経食道心エコーのみで肺動静脈瘻が疑われた脳梗塞と一過性脳虚血発作 19 例の臨床的特徴

栗城 綾子¹⁾, 加藤 大貴²⁾, 水間 啓太¹⁾, 斉藤 悠²⁾, 神谷 雄己¹⁾, 河村 満²⁾

¹⁾ 昭和大学江東豊洲病院 脳神経内科

²⁾ 昭和大学医学部内科学講座 神経内科学部門

Clinical features of ischemic stroke and transient ischemic attack associated with suspicious pulmonary arteriovenous fistula detected only by trans-esophageal echocardiography

Ayako KURIKI¹⁾, Hirotaka KATOU²⁾, Keita MIZUMA¹⁾, Yu SAITO²⁾, Yuki KAMIYA¹⁾, Mitsuru KAWAMURA²⁾

¹⁾ Department of Neurology, Showa University Kototoyosu Hospital, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Neurology, Showa University, Tokyo, Japan

Background: Suspected pulmonary arteriovenous fistula (PAVF) on transesophageal echocardiography (TEE) is sometimes difficult to prove with examinations such as contrast-enhanced (CE) CT.

Methods: Clinical features were investigated in 19 patients with ischemic stroke (14 men; mean age, 60.8 y) with suspected PAVF on TEE but unproven on further examinations. Patients with atrial fibrillation, aortic atherosclerosis, ipsilateral carotid or intracranial stenosis and other risks of stroke such as vasculopathies, hypercoagulable states, or hematologic disorders were excluded.

Results: The infarct region was in the territory of the unilateral middle cerebral artery in 12 cases, bilateral in 1 case, posterior cerebral artery in 1 case, vertebrobasilar artery in 2 cases, internal carotid artery in 1 case, and undetermined in 2 cases. CECT was performed in 17 cases (including 3D CT reconstruction in 7 cases), ventilation/perfusion lung scintigraphy in 1 case, and CE-MRI in 1 case. Modified Rankin Scale (mRS) scores at discharge were 0, 1, 2 and 3 in 7, 6, 1 and 4 cases, respectively, and 4 in a case complicated by Wernicke's encephalopathy. In 2 cases in which PAVF was proven on CECT, the mRS scores were 2 and 5.

Conclusion: Patients with unproven PAVF tended to have better outcomes than those with proven PAVF. Patients with unproven PAVF may have small PAVFs or shunts unrelated to stroke that still require comprehensive treatment due to other risks and pathologies.

Keywords: ischemic stroke, transesophageal echocardiography, pulmonary arteriovenous fistula

(Received May 26, 2015; Accepted September 8, 2015)

背景・目的

肺動静脈瘻 (pulmonary arteriovenous fistula: PAVF) は、塞栓源不明の脳塞栓症の原因疾患として、注目すべき病態である¹⁾。

脳梗塞診療においては、脳塞栓症の塞栓源検索として行われる経食道心エコー (transesophageal echocardiography; TEE) が PAVF を含む右左シャント疾患の検出に有

用である。しかし、同検査において PAVF が疑われた症例のなかには、胸部造影 CT 等の追加検査で動静脈瘻を同定しえない症例が存在する。そのような場合、病態をどのように解釈するのかについて検討した報告はまだない。類似症例の報告は渉猟しえた限り症例報告 1 例のみであった²⁾。

TEE で PAVF の所見を認めたにもかかわらず、造影 CT その他の追加検査で PAVF を同定しえなかった脳梗

Reprint request

栗城綾子: 〒135-8577 東京都江東区豊洲 5-1-38 昭和大学江東豊洲病院 脳神経内科

Ayako KURIKI: Department of Neurology, Showa University Kototoyosu Hospital, 5-1-38, Toyosu, Koto-ku, Tokyo 135-8577, Japan

