

症例報告

脳動脈瘤塞栓術及び頭蓋外ステント留置後に脳症を呈した 1 例

大分県厚生連鶴見病院放射線科 相良佳子 大賀正俊

脳神経外科 加賀明彦 亀淵洋助

大分大学医学部放射線科 清末一路

新別府病院放射線科 岡原美香

連絡著者

大分県厚生連鶴見病院放射線科 相良佳子

大分県別府市大字鶴見 4 3 3 3 番地 電話 0977 23 7111

ysagara@oita-u.ac.jp

キーワード

金属アレルギー 脳症 合併症 経皮的血管形成術 頭蓋外ステント

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。」

要旨

目的：未破裂脳底動脈瘤コイル塞栓および椎骨動脈狭窄に対してステント留置を行い、脳症を呈した 1 例を報告する。

症例：69 歳女性。未破裂脳底動脈瘤に対してコイル塞栓を行った際に、左椎骨動脈狭窄に対してバルーン拡張型ステントを留置し、合併症なく終了した。退院 2 週間より食欲低下・ふらつきを生じ、MRI で左椎骨動脈灌流領域に多発する FLAIR 高信号域と結節状の造影効果が認められた。金属アレルギーや異物肉芽腫などが疑われ、ステロイドパルス療法を行い改善した。

結論：コイルやステント留置により異物肉芽腫や金属アレルギーによる脳症を生じることがある。十分な問診や説明を行い、疑わしい場合には手術法の再検討が必要と思われる。

緒言

コイル塞栓術の合併症として、時に脳症を生じることがあり、原因として様々な要因が推察されている。今回我々は、未破裂脳底動脈瘤コイル塞栓術の際に、頭蓋外椎骨動脈狭窄に対してステント留置を行い、術後遅発性に脳実質内に多発する異常信号域を生じた 1 例を経験したので報告する。金属アレルギーを含め種々の原因が可能性として推察されたので文献とともに考察する。

症例提示：(Fig. 1-6)

症例は 69 歳女性で高血圧症にて通院中であった。くも膜下出血 (Hunt and Kosnik grade 3) で発症した、右後下小脳動脈瘤 (径 3.5×3.7×5.0mm) に対して全身麻酔下にコイル塞栓術を施行し、コイル 2 個にて塞栓した (Figure 1)。周術期合併症なく、第 20 日に独歩自宅退院となった。8 カ月後に未破裂脳底動脈瘤に対してコイル塞栓を行うこととした。前回治療時に両側椎骨動脈の起始部に約 50-60% の狭窄が確認されており、アクセスルートとして使用する左椎骨動脈狭窄に対して、併せて経皮的血管形成を計画した。まず脳底動脈瘤に対してステントアシストで瘤内コイル塞栓 (コイル 8 個 /60cm/ 体積塞栓率 35.4%) を行い (Figure 2)、左椎骨動脈にバルーン拡張型ステントを留置し、良好な拡張が得られ (Figure 3)、術中合併症なく終了した。

使用システム：(脳底動脈瘤) 4Fr. FUBUKI guiding sheath (ASAHI INTECC, Aichi, Japan)、Headway 17 (MicroVention, Terumo, Tustin, CA, USA)、Excelsior SL-10 (Stryker, Kalamazoo,

MI, USA)、CHIKAI 14 (ASAHI INTECC)、LVIS Jr (MicroVention) 3.5mm/18mm、Target XL 360soft (Stryker) 5mm/15cm, 360 soft 4mm/8cm, 3.5mm/10cm, ultra3.5mm/8cm, 3.0mm/6cm, Nano 3.0mm/6cm, Axiom PRIME (Covidien, Irvine, CA, USA) 2.5mm/4cm, ED COIL ExtraSoft (Kaneka Medix, Osaka, Japan) 2.0mm/3cm

(左椎骨動脈狭窄) GuardWire (Medtronic, Minneapolis, MN, USA)での protection 下に Express SD (Boston Scientific, Natick MA, USA) 4mm/15mmL を 8atm (nominal 10atm)にて展開した。

