

症例報告

Capsular warning syndrome を呈した branch atheromatous disease の 1 例

田口 芳治* 高嶋修太郎 温井 孝昌
 道具 伸浩 豊田 茂郎 田中耕太郎

要旨：症例は 54 歳，男性である。朝起床時より右片麻痺を自覚し当院に搬送された。来院時構音障害と右完全片麻痺をみとめ，NIHSS は 12 点であったが，検査施行中に症状は完全に消失した。その後，アスピリンとヘパリン投与をおこなったが，同様の脳虚血発作を一過性にくりかえし生じたため経静脈的血栓溶解療法を施行し，さらに，スタチンの投与と低分子デキストランの点滴静注を追加した。頭部 MRI 拡散強調画像で左被殻から放線冠に淡い高信号域をみとめ，MRA では異常所見はなかった。来院 22 時間以降，脳虚血発作は消失し，退院時には後遺症のない良好な転帰をとった。本例は Capsular warning syndrome を呈した Branch atheromatous disease と考えられ，t-PA，低分子デキストランをふくめた多剤併用療法が有効であった。

(臨床神経 2010;50:320-324)

Key words : Capsular warning syndrome, Branch atheromatous disease, 一過性脳虚血発作, 穿通梗塞, 経静脈的血栓溶解療法

はじめに

Capsular warning syndrome (CWS) はステレオタイプに症状をくりかえす内包領域の脳虚血発作で，Donnan¹⁾が最初に報告した病態である。単一の穿通動脈領域の脳虚血発作であるが，その病態機序や治療法については未だ明らかではない。一方，Branch atheromatous disease (BAD) は穿通動脈の近位部または入行部の microatheroma による閉塞から穿通動脈領域全体が梗塞に陥る穿通枝梗塞の一病型として Caplan が提唱した²⁾。今回，われわれは頻回にステレオタイプに脳虚血発作をくりかえし，CWS の経過を呈した BAD と考えられる症例に対して多剤併用療法が有効であった 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：54 歳，男性
 主訴：構音障害，右片麻痺
 既往歴：特記すべき事なし。
 家族歴：父に高血圧，脳梗塞。
 嗜好歴：喫煙 20 本/日 (24 年間)，飲酒日本酒 2 合/日。
 現病歴：検診で高血圧を指摘されていたが，無治療であった。2007 年 12 月某日午前 6 時 30 分起床時より喋りにくさと

右上下肢の脱力を自覚した。すぐに救急車を要請し，午前 7 時 00 分当院救急部に搬送された。

身体所見：来院時血圧 164/105mmHg，脈拍 68/分 (整)，体温 36.7℃ と血圧上昇をみとめた。頸動脈雑音は聴取せず，胸腹部に異常所見はなかった。下腿浮腫をみとめず，末梢動脈は触知良好であった。神経学的所見では，意識は清明であったが，構音障害をみとめ脳神経系では右側の鼻唇溝は浅く，挺舌で右側に偏倚した。運動系では右完全片麻痺をみとめ，腱反射は右側で亢進し，Babinski 反射は右側で陽性であった。感覚系では右上下肢に軽度の触覚低下をみとめ，来院時の NIHSS は 12 点であった。

検査所見：血液検査では血糖や脂質系をふくめ異常所見をみとめなかった。凝固・線溶系ではフィブリノーゲン 405 mg/dl と軽度上昇をみとめたが，total PAI-I，フィブリンモノマー複合体，D-dimer はいずれも正常範囲内であった。発症約 30 分後に施行した頭部 CT では異常所見をみとめなかった。発症約 5 時間後に施行した頭部 MRI 拡散強調画像 (DWI) (Fig. 1A) では左被殻から放線冠に淡く高信号病変をみとめた。FLAIR 画像では脳室周囲と大脳白室に軽度の虚血性病変をみとめたが，DWI 上の高信号域は描出されなかった。MRA (Fig. 1B) では左中大脳動脈をふくめて，脳主幹動脈に明らかな狭窄病変はなかった。責任血管と考えられる外側レンズ核線条体動脈の評価は困難であった。心エコー検査では異常所見はなく，頸動脈エコーでは左頸動脈の max IMT 1.2mm と

*Corresponding author: 富山大学附属病院神経内科 [〒930-0194 富山市杉谷 2630]
 富山大学附属病院神経内科
 (受付日：2010 年 1 月 7 日)

