

●論文種別 症例報告

●タイトル

アスペルギルス感染性動脈瘤破裂に対するコイル塞栓術中に出血を繰り返した1例

●著者名

若子哲：名古屋記念病院脳神経外科

長久伸也：トヨタ記念病院脳神経外科

大枝基樹：トヨタ記念病院脳神経外科

高亀弘隆：トヨタ記念病院脳神経外科

定藤章代：藤田医科大学(10月10日に藤田保健衛生大学より校名変更)脳神経外科：

●名古屋記念病院脳神経外科、トヨタ記念病院脳神経外科、藤田医科大学(10月10日に藤田保健衛生大学より校名変更)脳神経外科

●若子哲 名古屋記念病院脳神経外科

愛知県名古屋市緑区黒沢台4丁目1608番地1アトレ徳重1403号

090-5635-7001

akr-0614@fujita-hu.ac.jp

●アスペルギルス、感染性脳動脈瘤、くも膜下出血、脳底動脈瘤、コイル塞栓術、

●「本論文を、日本脳神経外科血管内治療学会機関紙 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誓約します。」

● 和文要旨

【目的】アスペルギルス感染性動脈瘤が脳底動脈に発生し、それに対し血管内治療を行った報告は少ない。本例は動脈瘤発生に前駆して脳梗塞を合併しておりかつ、術中破裂も繰り返し臨床経過が複雑であったため文献的考察を加えて報告する。

【症例】71歳女性、化学療法中の患者。発熱を主訴に入院となった。入院当日に右上下肢麻痺が出現しMRIで左橋梗塞を認めた。入院7日目にくも膜下出血を認め、3D-CTAでは新規の脳底動脈瘤形成を確認した。感染性動脈瘤を疑いコイル塞栓術を施行したが術中破裂を繰り返し、その後、入院28日目に死亡した。髄液と剖検結果からアスペルギルスによる感染性動脈瘤破裂によるくも膜下出血と診断した。

【結論】アスペルギルス感染性動脈瘤に対する瘤内塞栓は術中破裂を繰り返し予後不良であった。

● 緒言

感染性動脈瘤は感染によって生じる動脈瘤の総称で、細菌性動脈瘤と真菌性動脈瘤、ウイルス性動脈瘤に分けられる。ほとんどは細菌性動脈瘤であり真菌性動脈瘤、ウイルス性動脈瘤は稀である。真菌性動脈瘤の原因菌としては *Candida species*、*Aspergillus species* が多くを占めているが報告数は少ない。また、本例は動脈瘤発生に前駆して脳梗塞を合併しており臨床経過が複雑であるため文献的考察を加えて報告する。

● 症例呈示

71歳女性、上行結腸癌に対して化学療法中の患者。入院5日前からの発熱で救急外来を受診し、中心静脈カテーテルポート感染の疑いで入院となった。入院時には明らかな神経学的異常所見を認めなかったが、入院当日に突然の右上下肢不全麻痺が出現しMRIにて左橋ラクナ梗塞(Fig.1A)の診断となった。また、この際のMRA(Fig.1B)では脳血管主幹部の狭窄や動脈瘤は指摘できなかった。ヘパリン5000単位を単回投与した後、エダラボン60mg/日、アスピリン100mg/日、クロピドグレル75mg/日、アルガトロバン20mg/日で治療継続していた。その後は、意識清明で神経症状も安定していたが、入院7日目に突然の意識レベル低下を認め昏睡状態となり頭部単純CTを行なったところ後頭蓋窩を中心としたくも膜下出血を認めた。頭部3D-CTAで脳底動脈に新たに3.0mm×3.3mmの動脈瘤を認め、これが出血源と考えた。化学療法中という患者背景と急激な瘤の増大や発熱といった経過から感染性脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血を考え動脈瘤コイル塞栓術を施行した。術中ヘパリンは投与せず手技を施行した。Transfemoral approachでEnvoy 6Fr (Codman, West Chester, PA, USA)を右椎骨動脈へ留置し術前診断のための椎骨動脈造影を行なった際に造影剤のextravasation(Fig. 2 A)を認めたが、数分後の椎骨動脈撮影ですぐに止血が確認されたため治療を継続とした。TransForm 4×7 mm (Stryker, Kalamazoo, MI, USA)をCHIKAI BLACK(朝日インテック, 愛知)を使用し動脈瘤近傍に留置した。その後Excelsior SL-10 (Stryker, Kalamazoo, MI, USA)を

