

症例報告

特発性反復性内頸動脈血管攣縮に対して両側頸動脈ステント留置術を行った1例

高平一樹¹⁾、片岡丈人²⁾、荻野達也¹⁾、遠藤英樹¹⁾、
仁平敦子³⁾、佐光一也³⁾、中村博彦¹⁾

1) 社会医療法人 医仁会 中村記念病院 脳神経外科、脳血管内治療センター

2) 社会医療法人 孝仁会 釧路孝仁会記念病院 脳神経外科

3) 社会医療法人 医仁会 中村記念病院 神経内科

連絡先：高平一樹 〒060-8570 北海道札幌市中央区南1条西
14丁目 Tel: 011-231-8555 E-mail: tkhrkzk@gmail.com

Key words

Idiopathic recurrent internal carotid artery vasospasms,
carotid artery stenting, transient ischemic attack

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。

【目的】特発性反復性内頸動脈血管攣縮は、内頸動脈が頸部を中心に発作性に攣縮する稀な疾患である。特発性反復性内頸動脈血管攣縮の 1 例に対して頸動脈ステント留置術を行ったので報告する。

【症例】40 歳、男性。約 10 年前から内頸動脈が発作性に月 5、6 回の頻度で攣縮し、頭痛や一過性黒内障、片麻痺、失語を呈した。薬剤治療では発作を完全に抑制できず、両側に頸動脈ステント留置術を行った。術後 6 ヶ月間で発作頻度は減少し、半球の虚血症状は消失している。

【結論】薬物治療に抵抗性の特発性反復性内頸動脈血管攣縮に対する頸動脈ステント留置術は、発作頻度の減少や半球の虚血症状の予防に有用である可能性が考えられた。

緒言

特発性反復性内頸動脈血管攣縮は、内頸動脈が頸部を中心に発作性に攣縮して眼症状や半球の虚血症状を呈する原因不明の稀な疾患である。これまでに少数例の報告を認めるが薬剤治療では発作を完全に抑制できなかった症例が存在し^{5,8,10,12)}、片側の頸動脈ステント留置術(carotid artery stenting, CAS)が有効であった症例が報告されている^{10,12)}。しかし、われわれがこれまでに渉猟しうる限りで両側に CAS を行った報告はなく、今回われわれは両側に CAS を行い良好な結果を得たので文献的考察を加えて報告する。

症例呈示

症例；40 歳、男性

主訴；血管雑音、間欠的な頭痛、一過性黒内障、片麻痺（眼の症状と反対側）

既往歴；気管支喘息、脂質異常症、高血圧症、32 歳時：冠攣縮性狭心症およびそ

れに関連した心筋梗塞(冠動脈にステント留置)

家族歴;母:片頭痛、父:無症候性脳梗塞

生活歴;Past smoker(11年前に禁煙、喫煙歴:20本/日×9年)、機会飲酒

内服;抗血小板剤(アスピリン 100mg、クロピドグレル 75mg)、カルシウム拮抗剤(シルニジピン,ジルチアゼム)、硝酸薬類似薬(ニコランジル)、スタチン(ロスバスタチン)、セルトラリン、インドメタシンファルネシル、セルプラゾラム

現病歴;10代後半から間欠的に片耳に血管雑音と間欠的な頭痛を自覚することがあったが無症状であった。

29歳時、左眼が見え辛くなり反対側の手足の震えが出現するようになり、震えは約1日間、眼の症状は3-4日間持続した。同様の発作は月1,2回の頻度で起こり、喫煙や過労により発作頻度の増加を認めた。

30歳から発作頻度が増加し、完全可逆性の運動麻痺と眼症状、頭痛という主訴から他院で片麻痺性片頭痛の疑いでトリプタンを処方されたが、その後も発作頻度の増加と症状の重篤化を認めたため当院神経内科を受診した。

