

1) 論文種別：症例報告

2) 論文タイトル：

血栓を伴う不安定プラークを Penumbra system で吸引した後に頸動脈ステント留置術を施行した 1 例

3) 全員の著者名

：久保創*¹*³、井上賢*¹、片山正輝*¹、佐々木文*²、菅貞郎*¹

4) 著者全員の所属施設・部署

東京歯科大学市川総合病院脳神経外科*¹、臨床検査科*²

国立病院機構 東京医療センター 脳神経外科*³

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)

久保創 国立病院機構 東京医療センター 脳神経外科

東京都目黒区東が丘 2-5-1

090-7949-2520

kubo.yar6.sacr.nge@outlook.jp

6) キーワード 5 個以内

Carotid artery stenting Unstable plaque Aspiration of thrombus

7) 宣言「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致します。」

タイトル：血栓を伴う不安定プラークを Penumbra system で吸引した後
に頸動脈ステント留置術を施行した 1 例

和文要旨

【目的】 亜急性期に血栓が増大、形状変化した症候性頸部内頸動脈狭窄症 Penumbra system による血栓吸引を併用し頸動脈ステント留置術（carotid artery stenting, CAS）を施行した 1 例を報告する。【症例】 59 歳男性、ラクナ梗塞の既往あり、右上肢の筋力低下が出現し救急外来を受診した。左基底核から放線冠の脳梗塞で入院となった。経過中、左大脳半球に新たな多発散在性脳梗塞を発症した。左頸部内頸動脈狭窄症と診断し、CAS を施行した。施行時に検査時に比し血栓が増大、形状変化を認め、Penumbra system で血栓吸引後 CAS を行った。吸引した血液中には多量の粥腫片を認めた。【結論】 血栓が増大・形状変化が認められた頸部内頸動脈狭窄症に対する CAS の際に Penumbra system による血栓吸引が有効であった。吸引内容物にプラーク組織の病理所見を認めた。

本文

緒言

血栓を伴う不安定プラークを有する頸部内頸動脈狭窄症に対する頸動脈ステント留置術の方法については、定まった方法がない。症候性亜急性期に血栓が増大・形状変化が認められた不安定プラークを有する頸部内頸動脈狭窄症に対して Penumbra system による吸引後に頸動脈ステント留置術を施行し、良好な結果であった 1 例を報告する。

症例呈示

患者：59歳 男性

主訴：右上肢のしびれ、筋力低下

既往歴：一過性脳虚血発作（55歳）、左視床ラクナ梗塞（57歳）、高血圧、糖尿病、脂質異常症。

内服薬：シロスタゾール 50mg4錠分2、アジルサルタン 20mg1錠分1、アムロジピン 5mg1錠分1、ロスバスタチン 2.5mg 1錠分1、エソメプラーゾールマグネシウム水和物 20mg 1錠分1、ニフェジピン 10mg 1錠分1、ピソプロロールフマル酸塩 5mg 1錠分1 現病歴：2年前の左ラクナ梗塞以降に後遺した右上肢しびれの増悪と筋力低下が出現し、徐々に進行したため、独歩で救急外来を受診した。来院時、JCS0、GCS E4V5M6、血圧 245/139mmHg、脈拍数 102回/分、右上肢の徒手筋力検査法（manual muscle testing, MMT）3の筋力低下、温痛覚低下を認めた。右下肢は MMT5、感覚低下を認めなかった。頭部 MRI 拡散強調画像では左基底核から放線冠にかけて急性期多発小梗塞を認めた（Fig.1A, B）。頭蓋内主幹動脈狭窄は認めなかった（Fig.1C）。

入院経過：第1病日よりオザグレルナトリウム、エダラボンを投与した。第6病日よりクロピドグレル 75mg/日を内服開始し、シロスタゾール 200mg/日は内服終了した。第15病日に右上肢麻痺の増悪（MMT5から3へ低下）を認め、バイアスピリン 100mg/日の内服を追加し抗血小板薬2剤併用とした。第16病日に頭部 MRI を再検したところ、左中大脳動脈領域に散在性新規多発脳梗塞を認め（Fig.1D,E）、頸動脈エコーでは左頸部内頸動脈に NASCET（North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial）68%の狭窄を認めた。第17病日に施行した Black-

Blood 法 MRI ではプラークは T1WI 高信号を呈し、不安定プラークであると診断した (Fig.1F)。第 19 病日に施行した脳血管撮影では NASCET 53%狭窄と診断した (Fig.2A,B)。第 29 病日にシロスタゾール 100mg/日開始し、第 31 病日に頸動脈ステント留置術(carotid artery stenting, CAS)を施行した。

