

●症 例

Trousseau 症候群を伴った肺癌の 1 例

上浪 健^{a,c} 森 雅秀^a 木村 紀久^b
各務 慎一^a 米田 勉^a 横田総一郎^a

要旨：症例は 64 歳の喫煙男性。左第 2～5 指の脱力感が急に出現した。頭部単純磁気共鳴画像の T2 強調像で大脳白質と両側基底核に多発点状～斑状の高信号域を認め、多発脳梗塞と診断された。一方、胸部 X 線で右下肺野に腫瘍陰影を認め、気管支擦過細胞診で腺癌と診断した。明らかな動脈硬化病変や血栓形成は認めず、凝固機能亢進が認められることから、悪性腫瘍に伴う Trousseau 症候群と診断した。本症候群に対してヘパリン持続静注による抗凝固療法を開始し、その後ヘパリンカルシウム 1 万単位×2 回/日の皮下注射に変更して管理した。肺癌に対して行った複数回の全身化学療法は無効で病状は増悪したが、新たな神経症状の出現は認めなかった。悪性腫瘍に伴う血液凝固能の亢進により脳梗塞を引き起こす病態は Trousseau 症候群として知られ、肺癌での報告例は少ない。本例ではヘパリン皮下注射でコントロール可能であった。

キーワード：肺癌，腺癌，Trousseau 症候群，脳梗塞

Lung cancer, Adenocarcinoma, Trousseau syndrome, Cerebral infarction

緒 言

悪性腫瘍には、時に血液凝固亢進が合併し、血栓塞栓症の原因となることが知られており¹⁾、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として認められる^{2)~5)}。その一つである Trousseau 症候群は悪性腫瘍に伴う血液凝固亢進により脳卒中症状を生じる病態である⁶⁾。原因となる悪性腫瘍は固形癌がほとんどで、そのなかでも婦人科腫瘍が多く、ほかに肺癌、消化器癌、腎臓癌、前立腺癌などが知られている⁷⁾⁸⁾。

今回我々は、多発脳梗塞を発症し、その後の全身精査で肺癌に併発した Trousseau 症候群と診断し、ヘパリン (heparin) 皮下注射にて長期管理することができた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：64 歳，男性。

主訴：左第 2 指から 5 指の脱力感。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：20 本/日，約 30 年間。

現病歴：2010 年 7 月上旬に左第 2～5 指の脱力感が急に出現した。近医にて実施された頭部単純磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging : MRI) で、T2 強調像にて大脳白質および両側基底核に多発点状～斑状の高信号域、右後頭葉にも斑状の高信号域を認めたため、多発脳梗塞が疑われた。さらに、胸部 X 線で右下肺野に腫瘍陰影を認め、陽電子放出断層撮影 (positron emission tomography : PET)-コンピューター断層撮影 (computed tomography : CT) 検査では¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) の高度集積を伴う右肺下葉の約 7 cm 大の腫瘍影を確認した。そのため、肺癌および脳転移疑いにて刀根山病院へ紹介され、7 月下旬に入院となった。咳嗽、痰、発熱などの呼吸器症状はなかった。

入院時現症：身長 163 cm，体重 52 kg，体温 36.3℃，血圧 136/78 mmHg，脈拍 60/min・整，経皮的動脈血酸素飽和度 97%，意識清明，表在リンパ節触知せず。聴診上呼吸音清，心雑音なし。腹部異常なし。

入院時検査所見：末梢血，生化学には特に大きな異常は認めず。腫瘍マーカーは癌胎児性抗原 30.0 ng/ml (正常：<7.0)，サイトケラチン 19 フラグメント 33.0 ng/ml (正常：<2.6)，CA19-9 5,139.0 U/ml (正常：<37.0) と上昇していた。凝固系マーカーは、プロトロンビン時間 (prothrombin time : PT) 80%，PT-国際標準化比 (international normalized ratio : INR) 1.17，活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thrombo-