CHIKAI 0.014inch(朝日インテック,愛知)を用いて動脈瘤内に誘導し、Target 360 ultra soft 4×6(Stryker, Kalamazoo, MI, USA)にてframingを開始したが、その段階で再度 extravasation(Fig.2B)を認めた。すぐに Target 360 nano 3×4 を留置したところで extravasation が完全に消失したため、Target 360 nano 2×3、1.5×2 を追加し、塞栓率 15% で治療を終了した(Fig.2C)。直後の CT で閉塞性水頭症を認めたため、脳室ドレナージ術を行うも同術後から瞳孔不同を認め、その後も意識レベルの改善なく経過した。入院 13 日目に脳室ドレナージ術の際に採取した髄液検体よりアスペルギルス抗体が検出されたためカスポファンギン 70mg/日の投与を開始した。入院 14、17 日目の血液培養は陰性であったが、入院中に撮影した MRI では蝶形骨洞にアスペルギルス感染を示唆する T2 強調画像での低信号(Fig.3)が認められたため副鼻腔を経由した髄液へのアスペルギルス感染と考えた。その後、全身管理を行うも入院 28 日目に永眠された。病理解剖にて動脈瘤壁に Grocott 染色陽性で Y 字型の分岐を認める真菌菌体を多数認め(Fig.4)、アスペルギルス感染による感染性動脈瘤破裂と診断された。

● 考察

アスペルギルスによる感染性動脈瘤はヒト免疫不全ウイルス罹患患者、ステロイドの長期投与や化学療法中等の免疫抑制患者で報告されており本症例は化学療法により免疫抑制状態にあったと考えられる。DeLone らの報告¹⁾によれば副鼻腔アスペルギルス感染がある場合は粘膜から骨、硬膜を介して髄腔内に感染を起こすとされている。

る。また Dubey らの報告²⁾では、副鼻腔が脳底動脈に近接していることで脳底動脈周囲への感染が起こり得るとしている。副鼻腔アスペルギルス感染は MRI の T2 強調画像で低信号かつ単純 CT にてやや高吸収であること、骨破壊を認めることが特徴とされている。本症例では剖検時に副鼻腔の検体採取を行なっていないことから確定診断することはできないが、前述の様に蝶形骨洞内にアスペルギルス感染によると思われる副鼻腔炎の画像的特徴を認めている。また、本症例では髄液からのみアスペルギルスが検出されたことが特徴的で、臨床経過や病理所見からは、アスペルギルスが蝶形骨洞から髄液に波及したことで脳底動脈領域の穿通枝梗塞が前駆し、その後、ごく短期間にその穿通枝と近接した脳底動脈壁に動脈瘤を形成し、破裂したという急速に進行する複雑な血管障害の経過が考えられ、これまでの報告例では認めていない。治療に関して、本症例は脳底動脈に限局する動脈瘤であり動脈瘤の形状からコイル塞栓術を選択しているが術直前の椎骨動脈造影と framing の際に 2 度の破裂を起こしており転帰も不良であった。本症例のように髄液に真菌が浸潤した場合は頭蓋内に動脈瘤が多発するといった報告³⁾もあることから、頭蓋内全ての血管に真菌が浸潤しており血管壁が脆くなっている可能性も考慮しなければならない。Table1 にアスペルギルス感染性動脈瘤の報告症例を一覧にした。ほとんどの症例がくも膜下出血を契機に動脈瘤が発見され、発症時の重症度などを考慮し治療が行われない場合も多くある。また、治療を行なった場合でもくも膜下出血を繰り返す例³⁾や発症時の意識レベルが悪い例⁴⁾などは転帰不良となることが多いといえる。近年では細菌性動脈瘤に対して瘤内

