

# 胸痛

藤代健太郎

## ◎ 概念

胸の痛みには、いわゆる痛みとして感じるものから、胸の靈苦しさ、上腹部の不快感、のどの痛みや詰まった感じ、嚥物の浮いた感じなどとして感じるものがある。とくに虚血性心疾患に伴う胸の痛みは、「この上もない死への恐怖」を伴うことがあり、また関連痛として左肩から左手の痛みを伴うことも特徴である。

## ◎ 胸痛をきたす疾患

突然の胸痛が徐々に生じた胸痛かに注意する。突然の場合はまず、心臓の虚血、大動脈の解離、肺塞栓を考える(表1)。

表1 胸痛をきたす疾患

突然の胸痛		徐々に生じた胸痛	
虚血性心疾患	急性冠症候群	消化器疾患	総嚢炎、胆嚢結石
動脈疾患	急性大動脈解離	胸郭や縦隔疾患	胸膜炎、縦隔嚢炎
肺疾患	肺血栓・塞栓、気胸	心膜疾患	心嚢炎
消化器疾患	食道破裂	皮膚疾患	带状疱疹

## ◎ 病態生理・発生機序

- ①急性心筋梗塞を例にとると、中枢の興奮や肉体的ストレスでアドレナリン活性が上昇し、冠動脈粥腫の崩壊、冠動脈血栓形成、可逆的虚血から不可逆的虚血になり、心筋の壊死が生じる。組織から化学的痛みを誘発するブラジキニンが産生されて痛覚受容体を刺激する。
- ②心臓の痛みを伝える痛覚伝達線維は、脊髄後根から脊髄に入り後角のニューロンで終る。ニューロンを介して速い痛みは新脊髄視床路で、遅くて慢性的な痛みは旧脊髄視床路で、脊髄の対側から脳へ上行する。新脊髄視床路の少数の線維は脳幹網様体に、大部分の線維は視床に達する。旧脊髄視床路の大部分の線維は脳幹で、少数の線維が視床に達する。
- ③心臓の内臓痛の線維は、皮膚由来の痛覚を受ける二次ニューロンと同じニューロンでシナプス結合しているので、痛みが皮膚で起こっているかのように感じる。求心性線維として交感神経内を通り、交感神経節を介してC8、Th1~5の後根神経節に入る。
- ④胸部と背部の皮膚の感覚はTh2~9から出る胸神経により伝達されるため、心臓の痛みとともに胸壁や上肢の痛みとして感じることもある。
- ⑤真性内臓痛は自律神経の中の感覚線維を通して感じられるが、脳は内臓器官の位置を経験学習することはないので、痛む部位から離れた部位が痛いように感じることもある。心臓は胚の時期に首と胸の上部と同じ起源をもつので、心臓の痛みが首や肩の痛みとして感じる。胸膜炎の痛みや外傷の痛みは壁側胸膜の

痛みにより部位特異性が高い。壁側の感覚は壁側の胸膜から直接の局所脊髄神経に伝えられ、この体性痛により痛む部位が特定できる。

## ◆鑑別診断のポイント

### ◆病歴から◆

- ・胸痛が突然生じたものか、徐々に出現したものかを考える。
- ・突然生じた胸痛の場合：虚血、動脈解離、破裂、かん頓の可能性を考える。

虚血	動脈解離	破裂	かん頓
肋骨裏面の痛み 労作に伴い生じた痛み	張り裂くような痛み	嘔吐に伴う突然の痛み、胸部を打撲したときに生じた痛み	立ち上がったとき、歩き出しとき、食後に突然生じた痛み

- ・徐々に出現した胸痛の場合：炎症や浸潤を考える。

炎症	浸潤
発熱に伴い徐々に生じた痛み	肋骨が腫れて痛む、神経に沿って痛む

- ・痛みの部位から考える。

前胸部（縦隔内の臓器の変化）	片側の胸部（肺疾患や胸膜の変化）	皮膚の変化を伴うか、または肋骨の下縁に圧痛がある	心窩部（心臓の下壁の虚血や消化器疾患）
心臓の虚血 縦隔洞の炎症、大動脈の解離、食道の破裂や炎症	肺動脈の塞栓、自然気胸、胸膜炎	肋間神経に広がる帯状疱疹や肋間神経痛	下壁心筋梗塞、胆嚢結石や胆嚢炎

- ・誘因から考える。

労作に伴うもの	安静時に生じるもの	食事との関連があれば	胸郭を動かすことで胸痛が増悪するなら	胸壁をさわると痛む場合
心筋の虚血や肺機能に障害	血管のれん縮による虚血	消化器疾患	肋骨や肋間神経に関連する	肋間神経に關係するもの

- ・診断的治療から考える。
- ・痛みはどのようにして軽減するか、をみることで診断の助けになる場合がある。

労作を止めることで軽減する	硝酸薬舌下で軽減する	制酸薬の内服で軽減する
労作性狭心症	労作性狭心症、冠れん縮狭心症	逆流性食道炎

### ◆身体診察所見から◆

- ・視診

冷や汗、顔貌が青い	皮膚の発疹に一致して痛みがある	胸郭の動きに左右差がある
急性心筋梗塞を疑う	帯状疱疹を疑う（ただし、発疹が出る前でも痛む場合が多い）	肺や胸膜の炎症を疑う

心音を聴取する。心音に比べて心尖部でI音の増強がある	大動脈弁閉鎖不全による拡張期雑音を聴取する	心膜摩擦音を座位でやや前屈みにしたとき聴取する	片側の肺の呼吸音が対側に比べて減弱している	心拍動に同調して捻髪音を聴取する(Hamman徴候)
心筋梗塞	解離性大動脈瘤による大動脈弁輪拡大	心膜炎	自然気胸	食道破裂

脈拍の左右差がある	胸壁に圧痛がある	握雪感
肺萎縮	肋骨骨折や肋間神経痛	食道破裂などによる皮下気腫

胸郭を打診して、胸水の有無を調べる	叩打痛の有無を調べる
	肋骨骨折

### 検査計画に向けて

胸部と胸部X線検査はスクリーニング検査として必要である。

検査	白血球数、血液生化学（トロポニンT、トロポニンI、CPK、AST、LD）、心エコー
検査疾患	心エコー、胸部造影CT、胸部MRI
検査	白血球数、CRP、SpO <sub>2</sub>
検査疾患	上部消化管内視鏡、胸部単純CT

## 症例

**主訴** 60歳の男性。4日前の朝、出社時に左前胸部痛が出現し、しだいに左肩に痛みを感じたが、肩を揉みほぐしているうちに10分程度で軽快した。3日前の朝にも同様の症状があった。昨日は休日で、夕食を23時に終り、就寝したが、深夜1時30分ごろに左前胸部の圧迫感と息苦しきで覚醒した。左鎖骨下から第2肋間あたりが痛く、左肩も張って揉みほぐそうとしたが軽快せず、救急車を呼ぼうとした。しかし同日の午前9時から式典があり、指示する予定であったので朝まで我慢して出社した。式典終了後も胸痛が持続していたため10時半に来院した。

**既往歴**：15年前から高血圧でアムロジピンを内服している。10年前から高脂血症の診断を受けている。

**職業および嗜好品**：会社社長、タバコは数本/日

**身体所見** 身長 167 cm、体重 72 kg、体温 36.8 °C、脈拍104 /分、整。右上腕血圧186 / 94 mmHg、左上腕血圧 180 / 90 mmHg。顔貌はやや苦悶様。心音はギャロップリズム、III音 (-)、IV音 (+)。呼吸音は澄

**検査所見**

**尿所見**：蛋白 (-)、糖 (-)

**血液所見**：赤血球 492万、Hb 15.7 g/dL、Ht 45.1%、白血球11,500、血小板25.2万

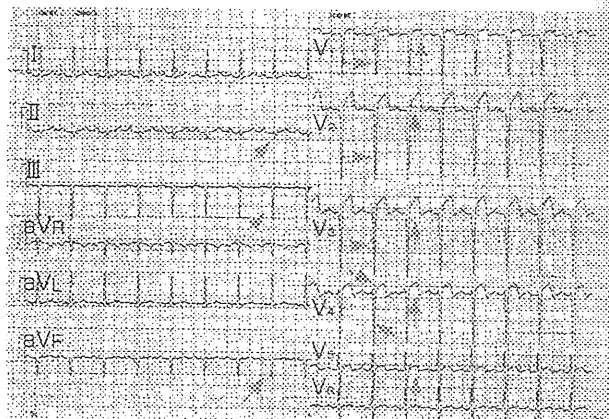
**血液生化学所見**：血糖 120 mg/dL、HbA<sub>1c</sub> 5.2%、尿素窒素15.8 mg/dL、クレアチニン 0.88 mg/dL、尿酸 6.6 mg/dL、総コレステロール 260mg/dL、LDLコレステロール 170 mg/dL (基準65~139)、HDLコレステロール 65mg/dL、トリグリセリド 52 mg/dL、AST 114 IU/L、ALT 34 IU/L、LD 430 IU/l (基準 176~353)、ALP 194 U/L (基準115~359)、CK-MB 1,230 IU/l (基準 30~140)、CKMB 106.5 (基準 25以下)

**免疫学所見**：CRP 0.17 mg/dL、トロポニン T 0.81 ng/mL [基準 0.014以下 (急性心筋梗塞診断のカットオフ値 0.100)]

**胸部X線写真**：CTR 50%、肺野に異常なし。

**心電図**：左軸偏位 (-28度)、II、III、aVFに深いS波、V<sub>1</sub>からV<sub>3</sub>でQSパターン、V<sub>3</sub>で低いR波と深いS波、ST上昇をV<sub>1</sub>からV<sub>5</sub>で認める (図1)。

