

NONBACTERIAL THROMBOTIC ENDOCARDITIS  
IN A JAPANESE AUTOPSY SAMPLE

日本人剖検集団における非細菌性血栓性心内膜炎

A REVIEW OF EIGHTY CASES

80例についての展望

FUMITOSHI CHINO, M.D. 茅野文利  
AKIKO KODAMA, M.D. 児玉光子  
MASANORI OTAKE, B.A. 大竹正徳  
DONALD S. DOCK, M.D.



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION

国立予防衛生研究所—原爆傷害調査委員会

JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

## TECHNICAL REPORT SERIES

### 業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory groups, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC業績報告書は、ABCCの日米専門職員、顧問、諮問機関ならびに政府および民間の関係諸団体の要求に応ずるための日英両語による公式報告記録であって、業績報告書集は決して通例の誌上発表論文に代わるものではない。

NONBACTERIAL THROMBOTIC ENDOCARDITIS  
IN A JAPANESE AUTOPSY SAMPLE

日本人剖検集団における非細菌性血栓性心内膜炎

A REVIEW OF EIGHTY CASES

80例についての展望

FUMITOSHI CHINO, M.D. 茅野文利  
AKIKO KODAMA, M.D. 児玉暁子  
MASANORI OTAKE, B.A. 大竹正徳  
DONALD S. DOCK, M.D.



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION  
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of  
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES - NATIONAL RESEARCH COUNCIL  
and  
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

with funds provided by  
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION  
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH  
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原爆傷害調査委員会  
広島および長崎

米国学士院一学術会議と厚生省国立予防衛生研究所  
との日米共同調査研究機関

米国原子力委員会、厚生省国立予防衛生研究所および米国公衆衛生局の研究費による

NONBACTERIAL THROMBOTIC ENDOCARDITIS  
IN A JAPANESE AUTOPSY SAMPLE

日本人の血栓症における非細菌性血栓性心内膜炎

A REVIEW OF EIGHTY CASES

80例についての総論

FUMITOSHI CHINO, M.D. 千野文夫

AKIEO KODAMA, M.D. 小島正晃

MASANORI OTAKE, B.A. 大滝正徳

ACKNOWLEDGMENT

謝 辞

We are deeply indebted to Arthur Steer, M.D., Chief, Department of Pathology, ABCC, for his cogent advice and criticism of this manuscript.

本稿について有益な助言と意見を頂いた ABCC の Arthur Steer 病理部長に深く感謝する。

ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION  
HIOGHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of  
THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES NATIONAL RESEARCH COUNCIL

A paper based on this report was accepted for publication by *American Heart Journal*.

本報告に基づく論文は *American Heart Journal* に発表論文として受理された。

U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION  
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH  
U.S. PUBLIC HEALTH SERVICE

東京大学医学部

病理学教室

東京大学医学部病理学教室

〒113 東京都文京区根津

電話 3534-1111 (代) 3534-1112 (代) 3534-1113 (代)

## CONTENTS

### 目次

Summary	要約 .....	1
Introduction	緒言 .....	2
Materials and Methods	材料および方法 .....	3
Results	結果 .....	3
Discussion	考察 .....	9
References	参考文献 .....	14

Table	1.	Prevalence of nonbacterial thrombotic endocarditis at autopsy, by sex 剖検時における非細菌性血栓性心内膜炎の性別有病率 .....	4
表	2.	Prevalence of nonbacterial thrombotic endocarditis at autopsy, by age at time of death 剖検時における非細菌性血栓性心内膜炎の死亡時年齢別有病率 .....	4
	3.	Prevalence of nonbacterial thrombotic endocarditis by underlying principal disease at autopsy 剖検時における主要基礎疾患別非細菌性血栓性心内膜炎の有病率 .....	5
	4.	Prevalence of nonbacterial thrombotic endocarditis at autopsy, by dose 剖検時における非細菌性血栓性心内膜炎の線量別有病率 .....	6

Figure	1.	Early lesion with endothelial cell degeneration and subendothelial dissociation of collagen fibers 内皮細胞の変性および内皮下膠原線維の解離を示す初期病変 .....	7
図	2.	The endothelial lining interrupted in 3 places exposing the underlying connective tissue 3か所で剥離して、下層の結合組織が露出している内皮 .....	7
	3.	A focus of fibrin deposition on the valve 弁膜の線維素沈着巣 .....	8
	4.	An advanced lesion with connective tissue proliferation into the thrombus 血栓内への結合組織の増殖がみられる進行した病変 .....	8

## NONBACTERIAL THROMBOTIC ENDOCARDITIS IN A JAPANESE AUTOPSY SAMPLE

日本人剖検集団における非細菌性血栓性心内膜炎

### A REVIEW OF EIGHTY CASES

80例についての展望

FUMITOSHI CHINO, M.D. (茅野文利)<sup>1\*</sup>; AKIKO KODAMA, M.D. (児玉暁子)<sup>2</sup>;  
MASANORI OTAKE, B.A. (大竹正徳)<sup>3</sup>; DONALD S. DOCK, M.D.<sup>2</sup>

*Departments of Pathology,<sup>1</sup> Medicine,<sup>2</sup> and Epidemiology & Statistics<sup>3</sup>*

病理部,<sup>1</sup> 臨床部,<sup>2</sup> および疫学統計部<sup>3</sup>

### SUMMARY

A study of nonbacterial thrombotic endocarditis has been carried out in a series of 3404 autopsies performed upon A-bomb survivors in Hiroshima in the period 1953-70. The prevalence of the lesion was 2.4%, with a greater frequency among the elderly and among females, and with a significant relationship to malignant neoplasms. In contrast to other reported series there was a greater prevalence among cancers of the colon and rectum and female genitourinary tract. No relationship was noted between the presence of nonbacterial thrombotic endocarditis and exposure to ionizing radiation.

Histologic findings in the heart valve leaflets in close proximity to the verrucae, like experimental studies reported by others, suggest that in association with severe systemic disease there appears a process consisting of degenerative changes in valve collagen and ground substance, with subsequent denudation of endothelium, localized almost entirely to the apposing leaflet surfaces of the left-heart valves. The verrucae of nonbacterial thrombotic endocarditis are then formed upon this abnormal leaflet surface.

### 要約

1953年から1970年の期間中に広島で実施した被爆者の剖検3404例について非細菌性血栓性心内膜炎の研究を行った。この非細菌性血栓性心内膜炎の有病率は2.4%であり、高齢者および女性に高い頻度で認められ、また、悪性新生物と有意の関係があった。他の調査研究の報告結果と比較すると、結腸癌、直腸癌および女性泌尿生殖器癌においてその有病率が高かった。非細菌性血栓性心内膜炎と電離放射線被曝との間には関係は認められなかった。

疣贅付着部位に近い心臓弁膜の組織学的所見は、他の研究者が報告している実験的研究の結果と同様、重篤な全身病に伴って心臓弁膜の膠原線維および基質の退行性変化に次いで内皮剥離が起こることを示唆し、しかも、この過程は左心の弁膜接触面にはほぼ限局されている。このような異常な弁膜の表面に非細菌性血栓性心内膜炎の疣贅が形成される。

\*Hiroshima Branch Laboratory, Japanese National Institute of Health, Ministry of Health and Welfare

厚生省国立予防衛生研究所広島支所

While the relationship between systemic disease and the pathologic changes observed in cardiac valve tissue is unclear, and although it is not known whether a "hypercoagulable state" may accentuate the tendency for thrombi to form upon these abnormal valves, there is no doubt that this lesion represents a clinically important complication of severe systemic disease. It also seems likely that in some cases nonbacterial thrombotic endocarditis may complicate an illness which may otherwise be curable.

