

症例報告

内頸動脈海綿静脈洞瘻で発症し経動脈的コイル塞栓術後に出血性合併症を繰り返した血管型 Ehlers-Danlos 症候群の 1 例

浅井克則¹⁾ 豊田真吾²⁾ 早川航一¹⁾ 藤本康倫¹⁾ 岩本文徳¹⁾
若山 暁¹⁾ 金田真理³⁾ 旗持 淳⁴⁾ 吉峰俊樹⁵⁾

Carotid cavernous fistula in a patient with Ehlers-Danlos syndrome type IV: a case report

Katsunori ASAI¹⁾ Shingo TOYOTA²⁾ Kouichi HAYAKAWA¹⁾ Yasunori FUJIMOTO¹⁾ Fuminori IWAMOTO¹⁾
Akatsuki WAKAYAMA¹⁾ Mari WATAYA-KANEDA³⁾ Atsushi HATAMOCHI⁴⁾ Toshiki YOSHIMINE⁵⁾

- 1) Center of neuroendovascular therapy, Osaka Neurological Institute
2) Department of Neurosurgery, Kansai Rosai Hospital
3) Department of Dermatology, Osaka University Graduate School of Medicine
4) Department of Dermatology, Dokkyo Medical University
5) Department of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine

●Abstract●

Objective: We report a case of carotid cavernous fistula (CCF) in a patient with the vascular type Ehlers-Danlos syndrome (EDS), type IV.

Case presentation: A 41-year-old female complained of sudden onset of left eye pain and presented with conjunctival congestion without trauma. The left internal carotid artery showed a high flow direct carotid cavernous fistula draining into the left superior ophthalmic vein and the cortical vein retrogradely. The lesion was successfully treated with transarterial coil embolization. After endovascular surgery, hemorrhagic events (retroperitoneal hemorrhage, internal iliac artery extravasation, and splenic artery aneurysm) recurred. We suspected vascular type EDS, which was confirmed biochemically. A COL3A1 gene mutation was identified.

Conclusion: In view of the risks of hemorrhagic events after arteriography, early diagnosis of the vascular type EDS is important in patients with spontaneous direct carotid-cavernous fistulas.

●Key Words●

carotid cavernous fistula (CCF), coil embolization, Ehlers-Danlos syndrome (EDS) type IV, endovascular treatment

1) 公益財団法人唐澤記念会 大阪脳神経外科病院 脳血管内治療センター

2) 関西労災病院 脳神経外科

(Received October 23, 2012 : Accepted June 4, 2013)

3) 大阪大学医学部 皮膚科

4) 獨協医科大学 皮膚科

5) 大阪大学医学部 脳神経外科

<連絡先: 浅井克則, 神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科 〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町2-1-1

E-mail: mm0001ak@kcho.jp>

緒言

Ehlers-Danlos症候群(Ehlers-Danlos syndrome ; EDS)は, コラーゲン代謝異常による遺伝性の全身結合組織疾患

である^{5,12,13)}. 血管型 EDS は EDS type IV としても知られ, 血管壁・消化管・子宮を構成するⅢ型プロコラーゲンをコードする COL3A1 遺伝子との関連性を有し, 薄く透けて見える皮膚, 易出血性, 特徴的な顔貌, 動脈・

腸管・子宮の脆弱性を特徴とするが、頭蓋内病変としては頸動脈海面静脈洞瘻 (carotid-cavernous fistula ; CCF) が最も多いとされている^{5,12)}。今回我々は CCF で発症し、治療経過中に重篤な出血性合併症を繰り返した血管型 EDS の 1 例を経験したので報告する。

症例呈示

患者：41 歳，女性。

主訴：左眼痛。

家族歴：母に未破裂脳動脈瘤を指摘されている。

妊娠・出産歴：3 回経妊・3 回出産，すべて早期破水のために帝王切開が施行された。

既往歴：習慣性膝関節脱臼，重篤な外傷歴はないが，生来外傷がなくてもあざがでやすかった。

現病歴：2009 年某日，当院への受診 4 日前に突然左眼奥の痛み・耳鳴を自覚した。近医内科を受診し，群発頭痛の診断で鎮痛薬を処方されたが症状の改善が得られなかったため，近医神経内科に紹介された。同院にて，左眼球突出・眼球結膜充血を認めたため CCF の疑いで当院に紹介となり，精査加療目的で同日緊急入院となった。

