

症例報告

強皮症に合併した頸動脈狭窄症に対し，頸動脈ステント留置術を施行した 1 例

下里 倫¹⁾ 木本 敦史¹⁾ 須山 武裕³⁾ 森田 寛也¹⁾

谷 将星¹⁾ 山田 大¹⁾ 向 祐樹¹⁾ 古部 昌明¹⁾ 山下 晋¹⁾

宮崎 晃一⁴⁾ 長尾 紀昭¹⁾ 松田 康¹⁾ 久貝 宮仁¹⁾

縄田 昌浩²⁾ 乾 敏彦¹⁾ 山里 景祥¹⁾ 長谷川 洋¹⁾

北野 昌彦¹⁾ 富永 良子¹⁾ 富永 紳介¹⁾

1) 富永病院 脳神経外科

2) 富永病院 放射線科

3) 関西医科大学総合医療センター 脳神経外科

4) 大阪市立大学 大学院医学研究科 老年医科学大講座 認知症病態学

<連絡先:下里倫 〒556-0017 大阪府大阪市浪速区湊町 1-4-48
imnrstz@gmail.com>

Key word

Scleroderma, carotid artery stenting, carotid artery stenosis

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。

要旨

【目的】強皮症に合併した頸動脈狭窄症に対して，頸動脈ステント留置術（carotid artery stenting; CAS）を施行し，良好な拡張を得た1例を経験した．強皮症が誘因となり頸動脈狭窄が生じたことが推察されたため，文献的考察を行い，報告する．

【症例】症例は，75歳女性，8年前に強皮症と診断された．その後，多発性筋炎，肝硬変を合併，両側内頸動脈狭窄症を指摘され，狭窄の進行を認めたため，治療を要すると考えられた．患者の全身状態から経上腕アプローチによるCASを選択した．手技に伴う合併症はなく，良好な拡張を得た．術6ヶ月後，再狭窄はきたしていない．既往症の経過や抗体検査から，頸動脈狭窄の原因として，強皮症が強く疑われた．

【結論】強皮症に起因したと推察された頸動脈狭窄症に対して，CASを施行し，良好な結果を得たので報告した．

緒言

強皮症は，原因不明の結合織疾患である．主な症状は，Raynaud現象，四肢末端，時に中心性の皮膚硬化，肺，腎障害などがあげられるが，肺動脈，頸動脈，大腿動脈といった大血管の狭窄を生じた報告も散見され，その病態も様々である¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾．閉塞性動脈硬化症や全身性の動脈硬化に合併した頸動脈狭窄症に対して，頸動脈ステント留置術（carotid artery stenting; CAS）は，治療法の1つとして確立されつつあるが，強皮症による頸動脈狭窄の治療効果，予後についての報告は少ない．今回，我々は，強皮症に起因したと推察された頸動脈狭窄症に対しCASを施行し，良好な結果が

得られた 1 例を経験したので、文献的考察を踏まえ、報告する。

症例提示

患者：75 歳，女性。

現病歴：無症候性の両側頸動脈狭窄を指摘され，200X 年，当院紹介受診となった。8 年前より強皮症，4 年前より多発性筋炎と診断されていた。強皮症については，抗セントロメア抗体陽性，四肢の皮膚硬化，硬化の範囲が肘関節よりも遠位にとどまることから，限局性強皮症と確定診断された。糖尿病，肝硬変の既往があるが，インスリン療法および内服治療により，糖尿病のコントロールは良好であった。外来にて頸動脈狭窄について観察中，徐々に狭窄の進行を認めため，200X+6 年，治療目的に入院となった。

既往歴：糖尿病，椎間板ヘルニア，肝硬変，狭心症（200X-5 年，200X-4 年に薬物溶出性ステントによる経皮的冠動脈血管形成術が施行された），下肢血管狭窄（200X+1 年，右総腸骨動脈に対して，200X+5 年，右大腿動脈，左総腸骨動脈に対して，ステントを用いた経皮的血管形成術が施行された），直腸静脈瘤（200X+3 年，直腸静脈瘤硬化療法が施行された），門脈圧亢進症（200X+6 年，経頸静脈肝内門脈大循環短絡術が施行された）。

家族歴：姉，妹が結核で死去。

生活歴：喫煙歴なし。飲酒歴なし。

現症：149cm，50kg（BMI = 22）。意識清明，神経学的所見に異常を認めなかった。両手指の肥厚と蒼白化を認め，肘関節よりも遠位にとどまる皮膚硬化がみられた。

画像所見：頸部 MRA にて，左頸動脈の中等度狭窄と右頸動脈の高度狭窄を認めた (Fig.1)． Black Blood 法では， T1 強調画像にて等信号を呈し， T2 強調画像にて一部高信号を伴う等信号を呈する頸動脈プラークを認めた (Fig.2)． 3DCTA では，狭窄部の一部に石灰化がみられ，頸動脈エコーでは，両側頸動脈に石灰化を伴う狭窄病変がみられた．右側は高度狭窄を来しており，等輝度から高輝度を伴うプラークが観察され， NASCET 法で 56%， ECST 法で 87%， area 面積法で 75% の狭窄を認め， peak systolic velocity は， 280cm/s であった (Fig.3)．脳血管造影検査でも， 200X 年に比べて右側の全体的な血管の屈曲蛇行と狭窄の進行が確認された (Fig.4, Fig.5)．