**心エコー**：前壁中隔から心尖部にかけて心筋収縮能の低下を認める。



## 病歴の振り返り

## ●医療面接から考える●

- ・左前胸部痛が打刺している。左肩の放散痛がある。◆ 急性心筋梗塞の可能性が高い<sup>\*)</sup>。
- ・4日前から胸部痛があった。◆ 不安定狭心症からの急性心筋梗塞の発症が考えられる<sup>\*\*)</sup>。
- ・60歳男性、高血圧と高脂血症の合併がある。◆ 冠動脈のリスクファクターが高い。

## ●身体所見から考える●

- ・顔貌 ◆ 冠危険因子あり。
- ・呼吸音の澄明 ◆ 急性冠症候群などの重篤な心疾患を疑う。
- ・ギャロップリズム、IV音、心尖部で雑音や減弱があり、整然である ◆ 左心不全を疑う。
- ・呼吸音は清 ◆ 肺水腫には至っていない。
- ・高血圧で上腕血圧に左右差はない ◆ 大動脈解離は考えにくい。

\*) 心筋梗塞を疑う場合に確信度が高くなる。右上腕と肩への放散痛 (尤度比: 4.7)、両側の上半身への放散痛 (尤度比: 4.1)、動作に伴う痛み (尤度比: 2.4)、腕への放散痛 (尤度比: 2.3)。

\*\*) 最近2カ月以内に新たに生じた心疾患は不安定狭心症である。不安定狭心症の分類を表1に示す<sup>\*)</sup>。

不安定狭心症の分類〈重症度〉(Braunwald, 1989)<sup>2)</sup>

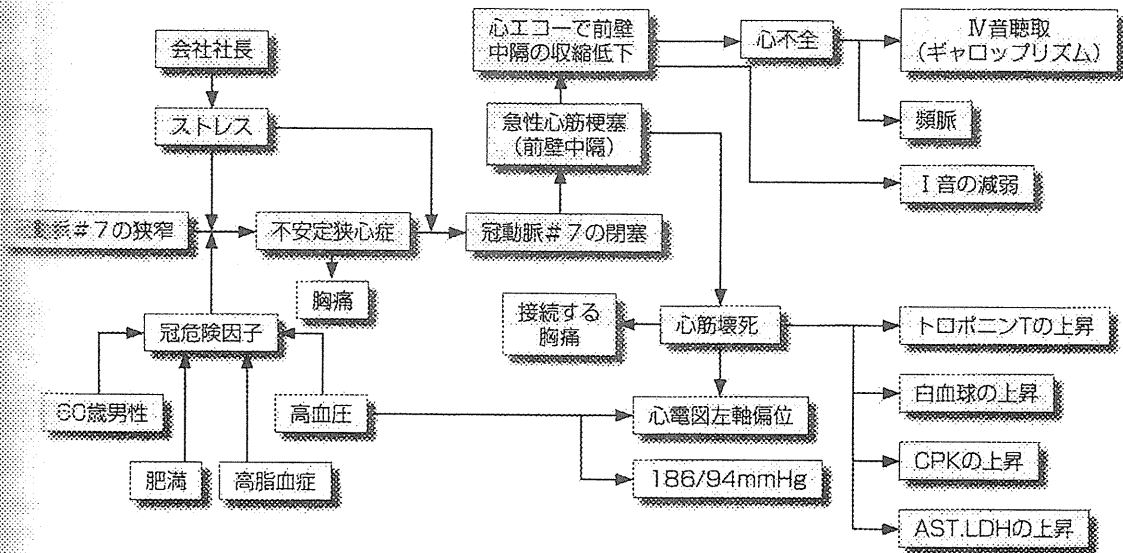
- Class I : 新規発症の重症または増悪型狭心症
  - 最近2カ月以内に発症した狭心症
  - 1日に3回以上発作が頻発するか、軽労作にても発作が起きる増悪型労作狭心症。安静狭心症は認めない。
- Class II : 亜急性安静狭心症
  - 最近1カ月以内に1回以上の安静狭心症があるが、48時間以内に発作を認めない。
- Class III : 急性安静狭心症
  - 48時間以内に1回以上の安静時発作を認める。

検査所見から考える

心電図で典型的な急性前壁心筋梗塞パターンである。  
 トロポニンTの上昇を認める。さらに白血球、AST、LDH、CPK、CKMBの上昇がある。  
 ◆ 急性心筋梗塞と診断する。  
 エコーで左心室の 前壁中隔から心尖部にかけて心筋収縮力の低下あり ◆ 心筋梗塞による壁運動障害を確認した。

以上から急性冠症候群と診断される。

病歴



経過

救急入院時にアスピリン200mg, βブロッカーを内服した。  
 心臓カテーテル施行。  
 左冠動脈前下降枝#7に100%の閉塞, 右冠動脈#4AVに90%狭窄を認め、  
 guidewireカテーテルで拡張後にステントを留置した。  
 CCUに入院, ECGモニターを行った。  
 アムロジピン, βブロッカー, ARB, スタチン, バイアスピリン, チクロピジン  
 を内服し, リハビリを行い入院期間12日で退院した。

## 症例 2

**主訴** 50歳の男性。会社で事務作業中に前胸部痛が出現したが、改善しないために救急車で搬入された。午前中は社外で営業活動をしていた。息切れ、動悸、背部痛はない。最近では精神的、肉体的なストレスはとくに感じていない。10年ほど前から高血圧の治療を受けており、普段の血圧は140 / 84 mmHg程度である。

**職業および嗜好品**：会社員。喫煙は1日に2〜3本。機会飲酒。

**身体所見** 身長169 cm、体重73kg。脈拍80 /分、整。血圧：左上腕176 / 92 mmHg、右上腕142 / 88 mmHg。下肢の収縮期血圧は左右とも180mmHg。顔貌は苦悶様、眼瞼結膜に貧血なし。心音でIII音、IV音は聴取しない。胸骨左縁第3肋間で拡張期雑音 (Levine 1 / 6) を聴取する。呼吸音は清。手指は長くはない。下肢に浮腫はない。

**検査結果**

**尿所見**：蛋白 (-)、糖 (-)

**血液所見**：赤血球 508万、Hb 15.0g/dL、Ht 43.6 %、白血球8,100、血小板15.4万

**血液生化学所見**：血糖124 mg/dL、尿素窒素 12 mg/dL、クレアチニン 1.1 mg/dL、尿酸 6.5 mg/dL、AST 24 IU/L、ALT 30 IU/L、LD 202 IU/L (基準176〜353)、CK 90 IU/L (基準30〜140)、トロポニンI 陰性、ミオグロビン27 ng/mL (基準 20〜82)、Dダイマー 9.5 μg/mL (基準0.0〜1.0)

**心電図**：軸は正常である。V<sub>5</sub>-V<sub>6</sub>でT波平低。rV<sub>5</sub>は2.7 mV、ST上昇は認めない。

**心エコー**：左室収縮は正常範囲、心嚢液なし、軽度の大動脈弁閉鎖不全を認める。

**胸部造影CT**：上行大動脈から大動脈弓部にかけて動脈内にフラップを認める。上行大動脈の血管径は40 mm、下行大動脈の血管径は30 mm (図2)。

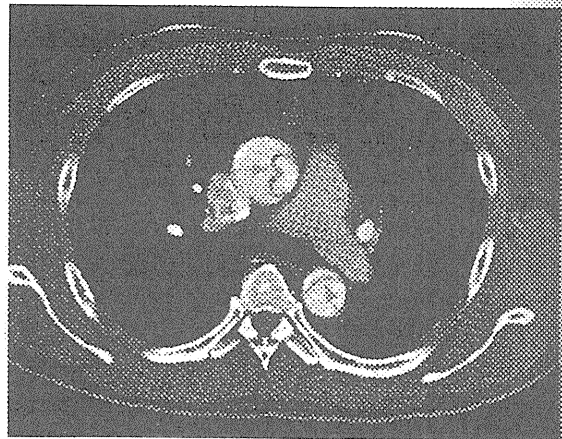


図2

### 診断の経緯

#### ●医療面接から考える●

- 50歳の男性 ● 動脈硬化のリスクあり<sup>22)</sup>。
- 突発性の前胸部痛 ● 心筋梗塞と大動脈解離の鑑別が必要である。
- 高血圧で10年ほど前から治療中である ● 高血圧に合併する疾患<sup>23)</sup>を鑑別する必要がある。

#### ●身体所見から考える●

- 血圧：左上腕176 / 92 mmHg、右上腕142 / 88 mmHg ● 高血圧であり、上腕血圧に著しい左右差<sup>24)</sup>がある。
- 下肢の収縮期血圧は左右とも180mmHg ● 左上肢に比べ下肢の血圧が低下していないので、解離が腸骨動脈まで達していないと考える。
- 顔貌は苦悶様 ● 虚血性心疾患や大動脈解離などの重度な疾患を疑う。
- 心音でIII音、IV音は聴取しない ● 心不全にはなっていない。
- 胸骨左縁第3肋間で拡張期雑音 (Levine 1 / 6) を聴取する ● 大動脈弁閉鎖不全<sup>25)</sup>が考えられる。
- 手指は長くはない ● Marfan (マルファン) 症候群に合併する大動脈解離は多いが、本例は否定的である。

\*22 大動脈解離の発症のピークは男女とも70代である<sup>21)</sup>。

\*23 明らかな結合織異常のない大動脈解離の多くの例では、慢性的な高血圧症の既往がある<sup>22)</sup>。

\*24 血圧の左右差および上下肢差。大動脈解離症例の2〜16%に上肢の脈拍消失がある。同じ症例の52%に左右の上肢に20mmHg以上の血圧差がある。右上肢のほうが左より置かれやすい<sup>23)</sup>。通常下肢の血圧は上肢に比べ、上肢に比べ下肢の血圧が20mmHg以上低い場合は、解離が腸骨動脈まで及んでいると疑う必要がある。

