

von Willebrand病に合併した未破裂脳動脈瘤に対してコイル塞栓術を行った1例：症例報告

松原功明¹⁾ 宮地 茂¹⁾ 泉 孝嗣¹⁾ 内藤丈裕¹⁾ 原口健一¹⁾
市川 剛¹⁾ 松下 正²⁾ 小嶋哲人²⁾ 若林俊彦¹⁾

Endovascular coil embolization of unruptured intracranial aneurysm in a patient with von Willebrand's disease: case report

Noriaki MATSUBARA¹⁾ Shigeru MIYACHI¹⁾ Takashi IZUMI¹⁾ Takehiro NAITO¹⁾ Kenichi HARAGUCHI¹⁾
Tsuyoshi ICHIKAWA¹⁾ Tadashi MATSUSHITA²⁾ Tetsuhito KOJIMA²⁾ Toshihiko WAKABAYASHI¹⁾

1) Department of Neurosurgery, Nagoya University School of Medicine

2) Department of Hematology and Oncology, Nagoya University School of Medicine

●Abstract●

Object: We describe endovascular coil embolization of an unruptured intracranial aneurysm in a patient with von Willebrand's disease (VWD).

Case presentation: A 46-year-old woman with VWD underwent a brain MR examination to screen for chronic headache. An unruptured right internal carotid artery-posterior communicating artery aneurysm was incidentally detected. The aneurysm was irregular-shaped and approximately 4 mm in diameter. Because of her family history of subarachnoid hemorrhage (SAH) and fear of the risk of severe SAH due to a bleeding disorder of VWD, treatment for that aneurysm was considered. Endovascular coil embolization was chosen in preference to neck clipping with regard to the potential risks of major surgery. To correct the bleeding disorder, factor VIII/von Willebrand factor (VWF) concentrate was administered before and after the endovascular procedure. Embolization was performed in the usual manner and successful aneurysm exclusion was achieved. Her postoperative course was uneventful with no perioperative bleeding or thromboembolic complication.

Conclusion: Endovascular embolization and perioperative management with the use of factor VIII/VWF concentrate are considered as the treatment options for an intracranial aneurysm in a patient with VWD.

●Key Words●

coil embolization, factor VIII/von willebrand factor concentrate, intracranial aneurysm, von willebrand's disease

1) 名古屋大学医学部 脳神経外科

2) 同 血液・腫瘍内科

<連絡先：松原功明 〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町65 E-mail: mnoriaki0817@yahoo.co.jp>

(Received September 7, 2009 : Accepted October 30, 2009)

緒言

von Willebrand病 (von Willebrand's disease ; VWD) はvon Willebrand因子 (von Willebrand factor ; VWF) の量的または質的異常を呈する常染色体性遺伝性疾患である。VWFは血漿糖蛋白質で、その主な作用は2つある。血小板膜受容体を血管内皮下層に連結することによって、血小板粘着を促進するとともに、重要な血液凝固蛋白である凝固第Ⅷ因子の安定化と輸送に寄与している。そのため、VWDでは血小板機能および血液凝固機能の低下によって止血異常を示す^{1,16)}。

今回、我々は、VWDに合併した未破裂脳動脈瘤の一症例を経験した。本症例に対して、周術期にVWF活性を補正し、脳動脈瘤塞栓術を施行したところ、良好な結果が得られたので報告する。

症例呈示

患者は、46歳女性で体重は50kg。頭痛の精査のために頭部MRI・MRAを施行されたところ、未破裂右内頸動脈後交通動脈分岐部動脈瘤 (internal carotid-posterior communicating artery aneurysm ; IC-PC瘤) が発見された。既往症として、幼少時よりVWD type 2 と診断され

