内頸動脈の未破裂脳動脈瘤コイル塞栓術後に、 造影剤による神経毒性脳症を呈した1例

久保田 司¹, 山崎 貴明¹, 前田 理名²
香城 孝磨¹, 中西 尚史¹, 妹尾 誠¹
嶋崎 光哲¹, 佐々木雄彦¹, 西谷 幹雄¹

A Case of Contrast-induced Encephalopathy after Coil Embolization of Unruptured Internal Carotid Artery Aneurysm

Tsukasa KUBOTA, M.D., Ph.D.,¹ Takaaki YAMAZAKI, M.D.,¹ Masana MAEDA, M.D.,²
Takamaro KOUJO, M.D.,¹ Takanori NAKANISHI, M.D.,¹ Makoto SENOO, M.D.,¹
Mitsunori SHIMAZAKI, M.D.,¹ Takehiko SASAKI, M.D.,¹ and Mikio NISHIYA, M.D.¹

¹Hakodate Neurosurgical Hospital, Hakodate, Hokkaido, and ²Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital, Sapporo, Hokkaido, Japan

Summary: Nonionic iodinated contrast-induced encephalopathy is a rare complication in neuroendovascular therapy and is supposed to be caused by the osmotic disruption of the blood-brain barrier resulting from repeated contrast injections into a single vessel. But its exact etiological mechanisms remain uncertain. We report a unique case of contrast-induced encephalopathy after coil embolization of unruptured aneurysm. An abnormal high signal intensity lesion on arterial spin-labeled perfusion weighted imaging-magnetic resonance imaging (PWI-MRI) persisted until more than one year after the procedure without any neurological sequelae or any obvious organic abnormalities recognized on MRI.

A 66-year-old woman with an incidentally found unruptured left paraclinoid aneurysm was treated with endovascular balloon-assisted coil embolization. The procedure was successfully accomplished using about 80 ml of contrast medium (iomeprol) injected into the left internal carotid artery. However, she manifested prolonged consciousness disturbance, aphasia, and right hemi-paresis directly after the procedure and seizure on the next day. Immediate computed tomography revealed the cortical enhancement in the left cerebral hemisphere. Diffusion weighted imaging-MRI six hours and two days after the procedure revealed no particular abnormality. Her clinical symptoms completely resolved four days after the procedure with administration of steroid, glycerin and edaravone. She was discharged with no neurological deficit, but the abnormal high signal intensity lesion in the left temporo-parietal lobe was demonstrated on the serial PWI-MRI from two days to 12 months after the procedure.

We speculate that some further mechanisms such as ischemia, immunological response or a genetic factor may be involved in this case, thus increasing her susceptibility to neurotoxic effects of the contrast medium.

Key words:

- coil embolization
- contrast-induced encephalopathy
- perfusion weighted imaging-magnetic resonance imaging

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 41: 116-122, 2013

¹函館脳神経外科病院, ²中村記念病院 脳神経外科(受稿日 2012. 5. 29)(脱稿日 2012. 8. 27)[連絡先: 〒041-8609 北海道函館市神山1-4-12 函館脳神経外科病院 久保田 司] [Address correspondence: Tsukasa KUBOTA, M.D., Hakodate Neurosurgical Hospital, 1-4-12 Kamiyama, Hakodate, Hokkaido 041-8609, Japan]

Fig. 1 Preoperative MRI and MRA. No particular abnormal finding but a few of deep white matter lesions was demonstrated on T2WI-MRI (A) and FLAIR-MRI (B). An unruptured the left ICA (C2 portion) aneurysm was revealed on MRA (C) (arrow) and Target 3D-MRA (D).

