

## 症例報告

## ネフローゼ症候群の合併が、閉塞血管再開通の阻害因子となった可能性が考えられた脳塞栓症の1例

中西 俊人<sup>1)\*</sup> 渡邊 聖樹<sup>1)</sup> 中島 誠<sup>1)</sup>  
野尻 奈央<sup>2)</sup> 小田 晶<sup>2)</sup> 安東由喜雄<sup>1)</sup>

要旨：症例は65歳男性である。突然発症の左片麻痺を主訴に搬送され、急性期脳梗塞の診断で recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) 静注療法が施行されたが、症状の改善がなく緊急脳血管内血行再建術をおこなった。血栓吸引をおこない部分再開通をえたが、その後再開塞をきたした。入院後、蛋白尿や低アルブミン血症の存在から腎生検をおこない、ALアミロイドーシスによるネフローゼ症候群と診断した。ネフローゼ症候群における血小板粘着能と凝集能亢進が、緊急脳血管内血行再建術中の閉塞血管再開通の阻害因子となった可能性があると考えられた。

(臨床神経 2015;55:18-22)

Key words：脳梗塞，ネフローゼ症候群，再開通，血管内治療，ALアミロイドーシス

### はじめに

Recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) 静注療法においても早期回復がえられない急性期脳梗塞症例に対しては、緊急脳血管内血行再建術が治療戦略として考慮される<sup>1)2)</sup>。しかし、同治療は待機的治疗とことなり、患者の合併症に関して十分な情報がない中で治療をおこなうばあいもある。

今回われわれは、ALアミロイドーシスによるネフローゼ症候群の存在が、閉塞血管再開通の阻害因子であったと考えられた1例を経験した。ネフローゼ症候群では、約3%に脳梗塞を合併すると報告されており<sup>3)</sup>、本症例の治療経過とネフローゼ症候群の病態に関して文献的考察を加え報告する。

### 症 例

患者：65歳男性

主訴：左手足が動かない

既往歴：15年前に腰椎椎間板ヘルニアの手術歴あり。健康診断では異常を指摘されたことはなし。

家族歴：脳卒中の家族歴なし。

嗜好歴：喫煙1日20本を40年間、2年前より禁煙。飲酒はビール350mlと焼酎1合を連日。

現病歴：2013年2月某日午前8時30分、会社の会議中に突然左半身の脱力が出現し転倒したためA病院へ救急搬送された。A病院で頭部 magnetic resonance imaging (MRI) が施

行され、急性期脳梗塞の診断で午前10時27分(発症1時間57分)にrt-PA静注療法が施行された。投与前のNational Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)は15点であった。しかし、その後も神経症状の改善がなく当院へ紹介搬送され午前11時30分(発症3時間)に緊急入院した。

入院時現症：一般身体所見は、156cm、54.6kg、BMI22.4、血圧115/76mmHg、脈拍90/分・整で、胸腹部に異常所見はみとめなかった。神経学的所見では、意識清明であったが、右共同偏視をみとめ、顔面は左口角が下垂し、左上下肢は重力に抗して動かなかった。感覚系では顔面をふくむ左半身の感覚低下と異常感覚があり、重度の左半側空間無視および病態失認、身体失認をみとめた。NIHSSは13点であった。

検査所見：全血算ではWBC 11,800/ $\mu$ lと軽度上昇している以外は異常なし。血液生化学検査では、総蛋白5.0g/dl、アルブミン2.4g/dlと低下し、BNP 400.4pg/mlと上昇していた。総コレステロール236mg/dl、LDLコレステロール146mg/dlと脂質異常症があり、糖尿病はみとめなかった。凝固系検査では、rt-PA静注療法前の検査では、フィブリノーゲン560mg/dl(基準値276~471mg/dl)、FDP 22.2 $\mu$ g/ml(5 $\mu$ g/ml以下)、D-dimer 7.3 $\mu$ g/ml(1.0 $\mu$ g/ml以下)と上昇しており、入院後の検査では、TAT 3.44ng/ml(3.0ng/ml以下)、von Willebrand factor 352(基準値60~170)と凝固系の亢進をみとめた。Protein C活性やProtein S抗原に異常なく、抗核抗体やループスアンチコアグラントは陰性であった。12誘導心電図は、洞調律・整でII, III, aVFに異常Q波をみとめた。経胸壁心エコーで心

\*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1-1-1]

