

症例報告

6ヶ月間に4回の脳梗塞を繰り返し、脳底動脈の急速な拡張を認めた
intracranial arterial dolichoectasia の1例

守吉 秀行^{1)*} 古川 宗磨¹⁾ 岩田 麻衣¹⁾ 鈴木淳一郎¹⁾
中井 紀嘉¹⁾²⁾ 西田 卓¹⁾ 伊藤 泰広¹⁾

要旨：症例は78歳の男性である。右片麻痺で来院し、MRIで橋左傍正中枝脳梗塞と診断、血栓溶解療法を施行した。MRA上intracranial arterial dolichoectasia (IADE)を認めた。その後6ヶ月間に計4回の脳梗塞を繰り返し、計2回の血栓溶解療法を施行した。血栓溶解療法は短期的には奏功したが、抗血栓療法施行後も脳梗塞を繰り返し、機能予後は不良であった。一方、この間に脳底動脈は血管壁に新たな血栓を形成しながら急速に拡張しており、最終的に抗血栓療法は中止した。IADEへの抗血栓療法は画像検査を行いながら慎重に行う必要があると考えられた。

(臨床神経 2017;57:124-129)

Key words：intracranial arterial dolichoectasia, rt-PA, 脳梗塞, 抗血栓療法, 脳底動脈

はじめに

Intracranial arterial dolichoectasia (IADE)は少なくとも一つの頭蓋内血管が拡張、伸展した状態と定義される¹⁾。IADEは拡張した脳底動脈により脳幹の圧迫症状を呈するほか、脳梗塞やくも膜下出血の原因ともなりえるが¹⁾、IADEによる脳梗塞の急性期、慢性期の治療は確立されていない¹⁾²⁾。我々は2回のrecombinant tissue plasminogen activator (rt-PA)静注療法を含む治療介入を行ったものの6ヶ月間に計4回の脳梗塞を繰り返し、最終的に四肢麻痺に至ったIADE患者を経験した。IADEによる脳梗塞の急性期および慢性期の治療を中心に考察し報告する。

症 例

症例：78歳、男性

主訴：構音障害、右片麻痺

既往歴：リウマチ性多発筋痛症、慢性腎不全、高血圧症。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2013年5月中旬14時00分に最終健常確認された。14時30分自宅で倒れている患者を家族が発見し救急要請、当院へ搬送となった。

入院時現症：血圧191/129 mmHg、脈拍83回/分、体温36.7°C。その他一般理学所見に異常を認めなかった。

神経学的所見：意識清明。眼球運動障害なし。軽度な構音障害と右顔面麻痺、中等度の右片麻痺を認めた。感覚障害はなかった。National Institute of Health Stroke scale (NIHSS)は8点であった。

検査所見：Cre 2.99 mg/dl、BUN 59 mg/dl、TG 239 mg/dl、LDL-C 186 mg/dl、HDL-C 41 mg/dl、BNP 72.1 pg/mlと腎機能障害と脂質異常症を認めた。その他の血液検査所見は異常を認めなかった。心電図は脈拍89回/分、洞調律、V4~6にST低下があり、心臓超音波検査では左室肥大を認めた。頭部CT検査では脳底動脈や中大脳動脈の拡張を認め (Fig. 1)、橋は拡張した脳底動脈により圧排されていた。頭部MRI検査では拡散強調画像で橋左傍正中枝領域に高信号を認めた。FLAIR画像では高度な白質の慢性虚血性変化と両側基底核の陳旧性ラクナ梗塞を、T₁強調画像やFLAIR画像では拡張した血管壁に血栓と考えられる高信号を認めた。T₂*強調画像では脳幹、小脳、基底核や両側大脳皮質に微小脳出血に相当する低信号が散在していた。MRAでは頭蓋内血管は著明に拡張、伸展、蛇行し (Fig. 2)、脳底動脈は正常径の4.5 mmを超え15.2 mmと異常に拡張しておりIADEと診断した。