入院時現症：意識清明，左眼球結膜充血，左眼瞼浮腫，左眼球突出を認め，左眼球部で血管雑音を聴取した。視野・視力障害・眼球運動障害を認めず，四肢麻痺・感覚障害を認めなかった。顔貌は特異的で，薄い口唇や人中，小さい顎，大きい眼など鳥様顔貌の特徴を認めた。皮膚の過伸展・関節の過可動性を認めず，軽度の皮膚の菲薄を認めた。

神経放射線学的検査：頭部 CT では頭蓋内病変を認めなかった。頭部 MRI では FLAIR 像で左側頭葉皮質静脈の拡張を認めたが脳実質の信号の変化を認めなかった。頭部 MRA では海綿静脈洞・左上眼静脈・左側頭葉の皮質静脈の高信号を認めた (Fig. 1)。

脳血管造影検査 (DSA) では，左内頸動脈造影で海綿静脈洞が早期に描出され，左上眼静脈および左浅中大脳静脈から左側頭葉皮質静脈への逆流が認められた。また，頭蓋外内頸動脈に局所的狭窄と偽腔様の拡張部分が認められた (Fig. 2A, 2B)。この所見は左内頸動脈にカテーテルやワイヤーを誘導する前の左総頸動脈造影でも認められていたため医原性の内頸動脈解離は否定的であった。左外頸動脈・右外頸動脈・右内頸動脈・椎骨動脈造影では異常所見を認めなかった。以上の所見より左 direct CCF (Barrow 分類 type A) および頭蓋外内頸動

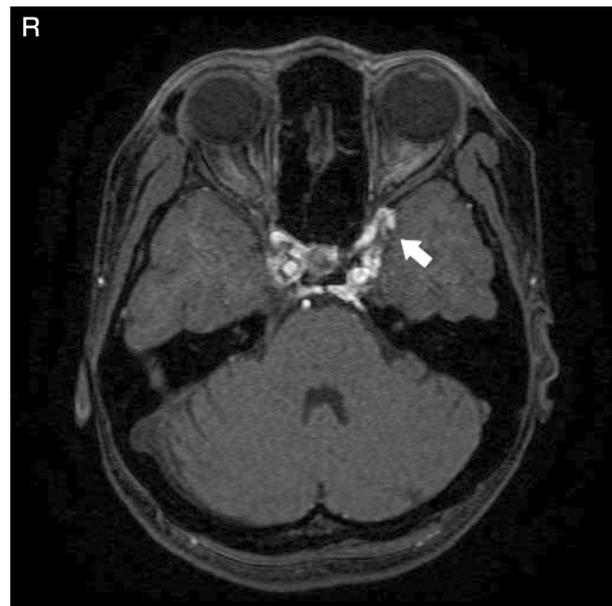


Fig. 1 MRA source image

MRA shows arterialized cavernous sinus and dilated superficial middle cerebral vein (arrow).

脈解離と診断した。

治療経過：

1) 治療計画

CCF のシャント血流量が豊富であり，シャントポイントが同定されなかったため，頸部内頸動脈でのバルーン閉塞試験を行いシャントポイントを同定した後に，経動脈的もしくは経静脈的あるいはその併用によるコイル塞栓術を施行する治療計画とした。

2) 血管内治療

局所麻酔下に右総大腿静脈に 7Fr ロングシース，右総大腿動脈 (common femoral artery ; CFA) に 5Fr ロングシース，左 CFA に 7Fr ロングシースを留置した。この際に右 CFA には前壁穿刺でのシース留置が可能であったが，左 CFA は貫通法となった。左 CFA のシースから血管造影を行い，穿刺部からの造影剤の血管外漏出がないことを確認した後に活性化凝固時間 (activated clotting time ; ACT) が 250-300 秒になるように全身ヘパリン化を行った。オクリュージョンカテーテル 7Fr PATLIVE (テルモ・クリニカルサプライ，岐阜) を左内頸動脈に留置し，左内頸動脈のバルーン閉塞を行ったところ，造影では左内頸動脈海綿静脈洞部から海綿静脈洞への direct shunt を認めた (Fig. 3A)。同内頸動脈遮断により数秒で意識消失を認めたため，バルーン閉塞試