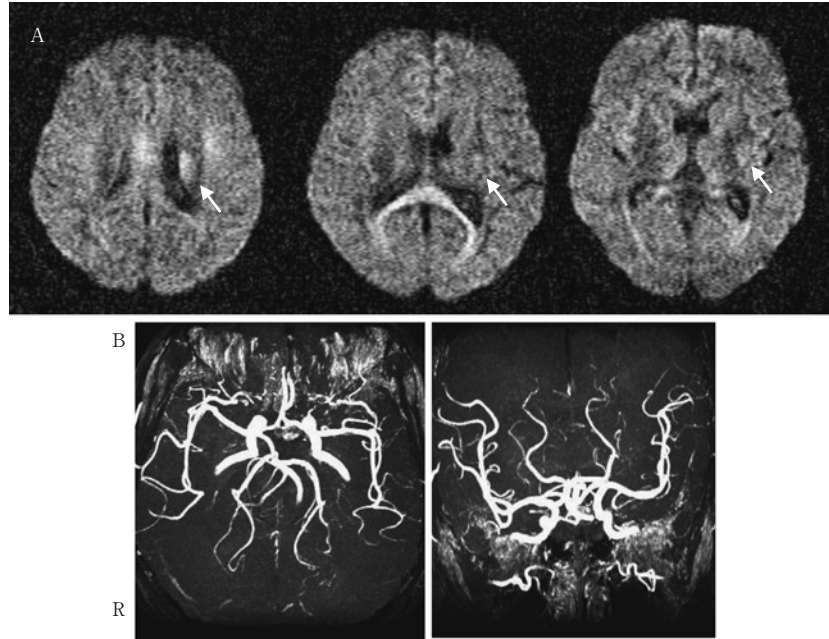


Fig. 1 Diffusion-weighted image and MR angiography obtained 5 hours after onset.

A: Diffusion-weighted image (DWI) (1.5T; TE 100ms, b value=1,000sec/mm²), B: MR angiography (MRA)

DWI showed a high-intensity region in the left putamen to corona radiate. MRA revealed no significant abnormalities.

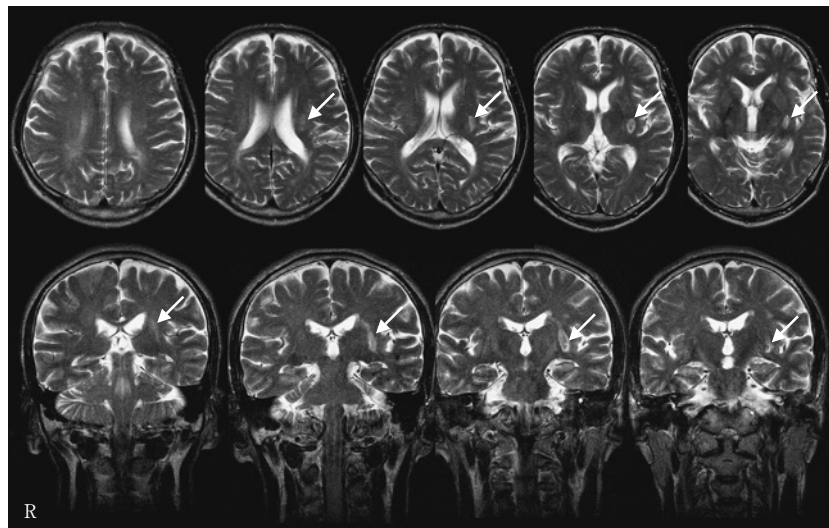


Fig. 2 T₂-weighted image obtained 8 days after onset.

T₂-weighted image (Axial and coronal, 1.5T; TR 5,200ms, TE 120ms) showed a high-intensity region in the left putamen to the corona radiate, but a high-intensity region in the corona radiate was smaller than that showed by DWI on 5 hours after onset.