E-mail: m96035@med.showa-u.ac.jp, Tel: +81-3-6204-6000, Fax: +81-3-6204-6396

Table 1 Clinical features and examinations

Case	Age, sex	MRI lesion	mRS at the time of discharge	DVT	thoracic CECT	3D image	Number of bubbles in the left atrium	Other imaging
1	66,F	Lt-MCA	1	+	—	—	6-25	lung perfusion/ventilation scintigraphy
2	74,M	Rt-PCA	3	—	+	+	6-25	
3	61,M	Rt-PICA	1	—	+	—	≥ 26	
4	63,M	Lt-MCA	1	ND	+	+	≥ 26	
5	75,M	Rt-MCA	1	—	+	+	6-25	
6	42,M	Lt-MCA	1	—	+	—	≤ 5	
7	49,M	Lt-MCA	0	sec+	+	—	6-25	
8	59,M	Rt-MCA	2	ND	+	—	≤ 5	
9	64,F	DWI-negative	0	+	+	—	6-25	
10	63,M	Bi-MCA	3	—	+	—	≤ 5	
11	46,M	]Lt-MCA	4	ND	+	—	6-25	
12	71,F	Lt-MCA	0	—	+	+	6-25	
13	75,F	DWI-negative	0	ND	+	—	6-25	
14	39,F	Lt-MCA	0	—	—	—	≥ 26	CEMRI/ lung perfusion scintigraphy
15	45,M	Rt-MCA	0	ND	+	—	6-25	lung perfusion scintigraphy
16	61,M	Rt-MCA	0	—	+	—	≤ 5	
17	72,M	Lt-MCA	1	sec+	+	+	6-25	
18	70,M	Lt-ICA	3	sec+	+	+	6-25	
19	60,M	BA	3	—	+	+	≥ 26	

Abbreviations: CE, contrast-enhanced; ND, not done; sec, spontaneous echo contrast.

塞症例 19 例の臨床的特徴について報告する。

対象・方法

対象は 2006 年 4 月～2013 年 3 月に入院した脳梗塞・一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack; TIA) 患者のうち、TEE で PAVF が疑われ、かつ胸部造影 CT や肺血流シンチ等の追加検査で PAVF が同定されなかった 19 例 (平均年齢 60.8 歳, 男性 14 例) である。TEE は全例検査前に説明し同意を得たうえで施行した。手順は TEE 検査による塞栓源検索ガイドライン³⁾ に準じて覚醒下で検査を行った。

1. PAVF の検出

TEE における心房間右左シャントの検索は、Valsalva 負荷を併用したコントラストエコー法^{4,5)} を用いて行った。次の a)～c) の条件をすべて満たすものを PAVF の疑いとした。

a) Valsalva 負荷時に解除後 4 拍以降で (または解除と関連しないタイミングで) 左房内に bubble が確認される。

b) Valsalva 負荷をかけない状態で左房内に bubble が確認される。

c) 肺静脈側から bubble が左房内に流入することが確認できる。

対象期間内に入院した脳梗塞・TIA 患者のうち、TEE を施行した患者は 228 例であり、上記をすべて満たした症例は 34 例であった。そこから追加検査を施行しえなかった 1 例、心房細動をはじめとした他の塞栓源心疾患・大動脈弓部粥状硬化性病変・同側の主幹脳動脈の有意な動脈病変・他の原因 (動脈解離、血管炎、凝固異常、血液疾患など) を有する 12 例を除外した。さらに造影 CT で PAVF が確認された 2 例については比較対照として後述した。また、脳神経超音波マニュアル⁶⁾ の右左シャント診断法を参考にし、1 静止画内の bubble の数を記載した (Table 1)。

2. PAVF 同定のための追加検査

追加検査は、16 例に胸部造影 CT、1 例に肺換気 / 血流シンチグラフィ、1 例に胸部造影 MRI と肺血流シンチグラフィ、1 例に胸部造影 CT と肺血流シンチグラフィを施行した。胸部造影 CT を行った 17 例のうち 7 例で 3D 構成を行った (Table 1)。いずれの追加検査でも PAVF は検出されなかった。これら 19 例の臨床的特徴として病巣部位、下肢静脈血栓の有無、転帰として退院