A	C
B	D

はじめに

脳血管内治療に際して、非イオン性造影剤の神経毒性に起因すると思われる合併症がまれながら起こりうる³⁾⁵⁾⁷⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾。一過性皮質盲の報告が多い⁷⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾が、意識障害⁵⁾・麻痺³⁾⁵⁾¹⁰⁾・痙攣¹⁰⁾などを呈した症例もある。同一血管に繰り返し造影剤が注入されることによる血液脳関門(blood brain barrier: BBB)の破綻が影響していると考えられているが、明らかな機序は不明である。今回、内頸動脈の未破裂脳動脈瘤に対するバルーン支援下コイル塞栓術後に、造影剤が原因と思われる神経毒性脳症により意識障害・失語症・片麻痺・痙攣を呈した症例を経験した。症状は短期間に改善消失し、MRI上器質的病変は出現しなかったが、arterial spin labeling (ASL)法を用いたMRI灌流強調画像(PWI-MRI)で認められた異常所見が1年間も持続していたことが経時的追跡により判明した。文献的考察も加え報告する。

症 例

患者：66歳、女性。

既往歴：本態性高血圧症・脂質異常症・卵巣嚢腫・喘息・乾癬。

現病歴：「人の顔の右半分が1分間くらい見えなくなった」という一過性の視障害を他医で精査した際、無症候性の未破裂脳動脈瘤が発見され、積極的な治療を希望して当院外来を受診した。MRI上は深部白質病変が散見されるのみであった(Fig. 1A, B)が、MRAで左内頸動脈C2部にワイドネックな未破裂脳動脈瘤を認めた(Fig. 1C, D)。

脳血管撮影：造影剤としてイオメブロール(イオメロン® 300)を総量120 ml(うち左内頸動脈撮影に35 ml)使用した。左頸動脈を用手的に圧迫しながらの右頸動脈撮影によるMatas手技で、良好なcross fillingを確認した(Fig. 2A)。左内頸動脈C2部の未破裂脳動脈瘤は、最大径が5.82 mmで、dome/neck $\cong$ 1.13・Aspect ratio $\cong$ 0.88であった(Fig. 2B)。

脳血管内治療：脳血管撮影の2週間後、全身麻酔下に実施した。術4日前よりdual anti-platelet therapyを継続し、右大腿動脈より左内頸動脈に5Fr.のコアキシャルカテーテルを用いて7Fr.の親カテーテルを誘導したが、その際内頸動脈にspasmを惹起した(Fig. 2C)。親カテーテルを少し引き戻して留置し、全身ヘパリン化を実施(5000単位を静注し、ACTは256秒に延長)したのち、時間を置いてspasmの改善を待って、コイル塞栓を開始した。HyperGlide Balloon (eV3)を脳動脈瘤のネックをカバーす

Fig. 2 The cerebral angiograms obtained two weeks before coil embolization. **A:** The right CCA angiogram under Manual Matas maneuver showed moderate cross filling via Acom. **B:** Preoperative 3D-DSA revealed the left paraclinoid aneurysm with a wide neck. The process of coil embolization procedure using neck remodeling technique was demonstrated on the serial left ICA angiograms (lateral view). **C:** Preoperative the left ICA angiogram. Note the tortuosity of the left ICA and the mechanical spasm induced by placement of the guiding catheter (arrow). **D:** The left ICA angiogram after the framing coil deposition. **E:** Postoperative the left ICA angiogram showing coil embolization resulted in dome filling.

A	B
C	D E

A
B
C

Fig. 3 Pre- (**A**) and post- (**B**) operative the serial left ICA angiograms (lateral view). Note the circulation delay in the parieto-occipital region was equivocally demonstrated on postoperative the left ICA angiogram. CT immediately after coil embolization (**C**) depicted the cortical enhancement in the left cerebral hemisphere.

Fig. 4 DWI-MRI six hours after coil embolization (A), MRA (B), DWI-MRI (C) and FLAIR-MRI (D) two days after coil embolization revealed no particular abnormality.

A | B
C | D

るように拡張し、Matrix2 360° (Boston Scientific) で framing した (Fig. 2D). HyperGlide を間欠的に拡張しながら ED extrasoft (Kaneka) を 3 本挿入し、dome filling (体積塞栓率 26.6%) の状態で、手技を終了した (Fig. 2E). 治療開始時の左内頸動脈撮影 (Fig. 3A) と比べ、治療終了時の撮影では左頭頂後頭葉に若干の灌流遅延が疑われた (Fig. 3B). 左内頸動脈へのイオメプロール (イオメロン® 300) の総注入量は約 80 ml であった.

