

Metrizamide による血管撮影中の脳動脈瘤破裂例 に合併した重症脳室炎

奥寺 敬¹⁾²⁾ 黒柳隆之¹⁾²⁾ 京島和彦¹⁾²⁾

小林茂昭¹⁾

1) 信州大学医学部脳神経外科学教室

2) 前諏訪赤十字病院脳神経外科

Severe Ventriculitis Following Intraventricular Extravasation of Metrizamide due to Rupture of a cerebral aneurysm During Cerebral Angiography

Hiroshi OKUDERA,¹⁾²⁾ Takayuki KUROYANAGI,¹⁾²⁾ Kazuhiko KYOSHIMA¹⁾²⁾
and Shigeaki KOBAYASHI¹⁾

1) Department of Neurosurgery, Shinshu University School of Medicine

2) Department of Neurosurgery, Suwa Red Cross Hospital

We describe an unusual case of severe and prolonged ventriculitis following intraventricular extravasation of metrizamide caused by aneurysmal rupture during cerebral angiography performed which was in the acute stage of subarachnoid hemorrhage. The patient became comatous immediately after the rupture and took decerebrate posturing with markedly increased spasticity. The CT scan obtained four weeks later showed moderate hydrocephalus and marked linear enhancement of the walls of bilateral and third ventricles. The enhancement area corresponded to the extent of the extravasated contrast media. The patient gradually regained consciousness, but still remained in severely disable state with increased general spasticity. Possible mechanism of the unusual inflammation and toxic effect of intraventricular administration of metrizamide are discussed. *Shinshu Med. J.*, 38 : 637-642, 1990

(Received for publication July 16, 1990)

Key words: cerebral aneurysm, subarachnoid hemorrhage, angiography, metrizamide, ventriculitis
脳動脈瘤, クモ膜下出血, 脳血管撮影, メトリザマイド, 脳室炎

I はじめに

脳室炎 ventriculitis は、意識障害と通常の治療に抵抗する高熱を特徴とする中枢神経系感染症で、難治性の髄膜炎や脳室腹腔短絡術後の感染症に伴う病態として知られており、その予後はきわめて不良である。われわれは、クモ膜下出血で来院し緊急脳血管撮影中に前交通動脈瘤が再破裂を来し、この際に使用していた造影剤 (metrizamide) が脳室系に漏出し、術後に緑膿菌による感染も加わり重篤な脳室炎を合併した症例

を経験したので、若干の考察を加え報告する。

II 症例

症 例: 30歳, 男性, 教員。

主 訴: 頭痛, 嘔気。

既往歴: 特記すべきことなし。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1985年4月10日, 午前10時頃, 仕事中に軽い頭痛と嘔気の発作があった。短時間の安静で軽快したが、近医を受診し、感冒として投薬を受け帰宅した。

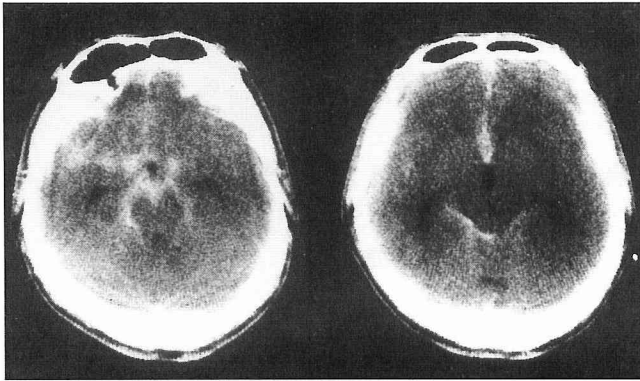


Fig. 1 CT scan on admission shows subarachnoid hemorrhage.

