

〈脳神経外科速報 vol.34 no.1 e20243401d, 2024〉

B型肝炎ウイルス関連血管炎の影響が疑われた右頸部内頸動脈狭窄症に起因した脳梗塞の1例

三宅諒汰¹⁾，高崎盛生¹⁾，中島英樹¹⁾，本郷卓¹⁾，藤本康裕¹⁾，酒井遼介²⁾，藤田昌昭³⁾

1) 関西電力病院脳神経外科 〒553-0003 大阪府大阪市福島区福島 2-1-7

2) 関西電力病院脳神経内科

3) 関西電力病院リウマチ・膠原病内科

Key Slide

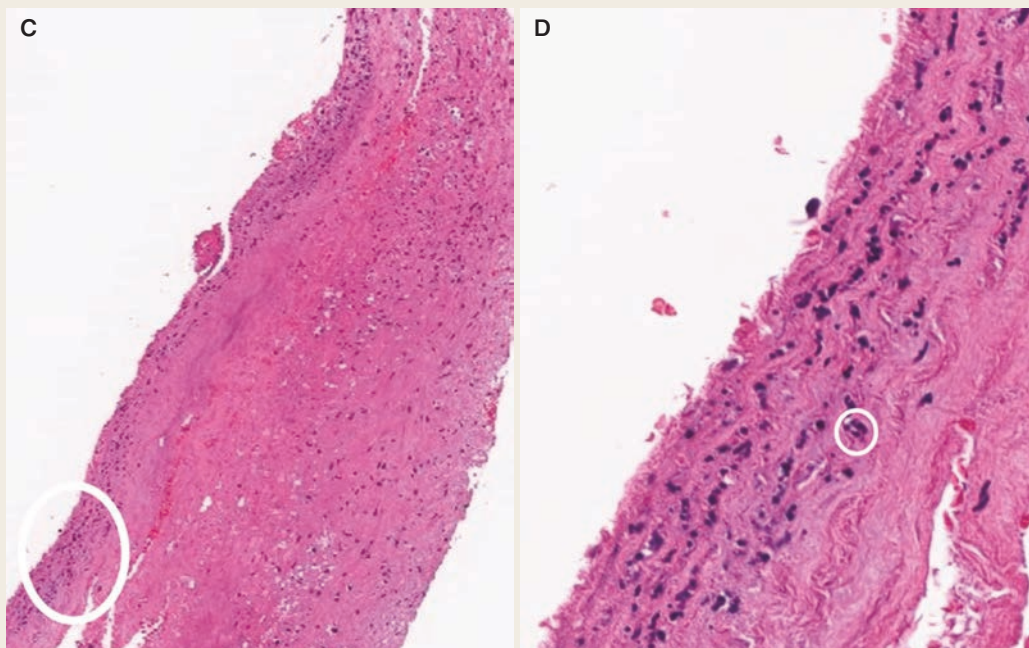


Fig. 2

C: HE staining (magnified at $\times 100$) reveals that inflammatory cells invade just below the endothelial (circle).

D: HE staining (magnified at $\times 400$) reveals that neutrophils invade just below the endothelial (circle).

(HE: hematoxylin and eosin)

Cerebral infarction due to right cervical internal carotid artery stenosis suspected association with hepatitis B virus-associated vasculitis: a case report

Ryota MIYAKE¹⁾, Morio TAKASAKI¹⁾, Hideki NAKAJIMA¹⁾, Taku HONGO¹⁾,
Yasuhiro FUJIMOTO¹⁾, Ryosuke SAKAI²⁾, Masaaki FUJITA³⁾

1) Department of Neurosurgery, Kansai Electric Power Hospital

2) Department of Neurology, Kansai Electric Power Hospital

3) Department of clinical Immunology and Rheumatology, Kansai Electric Power Hospital

