

1) 症例報告

2) 頰動脈閉塞に対するバルーン血管拡張後の新生内膜過形成による再狭窄の1例

3) 林健太郎, 小川由夏, 藤本隆史, 岩永充人

4) 佐世保市総合医療センター脳神経外科

5) 連絡先

林健太郎

佐世保市総合医療センター脳神経外科

〒857-8511

長崎県佐世保市平瀬町 9-3

Tel: 0956-24-1515

Fax: 0956-22-4641

E-mail: kentaro@hospital.sasebo.nagasaki.jp

7) Key words; carotid artery stenosis, balloon angioplasty, restenosis, neointimal hyperplasia

8) 本論文を日本脳神経血管内治療学会機関誌「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。

要旨

目的：頸動脈狭窄に対するバルーン血管拡張術やステント留置術後の再狭窄の原因は血管攣縮，血栓化，動脈硬化の再発などがあげられるが，今回，新生内膜過形成による再狭窄の症例を経験したため，報告する．

症例：70歳男性．左片麻痺にて救急搬送された．NIHSSは13点であった．MRI拡散強調像にて右大脳基底核に淡い高信号を認め，MRAにて右内頸動脈閉塞を認め，tPA後に血管内再開通療法を施行した．血管造影では右内頸動脈起始部閉塞，右中大脳動脈M1部閉塞のtandem lesionであり，右内頸動脈起始部の粥腫の破綻による閉塞とその際のA to A embolizationと診断した．内頸動脈起始部に対してはバルーン血管拡張術を施行し，M1部の血栓はステント型デバイスにて回収した．術後，左片麻痺は改善した．内頸動脈起始部の残存狭窄は中等度狭窄であり経過をみることにしたが，5カ月後に高度狭窄となり，頸動脈内膜剥離術を施行した．病理学的所見は形質転換した平滑筋細胞の内膜下への遊走と増殖による新生内膜過形成による再狭窄であった．

結語：血管拡張術後の再狭窄の原因として新生内膜過形成を鑑別する必要がある．

はじめに

頸動脈狭窄に対するバルーン血管拡張術やステント留置術後の再狭窄の原因は血管攣縮，血栓化，動脈硬化の再発などがあげられる．脳梗塞にて救急搬送さ

れた右内頸動脈閉塞および中大脳動脈閉塞の症例に対してバルーン血管拡張術を施行し、5 カ月後に再狭窄を来した病変に対して頸動脈内膜剥離術 carotid endarterectomy (CEA)を施行した。摘出標本の病理学的検討では血管中膜から連続する組織が内膜下に入り込み増殖していた。病変の主体は免疫染色で形質転換した平滑筋細胞と同定された。症例を提示し、バルーン拡張後の再狭窄の病態について文献的考察を加える。

症例提示

患者：70 歳男性

突然、左半身の脱力が出現し、救急搬送された。高血圧の既往があり、内服加療を受けていました。1日20本の喫煙していた。軽度意識障害、左片麻痺、右共同偏視を認めた。NIHSSは13点であった。頭部MRI拡散強調像にて右大脳基底核に淡い高信号域を認め (Fig. 1A)，MR angiographyでは右内頸動脈および右中大脳動脈は描出されず (Fig. 1B)，右内頸動脈は起始部で閉塞していた (Fig. 1C)。発症より4.5時間以内に診断でき、tissue plasminogen activator (tPA)静注療法を施行し、引き続き血管内再開通療法を施行した。

脳血管内治療

局所麻酔下に左大腿動脈に9fシースを挿入し、右総頸動脈に9f optimoガイディングカテーテル(東海メディカル, 愛知)を挿入した。ガイディングカテーテルのバルーン拡

張させて血栓を吸引するとわずかに開通し、内頸動脈の起始部に高度狭窄を認めた (Fig. 2A) . 0.014ガイドワイヤーを用いてCoyote4.0mmX30mmバルーンカテーテル (Stryker, Natic, MA, USA)を狭窄部に進め、6気圧で拡張し、血管拡張術を施行した (Fig. 2B) . 遠位部を造影すると右中大脳動脈M1部での閉塞を認めた (Fig. 2C) . Marksmanマイクロカテーテル (Covidien, Dublin, Ireland) をM2部まで進めて造影すると中大脳動脈の末梢が描出された (Fig. 2D) . Solitaire 6mmX40mm (Covidien) を展開して血栓を回収した. 多量にステントに血栓が付着していた. 造影するとM1部は再開通し、TICI IIbの再開通であった (Fig. 2E) . 内頸動脈起始部の狭窄に対して追加治療を行った. Sterlingバルーンカテーテル5mmX30mm (Stryker)を用いて8気圧で拡張した. 約50%狭窄に改善した (Fig. 2F) . 15分後、30分後に撮影を繰り返し、狭窄の進行や血流の遅延がないことを確認し、手技を終了した. 発症から病着までが1時間3分、病着からtPA静注療法までが1時間16分、病着から穿刺までが1時間59分、穿刺から再開通までが41分であり、発症から再開通までの時間は3時間43分であった.

