

症例報告

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

菊野 宗明^{1)*} 古賀 政利²⁾ 久米 悠太³⁾
大塚 俊哉⁴⁾ 早川 幹人¹⁾ 豊田 一則¹⁾

要旨：症例は74歳男性、既往に徐脈性心房細動あり、ワルファリン内服中に脳梗塞を再発、入院時PT-INR 2.08であった。経食道心エコーで左心耳血栓を認めヘパリンとワルファリンで加療したが、第11病日に血栓は増大しアピキサバン10 mg/日とヘパリンの併用に変更した。第17病日に出血性梗塞あり、出血安定後にワルファリンを再開するも、PT-INR 2~3では血栓が縮小せず最終的にPT-INR 3~4で第110病日に左心耳血栓は消失した。相対的出血リスクが高いPT-INRを要したため、その後胸腔鏡下左心耳切除術を行い現在まで再発はない。左心耳血栓の抗凝固療法に難渋した1例であり、文献的考察を加え報告する。

(臨床神経 2018;58:9-14)

Key words：非弁膜症性心房細動、左心耳血栓、抗凝固療法、胸腔鏡下左心耳切除術

はじめに

非弁膜症性心房細動 (non valvular atrial fibrillation; NVAF) においては、心臓内の血流うっ滞、炎症による内皮障害、凝固亢進などにより血栓形成が為される¹⁾。そうした血栓が最も形成され易いのが左心耳であり、左心耳血栓はNVAF患者における90%以上を占める最大の塞栓源である²⁾。NVAF患者に於いては血栓予防のための抗凝固療法が重要であり、欧米やわが国を含め主要なガイドラインにおいて推奨されている。

今回我々はガイドラインに準拠した、適正なワルファリン管理下で心原性脳塞栓症を発症し左心耳可動性血栓への抗凝固療法に難渋し胸腔鏡下左心耳切除術を行った1例を経験したので、文献的考察を加え報告する。また当院のワルファリン内服下に心原性脳塞栓症を発症した連続216例を検討し、その特徴を明らかにする。

症 例

症例：74歳男性

主訴：呂律が回らない、ふらつく

家族歴：心疾患・脳血管障害の家族歴なし。

嗜好歴：喫煙、15本×10年、30歳で禁煙；飲酒、ビール350 ml/日。

既往歴：2000年に徐脈性の慢性心房細動を指摘、2001年に右中大脳動脈領域の心原性脳塞栓症を発症、他に高血圧、慢性腎臓病あり。

内服薬：ワルファリン (目標PT-INR 1.6~2.6, コントロール良好)、カンデサルタン4 mg/日。

現病歴：2015年11月、同窓会でスピーチをしている最中に呂律の回りづらさを自覚し、ふらついて倒れそうになったため救急要請した。救急車内では嘔吐が数回あり、発症から1時間で当院に搬送された。

受診時現症：身長164 cm、体重56.6 kg、BP 135/59 mmHg、HR 60 bpm・不整、呼吸音：清、心音：心雑音なし。意識はJCS I-2、脳神経では瞳孔は正円同大、対光反射は迅速、眼球運動障害なく、右上1/4盲、左口角下垂、失調性構音障害を認めた。挺舌は正中、運動系では筋トヌスは正常、筋萎縮なく、筋力低下はなかった。小脳系では両側上肢に測定障害あり。体幹失調があり立位は困難であった。感覚系は触覚・温痛覚は正常、深部感覚も正常であった。自律神経系に異常所見なく、髄膜刺激徴候は認めなかった。来院時National Institutes of Health Stroke Scale スコア8点 (年齢と月の質問2、

*Corresponding author: 国立循環器病研究センター脳血管内科 [〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1]

¹⁾ 国立循環器病研究センター脳血管内科

²⁾ 国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科

³⁾ 国立循環器病研究センター心臓血管外科

⁴⁾ 東京都立多摩総合医療センター心臓血管外科

(Received May 31, 2017; Accepted October 26, 2017; Published online in J-STAGE on December 22, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneuro.001065

