CT アンギオグラフィーで上行大動脈血栓を早期診断し得た ESUS の 1 例

水田 亮佑¹⁾ 吉田 賢作¹⁾

要旨：上行大動脈血栓は、稀であるが embolic strokes of undetermined source (ESUS) の原因となり、迅速な診断、治療が必要である。今回、我々は、右小脳梗塞で発症し、CT アンギオグラフィー (CTA) により早期診断し得た上行大動脈血栓の 1 例を経験したので報告する。直腸癌の術後化学療法中の 61 歳の男性が、突然の後頭部痛、めまいで来院した。頭部 MRI 検査で右小脳梗塞を認め、CTA で上行大動脈に 20 mm の壁在病変を認めた。上行大動脈原性の脳塞栓症と診断し、上行大動脈置換術を施行した。病理検査では、新鮮混合血栓で血栓付着部に動脈硬化性変化を認めた。上行大動脈血栓は ESUS の原因となり、CTA が早期診断に有用である。ESUS の症例では、早期に CTA での大動脈弓部の精査を検討する必要がある。

Key words: aorta thrombus, embolic strokes of undetermined source (ESUS), chemotherapy, aortic arch atheroma, cancer

はじめに

Embolic strokes of undetermined source (ESUS) は脳梗塞全体のおよそ 15~20% を占める^{1,2)}。ESUS の塞栓源には、塞栓源としての関与が明らかな心疾患、潜在性の発作性心房細動、悪性腫瘍に伴う塞栓症、動脈原性塞栓症、奇異性脳塞栓症などがあるが、大動脈血栓症は稀である。大動脈弓部病変の評価のために経食道心エコーや CT アンギオグラフィー (CTA) が推奨されているが、必須とはされていない。今回、大動脈血栓の早期診断に CTA が有用であった ESUS の 1 例を経験した。

症 例

患者：61 歳，男性

主訴：後頭部痛，めまい

既往歴：直腸癌，転移性肝癌，高血圧，甲状腺腺腫で右葉切除術後

生活歴：喫煙歴 なし，飲酒歴 ビール 350 ml/日

家族歴：特記事項なし

現病歴：1 年半前に前医で直腸癌 stage2 に対して腹腔

鏡下骨盤内臓全摘術を施行し，3 カ月前に肝転移にて肝部分切除，胆嚢摘出術を施行した。1 カ月前から術後化学療法として CapeOx 療法 (capecitabine + oxaliplatin) を開始し，5 日前から CapeOx 療法 2 コース目を開始した。入院 2 日前の夜に突然の後頭部痛，めまいが出現した。入院当日に前医を受診し頭部 CT で右小脳梗塞があり，同日当院に紹介受診となった。画像上，腫瘍病変は完全寛解であった。

入院時現症：身長 164.0 cm，体重 52.4 kg，血圧 156/96 mmHg，脈拍 76 回/分・整，体温 36.3℃

身体所見：四肢末梢に蒼白，網状紫斑，疼痛，運動麻痺，知覚鈍麻なし。両橈骨動脈，足背動脈の触知は良好であった。

神経学的所見：National Institutes of Health Stroke Scale は 0 点。右注視時に水平方向性眼振あり，体幹失調や Horner 徴候，その他の脳神経症状は認めなかった。

検査所見：WBC 7600/μl (Neut 75.6%，Lymph 14.8%，Mono 8.4%，Eos 1.2%，Baso 0.0%)，Hb 11.6 g/dl，Plt 18.4 ×10⁴/μl，PT-INR 1.05，APTT 23.3 sec，D-dimer 4.9 μg/ml，Fib 391 mg/dl，AT-III 105%，プロテイン C 抗原 25%，プロテイン C 活性 35%，プロテイン S 抗原 51%，プロテイン S 活性 53%，CEA 1.8 ng/ml，CA 19-9 21.6 U/ml，BNP 8.1 pg/ml，BUN 17.6 mg/dl，Cr 0.83 mg/dl，AST 48 U/ml，ALT 30 U/ml，中性脂肪 128 mg/dl，総コレス

¹⁾東京都立広尾病院脳神経外科
(2018 年 12 月 27 日受付，2019 年 1 月 20 日受理)
doi: 10.3995/jstroke.10698

テロール 130 mg/dl, 血糖 103 mg/dl, CRP 0.85 mg/dl, 抗核抗体 40 倍未満, ループスアンチコアグラント (dRVVT) 0.8, ループスアンチコアグラント (中和法) 5.3 sec. 12 誘導心電図は洞調律であった.