臨床経過：超急性期脳梗塞と診断し、発症157分でrt-PAを投与した。投与後30分で右片麻痺は改善し、NIHSSは8点から3点となった。翌日よりアルガトロバン60 mg/日、シロスタゾール200 mg/日、ロスバスタチン2.5 mg/日、EPA製剤1,800 mgを開始したが、頸脈のためシロスタゾールをクロ

*Corresponding author: トヨタ記念病院脳卒中センター神経内科 [〒471-8513 愛知県豊田市平和町1-1]

¹⁾ トヨタ記念病院脳卒中センター神経内科

²⁾ 湘南鎌倉総合病院脳卒中診療科

(Received December 18, 2016; Accepted January 28, 2017; Published online in J-STAGE on February 22, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000989

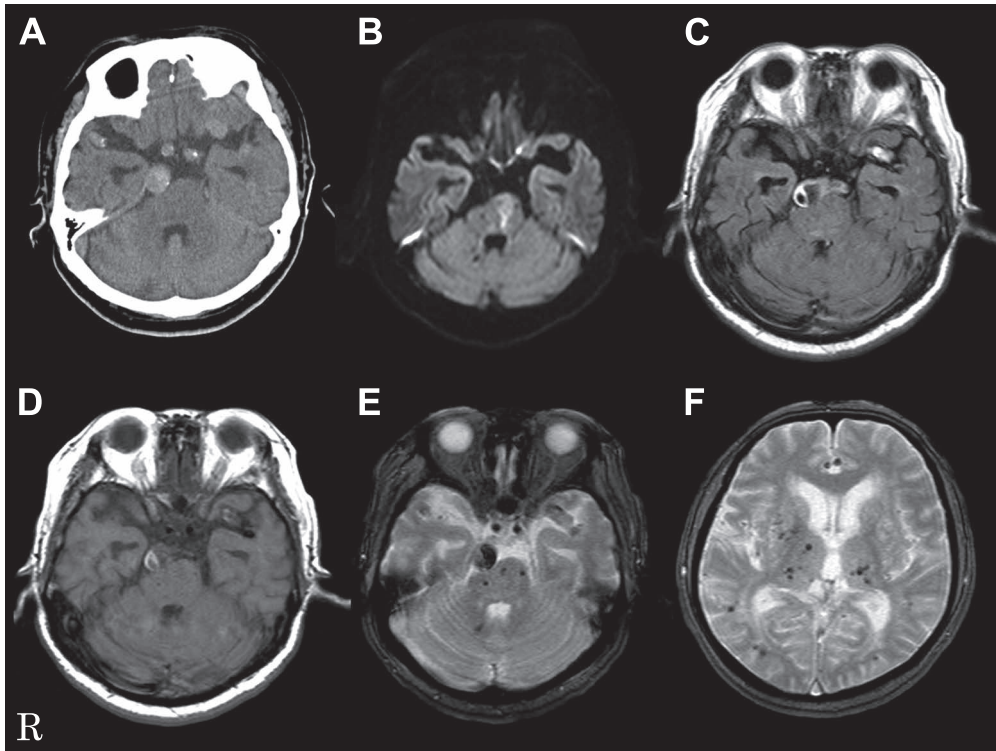


Fig. 1 CT and MRI of the brain on admission.

Dilated intracranial artery is seen on brain CT (A). Hyper intense lesion is seen at paramedian artery of pons on DWI (axial, 1.5 T; TR 4,000 ms, TE 101 ms) (B). Hyper signal of basilar artery wall is seen on T₁ weighted images (T₁WI) (axial, 1.5 T; TR 623 ms, TE 15 ms) and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) (axial, 1.5 T; TR 8,000 ms, TE 89 ms) (C, D), suspecting intramural thrombus. T₂* weighted images (T₂*WI) (axial, 1.5 T; TR 589 ms, TE 18 ms) shows multiple microbleeds on pons, basal ganglia and subcortical white matter (E, F).