血液検査では生化学系、凝固系や血管攣縮の誘発に関与する血中カテコラミン値は正常範囲内にあり、抗核抗体と抗カルジオリピン-β2GPI抗体は陰性であり、19p13に存在するCACNA1A遺伝子のT666M変異や1q21-23に存在するATP1A2遺伝子の点変異を認めず、臨床症状を踏まえて抗リン脂質抗体症候群、血管炎症候群や片麻痺性片頭痛は否定的と考えられた。血管解離は病歴と非造影3D-TOF MRA(figure 1)で壁内血腫を認めないことや狭窄部が時間的・空間的に変化することから否定的と考えられ、特発性反復性内頸動脈血管攣縮の診断に至った。

その後、前述した薬物に加えて抗てんかん剤(バルプロ酸、ガバペンチン、トピラ

マート)、ステロイド(プレドニン 40mg 以上)を投与したが血管雑音、間欠的な頭痛、一過性黒内障、片麻痺(眼の症状と反対側)、失語、胸痛発作は月 5,6 回の頻度で起こった。片麻痺や失語など脳虚血症状を呈した場合には低分子デキストランやニトログリセリン点滴、ステロイドパルスやニトログリセリン内服を行い、症状は一時的に改善したがその後も発作を繰り返した。

32 歳時、右内頸動脈の頸部に高度狭窄が数日間持続し(figure 2)、頭蓋内血流低下に伴って分水嶺に脳梗塞を発症した(figure 3)。病日 18 日目までに右内頸動脈狭窄は自然に改善したが、無症候性に頸部左内頸動脈の高度狭窄を認めた(figure 4)。その後も内頸動脈血管攣縮は片側に起きることや両側で同時また時間を違えて起こり、一旦起きると数時間から数日間持続した。経過中、血管攣縮は頸部に限らず petrous segment にも出現した(figure 5)。

薬物治療では内頸動脈血管攣縮の発作頻度や症状の重篤化を完全に抑制できなかったため、両側の頸動脈ステント留置術(CAS)を計画した。

入院時現症;

間欠的に血管雑音、頭痛の自覚があったが明らかな神経脱落症状を認めなかった。

採血データ;

WBC 8200/ μ L, Hb 14.7 g/dl, PLT 29.8×10^4 / μ L, PT 10.4 sec, PT-INR 0.97, APTT 33.7 sec, Fibrinogen 206 mg/dl, D-dimer 0.6 μ g/ml, HbA1c 5.5 %

入院後経過；

術前、頸部内頸動脈に血管攣縮を誘発できたと Moller らが報告していた cold pressor test (CPT) (手を 1~4 分間冷水に入れて交感神経を亢進させる寒冷昇圧試験)⁹⁾ を本症例で血管撮影中に実施したが明らかな血管攣縮を誘発できなかった。

術中に冠動脈攣縮や致死性不整脈の出現時に迅速に対応するために麻酔は全身麻酔を選択し、症状の重症化をきたすことが多かった右側内頸動脈に対して CAS を行った。右総頸動脈に 6Fr ガイディングシースを留置し、ヘパリン化により ACT を 250 秒以上に保った。ステント留置前の撮影では内頸動脈に血管攣縮を認めなかったため、no protection で頸部全体を覆うように 2 個の self expandable stent (Precise Pro RX, Cordis, Neurovascular, Johnson & Johnson, Miami, FL, USA) (6×30mm、10×40mm) を遠位側から留置した (figure 6)。ステント留置の前後で balloon 拡張を行わず、血管撮影でステントの圧着が良好であることを確認し、術中や術直後に明らかな合併症を認めなかった。術後より数時間後、徐脈に対して低用量のドパミン塩酸塩を投与した直後から右眼の視野異常が出現し、術翌日になって同症状の訴えがあったため、Goldman 視野検査を行ったところ右眼に傍中心下鼻側の視野異常を認めた。同日中に頸動脈エコー、頭部 MRI、脳血管撮影を施行したが、ステント留置部を含めた内頸動脈と眼動脈に明らかな狭窄や閉塞、ステント内血栓や新規脳梗塞を認めなかった。眼科医師による診察では明らかな異常所見を認めず、1 週間後に他病院で施行した蛍光眼底造影検査では網膜虚血を含めた異常所見を認めなかった。その後、右眼の視野異常は自然に改善したが軽度後遺したため、約 1 ヶ月間の期間をあけて

