

症例報告

経静脈血栓溶解療法後に破裂した前交通動脈瘤の一例

辻敬一¹⁾、辻篤司¹⁾、吉村弥生¹⁾、小川暢弘²⁾、中澤拓也¹⁾、野崎和彦¹⁾

1) 滋賀医科大学脳神経外科

2) 滋賀医科大学脳神経内科

連絡著者 辻 敬一

滋賀医科大学

〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町 077-548-2257

E-mail : tsujikei@belle.shiga-med.ac.jp

キーワード : tissue plasminogen activator, acute cerebral infarction, unruptured intracranial aneurysm, subarachnoid hemorrhage

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。

和文要旨

【目的】未破裂脳動脈瘤を有する急性脳梗塞に対する tissue plasminogen activator (t-PA) 治療後に脳動脈瘤の破裂を来たす可能性は稀であるとされている。今回我々は t-PA 投与直後に未破裂脳動脈瘤の破裂によるくも膜下出血を発症した一例を報告する。

【症例】74歳女性。構音障害，左片麻痺で救急搬送され右放線冠のラクナ梗塞を認めた。t-PA 投与1時間後に急な頭痛・嘔気を訴え，昏睡状態となった。前交通動脈瘤の破裂によるくも膜下出血と診断し，コイル塞栓術を行った。

【結論】未破裂脳動脈瘤を有する急性脳梗塞での t-PA 療法は脳動脈瘤破裂のリスクがあり，投与については慎重な判断を要する。

緒言

未破裂脳動脈瘤を有する急性脳梗塞に対する tissue plasminogen activator (t-PA) 療法は慎重投与に該当するが¹⁾，t-PAを使用後に症候性頭蓋内出血を来たす頻度が増加せず，脳動脈瘤が破裂する可能性は極めて稀であるとされており，t-PA投与のメリットが優るとする報告が多い²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾。今回我々は急性脳梗塞に対してt-PA投与直後に未破裂前交通動脈瘤が破裂し，くも膜下出血を来たした症例を経験したので報告する。

症例

症例：74歳 女性

既往歴：高血圧 高脂血症

現病歴：8時頃朝食中に構音障害，ふらつき，左手足のしびれを自覚し，近医クリニックを受診し脳梗塞の疑いで当院を紹介され11時25分に来院した。

入院時所見：Glasgow Coma Scale (GCS) E4V5M6，左片麻痺；上肢 MMT：3/5，下肢 MMT：3/5 及び軽度の左顔面麻痺，構音障害を認めた。National Institute Health Stroke Scale (NIHSS) は5点であった。院内プロトコールに従い，緊急頭部MRIを施行し右放線冠に新鮮梗塞を認め Diffusion-weighted imaging-Alberta Stroke Program Early CT Score (DWI-ASPECT) は10点であった。MRA では主幹動脈の閉塞は認めず，前交通動脈に径3mmの脳動脈瘤を認めた (Fig.1)。

来院後経過：未破裂脳動脈瘤以外の慎重投与項目がなく，麻痺症状が比較的強いことから本人及び家人から治療希望があり，十分な説明を行って同意を得た上で発症4時間18分後に tissue plasminogen activator (t-PA) を投与した。投与開始後に収縮期血圧が190mmHg 台となり，ニカルジピンを使用し185mmHg 以下にコントロールした。投与開始1時間後に左上肢麻痺が改善し，NIHSSは3点となり，頭部CTでは異常所見は認めなかった。その直後に頭痛，嘔気を訴え，急速に意識障害が悪化しGCS E1V1M5となった。頭部CTでFisher group3のびまん性くも膜下出血を認め，CTAでMRAと同様に前交通動脈に動脈瘤を認めた (Fig.2)。血圧管理・鎮静後に気管内挿管を行い，一旦集中治療室 (ICU) に収容した (Fig.3)。