退院 2 週間後頃より、食欲低下・ふらつきがあり、喘息症状が出現した。MRIにて延髄左側、両側小脳半球、後頭葉などに多発して FLAIR で斑状の高信号域が出現し (Figure 4)、Gd 造影では結節状の増強効果が認められた (Figure 5)。両側後大脳動脈領域のみならず、左椎骨動脈灌流領域を含めた多発する病変であり、左椎骨動脈に留置したステント或いは手技中に使用した器材などからの異物肉芽腫性反応、アレルギーや造影剤脳症などの可能性が挙げられた。髄液中の細胞数および蛋白の軽度増加があったが、培養は陰性であった。また採血では軽度白血球数増加、IgE 563U/mL と増加がみられたが炎症反応の上昇はなかった。問診をし直すと、以前に時計の金属ベルトで接触性皮膚炎を生じた既往が判明し、金属アレルギーに伴う脳症も可能性の一つとして考えられた。ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 1000mg3 日間) で、症状が軽減し、引き続き後療法 (プレドニゾン 30mg/日から漸減) を行った。ステロイド治療開始から 3 ヶ月半で MRI 上、病変はほぼ消失し (Figure

6)、現在外来にて引き続き経過観察中である。

考察

近年脳動脈瘤に対するコイル塞栓術が普及するに従って、コイル塞栓後の脳内多発増強病変の報告が散見され、その原因の考察として血管炎や造影剤脳症、bioactive coilやカテーテルから剥離した親水コーティングの医原性塞栓による異物肉芽腫、コイルに関連した遅発性の金属アレルギーなどが挙げられている¹⁻⁹⁾。また無症候性ながら金属塞栓が疑われる報告もある¹⁰⁾。

特に親水コーティング素材の医原性塞栓による異物肉芽腫については病理組織検査にて肉芽腫が特定された報告があり、Shapiroらはその異物がカテーテルの polyvinylpyrrolidone (PVP)コーティングであったとしている⁷⁾。

本症例では両側後大脳動脈領域のみならず、左椎骨動脈灌流領域を含めた多発する病変であり、左頭蓋外椎骨動脈に留置したステントもしくは左椎骨動脈に留置して使用したデバイスを原因として、金属イオンの溶出や剥離した異物による塞栓、異物肉芽腫性反応、アレルギーや造影剤脳症などが可能性として挙げられる。ただし、初回の破裂瘤の治療後やその後の血管造影検査時には異常なく、造影剤脳症の可能性は低いと思われる。またコイルに起因したプラチナアレルギーに関しても、初回破裂瘤の治療後には脳症を生じておらず、また病変の分布がコイル留置された領域と合致しない。親水コーティング素材の剥離塞栓に関しては、コアキシャルカテーテルシステム間の内腔差が狭いことや複数本のインナーカテーテルを使

用することでカテーテル間での摩擦を生じることなどが原因として挙げられ⁷⁾、FDAが注意喚起を促している。Oh SWらは **benchtop analysis** として、コイル挿入時のマイクロカテーテルの屈曲、繰り返すコイルの挿入・抜去などでカテーテルの内部コーティングの剥離が生じたと報告している¹¹⁾。本症例の塞栓術時に我々が用いたガイディングカテーテル、マイクロカテーテルやガイドワイヤーにいずれも添付文書上、親水性コーティングがなされているとの記載があり、ガイディングカテーテル、ガイドワイヤー、マイクロカテーテル (Headway 17) は 1 回目および 2 回目の治療で共通したものを使用している。2 回目の治療では 2 本目のマイクロカテーテルとして **Excelsior SL-10** を追加した点、**Express SD** と **GuardWire** の使用およびコイルの種類に差異がある。2 回目の治療ではガイディングカテーテル内に 2 本のマイクロカテーテルを用いて手技を行っているが、手技中にカテーテル干渉やコイルのアンラベルなどのトラブルは生じていない。術中にデバイスの損傷を疑う事象はなく、直後の MRI でも異物を疑うような磁化率変化は認められなかった。マイクロカテーテル内壁からの親水コーティングの剥離であれば、脳底動脈瘤の近傍でのステント留置、カテーテル操作やコイルの挿入により後大脳動脈領域に病変が分布することが予想される。しかしながら、ガイディングカテーテルは椎骨動脈に留置しており、ガイディングカテーテルやガイドワイヤーからの剥離塞栓が椎骨動脈灌流領域に散布した可能性は否定できない。

