

1) 論文種別 : 症例報告

2) 論文タイトル :

POEMS症候群患者の内頸動脈閉塞症に対して経皮的脳血栓回収術を施行した一例

3) 著者名 : 小菊 実¹⁾ , 阿部 克智¹⁾ , 野崎 俊樹¹⁾ , 野田 昌幸¹⁾ , 岸 博久¹⁾ , 石橋 敏寛²⁾

4) 所属施設・部署 : 1)横浜新緑総合病院 脳神経センター (脳神経外科) 2)東京慈恵会医科大学 脳神経外科
脳血管内治療部

5) 連絡著者 : 小菊 実

横浜新緑総合病院脳神経センター (脳神経外科)

神奈川県横浜市十日市場町1726-7

TEL: 045-984-2400

E-mail : kogiku@shinmidori.com

6) キーワード : mechanical thrombectomy , POEMS syndrome, stent retriever , PTA

7) 「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。」

要 旨

目的：形質細胞増殖に関連する稀な全身疾患である POEMS 症候群 (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal gammopathy, Skin changes Syndrome) 患者の内頸動脈閉塞症に対して経皮的脳血栓回収術を施行した症例を報告する。

症例：52 歳女性。意識障害、右片麻痺、全失語にて当院へ搬送入院した。画像診断上左内頸動脈閉塞による急性期脳梗塞と診断し、直ちに血栓回収術を実施した。Stent 型血栓回収器材にて再開通を得たが、再開通部分は血管攣縮様の画像所見が残存し、数分の経過で再閉塞をきたした。その後、再閉塞所見に対して血管拡張剤と経皮的脳血管形成術の併用で再開通を得た。術後の病歴聴取と全身精査により POEMS 症候群と診断した。

結論： POEMS 症候群患者の主幹動脈閉塞症に対して経皮的脳血管形成術が有効な 1 例を経験した。

緒 言

頭蓋内主幹動脈閉塞症に対してはアルテプラーゼ静注療法 (intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator; IV rt-PA) とともに経皮的脳血栓回収術 (血栓回収術) が急性期治療の主体となっている。2014~2015 年にかけて経皮的脳血栓回収術に対しての複数のランダム化比較試験 (randomised-controlled trial; RCT) で特定の条件を満たした症例では血栓回収術の IV rt-PA 療法を含む内科治療に優る転帰改善効果が証明されたことか

ら広く行われる治療となった¹⁾。特に内頸動脈や中大脳動脈などの主幹動脈閉塞症においては、再開通までの時間が予後に影響する²⁾。そのため、血栓回収術の際は限られた短い時間の中で正確な判断が要求される。

POEMS 症候群は形質細胞増殖に関連する全身疾患であり、末梢神経障害、臓器腫大、内分泌障害、M 蛋白血症、皮膚変化など様々な症状を合併した症候群である³⁾。POEMS 症候群に合併した冠動脈や下肢動脈の虚血性疾患はしばしば報告されているが^{4, 5)}、脳梗塞の報告は非常に稀である。本症候群の脳梗塞発症の機序は不明な部分が多いが、終末動脈領域に脳梗塞を合併することがあるが、近年では近位血管の罹患に関する報告も散見される⁶⁾。

今回我々は、主幹動脈閉塞で発症し、血栓回収療法を施行した症例が、後の精査によって POEMS 症候群と診断された症例を経験した。

症例提示

症例は 52 歳の女性で、既往歴としてシェーグレン症候群に合併した自己免疫性肝炎に対してプレドニゾロンを 2 年前より内服中であった。患者は半年前より両下肢に強い四肢の痺れ感と歩行障害があり、多発ニューロパチーに対しての精査をする予定であった。最終未発症は発症当日の朝 8 時であった。家人が 17 時 30 分に帰宅した際、自宅内で倒れている患者を発見し、19 時 00 分に当院へ救急搬送した。来院時、意識レベルは Japan Coma Scale 20。血圧 137/79，脈拍 68 回/分，脈不整なし。右上下肢 Manual

Muscle Test: MMT2/5 の片麻痺, 全失語, 右半側空間無視を認めた。National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS)は 23 点であった。

