

症例報告

線維筋形成不全により両側内頸動脈閉塞と 脳底動脈の高度狭窄をきたした1例

吉田 俊一^{1)*} 江口 馨²⁾ 小野寺一成¹⁾
鈴木 健吾¹⁾ 藤城健一郎¹⁾ 陸 重雄¹⁾

要旨：症例は26歳女性である。頻回の一過性両下肢脱力発作をくりかえし、しだいに左上下肢脱力発作へと変化する症状を訴え来院した。頭部MRIでは無症候性の小梗塞が散在し、頭部MRAで両側内頸動脈閉塞および高度脳底動脈狭窄をみとめた。抗血小板薬内服、右浅側頭動脈中大脳動脈吻合術を施行し、右内頸動脈の生検にて線維筋形成不全 (fibromuscular dysplasia; FMD) の診断をえた。組織型は intimal fibroplasia type であった。両側内頸動脈閉塞および高度脳底動脈狭窄をきたした FMD の例はまれであり、若年性脳梗塞において原因不明の血管病変がみられたばあいは、FMD の可能性を考慮することが重要である。

(臨床神経 2013;53:439-445)

Key words：線維筋形成不全、両側内頸動脈閉塞、脳底動脈狭窄、一過性脳虚血発作

はじめに

線維筋形成不全 (fibromuscular dysplasia; FMD) は中小動脈の、主に中膜に変化をとともなう非動脈硬化性、非炎症性狭窄をきたす疾患である。本邦では比較的まれであるが、欧米では全身性に様々な動脈での報告があり¹⁾⁻³⁾、頭蓋外脳血管での報告例は全体の約25~30%、頭蓋内脳血管での報告例は全体の約4%とされており³⁾⁴⁾、脳虚血性疾患および脳動脈瘤を合併することが知られている。

われわれは頻回の一過性の両下肢脱力発作をくりかえし、FMDによる両側内頸動脈閉塞および高度脳底動脈狭窄所見を呈した若年女性例を経験した。このような症例はきわめてまれであり、若年性脳血管障害の鑑別上重要と考えられたので報告する。

症 例

症例：26歳、女性、右きき

主訴：一過性両下肢脱力発作

既往歴：動脈管開存症 (3歳時に閉鎖術施行)、Basedow病 (15歳より)、切迫早産 (19歳時)、流産 (25歳時)。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：機会飲酒、喫煙 20本/日 10年間。

現病歴：2010年12月頃 (26歳時) より数分間持続する一

過性の両下肢脱力を自覚するようになった。発作は入浴後に多く2、3日に1回程あり発作中は立つことができず、しばらく休むと完全に回復した。発作時に意識障害はなく、両上肢の脱力もみとめなかった。2011年2月下旬に当院神経内科を受診した。初診時は神経学的には特記所見なく、頭部CT上も異常所見をみとめず経過をみていたが、4月より発作は左上下肢に限局し、入浴後は毎回出現、それ以外の時にも多いときは1日10回ほど生じるようになったため精査目的で入院した。

入院時現症：一般身体所見では血圧132/79 mmHg (血圧の左右差、起立性低血圧はみとめず)、脈拍80/分・整、体温は36.6°C。眼球突出はみとめず、甲状腺は軟、びまん性に腫大していた。頸動脈は良好に触知し、頸動脈雑音は聴取されず、側頭動脈は触知できなかった。胸腹部には特記すべき異常をみとめなかった。神経学的所見では意識は清明、瞳孔は2.5 mm/2.5 mm、対光反射は両側迅速、眼球運動、顔面の運動・感覚ともに異常所見はみとめず、嚥下・構音障害もみとめなかった。運動系では筋力低下はみられず、腱反射は左右対称で正常、病的反射はみとめなかった。また、感覚障害、小脳失調、自律神経障害などもみられず、神経学的な異常所見はみられなかった。

検査所見：血液検査で血算は異常なく、一般生化学検査ではCRP 0.05 mg/dl未滿、赤沈は2 mm/1時間と炎症反応はみとめず、その他電解質、腎機能、肝機能に異常所見はみとめなかった。凝固系検査ではPT-INR 0.97、APTT 30.0秒 (正