画像所見: 頭部 MRI 拡散強調画像で右小脳半球の後下小脳動脈領域に局限した急性期脳梗塞を認めた (Fig. 1A). 頭頸部 MRA では主幹脳動脈に有意狭窄, 閉塞はなかった (Fig. 1B). 経胸壁心エコーでは明らかな心内血栓や弁膜症, 腫瘍性病変を認めなかった. CTA で上行大動脈に 20 mm の壁在病変を認めた (Fig. 2).

入院後経過: 上行大動脈壁在病変による脳塞栓症と診断し, 同日に上行大動脈置換術を施行した. 肉眼的には内膜に付着する 15×25 mm の赤色の血栓であった. 病理学的には血小板主体の新鮮混合血栓であり, 血栓付着部の内膜に 1.2 mm の肥厚と粥種, 膠原繊維増生および好

中球の浸潤を認めた (Fig. 3). 術後は合併症なく経過し, 手術 9 日後に再発予防のためにバイアスピリンとエドキサバンの内服を開始した. 入院 24 日目に退院し, modified Rankin Scale は 2 であった.

考 察

大動脈血栓は稀である. 発症頻度についての研究は少ないが, Machleder ら³⁾ は 10,671 の剖検例中 48 症例 (0.45%) の瘤のない大動脈に血栓を認めたと報告し, Laperche ら⁴⁾ は, 動脈塞栓症を来した 27,855 症例に経食道心エコーを施行し, 23 症例 (0.08%) で大動脈血栓を認めたと報告した. Reber ら⁵⁾ は, 動脈塞栓症を来した 89 症例中 8 症例 (9%) で大動脈壁在血栓を認めたと報告した. 近年, CTA や経食道心エコーなど画像診断の進歩により, 大動脈血栓の発見頻度は増加している.

血栓形成のメカニズムは, ①凝固線溶異常, ②血管内皮細胞の障害, ③血液のうっ滞や乱流の Virchow の 3 徴で説明される. 本症例は, 動脈瘤などの血液のうっ滞や乱流を来す要因はなく, 凝固線溶異常および血管内皮細

Fig. 1 頭部 MRI 画像

A: 拡散強調画像にて右小脳半球後下小脳動脈領域に局限した急性期脳梗塞あり.

B: MRA では主幹動脈に狭窄, 閉塞はない.

Fig. 2 大動脈 CT アンギオグラフィー

大動脈造影 CT にて上行大動脈腹側に 20 mm の壁在病変あり.

Fig. 3 病理学的所見

A : 肉眼所見で、大動脈壁に 27×15×17 mm の褐色～白色ややまだら状の血栓が付着している。

B : 組織学的所見で、血栓付着部の内膜に繊維斑および初期の粥腫変化があり、血栓付着部辺縁の内膜に好中球主体の炎症細胞浸潤がある (HE: Hematoxylin-Eosin 染色, 弱拡大, 強拡大)。