検査所見

心電図は洞調律であり、血液検査では中性脂肪が 239mg/dL とやや高値のほかは凝固系含め異常所見は認めなかった (Table 1)。頭部 MRI 拡散強調画像では左中大脳動脈 (Middle cerebral artery: MCA) 領域に信号強度の異なる散在性高信号域を認め (Fig.1A,B)、DWI ASPECTS は 6 点であった。FLAIR 画像での高信号域と拡散強調画像での高信号域にミスマッチを認めた (Fig.1C,D)。頭部 MRA 画像では左内頸動脈 (internal carotid artery:ICA) のサイフォン部での閉塞を認め、両側前大脳動脈 (anterior cerebral artery: ACA) の描出も不良であり、右 MCA M2 狭窄など、頭蓋内主幹動脈の多発性の狭窄所見を認めた (Fig.2A) が頸部内頸動脈狭窄は認めなかった (Fig.2B)。arterial spin labeling (ASL) 画像では、左大脳半球広範囲の灌流低下が示唆された (Fig.2C,D)。

血管内治療

脳梗塞の発症時間不明であったため、アルテプラーゼ投与は適応外と判断した。心電図にて心房細動はなく、高血圧・高脂血症・糖尿病・喫煙などの脳梗塞リスクファクターは認めなかった。多発性の主幹動脈狭窄所見と、左内頸動脈閉塞所見がありアテローム血栓性脳梗塞の可能性も考えられた。FLAIR 画像と拡散強調画

像での高信号域にミスマッチを認め、DWI-ASPECTS 6点であった。最終健常時刻から10時間以上経ているが、失語、右片麻痺を有する若年脳梗塞患者であること、DWI-FLAIR mismatchを認めることから、経皮的脳血栓回収術での治療を選択した。治療に際し、家族には心原性脳塞栓症に対する血栓回収術よりも再開通が困難である可能性、PTAや薬剤動脈内投与の可能性とリスクを説明し血栓回収術の同意を得た。局所麻酔下に8Fr long sheathを右大腿動脈に挿入した後、経静脈的にヘパリン2500単位を静注した。その後8French FlowGate²(Stryker Neurovascular, Fremont, California, USA)を左総頸動脈に誘導し血管撮影を行った。その結果、頸部内頸動脈分岐部では有意狭窄はなく、左内頸動脈一眼動脈分岐以降での閉塞が確認された(Fig.3B)。次いで、右内頸動脈撮影を行い、MRA画像で疑われた右中大脳動脈狭窄は認めなかった(Fig.3A)。血栓回収術を実施すべく、再びFlowGate²を左内頸動脈に留置し、Penumbra ACE60 (Penumbra, Inc., Alameda, CA)内に、Excelsior XT-27 (Stryker Neurovascular, Fremont, California, USA), CHIKAI 14 (Asahi Intecc, Nagoya, Aichi)誘導し、XT-27を中大脳動脈M2まで誘導した。この時点でXT27とPenumbra ACE60から同時に造影を行うと、左内頸動脈から中大脳動脈近位部での閉塞が確認できた。Penumbra ACE60とTrevo XP (Stryker Neurovascular, Fremont, California, USA) 4mm×30mmで血栓回収を試みたところ、1passで再開通所見が得られた(Fig.4A)。しかしながら、回収したStent内に明らかな血栓は認めなかった。5分後に再度内頸動脈撮影を行うと中

大脳動脈近位部と前大脳動脈近位部に狭窄の増悪所見を認めた (Fig.4B)。さらに 10 分後には左中大脳動脈が再閉塞し、左内頸動脈狭窄もさらに増悪した。(Fig.4C)。明らかな血栓が回収できなかったこと、血管撮影上再開通後から急激に血管狭窄が進行したことから、心原性塞栓による主幹動脈閉塞ではなく、Trevo XP の展開によって一時的に血管が拡張されたことで再開通が得られたものと判断した。ステントによる機械的血管攣縮が起きている可能性も考慮し、パパベリン塩酸塩 40mg を内頸動脈終末部から動脈内注射したところ再開通を得られた。しかし、その効果時間も短く 10 分後には再閉塞をきたした。パパベリン塩酸塩の動脈内投与が有効であったことから、血管攣縮と同様の機序が起きていると推察した。また一方でアテローム血栓性梗塞の可能性も否定できないことから、抗血小板剤 (Clopidogrel 300mg + aspirin 100mg) を投与したのちに Gateway PTA balloon catheter (Stryker Neurovascular, Fremont, California, USA) 2mm × 9mm を用い 8 気圧 30 秒で 2 回の血管形成術 (Percutaneous Transluminal Angioplasty: PTA) を施行した (Fig.5A))。その 30 分後でも中大脳動脈の再開通所見を維持していることが確認されたため手技を終了した (Fig.5B)。

