

症例報告

緊急脳血管内血行再建術中に血管外漏出所見を捉えた脳塞栓症の1例

松原崇一郎^{1)*} 渡邊 聖樹¹⁾ 井上 泰輝¹⁾ 安東由喜雄¹⁾

要旨：症例は81歳の男性である。右片麻痺・全失語をみとめ、頭部MRAで左中大脳動脈水平部（M1）近位部閉塞をみとめた。発症132分でrecombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) 静注療法を実施するも臨床症状に改善なく、緊急脳血管内血行再建術に移行した。Penumbra[®] systemにより部分再開通をえたが（TICI 1）、発症376分より左レンズ核線条体動脈領域に血管外漏出所見をみとめ、複数の穿通枝へと拡大した。頭部CTで、左基底核領域に血腫をともなった出血性梗塞をみとめた。緊急脳血管内血行再建術中に血管外漏出所見を経時的に捉えた報告は少ない。本症例は血管炎の既往を有し、症候性頭蓋内出血に寄与した可能性を考慮し、報告する。

（臨床神経 2015;55:478-482）

Key words：脳塞栓症，血管炎，血管外漏出，血管内治療

はじめに

脳卒中急性期治療の主役である、recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) 静注療法は、本邦でも2012年8月末より適応が発症3時間以内から4.5時間に拡大し、症例が増加している。rt-PA静注療法では出血性合併症が問題となり、NINDS trialでは、placeboに対してオッズ比で約3.4倍程度の出血リスクとなるとされている¹⁾²⁾。最近の知見によると、rt-PA静注療法後の症候性頭蓋内出血は概ね5~10%程度とされている³⁾⁴⁾。rt-PA静注療法後に臨床症状の改善に乏しい場合やrt-PA静注療法の適応外の症例に対し、緊急血行再建術（emergent neuroendovascular recanalization; ENER）が考慮される⁵⁾。rt-PA静注療法に加えてENERを実施することが、rt-PA静注療法単独に対して転帰を良好とするエビデンスは未だ不十分であるが^{6)~9)}、効果的な再灌流は良好な転帰と関連があり¹⁰⁾、とくに主幹動脈閉塞での効果が示されている¹¹⁾。

今回われわれは中大脳動脈（middle cerebral artery; MCA）M1近位部閉塞で発症した脳梗塞に対してENER実施し、血管造影において左レンズ核線条体動脈領域に血管外漏出所見をみとめ、その後複数の穿通枝に拡大した症例を経験した。ENER中に血管外漏出所見を経時的に捉え、報告したものは少ない¹²⁾¹³⁾。また本症例は、加療中の全身性血管炎を有し、症候性頭蓋内出血に関与した可能性があり、rt-PA静注療法やENERとの関連をふくめ報告する。

症 例

患者：81歳男性

主訴：右側に倒れた後から言葉が出ず、右半身が動かない
既往歴：52歳 胃癌手術，74歳より膠原病内科で悪性関節リウマチの加療。（74歳で関節リウマチを発症し、その後経過中に多発皮膚潰瘍、間質性肺炎と全身性血管炎に特徴的な所見をみとめた。生検など、病理学的な診断は実施してなかった。長期的にステロイドやタクロリムス、インフリキシマブなど免疫抑制剤を使用されるが寛解せず、2013年9月採血では血沈2時間値84 mm，Alb 2.7 g/dl，CRP 1.12 mg/dl，C3c 73.8 mg/dl，C4 18.4 mg/dl，CH50 51 U/mlと活動性が高く治療抵抗性であったことを示した。）

薬剤歴：プレドニゾロン8 mg/日，タクロリムス1.5 mg/日，スルファメトキサゾール/トリメトプリム1錠/日，アレンドロン酸35 mg/週，プレガバリン200 mg/日。