*Corresponding author: 社会保険中京病院神経内科 [〒457-8510 愛知県名古屋市中南区三條1-1-10]

¹⁾ 社会保険中京病院神経内科

²⁾ 社会保険中京病院脳神経外科

(受付日：2012年9月17日)

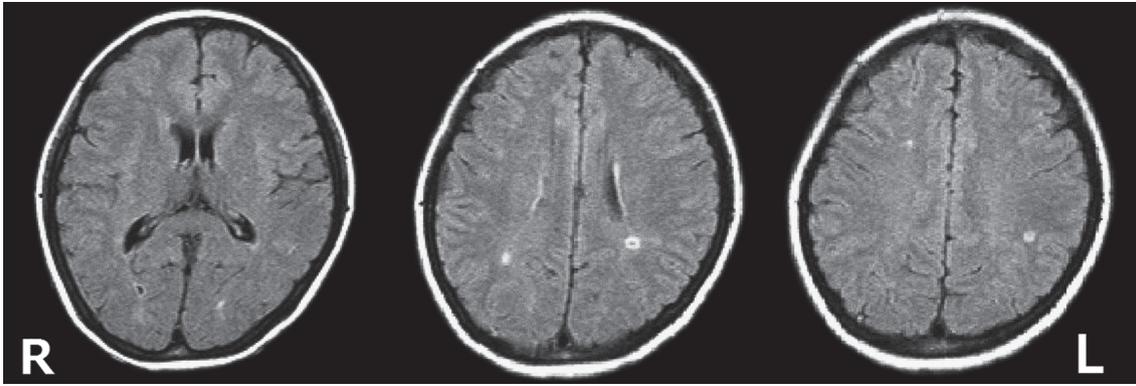


Fig. 1 MR imaging of brain.

Axial fluid-attenuated inversion recovery image (1.5T; TR 6,000 ms, TE 110 ms) shows asymptomatic multiple small infarctions.

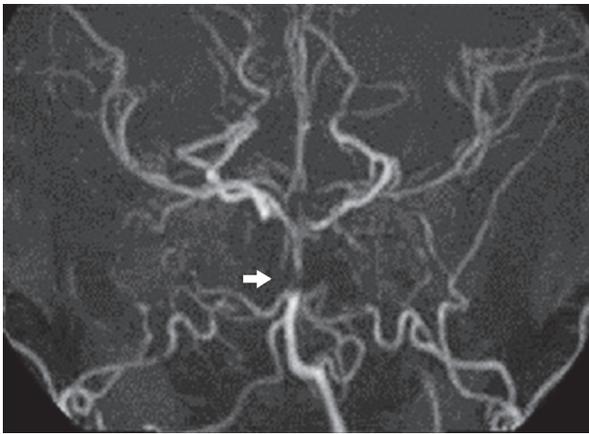


Fig. 2 Magnetic resonance angiography (MRA).

MRA shows severe basilar artery stenosis (arrow) and absence of bilateral internal carotid artery (ICA).

常対照:27.6秒)と正常範囲内であったが、Dダイマーは1.2 $\mu\text{d}/\text{ml}$ (基準値 <0.9)と軽度上昇していた。プロテインC抗原量は91% (基準値70~150%)、プロテインS抗原量は64% (正常値60~150%)と正常範囲内であった。免疫学的検査では、抗核抗体40倍 (homogeneous, speckled)と軽度上昇していたが各種自己抗体検査は陰性、PR3-ANCA, MPO-ANCA, ループスアンチコアグラントは正常範囲内であった。内分泌学的検査ではコルチゾール10.4 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (基準値4.0~19.3)、アルドステロン(臥位)54 pg/ml (基準値30~159)と正常範囲内、レニン活性(臥位)は3.7 $\text{ng}/\text{ml}/\text{hr}$ (基準値0.3~2.9)と軽度上昇していた。甲状腺機能はTSH 0.005 $\mu\text{IU}/\text{ml}$ 未満 (基準値0.427~4.8)、FT3 3.4 pg/ml (基準値2.4~3.9)、FT4 1.5 ng/dl (基準値0.7~1.4)、TRAb 11.1 IU/l(基準値 <2.0)でTSH低下、TRAb上昇をみとめた。

