

症例報告

外科的治療を検討した左心耳内可動性血栓由来の心原性脳塞栓症の2例

佐桑真悠子^{1)*} 青笹 有紀¹⁾ 周藤 豊¹⁾ 福田 弘毅¹⁾

要旨：症例1は74歳男性，症例2は65歳男性で，いずれも心房細動に対する抗凝固薬を自己中断し心原性脳塞栓症を発症した。2例ともに左心耳内可動性血栓を認めた。症例1は第8病日に血栓摘出術を予定したが手術当日朝に再梗塞を生じ後遺症を残す結果となった。症例2は第8病日に左房内血栓摘出術・左心耳閉鎖術を実施し転帰は良好であり，症例1と転帰に大きな差を生じる結果となった。脳梗塞発症後の心内血栓摘出術の適応や時期については未だ統一された見解はなく，施設間の差も大きい。今後は左房内血栓の大きさや形態，脳梗塞の大きさや出血性梗塞の有無などを踏まえた開心術の時期に関するエビデンスの構築が望まれる。

(臨床神経 2020;60:278-284)

Key words：左房内血栓，心原性脳塞栓症，心房細動，抗凝固療法

はじめに

非弁膜症性心房細動患者に発症した心原性脳塞栓症患者では，発症後の心臓超音波検査においてしばしば左房内可動性血栓を認める。脳梗塞再発を予防するための手術療法の適応や脳梗塞急性期の手術療法の是非については一定の見解が得られておらず，手探りの状態であることが多い。今回われわれは左房内血栓由来の脳塞栓症患者に対して急性期に血栓摘出術を計画し，手術直前に脳塞栓症を再発した症例と，無事手術が実施できた症例を続けて経験した。ともに血栓のサイズが大きく可動性を認め，結果的に早期の脳梗塞再発を生じたことから手術適応であったと考えられた。これらの経験をもとに文献的考察を交え報告する。

症 例

症例1：74歳，男性

主訴：右半身が動かしにくい

既往歴：右上肢動脈塞栓症に対し71歳時血管内治療が施行された。心房細動，高血圧症に対しダビガトランなどを内服していたが自己中断していた。

現病歴：2015年9月某日，仕事の休憩中に座っていたところ，突然右半身に力が入りにくくなり，話にくさも自覚した。独歩で当院を受診し，急性期脳梗塞の診断で入院となった。

入院時現症：身長165cm，体重48kg，血圧178/128mmHg，脈拍61bpm・不整，心音：不整・心雑音なし。JCS2で運動性失語と右上肢不全麻痺を認め，構音障害と右顔面・上下肢

の触覚・温痛覚の低下を認めた。来院時National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) 3点であった。

入院時検査所見：血液検査では赤血球 $584 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，Hb 17.7 g/dlと血液濃縮があり，生化学ではBUN 26.4 mg/dl，Cr 1.33 mg/dlと腎機能障害を認め，BNP 134 pg/mlと高値であった。凝固系はD-dimer 5.2 $\mu\text{g/ml}$ と高値であった。心電図で心房細動を認めた。頭部MRIでは，拡散強調像で左頭頂葉に高信号域を認めた (Fig. 1A)。MR angiographyで左中大脳動脈のM2以遠の描出がやや不良であった (Fig. 1B)。頸動脈エコーでは異常を認めなかった。

入院後経過：NIHSS 3点と軽症でありrt-PA静注療法は適応外と考え，保存的に加療し症状は軽快した。入院日よりヘパリン持続投与を開始した。第3病日に施行した経胸壁心エコー (transthoracic echocardiography; TTE)では左房径41mmの軽度拡大と左心耳内に可動性血栓が疑われ (Fig. 2A)，第6病日に施行した経食道心エコー (transesophageal echocardiography; TEE)で左心耳内もややエコーと20mm大のボール状可動性血栓を認めた (Fig. 2B)。第8病日に血栓摘除術の予定としたが，手術当日朝に右片麻痺と失語症状が出現しNIHSS 22点となった。MRIで左中大脳動脈領域に散在性の急性期梗塞を認め，MRAで左中大脳動脈M1遠位の描出が不良であった (Fig. 3A, B)。緊急脳血管造影検査にてM1は再開通していたがM3以遠での途絶所見を認めた (Fig. 3C)ため，ウロキナーゼ局所動注を実施した。治療後も症状の改善は得られなかった。ヘパリン投与を継続し，その後アピキサバン内服へ変更とした。第36病日に転院したが，転院時も運動性失語，右不全片麻痺が残存し，NIHSS 14点であった。

