

< 論文種別 >

原著

< 論文タイトル >

血管内治療時代における感染性脳動脈瘤に対する治療方針についての検討

Treatment strategy for infectious intracranial aneurysms in the era of interventional neuroradiology.

< 著者 >

中村 元<sup>1</sup>、藤中俊之<sup>2</sup>、西田武生<sup>1</sup>、尾崎友彦<sup>1</sup>、浅井克則<sup>1</sup>、木谷知樹<sup>1</sup>、角野喜則<sup>1</sup>、村上知義<sup>1</sup>、坂口 学<sup>3</sup>、吉峰俊樹<sup>4</sup>

< 所属 >

1. 大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科学
2. 大阪医療センター 脳神経外科
3. 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科
4. 大阪大学国際医工情報センター

< 連絡先 >

565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2

大阪大学大学院医学系研究科 脳神経外科学

中村 元

TEL : 06-6879-3652

FAX : 06-6879-3659

Email : hajime@nsurg.med.osaka-u.ac.jp

< キーワード > 5 個以内

Infectious intracranial aneurysms

Endovascular therapy

Surgical treatment

< 宣言 >

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：感染性脳動脈瘤は、非感染性脳動脈瘤と比較して出血のリスクが高く、特に出血発症例では積極的な治療介入が望ましいとされている。本研究では、自施設での治療例を後方視的に検証し、治療内容と合併症の有無について検討した。

方法：2004年3月から2014年12月の間に臨床症状や画像検査により感染性脳動脈瘤と診断された患者13例を対象とした。

結果：治療法については、血管内治療が5例、直達手術が5例、保存的治療が3例であった。血管内治療例のすべてにおいて出血性合併症や感染性合併症は認めず、再出血もなかった。直達手術を選択した5例中3例は血腫形成型であり、残りの2例はカテーテルによる病変部位への到達が困難と思われた症例であった。

結論：感染性脳動脈瘤は、末梢動脈に発生しやすいことや局所感染を伴うことから、過去には直達手術による動脈瘤切除術が選択される傾向にあった。しかし、血管内治療デバイスの進歩により、柔軟なカテーテルと小径コイルを用いた皮質枝塞栓術が技術的に可能となったため、母血管閉塞術は直達手術と比べて遜色のない代替治療に発展したと考える。

## < 緒言 >

感染性脳動脈瘤 (infectious intracranial aneurysms: IIAs)

は、非感染性脳動脈瘤と比較して出血のリスクが高く、特に出血発症例では積極的な治療介入が望ましいとされている<sup>1)</sup>。しかし、本疾患罹患症例の多くは心疾患などの基礎疾患を有しており<sup>2)</sup>、全身状態も勘案しながら症例ごとに治療方針を検討しなければならない。

本研究では、当施設で治療を行った IIAs 症例を後方視的に検証し、直達手術と血管内手術の選択基準や、各治療の問題点について検討する。

#### < 対象と方法 >

2004年3月から2014年12月の間に、臨床症状や画像検査により IIAs と診断された自験13例を対象とした。これらの症例において、基礎疾患、瘤の発生部位、発症様式、治療内容、治療に伴う合併症、治療後30日目の転帰を検証した。

#### < 結果 >

症例データを Table にまとめた。

男性が8名（女性5名）で、平均年齢は42.4 ± 17.2歳であった。

基礎疾患の内訳は、11例が感染性心内膜炎、2例が心筋症による心機能低下に対する補助人工心臓装着状態であった。

感染性脳動脈瘤の発生部位に関しては、中大脳動脈領域に発

生したものが 11 例で、そのうち 9 例が皮質枝領域 (M4)、2 例が弁蓋部領域 (M3) に存在していた。その他、前大脳動脈領域と後大脳動脈領域が 1 例ずつで、いずれも皮質枝領域に存在した。

発症様式に関しては、10 例が出血発症で、その内訳はくも膜下出血が 4 例、くも膜下出血と脳内出血の併発が 3 例、脳内出血が 2 例、急性硬膜下血腫が 1 例であった。その他は、瘤周囲の浮腫が 2 例、脳梗塞が 1 例であった。

治療法に関しては、血管内治療 (コイルによる母血管閉塞術) が 5 例、直達手術が 5 例、保存的治療が 3 例であった。

血管内治療 (母血管閉塞) を行った 5 例すべてにおいて手技に関連する合併症はなく、治療後の感染性合併症も認められなかった。感染性脳動脈瘤を中大脳動脈弁蓋部 (M3) 領域に認めた 1 例では、遠位部がすでに脳梗塞となっていたため、バイパス手術を行わずに一期的に塞栓術を施行した。