A | B

胞の障害の関与が考えられる。大動脈血栓を来す凝固線溶異常としては、外傷、医源性、悪性腫瘍、化学療法、菌血症、抗リン脂質抗体症候群、ホルモン補充療法、ステロイド、血小板増多症、アンチトロンビン欠損症、多血症、プロテイン C 欠損症、プロテイン S 欠損症、高ホモシスチン血症、第 V 因子ライデン変異などが挙げられており⁵⁻¹⁰⁾、大動脈血栓 200 症例のシステマティックレビュー¹¹⁾では、49 例 (25%) で凝固線溶異常があったと報告されている。複数の凝固線溶異常と関連した大動脈血栓の報告もあり^{4, 8, 11)}、本症例では、プロテイン C・S 欠損症および悪性腫瘍、抗癌剤の 3 つの凝固線溶異常を認めた。悪性腫瘍患者の動脈血栓塞栓症のリスクは 2.2 倍とされ¹²⁾、化学療法と血栓症の関与も示唆されている。特に、白金製剤をベースとした化学療法中の大動脈血栓は複数報告されている。多くは cisplatin^{10, 13, 14)}で、oxaliplatin^{10, 14)}による大動脈血栓の症例報告は少ない。白金製剤ベースの化学療法では、oxaliplatin は cisplatin と比較して、血栓塞栓症のリスクが半分で

あったと報告されている¹⁴⁾。cisplatin は血小板機能および von Willebrand 因子の活性化作用を持ち、血管内皮障害を引き起こすことで血栓形成を助長する¹⁵⁾。大動脈の動脈硬化性病変はアテローム血栓を引き起こす。大動脈血栓症の病理学的検討で、Laperche ら⁴⁾は大動脈血栓の手術 10 症例全てで、Pagni ら⁶⁾は手術 2 症例の全てで血栓付着部に動脈硬化性変化を認めたと報告しており、動脈硬化と関連して血栓が形成された例があるが^{5, 16)}、一方で血栓付着部に動脈硬化性変化等の病理学的異常を認めなかった症例も報告されている^{8, 9)}。本症例では、摘出病変は血小板主体の新鮮混合血栓であり、急速に形成された血栓であると考えられた。血栓付着部には動脈硬化性変化および好中球主体の炎症反応を認めており、プロテイン C・S 欠損症をベースとして、悪性腫瘍および抗癌剤が初期の動脈硬化性病変に好中球主体の炎症および凝固機能亢進を引き起こし、血栓形成に至ったと推測される。

大動脈血栓は、心筋梗塞、脑梗塞、腎梗塞、腹腔動脈

閉塞や末梢動脈塞栓の発症を契機に発見されることが多い^{5-9, 16, 17)}。特に上行大動脈血栓は、心筋梗塞⁷⁾や脳梗塞^{6, 8, 16)}のリスクが高く、死亡例^{6, 17)}も散見されることがから、早期診断、早期治療が重要である。診断には経食道心エコーと CTA が有用であるとされる。経食道心エコーで発見される例は多数あるが、Yagyu ら⁸⁾が報告した上行大動脈血栓の 2 症例では、共に経食道心エコーで血栓を描出できず、CTA で診断に至っている。また、上行大動脈は、経食道心エコーで気管の影となるため血栓を見逃す可能性があり、全症例で CTA を施行すべきとの報告もある⁶⁾。経食道心エコーは、血栓可動性が観察できる利点がある一方で、前処置が必要であり、施設によっては実施できない、描出範囲の限界などの欠点がある。CTA は、放射線被曝や造影剤のリスクはあるが、多くの施設で即座に実施可能であり、本症例においては上行大動脈血栓の早期診断に有用であった。