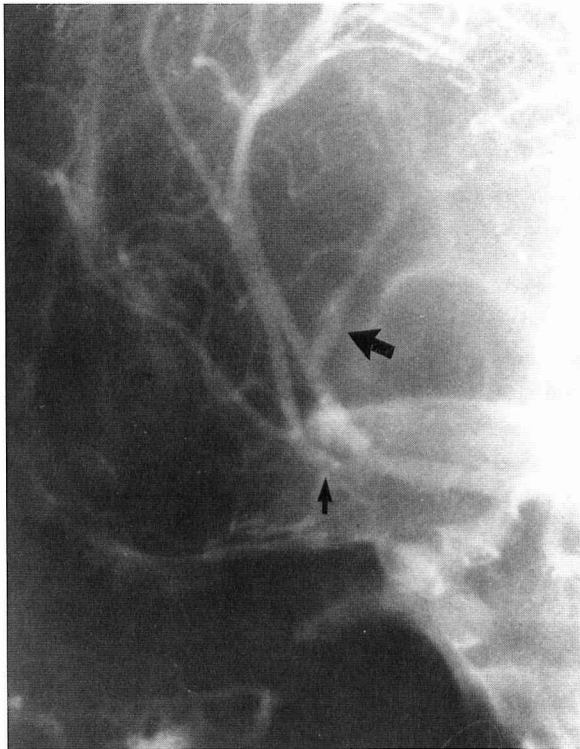


Fig. 2 Intra-angiographic aneurysmal rupture. Left carotid angiogram, third injection, oblique view. Anterior-communicating artery aneurysm (small arrowhead) and extravasation of contrast media, Metrizamide, into the left lateral ventricle are seen (large arrowhead).

帰宅後も、軽度の頭痛は持続し次第に嘔気を覚えるようになったため、同日午後、諏訪赤十字病院脳神経外科を受診した。

来院時所見：中等度の項部硬直を認めたが、運動麻痺や知覚障害などの神経学的異常所見はなかった。CT スキャン（以下、CT）にて、脳底槽を中心としたクモ膜下出血を認めた（Fig. 1）。臨床症状は、Hunt and Kosnick 分類の Grade I であったため、早期手術を前提とし、緊急脳血管撮影を行うため入院となった。

入院後経過：通常の前処置後、大腿動脈を穿刺し Seldinger 法による脳血管撮影を開始した。造影剤は、metrizamide を用い、濃度 280mgI/ml に希釈して用い 1 回注入量は 10ml であった。まず左内頸動脈に canulation した左 CAG（Carotid Angiography）により前交通動脈に脳破裂動脈瘤が認められた。検査のため複数回の撮影が必要であったが、3 度目の撮影時、造影剤注入直後に患者は突然全身痙攣をおこし昏睡状態となった。臨床症状より脳動脈瘤の再破裂と診断され、血管造影写真上も、前交通動脈瘤の破裂による造

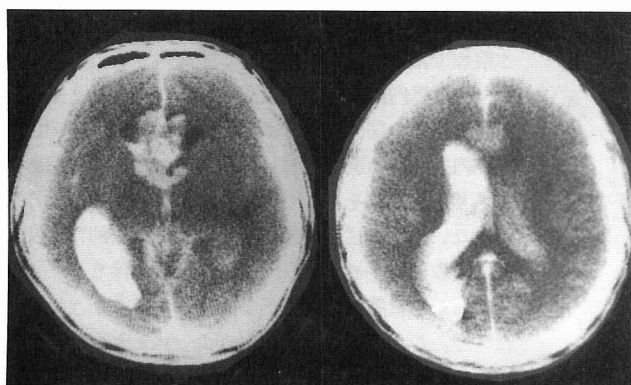


Fig. 3 CT scan immediately after aneurysmal rupture during angiography demonstrates high density area in the basal cistern and the ventricles such as metrizamide CT ventriculography.



Fig. 4 CT scan obtained 4 weeks later shows linear enhancement of the ventricular walls, septal formation in the anterior horn of the left lateral ventricle and moderate hydrocephalus.

