

症例報告

血栓回収により得られた血栓の病理所見が診断に有用であった感染性心内膜炎および非細菌性血栓性心内膜炎による心原性脳塞栓症の2例

結城 貴和^{1)*} 下里 倫¹⁾ 飯島 明¹⁾

要旨：症例1は55歳男性，菌血症加療中に左中大脳動脈閉塞から脳梗塞を来し，血栓回収療法で感染性心内膜炎の疣贅が回収された。症例2は59歳女性，肝内胆管癌化学療法中に末梢枝の脳梗塞を発症後，再度左中大脳動脈閉塞から脳梗塞を発症し，血栓回収療法で非細菌性血栓性心内膜炎（nonbacterial thrombotic endocarditis，以下NBTEと略記）の疣贅が回収された。担癌患者において，NBTEが従来想定されてきたより多くの脳梗塞発症に関わっている可能性がある一方で，感染性心内膜炎発症にも注意が必要である。両者の心内膜炎に起因する脳梗塞に対する血栓溶解療法や血栓回収療法の有効性や安全性については今後も検討が必要であるが，回収栓子が鑑別の手掛かりとなる可能性が考えられる。

（臨床神経 2020;60:846-851）

Key words：感染性心内膜炎，非細菌性血栓性心内膜炎，心原性脳塞栓症，血栓回収療法

はじめに

脳梗塞治療における血栓回収療法の普及に伴い，心原性脳塞栓症の栓子として頻度が高い赤色血栓以外にも，感染性心内膜炎の疣贅や，非細菌性血栓性心内膜炎（nonbacterial thrombotic endocarditis，以下NBTEと略記）の疣贅が回収された症例の報告が蓄積してきている^{1)~5)}。超音波検査などで心臓に疣贅を認めた際，感染性心内膜炎とNBTEの鑑別には血液培養検査，感染徴候や悪性腫瘍合併の有無などが手がかりとなるが，実際には鑑別困難な例も想定される。今回，血栓回収により得られた血栓の病理所見が感染性心内膜炎およびNBTEの診断に有用であった心原性脳塞栓症の症例を経験したので報告する。

症 例

症例1：55歳男性

主訴：失語，右上下肢麻痺

既往歴：前立腺癌，気管支喘息。

現病歴：2018年11月上旬，前立腺癌に対してドセタキセルによる化学療法を開始された5日後より発熱あり，好中球数 $770/\mu\text{l}$ と減少を認めた。フルモキシセフナトリウム，フィルグラスチム投与するも改善なく，入院加療の方針となった。入院時の血液培養でグラム陽性球菌の発育が確認され，バン

コマイシン投与開始とした。発育した菌は後日MRSAであることが判明した。感染性心内膜炎を鑑別にあげ，経胸壁心臓超音波検査（transthoracic echocardiography，以下TTEと略記）を行うも疣贅は認めなかった。しかし同日の熱源精査目的の造影CTで腎梗塞が確認された。翌日，失語と両下肢麻痺が出現したとのことで当科コンサルトとなった。

一般身体所見：血圧119/65，脈拍111整，体温 38.4°C ，皮膚・爪・眼球結膜に心内膜炎を示唆する所見を認めなかった。

神経学的所見：診察時は失語，右上下肢麻痺を認め，National Institute of Health Stroke Scale（NIHSS）は13点であった。

検査所見：WBC $25,200/\mu\text{l}$ ，CRP 9.2 mg/dL ，D-dimer $4.1\text{ }\mu\text{g/ml}$ であった。頭部MRIの拡散強調画像では左中大脳動脈領域に高信号を認め（Fig. 1A），MRAでは左中大脳動脈M2 portion遠位（middle trunk）の閉塞を認めた（Fig. 1B）。