The cause of cervical internal carotid artery (ICA) stenosis is generally plaque formation due to atherosclerosis, and vasculitis rarely results in the formation of lesions. We report an extremely rare case of cerebral infarction due to right cervical ICA stenosis associated with hepatitis B virus (HBV)-associated vasculitis. A 45-year-old man with hepatitis B presented with sudden onset of left hemiparesis. Recombinant tissue plasminogen activator administration achieved successful recanalization of the occluded right middle cerebral artery. Digital subtraction angiography revealed moderate stenosis at the origin of the right ICA. Ultrasonography performed on the 6th day of admission showed an improvement in the degree of stenosis, and we suspected the presence of a thrombotic lesion. We performed urgent carotid endarterectomy for the prevention of re-embolization. The patient's postoperative course

was uneventful. We suspected ICA stenosis due to the vasculitis based on intraoperative findings and pathological examinations. Various autoantibodies were negative, and the patient was diagnosed with ICA stenosis associated with HBV-associated vasculitis. Entecavir was introduced as an anti-HBV drug, and re-stenosis has not been observed for over one year after the operation. Vasculitis should be considered in the etiology of ICA stenosis.

Key Words : cervical internal carotid artery stenosis, hepatitis B virus-associated vasculitis, cerebral infarction

(Received February 27, 2023; Accepted June 13, 2023)

Correspondence to Ryota MIYAKE, M.D.,

Department of Neurosurgery, Kansai Electric Power Hospital,
2-1-7 Fukushima, Fukusima-ku, Osaka-shi, Osaka, 553-0003, Japan

E-mail: miyake.ryota [at] d3.kepco.co.jp

I. 緒言

頸部内頸動脈狭窄症は動脈硬化に伴うプラーク形成が原因となることが多いが、巨細胞性動脈炎など自己免疫疾患に起因して同病変を来すこともある¹⁾。

今回我々は、HBV 関連血管炎の影響が疑われた右頸部内頸動脈狭窄症に起因した脳梗塞という極めて稀な 1 例を経験したので報告する。

II. 症例呈示

患者：45 歳，男性。

主訴：左片麻痺，喋りにくい。

既往歴：脂質異常症，B 型肝炎（20 歳時に急性肝炎で入院歴あり）。

家族歴：父 脂質異常症。

内服薬：ピタバスタチン 2 mg。

アレルギー：なし。

生活歴：機会飲酒，喫煙 20 本 / 日（20 ～ 35 歳）。

現病歴：入院日 14 時 30 分に突然の左片麻痺と喋りにくさを発症し，15 時 50 分に救急搬送された。

入院時現症：血圧 167/109 mmHg，脈拍 93/分（整），体温 36.6℃，SpO₂ 99%（室内気），意識レベルは JCS I -1，右共同偏視，左口角下垂，構音障害，左片麻痺（上肢 MMT 2 / 5，下肢 MMT 3 / 5），左上下肢感覚障害（触覚低下）を認め，National Institutes of Health Stroke Scale（NIHSS）12 点であった。

入院時画像所見：頭部単純 MRI では拡散強調像で右前頭葉および頭頂葉に高信号域を認め，MRA では右中大脳動脈 M2 以遠の描出が消失していた（Fig. 1A, B）。

入院時血液検査（正常値）：白血球数 5,800/ μ L（3,500 ～ 9,000/ μ L），赤血球数 508×10^4 / μ L（ $427 \sim 570 \times 10^4$ / μ L），ヘモグロビン 15.8 g/dL（13.5 ～ 17.6 g/dL），ヘマトクリット 45.7%（39.8 ～ 51.8%），血小板数 29.2×10^4 / μ L（13 ～ 37×10^4 / μ L），HbA1c 5.4%（4.6 ～ 6.2%），AST 25 IU/L（13 ～ 33 IU/L），ALT 34 IU/L（6 ～ 42 IU/L），LDH 106 IU/L（119 ～ 229 IU/L）， γ -GTP 20 IU/L（10 ～ 50 IU/L），中性脂肪 130 mg/dL（50 ～ 150 mg/dL），HDL コレステロール 66 mg/dL（35 ～ 75 mg/dL），LDL コレステロール 149 mg/dL（70 ～ 140 mg/dL），CRP 0.01 mg/dL（0 ～ 0.3 mg/dL），PT 11.3 秒（10 ～ 12 秒），APTT 21.4 秒（24.0 ～ 34.0 秒），D-dimer 0.1 μ g/mL（0 ～ 1.0 mg/dL）。