Increasing awareness of this pathologic entity among clinicians, coupled with appropriate laboratory techniques, most likely echocardiographic, will permit more frequent diagnosis in living patients.

## INTRODUCTION

There have been many published reports on the subject of nonbacterial thrombotic endocarditis (NBTE) since this pathologic entity was described by Ziegler in 1888.<sup>1-8</sup> Interest in the process has continued in part because there remain unanswered questions surrounding the reported etiologic relationship to wasting disease, primarily cancer, and also because of the increasing realization that these valvular verrucae or thrombi may not be merely an unimportant accompaniment to a terminal illness but actually the cause of significant clinical signs and symptoms.

There are several reasons for providing this additional retrospective pathologic study on the subject. First, the ABCC autopsy program provides computerized information relating to a fixed sample of A-bomb survivors and controls, with autopsies sought irrespective of cause of death or whether death occurred in the home or hospital. Although the ABCC sample is not completely representative of the general population in that it is weighted towards radiation-exposed survivors, it should be possible nevertheless to discern the prevalence of NBTE in this autopsy population and to establish whether it has occurred with excessive frequency in association with certain underlying disease processes. Second, this type of analysis of NBTE among Japanese has not been reported before, and although there is no reason to suspect a racial difference in the pathogenesis of NBTE an opportunity is presented to study the disease process in a setting of cardiovascular disease quite different from that of Western countries.<sup>9</sup>

心臓弁膜組織において観察された病理学的変化と全身性疾患との間の関連性は明確ではなく、かつ、「過凝固状態」のためにこれらの異常な弁膜に血栓が形成される傾向が強くなるかどうか不明であるが、この病変が臨床的に重要な全身性疾患の重要な合併症であることは疑いない。また、一部の症例においては、非細菌性血栓性心内膜炎が治癒可能な疾患に合併して治癒を困難ならしめることもあるようである。

この疾病について臨床医がより一層の認識をもつことにより、また、適当な臨床検査、特に心臓超音波検査の実施によって、本症の生前診断がより多くできるようになるであろう。

## 緒言

1888年 Ziegler によって非細菌性血栓性心内膜炎 (NBTE) が報告されて以来、この疾病について数多くの記載がみられる。<sup>1-8</sup> 本症が引き続き注目されているのは、ある意味で、消耗性疾患、特に癌との病因論的關係に未解決の疑問があるのみならず、本症の心臓弁膜疣贅または血栓は、末期疾患に付随する重要性のない単なる合併症ではなく、実際に有意な臨床的徴候や症状の原因になるのではないかという認識が深まっているためである。

今回、いくつかの理由からして本症の retrospective な病理学的研究を行った。第一には、ABCCの剖検調査プログラムでは、原爆被爆者と対照者として構成されている固定集団について、死因とは関係なく、また、自宅あるいは病院での死亡の別に関係なく剖検が行われ、その資料を電子計算機に入れた記録がある。このABCC調査集団では、放射線照射を受けた被爆者に重点がおかれているので、一般人口を完全に代表するものではないが、この剖検集団中のNBTE有病率を決定し、本症が特定の基礎疾患に特に高頻度で合併しているかどうかを究明することができると思われた。第二には、日本人におけるNBTEについてはこの種の解析が今まで報告されたことがなく、また、NBTEの成因に人種的差違があると考えられる理由はないが、日本における心臓血管系疾患の様相が西欧諸国のそれと非常に異なっており、<sup>9</sup> このような背景のもとでは本症の研究を行うことは意義があると考えた。

## MATERIALS AND METHODS

All Hiroshima JNIH-ABCC Life Span Study<sup>10</sup> autopsies in which the postmortem diagnosis of nonbacterial thrombotic endocarditis was recorded in the period 1953-70 have been reviewed, with re-examination of the histologic sections and gross descriptions in all cases. Adequate histologic sections of verrucae and underlying valve tissue were available for study in 59 autopsies. Special stains including trichrome, elastic and gram-stain were used as indicated. Prior medical records were also reviewed when available but these constituted such a small group that no statistical use was made of these clinical data. Cases were entered into the study as NBTE if they satisfied the generally accepted criteria for this process, namely single or multiple easily detached and friable vegetations consisting primarily of platelets and fibrin attached to cardiac valves which themselves did not reveal evidence of destructive or acute inflammatory change. There was no evidence of bacterial invasion of the vegetations or valve leaflet in any accepted case.

## RESULTS

**Prevalence, Sex, Age, and Associated Primary Diseases.** Tables 1 and 2 indicate the prevalence of NBTE by sex and age, with further breakdown according to the presence or absence of associated malignant neoplasia. Of 3404 autopsies performed during the 1953-70 period there were 80 cases in which NBTE was among the listed postmortem diagnoses and which satisfied the above criteria. Table 1 reveals that there was a preponderance of females among the NBTE group, although the total autopsy series was almost evenly divided between the sexes, and this preponderance was evident in patients with and without malignancy as an underlying disease. Although 21% of the autopsy group were below 60 years of age at the time of death (Table 2), NBTE was clearly associated with the older age group (over 60 years) in both the malignancy and nonmalignancy cases.

It is evident from the tables that NBTE was more prevalent in the group with malignant neoplasia than among those without malignancy. Fifty of the 80 cases of NBTE were found in the malignancy group, which amounted to only one-third of the autopsy population. A highly significant ( $P < 0.001$ ) relationship with neoplasia was noted in both sexes and in both age groups (above and below 60 years).

## 材料および方法

1953-70年の期間に、広島ABCCで実施した予研-ABCC寿命調査<sup>10</sup>対象者の剖検で診断がNBTEとして記録されている全例について、組織標本と肉眼的所見の再検査を含む再検討を行った。疣贅とその下層の心臓弁膜組織の十分な標本が保存されていたものが59例あった。必要に応じてトリクローム染色、弾力線維染色、グラム染色などの特別染色を行った。生前の臨床記録がある場合にはそれも検討したが、記録のある例が非常に少ないので、統計的解析にはこの臨床資料を利用しなかった。本症について一般に受け入れられている基準を満足させる症例、すなわち、血小板および線維素を主体とする単発性または多発性の剝離容易な脆弱な増殖性病変が心臓弁膜に付着しており、弁膜自体に破壊または急性炎症性変化のない例を、今回の研究ではNBTEとして選択した。細菌性侵襲の形跡は選択されたいずれの症例の増殖性病変部あるいは弁膜にも認められなかった。

## 結果

有病率、性別、年齢および主要関連疾患。表1および2では、NBTE有病率を性別および年齢群別に、さらに悪性新生物の有無別に示した。1953-70年の期間に行われた剖検3404例のうち、記載されている剖検診断の中にNBTEがあり、かつ、前記の基準を満足させたものは80例であった。表1にみられるように、全剖検例の男女別分布はほぼ等しいが、NBTE群に女性が圧倒的に多く、この女性優位は基礎疾患として悪性腫瘍のある患者にも、ない患者にも認められた。剖検例の21%は死亡時年齢が60歳未満であったが(表2)、悪性腫瘍例および非悪性腫瘍例ともNBTEは明らかに高齢者(60歳以上)に合併していた。

