

症例報告

脳梗塞を来し頸動脈に可動性プラークを認めた 本態性血小板血症の1例

山田清文¹⁾ 吉村紳一¹⁾ 山川春樹¹⁾ 岩間 亨¹⁾

Cerebral infarction associated with mobile plaque in a patient with essential thrombocythemia

Kiyofumi YAMADA¹⁾ Shinichi YOSHIMURA¹⁾ Haruki YAMAKAWA¹⁾ Toru IWAMA¹⁾

¹⁾ Department of Neurosurgery, Graduate School of Medicine, Gifu University

●Abstract●

Objective: A rare case of cerebral infarction associated with a mobile plaque in a patient with essential thrombocythemia is reported.

Case: A 49-year-old male presented with right hemiparesis and acalculia. He was diagnosed as having essential thrombocythemia by hematological examination. Diffusion-weighted MRI demonstrated acute cerebral infarction in the border zones between territories of the anterior and middle cerebral arteries, plus the middle and posterior cerebral arteries. Carotid ultrasonography performed on the 4th day of hospitalization showed a mobile plaque in the left common carotid artery. The mechanism of cerebral infarction was diagnosed as artery to artery embolism from the mobile carotid plaque, with essential thrombocythemia.

Results: Treatment included antiplatelet and anticoagulant drugs, as well as hydroxyurea. The plaque was no longer present after treatment, with no recurrence of embolic events.

Conclusion: To our knowledge, this is the first report of cerebral infarction due to a mobile carotid plaque in a patient with essential thrombocythemia.

●Key Words●

cerebral infarction, essential thrombocythemia, mobile carotid plaque

¹⁾ 岐阜大学大学院医学系研究科 脳神経外科学
<連絡先: 〒501-1194 岐阜市柳戸1-1 E-mail: kyamada@gifu-u.ac.jp>

(Received November 19, 2007 : Accepted January 18, 2007)

緒言

本態性血小板血症 (ET) は巨核球前駆細胞の慢性腫瘍性増殖により血小板が増加する疾患であり、一過性脳虚血発作や脳梗塞を来すといわれている¹³⁾。ETでは主として微小血管に血栓症を来すことが多いとされているが比較的太い血管に血栓が生じるという報告は稀であり、頸動脈に可動性プラークを認めた報告はない。今回我々は脳梗塞を来し頸動脈に可動性プラークを認めた本態性血小板血症の1例を経験したので報告する。

症例呈示

症 例: 49歳, 男性, 右利き, システムエンジニア。

主 訴: 右上肢不全麻痺, 失算。

家族歴: 特記すべき事項なし。

既往歴: 会社の健診で約10年前より高血小板血症を指摘されたが経過観察となっていた。

現病歴: 2006年7月30日より仕事中に計算を間違える, 食事中に右手の脱力感を自覚し箸を何度も落とす, といった症状が出現し7月31日当院神経内科を受診した。頭部MRIを撮影したところ, 左大脳半球に多発性の急性期脳梗塞を認めたため, 入院となった。

入院時身体所見: 血圧は120/58mmHg, 脈拍は58/分, 整。胸腹部に異常所見を認めなかった。神経学的に意識は清明であるが, 失算, 失書, 軽度の右片麻痺 (粗大筋力: 4/V) を認めた。感覚障害はなく, 右上下肢の深部腱反射は亢進していた。

入院時検査所見:

【血液検査】末梢血検査: 白血球13,440/ μ l, 赤血球435 \times 104/ μ l, 血色素13.6g/dl, ヘマトクリット41.0%, 血小板92.3 \times 104/ μ lと血小板増多を認めた。生化学検査: 中性脂肪134mg/dl, 総コレステロール194mg/dl, HDL-コレステロール57mg/dl, HbA1c 5.6%であった。凝固系検査: PT94%, APTT31.4秒, フィブリノーゲ