血液生化学所見： RBC $303 \times 10^4 / \text{mm}^3$ (基準値： 380～480)， Hb 10.0g/dl (基準値： 11.5～14.9)， Plt $70 \times 10^3 / \text{mm}^3$ (基準値： 140～350)， PT 凝固時間 13.3 秒 (基準値： 10.5～13.5)， PT 活性 72.3% (基準値： 70.0～130.0)， PT-INR 1.18 (基準値： 0.76～1.27)， APTT 27.2 秒 (基準値： 25.0～40.0)， T-cho 163mg/dl (基準値： 150～219)， HDL-cho 46mg/dl (基準値： 39～93mg/dl)， LDL-cho 94mg/dl (基準値： 70～139mg/dl)， TG 113mg/dl (基準値： 50～149)， HbA1c 5.4% (基準値： 4.6～6.2) と，軽度の貧血と血小板低値を認めた．脂質異常はなく， A1c も正常範囲内であり，糖尿病のコントロールは良好であった．

特殊検査：抗セントロメア抗体陽性，抗 Jo-1 抗体陰性，抗 GAD 抗体陰性，抗ミトコンドリア抗体陰性，抗カルジオリピン抗体陰性．

治療方針：抗血小板剤内服 (クロピドグレル 75mg/day) にもかかわらず，6 年間の間に狭窄率の進行 (NASCET 法で 50% から 56%， ECST 法

で 64%から 87%, area 面積法で 38%から 75%)を認めたため, 血行再建術の適応と考えた. 肝硬変による血小板数の低下を認めたため, 頸動脈内膜剥離術 (carotid endarterectomy; CEA) では, 頸部皮下血腫形成のリスクが考えられ, CAS を選択した. 一方, CAS では右大腿動脈, 両側総腸骨動脈の狭窄性病変の治療後であったため, 大腿動脈からのアプローチより, 経上腕アプローチによる CAS を選択した.

血管内治療: 既に内服していたクロピドグレル 75mg/day に加え, 術 10 日前よりアスピリン 100mg/day の内服を開始した. 右上腕動脈経由で, 6Fr ガイディングシース (ASAHI Fubuki dilator kit: 朝日インテック, 愛知) を右総頸動脈に留置した. バルーンシステム (PercuSurg; Medtronic, Minneapolis, MN, USA) による distal protection 下に 4.0mm×30mm のバルーン (Sterling, Stryker, Kalamazoo, MI, USA) で前拡張し, PRECISE 8mm×30mm (Cordis, Miami, FL, USA) を留置した. 4.5mm×20mm のバルーン (Aviator; Cordis, Miami, FL, USA) にて後拡張を施行し, 吸引カテーテルで血液を 60ml 吸引した. デブリスは確認されなかった. プロテクションバルーンをデフレートし, intravascular ultrasound (IVUS) にて良好な拡張および plaque protrusion がないことを確認して手技を終了した (Fig. 6).

術後経過: 術後は, アルガトロバン 60mg/day を 2 日間持続静注し, その後, 20mg/day を 2 回に分けての間欠投与を 3 日間行った. クロピドグレル 75mg/day, アスピリン 100mg/day の内服は継続とした.

周術期合併症なく経過し，半年後の頸動脈エコーで再狭窄所見を認めていない．

考察

強皮症は，皮膚や内蔵の線維化，血管障害を特徴とする全身性の結合組織疾患である．血管障害として，自律神経障害から，手指，足趾の細動脈，小動脈の血管収縮が生じることで局所的循環障害を呈する Raynaud 現象だけでなく，血管の内膜増殖や中膜における線維性肥厚を生じる¹⁾．

血管障害のうち，大血管系疾患の合併については，Raynaud 現象に代表されるような末梢血管障害と比べて，頻度としては少ないが，報告は散見されている¹⁾²⁾⁵⁾．Veale らは，強皮症患者における間欠性跛行の出現割合が，一般的な頻度より多く，かかる例においては，心血管，脳血管系における虚血性イベント合併も多いとしている²⁾．実際，本症例でも，冠動脈狭窄に続き，総腸骨動脈，大腿動脈の狭窄を併発し，その後，頸動脈狭窄をきたしており，脳血管系における虚血性イベント発症の可能性は念頭におかねばならない．強皮症患者において，弾性動脈である総頸動脈での，弾性力の低下，血管のコンプライアンスの低下も指摘されており³⁾，これらは，血管の内膜増殖や中膜における線維性肥厚が原因で生じた，動脈硬化や線維性血管狭窄の結果であると考えられる．また，総頸動脈の弾性力低下については，年齢，性，body mass index (BMI)，心拍数，血圧，心血管への負荷，クレアチニン値，コレステロール値，中性脂肪値，血糖値などの影響を是正してもなお，有意に強皮症患者での血管壁のコンプライアンス低下がみられ³⁾，その病態としては，

chromosome15q に存在する fibrillin 1 gene (FBN-1) 代謝産物の変性が報告されている³⁾¹²⁾。一方、強皮症患者の頸動脈の intimal plus media thickness (IMT) の肥厚は、動脈硬化の一般的な危険因子とは関連がなかったとする報告もある¹³⁾。これらの報告は強皮症の大血管障害への一般的な、直接的関与を示唆する。

