

Case13-2016：大西洋上の飛行機の中で突然片麻痺と失語症を来した 49 歳女性

Dr.patricia Musorino:49 歳の女性が、太平洋上空を飛行中の飛行機の中で突然片麻痺と失語症をきたして当院の救急外来を受診した。

患者は来院約 2 時間前までは健康であり、そこから右半身の脱力と発声困難が生じた。患者の夫がフライトアテンダントに状況を知らせ、乗客の中にいた内科医は適切な治療を受けられる医療施設に彼女を 3 時間以内に搬送するように指示した。操縦士は飛行機を加速させ、発症 2 時間以内にボストンに着陸した。空港到着時に救急隊によって診察がなされており、当時の所見を以下に記す。

BP：146/82mmHg、PR：100bpm・整、右顔面の垂れ下がり、右上肢の挙上不能  
Glu：151mg/dl

ボストンの救急本部が当院に連絡の上で搬送先を指示したため、患者の到着時には集学的チームが救急外来に待機していた。旅行に同行していた夫から聴取した情報を以下に記す。

【既往歴】

片頭痛、喘息

数か月持続する左下肢の腫脹（頻回に出血を伴う左大腿内側の母斑除去手術を幼少期に受けて以来繰り返している）

【内服】

アスピリン 週数回（頭痛時頓用）

喘息の吸入薬

【アレルギー歴】

なし

【生活歴】

Non-smoker

【家族歴】

血液疾患の家族歴なし 凝固系異常の家族歴なし

【初回身体診察】

意識：覚醒、簡単な命令に従命可能、すべての質問に「うん」とのみ返答する

BP：146/77mmHg、PR：121bpm、RR：22/min、SpO<sub>2</sub>：96%（マスク 4L/min）、平熱

瞳孔径：3mm、対光反射正常、左方への共同偏視あり、右顔面の下垂をわずかに認める  
右上肢の筋弛緩あり（MTM：0）右下腿の軽度筋力低下あり（MTM：5-）

左半身の筋力は正常、再検時も正常

【検査】

WBC:11900 neu:76.3%

トロポニン T:0.23 ng/ml(>0.03)

PaCO<sub>2</sub>:21.6 mmol/(23.0-31.9)

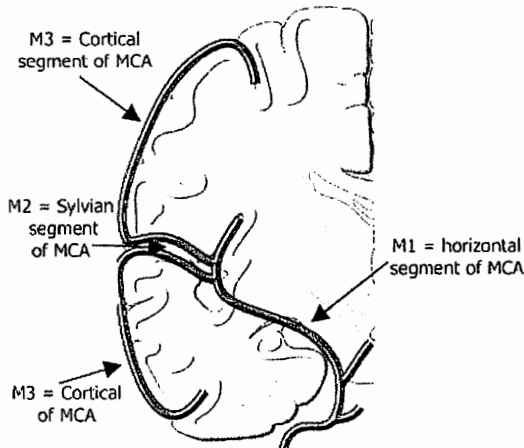
P:2.1 mg/dl(2.6-4.5)

Ht、Hb、Plt、PT、PT-INR、電解質、Ca、Mg、リパーゼ、腎機能、毒物検査は正常  
ECG 正常

左中大脳動脈閉塞による急性脳虚血の診断がなされた。NIHSS score は 14 点であった。

Dr.R.Gilberto Gonzalez：頭部単純 CT では脳虚血によるものと思われる左島皮質の白質・灰白質の境界の不明瞭化、左中大脳動脈の近位部と左内頸動脈遠位端の高吸収域、左視床の微小低吸収域が認められ、頭蓋内出血や腫瘍性病変は認められなかった。来院 13 分後に t-PA 5.4 mg の急速静注が行われ、その後は 52.2 mg/h (体重当たり 0.9 mg) で t-PA が点滴された。

t-PA 静注開始後速やかに CT アンギオが施行され、左内頸動脈の近位部の狭小化と頭蓋に進入するあたりからの左内頸動脈の低吸収、左前床突起の近傍部から上部から左中大脳動脈 (M1-M2 近位部) にかけての血栓が認められた。シルビウス裂と側副血行路の再構成も見られた。



後期相では頭蓋内左内頸動脈遠位部と錐体部、海绵静脈洞を通る部分の流速の低下が認められた。右内頸動脈の錐体部の遠位側の微小低吸収域が微小血栓によるものとして認められた。来院 51 分後、頭部単純 MRI が撮影された。拡散強調画像で左島皮質、左内包後脚、

