



症例報告

false Taussig-Bing 奇形を持ち、脳梗塞を繰り返した成人女性の 1 例

赤沼 春菜^{1)*} 松田 希¹⁾ 板垣 裕也¹⁾
吉田 健二¹⁾²⁾ 金井 数明¹⁾

要旨：症例は 53 歳女性である。出生時に肺動脈狭窄と単心室症を合併した false Taussig-Bing 奇形と診断された。手術は行われず、成人期まで保存的に加療されていた。二次性多血症と再発性脳梗塞の既往があり、抗血小板薬と抗凝固薬を内服していたが、4 回目の脳梗塞で入院した。本患者のチアノーゼを伴う心奇形では、右左シャントを有し、凝固異常も伴うために奇異性脳塞栓症のリスクが高く、二次性多血症も有することから、病態を考慮しワルファリンとアスピリンを併用する方針とした。治療の進歩により、成人心奇形の患者は増加しており、これらの症例の脳梗塞予防については、今後更なる検討が必要と考えた。

Key words：false Taussig-Bing 奇形、奇異性脳塞栓、脳梗塞、凝固異常、二次性多血症

はじめに

われわれは、false Taussig-Bing 奇形、肺動脈弁狭窄、単心室症という複雑心奇形を持ちながら、手術を行うことなく成人まで生存し、心奇形に起因する脳梗塞を発症した症例を経験した。先天性心疾患は出生 100 人に 1 人の有病率とされ、心房中隔欠損のような単純心奇形から、本例のような複雑心奇形まであり、脳血管障害のリスクになる。肺動脈弁狭窄を伴う false Taussig-Bing 奇形を含むファロー四徴症類縁疾患は、新生児期からチアノーゼを生じ、外科治療未施行の場合は 1 年生存率が 75%、3 年生存率が 60%、10 年生存率が 30%と言われる¹⁾。類似の報告は過去になく、貴重な症例と考え報告する。

症 例

患者：53 歳、女性、右利き

主訴：思うように言葉が出ない

既往歴：白内障、子宮筋腫。

生活歴：精神発達遅滞なし。無職。喫煙歴なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：出生時に false Taussig-Bing 奇形、肺動脈弁狭窄、単心室症と診断された。手術を勧められたが家族が拒否し、姑息手術及び根治手術は行われなかった。肺動脈弁狭窄を合

併していたため、肺高血圧症に至らず生存可能であったと考えられ、近医心臓血管外科で保存的な加療が継続されていた。脳梗塞発症前から低酸素血症による二次性多血症で、アスピリン 100 mg/日の内服が開始された。今回の発症から 20 年前に 1 回目の脳梗塞を発症し、ジピリダモール 100 mg/日が追加された。19 年前に 2 回目の脳梗塞を発症し、さらにワルファリン 2 mg/日が追加された。8 年前に 3 回目の脳梗塞を発症し、上記 3 剤が継続され、5 年前に詳細不明であるがアスピリン 100 mg/日が中止され、以降ジピリダモール 100 mg/日とワルファリン 1 mg/日を内服していた。PT-INR は 1.5~2.5 の範囲でコントロールされていた。発症日、起床後より言葉がうまく出てこない様子の患者を家族が発見し、救急要請し、当院に搬送された。

診察時所見：身長 152.8 cm、体重 44.7 kg、体温 36.6°C、血圧 117/84 mmHg、脈拍 62/分・整、SpO₂ 88%（酸素 4 l）であった。以前から在宅酸素療法を行い、酸素 2 l 投与下で普段から SpO₂ は 70~80% 台であった。チアノーゼ、ばち指を認めたが、頸動脈雑音を聴取せず、他一般身体所見に異常はなかった。名前を答えられるが、日付、年齢、場所を答えられず、意識レベルは Japan Coma Scale 2、Glasgow Coma Scale E4V4M5 であった。自発語の減少はなかったが、聴覚理解・復唱の障害を認めた。語性錯語や言語性保続も認めた。聴覚理解が障害されており、失行、失認の正確な評価はできなかった。瞳孔は正円同大で対光反射は両側迅速、眼球運動障害は

