

症例報告

非細菌性血栓性心内膜炎により多発脳血管閉塞をきたした1剖検例

永金 義成^{1)*} 武澤 秀理¹⁾ 桂 奏²⁾ 山本 康正¹⁾

要旨：症例は60歳、男性。前日からのめまいと嘔吐で受診した。神経学的に左ワレンベルク症候群を呈し、頭部MRIで左延髄外側に急性期梗塞巣を認め、左大脳半球にも小梗塞巣を認めた。MRAでは左椎骨動脈と左内頸動脈が描出されなかった。抗血栓療法を行ったが、球麻痺が進行し、左大脳半球の広範な梗塞による脳ヘルニアをきたして発症第9日目に死亡した。病理学的検索では、僧帽弁に疣贅が付着し、非細菌性血栓性心内膜炎 (non-bacterial thrombotic endocarditis; NBTE) と診断した。全身の動脈に硬化性変化を認め、左椎骨動脈硬膜貫通部と左内頸動脈海綿静脈洞部の石灰化を伴った狭窄部は、僧帽弁の疣贅と同様の血栓により閉塞しており、NBTEによる脳塞栓症と病理診断した。

(臨床神経 2016;56:191-195)

Key words：脳梗塞、塞栓症、非細菌性血栓性心内膜炎

はじめに

非細菌性血栓性心内膜炎 (non-bacterial thrombotic endocarditis; NBTE) は、悪性腫瘍 (特に、腺癌)、自己免疫疾患 (関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、抗リン脂質抗体症候群)、慢性消耗性疾患 (AIDS、尿毒症、結核)、凝固異常、敗血症、放射線治療、薬物中毒、などを基礎疾患に有する患者の心臓弁膜上に非感染性疣贅が生じるものである¹⁾。塞栓源性心疾患の一つであるが、一般的に疣贅は小さいため経胸壁心臓超音波検査では診断が困難であり、剖検により初めて検出されることが少なくない。今回、NBTEにより左椎骨動脈と左頭蓋内内頸動脈に閉塞を来したと病理診断した症例を報告する。

症 例

症例：60歳、男性

主訴：めまい

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：父 肺癌、母 白血病。脳血管障害なし。

嗜好：喫煙 20本/日、飲酒 2合以上/日。

現病歴：2013年1月某日15時ごろ、回転性めまいと後頭部痛が出現した。発症第2日目にかけて嘔吐を繰り返し、呂律も回りにくくなったため、16時に救急受診した。来院時血圧184/103 mmHg、脈拍124 bpm・整、体温37.1°C。一般身体所見は異常を認めなかった。神経学的には、意識混濁、構

音障害、左向き眼振、左顔面と右半身の温痛覚低下、左上下肢の失調を認め、吃逆が頻回に生じた。

検査所見：白血球数14,500/ μ lの増加と、フィブリノゲン488 mg/dl、Dダイマー4.98 μ g/ml、CRP 2.80 mg/dl、BUN 43.9 mg/dlの上昇を認めた。また、血糖331 mg/dl、HbA1c 8.4%、中性脂肪160 mg/dlは高値であった。心電図は洞調律で、完全右脚ブロックを認めた。経胸壁心臓超音波検査では心腔内血栓や疣贅の付着を認めず、左室壁運動異常は認めなかった。頸動脈超音波検査では閉塞性病変は認めなかったが、左内頸動脈と左椎骨動脈の拡張末期血流速度の著しい低下を認め、遠位側の閉塞性病変が疑われた。頭部MRI拡散強調画像では延髄左外側に高信号域を認め、左前頭葉および左頭頂後頭葉皮質にも点状の高信号域を認めた (Fig. 1A, B)。頭部MRAでは左内頸動脈と右後大脳動脈の描出がなく、両側椎骨動脈から脳底動脈にかけても描出されなかったが、basi-parallel anatomic scanning (BPAS) では両側椎骨動脈から脳底動脈の外径に異常を認めなかった (Fig. 1C, D)。発症第3日目に施行したCT angiographyでは左内頸動脈は分岐後約2 cmから海綿静脈洞部まで閉塞し、左椎骨動脈は硬膜貫通部付近で閉塞し、右椎骨動脈と脳底動脈には狭窄を認めた (Fig. 1E)。

