

症例報告

Trousseau 症候群による多発性脳塞栓症を発症した 6 症例

6 cases of multiple cerebral infarction that are Trousseau syndrome

折本 亮介
Ryosuke Orimoto白井和歌子
Wakako Shirai徳光 直樹
Naoki Tokumitsu佐古 和廣
Kazuhiro Sako

Key Words : Trousseau syndrome, cerebral infarction, cancer, heparin, coagulopathy,

はじめに

担癌患者の約90%に、何らかの血液凝固異常が生じるとされている¹⁾。1865年にArmand Trousseauは、胃癌に遊走性静脈炎を併発する事がある事を報告し、Trousseau症候群の名が付けられた。現在Trousseau症候群は用語としての概念や定義は統一されておらず、論文によりまちまちであるが、悪性腫瘍により凝固亢進状態を生じ、全身性の動静脈血栓症を併発して脳虚血症状や深部静脈血栓症等を呈する病態であり、傍腫瘍症候群の一つと考えられている。

本稿ではTrousseau症候群の病態、治療について自験例を元に文献的考察を加えて報告する。

症 例

2003年1月から2013年5月まで約10年間に当科では5276例の脳虚血の症例を経験し、そのうちTrousseau症候群と考えられる多発性脳梗塞を6例経験した(全脳虚血症例のうち0.11%)。表1に症例の概要を示す。Trousseau症候群発症前に癌が診断されていたのは4例、Trousseau症候群を契機に精査で癌が診断された例が2例であった。原疾患は肝癌が3例、膵癌、胃癌、肺癌がそれぞれ1例ずつであった。全例が原疾患のために死亡している。

表1 2003年1月から2013年5月まで当科で治療したTrousseau症候群

症例	年齢	性別	原疾患	脳梗塞発症以前の癌の診断	梗塞部位	転帰
1	65	男	肝癌	無	両側前頭葉、島	51日後死亡
2	69	男	胃癌	有	両側小脳半球、左前頭葉、脳梁	34日後死亡
3	85	女	肝癌	無	両側小脳半球、脳幹、両側後頭葉	転院後死亡
4	44	男	肺癌	有	左小脳半球、両側大脳半球	転院後死亡
5	73	男	膵癌	有	右前頭葉、右後頭葉、右頭頂葉	25日後死亡
6	82	女	胆管癌	有	左前頭葉、両側後頭葉、両側分水嶺域、両側小脳半球	21日後死亡

以下に代表症例を提示する。

症例1: 65歳 男性

2012年12月30日、自宅で倒れているところを発見されて、当院に救急搬送された。

神経学的にはJCS I-3の意識障害、感覚性失語と右上下肢完全麻痺を認めた。心電図は洞調律であった。

血液生化学検査では、AST:180 IU/l、ALT:107 IU/l、LDH:765 IU/l、 γ -GTP:674 IU/l、ALP:1225 IU/l、総ビリルビン値:7.1 mg/dlと、トランスアミナーゼ、胆道系酵素、総ビリルビン値の上昇を認め、肝疾患の存在が疑われた。頭部MRIでは拡散強調画像で両側後頭葉皮質、左島、左前頭葉に多発する高信号域を認め、多発性に脳虚血が出現していた(図1)。MRAでは頭頸部に主幹動脈病変は認めなかった。

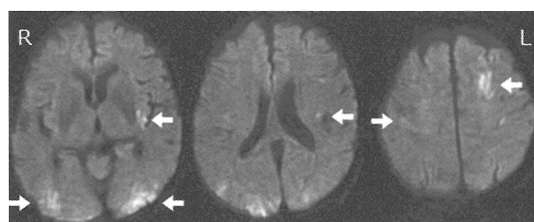


図1 症例1の初診時のMRI
拡散強調画像で両側後頭葉、左島皮質、
右前頭葉に高信号域を認める。

塞栓症として、ヘパリン持続静注を開始した。生化学検査の結果から肝疾患を疑い、第8病日に腹部造影CTを撮像すると肝癌の所見を認めた(図2)。1つの血管支配領域では説明できず、皮質領域、穿通枝領域に同時に多発する脳虚血を認め、肝癌も発見されたため、Trousseau症候群と考えた。第10病日に消化器内科に転科したが、進行癌であり原疾患の積極的治療は困難で、第51病日に死亡した。

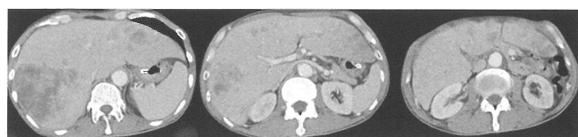


図2 症例1の腹部造影CT
肝内に多発性の低吸収域が認められ、
肝癌が示唆された。

症例2: 69歳 男性

多発肝転移を伴う進行胃癌に対し、外科に通院して化学療法を施行していた。2012年4月2日に歩行時のふらつきが出現し、頭部MRIを撮像すると多発性脳梗塞を認めたため当科に紹介された。

神経学的所見として、右下肢にMMT3の麻痺を認めた。血液生化学検査では、その他の生化学検査でも明らかな異常所見は認めなかった。

頭部MRIでは拡散強調画像で左前大脳動脈末梢領域、両側大脳半球、両側小脳に散在性に高信号域を認め、多発する脳虚血が存在した(図3)。MRAでは明らかな頭頸部主幹動脈病変は認めなかった。先行する進行胃癌があり、一つの血管支配領域では説明できない多発性脳塞栓症を来しており、Trousseau症候群と考えた。