今回は速やかにステロイドパルス治療を開始しており、パッチテストによるアレルギー反応の有無は確認していないため、確定診断

に至らないが、治療後 3 週間ほどで症状が顕在化しており、異物や金属などに対する遅発性 IV 型アレルギーが原因のひとつとして考えられる。

腎動脈狭窄や冠動脈狭窄に対するステント留置において、再狭窄と金属アレルギーとの関連が報告されており¹²⁾、アレルギー反応と急性冠症候群が同時に発生する Kounis 症候群の III 型は冠動脈ステント内に塞栓が生じるもので、ステントに対する生体のアレルギー反応が主病態であるとされる¹³⁾。また卵円孔開存に対して経皮的閉鎖術で留置した閉鎖栓（ニチノール性のワイヤー）にアレルギー反応を生じたとする報告がある¹⁴⁻¹⁶⁾。

頭蓋外椎骨動脈や鎖骨下動脈ステント留置の合併症として頭蓋内病変を生じたという報告は検索しえなかったが、頭蓋内動脈瘤に対するコイル塞栓術においては、ニッケルアレルギーと思われる多発脳病変を生じたとする症例が 4 例報告されており¹⁷⁻¹⁹⁾、うち 3 例がステントアシストによる塞栓術であった。2 例ではパッチテストを行い、ニッケルによるアレルギー反応が確認されている。Park らは未破裂脳動脈瘤に対するステント併用（Enterprise VRD (Codman, Miami, FL, USA)）コイル塞栓術 18 日後、および 21 日後に多発白質病変を生じた 2 例を報告しており、うち 1 例ではプラチナを含めたパッチテストを行い、ニッケルのみが陽性であった¹⁷⁾。本例では患者が以前かぶれた金属ベルトの組成を確認することは出来ないが、一般的には金属の中でニッケルがアレルゲンとなる頻度が高く、一般集団の 7-15% の頻度で、16.2% の接触性皮膚炎の患者がニッケル過敏を呈すると云われている。溶出した金属イオンが蛋

白と結合しアレルギーとなるが、血清中のニッケルイオンは IL-18、細胞接着分子や単球などを活性化させることで周囲組織の炎症反応を促進する¹⁷⁾。冠動脈ステントや本症例で椎骨動脈に留置した Express SD 等の腎動脈拡張用ステントや末梢血管用ステントなどで使用される 316L ステンレススティールにはおよそ 12% のニッケルが含有される。また今回瘤内コイル塞栓時にステントアシストに用いた LVIS Jr などの頭蓋内ステントを構成するニチノールはニッケル 55% とチタニウム 45% の合金である。以上より金属アレルギーを有する患者にニッケル含有デバイスを使用した場合に、アレルギーによる炎症反応を生じる可能性は否定できないものと推察した。ニチノール含有デバイスの挿入術後に血清中のニッケルイオンレベルを測定した報告では術後 24 時間後から上昇し、1 ヶ月でピークとなり、12 ヶ月後に基準値に戻るとする報告があり¹⁶⁾、本例やその他のニッケルアレルギーによる脳症の時間経過とは合致する結果と思われる。