表から明らかであるように、悪性新生物群には、悪性新生物のない群に比べてNBTEが多い。悪性新生物群は全剖検例のわずか3分の1を占めるにすぎないが、NBTE 80例中50例はこの群に属していた。新生物との関係は、男女とも、また、60歳以上および60歳未満の両年齢群とも非常に有意であった( $p < 0.001$ )。



TABLE 1 PREVALENCE OF NONBACTERIAL THROMBOTIC ENDOCARDITIS AT AUTOPSY, BY SEX

表1 剖検時における非細菌性血栓性心内膜炎の性別有病率

Sex	Total			Associated with Malignant Neoplasm*					
				Yes			No		
	Autopsies	NBTE	Prevalence	Autopsies	NBTE	Prevalence	Autopsies	NBTE	Prevalence
Male	1739	29	1.7 %	604	20	3.3 %	1135	9	0.8 %
Female	1665	51	3.1	540	30	5.6	1125	21	1.9
Total	3404	80	2.4	1144	50	4.4	2260	30	1.3

\*8th ICD 140-209

TABLE 2 PREVALENCE OF NONBACTERIAL THROMBOTIC ENDOCARDITIS AT AUTOPSY, BY AGE AT TIME OF DEATH

表2 剖検時における非細菌性血栓性心内膜炎の死亡時年齢別有病率

Age	Total			Associated with Malignant Neoplasm					
				Yes			No		
	Autopsies	NBTE	Prevalence	Autopsies	NBTE	Prevalence	Autopsies	NBTE	Prevalence
<60	715	6	0.8 %	270	4	1.5 %	445	2	0.4 %
60 - 69	915	21	2.3	383	16	4.2	532	5	0.9
70 - 79	1099	38	3.5	356	21	5.9	743	17	2.3
80 +	675	15	2.2	135	9	6.7	540	6	1.1
Total	3404	80	2.4	1144	50	4.4	2260	30	1.3

An analysis of the prevalence of NBTE among malignancies arising in different primary sites is presented in Table 3, and this table reveals that this entity was seen with significantly greater frequency in cancer of the large intestine and rectum, and female genital organs (no NBTE cases were associated with malignancy of the female bladder, ICD 188). The most common malignancy in the total series was cancer of the stomach, in which the NBTE prevalence was 4%. A rather high prevalence was calculated in cases of malignancy of the buccal cavity, pharynx, and thyroid, and in Hodgkin's disease, but these groups were small in numbers.

Of interest was the rather large number of cases of NBTE among patients dying with the principal autopsy diagnosis of pneumonia, and the possibility was considered that perhaps acute pneumonia was the underlying etiologic factor responsible for the appearance of NBTE even in the malignancy group. However, when this question was analyzed further it was found that there were 21 NBTE cases among

表3では、NBTE有病率を悪性腫瘍の原発部位別に解析したが、大腸および直腸の癌ならびに女性性器の癌に本症が有意に多いことが認められた(ただし、女性における膀胱の悪性新生物 ICD 188にNBTEの合併は1例もなかった)。全剖検例の中で最も多い悪性腫瘍は胃癌であり、その4%にNBTEの合併があった。口腔、咽頭および甲状腺の悪性腫瘍ならびにホジキン病における有病率も高いが、例数は少なかった。

主要剖検診断が肺炎であった死亡者にNBTEがかなり多いことが注目され、悪性腫瘍群においても、急性肺炎がNBTE出現の原因となる基礎的な病因論的因子であるかもしれないと考えられた。しかし、この点をさらに検討してみると、剖検で悪性腫瘍と急性肺炎との併発があっ

TABLE 3. PREVALENCE OF NONBACTERIAL THROMBOTIC ENDOCARDITIS  
BY UNDERLYING PRINCIPAL DISEASE AT AUTOPSY

表3 剖検時における主要基礎疾患別非細菌性血栓性心内膜炎の有病率

8th ICD	Underlying Principal Disease at Autopsy	Autopsies	NBTE			
			Observed	Expected	Prevalence	O/E
<b>MALIGNANT NEOPLASM</b>						
140-149	Buccal cavity & pharynx	10	1	0.4	10.0%	2.5
150	Esophagus	38	3	1.6	7.9	1.9
151	Stomach	373	15	16.1	4.0	0.9
153-154	Large intestine & rectum	64	7	3.1	10.9	2.3
155-157	Liver, gallbladder, bile ducts, & pancreas	154	5	7.3	3.2	0.7
161-162	Larynx, trachea, bronchus, & lung	178	6	7.9	3.4	0.8
180-183,188	Female genital organ & bladder	96	10	5.2	10.4	1.9
188	Male bladder	12	1	0.5	8.3	2.0
193	Thyroid gland	6	1	0.3	16.7	3.3
	Other malignant neoplasms	213	1	7.6	1.9	0.1
<b>NON-NEOPLASTIC DISEASE</b>						
011	Pulmonary tuberculosis	159	2	1.6	1.2	1.3
400-414	Heart disease	314	4	4.5	1.3	0.9
430-438	Cerebrovascular disease	645	5	9.3	0.8	0.5
480-486	Pneumonia	99	3	1.3	3.0	2.3
490-493	Bronchitis, emphysema & asthma	61	2	0.9	3.3	2.2
530-537	Esophagus, stomach, & duodenum	49	2	0.7	4.1	2.9
590	Pyelonephritis	43	1	0.7	2.3	1.4
	Other diseases	890	11	11.0	1.2	1.0
	Total	3404	80	80.0	2.4	-

423 individuals who died with autopsy evidence of both malignancy and acute pneumonia (4.9%), and 29 NBTE cases among 694 autopsies (4.2%) in which malignancy was not associated with pneumonia. This would not seem to indicate that acute pneumonia was a predisposing factor in the appearance of NBTE.

No correlation was found between the prevalence of NBTE and dose of ionizing radiation among A-bomb survivors when the group was examined as a whole or when separated into malignancy and nonmalignancy subcategories, as indicated in Table 4.

**Pathologic Findings.** Nonbacterial thrombotic lesions were located upon the aortic valve in 38 cases, upon the mitral valve alone in 33 cases, and verrucae were demonstrated on both valves in 9 other cases. It is of interest that in this series no lesions were apparent in relation to tricuspid or pulmonary valves. The verrucal lesions were often multiple, and they were always located upon that surface of the leaflets exposed to the flow of blood

た423例中にNBTEが21例(4.9%)、肺炎を伴わない悪性腫瘍694例中にNBTEが29例(4.2%)認められた。このことは、急性肺炎がNBTE出現の素因ではないことを示すものと思われる。

表4に示したように、原爆被爆者を全体としてみても、悪性腫瘍群と非悪性腫瘍群に分類してみても、NBTE有病率と電離放射線被曝線量との相関は認められなかった。

**病理学的所見:** NBTE病変の部位をみると、38例が大動脈弁、33例が僧帽弁であり、その他9例ではその双方に疣贅が認められた。今回の研究では、3尖弁および肺動脈弁に病変が全く認められなかったことが興味深い。疣贅状病変は、多発性であることが多く、いずれも弁膜開口時に通過する血流に曝される弁膜面、すなわち、僧

TABLE 4. PREVALENCE OF NONBACTERIAL THROMBOTIC ENDOCARDITIS AT AUTOPSY, BY DOSE

表4 剖検時における非細菌性血栓性心内膜炎の線量別有病率

Dose	Total			Associated with Malignant Neoplasms					
				Yes			No		
	Autopsies	NBTE	Prevalence	Autopsies	NBTE	Prevalence	Autopsies	NBTE	Prevalence
100+ rad	200	3	1.5 %	89	2	2.2 %	111	1	0.9 %
1 - 99	1253	32	2.6	393	18	4.6	860	14	1.6
<1	1197	21	1.8	400	13	3.3	797	8	1.0
NIC	710	24	3.4	247	17	6.9	463	7	1.5
Unknown	44	0	-	15	0	-	29	0	-
Total	3404	80	2.4	1144	50	4.4	2260	30	1.3

passing through the open valve, namely the atrial surface of the mitral and ventricular surface of the aortic leaflets. Measurements were available for 52 verrucae. They varied from 1 to 20 mm in longest diameter (average 5.8 mm).

