◆ 症例報告 ◆

奇異性脳塞栓症を契機に診断した肺動脈性肺高血圧症の1例

蒲生 直希¹⁾ 外山祐一郎¹⁾ 松本 倫明²⁾ 本間 敏美³⁾
 船越 匠¹⁾ 種本 真将¹⁾ 松下 隆司¹⁾

要旨：症例は34歳女性。子宮内膜症に対してノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合錠を内服していた。起立直後に回転性めまいと嘔吐が出現し、当院へ救急搬送された。神経学的には左方視時の注視方向性眼振のみを認めた。頭部MRIでは左側頭葉、左小脳半球に散在する急性期脳梗塞を認め、頭頸部MRAでは主幹動脈に明らかな狭窄や閉塞は認めなかった。当科に入院し原因を検索したところ、経胸壁心エコーで肺高血圧症を疑う所見を、コントラスト経食道心エコーで卵円孔開存を介した右左シャントを認めた。深部静脈血栓は検出されなかった。当院循環器内科での精査により肺動脈性肺高血圧症と診断された。卵円孔開存症と肺動脈性肺高血圧症の合併により奇異性脳塞栓症を引き起こしたと考えられ、脳梗塞再発予防としてリバーロキサパンを開始した。卵円孔開存症を伴う奇異性脳塞栓症では、右左シャントの要因として肺高血圧症の合併も考慮する必要がある。

Key words: paradoxical embolism, embolic stroke of undetermined source, patent foramen ovale, pulmonary arterial hypertension, transesophageal echocardiography

はじめに

脳梗塞のうち発症機序が不明のものが約25%あると言われており、多くは塞栓性と考えられている。塞栓源不明の脳塞栓症の概念として、embolic stroke of undetermined source (ESUS)が提唱されており、その定義はラクナ梗塞ではなく、近位側に動脈狭窄や明確な塞栓源となる心疾患がないものとされる¹⁾。ESUSの中に奇異性脳塞栓症が含まれ、卵円孔開存症、心房中隔欠損症、頻度は少ないが心奇形や肺動静脈瘻による右左シャントはよく知られた奇異性脳塞栓症の原因である²⁾。今回、奇異性脳塞栓症の精査を契機に診断した肺動脈性肺高血圧症の1例を経験したため報告する。

症 例

患者：34歳、女性
 主訴：回転性めまい、嘔吐
 既往歴：子宮内膜症、月経前症候群
 家族歴：特記事項なし
 内服薬：ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合錠
 現病歴：X-5年3月より子宮内膜症に対してノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合錠を内服していた。X-1年秋頃より労作時の息切れを自覚していた。X年1月Y日(第1病日)午前10:00頃に椅子から立ち上がった直後から回転性めまいを自覚し嘔吐もしたため、当院へ救急搬送され、精査加療目的で当科に入院した。

入院時現症：身長153cm、体重65kg、意識清明。体温35.6℃、血圧は112/73mmHg、脈拍は77/分・整、SpO₂ 93%(室内気)。心音ではII_pの亢進を認めた。心雑音を聴取しなかった。下腿浮腫は認めなかった。頸動脈雑音を聴取しなかった。神経学的には、左方視時の注視方向性眼振を認めた。構音障害は認めなかった。顔面および四肢の筋力低下や感覚障害、四肢の運動失調、高次

¹⁾王子総合病院脳神経内科

²⁾王子総合病院循環器内科

³⁾王子総合病院脳神経外科

責任著者：〒053-8506 北海道苫小牧市若草町3-4-8

王子総合病院脳神経内科 蒲生直希

E-mail: n.gamoh@sapmed.ac.jp

(2020年7月7日受付、2020年7月29日受理)

doi: 10.3995/jstroke.10839

Fig. 1 12誘導心電図, 胸部X線

A : 12誘導心電図. P波の増高, 胸部誘導で陰性T波を認める.

B : 胸部X線. 肺動脈本幹部の拡大を認める.

脳機能障害は認めなかった. 四肢の腱反射は正常で, 病的反射は陰性だった. 回転性めまいのために起立や歩行は困難だった. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)は0点だった.

