

●症 例

Trousseau 症候群を合併した左上葉肺扁平上皮癌の 1 例

青木 亮太 柏原 光介 藤井 慎嗣 津村 真介 千場 博

要旨：症例は 84 歳，男性．左上葉肺扁平上皮癌（cT1bN3M1a），EGFR 遺伝子変異陰性の診断で抗癌剤治療が計画されたが，突然の右片麻痺を発症した．頭部 MRI で多発性の亜急性脳梗塞が観察され，他の過凝固状態を示す危険因子は観察されなかったものの，抗凝固療法開始後も多発脳梗塞の増悪が認められた．肺扁平上皮癌に Trousseau 症候群を合併した症例と診断して経口抗癌剤による追加治療を開始したが，誤嚥性肺炎を併発して入院 22 日目に死亡退院となった．肺扁平上皮癌に発症した Trousseau 症候群はまれな症例であり報告する．

キーワード：Trousseau 症候群，脳梗塞，肺扁平上皮癌

Trousseau syndrome, Cerebral thrombosis, Squamous cell lung cancer

緒 言

1865 年に Trousseau は胃癌患者で多発静脈血栓により脳梗塞や肺塞栓を呈する病態を報告した¹⁾．現在では，Trousseau 症候群は悪性腫瘍に伴う血液凝固亢進により脳梗塞症状を生じる病態と定義され，傍腫瘍性神経症候群の一つとされている²⁾．併発する悪性腫瘍の内訳は，我が国では婦人科や消化器関連の固形癌で 26 例，肺癌で 5 例が報告されており³⁾，肺癌は比較的少なく，加えて組織型は腺癌に多いとされている⁴⁾．今回，我々は肺扁平上皮癌に併発した Trousseau 症候群を経験したので報告する．

症 例

患者：84 歳，男性．

主訴：右片麻痺．

既往歴：小葉中心性肺気腫，胃癌，慢性硬膜下血腫（2014 年 1 月に手術施行）．

喫煙歴：10 本×50 年（入院前に禁煙），Brinkman smoking index = 500．

現病歴：2014 年 6 月より湿性咳嗽を自覚し近医を受診．胸部異常陰影を指摘され 7 月に当科に紹介受診となった．胸部 X 線写真（図 1A）および単純 CT（図 1B）

では左肺尖部の腫瘤陰影と左胸水が観察され，経気管支的肺生検による病理組織診断は角化傾向を示し，免疫染色で CD5/6 陽性，Napsin-A，SP-A，ALK 陰性の所見から扁平上皮癌と診断した（図 2）．病期診断検査を行い左上葉肺扁平上皮癌 cT1bN3M1a（T1b：肺尖部に 31 mm 大の腫瘤陰影，N3：#11R リンパ節腫大，M1a：左癌性胸膜炎），epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陰性と診断された．8 月上旬に胸膜癒着術が施行され抗癌剤化学療法が検討されていたが，右片麻痺と異常行動が出現したため脳転移を疑われ，8 月下旬に緊急入院となった．

入院時現症：Eastern Cooperative Oncology Group の performance status (PS) 3，身長 163 cm，体重 47.8 kg，体温 37.1℃，脈拍数 89 回/min，血圧 80/59 mmHg，経皮的動脈血酸素飽和度 95%（室内気）．

呼吸音：左下肺野減弱，頸部：表在リンパ節の触知なし，上肢の筋力の左右差，下肢の脱力は明らかではなく，Barre sign 陰性．

入院時検査所見：末梢血・生化学検査では Alb 2.6 g/dl と低栄養状態，血算では Hb 11.4 g/dl，PLT $5.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ と貧血と血小板減少が認められた．凝固系検査では APTT 活性 PT 活性は正常，D-dimer 20.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ，トロロンビン・アンチトロロンビン複合体 (TAT) 10.5 ng/dl（正常値 3 以下）と，過凝固状態であった．プロテイン C およびプロテイン S 値は正常，抗カルジオリピン β_2 GPI 抗体は陰性であった．腫瘍マーカーは CEA 4.0 ng/ml，SLX 31 U/ml，SCC 1.4 ng/ml，NSE 7.7 ng/ml，ProGRP 22.5 pg/ml と正常であり，CYFRA のみ 10 ng/ml と軽度高値が観察された．

連絡先：柏原 光介

〒860-0811 熊本県熊本市中央区本荘 5-16-10

熊本地域医療センター呼吸器内科

(E-mail: kskkswbr@krmc.or.jp)

(Received 6 Jun 2015/ Accepted 24 Sep 2015)