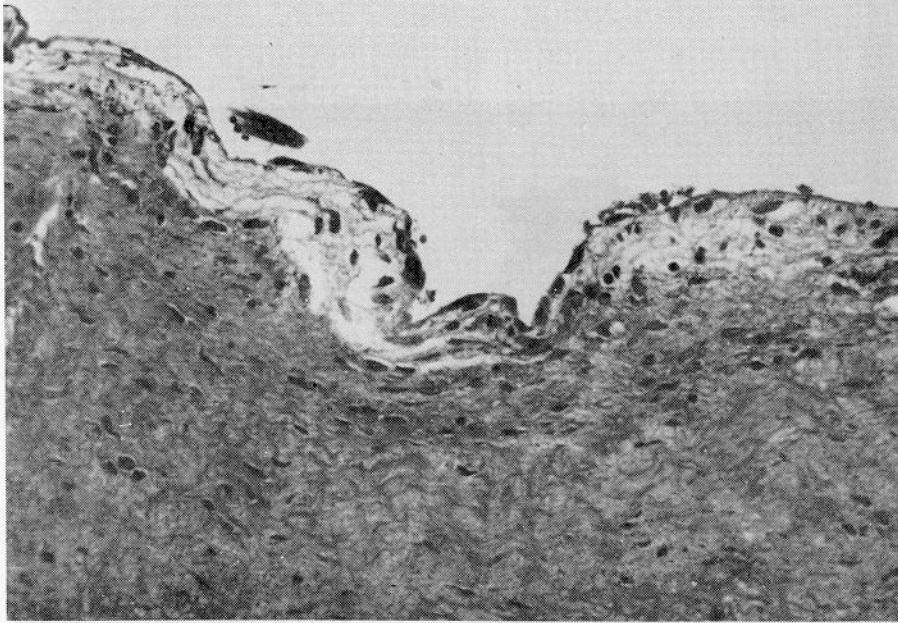
The vegetations consisted of amorphous acellular masses of light staining (H & E) material which, with the special stains, resembled a mixture of fibrin and platelets. No growth of endothelium to cover the surface of the verruca could be demonstrated. No bacterial or inflammatory cellular reaction or infiltration were seen in either the vegetations or the underlying valves. Grossly, valvular thickening was present in 42 of the 59 cases examined. In 23 instances it was described as nodular, in 15 as irregular thickening and in 4 as granular. There was no correlation between this gross description and any particular type of microscopic findings. However, two types of microscopic change were found in the valves which appeared to represent stages in the progression and development of the valvular lesion. In the early stage, there was degeneration and loss of endothelial cells and dissociation of collagen fibers in the subendothelial tissue (Figures 1, 2, and 3). The endothelial cells varied in size and shape. These changes were seen in 14 cases. In the later stage there was loss of endothelial cells, proliferation of subendothelial connective tissue, and infiltration of fibroblasts into the vegetation (Figure 4). This change was seen in 22 cases. Both types of change were seen in 15 instances and in 8 cases no valvular lesion of any type was recognized. In no instance were microscopic stigmata of rheumatic disease or other specific endocarditis found.

Severe coronary atherosclerosis or occlusive atherosclerotic coronary disease was not encountered in

帽弁の心房側および大動脈弁の心室側に存在していた。疣贅52個について計測値が記録されていた。その長径は1ないし20mmの範囲にあった(平均5.8mm)。

これらの増殖性病巣は、淡染性(H-E)物質から成る無構造非細胞性の腫瘍であり、特殊染色で線維素と血小板の混合物のようにみえた。疣贅の表面を覆う内皮増殖は認められなかった。増殖性病巣にも、また、その下層の弁膜にも、細菌性あるいは炎症性細胞反応も浸潤もみられなかった。肉眼的には、検査した59例中42例に弁膜肥厚があった。23例は結節状肥厚、15例は不斉肥厚、および4例は顆粒状肥厚として記録した。この肉眼的所見は、どの病巣の顕微鏡所見とも関連はなかった。しかし、弁膜病変の進行および発展の段階を示すと思われる顕微鏡的变化が2種類認められた。すなわち、初期の段階では、内皮細胞の変性および消失ならびに内皮下組織における膠原線維の解離があり(図1, 2および3)、内皮細胞の大きさも形も種々様々である。この種類の変化は14例にみられた。後期の段階では、内皮細胞の消失、内皮下結合織の増殖および増殖性病巣内への線維芽細胞浸潤がある(図4)。この変化は22例にみられた。この2種類の変化がともにみられたものが15例あり、いずれの種類の変性変化も認められなかったものが8例あった。リウマチ性疾患またはその他の特定の心内膜炎の顕微鏡所見を示すものは1例もなかった。

重症の冠動脈粥状硬化症や閉塞性粥状硬化性冠動脈疾患



*FIGURE 1. Early lesion with endothelial cell degeneration and subendothelial dissociation of collagen fibers. Endothelial cells are irregular in size and shape, and fibrillar fragments and red blood cells are attached to the surface.*

図1. 内皮細胞の変性および内皮下膠原線維の解離を示す初期病変。内皮細胞は、不整形で大小様々であり、表面に原線維の断片や赤血球が付着している。



*FIGURE 2. The endothelial lining is interrupted in three places exposing the underlying connective tissue. The subendothelial tissue contains proliferating fibroblasts.*

図2. 内皮は3か所で剥離して、下層の結合組織が露出している。内皮下組織に線維芽細胞の増殖がみられる。



FIGURE 3. A focus of fibrin deposition on the valve.

図3. 弁膜の線維素沈着巣.

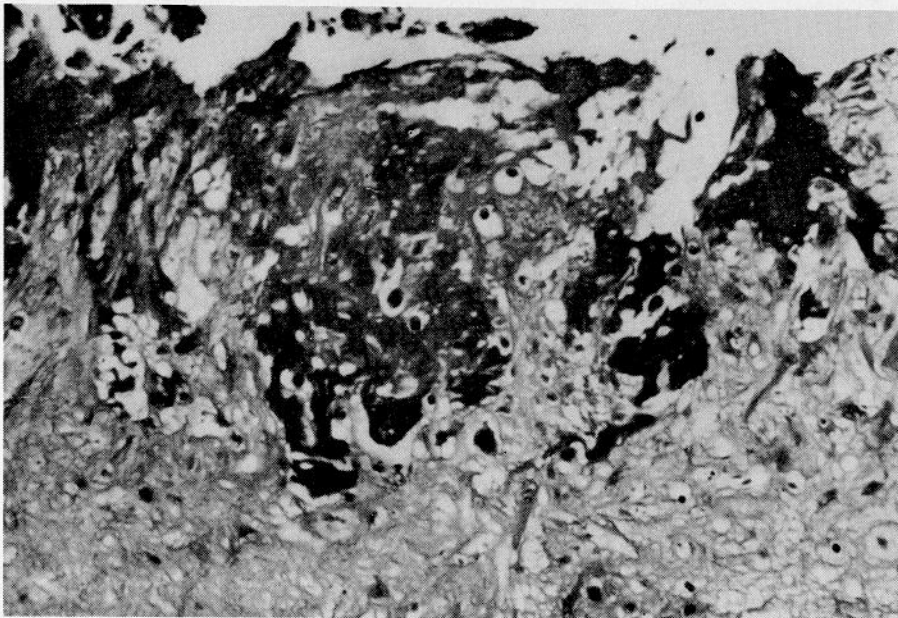


FIGURE 4. An advanced lesion with connective tissue proliferation into the thrombus.

