細菌性脳動脈瘤破裂例の外科治療

岩間 亨, 三瓶 健二, 深尾 繁治
村井 望, 高木 康志, 橋本 信夫

Surgical Treatment of Ruptured Bacterial Intracranial Aneurysms

Toru IWAMA, M.D., Kenji SAMPEI, M.D., Shigeharu FUKAO, M.D., Nozomu MURAI, M.D.,
Yasushi TAKAGI, M.D., and Nobuo HASHIMOTO, M.D.

Department of Neurosurgery, National Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan

Summary : We report 4 cases with a ruptured bacterial intracranial aneurysm. A 59-year-old male suddenly became disoriented. A CT scan revealed intracerebral hemorrhage in the right frontal lobe. He presented acute heart failure 4 days after the ictus. An echocardiogram showed perforation of the mitral valve and vegetation at the valve. MRI demonstrated intracerebral hematoma and 6 small round flow voids surrounded by lesions of high-signal intensity on T2-weighted images. Three peripheral aneurysms were depicted on cerebral angiograms. He underwent mitral valve replacement with a heterograft 3 weeks after the ictus. Two of the 3 bacterial aneurysms disappeared after administration of high-dose antibiotics, but an aneurysm arising at the right posterior cerebral artery enlarged and ruptured. He underwent excision of the aneurysm and was discharged from our hospital with homonymous hemianopsia 1 month after the second surgery.

A 62-year-old female with continuous low grade fever for 6 months was diagnosed as having infective endocarditis. She suffered from sudden severe headache 2 weeks after the beginning of antibiotics administration. A CT scan revealed intracerebral hemorrhage in the right frontal lobe. Cerebral angiograms showed an aneurysm at the periphery of the middle cerebral artery. Since the aneurysm did not decrease in size for 2 weeks, we excised it. We did not perform any vascular reconstruction, because retrograde blood flow was confirmed at the orifice of the distal branch. She was discharged without any deficits 1 month after the surgery.

A 46-year-old male having aneurysm of the ascending aorta and aortic regurgitation was admitted to our hospital for treatment of infective endocarditis. He suddenly entered a deep coma, and a CT scan demonstrated a hematoma with massive perifocal edema in the right frontal lobe. He underwent emergency evacuation of the hematoma. Intraoperatively, fresh bleeding from an irregular vascular lesion was seen. This lesion was excised and revealed to be a bacterial aneurysm by histopathological examination. His left hemiparesis was persistent postoperatively.

A 60-year-old female, with a past-history of mitral valve replacement, was admitted to a local hospital for treatment of abdominal pain and hematuria. On the 19th hospital day, she suddenly became unconscious. A CT scan showed a massive intracerebral hematoma and she was transferred to our hospital. Cerebral angiography demonstrated an aneurysm at the periphery of the anterior cerebral

Key words :

- bacterial aneurysm
- surgical treatment
- infective endocarditis
- management
- MRI

artery. The aneurysm was considered to be a ruptured bacterial aneurysm. Her blood pressure could not be maintained and she died the next day.

We discuss the therapeutic strategy for ruptured bacterial aneurysms and emphasize the efficacy of MRI in screening of bacterial intracranial aneurysms.

はじめに

細菌性脳動脈瘤は比較的新な疾患であり、通常の脳動脈瘤とは異なるいくつかの特徴を有する。抗生剤の投与のみにて縮小、消失の見られることもあるが、破裂をきたした場合の予後は一般に不良である。破裂の予測は必ずしも容易でなく、また前駆する症状の乏しい場合が多いため、破裂により脳内出血やクモ膜下出血をきたして初めて診断される場合も多い。破裂例に対しては、抗生剤の投与のみならず早期の外科的な根治術が望まれるが、同時に基礎疾患に対する治療も必要であること、血管壁の炎症のため clipping が困難で親血管を含めた動脈瘤の切除を要する場合が多いことなどから、綿密な治療計画が必要でしばしば治療に難渋する。本論文では過去2年間にわれわれの経験した4症例を報告するとともに、細菌性脳動脈瘤破裂例の治療にかかわる問題点について考察を加えた。

症 例

＜症例1＞ 49歳、男性。

言動異常をきたして近医を受診し、CTにて右前頭葉に脳内出血を認められたため (Fig. 1A)、発症4日後、精査目的にて当科に転院した。当科に入院後呼吸不全をきたし胸部X線検査にて肺うっ血が認められたため、気管内挿管下に呼吸管理、利尿剤の投与を行った。MRSAのキャリアであったが、発熱はなくCRPは1.6であった。呼吸状態は改善し、入院4日目にMRIを施行した。MRIではCTにて認められた右前頭葉の脳内出血と血腫に隣接する球状のflow voidに加え、右大脳半球に3個、左大脳半球に2個の小さな球状のflow voidを認め、周囲にはT2強調像にて高信号域が見られた (Fig. 1B-F)。同日施行した脳血管撮影では右中大脳動脈および両側の後大脳動脈末梢部に計3個の脳動脈瘤を認め、細菌性脳動脈瘤と考えら

