

症例報告

ステント留置術後に microembolic signal の消失を確認した頸部内頸動脈狭窄症の 1 例

近藤竜史¹⁾ 松本康史¹⁾ 佐藤健一¹⁾ 遠藤英徳¹⁾ 佐藤祥一郎²⁾ 古井英介²⁾
板橋 亮²⁾ 矢澤由加子²⁾ 藤原 悟³⁾ 高橋 明⁴⁾ 富永悌二⁵⁾

Disappearance of microembolic signals on transcranial doppler after carotid artery stenting: A case report

Ryushi KONDO¹⁾ Yasushi MATSUMOTO¹⁾ Kenichi SATO¹⁾ Hidenori ENDO¹⁾ Shoichiro SATO²⁾ Eisuke FURUI²⁾
Ryo ITABASHI²⁾ Yukako YAZAWA²⁾ Satoru FUJIWARA³⁾ Akira TAKAHASHI⁴⁾ Teiji TOMINAGA⁵⁾

1) Department of neuroendovascular therapy, Kohnan Hospital

2) Department of stroke neurology, Kohnan Hospital

3) Department of neurosurgery, Kohnan Hospital

4) Department of neuroendovascular therapy, Tohoku University

5) Department of neurosurgery, Tohoku University

●Abstract●

Objective: Microembolic signals (MES) are a predictor of future stroke in patients with carotid artery stenosis. We report a case of carotid artery stenosis in which transcranial Doppler (TCD) showed disappearance of MES after carotid artery stenting (CAS).

Case presentation: A 65-year-old man presented with transient left hemiparesis and homonymous left hemianopsia. Diffusion-weighted magnetic resonance (MR) imaging showed new infarction in the territory of the left middle cerebral artery, and MR angiography showed moderate stenosis in the left cervical internal carotid artery. Although dual antiplatelet treatment was administered, diffusion-weighted MR imaging showed increased infarction, and TCD detected 5 MES in 30 minutes. We decided to perform CAS to prevent artery-to-artery embolism, which was recurrent despite optimal medical treatment. CAS was performed with a Carotid Wallstent 19 days after the onset. TCD obtained 5 days after CAS detected no MES, and no new infarcts were detected as of 1 year after CAS.

Conclusion: CAS using the Carotid Wallstent can prevent medication-resistant embolic stroke due to carotid artery stenosis, and TCD is useful to evaluate the effect of the treatment.

●Key Words●

carotid artery stenting, microembolic signals, transcranial doppler, vulnerable plaque

1) 広南病院 血管内脳神経外科

2) 同 脳血管内科

3) 同 脳神経外科

4) 東北大学 脳血管内治療科

5) 同 脳神経外科

<連絡先: 近藤竜史 〒982-8523 宮城県仙台市太白区長町南4-20-1 E-mail: rkondoh@kohnan-sendai.or.jp >

(Received May 13, 2012 : Accepted August 11, 2012)

緒言

頸部内頸動脈 (internal carotid artery ; ICA) 狭窄症は虚血性脳血管障害の主因の1つである。その中でも、

経頭蓋ドップラー (transcranial doppler ; TCD) で microembolic signals (MES) が検出される例は、同側脳梗塞の高危険群とされ^{3, 6, 8, 14)}、通常の内科的治療では脳梗塞予防効果が不十分な症例も少なくないと考えられて

いる。

内科的治療法としては、クロピドグレルとアスピリンの併用療法 (dual antiplatelet treatment : DAPT) が、アスピリン単独療法よりも MES 抑制に有効であることが報告されている^{7, 15)}。また、MES と頸部 ICA の不安定プラークが共に認められる症例は、内科治療抵抗性のため、頸動脈内膜血栓剥離術 (carotid endarterectomy ; CEA) を積極的に考慮すべきだとする主張もある¹⁴⁾。一方、不安定プラークに対する頸動脈ステント留置術 (carotid artery stenting : CAS) は、合併症の危険性ゆえに推奨されないことが多い¹⁰⁾。また、MES 陽性例に対する CAS が脳梗塞発症阻止に有効か否かは、十分に検討されていない。