連絡先：森 雅秀

〒560-8552 大阪府豊中市刀根山 5-1-1

^a 国立病院機構刀根山病院呼吸器腫瘍内科

^b 同 神経内科

^c 現 西宮市立中央病院内科

(E-mail: mmori@toneyama.go.jp)

(Received 20 Oct 2011/Accepted 23 Jan 2012)

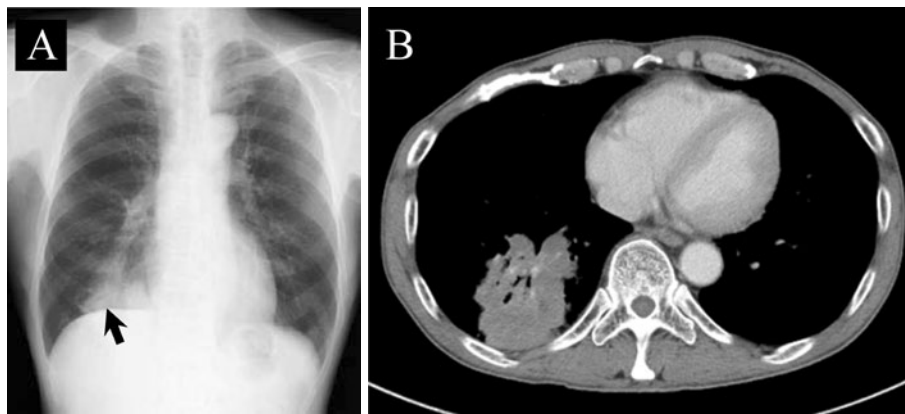


Fig. 1 Chest roentgenogram and CT scan on admission. Chest roentgenogram (A) and chest CT scan (B) showed a mass shadow (arrow: 75×68 mm) in the right lower lung field (S⁹⁻¹⁰).

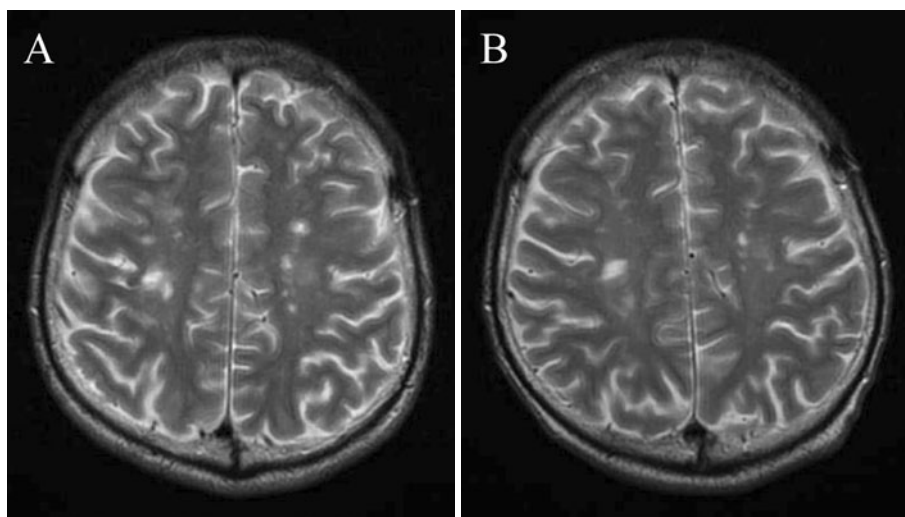


Fig. 2 Brain MRI on admission and after treatment. (A) Brain MRI on admission demonstrated multiple spotted and patchy shadows with a high-signal intensity on the cerebral white matter and bilateral basal ganglion, indicating the diagnosis of cerebral infarction. (B) Three months after an initiation of heparin, the brain lesions had not worsened.

plastin time : APTT) 24.9 秒, フィブリン/フィブリノーゲン分解産物 (fibrin/fibrinogen degradation products : FDP) 68 $\mu\text{g}/\text{ml}$, D-dimer 16.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$, フィブリンノーゲン 236 mg/dl , トロンビン・アンチトロンビン III 複合体 (thrombin-antithrombin III complex : TAT) 9.23 $\mu\text{g}/\text{L}$, プロテイン C 101.9%, プロテイン S 101.0%, 抗カルジオリピン抗体 < 8 IU/ml, ループスアンチコアグulant 1.16, FDP, D-dimer, TAT の上昇を認めた.