生活歴：右きき，喫煙歴なし，飲酒歴なし。

現病歴：2013年10月某日19時10分，妻との夕食中に突然右側に倒れた。意識がなく，右手足を動かさない状態であり，救急要請し，20時00分来院した。

入院時所見：身長147.5 cm 体重39.8 kg BMI 18.3 kg/m²，血圧113/59 mmHg，脈拍80/分・整，体温36.0°C，SpO₂ 98% 意識はJCS I-3，開眼はあるが全失語の状態で，意思疎通は困難であった。右半側空間無視，右方向への注視障害あり，右中枢性顔面神経麻痺あり。右上下肢の高度の筋力低下をみとめ，また右上下肢で疼痛刺激に対する反応低下あり。NIHSSスコアは24点であった。

*Corresponding author: 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野 [〒 860-8556 熊本県熊本市中央区本荘 1-1-1]

¹⁾ 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野

(Received October 16, 2014; Accepted January 19, 2015; Published online in J-STAGE on May 22, 2015)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-000675

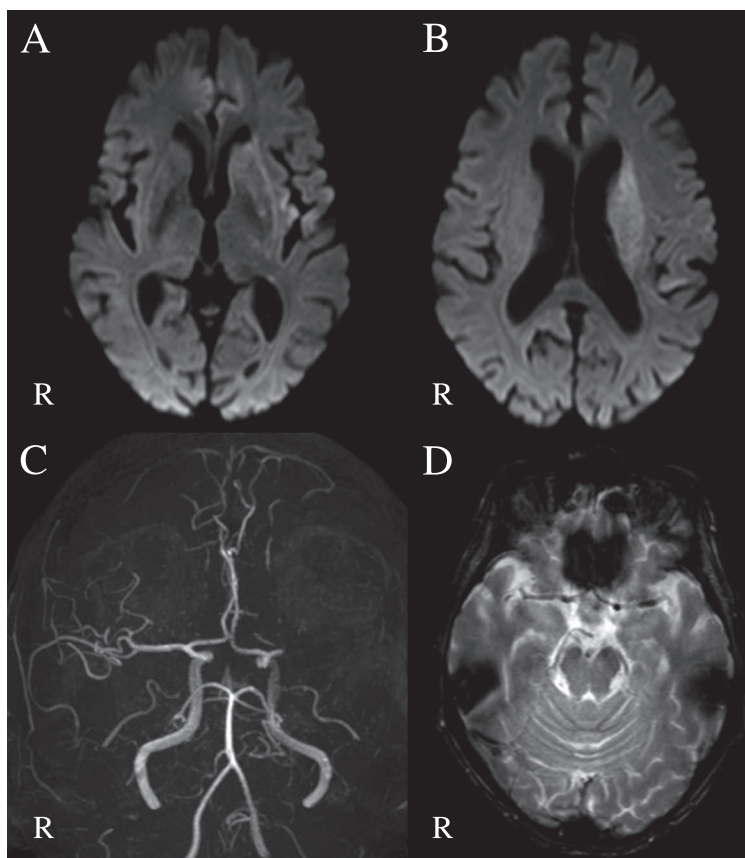


Fig. 1 Serial images of head MRI on admission.

(A, B) Diffusion weighted images (DWI) (Axial 3.0 T; b = 1,000, TR 3,371 ms, TE 66 ms) demonstrated hyperintense lesion over left middle cerebral artery (MCA) territory (Left lenticular nuclei, insula, corona radiata). (C) MR angiogram (Axial 3.0 T; TR 20 ms, TE 3.45 ms) shows no signal on the left MCA. (D) T₂* (Axial 3.0 T; TR 558 ms, TE 16 ms) demonstrated susceptibility vessel sign on left MCA.