頭部MRI (Fig. 1) では両側大脳白質にT₁強調画像で低信号、FLAIRで中心部に低信号を呈するリング状の高信号域

が散在し、無症候性の小梗塞と考えられた。頭頸部MRA (Fig. 2) では両側内頸動脈が描出されず、脳底動脈も高度な狭窄がうたがわれたため、頭部血管造影をおこなった。右内頸動脈は総頸動脈分岐部直上より完全に閉塞しており (Fig. 3A)、左内頸動脈も分岐部直上で完全に閉塞していた (Fig. 3B)。また左外頸動脈より左中大脳動脈、前大脳動脈が造影され、頸動脈から眼動脈を介した血行路および皮質枝を介した血行路が想定された (Fig. 3C, D)。脳底動脈近位部は高度に狭窄していたが念珠状所見 (string of beads sign) はみとめなかった。また右前大脳動脈、中大脳動脈は脳底動脈から後大脳動脈、後交通動脈を介し描出された (Fig. 3E, F)。それ以外の描出されたいずれの血管にも、壁の不正や拡張、狭窄などの異常をみとめず string of beads sign もみとめなかった。^{99m}Tc-ECD (ethylcysteinate dimmer) SPECT 定量画像では平均脳血流量が32.09 $\text{ml}/100 \text{g}/\text{min}$ と広範な血流低下がみられた (Fig. 4)。

CT angiography では心臓から大動脈、腎動脈、両下肢にかけて大血管に狭窄や壁の不整などの異常所見はなかった。心エコー検査では左室駆出率は67%で、軽度の僧房弁、三尖弁閉鎖不全があり、僧房弁前尖の逸脱がうたがわれた。腎エコー検査では右腎動脈(区域動脈手前)の最高流速195 cm/s (正常値180 cm/s 未満)、左腎動脈(区域動脈)の最高流速147 cm/s と右側で充進しており狭窄がうたがわれた。

臨床経過:頭部MRI, MRA 所見より一連の脱力発作は一過性脳虚血発作 (TIA) と考えられ、クロピドグレル75 $\text{mg}/\text{日}$ の内服を開始した。精査より1ヵ月後に病歴、検査所見からTIAをきたした原因として血行力学的機序が考えられたため、右浅頸動脈中大脳動脈吻合術を施行した。その際、若年性の脳血管障害で血液検査、画像所見よりFMDがもっともうたがわれたので、原因を明らかにするため十分なインフォームドコンセントをとり、閉塞している右内頸動脈分岐部直上より生検を実施した。術後翌日に左上肢に軽度な麻痺をみとめ、頭部MRIにて右大脳皮質に脳梗塞を呈したがオザグレルナトリウム160 $\text{mg}/\text{日}$ 、エダラボン60 $\text{mg}/\text{日}$ の点滴をおこない、ほぼ症状は消失した。手術後15日で退院した。

