

症例報告

過去の放射線治療に関連した small vessel disease の 2 例

三浦 正智^{1)3)*} 中島 誠¹⁾ 藤本 彰子¹⁾
植田 明彦¹⁾ 渡邊 聖樹¹⁾²⁾ 安東由喜雄¹⁾

要旨：脳腫瘍に対して放射線照射長期経過後に、若年性脳梗塞と微小出血を呈した 2 症例を報告する。症例 1 は 44 歳男性。構音障害と左片麻痺で発症し、右放線冠に急性期ラクナ梗塞を呈していた。症例 2 は 28 歳女性。構音障害と右片麻痺で発症し、左放線冠に急性期ラクナ梗塞を呈していた。症例 1 では喫煙、症例 2 では脂質異常症以外の血管危険因子を有しておらず、凝固異常、血管炎などは指摘できなかった。主幹動脈のアテローム硬化病変に乏しく、陳旧性ラクナ梗塞と微小出血が認められた。放射線照射後長期生存例において、主幹動脈病変のみならず、small vessel disease を念頭においてリスク管理と画像診断を行う必要がある。

(臨床神経 2015;55:743-747)

Key words：small vessel disease, 放射線照射, microbleeds, ラクナ梗塞

はじめに

頭頸部腫瘍に対する放射線治療の遅発性合併症として、数年から数十年の長期間を経て生ずる頭頸部主幹動脈の狭窄が知られている¹⁾。近年、画像診断の進歩に伴い、放射線照射に関連したラクナ梗塞や微小出血 (cerebral microbleeds) などの small vessel disease の進展も注目されるようになってきた^{2)~4)}。今回我々は、脳腫瘍に対する放射線治療後に長期間を経て若年性脳梗塞を発症し、頭部 MRI にて多発微小出血を認めた 2 症例を経験したので報告する。

症 例

症例 1：44 歳、男性

主訴：左片麻痺

既往歴：17 歳 松果体腫瘍、水頭症（脳室－腹腔シャント術後）、34 歳 大腸憩室炎。

家族歴：特記事項なし。

嗜好歴：煙草 10 本/日を 24 年間、アルコール：ビール 700 ml/日。

現病歴：1987 年（17 歳時）に松果体腫瘍による水頭症を合併し、脳室－腹腔シャント術を施行された。松果体部腫瘍に対して、放射線治療（局所照射：20 Gy、全脳照射：30 Gy）を受け、腫瘍の消退を認めた。以後、2 度のシャント閉塞に

対してシャント交換術を受けたが ADL は自立し、仕事も行っていった。

2014 年 9 月某日（第 1 病日）に車を運転しようとしたところ、左上肢の脱力を自覚した。第 2 病日には左上下肢の脱力が増悪したため、救急要請し、当院に救急搬送となった。

入院時現症：身長 166.8 cm、体重 58 kg、血圧 112/67 mmHg、脈拍 70/分・整、体温 36.4°C。神経学的所見として、意識清明、脳神経領域では軽度の中枢性左顔面麻痺と構音障害を認めた。運動系では上肢 Barré 徴候左側で陽性、Mingazzini 試験で左下肢は 5 cm 程度の下垂を認めた。感覚系に異常は認めなかった。NIHSS スコアは 4 点であった。

検査所見：血液検査では、脂質や耐糖能に異常なく、凝固・線溶系も明らかな異常は指摘できなかった。また、プロテイン S 活性、プロテイン C 活性は正常で、抗カルジオリピン抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCA は陰性だった。12 誘導心電図は洞調律、Holter 心電図、24 時間血圧測定でも明らかな心房細動や高血圧は認めなかった。入院時（第 2 病日）に施行した頭部 MRI では、拡散強調画像にて右放線冠に高信号病変を認めた (Fig. 1A)。MR angiography (MRA) では頭蓋内主幹動脈に狭窄病変は指摘できず、ラクナ梗塞と診断し、急性期治療としてエダラボン、シロスタゾール 200 mg/日の投与を開始した (Fig. 1B)。また、両側基底核に陳旧性ラクナ梗塞、T₂*WI と磁化率強調画像 (susceptibility-weighted imaging; SWI) にて両側大脳皮質下白質や基底核に多発した微小出血を認め