<sup>1)</sup> 熊本大学大学院生命科学研究部神経内科学分野

<sup>2)</sup> 熊本大学大学院生命科学研究部腎臓内科学分野

(受付日：2014年3月4日)

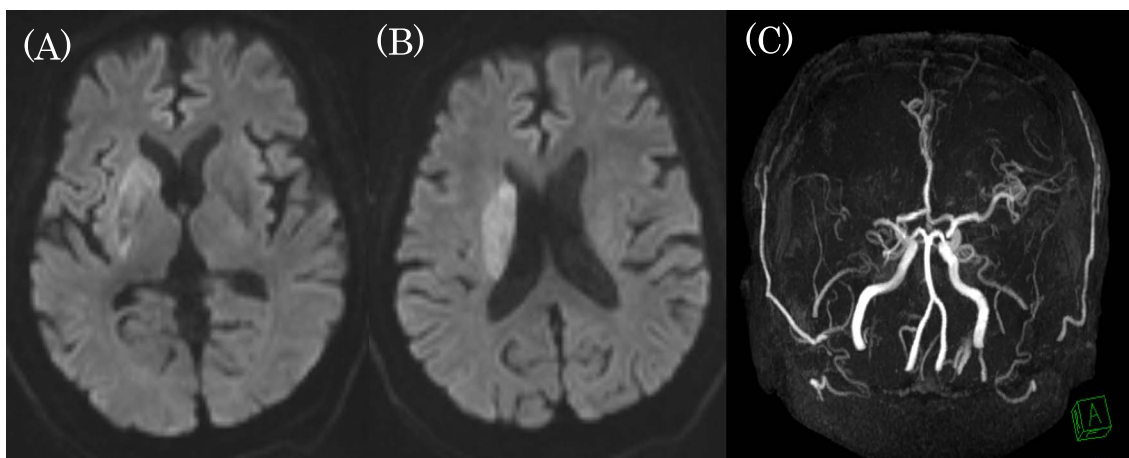


Fig. 1 MRI obtained on the day of admission.

(A, B) Diffusion weighted images (Axial, 3 T; TR 3,400 ms, TE 67 ms, b value = 1,000 sec/mm<sup>2</sup>) showed high intensity signals in the right basal nucleus and deep white matter. (C) MR angiography (3D-TOF, 3 T; TR 20 ms, TE 3.45 ms) showed right middle cerebral artery occlusion.

内血栓は明らかでなく、頸部血管エコーでも異常所見はみとめなかった。発症3時間36分の頭部MRI拡散強調画像では、右放線冠からレンズ核および尾状核頭部に高信号域をみとめ、ASPECTS + W<sup>4)</sup>は8点であった (Fig. 1 A, B)。Magnetic resonance angiography (MRA) では右中大脳動脈 M1 遠位部で閉塞していた (Fig. 1 C)。

入院後経過：当院到着時も画像所見と臨床症状とのミスマッチがあると判断し脳血管内治療をおこなった。脳血管造影では右中大脳動脈はM1遠位部で閉塞しており、thrombolysis in cerebral infarction (TICI) grade 0であった。よってすみやかにPenumbra system<sup>®</sup>による血栓吸引を開始した。マイクロカテーテル、マイクロガイドワイヤーで閉塞部を通過し、Penumbra 041カテーテルで血栓吸引を30分程度くりかえし、部分再開通 (TICI grade 2a) をえた。しかし、再開通部には血管狭窄が残存しており、その数分後に脳血管造影をおこなうと右中大脳動脈は再開通していた。そのため、経皮的血管形成術を追加し、バルーンカテーテルを閉塞部位で複数回拡張し血栓を破碎した。最終的に発症6時間5分で部分再開通 (TICI grade 2a) がえられた。脳血管造影で再開通がないことを確認した後、手術を終了とした (Fig. 2 A~D)。

当初は、突発完成型の発症様式や皮質徴候、MRI T<sub>2</sub>\*WIでのsusceptibility vessel signなどから脳塞栓症をうたがっていた。しかし、閉塞血管が再開通後すぐに再開通をきたした所見からは、同部位の狭窄性病変によるアテローム血栓性脳梗塞や脳動脈解離の可能性も考えられた。二次予防として第1病日よりアスピリン 100 mg/日、第2病日より200 mg/日の内服を開始した。エダラボンは術前より使用し、rt-PA静注療法終了24時間後よりアルガトロバン持続点滴を開始した。第7病日には、左片麻痺や半側空間無視は残存しておりNIHSSは13点であったが、病態失認や身体失認は改善していた。また、同日の頭部MRIでは右中大脳動脈は再開通がえられてお

