経頭蓋カラードプラ法による微小栓子検索が癌関連脳卒中の病態把握に有用であった 1 例

田邊 真希¹⁾, 荒井 あゆみ²⁾, 中田 遼志¹⁾, 佐藤 健朗¹⁾, 小松 鉄平¹⁾, 坂井 健一郎¹⁾,
三村 秀毅¹⁾, 井口 保之¹⁾

¹⁾ 東京慈恵会医科大学脳神経内科

²⁾ 東京慈恵会医科大学画像診断部

Microembolic signal detection by transcranial color flow imaging is useful for understanding the morbid state of cancer-related stroke

Maki TANABE¹⁾, Ayumi ARAI²⁾, Ryoji NAKADA¹⁾, Takeo SATO¹⁾, Teppei KOMATSU¹⁾, Kenichiro SAKAI¹⁾,
Hidetaka MITSUMURA¹⁾, Yasuyuki IGUCHI¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, The Jikei University School of Medicine

²⁾ Department of Diagnostic Radiology, The Jikei University School of Medicine

A 47-year-old woman under anti-cancer therapy for stage IV breast cancer visited our hospital for unsteadiness of gait, vertigo, and malaise, although MRI showed no abnormal findings. Three days later, she was taken to the emergency room by ambulance since she was vomiting and scarcely moving. On admission, neurological examination revealed only vertigo, and NIHSS score was 0. Laboratory examination showed slightly increasing D-dimer and elevated CA15-3 and BCA225 levels. Since MRI showed a hyperintense area in the cerebellum, she was hospitalized under the suspicion of cancer-related stroke. Enhanced CT showed no deep vein thrombosis, and transesophageal echocardiography, transthoracic echocardiography, and carotid ultrasonography did not indicate an embolic source. However, transcranial color flow imaging (TC-CFI) showed 40 microembolic signals (MES) in the basilar artery (BA) for three minutes, with no MES in the middle cerebral artery (MCA). Despite the risk of hemorrhagic transformation, heparin was started on the six day of admission. Thereafter, MRI showed no recurrence, and MES was not seen in both the MCA and BA by TC-CFI. In this case, MES decreased significantly after heparin treatment, as indicated by TC-CFI, suggesting that MES detection by TC-CFI was useful for understanding the morbid state of cancer-related stroke.

Keywords: MES, TC-CFI, cancer-related stroke

(Received September 24, 2020; Accepted November 19, 2020)

はじめに

癌関連脳卒中は再発率が高い。再発予防にヘパリン類が使用されているが¹⁾, その有効性を評価する方法は確立されていない。今回われわれは、担癌患者の脳梗塞に対して未分画ヘパリン治療前後の経頭蓋カラードプラ法 (transcranial color flow imaging: TC-CFI) による観察で、微小栓子 (microembolic signals: MES) の消失が確認された症例を経験した。癌関連脳卒中における未分画ヘパリンの塞栓抑制効果の判定・病態把握に、TC-CFI

による MES 検索が有用であることを示す貴重な症例と考えられ、文献的考察を加え報告する。

本症例報告に関しては患者の同意を得ている。

症例

患者: 47 歳, 女性.

主訴: 眩暈・嘔気・嘔吐.

生活歴: 喫煙: 20 本/day, 飲酒: 機会飲酒.

既往歴: 左進行乳癌 (肝・腹膜・腹腔内リンパ節・腹壁転移あり), 喘息.

Reprint request

田邊真希: 〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8 東京慈恵会医科大学脳神経内科

Maki TANABE: Department of Neurology, The Jikei University School of Medicine, 3-25-8, Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105-8461, Japan

E-mail: lapisblueswallowtail@yahoo.co.jp, Tel: 03-3433-1111, Fax: 03-3578-8071

Fig.1 MRI images on admission

A: Diffusion-weighted imaging on admission showed high-intensity area in the right cerebellum.

B: Magnetic resonance angiography on admission was normal.

現病歴：左乳癌 stage IV に対して抗癌剤治療を行っていた。20XX 年 1 月 Y 日から歩行時のふらつき、回転性めまい、倦怠感、両膝の脱力感が出現し、頭部 MRI を施行するも異常所見は認められなかった。Y + 3 日起床時より嘔気・嘔吐が出現し、症状が改善せず当院へ救急搬送された。頭部 MRI で右小脳半球に急性期脳梗塞を認め入院となった。

入院時現症：意識清明、体温 36.3℃、血圧 131/101mmHg（左右差なし）、脈拍 78 回/分・整、両側頸部血管雑音なし、神経学的異常所見は回転性めまいのみ、National Institutes of Health Stroke Scale（NIHSS）0 点。

検査所見：血液検査では血算で WBC 12,500/ μ l、生化学では肝胆道系酵素の上昇と CRP 0.65mg/dl と軽度の上昇を認めた。凝固系は FDP 10 μ g/dl、Fib 496mg/dl、D-D 2.9 μ g/ml と軽度上昇していた。乳癌の腫瘍マーカー CA15-3 70U/ml、BCA225 560 U/dl と上昇を認めた。胸部 X 線写真、12 誘導心電図には異常所見を認めなかった。入院時の頭部 MRI では拡散強調画像で右小脳に脳梗塞を認めた（Fig.1A）。MRA では脳主幹動脈に明らかな狭窄や閉塞は認められなかった（Fig.1B）。造影 CT で肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症を認めず、大動脈弓～右鎖骨下動脈～右椎骨動脈に明らかな狭窄やプラークを認めなかった。頸動脈超音波検査で鎖骨下動脈狭窄を示唆するような流速・波形の異常はなく、経食道・経胸壁心臓超音波検査でも明らかな塞栓源を認めなかった。