経過：後頭部痛を伴う延髄左外側梗塞の原因として、左椎骨動脈解離も疑われたが、左内頸動脈にも閉塞が認められることからアテローム血栓性梗塞や塞栓性梗塞の可能性も考慮して、急性期治療は、血圧管理 (収縮期血圧 \leq 150 mmHg) とともに、アルガトロバン (60 mg/日、持続静注) とエダラ

*Corresponding author: 京都第二赤十字病院脳神経内科 [〒602-8026 京都市上京区釜座通丸太町上ル春帯町 355-5]

¹⁾ 京都第二赤十字病院脳神経内科²⁾ 京都第二赤十字病院病理診断科

(Received December 28, 2015; Accepted January 15, 2016; Published online in J-STAGE on March 8, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneurology-000861

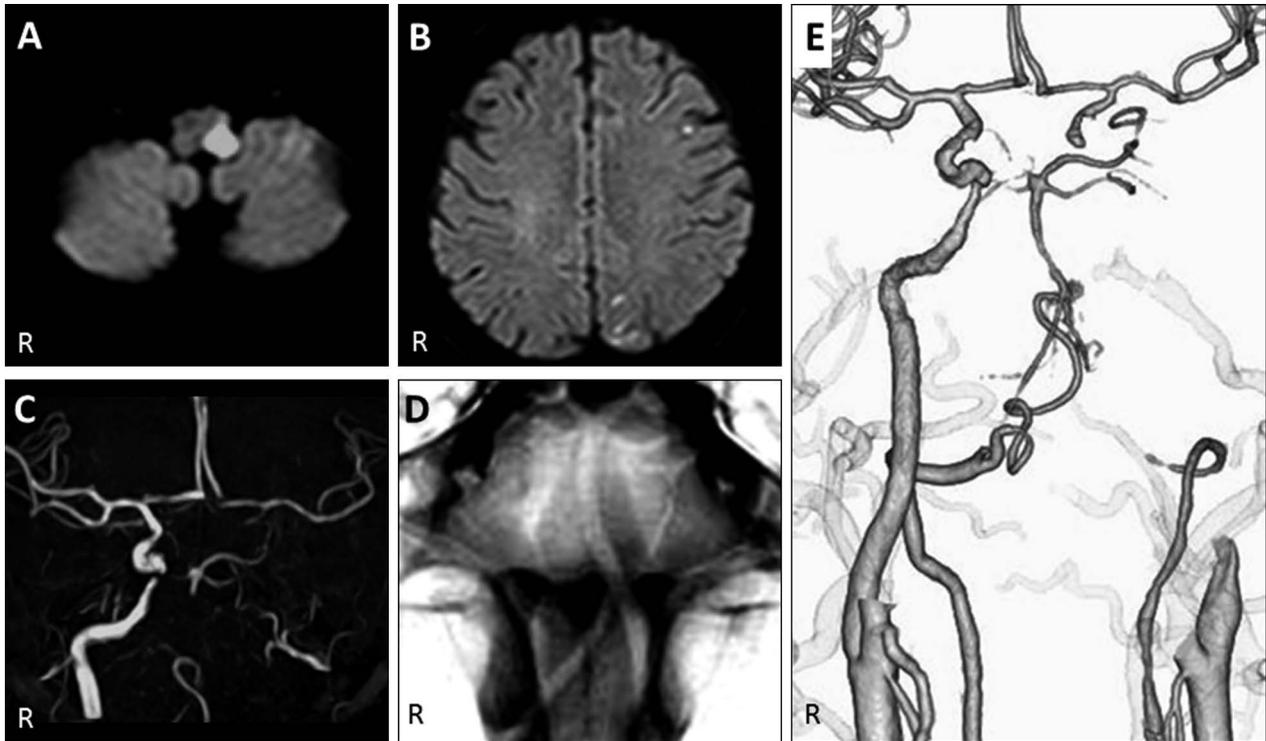


Fig. 1 Neurological findings on Day 2 and 3.

MRI was obtained on a 1.5 T MRI scanner on admission. Axial DWI shows high intensity areas at the left lateral medulla (A) and at the frontal and parietal cortices on the left hemisphere (B). 3D-TOF MRA does not depict arteries from both side of the vertebral artery (VA) to mid of the basilar artery (BA) as well as the left internal carotid artery (ICA), and the right posterior cerebral artery is also not well depicted (C). Basiparallel anatomic scanning reveals no abnormalities in the outer surface of the bilateral VAs and BA (D). CT angiography performed on Day 3, in which branches of bilateral external carotid arteries are shown in transparency, demonstrates occlusion of the left ICA between around 2 cm distal from carotid bifurcation and the cavernous segment (E). The left VA is also occluded at the junction (E).