治療経過：感染性心内膜炎は否定できなかったが適応外項目はなく，発症1時間半程度と早期であり，利益が不利益よりも勝ると判断してアルテプラゼ静注療法を行った。その後の血管造影検査の左内頸動脈撮影でMRA所見と同様に左中大脳動脈の描出不良を認め（Fig. 1C, D），Stent Retrieverにて血栓を回収し良好な再開通を得た（Fig. 1E）。その後の頭部CTにて多発脳出血を認めた（Fig. 1F）。回収された栓子は長径約2 mmの白色ゼリー状で（Fig. 2A），組織学的にはフィブリン血栓であり（Fig. 2B），内部に多数の菌塊が確認された（Fig. 2C）。治療後も右上下肢麻痺などの明らかな改

*Corresponding author: JCHO 東京新宿メディカルセンター脳神経血管内治療科〔〒162-8543 東京都新宿区津久戸町5-1〕

¹⁾ JCHO 東京新宿メディカルセンター脳神経血管内治療科

(Received March 3, 2020; Accepted July 21, 2020; Published online in J-STAGE on November 20, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001439

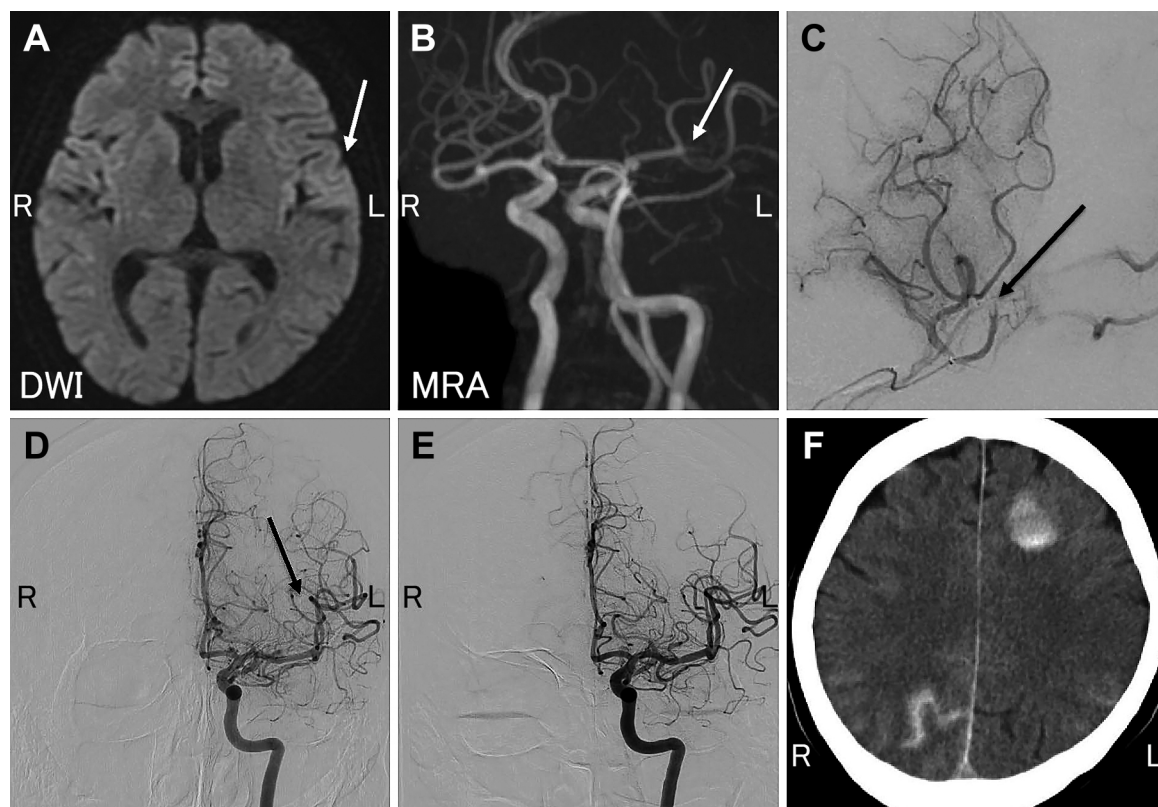


Fig. 1 Neuroradiological findings of case 1.