左側頭葉に限局性の高信号および左前頭葉、頭頂葉、右頭頂葉付近の前頭葉での点状高信号域を認めた。拡散異常域の体積は25ml以下であり、そのため血栓除去術の適応と判断された。FLAIR 像では左中大脳動脈の分枝と内頸動脈の錐体部、海面静脈洞部に高信号を認めた。これらの所見は持続的な流速の低下を表しており、CT アンギオで認めたのと同様の所見である。病変があると思われる中大脳動脈領域は血栓塞栓症があるものと考えられた。血栓溶解療法を開始しているにもかかわらず NIHSS スコアは改善が見られなかった。入院 1 時間後、患者は血栓除去術のためアンギオ装置のある手術室に搬送された。左内頸動脈、前大脳動脈、中大脳動脈は無事再灌流された。手術後の診察では軽度失算が認められたが、他の神経症状はなく NIHSS スコアは 0 点だった。

Dr. Musolino：患者は NICU (neurology intensive care unit) に入院しさらに薬物療法がおこなわれた。

#### 急性脳卒中の治療

Dr. Lee H Schwann：本患者は集学的ケアシステムの恩恵を受けることができた。これは、マサチューセッツ州立病院で 2005 年から使われてきた脳卒中特異的急性期治療プロトコルと point-of-entry criteria をもとに、州立脳卒中センターによって定められたものである。患者の夫はスコットランドの空港で公共放送を見ており、脳卒中の症状について知っていたいたために患者の兆候にすぐ気づくことができた。脳卒中の疑いがあるために操縦士はボストン・ローガン空港に医療的援助を求め、ここから本患者の当院への迅速な搬送の一連の流れが始まった。

Dr. K. Sophia Dyer：本症例では多数の病院前システムが連携した。操縦士はローガン空港の救急隊に連絡し、救急隊はボストンの救急本部に連絡した。応答したボストン救急本部の司令は脳卒中についての教育を受けておりシンシナティ病院前脳卒中スケール (3 兆候によって脳卒中をスクリーニングする：顔面下垂、上肢の動揺、構音障害：NIHSS スコアの増大に寄与する要素) を使った。ポイントはそれぞれの異常に気付くように作られており、NIHSS スコア 1 以上であることは脳卒中の危険を示唆し、救急本部は来院前に脳卒中の疑いがあることを病院に知らせた。シンシナティ病院前脳卒中スケールは搬送スタッフと病院スタッフの良好な連携を構築することができた。患者のスコアは 3/3 だった。

病院は年齢、性別、CPSS に基づく症状、バイタル、発症時間などの救急本部からの無線通信を来院前に受け取っていた。本患者の発症はボストン空港到着の 2 時間前だった。ある研究では 2 時間以内発症かつ搬送前に病院に連絡がなされていた患者はそうでない患者よりも 3 時間以内の t-PA 静注を受けられる確率が高いというデータがある。こうした患者では到着から t-PA 開始までの時間、発症から t-PA 開始までの時間、到着から画像評価までの時間をすべて短縮できる。

## Initial Hospital Management

Dr. Schwamm: 今回の症例での急性脳卒中における病院の患者対応は、ガイドラインに従って t-PA 静脈投与が開始された。t-PA 投与はガイドライン上、患者の発症前の時間がハッキリと分かり、かつ発症後 3 時間以内の急性虚血性脳卒中の患者に対しては、エビデンスレベル Class1 の適応がある。t-PA 治療の効果はかなりの部分、時間に依存するため、ガイドラインでは病院到着後 60 分以内の治療開始が推奨されている。この患者では到着後 13 分以内に治療開始され、結果的に予後改善の機会が得られた。

しかしながら、本患者を含め、近位の動脈閉塞のある患者の多くは t-PA の効果が低いことがある。そのような患者では、追加治療として、FDA で承認された機械的血栓除去デバイスが、幾つかの大規模臨床試験で効果が示されており、その臨床試験では、初期に t-PA で治療され、追加の画像所見で近位の動脈閉塞が確認された場合や、大きな梗塞が認められなかった場合に、患者はランダムに機械的血栓除去か追加の治療介入をしないかに割り振られた。この患者は本院で使われている血栓除去の介入基準を満たしており、血管内治療室に搬送され、頭部の画像検査が行われた 43 分後に鼠径部から穿刺が行われ、その 45 分後に閉塞部の再灌流が成功した。再灌流は、救急病棟到着後 2 時間以内及び症状発症後 4 時間以内が推奨されているが、それよりも早く実施された。この治療介入により NIHSS スコア 0 点の良好な回復を見せた。