塞栓を行い転帰良好となった報告がある⁵⁾。アスペルギルス感染性動脈瘤についても細菌性動脈瘤と同様に瘤内塞栓術が考慮されるところではあるが、実際にはアスペルギルス感染性動脈瘤での瘤内塞栓の報告は少ない。真菌性動脈瘤の原因として最も多いとされているアスペルギルスはエラスターゼを産生することで弾性組織を破壊し血管を血管壁に対して垂直方向に全層性に浸潤するのみでなく、血管軸方向へ広範囲に浸潤し広がっていく⁶⁾。紡錘状動脈瘤や8mm以上の動脈瘤が多いとの報告があるが⁶⁾⁸⁾、この浸潤様式が反映していると考えられる。これらのことから、アスペルギルス感染性動脈瘤では治療困難な形状の動脈瘤を形成しやすくかつ広範囲に渡って脆弱となり破綻しやすいと推測される。一方、細菌性動脈瘤は細菌性塞栓が発端となり、再開通後の脆弱な血管に限局的に形成された動脈瘤であるといわれ⁹⁾、大きさは2mmから5mm程度が多いとされている⁶⁾。アスペルギルス感染性動脈瘤と細菌性動脈瘤の破裂率について比較検討している報告はないが、アスペルギルスと細菌の血管壁への浸潤の広がりや程度の違い、動脈瘤の大きさと形状からアスペルギルス感染性動脈瘤の方が細菌性動脈瘤よりも破裂を来しやすく治療効果が得にくい可能性があると考えられる。過去のアスペルギルスによる感染性脳動脈瘤の症例報告を渉猟すると、その多くは前方循環で後方循環の動脈瘤症例は21例中7例であり、脳底動脈瘤に限定すると4例のみであった。また未破裂で発見された内頸動脈瘤では生存している例が多く、さらにhigh-flow bypass + trappingで転帰良好となった報告¹⁰⁾もある。しかし、このような治療は脳底動脈瘤では必ずしも行えない。本例の経験と、血管撮影

中にアスペルギルス感染性動脈瘤が破裂したという報告⁴⁾から、アスペルギルス感染性動脈瘤の術中破裂のリスクは高いと考えられるため、血管撮影や瘤内塞栓を行う場合は、造影剤の投与量や投与速度、治療操作に十分に注意を払う必要がある。過去の報告では脳底動脈瘤破裂の1例でflow diverterが用いられており⁴⁾生存していないもののtrappingの代替になる可能性がある。現時点では本邦でのflow diverterの使用適応には該当しないが、非常に脆い感染性動脈瘤の瘤壁に力を加えずに治療できるため、将来的には考慮されるべき方法と考えられる。

● 結語

穿通枝梗塞が先行したアスペルギルスによる感染性動脈瘤破裂を報告した。

特異な発症経過に加えて、瘤内塞栓では術中破裂を繰り返し予後不良であった。

● 利益相反開示

筆頭著者および共著者全員に利益相反はない

● 文献

1) DeLone DR, Goldstein RA, Petermann G, et al. Disseminated aspergillosis involving the brain: distribution and imaging characteristics. AJNR Am J Neuroradiol 1999; 9: 1597-1604.

- 2) Dubey A, Patwardhan RV, Sampth S, et al. Intracranial fungal granuloma: analysis of 40 patients and review of the literature. *A.Surg Neurol* 2005; 3: 254-260.
- 3) Shinya Y, Miyawaki S, Nakatomi H, et al. Recurrent cerebral aneurysm formation and rupture within a short period due to invasive aspergillosis of the nasal sinus; pathological analysis of the catastrophic clinical course. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(10):13510-13522.
- 4) Winterholler M, Coras R, Geißdörfer W, et al. Fatal Mycotic Aneurysm of the Basilar Artery Caused by *Aspergillus fumigatus* in a Patient with Pituitary Adenoma and Meningitis. *Front Med* 2017; 4: 113.
- 5) Hara Y, Hosoda K, Wada T, et.al. Endovascular treatment for a unusually large mycotic aneurysm manifesting as intracerebral hemorrhage - case report *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2006 46(11):544-7.
- 6) Hurst RW, Judkins A, Bolger W, et.al. Mycotic aneurysm and cerebral infarction resulting from fungal sinusitis: imaging and pathologic correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001 22(5):858-63.
- 7) Tokuda T, Ono Y, Nishiya H, et.al. An autopsy case of fungal (Mucor) cerebral aneurysm *Kansenshogaku Zasshi*. 1995 69(4):438-43.