軽度の動脈硬化所見をみとめるのみであった。^{99m}Tc-ECD 脳血流 SPECT では異常所見はなかった。発症 8 日目に施行した頭部 MRI T₂強調画像 (Fig. 2) では、左被殻から放線冠に広がる不規則な小梗塞巣をみとめ、一部に出血性梗塞の所見をともなった。

臨床経過 (Fig. 3) : 救急部に到着時は構音障害と右完全片

麻痺をみとめたが、到着約 20 分後の胸部レントゲン撮影時に構音障害と右片麻痺は自然に消失した。しかし、再度構音障害、右完全片麻痺が出現した。エダラボンの点滴静注とヘパリン 3,000 単位の静注、アスピリン 100mg の投与をおこなった。しかし、その後も同症状の脳虚血発作をくりかえすため、本人、家族に同意をえて初回の脳虚血発作出現から 2 時間 50

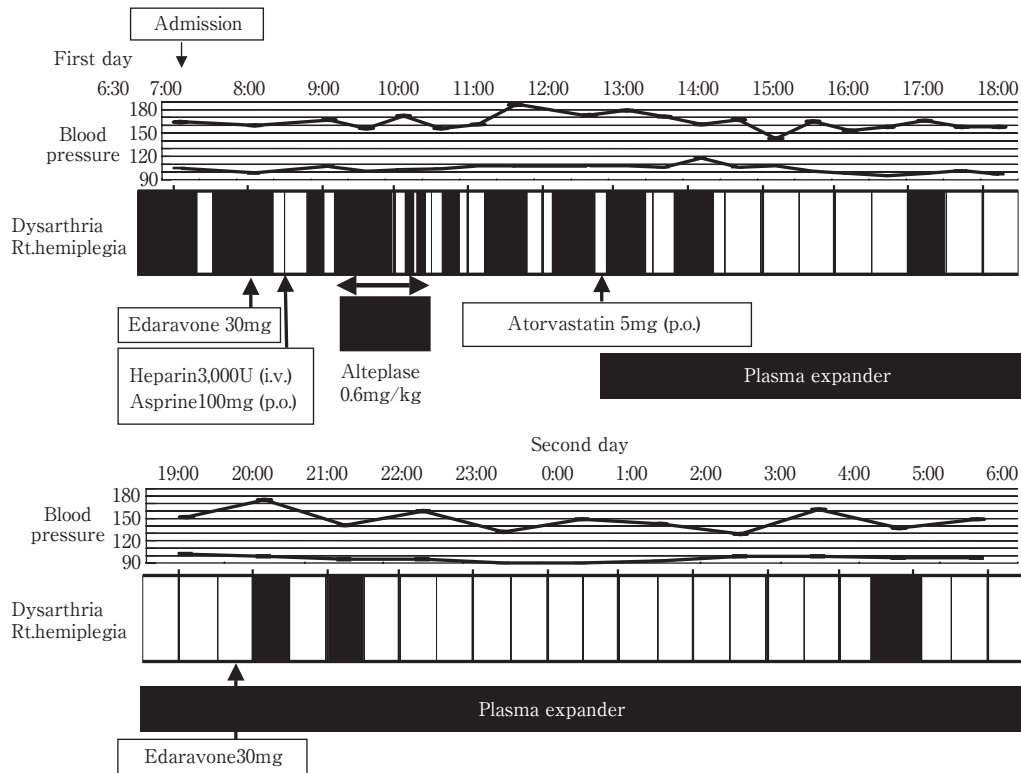


Fig. 3 Clinical course.

分後にアルテプラゼ 1,800 万単位の投与による経静脈的血栓溶解療法 (t-PA 静注療法) を施行した。t-PA 静注療法開始後も平均 28 分持続するステレオタイプの脳虚血発作を 5 回くりかえしたため、MRI 終了後よりアトルバスタチン 5mg の投与と低分子デキストランの点滴静注を開始した。その後、脳虚血発作の頻度は減少し、入院翌日の午前 5 時 10 分以降、脳虚血発作は消失した。エダラボン、低分子デキストラン、アトルバスタチンに加えアルテプラゼ投与 24 時間後よりオザグレナトリウム 160mg/日、ヘパリン 12,000 単位/日、シロスタゾール 200mg/日の投与をおこなった。入院翌日以降の経過は良好で退院時の NIHSS と mRS は共に 0 で後遺症を残さずに退院した。

