

【症例報告】

卵巢癌を合併した“癌性”脳梗塞：Trousseau 症候群の 1 例

加藤直樹¹ 田中俊英¹ 山本洋平¹
土橋久士¹ 荒井隆雄¹ 長谷川 讓¹
宮田秀一² 高野浩邦³ 阿部俊昭⁴

¹東京慈恵会医科大学附属柏病院脳神経外科

²東京慈恵会医科大学附属柏病院循環器内科

³東京慈恵会医科大学附属柏病院産婦人科

⁴東京慈恵会医科大学脳神経外科学講座

(受付 平成 21 年 4 月 4 日)

“CANCEROUS” CEREBRAL INFARCTION ASSOCIATED WITH OVARIAN CANCER : A CASE OF TROUSSEAU SYNDROME

Naoki KATO¹, Toshihide TANAKA¹, Yohei YAMAMOTO¹,
Hisashi DOBASHI¹, Takao ARAI¹, Yuzuru HASEGAWA¹,
Shuichi MIYATA², Hirokuni TAKANO³, and Toshiaki ABE⁴

¹*Department of Neurosurgery, The Jikei University School of Medicine, Kashiwa Hospital*

²*Department of Cardiology, The Jikei University School of Medicine, Kashiwa Hospital*

³*Department of Obstetrics and Gynecology, The Jikei University School of Medicine, Kashiwa Hospital*

⁴*Department of Neurosurgery, The Jikei University School of Medicine*

Trousseau syndrome is a malignant neoplastic disease associated with thromboembolic disorders, including disseminated intravascular coagulation. Abnormalities of blood coagulation have been reported in patients with cancer, especially mucinous adenocarcinomas of the lung and pancreas and ovarian cancer. We report on a 40-year-old woman with cerebral infarction and ascites caused by a large ovarian tumor. She complained of left-sided manual clumsiness and sensory disturbance. Levels of D-dimer in serum were markedly elevated. Computed tomography demonstrated cerebral infarction in the right parietal lobe. Transsternal echocardiography revealed no abnormalities, but the transesophageal approach showed vegetations of the mitral valve with regurgitation. Trousseau syndrome with cerebral infarction and ovarian cancer was diagnosed. Shortly thereafter she was treated with low-molecular-weight heparin for cerebral infarction followed by chemotherapy and surgery for the ovarian cancer. The clinical course was uneventful, and no neurological deficits appeared. Transesophageal echocardiography is more sensitive for cardiogenic emboli and vegetations on the mitral valve than is the transsternal approach. When Trousseau syndrome is suspected in patients with both cancer and cerebral infarction, early diagnosis, including detection of vegetations with transesophageal echocardiography, and treatment with low-molecular-weight heparin are necessary.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2009 ; 124 : 153-8)

Key words: cerebral infarction, Trousseau syndrome, ovarian cancer, D-dimer, transesophageal echocardiography

I. はじめに

1865年に Armand Trousseau が初めて悪性腫瘍に合併した血栓症症例を報告し¹⁾、その原因として慢性的な播種性血管内凝固症候群(DIC)をあげており、その後動脈・静脈血栓症や肺塞栓症あるいは非細菌性血栓性心内膜炎を併発することが知られている²⁾⁻⁵⁾。

今回我々は、卵巣癌の治療開始直前に脳梗塞を発症し、その後全身検査で僧帽弁に疣贅が附着し、僧帽弁閉鎖不全、血栓性心内膜炎を合併していた症例を経験した。産婦人科、循環器科の協力のもと脳梗塞の治療をすみやかに開始し、卵巣癌に対する治療とともに良好な経過をもたらした。日頃中枢神経疾患を経験することの少ない癌治療専門医にとっても啓蒙となる症例であり、文献的考察

を含めて報告する。

II. 症 例

症例：40歳女性

主訴：左上肢の巧緻運動障害と痺れ

既往歴：特記事項なし

現病歴：

200X年4月より腹部膨満感を自覚していたが、急速に進行してきたため5月下旬某日(第1病日)に東京慈恵会医科大学附属柏病院(以下、当院)婦人科外来を受診した。卵巣癌による腹水貯留を指摘され手術予定となっていたが、5月X日(第8病日)に再診のため外来で待機していたところ、突然左手の巧緻運動障害と痺れを自覚したため当院脳神経外科へ依頼となった。