Fig.1 The infarct region of the 19 patients

時の modified Rankin Scale (mRS) を検討した。

結果

脳梗塞の部位は片側中大脳動脈 (MCA) 領域が 12 例、両側 MCA 領域が 1 例、後大脳動脈領域が 1 例、椎骨脳底動脈領域が 2 例、内頸動脈領域が 1 例、病巣を同定できなかった例が 2 例であった (Table 1, Fig.1)。下肢静脈エコーは 14 例に施行され、2 例に DVT を認め、3 例には spontaneous echo contrast (SEC) のみを認めた。退院時 mRS は平均 1.25、中央値 1 であり、Wernicke 脳症を合併していた 1 例が 4、それ以外は 3 以下であった (Table 1)。

代表的症例を以下に示す。

1. 症例 (No 12)

71 歳女性。高血圧・脂質異常症で近医通院中であった。2011 年 12 月某日、雑巾をしぼっている際に、突然の右上肢脱力、頭痛を自覚した。さらに夫の話す内容が理解できず、会話が成立しなかった。発症 4 時間後に外来受診した。

来院時は明らかな運動麻痺、脳神経症状、感覚障害を認めず、「リモコン」などの物品呼称の障害、書字障害を認めた。NIH Stroke Scale 1 点 (失語のみ) であり、急性期再開通療法は施行しなかった。

入院時脳 CT で出血なく、頸動脈エコーでプラークや狭窄所見を認めなかった。ECG で明らかな不整脈はみ

られず完全右脚ブロックのみであった。第 8 病日の経胸壁心エコーで塞栓源心疾患は指摘されなかった。第 10 病日の脳 MRI で左頭頂葉角回周囲に新規梗塞巣を認め、脳血管 MRA では頭蓋内血管の閉塞・狭窄を認めなかった。第 10 病日のホルター心電図で発作性心房細動は検出されなかった。

第 16 病日に TEE を施行し、Valsalva 負荷なしで左上肺静脈方向から左房内への bubble の流入を多数 (10 例以上) 認め、PAVF が疑われた (Fig.2)。下肢静脈エコーでは静脈血栓を認めなかった。

第 24 病日に施行した胸部造影 CT では、3D 構成まで行ったが PAVF を同定することはできなかった。

抗血小板薬の内服を継続し、その後 2 年 6 カ月の観察中に再発はみられていない。

2. PAVF が同定された症例

1 例目は 53 歳女性、反復する鼻出血と PAVF の家族歴があり、遺伝性出血性毛細血管拡張症と診断した。椎骨脳底動脈領域の脳塞栓症で入院加療し、造影 CT で PAVF が確認され (Fig.3)、下肢静脈エコーで後脛骨静脈の壁に血栓を認めた。退院時 mRS は 2 であったが、ワルファリン内服継続にもかかわらず 1 年以内に再発した。

2 例目は 86 歳女性、中大脳動脈閉塞で発症から 190 分で rt-PA 静注療法を行ったが再開通を得られず、右基底核の梗塞が残存した。胸部造影 CT にて右中葉内側の PAVF と診断した。下肢静脈エコーでヒラメ静脈の血栓

Fig.2 Case 12

A: TEE with saline contrast material injection into the antecubital vein confirmed a significant entry of microbubbles into the left atrium without Valsalva maneuver.

B: MRI showed an acute ischemic stroke at left angular gyrus.

Fig.3 A case in which PAVF was proven

CECT showed a PAVF at left lower lung.