胸部 X 線像 : 右下肺野に腫瘤影 (Fig. 1A).

胸部 CT 像 : 右肺下葉 S⁹⁻¹⁰ に 75×68 mm 大の腫瘤影, 右肺門 (#10R)・気管分岐下 (#7)・右下部気管傍リンパ節 (#4R)・血管前 (#3a) 各リンパ節の腫大 (Fig. 1B).

頭部 MRI 像 : T2 強調像, fluid attenuated inversion recovery 像では大脳白質および両側基底核に多発点状

～斑状の高信号域. 右後頭葉にも斑状の高信号域を認めた (Fig. 2).

臨床経過 : 右肺下葉の腫瘤に対する気管支内視鏡下擦過細胞診にて, 腺癌と診断した. 上皮成長因子受容体の遺伝子変異は認めなかった. 前医の PET 検査では右肺の腫瘤と肺門・縦隔リンパ節以外に明らかな転移巣は認めず, また脳内に多発する高信号域に関しては, 転移ではなく多発脳梗塞と診断された. 以上より肺腺癌 T3N2M0, 臨床病期 IIIA と診断した.

多発脳梗塞の原因検索のため, 心電図, 経胸壁および経食道心臓超音波検査, 頸動脈および下肢静脈超音波検査を実施したが血栓や壁不整などの明らかな異常所見は指摘されなかった. 入院時の血液検査において FDP, D-dimer, TAT の上昇を認めたため, 肺癌に併発した

凝固異常による Trousseau 症候群の併発と診断された。

本症候群の治療として抗凝固療法を開始し、ヘパリンの持続静脈内投与により APTT を基準値の 1.5~2.0 倍程度になるように投与量の調節を行った。神経症状の増悪はなく、投与量が 2 万単位/日程度で安定したため、ヘパリン使用開始より約 3 週間後にヘパリン 1 万単位 1 日 2 回の皮下注射に変更して管理した。D-dimer は、抗凝固療法の開始 1 週間後には 1.72 $\mu\text{g/ml}$ 、さらに 3 週間後には 0.94 まで速やかに低下した。

肺腺癌に対する治療としては、右下葉の原発巣が大きく、また広範囲に縦隔リンパ節が腫大していることから手術を回避し、放射線治療も照射範囲が広すぎると判断したため、化学療法単独を選択した。初回治療としてシスプラチン (cisplatin) + ドセタキセル (docetaxel) による 2 剤併用投与を 2 コース行ったが、原発巣は増大し無効であった。二次治療としてカルボプラチン (carboplatin) + ペメトレキセド (pemetrexed) の 2 剤併用投与を 2 コース、三次治療としてゲムシタピン (gemcitabine) + ビノレルビン (vinorelbine) の 2 剤併用投与を 1 コース、四次治療としてテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム (tegafur・gimeracil・oteracil potassium) を 3 週間投与したが、いずれの化学療法も効果はなく病状は進行した。

この間もヘパリンの投与は継続しており、原疾患の悪化にもかかわらず Trousseau 症候群のコントロールは良好で、脳梗塞の再発・悪化などの新たな血栓塞栓症は認めなかった。

診断から 10 ヶ月後、患者は原疾患の増悪による呼吸不全のため死亡、病理解剖が施行された。主要な大血管の内壁や心腔内には明らかな血栓形成を認めなかった。

考 察

Trousseau が 1865 年に、多発性静脈血栓により脳梗塞や肺塞栓を呈する病態を報告して以来⁹⁾、担癌患者は凝固線溶系異常をきたす症例があることが知られている。Trousseau 症候群は、腫瘍随伴症候群の一つであり、悪性腫瘍に伴う血液凝固亢進により脳卒中症状を生じる病態である¹⁰⁾。そのなかでも多発脳梗塞を合併した報告が散見される。