Head diffusion weighted images (DWI) revealed high intensity areas at the left middle cerebral arterial territory (white arrow) (A). MRA showed left middle cerebral artery (MCA) occlusion (white arrow) (B). Internal carotid angiography showed occlusion of the distal part of left M2 (black arrows) (C, D). Recanalization of MCA was achieved after thrombectomy (E). Multiple intracerebral hemorrhages were detected after these treatments (F).

善は見られなかった。発症8日後の経食道心臓超音波検査 (transesophageal echocardiography : TEE) で大動脈弁に弁破壊を伴う疣贅が確認され (Fig. 2D), 感染性心内膜炎の疣贅による脳塞栓であることが確定した。抗生剤による保存加療を継続したが、全身状態悪化により第14病日に死亡となった。

症例2 : 59歳女性

主訴 : 失語, 右片麻痺

既往歴 : 肝内胆管癌および多発リンパ節転移, 子宮筋腫, 卵巣嚢腫, 大腸腺腫。

現病歴 : 2018年12月, 前医にて肝内胆管癌および多発リンパ節転移の診断となり, 外来化学療法が行われていたが, 2019年6月某日, 右上下肢の不全麻痺および感覚障害で前医に救急搬送された。その際NIHSSは5点であったが, 血小板低値によりアルテプラザーは適応外であった。TTEで僧帽弁前尖および後尖にそれぞれ長径約6mmの疣贅が認められ, 血液培養は複数回陰性であったことから, 悪性腫瘍に合併したNBTEの疣贅が疑われた。抗凝固療法としてヘパリンを投与されていたがヘパリン起因性血小板減少症を疑う血小板低

下の進行を認めたため中止, 7月上旬に退院となった。8月上旬, 自宅で倒れているところを発見されて前医へ救急搬送, 頭部MRIで左中大脳動脈閉塞と左大脳半球の梗塞像を認めた。発症時間不明瞭のためアルテプラザーは適応外であり, 血管内治療目的に当院へ搬送となった。

一般身体所見 : 血圧141/94, 脈拍81整, 体温37.1℃, 上腹部には肝内胆管癌の腫瘤を触知した。皮膚・爪・眼球結膜に心内膜炎を示唆する所見を認めなかった。

神経学的所見 : 全失語と右片麻痺を認めた, NIHSSは15点であった。

検査所見 : D-dimer 3.02 $\mu\text{g/ml}$ であった。頭部MRIの拡散強調画像では左中大脳動脈領域に高信号を認め (Fig. 3A), MRAでは左中大脳動脈M1遠位の描出不良を認めた (Fig. 3B)。

治療経過 : 血管造影検査の左内頸動脈撮影でMRAと同様に左中大脳動脈の描出不良を認め (Fig. 3C), まずStent Retrieverで血栓回収を試みたが, 開通を得ることができなかった。ステント留置の際に栓子が硬いことが推察されたため, 吸引カテーテルに切り替えて血栓吸引を試みたところ,