\*25 Stanford Aの急性解離では60〜70%に大動脈弁閉鎖不全症を合併し、約44%に大動脈弁逆流雑音を聴取するが、なんらかの治療を要するものは50%である<sup>22)</sup>。

◎ 検査所見から考える ◎

◎ 検査：AST、LD、CKの上昇はなく、トロポニンT陽性、クレアチニンの上昇はない

◎ 急性心筋梗塞は否定的である。

◎ Dダイマー 高値 ◎ 大動脈解離で高値<sup>※7)</sup>を示す。

◎ 心電図：QT延長正常である、V1/V2でT波平低、V4は2.7mV ◎ 左室肥大があり、高血圧による臓器障害を認める。

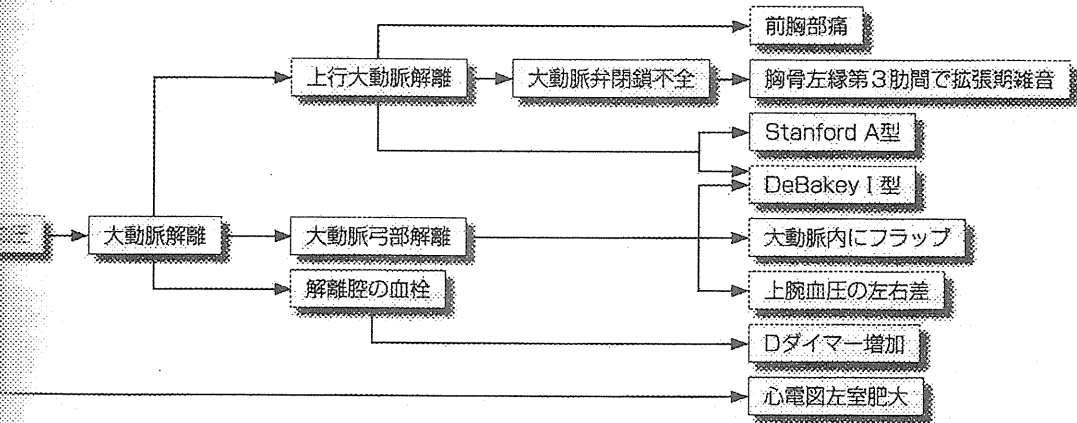
◎ 心タンポナーデ<sup>※8)</sup> ◎ 心タンポナーデ<sup>※8)</sup>は起こしていない。

◎ 心電図で絞扼の大動脈弁閉鎖不全を認める ◎ 解離が大動脈弁輪部に及んでいる<sup>※9)</sup>と考える。

◎ 胸部CTで上行および下行大動脈内にフラップを認める ◎ Stanford A型、DeBakey I型の大動脈解離<sup>※10)</sup>の診断ができる。

◎ 以上より急性大動脈解離と診断される。

◎ 治療 ◎



◎ 鎮痛薬の投与。

◎ 鎮痛薬には鎮痛薬の投与。

◎ 大動脈と弓部大動脈の置換術施行<sup>※11)</sup>。

◎ 大動脈解離の分類（解離範囲による分類）

◎ Stanford 分類

◎ A型：上行大動脈に解離があるもの

◎ B型：上行大動脈に解離がないもの

◎ DeBakey 分類

◎ Ⅰ型：上行大動脈に内膜亀裂があり弓部大動脈より末梢に解離が及ぶもの

◎ Ⅱ型：上行大動脈に解離が限局するもの

◎ Ⅲ型：下行大動脈に内膜亀裂があるもの

◎ Ⅳa型：腹部大動脈に解離が及ばないもの

◎ Ⅳb型：腹部大動脈に解離が及ぶもの

(文献3) より引用)

※7

急性大動脈解離による大量の出血や偽腔内での血栓形成によりDICが生じ、Dダイマーが上昇する（特異度54%、感度100%）<sup>3)</sup>。

※8

心タンポナーデは大動脈解離の急性期の死因として頻度が高い（死因の70%）<sup>3)</sup>

※9

大動脈弁の交連部と弁輪が大動脈壁から剥がれて、弁尖が左心室内に下垂して逆流をきたす。とくに無冠尖に解離が多く、弁の逆流で急性左心不全になる場合もある<sup>3)</sup>。

※10

大動脈の正常径は、胸部で3cm、腹部で2cm。瘤とは直径が正常径の1.5倍を超えた場合であり、それ以下では瘤状拡張と称する。本例は瘤状拡張である（表2）<sup>3)</sup>。

※11

Stanford A型はきわめて予後不良で、症状の発症から1時間あたり1~2%の致死率であり、緊急手術の適応である。死亡率は発症から24時間で内科治療では20%、外科治療では10%、7日間ではそれぞれ40%と13%であり内科治療よりも外科治療の成績がよい<sup>3)</sup>。

## 症例 3

**現病歴** 30歳の男性。4日前に急に左胸部痛が出現した。吸気時に痛みが増悪したが、徐々に呼気時にもなるようになった。本日38℃の発熱があり、咳と痰も加わり、さらに痛みが増悪するので来院した。

**職業および嗜好品**：清掃業で粉塵を吸入することがよくある。喫煙は1日に20本で10年間。飲酒はビールを1日に1,000～1,500 mL飲む。ペットは飼っていない。温泉に最近行ったことはなく、24時間風呂は使用していない。

**既往歴** 身長168 cm、体重70 kg。体温38.6℃。脈拍100 /分。整。血圧：上腕108 / 54 mmHg。顔色不良で冷や汗をかいている。眼瞼結膜に貧血なし。歯周病を認める。頸部リンパ節は触知せず。心音は清、心雑音なし。呼吸するときに大きく吸うことができない。ラ音はない。下肢に浮腫はない。

**検査所見**

尿所見：蛋白(-)，糖(-)

血液所見：赤血球 484万、Hb 13.8g/dL、Ht 41.2%、白血球18,200、血小板40.4万

血液生化学所見：血糖 144 mg/dL、総蛋白 7.6 g/dL、クレアチニン 0.69 mg/dL、尿酸 17 mg/dL、アルブミン 3.8 g/dL、AST 26 IU/L、ALT 48 IU/L、LD 174 IU/L (基準 176～353)、 $\gamma$ -GTP 70 IU/L (基準 8～50)、CK 72 IU/L (基準 30～140)

免疫学所見：CRP 7.4 mg / dL、寒冷凝集素 32倍 (基準256未満)。

細菌学検査：尿中肺炎球菌陰性。レジオネラ陰性。喀痰のチールネルゼン染色は陰性。

胸水：淡黄色、総蛋白 5.2 g / dL

胸部X線：左肋骨横隔膜角は鈍で、左下肺野の透過性が低下し、横隔膜との境界が不鮮明である (図3)。

胸部単純CT：左肺下葉の胸膜は軽度に肥厚し、胸水の貯留を認めるが、肺野に腫瘍病変は認めない (図4)。

図3

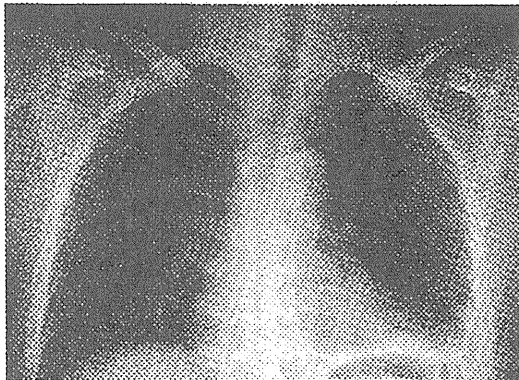
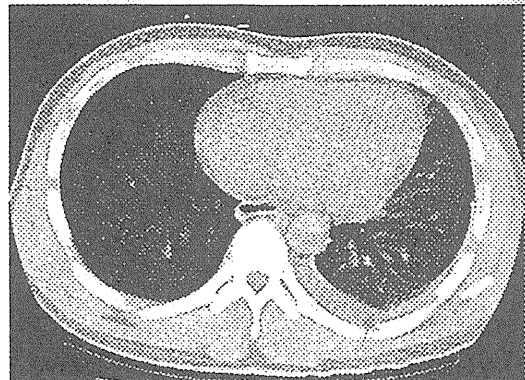


図4



## 診断の推し

## ●医療面接から考える●

・胸郭が徐々に狭くなり、呼吸時に増悪する ● 胸郭局所の障害、とくに炎症を疑う。

胸膜炎や心膜炎の炎症による痛み<sup>1)2)</sup>を考える。

・発熱、咳と痰がある ● 肺炎や胸膜炎を疑う。

## ●身体所見から考える●

・発熱があるが、呼吸音に異常がない ● 肺炎の著しいものは否定的である。

・痛みにより大きく呼吸ができない ● 壁側胸膜の異常を疑う。

・歯周病を認める ● 歯周病は免疫力が低い宿主において誤嚥性肺炎を引き起こす。

1) 2) 肺胞は不感であるが、気管支と壁側胸膜は痛みが高い感受性がある。

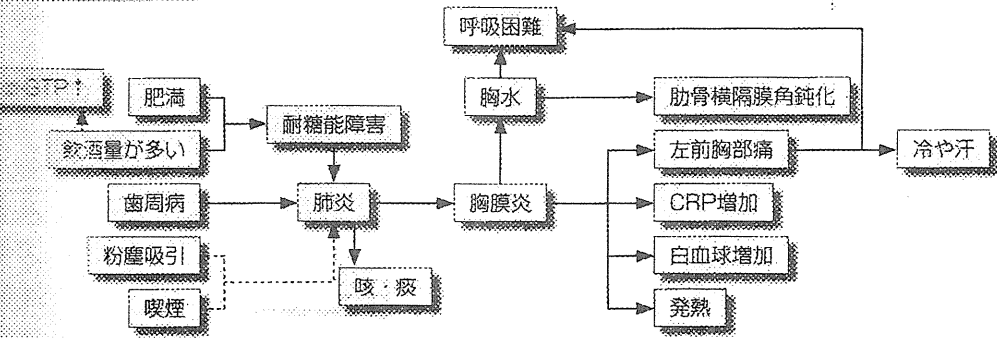


検査所見から考える

- ペプト、レジオネラに関するものは否定的である。
- 白血球の著増、CRP高値のため炎症を疑う。
- 細菌学的検査で結核性胸膜炎は否定的である。
- 胸水は滲出液。
- 胸膜腔で肋骨横隔膜角が鈍化している。胸水は300mL以上ある。
- 胸部CTで軽度に変形を認めるが、肺野に顕著な病変はない。癌性胸膜炎は否定される。
- 血糖値が多いことと、血糖値が高いことが炎症を助長させたと考える。