入院後経過：第 3 病日に TC-CFI ルーチン検査中に側臥位で大後頭孔ウインドウより脳底動脈（basilar artery：BA）を観察していたところ、3 分間に 40 個の chirp sound を伴い短時間持続する高輝度信号を認め、MES と判断した（Fig.2A）。中大脳動脈（middle cerebral artery：MCA）では MES は検出されなかった

（Fig.2B）。中程度の小脳脳梗塞であり出血性合併症発症リスクを考慮し抗血栓薬の投与を控えていたが、第 6 病日に頭部 CT で出血がないことを確認後、未分画ヘパリン 1 万単位/day を開始した。第 10 病日に施行した MRI では脳梗塞の再発は認められなかった。また同日施行した頸部貼付型プローブ（pastable soft ultrasound probe：PSUP）²⁾による右総頸動脈の観察では MES は検出されなかった。入院時認めていた回転性めまいと嘔気・嘔吐は経時的に改善傾向であったが、ヘパリン開始後は自制内にまで軽快した。第 14 病日に TC-CFI を用いて BA・MCA を 5 分間観察し、いずれの血管でも MES は認めなかった（Fig.2C, D）。経過中、D-D 値は横ばいであった。

考察

本例は TC-CFI により BA でのみ多数の MES を観察し、未分画ヘパリン投与後に MES の消失を確認し得た症例である。

癌関連脳卒中は担癌患者に発生するため、患者自身の状態が悪く十分に検査が行えないことが多い。したがって臨床データの蓄積が困難であり、その病態はいまだ明らかになっていない点が多い。癌関連脳卒中の発症機序は、①非細菌性心内膜炎、②血管内凝固、③奇異性脳塞栓症²⁾、④脳静脈血栓症などに起因する³⁾。本症例は各種検査より①非細菌性心内膜炎、③奇異性脳塞栓症、④脳静脈血栓症は否定され、脳血管局所（BA）に発生した②血管内凝固による機序と推察した。これは、本症例では BA のみで MES が検出されたこと、また D-D が軽度の上昇にとどまっていることに矛盾しない。なんらかの原因で椎骨脳底動脈系の内皮細胞が傷害され、局所的に血栓が形成された可能性がある。癌関連脳卒中中の治療で現在一般的に最も有効とされているのはヘパリンの

Fig.2 Monitoring of Microembolic signals by transcranial color flow imaging before and after treatment

Many Microembolic signals (MES) were detected in basilar artery (BA) (A) (arrow), MES were not seen in middle cerebral artery (MCA) (B). MES were not seen in both BA and MCA after treatment (C, D).

持続静注であり，再発予防にはヘパリンカルシウムの皮下注を用いる¹⁾。

過去の報告を渉猟した範囲ではその有効性を評価する方法はいまだ確立されていない。癌関連脳卒中患者においてMESが検出されること自体まれであり，さらには治療効果判定をTC-CFIで行った報告はない。癌関連脳卒中以外でも頸部血管の50%以上の症候性狭窄病変の抗血栓療法の治療効果判定にMES検索が有用であった臨床試験が散見されるのみであった⁴⁻⁶⁾。癌関連脳卒中に対しベッドサイドで繰り返し簡便に行える超音波によるMES評価が，その病態把握と治療選択の一助になると考える。

結語

未分画ヘパリン投与前後のMES変化をTC-CFIでとらえることができた，癌関連脳卒中中の症例を経験した。癌関連脳卒中中の機序とその診療方針を検討するうえで，TC-CFIによるMES検索が臨床的に有用であった。

本論文の要旨は第38回日本脳神経超音波学会総会(2019年，奈良)において発表した。

利益相反：本論文発表に関し，開示すべき利益相反状態は以下のとおりである。申告者：井口保之（講演料：第一三共，日本ベーリンガーインゲルハイム）。それ以外の著者に開示すべき利益相反状態はない。

●文献

- 1) Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al.: Long-term low molecular weight heparin versus usual care in proximal vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2016; 119: 1062-1072.
- 2) Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, et al.: Ischaemic stroke with malignancy may often be caused by paradoxical embolism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1336-1339.
- 3) Mitsumura H, Arai A, Sato T, et al.: A novel probe attached to the neck can accurately detect a large patent foramen ovale. *J Neurol Sci* 2018; 392: 122-125.
- 4) 高橋慎一，大木宏一，鈴木則宏，他：癌と脳卒中。脳卒中 2015; 37: 395-402.
- 5) Deng QQ, Tang J, Chen C: The curative effect comparison of two kinds of therapeutic regimens on decreasing the relative intensity of microembolic signal in CLAIR trial. *J Neurol Sci* 2016; 367: 18-21.
- 6) Markus HS, Droste DW, Kaps M, et al.: Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005; 111: 2233-2240.