Fig. 1 Case 1. A CT scan (A) showing intracerebral hemorrhage in the right frontal lobe. T₂-weighted MRIs (B~F) demonstrating intracerebral hematoma (large arrow) and neighboring a small round flow void (small arrow). In addition, small round flow void is shown at other five regions (arrowheads). Lesions of high-signal intensity (curved arrow) are seen around the voids.

Fig. 2 Case 1. Initial right carotid angiogram (A) showing an aneurysm (arrow) at periphery of the middle cerebral artery (MCA). Initial left vertebral angiogram (B) depicting two aneurysms (arrowheads) at the peripheral portions of the right and left posterior cerebral arteries (PCAs). Second right carotid (C) and vertebral angiograms (D), obtained after administration of antibiotics for 4 weeks, demonstrating disappearance of the aneurysms at the right MCA and left PCA. However, the aneurysm at the right PCA (open-arrow) is enlarged. Since the size of this aneurysm was unchanged after administration of antibiotics for 2 more weeks, the aneurysm was excised. Postoperative vertebral angiogram (E) showing disappearance of the aneurysm.

れた (Fig. 2 A, B). 血液培養を行った後、直ちに抗生剤 (CAZ 8 g, CLDM 2.4 g/day) の投与を開始した。基礎疾患検索のため心エコーを施行したところ僧帽弁の穿孔と疣

Fig. 3 Case 3. A CT scan obtained 2 days after heart surgery demonstrating new intracerebral hemorrhage in the right occipital lobe.

贅を認めた。経過から細菌性心内膜炎により細菌性脳動脈瘤を生じ、その破裂によって脳内出血をきたした後、僧帽弁の穿孔を起こして急性心不全を呈したと考えられた。血液培養の結果は陰性であった。早急に僧帽弁の弁置換術が必要と考えられたが、弁置換術周術期の再出血の危険性を考慮し、脳内出血発症より3週間待機した。術後の抗凝固剤の使用を避けるため生体弁による弁置換術を施行した。術中の体外循環はヘパリンコーティングの人工心肺装置とプロテアーゼインヒビターを用いてヘパリン非使用下に行った。術後2日目に施行したCTにて右後頭葉に新たな脳内出血が認められたが (Fig. 3)、心不全所見は消失した。弁置換術後は抗生剤を PCG 800万単位、VCM 1 g に変更した。術後7日目に行った脳血管撮影において、右中大脳動脈、左後大脳動脈の動脈瘤は消失していたが、右後大脳動脈の動脈瘤は増大しており (Fig. 2C, D)、今回の出血源と考えられた。さらに2週間後、再度脳血管撮影を施行したが右後大脳動脈瘤の大きさは不変であったため、弁置換術3週間後に動脈瘤の切除を行った (Fig. 2E)。病理所見では、切除した動脈瘤壁の構造は破壊されており、筋層、内弾性板は消失し、炎症細胞の浸潤が認められた。術後2週間抗生剤の点滴静注を続行後、MINO 200 mg/day の内服に変更した。開頭術1カ月後、血液検査にてCRPの陰性化を確認し、左同名半盲を残して独歩退院した。退院後6カ月間、MINO 200 mg/day を投与した。内服中止1カ月後に炎症反応のないことを確認した。発症後33カ月を

Fig. 4 Case 2. Preoperative right carotid angiogram (A) showing an aneurysm (arrow) at periphery of the middle cerebral artery (MCA). The branch of the MCA distal to the aneurysm is opacified in normograde fashion. Postoperative angiogram (B) demonstrating disappearance of the aneurysm.