*Corresponding author: 福島県立医科大学医学部脳神経内科〔〒 960-1295 福島県福島市光ヶ丘 1 番地〕

¹⁾ 福島県立医科大学医学部脳神経内科

²⁾ 福島厚生連白河厚生総合病院総合診療科

(Received July 15, 2022; Accepted September 13, 2022; Published online in J-STAGE on November 29, 2022)

臨床神経 2022;62:940-945

doi: 10.5692/clinicalneurology-001795

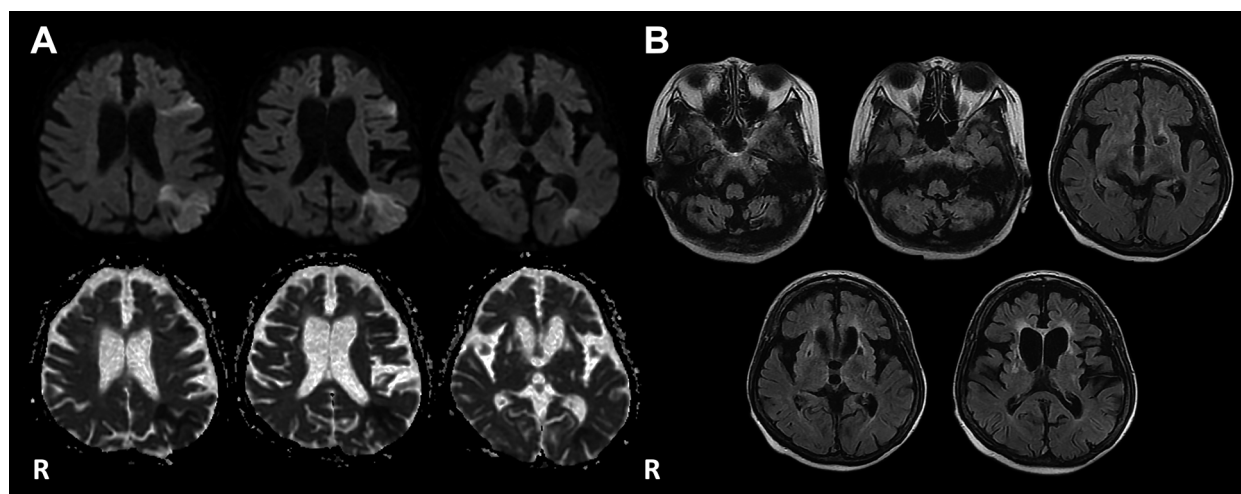


Fig. 1 Cranial MRI on admission.

Axial diffusion-weighted images showed the high intensity lesions in the boundary zones between left anterior cerebral artery, middle cerebral artery and posterior cerebral artery, where low signal changes were also demonstrated by ADC map, reflecting acute cerebral infarction (A). Multiple old cerebral infarctions were observed in both anterior and posterior circulation in axial fluid-attenuated inversion recovery images (B).

なく、顔面筋力低下、顔面感覚の左右差はなかった。以前の脳梗塞の後遺症としての構音障害を認めた。粗大な麻痺や四肢の痛覚鈍麻を認めなかった。腱反射は左右差なく正常で、Babinski 反射は両側陰性であった。意識障害（年齢と日付）、構音障害、失語から National Institutes of Health Stroke Scale は 4 点であった。