図4. 血栓内への結合組織の増殖がみられる進行した病変.

any case, though slight to moderate atherosclerosis was a frequent finding.

A statistical analysis of thromboembolic sequelae of NBTE was not thought possible in this retrospective study, due to the difficulty in differentiating embolic lesions from other vascular disease by routine methods of examination, and because clinical information concerning the terminal course was not available in most cases. However, it is of importance that in at least 17 cases in this series there was evidence of thromboembolic ischemic lesions, 3 of these with cerebral infarctions only, the remainder with demonstrated single or multiple infarcts in the brain, myocardium, kidney, spleen, and thyroid gland. There were six cases with myocardial infarctions, all showing at the most minimal coronary atherosclerosis. It may also be of interest that in four cases there were present the typical miliary lesions of myocytolysis, as described by Schlesinger and Reiner,<sup>11</sup> one without associated myocardial infarction. In two cases the small intramural arteries contained multiple thromboemboli. These 4 cases were identified during a separate search for myocytolysis among the ABCC autopsy series, and only 13 of the 80 NBTE cases had been scrutinized carefully for this myocardial lesion. It is therefore possible that myocytolysis, a pathologic entity quite suggestive of microscopic infarction, was underestimated in this study.

## DISCUSSION

There have been thorough reviews of the English literature concerning nonbacterial thrombotic endocarditis published in recent years,<sup>2-8</sup> and we are aware of four case reports and small series of NBTE in the Japanese literature.<sup>12-15</sup> Much of the data contained in the present report are in general agreement with the earlier reported findings from outside of Japan. The incidence of NBTE among the entire autopsy series (2.4%) is somewhat higher than reported by others, but this may perhaps be explained by the large number of older individuals in the present series. The greater incidence among females can be partially explained by the fact that, in this series at least, there appears to be a relationship between NBTE and cancer of the female genital tract.

**Relationship to Underlying Disease Processes.** NBTE has been considered by most authors to be an accompaniment of chronic, wasting fatal illness, most frequently neoplastic. This concept has

は1例も認められなかったが、軽度ないし中等度の粥状硬化症の所見は高頻度にみられた。

通常の検査方法を用いて塞栓性病変とその他の血管疾患との区別を行うことは困難であり、また、大多数例では、末期における経過に関する臨床資料もないので、今回の retrospective な研究方法ではNBTEの血栓塞栓症の後遺症の統計的解析は不可能であると考えた。しかし、今回の研究では、少なくとも17例に血栓塞栓性虚血性病変を示す証拠があったことは重要である。そのうちの3例には脳硬塞のみがあり、残りのものには脳、心筋、腎臓、脾臓および甲状腺に単発性または多発性硬塞があった。心筋硬塞を有するものは6例であるが、いずれもせいぜい軽微な冠動脈粥状硬化症があったにすぎない。4例では、Schlesinger および Reiner<sup>11</sup> が報告した筋細胞崩壊の典型的な粟粒状病変があったことも興味あることかもしれない。1例には、心筋硬塞がなかった。2例では、壁内小動脈内に多数の血栓塞栓が認められた。この4例は、ABCC剖検例における筋細胞崩壊を検索した別の研究によって確認されたものであるが、NBTE 80例中13例がこの心筋変化に関する詳細な研究の対象になっていたにすぎない。したがって、筋細胞崩壊は、顕微鏡的な硬塞を強く示唆する病理学的所見であるが、今回の研究では過少評価されているかもしれない。

## 考 察

NBTEに関して近年発表された英文文献<sup>2-8</sup>の概括的な検討が行われており、われわれの知る範囲では、日本の文献にもNBTEに関する症例報告や小規模の研究報告が4編ある。<sup>12-15</sup>ここに報告した所見の大部分は、諸外国での既報の所見とほぼ一致している。剖検例中のNBTE発生頻度(2.4%)は、他の研究者の報告よりもいくらか高いが、これは、今回の剖検例に高齢者が多かったことによって説明できるかもしれない。女性における発生頻度が高かったことは、少なくとも今回の調べでは、NBTEと女性性器の癌との間に関係がみられたことによって一部説明できる。

**基礎疾患との関係:** NBTEは、慢性消耗性致死の疾患、特に腫瘍性疾患に随伴する病変と考える報告者が多い。この考え方は、その病因、診断および治療と密接な関係をもつことは明白であり、したがって、より詳細に検討

obvious etiologic, diagnostic, and therapeutic implications and it therefore justifies closer analysis.

The distribution of accompanying disease processes in the present study, usually identified as the underlying cause of death, are listed in Table 3. Although most authors have in the past noted the frequency with which certain neoplasms have occurred in their study groups of NBTE, only Rosen and Armstrong<sup>7</sup> have given data on the incidence of NBTE among different forms of cancer. Whereas pancreas and stomach cancer appeared in greater numbers in earlier studies of NBTE,<sup>6,12</sup> Rosen and Armstrong supplied the statistically more significant information that NBTE appeared with increased frequency among their patients with bronchiolar carcinoma (7.7%), adenocarcinoma of the lung (7.1%), and adenocarcinoma of the pancreas (3.7%).

It is then surprising to note the contrast with the present series in which there was a much stronger association with neoplasms of the lower gastrointestinal tract and female genitourinary system whereas only 6 cases of NBTE were recorded among 178 patients with neoplasms of the respiratory tract and lung. We have at the present time no reason to suspect that these contrasting figures relating NBTE and tumors of certain primary sites at the Memorial Hospital in New York City and ABCC in Hiroshima can be explained by differences in cell types of the cancers of the colon, lung, and female genitourinary tract, or by differences in treatment or duration of the terminal illnesses in the two countries. The contrasting incidences among neoplasms in the two sites cast doubt upon the concept that there is any real relationship between NBTE and specific tumors.

The possibility has been raised that mucin production by tumors found in excessive frequency in association with NBTE may be etiologically related to the formation of verrucae upon valve surfaces.<sup>16</sup> This hypothesis has been related to a possible "hypercoagulable state" conceived as an explanation for the general propensity for thrombus formation reported among cancer patients. While many tumors found in the cases of the present study were of the cell types capable of mucin production, no systematic histologic analysis has been made which can provide significant information on this question.