術後経過

血管内治療後、FLAIR 画像で左中大脳動脈領域に広範囲の高信号領域を認めたが (Fig.6A,B)、意識障害は徐々に改善し、2 週間後には意識レベルは JCS-3 右片麻痺は上肢 MMT3/5 下肢

MMT4/5 運動性失語が中等度残存した、簡単な意思疎通が可能になった。術後 1 か月での MRI 検査では左内頸動脈に新たな狭窄や閉塞所見の出現は認めなかった (Fig.6C)。内服薬はクロピドグレル 75mg、バイアスピリン 100mg を開始したが、その後バイアスピリン 100mg の単剤に変更した。

患者の神経学的所見が落ち着いた時点で、主幹動脈閉塞による脳梗塞の原因検索詳細を行った。ホルター心電図検査で心房細動は認めなかった。詳細な現病歴を再度聴取したところ、入院 2 か月前から両下肢の感覚障害、脱力感を自覚していた。そのため多発ニューロパチー症状を疑い、神経伝導検査を施行し脱髄性ポリニューロパチーの診断を得た。その他、胸腹水貯留、肝脾腫、背部皮膚血管腫、CT にて骨盤部骨硬化性病変を認めた。血清血管内皮増殖因子 vascular endothelial growth factor (VEGF) 値が 1900pg/ml と異常高値であった。骨髄生検を施行したが M 蛋白は認められなかった。以上の臨床経過と検査所見から POEMS 症候群の診断基準の Probable に該当すると判断した (Table 2)。

入院中 POEMS 症候群に対する化学療法を検討したが、副作用発現時のリスクを勘案し、抗血小板療法とリハビリテーションを優先した治療を行った。その後神経学的症状は改善を示し、発症 130 日後に杖歩行の状態ですべて自宅退院した。発症から半年後の血清 VEGF 値は 256pg/ml と正常値となっていたため POEMS 症候群の病勢は落ち着いていると判断した。今後定期的に血清 VEGF 値を測定し、病勢が増した際には多発性骨髄腫に準じて化学療法を行う方針である。

考察

急性期主幹動脈閉塞に対する血栓回収療法中に繰り返す血管狭窄所見を認め、血管形成術が奏功した症例を経験した。既往歴および術後の詳細な精査により、POEMS 症候群に合併した主管動脈閉塞であると診断した。本症例は 52 歳と比較的若年であり、高血圧、高脂血症、糖尿病の既往なく、心房細動を含めた心疾患既往も認めなかった。塞栓症を生じる原因として心房細動などは認めなかった。以上の所見から、通常血栓塞栓症による主幹動脈閉塞以外の要因を疑う所見が多い症例であった。本症例における主幹動脈閉塞の原因には以下のように、いくつかの可能性が挙げられる； 1) アテローム動脈硬化性病変、 2) ステント型血栓回収器材使用後の血管攣縮、 3) 可逆性脳血管攣縮症候群 (Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome: RCVS) である。まずアテローム動脈硬化性病変の可能性であるが、これは既往歴、背景因子より否定的であった。また TrevoXP を 1pass し再開通を得られた際の血管撮影所見からも、動脈硬化性病変は否定的であると考えた。2 番目の血管攣縮の可能性であるが、再開通後の再開塞の経緯についてはステントによる血管攣縮で説明可能であるが、発症要因としては説明不可能である。RCVS であるが、これに関しては、経過中の頭痛などの症状を有していないこと、他部位に血管狭窄を認めなかったことから否定的であると考えた。以上から稀ではあるが、POEMS 症候群に付随した主幹動脈閉塞による脳梗塞と