*Corresponding author: 松江赤十字病院脳神経内科 [〒690-8506 島根県松江市母衣町200]

¹⁾ 松江赤十字病院脳神経内科

(Received November 15, 2019; Accepted December 24, 2019; Published online in J-STAGE on March 31, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001394

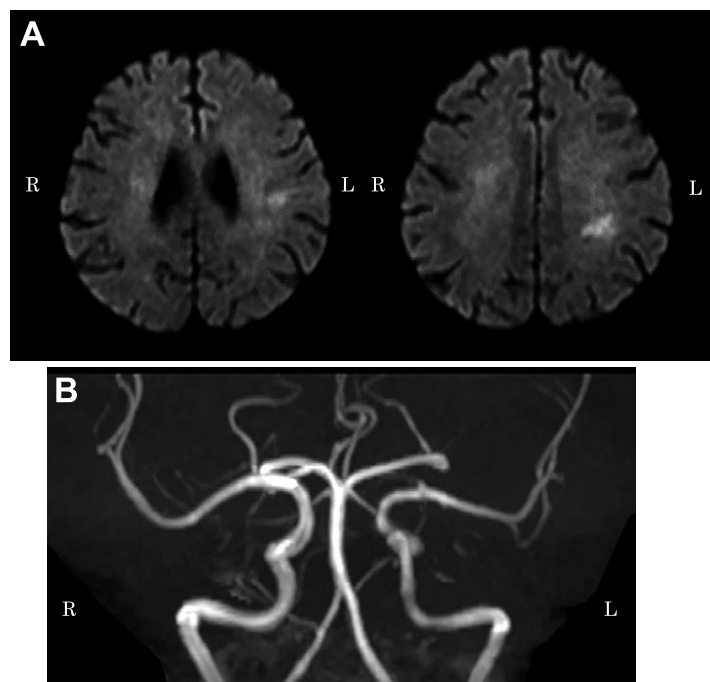


Fig. 1 Brain MRI findings on admission on day1, Case 1.

(A) Diffusion weighted images revealed high intensity lesions on the left parietal white matter. (B) MR angiography showed the blood flow signal was slightly poor in M2 portion of the left middle cerebral artery.

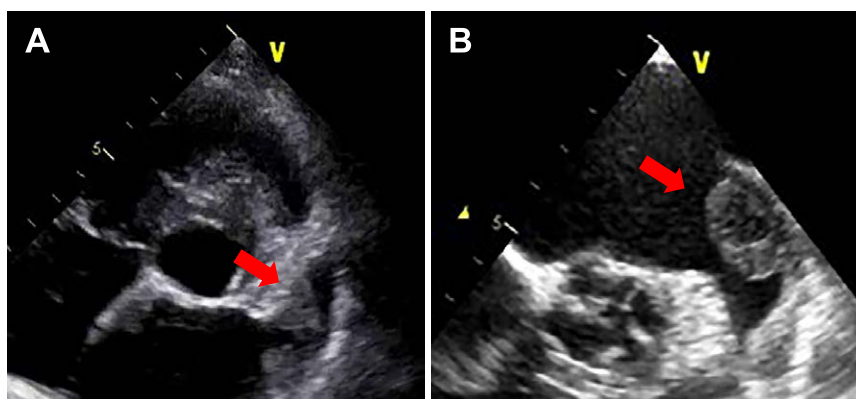


Fig. 2 Thrombus in the left atrial appendage, case 1.

(A) Transthoracic echocardiography (TTE) on day 3 revealed left atrial expansion (41 mm) and a mobile thrombus in the left atrial appendage. (B) Transesophageal echocardiography (TEE) on day 6 revealed spontaneous echo contrast and a mobile ball thrombus of 20 mm size in left atrial appendage.