よより、胸膜炎と診断される。

治療



- 鎮痛薬を投与する。
- 鎮痛には非ステロイド性抗炎症薬<sup>4)</sup>を投与する。
- 患部全体を幅広い非粘着性の伸縮性のある包帯で巻き、痛む部分に枕を当てる。これにより激しい胸痛を緩和する。ただし、呼吸時の肺の拡張を抑制しないようにする<sup>4)</sup>。
- 呼吸の基質化を予防するために、炎症が収束してきた段階で副腎皮質ステロイドホルモンを投与する。

4) 強オピオイド鎮痛薬も鎮痛効果は高いが、咳嗽抑制作用があるので喀痰の咳出が困難になるため注意が必要である。

5) 胸膜炎の患者は無気肺の予防のために、呼吸時の痛みが改善したらすぐに、深呼吸や咳をするよう勧める。咳をするときに、胸部の痛む部分に枕などをしっかり当てると痛みを軽減できる。

## 症例

**【症候】** 77歳の男性。重い荷物を持ち上げるときに転倒した。そのあと胸痛と息苦しさが出現し、体に入らないため友人に支えられ来院した。意識が清明ではない。

**既往歴と職業および嗜好品**：20年前に胃潰瘍の既往がある。最近息切れがあり、体重は6カ月前に比べて5%減少している。職業なし。たばこ40本/日55年。飲酒は3カ月前から中止している。

**【診察所見】** 身長162 cm、体重41 kg。体温36.4 °C。脈拍92 /分、整。血圧：上腕172 / 100 mmHg。意識状態 JCS 1-1。眼瞼結膜に貧血なし。心音は清、心雑音なし。右側胸部で呼吸音が弱い。ラ音はない。ばち音を認める。下肢に浮腫はない。脳神経所見に明らかな異常はない。

**【検査所見】**

**尿所見**：蛋白 (-)、糖 (-)

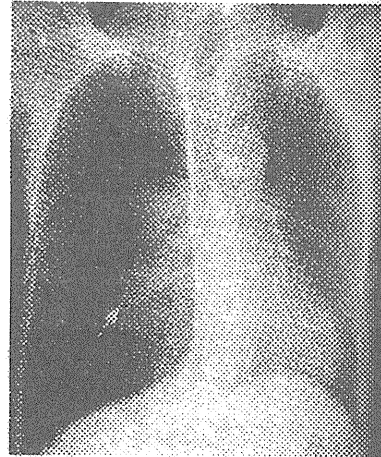
**血液所見**：赤血球 448万、Hb 14.8 g/dL、Ht 44.1 %、白血球7,800、血小板17.0万

**血液生化学所見**：血糖 84 mg/dL、総蛋白 7.6 g/dL、アルブミン 3.5 g/dL、クレアチニン 0.99 mg/dL、尿酸 15 mg/dL、AST 19 IU/L、ALT 12 IU/L、LD 200 IU/L (基準 176~353)、 $\gamma$ -GTP 30 IU/L (基準 8~50)、CK 92 IU/L (基準 30~140)、CRP 0.4 mg/dL

**動脈血ガス分析 (自発呼吸, room air)**：SaO<sub>2</sub> 92%

**胸部X線**：右肺の虚脱があり、Ⅲ度の気胸を認める (図5)。

図5

**【診断】**

## ●身体所見から考える●

- ・胸痛と息苦しがある ● 気胸または肺塞栓を疑う。
- ・意識が清明ではない ● 脳血管障害または低酸素血症を疑う。

## ●診察所見から考える●

- ・右側胸部で呼吸音が弱い ● 気胸を疑う。
- ・意識状態 JCS 1-1、脳神経所見に明らかな異常はない ● 低酸素血症を疑う。
- ・体重41kg ● やせている。低栄養状態を考える。
- ・ばち音を認める ● COPDを疑う。原発性自然気胸よりも、COPDなどに続発する自然気胸を考える。

## ●検査所見から考える●

- ・SaO<sub>2</sub>の低下 ● 著しい低酸素血症あり。
- ・胸部X線で高度な気胸を認める<sup>\*)1)</sup>。

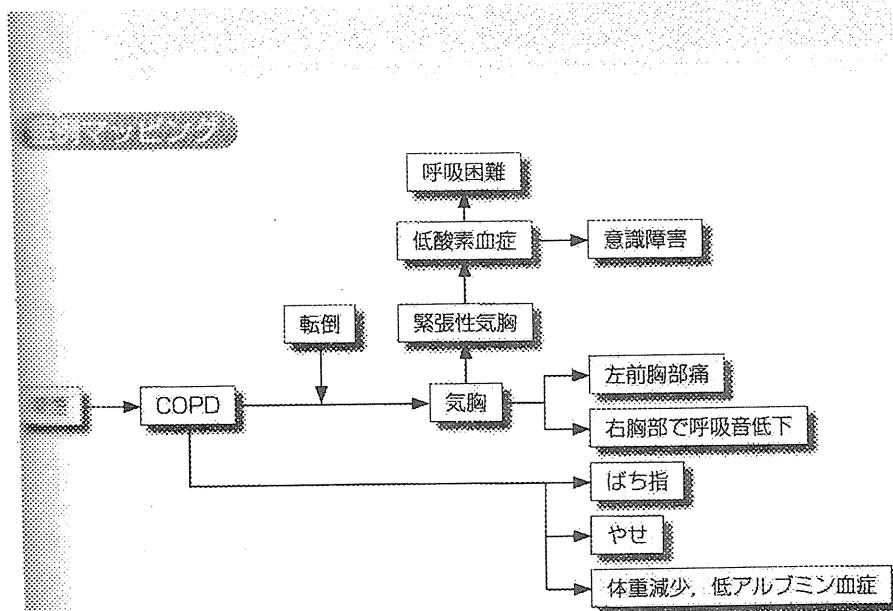
以上よりCOPDによる緊張性気胸と診断される。

COPD：chronic obstructive pulmonary disease (慢性閉塞性肺疾患)

\*)1)

肺虚脱の重症度分類<sup>4)</sup>

- 1度：肺尖部が鎖骨上にあるもの。
  - 2度：肺尖部は鎖骨下にあるもの。虚脱率は一側全体の50%を超えないもの。
  - 3度：虚脱率が一側全体の50%を超えるもの。
- (文献4)



気胸にトロツカーを挿入し脱気する。  
 呼吸困難の改善とともに意識状態は改善した。

1. Nagurney JI : Value and limitations of chest pain history in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndromes. JAMA Nov 23 ; 294 (20) : 2623-2629, 2005.  
 2. E : Unstable angina. A classification. Circulation. Aug ; 80 (2) : 410-414, 1989.  
 3. 呼吸器の診断と治療に関するガイドライン (2004-2005年度合同研究班報告) 大動脈瘤・大動脈解離  
 4. 呼吸器ガイドライン (2006年改訂版) [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/ICS2006\\_takamoto\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/ICS2006_takamoto_h.pdf)  
 5. 松本 ほか : 自然気胸の内科的治療—その選択と適応—. 日胸疾患会誌, 27 : 453-460, 1968.

# 7 治療開始後も症状が進行する場合の考え方と対応

## Point

- 1 治療開始後も症状が進行する脳卒中症例は、進行性脳卒中とよばれる。
- 2 脳梗塞による進行性脳卒中の治療では、抗血小板薬や抗凝固薬、脳保護薬、抗脳浮腫薬による多剤併用療法を行う。
- 3 ラクナ梗塞や主幹脳動脈高度狭窄による進行性脳卒中では、抗血栓療法を強化し、抗血小板薬と抗凝固薬を併用する。
- 4 頸動脈高度狭窄を原因とする進行性脳卒中では、頸動脈内膜剥離術や血管内治療の適応について、専門医へのコンサルトを考慮する。
- 5 心原性脳塞栓症における出血性梗塞の合併は発症早期に多く、抗凝固療法の開始は症状の進行を助長する可能性があるため慎重に行う。
- 6 早期リハビリテーションを目的とした離床は、施設ごとに開始基準や離床基準を設定し、基準を遵守しながら行う。

様々な急性期治療を行っているにもかかわらず、入院後に神経症状が増悪する脳卒中症例を“進行性脳卒中”と称する。進行性脳卒中の多くは治療抵抗性であり、最善の処置を行ったあとは、塵して進行を見つめる場合も多い。しかし、進行性脳卒中に対する大規模臨床試験は国内・国外ともに実施されておらず、数少ない臨床報告も麻痺の進行を対象としたものが中心である。

また、研究ごとに診断基準のめやすとなる臨床スケールや評価期間が異なり(表1)<sup>1-6)</sup>、治療指針作成の障害となっている。

### 1 症状進行の形式

「NINDS脳血管疾患分類第3版」(1990年)には脳卒中症候の時間経過による分類として、改善、増悪、安定の三型をあげている<sup>7)</sup>。このうち“増悪型”が進行性脳卒中(progressing stroke, stroke-in-evolution)に相当する。脳卒中患者の約半数は発作後最初の数分間、あるいは数時間に症状の増悪を示すとされ、約1/4の患者では入院後に悪化する。増悪は緩徐に進行することもあれば(smooth worsening)、階段状に増悪することもあり(step-like worsening)、いったん改善したのちに再び増悪する動揺性に悪化するようなこともある(fluctuating worsening)。