直達手術を選択した 5 例中 3 例は血腫形成型であり、瘤切除に加えて血腫除去を行った。残りの 2 例は、血管内治療では病変に到達できないため、直達手術を選択したものであった。

保存的加療を選択した 3 例中 2 例は瘤のサイズに変化なく、1 例は徐々に縮小した。

#### 代表症例 1 (Case 2)

50 歳女性。右手の違和感、右顔面と右上肢のしびれ感が継続するため精査目的に頭部 MRI を施行したところ、局所的な陳旧性くも膜下出血および浮腫を伴い造影効果のある 15mm 大の塊を

左中心溝深部に認めた (Fig. 1)。子宮頸癌の既往があるため、当初は転移性脳腫瘍を疑い当科に紹介されたが、脳血管造影検査で左中心溝動脈に動脈瘤を認めた (Fig. 2)。追加で行った全身検査の結果、感染性心内膜炎の併発が明らかとなり、最終的に感染性脳動脈瘤と診断した。中大脳動脈末梢であり、カテーテルの誘導が困難と判断し、症状出現から1ヶ月目の時点で開頭による脳動脈瘤切除術を施行した (Fig. 3)。術後に神経症状の悪化はなく、抗生剤投与による治療後に自宅退院となった。

#### 代表症例 2 (Case 13)

33歳男性。劇症型心筋炎のため、両側補助人工心臓装着状態であった。経過中に突然の意識障害を認め、頭部CTでくも膜下出血と診断された (Fig. 4A)。脳血管造影検査では右中心前回溝動脈に微小動脈瘤を認め、経過と画像所見から出血発症の感染性脳動脈瘤と診断した (Fig. 4B, C)。補助人工心臓装着中のため抗凝固薬および抗血小板薬が投与されていることと、動脈瘤が非常に小さく開頭手術で出血部位を同定できない可能性があることから、脳血管造影検査に引き続いて血管内手術による母血管閉塞を行う方針とした。全身麻酔下に右内頸動脈に6Fr FUBUKI (朝日インテック, 愛知) を進め、ここから Excelsior SL-10 STR (Stryker, Kalamazoo, MI, USA) を挿入し、瘤近傍まで誘導した。出血部位の周囲では血管壁が脆弱になっていると思われたため、あえて瘤の遠位部まではデバイスを進めず、病変のすぐ近位部から柔らかいコイルをネック近傍に押し進めるよう

な形で塞栓を開始し、近位部に向けて詰め戻ることとした。最終的に Target Helical Nano 1×2 (Stryker, Kalamazoo, MI, USA) を 5 本留置して血流を遮断した (Fig. 5)。術後経過は良好であったが、本治療から 6 ヶ月後 (心臓移植待機中) に反対側に脳内出血を発症し、死亡退院された。

#### < 考察 >

感染により脆弱化した動脈壁が、血圧に抗しきれず拡張した状態を感染性動脈瘤 (infectious intracranial aneurysms: 以下 IIAs) と呼ぶ<sup>3)</sup>。脳動脈瘤全体における IIAs の頻度については、1 ~ 6 % 程度との報告があるが<sup>4,5)</sup>、日常診療で遭遇する機会は少ない。

IIAs が発生するには脳動脈壁に感染が及ぶ必要があり、その原因疾患として感染性心内膜炎 (infective endocarditis: 以下 IE) が有名である。IE 患者の心内膜には、細菌の付着した疣贅が形成されており、この疣贅の一部が心内膜から遊離し、微小塞栓子として脳の末梢血管に付着することで局所感染が起こり、IIAs を発生させる。詳細なデータは不明であるが、IIAs の約半数が IE に起因するとの報告があり<sup>2)</sup>、逆に IE 患者の 8.9 % で感染性脳動脈瘤を認めることも知られている<sup>6)</sup>。その他の原因疾患として、髄膜炎 (meningitis)、眼窩蜂巣炎 (orbital cellulitis) なども報告されているが頻度は IE よりも低い<sup>2)</sup>。自験例においては、13 例中 11 例 (84.6 %) が IE を基礎疾患として有しており、

その他の2例は補助人工心臓装着下に菌血症を発症した症例であった。これは我々の施設が心疾患治療を積極的に行っているという背景が影響しているものと思われた。

先述のように、IIAsは感染源となる微小塞栓子が血管壁に付着して発生することが多いため、塞栓子が捕捉されやすい末梢動脈に認めることが多い<sup>2)</sup>。自験例においても、これまでの報告と同様に、13例中11例(84.6%)において病変を皮質枝領域に認めた。また、13例中11例(84.6%)が中大脳動脈領域であり、これは血流支配領域の分布と矛盾しない。