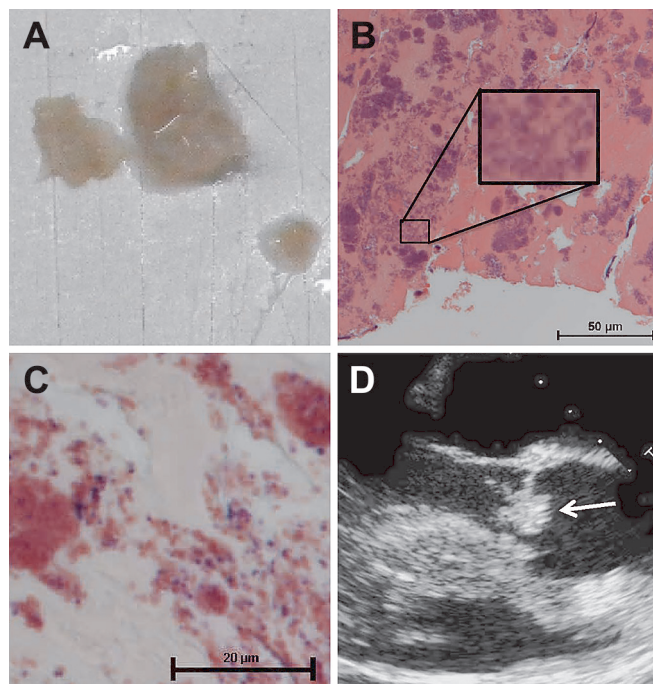


Fig. 2 Images of the thrombi and transesophageal echocardiography (TEE) of case 1.

White thrombi were retrieved by endovascular thrombectomy (A). Hematoxylin-eosin staining of the thrombus indicated it was mainly consisted of fibrin. The purple dots were the cluster of cocci (B), and Gram's staining demonstrated the cluster of gram positive cocci inside the thrombus (C). TEE showed a vegetation on the aortic valve (D). Scale bar = 50 μ m (B), and 20 μ m (C).

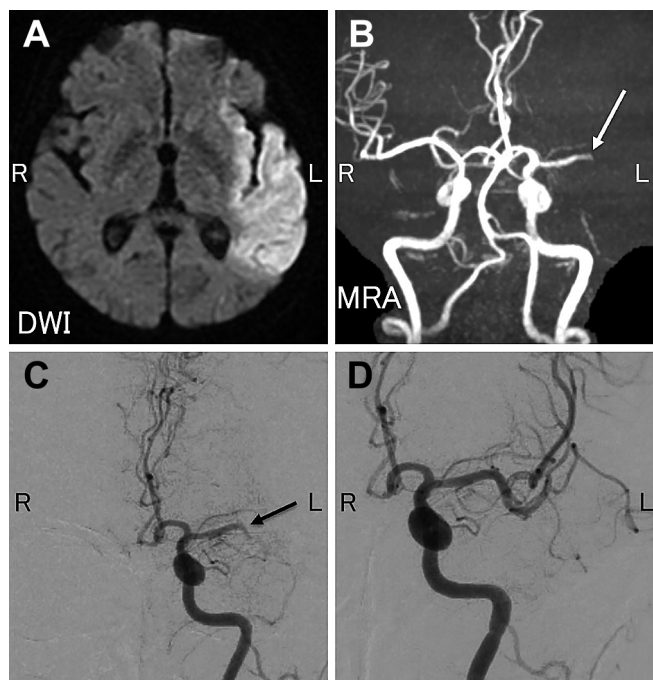


Fig. 3 Neuroradiological findings of case 2.

Head diffusion weighted images (DWI) revealed high intensity areas at the left middle cerebral arterial territory (A). 3D-TOF MRA showed left middle cerebral artery (MCA) occlusion (white arrow) (B). Internal carotid angiography showed occlusion of the distal part of left M1 (black arrow) (C). Recanalization of MCA was achieved after thrombectomy (D).