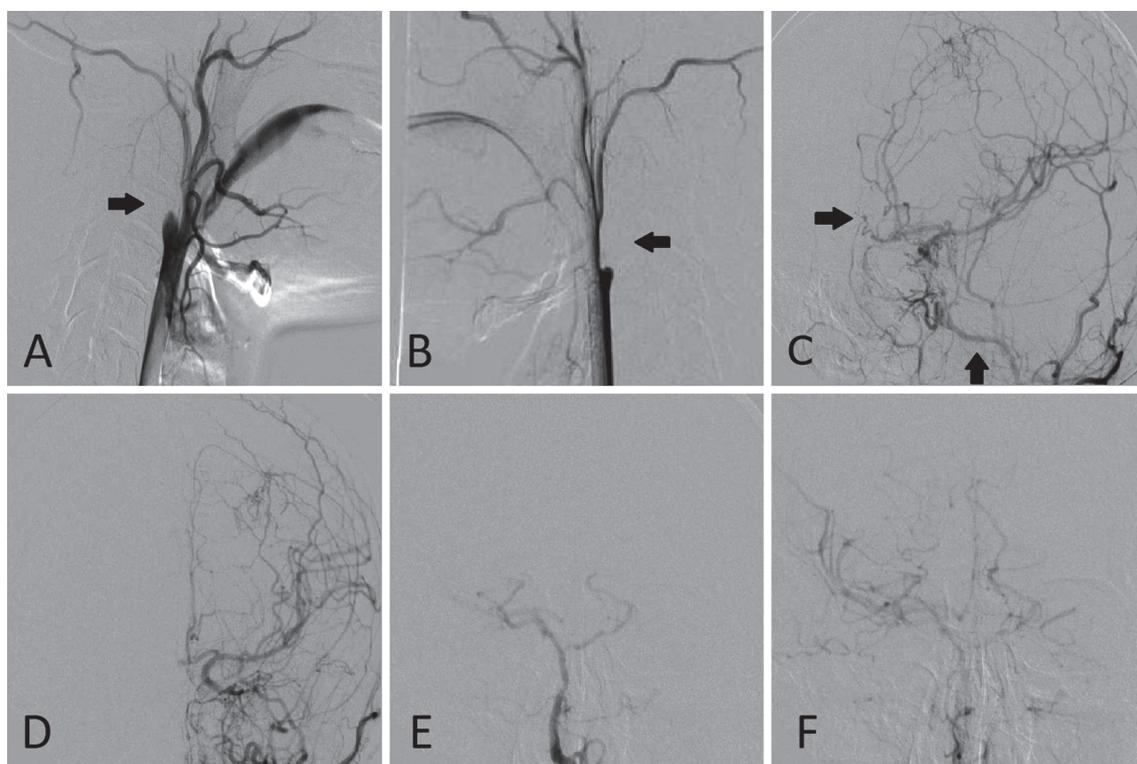


Fig. 3 Cerebral angiography.

(A) Right CCA angiogram demonstrates complete occlusion of the right ICA (arrow). (B) Left CCA angiogram demonstrates complete occlusion of the left ICA (arrow). (C, D) Left CCA angiogram demonstrates the flow of the left MCA and ACA supplied by the collateral flow through the maxillary artery (arrow) and the ophthalmic artery (arrow) (C, lateral view; D, anteroposterior view). (E, F) Left vertebral angiogram demonstrates severe basilar artery stenosis and the flow of the right MCA and ACA through the posterior communicating artery. CCA: common carotid artery, ICA: internal carotid artery, MCA: middle cerebral artery, ACA: anterior cerebral artery.