## Evaluation for the Cause of Stroke

第 2 病日、患者が話せるようになった後、詳細な問診により、脱力感出現前にひどい息切れや胸部不快感を自覚していたことがわかった。この症状が客室乗務員に、患者のパニック発作を和らげるために、ペーパーバッグを行わせるきっかけとなった。患者はまた幼少期に造影剤に対して重度のアレルギー反応の既往があったことも訴えた。

脳卒中の原因を探るために血液検査が行われた。検査では特記することはなく、総コレステロール 145mg/dl、LDL83mg/dl、Lp (a) リポ蛋白 4mg/dl と脂質も同様に特記することはなかった。フィブリノーゲン、総ホモシステイン、甲状腺刺激ホルモン、 $\beta_2$  グリコ蛋白は正常だった。t-PA 投与 24 時間後に頭部の CT が再度行われ、頭部出血は認められず、深部静脈血栓予防目的にエノキサパリン予防投与が開始された。

虚血性脳卒中の患者の 60%以上がその原因は簡単に同定され、大抵は動脈硬化か心疾患である。そのような患者においては、頭部の単純 CT や基本的な血液検査、頸動脈・心臓の超音波検査のような単純な検査で、原因や治療方針の決定には十分である。しかしながら、今回の症例のように、典型的な血管リスクや大きな血栓がない 50 歳未満の若年の患者では、最低限、血栓症、動脈解離、奇異血栓、非典型的な動脈疾患を含め幅広い検索が必要である。これらの原因による脳卒中は一般的ではなく、初期は複雑そうには見えないこともある。しかし不必要な検査を排除して、保健医療における有用性を高めるために努力が必要な臨床背景では、若年者での非典型的な脳卒中の原因を見つけ出すことに失敗しやすく、簡単に見落としやすい。

この患者の脳卒中の原因に対するヒントは、患者が話せるようになった第 2 病日になって判明し、これらのヒントには脳卒中発症前の胸痛の存在や呼吸困難、安静時の頻呼吸や航空機での移動中の脳卒中の発症、心エコーでの正常所見とは合致しないトロポニン上昇、幼少期の左大腿部の血管異常が含まれる。これらの手がかりによって、奇異血栓の原因として深部静脈血栓症の検査を積極的に行うことにつながった。前日、造影剤注射に対して何も反応はなかったけれども、患者の既往歴として造影剤に対するアレルギー反応と胸部の血管造影では小さくて遠位の血栓は描出できない理由から、肺塞栓の存在を証明するために換気血流スキャンが実施された。原因不明の脳卒中

患者における深部静脈血栓症や肺塞栓の所見は、抗血小板療法よりも最低3ヶ月間の抗凝固療法を必要とするために、再発を繰り返す静脈血栓塞栓症を防ぐために、換気血流スキャンは不可欠である。

第4病日の経胸壁心エコーでは、両心室とも機能、サイズとも正常であり、推定の右室収縮期圧は27mmHgであり、大動脈・僧帽弁・三尖弁・肺動脈弁にわずかな機能低下を認めるだけであった。生食コントラストエコーによるカラードップラーでは右左シャントを伴った卵円孔開存が認められた。D-ダイマーは5139と上昇しており、下肢エコーでは深部静脈血栓は認めなかった。

Dr. Gonzalez: 第5病日には、換気イメージング上トレーサーの肺正常分布と同時に、換気血流スキャンで右上葉と両側の下肺の血流欠損が認められた。胸部のCT血管造影では肺動脈の分枝の多くで陰影欠損を認めたため、肺塞栓の存在の確定所見を得た。骨盤部のMRアンジオグラフィーではメイトナー症候群を示唆する解剖学的特徴が認められた。狭窄を示唆する側副路による静脈血の排出と右総腸骨動脈の左総腸骨静脈圧迫による50%以上の強度の狭窄は血行動態への大きな影響を示しているが血栓は認められなかった。また検査では右腎に腫瘤を認めた。腹部CTでは最大径7.5cmの一部に壊死部を伴った造影される腫瘤を認め、右腎を巻き込んだ腎細胞癌に一致していた。