考 察

Donnan らは、内包領域に限局した脳虚血により同様の症状をくりかえしたり、crescendo episode を呈する症例が、早期に脳梗塞にいたることを報告し、impending stroke の一つとして CWS と呼称した¹⁾。彼らの検討では 24 時間以内に 3 回以上の脳虚血発作を生じた症例は、皮質下の一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack : TIA) のうち 33% にみとめ、24 時間以内の発作回数は 3 から 13 回で、発作の持続時間は 2 分から 4 時間 (平均 6.1 分) であったと報告している¹⁾。本例は頻回に TIA をくりかえしていたことから crescendo TIA と考えられるが、そのなかで皮質症状をみとめず pure

motor hemiplegia の脳虚血発作をステレオタイプに発症後 24 時間で 15 回 (虚血時間 : 6 分~58 分) くりかえしたことから、CWS と考えられる。

CWS のように単一の穿通動脈領域で脳虚血発作をくりかえす病態は未だ明らかではないが、既報告では単一の穿通動脈へのくりかえされる microembolism、穿通動脈起始部での血栓増大や microatheroma によるそれ以降の血流低下、血圧の変動の関与、間歇的な梗塞巣周囲神経の脱分極などの機序が考えられている^{1)3)~6)}。本例は入院後血圧を定期的に測定していたが、脳虚血発作と連動する血圧変動はなく、脳虚血発作に血圧変動は関与していないと考えた。また、経食道心エコーは施行しなかったが、経胸壁心エコーとホルター心電図では心原性脳塞栓症を示唆する異常はなかった。頸動脈エコー、MRA では主幹動脈に明らかな狭窄所見はなく、最終的な梗塞巣はレンズ核線条体動脈の起始部から始まっており、3 スライス以上に広がっていたことから Caplan らが提唱する穿通動脈の近位部または入口部に形成された branch atheroma に起因する BAD と考えた。本例で CWS を呈した機序を推測すると、穿通動脈近位部の branch atheroma を基盤に形成された不安定血栓により、穿通動脈近位部に狭窄が生じ、そのため穿通動脈近位部領域の脳血流が変動し、頻回の脳虚血発作をくりかえしたと考えられる。レンズ核線条体動脈の遠位部には錐体路が走行する内包や放線冠があり、血流変動により錐体路の脳虚血をくりかえし生じ、一過性の右片麻痺が発現したと推測した。Donnan ら¹⁾や Vivanco-Hidalgo ら³⁾も穿通

動脈起始部での狭窄による遠位部の間歇的な脳血流低下が CWS の病態機序と推測している。

本例の脳梗塞の病態は BAD と考えたが、Caplan²⁾は BAD 症例では症状の動揺や脳虚血発作をくりかえすことがあると報告している。また、発症後の脳虚血発作の頻発や症状の動揺は、進行性悪化の予測因子と考えられる⁷⁾⁸⁾。実際に Staaf ら⁴⁾は CWS を呈した 8 例の頭部 MRI 所見を検討し、1 例は梗塞巣がなく、3 例が 10mm 以下のラクナ梗塞であったが、3 例が被殻から放線冠に広がる梗塞で、1 例が傍正中動脈領域の橋底部から背部に広がる梗塞であったと報告している。15mm を越える大きな梗塞であった 4 例は画像的に BAD と考えられ、いずれも片麻痺が残存していた。レンズ核線条体動脈領域の BAD では、穿通動脈起始部から放線冠へ扇状に広がる梗塞が特徴的で、錐体路が存在する内包や放線冠の梗塞巣の拡大が症状の増悪に関係していると考えられているが、本例では穿通動脈領域の不規則な小梗塞が残存したが、放線冠領域の梗塞をまぬがれたことにより良好な転機をとったと考えられる。CWS を呈する症例のなかには進行性に増悪し機能予後が不良なことがあり、注意する必要がある。

CWS に対する治療法は未だ確立されていない。Donnan ら¹⁾の報告では血漿エキスパンダーやヘパリン、アスピリン、ワーファリンによる通常の抗血栓療法がおこなわれたが、CWS を呈した 50 例中 21 例 (42%) が最終的に脳梗塞となった。また、Staaf ら⁴⁾の報告でも 8 例の CWS に対してヘパリン、アスピリン、両者の併用による治療をおこない、4 例 (50%) で片麻痺が残存していた。このように既報告からは通常の抗血栓療法では脳梗塞への進展を十分に防ぐことができないと考えられる。一方、Fahey ら⁹⁾は急性冠動脈症候群で使用される loading dose 300mg のクロピドグレルの服用が有効であった CWS の 2 例を報告している。また、Vivanco-Hidalgo ら³⁾は 4 例の CWS に対して t-PA 静注療法を施行し、3 例で完全寛解し、CWS に対する t-PA 静注療法の有効性を報告している。本例は、入院時よりエダラボン、ヘパリン、アスピリンの投与をおこなったが、短時間の間に脳虚血発作を頻回にくりかえし生じたため、ヘパリン投与後の APTT 値を確認していないことが t-PA 静注療法の適応を満たしていなかったが、家族と本人の同意をえて t-PA 静注療法を施行した。発症 8 日目に施行した頭部 MRI T₂強調画像 (Fig. 2) で、一部に出血性梗塞の所見をみとめるので、再開通現象がお