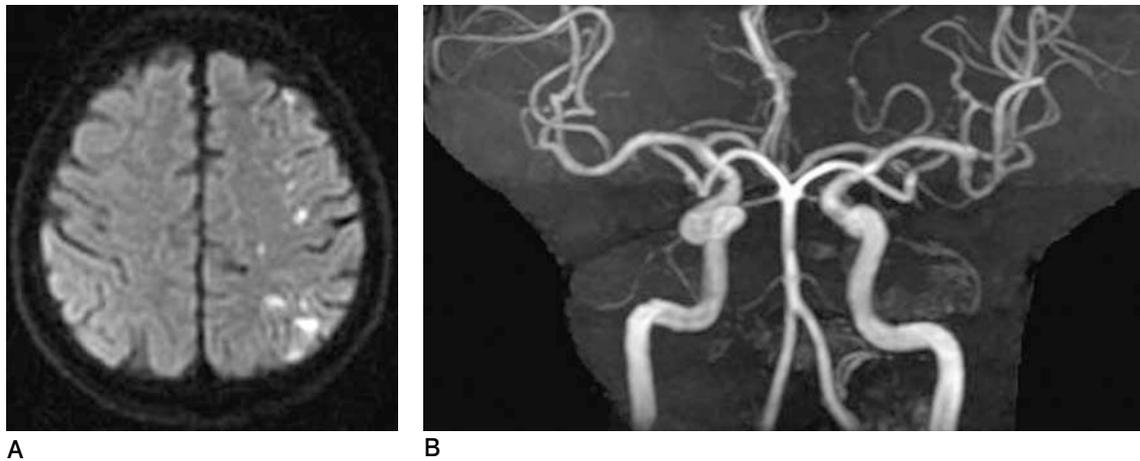


Fig. 1 A : Diffusion weighted MRI on admission shows high intensity areas in the border zones between territories of the anterior and middle cerebral arteries, plus the middle and posterior cerebral arteries.
 B : Intracranial MR angiography on admission does not show any significant stenosis or occlusion of major arteries.

