

【C.P.C】

## 乳癌術後に心原性脳塞栓症を発症し抗凝固療法に難渋した 1 剖検例（第 758 回 CPC 症例）

小 松 鉄 平<sup>1\*</sup>    菊 地        亮<sup>2</sup>    坂 井 健一郎<sup>1</sup>    北 川 友 通<sup>1</sup>  
向 井 泰 司<sup>1</sup>    内 川 櫻 子<sup>1</sup>    翁        真 希<sup>1</sup>    佐 野        圭<sup>1</sup>  
      滝 澤 優 果<sup>1</sup>    中 林 愛 梨<sup>1</sup>    三 村 秀 毅<sup>1</sup>  
      羽 野        寛<sup>2</sup>    福 田 隆 浩<sup>2</sup>    井 口 保 之<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 東京慈恵会医科大学内科学講座神経内科

<sup>2</sup> 東京慈恵会医科大学病理学講座

（受付 2019 年 12 月 18 日）

\*Corresponding author : 東京慈恵会医科大学内科学講座神経内科

## AN AUTOPSY CASE OF CARDIOEMBOLIC STROKE AFTER SURGERY FOR BREAST CANCER WITH DIFFICULTY IN ANTICOAGULANT THERAPY

Teppei KOMATSU<sup>1\*</sup>, Ryo KIKUCHI<sup>2</sup>, Kenichiro SAKAI<sup>1</sup>, Tomomichi KITAGAWA<sup>1</sup>  
Taiji MUKAI<sup>1</sup>, Sakurako UCHIKAWA<sup>1</sup>, Maki OU<sup>1</sup>, Kei SANO<sup>1</sup>  
Yuka TAKIZAWA<sup>1</sup>, Eri NAKABAYASHI<sup>1</sup>, Hidetaka MITSUMURA<sup>1</sup>, Hiroshi HANO<sup>2</sup>  
Takahiro FUKUDA<sup>2</sup>, and Yasuyuki IGUCHI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, The Jikei University School of Medicine

<sup>2</sup>Department of Pathology, The Jikei University School of Medicine

A 76-year-old woman with breast cancer was admitted to undergo mastectomy. Warfarin had been administered because of atrial fibrillation with mitral stenosis. Heparinization was started before surgery, and, then, right mastectomy was performed. At 8:00 a.m. the day after surgery, her condition was acceptable, but the consciousness level became low with left hemiparesis at 8:40 a.m. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score was 15 points, and magnetic resonance imaging revealed an acute cerebral infarction in the right middle cerebral arterial territory and right internal carotid artery occlusion. Immediately after cardioembolic stroke was diagnosed, endovascular treatment was performed. The occlusive artery was patent, and neurological deficit was dramatically improved as the NIHSS score became 1 point. Heparin was started on the day after the stroke onset, and bleeding was observed from a surgical wound of the right mastectomy at day 2 of stroke. Because a hematoma was localized at a subcutaneous layer, heparin was continued with pressure fixation. The hematoma gradually enlarged at day 4 of stroke. Hemorrhagic shock developed, and multiple organ failure rapidly progressed. Although surgical hemostasis had been achieved, no obvious arterial bleeding was found. A whole-body contrast-enhanced computed tomography showed multiple emboli, such as in the liver, kidneys, and the gastrointestinal tract. The patient died of sleep 6 days after the onset of cerebral infarction. Autopsy found a thrombus in the left atrial appendage, but no embolism was found in the liver, kidneys, or intestines. The direct cause of death was considered to be multiple organ failure due to hemorrhagic shock. Considering that anticoagulant therapy was started early after surgery, heparin administration should be adjusted more carefully. (Tokyo Jikeikai Medical Journal 2020;135:91-7)

Key words : cerebral infarction, atrial fibrillation, anticoagulation, mitral stenosis, breast cancer