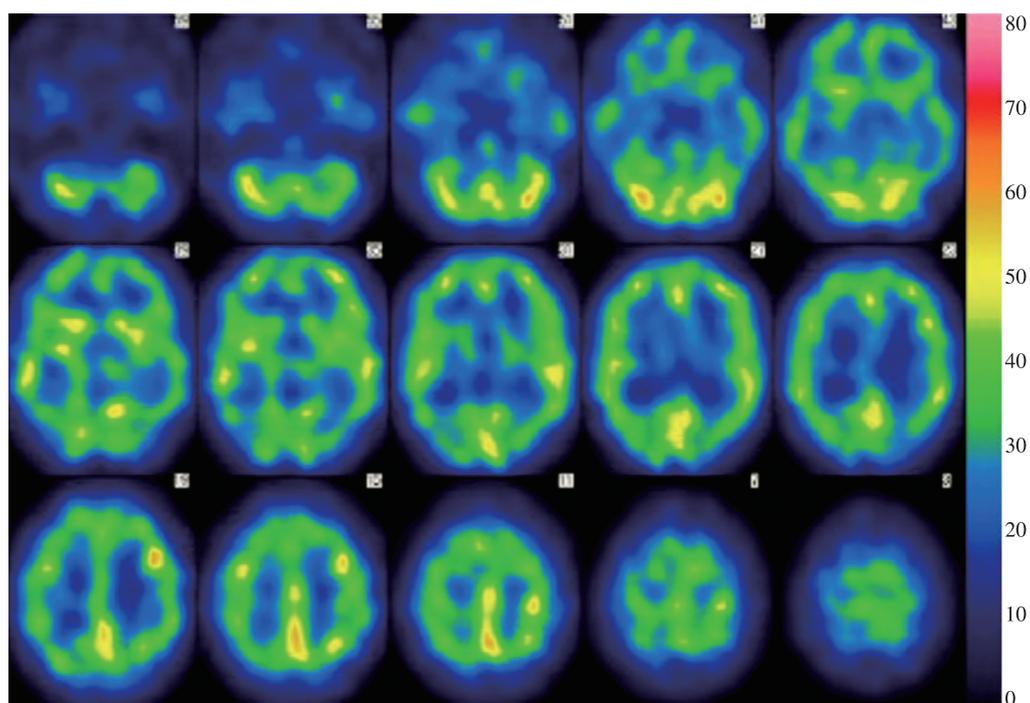


Fig. 4 ^{99m}Tc -ECD brain single photon emission computed tomography (SPECT) shows diffuse severe hypoperfusion.

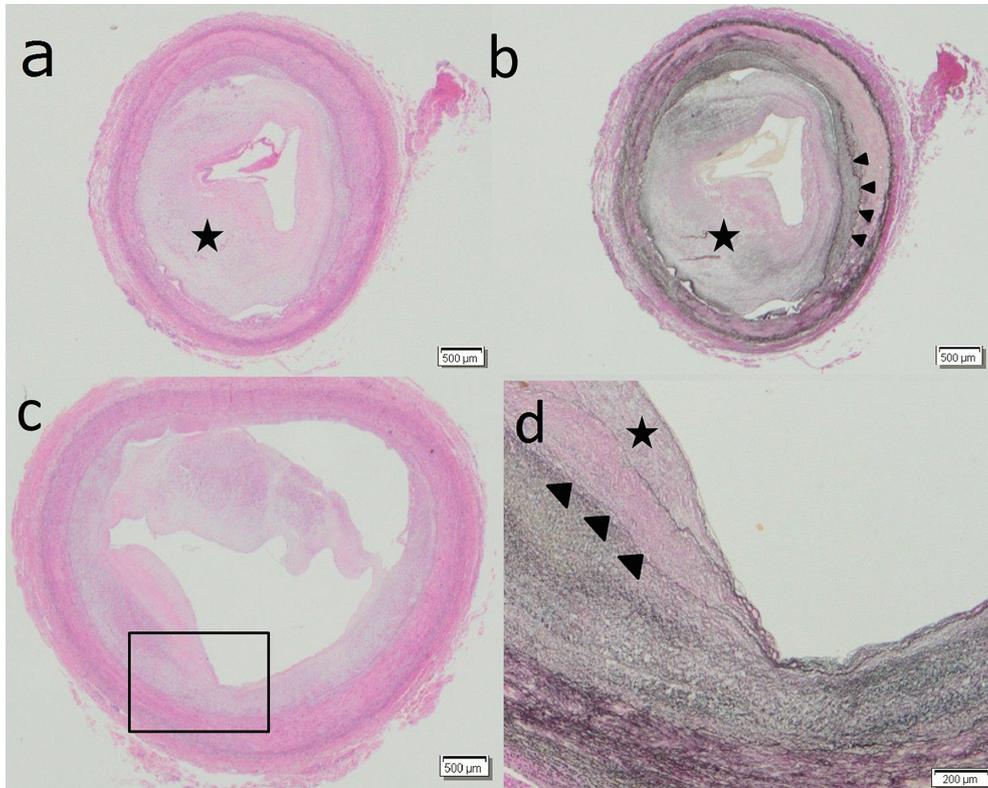


Fig. 5 Macroscopic and microscopic findings of ICA.

Transverse intracranial right ICA sections show well formed internal elastic lamina and media, and fibroproliferative changes in the intima (star) causing intimal thickening and luminal narrowing. Internal elastic lamina (arrowheads) is partially split into two layers. (d) represents a magnified panel of the lined region shown in (c). (a) and (c), Hematoxylin and eosin stain; (b) and (d), Elastica van Gieson EVG stain.