診断した。

POEMS 症候群は形質細胞増殖に関連する稀な全身疾患であり、末梢神経障害、臓器腫大、内分泌障害、M 蛋白血症、皮膚変化など様々な症状を合併した症候群である⁷⁾。診断は、多発ニューロパチーを必須の大項目とし、その他の大項目、小項目により Definite、Probable、Possible の 3 カテゴリーに分類する (Table2)⁸⁾。本症候群の本邦での有病率は、2003 年に行われた全国調査では 10 万人あたり 0.3 人と推定される稀な疾患である⁹⁾。POEMS 症候群には 13.4%に脳梗塞が合併すると報告されている。一般的に POEMS 症候群に付随する脳梗塞は終末動脈の関与が主であるとされており部位は頸部ないしは近位頭蓋内血管狭窄病変が多いと報告されている⁶⁾。POEMS 症候群によるこの機序として考えられることは炎症誘発性サイトカインの関与である。最近では Interleukin (IL) -1 β , IL-6, Tumor Necrosis Factor (TNF) - α , VEGF などの炎症誘発性サイトカインが、脳の大血管壁に炎症による障害を与えることにより脳梗塞が発症するという仮説が提唱されている¹⁰⁾。高血清 VEGF の POEMS 症候群患者の末梢神経血管の内皮細胞過形成を認めた報告¹¹⁾はあるが、主幹動脈狭窄や閉塞に対する病理組織学的検討がなされた報告は見られなかった。また POEMS 症候群は形質細胞単クローン性増殖が基礎に存在し、本症候群患者血清中 VEGF が異常高値となっていることから、動脈閉塞症に関連しているものと思われたが、確たる原因は一定の見解を得ていない。以上のように POEMS 症候群に併発する脳梗塞に関しては機序が不明な点が多い。

本例においてステント型血栓回収器材による血栓回収術が第一選択として最適であったかは不明である。結果として 1pass で再開通を得たが、明らかな血栓の回収はなく、直後に再閉塞を来している。最終的には、その後の再閉塞に関して、パパベリン塩酸塩の動脈内投与や PTA が奏功した。

Door to recanalization time は 125 分で再開通を得たが術後に広範囲梗塞が顕在化した。以上の経緯から本症例においては主幹動脈閉塞の再開通には、経皮的脳血栓回収術より PTA の方が有用であった可能性がある。PTA を先行実施したほうが、より短時間での再開通を得られたかもしれない。しかしながら術前に POEMS 症候群の診断することは困難であるため、初回治療から PTA を選択することは現実的ではない。そのためステント型器材による血栓回収術において短時間での再閉塞をきたす症例に遭遇した場合、アテローム性動脈硬化性病変の他に、本例のような既存疾患の存在を疑うべきである。術前の可能なかぎりの病歴聴取と本疾患を念頭において治療に臨むことでより良い治療方法の選択につながると考えられる。よりよい治療成績を得るためには、血栓回収術中の限られた時間の中で、様々な疾患の存在と治療選択肢の可能性を考えていることが肝要である。

結語

POEMS 症候群患者の主幹動脈閉塞症に対して経皮的脳血管形成術が有効な 1 例を経験した。

利益相反の開示

筆頭著者および共著者全員が利益相反はない。

文献

- 1) Mikito H: Acute stroke thrombectomy: evidence and indications. *Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2019;59:77-83
- 2) Goyal M, Menon BK, Zwam WH van, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al : Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016;387:1 9.
- 3) Dispenzieri A: POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 89: 214–223, 2014
- 4) Manning WJ, Goldberger AL, Drews RE, et al: POEMS syndrome with myocardial infarction: observations concerning pathogenesis and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1992;22: 151–161.
- 5) Lesprit P, Authier FJ, Gherardi R, et al: Acute arterial obliteration:a new feature of the POEMS syndrome? *Medicine (Baltimore)* 1996;75: 226–232.
- 6) Dupont SA, Dispenzieri A, Mauermann ML, et al: Cerebral infarction in POEMS syndrome: incidence, risk factors, and imaging characteristics. *Neurology*2009; 73: 1308–1312.

7) Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, et al: Plasma cell dyscrasia protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1980;59: 311-322.

8) Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2017;92: 814-829.

9) 納 光弘, 有村公良, 上原明子ら: Crow-Fukase 症候群の全国疫学調査 2004. 厚生労働省 免疫性神経疾患に関する調査研究班 平成 16 年度総括・分担報告書 2005;141-144.

10) Soubrier M, Sauron C, Souweine B, et al: Growth factors and proinflammatory cytokines in the renal involvement of POEMS syndrome. *Am J Kidney Dis* 1999;34: 633-638.