緊急で脳血管撮影を行い，3D-RAで前交通動脈に径3.5×2.5mmの

ブレブを伴う動脈瘤を認め (Fig.4A) 本動脈瘤の破裂によるくも膜下出血と診断した。引き続き、脳動脈瘤コイル塞栓術を施行した (Fig.4B)。術中破裂に備え balloon catheter などの rescue device の使用も考慮すべきであったが、t-PA投与後の破裂瘤であり simple techniqueで可及的速やかに塞栓を行うこととした。右大腿動脈に 6Fr シース 25cm (テルモ, 東京) を留置した。Envoy 6Fr 90cm (ジョンソン・エンド・ジョンソン, 以下 J & J, 東京) を CX カテーテル 4Fr JB2 125cm (カテックス, 神奈川) を同軸としガイドワイヤーをサーフ 0.035inch 150cm (パイオラックス, 神奈川) として左内頸動脈 petrous portion に留置した。3.4Fr TACTICS 120cm (テクノクラート, 愛知) を中間カテーテルとし、Excelsior SL-10 preshaped 45° 150cm (Stryker, Kalamazoo, MI, USA) を Traxcess 14 200cm (テルモ, 東京) を用いて動脈瘤内に留置した。GALAXY COMPLEX XTRASOFT 3mm/4cm (J & J) でフレームを作成し、GALAXY G3 mini 2mm/3cm (J & J), GALAXY G3 mini 2mm/3cm (J & J) を留置し、動脈瘤内の造影が完全に消失したことを確認し手技を終了した (Fig.4C)。術翌日の頭部 CT で再出血は認めず、アスピリン 100mg の投与を開始し、塩酸フェスジル及びオザグレルを用いた抗血管攣縮治療を開始した。

術後症候性脳血管攣縮は来たさず、6週間後に続発性正常圧水頭症に対し、脳室-腹腔シャント術を行った。modified Rankin Scale:3 の状態で回復期リハビリテーション病院へ転院した。

考察

t-PA 静注療法後の脳内出血は 10.5-24.8% に生じ，そのうち症候性のものは 1.9-5.9% に生じるとされている³⁾⁴⁾⁵⁾⁷⁾．本邦での t-PA 治療指針では未破裂脳動脈瘤を有する急性脳梗塞での t-PA 使用は慎重投与の対象であるが¹⁾，未破裂脳動脈瘤を有する急性脳梗塞例に対して t-PA 静注療法を行った retrospective study では，脳動脈瘤の有無に関わらず症候性を含む脳内出血の頻度に有意差は認めず，脳動脈瘤の破裂によるくも膜下出血は認めず²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾，脳動脈瘤を有する症例でも比較的安全に t-PA が使用できると考えられている．未破裂脳動脈瘤を有する心筋梗塞・脳梗塞に対し t-PA 投与後に未破裂脳動脈瘤が破裂しくも膜下出血を発症した例が過去に 4 例報告されている (Table1)⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾．本症例を含めると，平均年齢は 66.6 歳，女性は 4 例，梗塞の病型分類は心筋梗塞が 1 例，心原性脳塞栓症が 2 例，内頸動脈解離が 1 例，ラクナ梗塞が 1 例であった．脳動脈瘤の部位は前交通動脈瘤が 3 例であり，6 脳動脈瘤 5 症例のうち 5 動脈瘤に daughter sac の存在が認められた．t-PA 投与から脳動脈瘤が破裂するまでの時間にはばらつきが認められた．脳動脈瘤の破裂後に死亡に至った 3 例では動脈瘤のサイズが大きく，脳動脈瘤破裂後の状態が重篤である傾向が認められた．未破裂脳動脈瘤が t-PA 投与後に破裂を来たす主たる要因は脳梗塞後の血圧上昇であると考えられる．脳梗塞急性期では交感神経の活性化によりカテコラミン・Brain Natriuretic Peptide が分泌され血圧は上昇することが多い¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾．t-PA には matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) の産生を誘導し¹⁵⁾，また梗塞巣内で MMP-9 の産生を誘導し血管の基底膜を破壊