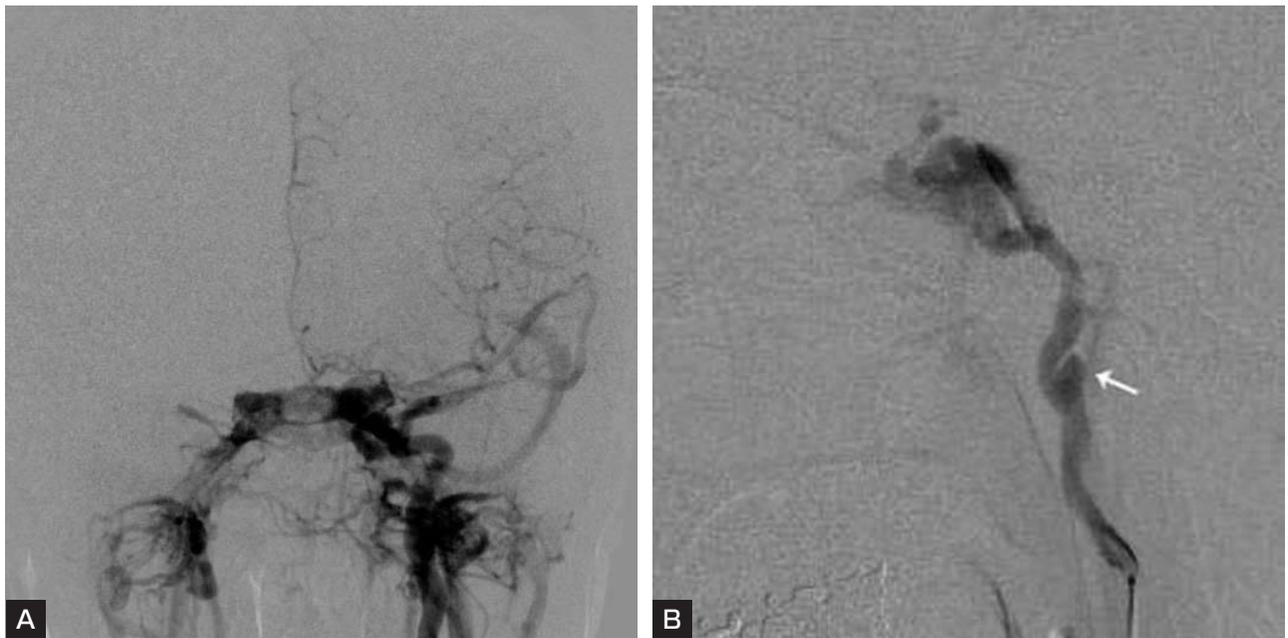


Fig. 2 DSA of the left internal carotid artery

Left internal carotid arteriography shows (A) a high flow direct carotid cavernous fistula draining retrogradely into the left superior ophthalmic vein and cortical vein and (B) a dissecting aneurysm at the extracranial internal carotid artery (arrow).



Fig. 3

A : Balloon occlusion test reveals the direct fistula to the cavernous sinus.

B : Angiography after coil embolization reveals complete occlusion of the direct fistula.