造影の血管外漏出が認められた (Fig. 2)。直ちに、CT を撮影 (Fig. 3) し引き続き緊急開頭クリッピング術を行った。手術直前の Grade はIVであった。

手術所見：全麻下、左前頭側頭開頭を行い、subfrontal approach にて前交通動脈瘤に到達し、neck clipping を行った。脳底槽の血腫を充分除去し、脳槽ならびに脳室ドレナージを留置し手術終了とした。

術後経過：術後も、昏睡状態は続き頭蓋内圧も亢進していたため、翌日より4日間、barbiturate 療法を行った。Barbiturate 終了後も、意識は回復せず四肢は除脳硬直様肢位をとり spasticity の亢進した状態であった。また、手術終了時より40°C 台の熱発が続き、抗生剤の多剤併用も無効であった。術後7日目の髄液所見で細胞数の著明な増加を認めた。この時点の培養で、緑膿菌を同定したため、この感受性に基づき抗生剤療法を続けた。全ドレーンを抜去した術後4週間目、依然高熱が続くためCTを撮影したところ軽度の脳室拡大を認め、造影CTで脳室壁の造影と多房性の隔壁形成を認めた (Fig. 4)。この時点で、脳室炎と診断し再度、脳室ドレナージを行い抗生剤の全身投与を行っ

たところ、約1週間で下熱し徐々に反応が見られるようになった。発症より8週間後のCTで脳室壁の造影効果が消失したため脳室炎は治癒したものと考え、脳室・腹腔短絡手術を行った。その後、意識は徐々に回復し spasticity も改善傾向を示しているが、発症4年後の現在もなお全介助を要する状態である。

III 考 察

脳室炎は、広義の髄膜炎に含まれる病態で、脳室内髄液の感染が脳室上衣から直下の脳組織に波及した状態をさし、感染の部位により、側脳室炎、第3脳室炎、第4脳室炎およびそれらの組合せに分類される。臨床症状は、意識障害と難治性の高熱を特徴とし、しばしば水頭症を合併する¹⁾。解剖学的に脳室系の壁は、大脳基底核や脳幹部脳神経核などで形成されており、これらの部位に炎症が及ぶため意識障害を呈すると考えられており、当然その予後も不良である。また、炎症が第3脳室におよんだ場合は電解質異常などの視床下部障害を、さらに第4脳室に進展した場合には呼吸異常や脳神経麻痺など脳幹症状を呈し、脳幹脳炎となり

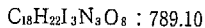
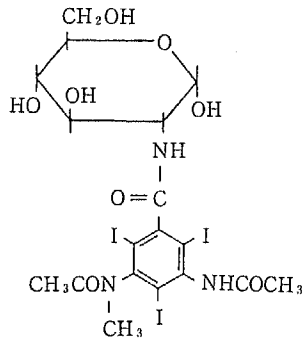


Fig. 5 Molecular structure of metrizamide.

死にいたる場合もあるとされている。

脳室炎の診断は、古典的には、脳室髄液の細胞数増多と glucose の低値、脳室髄液からの細菌の証明によるとされるが、実際にはこれらの所見だけでは重症髄膜炎との区別は困難である。したがって、近年は補助診断法として CT の有用性が強調されている。CT 所見は、①水頭症、②脳室壁の線状造影、③脳室内の隔壁形成が特徴的で、特に通常は造影されない脳室壁（脳室上衣組織）が炎症の活動期に blood-brain barrier の透過性の亢進により造影されることが病理所見に対応する直接的な所見と考えられている。

われわれの症例は、術後に治療に抵抗する高熱が持続したこと、脳室ドレナージより得た脳室髄液所見、CT で認めた水頭症、脳室壁の造影、脳室内隔壁形成などの所見より、脳室炎と診断した。

脳神経外科領域においては、脳室炎は術後合併症の髄膜炎に付随した所見で認められる場合がある²⁾が、本例のように重症で遷延性の脳室炎は少なくともわれわれが術後合併症として経験した範囲では本症例が初めてである。