2000 年の Lancet に、ステンレス製冠動脈ステントから溶出するニッケルやモリブデンに対する金属アレルギーを原因として再狭窄が増強される恐れがあると報告されたことにより¹²⁾、薬事法に基づく記載事項の改訂指示が出され、各種ステントの添付文書には「含有金属が溶出することにより金属アレルギーを惹起するおそれがあること、金属アレルギーの患者については、ステント治療を実施することの妥当性についての再検討が必要である」と記載された。頭蓋内脳動脈瘤塞栓用ステントや動脈硬化症用ステントに対するアレルギーの影響は、必ずしも冠動脈ステントと同じデータに基づく評

価はできないが²⁰⁾、術前にはいずれの場合も十分な問診が必要と思われる。本症例では残念ながら脳症を惹起した原因を特定し得ておらず、種々の原因が挙げられるが、可能性の一つとして金属アレルギーが含まれる。術前に金属アレルギーが判明した場合は、治療適応についての検証あるいはパッチテストなどを行い、副作用軽減のための前処置や周術期管理を行うなど対処すべきであったと思われる。また異物肉芽腫を生じる可能性があることも術前に合併症として十分に説明しておく必要があり、カテーテルからの剥離を生じないようにカテーテル選択や操作に留意する必要がある。

結語 コイルやステント留置により異物肉芽腫や金属アレルギーによる脳症を生じる可能性があり、十分な問診や説明を行い、疑わしい場合には手術法の再検討が必要と思われる。

利益相反開示

筆頭著者および共著者全員が利益相反はない。

参考文献：

1. Dues-Silva L, Lum C, De Meulemeester C, et al. Severe aggressive Acute Disseminated Encephalomyelitis-Like Reaction After Aneurysm Coiling. *Neurosurgery* 2010; 66: 222-223
2. Uchiyama Y, Abe T, Hirohata M, et al. Blood brain-barrier disruption of nonionic iodinated contrast medium following coil embolization of a ruptured intracerebral aneurysm. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:1783-1786
3. Mutoh T, Ishikawa T, Sawada M, et al. Cerebral Complications Induced by Neurotoxicity of Nonionic Contrast Medium after Embolization of Unruptured Cerebral Aneurysm Report of 2 Cases. *No Shinkei Geka*; 2010;38:163-170
4. Skolarus LE, Gemmete JJ, Braley T, et al. Abnormal white matter changes after cerebral aneurysm treatment with polyglycolic-poly-lactic acid coils. *World Neurosurg* 2010;74:640-644.
5. Mehta RI, Mehta RI, Solis OE, et al. Hydrophilic polymer emboli: an under-recognized iatrogenic cause of ischemia and infarct. *Mod Pathol* 2010;23:921-930
6. Cruz JP, Marotta T, O'Kelly C, et al: Enhancing brain lesions after endovascular treatment of aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35: 1954-1958.
7. Shapiro M, Ollenschleger MD, Baccin C, et al: Foreign Body Emboli following Cerebrovascular Interventions: Clinical,

Radiographic, and Histopathologic Features. AJNR Am J Neuroradiol 2015; 36:2121-2126

8. Mehta RI, Mehta RI. Polymer-induced central nervous system complications following vascular procedures: spectrum of iatrogenic injuries and review of outcomes. Hum Pathol. 2016;53:178-190.

9. Okawara M, Son J, Yamaguchi H, et al. A case of multiple enhancing lesions after coil embolization: the association with hydrophilic polymer emboli. NKC 2016; 1:37-43

10. Yasuda R, Maeda M, Umino M, et al. Suspected Metallic Embolism following Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol. 2016;37:1696-1699.

11. Oh SW, Shin NY, Lee HJ, et al. Delayed enhancing lesions after coil embolization of aneurysms: clinical experience and benchtop analyses. J Neurointerv Surg. 2017;9:1243-1247.

12. Köster R, Vieluf D, Kiehn M, et al. Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis. Lancet. 2000;356:1895-1897.

13. Almpanis GC, Tsigkas GG, Koutsojannis C, et al. Nickel allergy, Kounis syndrome and intracardiac metal devices. Int J Cardiol 2010;145:364-365

14. Fukahara K, Minami K, Reiss N, et al. Systemic allergic reaction to the percutaneous patent foramen ovale occluder. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;125:213-214.

