

症例報告

非細菌性血栓性心内膜炎が原因の脳塞栓症に対し、 血栓回収療法を試みた1剖検例

安田 謙¹⁾²⁾ 綾木 孝^{2)*} 川端 康弘³⁾
村瀬 永子¹⁾ 大谷 良¹⁾ 中村 道三¹⁾

要旨：症例は、73歳女性。十二指腸乳頭部癌の末期で外来通院中、突然の右片麻痺で救急搬送された。頭部MRIで、左中大脳動脈領域に拡散低下を認め、MRAで左内頸動脈はサイフォン部までしか描出されなかった。血小板数が低値で、血栓溶解療法の禁忌に該当したため、血栓回収療法を行った。血栓吸引を試みるも、有効再開通を得られなかった。その後、多臓器不全に至り死亡した。病理では、僧帽弁に血小板主体の白色血栓が付着し、非細菌性血栓性心内膜炎からの脳塞栓症と診断した。非細菌性血栓性心内膜炎による脳梗塞では、白色血栓であることが多く、硬いことが予想され、この点を考慮しデバイスを選択する必要がある。

(臨床神経 2019;59:195-199)

Key words：非細菌性血栓性心内膜炎、血栓回収療法、脳梗塞、白色血栓

はじめに

非細菌性血栓性心内膜炎 (nonbacterial thrombotic endocarditis; NBTE) は、1888年に Zooler により初めて報告された¹⁾。剖検例の約 1.2%²⁾で、終末期の癌患者の約 4%でみられるという報告もあり³⁾、決してまれな疾患ではない。

近年、脳梗塞急性期の血栓回収療法のエビデンスが蓄積してきており、さらに高齢化も相まって今後も血栓回収術の増加が予想される。今回、十二指腸癌末期患者に発症した NBTE により脳梗塞を発症し、血栓回収療法を試みた症例を経験したため血栓の性状と回収デバイスの選択の考察を交え報告する。

症 例

症例：73歳女性

主訴：右片麻痺

既往歴：十二指腸乳頭部癌、高血圧症。

現病歴：十二指腸乳頭部癌の術後多発肝転移があり、支持療法が行われていた。2013年3月上旬に物忘れを主訴に当科外来を受診し、頭部MRIで、多血管領域に亜急性期の小梗塞を認めていた。心房細動は認めなかったことから、塞栓源の精査を予定されていた。しかし、その10日後の午前7時頃、

突然の体動困難と右片麻痺を自覚したため、救急要請した。

一般身体所見：異常なし。

神経学的所見：意識レベルは、GCS: E4V1M5で、有意な発語はなく、左共同偏視と右顔面麻痺を認めた。右片麻痺、右半身の痛み刺激への反応低下を認めた。入院時の National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) は、21点であった。

検査所見：WBC 12,400/ μ l, CRP 5.53 mg/dl と上昇。肝腎機能に異常はなかった。Na 136 mEq/l, K 2.8 mEq/l, Cl 98 mEq/l, HbA1c 5.8% (NGSP)。赤血球 349 $\times 10^4$ / μ l, Hgb 10.2 g/dl と貧血を認め、血小板は 9.7 $\times 10^4$ / μ l と低値であった。凝固系では、Dダイマーが、17.7 μ g/ml と上昇していた。腫瘍マーカーは、CEA 227.5 ng/ml, CA19~9 46 U/ml, CA 125 320 U/ml と上昇していた。頭部単純MRIの拡散強調画像では、左中大脳動脈領域に拡散低下領域を認めた (Fig. 1A)。MRAでは、左内頸動脈はサイフォン部までが描出され、左中大脳動脈は分枝が薄く描出されていた (Fig. 1B)。

入院後経過：発症から約3時間での来院だったが、血小板数が100,000以下で、血栓溶解療法の禁忌に該当したため、血栓溶解療法は行わず、血栓回収療法を選択した。血管造影では、左内頸動脈先端部に血栓透亮像を認め、左中大脳動脈が閉塞していた (Fig. 1C)。Penumbra 5MAXで血栓吸引を試みたところ、血栓は左中大脳動脈 M1 遠位部に移動し、有効

*Corresponding author: 京都大学大学院医学研究科臨床神経学 [〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54]

¹⁾ 国立病院機構京都医療センター脳神経内科

²⁾ 京都大学大学院医学研究科臨床神経学

³⁾ 国立病院機構京都医療センター脳神経外科

(Received November 22, 2018; Accepted February 14, 2019; Published online in J-STAGE on March 30, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-001252