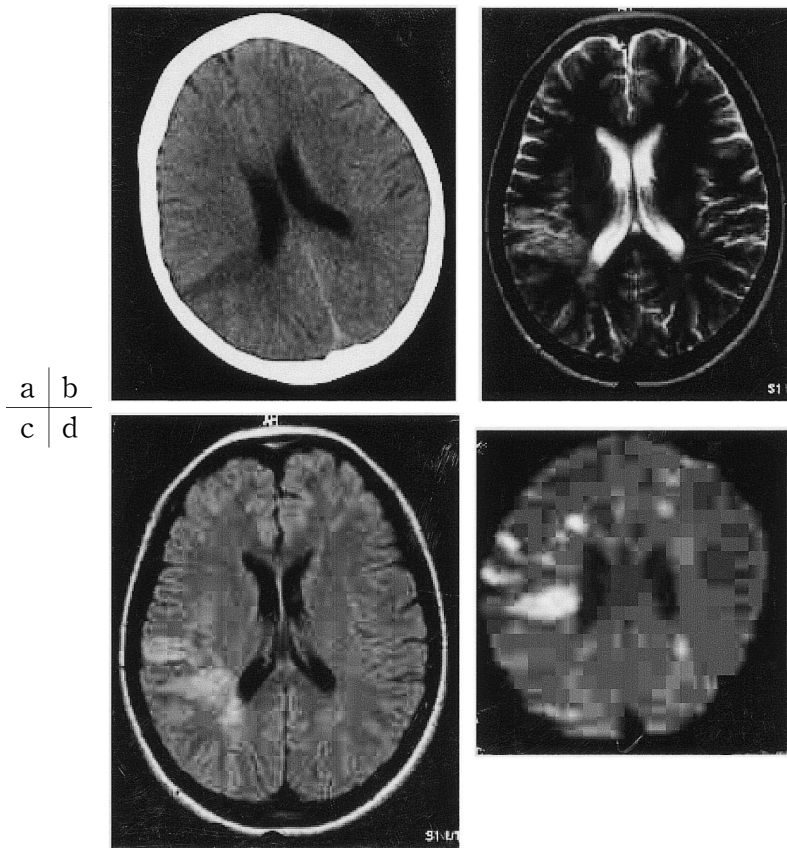


Fig.1. a) CT scan demonstrated wedge-shaped low density area in the right parietal lobe. Magnetic resonance imaging (MRI) showed high intensity signal lesions in the right parietal lobe where detected in the CT scan: b) T2 weighted image, c) fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) d) diffusion weighted image (DWI).

神経学的所見:

意識清明で左片麻痺（徒手筋力テストで上肢: 3/5, 下肢: 4/5）と左同名半盲, および左上下肢の知覚低下を認めた.

検査所見:

白血球: $9,800/\text{mm}^3$, 赤血球: $417 \times 10^6/\text{mm}^3$, ヘモグロビン: 11.6 g/dl , ヘマトクリット 34.9%, 血小板 $22 \times 10^4/\text{mm}^3$ であった. 血液凝固機能検査

では, トロンボテスト 83%, 活性化トロンボプラスチン時間 44.7 秒, フィブリノーゲン 191 mg/dl , フィブリノーゲン分解産物 (FDP) $59 \mu\text{g/ml}$, D-dimer $28.8 \mu\text{g/ml}$ であり, FDP と D-dimer が高値を呈していた. 肝・腎機能異常所見を認めなかった.

神経放射線学的所見:

