

- 1) 症例報告
- 2) 細菌性髄膜炎および感染性心内膜炎を合併し、細菌性塞栓子による脳塞栓症を来した 1 例
- 3) 久保田 真彰、小林 英一、吉田 陽一、折本 亮介、渡邊 庸介、足立 明彦、岩立 康男
- 4) 千葉大学医学部附属病院 包括的脳卒中センター、千葉大学医学部附属病院 脳神経外科
- 5) 久保田 真彰、千葉大学医学部附属病院、脳神経外科、千葉県千葉市中央区亥鼻 1 丁目 8 - 1、0 4 3 - 2 2 2 - 7 1 7 1、  
kubota\_masaaki@hotmail.com
- 6) 脳塞栓症、感染性心内膜炎、細菌性髄膜炎、機械的血栓除去術、  
*Streptococcus gordonii*
- 7) 本論文を、日本脳神経血管内治療学会 機関誌 JNET Journal of Neuroendovascular Therapy に投稿するにあたり、筆頭著者、共著者によって国内外の他雑誌に掲載ないし投稿されていないことを誓約致します。

## 【和文要旨】

### 「目的」

細菌性髄膜炎の加療中に感染性心内膜炎による細菌性塞栓子から脳塞栓症を来した1例を経験したので、文献的考察を含め報告する。

### 「症例」

82歳女性。細菌性髄膜炎の診断で加療中、左中大脳動脈塞栓症を発症した。機械的血栓回収術を施行し、黄白色の塞栓子を回収した。培養から、*Streptococcus gordonii*が同定され、病理所見と合わせて感染性心内膜炎と診断した。術後神経症状は改善し、感染症は抗生剤加療で軽快した。軽度の右不全片麻痺が残遺したため、術後37日目に回復期リハビリテーション病院へ転院した。

### 「結論」

細菌性髄膜炎を合併して発症した虚血性脳卒中では常に細菌性塞栓を念頭に入れ治療を行うべきである。

## 【緒言】

感染性心内膜炎(infective endocarditis; IE)による細菌性塞栓子から、脳塞栓症を来し血栓溶解療法や機械的血栓除去術(mechanical thrombectomy; MT)による治療報告は散見されるが、比較的稀な症例であることからその安全性や効果、治療方法については定まっていない。今回我々は、細菌性髄膜炎の加療中に感染性心内膜炎による細菌性塞栓子から脳塞栓症を来した1例を経験し、血栓回収術により良好な経過が得られたため、文献的考察を含め報告する。

## 【症例呈示】

〈症例：82歳 女性〉

〔既往歴〕 高血圧、末梢性めまい症

〔家族歴・生活歴〕 特記事項なし

〔現病歴〕 発熱、頭痛、意識障害で近医救急外来を受診。精査の結果、細菌性髄膜炎と診断され、同日入院。Meropenem と Vancomycin で治療を開始した。第2病日には解熱が得られ、第3病日には意識清明となり、リハビリテーションを行っていた。第4病日に、血液培養から *Streptococcus gordonii* が同定されたため、抗菌薬を Penicillin G (PCG) 400万単位/日へ変更した。第6病日の早朝にベッドサイドで倒れているところを発見され、MRI で左中大脳動脈の閉塞を認めたため、当院へ緊急搬送となった。

〔神経学的所見〕 当院来院時、Glasgow Coma Scale (GCS) E2V1M5、顔面を含む右不全片麻痺、失語症を認め、National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) 20点(2-1-0-2-0-2-0-3-0-3-0-2-1-2-2)であった。

〔画像所見〕

MRI では Diffusion Weighted Imaging (DWI) で、左島皮質、放線冠に拡散制限像を認め、DWI-Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score (ASPECTS) は9であった。MRA で、左中大脳動脈、M1近位部での閉塞を認めた。(Figure 1)

〔諸検査所見〕

血液検査：総蛋白 6.3g/dL, Alb 3.3g/dL, AST 23U/L, ALT 24U/L, LDH 263U/L, 総ビリルビン 0.5mg/dL, 尿素窒素 18.0mg/dL, クレアチニン 0.62mg/dL, Na 130mEq/L, K 4.1mEq/L, Cl 96mEq/L, CK