経過した現在まで再発なく社会生活に復帰している。全経過を通して血液培養は陰性であった。

＜症例 2＞ 62 歳，女性。

6 カ月続く不明熱を主訴に某医科大学に入院し，心室中隔欠損，僧帽弁部の疣贅を認められ細菌性心内膜炎と診断された。入院時 CRP は 14.8 と高値を示し，MINO 200 mg/day の投与を受けていたが，入院 14 日後に突然の頭痛と嘔吐をきたした。CT にて脳内出血を認めたため脳血管撮影を施行され，右中大脳動脈末梢部の細菌性脳動脈瘤と診断された (Fig. 4A)。動脈血培養にて *Pseudomonas* が検出されたため抗生剤を IPM/CS 4 g，AMK 200 mg/day に変更され，2 週間後に血管撮影が再検されたが動脈瘤の縮小は認められず，脳内出血発症 3 週間後，当科に転院となった。当科入院時 CRP は 3.9 と改善傾向にあり，心機能評価にて心室中隔欠損に対する外科治療は必要ないと考えられたため，出血発症 4 週間後に直達術を施行した。脳血管撮影にて脳動脈瘤発生部の親血管の血行が保たれていたため (Fig. 4A)，動脈瘤の切除を行い，末梢側の血行が不良な場合には浅側頭動脈グラフトを用いて血行再建を行う方針として手術に臨んだ。脳動脈瘤を確認し 3 本の親血管を temporary clipping にて遮断した後これを切除した。末梢側の遮断を解除したところ良好な逆血を認めたため，側副血行は良好と判断し血行再建は施行しなかった。病理所見では，瘤形成部に一致して血管壁構造の破壊が見られ肉芽組織に置換されていた。術後，新たな神経症状，梗塞の出現はなく，術後，血管撮影にて動脈瘤の切除を確認した (Fig. 4B)。抗生剤の点滴静注を術後 3 週間続け，以後内服薬に変更した。術後 1 カ月にて独歩退院し，以後は近

Fig. 5 Case 3. A CT scan demonstrating a hematoma with massive perifocal edema in the right frontal lobe.

医にて経過観察を受けている。

＜症例 3＞ 46 歳，男性。

胸部大動脈瘤，大動脈弁閉鎖不全にて当院心臓内科で経過観察中であつたが，発熱が続くため細菌性心内膜炎の疑いにて入院した。入院時 CRP は 8.0 で血液培養は陰性であった。入院後 7 日目に突然，深昏睡となり瞳孔不同を認めた。CT にて右前頭葉の脳内出血と判明したため (Fig. 5)，当科にて直ちに緊急血腫除去を行った。術中，拡張した異常血管からの動脈性出血が認められた。同部位の切除を行い，病理検査にて血管壁構造の破壊と炎症細胞の浸潤が認められ細菌性脳動脈瘤と判明した。術後，70 日間 PCG 2,000 万単位，CTX 6 g/day の点滴静注を行い，以

後 OFLX の内服投与を行った。脳内出血発症 100 日後に大動脈弁および上行大動脈の置換術を受けたが、大動脈弁の炎症所見は消失していた。

＜症例 4＞ 60 歳，女性。

大動脈弁および僧帽弁閉鎖不全に対して人工弁による弁置換術を受けており、ワーファリン内服中であった。腹痛、嘔吐をきたしたため近医に入院した。血尿を認めたため入院 7 日後よりワーファリンを中止され、頭部 CT、胃内視鏡検査等を施行されたが異常は認められなかった。入院 19 日目に突然の右片麻痺をきたし、深昏睡となった。CT にて脳内出血が認められたため当科に転院となった。脳血管撮影にて左前大脳動脈末梢部に脳動脈瘤が認められ細菌性脳動脈瘤の破裂による脳内出血と考えられたが、急速に血圧低下をきたし心停止に至った。いったん蘇生したが、循環動態が改善せず、翌日死亡した。

考 察

頻度と診断

細菌性脳動脈瘤の頻度は頭蓋内脳動脈瘤の 2.5～29%¹⁾とされ、その大部分が細菌性心内膜炎に合併するとされている²⁾⁹⁾。一方、細菌性心内膜炎患者の 4～10%に細菌性脳動脈瘤が認められると報告されている¹⁾。主幹動脈より末梢部に多く、血管領域としては中大脳動脈領域に圧倒的に頻度が高く 60～70%を占め、後大脳動脈領域、前大脳動脈領域ではほぼ同頻度であり⁶⁾⁹⁾、約 20%の症例では多発性であると報告されている⁶⁾⁹⁾。