り血管の再開通はなく (Fig. 2 E, F)、さらに脳動脈解離を示唆するような画像所見もみとめなかった。加えて、入院時のBNPが150 pg/ml以上の高値であったことも脳塞栓症を示唆する所見であり<sup>5)</sup>、またホルター心電図で上室性期外収縮を多数みとめていたことから臨床病型は脳塞栓症であったと判断した。そのため、二次予防はワルファリンへ変更した。その後、塞栓源の検索をおこなったが、2回のホルター心電図や病棟でのモニター心電図では心房細動はみとめず、最終診断はTOAST分類におけるstroke of undetermined etiologyとした。

以上の経過で脳梗塞の加療をおこなっていたが、第11病日の尿検査で蛋白3+、1日推定蛋白尿は3.51 g/gCrと高値をみとめた。また、入院時より低アルブミン血症が存在していたことから、ネフローゼ症候群と診断した。腎臓内科へコンサルトし精査した結果、尿中Bence Jones蛋白の存在や腎生検でのアミロイド沈着 (Fig. 3)、free light chainでのλ型の上昇などからALアミロイドーシスと診断された。その後、化学療法のため第52病日に他院へ転院となった。転院時の神経学的所見は、左上肢は完全麻痺であるが下肢は軽度挙上が可能であり、半側空間無視や病態失認・身体失認は改善し、NIHSSは11点であった。

## 考 察

本症例の特徴は、血管内治療により閉塞血管の再開通がえられた直後に再開通を呈した所見と、脳梗塞発症時よりネフローゼ症候群を合併していた点である。

急性期脳梗塞における閉塞血管再開通後の再開通に関しては、Qureshiらの報告がある。彼らの報告では、reteplaseをもちいた脳血管内局所線溶療法により再開通をえた患者の17%に再開通をみとめている<sup>6)</sup>。再開通した血管における血

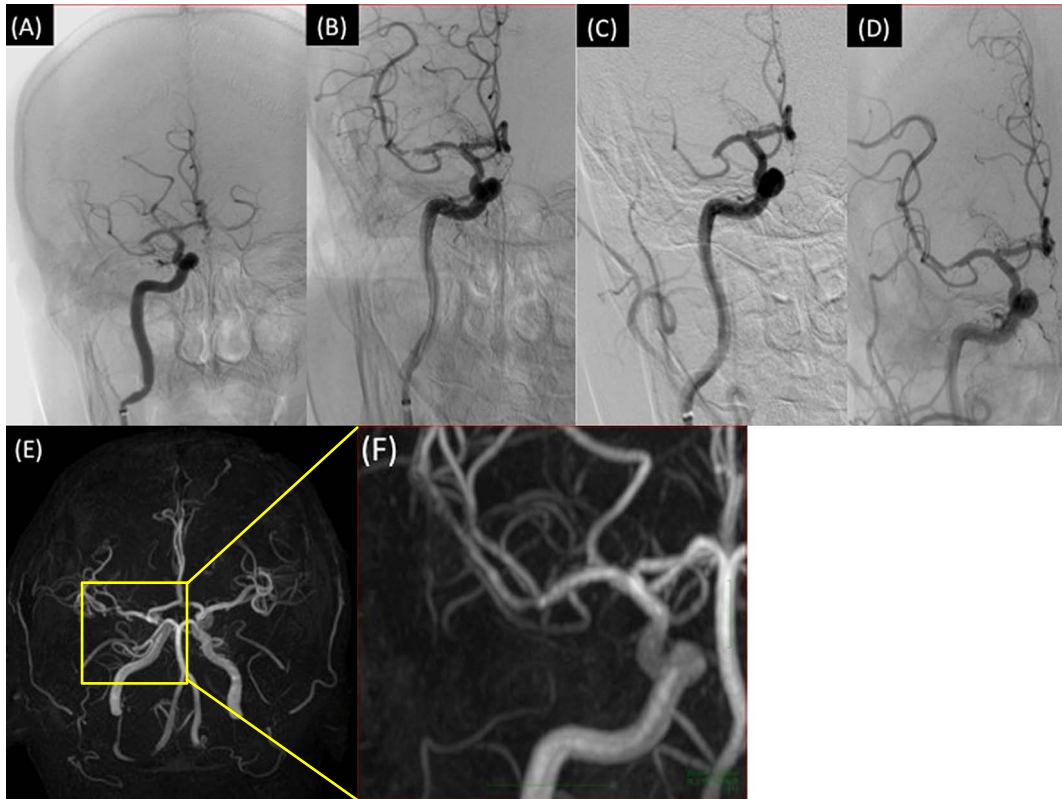


Fig. 2 Perioperative digital subtraction angiography (A, B, C, D) and MRA obtained on day 7.