8) Chou SM, Chong YY, Kinkel R. A proposed pathogenetic process in the formation of Aspergillus mycotic aneurysm in the central nervous system. Ann Acad Med Singapore 1993; 22: 518-525.

9) P Corr, M Wright, L C Handler, Endocarditis-related cerebral aneurysms: radiologic changes with treatment. American Journal of Neuroradiology 1995, 16 (4) 745-748

10) Yamaguchi J, Kawabata T, Motomura A, et al. Fungal Internal Carotid Artery Aneurysm Treated by Trapping and High-Flow Bypass: A Case Report and Literature Review. Neurol Med Chir 2016; 56(2):89-94.

11) Ahsan H, Ajmal F, Saleem MF, et al. Cerebral fungal infection with mycotic aneurysm of basilar artery and subarachnoid haemorrhage. Singapore Med J 2009; 50(1): 22-25.

12) Sakaki H, Kikuchi H, Kose K, et al. Case of cerebral aneurysm due to Aspergillus angiitis. Rinsho Hoshasen 1975; 20(1): 95-96.

13) Asari S, Nishimoto A, Murakami M. A rare case of cerebral aspergillus aneurysm at the site of temporary clip application. No Shinkei Geka 1988;16(9):1079-1082.

14) Endo T, Tominaga T, Konno H, et al. Fatal subarachnoid hemorrhage, with brainstem and cerebellar infarction, caused

by Aspergillus infection after cerebral aneurysm surgery: case report. Neurosurgery 2002;50(5):1147-51.

15) Nonaka N, Yamazaki M, Onishi Y, et al. An autopsied case of pachymeningitis associated with a ruptured, cerebral aneurysm due to Aspergillus infection. Rinsho Shinkeigaku 2001; 41(10): 673-678.

16) Bowers CA, Saad D, Clegg DO, et al. Rapidly Fatal Internal Carotid Artery Mycotic Aneurysm Rupture in a Rheumatoid Patient Taking a TNF- α Inhibitor: Case Report and Literature Review. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg 2015; 76(3): 249-254.

17) Fernando SS, Lauer CS. Aspergillus fumigatus infection of the optic nerve with mycotic arteritis of cerebral vessels. Histopathology 1982; 6(2): 227-234.

18) Ahuja GK, Jain N, Vijayaraghavan M, et al. Cerebral mycotic aneurysm of fungal origin. Case report. J Neurosurg 1978; 49(1): 107-110.

19) Laurencikas E, Sandstedt B, Söderman M. Intrathecal aspergillosis and fusiform arterial aneurysms in an immunocompromised child: a clinico-pathological case report. Childs Nerv Syst 2006; 22(11): 1497-1501.

- 20) Masago A, Fukuoka H, Yoshida T, et al. Intracranial mycotic aneurysm caused by *Aspergillus*--case report. *Neurol Med Chir* 1992;32(12):904-907.
- 21) Varghese B, Ting K, Lopez-Mattei J, et al. *Aspergillus* endocarditis of the mitral valve with ventricular myocardial invasion, cerebral vasculitis, and intracranial mycotic aneurysm formation in a patient with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Med Mycol Case Rep* 2018; 21: 49-51.
- 22) Komatsu Y, Narushima K, Kobayashi E, et al. *Aspergillus* mycotic aneurysm--case report. *Neurol Med Chir* 1991;31(6):346-350.
- 23) Muraoka S, Araki Y, Izumi T, et al. Cerebral Infarction and Subarachnoid Hemorrhage Caused by Central Nervous System *Aspergillus* Infection. *World Neurosurg* 2016; 90: 705.e9-705.e13.
- 24) Wang H, Rammos S, Fraser K, et al. Successful endovascular treatment of a ruptured mycotic intracavernous carotid artery aneurysm in an AIDS patient. *Neurocrit Care* 2007; 7(2): 156-159.
- 25) Kim YC, Lee H, Ryu HH, et al. *Aspergillus*-associated cerebral aneurysm successfully treated by endovascular and surgical intervention with voriconazole in lupus nephritis patient. *J Korean Med Sci* 2012; 27(3): 317-20.