11) Marina S : Polyneuropathy in POEMS syndrome: role of angiogenic factors in the pathogenesis : *Brain* 2005;128: 1911-1920

Fig.1

MRI 拡散強調画像では多発性の hyper intensity lesion を認めた (A,B)。MRI FLAIR 画像では拡散強調画像のほどの hyper intensity lesion は認めなかった (C,D)。DWI/FLAIR ミスマッチがあると判断した。

Fig.2

MRA 画像では左内頸動脈閉塞を認めた(A,B)。MRI Arterial spin labeling (ASL) 画像では、左大脳半球大部分の灌流低下が疑われる所見を認めた(C,D)。

Fig.3

両側内頸動脈撮影にて、右中大脳動脈狭窄は認めず(A)、左内頸動脈末梢部での閉塞を認めた(B)。

Fig.4

血栓回収術 1pass 終了後、再開通を得たが、左 MCA/ACA 近位部に狭窄所見を認めた(A)。再開通 5 分後には左 MCA/ACA 狭窄の増悪を認めた(B)。再開通 15 分後には左 MCA 閉塞と左 ICA 狭窄の更なる増悪を認めた (C)。

Fig.5

Gateway PTA balloon catheter 2mm×9mm PTA(A)により血管拡張の維持が得られた(B)。

Fig.6

左 MCA 領域の一部に脳梗塞巣が顕在化した(A,B)。PTA1 か月後の MRA にて、左内頸動脈の再狭窄は認めなかった(C)。

Fig.1

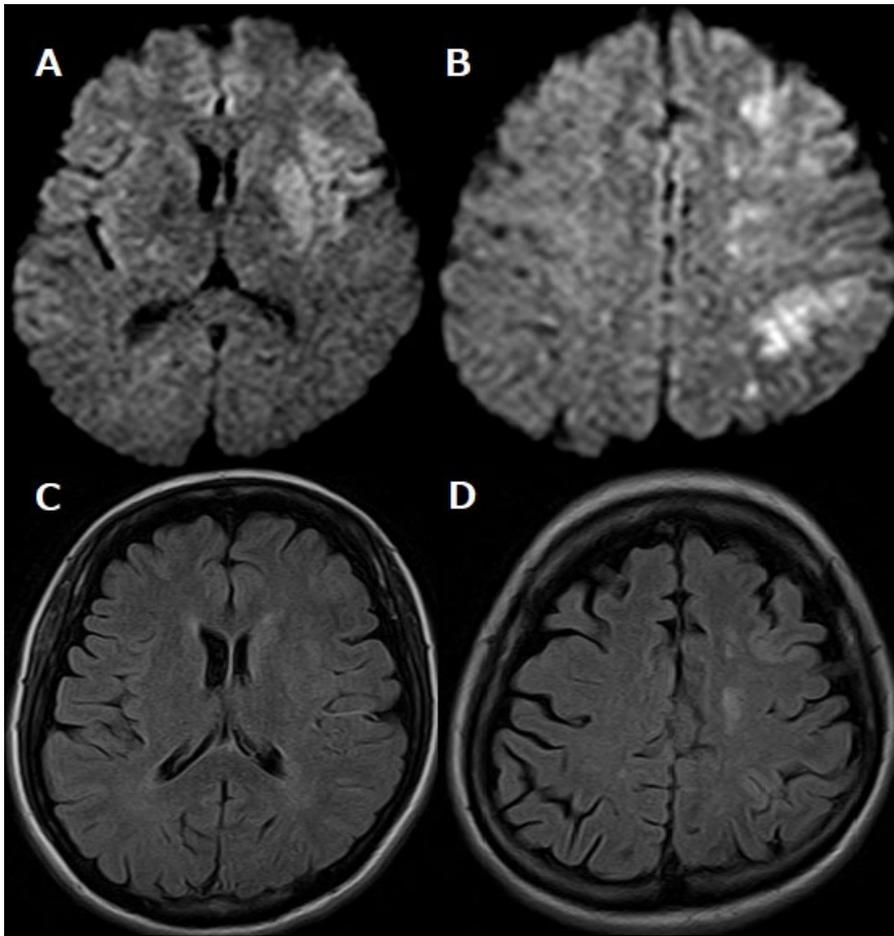


Fig.2

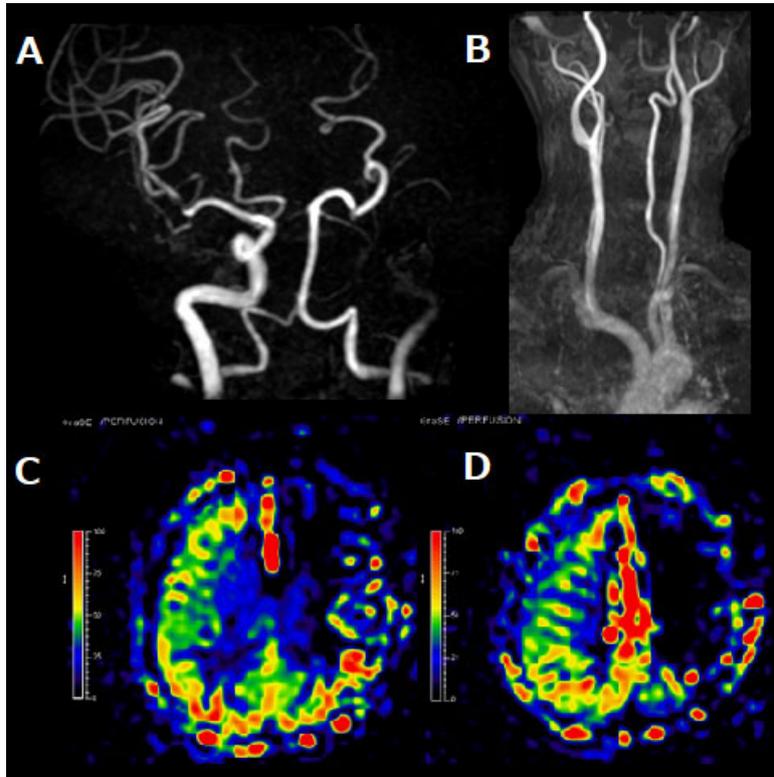


Fig.3

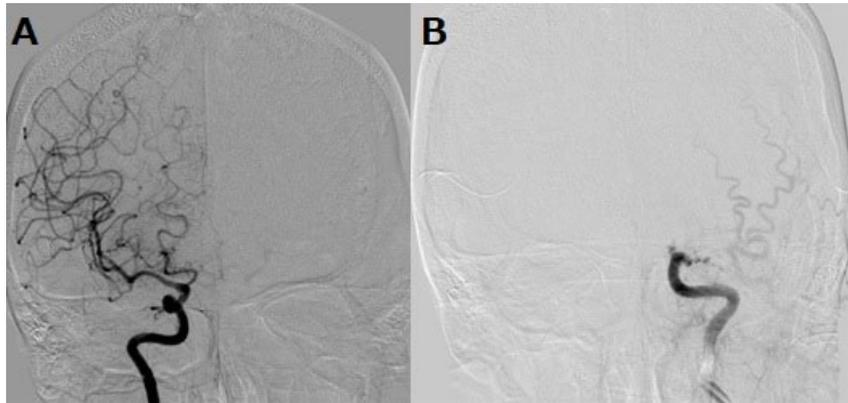


Fig.4

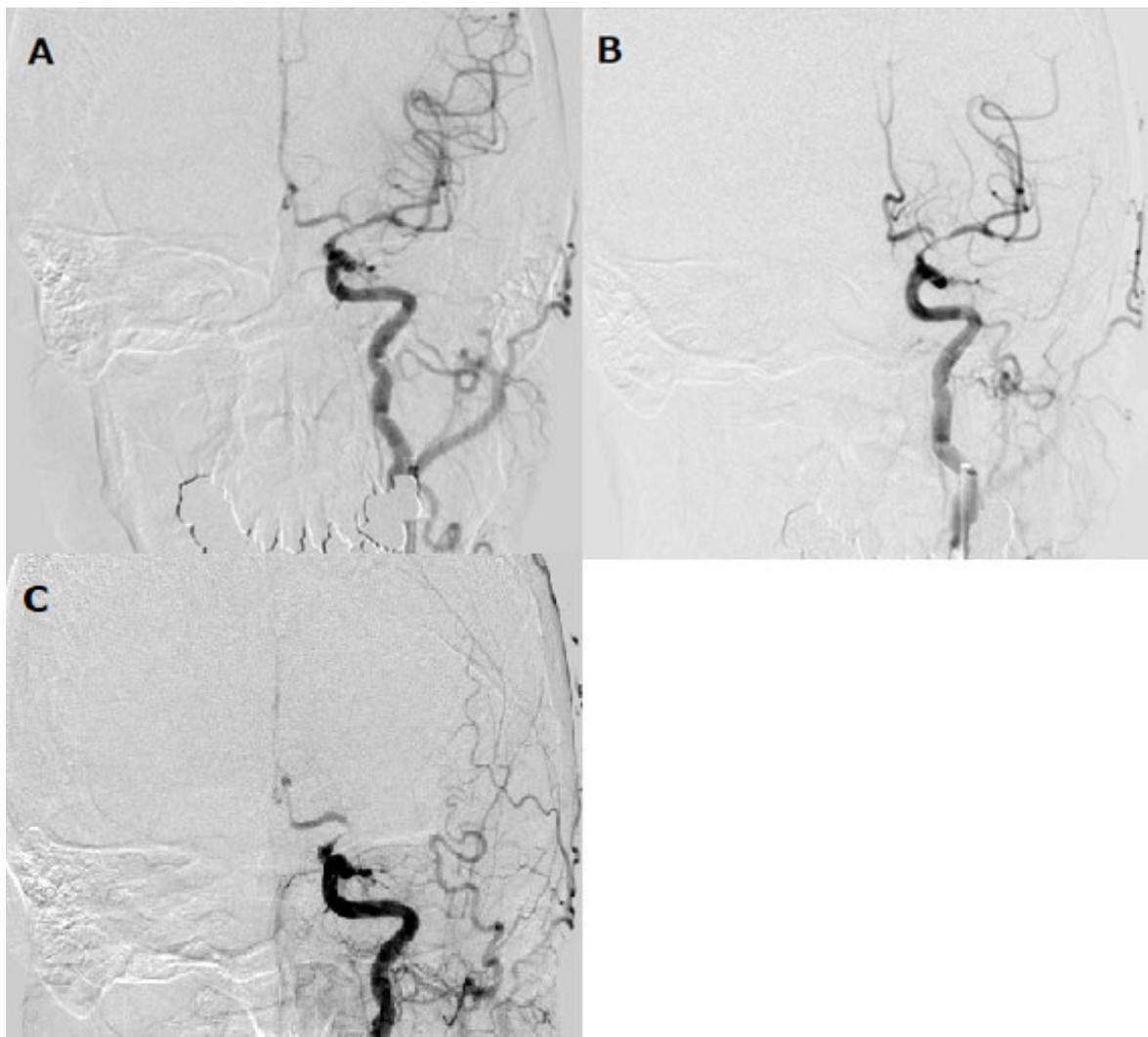


Fig.5

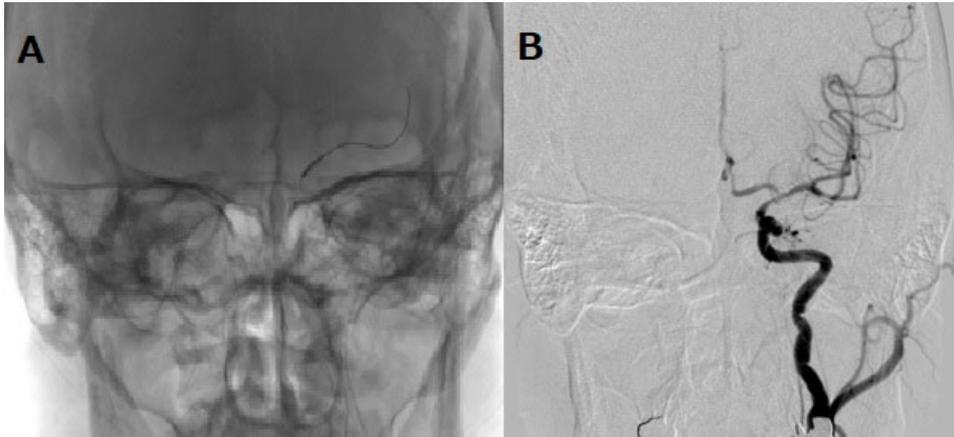


Fig.6

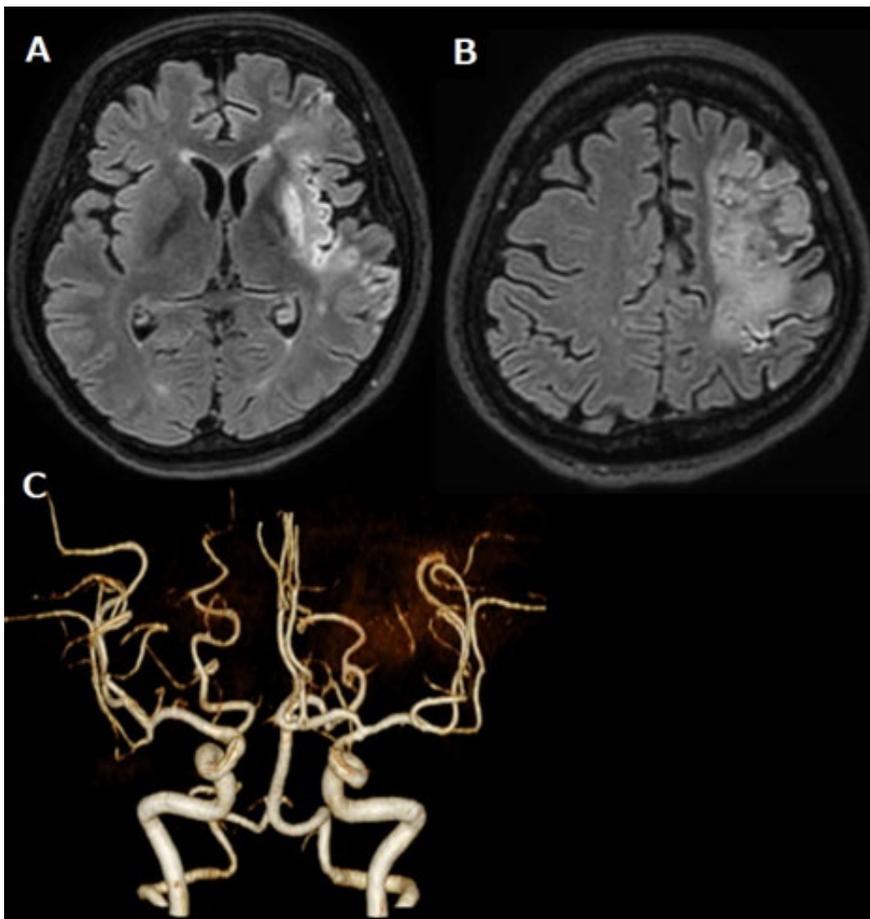


Table 1

<u>血液検査</u>	TG 239 mg/dL