今回我々は、DAPT 導入後も MES が消失せず脳梗塞再発を来した頸部 ICA 狭窄症に対して、CAS を施行し、MES の消失と脳梗塞再発防止に貢献した症例を報告する。

症例呈示

患者：65 歳、男性。

現病歴：突然、右手の脱力と右側の視野障害を自覚した。症状は約 1 時間で消失し、発症から 2 日後に当院を受診した。

神経学的所見：神経学的脱落症状なし。NIHSS 0 点。

検査所見：受診時の MRI 拡散強調画像 (diffusion weighted image : DWI) で左中大脳動脈皮質枝領域と左中大脳動脈・後大脳動脈境界域に多発する新鮮梗塞を認めた (Fig. 1A, B)。MR angiography (MRA) では、左頸部 ICA の中等度狭窄を認め (Fig. 1C)、頸部血管エコー検査における同部位の最大流速は 191 cm/秒であった。頭蓋内主幹動脈に有意狭窄は認めなかった (Fig. 1D)。入院時の心電図および入院後施行の Holter 心電図では心房細動はなく、経胸壁心エコー検査でも塞栓源となりえる心疾患は認められなかった。

内科的治療の経過：上述の検査所見から、本症例の発症機序および臨床病型は、左頸部 ICA 狭窄に起因する塞栓性機序のアテローム血栓性梗塞と診断された。入院当日よりオザグレル・ナトリウム 160 mg/日点滴静注とアスピリン 200 mg/日内服を開始し、入院 3 日目からアスピリン 200 mg/日およびクロピドグレル 75 mg/日内服の DAPT に移行した。さらに、入院 4 日目からピタバスタチン 2 mg/日内服も追加した。内科的治療開始

以降、虚血症状の再発はなかったが、入院 6 日目の MRI-DWI で左 MCA 皮質枝領域に多発する新たな梗塞巣が認められ (Fig. 2A, B)、さらに、入院 7 日目の TCD で患側中大脳動脈において 30 分間に 5 個の MES が検出された (Fig. 2C)。

左頸動脈プラーク評価：左頸部 ICA のプラーク性状は、3T-MRI の T1 強調画像で著しい高信号を呈し (Fig. 3A, B)、潰瘍を伴っていた (Fig. 3A)。プラーク内潰瘍は、3D-CTA でも確認された (Fig. 3C)。頸部血管エコー検査は、表面不整かつ内部に低輝度部分を含むプラークを示したが、潰瘍を認識することはできなかった (Fig. 3D)。

以上の臨床経過および画像所見から、不安定プラークに起因する動脈原性塞栓が DAPT 施行後も頻発しており、有効な再発予防のためには早期の血行再建術施行が必要と判断された。

血管内治療の経過：狭窄部に不安定プラークが存在すると予測され、CEA の危険因子がないことから、血行再建術は CEA が第一選択と判断された。しかし、十分な説明後も、本人が CEA より CAS を強く希望したため、スタチンによるプラーク安定化を期待して 10 日間待機した後、入院 18 日目 (発症から 19 日後) に左 CAS を施行した。

術前抗血小板療法は、入院 3 日目から投与中のバイアスピリン 200 mg/日およびクロピドグレル 75 mg/日を継続した。右大腿動脈に 9Fr ロングシースを挿入したうえでヘパリン 7000 単位を静注し、activated clotting time (ACT) を 270 秒以上に維持した。9Fr Cello (富士システムズ、東京) を左総頸動脈 (common carotid artery ; CCA) に誘導留置し、術前 DSA を施行した。3D-DA 上の計測値は CCA 5.4 mm、頸部 ICA 正常血管経 3.7 mm、ステントでカバーすべき病変長 (normal to normal) 34.6 mm であった (Fig. 4A)。DSA 上の狭窄率は NASCET 60% で、壁在血栓は確認されなかった (Fig. 4B)。