頭部 CT で右頭頂葉に楔形の低吸収域を認め

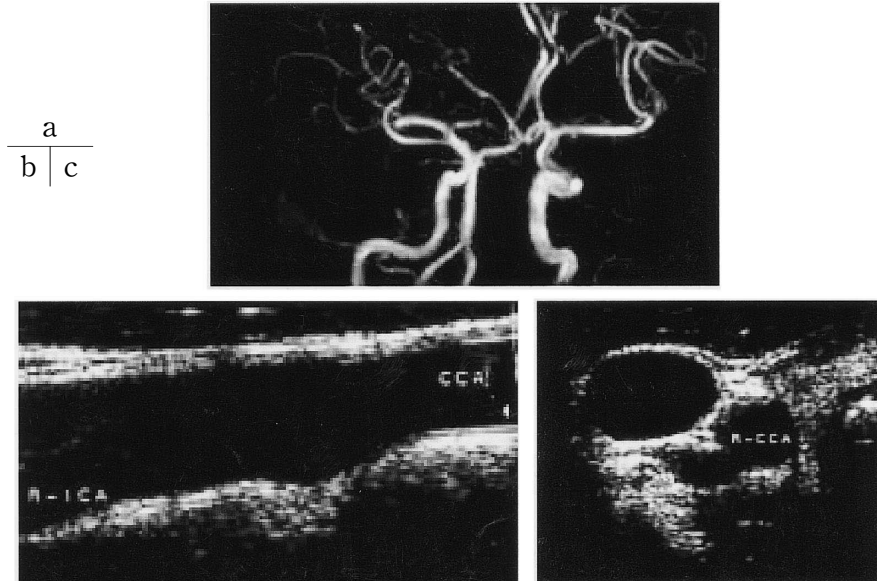


Fig. 2. a) Magnetic resonance angiography (MRA) revealed atherosclerotic change in the right middle cerebral artery (MCA). Note the fainter image of the right MCA compared to contralateral side. Cervical echogram showed no plaque or stenosis in the bifurcation of common carotid artery: b) sagittal, and c) axial view.

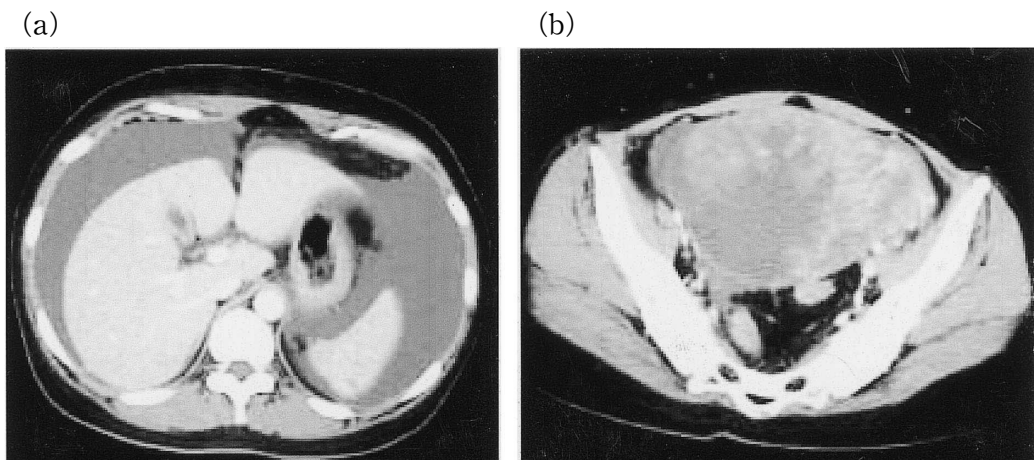


Fig. 3. Abdominal CT scan demonstrated a large amount of ascites (a) and huge abnormal mass in the pelvis (b).

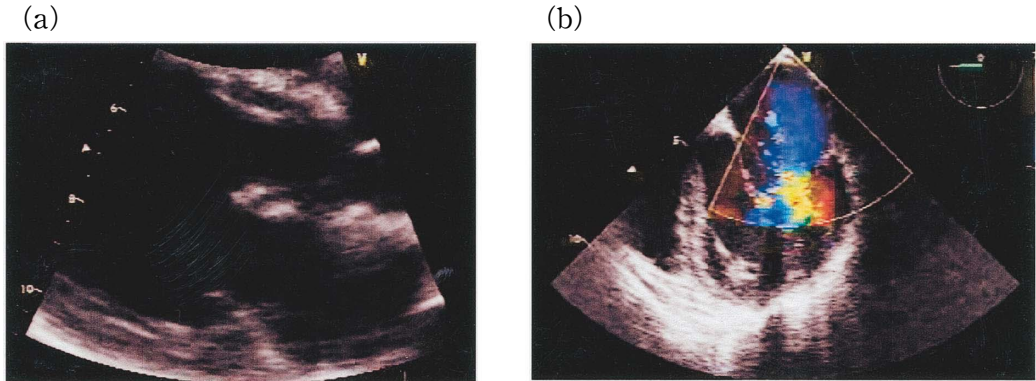


Fig. 4. Echo cardiogram revealed vegetation in the mirral valve (arrow; (a)), and mitral valve regurgitation (b).

