

## 症例報告

## 腫瘍塞栓子が左房内に存在した肺癌・心房細動併存の脳塞栓症の1剖検例

傳 和真<sup>1)\*</sup> 今井 啓輔<sup>1)</sup> 濱中 正嗣<sup>1)</sup>  
山本 敦史<sup>1)</sup> 猪奥 徹也<sup>1)</sup> 樋野 陽子<sup>2)</sup>

要旨：82歳男性。進行肺癌で通院中。突然の意識障害と右半身脱力で救急搬送。昏迷，全失語，右片麻痺があり，心電図にて心房細動をみとめた。頭部MRI拡散強調画像での左大脳半球の高信号域，頭部MRAでの左内頸動脈の信号欠損より，心原性脳塞栓症と判断し，脳血管内治療をおこなった。術中に回収した血栓の病理所見にて腫瘍組織の混在を確認した。入院後に治療を継続したが，第40病日に呼吸不全のため死亡した。病理解剖にて腫瘍の肺静脈内浸潤と，壁内浸潤をみとめない左心房内の壁在血栓，同血栓内の腫瘍組織の混在を確認した。進行肺癌と心房細動が併存する際には，腫瘍塞栓子が肺静脈内でなく，左心房内に存在する場合もありうる。

(臨床神経 2020;60:597-602)

Key words：脳塞栓症，左房内血栓，腫瘍組織，肺癌，心房細動

## はじめに

癌患者の剖検ではおよそ15%に脳梗塞が検出され，そのうち，腫瘍塞栓が約5%を占めるとされている<sup>1)</sup>。腫瘍塞栓症としては微小多発脳梗塞を繰り返すものとともに<sup>2)</sup>，内頸動脈(internal carotid artery; ICA)や中大脳動脈(middle cerebral artery; MCA)などの脳主幹動脈閉塞をきたすものがあり，後者では脳血管内治療中の回収塞栓子の病理所見にて診断された報告例も散見される<sup>3)~11)</sup>。一方，心房細動は左心房内に血栓を形成する代表的疾患であるが，心房細動を合併した腫瘍塞栓症について詳細に検討した報告は我々が渉猟しえた限りではない。今回我々は，進行肺癌と心房細動があり，脳血管内治療時の回収血栓と病理解剖時の左房内壁在血栓の両方から腫瘍組織が検出された脳塞栓症の1剖検例を経験した。心房細動を伴う進行肺癌例における腫瘍塞栓子の存在部位および形成機序に関して示唆に富む例であり，文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

症例：82歳 男性

主訴：突然の意識障害と右半身の脱力

既往歴：進行肺癌(扁平上皮癌)。過去に化学療法を受けるも副作用のため中止となり，以降は無治療で経過観察されて

いた。膀胱癌(膀胱全摘と回腸導管造設後)，狭心症(冠動脈ステント留置後)，2型糖尿病。心房細動の指摘はなし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2017年2月某日，転倒時に顔面を打撲し他院に救急搬送された。頭部CTにて左側脳室内出血がみとめられ同院に入院となった。12日目に退院となるも，同日に突然倒れたため同院に再度搬送された。頭部MRI/MRAにて急性期脳梗塞と脳主幹動脈閉塞がみとめられ，脳血管内治療目的にて当院に転送された(発症から当院到着までの時間：110分)。

一般身体所見(当院搬入時)：身長169cm，体重41kg，血圧167/95mmHg，脈拍122/分，不整，体温35.8°Cであり，るい瘦がみられた。

神経学的所見：意識障害(GCS E3V2M5)，全失語，左眼球共同偏倚，右完全片麻痺，右半身の表在感覚低下がみられた(NIHSS 20点)。

検査所見：血液検査にてクレアチニン1.14mg/dl，CRP 0.65mg/dl，白血球10,100/ $\mu$ l，Hb 11.5g/dl，血小板 $30 \times 10^4$ / $\mu$ l，PT 65%，フィブリノゲン288mg/dl，PT時間比1.26，D-dimer 9.44 $\mu$ g/ml，FDP 32.2 $\mu$ g/mlと凝固機能異常が確認された。心電図では心房細動がみとめられ，胸部レントゲン写真では縦隔陰影と接する左上肺野の腫瘤影がみられた。頭部MRIでは拡散強調画像にて左大脳半球(被殻，尾状核頭部，島皮質，前頭葉弁蓋部，放線冠；ASPECTS-DWI：6点)の淡い高信号域(拡散係数の低下あり)がみられ(Fig. 1A, B)，頭部MRA