験による虚血耐性はないと判定した。瘻孔は比較的小さく経動脈的に target embolization が可能と判断し、経動脈的のコイル塞栓術で CCF が消失しなければ経静脈的に sinus packing を行う方針とした。オクリュージョンカ

テーテルを抜去し、ガイドイングカテーテル 7Fr Launcher (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) を左内頸動脈に誘導、マイクロカテーテル Excelsior SL-10 pre shaped 90 (Stryker, Kalamazoo, MI, USA) をシャント

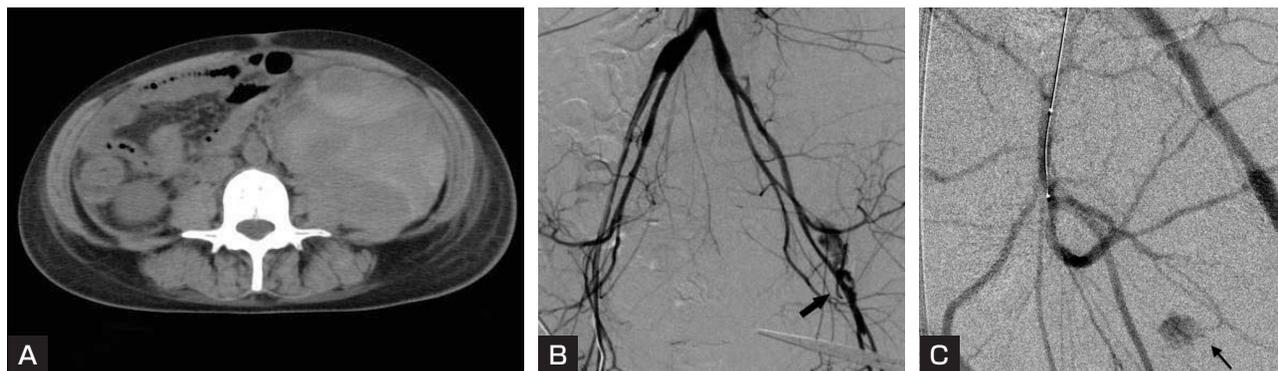


Fig. 4

A : CT shows a huge retroperitoneal hemorrhage.

B : Arteriography shows extravasation at the puncture site of the left common femoral artery (arrow).

C : Arteriography shows extravasation at the branch of the left internal iliac artery (arrow).

ポイントから海綿静脈洞内に留置した。GDC10-360° SR 6 mm × 11 cm, GDC10-UltraSoft 4 mm × 8 cm (Stryker) を海綿静脈洞内に留置した時点でシャント血流は消失したため塞栓を終了した (Fig. 3B)。

3) 術後経過

左CFAに留置した7Frロングシースをvascular closure device Angio-Seal (St.Jude Medical, Minnetonka, MN, USA) を用いて抜去し血管造影室を退室したところ、患者は急に腹痛を訴え、その後短時間で収縮期血圧60 mmHgまで低下し、ショック状態に陥った。即座に行った腹部単純CTでは左腎背側に最大径8 cmの後腹膜血腫の出現を認めた (Fig. 4A)。プロタミン硫酸塩を投与しヘパリンのリバースを行った後に、右CFAに留置してあった5Frロングシースから、造影を行うと左CFA穿刺部より造影剤の血管外漏出を認めたため (Fig. 4B)、同部位の20分間の用手圧迫を行い、一旦は止血を得たが再出血を来したため出血部位にHyperglide 4 × 15 mm (eV3 Covidien, Irvine, CA, USA) を誘導、バルーンを計8分間拡張したところ止血を得た。

術翌日、左CFA穿刺部の疼痛が増強したため、前日から留置してあった右CFAの5Frロングシースを使用し左CFA造影を再度施行すると穿刺部からの再出血を認めた。同部位の用手圧迫の後、全身麻酔下に穿刺部位の皮膚および鼠径韌帯の切開を行い、左CFAを剥離確保し、穿刺部位からの出血を確認し直視下に血管縫合を行った。術中所見からは血管解離を認めず、穿刺の際に貫通法となったためにできたCFA後壁の穿刺孔からの出血と診断した。



Fig. 5

Enhanced CT shows a splenic artery aneurysm (arrow).