検査所見: 血液検査では, AST 32 IU/l, ALT 36 IU/lと軽度の肝障害を認めた. 凝固・線溶系はPT-INR 0.90, APTT 24.8秒, D-ダイマーは0.6 µg/mlと正常であった. NT-ProBNPが2935 pg/mlと高値だった. 炎症反応は正常範囲内であり, 各種膠原病関連自己抗体および血管炎関連抗体は陰性だった. HIV抗体は陰性だった. プロテインCおよびSは正常範囲内だった. 動脈血ガス分析では, pH 7.43, pO₂ 67 mmHg, pCO₂ 27.0 mmHg, HCO₃

20.3 mmol/l, SaO₂ 92.3%と軽度の低酸素血症を認めた. 呼吸機能検査は正常だった. 12誘導心電図検査では, P波増高, V₁からV₄誘導で陰性T波を認めた(Fig. 1A). ホルター心電図検査では, 心房細動を含む塞栓源となる不整脈を認めなかった. 胸部X線では心胸郭比49%と正常範囲内で, 肺動脈本幹部の拡大を認めた(Fig. 1B). 胸部CTでは肺野に異常陰影を認めなかった. 頭部MRIでは左側頭葉, 左小脳半球に拡散強調像で高信号域を認めた. 頭頸部MRAでは主幹動脈に狭窄・閉塞は認めなかった(Fig. 2). 頸動脈エコー検査ではプラークや血流の異常を認めなかった. 経胸壁心エコー検査では, 右房, 右室の拡大とそれに伴う心房中隔, 心室中隔の左方への圧排, 重度の三尖弁閉鎖不全症を認めた(Fig. 3). 経食道心エコー検査では, 長さ9.8 mm, 幅2.6 mmの卵円孔開存を認め, 生理食塩水9 mlと空気1 mlを用手攪拌し施行したコントラストエコーではValsalva負荷をかけなくてもgrade 3のマイクロバブル(20個以上)が確認され, 著明な右左シャントを認めた(Fig. 4). 心房中隔瘤は認めなかった. 下肢静脈エコー検査では深部静脈血栓を認めなかった. 肺高血圧症精査目的に施行した右心カテーテル検査では, 安静時肺動脈平均圧の上昇(56 mmHg), 肺血管抵抗の上昇(1710 dyne · sec · cm⁻⁵)を認め, 肺動脈楔入圧は正常(10.3 mmHg)だった. 肺血流シンチグラムは正常だった.

入院後経過: 急性期脳梗塞に対して, 入院時よりヘパリンナトリウム1万単位/日の持続静注, エダラボン60 mg/日の点滴静注を行った. また, ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合錠による凝固能亢進の可能性を考え, 入院後より中止した. 脳梗塞の発症機

Fig. 2 頭部MRI, 頭頸部MRA

A, B : 拡散強調像

C, D : ADC map

E, F : MRA

左側頭葉, 左小脳に脳梗塞を認める.
主幹動脈に異常を認めない.