入院後経過：rt-PA 投与禁忌項目はなく，超急性期脳梗塞として rt-PA 静注療法を

施行した。rt-PA 静注後に行った脳血管撮影では、右 M2 の再開通を認め (Fig. 1C)、右内頸動脈 (internal carotid artery : ICA) 起始部に中等度狭窄が認められた (Fig. 1D)。脳梗塞の機序として、同部位からの塞栓を疑ったが、NIHSS 6 点まで徴候改善を認めており、追加の血管内治療は施行しなかった。

rt-PA 静注 24 時間後より、アルガトロバンの持続点滴およびアスピリン 100 mg 内服による内科的治療を継続した。第 2 病日に施行した頸動脈エコーでは、脳血管撮影時と同様の狭窄病変を認めたが、第 6 病日の頸動脈エコーでは NASCET 28% へ狭窄度が改善していた (Fig. 1E)。この経過から、右内頸動脈起始部は通常の動脈硬化性のプラーク病変ではなく、同部位の血栓形成を疑った。内科的治療によって狭窄度の改善は認められたが、狭窄病変は残存しており、再塞栓予防のために緊急で頸動脈血栓摘出術を施行した。なお、脳梗塞の病型診断についてであるが、入院後にホルター心電図/経胸壁心エコー/下肢静脈エコーによる精査を行った。ホルター心電図で心房細動の検出はなく、経胸壁心エコーにおいて塞栓源となり得る明らかな心内異常構造物は指摘できなかつたため、心原性塞栓の可能性は低いと考えた。また、経胸壁心エコーの可視範囲内において可動性のある大動脈プラークも指摘できなかつた。経食道心エコーは施行していないが、下肢静脈エコーで明らかな血栓は指摘できず、奇異性塞栓の可能性も低いと判断した。

術中所見では、右内頸動脈起始部の内膜に赤色のゼリー状の血栓付着を認めた (Fig. 2A)。血栓付着部位の内膜は肥厚しているのみで潰瘍やびらんはなく、その他の部位の内膜は正常構造を保っていた (Fig. 2B)。血栓を内膜とともに摘出し、病理へ提出した。術後経過良好で、画像上も病変部の狭窄は消失した。病理検査では、フィブリンおよび赤血球から成る血栓の付着部位の内皮直下に炎症性細胞の浸潤を認め (Fig. 2C)、通常の動脈硬化に伴うプラーク病変では見られない好中球の浸潤も認められた (Fig. 2D)。内弾性板はほぼ全周性に消失しており、内膜のみならず中膜内にも炎症性細胞が浸潤していた。内膜障害が主となる動脈硬化性病変とは異なる所見であり、動脈炎を背景とした組織障害を疑う所見であった。

入院後血液検査 (正常値) : IgA 201 mg/dL (110 ~ 410 mg/dL), IgG 1,274 mg/dL (870 ~ 1,700 mg/dL), IgM 71 mg/dL (33 ~ 190 mg/dL), 赤沈 1 時間値 12 mm (2 ~ 10 mm), 赤沈 2 時間値 27 mm (4 ~ 20 mm), プロテイン S 活性 48% (64 ~ 149%), プロテイン C 活性 112% (64 ~ 135%), ループスアンチコアグulant 1.10 (< 1.16), 抗核抗体 < 40 倍 (< 40 倍), 抗 CL・ β_2 GPI 抗体 < 1.2 U/mL (< 1.2 IU/mL), 抗 CL IgG 抗体 < 8 U/mL (< 8 U/mL), 抗 SS-A 抗体 < 1.0 U/mL (< 1.0 U/mL), 抗 SS-B 抗体 < 1.0 U/mL (< 1.0 U/mL), クリ