血管内治療：全身麻酔下に右大腿動脈に 8Fr 45cm シースを挿入し、8Fr Optimo 90cm (東海メディカルプロダクツ, 愛知) を左総頸動脈に留置して撮影したところ、前回の脳血管撮影と比較し血栓の増大、形状変化を認めた (Fig.2C, D)。Penumbra system を用いて血栓を吸引後に頸動脈ステント留置術を施行する方針とした。8Fr Optimo 90cm を inflate し、optimo 内腔を用手吸引しながら Carotid GuardWire PS 300cm(Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA)にて lesion cross した (Fig.3A-2)。Carotid GuardWire PS を内頸動脈狭窄部遠位にて inflate した distal protection の状態で以後の手技を行った。Penumbra 5MAX ACE68 (Penumbra Inc. Alameda, CA, USA) を Carotid GuardWire PS と同軸に Optimo へ挿入し、Penumbra アスピレーションポンプを接続して Penumbra 5MAX ACE68 を内頸動脈分岐直後から遠位血栓まで移動させながら血液を 80ml 吸引した (Fig.2G, H, Fig.3A-3)。Penumbra 5MAX ACE68 を抜去し Makaira 5mm×20mm (Kaneka Medix Corp., Osaka, Japan)でステント留置前の経皮的血管形成 (percutaneous transluminal angioplasty, PTA) を施行、Carotid WALLSTENT 8mm×21mm (Boston scientific, Natic, MA, USA)を狭窄部内頸動脈に留置し、Makaira 5mm×20mm(Kaneka Medix Corp., Osaka, Japan)で留置後の PTA を行った。6Fr Export Advance(Medtronic, Minneapolis,

Minnesota, USA)にてフィルターに肉眼的に観察される debris がなくなるまで 220ml の血液を吸引した。ステント留置後の撮影では良好な拡張を得ることが出来たことを確認した (Fig.62E, F)。Penumbra アスピレーションポンプで吸引した血液に多量の泥状血栓を認めた (Fig.4A)。手術翌日の頭部 MRI では新たな脳梗塞は認めず、第 40 病日に modified rankin Scale3 で回復期リハビリテーション病院に転院となった。

考察

不安定プラークを有する頸動脈狭窄症に対する CAS の方法論は、確立した定法がない。本症例では、症候性亜急性期に血栓の増大・形状変化が認められた不安定プラークを有する頸部内頸動脈狭窄症に対して

Penumbra system による吸引後に頸動脈ステント留置術を施行し、良好な結果を得た。頸動脈内膜剥離術(carotid endarterectomy, CEA)ハイリスク群を対象とした SAPPHIRE study にて、遠位塞栓を予防するデバイス (embolic protection device, EPD) を使用した CAS は治療効果、安全性において CEA に劣らないことが証明された¹⁾。本症例は、Sapphire study の CEA ハイリスク群には該当せず、Black-Blood 法 MRI にて不安定プラークであると診断した。血栓付きの不安定プラークでは CEA を選択することが一般的であり、本症例においても CEA 施行を検討した。しかし、血栓は血管撮影側面像にて第 3 頸椎椎体下縁から第 2 頸椎椎体に及んでおり、CEA では血栓遠位を確保できない可能性があるためと判断し CAS を選択した。入院時の脳梗塞は穿通枝領域の梗塞であったため、頸動脈狭窄症の有無の精査が再発後になってしまった。不安定プラークであることを早期に診断して急性期に抗血小板薬 2 剤併用療法 (dual antiplatelet

therapy, DAPT) を開始すべきであった。治療介入の時期については、Topakianらは発症2週間以内の早期CASはリスクが高いと報告している²⁾。再発以降、オザグレルナトリウム投与と抗血小板薬3剤投与にて進行をコントロールできたため、亜急性期の治療を選択した。CAS施行時の撮影では血栓の増大、形状変化を確認し、遠位塞栓のリスクは高いと考えられたが、治療の必要があると判断し治療を継続した。このような形状のプラークはFree floating thrombusと呼ばれている。Ferreroらはこのような症例に対して、CASのリスクは高いと判断しCEAで治療しているものの、迅速に治療を行う方が予後良好である可能性を指摘している³⁾。SawadaらはBlack-Blood法MRIで高度な不安定性が示唆されるプラークにおいてはCarotid Guardwire PS (Medtronic, Santa Rosa, California, USA) またはMo.Ma Ultra (Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA) が有効であったと報告しており⁴⁾、本症例ではMo.Ma Ultraのflow reversal コンセプトを生かし、Carotid Guardwire PSを用いて治療を行った。Carotid Guardwire PSにて遠位内頸動脈を遮断した状態で再灌流カテーテルPenumbra 5 MAX ACE68をCarotid GuardWire PS 300cmと同軸に血栓の直近まで誘導し、吸引ポンプにて吸引した。吸引カテーテルの吸引性能はTRF (thrombus removal force) と流量の2つのパラメーターにより規定される⁵⁾。この2つの要素を本症例の方法と、Carotid GuardWire PS 300cmに付属の6Fr Export Advanceを進め吸引する方法とを比較した。