検査所見：血液検査では BNP 2,591.2 pg/ml と上昇を認めた。総蛋白 6.5 g/dl, AST 30 IU/l, ALT 13 IU/l, BUN 36 mg/dl, Cr 1.08 mg/dl, Cr クリアランス（Cockcroft-Gault の式）42.49 ml/min と腎機能低下を認めた。LDL コレステロール 96 mg/dl, HDL コレステロール 39 mg/dl, 血糖 73 mg/dl, HbA1c 6.0% と脂質異常症や糖尿病を認めなかった。赤血球 $631 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 16.9 g/dl, Ht 55%, 血小板 $23.1 \times 10^4/\mu\text{l}$ と多血症を認めた。D-dimer 0.5 $\mu\text{g/ml}$ と上昇なく、PT-INR 2.38 であった。アンチトロンビン III (ATIII) 活性 56%, プロテイン C (PC) 抗原量 41%, PC 活性 27%, プロテイン S (PS) 抗原量 44%, PS 活性 54% と低下を認めた。頭部 MRI では、拡散強調画像で左前大脳動脈、左中大脳動脈、左後大脳動脈の血流境界領域に急性期脳梗塞を認めた (Fig. 1A)。また、両側の小脳、基底核およびその周囲に陳旧性脳梗塞が散在していた (Fig. 1B)。頸動脈超音波検査、MR および 3D-CT アンギオグラフィーで頸部と頭蓋内主幹動脈に狭窄はなく、ホルター心電図検査で心房細動を認めなかった。経胸壁心臓超音波検査では、出生時からの心奇形である両大血管右室起始、重症肺動脈弁狭窄、肺動脈弁下心室中隔欠損、心房中隔欠損、完全大血管転位、単心室が観察された (Fig. 2A~C)。左心室も描出されたが、体循環と肺循環の双方を機能的に右室のみに依存していた。下肢静脈超音波検査で血栓はなかった。

入院後経過：入院当日よりヘパリン 10,000 単位/日で加療を開始し、数日後にワルファリン内服に切り替えた。多血症

に関しては、エリスロポエチン 250 mIU/ml と高値で、JAK2 V617F 遺伝子解析で遺伝子変異は陰性であり、心疾患に起因する二次性多血症と診断した。治療としては、原疾患の根治は期待できず、瀉血も継続が難しいために、抗血小板薬をジビリダモール 100 mg/日から多血症に対して一般的に使用されるアスピリン 100 mg/日に変更した。これまでの経過でワルファリン単独では脳梗塞の再発予防が困難であり、脳梗塞再発予防にはワルファリンとアスピリンを併用することが必要と結論した。ワルファリンは PT-INR 1.5~2.5 の範囲でのコントロールを目指し、最終的に 1.75 mg/日の内服とした。入院当初にみられた感覚性失語は、言語聴覚士によるリハビリテーションにより日常の大まかな言語理解は可能なまでに回復し、入院 3 週間で退院した。

考 察

先天性心奇形を持つ小児では脳梗塞の発症率が高く²⁾、その機序は奇異性脳塞栓が主と考えられている³⁾。単心室症や大血管転位症では特に脳梗塞の頻度が高く⁴⁾⁵⁾、根治術後に新規脳梗塞を認めなくなったとの報告があるため⁶⁾、心奇形患者の脳梗塞発症には、右左シャント等の解剖学的異常が大きく寄与していると推測される。さらに、先天性心奇形では解剖学的異常に加え、血液凝固異常を伴うとされる。塞栓症の重要な要因になると考えられ⁷⁾、単心室症の根治術前の患者では PC, PS, ATIII といった抗血栓作用を持つ蛋白の血中濃度が健常児や術後の児よりも低下している⁸⁾。その明確な機序は不明であるが、低酸素血症が大きく関連し、低酸素血症による二次性多血症が血管内ずり応力を高め、血管内皮細胞を活性化し、トロンボモジュリン-PC-PS 経路が抑制されるためなどと推定されている⁹⁾¹⁰⁾。