術後経過

術後、神経症状はほぼ改善した. 頭部 MRI 拡散強調像では両側大脳半球に散在性に点状の高信号を認めた (Fig. 3A) . MR angiography では右内頸動脈および中大脳動脈は良好に描出された (Fig. 3B) . CT angiography では右内頸動脈起始部に偏心性の中等度狭窄を認めたが (Fig. 3C) , 経過観察の方針としてリハビリテーション病院に転院となった. Amlodipine5mg の内服を継続し、Aspirin 100mg と clopidogrel 75mg 追加した. 禁煙指導した. 退院後 5 カ月後の頸動脈超音波検

査にて再狭窄を認め、CT angiographyにて右内頸動脈起始部の再狭窄を確認した (Fig. 4). 再狭窄の部分は超音波検査では等輝度であり、一部に高輝度の部分と低輝度の部分が混在していた. 高分解能 MRI では T1 強調像で等信号を示した. 脳梗塞の再発の危険が高いと判断し、頸動脈内膜剥離術を施行した. 全身麻酔下に体性誘発電位および局所酸素飽和度を用いてモニタリングし、右総頸動脈分岐部を露出し、血管をクランプしたが、脳血流の低下を認めたため、内シャントを使用して狭窄病変を摘出し、病理標本とした. 術後、神経学的に異常を認めず、CT angiography では右内頸動脈の狭窄は改善していた (Fig. 5). CEA 後 1 年経過しているが、状態は良好である.

病理所見では血管壁の中膜から連続する組織が内膜下に入り込み内腔の狭窄を来していた (Fig. 6A). 同部はヘマトキシリン好性の紡錘状の細胞が密に増殖していた (Fig. 6B). α -smooth muscle (SM) actin 染色は陽性であり、平滑筋細胞由来であったが (Fig. 6C), Desmin 染色は陰性であり (Fig. 6D), 形質転換した平滑筋細胞と診断された. 新生内膜過形成の所見であった.

考察

内頸動脈起始部の狭窄は血流障害による脳虚血を来すに加え、プラーク破綻し急性閉塞を来したり、artery to artery embolism を来して tandem lesion を呈して緊急に治療する機会も増えてきている. 頭蓋内の塞栓は回収する必要があるが、内頸動脈起始部の病変に対してはバルーン拡張術を加え、状態が安定して根治

的に治療する方針と一期的に頸動脈ステント留置術を行う方針がある¹⁾。CASを一期的に行うと術後に抗血小板薬を2剤使用する必要があり、出血性梗塞に至る危険性があるため、可能であれば2期的に治療している。2期的治療では、CEAの危険因子がなければCEAを選択している²⁾。本例では初回のバルーン血管拡張術で十分な拡張が得られており、経過をみることにした。プラーク破綻で発症し、5カ月後に再狭窄をきたしたため、変化の著しい不安定なプラークと考えられたため、CEAを施行した。

血管拡張術後の再狭窄は短期間であれば、**elastic recoil**、血栓形成などが考えられ、2年以上経過した後の再狭窄では動脈硬化の再発の可能性が高い。手術標本の病理学的検討では病変の主体は形質転換した平滑筋細胞であった³⁾。血管平滑筋は発生のレベルでは合成型で、遊走し、増殖し、増殖因子や細胞外基質を分泌したりして血管の形成に作用する。形成された後は収縮型に分化し、主に血管の拍動や弾力性に作用する。内皮障害性刺激が加わると、障害された内膜下に侵入した単球由来マクロファージや内膜剥離部に凝集した血小板などから細胞増殖因子が分泌され、これらにより刺激された中膜平滑筋細胞が中膜より離脱し、遊走・増殖を開始する。平滑筋細胞は分化型の特性を失い、増殖しつつ内弾性板を通過し、内膜下層へと遊走する。さらに増殖を続け、細胞外基質を分泌しつつ、次第に内膜肥厚をもたらす⁴⁾。動脈硬化病変にも形質転換した平滑筋細胞がみられ、これまでその一因として研究されてきた⁵⁾。平滑筋細胞のフェノタイプは筋繊維や細胞接着因子などを免疫染色することで鑑別することができる⁶⁾。本例では血管の中膜は α -SM actin と desmin のいずれも陽性であり収縮型を示し、狭窄の主因となっていた細胞は α -SM actin が陽性であり、平滑筋系