することで出血を来し得るとされており¹⁶⁾¹⁷⁾、脳動脈瘤の破裂に関与する可能性が否定できないため未破裂脳動脈瘤を有する急性脳梗塞でのt-PAの使用は症例に拠っては慎重に検討することが望ましい。また今回のような前交通動脈瘤は小径であっても破裂リスクの高い部位であり¹⁸⁾、ブレブの存在はそれ自体破裂リスクとなるため¹⁹⁾、t-PAの投与前に脳動脈瘤の部位・形状にも留意し破裂するリスクについても考慮する必要があると思われる。急性脳梗塞でt-PAを使用する際に、単純CTの所見のみで投与の是非を判断するよりも、脳梗塞の責任血管の同定や未破裂脳動脈瘤の検索のために

MRAないしCTAを行うことが望ましいと思われる。もし未破裂脳動脈瘤を認めた際には脳動脈瘤の破裂がt-PA投与後に起こり得ることを考慮し、神経学的重症度が低く主幹動脈閉塞がない場合はt-PA投与のリスク・ベネフィットを慎重に検討する必要がある。t-PA投与後、収縮期血圧を厳格にコントロールした方が頭蓋内出血を生じる頻度は減少するため²⁰⁾、未破裂脳動脈瘤を有する急性脳梗塞ではt-PA投与中及び投与後の血圧管理を下方に修正することを考慮しても良いかもしれない。

結語

急性脳梗塞に対してt-PA投与後に未破裂前交通動脈瘤が破裂し、くも膜下出血を来した症例を経験した。未破裂脳動脈瘤を有する急性脳梗塞に対するt-PAの使用は脳動脈瘤の破裂リスク、脳梗塞の神経学的重症度などで慎重に検討する必要がある。

利益相反開示

本論文に関して筆頭著者および共著者全員が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) The Japan Stroke Society, The Japan Neurosurgical Society and The Japanese Society for Neuroendovascular Therapy. Guidelines for Appropriate Use of Mechanical Thrombectomy Devices for Acute Stroke, Third Edition. March 2018. *Jpn J Stroke* 2018; 40: 285–309.
- 2) Zhang CH, Li C, Wang YX et al. Efficacy and Safety of Intravenous Thrombolysis for the Treatment of Acute Ischemic Stroke Patients with Saccular Intracranial Aneurysms of ≤ 3 mm. *Cell Biochem Biophys* 2015;72:889-93.
- 3) Mittal MK, Seet RC, Zhang Y et al. Safety of intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients with saccular intracranial aneurysms. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:639-43.
- 4) Edwards NJ, Kamel H, Josephson SA. The safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients with pre-existing cerebral aneurysms: a case series and review of the literature. *Stroke* 2012;43:412-6.
- 5) Sheth KN, Shah N, Morovati T et al. Intravenous rt-PA is not associated with increased risk of hemorrhage in patients with intracranial aneurysms. *Neurocrit Care* 2012;17:199-203.
- 6) Kim JT, Park MS, Yoon W et al. Detection and significance of

incidental unruptured cerebral aneurysms in patients undergoing intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke. *J Neuroimaging* 2012;22:197-200.

- 7) 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.
- 8) Lagares A, Gómez PA, Lobato RD et al. Cerebral aneurysm rupture after r-TPA thrombolysis for acute myocardial infarction. *Surg Neurol* 1999;52:623-626.
- 9) Rammos SK, Neils DM, Fraser K et al. Anterior communicating artery aneurysm rupture after intravenous thrombolysis for acute middle cerebral artery thromboembolism: case report. *Neurosurgery* 2012;70:E1603-1607.
- 10) Haji F, van Adel B, Avery M et al. Intracranial aneurysm rupture following intravenous thrombolysis for stroke. *Can J Neurol Sci* 2014;41:95-98.
- 11) Zaldivar-Jolissaint JF, Messerer M, Bervini D et al. Rupture of a concealed aneurysm after intravenous thrombolysis of a thrombus in the parent middle cerebral artery. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:e63-65.
- 12) Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A et al. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med* 2007;25:32-8.
- 13) Nakagawa K, Yamaguchi T, Seida M et al. Plasma