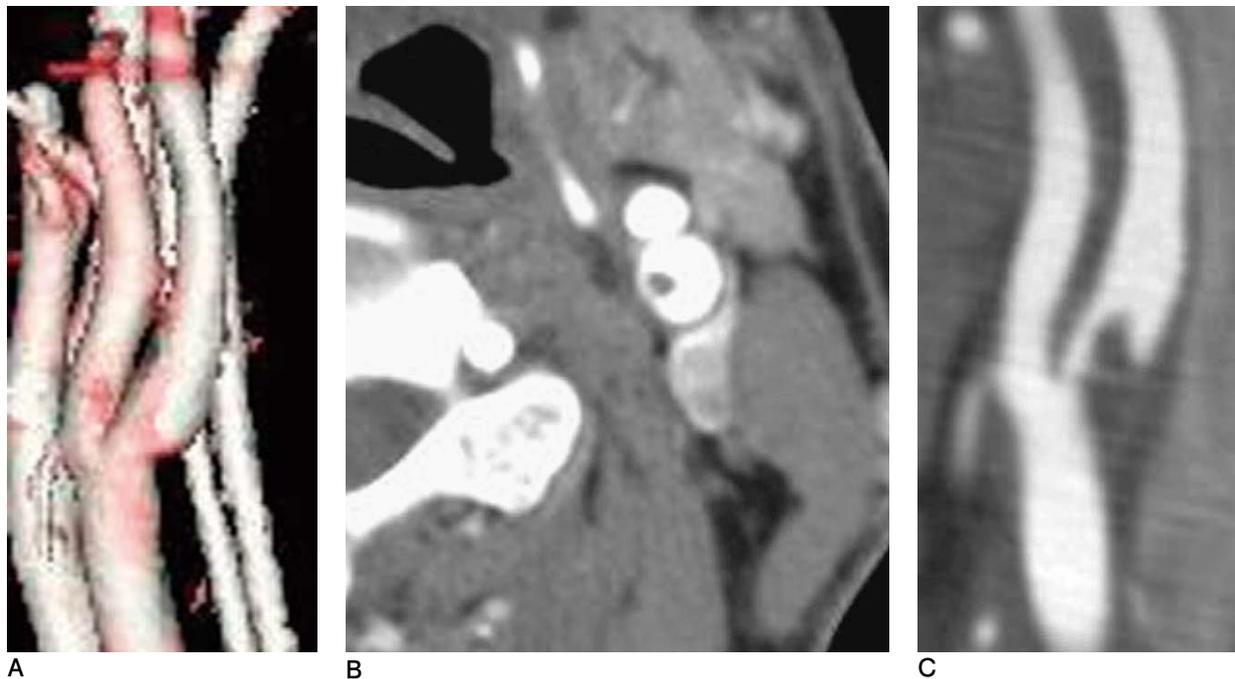


Fig. 2 A : Three-dimensional computed tomography (3D-CT) shows left internal carotid stenosis.
 B, C : 3D-CT curved MPR imaging shows a carotid plaque in the common carotid artery.

ン292mg/dl, FDP3.7 μ g/ml, D dimer0.7 μ g/ml, プロテインC, プロテインSおよびアンチトロンビンⅢ活性は正常範囲内で抗核抗体, ループス アンチコアグラント, 抗カルジオリピン抗体は陰性であった.

【髄液検査】: 初圧170mmH₂O, 細胞数1/ μ l, 総蛋白64mg/dlであった.

【骨髄像検査】: 芽球増加や異形成は認めなかった.

【染色体分析】: 正常男性核型を示した.

以上から本態性血小板血症と診断された.

電気生理学的検査:

【心電図】: 洞調律で異常なく, 24時間ホルター心電図でも不整脈を認めなかった.

【心エコー】: 経胸壁心エコーでは特に異常なく, 経食道心エコーでも心内血栓はなく, Valsalva負荷コントラスト法でも右左シャントを認めず, 大動脈にも異常は認めなかった.

神経放射線学的検査:

【頭部CT (入院時)】: 左頭頂—後頭境界域に低吸収域を認めた.

【頭部MRI (第1病日)】: 拡散強調画像にて左前後分

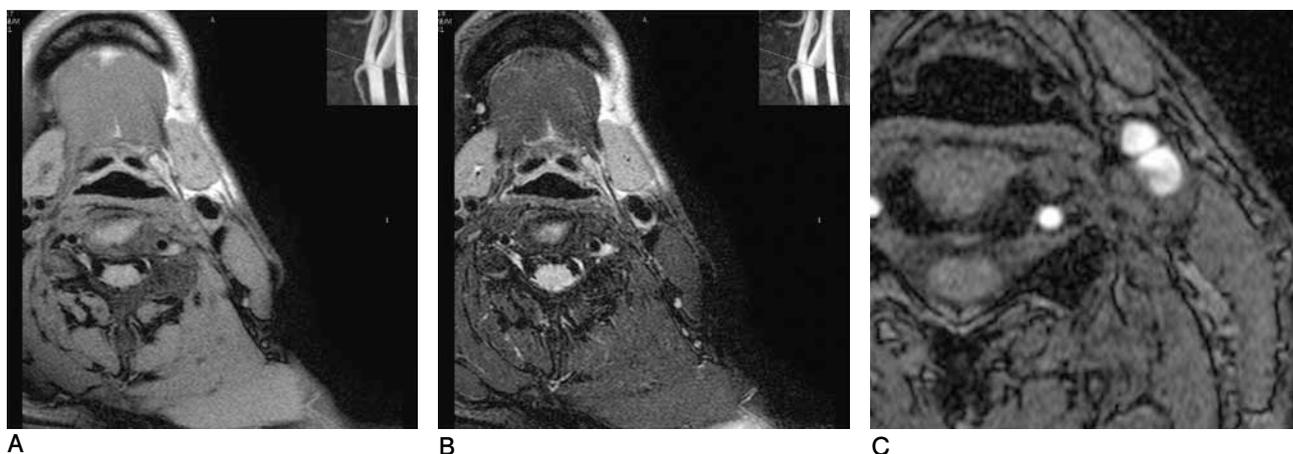


Fig. 3 Black-blood MRI of the carotid plaque

A, B, C : High intensity areas are observed in the plaque on a T1-weighted image (A), T2-weighted image (B) and time-of-flight image (C).