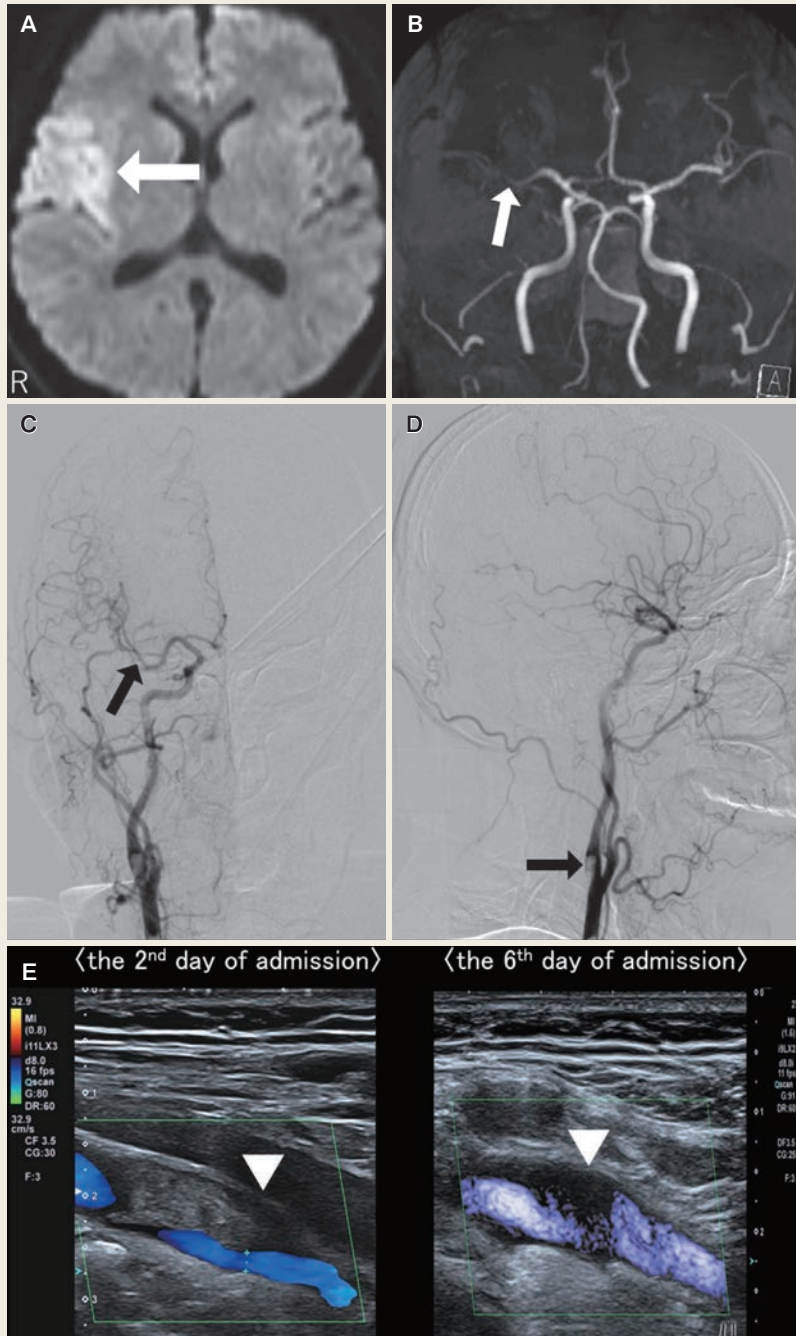


Fig. 1

- A : Diffusion weighted image on admission shows an acute cerebral infarction in the right frontal and parietal lobe (arrow) .
- B : Magnetic resonance angiography shows right middle cerebral artery occlusion (arrow).
- C : Anteroposterior view of right common carotid angiogram after recombinant tissue plasminogen activator administration shows recanalization of the occluded right middle cerebral artery (arrow).
- D : Lateral view of right common carotid angiogram after recombinant tissue plasminogen activator administration shows moderate stenosis at the origin of the right internal carotid artery (arrow).
- E : Ultrasonography of the cervical carotid artery performed on the 6th day of admission shows an improvement in the degree of stenosis compared to the 2nd day of admission (arrow).