症例 2 : 65 歳, 男性

主訴 : 右上肢の力が入りにくい

既往歴 : 21 歳時に心房中隔欠損症に対し閉鎖術を施行された。慢性心房細動に対しワルファリンを内服していたが自己中断していた。

現病歴 : 2018 年 3 月某日, 突然右上肢に力が入りにくくなった。独歩で近医を受診したところ右口角下垂も指摘され当院を紹介受診し, 急性期脳梗塞の診断で入院となった。

入院時現症 : 身長 159 cm, 体重 62 kg, 血圧 188/105 mmHg,

脈拍 84 bpm・不整, 心音 : 不整・心雑音なし。意識清明, 聴覚・触覚の右消去現象を認めた。右顔面と上肢に不全麻痺があり, 右上肢の異常感覚と触覚鈍麻を認めた。来院時 NIHSS 4 点であった。

入院時検査所見 : 血液検査では白血球 $12,100/\mu\text{l}$, 赤血球 $473 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 15.0 g/dl と軽度血液濃縮を認めた。生化学では BNP 114 pg/ml と高値であった。凝固系は正常であった。心電図で心房細動を認めた。頭部 CT で左島皮質および左中心後回下部～上・中側頭回皮質に内部の高吸収域を伴う低吸収

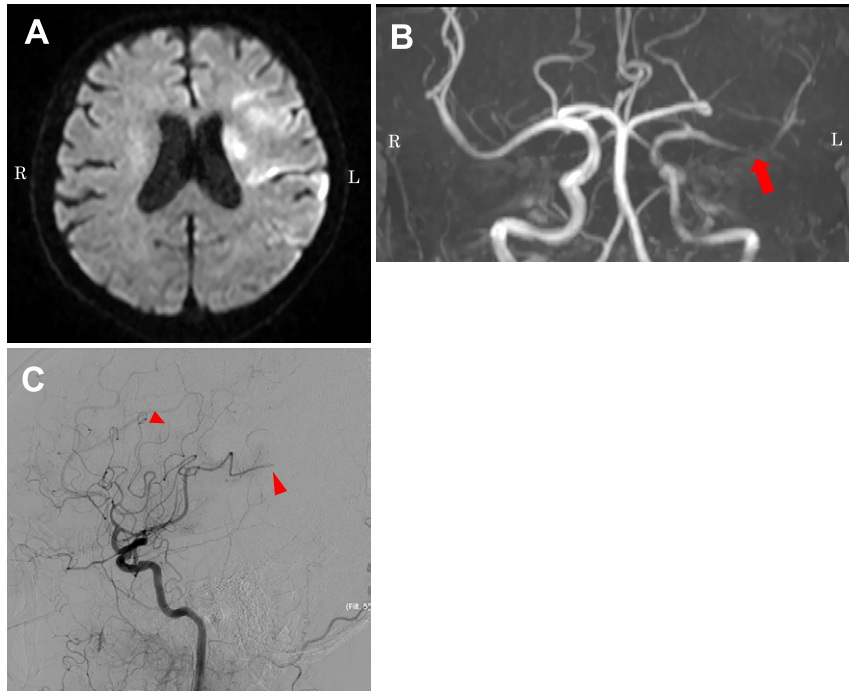


Fig. 3 Brain MRI and cerebral angiography findings on admission on day8, Case 1.
 (A) Diffusion weighted images revealed high intensity area in the left middle cerebral artery territory.
 (B) MR angiography showed M1 distal was poorly depicted. (C) Lateral view angiography showed some occlusions in M3 and more distal segment of the left middle cerebral artery.