*Corresponding author: 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野 [〒 860-8556 熊本県熊本市中央区本荘 1 丁目 1 番 1 号]

¹⁾ 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野

²⁾ 熊本大学医学部附属病院脳血管障害先端医療寄附講座

³⁾ 熊本大学医学部附属病院脳卒中・急性冠症候群医療連携寄附講座

(Received April 2, 2015; Accepted May 25, 2015; Published online in J-STAGE on August 18, 2015)

doi: 10.5692/clinicalneurology.000744

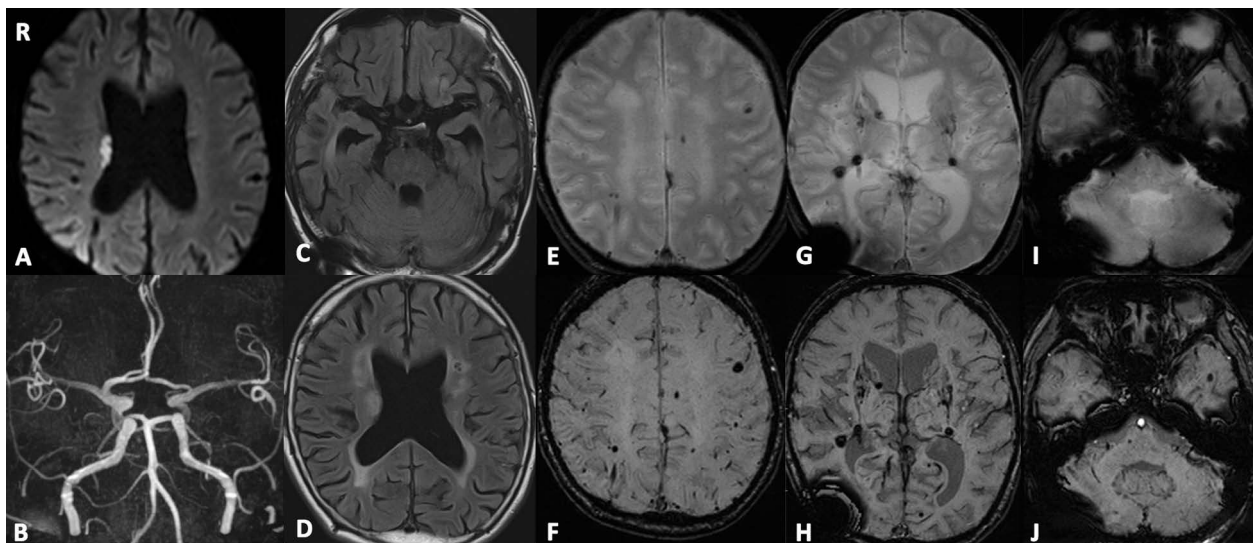


Fig. 1 MR imaging (Case 1).

Diffusion-weighted imaging (axial 3 T; TR 3,370 msec, TE 66 ms, b value = 1,000 sec/mm²) on admission shows a hyperintense lesion in the right corona radiata (A). MR angiography (3 T; TR 20 msec, TE 3.45 ms) shows no abnormal findings (B). FLAIR images show hyperintense lesions in the periventricular white matter (C, D). T₂*-weighted imaging on day 7 (axial 3 T; TR 500 msec, TE 15 ms) show multiple microbleeds in the bilateral subcortical white matter and the basal ganglia (E–G). Susceptibility-weighted imaging (axial 3 T; TR 27 msec, TE 20 ms) (H–J) demonstrates more microbleeds than T₂*-weighted imaging does.