本症例に類似する FMD の報告はなく、同様に血流の乏しい左内頸動脈領域の治療方針は決めかねたが、本人の希望もあり約 1 カ月後に左側にも吻合術を施行し、術後 1 年経過は良好である。

病理所見 (右内頸動脈標本, 右内頸動脈洞直上より生検): 内膜は軽度肥厚している部分, 増生が強い部分が混在していた。増生は不規則な細胞線維組織の増殖からなり, 内腔は狭窄していた (Fig. 5a, b)。また内弾性板は概ね保たれており, 中膜線維の断裂はなく, 解離や炎症所見はみられなかった (Fig. 5c, d)。以上の所見から FMD と診断した。また, 生検部は intimal fibroplasia type の FMD が大部分を占めていた。

考 察

本症例は, はじめ一過性両下肢脱力発作をくりかえし, しだいに一過性左上下肢脱力発作へと変化した。他覚的に異常所見はなかったが, 入院時頭部 MRI では両側に小梗塞が散在していた。両側内頸動脈が閉塞しており, 唯一開通している脳底動脈からの artery to artery 機序ではこれらの発作をくりかえしたことを説明することは困難であり, 入浴後の発作

からも血行力学的機序による脳虚血発作をくりかえしていたと推測された。一過性両下肢脱力発作をきたした機序として両側前大脳動脈の限局した障害とは考えにくく, 椎骨脳底動脈系の障害による drop attack と考えられた。また, 左上下肢脱力も脳底動脈を介して右内頸動脈系の血流が保たれていたことから, 椎骨脳底動脈系の低灌流により出現したと考えられた。そのため外頸動脈からの側副血行路が確認された左側領域に比して症状が出やすかったと思われる。しかし, 当初は両下肢のみの発作がしだいに左上下肢脱力へと変化した機序は不明である。

本症例は年齢, 経過などから FMD の可能性を考えたが, 全身の動脈検索では明らかな形態異常がみられず, さらに血管撮影では特徴的な string of beads sign をみとめず診断に難渋した。そのため閉塞している内頸動脈生検を実施し, FMD と判明した。

Arning らは本症例のように軽微な症状 (TIA, 頸動脈雑音, めまいなど) の患者による頸動脈カラー Doppler 検査をおこない FMD の検索をおこなった⁵⁾。15,000 例のうち, 21 例に内頸動脈の FMD がうたがわれ, うち 16 例は両側性, 4 例は高度狭窄であったが閉塞例はなかった。さらに, 本症例で

Table 1 Pathological-angiographic correlations. Most common lesions in patients who underwent both angiographic and pathological renal artery examinations¹⁹⁾.

Pathologic classification	Total number	FMD type distribution	Angiographic appearance		
			string beads	focal	tubular
Mayo Clinic	60				
Intimal		5	0	2	3
Medial		53	38	3	12
Periarterial		2	0	0	2
Cleveland Clinic	67				
Intimal		14	0	14	0
Medial		53	46	7	0
Periarterial		0			

は脳底動脈にも高度狭窄がみられたが、Mettingerの報告によると脳血管FMD424例中、頭蓋内FMDは17例(4.01%)あり、中大脳動脈FMDは7例(1.65%)、前大脳動脈FMDは5例(1.18%)みとめたが、脳底動脈FMDは2例(0.47%)に過ぎなかった²⁾。また、文献上報告されている脳底動脈FMD症例を検索した2006年の田代らの集計では田代らの報告例もふくめ13例^{6)~17)}に留まり、本症例のように両側内頸動脈閉塞を合併した例は1例もなく、両側内頸動脈閉塞と脳底動脈高度狭窄を示した例はきわめてまれと思われる。

FMDの血管病変には線維や平滑筋の不規則な増生、消失による壁の肥厚、菲薄化がみられることが特徴的とされ、病変の主座が内、中、外膜のどこにあるかで分類し、これらの組織型が同一患者に混在するのが一般的とされる¹³⁾。内膜の肥厚を示す型は本症例にみとめたintimal fibroplasia typeであり、約5%の頻度である。内弾性板の破壊をともなうこともあるが、中膜の変化はほとんどない。また、外膜にいちじるしい線維化を示すばあいはperiadventitial (periarterial) fibrosis typeに分類され、もっとも少ない。90~95%と高頻度なものはmedial fibromuscular dysplasia typeで中膜を主座とし、中膜に平滑筋細胞と膠原線維が不規則に増生し、内外弾性板を破壊、鋸歯状に肥厚する。この型は血管造影で狭窄と拡張が交互にみられるstring of beadsをみとめる。Osbornら¹⁸⁾は血管造影所見によりFMDを分類し、このstring of beadsを呈する例はtype 1とし、89%がこの型で血管撮影のみで診断可能である。しかし、tubular stenosisを呈するtype 2, diverticulum-likeを呈するtype 3では血管撮影のみでは疑診例とされ、確定診断には組織学的所見を要する。