術後、止血の確認目的に腹部大動脈造影を行ったところ、左内腸骨動脈分枝より造影剤の血管外漏出を認めたため (Fig. 4C)、マイクロカテーテルを同部位近傍まで誘導しn-butyl 2-cyanoacrylate (NBCA) を用いて塞栓術を行った。右CFAの5Frロングシースは抜去し用手圧迫で止血を得ることができた。術後の頻回の出血性合併症の発生から、全身結合織疾患を念頭においた上で、頭頸部MRA・胸腹部造影CTで綿密なフォローアップを行ったところ術後10日目に径28 mm大の脾仮性動脈瘤が診断されたため (Fig. 5)、加療目的に同日転院となった。転院先において脾仮性動脈瘤に対する経動脈的コイル塞栓術が施行された。臨床経過から血管型EDSが疑われ、後日、確定診断のために皮膚生検が施行されCOL3A1遺伝子に変異を認める血管型EDSと確定診断された。術直後より血管雑音は消失、術後1週間の経過

Table Vascular Ehlers-Danlos syndrome: Villefranche diagnosis criteria

Major diagnostic criteria
Thin, translucent skin
Arterial/Intestinal/Uterine fragility or rupture
Extensive bruising
Characteristic facial appearance
Minor diagnostic criteria
Acrogeria
Hypermobility of small joints
Tendon and muscle rupture
Talipes equinovarus (clubfoot)
Early-onset varicose veins
Carotid cavernous fistula
Pneumothorax/pneumohemothorax
Gingival recession
Positive family history, sudden death in (a) close relative (s)

で眼症状は消失し、術後2年間の経過でCCFの再発や出血性イベントなく、外来通院中である。

考 察

血管型EDSは薄く透けて見える皮膚、易出血性、特徴的な顔貌、動脈・腸管・子宮の脆弱性を特徴とする稀な全身結合組織疾患で^{5,12,13}、10,000から25,000人に1人の頻度とされるEDSのうちの5-10%を占める予後不良な型である⁵。血管壁・消化管・子宮を構成するⅢ型プロコラーゲンをコードするCOL3A1遺伝子に遺伝子異常が認められ⁵、血管破裂や解離（胸腹部50%、頭頸部25%、四肢25%）、消化管穿孔、臓器破裂、妊娠による子宮破裂を発症し25%は20歳までに、80%は40歳までに何らかの重大な医学的問題を経験するとされており、死亡年齢の中央値は48歳である¹²。頭頸部病変としてはCCFが最多であるが^{12,13}、Pepinらの血管型EDS 419例の検討ではCCFを認めたものは10例(2.4%)に過ぎず¹²、本症例のようにCCFで発症する血管型EDSは稀である。ただしHelbachらは外傷性を含む直接型CCF 212例のうち4例で血管型EDSを合併していたと報告しており、特発性の直接型CCFは稀であるため比較的若年で外傷の既往のない直接型CCFでは結合組織疾患を強く疑うべきだとしている⁶。

血管型EDSの生化学的検査診断は、培養皮膚線維芽細胞により合成されたⅢ型プロコラーゲンの量、構成鎖の電気泳動パターンの異常が検出されることによって行われる^{5,12}。そしてⅢ型プロコラーゲンの泳動移動度の異常を認める場合には、変異解析のためのCOL3A1c遺

伝子の塩基配列解析により分子遺伝学的診断が確定される。これらの生化学的分子遺伝学的診断には時間を要するため、本症例のような突発的な血管障害への治療計画を立てる上で、その臨床診断は非常に重要になる。EDSにおける診断基準はEhlers-Danlos Foundation（米国）とEhlers-Danlos Support Group（英国）の専門家グループにより提案されている²。Tableに示す大項目のいずれか2つを満たす場合は血管型EDSが強く疑われ、確定診断のための生化学的検査が強く勧められる。本症例では、易出血性に関する病歴や薄く透けて見える皮膚、特徴的な顔貌など、上記の診断基準に照らせば、術前に血管型EDSを疑うべきであったと考えられるが、出血性合併症を来す前には本症例は診断基準を満たしておらず、その診断は困難であった。古典型EDSでみられる皮膚の過伸展や関節の過可動性はあっても軽度であることから^{2,5,12}、血管型EDSの臨床診断は時に困難でOderichらの血管型EDS 31例のシリーズにおいても術前に血管型EDSの診断がなされたのは26%に過ぎない¹¹。血管型EDSの遺伝形式は常染色体優性遺伝をとるが約50%は新生突然変異によるとされており⁵、本症例のように血管破裂や消化管破裂の家族歴がなくても血管型EDSの合併は否定できないため留意が必要である。