次にIIAsの治療についてであるが、本疾患は非感染性脳動脈瘤と比較して再出血率が高いため、出血発症例においては積極的に治療介入を行うことが望ましいとされている<sup>7)</sup>。保存的加療のみを行った場合の死亡率は、出血発症で47～80%、非出血発症で18～30%と報告されており、本データからも出血例に対する治療介入の必要性が理解できる<sup>1,4)</sup>。

IIAsに対する治療方針に関しては、圧迫症状のある血腫形成例とeloquent areaに発生した瘤については、直達手術が勧められており、non-eloquent areaに発生した瘤については血管内手術が勧められている<sup>1,3)</sup>。血管内手術の方法としては、IIAsでは母血管自体が感染により脆弱化しているため、瘤発生部位を含めて母血管閉塞を行うことが多い<sup>3,8,9)</sup>。

Eloquent areaに発生した瘤に対して直達手術が勧められている理由は、バイパス手術を行うことを視野にいれているものと思われる<sup>3)</sup>。しかし、IIAsは末梢血管に発生することが多く、母



血管閉塞を行っても側副血行により末梢血流が保たれる可能性が高いことや、瘤形成に先立つ塞栓症や出血に伴う脳損傷により、灌流領域にすでに不可逆的損傷が起こっている可能性があることなどから、たとえ eloquent area に発生しても、必ずしもバイパス手術が必要というわけではないと思われる。自験例においても、直達手術ならびに血管内手術を行ったすべての症例でバイパス手術は行わなかったが、術後に神経症状の悪化を認めたものはなかった。また、IIAs 患者では、心機能低下、全身感染症、抗血栓薬投与中など、開頭手術を行うにあたり不利な条件が複数存在することが多いことや、非常に小さな瘤（2-3 mm）の場合、直達手術では脳溝深くに埋没する微小動脈瘤を検知しづらいことが予想されるため、できることなら血管内治療での母血管閉塞が望ましいと思われる。

これらを考慮し、我々の施設では、①血腫による圧迫症状を呈している症例、②近位部の大血管に発生した瘤、③血管内治療でアプローチ困難と思われる末梢瘤、に対しては直達手術を選択し、それ以外の症例は原則血管内治療による母血管閉塞を施行することとしている。最近本邦から報告された20例の症例報告においても、同様の治療アルゴリズムが提案されており、良好な治療成績が得られている<sup>9)</sup>。なお、血管内治療を行う場合であっても、細径かつ脆弱な遠位血管へのアプローチを要求されるため、我々の施設では原則全身麻酔による治療を行っている。万一血管穿孔が起こった場合にも、全身麻酔であれば、追加処置を行いやすいという利点もある。もちろん、心機能障害を併発している患

者が多いため、全身麻酔の可否に関する循環器科医や心臓血管外科医へのコンサルテーションは必須である。

治療の時期に関しては、出血例では発症後できるだけ早期に止血処置を行うことが望ましく、全身状態が許せば可能な限り早めに手術を行うべきである。ただし、局所の脳出血や軽度のくも膜下出血で発症した症例では、感染性脳動脈瘤と診断され、さらに基礎疾患の評価が完了するまでに時間を要することもあり、すべての症例において出血後すぐに治療できるわけではないと思われる。また、心疾患を有する患者が多いため、循環器科や心臓外科と連携をとりつつ、治療を進めなければならないことも、治療開始までに時間を要する一因と考える。一方、非出血例ではまずは抗生剤投与による薬物療法を行い、密な画像フォロー中に瘤サイズの増大を認めた時点で治療に踏み切るべきであろう。

本研究で検証した血管内治療例においては、手技中の血管穿孔などの出血性合併症はなく、手技を完遂できなかった症例もなかった。この理由としては、血管内治療デバイスの進歩により、柔軟なカテーテルと小径コイルを用いた皮質枝塞栓術が可能になったことが影響しているものと思われる。治療手技に関しては、あえて動脈瘤の遠位にはガイドワイヤーおよびカテーテルを進めず、瘤のすぐ近位部から柔軟なコイルを瘤側に押し進めるようにして母血管閉塞を開始したことが、穿孔を回避できた一因かもしれない。カテーテルの選択に関しては、Excelsior SL-10をはじめとした通常の 10 type カテーテルを用いたほうが、カテーテルコントロールが容易であり、コイルの選択肢も広がるという点