**Pathogenesis of NBTE.** Any hypothesis concerning pathogenesis must be consistent with the rarity of

してみる必要がある。

今回の研究で本症に付随する基礎疾患の分布を表3に示したが、それは原死因とされていたものが多い。従来のはほとんどの報告者は、NBTE例中にある種の新生物が多発していたことを指摘しているが、各種の癌におけるNBTE発生率に関する資料を示したのはRosenおよびArmstrong<sup>7</sup>のみである。それ以前のNBTEに関する研究では、膵臓癌および胃癌が多数例認められたが、<sup>6,12</sup> Rosen および Armstrong は、肺の細気管支癌(7.7%)、肺腺癌(7.1%)および膵臓腺癌(3.7%)を持った患者にNBTEが高頻度にみられることを示す統計的により有意な資料を報告した。

これとは対照的に、今回の結果では、下部胃腸管および女性泌尿生殖器系の新生物との関連ははるかに強く、呼吸器路および肺に新生物をもつ患者178例中にNBTEが6例認められたにすぎなかったことは意外であった。New Yorkの記念病院と広島ABCCとの間に、NBTEと特定の原発部位における腫瘍との関係を示す数値に差があることは、結腸、肺および女性泌尿生殖器系の癌の細胞型または末期疾患の治療法や持続期間が両国間で異なるためであると考えられる理由は現在のところ全くない。両地区における新生物の場合の本症の発生頻度に差があることは、NBTEが何かある特定の腫瘍と関係があるという概念に疑問を投げかける。

NBTEを合併した腫瘍では、ムチン産生が高頻度にみられ、これが弁膜表面上の疣贅形成と病因論的關係を有する可能性も考えられている。<sup>16</sup> この仮説は、癌患者にみられる血栓形成の一般的な傾向の説明として考え出された「過凝固状態」とも関係がある。今回の剖検例に認められた腫瘍は、ムチンを産生し得る細胞型のものが多かったが、この問題について有意な証拠を提供できるような系統的な組織学的分析は行われていない。

**NBTEの発生病理:** 成因に関するいかなる仮説も、本

the process in those dying in the younger age groups, the evident association with chronic, wasting disease, primarily terminal cancer, and the distinct predilection of these verrucae for specific sites on the left-sided heart valves.

One consideration is that NBTE may appear in relationship to those valve leaflet deformities known to be associated with aging. Pomerance<sup>17-19</sup> has published several analyses of the anatomy of cardiac valves in the elderly, and in one study pointed out that after childhood a degree of nodularity appears along the line of closure of the atrial surface of the mitral valve, almost certainly related to the impact of repeated closures of the valve. However, such nodularity is present in all adult hearts and is no more apparent in the very elderly. Another involutonal change, atheromatosis of mitral leaflets, while clearly related to aging, occurs ordinarily on the ventricular surface of the leaflets and is therefore an unlikely setting for NBTE.<sup>17</sup> Both nodularity and atheromatosis appear primarily upon the anterior mitral cusp, in contrast to the equal distribution of NBTE lesions between the two leaflets. For the above reasons it appears unlikely that "normal" aging changes occurring in the mitral and aortic valves act as a major contributory factor in the appearance of NBTE in the elderly, although the absence of involutonal leaflet changes in children may offer some explanation for the great rarity of NBTE among individuals of younger age groups dying of neoplastic and other wasting illnesses.<sup>18</sup>

The microscopic appearance of the leaflet tissue described in this and other studies of NBTE closely resembles the lesions observed in experimental preparations of endocarditis following creation of arteriovenous shunts.<sup>20</sup> In such animals the appearance of edematous valve connective tissue and loss of endothelial cells along the atrial closure surfaces of the leaflets is presumably associated in some way with either or both the operative stress of the procedure itself and the high cardiac output state resulting from the shunt. In another experimental study Angrist et al<sup>21</sup> demonstrated similar valve lesions in rats subjected to a variety of stress procedures. A later publication from the same laboratory examined further the biochemical changes associated with edema formation in valve tissue and indicated again that stress-induced edema could be responsible for the valve distortion and exposure of collagen predisposing to thrombotic vegetations.<sup>22</sup> These lesions occurred to a greater extent in the left-heart valves, and in some instances

症が若年齢死亡者にまれであること、慢性消耗性疾患、特に末期癌と明白な関連があることならびに疣贅が左心臓弁膜上の特定の部位に好発することに合致するものでなければならない。

ひとつ考慮すべきことは、NBTEが、加齢に付随して起こると知られている弁膜の変形と関連して現われる可能性であろう。Pomerance<sup>17-19</sup>は、高齢者における心臓弁膜の解剖学についていくつかの報告を発表しており、その一つでは、小児期以降に僧帽弁心房側の閉鎖縁に沿ってある程度の結節状化がみられることを指摘し、これは、心臓弁膜の反復的閉鎖による衝撃と関係があるに違いないと考えた。しかし、この種の結節状化は、すべての成人の心臓に認められるものであり、非常に高齢の者に特に多いものではない。もう一つの退縮性変化、すなわち、僧帽弁のアテローム症も加齢と明白な関係を示すが、通常は弁膜の心室側に発生するので、NBTEの素地になる可能性は少ない。<sup>17</sup> 結節状化およびアテローム症はともに主として僧帽弁前尖に出現するのに対して、NBTEの病変は、前後両尖に等しく分布している。上記の理由で、僧帽弁や大動脈弁に起こる「正常な」加齢変化が、高齢者におけるNBTE出現に主要関連要因として働く可能性は少ないと思われる。しかし、子供に心臓弁膜の退縮性変化がないことは、新生物やその他の消耗性疾患で死亡する若年齢者にNBTEが非常にまれであることをある程度説明し得るかもしれない。<sup>18</sup>

NBTEに関する今回の研究およびその他の研究で記載されている弁膜組織の顕微鏡所見は、動静脈結絡設置後に実験的に発生した心内膜炎にみられた病変に酷似している。<sup>20</sup> これらの動物では、弁膜結合組織に浮腫が出現し、弁膜心房側の閉鎖縁に内皮細胞の消失があり、それは、この処置自体の手術的ストレスまたはその短絡に起因する高心拍出量のいずれか一方あるいはその双方と何らかの方法で関連があると推測されている。別の実験研究でAngristら<sup>21</sup>は、ラットに各種のストレスを与え、同様の弁膜病変を認めた。同研究室から発表されたその後の報告では、弁膜組織における浮腫の発生に付随する生化学的変化についてさらに実験が行われ、血栓性増殖性病変の誘因となる弁膜変形および膠原線維露出は、ストレスによって誘発された浮腫のためであり得ることを改めて指摘した。<sup>22</sup> これらの病変は主として左心臓弁膜上に発生し、若干例では、その部位に非細菌性血栓性疣贅の形



nonbacterial thrombotic verrucae formed at the site of these lesions. One cannot be certain that such histologic leaflet changes precede the appearance of verrucae in humans, though it is our impression that this is the case. A future analysis of cardiac valves in patients dying of disseminated cancer should reveal whether morphologic findings as described may indeed occur in the absence of verrucae.

The missing link between the stress of a terminal illness associated with NBTE and the appearance of the leaflet tissue abnormalities is coupled with the absence of an explanation for the left-sided predominance of the lesions. Whereas Rodbard<sup>23</sup> has attempted to explain the left-sided location of bacterial endocarditis as a result of high velocity flow and decreased lateral pressure accompanying pre-existing valvular regurgitation or intravascular shunts, no such acquired or congenital defects are required for the appearance of NBTE on the mitral or aortic valves. The almost complete absence of aging changes seen in adult tricuspid and pulmonary valves in contrast to the left-sided valves<sup>18</sup> is almost certainly due to the much lower systolic and diastolic pressure levels to which the former are exposed. This factor must also in some way explain the preponderance of the lesions of acute rheumatic inflammation, bacterial endocarditis, and NBTE upon the aortic and mitral valves.