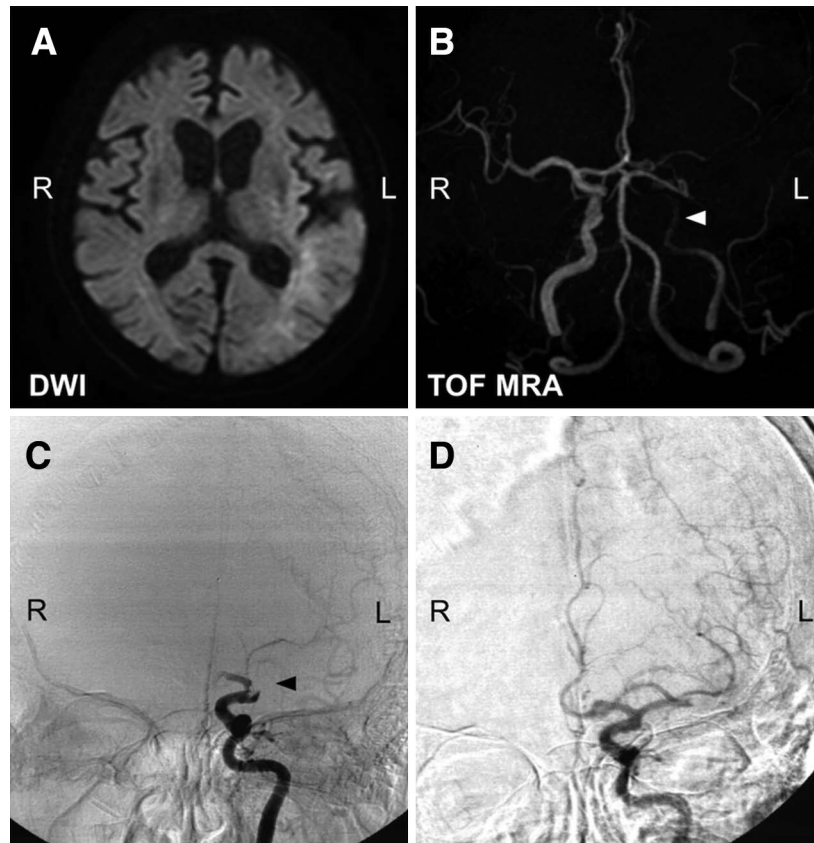


Fig. 1 Neuroradiological findings on admission.

Head axial diffusion weighted images (DWI) revealed high intensity areas at the left middle cerebral arterial territory (A). 3D-TOF MRA depicted proximal part of the left internal carotid artery (white arrow) (B). Internal carotid angiography showed left middle cerebral artery occlusion (C). After thrombectomy, thrombus was moved to left middle cerebral artery (MCA), which in turn the horizontal part of the MCA remained occluded (D).

再開通を得られなかった (Fig. 1D). 入院後発熱を認め、熱源精査を行ったところ、経胸壁心エコーで僧帽弁に疣贅を認めた。血液培養を複数回採取したがいずれも陰性であった。感染性心内膜炎は否定できなかったため、抗生剤による治療を行ったが、入院第 11 病日に多臓器不全で死亡し、家人の同意を得て病理解剖となった。

病理所見：左中大脳動脈は、白色と褐色の血栓で閉塞していた (Fig. 2A)。閉塞部は CD31 染色陽性で、Masson-Trichrome 染色陰性の血小板血栓で占められていた (Fig. 2B)。遠位部は CD31 染色陰性で、Masson-Trichrome 染色陽性のフィブリン血栓であった (Fig. 2C)。僧帽弁には、8 mm 大の白色血栓が付着していた (Fig. 3A)。HE 染色では血栓は無構造で、炎症細胞浸潤や細菌は認めなかった (Fig. 3B)。Masson-Trichrome 染色は陰性で、CD31 染色が陽性であったことから血小板主体の血栓であった (Fig. 3C~D)。僧帽弁に付着していた血栓と、左中大脳動脈閉塞部での血栓の性状が同じであったことから、NBTE による脳塞栓症であることが示された。