## I. 症 例

**症例：**76歳，女性

**主訴：**意識障害

**現病歴：**49歳時に僧帽弁狭窄症に合併した心房細動を指摘され，ワルファリン内服による抗凝固療法を開始した．右乳癌（stage II A期）に対する右乳房全摘術施行目的に外科に入院した．手術4日前にワルファリンを中止しヘパリンを開始した．手術当日（X日）0時にヘパリンを中止し，9時に手術を行い合併症なく終了し，手術翌日にヘパリンを再開予定であった．手術翌日（X+1日）8時は普段通りであったが，8時40分看護師の回診で呼びかけに反応なく，8時46分神経内科に連絡があり精査加療目的に転科した．

**既往歴：**脂質異常症，49歳慢性心房細動，中等度僧帽弁狭窄症，68歳リウマチ性多発筋痛症，76歳右乳癌

**家族歴：**特記事項なし

**嗜好品：**喫煙歴；なし，飲酒歴；機会飲酒

**常用薬：**ワルファリン2 mg/1x，プレドニゾロン6 mg/1x，ランソプラゾール15 mg/1x，エカベトナトリウム3 g/2x，カルシトリオール0.5 µg/2x，ゾルピデム10 mg/1x，木防己湯エキス顆粒2.5 g/1x，真武湯エキス顆粒5 g/2x

**転科時（X+1日）身体所見：**身長164 cm，体重50 kg，BMI 18.5kg/m<sup>2</sup>，血圧128/74 mmHg，脈拍

70回/分・不整，体温36.2℃，SpO<sub>2</sub> 99 %（室内気）．頸部血管雑音なし，胸腹部に異常なし．神経学的所見；意識障害（JCS3，GCS: E4V1M2），左半側空間無視，右への眼球共同偏倚，顔面を含む左不全片麻痺，左半身表在覚低下，左Babinski徴候を認めた．NIHSS（National Institutes of Health Stroke Scale）：15点（意識水準2点，注視麻痺2点，顔面麻痺2点，左上肢運動3点，左下肢運動3点，感覚2点，消去現象1点）

**検査所見（X+1日）：**乳癌術後翌日であり白血球9,200/µl，CRP 2.62 mg/dLと炎症反応の軽度上昇，D-dimer 2.1 µg/ml，BNP 230.7 pg/mlと上昇を認めた．他，血算，生化学検査に特記すべき異常なし．頭部MRI拡散強調画像で右中大脳動脈領域（右中心後回～上側頭回）に急性期梗塞（Diffusion-Weighted Imaging-Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Scores 6）を認めた．MRAで右内頸動脈閉塞，右中大脳動脈島部閉塞を認めた（Fig. 1）．

**入院後経過：**乳癌術後翌日（X+1日）のため出血性合併症を考慮し，経静脈的血栓溶解療法を行わず，経皮的血栓回収術を実施した．10時39分（最終健常確認時刻から2時間39分）Stent Retrieverを用い2 passでThrombolysis in Cerebral Infarction grade 2bの再開通が得られた．血栓回収術後に神経学的所見は著明に改善し左半身の軽度表在感低下のみ（NIHSS 1点）となった．手術終了後ICU