水嶺領域および大脳皮質に高信号域が散在しておりFLAIR画像でも同部分は淡い高信号域を呈していた。MRAでは頭蓋内主幹動脈に明らかな狭窄を認めなかった (Fig. 1)。

【頸部3DCTA (第4病日)】：左内頸動脈起始部にECST計測法⁸⁾で約40%の狭窄を認めた (Fig. 2)。

【頸動脈エコー (第4病日)】：左総頸動脈から内頸動脈起始部にかけて可動性部分をもつ不安定プラークを認めた (Fig. 4A, B)。狭窄度はECST計測法で約40%であり、流速は正常範囲内であった。

【頸動脈MRI Black-blood法 (第9病日)】：左内頸動脈背側にソフトプラークを疑う所見を認めた (Fig. 3)。

脳血管撮影については、プラークの可動性部分を飛散させる危険性を考え施行を控えた。

臨床経過：当院神経内科に入院後、脳塞栓症を考え入院時 (第2病日) より低分子デキストランおよびedaravoneの点滴、第4病日よりaspirinの内服が開始された。第4病日の頸動脈エコー所見から、今回の脳梗塞の発生機序は可動性プラークが塞栓源となった脳塞栓症と考えられ、第5病日に脳神経外科に転科となった。

治療に関しては、保存的治療、血管内治療による血栓の破碎吸引、外科的手術による可動性プラークの摘出などの検討を行った。ETにより血小板数が $92.3 \times 10^4 / \mu\text{l}$ と高値で十分にコントロールされていないことから、血管内治療あるいは外科的手術を行った場合、血管壁に新たに損傷を与えることによる病態の悪化が懸念された。このためまずETの治療を優先した内科的治療を行い、治療抵抗性で脳虚血発作が再発する場合には血管内治療

を試みる方針とした。ET自体の治療に関しては、血液内科医の管理のもと第3病日より抗悪性腫瘍薬であるhydroxycarbamide 1,000mgの投与を開始し、骨髄機能抑制などの副作用のないことを確認しながら2,000mgまで増量した。さらに第5病日よりargatrobanによる抗凝固療法、aspirin 81mg/日およびclopidogrel 75mg/日による抗血小板療法を開始した。本治療開始後、第6病日には頸動脈エコー上プラークの可動性部分が縮小し、第26病日には消失していた。第8病日に撮影した頭部MRI拡散強調画像において、新たな脳虚血病変は認めなかった。以上の経過から、プラークの可動性部分は血栓であり、抗血栓療法後に徐々に溶解し縮小したものと考えられた (Fig. 4C)。

血小板数は第26病日には $36.9 \text{万} / \mu\text{l}$ まで減少した。

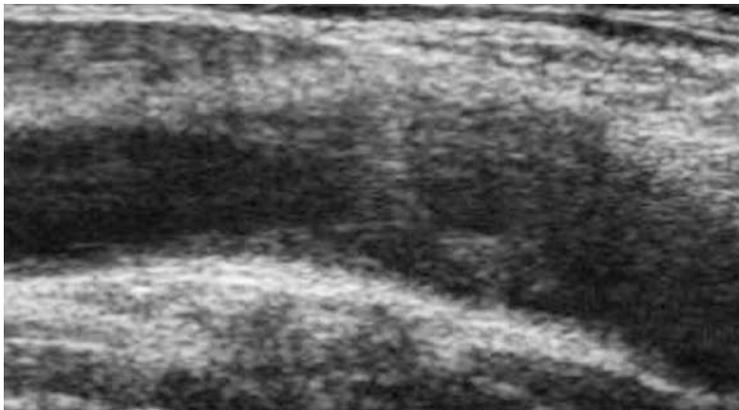
入院時に認めた右片麻痺および失算、失書は第8病日には消失し、以後、臨床的にも無症状で経過し、第27病日に独歩で退院となった。