加えて、強皮症の中でも、皮膚硬化が肘関節よりも遠位にとどまる一型は限局性強皮症とされ、抗セントロメア抗体陽性を示し、生命予後はいいが、大血管病変の頻度は高く、大血管の高度狭窄、閉塞例の報告が多い¹⁾。抗セントロメア抗体が血小板活動性の亢進、血管内皮細胞の損傷、血管収縮作用、凝固系機能の亢進などに大きく関与することが、狭窄を加速させる要因とされる¹⁾¹⁴⁾。本症例も、抗セントロメア抗体は陽性であり、皮膚硬化の範囲からも、限局性強皮症に合致する。

本症例では、脳血管造影検査において、全体的な血管の屈曲蛇行と狭窄病変の進行がみられ、また、Black Blood 法で、ソフトプラークが予想される所見があったことから、動脈硬化や線維性血管狭窄による変化と血小板活動性の亢進、血管内皮細胞の損傷による血栓性狭窄が併存していると考えた。

ただし、一般的な動脈硬化の危険因子である、糖尿病の合併もあり、閉塞性動脈硬化症についても検討が必要である。一般的に動脈硬化との関連性が高い疾患としては、糖尿病や高脂血症などがあるが、本例では、HbA1c は正常で、長期間にわたり糖尿病の良好なコントロールが実施されていた。また、長期の糖尿病コントロール不良時に発症する糖尿病性の網膜症、腎症、末梢神経障害などは認め

なかった。高脂血症もなく，喫煙歴や飲酒歴などの生活歴，肥満や食生活における不摂生も認めず，動脈硬化との関連を疑う因子は見いだせなかった。そうであるにもかかわらず，冠動脈や総腸骨動脈，大腿動脈，頸動脈などの大血管に血管狭窄病変が多発性，進行性に出現し，その原因として強皮症の関与が最も疑われた。そして，強皮症に伴う一般的な線維性血管狭窄による変化と，抗セントロメア抗体による作用が病態の中心であると考えた。

Uedaらは，強皮症と閉塞性動脈硬化症の合併例を報告し，糖尿病や高脂血症などのリスクファクターを合併する場合や片側のみの病変進行がある場合，閉塞性動脈硬化症の合併を考える必要があるとしているが¹⁵⁾，同報告では，抗セントロメア抗体が陰性で，本症例とは区別される。また，両下肢の動脈に閉塞性変化を来たす場合は，強皮症による影響を考慮するべきとし¹⁾¹⁵⁾，この点については，本症例に合致する。

強皮症に関連した，その他の，大血管に影響を与える因子について，抗カルジオリピン抗体陽性例（抗リン脂質抗体症候群合併例）での，同抗体の大血管における血栓症の関与が指摘されている⁴⁾が，本症例では陰性であった。

Renardらは，抗凝固薬を投薬中に，血栓形成が進行し，頸動脈の塞栓症を生じた1例を報告し，強皮症患者の凝固能亢進状態を指摘している¹⁰⁾。同報告では，抗セントロメア抗体陽性の限局性強皮症で，急速な臨床経過を呈している。強皮症患者に，頸動脈を含む中枢神経系への血管炎を合併した報告もあり⁶⁾⁷⁾，大血管の狭窄病変に関わる機序として血管炎もあげられる。これらの報告では，脳血

管造影にて頸部から頭蓋内の血管にびまん性の狭窄が確認されている。Leeらは、入院当日に脳梗塞の急速な進行を呈し、1ヶ月後に死亡した患者の剖検にて、頸動脈に増生した線維性組織には細胞浸潤はみられず、*vasa vasorum* や頸動脈、中大脳動脈近位部周囲の結合組織にみられた炎症性変化を血管炎が示唆される根拠とし⁶⁾、同報告の中で、強皮症患者における中枢神経系への障害が、頻度として少ないために、しばしば腎障害や高血圧と関連づけられることが多い⁶⁾ ことに注意を喚起している。Fournierらは、一過性の神経症状を来した強皮症患者では、Raynaud現象や腎症、心機能障害といった病態には、生理学的特徴として血管反応性の変化がみられることから、中枢神経系における血管攣縮の関与を指摘している⁸⁾。上述のような、凝固能亢進、血管炎、血管攣縮といった病態についての報告は、急速な臨床経過を呈しており、6年間の間に血管の狭窄が進行した自験例とは異なるが、強皮症患者の脳血管障害を診る際に、鑑別すべき病態といえる。

治療については、内科的治療のみでは進行を認めたため、血行再建術の適応と判断した。治療方法としてCEA、CASが考えられたが、肝硬変による血小板数の低下があったため、CEA後の頸部皮下血腫形成のリスクが予想され、CASを選択した。

肝硬変についても、強皮症との関連が報告されている。強皮症患者における原発性胆汁性肝硬変(primary biliary cirrhosis: PBC)の合併は15.6%でみられ、うち5.8%は指標となる抗ミトコンドリア抗体、抗SP100抗体、抗GP210抗体が陰性であり¹⁶⁾、臨床症状や生検から診断されるため、本症例のように抗ミトコンドリア抗体が