た (Fig. 1C–J). Fabry 病や CADASIL の鑑別のために α ガラクトシダーゼ酵素活性測定や皮膚生検を施行したが、いずれも異常を認めなかった。入院後は症状増悪なく、第 7 病日に施行した頭部 MRI で新規脳梗塞や微小出血の増加は認めなかった。脳梗塞二次予防に関しては、微小出血が多発していたことから出血のリスクを考慮し、退院時にシロスタゾールを中止し、禁煙などのリスク管理の指導を行った。左片麻痺に対するリハビリテーション継続目的に第 13 病日に他院転院となった。

症例 2 : 28 歳, 女性

主訴 : 右片麻痺, 構音障害

既往歴 : 10 歳 尿崩症, 17 歳 鞍上部胚細胞種, 19 歳 無月経に対して Kaufmann 療法, 下垂体機能低下に対してヒドロコルチゾン補充療法。

家族歴 : 特記事項なし。

嗜好歴 : 喫煙なし, アルコール : ビール 350 ml/ 日。

現病歴 : 1993 年 (17 歳時) に鞍上部胚細胞種に対して、放射線治療 (拡大局所照射 : 30 Gy, 局所照射 : 20 Gy) と化学療法を受け、以後当院にてホルモン補充療法のため外来通院していた。

2004 年 3 月某日 (第 1 病日) 右手足の脱力, シャベりにくさを自覚した。様子をみていたが改善しないため第 4 病日に当院脳神経外科外来を受診し、当科に同日入院となった。

入院時現症 : 身長 151 cm, 体重 58 kg, 血圧 133/78 mmHg, 脈拍 70/ 分・整, 体温 36.7°C。神経学的所見として、意識清

明, 脳神経領域では中枢性右顔面神経麻痺, 構音障害を認めた。運動系では上肢 Barré 徴候右側で陽性, 下肢は Mingazzini 試験で右下肢は 5 秒以内に落下する程度の麻痺を認めた。NIHSS スコアは 4 点であった。

検査所見 : 血液検査では, 中性脂肪 466 mg/dl, CRP 3.95 mg/dl と脂質異常を認めた。その他耐糖能や凝固系に異常は指摘できなかった。ホモシステイン, プロテイン C 活性は正常, 抗カルジオリピン抗体, MPO-ANCA, PR3-ANCA は陰性だった。12 誘導心電図は洞調律, Holter 心電図で心房細動は認めなかった。その他, 頸部血管エコー, 経胸壁心エコー, 経頭蓋カラードップラー検査においても明らかな塞栓源は指摘できなかった。入院時 (第 4 病日) に施行した頭部 MRI では, 拡散強調画像にて左放線冠に高信号を認めた (Fig. 2A)。MRA では, 頭蓋内主幹動脈に狭窄病変は指摘できなかった (Fig. 2B)。ラクナ梗塞と診断し, 急性期治療としてオザグレルナトリウム, アスピリン 200 mg/ 日の投与を開始した。入院後症状の増悪はなく, 二次予防としてアスピリンを 100 mg/ 日に減量し, 第 12 病日にリハビリテーション継続目的に転院となった。その後, 自宅退院後は定期的に当院外来を受診していた。当院外来にてフォローアップのために施行した頭部 MRI (2014 年 10 月) では, T₂*WI と SWI にて深部白質やテント下などに多発する微小出血を認めた (Fig. 2D, E, G–L)。これらは放射線照射野である右側頭葉海馬傍回や右島皮質, 放線冠, 後頭葉楔部に認めた (Fig. 3A, B)。