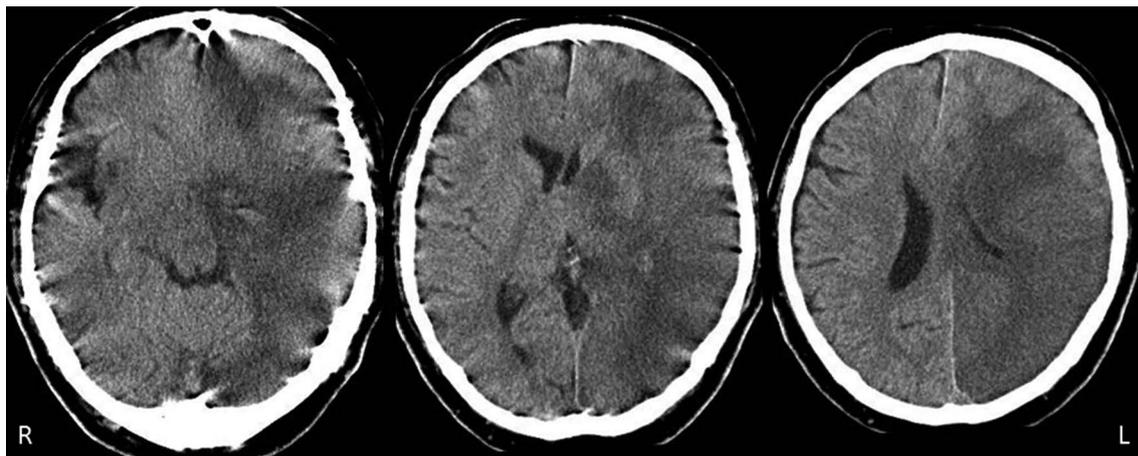


Fig. 2 Noncontrast axial brain CT on Day 5.

Axial CT shows low density with mass effect on the left lateral ventricle in the left middle cerebral artery territory. There is uncal herniation and brainstem compression.

ボン (30 mg×2 回/日, 点滴静注) を投与した。また、頻回な吃逆による苦痛を緩和するため、プロポフォールを用いて鎮静を行った。発症第 4 日目に球麻痺が進行したため、人工呼

吸器管理を開始した。発症第 5 日目にかけて左瞳孔散大、右片麻痺が明らかとなり、プロポフォール中止後も覚醒しなかった。頭部 CT で左大脳半球に広範な梗塞巣を認め (Fig. 2)、昏

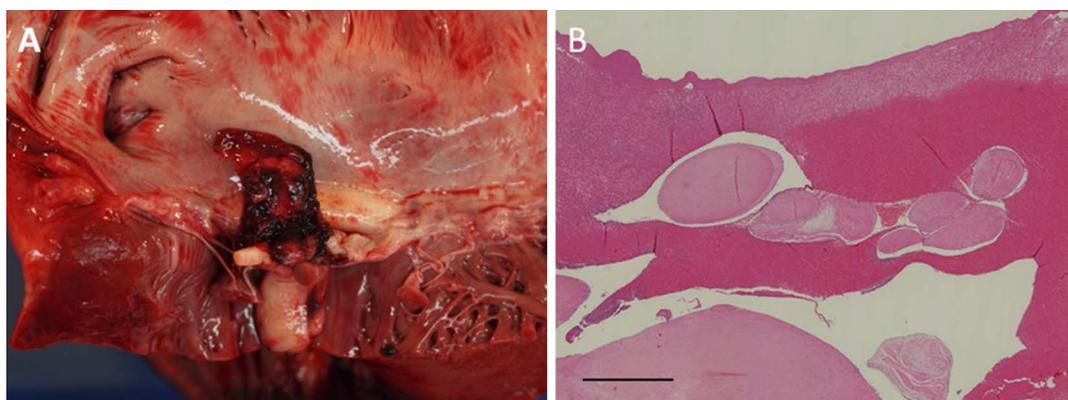


Fig. 3 Vegetation of the mitral valve.