FilterWire EZ (Boston scientific, Natic, MA, USA) を ascending petrous segment まで進めて展開し、前拡張なしで Carotid Wallstent 8 × 21 mm (Boston scientific, Natic, MA, USA) を展開した。後拡張は、Jackal 3.5 × 20 mm (カネカメディックス、大阪) を用い、8 気圧 (拡張径 3.5 mm) で 5 秒間行った (Fig. 4C)。後拡張直後の造影で normal flow であることを確認した後に

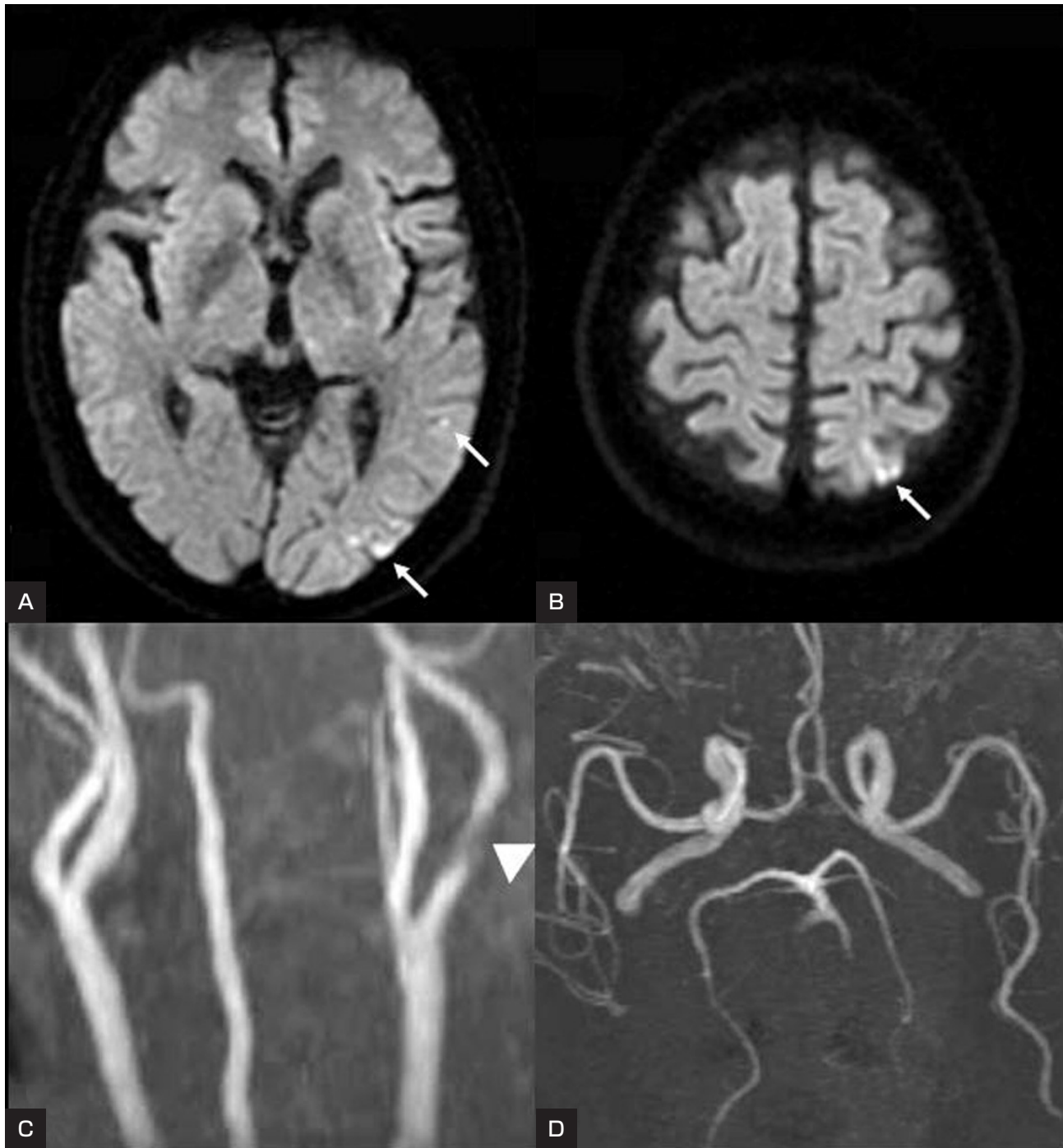


Fig. 1

MRI and MR angiography (MRA) obtained on the day of admission.