26) Halliday J, Joseph JA, Gurusinghe NT. Fatal intracerebral haemorrhage secondary to Aspergillus arteritis following aneurysm clipping. Br J Neurosurg 2014; 28(6): 791-792.

27) Watanabe T, Okada T, Okada C, et al. An aspergillotic aneurysm of the internal carotid artery following allogeneic bone marrow transplantation: successful management with catheter coil embolization and long-term antifungal agents. Transpl Infect Dis 2009; 11(1): 49-53.

● 図表の説明

Fig.1A

Diffusion weighted MRI on the day of hospitalization demonstrating pontine infarction.

Fig.1B

MRA on the day of hospitalization showing no intracranial aneurysm.

Fig.2A

DSA on day 7 of hospitalization revealing an intracranial aneurysm (3.0mm×3.3mm) in the basilar artery.

Fig.2B

DSA after the coil framing showing that the second extravasation was confirmed.

Fig.2C

Postoperative DSA showing that there was no extravasation.

Fig. 3

T2 weighted MRI on the day of hospitalization showing an hyperintense lesion (arrow) in the sphenoidal sinus. This indicates suspected *Aspergillus* infection.

Fig. 4

Pathological findings at autopsy (※ 1 : aneurysm wall ※ 2 : vascular lumen). Grocott staining revealing abundant *Aspergillus* in the ruptured aneurysm wall. *Aspergillus* invades the aneurysm wall vertically.

● Table1 : List of Aspergillotic cerebral aneurysm including four BA aneurysm

ACA : Anterior Cerebral Artery

BA : Basilar artery

ICA : Internal Cerebral Artery

PCA : Posterior Cerebral Artery

MCA : Middle Cerebral Artery

AcomA : Anterior communicating Artery

PcomA : Posterior communicating Artery

N.A. : Not Available

※ Period from fever to subarachnoid hemorrhage

Table 1: List of Aspergillotic cerebral aneurysm including four BA aneurysm

Case	Age	Sex	Region	Rupture Status	Treatment	Outcome	Period [※]	Size	Reference
1	77	M	ICA/PCA	Ruptured	trap bypass/trap	death	N.A.	10mm/fusiform	3)
2	64	M	BA	Ruptured	flow diverting stent	death	12days	fusiform	4)
3	28	M	BA	Ruptured	none	death	N.A.	N.A.	11)
4	26	M	ICA	Ruptured	coating	death	13days	N.A.	12)
5	48	M	A-com/ACA	Ruptured	clipping	death	N.A.	7mm/5mm	13)
6	50	F	A-com/BA	Ruptured	clipping	death	19days	N.A./fusiform 10mm	14)
7	64	F	ICA	Ruptured	none	death	14days	3mm	15)
8	76	F	ICA	Ruptured	clipping	death	N.A.	fusiform	16)
9	56	M	ICA	Ruptured	none	death	N.A.	N.A.	17)
10	18	M	P-com	Ruptured	none	death	25days	8mm	18)
11	12	M	A-com	Ruptured	ventricular drainage	death	N.A.	10mm	19)
12	75	F	MCA	Ruptured	clipping	death	36days	fusiform	20)
13	65	M	MCA	Ruptured	none	death	9days	N.A.	21)
14	55	M	BA	Ruptured	none	death	2days	N.A.	8)
15	61	M	ICA	Ruptured	none	death	15days	15mm	22)
16	56	M	PCA	Ruptured	coil embolization	survive	76days	N.A.	23)
17	79	M	ICA	Unruptred	trap and high-flow bypass	survive	N.A.	11mm	10)
18	41	M	IC-cavernous	Unruptred	trap with detachable balloons	survive	N.A.	N.A.	24)
19	46	M	ICA/MCA	Unruptred	stent graft/clipping	survive	N.A.	N.A.	25)
20	64	M	MCA	Unruptred	clipping	death	N.A.	13mm	26)
21	15	M	ICA	Unruptred	ICA coil embolization	survive	N.A.	N.A.	27)
22	71	F	BA	Ruptured	coil embolization	death	12days	3mm	Present case