WBC 9680 / μ L	UA 4.9 mg/dL
Hb 13.2 g/dL	IgG 982 mg/dL
Ht 42.6 %	IgA 255 mg/dL
Plt $30.3 \times 10^4 / \mu$ L	IgM 122 mg/dL
d-dimer 0.8 μ g/mL	免疫グロブリン遊離 L 鎖 κ / λ 比 1.25
プロトロンビン時間 12.1 秒	BNP 54.7 pg/mL
INR 1.01	FT4 1.26 ng/dL
APTT 30.0 秒	GH 3.12 ng/mL
T.P 6.8 g/dL	PRL 30.5 ng/mL
Alb 3.5 g/dL	ソマトメジソン C 70 ng/mL
AST 22 IU/L	カルシトニン 1.81 pg/mL
ALT 8 IU/L	リウマトイド因子 38 IU/ml
LDH 166 IU/L	血清補体価 30.6 CH50/ml
BUN 11.0 mg/dL	抗平滑筋抗体 陰性
Cre 0.65 mg/dL	ミトコンドリア抗体 陰性
Na 139 mEq/dL	抗カルシオカリピン抗体 IgG 8 U/mL 以下
K 3.7 mEq/L	P-ANCA 1.0 U/mL 未満
Cl 105 mEq/L	C-ANCA 1.0 U/mL 未満