外来での経過観察を頸動脈エコーおよび、頭部MRIに行っているが、臨床的にも無症状であり、頸動脈プラークの増大を認めず、新たな脳梗塞も認めていない。

考 察

1. ET

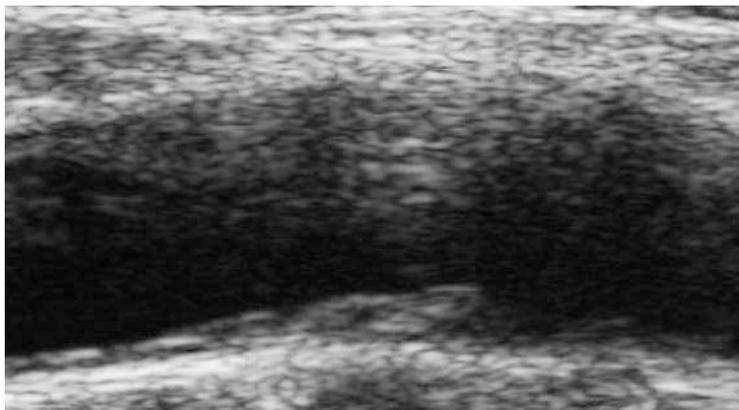
ETにおいてその血栓性合併症は重要である。Hattoriら¹³⁾が本邦の225例のETを集計したところ、7.8%に脳梗塞を、20.7%に一過性脳虚血発作を認めたと報告している。血栓症の機序としては血小板凝集により小動脈が炎症を起こし閉塞を来すと考えられており¹⁾、血小板凝



A



B



C

Fig. 4

A, B : Ultrasonography on day 4 of hospitalization shows a mobile plaque in the left common carotid artery.

C : Ultrasonography on day 26 of hospitalization indicates absence of the mobile component of the plaque.

集能の亢進¹⁹⁾ や凝固阻止因子の低下, 線溶系の亢進⁴⁾ が関与するとされている. このためETでは主として微小血管に血栓症を来すことが多く, 比較的太い血管に血栓が生じたとする報告はきわめて稀であり, また可動性血栓を合併した症例の報告は1例のみであった¹⁵⁾. ETの症例ではないが, 大動脈の可動性血栓形成の機序としてFarahら⁹⁾ は血管壁のatherosclerotic debrisを脚として形成されると述べており, 我々の症例も可動性血栓消失後も頸動脈エコー上頸動脈壁にatherosclerotic debrisの残存を認めることから, これを脚として形成されたも

のと考えられる. なお, 本症例のように頸動脈に可動性プラークを合併したETの報告は, 我々の検索した範囲内にはなかった.

2. 血栓症を合併したETの治療

血栓症を合併したETに対する治療は, 血小板数の減少と機能抑制を図るのが一般的である. また, 再発を予防するためには低用量のaspirinが有効であるとされている. さらにCortelazzoら⁷⁾ は血栓症ハイリスク群ET 114例において, aspirinまたはticlopidinを継続した状態でhydroxycarbamide投与の有用性について検討を加え,

有意差をもってhydroxycarbamideが血栓症の再発に有効であったと報告している。また、血栓発症の症例に対する抗血小板薬と骨髄抑制薬の併用は抗血小板薬単独群ないしは骨髄抑制薬単独群より有意に生存期間を延長させたと報告されている¹¹⁾。

これらの知見をもとにTefferi¹⁸⁾ はリスク別の治療方針を示しており、現在の臨床ではこれに沿って治療が行われている。

3. 可動性プラークに対する治療

可動性プラークは、以前はcritical arterial lesionと見なされ緊急手術 (CEA or thrombectomy) の適応¹²⁾ と考えられていた。その後、緊急手術における遠位塞栓合併症率の高さから、その適応に関しては懐疑的な報告がみられる^{3,5)}。Combeら⁶⁾ は可動性プラーク6例に対し抗血小板療法および抗凝固療法による内科的治療を行い、全例に症状の悪化はみられなかったと報告している。またBuchanら³⁾ は、緊急手術を行った16例中6例で術後合併症がみられたのに対し、待機手術および抗血小板療法あるいは抗凝固療法による内科的治療を行った14例では1例のみに合併症が出現したと報告している。可動性プラークに対する血管内治療としては、Bhattiら²⁾ の145例のreviewにおいて経皮的血管形成術 (CAS) を行った6例が報告されている。本邦では、永野ら¹⁷⁾ が急速に増大した可動性プラークに対し透視とエコーガイド下にCASを施行し良好な経過をみた一例を報告している。