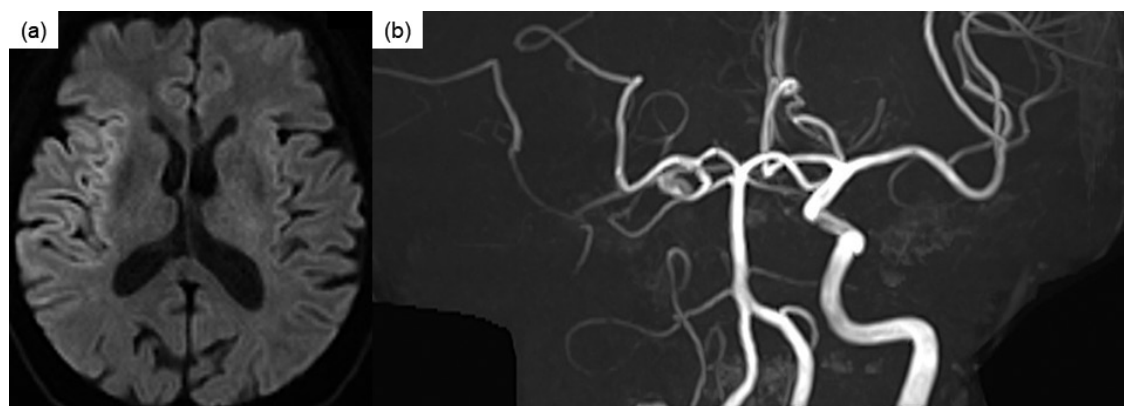


Fig. 1.

(a) Magnetic resonance imaging of the head revealed an acute cerebral infarction between the right postcentral gyrus and the superior temporal gyrus in the right middle cerebral arterial territory and the right internal carotid artery occlusion. The Diffusion-Weighted Imaging-Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score was 6.

(b) Magnetic resonance angiography of the head shows the right internal carotid artery occlusion and the insular part of the middle cerebral artery.

に入室した。X+2日、頭部MRAで閉塞血管の再開通が得られ、梗塞巣拡大や出血性梗塞が生じていないことを確認しSCUへ転床した。頸部血管超音波検査で頸動脈狭窄がなく、経頭蓋超音波検査で右左シャント疾患がないことを確認した。リンパ節転移のない乳癌であり、術前の血液検査でD-dimerが正常であったことからがん関連脳卒中は否定的であり、心房細動による心原性脳塞栓症と診断した。ヘパリン中止32時間後に発症した心原性脳塞栓症であり、塞栓症再発のリスクが高いと考え抗凝固療法の早期再開が必要と判断した。X+2日19時（術後58時間後、脳梗塞発症35時間後）からヘパリンを開始した。X+3日20時、前胸部ドレーンの排液が血性となり、術後創部に皮下出血が出現した。外科と相談し、ヘパリンは中止せず創部圧迫のみ行った。X+4日8時、APTT 72.2秒と過延長を認め、ヘパリンを減量した。15時、皮下出血が拡大し疼痛を伴い、Hb 8.6 g/dl (X+3日; Hb 10.0 g/dl) と低下を認めた。X+4日17時45分、収縮期血圧50 mmHgに低下したが補液により血圧上昇。X+5日3時、収縮期血圧70台に低下し脈拍120-150回/分と頻脈になり、Hb 8.1 g/dlとさらに低下したためICUへ転床した。5時、経胸壁心エコーで明らかな心内血栓がないことを確認の上ヘパリンを中止し赤血球2単位を輸血した。16時、傾眠となり、CK 388 IU/ml, Cr 1.46 mg/dl, pH 7.127, 乳酸15 mg/dlと乳酸アシドーシスが出現し、術後創部の緊満が持続しており、血腫によるコンパートメント症候群と考え、圧迫解除目的に血腫除去術を行った。術中所見では動脈性出血はなく、血腫および貯留リンパ液（合計500 ml）を除去し、術中に赤血球2単位を輸血した。X+6日6時30分、出血傾向に対し新鮮凍結血漿4単位を投与し、7時から持続的血液濾過透析を開始し意識障害が軽度改善したが、21時再度意識障害、高CK血症・肝腎機能障害の増悪を認め、頭胸腹部造影CTを施行した。右中大脳動脈領域に新鮮梗塞巣、肝臓・腎臓・大腸・小腸に広範な虚血性変化を認め、多発塞栓症による多臓器不全と診断した。X+7日1時永眠された。