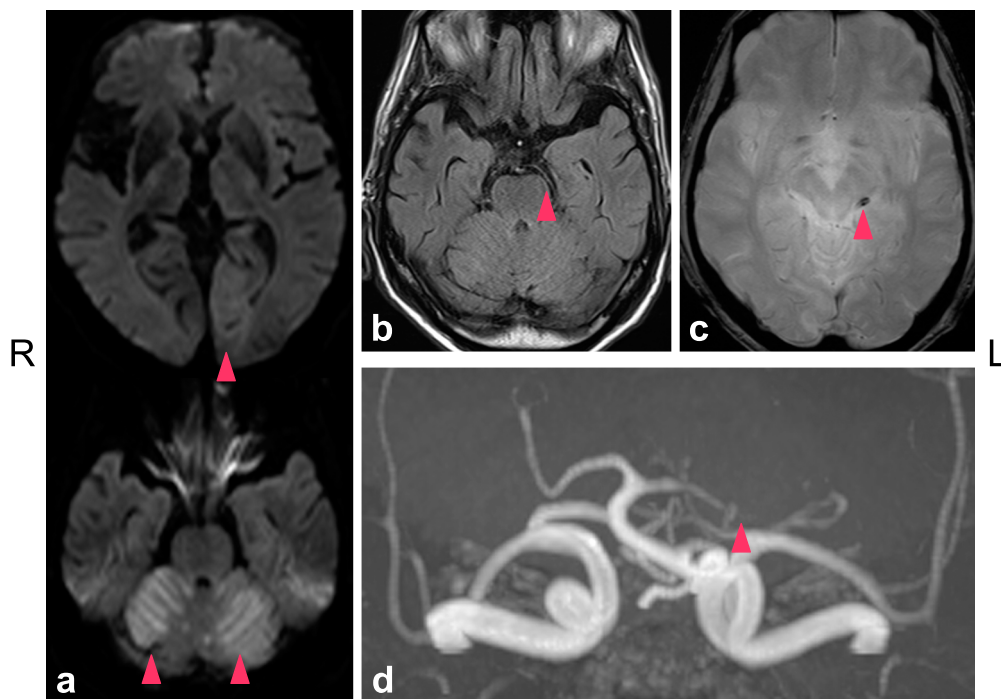


Fig. 1 Brain MRI findings on admission.

(a) Diffusion weighted images on admission revealed high intensity lesions on the left occipital lobe and bilateral cerebellar hemispheres (TR, 6,000 ms; TE, 91 ms). (b) FLAIR images exhibited hyperintensity vessel sign in the left posterior cerebral artery (TR, 12,000 ms; TE, 106 ms). (c) T_2^* -weighted images indicated susceptibility vessel signs in the left posterior cerebral artery (TR, 550 ms; TE, 12 ms). (d) MR angiography showed an occlusion of the left posterior cerebral artery (TR, 25 ms; TE, 3.69 ms).

視野 1, 顔面 1, 失調 2, 構音障害 2) で, 発症前 modified Rankin Scale 1 であった.

検査所見: 血液検査では血算に異常所見なく, 生化学では Cr 1.24 mg/dl と腎機能障害を認め, BNP 715.2 pg/ml と高値であった. 凝固系では PT-INR 2.08 とワルファリンは至適コントロール域にあったが, D-dimer 3.1 μ g/ml と高値だった. 入院後に測定した免疫学的検査では, 抗核抗体やリウマチ因子, ループスアンチコアグラントは陰性で, 各種腫瘍マーカーも陰性であった. 頭部 MRI では, 拡散強調画像で両側小脳半球と左後頭葉に異常高信号を認めた (Fig. 1a). FLAIR 画像では同部位の高信号なく, 右中大脳動脈領域に既知の陈旧性梗塞を認め, 左後大脳動脈に hyperintense vessel sign (Fig. 1b). T_2^* 画像では微小出血はなく, 左後大脳動脈の P2 遠位部に susceptibility vessel sign を認めた (Fig. 1c). MR angiography では左後大脳動脈と両側の上小脳動脈の閉塞があった (Fig. 1d). 頸動脈エコーでは, 両側内頸動脈, 椎骨動脈の狭窄や閉塞はなかった.