#### Vascular Studies in Acute Stroke

Dr. Michael R. Jaff: 静脈血栓症、特に下肢深部静脈血栓症は若年者の虚血性脳卒中の鑑別疾患において重要な要素のままである。今回の症例においては、深部静脈血栓症に対する静脈二重エコーは陰性だった。深部静脈血栓症の症状や兆候のある患者での静脈二重エコーの感度は94%で、特異度は98%である。しかしながら、深部静脈血栓症のリスクのある無症状の患者におけるスクリーニングとしての静脈二重エコーの使用は感度が60%しかなく、この低い感度の理由としては孤発性のふくらはぎの静脈血栓や腹腔静脈血栓が同定し難いことや、経験が不十分な検査実施者や深部静脈血栓の完全塞栓などが原因である。

虚血性脳卒中患者の深部静脈血栓症の頻度は7.6%から11.6%の範囲である。それゆえ、この患者での骨盤部の静脈血栓を検索することはかなり重要である。この患者が脳卒中と静脈血栓症を併発していることが予想される大きな二つの理由がある。長期のフライトと奇異塞栓を伴った卵円孔開存を認めることである。一般的に長期フライトと深部静脈血栓症の関連は稀であると信じられている。ある解析結果では100万フライトごとに肺塞栓のリスクは27症例で、フライト中の深部静脈血栓症による症状の発症率は0.05%である。12時間から18時間の長期のフライトでは高い発症率を認めるようである。このような患者においては深部静脈血栓症のリスクは旅行者100万人あたり2.6症例である。この患者の場合にはイギリスからアメリカの北東部までの移動であり、フライトが大きなリスクとなる可能性は低いようである。

この患者での深部静脈血栓症のリスクを増大させる因子はメイトナー症候群が高く、右総腸骨動脈に一般的な解剖学的異常は、血管平滑筋の構造とは無関係に左総腸骨静脈の薄い血管壁を圧迫する。メイトナー症候群のこの解剖学的な特徴は無症状の人の最大25%に同定されている。これらの患者は片側の浮腫や下肢の深部静脈血栓症の既往のある患者は一人もいなかった。原因不明の脳卒中と卵円孔開存のある患者の中で、メイトナー症候群の発生率は6.3%である。実施されたMR血管造影で血栓を認めなかった事実は血栓による完全塞栓が脳卒中の原因であることを示している。

## 脳卒中の再発防止

ガイドラインで、脳虚血発作と卵円孔開存があり、そしてDVTがあるという明確な証拠がない患者に抗凝固薬が抗血小板薬と比べ脳卒中再発防止に同等あるいは有意な効果を示すかどうかというデータは確立していない。4251人の患者で行われた最近のメタ解析では、卵円孔開存の基礎疾患をもっており脳卒中になった人々は、卵円孔開存をもたない脳卒中患者と比較し脳卒中再発や脳卒中とTIAの併発を起こすリスクが高いというデータにはならなかった。しかし卵円孔開存と静脈血栓塞栓症の両方を持つ患者には、一般的に抗凝固療法が望ましいとされている。頭蓋内出血や全身性の出血などのリスクといった抗凝固薬が禁忌とされる場合は、IVCフィルター留置がよく選択される。加えて、経カテーテル的デバイスによって卵円孔開存の閉鎖術を行った患者は、DVT再発のリスク次第で治療が考慮される。

脳虚血発作で寝たきりの患者は全て、抗凝固薬の皮下投与がDVT防止のため推奨されている。この患者において、この治療は頭部CTにてt-PA静脈投与後24時間以内に脳出血がないことを確認したうえで始められた。肺塞栓症の既往もあったので、低分子ヘパリンを用いた抗凝固療法が行われた。我々は、この患者に肺塞栓症の画像所見が認められたことと病院到着後トロポニン上昇がみられたことを気にかけていた。肺塞栓症の患者において、トロポニンの上昇は死亡率の増加と相関があるとされていた冠動脈疾患を持たない患者の脳卒中後のトロポニンの上昇は一般的ではない。いくつかの研究では、肺塞栓症の徴候がある患者はそうでない患者と比較し脳卒中中のリスクが17%増加し、とくに右室機能不全がある場合そのリスクが増加すると報告されている。