悪性腫瘍の脳血管障害の合併に関する報告では、中枢神経原発を除く悪性腫瘍の剖検例 3,426 例のうち 256 例に脳梗塞を認め、その原因は血管内凝固 15.2%、非細菌性血栓性心内膜炎 16.4%、アテローム血栓症 28.5%であった¹¹⁾。

原因となる悪性腫瘍は固形癌がほとんどであり、婦人科腫瘍が多いとされるが頻度は報告によりさまざまである。組織学的には腺癌、特にムチン産生性腺癌が多い¹⁾。

肺癌での報告は少なく、学会報告が散見される程度である。一般的に担癌患者の脳梗塞の合併例では、生存期間 4, 5 カ月と予後不良であり¹²⁾、Trousseau 症候群の予後はさらに不良であると考えられている。

担癌患者における凝固活性化機序は、まだ十分には明らかにされていない。腫瘍細胞が凝固カスケードを活性化する組織因子、腫瘍プロコアグラント、第 V 因子受容体などの細胞性プロコアグラントや線溶蛋白、線溶インヒビターおよびそれらの受容体を発現し、炎症性サイトカインや腫瘍抗原とその免疫複合体を介して、血小板、単球、内皮細胞との細胞間相互作用を惹起して凝固活性化をさらに促進し、血栓傾向をもたらすのではないかと考えられている¹⁰⁾。また、癌由来のムチンは白血球、血小板に発現しているセレクチンに反応して微小血栓を形成し、血栓傾向に関与することが報告されている¹³⁾。

Trousseau 症候群は原因不明の脳梗塞にて発見されることが少なくなく、検査にて血液凝固マーカーの上昇をきたしていることが多い。しかし、脳梗塞の結果として凝固系の異常を認めることもあり、診断には心臓超音波検査、特に経食道心臓超音波検査を用いることで心原性脳梗塞や心内膜炎、卵円孔開存症に伴う奇異性脳梗塞などを鑑別することが重要である。本症例では心電図、心臓超音波検査にて異常所見は認めず、各種自己抗体が陰性、さらに抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラント陰性、プロテイン C、プロテイン S などの凝固因子の異常も認めていないことなどから、膠原病や凝固異常をきたす疾患の合併は否定的であり、多発脳梗塞の原因として Trousseau 症候群が考えられた。

Trousseau 症候群の治療は原因疾患に対する治療および抗凝固療法を行うことであり、抗凝固療法の第一選択はヘパリンである¹⁴⁾。経口薬であるワルファリン (warfarin) での管理は併用する化学療法などの影響で PT-INR のコントロールが困難となる例があり¹⁵⁾、可能な限りはヘパリンを用いて良好なコントロールを維持していくべきとされている。ヘパリンを長期に使用した際に出血傾向が危惧されるため、特に低分子ヘパリンやヘパリノイド (heparinoid) の使用が有用とされているが、ヘパリンの持続静注を行うためには原則として入院で管理する必要がある。脳梗塞による神経脱落症状が軽微で日常生活動作が比較的良好であった本症例では、長期にわたる持続静注により合併症の発症の危険、あるいは身体的精神的な負担も少なくない。そのため投与方法を再検討し、本人の同意を得たうえで、ヘパリンカルシウム (商品名: カプロシン[®]) の皮下注射 1 日 2 回にてコントロールを試みたところ、長期間の管理が可能となり、化学療法を実施した際にも問題なく経過した。ヘパリン起因性血小板減少症や肝障害などの合併症は認めなかった。