現在でも可動性プラークの治療に確立されたものはないが、まず抗血栓療法を行い、プラークが安定し可動性部分が縮小または消失した後に残存狭窄に対して根治治療を行うことが一般に推奨されている^{5,6,16)}。

以上を踏まえ、本症例に対する治療として、投薬による内科的治療、血管内治療による血栓の破砕吸引、外科的手術による可動性プラークの摘出などの検討を行った。ETにより血小板数が高値であることから、CASやCEAを行った場合、血管壁に新たに損傷を与えることによる病態の悪化が懸念された。本症例においては血栓症を合併したETと、脳塞栓症を来しうる頸動脈可動性プラークという2つの病態を同時に治療する必要があると判断し、まずETに対する骨髄抑制療法を優先し、可動性プラークに対しては抗凝固療法—抗血小板療法を行うこととした。また、内科的治療を継続しても脳虚血発作が再発する場合には、抗凝固療法中の出血性合併症が少なく術後の血栓塞栓性合併症に対して直ちに線溶療法

が可能であるといった利点を踏まえ、血管内治療を行う方針とした。プラークについては頸動脈エコーによる慎重な観察を行った。頸動脈エコーはCT、MRI等では観察困難なプラークの可動性の描出が可能であり、低侵襲かつ頻回にベッドサイドでのプラーク観察可能であり本症例では、非常に有用であった。ただし、エコー施行時には頸動脈圧迫により血栓を飛散させ塞栓性合併症を起こす危険性があるため、愛護的に施行することが肝要であると思われた。aspirin, clopidogrelによる抗血小板療法、argatrobanによる抗凝固療法、さらにはhydroxycarbamideによるETの治療により、新たな血栓症状を認めず、血小板数も正常範囲内となった。しかし、ETにおいては血小板数と血栓症状は無関係とする報告^{10,14)} もあり、血栓性合併症の再発を予測する指標も乏しいことから、今後血栓症の再発については画像評価を含め慎重に行う必要があると考えている。

結 語

脳梗塞を来し頸動脈に可動性プラークを認めたETの1例について報告した。本症例においては抗血小板療法、抗凝固療法、骨髄抑制薬の併用による保存的治療で良好な転帰が得られた。ETには血小板数の高度上昇しか診断基準がなく、特異的検査法がないため、その診断率は実際より低いことが推定される。血小板数が正常上限を超えている場合にはETを念頭におき、狭窄病変の治療だけにとらわれず全身療法を行うことが重要であると考えられる。またMRIや血管撮影では本症例のような可動性のプラークは診断困難であり、画像所見上の狭窄度と症候からの診断では、本症例は症候性高度狭窄と診断されてしまい、不適切な治療指針となった可能性がある。頻度は少ないながらも本症例のような疾患を念頭におき、頸動脈エコーやMRI BB法などの種々の検査法でプラーク診断を行うことは疾患自体の本質を知ることができ、より良好な治療成績につながるものと考えられる。

文 献

- 1) Benassi G, Ricci P, Calbucci F, et al: Slowly progressive ischemic stroke as first manifestation of essential thrombocythemia. *Stroke* 20:1271-1272, 1989.
- 2) Bhatti AF, Leon LR Jr, Labropoulos N, et al: Free-floating thrombus of the carotid artery: literature review and case reports. *J Vasc Surg* 45:199-205, 2007.
- 3) Buchan A, Gates P, Pelz D, et al: Intraluminal thrombus