入院後経過: 発症から 1 時間での来院であったが PT-INR 2.08 と至適域にあり, rt-PA 静注療法は適応外となった. エダラボン, グリセリン, ヘパリン投与で保存的に加療を開始した. 入院以前より HR 30 台の徐脈を指摘されており, 心電図モニターや Holter 心電図では 5 秒前後のポーズを頻回に認めた. 第 4 病日に施行した経胸壁心エコーでは左心耳血栓が疑

われ, 第 7 病日に施行した経食道心エコーでは左心耳流入・流出速度はそれぞれ 11.7, 7.7 cm/s と低下し左心耳体部には著明なモヤエコーと共に最大径 10 mm の可動性血栓を認めた (Fig. 2a). ヘパリン (目標 APTT 1.5 倍) とワルファリン (目標 INR 2~3) を併用し加療を行ったが, 第 11 病日に血栓は最大径 14 mm に増大していたため (Fig. 2b), ワルファリンに代えアピキサパン 10 mg/日と, 更に併用注意に該当するヘパリン (目標 APTT 1.5~2 倍) を慎重なモニタリング下で使用した. 第 17 病日に一時的に視野障害の増悪と純粋失読が出現し頭部 CT で左後頭葉に type 2 parenchymal hematoma を確認し (Fig. 3), 一時的に抗凝固療法をヘパリンのみとした. 頭部 MRI では MR angiography で左後大脳動脈の再開通を認め, FLAIR 画像では左後大脳動脈の hyperintense vessel sign の不明瞭化を認めた. 心臓外科と血栓摘除術の適応について協議したが開胸手術に伴うリスクも高く, 出血安定後にワルファリンを再開し, 目標 PT-INR 2~3 では血栓の縮小が得られなかったため, 最終的に目標 PT-INR 3~4 にコントロールし左心耳血栓は徐々に縮小 (Fig. 2c), 第 110 病日に消失を確認した (Fig. 2d). 血栓消失に相対的な出血リスクも伴う高い目標 PT-INR 3~4 を要したことから, 血栓消失後の第 182 病日に 2 次予防目的で胸腔鏡下左心耳切除術を行い, 1 年経過した現在まで抗凝固療法なしで再発はない (経過: Fig. 4).