検査所見：血液検査ではヘモグロビン 11.0 g/dl, 血小板数 $10.4 \times 10^4/\mu\text{l}$, 血糖 239 mg/dl, 総コレステロール 145 mg/dl, BUN 23.2 mg/dl であった。白血球数 $9,700/\mu\text{l}$, CRP 0.55 mg/dl で強い炎症反応はみとめなかった。また、D-dimer 1.3 $\mu\text{g/ml}$, BNP 182.3 pg/ml であった。12誘導心電図は洞調律、頭部CTでは明らかな頭蓋内の出血はなく、左側の hyperdense MCA sign が陽性であった。左レンズ核の境界が不明瞭であり、ASPECTS 9点であった。頭部MRAでは、左MCA M1近位部での閉塞をみとめ、T₂*強調画像では閉塞部位で susceptibility vessel sign 陽性であった (Fig. 1)。拡散強調画像で左レンズ核・放線冠・前頭側頭葉に高信号域をみとめ、DWI ASPECTS 8点であった。頭部血管超音波検査では、左総頸動脈分岐部に石灰化をともなうプラークをみとめるも、動脈解離を示す所見はなかった。

入院後経過：明らかな禁忌項目はなく、臨床経過、検査所見から rt-PA 静注療法と考え、発症から 132 分で rt-PA 静注療法 (0.6 mg/kg) を施行した。投与開始後も神経学的所見の改善に乏しく、投与 1 時間後の NIHSS スコアは 20 点であった。ENER の適応と判断し、発症 256 分に右大腿動脈より血管確保し、血管造影検査を実施した。M1 近位で閉塞しており塞

栓子による陰影欠損をみとめた (Fig. 2A)。Penumbra 4MAX[®] を左 MCA M1 に先進させ、発症 318 分より血栓吸引を開始した。数回の吸引により近位部の血栓は回収され、発症から 332 分後に部分再開通 (TICI 1) をえるも有効な灌流ではないと判断した (Fig. 2B)。残存血栓に対して、バルーンカテーテルによる血栓破碎を試みるため、Penumbra[®] カテーテルを除去し、マイクロカテーテル (Fastracker18[®]) を左 MCA M2 に留置した。発症 376 分、確認造影中に左レンズ核線条体動脈領域に多発する血管外漏出所見が出現した (Fig. 2C)。造影毎に血管外漏出所見は複数の穿通動脈に拡大し、一部の穿通枝より左側脳室に噴出する所見もみとめた (Fig. 3)。穿通枝領域の出血性梗塞と判断し、手技を終了した。

術後の頭部 CT で、左基底核領域に血腫形成をともなう出血性梗塞、および脳室穿破をみとめた (Fig. 4)。しだいに意識および呼吸状態が悪化し、発症 576 分で死亡した。突発発症、塞栓子による陰影欠損の存在、血管炎を示唆する節性狭窄をみとめなかったことから脳塞栓症と考えられたが、入院後早期に死亡したため十分な塞栓源検索が実施できなかった。病型は塞栓源不明の脳塞栓症と診断した。

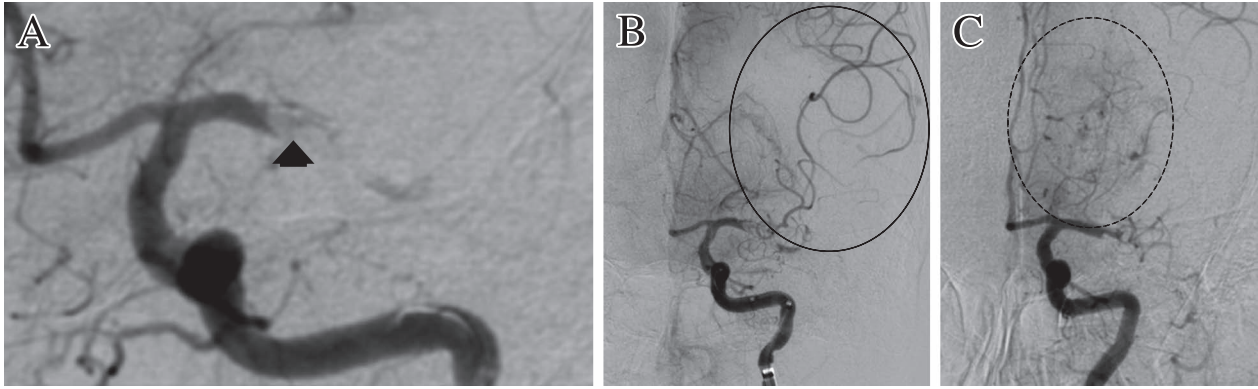


Fig. 2 Serial images of endovascular therapy.