病理解剖所見：死後9時間28分で、全身の剖検が行われた。身長165 cm、体重58 kgと栄養状態は保たれていた。外表においては、右前胸部に右

乳房全摘出術およびその後の血腫除去術による手術痕が認められた。創部周囲の皮膚は暗赤色に変色し、皮下出血による変化と考えられた。開胸・開腹時の所見であるが、皮膚変色部直下の大胸筋内に、少量の血腫を認めるのみであった。これについては、血腫摘出術後に残存したものと考えられた。左右の胸腔にそれぞれ150 mlの血性胸水が見られた。また、腹腔には300 mlの淡血性腹水が見られた。開頭により取り出された中枢神経系に外表上著変を認めなかった。

初めに、臨床的に診断されていた多発血栓塞栓症に関して記載する。全身の血管を肉眼的および組織学的に検索したが、造影不良の見られた肝臓・腎臓・大腸・小腸を含め、明らかな血栓性塞栓の所見は認めなかった。脳（小脳を含めた重量1237g）は、断面において、右中大脳動脈支配域に、局所的な小出血が認められたが、明らかな実質の崩壊はなかった（Fig. 2a）。組織学的には、下前頭回、島回、上側頭回、中心後回外側、下頭頂回、神経細胞のレッドニューロン化、血管内皮細胞腫大、血管周囲腔の拡大と軽度マクロファージ浸潤、星状膠細胞の腫大などの虚血性変化が認められた。一部はヘモジデリン沈着を伴う軽度出血、小巣状軟化を示していた（Fig. 2b, 2c）。亜急性梗塞像ではあるが、実質の虚血性障害は軽度に留まっている印象を受ける。僧帽弁狭窄症と心房細動の指摘されていた心臓は、420 gと肥大しており、形態的には左心房は心耳の膨らみを伴う拡張を示していた。左心室はほぼ保たれており、右心系にも著しい変化はなかった。僧帽弁は交連部の癒着を伴う可動性喪失と、裂隙状の弁口狭窄（fish mouth shape）を示し、典型的なりウマチ性僧帽弁狭窄症の像を呈していた（Fig. 3a）。左心耳内に8 mm大の壁在血栓（Fig. 3b）が認められた。その基部は心房に付着しており、下部には既に器質化が進行していた（Fig. 3c）。血栓上部は、新鮮な血栓からなり、脆かった（Fig. 3d）。脳梗塞は心房内血栓からの分離片によって惹起されたものと推定された。なお、肺には明らかな慢性鬱血性変化を示唆する像はなく、まだ血行動態の影響は少なかったと考えられる。