A, B : Diffusion-weighted image of MRI shows multiple infarcts in the territory of the left middle cerebral artery (arrow).
C, D : MRA shows moderate stenosis of the cervical internal carotid artery (arrowhead) and no abnormality of intracranial main arteries.

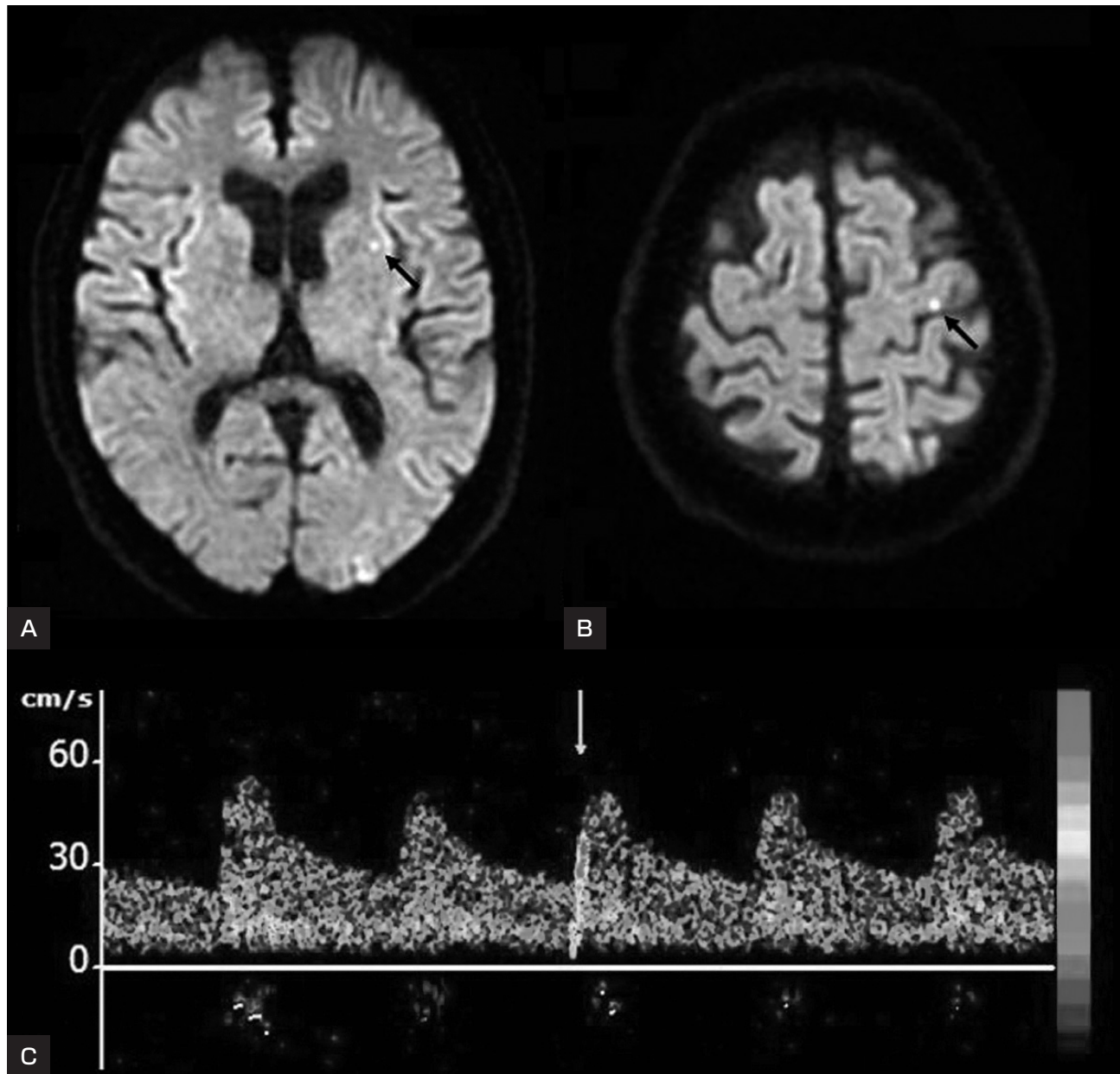


Fig. 2

A, B : Diffusion-weighted image of MRI obtained 6 days after antiplatelet therapy administration reveals recurrent infarcts in the territory of the left middle cerebral artery (arrow).

C : Transcranial Doppler monitoring on the day after stroke recurrence has detected 5 microembolic signals per 30 minutes (arrow).

FilterWireを回収した。FilterWire内に目視できるdebrisはなかった。FilterWire展開時間は9分15秒であった。最終造影では、拡張は良好でステント内血栓も認められなかった (Fig. 4D)。術後抗血小板療法は、アスピリン 200 mg とクロピドグレル 75 mg のDAPTを1ヵ月間継続し、それ以降はクロピドグレル 75 mg 単剤を現在まで投与している。