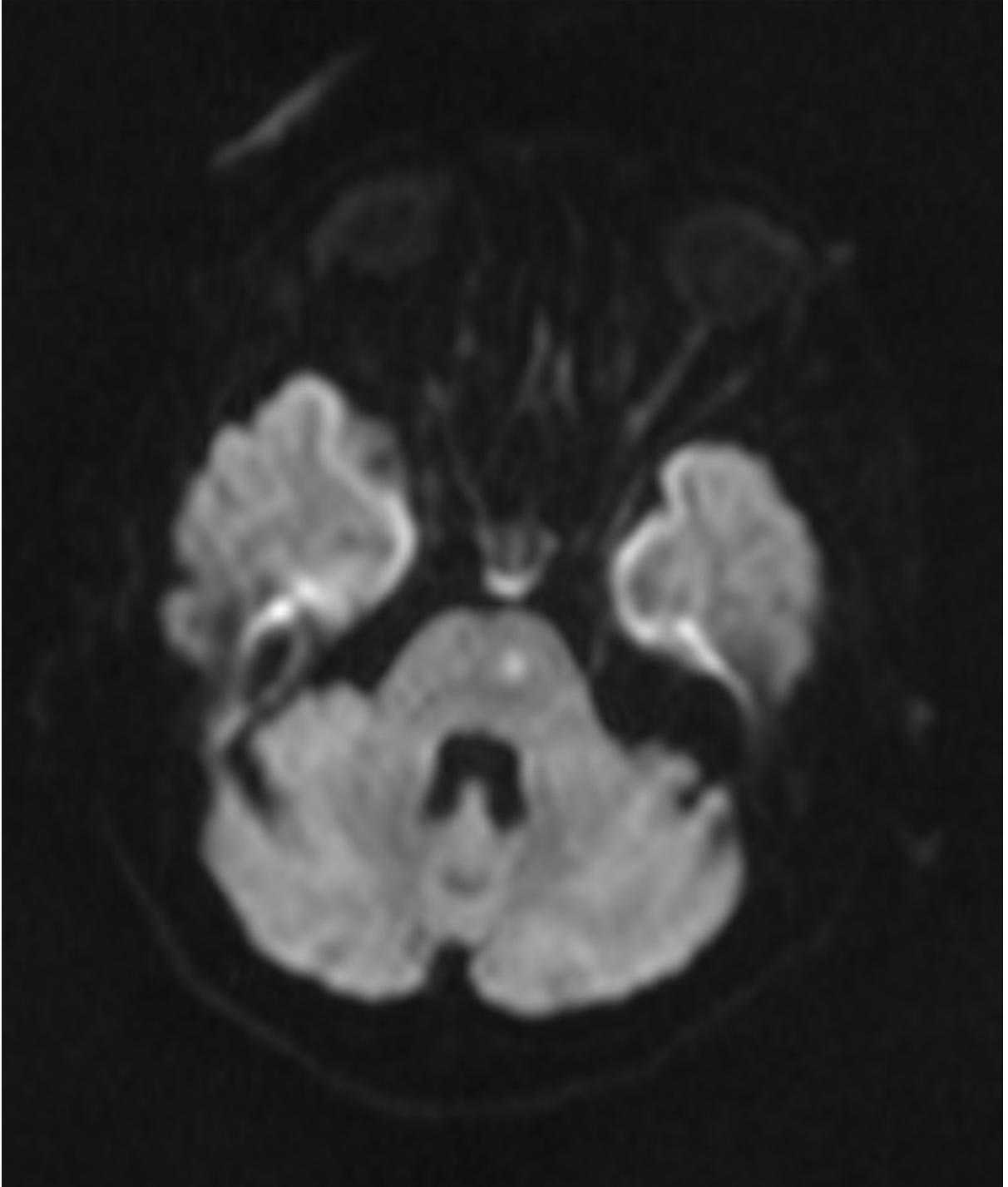


Fig.1A