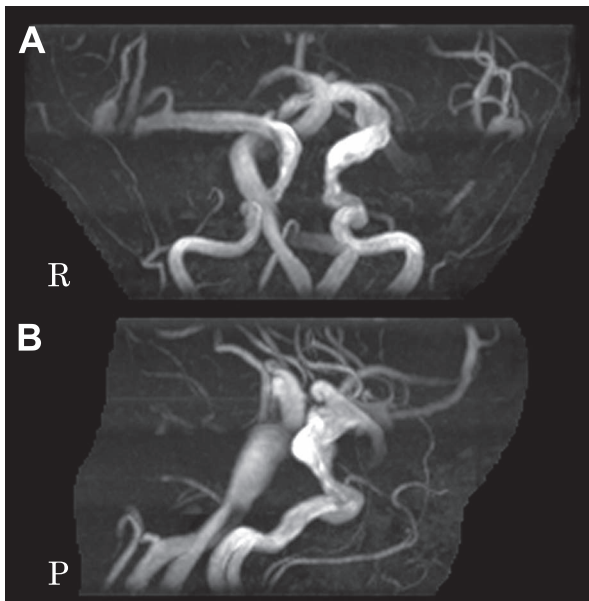


Fig. 2 MRA on admission.

MRA shows dilated, elongated and tortuous intracranial artery (A: frontal view B: lateral view).

ピドグレル 75 mg/日に変更した。第 14 病日に回復期リハビリテーション病院へ転院し、1 ヶ月後に杖歩行可能となり自宅退院した。この間血圧を含め各危険因子は良好にコントロールされていた。初回脳梗塞から第 90 病日、構音障害と右片麻痺が出現し当院へ救急搬送された。軽度の顔面麻痺、中等度の構音障害、右不全麻痺を認め NIHSS は 5 点であった。MRI 拡散強調画像では初回と同部位の橋左傍正中枝領域に高信号を認め (Fig. 3A)、急性期脳梗塞と診断し、発症 129 分で rt-PA を投与した。右上肢の筋力は改善し、NIHSS は 4 点となった。翌日よりアルガトロバン 60 mg/日を開始し、クロピドグレル、ロスバスタチン、EPA 製剤の内服を継続した。しかし入院 3 日目に新たに左片麻痺が出現した。左上肢は手指の巧緻運動障害が主で、下肢は重力に抗しての挙上不能で NIHSS は 6 点であった。MRI 拡散強調画像で右前脈絡叢動脈支配領域に相当する右内包後脚や右大脳脚、側頭葉内側面に新たに高信号域が出現し (Fig. 3B)、新規脳梗塞を発症していた。また右前脈絡叢動脈が分枝する右内頸動脈も拡張し壁に血栓を示唆する所見を認めた (Fig. 3C)。抗血栓療法を継続したが左片麻痺は数日かけて悪化し完全麻痺に至り、NIHSS は 10 点となった。リハビリテーションも実施したが右不全片麻痺、左完全片麻痺に変化はなく、入院 53 病日に回