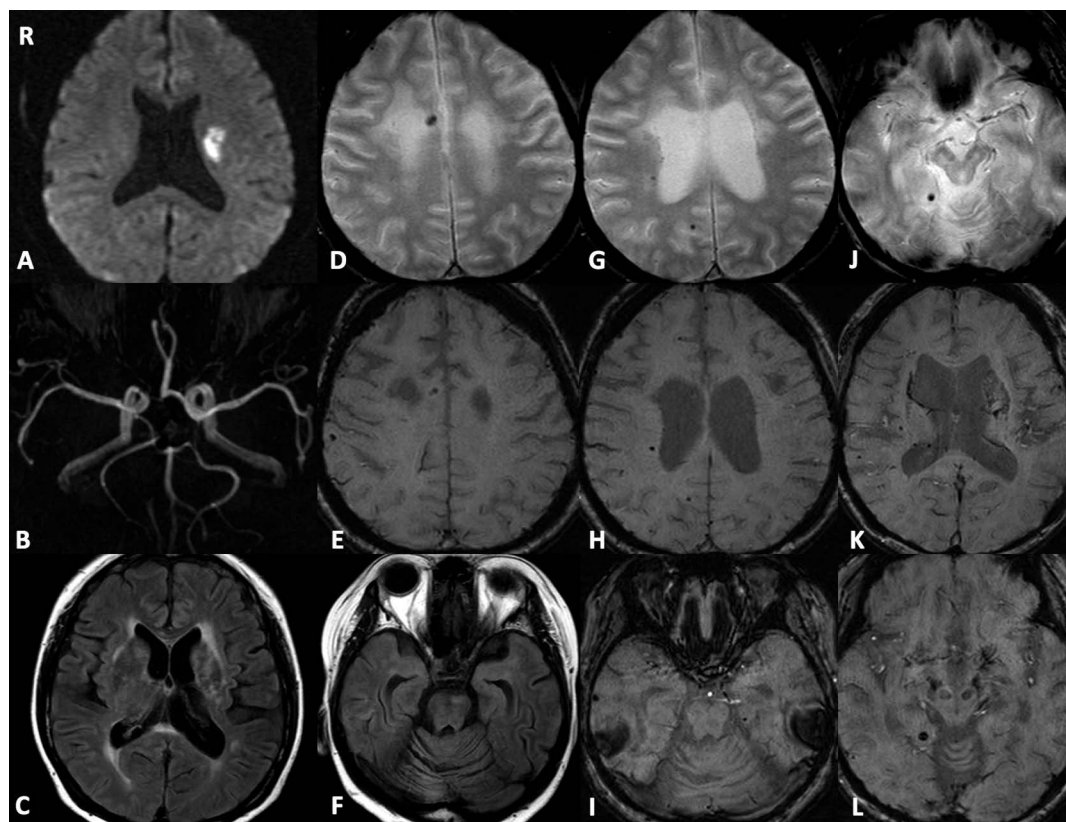


Fig. 2 MR imaging (Case 2).

Diffusion-weighted imaging (axial 1.5 T; TR 4,500 msec, TE 105 ms, b value = 1,000 sec/mm²) on admission shows a hyperintense lesion in the left corona radiata (A). MR angiography (1.5 T; TR 36 msec, TE 7 ms) shows no abnormal findings (B). FLAIR images show hyperintense lesions in the periventricular white matter (C, D). T₂*-weighted imaging (axial 3 T; TR 500 msec, TE 15 ms) shows multiple microbleeds in the bilateral deep white matter and the basal ganglia (E-G). Susceptibility-weighted imaging (axial 3 T; TR 27 msec, TE 20 ms) demonstrates more microbleeds than T₂*-weighted imaging does (H-L).