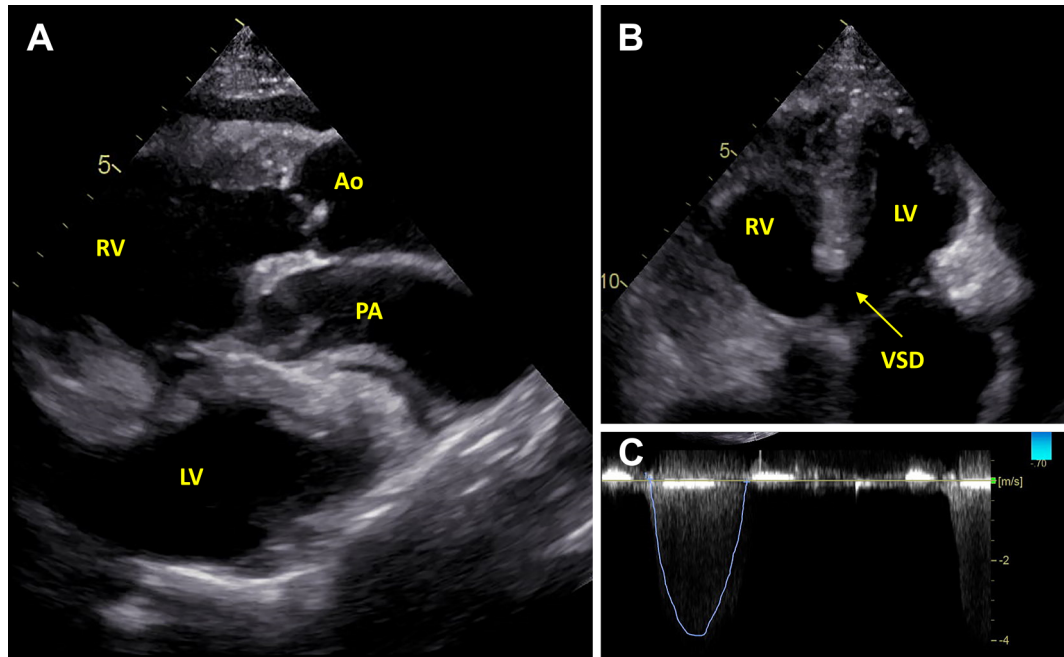


Fig. 2 Transthoracic echocardiography.

Both the aorta and the pulmonary artery originated from the right ventricle (A). The arrow with dotted line indicated ventricular septal defect, and left ventricle not functioning effectively was observed (B). Echocardiography with Doppler measurement detected the severe pulmonary stenosis (C). Abbreviations, Ao: aorta, LV: left ventricle, PA: pulmonary artery, RV: right ventricle, VSD: ventricular septal defect.

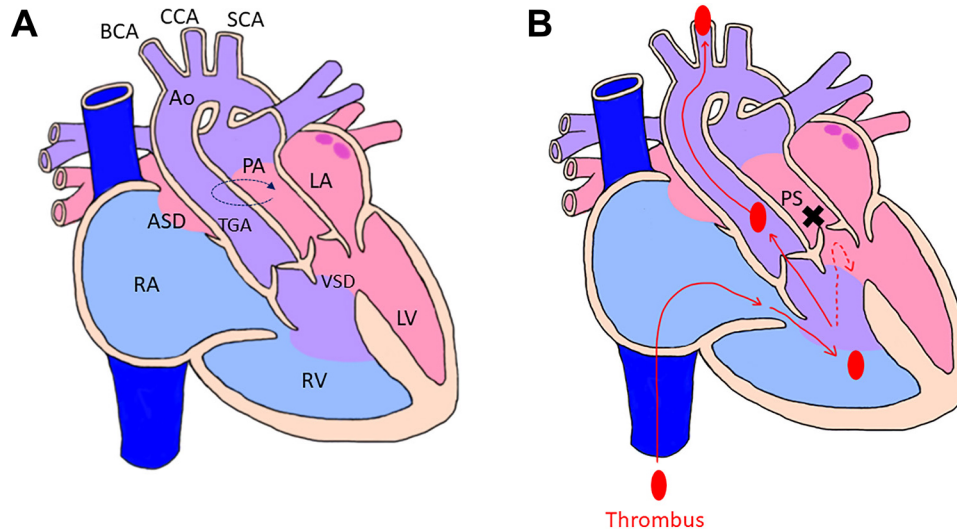


Fig. 3 Schemas of false Taussig-Bing anomaly (A) and the mechanism of cardiac embolic cerebral infarction in this case (B).

Abbreviations, Ao: aorta, ASD: atrial septal defect, BCA: brachiocephalic trunk, CCA: common carotid artery, LV: left ventricle, PA: pulmonary artery, PS: pulmonary stenosis, RA: right atrium, RV: right ventricle, SCA: subclavian artery, TGA: transposition of the great arteries, VSD: ventricular septal defect.