15. Dasika UK, Kanter KR, Vincent R. Nickel allergy to the percutaneous patent foramen ovale occluder and subsequent systemic nickel allergy. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003;126:2112.

16. Ries MW, Kampmann C, Rupprecht HJ, et al. Nickel release after implantation of the Amplatzer occluder. Am Heart J 2003;145:737-741

17: Park HS, Nakagawa I, Yokoyama S, et al. Nickel-associated delayed multiple white matter lesions after stent-assisted coil embolization of intracranial unruptured aneurysm. BMJ Case Rep. 2017 Feb 20;2017.

18. Ulus S, Yakupoğlu A, Kararslan E, et al. Reversible intracranial parenchymal changes in MRI after MCA aneurysm treatment with stent-assisted coiling technique; possible nickel allergy. Neuroradiology. 2012;54:897-899.

19. Lobotesis K, Mahady K, Ganesalingam J et al. Coiling-associated delayed cerebral hypersensitivity: is nickel the link? Neurology 2015; 84:97-99.

20. Jeswani S, Alexander MJ. Nickel allergy: a reason for concern? J Neurointervent Surg 2011; 3:2-4

図表の説明

Figure 1

a) コイル塞栓後回転 DSA 3D 再構成像 b) 右椎骨動脈造影 破裂右後下小脳動脈瘤（矢印）に対してコイル留置後。未破裂脳底動脈瘤を認める。

Figure 2

a) 術中椎骨動脈造影 b) コイル塞栓後回転右椎骨動脈撮影 VR 再構成像 脳底動脈瘤に対してステント(矢印)アシストで瘤内コイル塞栓術施行後。

Figure 3

a) 左鎖骨下動脈造影にて左椎骨動脈起始部に約 50% 程度狭窄を認める。b) 左椎骨動脈遠位に GuardWire (Medtronic) を留置して distal protection を行い、c) 狭窄部に Express SD (Boston Scientific) 4mm/15mmL を 8atm (nominal 10atm) にて展開し、良好な拡張が得られている。

Figure 4

a-c) 第 2 回治療 1 ヶ月後の MRI FLAIR 像 脳幹、左小脳半球、両側後頭葉に多発して異常高信号域を認める。

Figure 5.

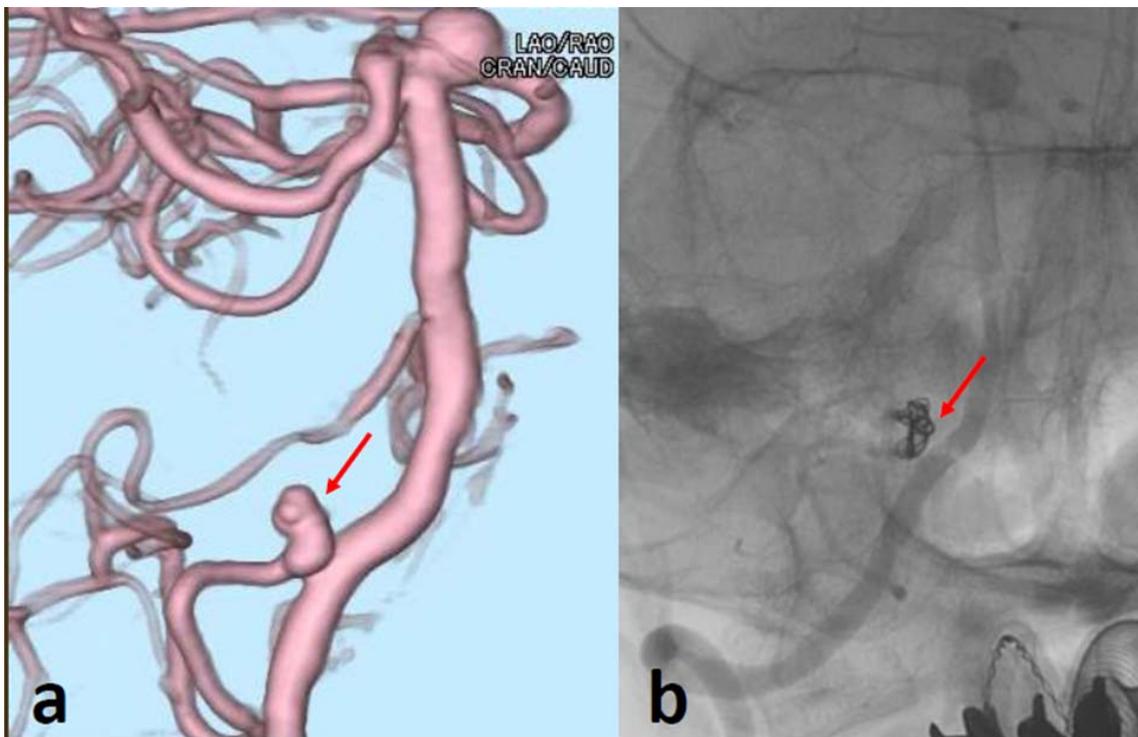
a-c) 第 2 回治療 1 ヶ月後の MRI Gd 造影 T1WI 像 脳幹、左小脳半球、両側後頭葉の FLAIR 像高信号域を認めた部位に一致して Gd 増強効果がみられる。