(A) Digital subtraction angiography showed right middle cerebral artery occlusion. (B) After the mechanical thrombectomy using penumbra system, the occlusion site was partly recanalized. (C) A few minutes later after recanalization, right middle cerebral artery was reoccluded. (D) After the mechanical disruption using balloon catheters, angiogram showed partly recanalization thrombolysis in cerebral infarction (TICI) grade 2a. (E), (F) MR angiography (3D-TOF, 3 T; TR 20 ms, TE 3.45 ms) showed right middle cerebral artery recanalization.

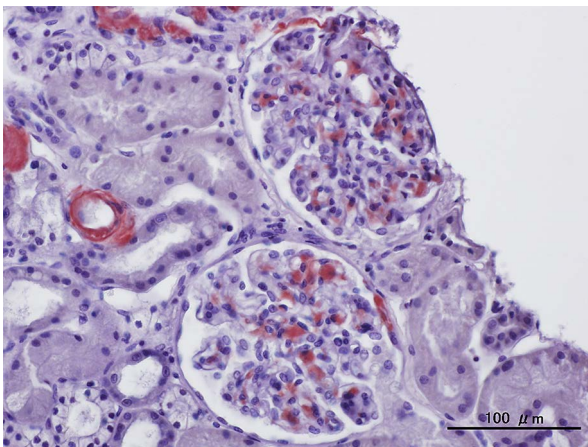


Fig. 3 Microscopic findings of renal biopsy.

Renal biopsy revealed amyloid deposition in mesangial area, glomerular capillary walls and arterioles by Congo-red staining.

栓の再形成には複数の要因が関連するとされる<sup>7)</sup>。血栓溶解によって形成されたプラスミンは、トロンビンの産生をうながすが、トロンビンは血小板を活性化させ、フィブリノーゲンをフィブリンに変換する。活性化された血小板や血管内皮細胞からは、血栓溶解のために投与された rt-PA の効果を中和する t-PA インヒビター 1 が分泌される<sup>8)</sup>。また、デバイスをもちいた脳血管内治療は、アテロームプラークの破綻や血管内皮損傷、血小板の活性化、血小板の粘着と凝集、組織因子の放出などをひきおこし、凝固カスケードを活性化する<sup>7)</sup> (Fig. 4)。Qureshi らは、これら複数の因子が関連し再開通した血管に再閉塞を生じたと考察している<sup>6)</sup>。本症例においても、Penumbra カテーテルは閉塞部を通過し、血栓の遠位部より吸引をおこなった。再開通後も閉塞部には高度狭窄が残存しており、血管内治療デバイスによるプラーク破綻や血管内皮障害、血小板の粘着と凝集により再閉塞を誘発した可能性がある。また、Alexandrov らは、rt-PA 静注療法後に血管の再閉塞が生じるまでの時間経過を transcranial Doppler (TCD) をもちいて検討している<sup>9)</sup>。彼らの報告では、rt-PA 静注療法開始後 0~30 分以内に再閉塞をみとめたものが 12 例中 3 例