表1 進行性脳卒中中の診断基準

著者 (文献番号)	発表 年度	脳卒中 スケール	評価開始 時期	評価期間	診断基準
Cote R. <i>et al.</i> <sup>1)</sup>	1989	CSS	入院時	48時間	1点以上の低下
Davalos A. <i>et al.</i> <sup>2)</sup>	1999	SSS	入院時	24時間 および 7日間	意識状態、眼球運動、 上肢もしくは下肢筋力の2点以上 の低下、または言語スコアの3点 以上の低下
Bang OY. <i>et al.</i> <sup>3)</sup>	2002	NIHSS	入院時	7日間	1点以上の上昇
Steinke W. <i>et al.</i> <sup>4)</sup>	2002	ESS	発症時	5日間	運動項目で5点 以上の低下
Brischof P. <i>et al.</i> <sup>5)</sup>	2004	SSS	入院時	3日間	Davalosらに同じ
Mitsumoto N. <i>et al.</i> <sup>6)</sup>	2004	NIHSS	発症時	7日間	2点以上の上昇

CSS : Canadian Stroke Scale, SSS : Scandinavian Stroke Scale, NIHSS : National Institutes of Health Stroke Scale, ESS : European Stroke Scale.

## 2 神経症状の進行の原因

神経症状が進行する原因には様々なものが推定されている。脳内出血では血腫増大および脳浮腫の拡大と脳ヘルニアの併発、急性水頭症の進行があげられ、脳梗塞では血栓の進展、脳浮腫の進行とそれに伴う圧迫効果、虚血性ペナンプラの縮小、小梗塞再発などがあげられる。代謝異常(高血糖、低ナトリウム血症)、感染、興奮性アミノ酸による神経細胞傷害なども進行に関与することが指摘されている。多くの場合、これらの要因が複雑にからみ合って進行するものと推定される。

## 3 進行性脳卒中中の治療方針

代表的な五つの進行性脳卒中について、進行の機序と治療方針を概説する。

### a ラクナ梗塞と branch atheromatous disease(BAD)

ラクナ梗塞は細動脈病変による単一穿通動脈領域梗塞であるが、細小動脈硬化、アテローム硬化性病変(microatheroma)、微小血栓など多様な成因がある。一方、BADは病理学的概念であり、穿通枝起始部のアテローム硬化性病変(branch atheroma)による穿通枝梗塞を指す。症状が進行する場合、両者とも細動脈病変よりもmicroatheromaを基盤とした血栓の進展や微小血栓による小梗塞の再発、あるいは血行力学性機序が関与するものと推定される。特に

急性期に病巣サイズが15mmを越え、入院時D-ダイマーが高値を示す症例は進行しやすい<sup>6)</sup>。

ラクナ梗塞からBADの機序によって進行性脳卒中を呈する場合も少なくない。このような進行性脳卒中では、抗血栓療法を強化するようにしている。すなわち、抗血小板薬のオザグレルナトリウム80 mgを1日2回の投与に加えて、抗凝固療法を併用する。

抗トロンビン薬であるアルガトロバンはトロンビンの凝固活性や血小板活性を阻害することから、進行機序の一端を抑えることが期待される。保険適用では、アルガトロバンは当初60 mg/dayを48時間持続投与し、その後は10 mgを1日2回、12時間ごとに間欠投与する。しかし間欠投与期に増悪する症例も多く、持続投与終了後にヘパリン持続投与に変更する場合や、間欠投与時にヘパリン持続投与と併用する場合がある。ヘパリン持続投与は、活性化部分トロンボプラスチン時間(activated partial thromboplastin time; APTT)が正常の1.5~2.0倍になるよう投与量を調整する。経口摂取が可能な場合は、抗血小板薬としてアスピリン160~300 mg/dayを選択するか、作用機序の異なるチクロピジン、クロピドグレル、シロスタゾールの併用も検討する。脳浮腫の拡大には高張グリセロール投与を併用し、虚血性ペナンプラ領域の保護を目的にエダラボン30 mgを1日2回12時間ごとに投与する。

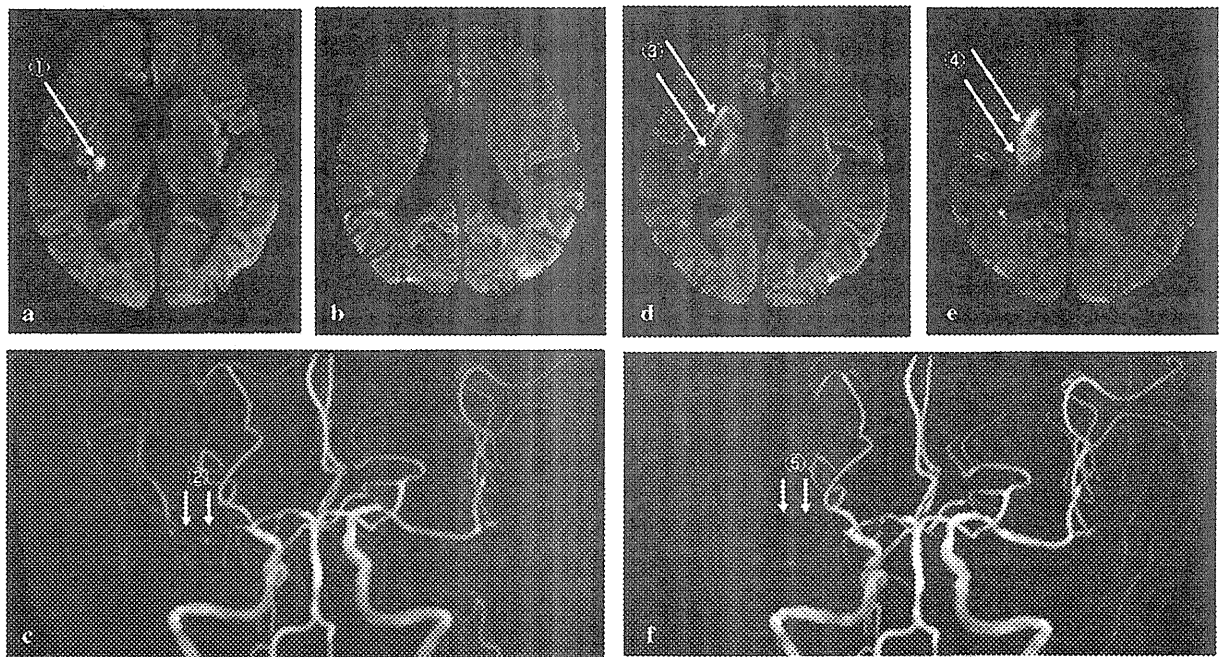


図1 入院後に症状増悪をきたした右中大脳動脈高度狭窄例

64歳、男性。アルガトロバンの間欠投与中に左不全片麻痺の増悪を認めた(入院6日目)。

a, b: 入院当日のDWI。右レンズ核線条体動脈領域に最大径1cmの梗塞巣を認める(矢印①)。

c: 入院当日のMRA。右中大脳動脈水平部に高度狭窄を認める(矢印②)。

d, e: 入院29日目のDWI。梗塞巣は右レンズ核線条体動脈全域に拡大している(矢印③、矢印④)。

f: 入院29日目のMRA。右中大脳動脈は描出されていない(矢印⑤)。

## b 頭蓋内主幹脳動脈高度狭窄(図1)

中大脳動脈や脳底動脈の高度狭窄例では、artery to artery 塞栓により大脳皮質および白質に散在性の小梗塞を形成し、一部は血行力学機序により境界域梗塞を形成する。これはアテローム血栓性脳梗塞(atherothrombotic brain infarction ; ATBI)に分類され、アテローム硬化性病変を塞栓源とした微小血栓による小梗塞の再発と、二次性血栓の進展および血行力学性機序が関与する。この場合も前述と同様に抗血栓療法を強化し、抗血小板薬と抗凝固薬を併用する。また、血行力学性機序の関与が想定されるときは低分子デキストラン<sup>®</sup>も投与する(p.211参照)。

## c 頸動脈高度狭窄

総頸動脈および頭蓋外内頸動脈の高度狭窄例の進行機序は頭蓋内主幹脳動脈と同様であり、内科的治療も同様に開始する。一方で頭蓋内と異なり頸動脈病変は手術や血管内治療が実施しやすい部位であり、治療に習熟した脳神経外科専門医や血管内治療専門医がいる場合はコンサルトを考慮する。発症2週間以内の頸動脈高度狭窄病変に対する頸動脈内膜剝離術(carotid endarterectomy ; CEA)の成績が良好であることが示されて注目されているが、手術適応については一致した意見をみていない<sup>9)</sup>。

## d 心原性脳塞栓症

心原性脳塞栓症は皮質を含む広範な梗塞巣となることが多く、症状の進行には出血性梗塞に伴う血腫増大と脳浮腫の拡大が強く関与する。出血性梗塞は発症48時間以内に出現しやすく、高齢者、高血圧、大梗塞が危険因子となる。また、抗凝固療法施行例では24時間以内に出現しやすく、ヘパリンのボラス投与やAPTTが正常の2倍以上となる症例に多い<sup>10)</sup>。血腫や脳浮腫による圧迫を回避するために減圧開頭術を行う場合があるが、救命的な意味合いが強く、予後の改善には直結していない。脳浮腫に対しては心機能を評価しつつ高張グリセロールの投与を行い、エダラボンを併用する。

