

- 1) 論文種別：症例報告
- 2) 論文タイトル：急性期血栓回収療法を施行した後に再度閉塞をきたしたプロテインC欠損症による脳梗塞の一例
- 3) 全員の著者名：沼 宗一郎、高木 俊範、小野 峻、藤田 恭平、三浦 正智、吉村 紳一
- 4) 著者全員の所属施設・部署
  1. 兵庫医科大学脳神経外科・脳卒中センター
- 5) 連絡著者の氏名・連絡先(所属施設/部署名, 住所, 電話番号, メールアドレス)  
兵庫医科大学脳神経外科 兵庫県西宮市武庫川町 1-1 電話：0798-45-6458  
メールアドレス：[nu-ma@koto.kpu-m.ac.jp](mailto:nu-ma@koto.kpu-m.ac.jp)
- 6) キーワード 5個以内：

『本論文を、日本脳神経血管内治療学会機関誌「JNET Journal of Neuroendovascular Therapy」に投稿するにあたり、筆頭著者、共著者によって、国内外の他雑誌に掲載ないし投稿されていないことを誓約いたします。』

目的：プロテイン C 欠損症を合併した急性期脳塞栓症に対して血栓回収を施行したが、短時間で再閉塞した症例を経験した。本症例の病態は稀であり、若年発症脳梗塞に対する治療戦略を考える上で重要な症例であるため報告する。

症例：34 歳男性。構音障害と失語、右上下肢麻痺を発症、左 M1 閉塞による脳梗塞と診断した。血栓回収療法を施行し再開通を得たが、7 時間後に同部位が再閉塞したので再度血栓回収を施行した。血液検査所見から、プロテイン C 欠損症と診断された。再閉塞はステントリトリーバーによる内皮障害ならびにプロテイン C 欠損による過凝固状態によると考えられた。

結論：若年発症の脳塞栓症では、本症例のように凝固異常などの背景疾患を合併する場合があります、血栓回収療法を施行する場合は内皮障害による再閉塞をきたす可能性を考慮すべきである。

## 緒言

急性の主幹動脈閉塞に対する血栓回収療法の有効性及び安全性はこれまでの複数のランダム化試験から証明されている。今回我々はプロテイン C 欠損症による若年性脳塞栓症に対して血栓回収療法を施行したが、短時間のうちに再度閉塞し、再治療を要した一例を経験した。プロテイン C 欠損症による脳塞栓症に対する治療に関して重要な症例と考えられたため報告する。

## 症例提示

症例：34歳男性

主訴：構音障害、右上下肢麻痺

既往歴：特記事項なし

家族歴：父が45歳時に脳梗塞を発症。後遺症に右上下肢麻痺と失語を認める。

現病歴：最終健常確認時刻から10時間後に構音障害と失語、右上下肢麻痺を発症しているところを家人が発見した。発見から58分後に当科に救急搬送された。

入院時現症：身長167cm、体重64.8kg、血圧114/63mmHg、心拍数50bpm、整、体温36.8度、Glasgow Coma Scale (GCS)はE4V3M6で神経学的診察では運動性失語および右不全麻痺を認めた。National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)スコアは7であった

血液所見：WBC 9420 / $\mu$ L、CRP 0.31 mg/dL、LDL コレステロール 178 mg/dL、HDL コレステロール 48 mg/dL、中性脂肪 83 mg/dL、HbA1c 5.6 %、PT-INR 1.03、APTT 28.0 秒、D-dimer 0.44  $\mu$ g/mL、アンチトロンビンIII 81 %、トロンビン・アンチトロンビンIII複合体 81 %、TAT 4.4ng/mL、BNP 35.3 pg/mL、抗核抗体 40 倍未満、ループスアンチコアグラント 1.16、抗カルジオリピン  $\beta$ 2 グリコプロテインI複合体抗体 1.2 U/mL 以下、プロテイン C 活性 41 % (正常範囲 64-146)、プロテイン C 抗原量 39 % (正常範囲 70-150)、プロテイン S 遊離型抗原量 89 % (正常範囲 60-150)、PIVKaII 30 mAU/ml (正常範囲 40 未満)

画像所見：頭部 CT では高信号域は認めず、左被殻、左尾状核

に early CT sign を認め、Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) は 8 であった。(Fig. 1 A, D) 頭部 CTA にて左中大脳動脈 (middle cerebral artery, MCA) M1 中間部で閉塞を認めた (Fig 2)。頭部 perfusion CT にて mean transit time では左 MCA 領域で灌流時間が延長していたが、cerebral blood volume は左島皮質と左側頭葉外側のみ低下を認めた (Fig 1 BCEF)。