- concentrations of brain natriuretic peptide in patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:157-64.
- 14) Myers MG, Norris JW, Hachniski VC et al. Plasma norepinephrine in stroke. *Stroke* 1981;12:200-204.
 - 15) Rosell A, Cuadrado E, Ortega-Aznar A et al. MMP-9-positive neutrophil infiltration is associated to blood-brain barrier breakdown and basal lamina type IV collagen degradation during hemorrhagic transformation after human ischemic stroke. *Stroke* 2008;39:1121-1126.
 - 16) Cunningham LA, Wetzel M, Rosenberg GA. Multiple roles for MMPs and TIMPs in cerebral ischemia. *Glia* 2005;50:329-339.
 - 17) Rosell A, Ortega-Aznar A, Alvarez-Sabín J et al. Increased brain expression of matrix metalloproteinase-9 after ischemic and hemorrhagic human stroke. *Stroke* 2006;37:1399-1406.
 - 18) Ikawa F, Morita A, Tominari S et al. Rupture risk of small unruptured cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 2019 ;25:1-10.
 - 19) Lindgren AE, Koivisto T, Björkman J et al. Irregular shape of intracranial aneurysm indicates rupture risk irrespective of size in a population-based cohort. *Stroke* 2016;47:1219-1226.
 - 20) Anderson CS, Huang Y, Lindley RI et al. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:877-888.

Legends of the figures

Fig.1 (A) Diffusion-weighted imaging on admission showed high-intensity area in the right corona radiata (arrow) . (B) MRA(3D-TOF) showed small aneurysm in anterior communicating artery (arrow) .(C) MRA(Volume rendering) showed the possibility of bleb at the tip of aneurysm(arrow).

Fig.2. (A)Computed tomography showed diffuse subarachnoid hemorrhage in basal cistern. (B) CTA showed aneurysm(3.0mm) in anterior communicating artery(arrow).(C) Bleb was suspected at the tip of aneurysm(arrow).

Fig.3 Blood pressure change from visiting our hospital to entering the intensive care unit(ICU). SBP: systolec blood pressure, DBP:diastolec blood pressure, i.v.: intravenous injection.

Fig. 4. (A) 3D rotation angiography showed aneurysm(3.5×2.5mm) with bleb in anterior communicating artery(arrow). (B) Angiography before the coil embolization.(C)Angiography after the treatment showed neck remmnant.

Table 1. Patient characterristics of subarachnoid hemorrhage due to rupture of cerebral aneurysm after t-PA administration.

Table1. Patient characteristics of subarachnoid hemorrhage due to rupture of cerebral aneurysm after t-PA administration.

Case	Author	Age	Sex	Type of infarction	NIHSS	Cerebral aneurysm	Size	Daughter sac	Onset time	WFNS	Treatment	mRS
1	Lagares,1999	66	F	myocardial infarction	0	anterior communicating a.	N/A	+	8h	V	none	6
2	Rammos,2012	51	F	Af(cardiogenic embolism) MCA occlusion	20	anterior communicating a.	7mm	+	N/A	IV	thrombectomy coiling	6
3	Haji,2014	71	M	ICA dissection MCA occlusion	15	posterior communicating a.	6mm	-	5h	V	none	6
4	Zaldivar,2015	71	F	Af(cardiogenic embolism) MCA occlusion	11	posterior inferior cerebellar a. middle cerebral a.	8.5mm 6mm	+	24h	I	clipping	1
5	Present case	74	F	lacunar infarction	5	anterior communicating a.	3mm	+	1h	IV	coiling	3

N/A:not available

Onset time:the time when SAH confirmed from t-PA administration.