入院6日目の抗凝固療法開始後2日目で、患者の容体は突然悪化した。失語が再発し、MRIで左側頭葉に出血性変化が認められた。抗凝固療法は一旦中止されたが、May-Thurner症候群や腎癌の疑いがあることから肺塞栓症再発のリスクは十分にあった。IVCフィルター留置が考慮されたが、成人の中大脳動脈の直径は3~5mmでありフィルターを通りぬけた小さな血栓が塞栓症を引き起こす可能性は十分にあった。ある研究では、IVCフィルターの3~5mmまでの血栓の補獲率は15~70%と示唆されている。そのため、経カテーテル的卵円孔閉鎖術とIVCフィルター留置術の両方が入院6日目の午後におこなわれた。それから6日後、右腎摘出術が施行された。

## 【病理学的考察】

### \*Figure3

A (右腎摘出検体) : 腎下極部に中心性変性を伴う黄色~橙色の径最大7cmの腫瘍

B~D (HE染色)

B : 淡明細胞巣と発達した脈管

C : 不規則な核膜を伴う円型の核が見られる。核小体はあまり目立たない (Fuhrman grade2)

D : 腎静脈の分枝血管を含む筋層に腫瘍の浸潤が疑われる

E (Masson-Trichrome染色) : 膠原線維が青色に、平滑筋が赤色に染まる

F (CD31に対する免疫染色) : 上皮細胞が染色されている

腫瘍をもつ患者が静脈血栓塞栓症を発症する確率は、腫瘍の因子(どのようなタイプの腫瘍なのか、転移はあるのか、解剖学的な腫瘍の位置など)、患者の基礎疾患の有無、以前または現在行われている治療方法によって異なる。静脈血栓塞栓症初発患者のうち約20%が腫瘍を基礎疾患にもっている患者におこっており、腫瘍のある患者は腫瘍のない患者と比較し静脈血栓塞栓症のリスクが4~7倍高いとされている。ある研究では、限局腎細胞癌の診断を受けた後2年で静脈血栓塞栓症を発症したのはわずか1.3%で、0.4%が静脈血栓塞栓症と腎細胞がんの診断を同時に受けたとされている。腎細胞がんの患者、とくに転移のある患者はFib、D-dimer、FDPの上昇で発症することがよくある。フィブリンや第VII、X因子に対する抗体を用いた免疫染色では血管内外で腎腫瘍細胞の結節が染色され、腫瘍細胞が部分的に凝固を刺激している可能性が示唆された。静脈血栓塞栓症が起

こるもう一つのリスク因子が大静脈への腫瘍浸潤である。この患者の場合、この所見は確認されなかったが、腎静脈や下大静脈への浸潤が腎細胞癌患者の4~10%で起こると報告されている。

癌患者のうち、高齢、肥満、静脈血栓の既往、遺伝性血栓性素因といった因子のある患者もまた静脈血栓塞栓症のリスクが高くなる。この症例において、遺伝性血栓性素因の評価が行われ、以下の結果が得られた。

- ・アンチトロンビン：75%（基準値>80%）

→わずかに低値であるが、これはヘパリンの使用による可能性が高い

- ・functional protein S：47%（基準値>70%）

- ・free protein S：56%（基準値>70%）

→protein S 低値は遺伝性血栓性素因を表わす。しかし、最近のprotein S 消耗や急性期反応として補体 C4b 結合蛋白と結合したためかかもしれず、再検が勧められた。

- ・PT、APTT、LA、活性化protein C 抵抗性、protein C は正常、プロトロンビン遺伝変異もなし

### 【フォローアップ】

患者は入院中左総腸骨静脈に血栓を生じ、2回の血栓除去術とステント留置術が必要となったが、神経学的回復は早く、入院後1カ月で退院することとなった。彼女はスコットランドへ飛行機で帰っていった。スコットランドで神経内科医、血液内科医のもとでケアを受け経過は良好であり、血栓イベントの再発もなかった。患者はフルタイムの仕事にも復帰し、以前と同様のほとんど全ての活動が出来るようになったが、計算と実行機能に関しては少し障害が残っている。

まとめると、急性の虚血性脳卒中の管理において、適応患者にはt-PA 静脈投与を早期に開始するかどうかを命を左右するということである。そして、再開通させるための早期の血栓除去術は有効である。脳卒中の原因を探ることと再発防止に努めることが非常に大切である。

### 【anatomical diagnosis& final diagnosis】

急性虚血性脳卒中

: May-Turner 症候群、腎細胞癌による過凝固状態における患者において、卵円孔開存を通して発症した塞栓症