\*Corresponding author: 京都第一赤十字病院脳神経・脳卒中科 [〒605-0981 京都市東山区本町 15-749]

<sup>1)</sup> 京都第一赤十字病院脳神経・脳卒中科

<sup>2)</sup> 京都第一赤十字病院病理診断科部

(Received December 19, 2019; Accepted April 18, 2020; Published online in J-STAGE on August 8, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001406

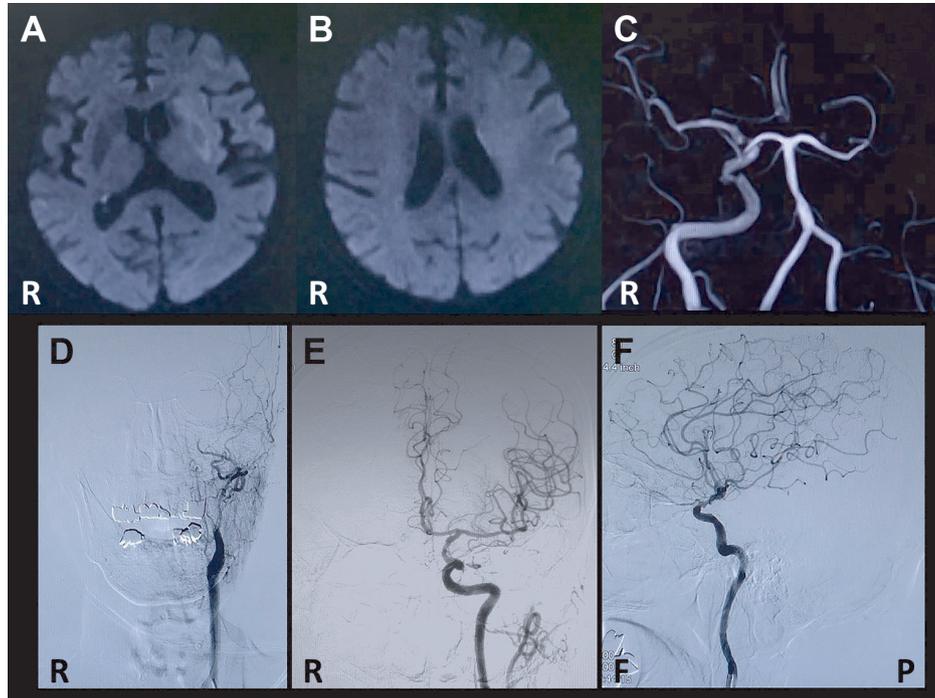


Fig. 1 MR images (A, B), MR angiogram (C), and digital subtraction angiograms (D, E, F) on the day of admission.

(A, B): MR-diffusion weighted images (1.5 T, TR: 3,800 msec, TE: 90 msec, b value = 1,000 sec/mm<sup>2</sup>) showed mildly high intensity regions in the left putamen, insular cortex and frontal lobe. (C): MR angiography (1.5 T; TR 24.0 msec, TE 7.0 msec, b value = 1,000 sec/mm<sup>2</sup>) showed occlusion of the internal carotid artery (ICA) and middle cerebral artery (MCA) on the left side. (D–F): An anterior-posterior view on an angiogram (D) before endovascular embolectomy showed total occlusion of the left ICA, whereas anterior-posterior (E) and lateral (F) views on angiograms immediately after embolectomy indicated complete recanalization of the left ICA and MCA.

にて左 ICA から左 MCA にかけての閉塞が疑われた (Fig. 1C).