TRFは内腔面積と吸引圧の積で表される。Penumbra 5 MAX ACE68の内径が1.73mm、6Fr Export Advanceの内径が1.09mmであり、Carotid GuardWire PS 300cmに追従させた場合、Penumbra 5 MAX ACE68か

ら Carotid GuardWire PS 分を除いた内腔面積 2.25mm^2 、6Fr Export Advance の内腔面積 0.83mm^2 と計算される。ポンプの方が用手吸引より安定した吸引圧を得ることができるので、Carotid GuardWire PS 300cm が内腔を通っていることを加味しても、TRF について本症例で施行した方法が勝ると考えられる。また流量については、Carotid GuardWire が内腔を通り吸引ルーメンの断面が真円でない場合、Figure5 のように表され、カテーテルの内腔面積、浸辺長に依存する。Figure5 の計算式で両者を比較した結果、6Fr Export Advance は Penumbra 5 MAX ACE68 の 10%程度の流量しか得られないと推測された (Table1)。また、後拡張後にも血液を 220ml 吸引し、術後の貧血の進行が懸念された。手術 2 日前のヘモグロビンが 16.5g/dl 、手術翌日 13.7g/dl と低下をしたが、血圧低下、頻脈などはきたさなかった。Bhogal らは急性期症候性頸動脈狭窄症に対する CAS において Penumbra の吸引ポンプを使用した症例を報告している⁶⁾。本症例と類似した不整なプラークが確認され、総頸動脈に留置したバルーン付きガイディングカテーテルから Penumbra の吸引ポンプにて吸引しながら頸動脈ステントを留置した (Fig.3B)。この方法では Penumbra system の再灌流カテーテルは使用しないが、吸引を続行しながら PTA やステント留置を行うことができる。一方、本症例では総頸動脈からの吸引だけでは回収しきれない破裂したプラークや増大した血栓を除去する能力が高い (Fig.3A,B,C 11)。総頸動脈と外頸動脈を遮断する flow reversal も遠位塞栓予防に用いられている方法である。Montorsi らは不安定プラークを有する症例に対して、filter protection を施行する群と flow reversal を施行する群にランダムに分けて CAS を施行し、経頭蓋超音波

で術中に出現する Microembolic signals (MES) を観察し比較検討を行った。結果、flow reversal を施行した群において、術中観察された MES は少なかったが、閉塞に用いている balloon を deflation した直後のみ MES が多く観察された⁷⁾。deflation の前に用手吸引を行い、debris がいないことを確認していることから、用手吸引では除去できない debris が存在していると考えられる。本症例のような不安定でプラーク量の多い症例において、強い吸引力で除去しておく方法が有効であったと考えられる。また、Nakanishi らは CAS 施行後の再狭窄に対して CEA を施行した 1 例を報告している。ステントとプラークを一塊に摘出し、壁の性状の違いによりステントの拡張が制限されていた部分に潰瘍形成を伴ったプラークが形成されていた⁸⁾。ステントの均一な拡張が得られないことが再狭窄のリスクとなると考えられる。本症例では post PTA 後に均一な拡張を得ることができており (Fig.2E,F)、プラークを多量に吸引できたことが影響していると考えられる。

頸動脈狭窄症の病理所見は、CEA で得られた病変の解析として報告されている。深尾らは、症候性頸動脈狭窄症のプラーク 27 例中 19 例に潰瘍形成、壁在血栓、プラーク内出血いずれかの所見を認め、狭窄度 90% を超える高度狭窄でなくとも症候性となりうる、動脈硬化性潰瘍とプラーク内出血は併存し相関があると報告した⁹⁾。林らは CAS で回収されたデブリスを CEA で得られた病理標本と比較し、デブリスの性状の同定を行った。デブリスの所見を赤色調で細胞成分の少ない血栓性デブリス、Hematoxylin 好性で多角形の石灰化デブリス、黄色調で細胞成分の少ない脂質性デブリス、線維成分主体の線維性デブリス、細胞性成分に富む細胞性デブリスに分類した¹⁰⁾。CEA 標本と比較し、血栓性デブリス