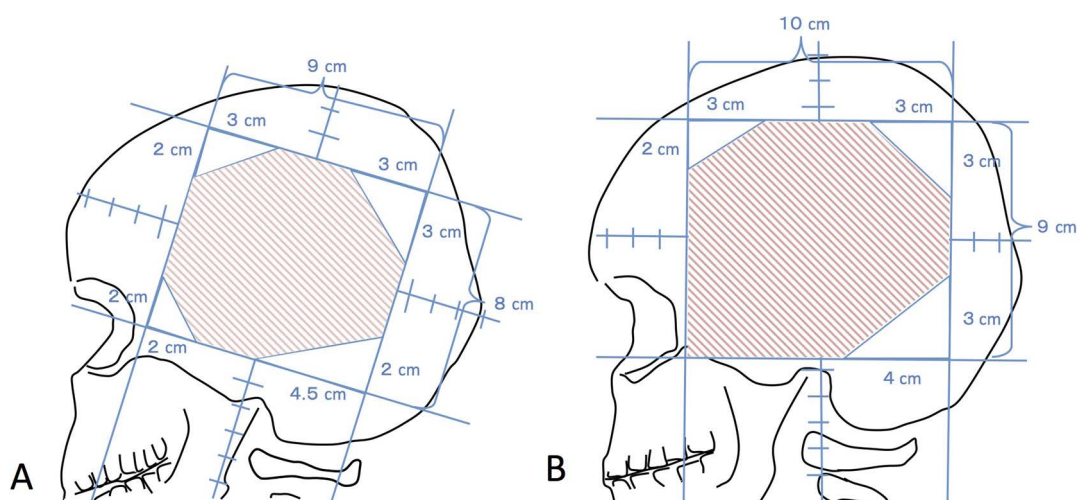


Fig. 3 Radiation site (Case 2).

She had undergone cranial irradiation to suprasellar germinoma when she was 17 years old. She received extended focal radiation and focal radiation. Focal radiation (A): X-Rays of 10 MV, opposing bilateral portal irradiation, field size was 9 × 8 cm² with lead blocks, dose was 2 Gy × 5 per week, total dose was 20 Gy. Extend focal radiation (B): X-Rays of 10 MV, opposing bilateral portal irradiation, field size was 10 × 9 cm² with lead blocks, dose was 2 Gy × 5 per week, total dose was 30 Gy.

考 察

脳腫瘍に対する放射線治療後に若年性脳梗塞を発症し、頭部 MRI にて多発する微小出血を認めた 2 例を報告した。2 例とも放射線照射後 10 年以上経過した後に若年でラクナ梗塞を発症しており、症例 1 に関しては、喫煙以外の明らかな血管危険因子を認めなかった。また症例 2 に関しては、下垂体機能低下に伴うホルモン補充療法を受けていたが、発症時は脂質異常症以外の重度の脱水や血糖異常は指摘できなかった。2 症例とも血管炎や血液凝固異常などに関する精査も行ったがいずれも否定的で、塞栓源も指摘できなかった。以上から 2 例ともに過去の放射線照射により small vessel disease が惹起された可能性が考えられた。

放射線照射後に脳梗塞が起こり得ることは以前から報告されていたが、癌治療の進歩により頭頸部癌の予後が改善したことで、治療後長期生存例において問題となってきた⁵⁾。従来、放射線照射による合併症としては、脳実質の壊死や大血管の狭窄が知られている⁶⁾。特に頭頸部放射線照射後の頸動脈狭窄病変については、頸部エコーを用いた頸動脈のスクリーニングの有効性が報告されている⁷⁾⁸⁾。本症例では頸動脈狭窄病変は指摘できなかったが、理由として頭部への全脳・局所照射であり、頸動脈領域に照射野が及んでいなかったことが考えられた。

本症例はラクナ梗塞と多発微小出血という small vessel disease の二つの病態を呈していた。これまで放射線照射に伴って細動脈や静脈、毛細血管といった small vessel が影響を受け、その結果として放射線壊死を来すことは報告されているが⁹⁾、頭蓋内の放射線照射において、ラクナ梗塞や微小出血といった small vessel disease へ進展するかについては十分に明らかにされてこなかった。しかし、近年、small vessel disease の早期画像診断が可能となり、脳腫瘍に対する放射線照射患者の長期フォローアップ中に、微小出血が多数出現してくることも報告されている⁴⁾¹⁰⁾。また Shobha らは、放射線照射より 10 年の経過後に我々の症例と同様にラクナ梗塞と脳出血を繰り返し、頭部 MRI で放射線照射部位に多発微小出血を認めた 1 例を報告している³⁾。