また、PlouinらはMayo Clinic, Cleveland Clinicにおいて腎動脈FMDをみとめた症例の血管造影所見と組織型の特異性について言及している(Table 1)^{19)~21)}。血管造影所見でstring of beads typeのばあいは全例medial fibromuscular dysplasia typeであった。しかし、1 cm以下の狭窄をみとめるfocal type, 1 cm以上の管状変化をみとめるtubular typeほどの組織型でもみとめられ、血管造影所見からの特異性はなかったと論じている。

頭頸部FMDの剖検例からはintimal fibroplasia typeが多く、

内膜肥厚にともない血管内腔が狭窄した結果、血行不全を呈すと考えられている²²⁾。また本症例のように無症候のまま閉塞にいたり、組織生検をおこなわず診断にいたらなかった症例も存在すると推察される。

頭頸部FMDは一般的に進行が遅く、比較的良好な経過を辿るとされている。脳卒中治療ガイドライン2009²³⁾では線維筋性形成異常症の治療には、経時的な画像検査による経過観察と降圧治療が推奨され、また、症候性病変に対しては、外科的治療あるいは血管内治療が推奨されている。しかし、田代らは脳底動脈FMDに関しては予後が悪いとしており⁶⁾、13例の脳底動脈FMD症例ではクモ膜下出血4例、脳梗塞6例、一過性脳虚血発作1例、頭蓋内圧亢進1例、偶然に発見された例1例であり、うち5例が死亡例である。本症例は抗血小板薬の投与と外科的治療によって、良好な経過をえることができたが、今後も慎重に画像評価を続けていく必要がある。

本症例は症状と画像所見からは診断に難渋したが組織所見により確定診断にいたった。Intimal fibroplasia typeでは特異的な画像所見をみとめないため、若年性脳梗塞において原因不明の血管閉塞、狭窄所見がみられたばあいは、string of beads像をえられなくてもFMDの可能性を考えることが重要である。

本報告の要旨は、第131回日本神経学会東海北陸地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：本症例の病理診断にご協力いただいた社会保険中京病院臨床病理科佐藤朋子先生、村上榮先生に深謝します。

※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) Lüscher TF, Lie JT, Stanson AW, et al. Arterial fibromuscular dysplasia. Mayo Clin Proc 1987;62:931-952.
- 2) Mettinger KL. Fibromuscular dysplasia and the brain. II. Current concept of the disease. Stroke 1982;13:53-58.
- 3) 嶋崎晴雄. 線維筋性形成異常症と脳梗塞. Brain Nerve 2008; 60:1125-1133.
- 4) Slovut DP, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. N Engl J Med 2004;350:1862-1871.