スはプラーク内出血や壁在血栓、石灰化デブリスは陳旧性の所見、脂質性デブリスはコレステリン結晶、線維性デブリスは線維性皮膜、細胞性デブリスは炎症細胞の浸潤と対応している。この報告ではデブリスの形態学的特徴を CEA 標本の所見と結びつけているが、本症例では、PTA 前に吸引した血液内でプラーク片を確認し、フィブリン、石灰化、硝子化、コレステリン裂隙、マクロファージの集簇、炎症細胞の浸潤といった本来 CEA により得る病理所見を得ることができた (Fig.4A,B,C)。これは林らの分類によると血栓性デブリス、石灰化デブリス、脂質性デブリス、細胞性デブリスに分類される¹⁰⁾。バルーンによるプラークの破壊前に吸引した血液の内容物に、血栓だけでなく、アテローム動脈硬化によるプラーク組織自体が含まれていたということを示している。

以上より、血栓を伴う不安定プラークを有する頸部内頸動脈狭窄症に対する頸動脈ステント留置術の際、予め Penumbra system による吸引を行うと血栓およびプラークの一部が除去され、安全に手技が行われうると考えられた。なお、Penumbra system の適応外使用については、院内倫理委員会の審査は受けておらず、患者、患者家族には術後に説明を行った。

結語

症候性亜急性期に血栓の増大・形状変化が認められた不安定プラークを有する頸部内頸動脈狭窄症に対して Penumbra system による吸引を併用し CAS を施行した。吸引内容物に血栓だけでなくプラーク組織の病理所見を認めた。

利益相反開示

本論文に関して、開示すべき利益相反はありません。

文献

- 1) Yadav J, Wholey M, and Kuuntz R et al.: Protected Carotid-Artery Stenting versus Endarterectomy in High-Risk Patients NEJM Oct 2004; 351 ;15: 1493-1503
- 2) Topakian R, Strasak A, and Sonnberger M et al.: Timing of stenting of symptomatic carotid stenosis is predictive of 30-day outcome European Journal of Neurology 2007 14; 672-678
- 3) Ferrero E, Ferri M, and Vizzzo A et al.: Free floating Thrombus in the Internal Carotid Artery: Diagnosis and Treatment of 16 Cases in a Single Center Annals of Vascular Surgery August 2011: Vol.25: No.6;805-812
- 4) Sawada M, Yasokawa Y, and Mizutani D: Appropriate Selection of CAS or CEA and Proper Use of Protection Device in the Event of CAS According to Carotid Plaque Characteristics jnet.oa 2016; 0039: 1-6
- 5) Hu Y and Stiefel M: Force and aspiration analysis of the ADAPT technique in acute ischemic stroke treatment J NeuroIntervent Surg published online January 24, 2015 <http://jnis.bmj.com/content/early/2015/01/23/neurintsurg-2014-011563#BIBL>
- 6) Bhogal P, Gontu V, and Brouwer P: Proximal Penumbra Pump

Aspiration in Carotid Stenting EJMINT Technical Note

2016:1615000406 [internet] cited 2019 February 25 Available from:

<http://www.ejmint.org/technical-note/1615000406>

- 7) Montorsi P, Caputi L and Galli S: Microembolization during carotid artery stenting in patients with high-risk, lipid-rich plaque Journal of the American College of Cardiology 2011 July: Vol.58: No.16; 1656-1663
- 8) Nakanishi K, Yamamoto A and Senda K et al.: A case of carotid endarterectomy for unstable plaque caused after undergoing carotid artery stenting Jpn J Stroke 2012 May 34; 166-171
- 9) Fukao S, Hashimoto N and Tsukahara T: The Role of the Carotid Artery Plaque: Pathogenesis of Cerebral Ischemia Surgery for Cerebral Stroke 1994; 22 ;235~240
- 10) Hayashi K, Nobutaka N and Morikawa M et al.: Identification of the debris collected during carotid artery stenting, comparing with carotid endarterectomy specimen JNET 2011 ;5 :99-105