原因不明の脳梗塞について、2014 年に Hart が ESUS という概念を提唱した¹⁾。ESUS の主な塞栓源としては、低リスクの心内塞栓源、潜在性発作性心房細動、潜在性悪性腫瘍、動脈原性塞栓、奇異性塞栓症などが想定されているが、診断のためにルーチンで必須な検査は、頭部 CT または MRI による脳梗塞巣の評価、12 誘導心電図、経胸壁心エコー、自動リズム検出を伴う 24 時間以上の心臓モニターでの心疾患の評価、頭蓋内外の責任血管の画像評価と定義されており、CTA や経食道心エコーによる大動脈弓の評価は現時点では必須とされていない。本症例は ESUS の診断基準を満たすが、ESUS の必須検査では大動脈弓の評価は必要とされていないため、塞栓源を特定し得なかったと考えられる。通常、ESUS において大動脈原性塞栓を塞栓源として疑う場合、大動脈弓プラークの評価を行う。上野ら^{18, 19)}は、胸部レントゲン上の大動脈弓部石灰化、年齢、頭部 MRI 上の多発脳梗塞の 3 つの大動脈プラークに関連する因子をスコア化し (CAM スコア)、合計 3 点以上であれば大動脈弓部プラークの可能性が高いとした。しかし、本症例では CAM スコアは 0 点であり、その他の動脈硬化のリスク因子も高血圧のみであり、大動脈プラークのリスクが低い症例でも大動脈血栓を起こす場合があると示唆される。ESUS の中には、潜在性発作性心房細動だけでなく、脳梗塞、心筋梗塞など、生命を脅かす塞栓症のリスクが高い上行大動脈血栓が存在する。大動脈血栓は、高度の大動脈プラークがなくとも微小な動脈硬化性変化や凝固線溶異常に関連して発生し得るため、大動脈の検査が必要である。

大動脈血栓の治療は、抗凝固療法や抗血小板療法の薬

物治療と、血栓摘出術や血管置換術の手療法の 2 種類に分けられるが、現時点で確立された治療法はない。薬物治療にて血栓消失した症例^{6, 8)}もある一方、薬物治療中の塞栓症再発例や死亡例も散見され^{6, 16)}、早期の手術を推奨している報告が多数ある^{6, 7, 9)}。大動脈血栓のシステマティックレビュー¹¹⁾では、塞栓症の再発は薬物療法群より手術療法群で有意に少なく (5.7 % vs 26.4 %, $P < 0.001$)、薬物療法群の 25 % で再発や血栓の残存のために二次的手術療法を必要とした。Pagni ら⁶⁾は、1 cm 以上の可動性血栓では早期手術を推奨し、重症例、高度の合併症、高齢や 1 cm 以下の血栓などの場合は抗凝固療法と抗血小板療法を継続するように推奨している。また、術後の抗血栓療法については、抗血小板薬と抗凝固薬の併用を 1 年間継続することを推奨し、特に先天性血栓素因や家族歴、動脈および静脈塞栓症の既往のある患者に対しては抗血栓療法を生涯継続することを推奨している。本症例では、血栓は 20 mm と大きく ADL も良好であったため、入院当日に上行大動脈置換術を施行した。術後は抗血小板薬と抗凝固薬を併用し、再発なく経過しており、今後も継続する方針である。

結 語

上行大動脈血栓により小脳梗塞を来した ESUS の症例を経験した。ESUS の中には、稀であるが脳梗塞、心筋梗塞など生命を脅かす塞栓症のリスクが高い上行大動脈血栓が存在するため、早期に CTA での大動脈弓の精査を検討する必要がある。

著者は日本脳卒中学会への COI 自己申告を完了しており、本論文の発表に関して、開示すべき COI はない。

参考文献

- 1) Hart RG, Diener HC, Coutts SB, et al: Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 13: 429–438, 2014
- 2) Perera KS, Vanassche T, Bosch J, et al: Embolic strokes of undetermined source: Prevalence and patient features in the ESUS Global Registry. *Int J Stroke* 11: 526–533, 2016
- 3) Machleder HI, Takiff H, Lois JF, et al: Aortic mural thrombus: an occult source of arterial thromboembolism. *J Vasc Surg* 4: 473–478, 1986
- 4) Laperche T, Laurian C, Roudaut R, et al: Mobile thromboses of the aortic arch without aortic debris. A transesophageal echocardiographic finding associated with unexplained arterial embolism. *The Filiale Echocardiographie de la Société Française de Cardiologie. Circulation* 96: 288–294, 1997
- 5) Reber PU, Patel AG, Stauffer E, et al: Mural aortic thrombi: An important cause of peripheral embolization. *J Vasc Surg* 30: 1084–1089, 1999