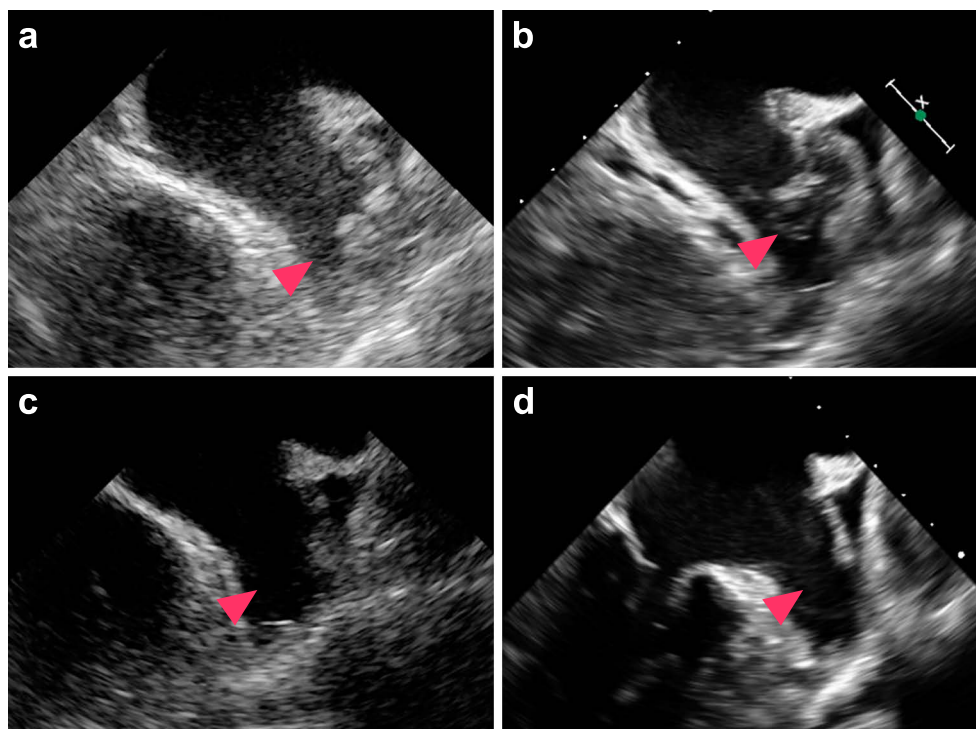


Fig. 2 Thrombus in the left atrial appendage.

(a) A thrombus in the left atrial appendage was detected on day 4. (b) Despite anti-coagulant therapy with heparin and warfarin, the thrombus enlarged on day 11. (c) Owing to the intensive warfarin therapy with a PT-INR from 3 to 4, the thrombus shrank on day 87. (d) Disappearance of the thrombus was confirmed on day 110.

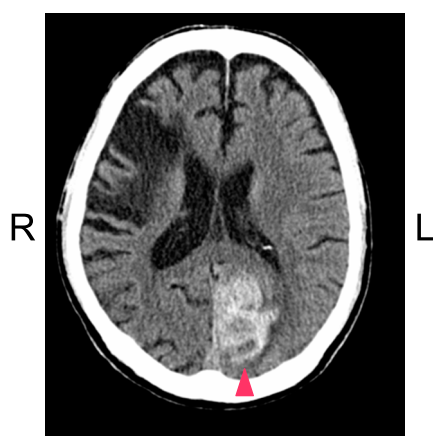


Fig. 3 Brain CT findings on day 17.

Brain CT on day 17 revealed type 2 parenchymal hematoma on the left occipital lobe which led to deterioration of visual disturbance and pure alexia.

適正ワルファリン管理下における 心原性脳塞栓症連続例の検討

当院の脳卒中レジストリーを用いて、適正ワルファリン管理下における心原性脳塞栓症連続例を後ろ向きに検討した(当院倫理委員会承認日 2016 年 7 月 29 日, 承認番号 M23-073-3)。

2012 年 1 月から 2015 年 12 月に当科に入院したワルファリン内服下に心原性脳塞栓症を発症した 216 例について、ガイドラインに準じた PT-INR で管理されながら心原性脳塞栓症を発症した、治療抵抗 NVAf 群について検討した。216 例のうち、治療抵抗 NVAf 群は 35 例 (16.2%) で、入院中に心エコーが施行された 29 例中 5 例に (17.2%) に左心耳血栓を認めた。平均年齢は 81.1 (± 6.9) 歳, 女性 16 例 (46%) であった。左心耳モヤエコーを 18 例 (81.8%) に認め、左心耳流入・流出速度は各中央値 17.0 (IQR 11.9~29.0) $\cdot$ 20.2 (10.8~28.7) cm/s, EF 57.5% (48.8~62.5), 左房径 47 mm (43~51) であった。70 歳未満の 1 例も含めた発症時 PT-INR 2.06 (1.72~2.37), D-dimer 1.3 μ g/ml (0.9~2.3), BNP 244.5 pg/ml (137.6~529.5) であった。発症前の CHA₂DS₂-VASc 5 点 (4~7), 基礎心疾患として 6 例 (17.1%) にペースメーカー留置・洞不全・房室ブロックといった徐脈性不整脈があり, 3 例 (8.6%) に心筋症, 2 例 (5.7%) に弁形成術があった。更なる 2 次予防として 25 例 (71.4%) でワルファリンによるより厳密な管理が選択され, 3 例 (8.6%) でリバロキサパン, 2 例 (5.7%) でアピキサパンが処方され, 6 例 (17.1%) で退院後に再発した。