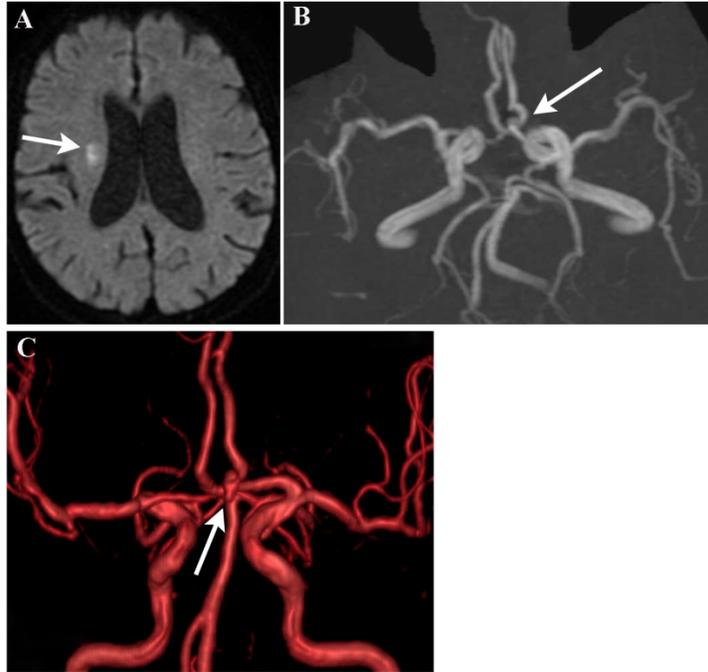


Fig.1

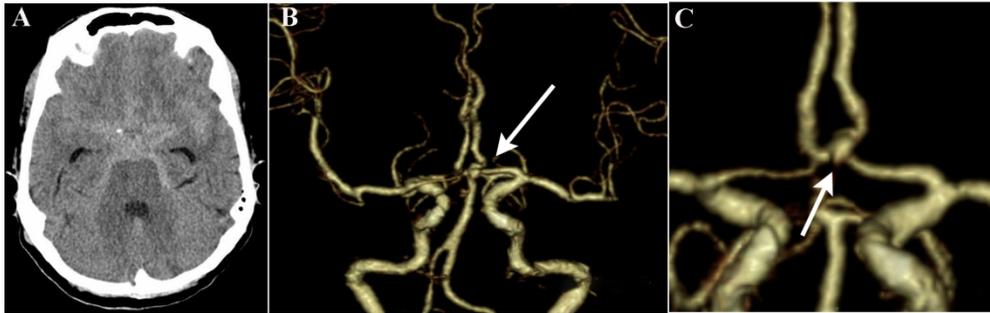
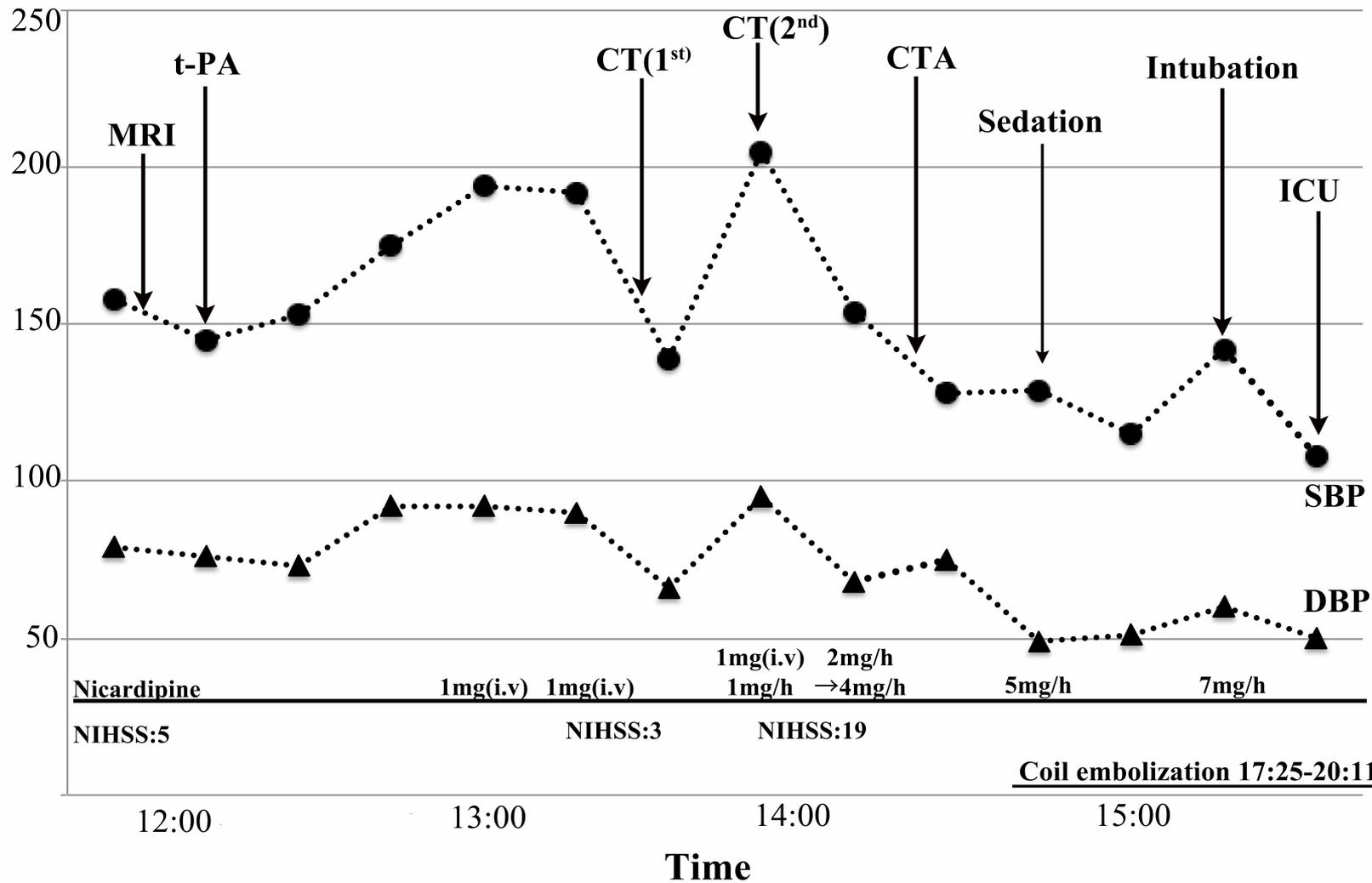