結 果

術翌日のMRI-DWIで新たな梗塞巣は認められず、術5日後のTCD (30分間記録)でMESは検出されなかった。同日の頸部血管エコーではステント内血栓はなく、最大流速 92 cm/秒でステントの開存は良好であった。

治療から1年後の頸部血管エコーでステント内再狭窄



Fig. 3

A, B : A black blood T1-weighted MRI reveals hyperintense plaque with ulceration in the left internal carotid artery (ICA) (A: Sagittal section, B: Axial section).

C : 3D-computed tomography angiography shows moderate stenosis and ulceration of the left cervical ICA.

D : Carotid ultrasound examination reveals echolucent plaque without detectable ulceration.

を認めず、この時点まで脳梗塞再発もみられていない。

考 察

本症例における塞栓源は左頸部 ICA の潰瘍を伴う不安定プラークであり、内科治療開始後も頻発する塞栓が TCD 上の MES として捕捉された。

潰瘍を伴う頸動脈プラークは、脂質コアと壊死性コア

を含む不安定プラークが多いと報告されており²⁾、脳梗塞発症の予測因子として重視されている⁴⁾。本症例においては、ルーチン検査として行われた MRA と頸部血管エコーでは潰瘍を認識できず、プラーク評価目的の 3D-CTA と plaque imaging MRI が潰瘍描出に有効であった。