考 察

血流うっ滞, 内皮障害, 凝固亢進 (Virchow の三徴) などにより形成される左心耳血栓は, NVAf 患者における最大の

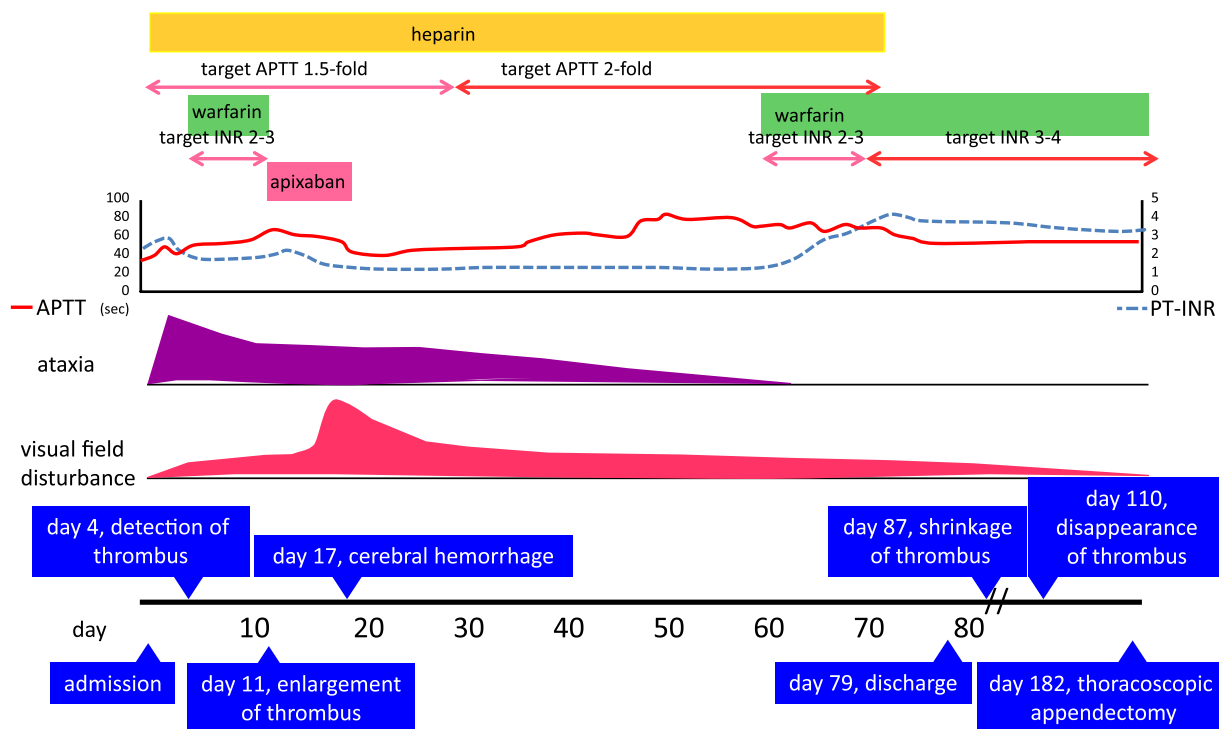


Fig. 4 Clinical course.