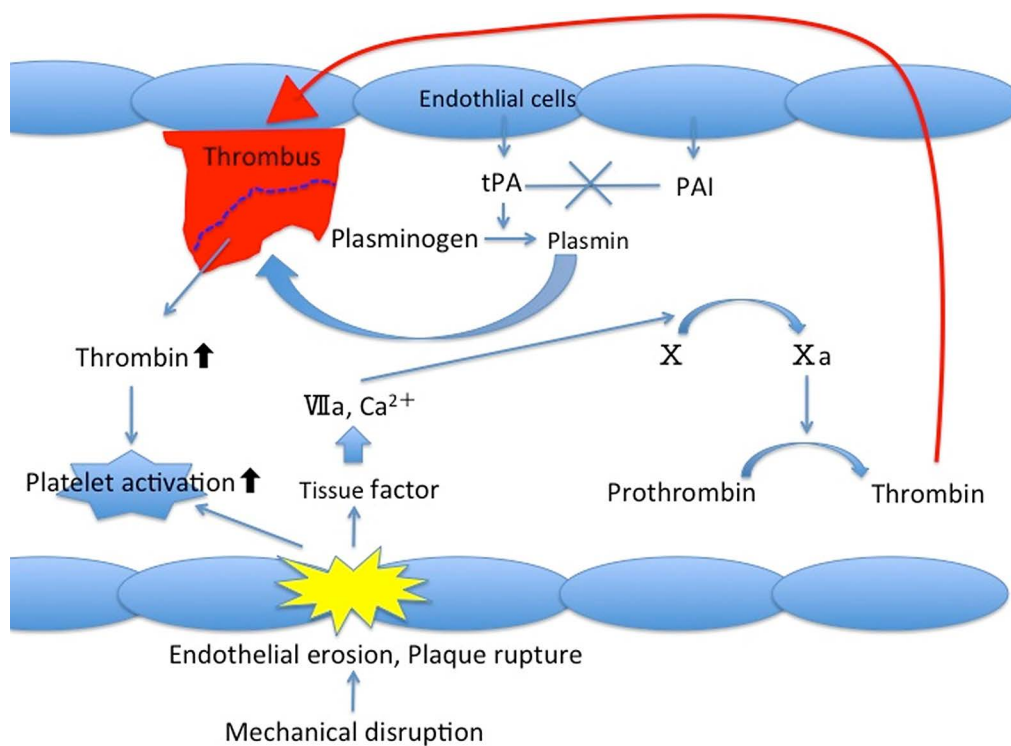


Fig 4 The mechanism of coagulation cascade activation.  
Abbreviations; tPA: tissue plasminogen activator, PAI: plasminogen activator inhibitor.

(25%), 30~60分で再閉塞したものが3例(25%), 60~120分で再閉塞したものが6例(50%)であった。本症例でおこなわれたのは、rt-PA静注療法と脳血管内血行再建術との併用であり同列に比較することはできないが、再開通から数分で再閉塞した所見は比較的早期に生じていると考えられる。

Janjuaらの報告では、脳血管内治療を受けた急性期脳梗塞患者のうち18%で再閉塞をみとめたとしているが、その多くは経動脈的血栓溶解療法との併用療法もしくは脳血管内治療単独によるものであり、経静脈的血栓溶解療法と脳血管内治療の併用群では血管再閉塞は相対的に少なかった<sup>10)</sup>。本症例では、ネフローゼ症候群による凝固異常のため、血管の再閉塞を生じやすい状況であったと推測される。すなわち、ネフローゼ症候群では、糸球体におけるsize barrierの障害により、分子量の小さな凝固因子である第IX、XI因子やAT-IIIなどが尿中に漏出し過凝固状態となり、静脈血栓を形成しやすい状態となると考えられている<sup>11)~13)</sup>。また、ネフローゼ症候群にみられる血小板粘着能と凝集能の亢進が動脈血栓の形成に関与しているとする報告もある<sup>14)</sup>。血小板粘着能亢進の要因は、血小板数の増加、血小板変形能低下、von Willebrand factorの上昇、血小板自体の陰性荷電の減少が関連しており、血小板凝集能の亢進は、低アルブミン血症、高コレステロール血症、高フィブリノーゲン血症、尿中への抗凝固因子の漏出などが関与していると考えられている<sup>15)</sup>。本症例では、入院後もアルブミンは2.0 g/dl以下の低値が継続し、フィブリノーゲ

ンは530~700 mg/dl以上の高値であった。また、ワルファリン内服開始後にはPT-INRは治療域に達したが、フィブリノーゲンの値は変化なく経過した。ネフローゼ症候群における血小板機能亢進ととくに相関するのは、蛋白尿の程度、フィブリノーゲン値、アルブミン量であったとする報告もあり<sup>16)</sup>、これらの検査結果は、本症例の背景として凝固能亢進の状態が継続していたことを示唆している。本症例ではネフローゼ症候群の合併が、血管内治療中の閉塞血管再開通の阻害因子となった可能性があると考えられた。

これまで、本症例のように脳血管内治療の詳細な経過とネフローゼ症候群の合併を検討した報告はわれわれの検索した範囲ではみとめない。超急性期脳梗塞に対する脳血管内治療はその科学的根拠は未だ十分には示されていないが<sup>17)~19)</sup>、今後飛躍的に発展していく可能性のある領域であり、本症例のような検討を蓄積していくことは重要なテーマであると考ええる。本症例においては、ネフローゼ症候群の合併によって閉塞血管の再開通が遅延した可能性が考えられた。