入院後に施行した経胸壁心臓超音波検査では明らかな左房拡大や弁膜症は認めなかった。経食道心臓超音波検査では卵円孔開存や心腔内腫瘍などは認めなかった。

経過：最終健常確認時刻から 10 時間経過した NIHSS7 点の左 M1 閉塞で、頭部 perfusion CT にて虚血コアと虚血領域に広範なミスマッチが存在すると診断した。RAPID ソフトウェアは使用していないものの DEFUSE3 trial の選択基準に準じると判断し、経皮的脳血栓回収療法を施行した<sup>1</sup>。

局所麻酔下に右大腿動脈を穿刺、9Fr ロングシースを留置して左内頸動脈起始部にバルーン付きガイディングカテーテル 9Fr Optimo (東海メディカルプロダクツ, 愛知) を誘導した。血管造影にて左 M1 distal に閉塞を認めた (Fig 3A)。Penumbra 5MAX ACE68 reperfusion catheter (Penumbra, Alameda, CA, USA) をインナーカテーテルに Penumbra 3MAX reperfusion catheter (Penumbra, Alameda, CA, USA) を、マイクロガイドワイヤーに Chikai 18-black (朝日インテック, 愛知) を用いて閉塞部に誘導した。A direct aspiration first pass technique (ADAPT)<sup>2</sup> で 3 回収を試みたが再開通は得

られなかった。なお、この時に施行した造影にて左 MCA M2 inferior trunk より以遠に血栓がないことを確認できた(Fig 3B)。

次に Marksman マイクロカテーテル(Medtronic, Minneapolis, MI, USA) を左 MCA M2 inferior trunk に誘導して左 M1~M2 にかけて Trevo XP ProVue Retriever 3mm×20mm (Stryker, Kalamazoo, MI, USA) を展開した(Fig 3C)。1 度目は血栓が回収できず、2 度目は赤色血栓を回収できたが閉塞は残存していた。15 分ほど後に Penumbra 5MAX ACE68 を左内頸動脈に誘導したところ、左 M1 の再開通ならびに狭窄の残存を認め、spasm と判断した。再度撮影すると、M1 の描出は徐々に改善し完全に再開通を確認したが、左 M2 inferior trunk の閉塞を新たに認めた(Fig 3D)。左 M1 はステントリトリーバーの回収の際に spasm を発症したと考えた。左 M2 inferior trunk の閉塞に対しては Penumbra 3MAX reperfusion catheter を誘導、ADAPT により赤色血栓を回収したが、同部位の閉塞は残存していた。15 分ほど待機したところ徐々に血流の改善を認めたので再度 spasm を発症したと判断してニカルジピン 4mg を局所動注、これにより左 M2 inferior trunk の閉塞は完全に再開通した。左 M2 superior trunk に一部狭窄を認めたが少なくとも悪化はなく、Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) Grade 2b にて終了した(Fig 3E)。術後神経症状は術前と変わらず、NIHSS は 7 点であった。術直後の頭部 CT にて出血性変化を認めたので術後は抗血栓療法を施行しなかった。回収された血栓の病理所見は、フィブリン・血小板を主体として好中球が混じる新鮮な混合血栓であり明らかな内皮の混入は指摘されなかった。しかし 1 回目の再開通療法の 7 時間後に失語と右片麻痺の悪化を認め NIHSS は

15点となった。頭部MRIにて左M1のほぼ同部位に再閉塞を認めたので再度経皮的脳血栓回収療法を施行した(Fig 4A)。左M1閉塞はPenumbra 5MAX ACE68 reperfusion catheterを用いて再開通し、その後に残存していた左M2閉塞はPenumbra 3MAX reperfusion catheterを用いて再開通を得た(Fig 4B)。左M2起始部に狭窄を認めたが経過観察にて改善を認めたのでTICI Grade 2bの再灌流を認めた(Fig 4C)。その後神経症状は徐々に改善を認め、第22病日には軽度の失語を残すのみで、NIHSSは1となった。2回目の再開通療法にて左MCAの狭窄の残存を認めたので術後からアスピリンとシロスタゾールを開始した。血液検査にてプロテインC欠損症と診断してからはアスピリンを中止、ワルファリンを開始した。しかし第12病日に施行したフォローアップの脳血管造影にて左M2の起始部に閉塞所見を認め、M1のearly bifurcation(anterior temporal branch)から血流は認めた(Fig 5)。第24病日に回復期リハビリテーション病院に転院となった。

なお、本症例のプロテインC欠損症が判明した後に父母どちらもプロテインC活性、抗原を調べたところ、父は正常範囲で母はプロテインC欠乏であり潜在性と考えた。

## 考察

プロテインC欠損症は先天的に血栓形成傾向をきたす疾患の中でプロテインS欠損症およびアンチトロンビン欠損症に並んで比較的頻度の高い疾患である。過凝固状態を呈し四肢の深部静脈血栓症、肺塞栓、腸間膜静脈血栓症など主として静脈系の血栓症を起こす<sup>3</sup>。また、心筋梗塞や脳梗塞をはじめとする動脈血栓症の