Figure 6

頭部 MRI FLAIR 像の経時的変化

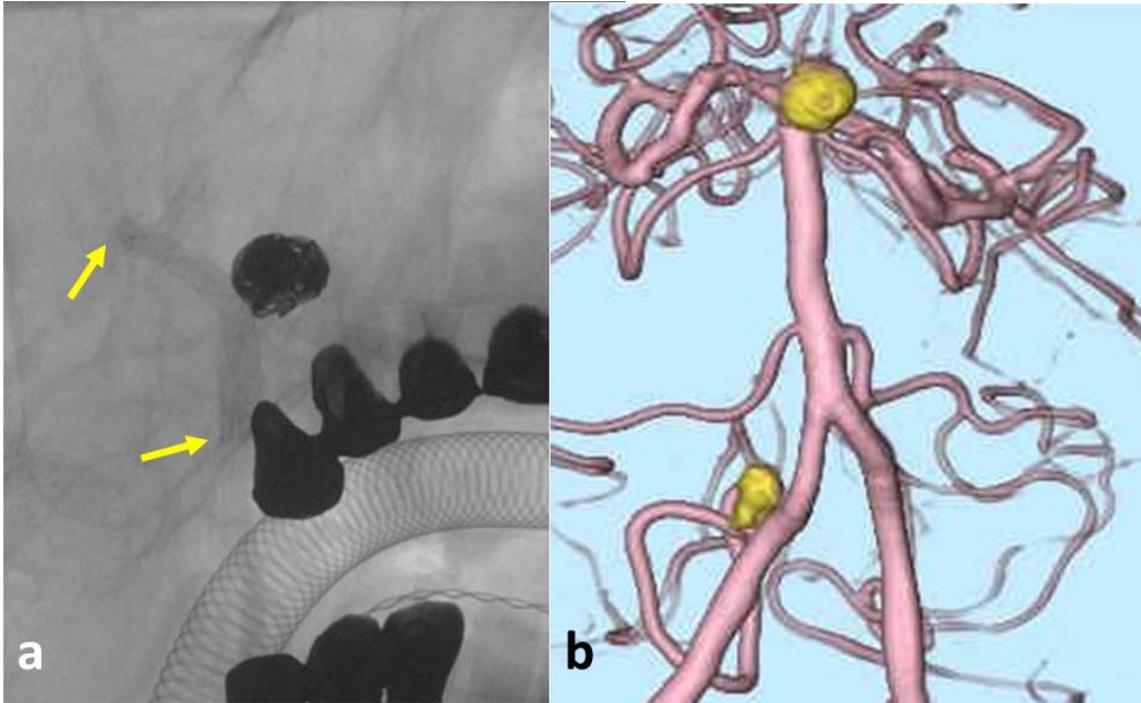
a) 1 ヶ月後 b) 2 ヶ月半後 c) 4 ヶ月後 ステロイド治療により異常信号域はほぼ消失した。