であるが、**desmin** は陰性であり、合成型であった⁷⁾。この病態は新生内膜過形成といわれ、血管障害に対する修復反応とも考えられている。

新生内膜過形成は歴史的に冠動脈ステント後の再狭窄の原因として研究され⁸⁾、それに対して、**drug eluting stent** が開発された経緯がある⁹⁾。われわれは椎骨動脈起始部の狭窄に対してステント留置術を施行し、再狭窄をきたして病変を血管内超音波検査で評価し、報告している¹⁰⁾。頸動脈ステントでも再狭窄の原因としてあげられるが、頸動脈は比較的血管径が太いことから問題となることは少ない¹¹⁾。また、過形成はやがて落ち着き、一部は線維化して退縮してくることもあるため、注意深く経過をみる必要がある。本例では急性閉塞で発症し、バルーン血管拡張術後に新生内膜過形成がみられたが、炎症反応もその一因であり、急性閉塞では慢性病変に比べてプラーク破綻などをきたして、より炎症反応も強く新生内膜過形成を来しやすいと考えられた。

画像上、プラーク MRI で T1 等信号、エコーで均一な等輝度であれば、新生内膜過形成の可能性が高い¹⁰⁾。新生内膜過形成は線維筋性の病変であり、プラーク破綻やプラーク内出血などは来しにくいと考えられ、狭窄度が低ければ経過観察が勧められる。狭窄が高度であれば血流障害を来すことになるため、治療が必要である。本例では狭窄が進行し高度となったため、外科的治療が必要と判断した。

結語

頸動脈閉塞に対するバルーン血管拡張術 5 カ月後に再狭窄を来した症例を報告

した。再狭窄の原因は新生内膜過形成であった。

謝辞

日本脳神経血管内治療学会推薦研究

利益相反

なし

文献

1)山口将, 堀江信貴, 林健太郎, et al. 緊急頸動脈ステント留置と penumbra による急性期血行再建術を要した内頸動脈閉塞の 1 例. JNET 2014;8:231-237

2) 林健太郎, 林 之茂, 松尾義孝, et al. 内動脈起始部の急性閉塞と中大脳動脈塞栓に対して再開通療法を施行し, 慢性期に頸動脈内膜剥離術を施行した 1 例. 脳卒中の外科 2017; 45 : 46-52

3) Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. N Engl J Med. 1994;330:1431-1438.

4) Hayashi K, Takahata H, Kitagawa N, et al. N-acetylcysteine inhibited nuclear factor-kB expression and the intimal hyperplasia in rat carotid arterial injury. Neurol

Res 2001; 23:731-738

5) Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999;340:115-126.

6) Yoshioka T, Kitagawa N, Hayashi K, et al. Examination of Rat Carotid Artery Models with Twice-Induced Arterial Balloon Injuries: Observation of Intimal Hyperplasia, Focusing on the Transformation of Vascular Smooth Muscle Tissue.

Acta medica Nagasakiensia, 2009; 54, 29-32

7) 森崎信尋. 平滑筋細胞. 動脈硬化 2000; 27:83-89

8) Naruko T, Ueda M, Becker AE, et al. Angiographic-pathologic correlation after elective Percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation 1993;

88:1558-1568

9) Waller BF, Pinkerton CA, Orr CM, et al. Restenosis 1 to 24 months after clinically successful coronary balloon angioplasty: a necropsy study of 20 patients. J Am Coll Cardiol. 1991; 6: 58B-70B.

10) Hayashi K, Kitagawa N, Morikawa M, et al. A case of intimal hyperplasia induced by stenting for vertebral artery origin stenosis: assessed on intravascular ultrasound.

Neurol Res. 2003;25:357-360.

11) 林健太郎, 松永裕希, 林之茂, et al. 頸動脈内膜剝離術と頸動脈ステント留置術の優劣-二刀流の観点から- No Shinkei Geka 2019; 47:1151-1156

Figure legends

Fig. 1 Initial MRI

A: DWI shows high-intensity lesion in the right basal ganglia and right frontal lobe, indicating acute ischemic lesion.

B: Neither right internal carotid artery (ICA) nor middle cerebral artery (MCA) is not visualized in the intracranial MR angiography.

C: Cervical MR angiography reveals occlusion of the right ICA.

Fig. 2 Endovascular treatment

A: Lateral view of right carotid angiography following aspiration via the balloon-guiding catheter shows high-grade stenosis at the origin of the ICA (arrow).