経過：進行肺癌例ではあるが、半年以上の生命予後があること、脳主幹動脈閉塞による重篤な症状があること、家人の強い希望などから、脳血管内治療をおこなう方針となった。まず、左総頸動脈造影にて左 ICA 閉塞と確定診断した (Fig. 1D)。次に、左 MCA 水平部から左 ICA サイフォン部にかけてステントリトリバーを展開し、血栓除去を試みたところ、血栓が回収され (Fig. 2A, B)、1 pass にて左 ICA は完全に再開通された (Fig. 1E, F)。回収された血栓の病理学的所見はフィブリン血栓に異型重層扁平上皮のシート構造組織の混在が確認され、血栓と腫瘍組織の混在する塞栓子と診断された (Fig. 2C, D)。腫瘍組織は比較的層構造が保たれており、凝固壊死は部分的であった。そのため本塞栓子は腫瘍本体を離れてから日数が浅いものと病理医によって推定された。

術直後の頭部 CT にて左シルビウス裂にクモ膜下出血をみとめたが (Fig. 3A)、翌日の頭部 CT では増大していなかった (Fig. 3B)。術後から意識レベルと右上下肢の筋力は急速に軽減し、自発語もみられるようになった。入院第 17 病日よりヘパリン点滴を開始し、第 27 病日より経口抗凝固薬に変更した。経胸壁心エコー図検査にて心腔内血栓はなく、第 15 病日の胸部 CT にて肺静脈と接する左上葉の肺癌病巣 (Fig. 3C 矢印) が確認された。胸部造影 CT は腎機能と全身状態を

考慮して追加しなかった。

リハビリテーションを継続したが、第 37 病日より左胸水の急激な増加に伴い呼吸不全に陥った。家人と相談の上、積極的な延命治療はしない方針となり、第 40 病日に死亡した。同日、家人の了解を得て病理解剖を実施した。

解剖検体の肉眼レベルの観察では肺門部近傍に位置する腫瘍組織の肺静脈への浸潤は視認できなかった。一方、病理学的所見では、腫瘍細胞は肺門部肺静脈内に浸潤しており (Fig. 4A, B)、腫瘍組織の一部は凝固壊死を伴い、その表面にはフィブリンがわずかに付着していた。また、肉眼所見および光学顕微鏡所見ともに左心房壁内への浸潤はみられなかった。両心房内には壁血栓がみられた。左心房内の血栓は肉眼レベルで腫瘍の混在はなかったが、光学顕微鏡での観察では、血栓の一部に血管内治療時の回収血栓と同様に、異型重層扁平上皮のシート構造組織が混在していた (Fig. 4C, D)。この腫瘍組織も比較的層構造が保たれており、凝固壊死も部分的であったことから、腫瘍本体から離れて日数が浅いものと病理医によって推定された。最終的な死因となった胸水貯留については、胸膜転移巣に伴う癌性胸膜炎によるものと診断された。心臓・大動脈壁の腫瘍浸潤や脳内の転移巣はなく、脳以外の臓器の血管に塞栓子は確認されなかった。