Shobha らの症例では、37 歳時に橋脚腫に対して放射線治療 (50 Gy) を受け、10 年間は無症候だったが、その後陳旧性ラクナ梗塞や視床出血を繰り返し、また放射線照射部位近傍に微小出血が多発していたという。明らかな血管危険因子は有しておらず、過去の放射線照射による影響があったと考察されている³⁾。本症例においては、症例 1 では大脳全体に、症例 2 では鞍上部周辺に微小出血が認められており、いずれも放射線照射野の関与が考えられた。

放射線照射による血管傷害の機序として、放射線による血管内皮傷害によりアテローム硬化が惹起される機序と栄養血管傷害による外膜変性の二つの機序が推定されている¹⁾⁵⁾。前者においては、主に内膜過形成が、後者は細動脈の内膜傷害が主な病態として考えられる。一般的に頭蓋内動脈は外膜を欠き、中膜は薄く、栄養血管を有していないため、栄養血管

傷害による外膜変性の機序では血管障害は生じない。しかし、脳軟膜および脳実質内には頭蓋外動脈の栄養血管に類似する細動脈があり、細動脈においては内弾性板や外膜を欠き、平滑筋細胞も非薄化している¹¹⁾。内皮細胞は放射線に感受性の高い組織であるため、内弾性板や外膜を欠く細動脈はより傷害を受けやすく、高血圧性細動脈傷害に類似したフィブリノイド壊死、ヒアリン物質沈着に伴う壁肥厚、内腔狭小化、血栓性閉塞が惹起される¹²⁾¹³⁾。これが放射線による small vessel disease の主な機序と推察される。

本症例では深部と脳葉に分布する混合型微小出血が見られた。これらについても、一般的な高血圧性もしくはアミロイドアンギオパチーなどの病態よりも、放射線照射による内皮傷害によって惹起された細動脈変性が主な病態ではないかと考えられた。

一般的に微小出血保有例は非保有例と比較して脳出血、脳梗塞の発症リスクは高く¹⁴⁾、また微小出血が多発している例では、脳出血、脳梗塞の再発率、死亡率も高いと言われており¹⁵⁾¹⁶⁾、微小出血は脳卒中関連因子として重要である。本症例のような頭頸部放射線照射後における微小出血と脳卒中発症・再発との関連性は十分に解明されていないが、一般的な微小出血と同様に脳出血、脳梗塞発症の危険因子として微小出血のフォローアップは有用と考えられる。また、微小出血を含めた白質病変やラクナ梗塞などの small vessel disease の予防法は十分に確立されていないが、血圧コントロールを中心としたリスク管理を積極的に行う必要があると考えられる¹⁷⁾。

微小出血の検出方法として、頭部 MRI の T₂*WI や SWI が用いられるが⁴⁾、放射線照射後の微小出血は SWI でより高頻度に検出されるとされ¹⁰⁾、本症例においても同様であった。T₂*WI に加えて SWI を用いた微小出血のフォローアップは有用と考えられる。

過去の頭頸部放射線照射から長期経過後に発症した若年発症のラクナ梗塞の 2 例を経験した。癌治療の進歩により頭頸部癌の予後が改善し、長期生存例において放射線照射に伴う脳血管イベントの抑制は今後大きな問題となってくる可能性があり、病態解明のためには、症例の蓄積や病理学的検討が必要である。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Steele SR, Martin MJ, Mullenix PS, et al. Focused high-risk population screening for carotid arterial stenosis after radiation therapy for head and neck cancer. *Am J Surg* 2004;187:594-598.
- 2) Salih IS, Higgins NJ, Warburton EA, et al. Lacunar stroke attributable to radiation-induced intracranial arteriopathy. *Eur J Neurol* 2007;14:937-939.
- 3) Shobha N, Smith EE, Demchuk AM, et al. Small vessel infarcts and microbleeds associated with radiation exposure. *Can J Neurol Sci* 2009;36:376-378.
- 4) Tanino T, Kanasaki Y, Tahara T, et al. Radiation-induced