でメリットがある。しかし、より末梢までカテーテルを到達させるという点では、Marathon (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) などの flow guide catheter が望ましいかもしれない。ただし、この場合はカテーテルコントロールが効きにくいことや使用できるコイルが限られること、また、仮にカテーテルを十分遠位まで誘導できたとしても、血管の蛇行が強いためにコイルをデリバリできない事態が起こりうることも銘記しておかねばならないだろう。このように、動脈瘤の部位やアクセスルートにあわせて、適切なカテーテルやガイドワイヤーを選択することが治療成功率向上につながると考える。

また、血管内治療では感染部位に異物を留置しなければならないため、慢性期の局所感染性合併症が危惧されたが、自験例では認めなかった。過去の文献においても IIAs に対する血管内治療後の感染性合併症に関する報告はなく<sup>3,9,10)</sup>、この点でも血管内治療は比較的安全な手法と考えることができると思われる。

最近では、ステントを用いて母血管血流を温存しえたという報告があり<sup>11)</sup>、本法を用いれば近位瘤においても血管内治療が可能となるかもしれないが、抗血小板薬を継続しなければならないことや、長期的な止血効果が不明であることなど、問題点もある。また、NBCA(N-butyl-2-cyanoacrylate)や Onyx などの液体塞栓物質を用いて塞栓した報告もあり<sup>8,9,12,13)</sup>、本法を用いれば瘤に到達できなくとも十分な止血効果を得ることができるため、カテーテル誘導が困難な末梢の瘤においては威力を発揮すると思われる。しかし、液体塞栓物質の過度の注入及び迷入は虚血巣増大

を引き起こす可能性があるため、コイルによる血流遮断が困難もしくは不十分な場合の次善の策として施行されるべきであると考ええる。

#### < 結語 >

デバイスの進歩により末梢血管まで到達可能となった現在、IIAs に対する血管内手術は、安全かつ効果的な治療法として認識されるべきである。しかし、血腫による圧迫症状があるものや、バイパスが必要となるような近位部瘤の場合には、直達手術が望ましく、今後はこれら2つの治療法を適宜使い分けながら、最善の治療法を症例ごとに検討する必要があると考ええる。

#### < 利益相反開示 >

筆頭著者および共著者全員が利益相反はない。

< 文献 >

1. Peters PJ, Harrison T, Lennox JL. A dangerous dilemma: management of infectious intracranial aneurysms complicating endocarditis. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 742–748.
2. Kanno S, Iyer R, Thomas SV, et al. Intracranial infectious aneurysm: presentation, management and outcome. *J Neurol Sci* 2007; 256 :3–9.
3. Chun JY, Smith W, Halbach VV, et al. Current multimodality management of infectious intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 2001; 48: 1203–1213.
4. Bohmfalk GL, Story JL, Wissinger JP, et al. Bacterial intracranial aneurysm. *J Neurosurg* 1978; 48: 369–382.
5. Nakahara I, Taha MM, Higashi T, et al. Different modalities of treatment of intracranial mycotic aneurysms: Report of 4 cases. *Surg Neurol* 2006; 66 :405–409.
6. Hui FK, Bain M, Obuchowski NA, et al. Mycotic aneurysm detection rates with cerebral angiography in patients with infective endocarditis. *J Neurointerv Surg* 2015; 7: 449-452.

7. Kanno S, Thomas SV. Intracranial microbial aneurysm (infectious aneurysm): current options for diagnosis and management. *Neurocrit Care* 2009; 11: 120–129.
8. Gross BA, Puri AS. Endovascular treatment of infectious intracranial aneurysms. *Neurosurg Rev* 2013; 36: 11–19.
9. Matsubara N, Miyachi S, Izumi T, et al. Results and current trends of multimodality treatment for infectious intracranial aneurysms. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2015; 55: 155–162.
10. Chapot R, Houdart E, Saint-Maurice JP, et al. Endovascular treatment of cerebral mycotic aneurysms. *Radiology* 2002; 222: 389–396.
11. Ding D, Raper DM, Carswell AJ, et al. Endovascular stenting for treatment of mycotic intracranial aneurysms. *J Clin Neurosci* 2014; 21: 1163–1168.
12. Eddleman CS, Surdell D, DiPatri A, et al. Infectious intracranial aneurysms in the pediatric population:

endovascular treatment with Onyx. Childs Nerv Syst 2008; 24:  
909–915.

13. Grandhi R, Zwagerman NT, Linares G, et al. Onyx  
embolization of infectious intracranial aneurysms. J  
Neurointerv Surg 2014; 6: 353–356.