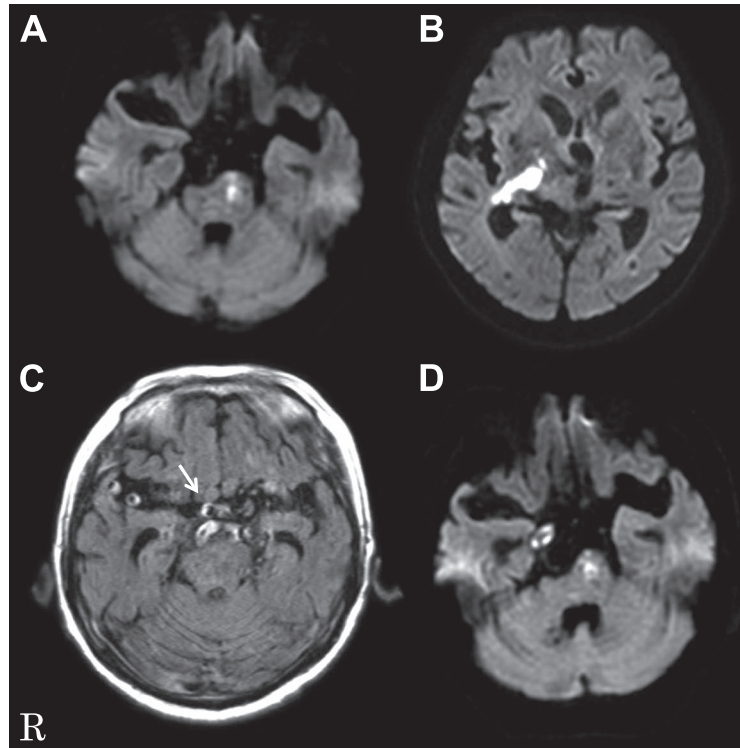


Fig. 3 MRI at the time of cerebral infarction recurrence.

Hyper intense lesion is seen at paramedian artery of pons on DWI (axial, 1.5 T; TR 5,200 ms, TE 81 ms) at the second stroke (A). Hyper intense lesion is seen at the posterior limb of internal capsule on DWI (axial, 1.5 T; TR 4,000 ms, TE 101 ms) (B) and hyper signal of internal carotid arterial wall is seen on FLAIR (axial, 1.5 T; TR 8,000 ms, TE 89 ms) at the third stroke (C) (arrow). Hyper intense lesion is seen at paramedian artery of pons on DWI (axial, 1.5 T; TR 5,200 ms, TE 81 ms) at the fourth stroke (D).

復期リハビリテーション病院へ転院した。その後初回脳梗塞から175病日、リハビリテーション中に右片麻痺が増悪し再度当院へ救急搬送された。左片麻痺に加え、新たに高度な右片麻痺が出現しほぼ四肢麻痺の状態であった。また、高度な構音障害があり、NIHSS 19点であった。MRI 拡散強調画像では以前と同部位の橋左傍正中枝領域に新規脳梗塞を認めた (Fig. 3D)。また、脳底動脈径は初回入院時の15.2 mmから、6ヶ月で24.6 mmと拡張していた (Fig. 4)。T₁強調画像で拡張した血管内に新たな高信号域が出現しており (Fig. 5)、壁在血栓の中にあらたな血栓が生じたと考えられた。脳底動脈が急速に拡張し、破裂によるくも膜下出血の危険を懸念し、抗血栓療法は中止した。四肢麻痺、経鼻経管栄養の状態で療養型病院に転院となった。