- microbleeds after cranial irradiation: evaluation by phase-sensitive magnetic resonance imaging with 3.0 tesla. *Yonago Acta Med* 2013;56:7-12.
- 5) Plummer C, Henderson RD, O'Sullivan JD, et al. Ischemic stroke and transient ischemic attack after head and neck radiotherapy: a review. *Stroke* 2011;42:2410-2418.
 - 6) Ruben JD, Dally M, Bailey M, et al. Cerebral radiation necrosis: Incidence, outcomes, and risk factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:499-508.
 - 7) 田口芳治, 高嶋修太郎, 小林健二ら. 頸部放射線治療後の頸動脈病変: 頸部血管超音波検査による 11 症例の検討. *脳卒中* 2011;33:67-73.
 - 8) 田口芳治, 高嶋修太郎, 田中耕太郎ら. 頭頸部癌患者で放射線治療後に発症する頸動脈病変に対する診療実態の検討. *脳卒中* 2013;35:269-273.
 - 9) Nonoguchi N, Miyatake S, Fukumoto M, et al. The distribution of vascular endothelial growth factor-producing cells in clinical radiation necrosis of the brain: pathological consideration of their potential roles. *J Neurooncol* 2011;105:423-431.
 - 10) Bian W, Hess CP, Chang SM, et al. Susceptibility-weighted MR imaging of radiation therapy-induced cerebral microbleeds in patients with glioma: a comparison between 3T and 7T. *Neuroradiology* 2014;56:91-96.
 - 11) 富本秀和. 脳小血管病の概念と分類. *脳卒中* 2013;35:128-132.
 - 12) Pantoni L. Cerebral small vessel disease: From pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010;9:689-701.
 - 13) Fajardo LF. Is the pathology of radiation injury different in small vs large blood vessels? *Cardiovasc Radiat Med* 1999;1:108-110.
 - 14) Bokura H, Saika R, Yamaguchi T, et al. Microbleeds are associated with subsequent hemorrhagic and ischemic stroke in healthy elderly individuals. *Stroke* 2011;42:1867-1871.
 - 15) Imaizumi T, Horita Y, Hashimoto Y, et al. Dotlike hemosiderin spots on T2*-weighted magnetic resonance imaging as a predictor of stroke recurrence: a prospective study. *J Neurosurg* 2004;101:915-920.
 - 16) Altmann-Schneider I, Trompet S, de Craen AJ, et al. Cerebral microbleeds are predictive of mortality in the elderly. *Stroke* 2011;42:638-644.
 - 17) Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet* 2013;382:507-515.

Abstract

Small vessel disease associated with cranial irradiation

Masatomo Miura, M.D.^{1,3)}, Makoto Nakajima, M.D. Ph.D.¹⁾, Akiko Fujimoto, M.D.¹⁾, Akihiko Ueda, M.D. Ph.D.¹⁾, Masaki Watanabe, M.D. Ph.D.^{1,2)} and Yukio Ando, M.D. Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University

²⁾Department of Advanced Medicine in Cerebral Vascular Disease, Kumamoto University

³⁾Department of Cerebrovascular Disease and Acute Coronary Syndrome, Kumamoto University

We report two cases of young patients with lacunar stroke who demonstrated multiple microbleeds (MBs) a long period after cranial irradiation. Case 1: a 44-year-old man developed dysarthria and left hemiparesis from a day before admission. Magnetic resonance imaging showed an acute lacunar infarct in the right corona radiata. Case 2: a 28-year-old woman was admitted due to dysarthria and right hemiparesis. An acute lacunar infarct was detected in the left corona radiata. T₂* WI revealed multiple MBs in the region corresponding to the irradiation in both patients. Since these patients had no vascular risk factors except for smoking habit in the former one and dyslipidemia in the latter one. We speculated that lacunar stroke and MBs had resulted from past cranial irradiation. In addition to accelerated atherosclerosis of the large vessels, small vessel disease should be noted as an important long-term complication after cranial irradiation.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2015;55:743-747)

Key words: small vessel disease, cranial irradiation, microbleeds, lacunar infarct