左側 CAS を行った。右側 CAS の際と同様にステント留置前の撮影では内頸動脈に血管攣縮を認めず、全身麻酔下に no protection で右側 CAS と同システムで 2 個の self expandable stent (Precise Pro RX (6×30mm、10×40mm)) を留置し、ステント留置の前後で balloon 拡張を行わなかった。術中や術直後に明らかな合併症を認めず、術後に徐脈が出現したがドパミン塩酸塩を投与せずに加療を行い、経過中に新たな視野異常を認めなかった。術後も抗血小板剤 2 剤を継続し、頸動脈エコーと頭部 MRI で異常所見がないことを確認して、1 ヶ月目に抗血小板剤を単剤 (クロピドグレル 75mg) として 3 ヶ月後抗血小板剤を中止した。現在までの 6 ヶ月間、明らかな半球虚血症状は出現しておらず、頭痛や眼症状が月 2,3 回出現するのみとなった。

考察

特発性反復性内頸動脈血管攣縮は、内頸動脈が頸部を中心に発作性に攣縮することで脳虚血症状を呈する非常に稀な疾患である。われわれがこれまでに渉猟しうる限りで 14 例の報告を認め、初発年齢は 10 代-40 代とされている¹⁻¹²⁾ (table 1)。いずれの症例も繰り返す眼症状 (一過性黒内障、視野障害) や半球の虚血症状 (片麻痺、失語) を呈し、血管攣縮は数時間から数日以内に改善する事が多く、片側より両側に及ぶ場合が多くその割合は 69% と報告されている¹²⁾。本症例では、血管雑音と間欠的な頭痛を自覚した後に眼症状や半球の虚血症状が出現し、発作頻度が月 5-6 回 (最大 24 回) で症状の持続時間が数時間から最大で 7 日間であったことより、これまでの報告と比較して発作頻度と症状の重篤化がともに高度であったと考えられた (table 1)。特発性反復性内頸動脈血管攣縮の診断には血管攣縮の期間が短いために繰り返して画像診断を行うことが重要と考えられており、随伴症状として片頭痛が特異的ではなく²⁾、動脈硬化性変化の乏しい若年者で冠攣縮性狭心症や心筋梗塞を併発する場合がありますとされている

3,4,7,8,11,12)。特発性反復性内頸動脈血管攣縮の鑑別疾患として、抗リン脂質抗体症候群、血管炎症候群や片麻痺性片頭痛、血管解離があげられる。本症例では、臨床症状と血液検査で生化学系、凝固系や血管攣縮の誘発に関与する血中カテコラミン値が正常範囲内にあり、抗カルジオリピン-β2GPI 抗体と抗核抗体が陰性であったことから、抗リン脂質抗体症候群や血管炎症候群は否定的と考えられた。片麻痺性片頭痛は完全可逆性の運動麻痺と完全可逆性の視覚症状、感覚症状、言語症状のいずれか1つ以上を前兆とし、前兆に伴ってまたは前兆発現後 60 分以内に頭痛が発現する疾患であり、家族性では CACNA1A 遺伝子、ATP1A2 遺伝子、SCN1A 遺伝子の変異が同定されている。本症例では、運動麻痺を含む前兆の後に頭痛を来していなかったことや CACNA1A 遺伝子と ATP1A2 遺伝子の点変異を認めなかったことから片麻痺性片頭痛は否定的と考えられた。Dembo らは特発性反復性内頸動脈血管攣縮と血管解離の鑑別に intravascular ultrasound (IVUS) が有用であったと報告しており⁸⁾、本症例では IVUS の代わりに非造影 3D-TOF MRA (figure 1) で壁内血腫を認めないこと、狭窄部が時間的・空間的に変化することから血管解離は否定的と判断し、特発性反復性内頸動脈血管攣縮の診断に至った。