99U/L, CRP 3.1mg/dL, WBC  $9.03 \times 10^3 / \mu\text{L}$ , RBC  $354 \times 10^4 / \mu\text{L}$ , Hb 10.9g/dL, Ht 33.0%, MCV 93.2fL, MCH 30.8pg, MCHC 16.6 g/dL  
髄液検査：細胞数  $1194 / \mu\text{L}$ , 単核球  $237 / \mu\text{L}$ , 多核球  $952 / \mu\text{L}$ , 蛋白 68mg/dL, 糖 54mg/dL, Cl 116mEq/L

髄液培養：有意な菌の発育なし

心電図：12誘導心電図および入院中の持続モニター心電図では、洞調律で不整脈は見られなかった。

心エコー検査：大動脈弁の硬化、弁膜症や心内疣贅は認められなかった。

#### [治療]

最終健常から当院到着までに4.5時間経過しており、当時のrt-PA(アルテプラーゼ)静注療法適正治療指針から静注血栓溶解療法は施行しなかった。左中大脳動脈塞栓症に対し、局所麻酔下でのMTを施行した。治療開始時の活性凝固時間(activated coagulation time; ACT)は130秒で、ヘパリンを2800単位静注した。1時間後の再検でACT290秒であった。右大腿動脈穿刺とし、9Fr Sheath introducer (Medikit, 東京), を挿入。9Fr Optimo balloon catheter (Tokai Medical, 愛知)を左総頸動脈に留置。Penumbra 5MAX ACE60(Penumbra, Alameda, CA, USA)を左中大脳動脈M1近位部に留置させ、Marksman Catheter (Medtronic, Minneapolis, MN, USA)で血栓をlesion crossさせM2に留置させた。Penumbra 5MAX ACE 60を吸引しつつSolitaire3 Platinum 4mmx20mm (Medtronic)を展開するContinuous aspiration prior to intracranial vascular embolectomy (CAPTIVE) techniqueを用いて、2 passでthrombolysis in cerebral infarction (TICI) grade 3を得た。(Figure

2)(onset-to-door time 270 分, door-to-puncture time 53 分 puncture-to-reperfusion time 56 分, onset-to-reperfusion time 369 分) 回収された塞栓子は、2 pass で計 2 個回収され、黄白色で弾性硬であった。

(Figure 3, A,B)塞栓子は、病理および細菌培養へ提出した。

前医入院時より不整脈を認めず、当院搬送時にすでに細菌性髄膜炎および血液培養陽性であったこと、回収された血栓の性状から感染性心内膜炎の可能性を疑い術後抗凝固療法は施行しなかった。入院中は、不整脈の監視のため持続モニター心電図での観察を継続した。術後 1 日目には、軽度の右不全片麻痺は残遺したものの、失語症は改善し、NIHSS 5 までの顕著な改善が得られた。病理結果から、細菌塊に混じたフィブリン凝血塊と診断された。(Figure 3, C)また塞栓子から、*Streptococcus gordonii* が培養され、修正 Duke 分類の病理学的診断基準より IE と診断した。経過中、2 度の経胸壁心エコーを施行したが、有意な所見は認めなかった。髄膜炎および IE に対し、PCG による加療を 26 日間継続した。脳梗塞に対しては、予防的抗血栓薬は用いなかった。術後 37 日目に回復期リハビリテーション病院へ転院し、90 日後の modified Rankin scale 3 であった。

#### 【考察】

細菌性髄膜炎と IE の合併例は、細菌性髄膜炎のうち 1.1-2% と稀であるが、虚血性脳卒中は 38%、死亡率は 29% と非常に予後不良である。原因菌としては、*Streptococcus pneumoniae* (54%), *Staphylococcus aureus* (33%) が報告されている<sup>1)2)</sup>。一方、IE の原因菌は、*Streptococcus viridans*, *Streptococcus bovis* (*Streptococcus*