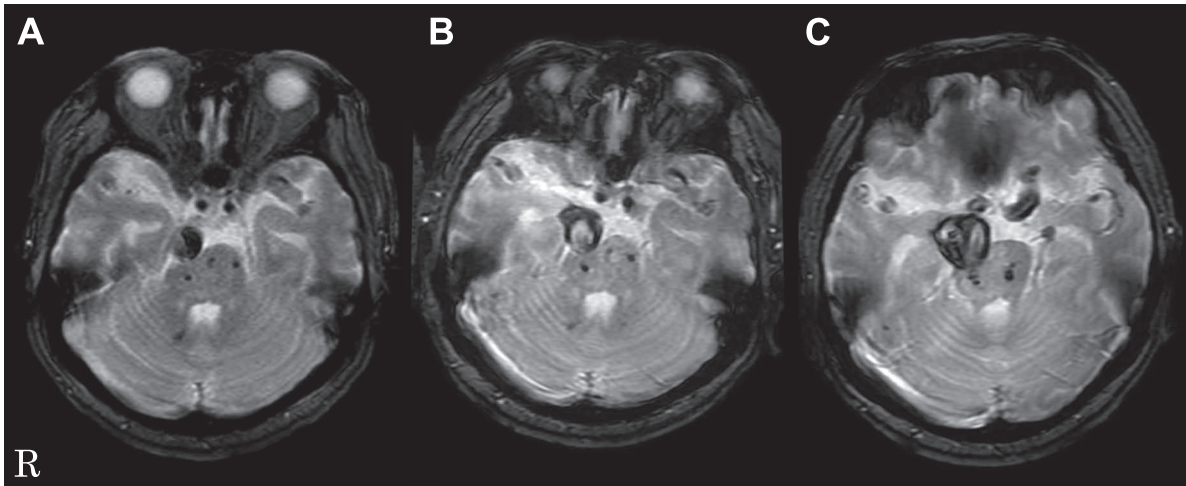
考 察

IADEでは脳底動脈が最も高頻度に障害される³⁾。正常な脳底動脈は血管径4.5 mm以内で、橋正中部を上行し先端部は鞍上槽以下の高さで後大脳動脈に分歧し、斜台を超えて蛇行することは少ない⁴⁾。しかしIADEの脳底動脈はこの範囲を超えて異常に拡張、伸展、蛇行し、様々な症状を呈する。病

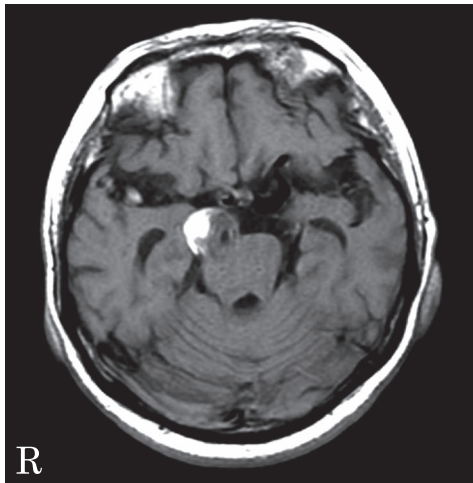
理的には罹患血管の内膜肥厚、内弾性板の断片化、中膜弾性組織の粗鬆化や中膜の菲薄化が特徴である。肥厚した血管内膜は解離し時にintimal flapを生じ、その周囲や血管内面に血栓を形成する。粥状動脈硬化はめだたない¹⁾⁵⁾⁶⁾。IADEの詳細な成因は不明であるが、細胞外器質の分解や再構築に関係するmatrix metalloproteinasesの異常⁷⁾、Willis動脈輪の破格と血流量変化による血管リモデリング⁸⁾の関与が報告されている。

IADEでは画像上、3DCTAやMRAで拡張した頭蓋内血管を認める。経頭蓋超音波検査では拡張した血管内の血流速度は健常者に比して有意に低下しており⁹⁾、MRAでは流速の低下を反映して罹患血管の信号強度が低下する。またT₁強調画像やFLAIR画像で血管壁内腔に沿った高信号を認めた場合は、壁在血栓が示唆される¹⁾⁵⁾⁶⁾¹⁰⁾。

臨床的にはIADEは、拡張した脳底動脈により脳幹圧迫症状を呈したり、脳梗塞やくも膜下出血の原因となりうる¹⁾。IADEは脳梗塞患者の3.1~12%に認め³⁾¹¹⁾、50~70代の男性に多い²⁾³⁾。IADEでの脳梗塞は様々な発症機序が推定されている。拡張した血管内の血流速度は低下しており⁹⁾、血流のうっ滞により血管内で血栓が形成されやすくなる。血管内で形成された血栓は遠位に飛散し、塞栓性の機序で視床や後頭

Fig. 4 T₂*WI.

Progressive enlargement of the basilar artery is seen. The diameter of the basilar artery is 15.2 mm on admission (axial, 1.5 T; TR 589 ms, TE 18 ms) (A), 20.7 mm 90 days after first stroke (axial, 1.5 T; TR 800 ms, TE 25 ms) (B), 24.6 mm 175 days after first stroke (axial, 1.5 T; TR 800 ms, TE 25 ms) (C).

Fig. 5 T₁WI (axial, 1.5 T; TR 450 ms, TE 10 ms) 175 days after first stroke.

Hyper intense lesion is seen between arterial wall and organized thrombus.