出血傾向による術後の創部を中心とする大量の出血は、局所的にはコンパートメント症候群を、



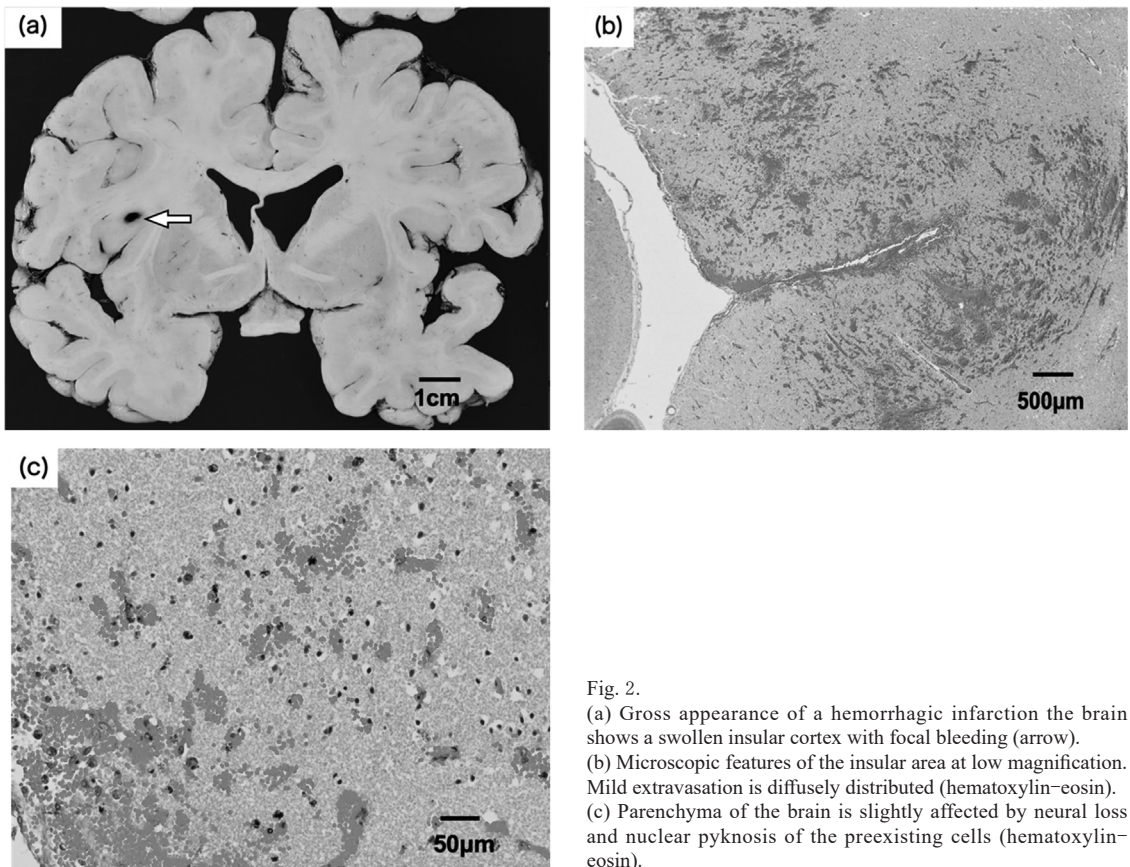


Fig. 2.

(a) Gross appearance of a hemorrhagic infarction the brain shows a swollen insular cortex with focal bleeding (arrow).  
 (b) Microscopic features of the insular area at low magnification. Mild extravasation is diffusely distributed (hematoxylin-eosin).  
 (c) Parenchyma of the brain is slightly affected by neural loss and nuclear pyknosis of the preexisting cells (hematoxylin-eosin).

全身的にはショックを惹起していたと考えられる。右前胸部の創部皮膚は、肉眼的に暗赤色を呈し、広範に皮下出血を伴っていた。大胸筋には、凝血の物理的影響を示唆する出血を伴う筋組織の壊死・変性が認められ、コンパートメント症候群として矛盾しなかった (Fig. 4a)。ショック状態を含む循環の不安定状態は肝、肺に強く現れており、肝 (1,240 g) は小葉中心性の肝細胞の広範な壊死・脱落 (Fig. 4b) を、肺 (左 407 g, 右 551 g) は中等度肺水腫を示していた。腎 (左 119 g, 右 120 g) には尿管拡張が認められたが変化は軽度であった。また、胃、脾臓、腎臓、大腸の毛細血管にフィブリン血栓の形成が見られた (Fig. 5)。ヘパリン投与による修飾が加わっているが、播種性血管内凝固症候群の併発と考えられ、出血傾向の一因をなしていたと思われる。全身の動脈硬化は中等度で、大動脈全長に渡って粥腫の形成を見るも、潰瘍化は目立たなかった。上腸間膜動脈お

よび右腎動脈起始部には、内膜の粥腫形成による 90 % 以上の狭窄を認めた。造影 CT で見られた諸臓器の広範な虚血性変化は、多発塞栓ではなく、全身の循環不全状態が反映していたのではないかと推定された。

死因は、病理解剖的には出血性ショックに伴う肝臓、肺、腎臓、腸管の多臓器障害と考えられた。

## Ⅱ. 考 察

本例は、僧帽弁狭窄症に合併した心房細動による心原性脳塞栓症を乳癌術後 1 日目に発症した。塞栓症再発予防目的に術後 58 時間後にヘパリンを開始したところ創部皮下出血が出現・増大し、出血性ショック、DIC となり死亡に至った。死亡直前の造影 CT で多臓器の塞栓症と診断したが、病理解剖所見では塞栓症を認めず、低血圧による造影不良と考えられた。

