

Recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) 静注療法施行後に 脳出血を発症した ANCA 関連血管炎による脳梗塞の 1 例

芥川 宜子^{1)*} 貞島 祥子¹⁾ 中垣 英明¹⁾
長野 祐久¹⁾ 由村 健夫¹⁾

要旨：症例は 68 歳男性である。右片麻痺を主訴に来院し、MRI 拡散強調画像で左放線冠に超急性期の脳梗塞を認めた。NIHSS は 7 点、recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) の禁忌項目はなく発症後 1 時間 40 分で静注療法を施行した。治療開始 90 分後に右被殻に、150 分後に左被殻に脳出血が確認された。以降は高度の意識障害が残存した。入院後は尿蛋白陽性、血尿を認め、MPO-ANCA の上昇を認めたことから ANCA 関連血管炎と診断した。ANCA 関連血管炎は稀に脳梗塞の原因となり得るが出血の可能性も高く、rt-PA 静注療法には慎重な態度が望まれる。

(臨床神経 2017;57:454-456)

Key words：ANCA 関連血管炎, rt-PA, MPO-ANCA, 脳出血, 脳梗塞

はじめに

ANCA 関連血管炎は細小動静脈や毛細血管などの小血管に壊死性血管炎を生じ、高い ANCA 抗体陽性率を特徴とする。好発臓器である肺、腎障害が先行することが多いが、脳梗塞が初発となることも稀にあり診断に苦慮する¹⁾²⁾。このたび超急性期脳梗塞に対し recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) 静注療法を施行したところ重篤な脳出血を発症し、のちに ANCA 関連血管炎と診断した症例を経験した。血管炎に対する rt-PA 静注療法の施行例は少なく適応の可否についても検討が必要である。

症 例

症例：68 歳 男性

主訴：右片麻痺

既往歴：59 歳、穿孔性十二指腸潰瘍、67 歳、多発性脳梗塞、高血圧なし、糖尿病なし。

家族歴：類症なし。

生活歴：飲酒なし、喫煙 30 本/日。内服薬：クロピドグレル 75 mg/日、ピタバスタチン 2 mg/日。

現病歴：多発性脳梗塞で近医にて通院加療され、クロピドグレルを内服していた。2016 年 8 月某日の深夜、突然右片麻痺が出現し救急車で当院に来院した。

現症：身長 173 cm、体重 60 kg、体温 36.9°C、血圧 163/109 mmHg、

脈拍 107/分・整。呼吸音正常、心音正常、皮疹なし。JCS1、右顔面麻痺、構音障害あり。右片麻痺を認め右上肢は MMT3、右下肢は MMT3 程度であった。感覚系は正常で、NIHSS は 7 点（顔面麻痺 2、右上肢 2、左下肢 2、構音障害 1 点）であった。

検査所見：一般生化学検査では BUN 14.8 mg/dl、Cre 1.00 mg/dl、総コレステロール 114 mg/dl、LDL コレステロール 59 mg/dl、CRP 1.05 mg/dl と CRP 陽性を認めた。血算は正常で、凝固線溶系検査では D ダイマー 7.0 µg/ml と上昇を認めた。PT、APTT、ATIII、プロテイン C 活性、プロテイン S 活性は正常であった。後日結果が判明した免疫学的検査で抗核抗体 640 倍、RA 155 IU/ml、MPO-ANCA 124 U/ml（基準値 < 3.5）が陽性で、抗カルジオリピン抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、PR3-ANCA は陰性であった。血液培養は陰性であった。尿検査で蛋白 2+、赤血球 11~20/1F と陽性であった。心電図、胸部レントゲン写真、心エコーは正常であった。胸腹部造影 CT で肺気腫と下肺野に間質性変化を認めた。腹部には有意な異常所見はなかった。頭部 MRI の拡散強調画像で左放線冠に淡く高信号域を認め ADC map は低下し、FLAIR 画像で信号変化はなく超急性期の脳梗塞と考えた (Fig. 1a)。右頭頂葉白質にも拡散強調画像で高信号、ADC map で低下、FLAIR 画像で高信号を呈する急性期の脳梗塞を認めた (Fig. 1b)。FLAIR 画像で両側基底核や右大脳白質などに陳旧性ラクナ梗塞と考えられる高信号域を認めた (Fig. 1c)。T₂* 強調画像で右頭頂葉白質、左基底核に点状の多発する低信号域を認めた (Fig. 1d~f)。MRA は正常であった。

*Corresponding author: 福岡市民病院神経内科 [〒 812-0046 福岡市博多区吉塚本町 13-1]

¹⁾ 福岡市民病院神経内科

(Received February 8, 2017; Accepted May 16, 2017; Published online in J-STAGE on July 22, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001011