**Clinical Implications of NBTE.** There is little doubt that embolization from NBTE can produce clinically apparent symptoms and signs and can add additional complications to the course of severe systemic diseases. MacDonald and Robbins<sup>3</sup> and other authors have stressed the evidence of infarctions in many organs and, in particular, the clinical syndromes caused by emboli to the cerebral vasculature. Of the 30 cases of NBTE reported by Bryan<sup>6</sup> embolism was thought to be present in 22 and contributed to a fatal outcome in 11 instances. Barron et al<sup>24</sup> reported, in an analysis of the association between NBTE and cerebral embolization, that NBTE was present and perhaps the source of emboli in almost 10% of their general autopsy series. In a clinical-pathological discussion Adams<sup>25</sup> stressed not only that NBTE embolization may be the first clue to the presence of an occult carcinoma, but also that in his experience a cerebrovascular episode in a patient with a malignant neoplasm may more likely be due to fragments from NBTE than to tumor embolization or metastases.

成があった。われわれの印象では、ヒトの場合も、疣贅の出現に先立ってこの種の組織学的変化が弁膜に起こると思われるが、これは確かめられていない。上記のような形態学的変化が疣贅形成のない例に果たして起こるか否か、播種性癌で死亡した者の弁膜についての今後の検討によって、明らかにされるであろう。

NBTEを併発した末期疾患のためのストレスと弁膜組織における異常の出現との間を結びつける環が欠けていることは、病変が主として左心臓弁膜に好発することの説明がないことにも関係がある。Rodbard<sup>23</sup>は、細菌性心内膜炎の左側偏在は、既存の弁膜閉鎖不全または血管短絡に付随する血流速度の増強および側圧力の低下の結果であると説明しようと試みたが、この種の後天性または先天性異常は僧帽弁または大動脈弁におけるNBTEの出現にとっては、必要条件とはならない。成人の3尖弁および肺動脈弁では、左心臓弁膜とは異なり、加齢変化がほとんど皆無であるが、<sup>18</sup>これは、多分それらの弁膜が収縮期および拡張期に受ける圧力がはるかに少ないことによるのであろう。このことは、また、急性リウマチ性炎症、細菌性心内膜炎およびNBTEの病変が主として大動脈弁および僧帽弁に多発することをもある程度説明し得るに違いない。

**NBTEの臨床的意義：** NBTEによる塞栓形成が臨床にはっきりした症状や徴候を生じ、重篤な全身病の経過にさらに合併症が追加され得ることはほとんど疑いがなく、MacDonald および Robbins<sup>3</sup> やその他の著者は、多くの臓器における硬塞形成の証拠、特に脳血管塞栓に起因する臨床症候群の存在を強調している。Bryan<sup>6</sup>の報告したNBTE 30例では、塞栓症をもつと思われるものが22例あり、11例ではそれが死因に関与していた。Barronら<sup>24</sup>は、NBTEと脳塞栓症との関連性について解析を行い、NBTEの存在が塞栓の起源になったと思われるものが、彼らの全剖検例中に10%近くもあったと報告している。臨床病理検討会における討議で Adams<sup>25</sup>は、NBTE性塞栓が潜在癌の存在を示す最初の手掛かりになることがあるばかりでなく、彼の経験では、悪性新生物患者における脳血管性発作が腫瘍細胞性塞栓または転移のためであるよりは、むしろNBTEの断片のためであることの可能性が強いと強調した。

A second important target organ of emboli from NBTE is the heart. Coronary embolization, with myocardial infarction, has been noted in several of the published series<sup>6-8,15</sup> and was seen in six cases of the present study. It is conceivable that preterminal ischemic myocardial disease, arrhythmias, and cardiogenic shock may be the result of unrecognized coronary embolization from NBTE in more instances than suspected heretofore. The appearance of focal myocytolysis in four cases in the present series, associated in two with small intramural coronary artery thromboemboli, raises the possibility that embolic consequences of NBTE may be more frequently responsible for this particular form of myocardial lesion than has been appreciated.

Although one might predict that valvular regurgitation due to leaflet displacement by verruca might lead to clinical suspicion of NBTE through the presence of cardiac murmurs, this apparently is a rare accompaniment of NBTE. Systolic murmurs are of course common in severe illnesses associated with anemia and fever, and it would be difficult to attach greater significance to these auscultatory findings in such settings. We are aware of only one reported case in which it seems quite certain that clinical awareness of a rapidly changing murmur was related to NBTE verruca preventing apposition of otherwise normal aortic valve leaflets.<sup>25</sup>

Although NBTE may be considered by a physician when confronted by clinical clues such as described, a firm diagnosis of NBTE requires supporting laboratory confirmation. An appropriate laboratory method may now be available in the form of echocardiographic techniques, for Dillon et al<sup>26</sup> have recently reported documentation of the presence of vegetations of bacterial endocarditis ranging from 2 to 8 mm in size in eight patients with subacute bacterial endocarditis. It should be possible to confirm the presence of nonbacterial vegetations in suspect cases by these same diagnostic techniques. Such attempts may be aided by the fact that in at least some instances of NBTE the clinical picture of embolization and the organization of the verrucae noted at autopsy indicate that the process of NBTE has been a chronic one.<sup>8,27</sup>

Angrist and Oka<sup>28</sup> suggested that bacterial invasion of NBTE verrucae may produce the typical clinical and pathologic picture of bacterial endocarditis, and that NBTE verrucae may actually represent healed bacterial endocarditis lesions. Although it has been shown experimentally that bacterial

NBTEによる塞栓のもう一つの重要な標的臓器は心臓である。文献中のいくつかの研究では、<sup>6-8,15</sup> 心筋硬塞を伴った冠動脈塞栓が指摘されており、今回の研究でも6例にみられた。死亡前の虚血性心筋疾患、不整脈および心臓原性ショックが、NBTEによる冠動脈塞栓の結果として発生することは、従来考えられていたよりも多いかもしれない。今回の調査で局所性筋細胞崩壊が4例あり、その2例では壁内小冠動脈内に血栓塞栓があったことは、NBTEによる塞栓が原因となってこの特定のかたちの心筋病変が出現する場合が予想以上に多い可能性があることを示している。

疣贅による弁膜組織置換に起因する弁膜閉鎖不全があれば、心臓雑音の所見を通じて臨床的にNBTEを推察できると考えられるかもしれないが、NBTEがこの所見を伴うことは明らかに少ないとされている。言うまでもなく貧血と発熱を伴う重篤な疾患に収縮期雑音がしばしば認められるので、このような聴診所見により一層の意義を与えることは困難であろう。われわれの知る範囲では、臨床的に心臓雑音の急速な変化が認められたことと、NBTE以外に異常のない大動脈弁に形成された疣贅に起因する弁膜接触障害があることとの関係がほぼ確実と思われる例は、わずか1例報告されているにすぎない。<sup>25</sup>