MES 陽性の頸部 ICA 狭窄症例は、MES 陰性例とく

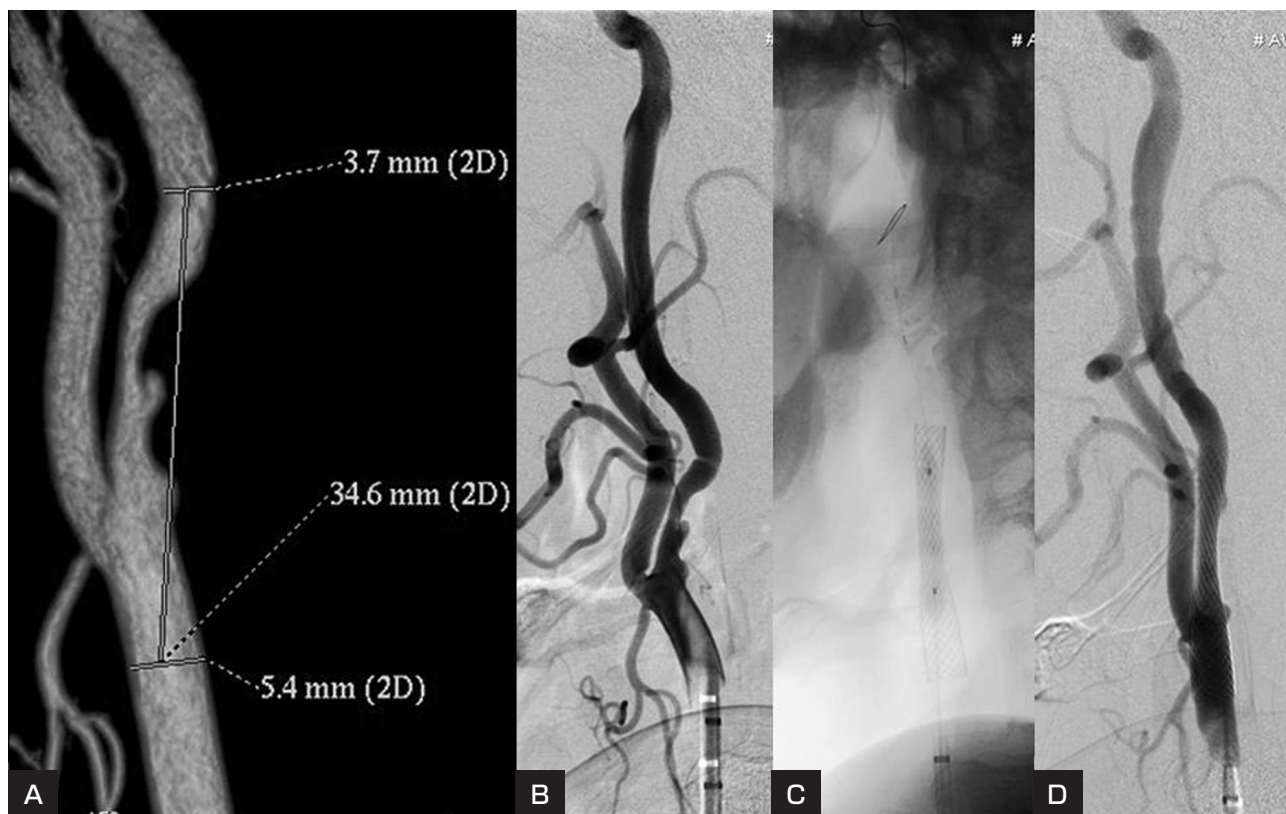


Fig. 4

The intra-procedural course of the carotid artery stenting

A, B : A pre-operative left carotid angiogram shows 60% stenosis by North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) criteria and ulceration of the left cervical internal carotid artery.

C : A Carotid Wallstent of 8.0 × 21 mm is deployed under distal protection by a FilterWire EZ. Postdilatation is performed using a relatively small percutaneous transluminal angioplasty (PTA) balloon (Jackal 3.5 × 20 mm).

D : A post-procedural angiogram shows resolution of the stenosis. Shallow ulcers nevertheless remain on the outside of the stent but no plaque protrusion or thrombus can be seen.

らべて脳梗塞発症率が有意に高く^{3,6,8)}、本症例のごとく、不安定プラークとMESが同時に確認される例は、さらに高リスクであることが報告されている¹⁴⁾。MES陽性頸部ICA狭窄の治療に関しては、クロピドグレルとアスピリンのDAPTが、アスピリン単剤よりも有意にMES検出数を減少させるとする報告がある^{7,15)}。しかし、本症例では、DAPT開始後もMESが検出され、DWI上の梗塞巣も増加したため、早期の血行再建術が必要と判断した。

不安定プラークは、脳梗塞発症の危険因子^{4,12,16)}であると同時に、CAS周術期塞栓性合併症の危険因子でもある¹⁰⁾。塞栓性合併症の発生機序は、バルーンやステントによるプラークの破壊と推測され、プラーク内出血を伴う不安定プラークでは、CAS時により多くのプラーク内容物が血流中に逸脱することが示されている⁵⁾。