Fig. 1

Case 2: Magnetic resonance imaging (MRI)

A, B) MRI image shows focal subarachnoid hemorrhage and edema near the left central sulcus. (A: T1, B: T2)

C, D) T1-weighted image enhanced by gadolinium illustrates a small mass in the left central sulcus. (C: axial view, D: coronal view)

Fig. 2

Case 2: Angiogram

A, B) Left common carotid artery angiogram revealed an infectious intracranial aneurysm on the left central sulcus artery. (A: anterior-posterior view, B: lateral view)

C, D) Aneurysm is on the distal part of the left central sulcus artery (white arrow). The affected artery is very small and it seemed to be difficult and dangerous to approach the lesion with endovascular technique (white arrow head).

Fig. 3

Case 2: Operative view

A) Inflammatory change exists in the subarachnoid space.

B) Ultrasonic color Doppler imaging shows aneurysm in the bottom of central sulcus.

C) The aneurysmal wall adhered to the surrounding brain



tissue.

D) The aneurysm was resected after cutting the proximal and distal part of parent artery.

Fig. 4

Case 13: Computed tomography (CT) and angiogram

A) CT image shows that subarachnoid hemorrhage exist mainly in right sylvian fissure and right basal cistern.

B) Right internal carotid artery angiogram revealed an aneurysm on right precentral sulcus artery.

C) Rotational angiography shows the aneurysm as irregular pooling of contrast medium. Blood flow to the distal side of aneurysm was not illustrated.

Fig. 5

Case 13: Endovascular trapping with electrical detachable coils

A) Right internal carotid artery angiogram shows the affected artery and aneurysm (white arrow).

B) Microcatheter is inserted to the precentral sulcus artery.

C) Parent artery was occluded with coils.

D) Postoperative CT shows the coil mass placed on the cortical artery of frontal lobe.

Table:

Summary of infectious intracranial aneurysms

Table: Summary of infectious intracranial aneurysms

Case No.	Sex	Age	Primary disease	Presentation	Location	Date of treatment	Timing of treatment (day after onset)	Treatment	Complication	Outcome@30day
1	F	64	IE	ASDH	L. MCA (M4)	2004/2/22	0	Direct surgery (AR+HE)	(—)	VS
3	F	50	IE	SAH	L. MCA (M4)	2004/4/2	30	Direct surgery (AR)	(—)	GR
2	F	42	IE	SAH	L. MCA (M3)	2004/4/28	0	Endovascular (PAO)	(—)	MD
4	F	42	IE	SAH + ICH	Bil. MCA (M4)	2006/3/30	14	Endovascular (PAO)	(—)	MD
5	M	43	IE	SAH + ICH	L. MCA (M4)	2006/6/22	3	Direct surgery (AR)	(—)	MD
6	M	15	L. VAD	ICH	L. MCA (M4)	2009/7/26	0	Direct surgery (AR+HE)	(—)	D
7	M	65	IE	old SAH	Bil. MCA (M4)	2009/8/25	N/A	Medical treatment	N/A	GR
8	M	49	IE	SAH + ICH	R. MCA (M3)	2010/6/20	1	Direct surgery (AR+HE)	(—)	MD
9	M	67	IE	edema	R. MCA (M4)	2010/10/27	N/A	Medical treatment	N/A	GR
10	F	41	IE	edema	R. ACA (A4)	2013/2/16	N/A	Medical treatment	N/A	GR
11	M	23	IE	ICH	L. PCA (P4)	2013/2/22	0	Endovascular (PAO)	(—)	MD
12	M	17	IE	infarction	R. MCA (M4)	2013/11/14	0	Endovascular (PAO)	(—)	GR
13	M	33	Bil. VAD	SAH	R. MCA (M4)	2014/2/1	0	Endovascular (PAO)	(—)	SD

ACA: anterior cerebral artery, AR: aneurysm resection, ASDH: acute subdural hemorrhage, D: death, GR: good recovery, HE: hematoma evacuation, ICH: intracerebral hemorrhage, IE: infective endocarditis, MCA: middle cerebral artery, MD: moderate disability, N/A: not applicable, PAO: parent artery occlusion, PCA: posterior cerebral artery, SAH: subarachnoid hemorrhage, SD: severe disability, VAD: ventricular assist device, VS: vegetative state