葉など後方循環系に脳梗塞をきたす。また脳底動脈の異常な拡張や蛇行は、その穿通枝にも伸展や捻れを生じ、そのために穿通枝の血流が低下し、血行力学的な機序で虚血が生じる機序も想定されている。さらに血管壁に形成された血栓は穿通枝を閉塞させ虚血症状をきたしうる¹²⁾¹³⁾。実際、IADEの脳梗塞は橋に多く¹³⁾、単なる橋穿通枝梗塞よりも Branch atheromatous disease のように¹⁴⁾、分枝直後の入口部からの閉塞による穿通枝全体の梗塞となることが多い¹⁵⁾。本例でも3回の橋左傍正中枝と右前脈絡叢動脈の脳梗塞を発症し、いずれも穿通枝全域が巻き込まれている。橋傍正中枝起始部の

脳底動脈、右前脈絡叢動脈起始部の内頸動脈の血管壁に T₁ 強調画像や FLAIR 画像で高信号となる壁在血栓を認める (Fig. 1C, D, 3C) ことから、上記のような機序で発症したと推察される。特に橋の病変は本幹である脳底動脈の蛇行が最も高度で、また壁在血栓も厚く存在していたため脳梗塞を繰り返したと考えられた。

IADE に対する血栓溶解療法の報告は少ないが^{16)~18)}、急性期の出血性合併症はなく有効であったとの報告が多い (Table 1)。Cambron らは1年3ヶ月の間に3回繰り返し発症した IADE の脳梗塞症例に2回の rt-PA 静注療法を行い、いずれも有効であったと報告した¹⁷⁾。本例も高度な脳底動脈の拡張を呈していたが、既報告と同様に2回の rt-PA 静注療法を施行し、いずれの場合でも出血性合併症なく症状の改善が得られた。rt-PA 静注療法は IADE による超急性期脳梗塞に有効である可能性がある。

しかしながら本例では十分な抗血栓療法を行っていたにも関わらず、6ヶ月間で4回再発を繰り返し、機能予後が不良であった点が問題だった。3回目は急性期にアルガトロバン投与中にもかかわらず脳梗塞を再発した。事実、IADE では脳梗塞の再発率が高い¹¹⁾¹⁹⁾。IADE では血流うっ滞による凝固因子主体の血栓形成機序が考えられるため、ワルファリンなどの抗凝固療法が有効である可能性がある¹⁹⁾²⁰⁾が、出血合併症の問題から近年では抗血小板療法が選択される傾向がある¹⁾²⁾¹¹⁾。現在、IADE による脳梗塞の再発予防に確立された標準的治療はない²⁾。

本例では半年間で脳底動脈の拡張と蛇行の進展を認めた。IADE の48%では頭蓋内血管拡張が進行し、拡張する例は5年死亡率が56.5%と非拡張例3.7%と比べ予後不良である¹⁰⁾。一部では血管の急速な拡張のため、脳幹圧迫による脳神経症状や水頭症をきたしたり、拡張血管が破裂しなくも膜下出血を

Table 1 Summary of thrombolytic therapy for cerebral infarction of IADE (this patient and reported cases).

Reference	Age	Sex	Symptoms	Lesion	Diameter of BA (mm)	Treatment	NIHSS before treatment	NIHSS after treatment	Effectiveness
16)	60	M	right hand clumsiness, slurred speech, ataxia	bilateral pons, right middle cerebellar peduncle, right midbrain, right cerebellar hemisphere	ND	IV urokinase	ND	ND	effective
17)	69	M	internuclear ophthalmoplegia, left hemiparesis, ataxia	right cerebellar hemisphere	26	IV rt-PA	7	0	effective
17)*	69	M	decreased consciousness, oculomotor dysfunction, anarthria, ataxia, right hemiparesis	left cerebellar hemisphere	ND	IV rt-PA	21	0	effective
18)	59	F	left hemiplegia, left facial palsy	no MRI hyperintensity lesion	ND	IV rt-PA	9	ND (no sequelae)	effective
present case	78	M	right hemiparesis, right facial palsy, dysarthria	left pons	15.2	IV rt-PA	8	3	effective
present case *	78	M	right hemiparesis, right facial palsy, dysarthria	left pons	20.7	IV rt-PA	5	4	effective

ND: not described. IV: intravenous infusion. BA: basilar artery. *: second admission.