術後経過: 治療直後の CT で、左大脳半球全体および一部右前大脳動脈領域に浮腫を伴った増強効果を認めた (Fig. 3C). 麻酔覚醒直後より遷延性意識障害 (JCS 10 程度)・失語症・軽度右麻痺 (MMT 5-/5) を呈した. 治療終了 6 時間後の MRI では明らかな異常は認めず (Fig. 4A), 脳浮腫対策・脑梗塞の可能性を考慮して、ステロイド・グリセオール®・エダラボンの投与を開始した. 治療翌日に 1 度だけが痙攣発作が出現したため、テグレトール® の投与も開始した. 治療 2 日後から急速に症状が改善し始め、治療 4 日後に症状は消失した. 治療 2 日後の MRA で左内頸動脈系は良好に描出されており (Fig. 4B), MRI 上も明らかな器質的病変は出現しなかった (Fig. 4C, D) が、PWI-MRI で左側頭頭頂葉に責任病巣と思われる異常高信号域を認めた (Fig. 6A). 治療 22 日後に mRS 0 で自宅に退院したあとは痙攣発作の再発もなく、経過は安定していた.

治療 4 カ月後の MRI でも著変は認めず (Fig. 5A, B), 左内頸動脈 C2 部の未破裂脳動脈瘤は MRA 上完全閉塞となっていた (Fig. 5C, D). ところが PWI-MRI 上の左側頭頭頂葉の異常高信号域は、治療 1 年後でも依然として認められることが、経時的追跡により判明した (Fig. 6B, C, D, E). この異常高信号域は治療 1 年 5 カ月後によりやく正常化したと判断され (Fig. 6F), テグレトール® の服用を終了した.

考 察

非イオン性造影剤は従来のイオン性造影剤に比べて浸透圧が低く、副作用の発現頻度は低下したとされているが、脳血管内治療の際にまれな合併症として、神経毒性脳症が報告されている³⁾⁵⁾⁷⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾. 後頭葉は BBB が不完全で最も脆弱な部位とされており¹³⁾, 後方循環系は他部位とは異なる交感神経支配を有すること¹⁰⁾から一過性皮質盲の報告が多い⁷⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹³⁾が、意識障害⁵⁾・麻痺³⁾⁵⁾¹⁰⁾・痙攣¹⁰⁾などを呈した症例も報告されている. 症状は治療直後から 1 日以内に出現し、数日間で回復することがほとんどである³⁾⁵⁾⁷⁾¹⁰⁾¹¹⁾が、一過性皮質盲で発症し部分的視野障害が残存した症例の報告もある¹¹⁾¹³⁾. 治療直後の CT で浮腫を伴った脳皮質責任領域の増強効果がほぼ共通した所見として記載されている³⁾⁵⁾⁷⁾¹⁰⁾¹³⁾. その発生機序として、同一血管に繰り返し

Fig. 5 MRI and MRA four months after coil embolization. No particular abnormal change was demonstrated on T2WI-MRI (A) and FLAIR-MRI (B). The left paraclinoid aneurysm was completely obliterated on MRA (C) and Target 3D-MRA (D).

A	C
B	D

Fig. 6 The serial PWI-MRI from two days (A) through 15 days (B), one month (C), four months (D), 12 months (E) to 17 months (F) after coil embolization. Note the abnormal high signal intensity lesion in the left MCA territory has been persisted even to 12 months after coil embolization.

A	B	C
D	E	F

注入された造影剤の高浸透圧や化学毒性による BBB の破綻が影響していると考えられているが、同様な現象は脳血管撮影⁶⁾のみならず、冠動脈撮影¹⁾、冠動脈形成術⁴⁾や腎動脈形成術⁹⁾でも報告されており、明らかな機序は不明である。