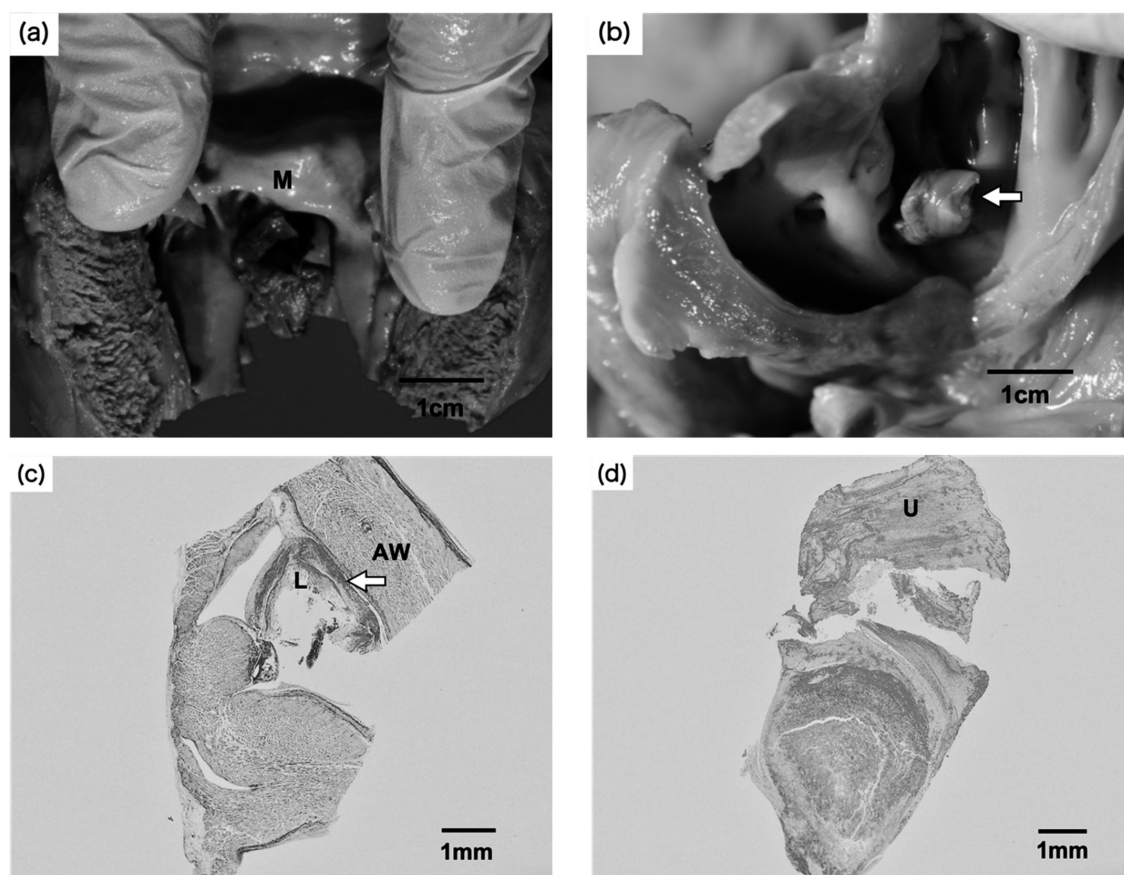


Fig. 3.

(a) Gross appearance of the mitral valve. The leaflets (M) are thickened and shortened with commissural fusion. The tendinous cords show the same changes.

(b) Mural thrombus attachment site on the wall of the left atrial appendage (arrow).

(c) The lower part of the thrombus body (L) is organized and attached to the atrial wall (AW) with a narrow range (Masson's trichrome).