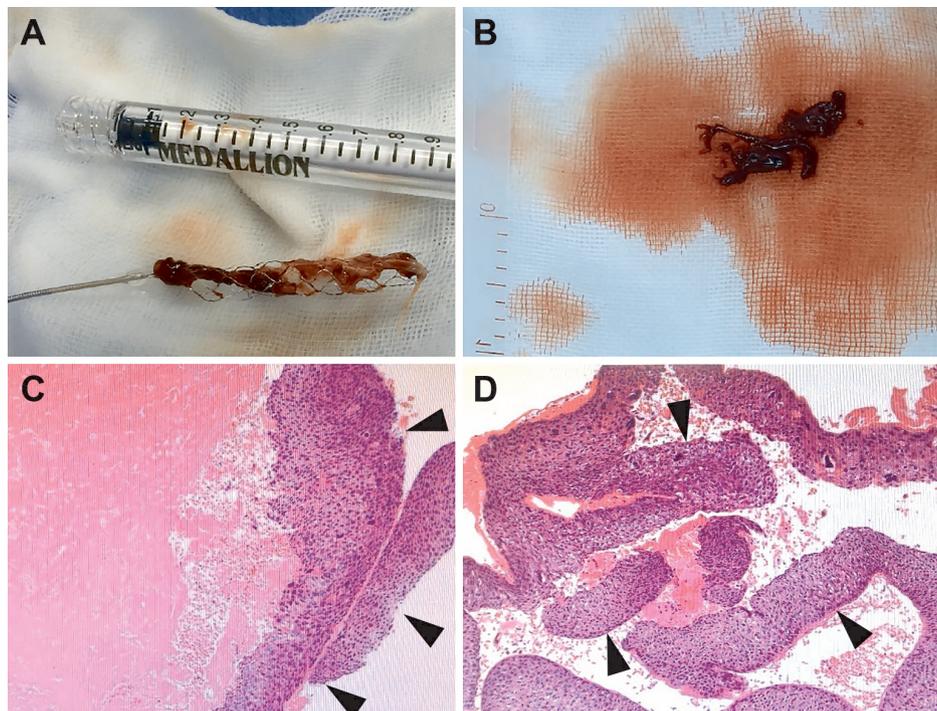


Fig. 2 Photographs of materials retrieved during endovascular embolectomy (A, B) and pathological findings of the materials stained by hematoxylin-eosin (C, D).

(A, B) Photographs of emboli likely to be thrombi retrieved by a stent-retriever (A) and by suction with a 20 cc syringe via a guiding catheter (B). (C, D) Histopathological staining of specimens of the material showed that the thrombi were composed mainly of fibrin and tumor tissue stratified by squamous epithelium cells with atypical nuclei (arrowheads) accompanied by partially coagulative necrosis.

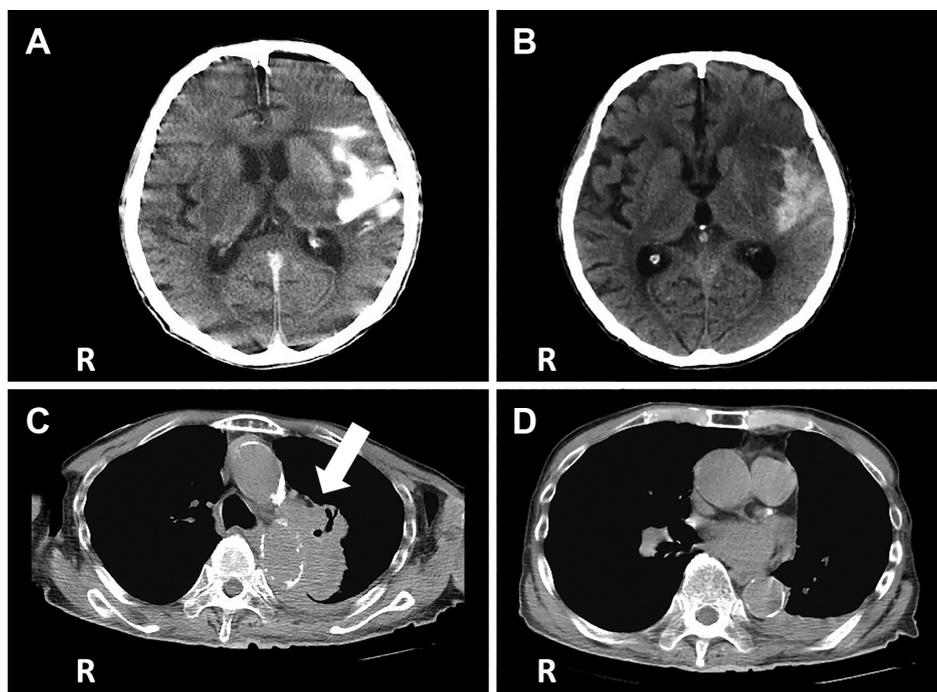


Fig. 3 Cranial CT on the first (A) and second (B) days after endovascular therapy with embolectomy, and chest CT on the fifth day after admission (C, D).

(A, B) Cranial CT scans after embolectomy showed subarachnoid hemorrhage involving contrast material and ischemic lesions in the left putamen and insular cortex. (C, D) Chest CT scans revealed a mass of lung cancer (arrows) in contact with the mediastinum.