*gallolyticus*), HACEK グループ, *Staphylococcus aureus* が認められることが多い。<sup>3)</sup>MRI では IE 患者において、T2\*強調像で 57%で皮質を中心とした微小出血像がみられるという報告があり、心雑音、繰り返す熱発、弁膜症の既往などの臨床症状と合わせて画像所見で IE を疑う一助となる可能性がある。<sup>4)</sup> 今回起炎菌であった *Streptococcus gordonii* などの口腔内常在菌は、特殊な platelet binding protein をもち、血小板に特異的に接着し、血管内に侵入する機序が研究されている。<sup>5)</sup> 今後さらなる解明によって IE を予防できる可能性に期待される。

IE による中枢神経合併症は、IE 患者の 10-35%にみられ、脳梗塞や一過性脳虚血発作が最も多く、原因菌による感染の播種や炎症などの複合的な因子が関与する。<sup>2)6)7)8)</sup> IE に合併した急性期脳梗塞に対する経静脈的血栓溶解療法は、治療後の頭蓋内出血の発症率が 20%と高く、さらに細菌性髄膜炎を合併すると死亡率が 65%と非常に危険であることが報告されており、本邦の感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドラインや 2019 年 3 月に改定された静注血栓溶解(rt-PA)療法適正治療指針を含め、経静脈的血栓溶解療法は推奨されていない。<sup>3)9)10)11)</sup> また、感染性心内膜炎による脳梗塞に対する予防的抗血小板療法については、アスピリンとプラセボを比較したランダム化比較試験において塞栓症のリスクを減少させず出血性合併症のリスクが増大させる可能性が示されており、推奨されていない。<sup>12)</sup> また、抗凝固療法についてはエビデンスが少ないものの、同様に出血性合併症のリスクを増大させる可能性があるため、一般的に新規の開始は推奨されていない。感染性心内膜炎を疑った血栓の場合、細菌培養や病理での診断だけでなく、迅速塗抹鏡検で細菌

の有無を確認することで、術後早期の抗凝固療法の判断の一助になる可能性がある。

一方、疣腫による急性期主幹動脈閉塞に対する MT に関しては 13 例の少数例の報告のみであるが、いずれの症例で出血性合併症は認められず、9 例（69%）で良好な成績が得られ、MT は安全で効果的である可能性が示唆されている。<sup>13)</sup> MT に比して血栓溶解療法のリスクが高い原因として、IE 患者に多く見られる潜在的な末梢部の頭蓋内微小出血や脳梗塞が考えられる。塞栓子に含まれる細菌や炎症細胞が血管内膜や基底膜を直接浸潤することで傷害、出血傾向を惹起する。<sup>14)</sup> このようなメカニズムによって、より遠位までびまん性に到達しうる血栓溶解療法によって、局所的に血管内を通過する MT をよりも出血性リスクを増大させている可能性が推察される。

近年のケースシリーズとシステマティックレビューでは、IE 患者において rt-PA 静注療法単独群と MT 単独群の治療成績を比較した試験で、神経学的予後や死亡率は同等であるものの、rt-PA 静注療法群で術後脳出血が多いことが示されており、両者が可能な状況であれば機械的血栓回収術の選択を考慮すべきとされている。<sup>15)</sup> しかし、治療前に感染性心内膜炎と診断可能な例は少なく、臨床的に感染性心内膜炎を疑う例であれば、経静脈的血栓溶解療法が可能な状況であったとしても、MT を優先した治療方針も考慮すべきと思われる。

感染性塞栓子に対する MT が、閉塞部位における炎症、重篤な血管攣縮を惹起する例が報告されており、MT の際は血管内皮に低侵襲なデバイスの選択を考慮すべきである。<sup>16)</sup> Teng らの *in vitro* および *in vivo*

で行われた各血栓回収デバイスの血管内皮細胞の傷害の程度を調べた研究では、各 stent retriever が Penumbra 5MAX ACE よりも内皮細胞を傷害し、より侵襲的であることを報告している。<sup>17)</sup>本症例では、両者を併用した CAPTIVE technique を用い、2度の回収手技で再開通が得られ、血管攣縮を来すことなく治療を完遂し得た。デバイスや手技による治療成績に関する報告は狩猟し得た限り認められなかったが、迅速な再開通と低侵襲手技のバランスを考慮した治療が肝要と考える。新たなデバイスの導入や手技の改良、症例の蓄積から常に迅速で低侵襲な MT を考慮すべきである。