Fig.1

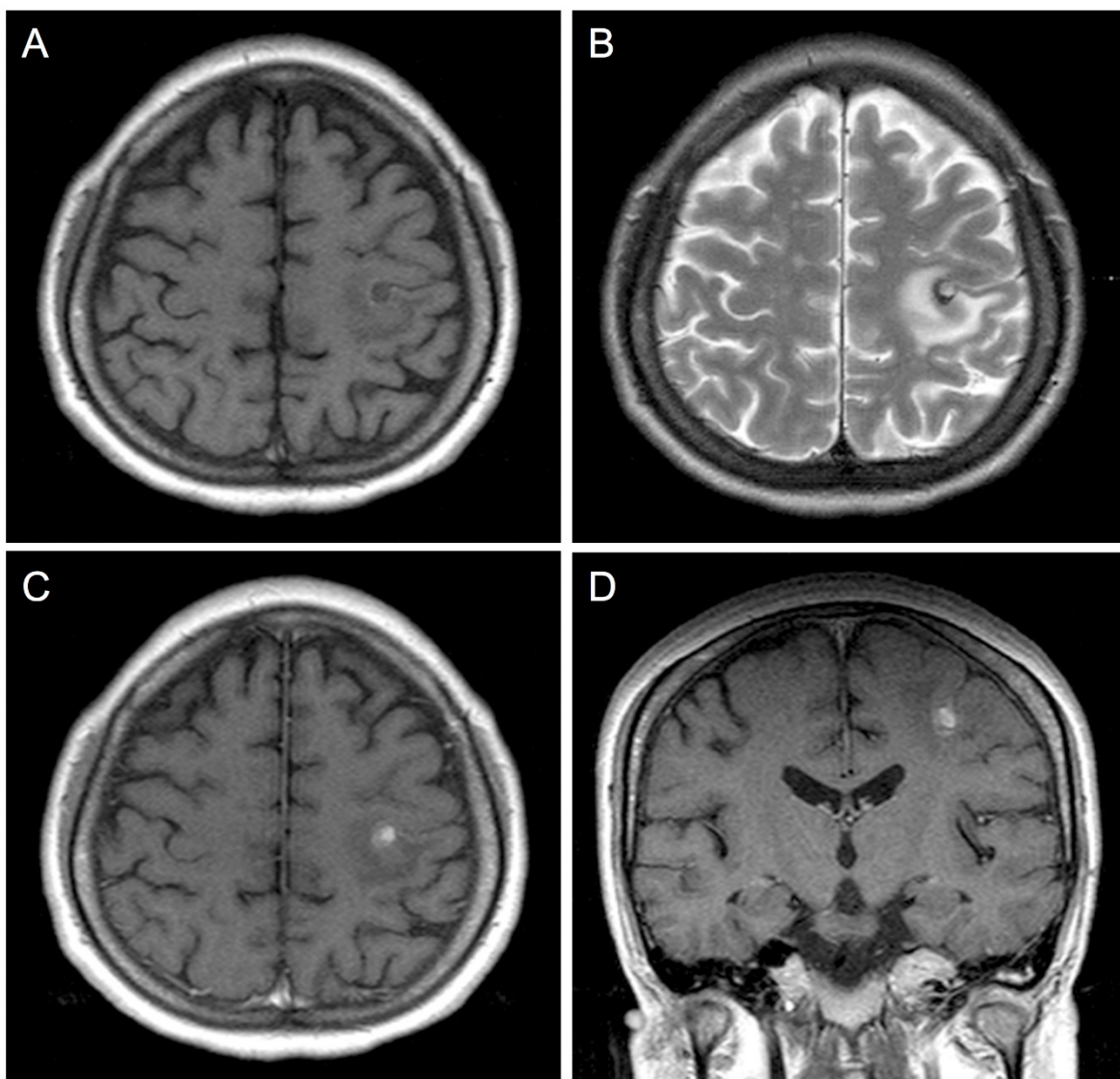


Fig.2