## e 脳内出血

脳内出血では、血腫増大と脳浮腫の拡大、脳室穿破に伴う急性水頭症が症状進行の原因となる。意識

障害が進行する症例では開頭手術を検討する。血腫量やサイズでは、被殻出血で31 mL以上、小脳出血で最大径3 cm以上が開頭血腫除去術のめやすとされ、視床出血、小脳出血、脳幹出血、成人の脳室内出血では水頭症を合併する場合に脳室ドレナージ術を考慮する<sup>11)</sup>。脳浮腫に対しては高張グリセロール投与を行う。

## 4 急性期脳梗塞と抗血小板薬の2剤併用療法

一過性脳虚血発作(transient ischemic attack ; TIA)や軽症脳梗塞では、発症24~36時間以内に開始する抗血小板薬の2剤併用ローディング療法の再発予防効果が報告されており<sup>12, 13)</sup>、投与開始1週間以内の再発予防効果も期待されている<sup>13)</sup>。しかし、いずれの報告も日本人に合わせた導入用量や出血合併症の検討は行われていない。入院患者が進行性脳梗塞に転じる可能性を疑った場合は、出血リスクの検索をできる限り実施しつつ、抗血小板薬併用療法の速やかな導入も検討する。

## 5 早期離床と進行性脳卒中

脳卒中の発症早期からリハビリテーションを開始することは脳卒中後遺症の改善に有効であり、早期離床を進める施設が増えている。また、早期離床による神経症状進行の頻度は低いと考えられている<sup>14)</sup>。しかし進行性脳卒中では、症状が安定するまで安静度の拡大を見送る施設が多い。多くの施設でリハビリテーション開始基準や離床基準が設けられており、これらの基準を遵守しながら安静度を拡大することが望ましい。

## おわりに

進行性脳卒中の臨床報告が少ない現状では、改善の可能性がある治療を集中的に行わざるをえない。症状の進行をみながら段階的に薬物療法を追加することはできるだけ避け、臨床所見や画像検査から少しでも症状の進行を疑った場合は、速やかに進行性脳卒中に対する治療に切り替えることが肝要である。

(山村 修)

# Cerebral Microbleeds Predict Impending Intracranial Hemorrhage in Infective Endocarditis

Shuhei Okazaki<sup>a</sup> Manabu Sakaguchi<sup>a</sup> BooHan Hyun<sup>d</sup> Keiko Nagano<sup>d</sup>  
Masafumi Tagaya<sup>d</sup> Yasushi Sakata<sup>b</sup> Taichi Sakaguchi<sup>c</sup> Kazuo Kitagawa<sup>a</sup>

Departments of <sup>a</sup>Neurology, <sup>b</sup>Cardiovascular Medicine and <sup>c</sup>Cardiovascular Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, and <sup>d</sup>Division of Stroke Medicine, Osaka National Hospital, Osaka, Japan

## Key Words

Cerebral microbleeds · Infective endocarditis · Intracranial hemorrhage · MRI

## Abstract

**Background:** Cerebral microbleeds (CMBs) detected by T2\*-weighted MRI are a potential indicator of hypertension, microvascular disease and hemorrhagic stroke. An association between infective endocarditis (IE) and CMBs has been reported recently, but the clinical significance remains unclear. We hypothesized that CMBs in patients with IE are associated with vascular vulnerabilities such as mycotic aneurysm or pyogenic vasculitis. **Methods:** We retrospectively reviewed 26 consecutive patients with definite IE who underwent T2\*-weighted MRI and were admitted to 2 medical centers in Osaka, Japan, between January 2006 and June 2010. We examined the incidence of symptomatic intracranial hemorrhage (ICH) occurring after initial MRI examination and investigated the association between ICH, CMBs and other clinical characteristics. **Results:** CMBs were identified in 14 patients (54%), and 72% of CMBs were found in the lobar region. Symptomatic ICH was observed in 8 patients (31%) during the 3-month follow-up period after initial MRI examination. In multiple logistic regression analyses, the presence of preceding ICH [odds ratio (OR) 40.0, 95% confidence interval (CI)

2.5–2,870] and the presence of CMBs (OR 34.0, 95% CI 1.3–17,300) were independent predictors of the development of ICH. Using cutoff values for CMBs of  $\geq 2$  and  $\geq 3$ , the adjusted ORs for ICH increased (OR 42.1, 95% CI 1.9–24,300, and OR 70.1, 95% CI 2.5–105,000, respectively). **Conclusions:** In addition to prior ICH, the presence of CMBs was a strong predictor of impending ICH in patients with IE. CMBs might represent vascular vulnerability related to IE.

Copyright © 2011 S. Karger AG, Basel

## Introduction

Patients with infective endocarditis (IE) often experience cerebrovascular complications, and this confers a worse prognosis. Intracranial hemorrhage (ICH) occurs in approximately 2–10% of patients with IE [1–4]. In patients with IE and ICH, the prognosis is very poor [1, 3], and cardiac surgery should be delayed [5, 6].

Recent studies have reported a high frequency of asymptomatic cerebral microbleeds (CMBs) in patients with IE [2, 7, 8]. CMBs detected by T2\*-weighted MRI may serve as markers of hypertensive vasculopathy, cerebral amyloid angiopathy and hemorrhagic transformation after thrombolysis [9–11], and as a predictor of multiple simultaneous ICHs [12]. However, the clinical sig-

## KARGER

Fax +41 61 306 12 34  
E-Mail [karger@karger.ch](mailto:karger@karger.ch)  
[www.karger.com](http://www.karger.com)

© 2011 S. Karger AG, Basel  
1015-9770/11/0325-0483\$38.00/0

Accessible online at:  
[www.karger.com/ced](http://www.karger.com/ced)

Shuhei Okazaki, MD  
Department of Neurology  
Osaka University Graduate School of Medicine  
2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871 (Japan)  
Tel. +81 6 6879 3576, E-Mail [s-okazaki@umin.ac.jp](mailto:s-okazaki@umin.ac.jp)

nificance of CMBs in patients with IE remains unclear. We hypothesized that CMBs in patients with IE are associated with vascular vulnerabilities such as mycotic aneurysm or pyogenic vasculitis. We wished to assess the risk of ICH in patients presenting with IE, and we further examined the possible association between ICH and CMBs.

## Materials and Methods

### Patient Selection and MRI Protocol

We conducted a retrospective, descriptive study at 2 medical centers in Osaka, Japan (Osaka University Hospital and Osaka National Hospital). Patients were classified as having IE if they met the modified Duke criteria for definite endocarditis [13]. Between January 2006 and June 2010, 44 consecutive patients were hospitalized for IE. Brain CTs were routinely performed in all patients with IE on admission. Brain MRI including gradient echo T2\*-weighted sequences was also performed on admission in those patients who had neurological symptoms (n = 13) or an asymptomatic abnormal finding on initial CT (n = 3), were 60 years old or above (n = 8) or were judged to be at high risk of stroke by attending physicians (n = 2). Consequently, these 26 patients who underwent MRI on admission were included in this study. Baseline clinical information was systematically extracted from patient medical records.

The study outcome was the presence of symptomatic ICH 3 months after MRI. Patients were followed for 3 months, and subsequent brain CT or MRI was performed when the patient presented a new neurological symptom. Patients were diagnosed with ICH if the subsequent CT or MRI showed a new parenchymal hematoma or subarachnoid hemorrhage. The 18 patients without initial MRI were also followed for 3 months to investigate the incidence of symptomatic ICH.

MRI examinations were performed with a 1.5-tesla MRI system with gradient echo T2\*- (repetition time/echo time 617/20 ms, flip angle 25°, matrix 256 × 256), diffusion-, T1-, T2- and T2 fluid-attenuated inversion recovery-weighted sequences using a 5-mm slice thickness and a 1-mm slice gap. MRI images were independently assessed by 2 of 3 neurologists (S.O., M.S. and B.H.) blinded to patient characteristics. CMBs were defined as homogeneous, round foci <10 mm diameter, of low signal intensity on T2\*-weighted MRI. Identified CMBs were categorized by cerebral hemisphere and location (lobar, deep or infratentorial). Differences in analysis were resolved by consensus. Additionally, other abnormal MRI findings were collected, including (1) cerebral infarction, (2) parenchymal hematoma, (3) subarachnoid hemorrhage, (4) abscess and (5) aneurysm.

### Statistical Analyses

Statistical analyses were performed using the software JMP 8.02 (SAS Institute Inc., Cary, N.C., USA). Interobserver agreement was evaluated using the simple  $\kappa$  coefficient. Fisher's exact test was used to compare qualitative variables, and the Mann-Whitney U test was applied to compare quantitative variables. Associations with  $p < 0.20$  in the univariate analyses were included in multivariate logistic regression analyses. Statistical significance was defined as  $p < 0.05$ .