(d) A holistic histologic view of the thrombus. The upper part (U) consists of a meshwork of fibrin, platelets, and red blood cells and is friable (Masson's trichrome).

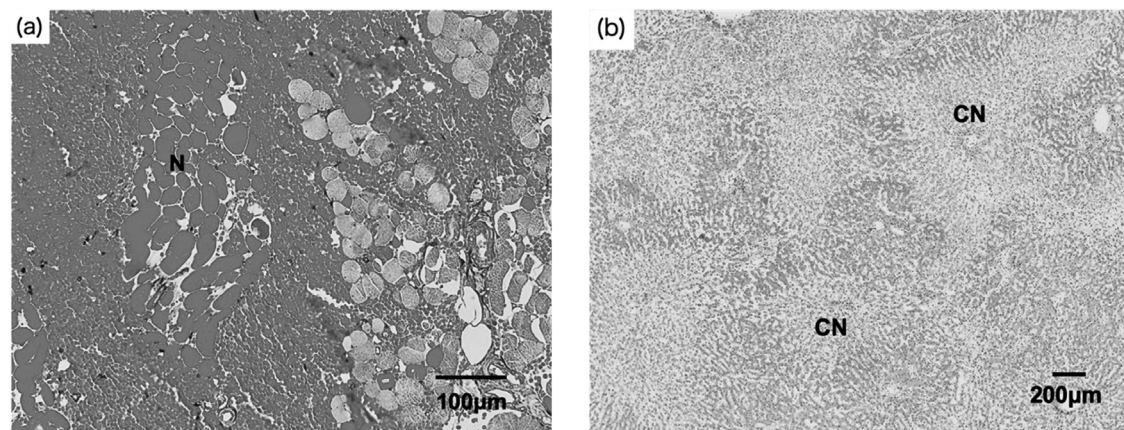


Fig. 4.

(a) Microscopic features of the greater pectoral muscle with massive hemorrhage and muscular bundle necrosis (N) (Masson's trichrome).

(b) The liver damage with extensive centrilobular necrosis (CN) induced by shock (Masson's trichrome).