本例は false Taussig-Bing 奇形に肺動脈弁狭窄、単心室症を合併し、根治術未施行であった。false Taussig-Bing 奇形は両大血管右室起始症の一形態である。両大血管右室起始症は大動脈と肺動脈の二つの大血管のうち、どちらか一方の大血管が完全に、他方の大血管が 50% 以上右心室から起始する。そ

して、心室中隔欠損が肺動脈弁下に位置し、大血管転位を合併するものが false Taussig-Bing 奇形と呼ばれる (Fig. 3A)¹¹⁾。本例では、加えて肺動脈狭窄を伴っていたが、脳梗塞の発症機序を考える上で重要である。すなわち、全身の静脈系から静脈血栓が右心室に流入した場合、肺動脈弁狭窄があること

により、静脈血栓は同じく右心室から起始している肺動脈より大動脈に流入しやすくなると考えられる (Fig. 3B)。実際に両大血管右室起始症の症例で、肺血管絞扼術を施行した直後に脳梗塞を生じた報告がある¹²⁾。また、本例で合併している単心室症のような心奇形では、前記のように解剖学的異常に加え、凝固異常も伴うことが示唆されており¹⁰⁾、本例でも実際に PC, PS, ATIII の低下を認めた。本例は採血時にワルファリンを内服していたため、凝固異常が全て心奇形に起因すると断定することはできない。しかし、ATIII はビタミン K 依存性蛋白ではないため、これら三つの蛋白の低下の原因をワルファリンのビタミン K 拮抗作用のみに帰することはできず、本例には少なからず心奇形が関与する凝固異常があると考えた。

治療に関して、脳卒中治療ガイドライン 2021 では先天性心疾患を持つ患者の脳卒中に関する記述はなく、定まった治療は確立されていない¹³⁾。成人先天性心疾患診療ガイドラインでは、チアノーゼ性先天性心疾患患者に脳梗塞が生じた場合、静脈血栓を認めれば奇異性脳塞栓症として抗凝固療法を行い、血栓を認めない場合でも原因不明の再発性脳梗塞をきたしている場合は抗凝固療法が推奨されている¹⁴⁾。その根拠には、凝固異常の存在や静脈血栓が生じた場合の奇異性脳塞栓症の発症リスクの高さがあると考えられる。本例では、原因不明の脳梗塞患者において卵円孔開存がどの程度脳梗塞発症へ寄与するかを予測する Risk of Paradoxical embolism (RoPE) スコアが脳梗塞初発時に 9 点と高値であり¹⁵⁾、複雑心奇形により右左シャント量も多く、実際に脳梗塞を再発しており、卵円孔開存を有し、その関与が疑われる塞栓源不明の脳塞栓症 (embolic stroke of undetermined sources, 以下 ESUS と略記) に準じて治療方針を検討することとした。

卵円孔開存症の関与が疑われる ESUS において、静脈血栓症を認める場合には通常抗凝固療法を行う¹⁶⁾。一方、静脈血栓症を認めない場合、その治療に関するエビデンスは確立していない。脳卒中治療ガイドライン 2021 でも、抗血小板薬、抗凝固薬、その中でもワルファリン、direct oral anticoagulants (DOAC) の位置づけに明確な優劣はない¹³⁾。本例は先天性心奇形に起因する凝固異常にも介入が必要という観点から抗凝固薬を選択したが、ワルファリンと DOAC の直接比較をした報告はない。卵円孔開存症を有する患者の治療をレビューし、間接的にその有用性を比較した報告ではワルファリンが有用性、安全性とも上回る結果であったが、今後の検討が必要である¹⁷⁾。本例では、慢性腎臓病があること、本邦では DOAC は静脈血栓症を認めない場合は適応外使用となることなどから、ワルファリンを選択した。先天性心奇形のある患者にワルファリンを処方する場合、至適 PT-INR 値は定まっていない¹³⁾。奇異性脳塞栓症にワルファリンを処方する際、PT-INR が 1.5 未満となると再発率が増加するという報告があることから、1.5 以上、かつ出血リスクを考慮して 2.5 は超えないように管理することとした¹⁸⁾。