考 察

本症例は、NBTE が原因の脳梗塞に対して、血栓回収療法を行った剖検症例である。

急性脳動脈閉塞の治療に関して、近年血栓回収療法のエビデンスが蓄積されてきており、我が国の脳卒中治療ガイドライン 2015 [追補 2017 版] では発症早期の急性期脳梗塞に対して強く推奨されている⁴⁾。さらに 2018 年に入り、最終健常確認から 6 時間以上経過した急性期脳梗塞に対するランダム化比較試験の結果も 2 件発表され、いずれも血栓回収療法の介入が神経学的予後を改善させている⁵⁾⁶⁾。それに伴い国内学会のガイドラインの改定も行われ、血栓回収療法の適応が拡大してきている⁴⁾。本症例は、血小板数低値から血栓溶解療法の適応になく、血栓回収療法へ向かったが、その当時のデバイスでは再開通を得ることができなかった。過去の報告では、臨床的に NBTE による脳塞栓症と診断された症例に対して、血栓回収療法を行った症例はみられるものの⁷⁾⁸⁾、剖検で血栓の病理を評価した報告は未だになく、本症例が 1 例目と思われる。

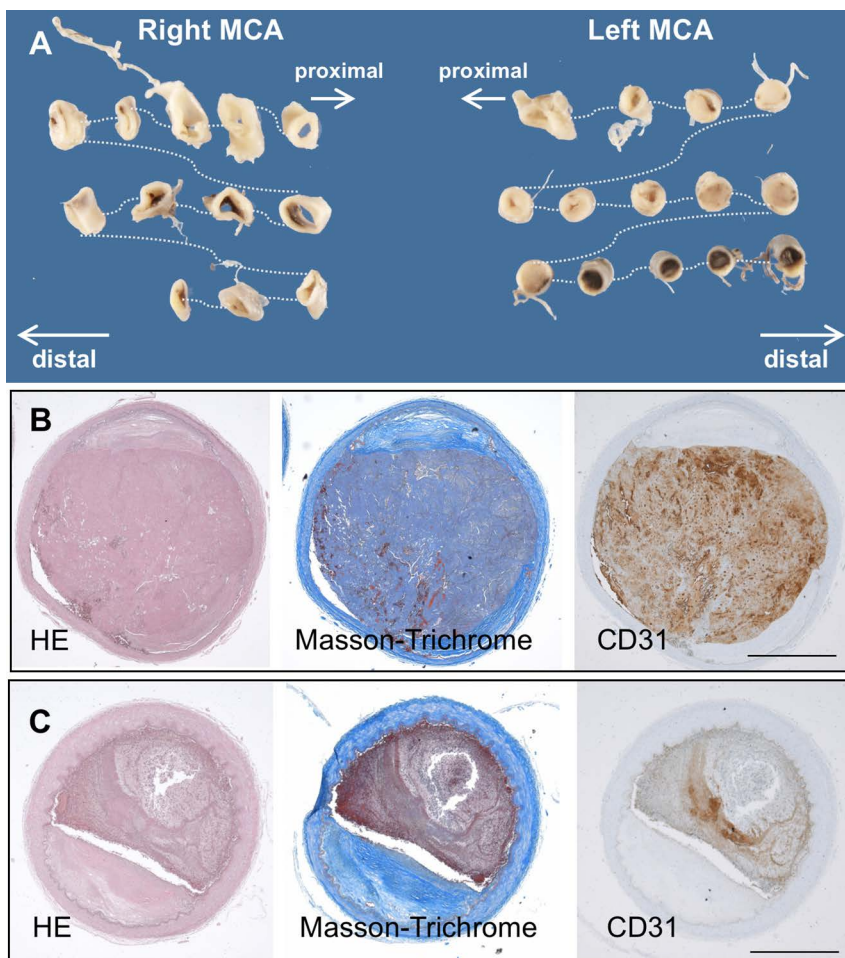


Fig. 2 Cut sections from the proximal to distal portion of middle cerebral artery (MCA).

White thrombus occludes horizon portion of left MCA. There is red thrombus at distal of occluded part of left MCA (A). At occluded part of left MCA, the thrombus shows eosinophilic appearance without inflammatory or infective findings on H&E staining. The thrombus is mainly positive for CD31 and also negative for Masson-trichrome staining (B). At distal side, there is Masson's trichrome positive thrombus (C). Scale bar = 500 μ m.