図表の説明

Fig.1

A,B 入院時頭部 MRI 拡散強調画像

左被殻から放線冠に急性期脳梗塞を認めた。

C 頭部 MRA 主幹動脈閉塞は認めなかった。

D,E 第 16 病日頭部 MRI 拡散強調画像 左中大脳動脈領域に入院時には認めなかった多発脳梗塞が出現した。

F 第 17 病日 Black Blood 法 MRI T1WI 矢状断 左頸部内頸動脈に T1WI 高信号の不安定プラークを認めた(矢印)。

Fig.2

A,B 第 19 病日 脳血管撮影 左総頸動脈撮影 A:頸部側面像 B: slab

MIP

左頸部内頸動脈狭窄 (NASCET52.9%)。

C,D 第 31 病日 CAS 直前の左総頸動脈撮影 C:頸部側面像 D: slab MIP

狭窄の進行と血栓の増大、形状変化を認めた。

E,F 頸動脈ステント留置術後の左総頸動脈撮影 E:頸部側面像 F: slab

MIP

血栓は消失し、良好な拡張が得られている。

G,H CAS 術中の左総頸動脈撮影。Optimo、Carotid GuardWire を inflate し、Penumbra 5MAX ACE68 を血栓の近位から遠位まで移動させながら血液を吸引した。G:近位で吸引開始 H:遠位で吸引終了した。

Fig.3

A 本症例の術式。8Fr optimo にて近位閉塞し(A-1)、optimo から用手吸引しながら Carotid guardwirePS 300cm にて狭窄部の lesion cross を行った(A-2)。Carotid guardwire PS に Penumbra 5MAX ACE68 を挿入して血栓の近位まで誘導し、Penumbra アスピレーションポンプにて血栓、プラークを吸引した(A-3)。

B Bhogal P らの方法。バルーン付きガイディングカテーテルから直接 Penumbra の吸引ポンプにて吸引しながら頸動脈ステントを留置した。

Fig.4

A Penumbra 5MAX ACE68、Penumbra アスピレーションポンプで吸引した血液中に泥状血栓を認めた。

B,C 吸引した血栓の病理 HE 染色、対物 20 倍 B:マクロファージの集簇、炎症細胞の浸潤を認める。 C:フィブリン血栓、石灰化像を認める。

Fig.5

理想流体の理論計算式

吸引ルーメンの断面が真円でない場合の流量を表した式。流量はカテーテルの内腔面積、浸辺長に依存する。

Table1

理想流体の理論計算式で 6Fr Export Advance 、Penumbra 5 MAX ACE68 それぞれに Carotid GuardWire PS 300cm を挿入し吸引した場合の流量を比較した結果。6Fr Export Advance は Penumbra 5 MAX ACE68 の 10%程度の流量しか得られない。