特発性反復性内頸動脈血管攣縮の原因は未だ不明である。頭蓋内血管攣縮をきたす病態である reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) ではカテコラミンや様々なホルモンが関与している可能性が示唆されているが原因は明らかになっていない。葛本らは誘因として喫煙を報告し³⁾、Moller らは cold pressor test (CPT) で頸部内頸動脈に血管攣縮が誘発されたことから頸部内頸動脈の交感神経刺激に対する感受性亢進が原因と考えられると結論していたがいまだ確証には至っていない。本症例では、右 CAS 後にドパミン塩酸塩の投与後より右眼の視野異常が出現し、翌日以降の検査でステント留置部を含めた内頸動

脈と眼動脈の狭窄や閉塞、ステント内血栓や新規脳梗塞、蛍光眼底造影検査で網膜虚血を含む異常所見を認めなかった。検査を実施したのが症状の出現直後でなかったため正確な病態把握でない可能性が残るが、右眼の視野異常の原因として網膜虚血は否定的と考えられ、後部虚血性視神経症をきたした可能性が考えられた。虚血性視神経症において、前部の場合には眼底検査で視神経乳頭に蒼白浮腫を認めるが後部の場合には発症当初全く眼底に異常所見がなく、瞳孔反応や視野検査や病歴などから後部虚血性視神経症を診断するとされている。Mosso らは、頸部内頸動脈、眼動脈、網膜中心動脈の血管攣縮に伴って網膜虚血を繰り返した 1 例で 70 ヶ月間に 3 回あった網膜虚血が頸部内頸動脈に加えて眼動脈と網膜中心動脈が閉塞した場合にのみ出現したと報告していた⁶⁾。その中で著者らは、頸部内頸動脈閉塞に加えて眼動脈と網膜中心動脈への血管攣縮の波及が網膜虚血の前提条件にあると考察し、血管攣縮が眼動脈や網膜中心動脈に波及する可能性を示唆していた。視神経の栄養血管には posterior ciliary artery、retinal artery、pial artery、superior hypophyseal artery (SHA)、前交通動脈、後交通動脈や前大脳動脈があげられ、posterior ciliary artery は視神経の前部を栄養する血管である。本症例において、ステントを留置した右側の眼に視野異常が出現したことから CAS の手技またはステント自体に伴う機械的刺激が関与し、内頸動脈の頸部に限らずに交感神経刺激に対する感受性が亢進した血管がドパミン塩酸塩により攣縮し、posterior ciliary artery を除く視神経の栄養血管が単一または複数で攣縮して後部虚血性視神経症に陥った可能性が考えられた。

これまでに特発性反復性内頸動脈血管攣縮に対する確立された治療法及び予防法はないとされている。発作時には星状神経節ブロック⁴⁾、塩酸パパペリン動注⁵⁾、ステロイド投与^{2,5)}が用いられ、予防治療にはカルシウム拮抗剤^{2-6,8,10-12)}、

抗血小板剤^{3,5,8,10)}、抗痙攣剤⁴⁾、ステロイド内服⁵⁾が用いられ、これらの治療が有効であったという報告を散見する。しかし、これらの薬物治療で血管攣縮の発作を完全には抑制できなかつた症例が存在し^{5,8,10,12)}、これまでに少数例ではあるが CAS が有効であった報告を認める^{10,12)}。本症例では、10 年間以上にわたり薬物治療では抑制できない発作が月 5-6 回の頻度で繰り返し起こり、経過中に脳梗塞を発症するなど重症化することがあったため、両側に CAS を施行した。