本例の臨床経過で特徴的なことは、術前の血管撮影時に動脈瘤の再破裂を来しており、この際に造影剤が脳室内に漏出していることで、さらに重要な所見として CT 上、Fig. 3 と Fig. 4 に示すように漏出部位と造影 CT で造影される部位が一致していることである。これらの経過ならびに所見より、脳室内に流入した造影剤が本例の病態に何らかの形で関与しているものと推定された。

そこで、血管撮影に使用していた造影剤について検

討した。使用した造影剤 metrizamide (Fig. 5) は、水溶性であり髄腔内投与用として導入され、普及するにつれ動脈内注入時の刺激が少ないことからクモ膜下出血急性期の脳血管撮影に使用されていた。本剤は、髄腔内投与用の造影剤としては初めての水溶性造影剤であり、当初はそれまでの油性造影剤とくらべ副作用が少ないとされ注目された。しかし、国際的に普及し使用例数が増えるにつれ、髄腔内投与に伴うさまざまな、しかも重篤な合併症が多数報告されるようになった^{9)~15)}。これらは、metrizamide encephalopathy と総称されるが、これまでの文献報告例を、障害部位によりまとめると 4 型に分類することが可能であった。Type I は、頭痛や嘔吐など投与直後の急性期の髄膜刺激症状によるもの（髄膜刺激型）³⁾⁹⁾¹⁰⁾、Type II は root pain や spasticity の亢進などの脊髄および脊髄根レベルの症状（脊髄障害型）⁸⁾⁹⁾¹⁵⁾、Type III は脳波異常によるけいれん発作や運動麻痺や失語症などの局在症状を呈する大脳皮質レベルの症状（大脳皮質障害型）^{3)4)7)8)10)~14)}、Type IV は髄膜炎や脳室炎などの炎症（炎症型）⁵⁾⁹⁾¹⁰⁾¹⁶⁾である。本症例は、Type IV の炎症型に属するが、spasticity の著明な亢進は Type II の脊髄障害も合併しているものと考えられる。しかし髄腔内投与された metrizamide が、何故このような多彩な神経障害をおこすのか、その mechanism は不詳とされている。

Bertoni ら⁷⁾は、metrizamide が 2-deoxy-glucose の構造類似体でありなんらかの機序で脳内に取り込まれた場合は脳組織内の hexokinase を競合阻害し脳組織の glucose metabolism を低下させる可能性があり、これが神経障害の原因となりうる旨指摘している。また、Auer ら¹⁷⁾は、metrizamide による脳室造影施行後 11 日目に死亡した患者の剖検所見より、脳室壁直下の脳組織の炎症所見と Virchow-Robin 腔への細胞浸潤を報告している。これらは、脳室炎の CT 所見に相当する所見で、metrizamide による脳室壁の損傷の可能性を示すものと考えられる。Budney と Hopkins¹⁸⁾は、metrizamide の髄注後、CT 上脳室炎の所見を得た症例を報告しており、この可能性を支持している。また、Marder ら¹⁹⁾は、動物実験で metrizamide が直接に、acetylcholine に拮抗し acetylcholinesterase を抑制することを報告しており、神経障害の可能性を間接的に示唆している。

このように、これまでの油性造影剤と異なり、metrizamide が臨床的にも薬理学的にも多彩な作用を

示すのは、本薬剤の分子量が789.1と比較的小さく、水溶性とするために glucose を有する glucose analogue であるため (Fig. 5) 脳表より脳内に取り込まれやすいことによる。すなわち、開発時に意図した本剤の特徴が同時に副作用の原因となったことになる。これらの経過をふまえ、現在は脳内に取り込まれる可能性のある glucose analogue の構造をとらない髄腔内投与専用の非イオン性造影剤 (Iotrolan など) が実用化され普及しつつある。