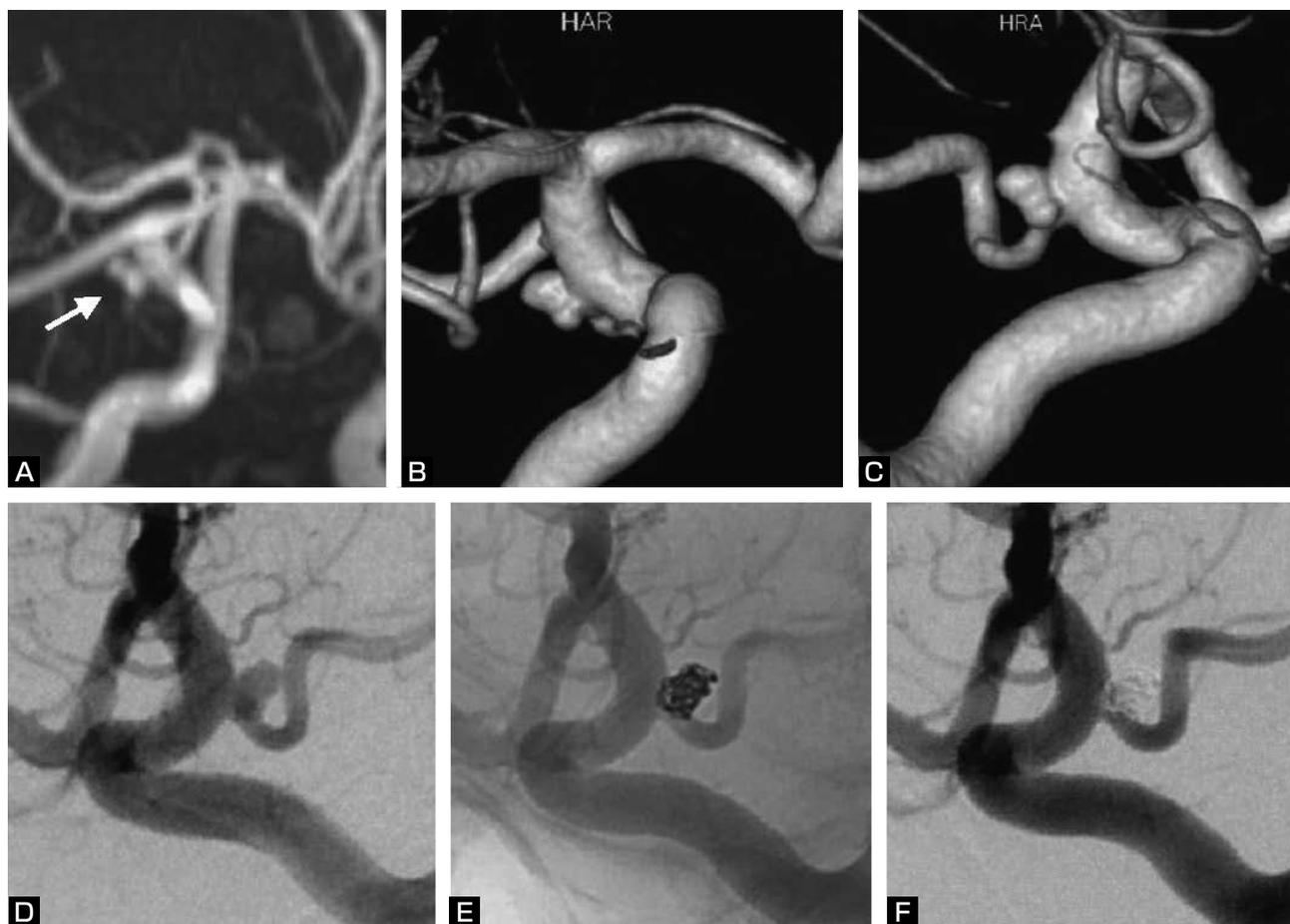


Fig. 1

A : MR angiogram showing an irregular-shaped right internal carotid artery- posterior communicating artery (IC-PC) aneurysm.
 B, C : 3D angiography also showing the bilobulated aneurysm arising from the IC-PC junction.
 D, E, F : Series of lateral views of right internal cerebral angiogram. Views similar to that in panel C. D: right internal cerebral angiogram before coil embolization. E and F: after coil embolization (E, non-subtraction image; F, subtraction image). Successful aneurysm exclusion and the Pcom preservation are shown.