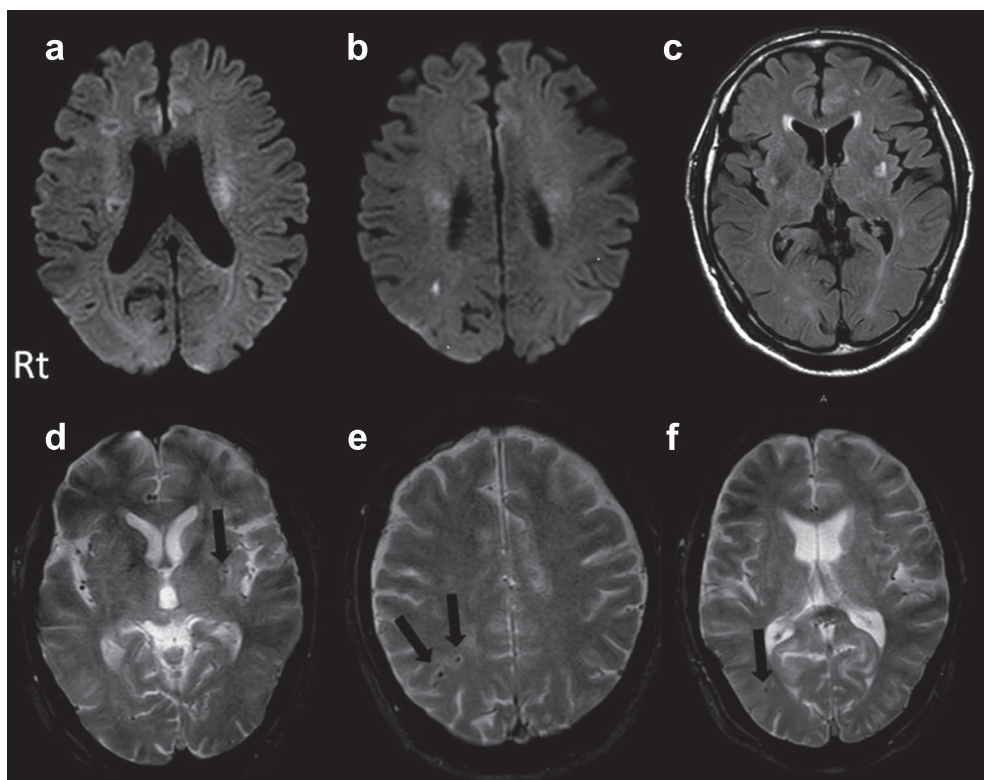


Fig. 1 Brain MRI on arrival.

a, b: Diffusion weighted image (Axial 3 T: TR 3,705 sec, TE 88 sec, b value = 1,000 sec/mm²) showing a high intensity lesion of the left corona radiata and the right parietal white matter. c: Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) image (Axial, TR 10,000 sec, TE 120 sec) revealing old basal ganglia infarctions. d, e, f: Gradient echo T₂*-weighted image (Axial, TR 698 sec, TE 16 sec) showing cerebral microbleeds in the basal ganglia and the subcortical white matter (arrows).

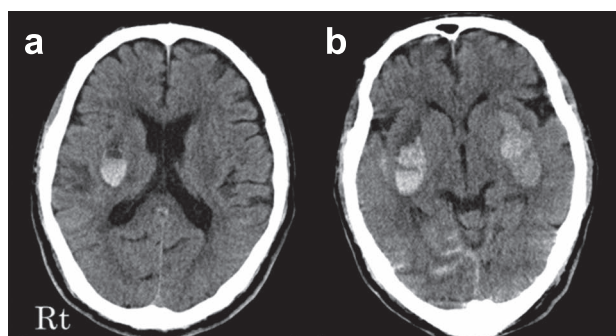


Fig. 2 CT scan of the brain after intravenous rt-PA administration. An image of the head CT 90 minutes after the start of rt-PA infusion shows hematoma on right putamen (a), and 150 minutes after the start of rt-PA infusion, repeated head CT shows new left putaminal hemorrhage and subarachnoid hemorrhage (b).

入院後経過：左放線冠の超急性期脳梗塞の診断で、rt-PA 静注療法の禁忌項目はなく、発症から1時間40分でrt-PA 静注療法を開始した。開始後15分で右片麻痺は軽減しNIHSS は7点から3点に改善した。血圧は140～160/90～100 mmHg で推移していた。開始後90分で構音障害が出現し、頭部CT で右被殻出血を認め (Fig. 2a)、さらに開始後150分で意識レ

ベルがJCS200に低下し、頭部CTで左被殻出血の発症を認めくも膜下出血も伴っていた (Fig. 2b)。脳出血に対し降圧療法と抗浮腫薬投与で保存的に加療したが、以降は意識障害の改善はなく退院時もJCS200であった。連日発熱を認めたが感染症を示す所見は認めず、血液検査でCRPは1～4 mg/dl 台、Dダイマーは2～7 µg/ml と常時高値で推移した。MPO-ANCA 高値が判明しANCA 関連血管炎が考慮された。検索し得る範囲では頭蓋内病変以外の所見は軽度の腎障害 (尿蛋白陽性、尿赤血球陽性) のみで腎障害をきたす他疾患も見当たらなかった。生検などの侵襲性のある検査は行わず第26病日に療養目的で転院した。