ヘパリン持続静注とエダラボン静注で治療を開始した。ヘパリンを中止すると脳梗塞が再発するため、ヘパリン投与を継続した。骨シンチグラフィでは右肩甲骨、脊椎に多発骨転移の所見を認めた。疼痛コントロールのため外科へ転科したが、脳梗塞発症後第35病日に原疾患のために死亡した。

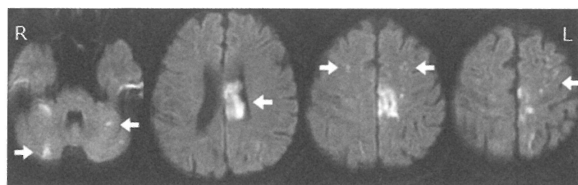


図3 症例2の初診時MRI
拡散強調画像で左前大脳動脈領域、両側大脳半球、
両側小脳半球に多発性の高信号域を認める。

考 察

Trousseau症候群では、悪性腫瘍の存在下に凝固能亢進による多発性脳梗塞を来す。特に脳組織においてはトロンボプラスチンが豊富である一方、それに拮抗するトロンボモジュリンが少ないこと等の要因があり、脳虚血を来しやすい²⁾。

心エコー、Holter心電図等の検査を行い、通常の機序の脳梗塞を除外した上でTrousseau症候群と診断される。補助診断として凝固異常を反映してD-dimerの上昇が挙げられる。その値は2.0~16.0 μ g/mlとの報告がある³⁾。自験例においても、D-dimerを診断時に測定した症例4は29.4ng/ml、症例6は6.7ng/mlと上昇していた。しかし担癌患者では深部静脈血栓等の他の合併症でもD-dimerが上昇する事があり、特異性が高いとは言えない。

症例2、4、5、6のように悪性腫瘍が診断されている場合は脳梗塞との関連を想起しやすいが、症例1、3のように脳梗塞を発症した時点でまだ悪性腫瘍が診断されていない場合もある。後者ではTrousseau症候群が悪性腫瘍発見の契機と成り得る。原疾患としては消化器癌、婦人科癌が多いという報告がある²⁾。自験例では婦人科癌はなく、消化器癌が83% (5/6) を占めた。

Trousseau症候群の根本的治療は原疾患の治療であるが、原疾患が進行癌で、治療が困難である事も多い。脳梗塞の再発を予防するために、ヘパリンを用いる²⁾⁴⁾⁵⁾。症例2および症例6では、ヘパリンを他の経口抗凝固薬に変更すると早期に脳虚血が再発した。ヘパリンは第Xa因子およびトロンビンを阻害して過凝固状態を是正する他、悪性腫瘍から過剰に分泌されるムチン、cystein proteinase、悪性腫瘍の存在下で過剰に分泌される組織因子等の生理活性物質を阻害してTrousseau症候群の多様なメカニズムに作用すると報告されている⁴⁾⁶⁾。

Trousseau症候群の場合はワルファリン、ダビガトラン等の抗凝固薬では脳虚血再発抑止力是不十分で、ヘパリン投与を継続する必要がある。原発癌からの出血や悪性腫瘍の術後等でヘパリンを使用しにくい場合は、低分子ヘパリンの使用を考慮する²⁾。在宅療養を行う場合には、ヘパリンの間欠的皮下注射等を考慮する⁷⁾。Trousseau症候群による脳梗塞では約15%に固定した障害が残ると報告されており³⁾、生命予後は厳しいが、患者のQOLを損なわないためにも、脳梗塞の再発を予防するべきと考える。

おわりに

2003年1月から2013年5月までの間に6例のTrousseau症候群の症例を経験した。Trousseau症候群発症前に悪性腫瘍が診断されている場合と、Trousseau症候群発症を契機に悪性腫瘍が発見される場合があるが、いずれの場合も血管支配に一致せず、心原性脳塞栓症・アテローム血栓性脳梗塞・血行力学性脳梗塞のいずれにも該当せず、皮質枝梗塞・穿通枝梗塞・分水嶺梗塞等が混在する場合には、悪性腫瘍との関連を考える必要がある。Trousseau症候群が悪性腫瘍発見の契機となる事もあり、その診断を逸しないように注意が必要である。脳梗塞の再発予防にはヘパリンの継続が必要である。

なお、本稿の要旨は日本脳神経外科学会北海道支部会で発表した。

文 献

- 1) 鞍嶋美佳、斎藤潤、植田圭吾、ほか：当院における悪性腫瘍に合併した虚血性脳血管障害の検討. 島根県中病医誌 31: 39-42, 2006
- 2) 高橋英明：担がん患者の脳梗塞. 新潟県医師会報 713: 2-5, 2009
- 3) Cestari DM,Weine DM,Panageas KS,et al:Stroke in patients with cancer:incidence and etiology. Neurology 62: 2025-2030, 2004
- 4) Ajit Varki : Trousseau's syndrome:multiple definitions and multiple mechanisms. Blood 110: 1723-1727, 2013
- 5) Barry Ladizinski, Daniel G Federman: Trousseau syndrome. Canadian medical association journal 26, 1, 2012
- 6) Maria Benedetta Donati: Trombosis and cancer Trousseau syndrome revisited best practice and research. Clinical haematology 22: 3-8, 2009
- 7) 間狩洋一、長瀬博次、飯島正平、ほか：Trousseau症候群、肺塞栓症を発症した進行胃癌の1例. 日本化学療法学会雑誌 39: 2363-2365, 2012