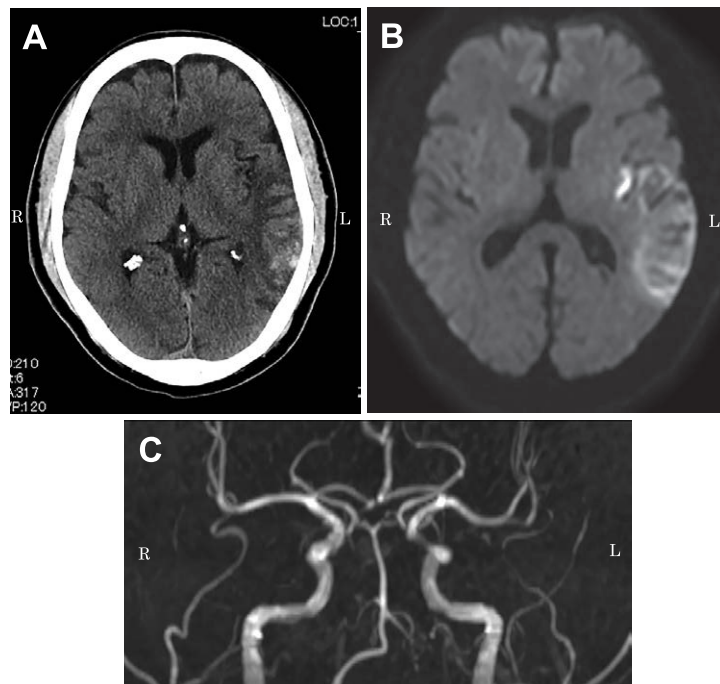


Fig. 4 Brain CT and MRI findings on admission on day 1, Case 2.
 (A) Brain CT image revealed a fresh hemorrhagic infarction in the left middle cerebral artery territory.
 (B) Diffusion weighted images revealed high intensity area in the same territory. (C) MR angiography showed recanalization of the left middle cerebral artery.

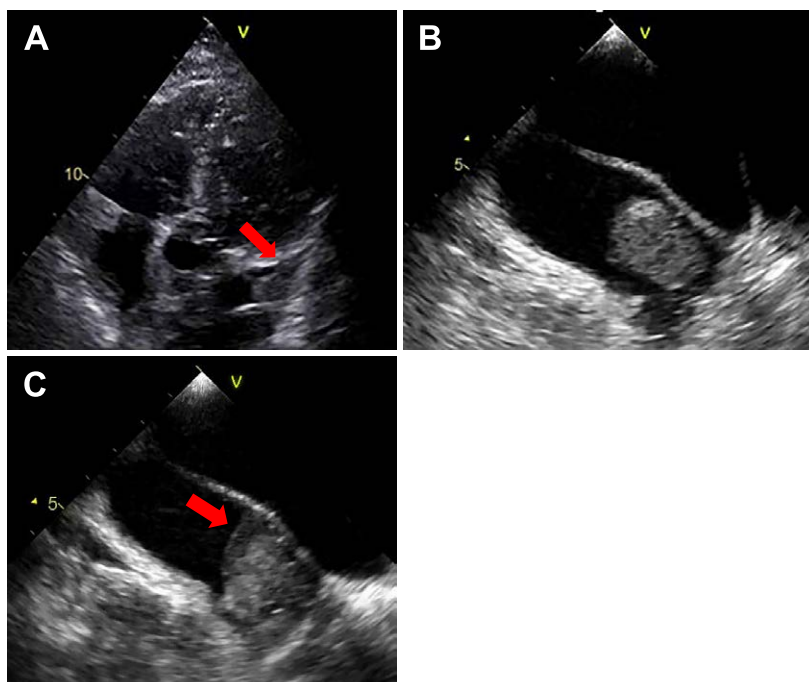


Fig. 5 Thrombus in the left atrial appendage, case 2.

(A) TTE on day 2 revealed left atrial expansion (50 mm) and a mobile thrombus in the left atrial appendage. (B) TEE on day 2 revealed a mobile ball thrombus of 20 mm size in left atrial appendage. (C) TEE on day 7, a part of the thrombus changed low echo, and increased mobility.

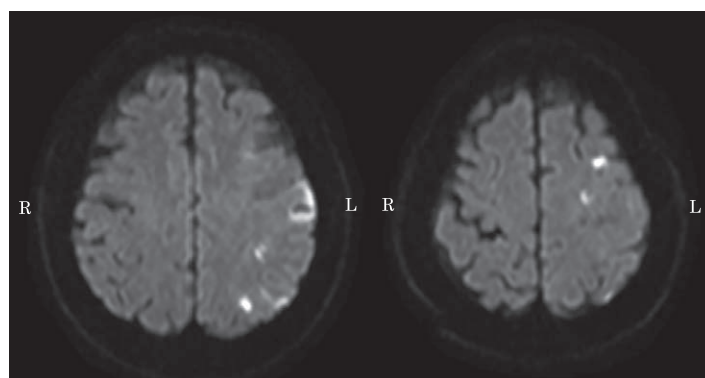


Fig. 6 Brain MRI findings on admission on day 7, Case 2.

Diffusion weighted images revealed multiple acute cerebral infarctions in the left middle cerebral artery territory.