(A) Vegetation on the anterior leaflet of the mitral valve measuring about 20 mm in maximal diameter. (B) The vegetation consists of fibrin and red blood cells. Some neutrophils are focally observed but no microorganisms are seen. (Hematoxylin and eosin-stained sections, $\times 20$, Bar = 1 mm).

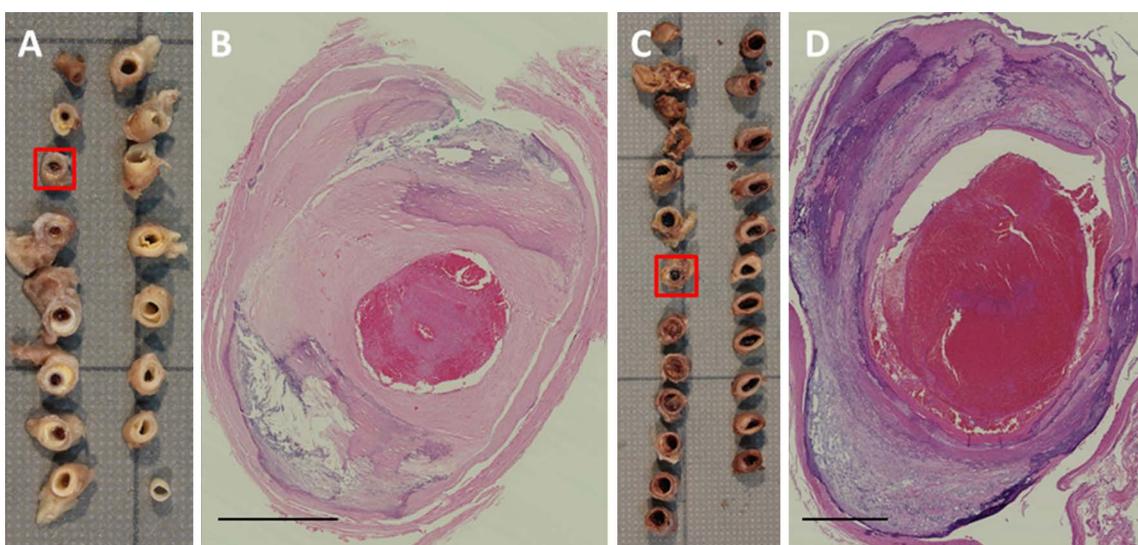


Fig. 4 Left vertebral artery (A, B) and left internal carotid artery (C, D).

(A, C) Cut sections from the proximal to distal portion (from bottom right to top left). (B, D) The lumina are narrowed by atherosclerotic change with calcification and focally obstructed by fibrin thrombus which is similar to the vegetation on the mitral valve. The red square indicates the region of photomicrographs, respectively. (Hematoxylin and eosin-stained sections, $\times 20$, Bar = 1 mm).

睡状態のまま発症第9日目に死亡した。

病理解剖所見：大脳は全体的に浮腫状であったが、左側より強かった。左側では組織学的にも細胞の変性や脱落が強く、梗塞の所見として矛盾しないと考えられたが、赤血球の泡沫化など人工呼吸器の影響と思われる変化もあり、範囲の同定は困難であった。延髄左外側は肉眼的に軟化しており、組織学的に壊死巣を認め梗塞の所見として矛盾しないと考えられた。心臓では僧帽弁前尖に最大径約20 mmの疣贅が附着していた (Fig. 3A)。僧帽弁前尖以外の弁には疣贅の附着は認めず、弁破壊や腱索断裂などの心内膜炎を示唆する他の病理所見は認められなかった。僧帽弁の疣贅は、組織学的に赤血球、好中球、フィブリンから成っていた (Fig. 3B)。部分

的に好中球を認めるが細菌は確認できず、臨床経過も併せてNBTEと判断した。全身臓器に悪性腫瘍は認められず、自己免疫疾患を示唆する所見も明らかでなく、NBTEの原因は不明であった。

頭蓋内動脈や頸動脈も含め、全身的に動脈硬化を認めた。左椎骨動脈は硬膜貫通部で、左内頸動脈は海綿静脈洞部で、石灰化を伴う狭窄を示し、内腔には僧帽弁の疣贅と同様の成分から成る血栓を認めた (Fig. 4)。動脈硬化によって狭窄した内腔が心原性の血栓により閉塞したものと考えられた。左内頸動脈では閉塞部より中枢側に、二次的な血栓と思われる赤色血栓を認めた。また、閉塞部の末梢側から左中大脳動脈水平部にかけても二次的な血栓と思われる赤色血栓を認めた。