したがって、不安定プラーク例の血行再建術はCEAが妥当とする見解が多い。

本症例においては、不安定プラークという術前精査の結果に基づいて、CASのリスクとCEAの妥当性を十分に説明したが、患者本人の強い希望によりCASを選択する結果となった。

CAS施行に際しては、可及的にプラーク破壊を回避し、ステントでプラーク表面を保護することに留意した。具体的に講じた対策は、①前拡張をしない、②closed cell designのステントを用いる、③後拡張は小径(3.5 mm)にとどめる、の3点である。

前拡張をせず、かつ、後拡張を小径にとどめた理由は、CAS施行時のプラーク破綻は、ステント留置時よりもバルーン拡張時に生じやすいとする報告があるためである⁵⁾。

Closed cell design の Carotid Wallstent を選択した理由は、free cell area の狭い closed cell stent にプラーク保護効果を期待したためであるが、これまでのところ、closed cell stent のプラーク保護効果が open cell stent に優るか否かについて、明確な結論は出ていない。

Closed cell stent に関する実験的検討では、死後 48 時間以内の遺体の頸動脈狭窄 9 病変に Wallstent (closed cell stent) を留置した結果、狭窄病変が不安定プラークであっても表面平滑な完全拡張が得られたとの報告がなされている⁵⁾。Open cell stent に関する同様の検討はない。臨床的研究では、closed cell stent のプラーク保護効果に関して、明確な結論は得られていない。CAS 施行 3179 例を対象とした後方視的研究では、free cell area が小さいほど神経学的合併症（術後 30 日以内の死亡・全脳卒中・TIA）が少なく、closed cell stent の優位性が示唆されている¹⁾。一方、CAS 施行 1684 例を対象とした別の後方視的研究では、closed cell stent と open cell stent の間で、術後 30 日以内の死亡、全脳卒中、TIA 発生の頻度に有意差はなかったとされている¹¹⁾。Open cell stent 20 例と closed cell stent 20 例を比較した前向き無作為割付試験では、術中 MES 検出数と術後 DWI 上の梗塞数に有意差なしとされている¹³⁾。

本症例では、術中の遠位塞栓防止に FilterWire EZ による distal protection を用いた。FilterWire EZ の狭窄部通過に難渋した場合に proximal protection を併用する目的で、バルーン付ガイディングカテーテルの Cello を用いたが、狭窄部通過が容易であったため、結果として proximal protection は用いなかった。最新の randomized controlled trial (RCT) では、lipid-rich plaque 症例においては、MO. MA system (Invatec, Brescia, Italy) を用いた proximal protection の方が FilterWire EZ による distal protection よりも術中 TCD 上の MES が有意に少ないことが示されている⁹⁾。この RCT は 53 症例の小規模試験であるが、不安定プラーク症例に対する proximal protection の有用性を示唆するものとして重要である。

上述のように、不安定プラークに対する CAS を安全に遂行する方法に関して、科学的に立証された根拠は非常に少ない。本症例では、過去の報告と自施設の経験から、現時点で最適と推測されるデバイスと手技を選択し、良好な結果を得ることができた。今後、同様の症例を集積する中でより科学的な結論を得る努力が必要である。

TCD による MES 検出は、動脈原性塞栓症に対する

内科治療の surrogate marker として、ほぼ確立されている^{7, 15)}。一方、CAS の治療効果判定に TCD を用いた報告は稀である。本症例においては、MES の有無が DWI 上の脳梗塞再発と密接に関係しており、TCD が内科治療と CAS 双方の治療効果判定に有用であった。

結 論

内科治療抵抗性に塞栓性再発を来す症候性頸部内頸動脈狭窄症に対して CAS を行い、その後 1 年間再発を認めなかった。治療効果判定に TCD が有用であった。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態は存在しない。