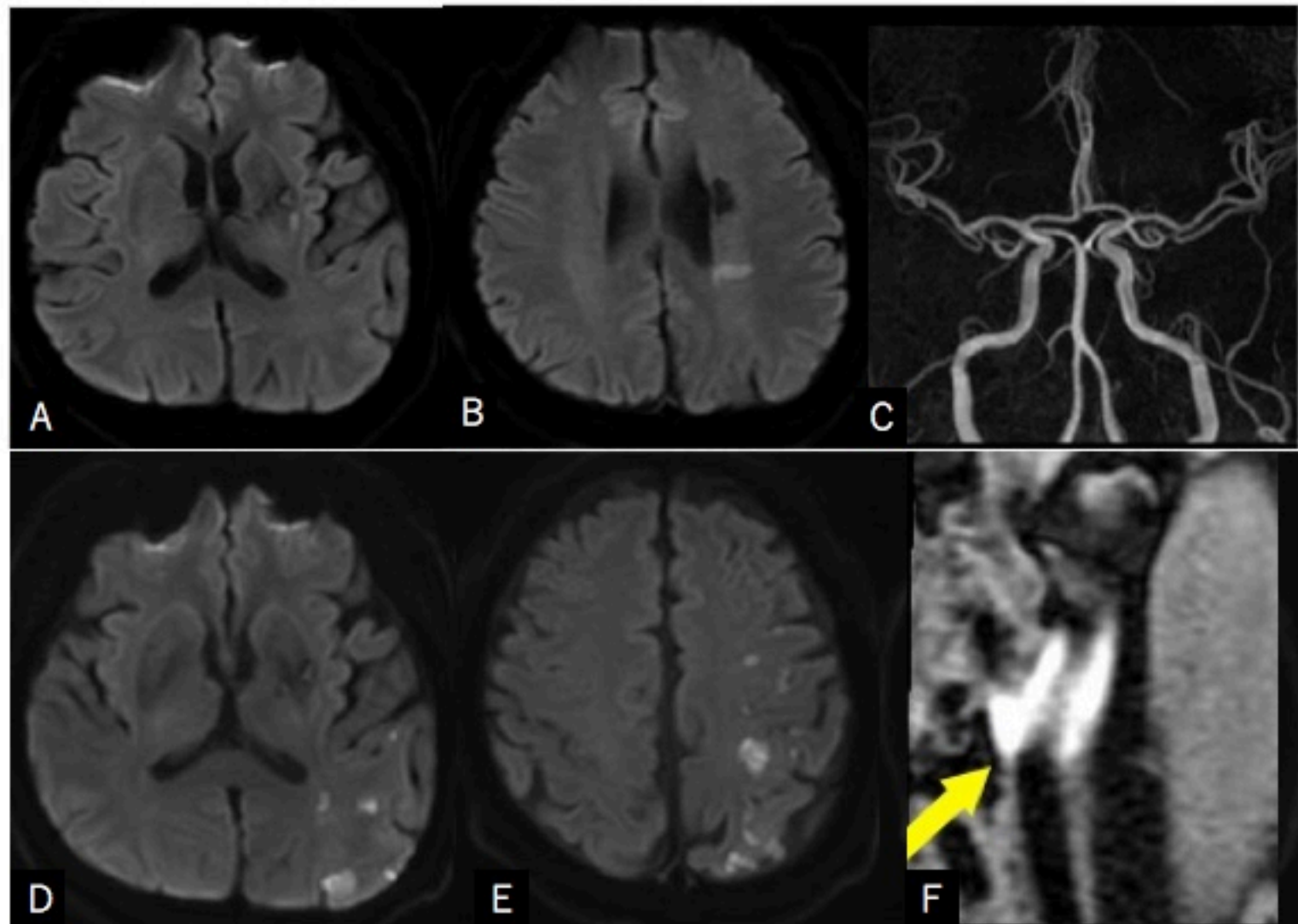


Fig. 1



Fig. 2

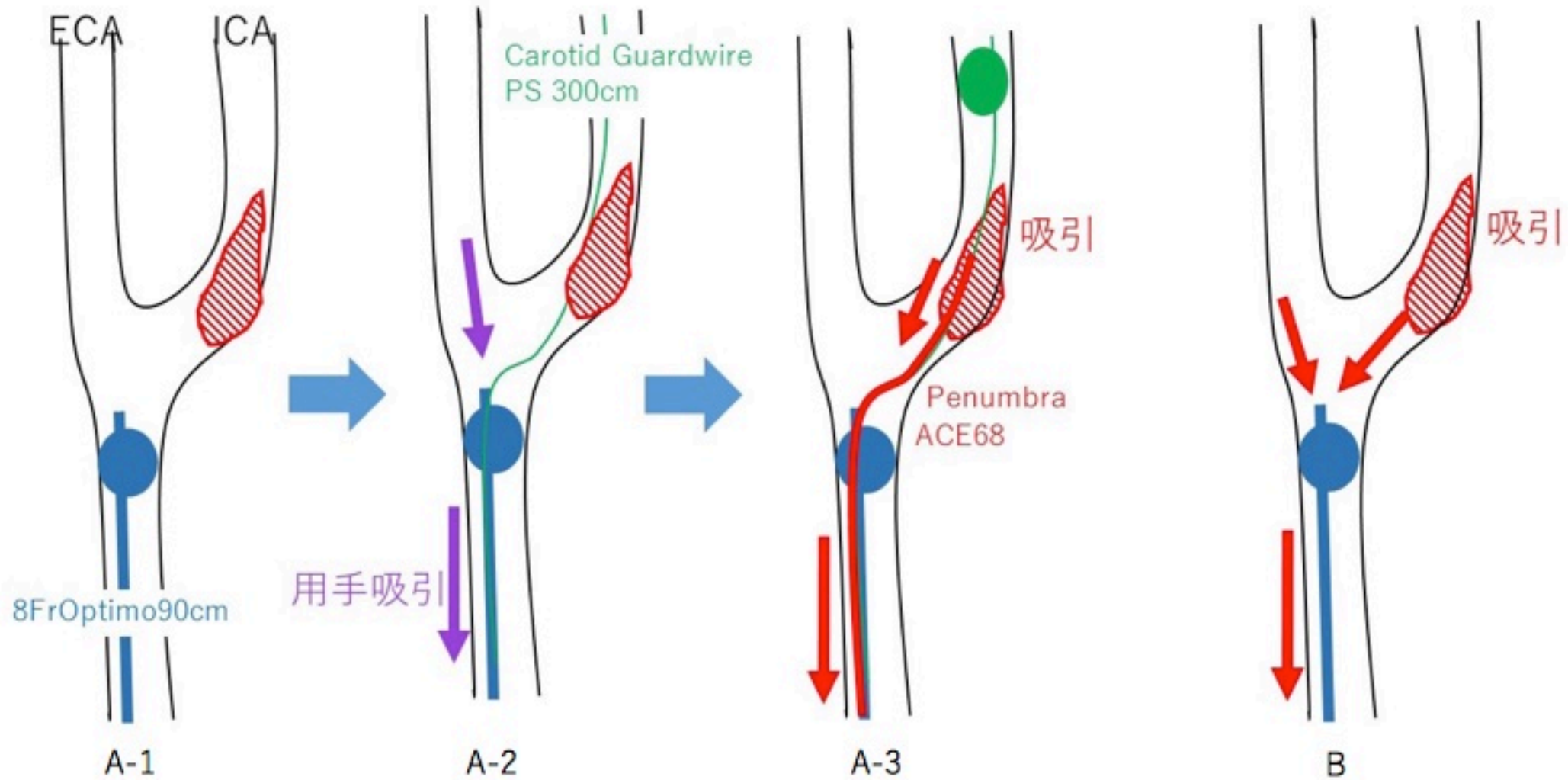


Fig. 3

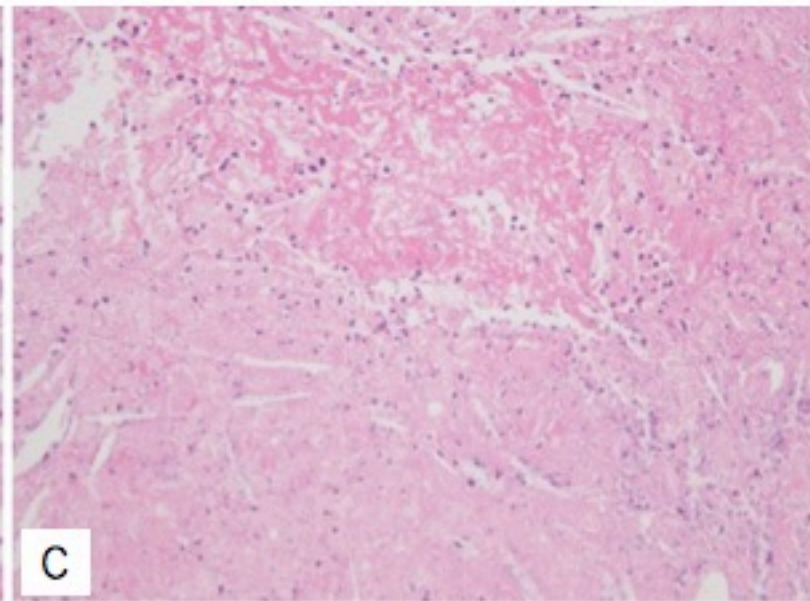