Fig.2

177x127mm (300 x 300 DPI)

Blood pressure(mmHg)



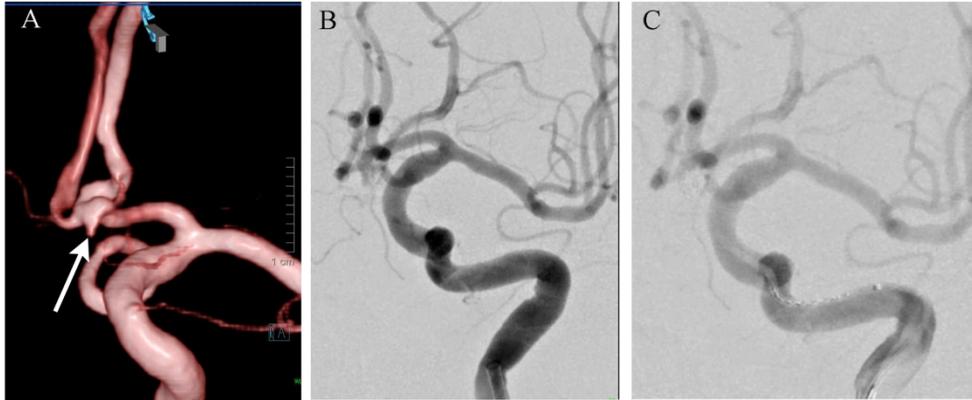


Fig.4