#### 【結語】

今回、細菌性髄膜炎および IE を合併し細菌性塞栓子による脳塞栓症を来した 1 例を経験した。細菌性髄膜炎を合併して発症した虚血性脳卒中では常に IE による細菌性塞栓を念頭に入れ治療を行うべきである。また、IE を合併した脳塞栓症の場合、MT を優先し抗血栓療法については、慎重に判断する必要がある。

#### 【利益相反開示】

本論文に関して、開示すべき利益相反状態は存在しない。

#### 【文献】

- 1) Lucas MJ, Brouwer MC, Van der Ende A, et al. Endocarditis in Adult With Bacterial Meningitis. *Circulation* 2013;127:2056-2062
- 2) Eishi K, Kawazoe K, Kuriyama Y, et al. Surgical management of infective endocarditis associated with cerebral complications. Multi-

- center retrospective study in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1745-1755
- 3) Nakatani S, Ohara T, Ashihara K, et al. JCS 2017 Guideline on Prevention and Treatment of Infective Endocarditis. *Circ J*.2019;83(8):1767-1809
  - 4) Hess A, Klein I, Iung B, et al. Brain MRI Findings in Neurologically Asymptomatic Patients with Infective Endocarditis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34:1579-1584
  - 5) Takamatsu D, Bensing BA, Sullam PM. Two additional components of the accessory sec system mediating export of the *Streptococcus gordonii* platelet-binding protein GspB. *J Bacteriol*. 2005;187:3878-83
  - 6) García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, et al. Group for the Study of Cardiovascular Infections of the Andalusian Society of Infectious Diseases. Neurological complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation* 2013;127:2272-2284
  - 7) Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, et al. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med* 2000;160:2781-2787
  - 8) Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis* 2008;47:23-30

- 9) Mook-Kanamori BB, Fritz D, Brouwer MC, et al. Intracerebral hemorrhages in adults with community associated bacterial meningitis in adults: should we reconsider anticoagulant therapy? PLoS One. 2012;7:e45271
- 10) Asaithambi G, Adil MM, Qureshi AI. Thrombolysis for ischemic stroke associated with infective endocarditis: results from the nationwide inpatient sample. Stroke 2013;44:2917-2919
- 11) Toyoda K, Koga M, Iguchi Y, et al. Guidelines for Intravenous Thrombolysis (Recombinant Tissue-type Plasminogen Activator), the Third Edition, March 2019: A Guideline from the Japan Stroke Society. Neurol Med Chir (Tokyo).2019;59:449-491
- 12) Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, et al. Investigators of the Multicenter Aspirin Study in Infective Endocarditis. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 775-780
- 13) Bolognese M, von Hessling A, Müller M. Successful thrombectomy in endocarditis-related stroke: Case report and review of the literature. Interv Neuroradiol.2018;24(5):529-532
- 14) Omoto T, Saito K, Kashima T. Mycotic aneurysm of the right coronary artery. Asian Cardiovasc Thoracic Ann. 2006;14:331-332
- 15) Marquardt JR, Cho SM, Thatikunta P, et al. Acute Ischemic Stroke Therapy in Infective Endocarditis: Case Series and Systematic Review. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2019; 28:2207-2212
- 16) Nishino W, Tajima Y, Inoue T, et al. Severe Vasospasm of the

Middle Cerebral Artery after Mechanical Thrombectomy Due to Infective Endocarditis: An Autopsy Case, *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(9):e186-e188

- 17) Teng D, Pannell JS, Rennert RC, et al. Endothelial Trauma From Mechanical Thrombectomy in Acute Stroke. *Stroke.*2015;46:1099-1106

【図表の説明】

Figure 1

A,B: Initial diffusion-weighted imaging after arrival to our hospital shows acute ischemic change in left insula and corona radiata. C,D:MRA shows left M1 occlusion.