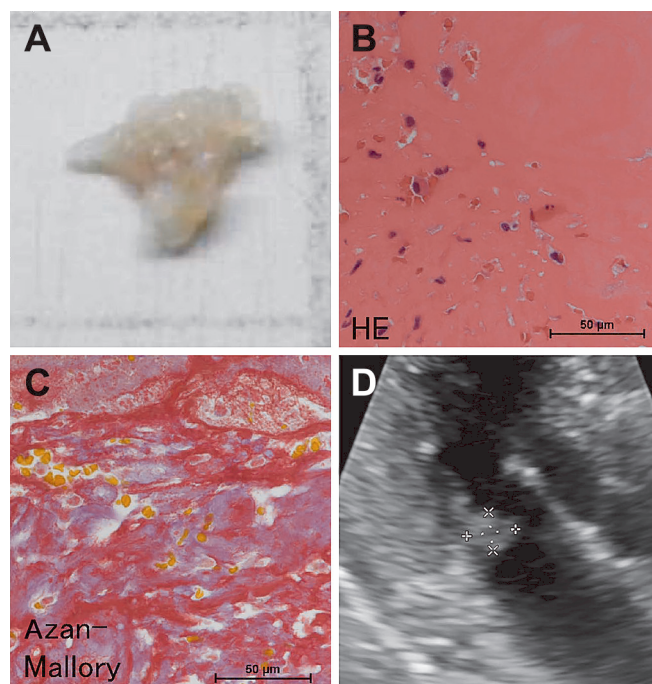


Fig. 4 Images of the thrombus and transthoracic echocardiography (TTE) of case 2.

White thrombus was retrieved by endovascular thrombectomy (A). Hematoxylin-eosin staining of the thrombus indicated it was mainly consisted of platelets and fibrin (B). Azan-Mallory staining revealed the thrombus contained fibrin but not collagen (C). TTE showed a vegetation on the mitral valve (D). Scale bar = 50 μ m.

良好な再開通を得るとともに (Fig. 3D), 長径約 5 mm で肉眼的に白色の血栓が回収された (Fig. 4A). 病理検査にて, 回収された血栓は血小板とフィブリンを主体とし, 異型細胞や菌体, 炎症細胞浸潤は陰性であり, NBTE の疣贅として矛盾しない所見であった (Fig. 4B, C). 第 2 病日には右上下肢運動可能, 発語可能となった. また同日の TTE では僧帽弁後尖に長径 9 mm の疣贅を一つのみ認めた (Fig. 4D). 前医での TTE 所見と合わせて, 僧帽弁前尖に付着していた NBTE の疣贅による脳塞栓症と考えられた. 術後からヘパリンによる抗凝固療法を行い, 化学療法継続目的に第 14 病日, 前医転院となった.

考 察

本症例は, 回収した血栓の病理所見から IE や NBTE が脳梗塞の原因であったことが示唆された 2 例である.

IE の疣贅は血栓内に菌塊を認めるのに対して, NBTE の疣贅は細菌を含まず, 血小板とフィブリンを主体とする¹⁾⁶⁾. NBTE は剖検例の 1~9% に認められ, そのうち約半数は腺癌などの, 特に進行期の悪性腫瘍に合併する^{6)~10)}. ほかにも自己免疫疾患, 過凝固状態などにも合併し, NBTE の 20~70% 程度で DIC を合併する^{7)~10)}.

IE の疣贅による脳梗塞は今回の症例 1 のように単一病変となるものから多発点状病変を呈するものまで多彩な像を呈す

るとされている一方, NBTE の疣贅による脳梗塞は多発性で複数の血管支配領域にわたるとされてきた¹¹⁾¹²⁾. この理由については, 凝固能亢進により形成された微小血栓が組織因子の豊富な脳に到達して塞栓を生じるといった既報で想定されている機序も関与していると思われる¹⁰⁾. 一方で近年, 今回の症例 2 のように主幹動脈レベルの単一血管の閉塞に対する血管内治療において NBTE の疣贅が回収された症例も集積されつつある (Table 1). したがって NBTE に起因する脳梗塞についても, 疣贅の大きさや碎けやすさ, 発生機序に応じて多様な梗塞像が生じうるとされる. NBTE の疣贅は剖検例では数%程度にみられるものの, 小さいものが多いために検出率が低く生前に見つかるものは少ないこと, 多様な脳梗塞像を生じ得ることを鑑みると, 担瘤状態など凝固異常を伴う患者に発症した脳梗塞に対する NBTE の関与は従来想定されてきたよりも大きいと予想される.