B: Lateral view of the non-subtracted image of the balloon angioplasty for the ICA stenosis.

C: A-P view of the right carotid angiography after angioplasty reveals right MCA occlusion, indicating tandem lesion.

D: A-P view of the selective angiography with microcatheter shows patency of the distal portion of the MCA.

E: A-P view of the right carotid angiography following retrieval of the thrombus shows recanalization of the MCA.

F: Lateral view of the right carotid angiography following balloon angioplasty shows residual stenosis at the right ICA (arrow).

Fig. 3 Post-procedural imaging studies

A: DWI shows high-intensity lesion in the bilateral cerebral hemisphere.

B: MRA shows complete recanalization of the right MCA.

C: CT angiography shows mild residual stenosis at the origin of the right ICA (arrow).

Fig. 4 CT angiography 5 months later

Restenosis is revealed at the origin of the right ICA (arrow).

Fig. 5 Postoperative CT angiography

The right ICA stenosis was sufficiently dilated.

Fig. 6 Histopathological study

A: H&E stain shows filtration of cells from vascular media (arrow) to subintima (arrowhead). Original magnification X50

B: Hypermagnification of A shows proliferation of fusiform cell with high-cellularity. Original magnification X200

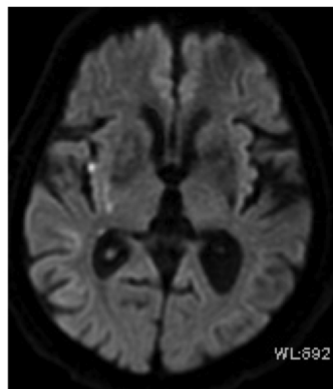
C: Immuno-histochemistry shows positive for α -smooth muscle actin, indicating vascular smooth muscle cells. The vascular media is stained positive considered as positive control (arrow). Original magnification X100

D: Immuno-histochemistry shows negative for desmin, indicating dedifferentiation of the smooth muscle cell. The vascular media is stained positive considered as positive

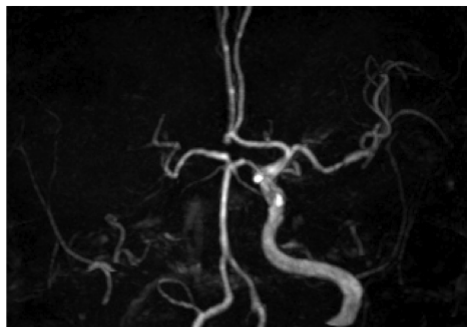
control (arrow). Original magnification X100