血管型EDSでは動脈壁は脆弱であり血管造影検査により穿刺部よりの出血、頭蓋内出血、心破裂、大動脈破裂・解離、腹腔内出血、胸腔内出血など多彩な合併症を来す。合併症を来した場合、初回のイベントの治療後も次々と出血性イベントを繰り返し、その時期や部位は予測できないとされている⁸。脳血管造影単独の

morbidity 36%, mortality 12%とされており¹⁴⁾ 単に診断を主とする動脈造影は回避すべきであり、血管病変の確定診断のためにはMRAやCTAでの非侵襲的な検査が望ましく⁵⁾、その外科的治療に際しては術中だけでなく術後管理など綿密な治療計画が重要である。本症例においても術前に血管型EDSを疑っていたら診断のための脳血管造影は行うべきではなかったと考えられる。

血管型EDSにおける血管病変に対しては組織の脆弱性から可能な限り保存的に加療することが望ましいが⁵⁾、CCFに関してはいわゆるaggressive typeをとることが多く、血管型EDSにおけるCCFに対する治療には未だ確立された指針はない。血管内治療においては穿刺部の合併症以外にも、治療後数日経ってから治療との直接的な因果関係が不明な血管性合併症を特徴とし、Horowitzらは血管内治療3日後・21日後に起こった原因不明の脾動脈破裂・心破裂を報告し「Remote Vascular Catastrophes」と表現している⁸⁾。その後も血管内治療後の原因不明の血管性合併症の報告が散見される^{4,15,16)}。本症例においてもカテーテルやガイドワイヤーの挿入は行っていない内腸骨動脈からの出血や脾動脈の仮性動脈瘤を併発した。血管内治療における治療戦略としては1990年以前にはdetachable balloonが主に用いられmortalityは17-25%と報告されており転機は不良であった^{6,14)}。2000年にKannerらがGuglielmi detachable coil (GDC)を用いた経静脈的コイル塞栓術で良好な転機を得た1例を報告し⁹⁾、その後も同様の方法での報告が多いが^{3,4,15)}原因不明の腹腔内出血や脳内出血による死亡が報告されており治療成績の改善には至らなかった^{4,15)}。Overmeireらは動脈側の造影用カテーテルさえ留置しない「pure transvenous approach」を報告したが、患者は術後10日目に原因不明の腹腔内出血で死亡しており¹⁶⁾、出血性合併症は単なる動脈壁への物理的な刺激にのみ惹起されているとは考えにくい。手術侵襲によりコラゲナーゼ活性が亢進していることが寄与しているのかもしれない¹⁾。血管型EDSにおける脳血管以外の血管病変に対する外科的治療においては臓器虚血のリスクが低いのであればシンプルな血管の遮断が推奨されており^{5,11)}、Mitsuhashiらは直達術による頭蓋外でのICA ligationで良好な転機を得た1例を報告している¹⁰⁾。ただし本症例のように虚血耐性のない患者には施行できず、またバルーン閉塞試験による虚血耐性の評価はリス

クが高い。穿刺部のトラブルを避けるには直視下での止血が望ましいと考えられ、Hollandsらは頸動脈・頸静脈のそれぞれの直接穿刺による経動脈的・経静脈的コイル塞栓術の併用を施行し良好な転機を得た1例を報告しており⁷⁾、今後の治療法の選択肢となるかもしれない。直達術の合併症を減らすには術前に血管型EDSであることに気付き血管を愛護的に扱うことが肝要とされており¹¹⁾、脳血管内治療においても同様で術前に血管型EDSであることに気付き、血管を愛護的に扱うことで合併症を減らせる可能性があり、治療後も「Remote Vascular Catastrophes」を来す可能性を念頭に綿密な経過観察を行うことが最も重要である。

結 語

CCFで発症し経動脈的コイル塞栓術後に出血性合併症を繰り返した血管型EDSの1例を報告した。血管型EDSにおいては侵襲的な手技により致命的な出血性合併症を来す可能性が高く早期の診断が重要であり、外傷歴のない若年の直接型CCFにおいては血管型EDSの合併の可能性に留意する必要がある。