IE による脳梗塞に対する recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) は有効であったとの報告も散見され, その機序としては疣贅内に存在するフィブリンを分解することで疣贅を溶解することが想定されているが¹³⁾, 一方で細菌感染に伴う感染性脳動脈瘤や血管炎などが原因と思われる頭蓋内出血の発症率の上昇が報告されているため¹⁴⁾, 現在わが国では少なくとも確定診断例に対しては禁忌とされている. ただし実臨床では緊急時における感染性心内膜炎の確定診断は困難なこともあると予想されるため rt-PA を選択した際には慎

Table 1 Case 2 and previously reported cases of successful endovascular thrombectomy of NBTE.

age, sex	59, female (case 2)	67, male ¹⁾	84, female ¹⁾	66, male ²⁾	86, female ³⁾	75, female ⁴⁾	55, female ⁵⁾
underlying diseases	intrahepatic cholangiocarcinoma with lymph node metastasis	lung cancer Stage IV	pancreatic body cancer Stage IV	lung cancer with metastasis	pancreatic cancer with liver metastasis	ovarian cancer Stage IV	ovarian cancer Stage IV
occluded vessels	left MCA	BA	left MCA	Episode 1: right MCA Episode 2: left MCA	left MCA	left MCA	left MCA
rt-PA	contraindicated due to unknown time of onset	contraindicated due to the low platelet count	contraindicated due to stroke within 1 month	contraindicated due to low platelet count	contraindicated due to stroke within 1 month	performed but inefficient	contraindicated due to unknown time of onset
devices	stent retriever and aspiration device	stent retriever	stent retriever	aspiration device	aspiration device and stent retriever	stent retriever and aspiration device	stent retriever

NBTE; nonbacterial thrombotic endocarditis, BA: basilar artery, MCA: middle cerebral artery, rt-PA: recombinant tissue plasminogen activator.

重なる観察が必要である。実際、今回の症例 1 においては rt-PA に続く血栓回収術施行後の CT で多発脳出血を認めた。カテーテル操作を行った左中大脳動脈 middle trunk とは関連のない、左前頭葉や小脳を中心に多発して出血を認めたことから、血栓回収術に伴うカテーテル操作ではなく全身投与された rt-PA による影響が強く考えられた。

NBTE による脳梗塞に対する rt-PA の効果は現時点では明らかになっていないが、血小板の間に介在するフィブリンを分解して血栓を溶解する可能性は考えられる。ただし、最近の血栓回収術で得られた血栓の病理所見の研究から、血栓には赤血球が薄いフィブリン層により絡められてできている赤血球が豊富な領域と、血小板が密なフィブリンや von willebrand factor, DNA などにより接着している血小板主体の領域が混在しているが、後者の領域が主体の血栓は rt-PA の効果が乏しく、さらに血栓の硬さのために血栓回収術に対しても抵抗性があるとする報告もあり¹⁵⁾、NBTE はほぼ純粋な白色血栓であるため治療抵抗性が高いと思われる。NBTE が想定された脳梗塞に対する血管内治療で白色血栓が回収されたとする報告は本邦のみからされており、その 6 例すべてが進行癌を基礎疾患としている (Table 1)。悪性腫瘍に伴う NBTE の治療については 1977 年の報告でヘパリンの有効性およびヘパリンに対するワーファリンの劣性が示されており¹⁶⁾、その後もトルソー症候群の一疾患群として抗凝固薬が選択されてきたと思われるものの、近年の血栓回収からその血栓が赤色血栓ではなく血小板主体の白色血栓であることが明らかになりつつあるというのは興味深いと思われる。進行癌に合併する NBTE による脳梗塞の症例では再発脳梗塞や血小板減少を伴うなど rt-PA 適応外の症例も多いと予想されるため、その場合は速やかな血管内治療の施行が検討されるべきである。