細菌性心内膜炎を有する患者の約 29～39%において髄膜炎や septic embolism、細菌性脳動脈瘤による神経症状が見られるとされる⁴⁾¹⁰⁾。細菌性脳動脈瘤破裂例の予後は不良であるため¹⁾、破裂する前に診断することが望ましいが、未破裂の場合、動脈瘤そのものによる症状を呈することはまれであるために診断は容易でなく、通常、破裂により脳内出血、クモ膜下出血をきたして発見される。細菌性心内膜炎を有する患者が頭痛、局所神経兆候、痙攣などなんらかの神経症状を呈した場合には、常に細菌性脳動脈瘤の存在の可能性を考慮しなければならないのは当然であるが、さらにわれわれの症例 4に見られた原因不明の腹痛、血尿のように、脳のみならず全身の塞栓症を疑わせる症状が細菌性心内膜炎、あるいはその基礎疾患を有する患者に見られた場合、septic embolism とそれに続いて発生する細菌性脳動脈瘤とを念頭に置いた経過観察が必要であろう。従来、細菌性動脈瘤の診断には、出血を起こした症例を除き CT は有効でなく、むしろ、積極的な血管撮影施行が勧められてきた⁶⁾。これまでに細菌性脳動脈瘤の診断に対する MRI の有用性を指摘した報告は少ないが¹²⁾、細菌

性動脈瘤の前段階として septic embolism が起こることを考えると、MRI における小梗塞巣を伴う球状の flow void はごく初期の細菌性脳動脈瘤を示す所見であると考えられる。特に注意して経過観察を行うべき部位として注目すべきであろう。われわれの症例 1 においては、脳血管撮影にて動脈瘤の認められた 3 箇所以外に 3 箇所、計 6 箇所に MRI で上記の所見が認められた。抗生剤の投与を行ったためか、その後これらの部位に新たな動脈瘤の発生は認められなかったが、MRI は非侵襲的であり細菌性心内膜炎患者に対する細菌性脳動脈瘤のスクリーニング検査として有効であろう。

細菌性心内膜炎の診断がなされていない場合には、脳内出血、クモ膜下出血の原因として細菌性脳動脈瘤の存在を疑うことは困難である。クモ膜下出血の場合には通常脳血管撮影が施行されるであろうが、脳内出血、特に比較的小さな脳内出血の場合には血管撮影が施行されない場合も多いと考えられる。発熱や、血液検査での炎症反応、細菌性心内膜炎の基礎疾患となる心疾患を有する場合や非高血圧例には細菌性脳動脈瘤をも念頭に置いた原因の検索が重要で、このような場合にも MRI は有効な補助診断手段となりうると考えられた。

治療方針

細菌性脳動脈瘤に対する治療に関しては議論が多く、抗生剤の長期大量投与と手術が二本の柱であることに間違いはないが、手術適応、手術時期など明確な基準はないのが現状である。未破裂細菌性脳動脈瘤に対する治療方針としては、まず抗生剤の投与と血管撮影による経過観察を行うことに異論はないと思われるが、脳動脈瘤の縮小が見られなかった場合、そのまま経過観察を行うか手術すべきか問題となる。脳内出血に対しての緊急血腫除去術はよいとして破裂例においては脳動脈瘤に対しての根治術はどのような症例にいつ行うべきか、親血管に炎症が及び clipping 術が不可能で切除する場合の血管再建をどうするか、などが問題となる。さらに、細菌性心内膜炎の基礎疾患、特に心疾患が未治療であった場合、心疾患と細菌性脳動脈瘤に対する治療のどちらを優先すべきか、心疾患に対しての外科治療が優先される場合のヘパリンの使用など術中術後管理をいかに行うか、などの点についても考慮しなければならない。弁置換術後でワーファリンなどの抗凝固剤投与を受けている患者の管理や、抗生剤の選択と投与期間、投与中止の基準なども問題となる。

治療方針を考えるためには細菌性脳動脈瘤の自然歴を知る必要がある。動物実験のデータから、septic embolism をきたした場合、抗生剤が使用されなければ 3 日間で、たとえ使用されたとしても 1 週間で動脈瘤が形成されうるこ

とが示されている⁷⁾⁸⁾。このことから、血管撮影は1~2週ごとに行う必要があると考えられる⁵⁾⁶⁾⁹⁾。抗生剤投与による経過観察中、動脈瘤の消失が43~52%に、縮小が17~29%に認められると報告されているが²⁾⁶⁾、抗生剤のみで経過観察した場合の mortality は決して低いものではなく、Bohmfolk ら¹⁾の集計では抗生剤のみで経過観察した症例の53%が死亡している。これに対して、Frazee⁶⁾による集計では、全身状態が悪く緊急手術が施行された13例を含む34例の外科治療例中9例が死亡しており mortality は26.5%であった。Bringham²⁾は6週間は抗生剤の投与を行い、動脈瘤の増大を認めた症例でのみ外科治療を考慮すべきではないかとの見解を示しているが、前述した治療成績から細菌性脳動脈瘤の症例に対しては、抗生剤の投与を行いつつ常に外科治療の可能性を検討すべきと考えられる⁶⁾。