Ca 8.9 mg/dL	
Fe 20 μ g/dL	
HDL-Chol. 52 mg/dL	
LDL-Chol. 97 mg/dL	

Table 2

< 診断基準 >

大基準：

多発ニューロパチー（必須項目）

血清 VEGF 上昇（1000 pg/mL 以上）

M 蛋白（血清又は尿中 M 蛋白陽性 [免疫固定法により確認]）

小基準：

骨硬化性病変、キャッスルマン病、臓器腫大、浮腫、胸水、腹水、心嚢水、内分泌異常（副腎、甲状腺、下垂体、性腺、副甲状腺、膵臓機能）、皮膚異常（色素沈着、剛毛、血管腫、チアノーゼ、爪床蒼白）、乳頭浮腫、血小板増多

※ただし、甲状腺機能異常、膵臓機能異常については有病率が高いため単独の異常では小基準の 1 項目として採用しない。

診断のカテゴリー

Definite	大基準を 3 項目とも満たしかつ小基準を 1 項目以上満たす者
Probable	大基準のうち末梢神経障害（多発ニューロパチー）と血清 VEGF 上昇を満たし、かつ小基準を 1 項目以上満たす者
Possible	大基準のうち末梢神経障害（多発ニューロパチー）を満たし、かつ小基準を 2 項目以上満たす者