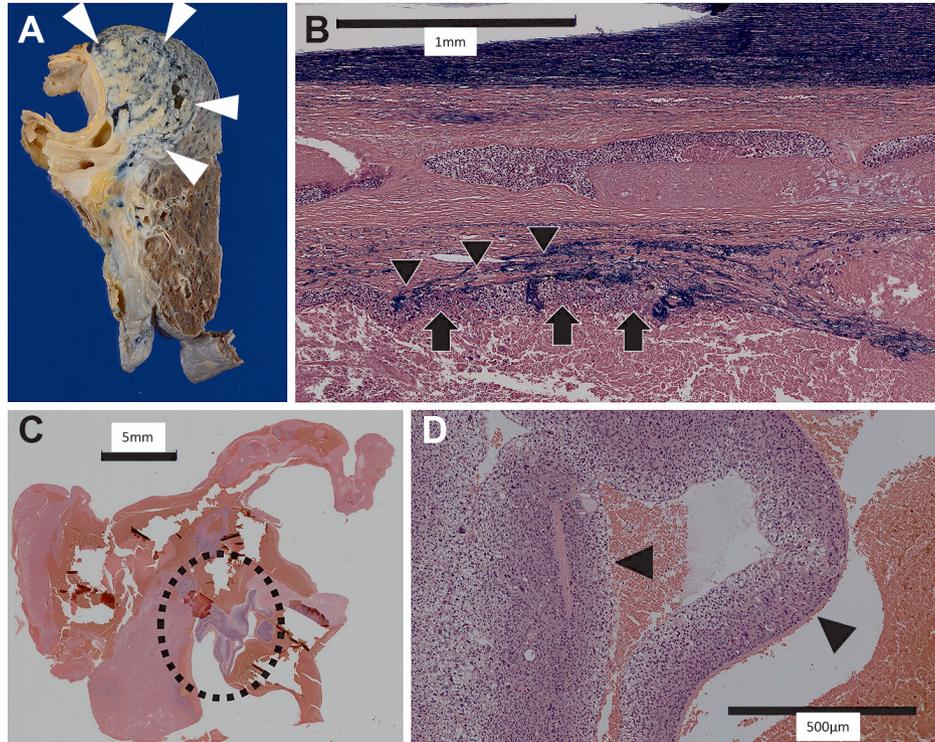


Fig. 4 Photograph of an autopsy sample from the left lung (A), and micro photographs of histopathological specimens with hematoxylin-eosin staining from autopsy samples of the left lung (B) and thrombi in the left atrium (C, low power field; D, high power field).

(A) A cancer mass in the left upper lobe of the lung (arrowheads). (B) Tumor infiltration into the pulmonary venous lumen (arrows) and over the venous wall (arrowheads). (C, D) Thrombi composed of fibrin and tumor tissue (surrounded by a dotted line) (C) and tumor tissue stratified by squamous epithelium cells with atypical nuclei (arrowheads) accompanied by partially coagulative necrosis.

## 考 察

腫瘍に関連する脳梗塞の機序としては、非細菌性血栓性心内膜炎や Trousseau 症候群、慢性血管内播種性凝固症候群とともに、腫瘍自体が塞栓子となる腫瘍塞栓症がある<sup>12)</sup>。Grausらは、中枢神経原発を除く悪性腫瘍患者の剖検例 3,426 例のうち 512 例 (14.9%) に脳梗塞があり、そのうちの 24 例 (4.7%) が腫瘍塞栓症であったと報告している<sup>1)</sup>。腫瘍塞栓症の塞栓子と塞栓源については過去に多くの報告がなされているが、病理診断された検体の採取方法は報告ごとに異なっている。乳頭状弾性線維腫<sup>13)</sup>などの心臓腫瘍に関しては、まず経胸壁・経食道心エコー図検査にて心腔内腫瘍が疑われ、最終的に開心術時の切除検体から塞栓源が病理診断されている報告が多い。ただし、これらの報告では塞栓子の病理診断まではされておらず、塞栓子と塞栓源の病理組織学的同一性は証明されていない。一方で、脳血管内治療中に回収された塞栓子から腫瘍細胞・組織が同定され<sup>5)7)</sup>、さらに塞栓源と疑われていた腫瘍の病理所見と同塞栓子のものが同一と診断された場合には、上記の同一性が示されることになり、本例もこれに該当していた。