※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) 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.
- 2) 井上悟志, 藤田敦史, 溝脇 卓ら. Trousseau 症候群に伴い繰り返して生じた両側中大脳動脈閉塞症に対して血栓回収療法が有用であった 1 例. *脳神経外科* 2016;44:501-506.
- 3) 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.
- 4) Kuroda N, Hiramatsu H, Mori M, et al. Mechanical thrombectomy for trousseau syndrome in a terminally ill cancer patient. *J Pain Symptom Manage* 2019;57:688-694.
- 5) Sakuta K, Mukai T, Fujii A, et al. Endovascular therapy for concurrent cardio-cerebral infarction in a patient with trousseau syndrome. *Front Neurol* 2019;10:965.
- 6) Kuramoto K, Matsushita S, Yamanouchi H, et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis as a cause of cerebral and myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1984;48:1000-1006.
- 7) Bussani R, DE-Giorgio F, Pesel G, et al. Overview and comparison of infectious endocarditis and non-infectious endocarditis: a review of 814 autopsic cases. *In Vivo* 2019;33:1565-1572.
- 8) Deppisch LM, Fayemi AO. Non-bacterial thrombotic endocarditis: clinicopathologic correlations. *Am Heart J* 1976;92:723-729.
- 9) Bedikian A, Valdivieso M, Luna M, et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis in cancer patients: comparison of

- characteristics of patients with and without concomitant disseminated intravascular coagulation. *Med Pediatr Oncol* 1978;4:149-157.
- 10) 野川 茂. がんと脳梗塞—トルソー症候群の臨床. 血栓止血誌 2016;27:18-28.
- 11) Chen W, He Y, Su Y. Multifocal cerebral infarction as the first manifestation of occult malignancy: case series of trousseau's syndrome and literature review. *Brain Circ* 2018;4:65-72.
- 12) Singhal AB, Topcuoglu MA, Buonanno FS, et al. Acute ischemic stroke patterns in infective and nonbacterial thrombotic endocarditis: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Stroke* 2002;33:1267-1273.
- 13) Ong E, Mechtouff L, Bernard E, et al. Thrombolysis for stroke caused by infective endocarditis: an illustrative case and review of the literature. *J Neurol* 2013;260:1339-1342.
- 14) Asaithambi G, Adil MM, Qureshi AI. Thrombolysis for ischemic stroke associated with infective endocarditis results from the nationwide inpatient sample. *Stroke* 2013;44:2917-2919.
- 15) Staessens S, Denorme F, Francois O, et al. Structural analysis of ischemic stroke thrombi: histological indications for therapy resistance. *Haematologica* 2020;105:498-507.
- 16) Sack GH, Levin J, Bell WR, et al. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine* 1977;56:1-37.

Abstract

The pathology of the thrombi obtained by endovascular thrombectomy were useful for diagnosis of two cases of cardiogenic cerebral embolism due to infective endocarditis and nonbacterial thrombotic endocarditis

Takakazu Yuki, M.D.¹⁾, Rin Shimoizato, M.D.¹⁾ and Akira Iijima, M.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neuroendovascular Treatment, JCHO Tokyo Shinjuku Medical Center

Patient 1 was a 55-year-old male with cerebral infarction due to obstruction of the left middle cerebral artery during treatment for bacteremia, along with a verruca of infectious endocarditis harvested from endovascular thrombectomy. Patient 2 was a 59-year-old female suffering from cerebral infarction at the terminal branch during intrahepatic cholangiocarcinoma chemotherapy who thereafter developed cerebral infarction again due to obstruction of the left middle cerebral artery, along with a verruca of nonbacterial thrombotic endocarditis (NBTE) harvested from endovascular thrombectomy. In tumor-bearing patients, while NBTE may be more closely related to the development of cerebral infarctions than previously assumed, we also need pay attention to the onset of infectious endocarditis. We need further studies on the effectiveness and safety of thrombolysis therapy and endovascular thrombectomy for cerebral infarctions due to endocarditis in both patients. The harvested emboli may provide clues to the differentiation thereof.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2020;60:846-851)

Key words: infective endocarditis, nonbacterial thrombotic endocarditis, cardiogenic cerebral embolism, endovascular thrombectomy