陰性であっても PBC は否定できない。特に、抗セントロメア抗体が陽性となる限局性強皮症との併発が多いことが指摘されている¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。本症例のように、飲酒歴がない場合、非アルコール性脂肪肝による肝硬変とされがちであるが、原発性胆汁性肝硬変の可能性は十分に考慮すべきである。

CAS のアプローチについては、両側総腸骨動脈の狭窄病変の治療後であったため、大腿動脈からのアプローチは避け、その他のアプローチとして、頸動脈直接穿刺、経上腕、経橈骨動脈アプローチが考えられた。頸動脈直接穿刺は、頸部皮下血腫形成のリスクが考えられるため除外した。経上腕アプローチでは、手技後の圧迫時間遅延による虚血や絞扼性神経障害のリスクがある一方で、経橈骨動脈アプローチより近位血管からのアプローチになるため、操作性が向上する。経橈骨動脈アプローチでは、穿刺部合併症のリスクは減るものの、6Fr ガイディングシース挿入に伴う血管攣縮や血管閉塞の合併症が生じ得る。本症例では、鎖骨下動脈から総頸動脈の分枝角度が非常に急峻であったため、操作性を優先したいこと、また、強皮症患者の尺骨動脈は、特に、ほかの部位よりも強い狭窄の進行を示すといった報告もあり⁹⁾、Allen's Test 陽性ではあったものの、橈骨動脈の万一の閉塞は避けたいと考えたため、経上腕アプローチとした。術後の血管拡張は良好であり (Fig 6)、穿刺部血腫や手技に伴う合併症は認めなかった。

強皮症患者に対しての CAS についての報告は少なく、渉猟し得た 1 例の報告では、頸部に皮膚硬化があったため、CEA ではなく、CAS が選択されている。Angioguard (Cordis, Miami, FL, USA) によ

る distal protection 下に手技を施行するもフィルターデバイスに no-reflow 現象が生じたと報告している¹⁹⁾。本症例では，バルーン型 embolic protection device を使用して実施し，血栓塞栓性合併症を認めず，良好な結果を得ることができた。

結語

強皮症に起因したと推察された頸動脈狭窄症の 1 例を経験した。経上腕アプローチ，バルーン型 embolic protection device 使用下での CAS を実施し，良好な結果を得た。

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) Nakayasu S, Fujimoto W, Yamasaki O, et al. Systemic Corticosteroid may be a Tigger of the Development Multiple Digital Gangrenes and Necrosis of the Foot in a Patient of SSc. Rinsho Derma 2002; 44: 1587-1591.
- 2) Veale D J, Collidge T A, Belch J J. Increased prevalence of symptomatic macrovascular disease in systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 1995; 54: 853-855.
- 3) Cheng K S, Tiwari A, Boutin A, et al. Carotid and femoral arterial wall mechanics in scleroderma. Rheumatology 2003; 42: 1299-1305.
- 4) Shapiro L S. Large vessel arterial thrombosis in systemic sclerosis associated with antiphospholipid antibodies. J

Rheumatol. 1990; 17: 685-688.

5) Merino J, Casanueva B, Piney E, et al. Hemiplegia and peripheral gangrene secondary to large and medium size vessels involvement in CREST syndrome. Clin Rheumatol. 1982; 1: 295-299.

6) Lee J E, Haynes J M. Carotid Arteritis and Cerebral Infraction due to Scleroderma. Neurology. 1967; 17: 18-22.

7) Estey E, Lieberman A, L, Pinto R, et al. Cerebral arteritis in scleroderma. Stroke. 1979; 10: 595-597.

8) Fournier M R, Schmidt B J, Robinson D B. Systemic Sclerosis, Transient Neurological Symptoms, and Macrovascular Disease. Can. J. Neurol. Sci. 2010; 37: 121-124.

9) L Stafford, H Englert, J Gover, et al. Distribution of macrovascular disease in scleroderma. Ann Rheum Dis. 1998; 57: 476-479.

10) Renard D, Heroum C. Carotid thrombus formation and extension during anticoagulation: a case report of large vessel disease and hypercoagulable state in systemic sclerosis. Acta Neurol Belg. 2007; 107: 55-57.

11) Medsger T A.: Systemic sclerosis (scleroderma), localized scleroderma, eosinophilic fasciitis and calcinosis. D. J. McCarty (Ed.): Arthritis and Allied Conditions. Philadelphia, Lea and Febiger, 1989, 1118-1165.

12) Tan F K, Stivers D N, Foster M W, et al. Association of

microsatellite markers near the fibrillin 1 gene on human chromosome 15q with scleroderma in a Native American population. *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 1729-1737.

13) Bartoli F, Blagojevic J, Bacci M, et al. Flow-mediated vasodilation and carotid intima-media thickness in systemic sclerosis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007; 1108: 283-290.

14) Evelyn M. Sachsenberg-Studer, Christa Prins, Jean-Hilaire Saurat, et al. Raynaud's phenomenon, anticentromere antibodies, and digital necrosis without sclerodactyly: An entity independent of scleroderma? *J Am Acad Dermatol.* 2000; 43: 631-634.