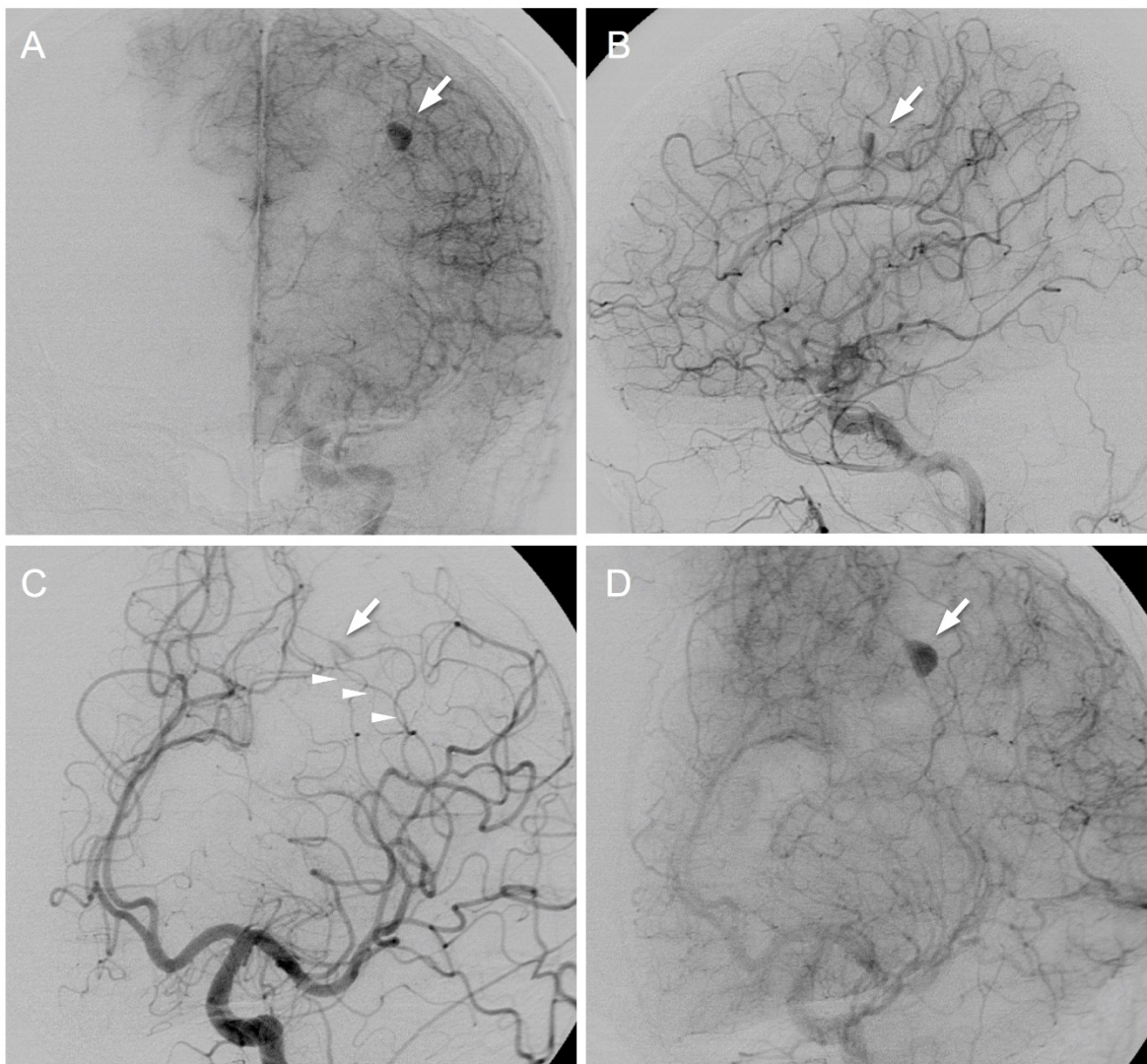


Fig.3

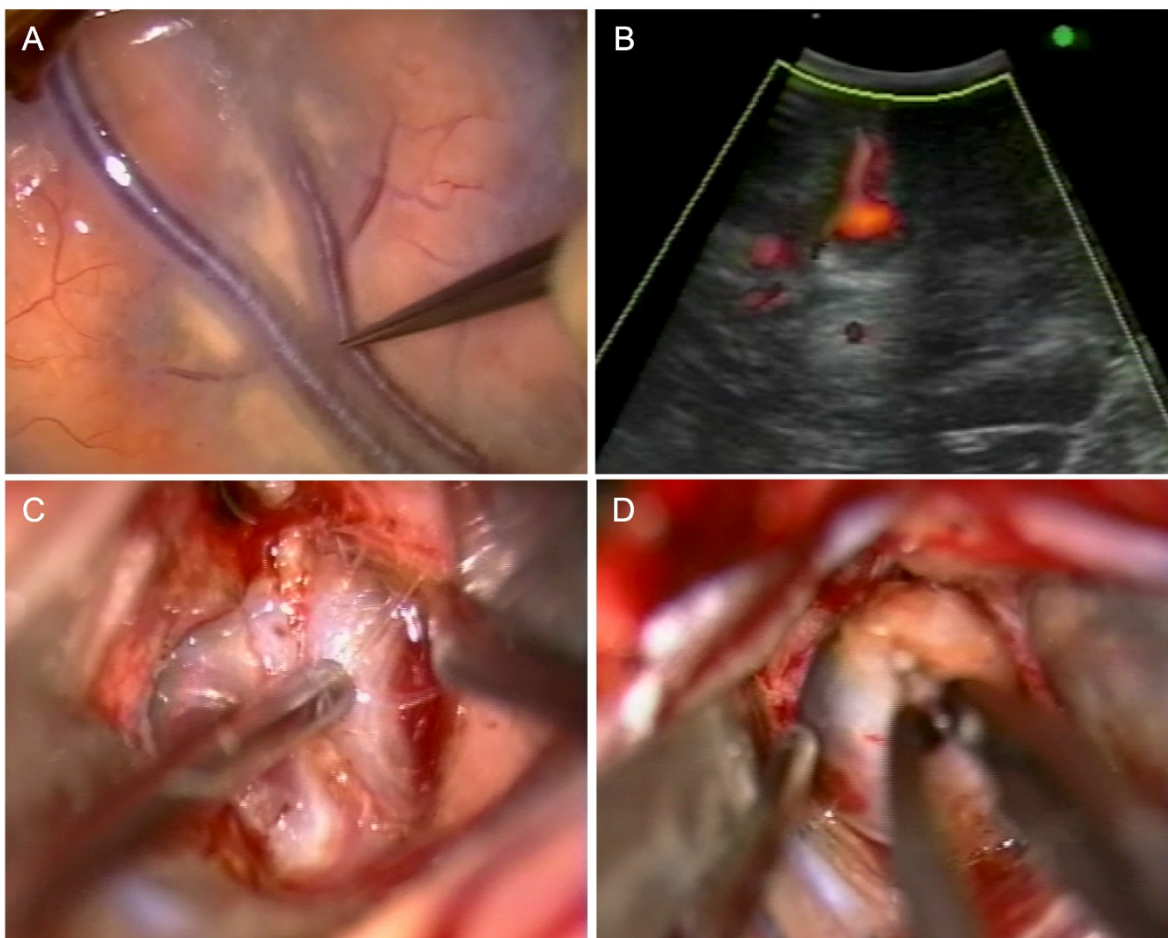