Fig. 3 経胸壁心エコー

A, B: 右心系が拡大し、中隔が圧排されている。

C: 三尖弁逆流ピーク血流速、圧較差の上昇を認める。

Fig. 4 経食道心エコー検査

A: 卵円孔開存を認める。

B: マイクロバブルによるコントラスト法で右左シャントを認める。

序に関しては、左側頭葉、左小脳半球に散在性の病巣を認めており、塞栓性と考えた。34歳と若年での発症であるため、奇異性脳塞栓症を考慮して精査を行った。深部静脈血栓症は捉えられなかったものの、女性ホルモン剤を内服中であったこと、起立直後の発症であったこと、肺高血圧症と卵円孔開存症による著明な右左シャントが存在していたことより奇異性脳塞栓症と診断し、2次予防薬としてリバーロキサパン 15 mg/日を開始した。脳梗塞による症状が軽快したため、肺高血圧症の精査加療目的で第11病日に当院循環器内科へ転科した。右心カテーテル検査で肺動脈圧の上昇を認め、肺動脈楔入圧は正常であったこと、肺血流シンチグラムで血流欠損像がなく慢性血栓塞栓性肺高血圧症は否定的であること、左心性心疾患や肺疾患等の2次性肺高血圧症を来す疾患は除外可能なことから、肺動脈性肺高血圧症と診断した。臨床病型は、家族歴がないこと、肺高血圧症を来すような薬物内服歴がないこと、結合組織病やHIV感染症、門脈圧亢進症、先天性心疾患など各種疾患に伴う肺高血圧症は否定的であることから、特発性肺動脈性肺高血圧症と考えられた。肺動脈性肺高血圧症に対して、スピロラクソンおよびタダラフィルによる治療が開始され、右心負荷は軽減した。肺高血圧症による症状も軽快したため、第34病日に自宅へ退院した。

なお、本論文の投稿に際して、患者本人の同意を得られている。

考 察

今回、卵円孔開存症と肺動脈性肺高血圧症の合併により奇異性脳塞栓症を呈した1例を経験した。一般に、卵円孔開存症、心房中隔欠損症、肺動静脈瘻等を介して深部静脈血栓が右心系から左心系へ流入し発症する脳梗塞は奇異性脳塞栓症と呼称される³⁾。

一般剖検の集計によれば、卵円孔開存の有病率は26%と報告されている⁴⁾。卵円孔開存があっても、静脈内血栓が形成され、かつ右左シャントが生じなければ奇異性脳塞栓症は生じ得ないことから、卵円孔開存が検出された脳梗塞の全てが奇異性脳塞栓症というわけではない。奇異性脳塞栓症は脳塞栓症を示唆する神経放射線学的特徴、深部静脈血栓症や他の塞栓源の有無、および腹圧のかかる動作との関連性を考慮に入れて診断すべきとされている⁵⁾。奇異性脳塞栓症は確立された診断基準がないのが現状であるが、卵円孔開存症の関与があり得る潜因性脳梗塞の診断基準は、①卵円孔開存を有し、塞栓性機序が考えられる、②単一穿通枝領域脳梗塞でないことのMRIでの同定、③梗塞巣に関連する頸部動脈または脳動脈の閉塞ないし50%以上の狭窄が存在しない、

④高リスク塞栓源心疾患が存在しない、⑤大動脈原性脳塞栓症の確診例ではない、⑥脳梗塞を起こしうる特殊な原因(血管炎、動脈解離、可逆性脳血管攣縮症候群、薬剤不正使用、血栓性素因、悪性腫瘍など)が存在しない、の6項目が提唱されている⁶⁾。本症例は診断基準も考慮し、卵円孔開存症の関与がある奇異性脳塞栓症として矛盾しないと考えた。

塞栓源としての下肢静脈血栓症の診断では、超音波検査、造影CT、MRV、下肢静脈造影などが用いられるが、現在の第1選択は非侵襲的な超音波検査であり⁷⁾、本症例でも施行したが検出はされなかった。若年者脳卒中診療の現状に関する共同調査研究(Strategies against Stroke Study for Young Adult in Japan: SASSY-JAPAN)において、右左シャント陽性が確認された急性虚血性脳血管障害206例のうち、いずれかの画像所見により静脈系血栓が検出された頻度は27%とされる⁸⁾。また、連続63症例に対する奇異性脳塞栓症における下肢静脈エコーの報告では、静脈系血栓の検出率は41%とされる⁹⁾。いずれも検出率は低く、本例のように静脈系血栓が検出されなくても奇異性脳塞栓症は否定できない。

肺高血圧症と脳血管障害の関連についての検討はあまり報告がなされていないが、Shahらによるメタ解析では、肺高血圧症患者における脳血管障害の有病率は、肺高血圧症のない患者よりも高いとされる¹⁰⁾。肺高血圧症患者における卵円孔開存の併存率は14.9~25%に存在すると報告されており¹¹⁻¹³⁾、一般剖検における報告と大差ない。しかし、奇異性脳塞栓症を生じた肺高血圧症の報告は稀であり、検索し得た範囲内では、奇異性脳塞栓症と慢性血栓塞栓性肺高血圧症の合併例の報告が2例あった^{14, 15)}のみで、いずれも卵円孔開存症を合併していた。本症例と同様に、奇異性脳塞栓症を生じた肺動脈性肺高血圧症の症例報告は検索し得た範囲内ではなかった。