域を認めた (Fig. 4A). 頭部 MRI では拡散強調像で同部位の異常高信号を認めた (Fig. 4B). MRA では主幹動脈の閉塞を認めなかった (Fig. 4C). 頸動脈エコーで異常を認めなかった.

入院後経過：左中大脳動脈領域の出血性梗塞を認め、塞栓の再開通後と考えエダラボンで保存的加療とした。第2病日に施行した TTE では左房径が 50 mm と拡大し、左心耳内血栓が疑われた (Fig. 5A) ため、ヘパリンの持続投与を開始した。緊急で TEE を施行したところ、左心耳内に 20 mm 大の

ボール状可動性血栓を認めた (Fig. 5B)。第7病日の TEE 再検では、血栓の一部が低エコーへ変化し可動性の増大が疑われた (Fig. 5C)。また、同日の MRI では左前頭葉・頭頂葉皮質下に無症候性の小梗塞が新たに出現していた (Fig. 6)。以上より早期の外科的治療が必要と判断し、第8病日に左房内血栓摘除術・左心耳閉鎖術を実施した。摘出した血栓はフィブリン、赤血球、白血球、血小板成分が混在する血栓組織であり、器質化を認めた。術後にアピキサバン内服を開始し、

出血病巣の拡大や新規脳梗塞を認めず第 22 病日に自宅退院した。退院時には軽度の構音障害のみで NIHSS 1 点と転帰良好であった。

考 察

左心耳内に可動性血栓を有した心原性脳塞栓症の 2 症例を経験した。いずれも非弁膜症性心房細動を有し抗凝固薬を自己中断後の発症であった。2 症例とも血栓摘除術を行う予定となったが、1 例目は手術直前に脳塞栓症が再発し、後遺症を残す結果となった。2 例目では 1 例目の反省も踏まえ心臓血管外科医と十分に検討を行い、TEE や MRI を計画的に再検し、その結果を踏まえて手術を行い良好な結果が得られた。今回の症例からは可及的速やかな手術が望まれる結果であったが、現状ではその十分な根拠がないことから検討を要する課題であると考えた。

栗城ら¹⁾は、病型不明または塞栓性機序が疑われる急性期脳梗塞患者の 11.7% に TEE で心内血栓を検出したと報告した。また、心房細動を有する血栓塞栓症患者が急性期の TEE で心内血栓を有した割合は、Manning ら²⁾の報告で 43%、中島ら³⁾の報告で 31% とされた。このように、心房細動例の割合や抗凝固療法の有無により検出率は若干異なるものの、日常診療において脳梗塞患者に心内血栓を経験することは多い。また、抗凝固療法中の非弁膜症性心房細動患者における左房内血栓陽性例において、脳梗塞発症率は血栓陰性例の 2.7 倍⁴⁾とする報告もあり、血栓を有する症例では当然のことながら脳梗塞発症リスクが高い。

左房内血栓への対応としてまず抗凝固療法を行うことが一般的である。中島ら³⁾の報告では、抗凝固療法未実施の左房内血栓陽性例の塞栓症再発率は 24.1% と高率だが、ヘパリン、ワルファリン、ダビガトランの抗凝固療法では再発率 5.0% と有意に低値であった。近年には DOAC による左房内血栓の溶解効果の報告も散見される^{5)~8)}。しかし、ワルファリンコントロール良好群で脳塞栓症を発症した 29 例中 5 例 (17.2%) において左心耳血栓を認める⁹⁾など、抗凝固療法に抵抗性の血栓の存在も示唆される。今回の 2 症例においても、抗凝固療法開始後に脳塞栓症再発や血栓増大を認めており、薬剤抵抗性であったと考えられる。また、症例 2 において病理所見で血栓の器質化が進んでおり、抗凝固療法のみでは血栓消失は困難であったと推測された。

血栓の大きさ・形状と、抗凝固療法への反応性や塞栓症との相関についても検討されている。Bernhardt ら¹⁰⁾は左房内血栓を有する心房細動患者への抗凝固療法を検討しているが、血栓消失群と未消失群とでは発症前の血栓の大きさに有意差があった。左房内血栓の形状について検討した Abe ら¹¹⁾は、可動性のあるボール型血栓は、可動性のないボール型や山型血栓と比較し塞栓症を生じやすいと報告している。今回の症例においても、ともに 20 mm 大と比較的大きく可動性のあるボール型であったため、塞栓症発症リスクの高い症例であったと考えられる。また、血栓の形状は変わりやすいといっ