を認めた。転院時 mRS 5 であった。なお、2 例とも TEE において左房内に 26 個以上の bubble が観察された。

症例が少数であり統計学的比較はできなかったが、この 2 症例は PAVF が同定されなかった 19 例よりも転帰不良であったと考えられる。

考察

エコー検査で PAVF を疑う所見を認めるにもかかわらず、造影 CT 等で同定困難であるという現象については、ふたつの解釈があると考えた。

ひとつは、サイズが微小な PAVF であるという解釈である。Moussouttas らの 2000 年の報告⁷⁾では、脳梗塞

の原因となる PAVF は少なくとも流入動脈径が 3mm 以上であるとされていたが、その後、それよりも小さな PAVF が脳梗塞の原因となったとされる報告が散見される^{2,8)}。芳賀ら²⁾の報告した症例は 38 歳女性、左前頭葉の皮質下梗塞で発症し、コントラスト経頭蓋ドプラにて右左シャントを認めたが、5mm スライス厚の胸部 CT では微小な異常陰影のみであった。PAVF を疑い 3D 構成を行ったところ確定診断に到った。肺血管造影にて計測した流入肺動脈と流出肺静脈の径はそれぞれ 1.8mm, 2.6mm であった。Todo らの報告した症例⁸⁾では、造影 CT で PAVF が同定され、流入動脈径は 1.8mm であった。これらの報告から、少なくとも流入血管径 1.8mm 以上の PAVF は造影 CT の 3D 構成まで行えば同定可能であると考えられる。本検討では、造影 CT の 3D 構成でも瘻を同定することができなかったことから、さらに微小なシャントであることが推測される。PAVF を塞栓源とする脳梗塞の発症機序としては、深部静脈血栓症による奇異性塞栓症と瘻内血栓によるものがいわれている²⁾。本検討の症例群では静脈血栓を認めた例と認めなかった例のどちらにおいても比較的梗塞巣が小さく軽症例が多かったことは、瘻のサイズが微小である可能性と矛盾しない。しかし、静脈血栓を認めないにもかかわらず梗塞巣が広範であった例 (No 2, 18) もあり、それらが微小 PAVF によって起こる機序は説明し難い。また、芳賀らは、報告症例の微小 PAVF について、加齢により増大し、木村らの提唱した「中年女性に R-O-W 病を伴わず発症する PAVF」¹⁾に進展する可能性を指摘しているが、我々の検討では平均年齢 61.8 歳、14 例が 60 歳以上と高齢

であり、増大する前の微小 PAVF である可能性は低かった。男性の割合が多いこと、病巣部位が中大脳動脈領域に多かったことも、全例が女性であり椎骨脳底系に多かったとする木村らの報告とは異なっていた。

今回追加検査として行った検査には造影 MRI、肺換気/血流シンチも含まれていた。造影 MRI で PAVF を検出する場合、nidus の大きさが 3mm 以上のものに関しては CTA と差がないとされる⁹⁾が、より小さな PAVF については造影 CT が検出率において勝ると思われる。肺換気/血流シンチについても単独で CT と同等以上の検出率であるとの報告はなく、これらの検査のみで評価した 3 例に関しては、低い検出率のために同定できなかった可能性もある。

もうひとつは、脳塞栓症の発症とは関連しない生理的シャントであるとする考え方である。遺伝性出血性毛細血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia; HHT) の患者に対して、PAVF のスクリーニングとして経胸壁コントラスト心エコー (transthoracic contrast echocardiography; TTCE) が行われるが、Gazzaniga らの検討¹⁰⁾では、TTCE で PAVF 所見が陽性であった 107 例中、1mm スライス厚多検出器型 CT で PAVF を同定可能であったのは 36 例のみであった。また、健常コントロール群にも 6~7% の割合で TTCE 上 PAVF 所見がみられたとされている^{10,11)}。

Velthuis らは 2013 年、同様に HHT 患者群に TTCE を施行し、Grade 1 (左房内に観察される bubble が 30 個未満と定義される) のシャント群とシャント陰性群とを比較して、中枢神経症状・虚血性脳卒中・TIA・脳腫瘍などの中枢神経合併症の発生率に差がなかったという結果を報告している¹²⁾。この結果に基づき、2015 年に提唱された HHT 患者における PAVF 診断のアルゴリズム¹³⁾では Grade 1 のシャントは 5 年に 1 度のフォローアップのみで良いとされている。

本検討の 19 例では HHT の臨床的特徴を有していた例はなく、母集団が異なるため同一の解釈はできないが、脳梗塞の発症に TEE でのシャント所見は関与していない可能性がある。シャント所見が脳梗塞の発症に関与していないのならば、本検討ではアテローム血栓性・心原性・その他の脳梗塞のリスクをもつ患者を除外したがゆえに、小血管性の梗塞が含まれ、軽症例が多くなったかもしれない。No 6, 7, 8, 14 など病巣が単独穿通枝のみの症例はラクナ梗塞としても説明できる。しかし、病巣は小さくても皮質枝領域に病巣があり塞栓症と考えられる症例もあり、いわゆる embolic strokes of undetermined source (ESUS)¹⁴⁾であると解釈されるそれらの症例でも軽症例が多かった理由は不明であった。