The thrombus was detected in the left atrial appendage on day 4; therefore, we started treatment with warfarin and heparin. The thrombus enlarged; hence, we changed the treatment to apixaban with heparin. A hemorrhagic ischemic stroke occurred; therefore, we discontinued apixaban. After the hemorrhage shrank, we used warfarin with a PT-INR from 3 to 4. Owing to the intensive anticoagulant therapy, disappearance of the thrombus was confirmed. Finally, thoracoscopic left atrial appendectomy was performed for secondary prevention.

塞栓源である²⁾。左心耳血栓と関連する因子として、左心耳血栓を認める患者では左房のモヤエコー、左心耳流速の低下、 β -thromboglobulin や血小板第4因子、TAT、D-dimer、vWF といった凝固因子の上昇があること³⁾、左房のモヤエコーと左房拡大が、NVAF 患者における虚血性脳卒中の発症と強く関連することが指摘されている⁴⁾。

本症例においても、心エコーで左房および左心耳の拡大、著明なモヤエコー、左心耳流速の低下といった所見を認め、PT-INR 2.08 とワルファリンは至適コントロール域にあったが、D-dimer $3.1 \mu\text{g/ml}$ と高値であった。また本症例では入院前より HR 30 台の徐脈を指摘されており、心電図モニターや Holter 心電図で 5 秒前後のポーズを頻回に認めていた。心房細動患者において、徐脈や頻回のポーズ増加が虚血性脳卒中を増加させると報告されており本例でもその関与が示唆された⁵⁾。

ガイドラインに準じた PT-INR で管理されながら心原性脳塞栓症を発症した連続例の検討では左心耳血栓の検出率が高く、左心耳における血流うっ滞を示す左心耳モヤエコーを高頻度に認め左心耳流入・流出速度が低下していた。徐脈性不整脈の合併が比較的多かった。D-dimer の上昇は凝固亢進を反映したものでありワルファリンによる抗凝固療法への抵抗性が示唆された。抗凝固療法を継続しても 17.1% で更なる再発を認めており、症例非薬物治療を含めた治療強化の必要性が示唆された。左心耳血栓に対する抗凝固療法の効果の観察

は週単位に行われている報告が多いが⁶⁾、本例では可動性心内血栓を伴っており週 2 回の経食道心エコーを行いワルファリン (目標 PT-INR 2~3) とヘパリン (目標 APTT 1.5 倍) 併用効果が期待できないと判断した。

近年、直接作用型経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant; DOAC) による左心耳血栓の溶解効果の報告も散見される。前向き研究としてリバロキサパンによる左心耳血栓の溶解療法を調査した X-TRA 研究では、6 週間のリバロキサパン 20 mg か 15 mg/ 日の容量で加療された 53 名の患者のうち 22 名 (41.5%) で左心耳血栓の消失が確認された⁶⁾。アピキサパンによる症例報告では左心耳血栓の消失を確認した症例がある一方⁷⁾、脳梗塞を来し転帰不良となった症例もある⁸⁾。本症例では血栓の増大を認める経過であったため、より強力な抗凝固作用を企図し、慎重な経過観察下でアピキサパンにヘパリンを併用し加療を行った。併用期間中は PT-INR 1.4~1.8、APTT 50~60 秒で経過し初期の梗塞巣に出血性変化を認めた。心原性脳塞栓症で比較的広範囲梗塞の場合にはアピキサパンとヘパリンの併用には細心の注意が必要であろう。なお DOAC とヘパリンの併用についてはアブレーション時の報告がある⁹⁾。

左心耳血栓に対する非薬物療法として、2003 年に報告された胸腔鏡下左心耳切除術 (LAPTONI 法) は、短期的に神経学的合併症を起こすことなく、NVAF 患者の塞栓症リスクを

減らしたとされる¹⁰⁾。2013年には本邦から、30例の患者を対象とした胸腔鏡下左心耳切除術（Wolf-Ohtsuka法）を施行し、術後に抗凝固療法を終了したが、平均16ヶ月（±9.7）の観察期間中に虚血性脳卒中の再発はなかったと報告され、薬物治療に抵抗性の左心耳血栓において、本例のように再発予防法の選択肢になると考えた¹¹⁾。