**Table 1.** Clinical characteristics of patients with IE with and without ICH

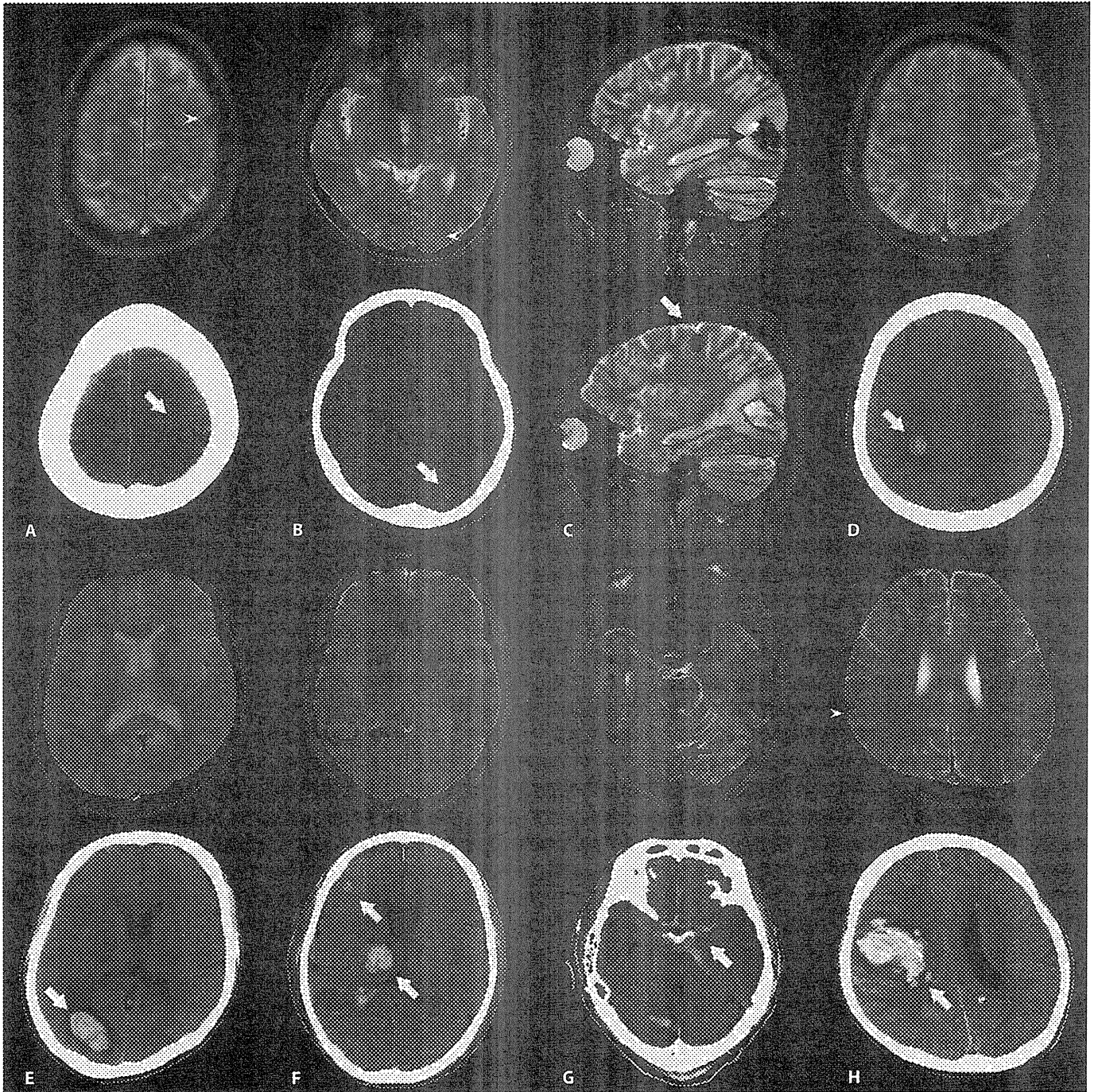
	ICH (+) (n = 8)	ICH (-) (n = 18)	p value
Age, years	51 (35–72)	65 (56–73)	0.182
Males	5 (63)	13 (72)	0.667
<i>Risk factors</i>			
Hypertension	0	5 (28)	0.281
Diabetes mellitus	0	2 (8)	1.000
Atrial fibrillation	1 (13)	6 (33)	0.375
Congenital heart diseases	2 (25)	0	0.086
Prosthetic valves	1 (13)	0	0.308
<i>Bacteria</i>			
			0.694
<i>Staphylococcus</i> sp.	3 (38)	5 (28)	
<i>Streptococcus</i> sp.	3 (38)	10 (56)	
Others	2 (25)	3 (17)	
<i>Treatments</i>			
Cardiac operation	5 (63)	12 (67)	1.000
Anticoagulant	1 (13)	2 (11)	1.000
Antiplatelet	1 (13)	3 (17)	1.000
$\beta$ -Blocker	1 (13)	3 (17)	1.000
Statins	0	2 (11)	1.000
ACEI/ARB	2 (25)	7 (39)	0.667
Steroid/immunosuppressant	0	3 (17)	0.529
<i>Antibiotics</i>			
Penicillin derivative	7 (87)	14 (78)	1.000
Cephem derivative	1 (13)	4 (22)	1.000
Gentamicin	4 (50)	12 (67)	0.665
<i>MRI findings</i>			
Preceding cerebral infarction	5 (63)	10 (56)	1.000
Preceding ICH	5 (63)	2 (11)	0.014
Aneurysm	0	2 (11)	1.000
Microbleed	7 (88)	7 (39)	0.036
Lobar region	7 (88)	5 (28)	0.009
Deep region	4 (50)	2 (11)	0.051
Infratentorial region	6 (75)	2 (11)	0.003

Age is shown as median and interquartile range in parentheses. Other values are numbers of patients and percentages in parentheses. ACEI = Angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin II receptor blocker.

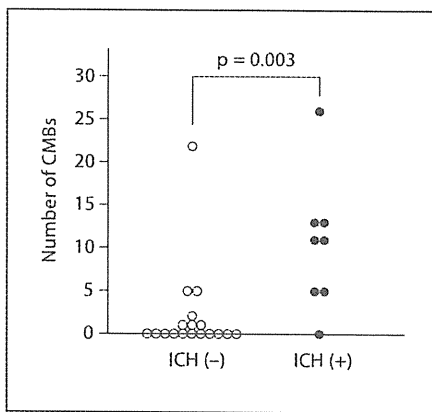
## Results

Among 26 patients, interobserver agreement regarding the presence of CMBs had a  $\kappa$  coefficient of 0.85. Other MRI findings also demonstrated high interobserver agreement, with  $\kappa$  coefficients of 0.92 and 0.80 for preceding cerebral infarction and ICH, respectively. Table 1 shows patient characteristics. An initial brain MRI indicated IE-related lesions in 16 patients, namely cerebral infarction in





**Fig. 1.** Location of CMBs and subsequent ICH. **A–H** Initial T2\*-weighted MRI and subsequent hemorrhage CT of 8 patients with IE who developed ICH after initial MRI examination. The white arrowhead indicates a microbleed, white arrows a new ICH and black arrows a prior ICH. The hemorrhage lesion seems to coincide with the microbleed in cases **A, B** and possibly **H**.



**Fig. 2.** Number of CMBs and development of ICH. The patients who developed ICH had significantly more CMBs on initial MRI than those without ICH. The p value was calculated by means of the Mann-Whitney U test.

15, ICH in 7 (parenchymal hematoma in 4, subarachnoid hemorrhage in 2 and both in 1), abscess in 1 and aneurysm in 2. CMBs were identified in 14 patients (54%), and 72% of CMBs were present in the lobar region, 12% in the deep region and 16% in the infratentorial region.

Of the 26 patients with MRI on admission, 19 patients presented a new neurological symptom (consciousness disorder in 4, hemiplegia in 6, apraxia in 1, hemianopia in 1 and headache in 7) and underwent subsequent CT or MRI. Subsequently, 8 patients (31%) were diagnosed with symptomatic ICH during the follow-up period. Brain images of these 8 patients are shown in figure 1. Of the other 18 patients without initial MRI, none experienced symptomatic ICH during the follow-up period. Seventeen patients (65%) underwent cardiac surgery within the 3-month follow-up, and 3 experienced the onset of ICH shortly after surgery. The interval between MRI and the onset of ICH in these 8 patients ranged from 1 to 19 days (median 4.5 days). When patients with and without ICH 3 months after MRI examination were compared, significantly more CMBs were observed in the patients who developed ICH (median 11, interquartile range 5–13) compared to those without ICH (median 0, interquartile range 0–1,  $p = 0.003$ ; fig. 2).

Baseline characteristics, including age and hypertension, were not different between the patients with and without the presence of CMBs (data not shown). When patients who developed ICH were compared by univariate analyses (table 1), the presence of preceding ICH [odds ratio (OR) 13.3, 95% confidence interval (CI) 1.7–104] and the presence of CMBs (OR 11.0, 95% CI 1.1–110) were significantly associated with the development of ICH. The

number of CMBs was also significantly associated with the development of ICH, and the OR per unit was 1.23 (95% CI 1.06–1.53). Using cutoff values for CMBs of  $\geq 2$  and  $\geq 3$ , the ORs for ICH gradually increased (OR 24.5, 95% CI 2.3–262, and OR 35.0, 95% CI 3.1–399, respectively). When we examined the association between the site of CMBs and the development of ICH, lobar CMBs and infratentorial CMBs were significantly associated with ICH, but deep CMBs showed only borderline significance (table 1).

In multiple logistic regression analyses, the presence of preceding ICH (OR 40.0, 95% CI 2.5–2,870) and the presence of CMBs (OR 34.0, 95% CI 1.3–17,300) were independent predictors of ICH. CMBs  $\geq 2$  and  $\geq 3$  were also independently associated with the development of ICH, and adjusted ORs for ICH were 42.1 (95% CI 1.9–24,300) and 70.1 (95% CI 2.5–105,000), respectively.