文 献

- 1) Boseiers M, de Donato G, Verbist J, et al: Does free cell area influence the outcome in carotid artery stenting ?. *Eur J Vasc Endovasc Surg* **33**:135-141, 2007.
- 2) Homburg PJ, Rozie S, van Gils MJ, et al: Association between carotid artery plaque ulceration and plaque composition evaluated with multidetector CT angiography. *Stroke* **42**:367-372, 2011.
- 3) King A, Markus HS: Doppler embolic signals in cerebrovascular disease and prediction of stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* **40**:3711-3717, 2009.
- 4) Madani A, Beletsky V, Tamayo A, et al: High-risk asymptomatic carotid stenosis ? Ulceration on 3D ultrasound vs TCD microemboli. *Neurology* **77**:744-750, 2011.
- 5) Manninen HI, Rasanen HT, Vanninen RL, et al: Stent placement versus percutaneous transluminal angioplasty of human carotid arteries in cadavers in situ: distal embolization and findings at intravascular US, MR imaging and histopathologic analysis. *Radiology* **212**:483-492, 1999.
- 6) Markus HS, MacKinnon A: Asymptomatic embolization detected by Doppler ultrasound predicts stroke risk in symptomatic carotid artery stenosis. *Stroke* **36**:971-975, 2005.
- 7) Markus HS, Droste DW, Kaps M, et al: Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Embolic in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS). *Circulation* **111**:2233-2240, 2005.
- 8) Markus HS, King A, Shipley M, et al: Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol* **9**:663-671, 2010.
- 9) Montorsi P, Caputi L, Galli S, et al: Microembolization during carotid artery stenting in patients with high-risk, lipid rich plaque. A randomized trial of proximal versus distal cerebral protection. *J Am Coll Cardiol* **58**:1656-1663,

- 2011.
- 10) Sakamoto M, Taoka T, Nakagawa H, et al: Magnetic resonance plaque imaging to predict the occurrence of the slow-flow phenomenon in carotid artery stenting procedures. *Neuroradiology* **52**:275-283, 2010.
 - 11) Schillinger M, Gschwendtner M, Reimers B, et al: Does carotid stent cell design matter?. *Stroke* **39**:905-909, 2008.
 - 12) Takaya N, Yuan C, Chu B, et al: Association between carotid plaque characteristics and subsequent ischemic cerebrovascular events: a prospective assessment with MRI-initial results. *Stroke* **37**:818-823, 2006.
 - 13) Timaran CH, Rosero EB, Higuera A, et al: Randomized clinical trial of open-cell vs closed-cell stents for carotid stenting and effects of stent design on cerebral embolization. *J Vasc Surg* **54**:1310-1316, 2011.
 - 14) Topakian R, King A, Kwon SU, et al: Ultrasonic plaque echolucency and emboli signals predict stroke in asymptomatic carotid stenosis. *Neurology* **77**:751-758, 2011.
 - 15) Wong KS, Chen C, Fu J, et al: Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* **9**:489-497, 2010.
 - 16) Yamada N, Higashi M, Otsubo R, et al: Association between signal hyperintensity on T1-weighted MR imaging of carotid plaques and ipsilateral ischemic events. *AJNR* **28**:287-292, 2007.

要 旨

JNET 6:114-121, 2012

【目的】 内科治療抵抗性の microembolic signal (MES) 陽性頸部内頸動脈 (internal carotid artery ; ICA) 狭窄症に対して頸動脈ステント留置術 (carotid artery stenting ; CAS) を施行し, MES 消失と脳梗塞再発防止に貢献した症例を報告する. **【症例】** 65 歳男性. 一過性右不全片麻痺を主訴に受診した. 左中大脳動脈領域の多発梗塞と左頸部 ICA の中等度狭窄を認めた. 抗血小板療法開始後も梗塞巣が増加し, 経頭蓋ドップラー (transcranial Doppler ; TCD) で患側中大脳動脈において 30 分間に 5 個の MES が検出された. 内科治療抵抗性に塞栓症を繰り返す左頸部 ICA 狭窄と判断し, Carotid Wallstent を用いて CAS を施行した. 術 5 日後の TCD では MES は検出されなかった. **【結論】** CAS により動脈原性塞栓症を阻止することができた. 治療効果判定に TCD が有用であった.