リスクファクターとしても重要であると指摘されている。本症例では急性の主幹動脈閉塞をきたし当科に搬送、入院後の血液検査にてプロテイン C 欠損症が判明した。本症例の発症機序に関してはホルター心電図やモニターなどでは心房細動は認めず、頸動脈狭窄や深部静脈血栓症、卵円孔開存も認めなかった。TOAST 分類に従えば凝固機能異常などその他の原因による脳梗塞に分類されると考える。

プロテイン C 欠損症による急性の主幹動脈閉塞に対して脳血栓回収療法を施行した報告は、我々が渉猟した限りでは過去にない。プロテイン S 欠損症による急性の主幹動脈閉塞に対して脳血栓回収療法を施行した報告も 1 篇しかない<sup>4</sup>。プロテイン C 欠損症については肺塞栓<sup>5</sup>や下肢静脈<sup>6</sup>などの他血管の閉塞に対して血管内治療を施行し良好な再灌流を得た症例報告は散見されている一方でカテーテル治療中または治療後に再閉塞を認めた症例も散見される<sup>7</sup>。本症例ではプロテイン C 活性が成人の基準値の下限値未満で若年発症の脳梗塞を発症した。また父が脳梗塞を発症しており抗リン脂質抗体症候群や悪性腫瘍は除外した。本邦の難病情報センターでの特発性血栓症の診断基準<sup>8</sup>によるとプロテイン C 欠損症と診断できる。またプロテイン C 活性だけではなくプロテイン C 抗原量の低下も認めるので I 型のプロテイン C 欠損症と分類できる。

血栓回収後に再閉塞を認めた部位が 1 回目の治療時に狭窄が残存した部位とほぼ同じであったことから、1 回目の閉塞は塞栓症によるものであるが、2 回目の閉塞は同部位に血管内皮障害が生じ、プロテイン C 欠損による過凝固状態と相まって血栓性閉塞を

来したと考えられた。プロテイン C は血管内皮細胞に発現するトロンボモジュリンがトロンビンの機能を修飾することで活性化され第 V a 因子や第 VIII a 因子を不活化することで不要な血栓形成を阻害することが知られている<sup>6,9</sup>。今回血管内皮細胞が障害されることでその部位に血栓形成が促進された可能性が考えられた。

血管内皮障害の原因としては、1 回目の血栓回収の際に使用したステントリトリーバーによるものが主であると考えた。Peschillo らは、動物モデルでの研究で、血管閉塞に対する血栓回収療法による血管へのダメージについて ADAPT とステントリトリーバーで比較している<sup>10</sup> ADAPT では中膜や外膜が少し変性する程度だが、ステントリトリーバーではそれに加えて血管内皮がすべて削剥され内弾性膜の肥厚を認めており、より血管へのダメージが強いと報告されている。そのため、本症例のような先天性な凝固機能異常の合併が疑われる急性の主幹血管閉塞に対して血栓回収療法を施行する場合はステントリトリーバーよりも再灌流カテーテルによる ADAPT の方が血管の損傷が少なく、再閉塞をきたすリスクは低いと考える。

また、若年性の脳梗塞に対する二次予防としてどの抗血栓薬を開始すべきかコンセンサスはないが心房細動や頸動脈解離など明らかな塞栓源がない場合でも、本症例のように凝固機能異常の可能性を考慮して抗凝固療法を開始すべきかもしれない。

## 結語

プロテイン C 欠損症による主幹動脈閉塞に対して経皮的脳血栓回収療法を施行、その後同部位に再閉塞を認めた若年性脳塞栓



症例を経験した。若年性の脳塞栓症では先天的要因による過凝固状態が原因となる場合があり、内皮障害により再閉塞をきたす可能性については考慮するべきである。

利益相反の開示 筆頭著者および共著者全員に利益相反はない。

1. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708-718.
2. Turk AS, Frei D, Fiorella D, et al. ADAPT FAST study: a direct aspiration first pass technique for acute stroke thrombectomy. *J Neurointerv Surg*. 2014;6(4):260-264.
3. Tiong IY, Alkotob ML, Ghaffari S. Protein C deficiency manifesting as an acute myocardial infarction and ischaemic stroke. *Heart (British Cardiac Society)*. 2003;89(2):E7.
4. Bustamante A, Moniche-Alvarez F, Gonzalez-Marcos JR, Gutierrez I, Mayol A, Gonzalez-Garcia A. [Recurring arterial reocclusion following endovascular recanalisation in a patient with protein S deficiency]. *Rev Neurol*. 2013;57(1):44-45.
5. Yaakob ZH, Undok AW, Abidin IZ, Wan Ahmad WA. Life-saving percutaneous intervention in young patient with massive pulmonary embolism. *Ann Saudi Med*. 2012;32(4):433-436.
6. Cho YP, Ahn JH, Choi SJ, et al. Endovascular management of iliofemoral deep venous thrombosis due to iliac vein compression syndrome in patients with protein C and/or S