15) Ueda M, Tanizaki H, Tanioka M, et al. A case of right toe ulcer complicated with Systemic sclerosis and arterio-sclerotic obliteration. *JPN. J.Clin. Derma.* 2011; 65: 869-873.

16) Imura-Kumada S, Hasegawa M, Matsushita T, et al. High prevalence of primary biliary cirrhosis and disease-associated autoantibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol.* 2012; 22: 892-898.

17) Rigamonti C, Shand L M, Feudjo M, et al. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systematic sclerosis. *Gut.* 2006; 55: 388-394.

18) Cavazzana I, Ceribelli A, Taraborelli M, et al. Primary biliary cirrhosis-related autoantibodies in a large cohort of

italian patients with systemic sclerosis. J Rheumatol. 2011; 38: 2180-2185.

19) Yalonetsky S, Gruberg L, Beyar R. No-reflow phenomenon during percutaneous carotid angioplasty in a scleroderma patient. Int J Cardiovasc Intervent. 2004; 6: 82-84.

Fig. 1

A: Right common carotid MRA shows internal carotid artery stenosis at the origin on February 200X.

B: Right common carotid MRA shows prognosis of internal carotid artery stenosis on October 200X+6.

Fig. 2

A: A black blood T1 weighted MRI revealed isointense plaque in the right internal carotid artery.

B: A black blood T2 weighted MRI revealed a hyperintense area in isointense plaque.

Fig. 3

A: Right common carotid CTA shows internal carotid artery stenosis and calcification.

B: Carotid ultrasound examination revealed calcified and echogenic plaque.

C: 3-DCTA of the aortic arch to the cerebral artery shows

the right common carotid artery angled steeply away from the right subclavian artery.

Fig. 4

Right common carotid angiogram shows internal carotid artery stenosis at the origin on February 200X. A: medial view, B: lateral view.

Fig. 5

Right common carotid angiogram shows prognosis of internal carotid artery stenosis before treatment on October 200X+6. A: medial view, B: lateral view.

Fig. 6

Right internal carotid artery stenosis was dilated by stenting. A: medial view, B: lateral view.