これまでに特発性反復性内頸動脈血管攣縮に対して CAS が行われた症例は 3 例であった^{10,12)}。3 例とも 40 代女性で、抗血栓薬やカルシウム拮抗剤など薬物治療に抵抗して血管攣縮を繰り返した症例であった。1 例では発作時に内頸動脈の高度狭窄部に対して経皮的血管形成術が行われ、後日 CAS が行われた。経皮的血管形成術において Jackal OTW 3.5×30mm (カネカメディクス、大阪)を用いて 1 気圧で狭窄部を容易に拡張しえたことから、Fujimoto らは攣縮時の血管収縮力が弱いことを推測していた¹⁰⁾。3 例とも self expandable stent が用いられ、1 例では 1 個 (Easy Wallstent RP 6×36mm (Boston Scientific Natick, MA, USA))、2 例では 2 個 (Precise 6×30mm & 9×40mm、Carotid Wallstent (Boston Scientific Natick, MA, USA)) が用いられた。1 例では ICA 頸部の近位側に 1 個ステントが留置されたが、ステント断端より遠位側で内頸動脈が症候性に血管攣縮を来したため、初回より 8 ヶ月後に CAS が再度行われた¹²⁾。3 例とも術後 2 年間で虚血発作は消失しており、特発性反復性内頸動脈血管攣縮に対する CAS が有効である可能性を示唆していた。

特発性反復性内頸動脈血管攣縮では、血管攣縮部位を覆うことができる十分に長いステントを用いる必要があり¹²⁾、本症例では 2 個の self expandable stent (Precise Pro RX 6×30mm、10×40mm)を用いて頻回に強い血管攣縮を来した部位を含めて頸部の遠位部より内頸動脈分岐部までをステントで覆った。

しかし、ステントデリバリーカテーテルチップ先端の形状が直線的で硬いために petrous segment までデリバリーカテーテルを誘導することが困難と考えられ、頸部遠位の屈曲部と petrous segment にステントを留置しなかった。今後、ステントで覆われていない部位に症候性血管攣縮が出現した場合には self expandable stent または冠動脈用ステントの留置を考慮する必要があり、慎重な経過観察を要すると考えられた。

また、本症例において CAS 後 6 ヶ月間に半球の虚血症状を認めないことから、内頸動脈の頸部の血管攣縮に起因する症状は CAS で解決できる可能性があると考えられた。しかし、血管攣縮が頸部に限局せず petrous segment にも起きていたことや、右 CAS 後に右眼に後部虚血性視神経症を来した可能性があったこと、CAS 後も頭痛や眼症状がまだあることから、特発性反復性内頸動脈血管攣縮では頸部内頸動脈に限らず錐体部やその他の血管にも攣縮が出現する可能性があり、CAS だけでは頸部内頸動脈以外の血管攣縮に伴う症状を完全には抑制できないと考えられた。今後、特発性反復性内頸動脈血管攣縮のさらなる原因の究明と治療・予防方法の確立が必要と考えられた。

結語

薬物治療に抵抗性であった特発性反復性内頸動脈血管攣縮に対して両側に頸動脈ステント留置術を行った1例を経験したので報告した。薬剤治療に抵抗性の特発性反復性内頸動脈血管攣縮に対して頸動脈ステント留置術は、発作頻度の減少や半球の虚血症状の予防において有用な治療法である可能性が考えられた。

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) Lieberman AN, Jonas S, Hass WK, et al: Bilateral cervical carotid and intracranial vasospasm causing cerebral ischemia in a migrainous patient: a case of 'diplegic migraine'. Headache. 1984; 24: 245-248.
- 2) Arning C, Schrattenholzer A, Lachenmayer L: Cervical carotid artery vasospasm causing cerebral ischemia: detection by immediate vascular ultrasonographic investigation. Stroke. 1998; 29: 1063-1066.
- 3) Kuzumoto Y, Mitsui Y, Ueda H, et al. 喫煙が誘因と考えられた血管攣縮性脳梗塞の1例. Brain and Nerve 2005; 57: 33-36. (in Japanese)
- 4) Yokoyama H, Yoneda M, Abe M et al: Internal carotid artery vasospasm syndrome: demonstration by neuroimaging. JNNP. 2006; 77: 888-889.
- 5) Janzarik WG, Ringled PA, Reinhard M, et al: Recurrent extracranial carotid artery vasospasms: report of 2 cases. Stroke 2006; 37: 2170-2173.
- 6) Mosso M, Jung HH, Baumgartner RW: Recurrent spontaneous vasospasm of cervical carotid, ophthalmic and retinal arteries causing repeated retinal infarcts: a case report. Cerebrovasc Dis. 2007; 24: 381-384.
- 7) Yoshimoto H, Matsuo S, Umemoto T, et al: Idiopathic carotid and coronary vasospasm: a new syndrome? J Neuroimaging. 2011; 21: 273-276.