考 察

本例は、NBTE による僧帽弁疣贅からの塞栓子が、左椎骨動脈および左内頸動脈を閉塞して生じた脳塞栓症例である。まず、左椎骨動脈閉塞によるワレンベルク症候群を呈し、遅れて左内頸動脈塞栓症に続発した左大脳半球広範梗塞が顕性化し、脳ヘルニアにより死亡した。閉塞動脈には比較的高度な動脈硬化がみられたが、動脈閉塞部位の内腔は僧帽弁疣贅と同様の組織により閉塞していた²⁾³⁾。

NBTE は悪性腫瘍や自己免疫疾患に伴うことが多いが、免疫複合体、低酸素、過凝固状態、悪性腫瘍など、心内膜内皮障害を引き起こす様々な病態に合併することが知られており、主として大動脈弁や僧帽弁にフィブリンと血小板からなる疣贅が形成される¹⁾。本例では、悪性腫瘍や自己免疫疾患を示唆する所見は認められなかったが、D ダイマー上昇を来す凝固・線溶活性化状態や高血糖による心内膜内皮障害が NBTE の発症に関与した可能性がある⁴⁾。糖尿病については、Waller らによる 32 例の剖検例の報告では、悪性腫瘍を認めなかった 10 例中 3 例に基礎疾患として糖尿病を挙げており⁵⁾、悪性腫瘍のない NBTE 例において、糖尿病は基礎疾患として稀ではないと考えられる。NBTE の鑑別診断として感染性心内膜炎が最も重要であるが、本例の僧房弁に付着した疣贅には一部に好中球を認めるのみで細菌は確認できなかった。なお、NBTE による疣贅は感染性心内膜炎によるものより小さく、多くは 3 mm 未満とされるが⁶⁾、本例のように 20 mm と大きくても疣贅のサイズのみでは両者の鑑別は困難である⁷⁾。

本例では、剖検で僧帽弁に 20 mm の疣贅が付着していたにもかかわらず、経胸壁心超音波検査では疣贅を検出しなかった。最適な条件下では、経胸壁心超音波検査では 2 mm、経食道心超音波検査では 1 mm の疣贅が検出可能とされることから⁸⁾、経胸壁心臓超音波検査を施行した来院時（発症第 2 日目）には検出感度以下だった疣贅が、死亡する発症第 9 日目までに増大した可能性が考えられる。NBTE の形成には長期間を要しないとされ、伊藤らは、経食道心超音波検査を用いても検出できなかった疣贅が 11 日後に経胸壁心超音波検査で検出された例を報告している⁹⁾。本例でも心臓超音波検査を再度施行していれば疣贅を検出できた可能性があり、塞栓源不明の場合には心臓超音波検査を再検することが重要と言えるであろう。

NBTE による脳梗塞は、感染性心内膜炎に比べて多発しやすいという特徴がある¹⁰⁾。本例においても複数血管への多発塞栓が生じたと考えられる。すなわち、左椎骨動脈塞栓によるワレンベルク症候群を呈し、ほぼ同時期に生じたと考えられる左内頸動脈塞栓と、それに続発して左内頸動脈領域に広範な急性期梗塞巣を認めた、と考えられる。複数の主幹動脈閉塞所見よりアテローム血栓性梗塞の機序も考えられたが、剖検では、左内頸動脈においては海綿静脈洞部、左椎骨動脈においては硬膜貫通部に NBTE による動脈閉塞を認めた。

内頸動脈の塞栓症において進行性経過をとる機序としては、ウイルス輪を介した側副血行により保たれていた血流が、

塞栓子の中大脳動脈への移動や順行性の血栓伸展により阻害され、脳虚血に至る病態が想定されている¹¹⁾。本例でも、入院時の頭部 MRA および翌日に施行した CT angiography 所見から、発症当初はウイルス輪を介した順行性の側副血行により左中大脳動脈領域が灌流されていたため、左半球症状は顕性化していなかったものと考えられる。