NBTEの原因として、悪性腫瘍、自己免疫疾患（SLE、抗リン脂質抗体症候群）、HIV、敗血症、ヘビ咬傷、中心静脈留置などがあげられる²⁾。本症例は、十二指腸乳頭部癌ステージIVで癌の進行期にあり、Dダイマー上昇も伴った凝固・線溶系活性化状態にあったため、本症例におけるNBTEの原因として考えられた。病理所見において、僧帽弁に血小板主体の血栓が附着しており、中大脳動脈を閉塞していた血栓も血小板主体の白色血栓で同様の性状であったことから、NBTEによる脳塞栓症と診断した。また、中大脳動脈遠位部のフィブリン血栓は、遠位側へ二次的にフィブリン血栓形成が起こったものと考えられた。

一般に、赤色血栓は赤血球とフィブリンからなる血栓で、代表的な原因疾患として心房細動があげられる。一方、白色血栓は、血小板とフィブリンからなる血栓でアテローム血栓性脳梗塞などに代表される。NBTEの血栓は、悪性疾患による過凝固状態や、免疫複合体、低酸素などの関与により、

血管内皮の傷害が起こり形成される、無菌的で赤血球・白血球を認めない血小板とフィブリンからなる白色血栓とされている²⁾。Matsumotoらは、アテローム血栓性閉塞や非弁膜症性心房細動による脳塞栓症で回収した血栓は赤血球や白血球の成分が多くfragileであったのに対し、NBTEによる血栓は、90%以上がフィブリンからなる白色血栓であったと報告している⁷⁾。また赤血球成分の少ないフィブリン主体の白色血栓は硬いとの報告もあり⁸⁾、実験的な血栓モデルにおいても、フィブリン主体の血栓は赤血球成分主体の血栓に比べて摩擦抵抗が高かったと報告されている⁹⁾。さらにMaekawaらは、血栓回収療法で回収した血栓を組織学的に検討し、赤血球主体の血栓は、フィブリン主体の血栓に比べ再開通しやすかったと報告している¹⁰⁾。またShinoharaらの報告でも、フィブリン主体の白色血栓による急性期脳塞栓症において、Penumbraによる吸引では再開通を得ることができず、ステントリトリーバーであるTrevor provueで有効再開通を得られて

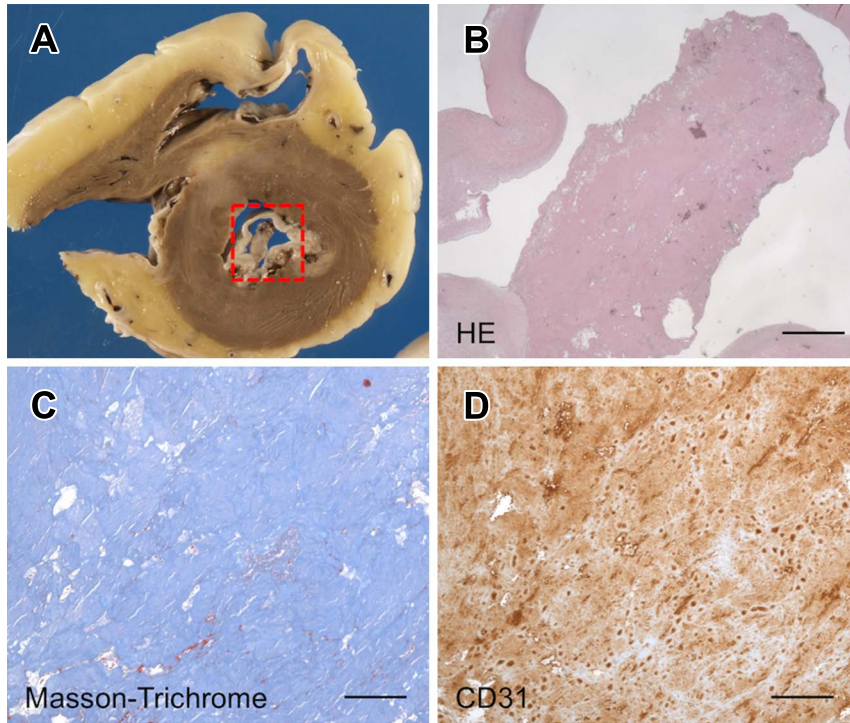


Fig. 3 Gross examination of patient's left ventricular.

There is white vegetation on the mitral valve leaflet (red square) (A). On H&E staining, thrombus shows eosinophilic appearance without inflammatory or infective findings. Scale bar = 1 mm (B). The thrombus is mainly positive for CD31 and negative for Masson's trichrome staining (C-D). Scale bar = 200 μ m.