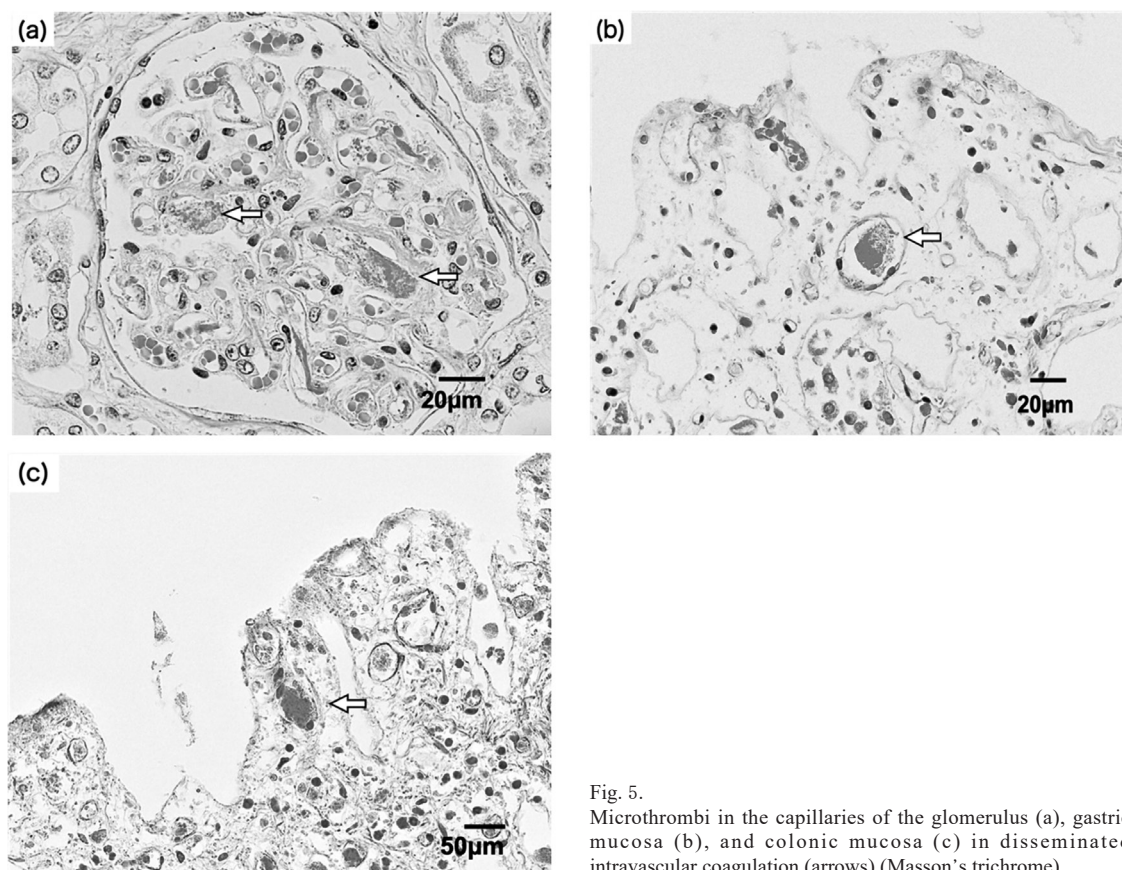


Fig. 5.  
Microthrombi in the capillaries of the glomerulus (a), gastric mucosa (b), and colonic mucosa (c) in disseminated intravascular coagulation (arrows) (Masson's trichrome).

心原性脳塞栓症の発症率は弁膜症のない心房細動例で5倍、弁膜症を合併している例では約17倍にも増加させる<sup>1)</sup>。僧帽弁狭窄症に合併する心房細動は塞栓症を生じるリスクが高く、抗凝固療法の継続が肝要である。何かしらの理由で抗凝固療法を中止した際には、可能な限り早期の再開が望ましい<sup>2)</sup>。しかし、術後の抗凝固療法再開時期については明確な基準はない。手術後24時間以内のヘパリンの使用は大出血リスクが2～4倍増加するため<sup>3)</sup>、出血リスクの高い手術では術後48-72時間以降の再開が望ましいという見解があるが、最終的には術者の判断に委ねられる<sup>4)</sup>。本例では術者と相談の上、術後58時間後にヘパリンを開始したが、開始約24時間後に創部皮下血腫を認めた。APTT過延長の際に皮下出血が拡大しており、術後早期に抗凝固療法を開始したことを鑑みてなお一層慎重にヘパリンの投与調整を行う必要があったと考える。また周術期のヘパリン

投与は、動脈塞栓症予防効果はなく、出血性合併症を増加することがあり<sup>5)</sup>。ヘパリンではなくワルファリンによる抗凝固療法も検討すべきであろう。

CPC開催にあたり、ご指導いただきましたCPC委員会の先生方、臨床研修センターの皆様に深謝いたします。

#### 著者の利益相反 (conflict of interest : COI) 開示 :

本論文の研究内容に関連して特に申告なし

#### 文 献

- 1) 関田 学, 代田 浩. 診療指針と活用の実例 心房細動の治療戦略. 日本内科学会雑誌 2007;96:1014-9.
- 2) Kirchhof P, Schroeder S. NOACs in Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2017;38:2382-5.
- 3) Dunn AS, Spyropoulos AC, Turpie AG. Bridging therapy

in patients on long-term oral anticoagulants who require surgery: the Prospective Peri-operative Enoxaparin Cohort Trial (PROSPECT). *J Thromb Haemost* 2007;5:2211-8.

- 4) Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis,

9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e326S-e50S.

- 5) Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823-33.