た報告¹²⁾もあり、頻回なエコー検査による観察が必要と考える。

脳梗塞後の開心術の手術時期については、左房内血栓症のみでの詳細な検討はなく、感染性心内膜炎 (infective endocarditis; IE) における報告が主である。IE に対する早期手術では、体外循環中の血圧や灌流量の急激な変化による脳浮腫悪化、ヘパリン投与による脳出血が懸念される。このため、早期手術例で院内死亡や中枢神経合併症の割合が高いという報告^{13)~16)}が多数あり、中枢神経合併症を生じた IE に対しては 4 週間以降での手術が推奨されてきた。しかし近年では発症早期の手術は術後の脳合併症が少ないとする報告¹⁷⁾や、早期手術を行った群でもその後の梗塞内出血性変化を生じることはまれとする報告¹⁸⁾もみられる。このため本邦の IE ガイドライン¹⁹⁾においては、中枢神経合併症を有する場合も、昏睡や脳ヘルニアなどの重症な神経学的所見がない限り手術を延期すべきではないとしている。特に 10 mm 以上の可動性疣贅や 30 mm 以上の疣贅では抗菌薬投与数日以内の準緊急手術が推奨されている。また、欧米のガイドラインにおいても中枢神経合併症を有しても重症度に応じて遅滞なく手術を行うよう推奨されている²⁰⁾²¹⁾。外科の立場からも、非出血性脳卒中患者で 1~2 週間、出血性脳卒中患者で 3~4 週間の待機手術を推奨されているが、早期の手術と死亡率とは関連がないとされている²²⁾。症例 2 においては、出血の範囲が狭く拡大も認めなかったため早期の手術を実施したが、術後も出血の拡大はなかった。

榊田ら¹⁶⁾の報告では、脳梗塞発症早期の開心術において、非感染性弁膜疾患症例では術後の悪化は認めなかったが、一方で IE 症例は 5 例中 3 例が死亡し、転帰に解離がみられた。このように、心房細動に生じた左房内血栓をそのまま IE の評価と同様に扱うことには疑問が残る。

今回われわれは、心原性脳塞栓症発症急性期に左房内可動性血栓を認め外科的治療を検討した 2 症例を経験した。心原性脳塞栓症患者において左房内血栓の検出率は比較的高いが、個々の症例で脳梗塞の大きさや出血性梗塞の合併の有無、心内血栓の大きさや形態、可動性の有無などに応じ、心臓血管外科医と逐次評価して可及的速やかな手術の必要性について検討する必要がある。このため平素から連携を緊密に行い評価法や検討事項について意見交換をしておくことが望ましい。

さらに、心内血栓を原因とする脳塞栓症において血栓の性状や抗凝固療法を選択、手術の時期や予後に関するデータの集積を行い脳神経内科医と心臓血管外科医がともに治療指針としうるガイドラインの作成が望まれる。