(A) Left carotid angiogram (frontal extended view) shows occlusion of left proximal middle cerebral artery (MCA) M1 (arrow head). (B) Left carotid angiogram (frontal view) shows partial recanalization (TICI 1) after removal thrombi by the Penumbra system (solid line circle). (C) Left carotid angiogram (frontal view) after partial recanalization shows multiple extravasations in the territory of perforating arteries (dashed line circle).

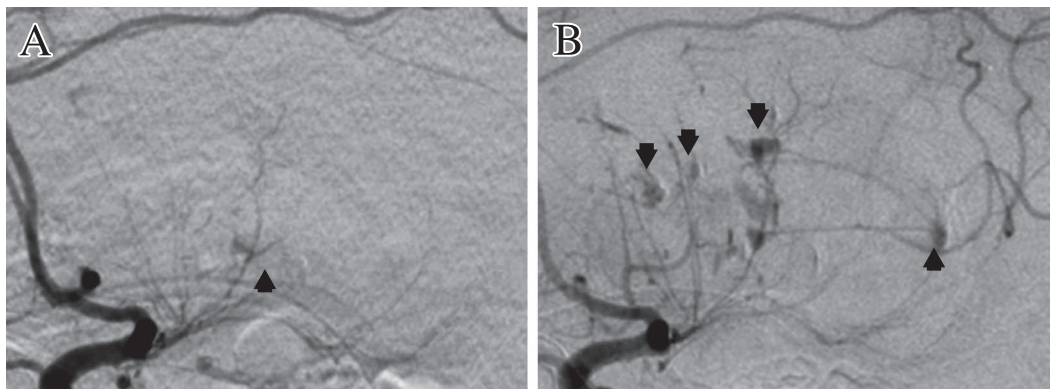


Fig. 3 Serial image of angiogram showing multiple extravasations.

(A, B) Left carotid angiogram (lateral view) shows eruptive extravasation from basal ganglia perforating branches (arrows head).

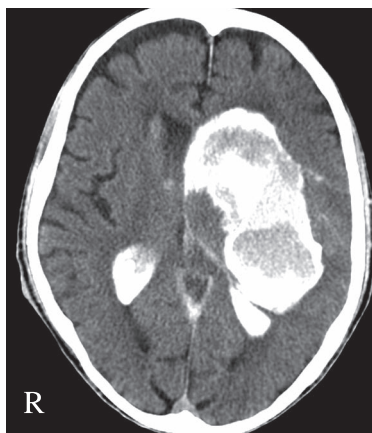


Fig. 4 An image of head CT after neuroendovascular procedure. Axial CT image shows hematoma on left basal ganglia territory with intraventricular bleeding.

考 察

本症例では、左 MCA M1 近位部閉塞で発症した脳梗塞に対する ENER 中に、血管造影中に左レンズ核線条体動脈領域に血管外漏出所見をみとめ、その後複数の穿通枝に拡大した。

rt-PA 静注療法における出血性合併症に関連する因子として、広範な早期虚血性変化、高い NIHSS スコア、腎機能障害、高血糖、高齢、血小板低下、心不全などが報告されている²⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。本症例において、NIHSS スコアは高く、高齢であり、高血糖をみとめていた。加えて基準内であったが血小板は低値であった。

ENER の症候性頭蓋内出血のリスクに関しては、高齢、広範な早期虚血性変化、高血糖、先行の血栓溶解薬の併用、6 時間超過しての再灌流の達成などがリスクとされている^{16)~18)}。本症例は、高齢、高血糖、血栓溶解療法の先行をみとめた。また 6 時間内ではあるものの、部分再開通までに発症から 332

Table 1 Comparison of the cases presenting extravasation during recanalization therapy.