前述のような臨床的な手掛かりに接した際に、医師はNBTEを考慮する場合もあろうが、NBTEの確実な診断は臨床検査による確認を必要とする。現在は、心臓超音波検査がこのための適当な検査法になり得るかもしれない。すなわち、Dillonら<sup>26</sup>は、亜急性細菌性心内膜炎8例において2ないし8mmの大きさの細菌性心内膜炎の増殖性病変を記録することに成功したと最近報告している。同診断法によって、疑わしい例における非細菌性増殖性病変の有無も確認できるはずである。NBTEの少なくとも若干例では、塞栓形成の臨床像および剖検時にみられた疣贅の器質化の所見が、NBTEの経過は慢性的であることを示すという事実<sup>8,27</sup>はこの種の試みの助けになるであろう。

Angrist および Oka<sup>28</sup> は、NBTE 疣贅に細菌の浸襲により細菌性心内膜炎の典型的な臨床像と病理像が出現する場合があること、また、NBTE が実際には治癒した細菌性心内膜炎を示すものであるかもしれないことを唆し

infection of sterile valvular vegetations can be produced,<sup>29</sup> MacDonald and Robbins<sup>3</sup> have given cogent arguments against such a sequency linking bacterial and nonbacterial endocarditis in man. In the present series also, though a bacteriologic study had not been undertaken in any but a few instances, the absence of any valvular abnormalities suggesting rheumatic heart disease, and the minimal degree of cellular reaction in valve tissue, makes any association between NBTE and bacterial endocarditis seem unlikely.

In conclusion, it is important that the possibility of NBTE be considered when, in the setting of serious underlying systemic disease, there is the sudden appearance of central nervous system signs or symptoms, or clinical evidence consistent with embolic infarction of other organs, primarily heart, spleen, and kidneys. Such suspicion, when coupled with echocardiographic techniques, may permit more frequent diagnoses of NBTE in living patients and thereby permit studies directed at unraveling the mystery of the pathogenesis of this process.

た。実験的には、弁膜の無菌的な増殖性病変に細菌感染を起こしうることが示されているが、<sup>29</sup> MacDonald および Robbins<sup>3</sup> は、ヒトにおいてこのように細菌性と非細菌性心内膜炎を結びつけることについて強く反論している。今回の調査でも、細菌学的検査はごく少数例を除いて行われなかったが、調査例中にリウマチ性心臓疾患を示唆する弁膜異常が全くなく、また、弁膜組織の細胞性反応がごく軽微であるので、NBTEと細菌性心内膜炎との間に関係がある可能性は少ないであろう。

結論としては、基礎疾患として重篤な全身病のある例において中枢神経系の徴候または症状、あるいは、その他の臓器、特に心臓、脾臓および腎臓の塞栓性硬塞に一致する臨床所見が突然発現した場合、NBTEの可能性を考慮することが重要である。このような注意を払うとともに、心臓超音波検査を併用することによってNBTEの生前診断がもっと多くなり、本症の成因の秘密を解明するための研究も可能となろう。

## REFERENCES

### 参考文献

1. ZIEGLER E: Über den Bau und die Entstehung Endocarditischen Efflorescenzen. Verh Deutsch Kong Inn Med 7: 339-43, 1888
2. ALLEN AC, SIROTA JH: The morphogenesis and significance of degenerative verrucal endocardiosis (terminal endocarditis, endocarditis simplex, nonbacterial thrombotic endocarditis). Am J Pathol 20:1025-55, 1944
3. MACDONALD RA, ROBBINS SL: The significance of nonbacterial thrombotic endocarditis: An autopsy and clinical study of 78 cases. Ann Intern Med 46:255-73, 1957
4. BARRY WE, SCARPELLI D: Nonbacterial thrombotic endocarditis. A clinicopathologic study. Arch Intern Med 109:151-6, 1962
5. ELIAKIM M, PINCHAS S: Degenerative verrucous endocardiosis. A clinical-pathological study of 45 cases with reference to a protracted form of the disease. Israel J Med Sci 2:42-51, 1966
6. BRYAN CS: Nonbacterial thrombotic endocarditis with malignant tumors. Am J Med 46:787-93, 1969
7. ROSEN P, ARMSTRONG D: Nonbacterial thrombotic endocarditis in patients with malignant neoplastic diseases. Am J Med 54:23-9, 1973
8. WALLER BF, KNAPP WS, EDWARDS JE: Marantic valvular vegetations. Circulation 48:644-50, 1973
9. GORDON T: Mortality Experience Among the Japanese in the United States, Hawaii, and Japan. Public Health Rep 72:543-53, 1957
10. JABLON S, KATO H: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 5. Radiation dose and mortality, 1950-1970. Radiat Res 50:649-98, 1972
11. SCHLESINGER MJ, REINER L: Focal myocytolysis of the heart. Am J Pathol 31:443-59, 1955

12. OZAWA T, FUJII J: Nonbacterial thrombotic endocarditis. *Yokufuen Chosa Kenkyu Kiyō (Acta Gerontol Japonica)* 40:121-7, 1964
13. SAIJO T, OKUTSU N, MAKINO T, AKAI A, UESUGI M, KITAMURA K: Nonspecific, nonbacterial verrucous endocarditis. *Nippon Junkanki Gakushi (Jap Circ J)* 31:1497, 1967 (abstract)
14. OKUDA T, MARUYAMA I: Nonbacterial thrombotic endocarditis. *Kansai Denryoku Byoin Igaku Zasshi (Kansai Electric Power Hosp Med J)* 1:64-72, 1969
15. ADACHI Y: Nonbacterial thrombotic endocarditis (NBTE) in malignant tumor. *Igaku no Ayumi (Strides in Med)* 70: 293-6, 1969
16. ROHNER RF, PRIOR JT, SIPPLE JH: Mucinous malignancies, venous thrombosis and terminal endocarditis with emboli. A syndrome. *Cancer* 19:1805-12, 1966
17. POMERANCE A: Pathogenesis of "senile" nodular sclerosis of atrioventricular valves. *Br Heart J* 28:815-23, 1966
18. POMERANCE A: Aging changes in human heart valves. *Br Heart J* 29:222-31, 1967
19. POMERANCE A: Pathology of the heart in the tenth decade. *J Clin Pathol* 21:317-21, 1968
20. NAKAO K, ANGRIST AA: Electron microscopy of nonbacterial valvular vegetations in rats with arteriovenous shunts. *Br J Exp Pathol* 48:294-301, 1967
21. ANGRIST A, OKA M, NAKAO K, MARQUISS J: Studies in experimental endocarditis. I. Production of valvular lesions by mechanisms not involving infection or sensitivity factors. *Am J Pathol* 36:181-99, 1960
22. ANGRIST A, OKA M, NAKAO K: Interstitial edema in valvular endocarditis. *Ann NY Acad Sci* 156:480, 1969
23. RODBARD S: Blood velocity and endocarditis. *Circulation* 27:18-28, 1963
24. BARRON KD, SIQUEIRA E, HIRANO A: Cerebral embolism caused by nonbacterial thrombotic endocarditis. *Neurology* 10:391-7, 1960
25. Case Records of the Massachusetts General Hospital, Case Number 41491. *N Engl J Med* 253:1030-6, 1955
26. DILLON JC, FEIGENBAUM H, KONECKE LL, DAVIS RH, CHANG S: Echocardiographic manifestations of valvular vegetations. *Am Heart J* 86:698-704, 1973
27. CASTLEMAN B: Personal communication
28. ANGRIST AA, OKA M: Pathogenesis of bacterial endocarditis. *JAMA* 183:249-52, 1963
29. DURACK DT, BEESON PB: Experimental bacterial endocarditis. I. Colonization of a sterile vegetation. *Br J Exp Pathol* 53:44-9, 1972