- deficiency. *J Korean Med Sci.* 2004;19(5):729-734.
7. Ninomiya M, Makuuchi H, Ohtsuka T, Takamoto S. Ischemic heart disease associated with protein C deficiency. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20(4):883-885.
  8. 津田 博. 特発性血栓症. *臨床血液.* 2017;58(10):2087-2095.
  9. Dahlback B, Villoutreix BO. The anticoagulant protein C pathway. *FEBS letters.* 2005;579(15):3310-3316.
  10. Peschillo S, Diana F, Berge J, Missori P. A comparison of acute vascular damage caused by ADAPT versus a stent retriever device after thrombectomy in acute ischemic stroke: a histological and ultrastructural study in an animal model. *J Neurointerv Surg.* 2017;9(8):743-749.

#### Figure1 入院時

A, D: 頭部単純 CT 画像。左被殻、左尾状核に低信号域を認める(白矢印)。

B, E: 頭部 perfusion CT の cerebral blood volume 画像。左島皮質と左側頭葉外側のみ低下を認める。

C, F: 頭部 perfusion CT の mean transit time 画像。左 MCA 領域の灌流時間延長を認める。

#### Figure2 入院時頭部 CTA 画像。

左 MCA M1 中間部で閉塞を認める(黒矢印)。

#### Figure3 経皮的脳血栓回収療法(1回目)

A: 施行前の脳血管造影。左 MCA M1 中間部に閉塞を認める(黒矢印)。

B: ADAPT 前の Penumbra 3MAX reperfusion catheter からの血管造影。遠位に閉塞は認めなかった。

C: 左 MCA M1 の再開通後の脳血管造影。左 MCA M2-3 の閉塞を認めた(黒矢印)。

D: 手技終了時の脳血管造影。左 MCA M2 近位部に狭窄を認める(黒矢頭)。

#### Figure4 経皮的脳血栓回収療法(2回目)

A: 施行前の脳血管造影。1回目の閉塞とほぼ同様の部位が閉塞している(黒矢頭)。