Figure 1



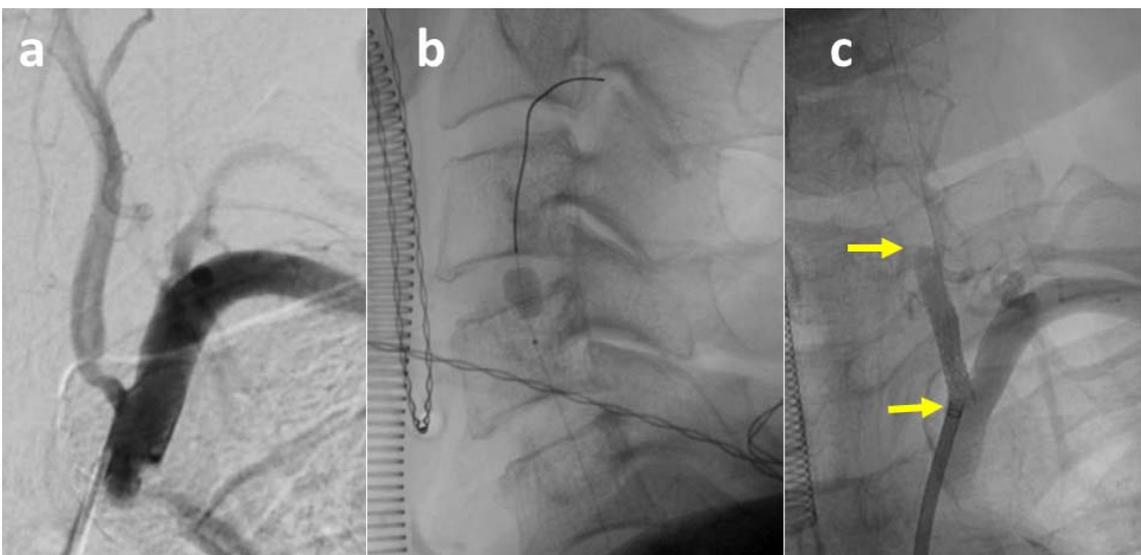
a) コイル塞栓後回転 DSA 3 D 再構成像 b) 右椎骨動脈造影 破裂
右後下小脳動脈瘤（矢印）に対してコイル留置後。未破裂脳底動脈
瘤を認める。

Figure 2



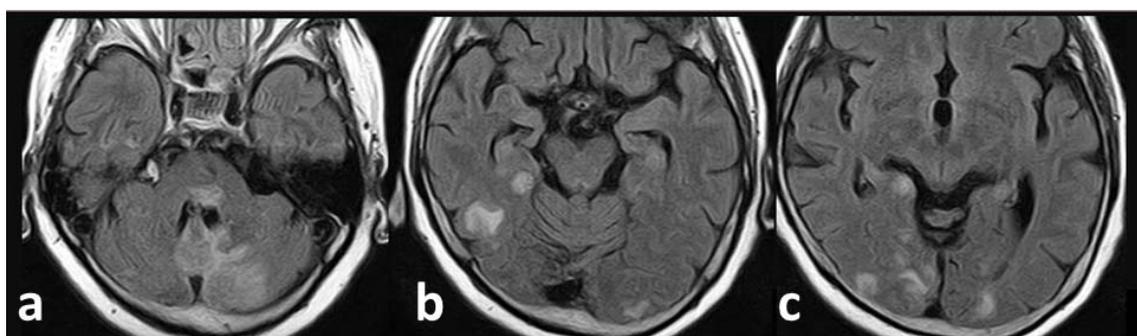
a)術中椎骨動脈造影 b)コイル塞栓後回転右椎骨動脈撮影 VR再構成
成 像 脳底動脈瘤に対してステント(矢印)アシストで瘤内コイル塞栓術施行後。