Fig.1

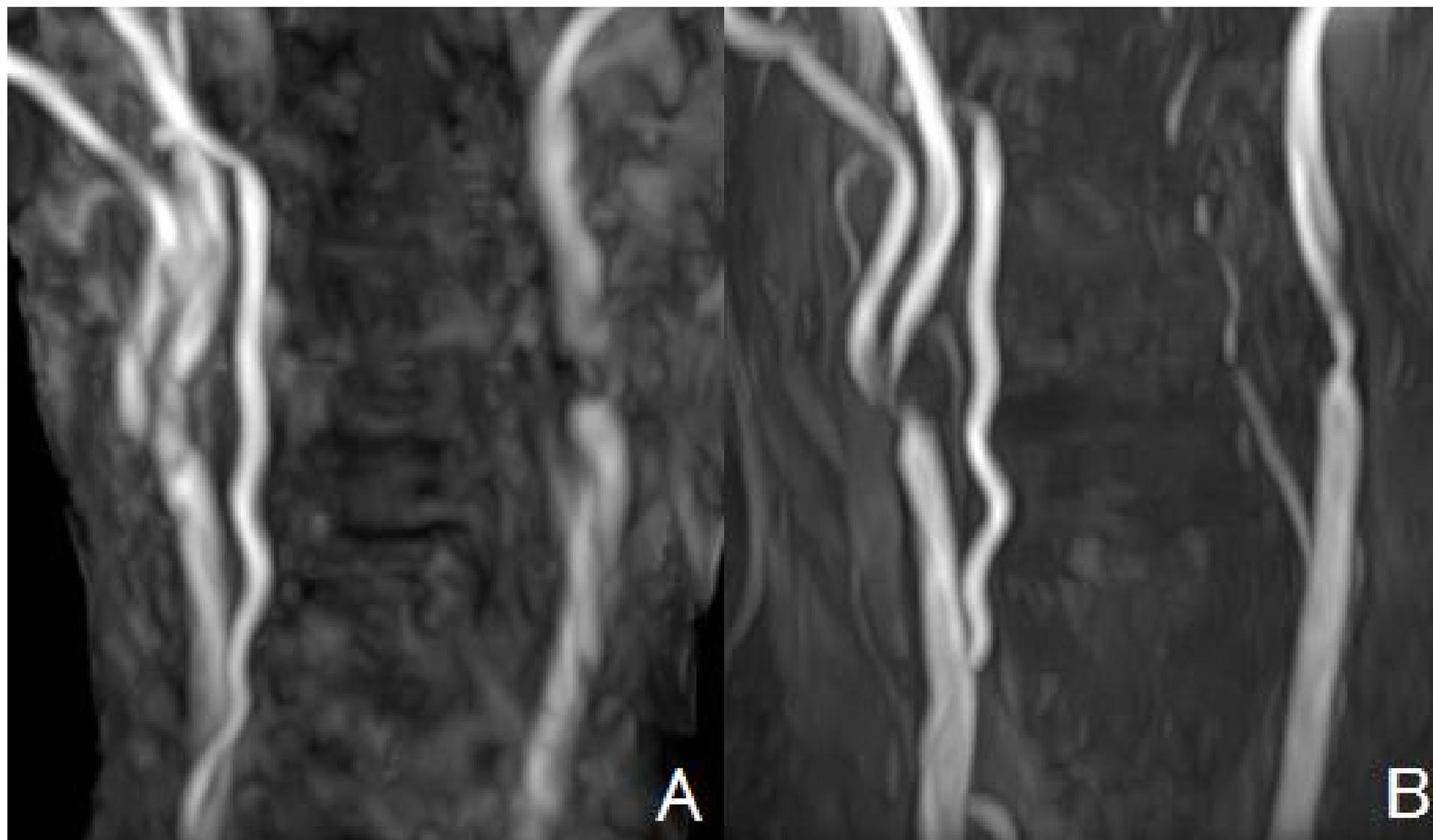


Fig.2

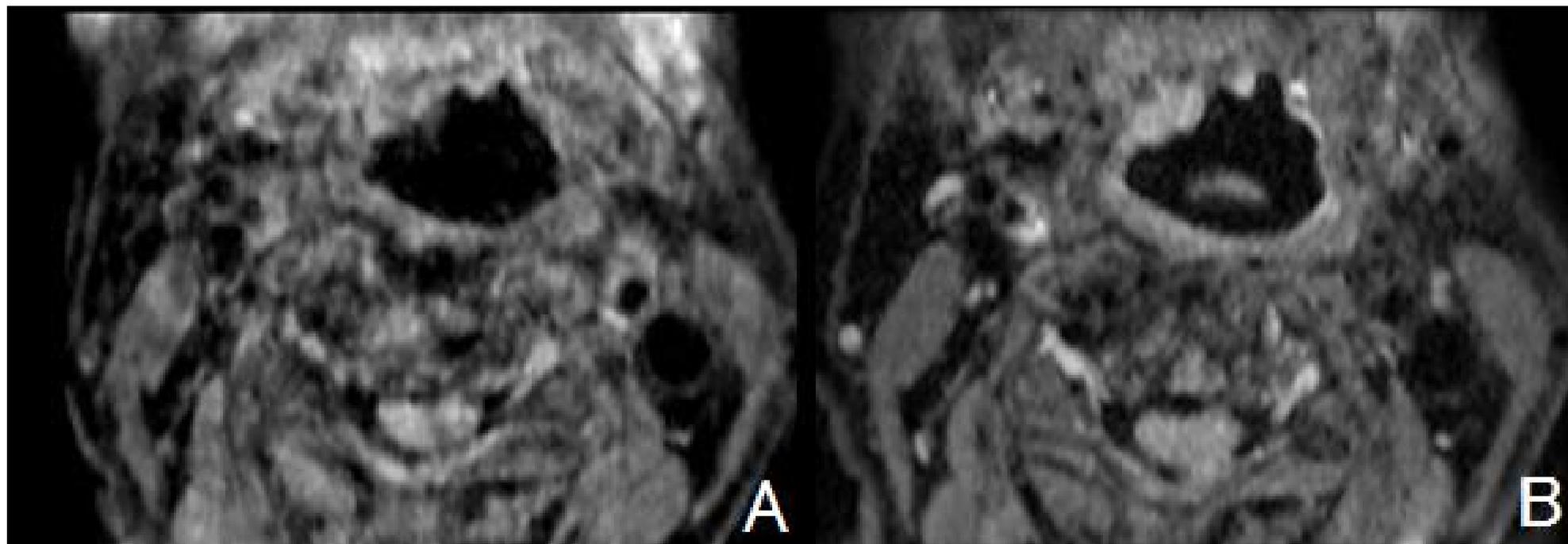