| | Age | Sex | Lesion | NIHSS | rt-PA | Onset to treat | Baseline Disease | Endovascular | Outcome |
|----------|-----|-----|---------|-------|-------|----------------|----------------------|----------------------|------------------|
| 1 | 79 | F | Left M1 | 20 | - | 23 hours | HT, DM, DLP, CHF | Intra-arterial rt-PA | Death in a day |
| 2 | 37 | F | Left M1 | 24 | + | 2 hours | Migraine | Penumbra® system | Craniotomy |
| Our case | 81 | M | Left M1 | 24 | + | 132 minutes | GC after surgery MRA | Penumbra® system | Death in 2 hours |

Abbreviations: HT, hypertension; DM, diabetes mellitus; DLP, dyslipidemia; CHF, congestive heart failure; GC, gastric cancer; MRA, malignant rheumatoid arthritis; rt-PA, recombinant tissue plasminogen activator.

分と時間を要した。本症例においては rt-PA 静注療法終了後に ENER を実施したため door to puncture time は 206 分と延長しており、頭蓋内出血発症の一要因であった可能性も考えられる。最近のメタ解析では、治療の遅れで予後不良に密接にかかわることが報告されており¹⁸⁾、画像診断に要する時間の短縮や rt-PA 静注療法前の動脈穿刺といった取り組みが予後改善のためには必須と考えられる。

以上のように rt-PA 静注療法、および ENER に関連した出血性合併症因子が複数存在することに加え、本症例の頭蓋内出血には基礎疾患である悪性関節リウマチ (malignant rheumatoid arthritis; MRA) が関係していると考えられた。悪性関節リウマチは、関節外症状として血管炎をともなうことがあり、細小動脈を中心に障害される¹⁹⁾。頭蓋内病変に関しては炎症、梗塞、出血などにより様々な原因により様々な症候をきたすが^{19)~22)}、無症候性のも報告もされている²³⁾。本症例における出血部位は、穿通枝領域で細動脈とされる部位であり、血管炎合併での血管脆弱性が症候性頭蓋内出血に対して影響を与えた可能性がある。さらに長期ステロイド使用者が、血管脆弱性を促進していた影響も考慮される¹²⁾。

脳塞栓症に対する ENER 中に血管外漏出所見を捉え、症候性頭蓋内出血を合併した症例は狩猟しえたかぎりでは 2 件のみであった¹³⁾²⁴⁾。いずれも左 MCA M1 の閉塞であり、血管外漏出所見はそれぞれ基底核領域と島皮質領域の穿通枝で出現し、症候性頭蓋内出血をきたし、転帰は不良であった (Table 1)。本症例では全身性血管炎を合併し、症候性頭蓋内出血に寄与した可能性がある。

全身性血管炎を合併する症例では、急性期再灌流療法の適応基準を満たすばあいでも、症候性頭蓋内出血をきたす可能性があり、rt-PA 静注療法、あるいは血行再建術を慎重に選択する必要がある。

しかし全身性血管炎と症候性頭蓋内出血の関連を示唆する文献は症例報告のみであり¹³⁾²⁴⁾、更なる症例集積による検討が必要である。

結 語

脳血管内緊急血行再建術中に血管外漏出所見を経時的に捉えた症例を経験した。本症例は全身性血管炎を合併し、症候性頭蓋内出血に寄与した可能性がある。全身性血管炎を合併する急性期脳梗塞症例に対する早期再灌流療法においては、症候性頭蓋内出血の合併を念頭に置く必要がある。