- 5) Arning C, Grzyska U. Color Doppler imaging of cervicocephalic fibromuscular dysplasia. *Cardiovasc Ultrasound* 2004;2:7.
- 6) 田代研之, 重藤寛史, 田中正人ら. 多発性脳梗塞を呈した若年女性の脳底動脈 fibromuscular dysplasia の 1 例. *臨床神経* 2006;46:35-39.
- 7) Belen D, Bolay H, Firat M, et al. Unusual appearance of intracranial fibromuscular dysplasia. *Angiology* 1996;47:627-632.
- 8) Saygi S, Bolay H, Tekkok IH, et al. Fibromuscular dysplasia of the basilar artery: a case with brain stem stroke. *Angiology* 1990;41:658-661.
- 9) Hegedüs K, Németh G. Fibromuscular dysplasia of the basilar artery. Case report with autopsy verification. *Arch Neurol* 1984;41:440-442.
- 10) Arunodaya GR, Vani S, Shankar SK, et al. Fibromuscular dysplasia with dissection of basilar artery presenting as "locked-in-syndrome". *Neurology* 1997;48:1605-1608.
- 11) Hill LD, Antonius JI. Arterial dysplasia: an important surgical lesion. *Arch Surg* 1965;90:585-595.
- 12) Hirsch CS, Roessmann U. Arterial dysplasia with ruptured basilar artery aneurysm: report of a case. *Hum Pathol* 1975; 6:749-758.
- 13) Rinaldi I, Harris WO Jr, Kopp JE, et al. Intracranial fibromuscular dysplasia: report of two cases, one with autopsy verification. *Stroke* 1976;7:511-516.
- 14) Tomasello F, Cioffi FA, Albanese V. Fibromuscular dysplasia of the basilar artery. Report of a case. *Neurochirurgia* 1976;19:29-32.
- 15) Mateos V, Colosía VP, Salas-Puig J, et al. Ischemic ictus in a young woman with fibromuscular dysplasia of the basilar artery. *Neurologia* 1992;7:77-80.
- 16) Demirkaya S, Topcuoglu MA, Vural O. Fibromuscular dysplasia of the basilar artery: a case presenting with vertebrobasilar TIAs. *Eur J Neurol* 2001;8:89-90.
- 17) Kimura T, Onda K, Arai H. Multiple basilar artery trunk aneurysms associated with fibromuscular dysplasia. *Acta Neurochir* 2004;146:79-81.
- 18) Osborn AG, Anderson RE. Angiographic spectrum of cervical and intracranial fibromuscular dysplasia. *Stroke* 1977;8:617-626.
- 19) Plouin PF, Perdu J, La Batide-Alanore A, et al. Fibromuscular dysplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:28.
- 20) Kincaid OW, Davis GD, Hallermann FJ, et al. Fibromuscular dysplasia of the renal arteries. Arteriographic features, classification, and observations on natural history of the disease. *Am J Roentgenol* 1968;104:271-282.
- 21) McCormack LJ, Poutasse EF, Meaney TE, et al. A pathologic-arteriographic correlation of renal arterial disease. *Am Heart J* 1966;72:188-198.
- 22) 石川剛久, 倉科智行, 中村優子ら. 脳梗塞を合併した fibromuscular dysplasia の 1 剖検例. *脳卒中* 2006;28:318-323.
- 23) 篠原幸人, 小川 彰, 鈴木則宏ら編. *脳卒中治療ガイドライン* 2009. 東京:協和企画;2009. p. 263.

Abstract

Bilateral internal carotid artery occlusion and severe basilar artery stenosis in a patient with fibromuscular dysplasia: a case report

Shunichi Yoshida, M.D.¹⁾, Kaoru Eguchi, M.D.²⁾, Kazunari Onodera, M.D.¹⁾,
Kengo Suzuki, M.D.¹⁾, Kenichiro Fujishiro, M.D.¹⁾ and Shigeo Riku, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Social Insurance Chukyo Hospital

²⁾Department of Neurosurgery, Social Insurance Chukyo Hospital

Fibromuscular dysplasia (FMD) is a non-atherosclerotic, non-inflammatory arterial disease of unknown etiology. We report a 26-year-old woman who presented with transient ischemic attack (TIA) due to bilateral internal carotid artery (ICA) occlusion and severe basilar artery stenosis, as FMD was diagnosed by a biopsy specimen of right ICA. Imaging investigations included magnetic resonance angiography and catheter angiogram without characteristic “string of beads” pattern, before reaching a definitive diagnosis by pathologist. Anti-platelet therapy and bypass surgery of superficial temporal artery-middle cerebral artery revealed no more clinical symptoms. This case of intra- and extra-cranial FMD gives a consideration of such rare disease in the differential diagnosis of TIA or stroke in healthy young patients. The literature of FMD is reviewed including pathological findings.

(Clin Neurol 2013;53:439-445)

Key words: fibromuscular dysplasia, bilateral internal carotid artery occlusion, basilar artery stenosis, transient ischemic attack