心外腫瘍である肺腫瘍例における塞栓子の形成場所としては、心臓内と肺静脈内がありうる。原発性や転移性の肺腫瘍

例では、肺静脈とともに、左心房内にまで浸潤した腫瘍が飛散し塞栓症をきたしたとする報告が多いが<sup>14)~16)</sup>、腫瘍の左心房内浸潤なしに、肺静脈内浸潤のみで全身動脈の腫瘍塞栓症をきたしたとする報告もある<sup>17)~19)</sup>。ZanderらはMCA 島部閉塞に対して脳血管内治療を実施した脳塞栓例にて、回収塞栓子で腫瘍組織が同定され、経食道心エコー図検査で左心系の異常がなく、PET CT で進行肺腫瘍が疑われたことから、肺静脈内に浸潤した腫瘍が塞栓源となったとする機序を考察している<sup>6)</sup>。脳血管内治療時の回収された塞栓子から腫瘍と病理診断された過去の報告例のなかで、腫瘍浸潤が左心房内ではなく肺静脈内に局限していたのは Zander らの報告例と本例のみであり、さらにそれを病理所見で確認できたものは本例だけであった (Table 1)<sup>6)9)~11)</sup>。ただし、本例では肺静脈内の腫瘍組織に加えて、左心房内に存在した血栓からも腫瘍組織が確認されたことより、塞栓子の形成機序を再考することとなった。

本例の左房内血栓に腫瘍組織が混在していた事実から、肺静脈内に浸潤し本体から遊離した腫瘍組織は、心房細動併存例においては、左房内に至った直後に大循環系に流出するだけでなく、左房の血流うっ滞によってそのまま左房内に留まって壁に血栓化し、そこで塞栓子となりうることも示唆された。血管内治療時の回収血栓と病理解剖時の左房内血栓に含有さ

Table 1 Reports of tumor embolization associated with lung or thoracic cancer in which an embolus component was diagnosed pathologically on the basis of retrieved materials during endovascular thrombectomy.

Author	Year, Sex	Embolus occluded site	Probable embolic source	Component of retrieved embolus	ECG
Pop R <sup>9)</sup>	56, M	BA	Invasion to pulmonary vein and extension to left atrium	Sarcomatoid carcinoma	NA
Pop R <sup>9)</sup>	56, M	ICA	Invasion to pulmonary vein and extension to left atrium	Sarcomatoid carcinoma	NA
Zander T <sup>6)</sup>	58, M	M2	Invasion to pulmonary vein (author's presumption)	Undifferentiated non-small cell carcinoma	NA
Tsurusaki Y <sup>10)</sup>	72, M	ICA	Invasion to pulmonary vein and left atrium	Squamous cell carcinoma	sinus rhythm
Moriyama T <sup>11)</sup>	64, M	M2	Invasion to pulmonary vein and left atrium	Squamous cell carcinoma	Af
present case	82, M	ICA	Invasion to pulmonary vein	Squamous cell carcinoma	Af

ECG, electrocardiogram; BA, basilar artery; ICA, internal carotid artery; M2, insular segment of middle cerebral artery; NA, not available; Af, atrial fibrillation.

れていた腫瘍組織が本体から遊離してどの程度の時間が経過していたかに関しては、それぞれの病理所見から当院病理医によって推定された。扁平上皮癌に特定化した報告は渉猟しえた限りではなかったが、一般的に組織の凝固壊死は主に虚血によって引き起こされ、細胞や組織の外形の特徴はかなりの日数にわたって保持されると言われている<sup>20)</sup>。よって本例で双方の腫瘍組織が有していた、比較的保持された層構造と部分的な凝固壊死という特徴から、腫瘍本体から遊離して比較の日数が浅いものとの判断に至った。血栓と腫瘍組織の混在した塞栓子が形成された部位に関しては、転移性心肉腫<sup>21)</sup>や乳頭状弾性線維腫<sup>22)</sup>など血液と直接接触する腫瘍ではその表面にフィブリン血栓が付着するとされており、肺静脈内だけでなく左心房内に留まった際に形成が加速された可能性もあった。