B: 左 MCA M1 の再開通後の脳血管造影。左 MCA M2 inferior trunk の閉塞を認める(黒矢印)。

C: 手技終了時の脳血管造影(黒矢頭)。

#### Figure5 第12病日の脳血管造影

左 M2 起始部から閉塞を認める(黒矢印)。

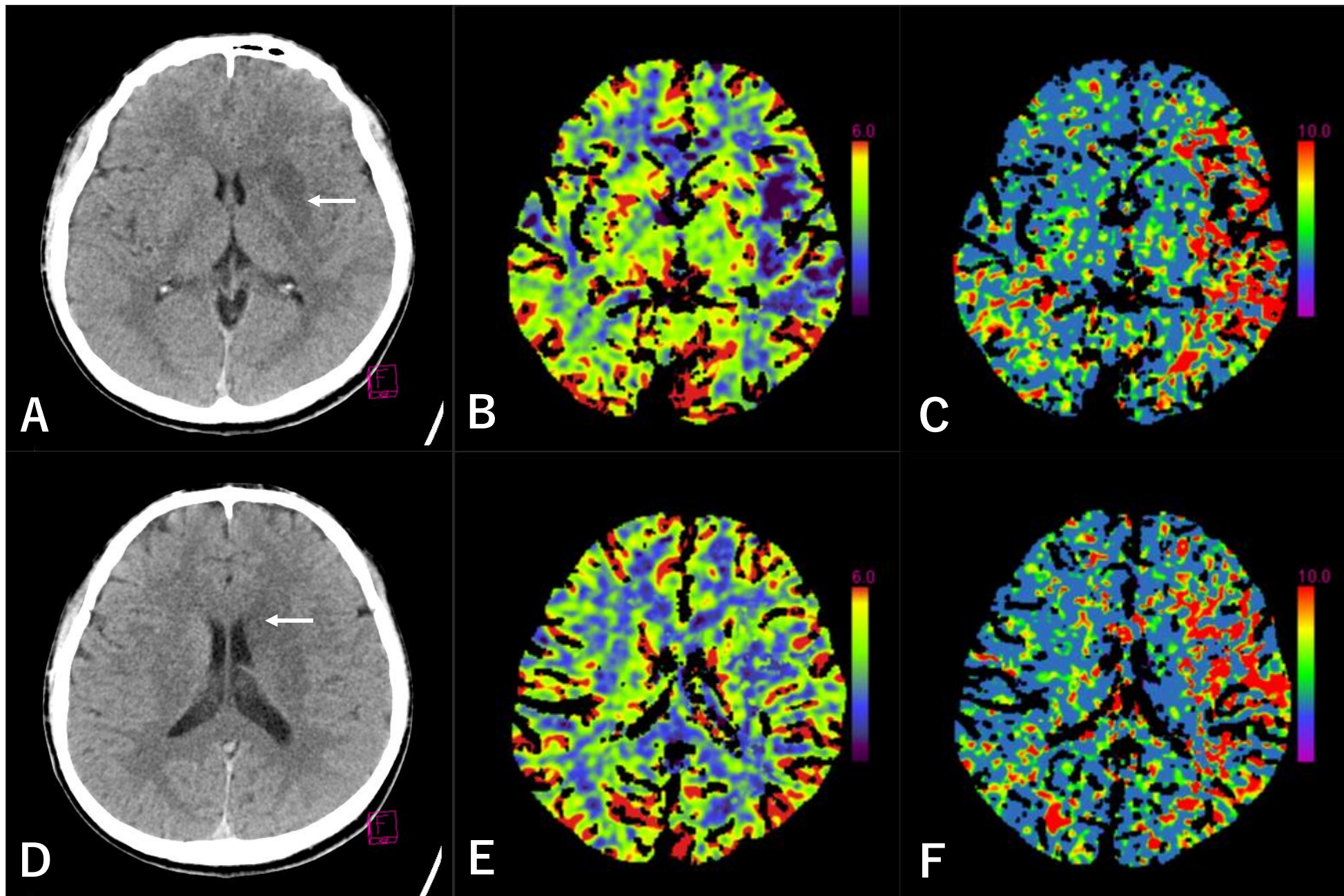


Figure1

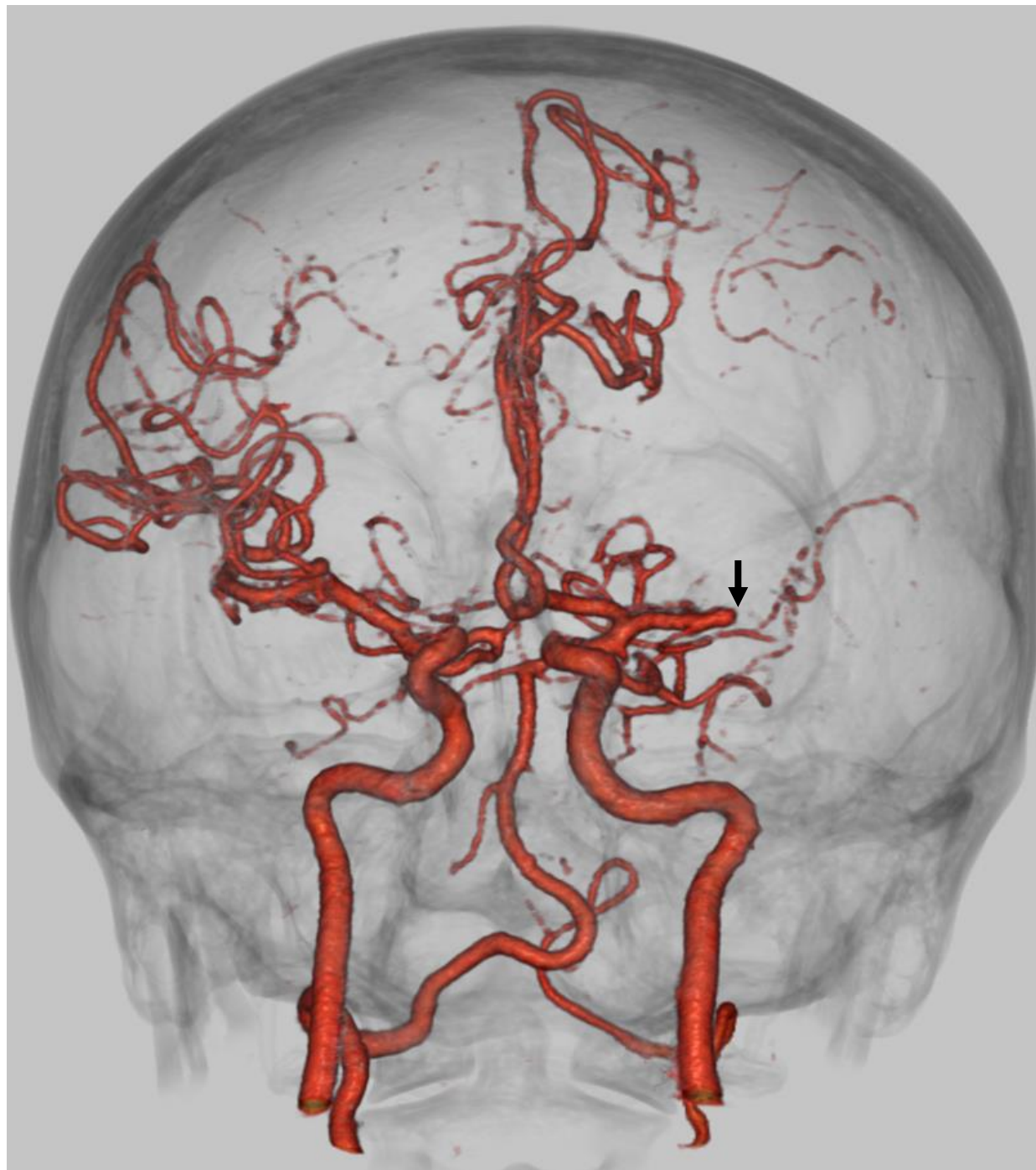
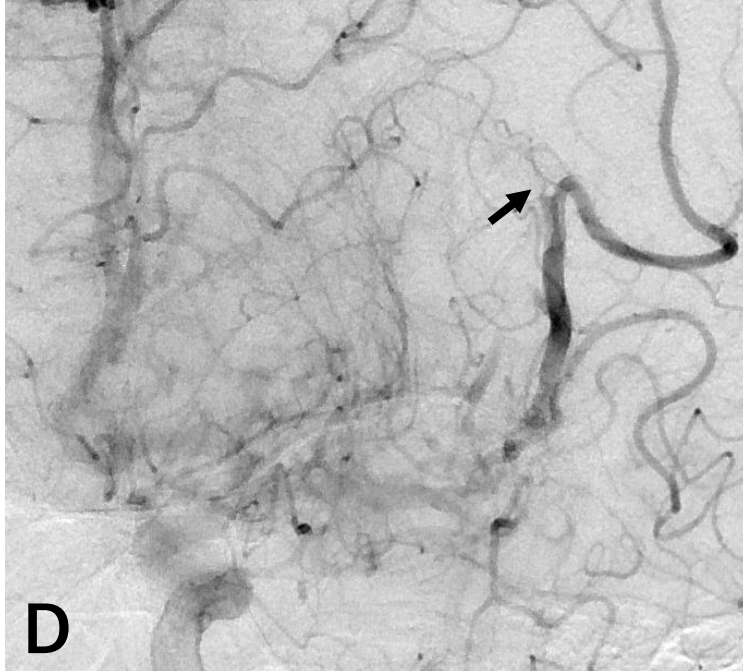
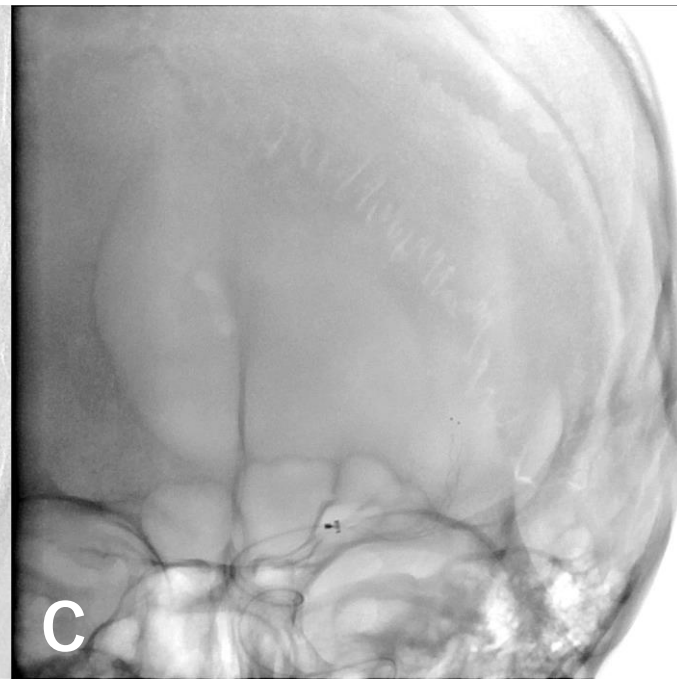
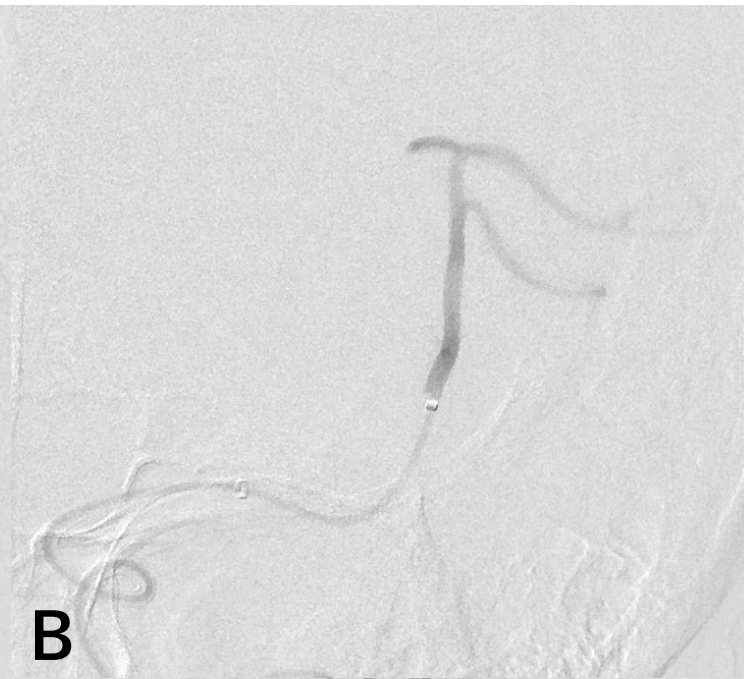
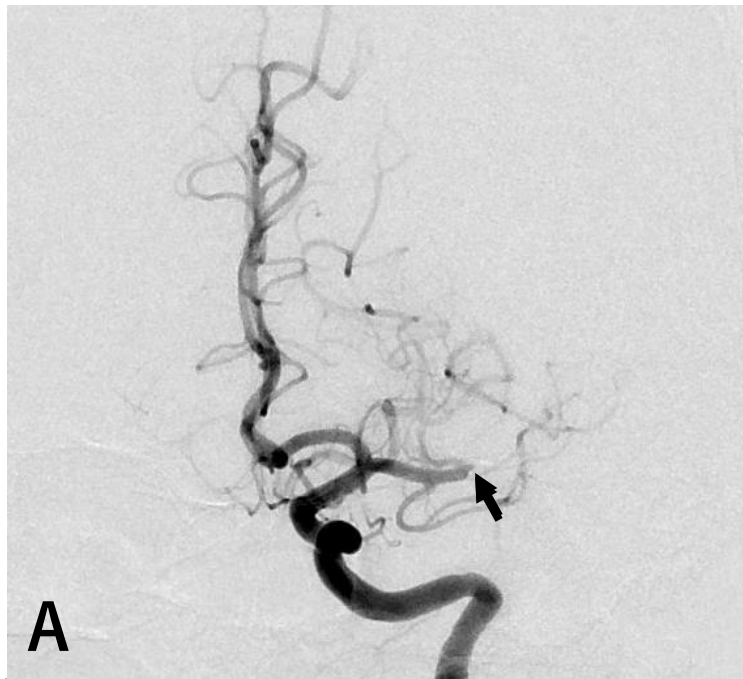