ている。VWD type 2 の分類についてはtype 2 A, 2 M, 2 Nのいずれかであるが明確な分類は得られていない。過多月経・歯肉出血・紫斑等の易出血性症状があり、月に3回程度、凝固第Ⅷ因子/von Willebrand因子 (Ⅷ/VWF) 複合体製剤の補充療法 (VWFリストセチンコファクター活性 (VWF:RCo) として1回に1500-3000 IU) を受けている。高血圧症に対して降圧剤を内服しておりコントロールは良好であった。他の既往症としては、気管支喘息・不安神経症があった。家族歴には、兄と伯母にくも膜下出血があった。両親にVWDの既往はないが、患者の二人の子のうち一人がVWDであった。

当初、瘤は約3mmと小さく経過をみていたが、約1年の間に、不整形となり動脈瘤形態の変化が認められた。

また、くも膜下出血の家族歴があること、もし出血した場合にVWDによってくも膜下出血が重症化するのではないかという患者の不安や治療希望もあり、脳動脈瘤の治療を行う方針となった。

1. 術前画像所見

頭部MRAにて不整形の右IC-PC瘤を認めた (Fig. 1A)。脳血管撮影では、MRA所見同様に不整形の動脈瘤を認めた。瘤は分葉状で長径は4mmであった。また、右後交通動脈 (Pcom) は胎児型であった (Fig. 1B-D)。

2. 術前検査所見

血小板数: $32.6 \times 10^4 / \text{mm}^3$ ・プロトロンビン時間: 12.6秒 (PT-INR: 0.96)・活性化部分トロンボプラスチン時間: 35.2秒といずれも正常であった。VWF抗原:

42IU/dL (基準値: 50-155), VWF:RCo: 55.0IU/dL (基準値: 60-170)と低下を認めた. 凝固第Ⅷ因子活性(FⅧ:C): 61IU/dL (基準値: 60-150)とやや低値であった.

3. 治療方針

直達手術による開頭クリッピング術は, Ⅷ/VWF複合体製剤の補充によって可能ではあるが, 血液内科医と相談した結果, クリッピング術よりもコイル塞栓術の方が出血性合併症の危険性が低いと判断した. また, 患者の希望やその他の既往歴(気管支喘息と不安神経症)も総合的に判断し, 後者を選択した. ただし, 脳動脈瘤が術中破裂を起こした場合, より重篤な出血を来しかねないと考えられるために, Ⅷ/VWF複合体製剤の十分な補充療法を行いVWDに伴う止血異常を補正した上で, コイル塞栓術を施行する方針を採った.

4. 脳血管内治療

術前処置として, 手術当日にクロピドグレル300mgの投与を行い, VWF:RCo: 100IU/dL以上を目標として, Ⅷ/VWF複合体製剤であるコンファクトF(化血研, 熊本)の補充療法を開始し, VWF:Rcoとして2400IU(=48IU/kg)のコンファクトFをボラス投与した. 局所麻酔下に手術を施行した. 右大腿動脈に6Frシースを挿入した後, activated clotting time (ACT)が前値の128から約2倍となるようにヘパリン5000単位を静脈内投与し, 248まで延長させた. ガイディングカテーテル Slim Guide 6Fr 95cm (メディキット, 東京)を右内頸動脈に誘導し, その後は, Hyper Form (eV3 Neurovascular, Irvine, CA, USA)を用いたバルーンアシスト下に, 右IC-PC瘤に対してコイル塞栓術を行った. Ultipaq Cerecyte (Micrus Endovascular, San Jose, CA, USA): 2.5mm-8cmとED coil 10 ExtraSoft (カネカメディックス, 大阪): 1.5mm-1cmの2本のコイルを留置し十分な塞栓が得られた (Fig. 1E, F). Pcomは温存できた. ヘパリンのリバースは行わず, 穿刺部はAngioSeal 6Fr type (St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA)にて止血を行った. 術中, 出血性や血栓塞栓性合併症の出現なく, その他の合併症も認められなかった.

5. 術後経過

術後3日間, コンファクトFをVWF:RCoとして1600IU(=32IU/kg)を1日2回投与し, Ⅷ/VWF複合体製剤の補充療法を行った. 術翌日のVWF:Roは270IU/dL, FⅧ:Cは144IU/dLであり, 術後4日目はそれぞれ, 244IU/dL, 189IU/dLと十分な値であった. また, 術後

1週間, クロピドグレル75mgの内服を行いその後は中止した. 鼠径穿刺部に皮下出血が少量認められた以外は, 入院中, 明らかな合併症はなく順調に経過した. 退院後は, Ⅷ/VWF製剤の補充療法は術前の通り1ヵ月に3回の投与回数に戻した.

考 察

VWDはVWFの先天的な量的または質的異常を呈する常染色体性遺伝性疾患である. VWF遺伝子は第12染色体短腕上に存在し, その異常によって, 血小板機能および血液凝固機能の低下を引き起こす^{1,16)}. 血液凝固異常症全国調査平成20年度報告書によると, 本邦におけるVWD患者の総数は892人と報告されている⁶⁾.