われわれは細菌性脳動脈瘤と診断した場合、直ちに動脈血採血を行い、広域スペクトルを有する抗生剤の多量投与を開始している。起炎菌として *Staphylococcus*, *Streptococcus* などの頻度が高いと報告されているが⁶⁾⁹⁾¹¹⁾、必ずしも血液培養で菌が同定されるとは限らないため、まず広域スペクトルの抗生剤を重症感染時の許容最大投与量で投与開始し、培養の結果と炎症反応の推移から適宜変更する方針としている。脳血管撮影は10~14日毎に施行し、3~4週間の抗生剤投与にても動脈瘤の消失や縮小が見られない場合、破裂例に対しては炎症反応の増悪などなく全身状態が許す限り直達術を行っている。この間に基礎疾患の検索、評価を行う。われわれの症例1のように心不全を呈し心臓疾患の治療が優先される場合には、再出血の risk を考慮して3週間待機した後、手術を行う方針としている。術中の抗凝固剤使用を極力抑え、厳重な血圧管理を行ったが症例1では新たな脳内出血の合併が見られた。未破裂例では動脈瘤が増大する場合に手術を考慮する。特にわれわれの症例4のように人工弁による弁置換を受けワーファリンを内服している場合には、初回出血が致死的となることが多いため、可能であれば診断後早期の直達術が望ましいと考えられる。術中の多量出血を避けるため、ワーファリンの内服は手術の3日前より中止し、手術当日朝にプロトンポンプ時間を測定している。70%以上であれば術中の止血に問題はなく、もし70%に達していない場合にはビタミンKを投与して中和を行い手術に望む。術中および術後急性期には調節性の高いヘパリンにより凝固能をコント

ロールし、時期をみてワーファリンに変更しているが、この方法で塞栓性合併症も起こしていない。

手術では末梢の小血管に動脈瘤が生じている場合は瘤の切除を行う。中等大の動脈分枝や主幹動脈に瘤が生じ、末梢部への順行性の血行が保たれている場合、術中所見から炎症が動脈瘤に局限している時には clipping を行う。しかし、実際には親血管にも炎症が波及し、動脈瘤頸部が脆弱であることがほとんどであり、親血管を含めた切除が必要となることが多いため、あらかじめ血行再建を考慮しておく必要がある³⁾。主幹動脈であれば、頭蓋外内バイパス術と分枝の interposition による血行再建を行う。中等大の動脈分枝の場合には、側副血行が良好で血行再建を要しないことも多い。われわれは動脈瘤切除後、末梢側血管断端より逆流が認められない場合には、浅側頭動脈グラフトなどを用いた再建を行う方針としている。

文 献

- 1) Bohmfalk GL, Story JL, Wissenger JP, *et al*: Bacterial intracranial aneurysm. *J Neurosurg* **48**: 369-382, 1978
- 2) Bringham WF: Treatment of mycotic intracranial aneurysms. *J Neurosurg* **46**: 428-437, 1977
- 3) Day AL: Extracranial-intracranial bypass grafting in the surgical treatment of bacterial aneurysm. Report of two cases. *Neurosurgery* **9**: 583-588, 1981
- 4) Jones RH Jr, Siekert RG, Geraci JE: Neurologic manifestations of bacterial endocarditis. *Ann Intern Med* **71**: 21-28, 1969
- 5) Frazee JG, Cahan LD, Winter J: Bacterial intracranial aneurysms. *J Neurosurg* **53**: 633-641, 1980
- 6) Frazee JG: Inflammatory intracranial aneurysms. In: Wilkins RH, Rengachary SS (eds), *Neurosurgery*, McGraw-Hill, New York, 1985, pp 1440-1443
- 7) Molinari GF: Septic cerebral embolism. *Stroke* **3**: 117-122, 1972
- 8) Molinari GF, Smith L, Goldstein MN, *et al*: Pathogenesis of cerebral mycotic aneurysms. *Neurology* **23**: 325-332, 1972
- 9) Ojemann RG, Crowell RM: *Surgical Management of Cerebrovascular Disease*, Williams & Wilkins, Baltimore, 1983, pp 255-263
- 10) Pruitt AA, Rubin RH, Karchmer AW, *et al*: Neurologic complications of bacterial endocarditis. *Medicine* **57**: 329-343, 1978
- 11) 澤田元史, 矢野大仁, 篠田 淳, ほか: 感染性心内膜炎に合併した細菌性動脈瘤の1例. *脳外誌* **3**: 540-547, 1994
- 12) Tunkel AR, Kaye D: Neurologic complications of infective endocarditis. *Neurol Clin* **11**: 419-440, 1993