Uchiyama ら¹⁴⁾は兎の頸動脈に非イオン性造影剤を注入する実験で、造影剤の温度を 37°C と 24°C・ヨード濃度を 300 mgI/ml と 150 mgI/ml・注入間隔を 1 sec と 30 sec にそれぞれ変えた組み合わせで検討し、「低温かつ高いヨード濃度の造影剤を短い時間間隔で注入」という条件下でのみ造影 MRI 上 BBB の破綻を認めたと報告している。臨床報告でも、脳底動脈-上小脳動脈分岐部の脳動脈瘤コイル塞栓術で、椎骨動脈に総量 220 ml⁷⁾・265 ml¹⁰⁾の造影剤を注入するなど、造影剤の使用量が多い症例に発症する傾向がうかがえる。しかし、自験例の場合、2週間前の脳血管撮影の際にも左内頸動脈に 35 ml 注入しているが異常は認めておらず、コイル塞栓術で左内頸動脈に注入した造影剤量は用手的注入も含め約 80 ml とそれほど多い量ではなかった。当院では脳血管内治療の際に、造影剤として生理食塩水に対する浸透圧比が約 2 であるイオメプロール (イオメロン[®]300) を全例に使用している。造影剤による神経毒性脳症が単純に造影剤の浸透圧や注入量に依存して発症するのであれば、数少ない筆者の脳血管内治療経験の中でも、本症例以上に造影剤による神経毒性脳症を起こしてしかるべき多量の造影剤を使用せざるを得なかった症例が相当数存在する。単一施設で同じ造影剤を使用して治療した後方循環の脳動脈瘤の 137 手技を後方視的に検討した報告¹¹⁾では、2.9% の頻度で一過性皮質盲が出現している。しかし一過性皮質盲と造影剤の注入量や注入回数・手技の所要時間との間に明らかな相関はなく、脳虚血や微小塞栓が造影剤の化学毒性を増強させた可能性もあると考察している。その他の機序として、脳血管攣縮・高血圧脳症や低換気・免疫反応などの関与を指摘する考えもある¹⁾⁶⁾⁷⁾¹³⁾。以上より、ベースに造影剤の高浸透圧や化学毒性による BBB のダメージがあり、trigger となるなんらかの要因が加わることによって BBB が破綻するという multifactorial mechanism で神経毒性脳症が引き起こされると考えるのが妥当であろう。

自験例の場合は、バルーン支援に加え、親カテーテル誘導の際に母血管に spasm を惹起しているため、脳虚血の関与が考えられる。しかし対側からの cross filling は良好であり、バルーンの拡張は完全遮断とならない程度に留め、透視下で順行性の flow を確認しながら実施したことにより、灌流圧低下による脳虚血の可能性は否定的である。さらに術後繰り返し撮影した MRI 拡散強調画像で虚血性病変を認めていないことから、塞栓性脳虚血の可

能性も高いとは考えにくい。一方、本症例は喘息・乾癬という自己免疫疾患が疑われる基礎疾患を有しており、神経症状の発現に免疫反応が関与している可能性もある。また、「(画像上器質的病変は認めないが、症状が改善もしくは消失した後も)遷延する PWI-MRI 上の異常高信号域」という所見が自験例と共通する片麻痺性片頭痛の症例報告⁸⁾がある。その症例では頭痛・構音障害は残存していたが片麻痺が消失した発症 4 日目でも、PWI-MRI で左前頭葉に過灌流領域を認め、それが 3 カ月後に正常化しており、この著者らは潜在する calcium channelopathy がその原因としている。近年 inherited neuronal ion channelopathies という疾患概念が癲癇や片頭痛などの原因として提唱されており²⁾、自験例の場合も未破裂脳動脈瘤が発見される契機となった視障害が片頭痛の前兆であったとすれば、遺伝的要因の関与も考えられる。頭痛・視障害の症状は発症 2 日後には消失したが、PWI-MRI で両側後頭葉に認めた過灌流領域が 6 カ月後に正常化していた症例を報告した Pollock ら¹²⁾は、片頭痛消失後も遷延している点から、灌流異常が潜在する neural depression に対する自己制御的機序による反応である可能性をあげている。自験例の現象も同様な病態であるのかも知れない。