ふたつめの可能性のように TEE が生理的シャントを

鋭敏に検出するなら、PAVF の診断において TEE は疑陽性が多くなり gold standard たりえないことになる。病態をさらに明らかにするために、これらの症例に肺血管造影を行うことは有用であると思われる。しかし、臨床診療において、造影 CT の 3D 構成で PAVF が同定できなかった症例に、さらに侵襲的な検査である肺血管造影を施行することは困難が多い。そうした症例に対しては、奇異性脳塞栓症の可能性と、必ずしもシャントが原因になっているとは限らないという可能性の両方を考慮し、画像上の病巣の特徴、静脈血栓の有無、その他のリスクを検索したうえで包括的に治療を選択し、経過を慎重に観察していくことが重要であると考えられる。

本論文の要旨は第 33 回日本脳神経超音波学会総会 (2014 年 6 月、岩手) にて発表した。

●文献

- 1) 木村和美, 古賀政利, 松本省二, 他: 肺動静脈瘻による奇異性脳塞栓症の臨床的検討: 注目すべき右左シャント疾患. 脳神経 2002; 42: 849-854.
- 2) 芳賀智顕, 高平一樹, 尾野英俊: 若年性脳梗塞を契機に診断にいたった微小肺動静脈瘻の 1 例. 心臓 2013; 45: 1421-1427.
- 3) 日本脳神経超音波学会・栓子検出と治療学会合同ガイドライン作成委員会: 経食道心エコー図検査による塞栓源検索ガイドライン. Neurosonology 2006; 19: 132-146.
- 4) 折田悟, 寺崎修司, 桂賢一, 他: TC-CFI (transcranial color flow imaging) を用いた右左シャント検出における注射用ジアゼパム溶液 (ホリゾン[®]) 1 滴法の有用性について. Neurosonology 2002; 15: 10-14.
- 5) Yasaka M, Ikeno K, Otsubo R, et al.: Right-to-left shunt evaluated at the aortic arch by contrast-enhanced transesophageal echocardiography. J Ultrasound Med 2005; 24: 155-159.
- 6) 日本脳神経超音波学会機関誌 Neurosonology 編集委員会: 脳神経超音波マニュアル, 島根: 報光社, 2006, 322p.
- 7) Moussouttas M, Fayad P, Rosenblatt M, et al.: Pulmonary arteriovenous malformations: Cerebral ischemia and neurologic manifestations. Neurology 2000; 55: 959-964.
- 8) Todo K, Moriwaki H, Higashi M, et al.: A small pulmonary arteriovenous malformation as a cause of recurrent brain embolism. AJNR Am J Neuroradiol 2004; 25: 428-430.
- 9) 大野良治: 肺動脈疾患の MRA - 灌流画像を含めて - . 脈管学 2004; 44: 761-769.
- 10) Gazzaniga P, Buscarini E, Leandro G, et al.: Contrast echocardiography for pulmonary arteriovenous malformations screening: does any bubble matter? Eur J Echocardiogr 2009; 10: 513-518.
- 11) van Gent MW, Post MC, Snijder RJ, et al.: Real prevalence of pulmonary right-to-left shunt according to genotype in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: A transthoracic contrast echocardiography study. Chest 2010; 138: 833-839.
- 12) Velthuis S, Buscarini E, van Gent MW, et al.: Grade of pulmonary right-to-left shunt on contrast echocardiography and cerebral complications: A striking association. Chest 2013; 144: 542-548.
- 13) Velthuis S, Buscarini E, Gossage JR, et al.: Clinical implications of pulmonary shunting on saline contrast echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2015; 28: 255-263.
- 14) Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al.: Embolic strokes of undetermined source: The case for a new clinical construct. Lancet Neurol 2014; 13: 429-438.