Figure 2

A,B: Preoperative cerebral angiography showing left M1 occlusion.  
C,D: Postoperative cerebral angiography after mechanical thrombectomy showing complete recanalization (TICI 3).

Figure 3

A,B:A gross image of retrieved clots. Clots were yellowish-white and elastic hard.

C: Hematoxylin eosin stain(20x), showing fibrin clot with presence of Gram-positive cocci infection (arrows).

Figure 1

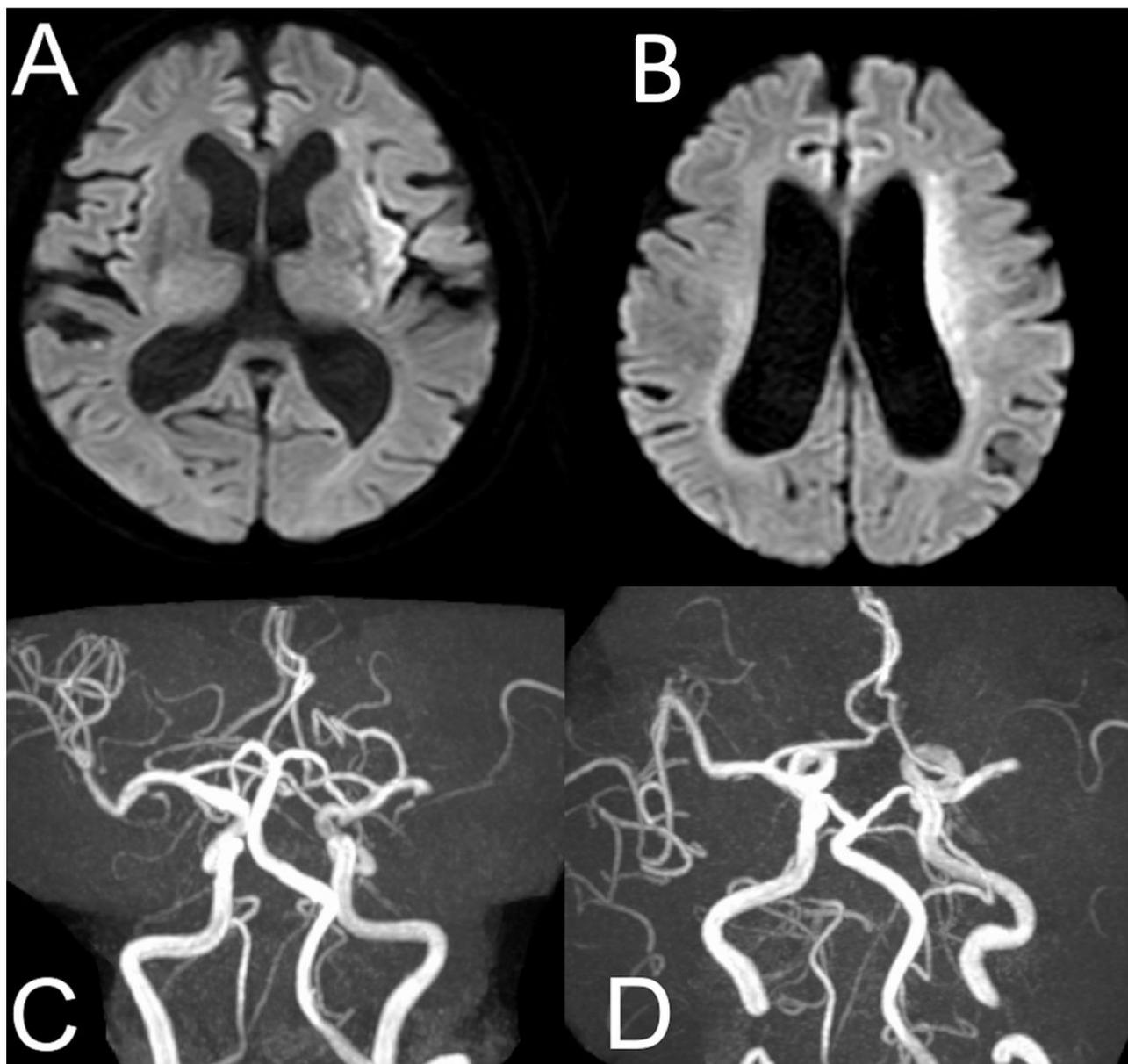
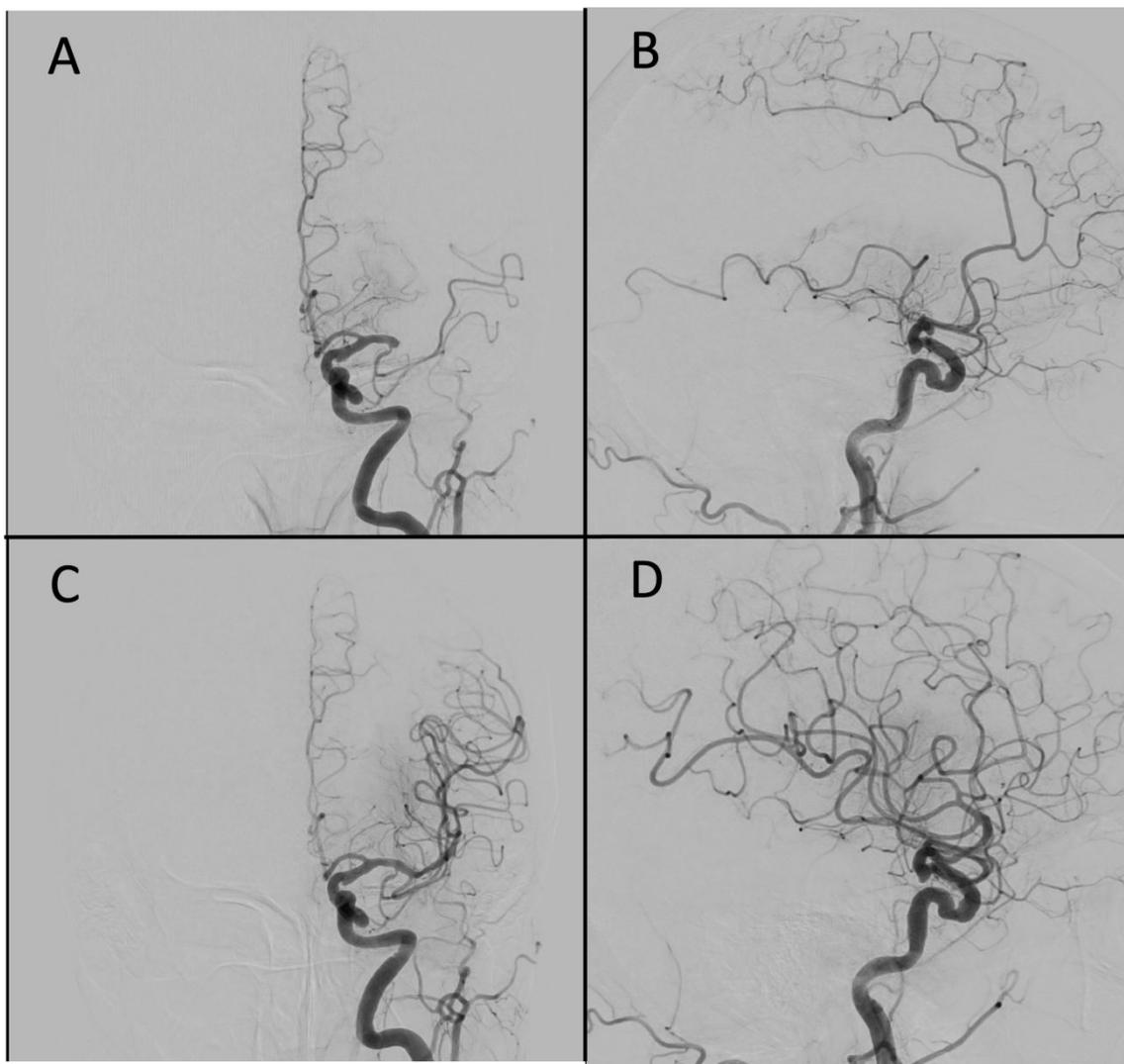


Figure 2



W

Figure 3