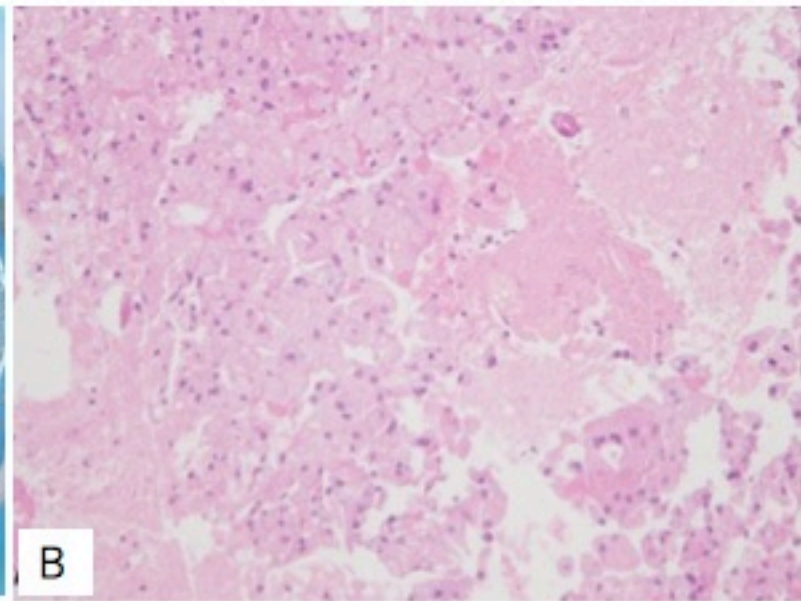
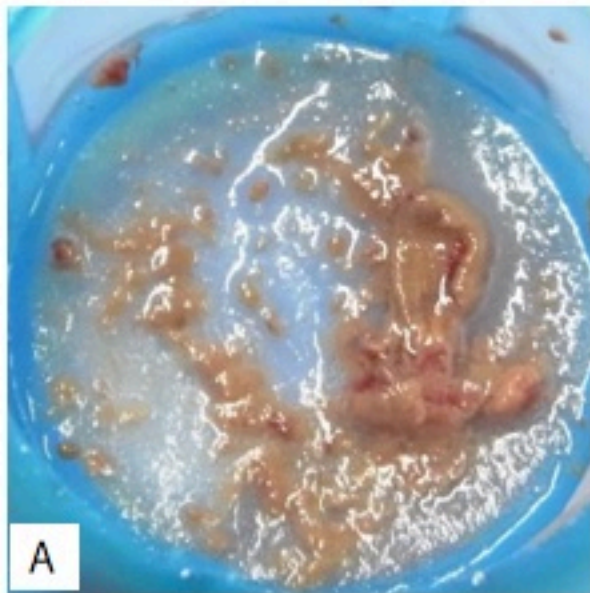
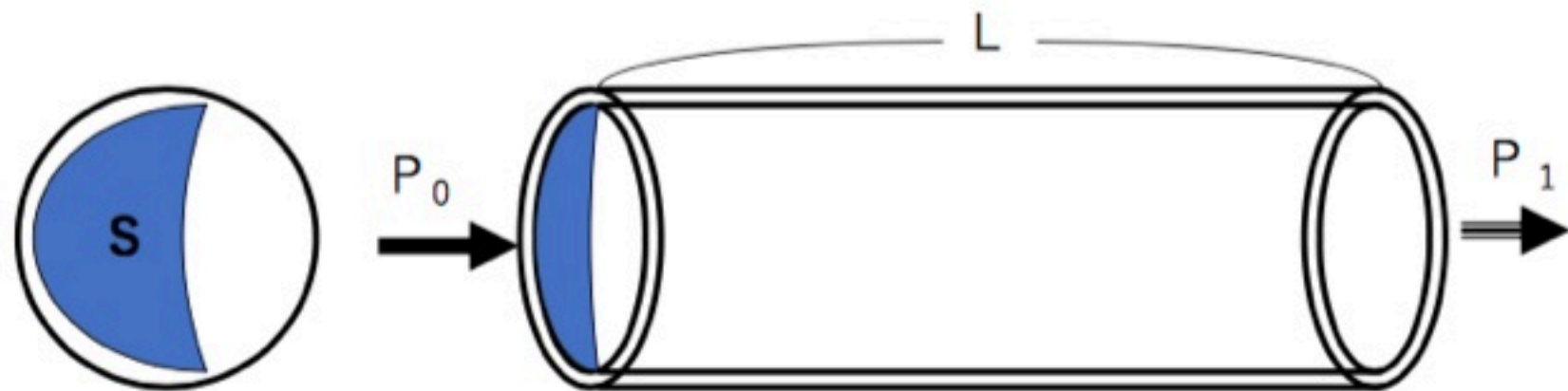