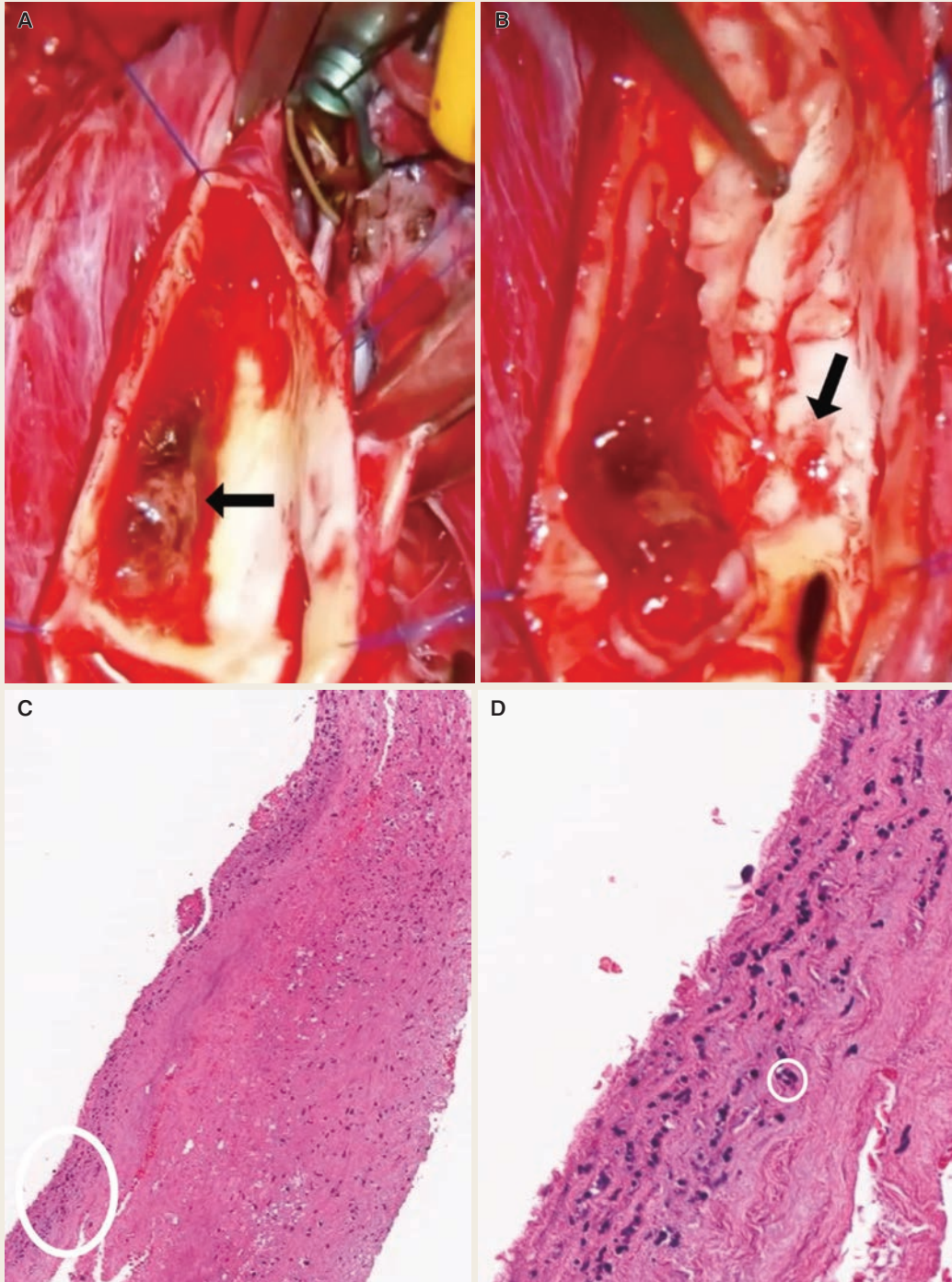


Fig. 2

A : Intraoperative view demonstrates red jelly thrombus adhering to the intima of the origin of the right internal carotid artery (arrow).