NBTE による塞栓症に対する治療として、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一般的であるが¹²⁾、本例では入院時から 4 日間はアルガトロバンを投与した後、ヘパリンに変更した。これらの抗凝固療法により、NBTE による脳塞栓症の再発は阻止できたと考えられるが、左内頸動脈閉塞に続発する中大脳動脈領域梗塞は阻止できなかった。

本症例のように複数の血管支配領域に急性期梗塞巣を認め、凝固・線溶活性化状態が疑われる例では、塞栓源検索として発作性心房細動や深部静脈血栓の検出とともに悪性腫瘍のスクリーニングが行われるが、悪性腫瘍や自己免疫疾患などの基礎疾患が明らかでない場合にも、NBTE による脳塞栓症の可能性が考慮されるべきである。

本報告の要旨は、第 98 回日本神経学会近畿地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：本症例の病理学的検討に多大なる御助言をいただいた枚方療育園顧問 緒方絢先生に深謝いたします。

※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) Asopa S, Patel A, Khan OA, et al. Non-bacterial thrombotic endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:696-701.
- 2) Barron KD, Siqueira E, Hirano A. Cerebral embolism caused by nonbacterial thrombotic endocarditis. *Neurology* 1960;10:391-397.
- 3) Ogata J, Yutani C, Otsubo R, et al. Heart and vessel pathology underlying brain infarction in 142 stroke patients. *Ann Neurol* 2008;63:770-781.
- 4) Roberts AC, Porter KE. Cellular and molecular mechanisms of endothelial dysfunction in diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2013;10:472-482.
- 5) Waller BF, Knapp WS, Edwards JE. Marantic valvular vegetations. *Circulation* 1973;48:644-650.
- 6) Lopez JA, Ross RS, Fishbein MC, et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis: a review. *Am Heart J* 1987;113:773-784.
- 7) 上嶋 亮, 鈴木健吾, 出雲昌樹ら. 3D 経食道心エコー検査により詳細に術前評価し、無症候の内に治療し得た非細菌性血栓性心内膜炎 (nonbacterial thrombotic endocarditis) の 1 例. *超音波医* 2013;40:11-16.
- 8) Ansari A, Rigolin VH. Infective endocarditis: an update on the role of echocardiography. *Curr Cardiol Rep* 2010;12:265-271.
- 9) 伊藤康幸, 光藤 尚, 山本文夫ら. 心エコーで疣贅の出現と消失を認めた非細菌性血栓性心内膜炎脳梗塞の 1 例. *脳卒中* 2009;31:238-244.
- 10) Singhal AB, Topcuoglu MA, Buonanno FS. Acute ischemic

- stroke patterns in infective and nonbacterial thrombotic endocarditis: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Stroke* 2002;33:1267-1273.
- 11) Fisher CM, Pearlman A. The nonsudden onset of cerebral embolism. *Neurology* 1967;17:1025-1032.
- 12) Whitlock RP, Sun JC, Frenes SE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e576S-600S.

Abstract

Multiple cerebral artery occlusion due to non-bacterial thrombotic endocarditis: an autopsy case report

Yoshinari Nagakane, M.D., Ph.D.¹⁾, Hidesato Takezawa, M.D.¹⁾,
Kanade Katsura, M.D., Ph.D.²⁾ and Yasumasa Yamamoto, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Kyoto Second Red Cross Hospital

²⁾Department of Histopathology and Cytology, Kyoto Second Red Cross Hospital

A 60-year-old man was admitted to our hospital because of vertigo and repeated vomiting, which suddenly occurred 25 hours before admission. Neurologic examination revealed Wallenberg syndrome on the left side, and brain MRI showed acute infarcts in the left lateral medulla as well as in the left internal carotid artery (ICA) territory. MR angiography did not depict the left vertebral artery (VA) and the left ICA. Despite antithrombotic treatment, he developed bulbar palsy, and then, brain herniation due to infarct growth in the left middle cerebral artery territory. He died on day 9. Histopathological examination found verruca involving the mitral leaflet, which was consistent with non-bacterial thrombotic endocarditis (NBTE). Atherosclerosis was also found in the systemic arteries, and there was sclerotic stenosis with calcification at the portion of piercing dulla matter in the left VA and at the cavernous segment of the left ICA. Because the cerebral emboli in the narrowed lumen presented a histologic appearance similar to that of the verruca, the diagnosis of brain embolism due to NBTE was confirmed.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2016;56:191-195)

Key words: brain infarction, embolism, non-bacterial thrombotic endocarditis