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

## 文 献

- 1) Hussain SI, Zaidat OO, Fitzsimmons BF. The Penumbra system for mechanical thrombectomy in endovascular acute ischemic

- stroke therapy. *Neurology* 2012;79:S135-141.
- 2) Alsheklee A, Pandya DJ, English J, et al. Merci mechanical thrombectomy retriever for acute ischemic stroke therapy: literature review. *Neurology* 2012;79:S126-134.
  - 3) Llach F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1985;28:429-439.
  - 4) Kawano H, Hirano T, Nakajima M, et al. Modified ASPECTS for DWI including deep white matter lesions predicts subsequent intracranial hemorrhage. *J Neurol* 2012;259:2045-2052.
  - 5) Shibasaki K, Kimura K, Iguchi Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide can be a biological marker to distinguish cardioembolic stroke from other stroke types in acute ischemic stroke. *Intern Med* 2009;48:259-264.
  - 6) Qureshi AI, Siddiqui AM, Kim SH, et al. Reocclusion of recanalized arteries during intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:322-328.
  - 7) Becker R. Dynamics of coronary thrombolysis and reocclusion. *Clin Cardiol* 1997;20:III2-5.
  - 8) Zhu Y, Carmeliet P, Fay WP. Plasminogen activator inhibitor-1 is a major determinant of arterial thrombolysis resistance. *Circulation* 1999;99:3050-3055.
  - 9) Alexandrov AV, Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology* 2002;59:862-867.
  - 10) Janjua N, Alkawi A, Suri MF, et al. Impact of arterial reocclusion and distal fragmentation during thrombolysis among patients with acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29:253-258.
  - 11) Kauffmann RH, Veltkamp JJ, Van Tilburg NH, et al. Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome. *Am J Med* 1978;65:607-613.
  - 12) Yun YW, Chung S, You SJ, et al. Cerebral infarction as a complication of nephrotic syndrome: a case report with a review of the literature. *J Korean Med Sci* 2004;19:315-319.
  - 13) Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:1202-1211.
  - 14) 永沼雅基, 杉本亮子, 橋本洋一郎ら. ネフローゼ症候群に合併した脳梗塞の1例. *臨床神経* 2003;43:126-129.
  - 15) Rabelink TJ, Zwaginga JJ, Koomans HA, et al. Thrombosis and hemostasis in renal disease. *Kidney Int* 1994;46:287-296.
  - 16) Remuzzi G, Mecca G, Marchesi D, et al. Platelet hyperaggregability and the nephrotic syndrome. *Thromb Res* 1979;16:345-354.
  - 17) Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:904-913.
  - 18) Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013;368:893-903.
  - 19) Kindwell CS, Jahan R, Gornbein J, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2013;368:914-923.

### Abstract

## Nephrotic syndrome might be an inhibitor of the endovascular recanalization in a patient with acute ischemic stroke

Toshihito Nakanishi, M.D.<sup>1)</sup>, Masaki Watanabe, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Makoto Nakajima, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>,  
Nao Nojiri, M.D.<sup>2)</sup>, Akira Oda, M.D.<sup>2)</sup> and Yukio Ando, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University

<sup>2)</sup>Department of Nephrology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University

A 65-year-old man with left hemiparesis was referred to our hospital by ambulance. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI-MRI) showed a slight hyperintensity area in the right basal ganglion and deep white matter, and brain magnetic resonance angiography (MRA) revealed right middle cerebral artery (MCA) occlusion in the M1 proximal segment. Receiving intravenous rt-PA therapy, the patient showed no neurological improvement. Therefore emergency neuroendovascular revascularization was decided. After the first evacuation of the clot, the occlusion site was partly recanalized. However it was re-occluded after a few minutes. Then, mechanical disruption using balloon catheters were added for the occlusion site allowing it to be recanalized. After the acute ischemic stroke therapy, the patient was diagnosed as nephrotic syndrome, because his blood chemistry test indicated hypoproteinemia and urine examination showed proteinuria. Renal biopsy confirmed nephrotic syndrome due to AL amyloidosis. Nephrotic syndrome causes hypercoagulability and increases platelet aggregation. Thus we speculated that nephrotic syndrome inhibited the early recanalization in this patient.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2015;55:18-22)

**Key words:** brain infarction, nephrotic syndrome, recanalization, endovascular therapy, AL amyloidosis