いる⁸⁾。以上より、NBTEによる血栓は、白色血栓で、硬く摩擦抵抗も高い血栓であると考えられる。本症例の血栓は、白色血栓であり、またPenumbra5MAXを用いても再開通を得ることができなかったことから、それ自体が硬い血栓であったと考えられた。

今後、高齢化社会にともない、担癌患者の増加も予想され、それに伴いNBTEによる脳梗塞の症例も増加していくことが予想される。本症例では、大梗塞に陥ったことから出血性梗塞のリスクを考慮し、抗凝固療法は行うことができなかったが、NBTEによる塞栓症に対しては、一般に未分画ヘパリンまたは低分子ヘパリンを用いた抗凝固療法が行われ、ワーファリンはヘパリンの代替療法として推奨されている⁹⁾。本症例は、脳梗塞発症前に外来でヘパリンによる抗凝固療法の導入を行うことができれば、このような大梗塞の発症を阻止できた可能性はあった。また現在、悪性腫瘍関連の血栓症に対しての、直接経口抗凝固薬のエビデンスも蓄積してきており¹¹⁾、今後のさらなる研究が待たれる。

悪性腫瘍に罹患している患者で、弁に疣贅があり、脳梗塞を起こした場合、発症の要因としてNBTEを鑑別する必要がある。また今後の症例の蓄積を通じ、NBTEに対する急性期治療法、デバイスの選択、予防法について検討していく必要がある。

謝辞：病理所見について御教示いただいた京都医療センター 病理診断科 森吉弘毅先生に深謝する。

※著者全員に本論文に関連し、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) Lopez JA RR, Fishbein MC, Siegel RJ. Nonbacterial thrombotic endocarditis: A review. *Am Heart J* 1987;113:773-784.
- 2) Asopa S, Patel A, Khan OA, et al. Non-bacterial thrombotic endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:696-701.
- 3) Norisada K, Tanaka H, Onishi T, et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis associated with cancer of unknown origin complicated with thrombus in the left auricular appendage: Case report. *Cardiovasc Ultrasound* 2011;9:8.
- 4) 日本脳卒中学会, 日本脳神経外科学会, 日本脳神経血管治療学会. 経皮経管的脳血栓回収機器 適応使用指針 第3版. 2018. p5-7.
- 5) Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018;378:11-21.
- 6) Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 2018;378:708-718.
- 7) Matsumoto N, Fukuda H, Handa A, et al. Histological examination of trousseau syndrome-related thrombus retrieved through acute endovascular thrombectomy: Report of 2 cases. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25:e227-e230.

- 8) Shinohara T, Tsumura M, Hasegawa A, et al. A case of mechanical thrombectomy for middle cerebral artery occlusion with trousseau syndrome. *Journal of Neuroendovascular Therapy* 2017;11:485-491.
- 9) Ikushima S, Ono R, Fukuda K, et al. Trousseau's syndrome: Cancer-associated thrombosis. *Jpn J Clin Oncol* 2016;46:204-208.
- 10) Maekawa K, Shibata M, Nakajima H, et al. Erythrocyte-rich thrombus is associated with reduced number of maneuvers and procedure time in patients with acute ischemic stroke undergoing mechanical thrombectomy. *Cerebrovascular Diseases Extra* 2018;8:39-49.
- 11) Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-624.

Abstract

An autopsy case after endovascular thrombectomy for cardioembolic stroke due to nonbacterial thrombotic endocarditis

Ken Yasuda, M.D.^{1,2)}, Takashi Ayaki, M.D., Ph.D.²⁾, Yasuhiro Kawabata, M.D.³⁾, Nagako Murase, M.D., Ph.D.¹⁾, Ryo Ohtani, M.D., Ph.D.¹⁾ and Michikazu Nakamura, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

²⁾Department of Neurology, Kyoto University, Graduate School of Medicine

³⁾Department of Neurosurgery, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

A 73-year-old woman visited emergency department because of sudden right hemiplegia. She had a history of duodenum papilla cancer terminal stage and multiple liver metastasis. On admission, diffusion weighted images revealed high intensity area at left middle cerebral artery territory. In addition, 3D-TOF MRA depicted proximal part of the left internal carotid artery. We performed endovascular thrombectomy because low platelet count met contraindication of intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy. Although we could get partial recanalization of middle cerebral artery occlusion after thrombectomy, the patient eventually died due to multiple organ failure. Autopsy findings showed white thrombus on mitral valve and also left middle cerebral artery occluded by similar white thrombus without infective findings. The patient was finally diagnosed with nonbacterial thrombotic endocarditis due to white thrombus on the mitral valve. We should select appropriate mechanical thrombectomy devices with a case of cerebral infarction due to nonbacterial thrombotic endocarditis because its thrombus is often white thrombus and would be hard.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2019;59:195-199)

Key words: nonbacterial thrombotic endocarditis, endovascular thrombectomy, cerebral infarction, white thrombus