今回我々は、適正なワルファリン管理下で心原性脳塞栓症を再発した74歳男性例を経験した。病因としては、経時的に進行していた徐脈による血流うっ滞の影響も示唆された。本例のように抗凝固療法に難渋する症例では、胸腔鏡下左心耳切除術も治療の選択肢となり得る。

本報告の要旨は、第106回日本神経学会近畿地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：胸腔鏡下左心耳切除術について御協力頂いた、筑波記念病院心臓血管外科の末松義弘先生、井上堯文先生に深謝申し上げます。

※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) Watson T, Shantsila E, Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet* 2009;373:155-166.
- 2) Blackshear JL, Odell JA. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1996;61:755-759.
- 3) Heppell RM, Berkin KE, McLenachan JM, et al. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart* 1997;77:407-411.
- 4) Jones EF, Calafiore P, McNeil JJ, et al. Atrial fibrillation with left atrial spontaneous contrast detected by transesophageal echocardiography is a potent risk factor for stroke. *Am J Cardiol* 1996;78:425-429.
- 5) 佐々木彌, 金澤明彦, 牧 一彦ら. 心房細動と無症状脳梗塞. *心臓* 1990;22:384-392.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Ohyagi M, Nakamura K, Watanabe M, et al. Embolic stroke during apixaban therapy for left atrial appendage thrombus. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:e101-e102.
- 9) Enriquez AD, Churchill T, Gautam S, et al. Determinants of heparin dosing and complications in patients undergoing left atrial ablation on uninterrupted rivaroxaban. *Pacing Clin Electrophysiol* 2017;40:183-190.
- 10) Blackshear JL, Johnson WD, Odell JA, et al. Thoracoscopic extracardiac obliteration of the left atrial appendage for stroke risk reduction in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1249-1252.
- 11) Ohtsuka T, Ninomiya M, Nonaka T, et al. Thoracoscopic stand-alone left atrial appendectomy for thromboembolism prevention in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:103-107.

Abstract

A case of cardiogenic embolism, which occurred under appropriate warfarin use, treated with thoracoscopic left atrial appendectomy

Muneaki Kikuno, M.D.¹⁾, Masatoshi Koga, M.D., Ph.D.²⁾, Yuta Kume, M.D.³⁾,
Toshiya Ohtsuka, M.D., Ph.D.⁴⁾, Mikito Hayakawa, M.D.¹⁾ and Kazunori Toyoda, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

²⁾Department of Stroke Care Unit, National Cerebral and Cardiovascular Center

³⁾Department of Cardiovascular Surgery, National Cerebral and Cardiovascular Center

⁴⁾Department of Cardiovascular Surgery, Tama Metropolitan Medical Center

A 74-year-old man with a past medical history of bradycardiac atrial fibrillation and an old cerebral infarction presented with dysarthria. He had been treated with warfarin and PT-INR on admission was 2.0. MRI of the head revealed an acute ischemic stroke involving the cerebellum and left occipital lobe. Because transesophageal cardiac echography showed a thrombus in the left atrial appendage, anticoagulant treatment with warfarin and heparin was initiated. The thrombus was enlarging; therefore, we changed the anticoagulant therapy to apixaban with heparin on day 11. On day 17, a hemorrhagic cerebral infarction occurred. After the hemorrhage diminished, we treated him with warfarin aiming for a PT-INR between 3 and 4. The thrombus gradually shrank and disappeared on day 110. Finally, a thoracoscopic left atrial appendectomy was performed as a secondary prevention, with no recurrence till date.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:9-14)

Key words: nonvalvular atrial fibrillation, left atrial appendage thrombus, anticoagulant therapy, thoracoscopic left atrial appendectomy