た。頭部 MRI (magnetic resonance imaging) では、T2 強調像, fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) でも CT と同様、右頭頂葉に高信号域が認められた。Diffusion weighted image (DWI) では、さらに多発性に右前頭葉・頭頂葉に加え、左前頭葉にも多発性に高信号域を認めた (Fig. 1 (a)-(d))。頭部 MRA (magnetic resonance angiography) では、左側に比べ右中大脳動脈の描出が不良であったが、明らかな大血管の閉塞所見は認められなかった (Fig. 2 (a))。また頸部エコーではプラークや明らかな狭窄所見は認められなかった (Fig. 2 (b) (c))。腹部 CT では腹水貯留 (細胞診で class V と診断) を伴う径 8 cm × 10 cm 大の卵巣腫瘍を認めた (Fig. 3 (a) (b))。

超音波画像所見:

心電図上、不整脈などの異常所見は認められず、経胸壁エコーでも有意な所見を認めなかったが、経食道エコーでは、疣贅と重度の僧帽弁閉鎖不全を認めた (Fig. 4 (a) (b))。

入院後経過:

入院後、ヘパリン投与を開始したところ、左片麻痺、知覚低下、半盲は改善し、新たな神経学的脱落徴候を呈することなく経過した。その後、婦人科へ転科し卵巣癌に対する化学療法を開始したところ腹水は著明に減少し、同年 10 月卵巣癌に対する手術療法を行った。現在は、脳梗塞の再発や心不全、不整脈は認められず、婦人科で卵巣癌に対して化学療法を継続中である。

III. 考 察

Trousseau が 1865 年に初めて胃癌に合併する多発性静脈血栓症により、脳梗塞、肺塞栓症を呈する病態を報告し、以来担癌患者は凝固線溶異常を来することが知られている¹⁾。本症候群をきたす悪性腫瘍として肺癌、膵臓癌、卵巣癌などが知られているが²⁾⁴⁾⁶⁾⁻⁸⁾、組織学的には腺癌、とくにムチン産性腺癌が多く⁴⁾⁷⁾、脳梗塞を併発する原因としては以下のように考えられている。

ムチンを含む細胞表層の糖質の変化が細胞の癌化の一般的な特徴であり、細胞の接着性の変化と血液凝固異常に関与している⁷⁾⁹⁾。ムチンは血小板や白血球との相互作用により血小板凝集を促進することが知られている⁹⁾。またムチンが凝固因子 (第 X 因子) を活性化することも報告されている¹⁰⁾。

それに加え担癌患者では Fig. 5 に示すごとく Cancer Procoagulant (CP), Coagulant Cancer Antigen-1 (CCA-1), Tissue Factor (TF) などの凝固系カスケードが活性化しその結果血中 D-dimer の高値を呈し、凝固亢進状態が起りやすいと考えられている¹¹⁾。本症例でも D-dimer が高値であったことから類似の機序により僧帽弁表面に疣贅が生じた可能性が推定される。そのため心原性塞栓症を予防するために急性期に弁形成術を推奨されている⁷⁾。弁形成術により摘出した疣贅の病理所見には腫瘍細胞は存在せず、フィブリンと炎症細胞の浸潤が認められたという報告がある⁷⁾。いずれにしる本症例のごとく悪性腫瘍、とく

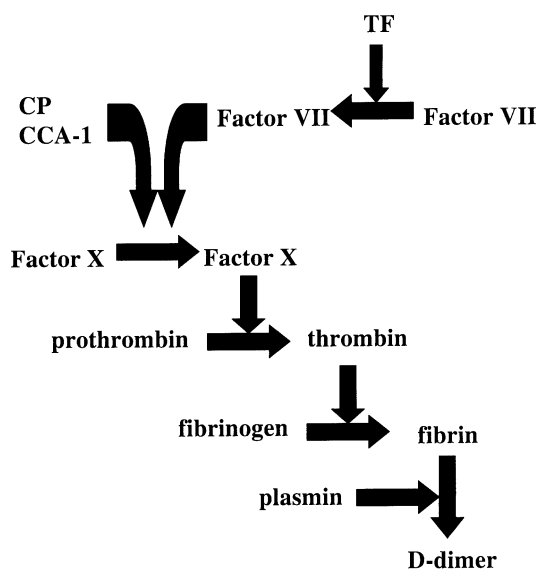


Fig. 5. Cascade of coagulation system in patients with cancer. Finally elevated D-dimer might cause hypercoagulopathy in cancer resulting in cerebral embolization.