8) Dembo Tomohisa, Tanahashi Norio: Recurring Extracranial Internal Carotid Artery Vasospasm Detected by Intravascular Ultrasound. *Internal Medicine* 2012; 51: 1249-1253.

9) Moeller S, Hilz MJ, Blinzler C, et al: Extracranial internal carotid artery vasospasm due to sympathetic dysfunction. *Neurology*. 2012; 5; 78: 1892-1894.

10) Fujimoto M, Itokawa H, Moriya M, et al. Treatment of idiopathic cervical internal carotid artery vasospasms with carotid artery stenting: a report of 2 cases. *JNET: Journal of Neuroendovascular Therapy* 2013; 7: 24-31. (in Japanese)

11) Kasahara I, Hattori H, Yoshikawa F, et al. Unilateral Extracranial Internal Carotid Artery Vasospasm during the Treatment for Coronary Vasospasm. *J Jpn Soc Int Med* 2014; 103: 1177-1179. (in Japanese)

12) Yoshimoto H, Asakuno K, Matsuo S, et al: Idiopathic carotid and coronary vasospasm: A case treated by carotid artery stenting. *Surg Neurol Int*. 2014; 30; 5: 461-464.

figure 1MRI demonstrates high-grade stenosis of the right internal carotid artery (ICA), and reveals the absence of intramural hematoma of the right ICA.

figure 2 MRA demonstrates high-grade stenosis of the right ICA in the cervical segment at onset of right cerebral infarction.

figure 3 Diffusion weighted MRI shows the fresh infarctions in the right cerebral hemisphere (arrowhead).

figure 4 The figure demonstrates MRA at 18 days after the right cerebral infarctions. The vasospasms at the right ICA got better than at onset (arrow), but the severe vasospasm occurred in the cervical segment of the left ICA (double-arrow).

figure 5 The figure shows the vasospasm in the petrous segment of the left ICA.

figure 6

Digital subtraction angiography (DSA) of right ICA shows no stenosis of the ICA before CAS. The first stent could not be placed on the petrous segment of the ICA (arrow). The ICA just under the petrous segment could not be covered with a stent.

Table 1 Comparison with other reports

Abbreviations

CAS = carotid artery stenting; Ca = Calcium; Mg = Magnesium;

PSL = Predonisolone

Source, year	Age/gender	Onset	Frequency	Duration	Clinical manifestation	Treatment
Lieberman (1984) ¹⁾	39, F	39				
Arning (1998) ²⁾	32, F	32	1/1-2M	18hr-3D	visual impairment, hemiparesis, aphasia, headache	Ca antagonist, PSL
Kuzumoto (2005) ³⁾	31, M	31	1-2/Y		amaurosis fugax, hemiparesis	Ca antagonist, antiplatelet agent
Yokoyama (2006) ⁴⁾	35, M	20	1/M	3-7D	visual blurring, hemiparesis, headache	Ca antagonist, antiplatelet agent, anticonvulsant, antidepressant, β antagonist
Janzarik (2006) ⁵⁾	30, M	30	1-2/Y	4D	amaurosis fugax, hemiparesis	Ca antagonist, antiplatelet agent
	48, F	48		2D	depressive mood, memory difficulties	Ca antagonist, PSL, Mg
Mosso (2007) ⁶⁾	24, F		2/Y	4D	amaurosis fugax	Ca antagonist, PTA
Yoshimoto (2011) ⁷⁾	42, F	39			amaurosis fugax, hemiparesis	
Dembo (2012) ⁸⁾	24, F	24	6/8M		visual impairment, hemiparesis, sensory impairment, aphasia, headache	Ca antagonist, antiplatelet agent, β antagonist
Moeller (2012) ⁹⁾	25, M	12		2-3hr	amaurosis fugax, hemiparesis	anticoagulant agent, α 1 antagonist
Fujimoto (2013) ¹⁰⁾	47, F	46	1/3-11M	2W	dysarthria	Ca antagonist, PTA, CAS
	46, F	42	1-2/M		amaurosis fugax, hemiparesis, aphasia	Ca antagonist, antiplatelet agent, CAS
Kasahara (2014) ¹¹⁾	42, F				hemiparesis, aphasia, agraphia	Ca antagonist
Yoshimoto (2014) ¹²⁾	40, F	29		2D	amaurosis fugax, hemiparesis, aphasia	Ca antagonist, anticoagulant agent, CAS
Present case	40, M	10's	2-24/M	12hr-7D	amaurosis fugax, hemiparesis, aphasia, headache	Ca antagonist, antiplatelet agent, anticonvulsant, PSL, CAS