B : Intraoperative view demonstrates the thickened intima that the thrombus adheres to (arrow).

C : HE staining (magnified at $\times 100$) reveals that inflammatory cells invade just below the endothelial (circle).

D : HE staining (magnified at $\times 400$) reveals that neutrophils invade just below the endothelial (circle).

(HE : hematoxylin and eosin)

オグロブリン活性陰性, 可溶性 IL-2 レセプター 289 U/mL (122 ~ 496 U/mL), C3 103 mg/dL (86 ~ 160 mg/dL), C4 29 mg/dL (17 ~ 45 mg/dL), MPO-ANCA < 1.0 U/mL (< 1.0 U/mL), PR3-ANCA < 1.0 U/mL (< 1.0 U/mL), HBs 抗原 8,776.3 IU/mL (< 0.05 IU/mL), HBs 抗体 0.75 mIU/mL (< 10 mIU/mL), HBc 抗体 9.29 s/co (< 1.0 s/co), HBe 抗原 0.1 s/co (< 1.0 s/co), HBe 抗体 100 阻害率% (< 30 阻害率%), HBV DNA 定量 3.3 logIU/mL (< 2.6 logIU/mL), HBV コア関連抗原 3.0 logU/mL (< 2.1 logU/mL), HCV 抗体 0.13 COI (< 1.0 COI), CMV 抗体 /CF < 4 倍 (< 4 倍), H.pylori IgG 抗体 < 3 U/mL (< 10 U/mL), Chlamydia pneumoniae IgG 抗体 EIU 値 66 (< 30), Chlamydia pneumoniae IgM 抗体 EIU 値 0.3 (< 0.5).

最終診断: 術中および病理所見から血管炎を背景とした内頸動脈狭窄症を疑った。血管炎に関して膠原病内科にコンサルトの上で精査を進めた。血液検査で各種自己抗体は陰性であり, HBV 非活動性キャリアである点から, HBV 関連血管炎に伴う頸部内頸動脈狭窄症の可能性を考えた。なお, 病理標本の免疫染色で, HBs 抗原 / HBc 抗原 / サイトメガロウイルス (cytomegalovirus : CMV) / ヘリコバクター・ピロリ (Helicobacter pylori : H.pylori) について検索したが, 明らかな陽性像は確認できなかった (Chlamydia pneumoniae については抗体入手困難であり, 検索できず)。HBV 非活動性キャリアではあるが, 血管炎の原因である可能性を疑ったため, 核酸アナログ製剤であるエンテカビル内服を開始した。発熱や倦怠感の症状は見られず, 赤沈亢進や CRP 高値など全身性の血管炎を示唆する所見には乏しく, 免疫抑制薬投与に伴う HBV の再活性化の可能性も懸念されたため, ステロイドや免疫抑制薬の投与は見送った。また, 再塞栓予防のために, アスピリン内服を継続している。以上の治療により, 術後 1 年以上再狭窄を来さずに経過している。なお, 本症例において血管炎に伴う右内頸動脈以外の血管病変は明らかでなかった。

本症例報告について, 患者より同意を得ている。

III. 考 察

頸部内頸動脈狭窄症は動脈硬化に伴うプラーク形成が原因となることが多い。本症例では, 内科的治療によって右内頸動脈起始部の狭窄度の改善を認めたことから, 通常動脈硬化性のプラーク病変とは異なり, 同部位の血栓形成を疑った。なお, rt-PA 静注後の脳血管撮影で脳梗塞の機序として右頸部内頸動脈狭窄症に起因した塞栓性機序を疑ったが, 症状が改善傾向にあっただけでなく, 同部位の血栓形成の

みならず解離を来している可能性も考え、緊急での血管内治療はリスクが高いと考えて施行しなかった。頸動脈血栓摘出術を施行した際には、右内頸動脈起始部に赤色のゼリー状血栓が付着していた。病理所見は、内膜障害がメインとなる動脈硬化性病変とは異なる所見であり、動脈炎を背景とした組織障害を疑う所見であった。血管炎の原因となり得る各種検査所見はHBV非活動性キャリアである点のみであり、HBV関連血管炎に伴う頸部内頸動脈狭窄症の可能性を考慮した。