Fig. 1

A



B



C



Fig. 2

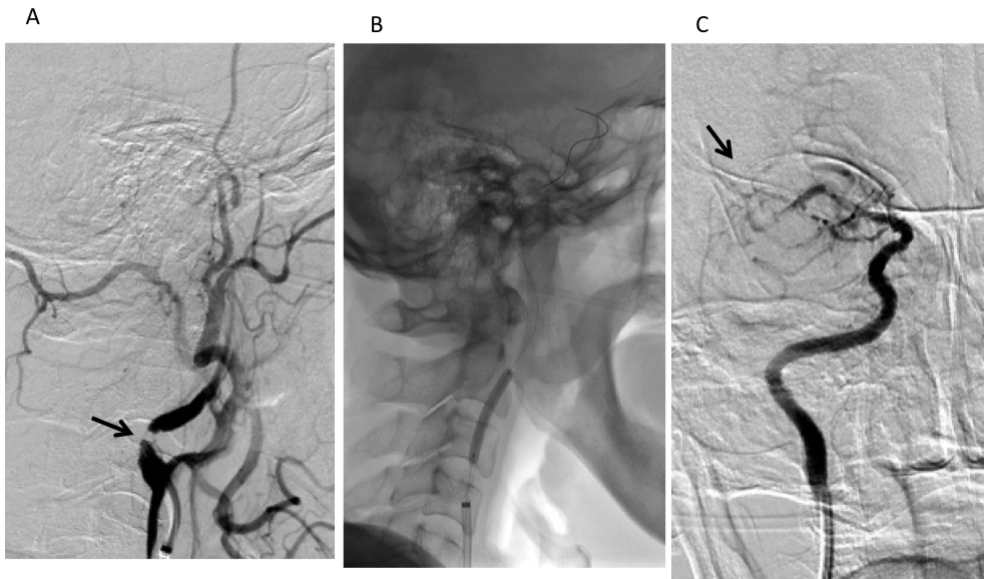


Fig. 2

D



E

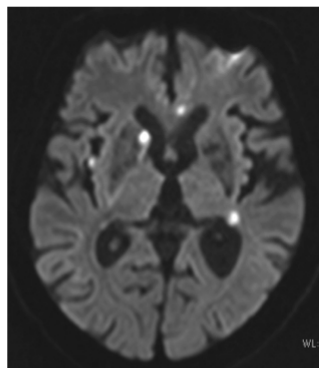


F

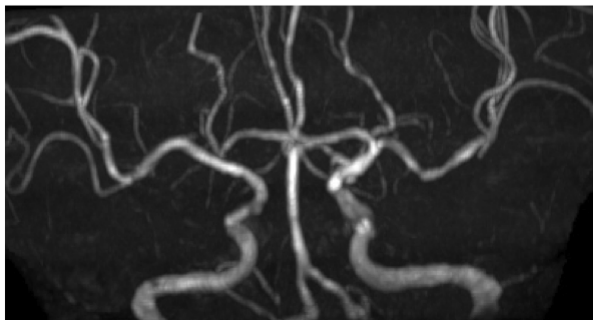


Fig. 3

A



B



C

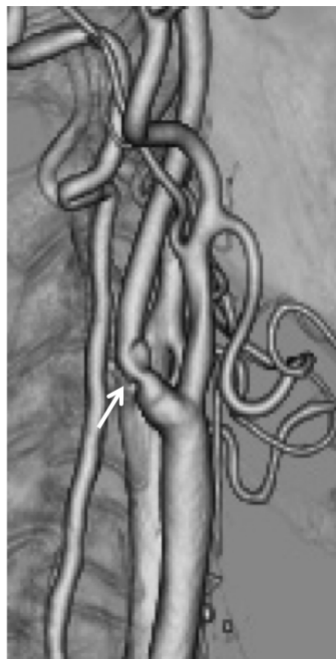


Fig. 4

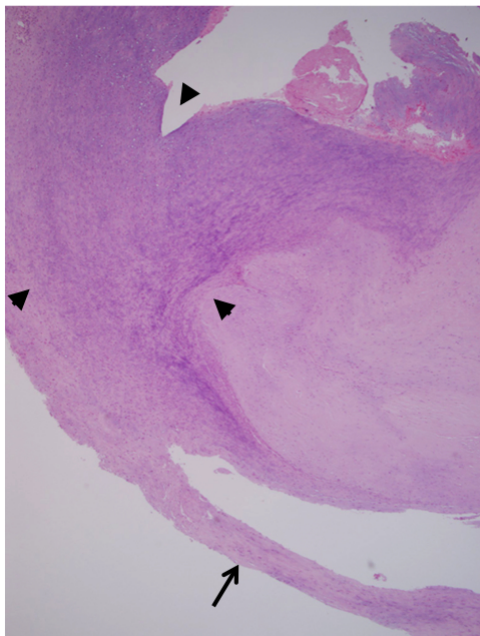


Fig. 5



Fig. 6

A



B

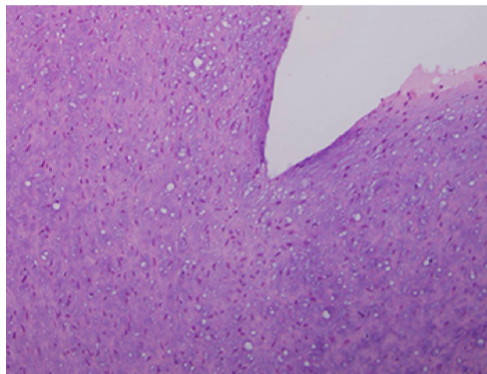
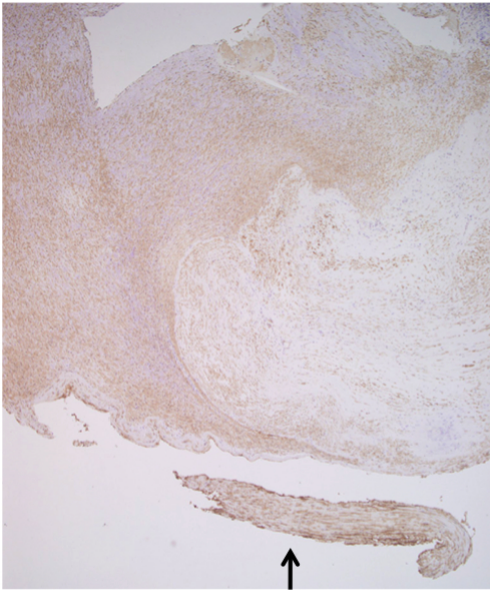


Fig. 6

C



D