VWFは障害血管壁の血栓形成に重要な働きをする血漿糖蛋白質であり, 血小板血栓の形成および凝固血栓形成に関わる二つの重要な止血機能を担っている. VWFは, 損傷血管壁の露出した内皮下組織に結合する. そして, このVWFに血小板膜糖蛋白 (glycoprotein; GP) Ib/IX/Vを介して血小板が結合する (血小板粘着). すると血小板側ではGP IIb/IIIa複合体が形成される. さらに血小板はVWFやフィブリノーゲンに結合し, 血小板血栓の形成 (血小板凝集) が進行する (Fig. 2). また, VWFは正常血漿中では凝固第Ⅷ因子と結合し, Ⅷ/VWF複合体を形成することによって凝固第Ⅷ因子の安定化と輸送に寄与している. したがって, VWFの異常は, 一次止血 (血小板血栓形成) の遅延をもたらすと同時に, 凝固第Ⅷ因子の低下により二次止血 (凝固血栓形成) の不良をもたらすこととなる^{10,14,15)}. そのため, VWDでは障害血管壁での血小板血栓と凝固血栓の双方に障害を来し, 易出血性を示す. VWDは血友病に比して出血症状は軽いが, 紫斑や鼻出血, 歯肉・口腔内出血等の皮膚・粘膜出血を反復する. また, 女性の場合には過多月経がしばしば認められる¹⁶⁾.

VWDに合併した脳動脈瘤の治療症例の報告は少なく, 我々が渉猟しえた限りクリッピング術を行った一報告のみであった¹¹⁾. Nakauらは, VWD type 2Aを合併した破裂中大脳動脈瘤に対して, 術前にⅧ/VWF複合体製剤を投与した上で, 開頭クリッピング術を行い良好な成績が得られたと報告している¹¹⁾.

自験例の未破裂の右IC-PC瘤は, 形態的には, 治療方法として開頭クリッピング術とコイル塞栓術いずれも可能であると判断された. これまでの報告では, 大きな外科手術であっても, 基本的にはⅧ/VWF複合体製剤の