心房細動を伴う進行肺癌例では、元来の過凝固状態に加えて、上述したような左心房内から肺静脈にかけての血液うっ滞により、それらの場所で腫瘍塞栓子が形成されうるため、全身の塞栓症発症の危険性が高まることが予想され、実際、森山らの肺癌による脳腫瘍塞栓症の報告例でも<sup>11)</sup>心房細動を伴っていた。一方、临床上、心房細動を合併している高齢肺癌例には稀ならず遭遇するが、肺静脈や左心房内で形成された塞栓子による脳腫瘍塞栓症の報告例は皆無であり、心原性脳塞栓症と病型診断されている例のなかに、上記部位で形成された塞栓子を含む腫瘍塞栓症が潜在しているかもしれない。本例でも、入院当初は肺癌の組織病型が扁平上皮癌であったことから Trousseau 症候群は否定的であると判断し、心房細動による心原性脳塞栓症を第一に考えていた。しかしながら、回収血栓の病理診断の結果から腫瘍塞栓症であることが判明した。著者らの施設では、過去の報告を参考に<sup>23)</sup>、急性期脳梗塞の脳血管内治療時に回収された血栓の病理診断を2006年から全例で実施してきている。本例では回収血栓の病理診断と死亡後の病理解剖の結果が塞栓子の形成機序の推察に繋がっており、疾病の病態解明における病理診断の重要性を再

認識させられた。

本報告の要旨は、第109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。

※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) Graus F, Rogers LR, Posner JB, et al. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine* 1985;64:16-35.
- 2) Takasugi J, Sakaguchi M, Pyama N, et al. Recurrent stroke due to metastatic pulmonary tumor emboli as an important clinical entity. *J Stroke Cerebrovasc* 2017;26:e108-e110.
- 3) Kim CS, Jung HR, Cho KH, et al. Forced-suction thrombectomy of an arterial tumor embolism due to metastatic melanoma. *Arch Neurol* 2012;69:272-273.
- 4) Tejada J, Galiana A, Balboa O, et al. Mechanical endovascular procedure for the treatment of acute ischemic stroke caused by total detachment of papillary fibroelastoma. *J Neurointerv Surg* 2014;6:e37.
- 5) Ryu B, Ishikawa T, Sato S, et al. Mechanical endovascular recanalization in a patient with middle cerebral artery occlusion by tumorous emboli originating from cardiac myxoma. *NMC Case Report Journal* 2015;2:53-56.
- 6) Zander T, Maynar J, Lopez-Zarraga F, et al. Mechanical thrombectomy in patients with tumour-related ischemic stroke. *Interv Neuroradiol* 2016;22:705-708.
- 7) Chung YS, Woong JL, Joonhwa H, et al. Mechanical thrombectomy in cardiac myxoma stroke: a case report and review of the literature. *Acta Neurochir* 2016;158:1083-1088.
- 8) Byon JH, Kwak HS, Chung GH, et al. Acute stroke from tumor embolus in a patient with cardiac sarcoma: aspiration thrombectomy with Penumbra catheter. *Interv Neuroradiol* 2016;22:88-90.
- 9) Pop R, Mihoc D, Manisor M, et al. Mechanical thrombectomy for repeated cerebral tumor embolism from a thoracic