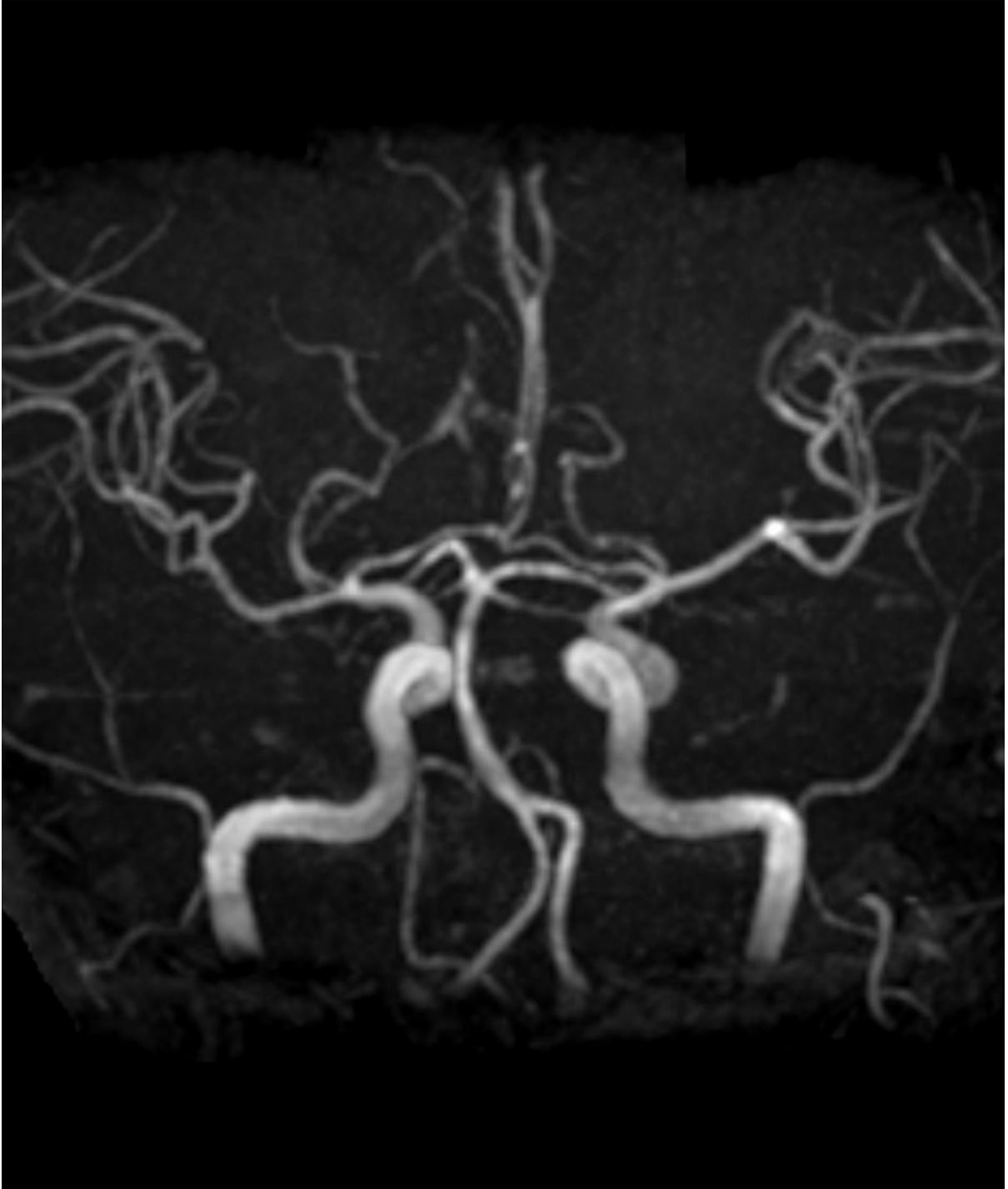


Fig.1B

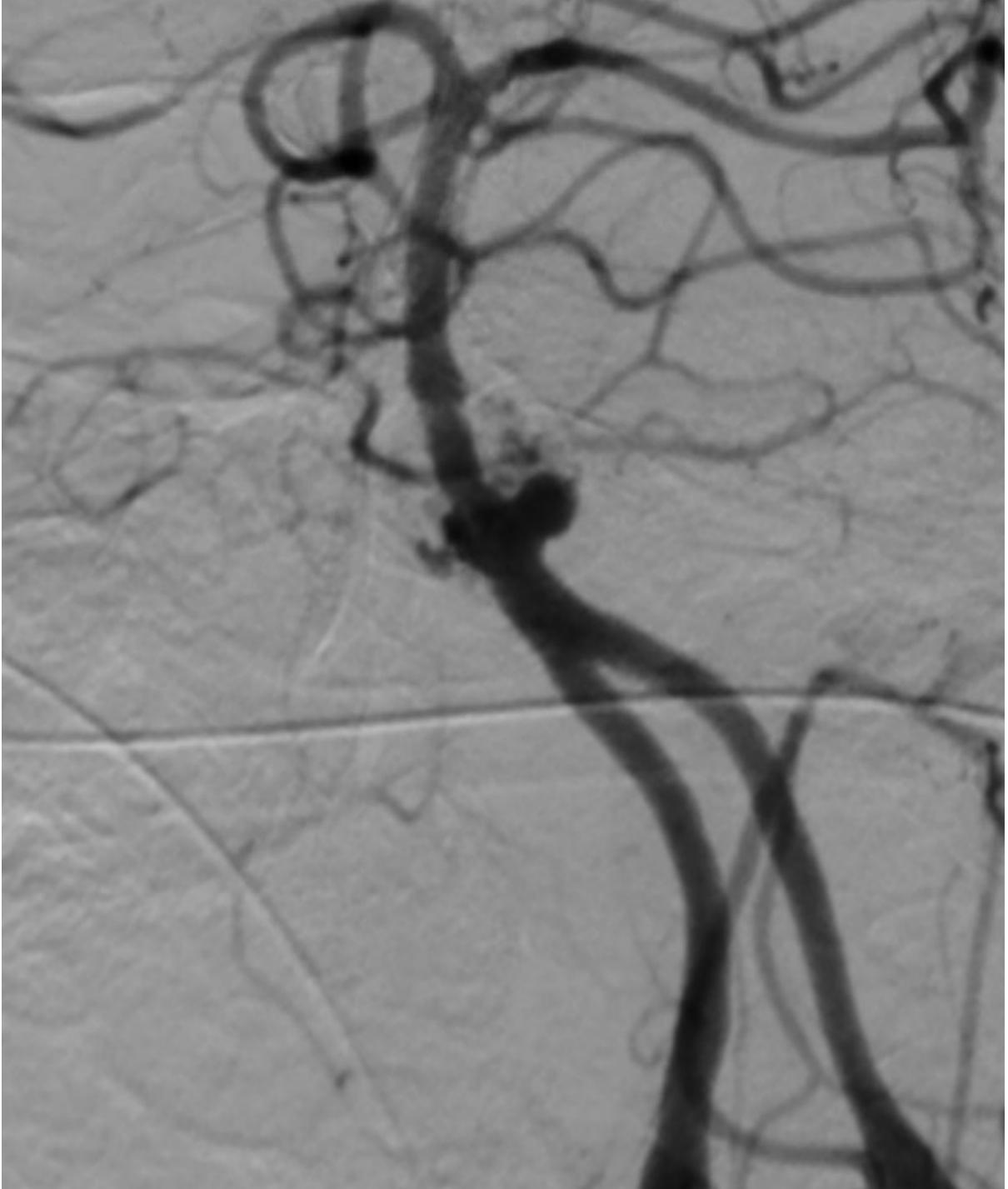


Fig.2A



Fig.2B



Fig.2C



Fig.3



Fig.4