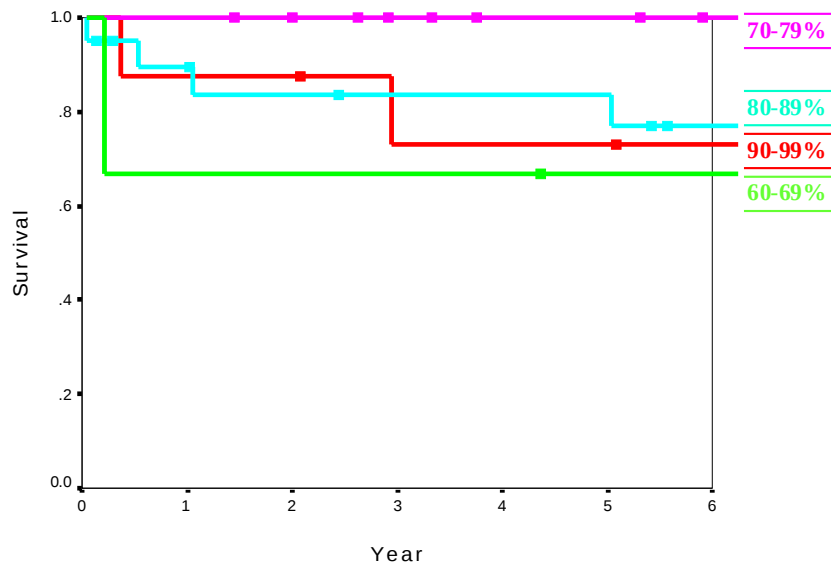


表 1、症狀性頸動脈狹窄患者只接受內科治療之存活決定因子

Factors Determining Long-term Survival of Patients With Symptomatic Carotid Stenosis Without Intervention

	OR	95% CI		P
		Upper	Lower	
Age ≥ 65 years	1.659	1.131	2.435	.010
Diabetes mellitus	1.892	1.372	2.609	.000
Previous stroke	1.405	0.990	1.993	.057
Atrial fibrillation	1.409	0.976	2.035	.067
Coronary artery disease	1.342	0.966	1.863	.079
Hypertension	0.734	0.524	1.028	.072
Hypercholesterolemia	0.670	0.463	0.969	.034