Fig. 4

理想流体の理論計算式(吸引ルーメン断面が真円でない場合)



$$Q = (D_{eq})^2 S (P_0 - P_1) / 32 \mu L$$

$$D_{eq} = 4S/A$$

$$Q = \underbrace{((P_0 - P_1) / 2 \mu)}_{\text{カテーテル仕様に依存しない (定数)}} \times \underbrace{(S^3 / LA^2)}_{\text{カテーテル仕様によって異なる}}$$

カテーテル仕様に依存しない
(定数)

カテーテル仕様
によって異なる

- Q : 流量 (mm³/sec)
- D_{eq} : 相当直径 (mm)
- S : 吸引ルーメンの断面積 (mm²)
- A : 浸辺長 (mm)
- $(P_0 - P_1)$: カテーテル先端と手元端の圧力差 (Pa)
- μ : 吸引物の粘度 (mPa · sec)
- L : カテーテルの長さ (mm)

Table1 ACE068とExport Advance 6F の流量の比較

	ACE068	Export Advance 6F
カテーテル内径[mm]	1.73	1.09
GuardWire外径[mm]	0.356	0.356
面積S [mm ²]	2.25	0.83
浸辺長A [mm]	6.55	4.54
全長L [mm]	1320	1400
S^3/LA^2	2.01×10^{-4}	2.00×10^{-5}