考 察

本症例では多発性の穿通枝領域の脳梗塞を認め、rt-PA 静注療法直後に重篤な脳出血を発症した。入院後にMPO-ANCA 陽性が判明し、不明熱や炎症反応の持続からANCA 関連血管炎、特に顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis; MPA) を考慮した。組織学的診断は得られていないが、厚生省MPA の診断基準ではprobable MPAであった。

ANCA 関連血管炎では穿通枝領域の深部白質に小梗塞を繰り返すことが多く、壊死性血管炎による血管脆弱性は脳出血

も起こし、脳梗塞に脳出血を続発した症例も存在する²⁾³⁾。しかし MPA の脳梗塞超急性期に rt-PA 静注療法を施行し脳出血を発症した報告例は検索し得る限りではなかった。一般的に rt-PA 静注療法における出血性合併症に関連する因子として広範な早期虚血性変化、高い NIHSS スコア、腎機能障害、高血糖、高齢、抗血栓薬の内服、心不全などが報告されており⁴⁾、本症例では抗血小板剤の内服のみが該当する。血管炎に施行した症例数自体が極めて少なく、MPA 以外の血管炎では Churg-Strauss 症候群による脳梗塞で rt-PA 静注療法の施行直後に脳出血を発症した例⁵⁾ や心筋梗塞で rt-PA を投与し脳出血を発症した結節性多発動脈炎の例⁶⁾ はいずれも重篤な転機を辿っており、血管炎に対する rt-PA 静注療法は危険性が高いことが推測される。血管炎による脳梗塞は rt-PA の禁忌項目に含まれてはいないが、既に血管炎と診断されている場合は rt-PA を控えることも検討が必要である。また再発予防としての抗血小板剤投与は出血を助長する可能性があり、血管炎による脳梗塞を早期に鑑別することが重要である。

本症例では血尿、尿蛋白は持続的に陽性で腎障害合併の可能性は考慮されたものの血清 Cre、eGFR は正常範囲で推移し、脳血管障害が主体であった。多臓器障害がめだたない症例では血管炎による脳梗塞を鑑別することは時に困難を伴うが、MPA の脳梗塞症例では MRI の T₂* 強調画像で微小出血が多発した報告もあり⁷⁾、本症例でも T₂* 強調画像で微小出血と考えられる多発する低信号域を認めた。高血圧を伴わない多発性ラクナ梗塞や微小出血、CRP 陽性、尿蛋白陽性は血管炎の存在を疑う契機になると考えられた。

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

文 献

- 1) 脇坂佳世, 萩原のり子, 金澤有華ら. くりかえす脳梗塞が診断の契機となった中枢神経限局型 ANCA 関連血管炎の 1 例. 臨床神経 2014;54:429-433.
- 2) Ito Y, Suzuki K, Yamazaki T, et al. ANCA-associated vasculitis (AAV) causing bilateral cerebral infarction and subsequent intracerebral hemorrhage without renal and respiratory dysfunction. J Neurol Sci 2006;240:99-101.
- 3) 磯田健太郎, 塗 香子, 庄田武司ら. 脳梗塞, ついで脳出血を合併した顕微鏡的多発血管炎の一例. 日臨免疫会誌 2009; 33:111-115.
- 4) Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, et al. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator. Stroke 2012;43:2904-2909.
- 5) Fattahi P, Sheriff F, Narayanan NS, et al. Thrombolysis for acute stroke in patients with vasculitis: case report and literature discussion. Clin Neurol Neurosurg 2013;115:351-353.
- 6) Srinivasan G, Boschman C, Roth SI, et al. Unsuspected vasculitis and intracranial hemorrhage following thrombolysis. Clin Cardiol 1997;20:84-86.
- 7) Yamashiro K, Mori A, Shimada Y, et al. Gradient echo T₂*-weighted magnetic resonance imaging revealing cerebral microbleeds in a patient with microscopic polyangiitis complicated by cerebrovascular disease. J Stroke Cerebrovasc Dis 2012;21:904.

Abstract

Intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) therapy for acute cerebral infarction in a patient with ANCA-associated vasculitis

Noriko Akutagawa, M.D.¹⁾, Shoko Sadashima, M.D.¹⁾, Hideaki Nakagaki, M.D.¹⁾,
Sukehisa Nagano, M.D.¹⁾ and Takeo Yoshimura, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Fukuoka City Hospital

We report the case of a 68-year-old man who suddenly developed right hemiparesis. MRI of the brain revealed a new infarction in the left corona radiata, and intravenous rt-PA was administered 100 minutes after the onset of symptoms. After the rt-PA infusion was started, his consciousness declined and the CT revealed bilateral intracerebral hemorrhage. His consciousness did not improve thereafter. He was diagnosed with ANCA-associated vasculitis owing to the high levels of MPO-ANCA and urinary protein and the presence of erythrocytes without any other cause of renal damage. Although ANCA-associated vasculitis rarely involves the central nervous system, intracerebral hemorrhage as well as cerebral infarction may occur. This case provides an important opportunity to explore the implications of intravenous rt-PA therapy for acute cerebral infarction in patients with ANCA-associated vasculitis.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:454-456)

Key words: ANCA-associated vasculitis, rt-PA, MPO-ANCA, intracerebral hemorrhage, cerebral infarction