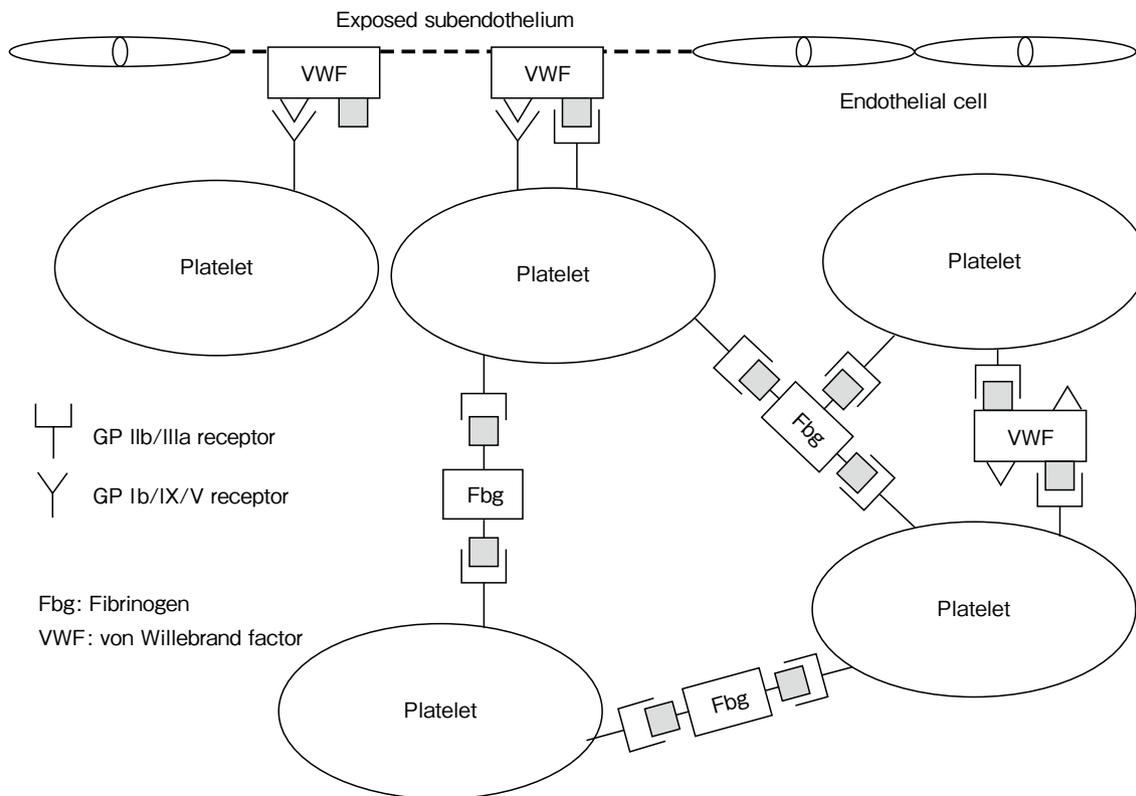


Fig. 2 The role of von Willebrand factor (VWF) in platelet adhesion and aggregation. Following vascular injury, VWF adheres to the exposed subendothelium and also binds to platelets via glycoprotein (GP) I b/ IX / V complex. Therefore, VWF forms a bridge between the subendothelium and platelets. Subsequently, platelet aggregation is mediated by VWF, allowing GP II b/ III A complex to bind to VWF and fibrinogen. Local formation of platelet-fibrin plug results in the cessation of bleeding.

周術期投与により出血性合併症が予防できるとされているものの^{3,4,9)}、その有効性については92.5%から100%と報告によって幅があり¹²⁾、出血のリスクは完全には否定できないと考えられた。また、遅発性の出血性合併症の予防のためには、術後7-10日間以上のVIII/VWF複合体製剤の周術期投与が必要となる。一方、脳血管内治療は、術後の出血性合併症の可能性は少なく、VIII/VWF複合体製剤の周術期投与も術後1-5日間で十分とされている¹²⁾。これらの理由で、コイル塞栓術が選択された。

脳動脈瘤コイル塞栓術の合併症として、動脈瘤の破裂等の出血性合併症以外に、血栓塞栓性合併症に注意が必要である。チエノピリジン系抗血小板剤はadenosine diphosphate (ADP) 受容体を、アスピリンはシクロオキシゲナーゼ、トロンボキサンA₂を阻害することによって、血小板の活性化を阻害する。その結果、血小板活性化の最終経路であるGP IIb/IIIaの発現が阻害されることとなる⁵⁾。また、諸外国では、直接的なGP IIb/IIIa

阻害剤であるAbciximabが血管内治療に伴う血栓性合併症の予防に用いられていることから、VWDによる血小板機能の障害は、血管内治療時の血栓塞栓性合併症を抑制すると推測されるが、その程度は不明である。一方、脳動脈瘤の破裂等の術中出血を起こした場合には通常より重篤な出血を来しかねないと考えられる。以上の不確実性と危険性を排除するために、VIII/VWF複合体製剤の補充療法を行いVWDに伴う止血異常を補正した上で、コイル塞栓術を施行する方針を採った。

外科手術時のVWDの止血管理についてはさまざまな論文やガイドラインが報告されている^{2,8,12,13)}。米国国立衛生研究所のガイドラインでは、大手術では、VWF:RCo 40-60IU/kgのボラス投与後、20-40IU/kgを8-24時間毎に数日間投与する方法を推奨している¹²⁾。自験例においても、これら論文やガイドラインを参考とし、術中出血等の出血性合併症に備え、ガイドラインの大手術に準じて投与量を決定した。また、抗血小板剤や抗凝

固剤に関しては、VIII/VWF複合体製剤の投与によって周術期血栓症を起こす可能性が指摘されていることもあり^{2,3,12)}、その予防のためにクロピドグレルとヘパリンを投与した。ただし、開頭術を含む外科手術時と違い、コイル塞栓術時には、VWD等の凝固線溶系の異常疾患に対する明確な管理方針はないのが現状である。冠動脈領域のカテーテルインターベンションにおいては、出血性合併症の主なものは穿刺部の問題であり、橈骨動脈からのアプローチの推奨と、薬剤溶出性ステントの使用を避けること以外は、抗血小板剤や抗凝固剤の投与を含め、通常通りの手技を薦める報告があるが⁷⁾、一定の見解は得られていない。一方、コイル塞栓術は、出血性合併症と血栓塞栓性合併症いずれにも注意しなければならないため、抗血小板剤・抗凝固剤との関わりが複雑になる。自験例のように、疾患による凝固線溶系の異常を補正し、血液内科医と協力して周術期管理を行うことは、出血性合併症や血栓塞栓性合併症を防ぐ上で重要であると考えられた。