- sarcomatoid carcinoma. *J Neurointerv Surg* 2018;10:e26.
- 10) Tsurusaki Y, Takahara K, Koda N, et al. A case of mechanical reperfusion therapy for cerebral infarction induced by tumor embolism from lung cancer. *Journal of Neuroendovascular Therapy* 2019;13:342-347.
  - 11) 森山拓也, 杉浦由理, 林友豊ら. 経皮的脳血栓回収術により再開通が得られた急性中大脳動脈腫瘍塞栓の一例 (会). 第6回日本脳神経血管内治療学会近畿地方会 2019 抄録集. p. 41.
  - 12) Dearborn JL, Urrutia VC, Zeiler SR. Stroke and cancer—A complicated relationship. *J Neurol Transl Neurosci* 2014;2:1039.
  - 13) Kuwashiro T, Toyoda K, Otsubo R, et al. Cardiac papillary fibroelastoma as a cause of embolic stroke: ultrasound and histopathological characteristics. *Inetr Med* 2009;48:77-80.
  - 14) Park JH, Seo HS, Park SK, et al. Spontaneous systemic tumor embolism caused by tumor invasion of pulmonary vein in a patient with advanced lung cancer. *J Cardiovasc Ultrasound* 2010;18:148-150.
  - 15) Lin MT, Ku SC, Wu MZ, et al. Intracardiac extension of lung cancer via the pulmonary vein. *Thorax* 2008;63:1122.
  - 16) Ascione L, Granta G, Accadia M, et al. Ultrasonography in embolic stroke: the complementary role of transthoracic and transesophageal echocardiography in a case of systemic embolism by tumor invasion of the pulmonary veins in a patient with unknown malignancy involving the lung. *Eur J Echocardiography* 2004;5:304-307.
  - 17) Adithya K, Gandhi MD, Anthony C, et al. Tumor invasion of the pulmonary veins; a unique source of systemic embolism detected by transesophageal echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1995;8:97-99.
  - 18) Isada LR, Salcedo EE, Homa DA, et al. Intraoperative transesophageal echocardiographic localization of tumor embolus during pneumonectomy. *J Am Soc Echocardiogr* 1992;104:421-425.
  - 19) Gabrielli R, Rosati MS, Chiappa R, et al. Multiple instances of peripheral artery emboli from occult primary small cell lung cancer. *Tex Heart Inst J* 2012;39:420-423.
  - 20) 佐々木惇. 細胞傷害と細胞死. 清水道生, 内藤善哉編. *カラーイラストで学ぶ 集中講義 病理学*. 第2版. 東京: Medical view 社: 2018. p. 10-21.
  - 21) Mitomi M, Kimura K, Iguchi Y, et al. A case of stroke due to tumor emboli associated with metastatic cardiac liposarcoma. *Intern Med* 2011;50:1489-1491.
  - 22) Gowda RM, Khan IA, Nair CK, et al. Cardiac papillary fibroelastoma: A comprehensive analysis of 725 cases. *Am Heart J* 2003;146:404-410.
  - 23) Imai K, Mori T, Izumoto H, et al. Clot removal therapy by aspiration and extraction for acute embolic carotid occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1521-1527.

### Abstract

#### Autopsy case of cerebral embolism with lung cancer and atrial fibrillation in which the left atrium may have become an incubator for a tumor embolus

Kazuma Tsuto, M.D.<sup>1)</sup>, Keisuke Imai, M.D.<sup>1)</sup>, Masashi Hamanaka, M.D.<sup>1)</sup>,  
Atsushi Yamamoto, M.D.<sup>1)</sup>, Tetsuya Ioku, M.D.<sup>1)</sup> and Yoko Hino, M.D.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Neurology and Stroke Treatment of Kyoto First Red Cross Hospital

<sup>2)</sup> Department of Clinical Pathology of Kyoto First Red Cross Hospital

An 82-year-old man with advanced lung cancer who had declined aggressive therapy was transferred to our hospital due to sudden-onset consciousness disturbance, global aphasia, and right hemiplegia. An electrocardiogram showed atrial fibrillation, and brain MRI and MRA revealed acute ischemic lesions of the left hemisphere and occlusion of the left internal carotid artery (ICA), respectively. We diagnosed acute ischemic stroke due to left ICA occlusion and performed endovascular thrombectomy, which resulted in complete recanalization of the left ICA after retrieval of the culprit embolus. Pathological examination of the retrieved thrombus revealed the presence of tumor tissue, as well as fibrin or red blood cells. Treatment was continued after admission, but the patient died of respiratory failure on day 40 of hospitalization. Autopsy revealed invasion of the tumor in the pulmonary vein, but not in the wall of the left atrium where thrombi were present. However, pathological examination of these thrombi in the left atrium revealed tumor tissue, along with fibrin or red blood cells. These findings suggest that the wall of the left atrium, in which lung cancer had not invaded, may be an incubator of a mixed embolus containing tumor tissue and thrombi in a case of cerebral embolism associated with both lung cancer and atrial fibrillation.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2020;60:597-602)

**Key words:** cerebral embolism, thrombus in the left atrium, tumor tissue, lung cancer, atrial fibrillation