通常、卵円孔開存症があっても無症候性のことが多いとされるが、本症例においては、肺動脈性肺高血圧症により右左シャントが増強されることで奇異性脳塞栓症を起こしやすい状態であったと推察した。それに加えて、低用量経口避妊薬と同成分であるノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合錠を内服していたために血栓形成を起こしやすい背景もあった。経口避妊薬は、脳梗塞発症のリスクが2~5倍上昇するとされ¹⁶⁾、特に内服開始後1年が高頻度とされる¹⁷⁾が、本例は内服開始後約5年で脳梗塞を発症した。経口避妊薬はエストロゲンにより凝固因子が活性化し、抗凝固因子であるプロテインSとアンチトロンビンを減少させることで凝固能亢進に働く¹⁸⁾。下肢静脈エコーは抗凝固療法導入後に施

行したため、治療により残存血栓が消退した可能性もある。したがって、深部静脈血栓症は検出されなかったものの、現病歴、内服歴、卵円孔開存を介した右左シャントの存在から奇異性脳塞栓症と診断した。

卵円孔開存症を有するESUSに対するリバーロキサバンの有効性と安全性をアスピリンと比較したNAVIGATE ESUS試験のサブグループ解析において、虚血性脳卒中の再発率は、リバーロキサバン群で100人年当たり2.6件、アスピリン群で同4.8件、アスピリンに対するリバーロキサバンの大出血リスクは、ハザード比2.05(95% CI 0.51-8.18)とされ、卵円孔開存症を有するESUSに対してリバーロキサバンは有効かつ安全である可能性があり¹⁹⁾、本例では脳梗塞の2次予防目的にリバーロキサバンを導入した。また、2017年には、卵円孔開存を有する潜因性脳梗塞の再発予防における経皮的卵円孔開存閉鎖術の有効性と安全性が示されている⁷⁾。本例においては、卵円孔開存が脳梗塞発症にどの程度寄与するかを予測するRisk of Paradoxical Embolism(RoPE)スコアが8点と再発頻度は高くないため、まずは肺動脈性肺高血圧症の治療を先行する方針とした。肺高血圧症に対する治療介入後も、シャント量が多かったり、安静時に右左シャントを有したりしている場合は、経皮的卵円孔開存閉鎖術の施行を検討する方針である。

結 語

奇異性脳塞栓症の精査を契機に診断に至った肺動脈性肺高血圧症の1例を経験した。若年発症の脳塞栓症は奇異性脳塞栓症の可能性が比較的高いため、シャント性疾患の検索が重要である。また、奇異性脳塞栓症を疑った場合は、深部静脈血栓症の検索とともに呼吸苦の有無や呼吸器徴候の評価を迅速に行う必要がある。

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) Windecker S, Stortecky S, Meier B: Paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol* 64: 403-415, 2014
- 3) 井口保之: 潜因性脳梗塞へのアプローチ. *神経治療* 36: 298-302, 2019
- 4) Homma S, Sacco RL: Patent foramen ovale and stroke. *Circulation* 112: 1063-1072, 2005
- 5) Yasaka M, Otsubo R, Oe H, et al: Is stroke a paradoxical embolism in patients with patent foramen ovale? *Intern Med* 44: 434-438, 2005