結 語

VWDに合併した未破裂脳動脈瘤に対してコイル塞栓術を行い良好な結果が得られた。VIII/VWF複合体製剤を投与し、周術期にVWF活性を補正した上で行うコイル塞栓術はVWD合併例に対する治療法として有用であると思われる。

文 献

- 1) 安藤美穂, 谷本光音: 血小板障害. ハリソン内科学, 第2版, 東京, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2007, 707-712.
- 2) Federici AB, Castaman G, Mannucci PM: Italian Association of Hemophilia Centers (AICE): Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease in Italy. *Haemophilia* 8:607-621, 2002.
- 3) Franchini M: Surgical prophylaxis in von Willebrand's disease: a difficult balance to manage. *Blood Transfus* 6 Suppl 2:s33-38, 2008.
- 4) Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al: Efficacy and safety of factor VIII/von Willebrand's factor concentrate (Haemate-P) in preventing bleeding during surgery or invasive procedures in patients with von Willebrand disease. *Haematologica* 88:1279-1283, 2003.
- 5) 飯田淳義, 井上円加, 内田大輔, 他: 抗血小板薬. ハリソン内科学. 第2版, 東京, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2007, 722-723.
- 6) 血液凝固異常症全国調査運営委員会: 血液凝固異常症全国調査平成20年度報告書, 東京, エイズ予防財団, 2009, 2-8.
- 7) Macdonald J, Srinivasan M, More R: Percutaneous coronary intervention in a patient with von Willebrand's disease presenting with an acute coronary syndrome. *J Invasive Cardiol* 18:174-177, 2006.
- 8) Michiels JJ, Gadisseur A, van der Planken M, et al: Guidelines for the evaluation of intravenous desmopressin and von Willebrand factor/ factor VIII concentrate in the treatment and prophylaxis of bleedings in von Willebrand disease types 1, 2, and 3. *Semin Thromb Hemost* 32: 636-645, 2006.
- 9) Michiels JJ, van Vliet HHDM, Berneman Z, et al: Managing patients with von Willebrand disease type 1, 2 and 3 with desmopressin and von Willebrand factor-factor VIII concentrate in surgical settings. *Acta Haematol* 121:167-176, 2009.
- 10) 村田満: 血小板 GP I b/ IX / III a. 内山真一郎, 後藤信哉, 重松宏, 半田誠編: 血栓症ナビゲーター. 東京, メディカルレビュー社, 2005, 82-83.
- 11) Nakau R, Nomura M, Kida S, et al: Subarachnoid hemorrhage associated with von Willebrand's disease. Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 45:631-634, 2005.
- 12) Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al: von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 14:171-232, 2008.
- 13) Pasi KJ, Collins PW, Keeling DM, et al: Management of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia* 10:218-231, 2004.
- 14) 杉本充彦: von Willebrand 因子. 内山真一郎, 後藤信哉, 重松宏, 半田誠編: 血栓症ナビゲーター. 東京, メディカルレビュー社, 2005, 52-53.
- 15) 富山佳昭: 血小板 GP II b/ III a. 内山真一郎, 後藤信哉, 重松宏, 半田誠編: 血栓症ナビゲーター. メディカルレビュー社, 東京, 2005, 84-85.
- 16) 吉岡章: von Willebrand 病. 杉本恒明, 矢崎義雄編: 内科学. 第9版, 朝倉書店, 東京, 2007, 1702-1703.

要 旨

【目的】 von Willebrand病 (VWD) に合併した未破裂脳動脈瘤に対しコイル塞栓術を行った一例を報告する。 **【症例提示】** VWDの既往を持つ46歳女性。 径4 mmの右内頸動脈後交通動脈瘤が発見された。 出血性・血栓塞栓性合併症のいずれにも対応可能となるよう、周術期に、凝固第Ⅷ因子 / von Willebrand因子 (Ⅷ / VWF) 製剤の補充療法を行いVWDに伴う止血異常を補正した上で、塞栓術を施行した。 合併症なく、経過は良好であった。 **【結論】** 自験例のようにⅧ / VWF製剤を投与し、周術期にVWF活性を補正した上で行う脳血管内治療は、VWDに合併した脳動脈瘤に対する治療法として有用である。