Abbreviations

CAS = carotid artery stenting; Ca = Calcium; Mg = Magnesium;

PSL = Prednisolone

Fig.1

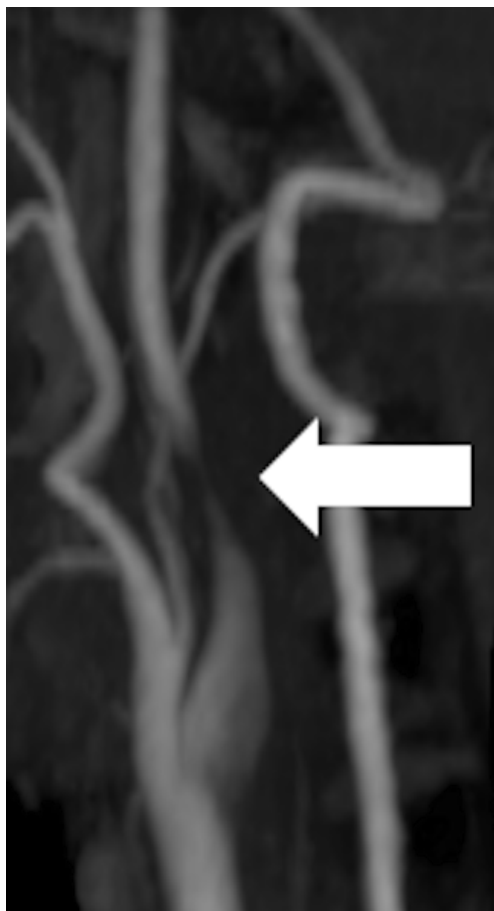