CCA-1; Coagulant Cancer Antigen-1, CP; Cancer Procoagulant, TF; Tissue Factor

にムチン産生腺癌に非細菌性心内膜炎を合併し疣贅による塞栓症により脳梗塞を併発することがあり、こうした病態を早期に把握し予防することは大切である。

塞栓源の診断には、経食道エコーが極めて有用であり、本症例のごとく経胸壁エコーで明らかな異常所見が認められない場合でも経食道エコーにより疣贅や弁膜症を同定できる場合がある。

本症例では当初卵巣癌の診断のもと手術を予定していたところ脳梗塞が発症し、当科で入院加療となった。術前に外来検査で血中 D-dimer 高値が指摘され循環器科へも依頼されていたが、疣贅の存在が確認されたのは脳梗塞発症後であった。従って高血圧、糖尿病、高脂血症といった脳梗塞や虚血性心疾患のリスクファクターを有しない場合でも、担癌患者の場合、血中 D-dimer の著しい上昇は、Trousseau 症候群合併の脳梗塞発症の予測因子となる可能性があり、早期診断と予防的治療が重要である。

基本的には前述のごとく脳梗塞の原因は塞栓症であるため治療としては抗凝固剤を使用すべきであり、原疾患の治療に加えてヘパリン投与が第

1 選択となる^{12)–14)}。急性期にヘパリンを使用した後、慢性期での維持療法はワーファリンを使用するが、PT-INR を 2.0–4.5 の間に維持することが推奨されている²⁾。コントロールが困難である場合もみられる⁶⁾¹²⁾¹³⁾。一般に Trousseau 症候群の機能予後、生命予後は不良で、脳梗塞再発防止に成功した報告は稀である⁵⁾⁶⁾。その一方で原疾患である癌治療が有効な場合、疣贅が消失することも報告されている⁷⁾。本症例では卵巣癌に対して化学療法と手術を行い、経過良好である。また早期のヘパリン治療により症状は改善し、その後脳梗塞の再発はなく疣贅や弁膜症の所見も消失している。

以上より担癌患者で血中 D-dimer が異常高値を呈した場合、本病態を念頭に入れ、脳梗塞発症予防のため早期ヘパリン投与を考慮すべきであり、また塞栓源の検出には経胸壁エコーではなく、経食道エコーが有用であると考えられた。癌治療を専門とする各科への警鐘として本疾患の存在を繰り返し強調したい。

IV. 結 語

卵巣癌に合併した非細菌性血栓性心内膜炎による脳梗塞の 1 例を経験した。

塞栓源の検出に経食道エコーが有用であった。

担癌患者で血中 D-dimer が異常高値を示した場合、本病態を念頭に入れ、脳梗塞発症予防のために早期にヘパリン投与を考慮する必要がある。

本論旨は第 39 回医会柏支部例会 (2008 年 12 月) に発表した。

文 献

- 1) Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Clinique medicule de l'Hotel-Dieu de Paris. London: New Sydenham Society, 1865; 3: 94.
- 2) Evans TRJ, Mansi JL, Bevan DH. Trousseau's syndrome in association with ovarian carcinoma. Cancer 1996; 77: 2544–9.
- 3) Glass JP. The diagnosis and treatment of stroke in a patient with cancer: nonbacterial thrombotic endocarditis (NBTE): a case

- report and review. *Clin Neurol Neurosurg* 1993; 95: 315-8.
- 4) Sutherland DE, Weitz IC, Liebman HA. Thromboembolic complications of cancer: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Am J Hematol* 2003; 72: 43-52.
 - 5) Rosen P, Armstrong D. Nonbacterial thrombotic endocarditis in patients with malignant neoplastic diseases. *Am J Med* 1973; 54: 23-9.
 - 6) 川上徳昭, 松尾成吾, 森山 貴. 脳梗塞を繰り返した Trousseau 症候群の 1 例. *脳神経外科速報* 2007; 17: 741-6.
 - 7) 梅原藤雄, 野元三治, 築詰伸太郎. 脳梗塞を契機に診断に至った, 卵巣癌に伴う非細菌性血栓性心内膜炎の 1 例. *脳卒中* 2006; 28: 306-12.
 - 8) Womack WS, Castellano CJ. Migratory thrombophlebitis associated with ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1952; 63: 467-9.
 - 9) Warenbrock M, Borsig L, Le D. Selectin-mucin interaction as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinoma. *J Clin Invest* 2003; 112: 853-62.
 - 10) 岡本好司. 疾患別にみた DIC の診断と治療 3: 固形腫瘍. *治療学* 2007; 41: 37-40.
 - 11) 犬房春彦. 悪性腫瘍と血栓: そのメカニズム—プロコアグラント. *血栓と循環* 1996; 4: 278-82.
 - 12) Walsh-McMonagle D, Green D. Low-molecular-weight heparin in the management of Trousseau's syndrome. *Cancer* 1997; 80: 649-55.
 - 13) The Columbus investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 657-62.
 - 14) Zuger M, Demarmels BF, Wuillemin WA. Subcutaneous low-molecular-weight heparin for treatment of Trousseau's syndrome. *Ann Hematol* 1997; 75: 165-7.