- in the cerebral circulation. Implications for surgical management. *Stroke* 19:681-687, 1988.
- 4) Cancelas JA, Garcia-Avello A, Garcia-Frade L: High plasma levels of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) in polycythemia vera and essential thrombocythemia are associated with thrombosis. *Thromb Res* 75:513-520, 1994.
 - 5) Caplan L, Stein R, Patel D, et al: Intraluminal clot of the carotid artery detected radiographically. *Neurology* 34:1175-1181, 1984.
 - 6) Combe J, Poincard P, Besancenot J, et al: Free-floating thrombus of the extracranial internal carotid artery. *Ann Vasc Surg* 4:558-562, 1990.
 - 7) Cortelazzo S, Finazzi G, Ruggeri M, et al: Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. *N Engl J Med* 332:1132-1136, 1995.
 - 8) European carotid surgery trialists collaborative group: Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 351:1379-1387, 1998.
 - 9) Farah MG, Hawawini H: Thrombus of the ascending aorta as a source of cerebral embolism. *Chest* 104:1604-1605, 1993.
 - 10) Fenaux P, Simon M, Caulier MT, et al: Clinical course of essential thrombocythemia in 147 cases. *Cancer* 66:549-556, 1990.
 - 11) 布施一郎, 柴田 昭: 慢性骨髓増殖疾患. 日内会誌 82:1058-1062, 1993
 - 12) Goldstone J, Moore WS: Emergency carotid artery surgery in neurologically unstable patients. *Arch Surg* 111:1284-1291, 1976.
 - 13) Hattori A, Nagayama R, Kishi K, et al: Primary thrombocythemia in Japan: a survey of 225 patients. *Leuk Lymphoma* 4:177-186, 1991.
 - 14) Hehlmann R, Jahn M, Baumann B, et al: Essential thrombocythemia. Clinical characteristics and course of 61 cases. *Cancer* 61:2487-2496, 1988.
 - 15) 日野洋健, 寺崎修司, 橋本洋一郎, 他: 大動脈の可動性血栓から脳梗塞をきたした本態性血小板増多症の1例. *臨床神経*, 39:705-710, 1999.
 - 16) 今井啓輔, 森 貴久, 泉本 一, 他: 異なる経過を呈した可動性血栓 (floating thrombus) を伴う高齢者内頸動脈狭窄症の2治験例. *脳卒中* 25:267-273, 2003.
 - 17) 永野 修, 小林英一, 伊藤誠朗, 他: 急速に増大した floating thrombus を有する頸動脈狭窄病変に対し、透視とエコーガイド下に頸動脈ステント留置術を成功しえた1例. *脳外誌* 15:641-645, 2006.
 - 18) Tefferi A: Risk-based management in essential thrombocythemia. *ASH Education Program Hematology* 1999. 172-177, 1999.
 - 19) van Genderen PJ, Prins FJ, Michiels JJ, et al: Thromboxane-dependent platelet activation in vivo precedes arterial thrombosis in thrombocythemia: a rationale for the use of low-dose aspirin as an antithrombotic agent. *Br J Haematol* 104:438-441, 1999.

JNET 2:62-67, 2008

要 旨

【目的】 脳梗塞を来し、頸動脈に可動性プラークを認めた本態性血小板血症 (ET) の1例を経験したので報告する。 **【症例】** 49歳男性。右上肢不全麻痺、失算を主訴に当院神経内科を受診した。頭部MRI上、左大脳半球に多発性の急性期脳梗塞を認めたため入院となりedaravone、低分子デキストランの点滴が行われた。血小板数が92.3万/ μ lと高値であり、ETと診断され、hydroxyureaの内服が開始された。第4病日に施行された頸動脈エコーにて左総頸動脈から内頸動脈起始部に可動性部分をもつ不安定プラークを認めた。本病変が塞栓源となった脳塞栓症と考えられ、第5病日に脳神経外科に転科となった。 **【結果】** argatroban, aspirin, clopidogrelを開始し、頸動脈エコーによる厳重な経過観察を行ったところプラークの可動性部分は徐々に縮小し、第8病日には消失した。血小板数については、第22病日には52.2万/ μ lまで改善した。以後もaspirin, clopidogrelの内服にて加療を継続しているが、MRIによるフォローアップでは新たな梗塞の出現を認めず、症状も消失している。 **【結論】** ETでは一過性脳虚血や脳梗塞を来すといわれており症例報告も散見されるが、我々の症例のように可動性プラークを合併したものの報告はなく、文献的考察を加え報告する。