脳血管撮影中の脳動脈瘤再破裂は、まれではあるも

のその予後はきわめて不良とされている¹⁹⁾が、再破裂の際に血管外に漏出した造影剤による合併症についての報告はない。

われわれの症例では、血管撮影時の動注用に通常の髄腔内投与より高濃度の280mgI/ml の metrizamide を使用していたため、破裂の際、脳室内に高濃度の metrizamide が漏出し、脳室壁に何らかの損傷を与え、さらに2次的に緑膿菌の感染が加わり遷延性かつ重篤な脳室炎の経過をとったものと考察された。

文 献

- 1) Salmon, J. H.: Ventriculitis complicating meningitis. *Am J Dis Child*, 124: 35-40, 1972
- 2) Smith, R. W. and Alksne, J. F.: Infections complicating the use of external ventriculostomy. *J Neurosurg*, 44: 567-570, 1976
- 3) Gelmers, H. J.: Adverse side effects of metrizamide in myelography. *Neuroradiology*, 18: 119-123, 1979
- 4) Ropper, A. H., Chiappa, K. H. and Youn, R. R.: The effect of metrizamide on the electroencephalogram: a prospective study in 61 patients. *Ann Neurol*, 6: 222-226, 1979
- 5) Kelley, R. E., Daroff, R. B., Sheremata, W. A. and McCormick, J. R.: Unusual effects of metrizamide lumbar myelography. *Arch Neurol*, 37: 588-589, 1980
- 6) Schmidt, R. C.: Mental disorders after myelography with metrizamide another water-soluble contrast media. *Neuroradiology*, 19: 153-157, 1980
- 7) Bertoni, J. M., Schwartzman, R. J., Horn, G. V. and Partin, J.: Asterixis and encephalopathy following metrizamide myelography: investigations into possible mechanisms and review of the literature. *Ann Neurol*, 9: 366-370, 1981
- 8) Hauge, O. and Falkenber, H.: Neuropsychologic reactions and other side effects after metrizamide myelography. *AJNR*, 3: 229-232, 1982
- 9) Hur, R. E. and Sieger, B. E.: Chemical meningitis secondary to metrizamide myelography. *Spine*, 7: 82-83, 1982
- 10) Junck, L. and Marshall, W. H.: Neurotoxicity of radiological contrast agents. *Ann Neurol*, 13: 469-484, 1983
- 11) Killebrew, K., Whaley, R. A., Haywar, J. N. and Scatliff, J. H.: Complications of metrizamide myelography. *Arch Neurol*, 40: 78-80, 1983
- 12) Elliott, R. L., Wild, J. H. and Snow, W. T.: Prolonged delirium after metrizamide myelography. *JAMA*, 252: 2057-2058, 1984
- 13) Smirniotopoulos, J. G., Murphy, F. M., Schellinger, D., Kurtzke, J. F. and Borts, F. T.: Cortical blindness after metrizamide myelography. Report of a case and proposed pathophysiologic mechanism. *Arch Neurol*, 41: 224-226, 1984
- 14) Butler, M. J., Cornell, S. H. and Damasio, A. R.: Aphasia following pluridirectional tomography with metrizamide. The effect of patient position. *Arch Neurol*, 42: 39-45, 1985
- 15) Earl, H. M., Earl, C. J. and Kendall, B. E.: Spasticity complicating metrizamide myelography. *Neuroradiology*, 27: 446-448, 1985
- 16) Budney, J. L. and Hopkins, L. N.: Ventriculitis after metrizamide lumbar myelography. *Neurosurgery*, 17: 467-468, 1985

- 17) Auer, R. N., Fox, A. J. and Kaufmann, J. C.: The histologic effect of intraventricular injection of metrizamide. Arch Neurol, 39: 60-61, 1982
- 18) Marder, E., O'Neil, M., Grossman, R. I., Davi, K. R. and Taveras, J. M.: Cholinergic actions of metrizamide, AJNR, 4: 61-65, 1983
- 19) Dublin, A. B. and French, B. N.: Cerebral aneurysmal rupture during angiography with confirmation by computed tomography. A review of intra-angiographic aneurysmal rupture. Surg Neurol, 13: 19-26, 1980

(2. 7. 16 受稿)