Fig.3

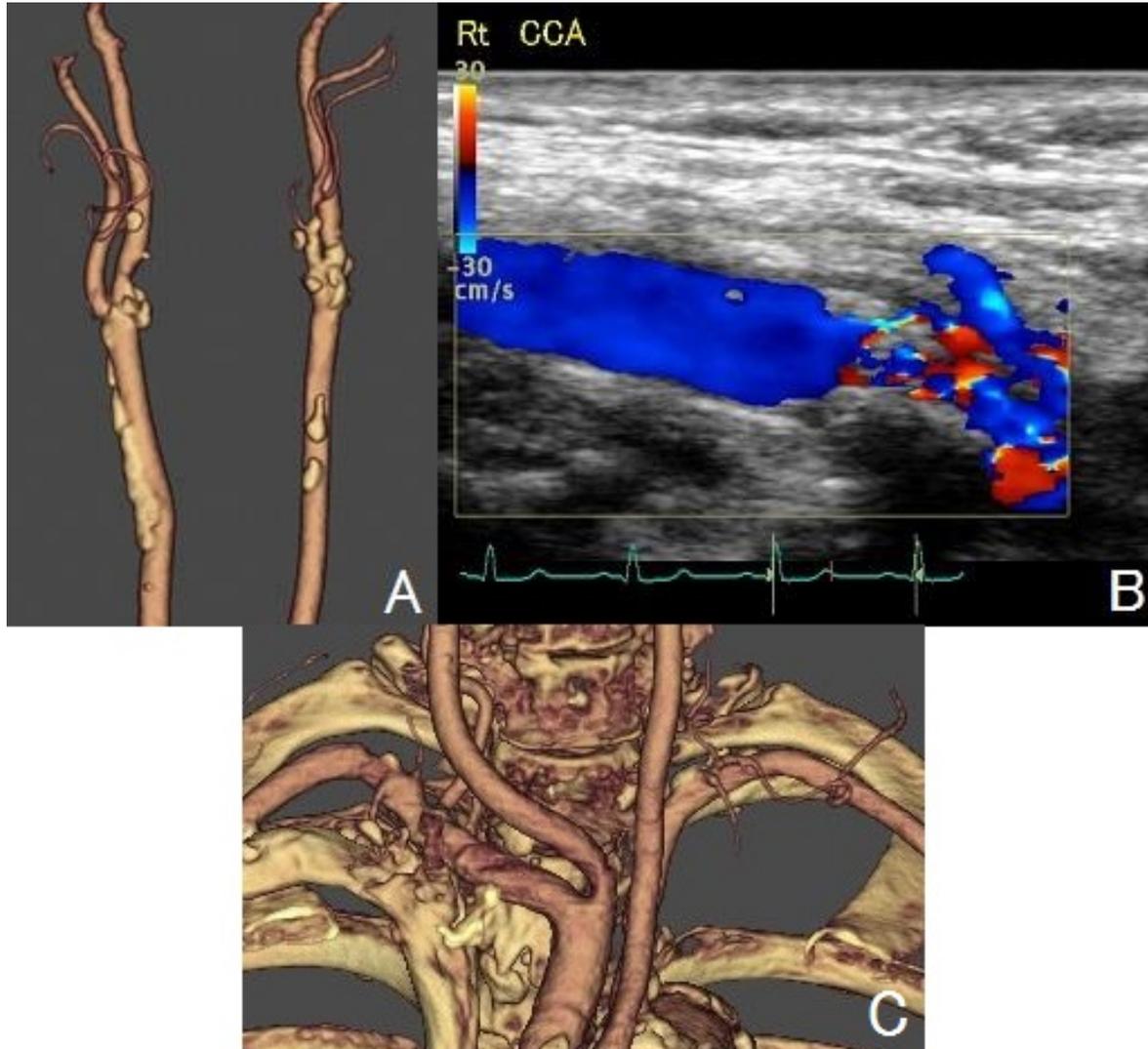


Fig.4