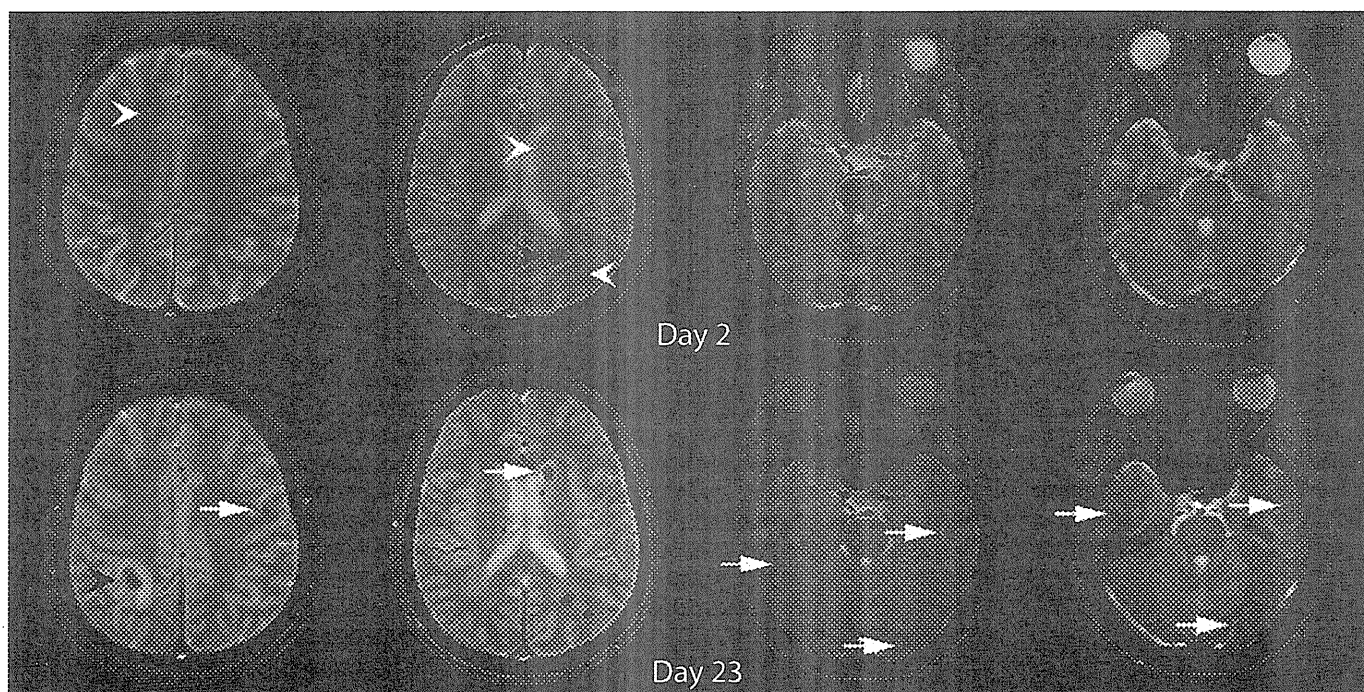
#### Case Report

A 31-year-old woman with a history of a ventricular septal defect was hospitalized with spike fever and headache. The echocardiogram revealed vegetation on the mitral valve, and multiple blood cultures identified *Streptococcus mutans*, and she was consequently diagnosed as having definite IE. Brain MRI on admission showed multiple small infarctions and CMBs (upper images in fig. 3). Despite intensive antibiotic therapy, she developed severe headache on day 21, and brain CT revealed ICH in the right parietal lobe (fig. 1D). Brain MRI on day 23 showed many new CMBs (lower images in fig. 3). We also performed CT angiography and conventional angiography, but no mycotic aneurysm was identified. She underwent a mitral valve replacement on day 47 and was discharged from hospital on day 61 without sequelae.

#### Discussion

The development of ICH can be catastrophic and is associated with very poor outcomes in patients with IE. Identifying patients at risk of developing ICH could help determine whether surgical treatment is indicated in patients presenting with IE. We identified a high incidence of impending ICH in patients with IE and CMBs. To the best of our knowledge, this is the first study examining the relationship between CMBs and the development of ICH in patients with IE.

In our study, the incidence of ICH was higher than that reported in previous studies [1, 2, 4]. Brain MRI was performed only in those patients who were potentially at high risk for stroke. When all 44 patients with IE were included



**Fig. 3.** T2\*-weighted gradient echo images of a 31-year-old woman with IE on admission (upper images) and on day 23 (lower images). White arrowheads indicate CMBs on admission, black arrowheads ICH and white arrows new CMBs on day 23.

in the analysis, the incidence of ICH was reduced to 18%. Additionally, our study included more patients with neurological complications than other studies. This also might explain the high incidence of ICH in our study.

CMBs have been reported as a marker of microangiopathy such as hypertensive vasculopathy or cerebral amyloid angiopathy [9, 10], but we found no association between CMBs and hypertension or age. In our study, 72% of CMBs were located in the lobar region. The development of CMBs in patients with IE might represent infectious microangiitis and lead to the development of mycotic aneurysms or pyogenic vasculitis, as has been suggested by previous studies [14, 15]. Unfortunately, none of the patients had undergone a brain MRI before the onset of IE, and we could not identify when the CMBs developed in this study. Whereas the prevalence of CMBs in healthy adults is approximately 5% [16], that in our study was 54%. A similarly high prevalence of CMBs in patients with IE was also reported by Duval et al. [2]. In addition, CMBs can increase rapidly within a short period in patients with IE, as well as after ischemic stroke [17] or cardiac surgery [18], as shown by our case report (fig. 3). These findings lend support to our hypothesis that the development of CMBs is due to IE.

Our study has several limitations. Orders for follow-up CT or MRI were at the discretion of different attending physicians, and it is possible that patients presenting with an abnormal initial MRI may have undergone more follow-up imaging procedures. This could have artificially increased the rate of detection of ICH in patients with preceding ICH or CMBs. Additionally, because of the small sample size, we were unable to subdivide the patients into groups with or without preceding ICH. Although our study indicated that the presence of CMBs was a predictor of ICH independent of preceding ICH, preceding ICH is strongly correlated with both CMBs [9] and recurrent ICH [19]. Further studies are needed to clarify these correlations. Finally, although all patients received appropriate antibiotic therapy in our study, it remains unclear how medical therapy in patients with IE can affect the incidence of ICH.

We showed that the presence of CMBs was an independent predictor of impending ICH in patients with IE. CMBs might represent vascular vulnerability related to IE. Further studies are needed to help establish the value of studies of CMBs for predicting future neurological complications of IE.

## References

- 1 Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P: Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med* 2000;160:2781–2787.
- 2 Duval X, Iung B, Klein I, Brochet E, Thabut G, Arnoult F, Lepage L, Laissy JP, Wolff M, Leport C: Effect of early cerebral magnetic resonance imaging on clinical decisions in infective endocarditis: a prospective study. *Ann Intern Med* 2010;152:497–504.
- 3 Thuny F, Avierinos JF, Tribouilloy C, Giorgi R, Casalta JP, Milandre L, Brahim A, Nadji G, Riberi A, Collart F, Renard S, Raoult D, Habib G: Impact of cerebrovascular complications on mortality and neurologic outcome during infective endocarditis: a prospective multicentre study. *Eur Heart J* 2007;28:1155–1161.
- 4 Hart RG, Foster JW, Luther MF, Kanter MC: Stroke in infective endocarditis. *Stroke* 1990;21:695–700.
- 5 Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, Ferrieri P, Gerber MA, Tani LY, Gewitz MH, Tong DC, Steckelberg JM, Baltimore RS, Shulman ST, Burns JC, Falace DA, Newburger JW, Palasch TJ, Takahashi M, Taubert KA: Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 2005;111:e394–e434.
- 6 Prendergast BD, Tornos P: Surgery for infective endocarditis: who and when? *Circulation* 2010;121:1141–1152.
- 7 Klein I, Iung B, Labreuche J, Hess A, Wolff M, Messika-Zeitoun D, Lavalley P, Laissy JP, Leport C, Duval X: Cerebral microbleeds are frequent in infective endocarditis: a case-control study. *Stroke* 2009;40:3461–3465.
- 8 Morofuji Y, Morikawa M, Yohei T, Kitagawa N, Hayashi K, Takeshita T, Suyama K, Nagata I: Significance of the T2\*-weighted gradient echo brain imaging in patients with infective endocarditis. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:436–440.
- 9 Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S, Launer LJ, Van Buchem MA, Breteler MM: Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol* 2009;8:165–174.
- 10 Blitstein MK, Tung GA: MRI of cerebral microhemorrhages. *Am J Roentgenol* 2007;189:720–725.
- 11 Renou P, Sibon I, Tourdias T, Rouanet F, Rosso C, Galanaud D, Drier A, Coudert M, Deltour S, Crozier S, Dormont D, Samson Y: Reliability of the ECASS radiological classification of postthrombolysis brain haemorrhage: a comparison of CT and three MRI sequences. *Cerebrovasc Dis* 2010;29:597–604.
- 12 Stermer A, Ouyang B, Lee VH, Prabhakaran S: Prevalence and risk factors for multiple simultaneous intracerebral hemorrhages. *Cerebrovasc Dis* 2010;30:302–307.
- 13 Durack DT, Lukes AS, Bright DK: New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994;96:200–209.
- 14 Klein I, Iung B, Wolff M, Brochet E, Longuet P, Laissy JP, Duval X: Silent T2\* cerebral microbleeds: a potential new imaging clue in infective endocarditis. *Neurology* 2007;68:2043.
- 15 Subramaniam S, Puetz V, Dzialowski I, Barber PA: Cerebral microhemorrhages in a patient with mycotic aneurysm: relevance of T2-GRE imaging in SBE. *Neurology* 2006;67:1697.
- 16 Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J: Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain* 2007;130:1988–2003.
- 17 Jeon SB, Kwon SU, Cho AH, Yun SC, Kim JS, Kang DW: Rapid appearance of new cerebral microbleeds after acute ischemic stroke. *Neurology* 2009;73:1638–1644.
- 18 Jeon SB, Lee JW, Kim SJ, Chung CH, Kwon SU, Choi CG, Choo SJ, Nah HW, Kim JS, Kang DW: New cerebral lesions on T2\*-weighted gradient-echo imaging after cardiac valve surgery. *Cerebrovasc Dis* 2010;30:194–199.
- 19 Gonzalez-Duarte A, Cantu C, Ruiz-Sandoval JL, Barinagarrementeria F: Recurrent primary cerebral hemorrhage: frequency, mechanisms, and prognosis. *Stroke* 1998;29:1802–1805.