きたす場合がある¹⁾。MRI T₁強調画像での動脈壁の高信号は動脈径拡張のリスクとされ、動脈壁の出血が動脈拡張に関わっていることが示唆されている¹⁰⁾。剖検例では、動脈内側に器質化した血栓が層状に存在し、器質化した血栓の最外層や肥厚し解離した内膜内⁵⁾⁶⁾に新鮮な血栓が確認されている。このためIADEの血管拡張には器質化した血栓と血管壁の間に血管腔から血液が流入し解離を繰り返しながら拡張する可能性⁶⁾や、肥厚した内膜に血管が新生し、その新生血管が出血を繰り返しながら拡張する可能性が指摘されている⁵⁾。本例も4回目の再発時に確認された脳底動脈内のMRI T₁強調画像の高信号領域 (Fig. 5) からは、器質化した壁内血栓と血管壁の間に出血が生じたために脳底動脈が拡張したように見える。本例では抗血栓療法を行ったが再発予防には効果が乏しかった。一方で良好な血圧管理下でもIADEの短期間の拡張を認めており、さまざまな抗血栓療法が、血管壁での出血と血栓形成を助長し、血管の拡張につながった可能性があるのかもしれない。脳底動脈が10 mm以上に拡張する例は破裂によるくも膜下出血のリスクが高いことから²¹⁾、IADEにおける抗血栓療法は定期的な画像評価を行いながら慎重に継続する必要がある。

IADEの予後は報告により異なるが、3~5年での死亡率が40%前後¹⁾であり、非IADE群に比べて予後が悪い²²⁾²³⁾。血管障害発症予防や予後改善にむけ標準的な治療方針の確立が望まれる。

本報告の要旨は、第144回日本神経学会東海・北陸地方会で発表し、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) Pico F, Labreuche J, Amarenco P. Pathophysiology, presentation, prognosis, and management of intracranial arterial dolichoectasia. *Lancet Neurol* 2015;14:833-845.
- 2) Wolters FJ, Rinkel GJ, Vergouwen MD. Clinical course and treatment of vertebrobasilar dolichoectasia: a systematic review of the literature. *Neurol Res* 2013;35:131-137.
- 3) Pico F, Labreuche J, Touboul PJ, et al. Intracranial arterial dolichoectasia and its relation with atherosclerosis and stroke subtype. *Neurology* 2003;61:1736-1742.
- 4) Smoker WR, Price MJ, Keyes WD, et al. High-resolution computed tomography of the basilar artery: 1. Normal size and position. *Am J Neuroradiol* 1986;7:55-60.
- 5) Mizutani T. A fatal, chronically growing basilar artery: a new type of dissecting aneurysm. *J Neurosurg* 1996;84:962-971.
- 6) Nakatomi H, Segawa H, Kurata A, et al. Clinicopathological study of intracranial fusiform and dolichoectatic aneurysms: insight on the mechanism of growth. *Stroke* 2000;31:896-900.
- 7) Pico F, Jacob MP, Labreuche J, et al. Matrix metalloproteinase-3 and intracranial arterial dolichoectasia. *Ann Neurol* 2010;67:508-515.
- 8) Gutierrez J, Sultan S, Bagci A, et al. Circle of Willis configuration as a determinant of intracranial dolichoectasia. *Cerebrovasc Dis* 2013;36:446-453.
- 9) Rautenberg W, Aulich A, Röther J, et al. Stroke and dolichoectatic intracranial arteries. *Neurol Res* 1992;14 (Suppl 2):201-203.
- 10) Mangrum WI, Huston J 3rd, Link MJ, et al. Enlarging vertebrobasilar nonsaccular intracranial aneurysms: frequency, predictors, and clinical outcome of growth. *J Neurosurg* 2005;102:72-79.