Fig.2



Fig.3

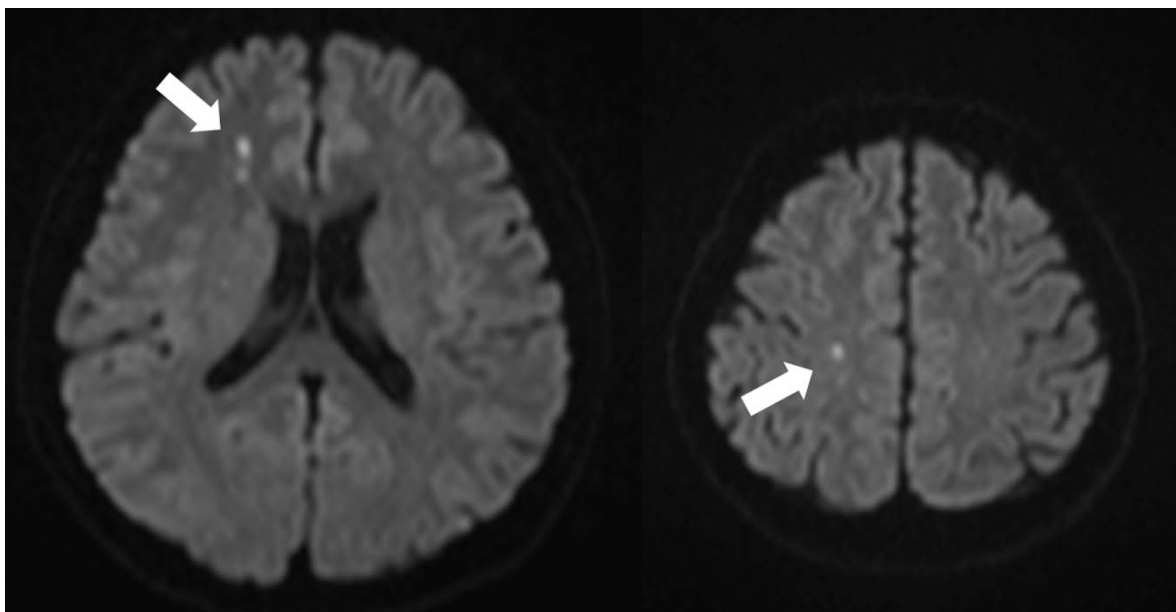


Fig.4

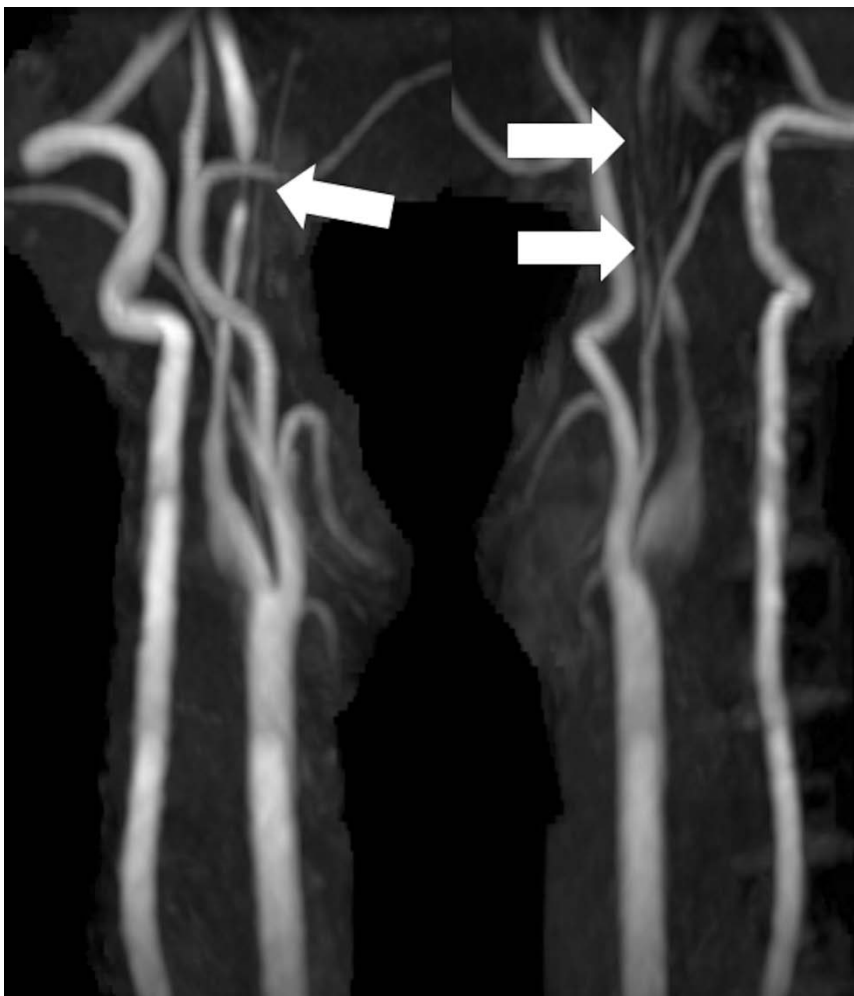


Fig.5



Fig.6