脳血管内治療後の造影剤による神経毒性脳症において、局所脳血流や脳灌流状態の変化を調べた報告は少ない。とりわけわれわれが採り上げた限りでは、その変化を経時的に追跡した報告はほとんどなかった。武藤ら¹⁰⁾は ^{99m}Tc-HMPAO SPECT 上両側後頭葉に過灌流領域を認めた一過性皮質盲の症例を報告している。一方、Shinoda ら¹³⁾は ^{99m}Tc-HMPAO SPECT 上両側後頭葉に低灌流領域を認め、症状の改善と平行して治療 17 日目に正常化した一過性皮質盲の症例を報告しているが、同症例では部分的視野障害が残存し、かつ MRI でも大部分が可逆性ではあったが多数の病変を認めていることから、可逆性と不可逆性の BBB の破綻が混在しており、脳虚血の関与も除外できないと考察している。自験例は、治療 4 日後には症状が消失し、かつ MRI 上器質的病変を認めないにもかかわらず、PWI-MRI で認められた左側頭頭頂葉の異常高信号域が 1 年間というわれわれの想像以上の長期にわたり持続した点が非常に興味深い。造影剤による神経毒性脳症において、可逆性の BBB の破綻が主な原因と考えられる責任病巣はいつになったら回復するのか、その期間に関して個体差はあるのかなどの疑問の解明には、まれな疾患であるだけに症例の蓄積が必要である。その際には、SPECT や PET などの modalities に比べ、発症急性期でも実施しやすく、しかも繰り返して検査するのに適している¹²⁾ PWI-MRI が有用と思われる。また PWI-MRI の所見は再発予防目的の抗痙攣剤の終了時期の参考にもなると思われる。

結 論

未破裂脳動脈瘤コイル塞栓術後に造影剤による神経毒性脳症を呈した症例を経験した。症状は短期間に改善消失したが、PWI-MRI上異常高信号域が1年間も持続していたことが確認された。

本論文の要旨は第40回日本脳卒中の外科学会(2011年7月31日)において発表した。

文 献

- 1) Alp BN, Bozbuga N, Tuncer MA, *et al*: Transient cortical blindness after coronary angiography. *J Int Med Res* 37: 1246-1251, 2009
- 2) Catterall WA, Dib-Hajj S, Meisler MH, *et al*: Inherited neuronal ion channelopathies: New windows on complex neurological diseases. *J Neurosci* 28: 11768-11777, 2008
- 3) Fang HY, Kuo YL, Wu CJ: Transient contrast encephalopathy after carotid artery stenting mimicking diffuse subarachnoid hemorrhage: A case report. *Catheter Cardiovasc Interv* 73: 123-126, 2009
- 4) González IA, Tapia C, Hernández-Luis C, *et al*: Contrast neurotoxicity following percutaneous revascularization. *Rev Esp Cardiol* 61: 894-896, 2008
- 5) Guimaraens L, Vivas E, Fonnegra A, *et al*: Transient encephalopathy from angiographic contrast: a rare complication in neurointerventional procedures. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33: 383-388, 2009
- 6) Jackson A, Stewart G, Wood A, *et al*: Transient global amnesia and cortical blindness after vertebral angiography: Further evidence for the role of arterial spasm. *AJNR Am J Neuroradiol* 16: 955-959, 1995
- 7) 小泉 徹, 高山柄哲, 山口 真, ほか: 未破裂脳動脈瘤塞栓術後に造影剤によると考えられる一過性皮質盲を生じた1例. *Jpn J Neurosurg (Tokyo)* 16: 858-862, 2007
- 8) Lindahl AJ, Allder S, Jefferson D, *et al*: Prolonged hemiplegic migraine associated with unilateral hyperperfusion on perfusion weighted magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73: 202-203, 2002
- 9) Merchut MP, Richie B: Transient visuospatial disorder from angiographic contrast. *Arch Neurol* 59: 851-854, 2002
- 10) 武藤達士, 石川達哉, 澤田元史, ほか: 未破裂脳動脈瘤塞栓術後に非イオン性造影剤の神経毒性に起因した中枢性合併症を呈した2例. *No Shinkei Geka* 38: 163-170, 2010
- 11) Niimi Y, Kupersmith MJ, Ahmad S, *et al*: Cortical blindness, transient and otherwise, associated with detachable coil embolization of intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 29: 603-607, 2008
- 12) Pollock JM, Deibler AR, Burdette JH, *et al*: Migraine associated cerebral hyperperfusion with arterial spin-labeled MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 29: 1494-1497, 2008
- 13) Shinoda J, Ajimi Y, Yamada M, *et al*: Cortical blindness during coil embolization of an unruptured intracranial aneurysms-case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 44: 416-419, 2004
- 14) Uchiyama Y, Abe T, Tanaka N, *et al*: Factors contributing to blood-brain barrier disruption following intracarotid injection of nonionic iodinated contrast medium for cerebral angiography: experimental study in rabbits. *Radiat Med* 124: 321-326, 2006