こった可能性が示唆され、本例における t-PA 静注療法の有効性が推察される。しかし、その後も脳虚血発作が発症したのでアトルバスタチンの投与と低分子デキストランの点滴静注をおこなった。本例においてどの薬剤がどの程度有効であったかは判断できないが、脳保護薬、抗血小板薬、血栓溶解薬、スタチン、低分子デキストランをふくめた多剤併用療法が CWS に対して有効である可能性が示唆された。

本論文の要旨は、第 122 回日本神経学会東海北陸地方会 (2008 年 11 月 8 日、富山) で発表した。

文 献

- 1) Donnan GA, O'Malley HM, Quang L, et al. The capsular warning syndrome: Pathogenesis and clinical features. *Neurology* 1993;43:957-962.
- 2) Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. *Neurology* 1989;39:1246-1250.
- 3) Vivanco-Hidalgo RM, Rodriguez-Campello A, Ois A, et al. Thrombolysis in capsular warning syndrome. *Cerebrovasc Dis* 2008;25:508-510.
- 4) Staaf G, Geijer B, Lindgren A, et al. Diffusion-weighted MRI findings in patients with capsular warning syndrome. *Cerebrovasc Dis* 2004;17:1-8.
- 5) Lalive PH, Mayor I, Sztajzel R. The role of blood pressure in lacunar strokes preceded by TIAs. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:88-90.
- 6) Saposnik G, Noel de Tilly L, Caplan LR. Pontine warning syndrome. *Arch Neurol* 2008;65:1375-1377.
- 7) Nagakane Y, Naritomi H, Nagatsuka K, et al. Neurological and MRI findings as predictors of progressing-type lacunar infarction. *Eur Neurol* 2008;60:137-141.
- 8) Yamamoto Y, Ohara T, Hamanaka M, et al. Predictive factors for progressive motor deficits in penetrating artery infarctions in two different arterial territories. *J Neurol Sci* 2010;288:170-174.
- 9) Fahey CD, Alberts MJ, Bernstein RA. Oral clopidogrel load in aspirin-resistant capsular warning syndrome. *Neurocrit Care* 2005;2:183-184.

Abstract**A case of branch atheromatous disease presenting capsular warning syndrome**

Yoshiharu Taguchi, M.D., Shutaro Takashima, M.D., Takamasa Nukui, M.D.,

Nobuhiro Dougu, M.D., Shigeo Toyoda, M.D. and Kortaro Tanaka, M.D.

The Department of Neurology, Toyama University Hospital

We report a case of branch atheromatous disease (BAD) presenting capsular warning syndrome, who subsequently showed a complete recovery by the combination therapy as described below. A 54-year-old man with untreated hypertension was admitted to our hospital because of dysarthria and right hemiplegia. The NIHSS on admission was 12 points, but his symptoms soon completely disappeared during examination. After admission administration of aspirin, heparin, atorvastatin and t-PA were started, but stereotyped episodes of dysarthria and the right hemiplegia occurred repeatedly. We added plasma expander, and he thereafter revealed no further ischemic episodes at 22 hours from admission. Over all, he had 15 times of transient ischemic attack with no lasting deficit. The DWI scan obtained 5 hours after the onset demonstrated a high-intensity region in the left putamen to corona radiata. MRA showed no significant abnormalities. He had been diagnosed as having branch atheromatous disease with capsular warning syndrome. The present case suggests that combination therapy including t-PA and plasma expander may be effective to BAD presenting capsular warning syndrome.

(Clin Neurol 2010;50:320-324)

Key words: capsular warning syndrome, branch atheromatous disease, transient ischemic attack, penetrating artery infarcts, t-PA