本症例では、9ヶ月以上の経過で新たな脳梗塞を認めなかった。

本例のようにヘパリンの皮下注射によって長期間管理できた Trousseau 症候群を伴った肺癌症例の報告は検索しえなかった。近年の肺癌患者の増加に伴い、Trousseau 症候群を合併する症例も増加することが予想される。治療面も含めた症例の蓄積が必要と考えられた。

本症例の要旨は第 77 回日本呼吸器学会近畿地方会で報告した。

謝辞：本症例の病理学的検討をいただいた刀根山病院病理部 上田佳世先生に深謝いたします。

引用文献

- 1) 丸田恭子, 園田至人, 内田裕一, 他. Trousseau 症候群を伴ったムチン産生性腺癌の 1 例. 神経内科 2007; 67: 547-51.
- 2) Evans TR, 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) 内山真一郎, 清水優子. 悪性腫瘍患者にみられる脳梗塞 (Trousseau 症候群). 神経内科 2003; 58: 463-7.
- 7) Chaturvedi S, Ansell J, Recht L. Should cerebral ischemic events in cancer patients be considered a manifestation of hypercoagulability? Stroke 1994; 25: 1215-8.
- 8) 赫 洋美, 内山真一郎, 岩田 誠. がん治療と脳血管障害. Brain Nerve 2008; 60: 143-7.
- 9) Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Clinique Medicale de l'Hotel Dieu de Paris, Vol 3. Paris: Bailliere. 1865; 654-712 (in French).
- 10) 内山真一郎. 傍腫瘍性神経症候群：診断と治療の進歩 障害部位・病態による臨床病型 トルーソー症候群. 日内会誌 2008; 97: 1805-8.
- 11) Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. Medicine (Baltimore) 1985; 64: 16-35.
- 12) Cestari DM, Weine DM, Panageas KS, et al. Stroke in patients with cancer: incidence and etiology. Neurology 2004; 62: 2025-30.
- 13) Min KW, Gyorkey F, Sato C. Mucin-producing adenocarcinomas and nonbacterial thrombotic endocarditis: pathogenetic role of tumor mucin. Cancer 1980; 45: 2374-82.
- 14) Walsh-McMonagle D, Green D. Low-molecular-weight heparin in the management of Trousseau's syndrome. Cancer 1997; 80: 649-55.
- 15) 川口章吾, 石黒 敦, 鈴木一広, 他. Trousseau 症候群を来した胃癌の 1 例. 癌と化学療法 2009; 36: 317-20.

Abstract**A case of lung cancer accompanied by Trousseau syndrome**

Takeshi Uenami^a, Masahide Mori^a, Norihisa Kimura^b, Shin-ichi Kagami^a,
Tutomu Yoneda^a and Soichiro Yokota^a

^a Department of Thoracic Oncology, National Hospital Organization Toneyama National Hospital

^b Department of Neurology, National Hospital Organization Toneyama National Hospital

A 64-year-old man who was a smoker suddenly suffered from a weakness of the left 2nd finger to the 5th. T2-weighted magnetic resonance imagings of the brain demonstrated multiple-spotted and patchy shadows with a high signal intensity in the cerebral white matter and bilateral basal ganglion, indicating a diagnosis of cerebral infarction. Furthermore, a chest roentgenogram revealed a mass shadow in the right lower lung field, which was diagnosed as an adenocarcinoma based on the results of transbronchial curettage. Neither arteriosclerosis nor thrombus formation was found, despite the presence of hypercoagulation; therefore the patient was diagnosed as having Trousseau's syndrome, secondary to a malignant tumor. Anticoagulation with heparin was administered by continuous intravenous infusion, and 10,000 units of heparin calcium were subsequently injected subcutaneously twice daily. The patient received several series of systemic chemotherapy regimens for lung cancer, but none was effective. Although the disease continued to worsen, no new neurological symptoms appeared. Cerebral infarction secondary to hypercoagulation induced by a malignant tumor has been recognized as Trousseau syndrome; however, few cases have been reported in association with lung cancer. The administration of heparin by subcutaneous injection successfully controlled the disease condition in the present case.