Fig.4

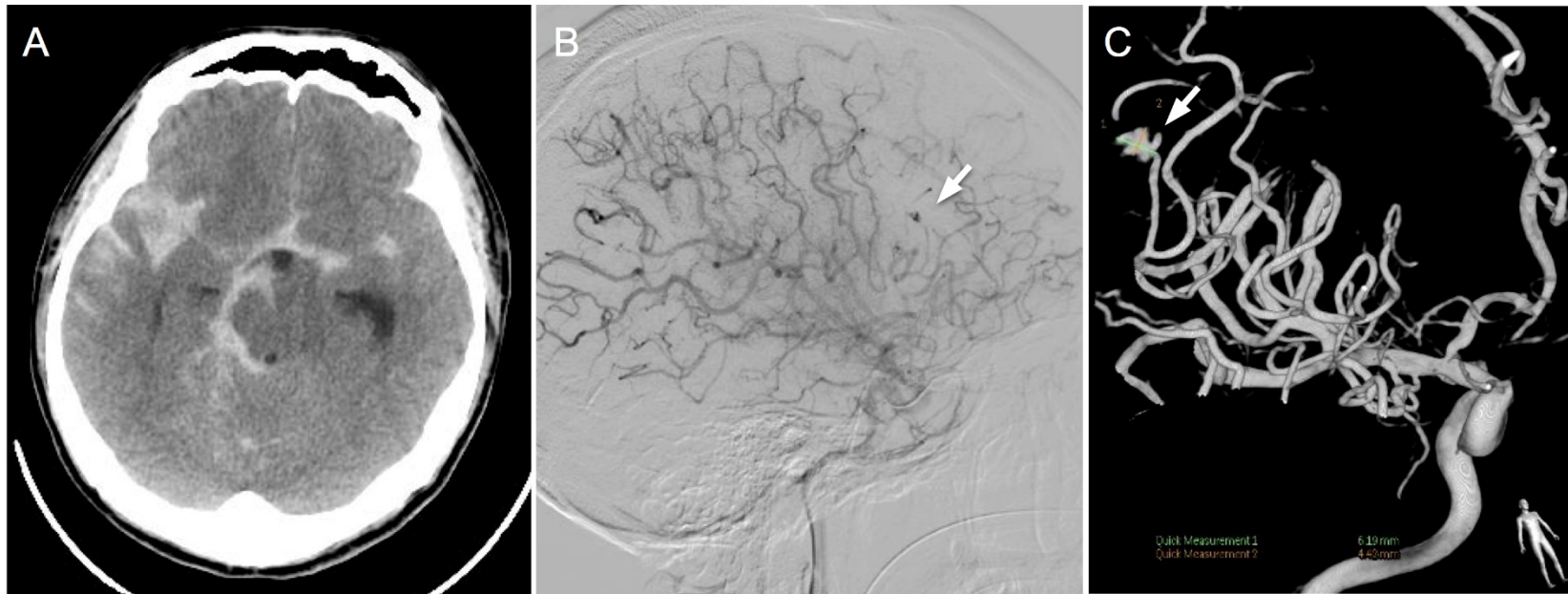




Fig.5