- 11) Ince B, Petty GW, Brown RD, et al. Dolichoectasia of the intracranial arteries in patients with first ischemic stroke: a population-based study. *Neurology* 1998;50:1694-1698.
- 12) Lou M, Caplan LR. Vertebrobasilar dilatative arteriopathy (dolichoectasia). *Ann N Y Acad Sci* 2010;1184:121-133.
- 13) Kumral E, Kisabay A, Ataç C, et al. The mechanism of ischemic stroke in patients with dolichoectatic basilar artery. *Eur J Neurol* 2005;12:437-444.
- 14) Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. *Neurology* 1989;39:1246-1250.
- 15) Kwon HM, Kim JH, Lim JS, et al. Basilar artery dolichoectasia is associated with paramedian pontine infarction. *Cerebrovasc Dis* 2009;27:114-118.
- 16) De Georgia M, Belden J, Pao L, et al. Thrombus in vertebrobasilar dolichoectatic artery treated with intravenous urokinase. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:28-33.
- 17) Cambron M, Van Hooff RJ, Nieboer K, et al. Successful repetitive intravenous thrombolysis in a patient with recurrent brainstem infarctions due to megadolichobasilar ectasia. *JAMA Neurol* 2013;70:520-521.
- 18) Lin YW, Chen CH, Lai ML. The dilemma of treating vertebrobasilar dolichoectasia. *Clin Pract* 2012;2:e84.
- 19) Flemming KD, Wiebers DO, Brown RD Jr, et al. The natural history of radiographically defined vertebrobasilar nonsaccular intracranial aneurysms. *Cerebrovasc Dis* 2005;20:270-279.
- 20) Echiverri HC, Rubino FA, Gupta SR, et al. Fusiform aneurysm of the vertebrobasilar arterial system. *Stroke* 1989;20:1741-1747.
- 21) Flemming KD, Wiebers DO, Brown RD Jr, et al. Prospective risk of hemorrhage in patients with vertebrobasilar nonsaccular intracranial aneurysm. *J Neurosurg* 2004;101:82-87.
- 22) Pico F, Labeche J, Gourfinkel-AN I, et al. Basilar artery diameter and 5 year mortality in patients with stroke. *Stroke* 2006;37:2342-2347.
- 23) Ubogu EE, Zaidat OO. Vertebrobasilar dolichoectasia diagnosed by magnetic resonance angiography and risk of stroke and death: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:22-26.

Abstract

A case of intracranial arterial dolichoectasia with 4 repeated cerebral infarctions in 6 months and enlargement of basilar artery

Hideyuki Moriyoshi, M.D.¹⁾, Soma Furukawa, M.D.¹⁾, Mai Iwata, M.D.¹⁾, Junichiro Suzuki, M.D., Ph.D.¹⁾,
Noriyoshi Nakai, M.D.^{1,2)}, Suguru Nishida, M.D.¹⁾ and Yasuhiro Ito, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Stroke Center, TOYOTA Memorial Hospital

²⁾Department of Stroke Treatment, Shonan Kamakura General Hospital Stroke Center

A 78-year-old man was admitted to our hospital because of sudden right hemiparesis and dysarthria. His cranial MRI showed an area of hyperintensity in left pons on DWI and MRA revealed dilated, elongated and tortuous intracranial artery. We diagnosed as acute phase ischemic stroke and intracranial arterial dolichoectasia (IADE). Intravenous infusion of rt-PA was performed 157 minutes after the onset of symptoms, and his hemiparesis improved. However, he subsequently suffered from cerebral infarction 4 times in 6 months, and we treated him twice with thrombolytic therapy. Although thrombolytic therapy was effective in the short term and antithrombotic therapy was continued, he had bilateral hemiplegia and severe dysphagia because of repeated cerebral infarctions. Hence basilar artery was dilated with intramural hemorrhage over 6 months, and we discontinued antithrombotic therapy. It is possible that antithrombotic therapy affects enlargement of IADE. Antithrombotic therapy for IADE should be done carefully.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:124-129)

Key words: intracranial arterial dolichoectasia, rt-PA, cerebral infarction, antithrombotic therapy, basilar artery