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) Barabas AP: Ehlers-Danlos syndrome type IV. To the editor. *N Engl J Med* **343**:366-368, 2000.
- 2) Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al: Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefrance, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet* **77**:31-37, 1998.
- 3) Chuman H, Trobe JD, Petty EM, et al: Spontaneous direct carotid-cavernous fistula in Ehlers-Danlos syndrome type 4: two reports and a review of the literature. *J Neuroophthalmol* **22**:75-81, 2002.
- 4) Desal HA, Toulgoat F, Raoul S, et al: Ehlers-Danlos syndrome type 4 and recurrent carotid-cavernous fistula: review of literature, endovascular approach, technique and difficulties. *Neuroradiology* **47**:300-304, 2005.
- 5) Germain DP: Ehlers-Danlos syndrome type IV. *Orphanet J Rare Dis* **2**:32, 2007.
- 6) Halbach VV, Higashida RT, Dowd CF, et al: Treatment of carotid-cavernous fistulas associated with Ehlers-Danlos syndrome. *Neurosurgery* **26**:1021-1027, 1990.
- 7) Hollands JK, Santarius T, Kirkpatrick PJ, et al: Treatment of direct carotid-cavernous fistula in a patient with type 4 Ehlers-Danlos syndrome: a novel approach. *Neuroradiology* **48**:491-494, 2006.
- 8) Horowitz MB, Purdy PD, Valentine RJ, et al: Remote

- vascular catastrophes after neurovascular interventional therapy for type 4 Ehlers-Danlos Syndrome. *AJNR* **21**:974-976, 2000.
- 9) Kanner AA, Maimon S, Rappaport ZH: Treatment of spontaneous carotid-cavernous fistula in Ehlers-Danlos syndrome by transvenous occlusion with Guglielmi detachable coils. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* **93**:689-692, 2000.
 - 10) Mitsuhashi T, Miyajima M, Saitoh R, et al: Spontaneous carotid-cavernous fistula in a patient with Ehlers-Danlos syndrome type IV-case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **44**:548-553, 2004.
 - 11) Oderich GS, Panneton JM, Bower TC, et al: The spectrum, management and clinical outcome of Ehlers-Danlos syndrome type IV: a 30-year experience. *J Vasc Surg* **42**:98-106, 2005.
 - 12) Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, et al: Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* **342**:673-680, 2000.
 - 13) Schievink WI, Michels VV, Piepgras DG: Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders. A review. *Stroke* **25**:889-903, 1994.
 - 14) Schievink WI, Piepgras DG, Earnest F 4th, et al: Spontaneous carotid-cavernous fistulae in Ehlers-Danlos syndrome Type IV. Case report. *J Neurosurg* **74**:991-998, 1991.
 - 15) Usinskiene J, Mazighi M, Bisdorff A, et al: Fetal peritoneal bleeding following embolization of a carotid-cavernous fistula in Ehlers-Danlos syndrome type 4. *Cardiovasc Intervent Radiol* **29**:1104-1106, 2006.
 - 16) Van Overmeire O, De Keukeleire K, Van Langenhove P, et al: Carotid-cavernous fistula in Ehlers-Danlos syndrome by pure transvenous approach. *Interv Neuroradiol* **12**:45-51, 2006.

要 旨

JNET 7:94-100, 2013

【目的】 内頸動脈海綿静脈洞瘻で発症し経動脈的コイル塞栓術後に出血性合併症を繰り返した血管型 Ehlers-Danlos 症候群の一例を経験したので報告する。**【症例】** 41 歳女性。外傷の機転なく突然の左眼痛・眼球結膜充血が出現し、脳血管撮影の所見から左直接型内頸動脈海綿静脈洞瘻と診断した。経動脈的塞栓術により動静脈瘻は消失したが、術後に出血性イベントを繰り返し、皮膚生検で血管型 Ehlers-Danlos 症候群と診断した。**【結論】** 外傷歴のない直接型内頸動脈海綿静脈洞瘻においては血管型 Ehlers-Danlos 症候群の合併に留意し治療計画を立てる必要がある。