Figure2



720 x 72  
EE 54

Figure3

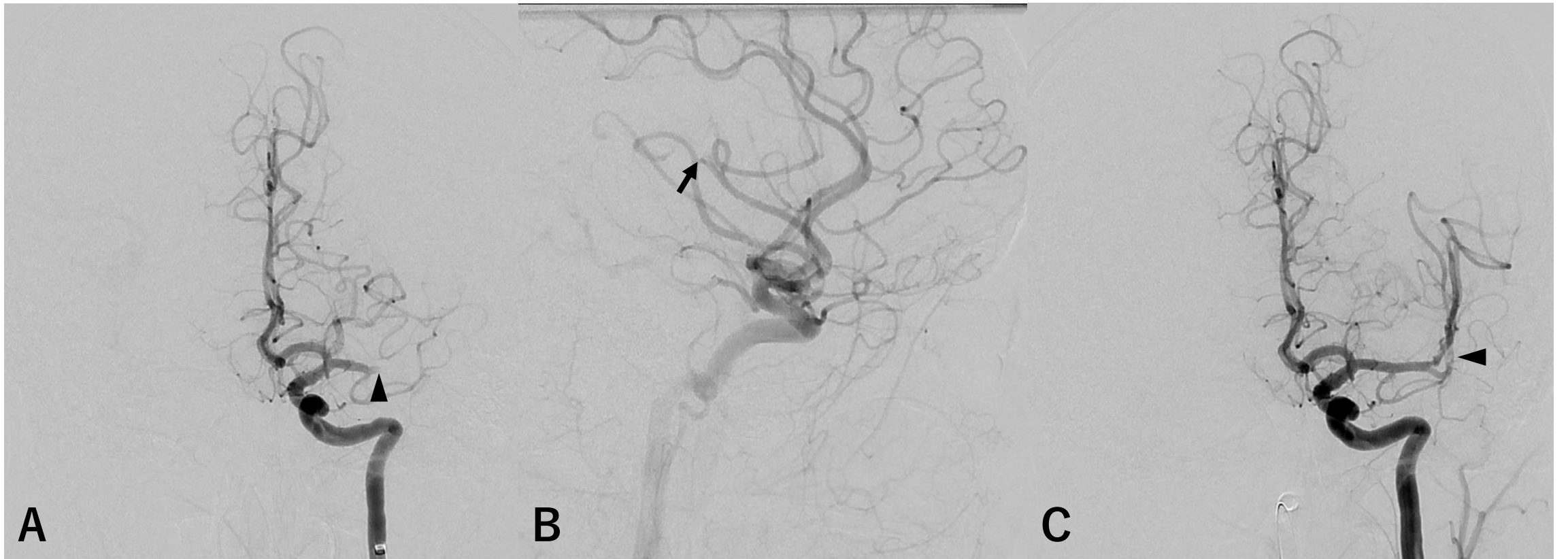


Figure4

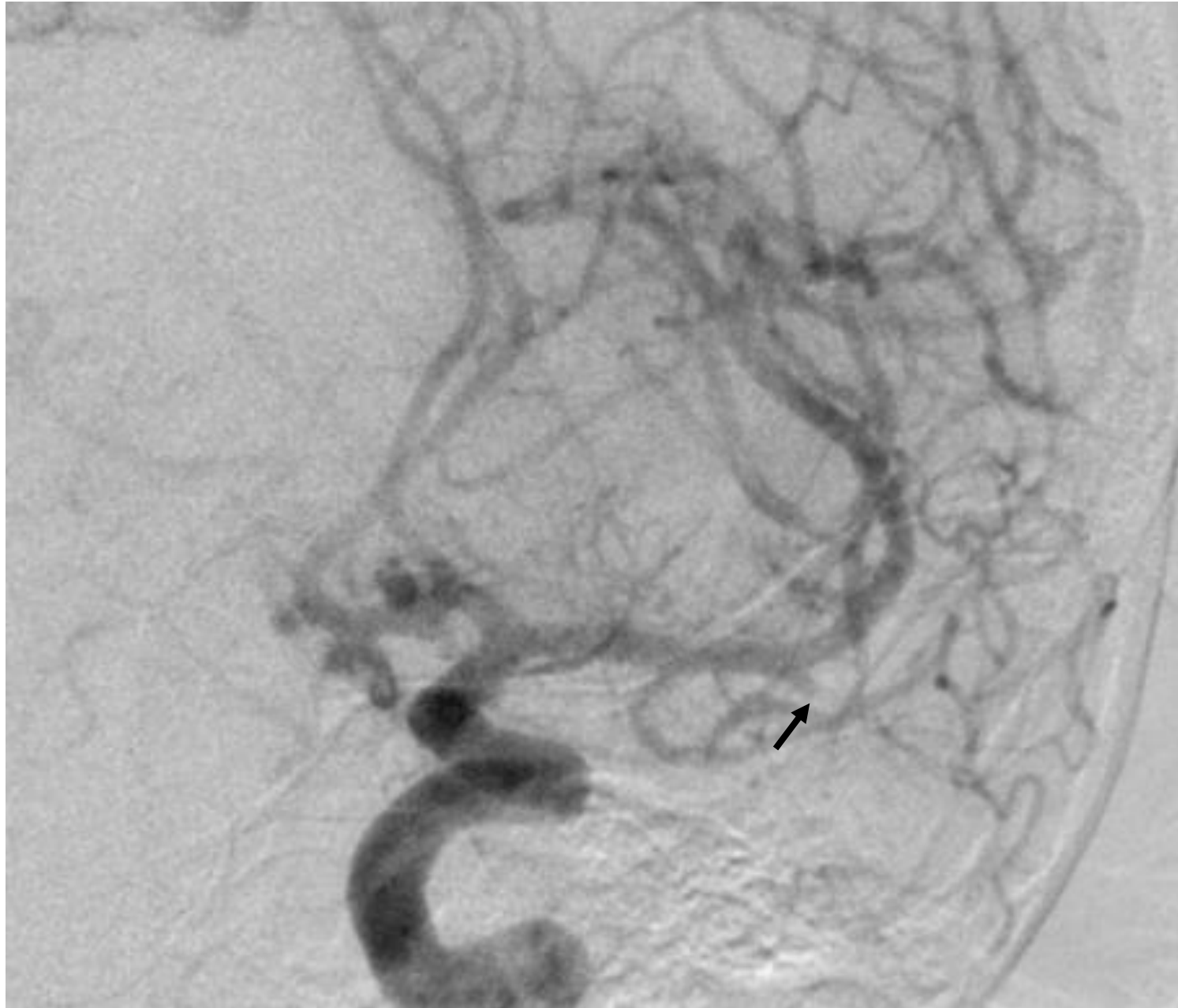


Figure5