さらに、本例では二次性多血症を認めたが、原疾患の根治が望めないため、多血症に対するアスピリンの内服が必要で

あった¹⁹⁾。真性多血症の患者が静脈血栓症を発症した場合、抗血小板薬、抗凝固薬をそれぞれ単剤で投与するか、併用するか、そこに細胞減少療法を併用するかは定まっていないが、抗凝固薬のみでは血栓症の再発予防効果は十分ではないと評価されている²⁰⁾。本例はこれまでワルファリンとジピリダモールの併用下であっても複数回の脳梗塞を起こしていることを考慮し、ワルファリンのみでは脳梗塞予防は不十分と考えた。やや出血のリスクは高くなるものの、抗凝固薬と抗血小板薬を併用することの有用性を示唆する報告があり²¹⁾、基本的に特定の禁忌がない限り、すべての真性多血症患者に低用量アスピリンによる抗血小板療法が推奨され²²⁾、骨髄増殖性疾患患者の門脈血栓症において、出血が起きるまではワルファリンとアスピリンの併用を行い、出血が起きた時点でアスピリンを中止するという対応をしている報告もある²³⁾。よって、本例では、これまで PT-INR が不安定になることなくワルファリンを長期に投与できており、抗血小板薬を併用しながらも出血合併症をきたしたこともなかったため、現時点ではワルファリンにアスピリンを併用することは、出血のリスクを考慮しても血栓症再発の予防のためには許容されると考えた。

生命予後不良な複雑先天性心奇形を持ちながら成人まで生存し、脳梗塞を発症した症例を経験した。治療については既存のガイドラインでは不十分であり、チアノーゼを伴う心奇形では、右左シャントを有し、凝固異常も伴うために奇異性脳塞栓症のリスクが高く、二次性多血症も有する特殊な病態を考慮して治療方針を決定した。外科的・内科的治療の発展により、先天性心奇形を持つ成人患者は増えつつある²⁴⁾。心奇形の解剖学的異常という脳梗塞のリスク因子は手術を行うことである程度修飾可能であるが、心奇形術後の成人であっても脳梗塞発症率は一般人口よりも高い²⁵⁾。これは、不整脈の合併、長期の瀉血による鉄欠乏¹³⁾、そして長期の低酸素血症による内皮細胞障害¹⁷⁾ など複数の因子が重なるためと考えられ、心奇形では複合的因子により脳梗塞のリスクが高いと考えられる。今後、本例のような先天性心疾患を伴う脳梗塞を診療する場面は増えると予想される。脳神経内科医も、先天性心奇形の血行動態を理解し、治療方針を個々に検討することが必要であると考えた。

謝辞: 本患者の診療にあたり、福島県立医科大学循環器内科学講座の八重樫大輝先生、岩谷医院の岩谷文夫先生に終始適切な助言を賜りました。深謝いたします。

※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、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) 難病情報センター. 両大血管右室起始症 [Internet]. 東京: 厚生労働省; 2015 July 1. [cited 2022 August 11]. Available from: <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4874>. Japanese.
- 2) Mebius MJ, Kooi EMW, Bilardo CM, et al. Brain injury and neurodevelopmental outcome in congenital heart disease: a systematic review. *Pediatrics* 2017;140:e20164055.
- 3) Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic

- therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141:e737S-e801S.
- 4) Hoffman JL, Mack GK, Minich LL, et al. Failure to impact prevalence of arterial ischemic stroke in pediatric cardiac patients over three decades. *Congenit Heart Dis* 2011;6: 211-218.
 - 5) Kelly CJ, Arulkumaran S, Tristão Pereira C, et al. Neuroimaging findings in newborns with congenital heart disease prior to surgery: an observational study. *Arch Dis Child* 2019;104: 1042-1048.
 - 6) Bertholdt S, Latel B, Liamlahi R, et al. Cerebral lesions on magnetic resonance imaging correlate with preoperative neurological status in neonates undergoing cardiopulmonary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014;45:625-632.
 - 7) Leijser LM, Chau V, Seed M, et al. Anticoagulation therapy and the risk of perioperative brain injury in neonates with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2019;157: 2406-2413.
 - 8) Cheung EWY, Chay GW, Ma ESK, et al. Systemic oxygen saturation and coagulation factor abnormalities before and after the fontan procedure. *Am J Cardiol* 2005;96:1571-1575.
 - 9) Horigome H, Murakami T, Isobe T, et al. Soluble P-selectin and thrombomodulin-protein C-protein S pathway in cyanotic congenital heart disease with secondary erythrocytosis. *Thromb Res* 2003;112:223-227.
 - 10) Hoffman JL, Mack GK, Minich LL, et al. Failure to impact prevalence of arterial ischemic stroke in pediatric cardiac patients over three decades. *Congenit Heart Dis* 2011;6: 211-218.
 - 11) 長堀隆一, 森田紀代造, 宇野吉雅. Original Taussig Bing Anomaly に対して川島法による心室内 rerouting を施行した 1 例. *慈恵医大誌* 2009;124:77-81.
 - 12) 栗原まな, 吉橋 学, 藤田弘之ら. 小児脳血管障害の長期予後. *脳と発達* 2015;47:37-42.
 - 13) 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会編. 脳卒中治療ガイドライン 2021. 東京:協和企画:2021. p. 109-111.
 - 14) 日本心臓血管外科学会編. 成人先天性心疾患診療ガイドライン (2017 年改訂版). 2018. p. 15-18.
 - 15) Kent DM, Ruthazer R, Weimar C, et al. An index to identify stroke-related vs incidental patent foramen ovale in cryptogenic stroke. *Neurology* 2014;81:619-625.
 - 16) 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン 2017 年改訂版. 2018. p. 22-32, p. 61-65.
 - 17) Shen Y, Nie Q, Zhang Y, et al. Treatment strategies for cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale: what do we choose? *Neuropsychiatr Dis Treat* 2021;17:3205-3214.
 - 18) Oechslin E, Kiowski W, Schindler R, et al. Systemic endothelial dysfunction in adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation* 2005;112:1106-1112.
 - 19) Usui N. JSH guideline for tumors of hematopoietic and lymphoid tissues—lukemia: 4. Chronic myelogenous leukemia (CML)/myeloproliferative neoplasms (MPN). *Int J Hematol* 2017;106:591-611.
 - 20) Hamulyák EN, Daams JG, Leebeek FWG, et al. A systematic review of antithrombotic treatment of venous thromboembolism in patients with myeloproliferative neoplasms. *Blood Adv* 2021;5:113-121.
 - 21) De Stefano V, Za T, Rossi E, et al. Recurrent thrombosis in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia: incidence, risk factors, and effect of treatments. *Haematologica* 2008;93:372-380.
 - 22) Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004;350:114.
 - 23) Hoekstra J, Bresser EL, Smalberg JH, et al. Long-term follow-up of patients with portal vein thrombosis and myeloproliferative neoplasms. *J Thromb Haemost* 2011;9:2208-2214.
 - 24) Agarwal S, Sud K, Menon V, et al. Nationwide hospitalization trends in adult congenital heart disease across 2003–2012. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002330.
 - 25) Pedersen MGB, Olsen MS, Schmidt M, et al. Ischemic stroke in adults with congenital heart disease: a population-based cohort study. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011870.

Abstract**A case of recurrent cerebral infarction in an adult patient with false Taussig-Bing anomaly**

Haruna Akanuma, M.D.¹⁾, Nozomu Matsuda, M.D., Ph.D.¹⁾, Yuya Itagaki, M.D.¹⁾,
Kenji Yoshida, M.D.¹⁾²⁾ and Kazuaki Kanai, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Fukushima Medical University

²⁾ Department of General Practice, Shirakawa Kosei General Hospital

The case was a 53-year-old woman. At birth, she was diagnosed with a false Taussig-Bing anomaly with pulmonary artery stenosis and a single ventricle. However, no cardiac surgery was performed, and conservative treatment was continued by a cardiovascular surgeon even after adulthood. Because of secondary polycythemia and a history of multiple cerebral infarctions, she took anti-platelet drugs and anti-coagulants. However, she was admitted with the diagnosis of cerebral infarction for the fourth time. It was considered that the patient was at high risk of paradoxical cerebral embolism due to cardiac malformation with cyanotic congenital heart disease accompanied by coagulation abnormalities. Considering the pathophysiology, we decided to use aspirin in combination with warfarin.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2022;62:940-945)

Key words: false Taussig-Bing anomaly, paradoxical cerebral embolism, cerebral infarction, abnormal blood coagulation, secondary polycythemia