- 6) 日本脳卒中学会, 日本循環器学会, 日本心血管インターベンション治療学会: 潜因性脳梗塞に対する経皮的卵円孔開存閉鎖術の手引き. 脳卒中 41: 417–441, 2019
- 7) 日本循環器学会, 日本医学放射線学会, 日本胸部外科学会ほか: 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン(2017年改訂版). 52–67, 2018
- 8) 峰松一夫, 矢坂正弘, 米原敏郎ら: 若年者脳卒中診療の現状に関する共同調査研究 若年者脳卒中共同調査グループ(SASSY-JAPAN). 脳卒中 26: 331–339, 2004
- 9) 永野恵子, 大坪亮一, 矢坂正弘ら: 卵円孔開存を有する脳塞栓症患者の再発に関する研究～超音波診断による深部静脈血栓との関連から～. 臨神経 44: 7–13, 2004
- 10) Shah TG, Sutaria JM, Vyas MV: The association between pulmonary hypertension and stroke: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 295: 21–24, 2019
- 11) He XG, Xie WM, Wan J, et al: [Detection of right-to-left shunt with transthoracic contrast echocardiography in patients with pulmonary hypertension]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 100: 1715–1719, 2020 (in Chinese)
- 12) Nootens MT, Berarducci LA, Kaufmann E, et al: The prevalence and significance of a patent foramen ovale in pulmonary hypertension. *Chest* 104: 1673–1675, 1993
- 13) Sharan L, Stackhouse K, Awerbach JD, et al: Effect of patent foramen ovale in patients with pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 122: 505–510, 2018
- 14) Machida A, Soejima I, Bo T, et al: Paradoxical cerebral embolism as initial manifestation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a case report. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 28: e135–e138, 2019
- 15) 高橋 徹, 沢田尚久, 志賀浩治ら: 奇異性塞栓症を合併したと考えられる慢性血栓塞栓性肺高血圧症の1経過観察例. 心臓 21: 894–900, 1989
- 16) Tanis BC, Rosendaal FR: Venous and arterial thrombosis during oral contraceptive use: risks and risk factors. *Semin Vasc Med* 3: 69–84, 2003
- 17) Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP: Female hormones and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22: 201–210, 2002
- 18) Tans G, Curvers J, Middeldorp S, et al: A randomized crossover study on the effects of levonorgestrel- and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thromb Haemost* 84: 15–21, 2000
- 19) Kasner SE, Swaminathan B, Lavados P, et al: Rivaroxaban or aspirin for patent foramen ovale and embolic stroke of undetermined source: a prespecified subgroup analysis from the NAVIGATE ESUS trial. *Lancet Neurol* 17: 1053–1060, 2018

Abstract

Paradoxical embolism as initial manifestation of pulmonary arterial hypertension: a case report

Naoki Gamo, M.D.,¹⁾ Yuichiro Toyama, M.D.,¹⁾ Tomoaki Matsumoto, M.D., Ph.D.,²⁾ Toshimi Honma, M.D., Ph.D.,³⁾ Takumi Funakoshi, M.D.,¹⁾ Masanobu Tanemoto, M.D.,¹⁾ and Takashi Matsushita, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Oji General Hospital

²⁾Department of Cardiology, Oji General Hospital

³⁾Department of Neurosurgery, Oji General Hospital

We report the case of a 34-year-old woman with paradoxical embolism due to the combination of patent foramen ovale and pulmonary arterial hypertension. She took norethisterone with ethinylestradiol for endometriosis. She visited our hospital with sudden dizziness and vomiting. Only gaze evoked nystagmus when looking left was observed, and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) was 0. Magnetic resonance imaging (MRI) of the head showed acute brain infarction in the left temporal lobe and left cerebellar hemisphere, and MR angiography (MRA) of the head and neck showed no stenosis or occlusion in the main arteries. Transthoracic echocardiography showed a suspicion of pulmonary hypertension, and contrast transesophageal echocardiography revealed right-to-left shunt via patent foramen ovale. Deep venous thrombosis was not detected. She was diagnosed with pulmonary arterial hypertension at the Department of Cardiology, and it is considered that paradoxical embolism was caused by the combination of patent foramen ovale and pulmonary arterial hypertension. She was treated with rivaroxaban for paradoxical embolism. In paradoxical embolism with patent foramen ovale, the possibility of pulmonary hypertension should be considered.

Key words: paradoxical embolism, embolic stroke of undetermined source, patent foramen ovale, pulmonary arterial hypertension, transesophageal echocardiography

(Jpn J Stroke 43: 327–331, 2021)