本報告の要旨は、第 205 回日本神経学会九州地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. *JAMA* 1995;274:1017-1025.
- 2) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
- 3) Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010;375:1695-1703.
- 4) Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Stroke Group. Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD000213.
- 5) 今井啓輔, 濱中正嗣. 脳血管内治療—緊急脳血管内血行再建術を中心に—. *日内会誌* 2009;98:1270-1277.
- 6) Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e601S-636S.
- 7) Kidwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:914-923.
- 8) Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:904-913.
- 9) Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA alone for Stroke. *N Engl J Med* 2013;368:893-903.
- 10) Baker WL, Colby JA, Tongbram V, et al. Neurothrombectomy devices for the treatment of acute ischemic stroke: state of the evidence. *Ann Intern Med* 2011;154:243-252.
- 11) Yoshimura S, Egashira Y, Sakai N, et al. Retrospective Nationwide survey of acute stroke due to large vessel occlusion in Japan: a Review of 1,963 patients and the impact of endovascular treatment. *Cerebravasc Dis* 2011;32:219-226.
- 12) Shibli-Rahhal A, Van Beek M, Schlechte JA, et al. Cushing's syndrome. *Clin Dermatol* 2006;24:260-265.

- 13) Prince EA, Jayaraman MV, Schirmang T, et al. Angiographically documented hemorrhagic conversion of a left middle cerebral artery embolic stroke during intra-arterial thrombolysis. *J Neurointerv Surg* 2011;3:246-248.
- 14) Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, et al. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke* 2012;43:2904-2909.
- 15) Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey. *Circulation* 2002;105:1679-1685.
- 16) Vora NA, Gupta R, Thomas AJ, et al. Factors predicting hemorrhagic complications after multimodal reperfusion therapy for acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1391-1394.
- 17) Chandra RV, Leslie-Mazwi TM, Oh DC, et al. Elderly patients are at higher risk for poor outcomes after intra-arterial therapy. *Stroke* 2012;43:2356-2361.
- 18) Mazighi M, Chaudhry SA, Ribo M, et al. Impact of onset-to-reperfusion time on stroke mortality: a collaborative pooled analysis. *Circulation* 2013;127:1980-1985.
- 19) Genta MS, Genta RM, Gabay C, et al. Systemic rheumatoid vasculitis: a review. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:88-98.
- 20) Ando Y, Kai S, Uyama E, et al. Involvement of the central nervous system in rheumatoid arthritis: its clinical manifestations and analysis by magnetic resonance imaging. *Intern Med* 1995;34:188-191.
- 21) Akrouf R, Bendjemaa S, Fourati H, et al. Cerebral rheumatoid vasculitis: a case report. *J Med Case Rep* 2012;6:302.
- 22) Isoda K, Nuri K, Shoda T, et al. Microscopic polyangiitis complicated with cerebral infarction and hemorrhage: a case report and review of literature. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2010;33:111-115.
- 23) Spurlock RG, Richman AV. Rheumatoid meningitis. A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1983; 107:129-131.
- 24) Fargen KM, Hoh BL, Fautheree GL, et al. Aggressive intervention to treat a young woman with intracranial hemorrhage following unsuccessful intravenous thrombolysis for left middle cerebral artery occlusion. Case report. *J Neurosurg* 2011;115:359-363.

Abstract

Angiographically documented hemorrhagic transformation of embolic stroke: A case report

Soichiro Matsubara, M.D.¹⁾, Masaki Watanabe, M.D., Ph.D.¹⁾,
Yasuteru Inoue, M.D.¹⁾ and Yukio Ando, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University

A 81-year-old man with rheumatoid vasculitis presented with total aphasia followed by right hemiplegia. The NIHSS score was 24. Diffusion weighted magnetic resonance imaging (DWI) demonstrated an acute infarct in the left middle cerebral artery (MCA) territory, and magnetic resonance angiogram (MRA) revealed left MCA M1 occlusion. We administered recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) at 132 min after symptom onset, but symptom was not improved. Emergency neuroendovascular recanalization was conducted with Penumbra[®] system. After MCA was recanalized partially, extravasations appeared on left lenticulostriate arteries territory at 376 min from symptom onset. Multiple extravasations spread over perforating branches, and ventricular rupture recognized angiographically. After the procedure, head CT demonstrated hematoma on left basal ganglia territory with intraventricular bleeding. Rheumatoid vasculitis might affect hemorrhagic infarction in emergency neuroendovascular recanalization procedure, and careful choice of treatment would be required.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2015;55:478-482)

Key words: embolism, vasculitis, extravasation, endovascular