HBVは結節性多発動脈炎(polyarteritis nodosa: PAN)の一因として知られる¹⁾。PANは各内臓臓器に向かう動脈やその分枝レベルの小～中等度の太さの筋壁を有する動脈(直径約50～150 μ m)に炎症が起こり、かつ毛細血管には炎症が見られないものと定義される¹⁾。PANでは腎臓内の小葉間動脈レベルの炎症で腎障害を来すことが多い¹⁾。しかし、内頸動脈のような大血管病変を来すことは稀である。HBV関連血管炎によって頭蓋内動脈や頸動脈の狭窄を来した症例報告は稀である^{2,4)}。HBV関連血管炎に伴って中大脳動脈など頭蓋内動脈狭窄を引き起こした症例報告が見られ、その症例ではステロイドおよび核酸アナログ製剤で治療が行われた²⁾。本症例では、赤沈亢進やCRP高値など全身性の血管炎を示唆する所見には乏しく、免疫抑制薬投与に伴うHBVの再活性化の可能性が懸念されたため、免疫抑制薬の投与は見送りとした。HBV関連血管炎の病勢が活動性ではない状態で、塞栓性脳梗塞の原因となる頸部内頸動脈狭窄症を来す血栓形成を生じた原因がHBV関連血管炎のみで説明可能であるかは議論の余地がある。しかし、その他の原因検索ではプロテインS活性の低下を認めるのみであり、プロテインS活性の低下のみで今回のような病態を来したとは考えにくい。術中および病理所見から血管炎に起因した頸部内頸動脈狭窄症である可能性が高く、同部位の血栓形成の主たる要因はHBV非活動性キャリアである点以外に認められなかった。プロテインS活性の低下が血栓形成の一助となった可能性はあると考えられるが、本症例はHBV関連血管炎に伴う右内頸動脈狭窄症と考えて差し支えないと思われる。病理標本の免疫染色でHBs抗原/HBc抗原について検索し、明らかな陽性像は確認できなかったが、エンテカビル導入後に再狭窄を来していない点は上記診断を支持すると考える。また、摘出標本内にHBV-DNAの存在を証明できれば確定診断に至ることができると考えたが、同検査は病理診断科に確認するも施行できなかった。なお、Hepatitis B virus surface antigen (HBsAg)が陽性であることが頸動脈狭窄症の独立したリスク因子(オッズ比:1.57)であるという報告があり⁵⁾、クラミジア菌やピロリ菌と同様にHBVが血管内で定着して血管壁の損傷を惹起すると推測されているが、HBV関連血管炎との関連性については不明である^{6, 7)}。

文献

- 1) 日本循環器学会：血管炎症候群の診療ガイドライン（2017年改訂版）. 結節性多発動脈炎. 28-39, 50-3 (最終閲覧2021年11月), https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2017_isobe_h.pdf
- 2) Kim JT, et al: Multiple cerebral arterial stenosis associated with hepatitis B virus infection. *J Clin Neurol* 7: 40-2, 2011
- 3) Deeren DH, et al: Treatment of hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa: two case reports and a review of the literature. *Clin Rheumatol* 23: 172-6, 2004
- 4) Guillevin L, et al: The spectrum and treatment of virus-associated vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 9: 31-6, 1997
- 5) Ishizaka N, et al: Increased prevalence of carotid atherosclerosis in hepatitis B virus carriers. *Circulation* 105: 1028-30, 2002
- 6) Chiu B, et al: Chlamydia pneumoniae, cytomegalovirus, and herpes simplex virus in atherosclerosis of the carotid artery. *Circulation* 96: 2144-8, 1997
- 7) Treppe C, Guillevin L: Polyarteritis nodosa and extrahepatic manifestations of HBV infection: the case against autoimmune intervention in pathogenesis. *J Autoimmun* 16: 269-74, 2001