- 6) Pagni S, Trivedi J, Ganzel BL, et al: Thoracic aortic mobile thrombus: is there a role for early surgical intervention? *Ann Thorac Surg* 91: 1875–1881, 2011
- 7) 瀬田博允, 盆子原幸宏, 東館雅文: 急性心筋梗塞発症を契機に発見された上行大動脈内可動性巨大血栓の 1 例. *日血管外会誌* 22: 829–832, 2013
- 8) Yagyu T, Naito M, Kumada M, et al: Aortic mural thrombus in the non-atherosclerotic aorta of patients with multiple hypercoagulable factors. *Intern Med* 58: 381–385, 2019
- 9) Calderon P, Heredero A, Pastor A, et al: Successful removal of a floating thrombus in ascending aorta. *Ann Thorac Surg* 91: e67–69, 2011
- 10) Fernandes DD, Louzada ML, Souza CA, et al: Acute aortic thrombosis in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Curr Oncol* 18: e97–e100, 2011
- 11) Fayad ZY, Semaan E, Fahoum B, et al: Aortic mural thrombus in the normal or minimally atherosclerotic aorta. *Ann Vasc Surg* 27: 282–290, 2013
- 12) Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al: Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. *J Am Coll Cardiol* 70: 926–938, 2017
- 13) Moore RA, Adel N, Riedel E, et al: High incidence of thromboembolic events in patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a large retrospective analysis. *J Clin Oncol* 29: 3466–3473, 2011
- 14) Starling N, Rao S, Cunningham D, et al: Thromboembolism in patients with advanced gastroesophageal cancer treated with anthracycline, platinum, and fluoropyrimidine combination chemotherapy: a report from the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. *J Clin Oncol* 27: 3786–3793, 2009
- 15) Licciardello JT, Moake JL, Rudy CK, et al: Elevated plasma von Willebrand factor levels and arterial occlusive complications associated with cisplatin-based chemotherapy. *Oncology* 42: 296–300, 1985
- 16) 中島昌典, 岡野晴子, 傳法倫久ら: 大動脈原性脳塞栓症を発症し, 上行大動脈置換術を施行した 80 歳男性例. *脳卒中* 39: 129–134, 2017
- 17) Hechtman JF, Lento PA, Scordi-bello I: Ischemic bowel due to embolization from an isolated mobile thrombus of the ascending aorta: a case report and review of the literature. *J Thromb Thrombolysis* 32: 238–241, 2011
- 18) Shimada Y, Ueno Y, Tanaka Y, et al: Aging, aortic arch calcification, and multiple brain infarcts are associated with aortogenic brain embolism. *Cerebrovasc Dis* 35: 282–290, 2013
- 19) 上野祐司, ト部貴夫, 田中亮太ら: Embolic stroke of undetermined source の予後と経食道心エコーで検出された塞栓源疾患の関連性. *脳卒中* 40: 100–104, 2018

Abstract

A cryptic ascending aortic thrombus early diagnosed with CT angiography: A case of embolic strokes of undetermined source

Ryosuke Mizuta, M.D.¹⁾ and Kensaku Yoshida, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurosurgery, Tokyo Metropolitan Hiroo Hospital

However ascending aortic thrombus is rare, has a potential of embolic strokes of undetermined source (ESUS). Prompt diagnosis and definitive treatment are imperative to decrease morbidity and mortality. We report a case of ascending aortic thrombus early diagnosed with computed tomography angiography (CTA). A 61-year-old man on post-operative chemotherapy for rectal cancer presented with sudden headache and vertigo. Magnetic resonance imaging depicted right cerebellar infarction, and CTA depicted a 20-mm mass at the ascending aorta. Emergency ascending aorta replacement was performed. Histological analysis demonstrated a fresh, mixed thrombus and early atherosclerotic changes at the aortic wall. CTA is useful in the early diagnosis of ascending aortic thrombus. Imaging of the aortic arch through CTA should be considered in ESUS patients.

Key words: aorta thrombus, embolic strokes of undetermined source (ESUS), chemotherapy, aortic arch atheroma, cancer

(Jpn J Stroke 42: 24–28, 2020)