本報告の要旨は、第 104 回日本神経学会中国・四国地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) 栗城綾子, 市川博雄, 加藤大貴ら. 虚血性脳卒中の病型診断に対する経食道心エコー所見の有用性: 自施設 120 例の検討. 脳卒中 2011;33:326-332.
- 2) Manning WJ, Silverman DI, Waksmanski CA, et al. Prevalence of residual left atrial thrombi among patients with acute thromboembolism and newly recognized atrial fibrillation. Arch Intern Med 1995;155:2193-2198.
- 3) 中島一夫, 樋口 陽, 後藤暁子ら. 血栓塞栓症発症急性期の非弁膜症性心房細動患者における左房内血栓, 抗凝固療法と再発の関連性. 脳卒中 2015;37:409-416.
- 4) The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med 1998;128:639-647.
- 5) Lip GY, Hammerstingl C, Marin F, et al. Left atrial thrombus resolution in atrial fibrillation or flutter: results of a prospective study with rivaroxaban (X-TRA) and a retrospective observational registry providing baseline data (CLOT-AF). Am Heart J 2016;178:126-134.
- 6) Miwa Y, Minamishima T, Sato T, et al. Resolution of a warfarin and dabigatran-resistant left atrial appendage thrombus with apixaban. J Arrhythm 2016;32:233-235.
- 7) Vidal A, Vanerio G. Dabigatran and left atrial appendage thrombus. J Thromb Thrombolysis 2012;34:545-547.
- 8) 中島一夫, 樋口 陽, 後藤暁子ら. 心原性脳塞栓症急性期よりの dabigatran etexilate 投与後に左房内血栓消失が確認された非弁膜症性心房細動 5 例. 脳卒中 2015;37:111-116.
- 9) 菊野宗明, 古賀政利, 久米悠太ら. 適正なワルファリン管理下で心原性脳塞栓症を発症し胸腔鏡下左心耳切除術を行った 1 例. 臨床神経 2018;58:9-14.
- 10) Bernhardt P, Shimidt H, Hammerstingl C, et al. Fate of left atrial thrombi in patients with atrial fibrillation determined by transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging. Am J Cardiol 2004;94:801-804.
- 11) Abe Y, Asakura T, Gotou J, et al. Prediction of embolism in atrial fibrillation. Classification of left atrial thrombi by transesophageal echocardiography. Jpn Circ J 2000;64:411-415.
- 12) 矢坂正弘, 山口武典, 宮下孟士ら. 脳塞栓症急性期における心内血栓の動態とその成長に及ぼす脱水の関与. 脳卒中 1989;11:388-395.
- 13) 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.
- 14) Gillinov AM, Shah RV, Curtis WE, et al. Valve replacement in patients with endocarditis and acute neurologic deficit. Ann Thorac Surg 1996;61:1125-1130.
- 15) Maruyama M, Kuriyama Y, Sawada T, et al. Brain damage after open heart surgery in patients with acute cardioembolic stroke. Stroke 1989;20:1305-1310.
- 16) 榊田智之, 川副浩平, 小坂井嘉夫ら. 脳塞栓症を合併した心疾患の急性期開心術—その安全性と問題点について—. 日胸外 1990;38:13-17.
- 17) Piper C, Wiemer M, Schulte HD, et al. Stroke is not a contraindication for urgent valve replacement in acute infective endocarditis. J Heart Valve Dis 2001;10:703-711.
- 18) Yoshioka D, Sakaguchi T, Yamauchi T, et al. Impact of early surgical treatment on postoperative neurologic outcome for active infective endocarditis complicated by cerebral infarction. Ann Thorac Surg 2012;94:489-496.
- 19) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン(2017年改訂版) [Internet]. 東京: 日本循環器学会 [cited 2019 Jan 24]. Available from: http://j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_nakatani_h.pdf
- 20) Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 2015;132:1435-1486.
- 21) Hbib G, Lancellotti P, Antunes M, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. Eur Heart J 2015;36:3075-3123.
- 22) Pettersson GB, Coselli JS, Hussain ST, et al. 2016 The American Association for Thoracic Surgery (AATS) consensus guidelines: Surgical treatment of infective endocarditis; executive summary. J Thorac Cardiovasc Surg 2017;153:1241-1258.

Abstract**Surgical considerations for two patients with cardioembolic stroke and mobile thrombus in the left atrium appendage**

Mayuko Sakuwa, M.D.¹⁾, Yuki Aozasa, M.D.¹⁾, Yutaka Suto, M.D., Ph.D.¹⁾ and Hiroki Fukuda, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Japanese Red Cross Matsue Hospital

Two men (Case 1, 74 years old; Case 2, 65 years old) developed cardioembolic stroke due to self-interruption of anticoagulants for treating atrial fibrillation. They both had mobile thrombus in the left atrial appendage. In Case 1, a left atrial thrombectomy was scheduled on day 8, but infarction re-occurred on the morning of the the surgery, producing neurological sequelae. In Case 2, left atrial thrombectomy and left atrial appendage closure were performed successfully on day 8. The indication and timing of cardiac thrombectomy after the onset of cerebral infarction have not been standardized, and they seem to differ among individuals. Therefore, in the future, the optimal timing of left atrial thrombectomy should be decided based on the size and morphology of the left atrial thrombus, the size of the cerebral infarction and the presence or absence of hemorrhagic infarction.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:278-284)

Key words: left atrial thrombus, cardioembolic stroke, atrial fibrillation, anticoagulation