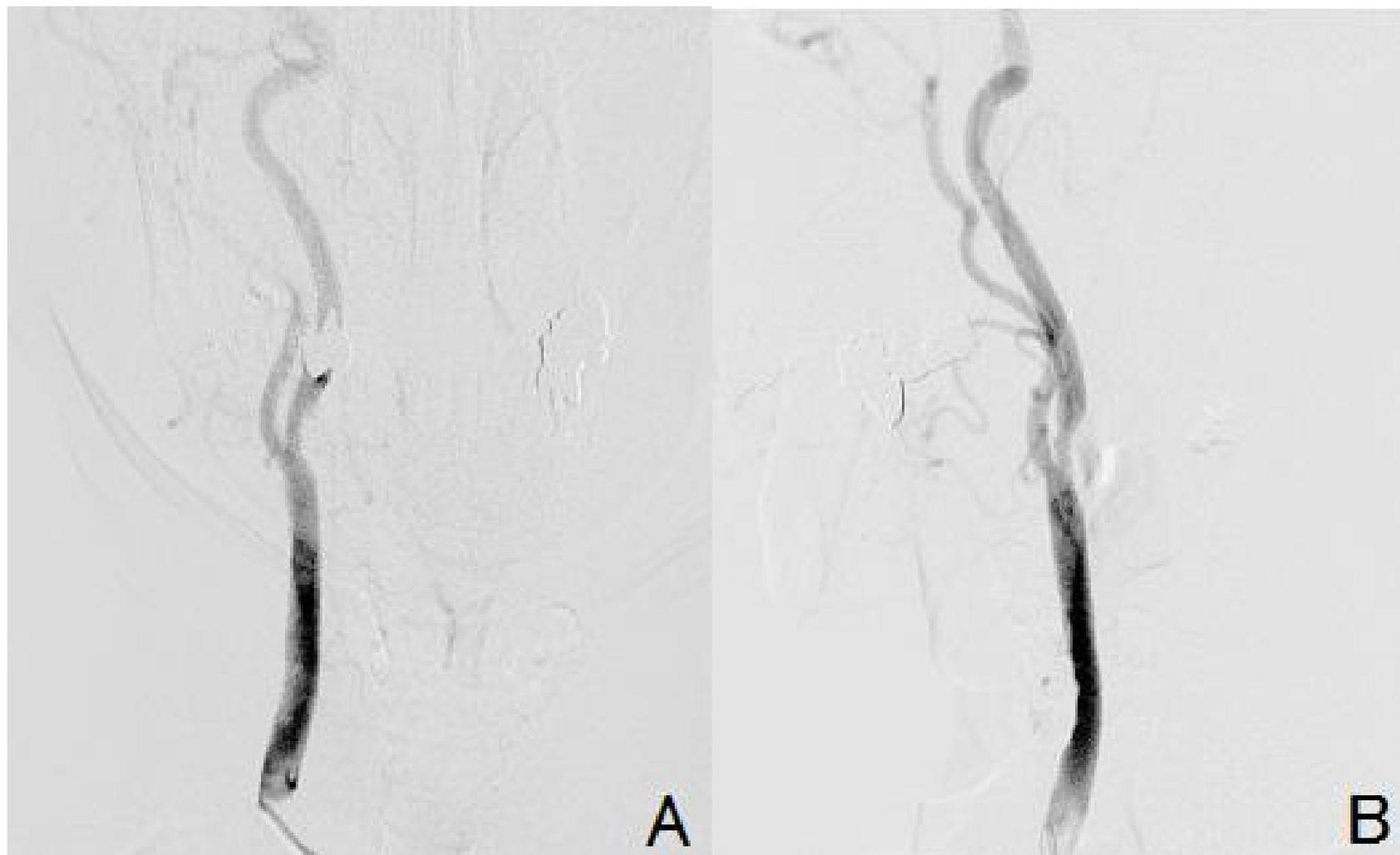


Fig.5

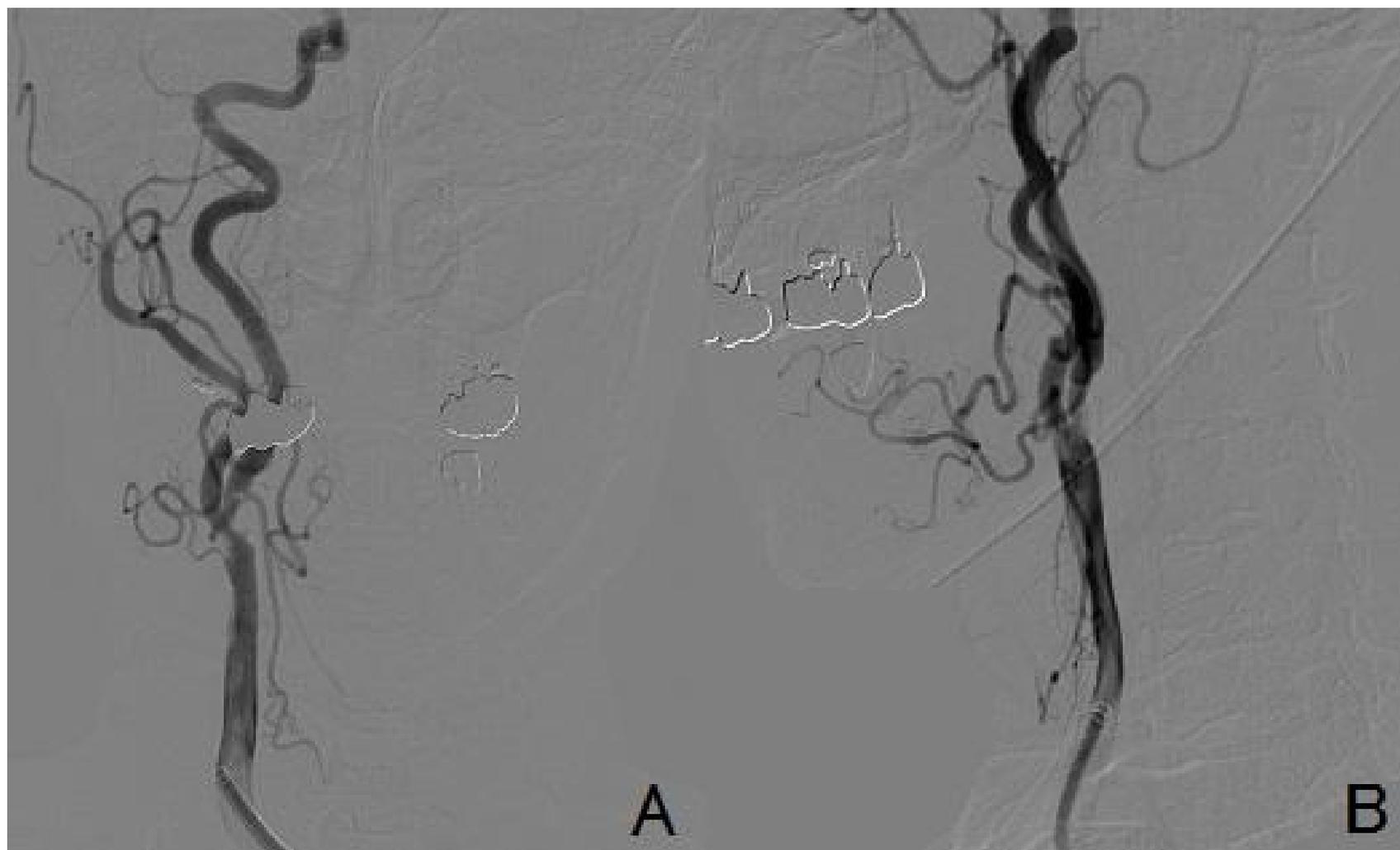


Fig.6