Figure 3



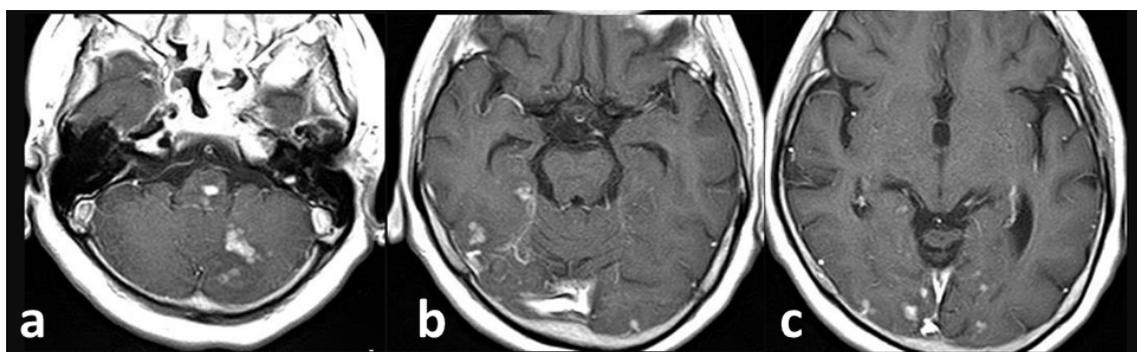
a) 左鎖骨下動脈造影にて左椎骨動脈起始部に約 50%程度狭窄を認める。b)左椎骨動脈遠位に GuardWire(Medtronic)を留置して distal protection を行い、c)狭窄部に Express SD (Boston Scientific) 4mm/15mmL を 8atm (nominal 10atm)にて展開し、良好な拡張が得られている。

Figure 4



a-c)第 2 回治療 1 ヶ月後の MRI FLAIR 像 脳幹、左小脳半球、両側後頭葉に多発して異常高信号域を認める。

Figure 5.

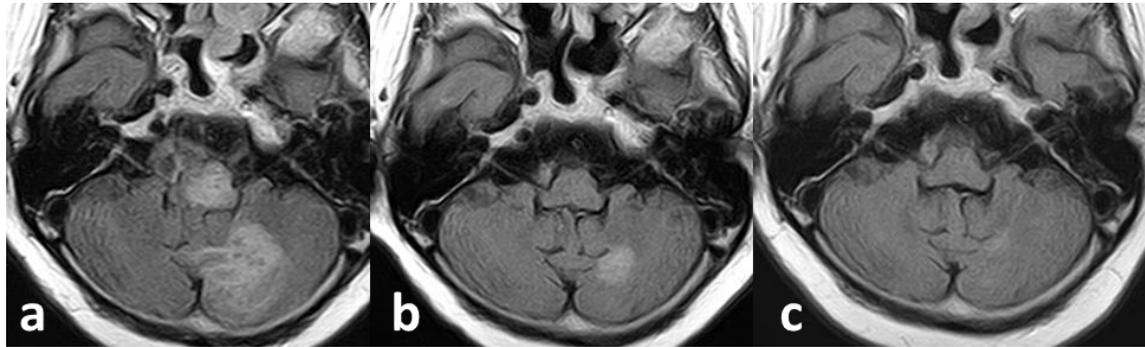


a-c)第 2 回治療 1 ヶ月後の MRI Gd 造影 T1WI 像

脳幹、左小脳半球、両側後頭葉の FLAIR 像高信号域を認めた部位に

一致して Gd 増強効果がみられる。

Figure 6



頭部 MRI FLAIR 像の経時的変化

a) 1 ヶ月後 b) 2 ヶ月半後 c) 4 ヶ月後 ステロイド治療により異常信号域はほぼ消失した。