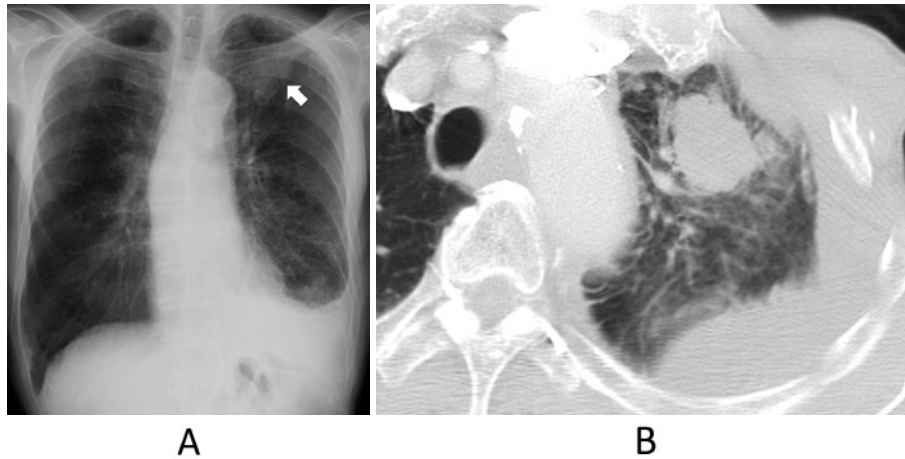


図1 (A) 初診時の胸部X線写真. 左肺尖部に腫瘍影(矢印)を認め, 左CP angleの鈍化が認められる. (B) 初診時の胸部単純CT. 左肺尖部に33 mm大の腫瘍陰影を認め, 左胸水貯留を認める.

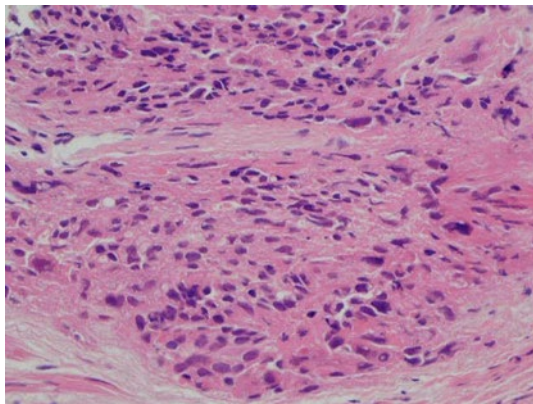


図2 経気管支生検病理像(HE染色, ×40). 角化傾向を認め, 免疫染色でCD5/6陽性, Napsin-A, SP-A, ALK陰性の所見から扁平上皮癌と診断した.

画像所見: 入院時の頭部単純CTでは明らかな脳転移は認められず, 右小脳半球にわずかな低吸収像が観察された. 左前頭部には既往症である慢性硬膜下血腫を認め, 前回撮影時と比較して著変は認めなかった. 同日撮影されたMRIの拡散強調画像(図3)では両側大脳と小脳に多発性の高信号域が認められ亜急性～急性の多発脳梗塞と診断された.

入院後経過: 亜急性多発脳梗塞に対してエダラボン(edaravone) 30 mg+オザグレナトリウム(ozagrel sodium) 80 mg×2回/日治療が開始された. 入院第2病日に左上肢の脱力感が出現したが, 頭部単純CTでは頭蓋内の新病変は観察されていない.

入院第4病日の頭部単純CT(図4)では右側頭葉を中心に入院時にはなかった低吸収域を認め, 新たな脳梗塞

の発症と診断された.

経胸壁心臓エコー, 頸部血管エコーおよび下肢血管エコーでは, 頸動脈に1.74 mmのプラークを認めるのみで脳塞栓を引き起こす可能性の高い血栓は観察されなかったが, 血液検査で凝固能の亢進が認められ多発脳梗塞を繰り返したことから, 本症例を肺扁平上皮癌に伴うTrousseau症候群と診断した. Trousseau症候群への治療として入院第4病日よりダルテパリン(dalteparin) 3,600単位/日を投与開始するとともに, 肺扁平上皮癌に対してはPS不良であったことからテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム(tegafur-gimeracil-oteracil potassium: S-1) (80 mg/日)の内服を開始した. 入院第9病日には $9.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ まで血小板数の改善は観察されたが, 徐々に嚥下機能の低下が進行し入院第12病日に誤嚥性肺炎を発症した. S-1内服を中止としてスルバクタム・アンピシリン(slubactam・ampicillin: SBT/ABPC) 6 g/日で抗菌薬治療が開始されたが, 呼吸状態は悪化し入院第22病日に死亡退院となった.

考 察

肺扁平上皮癌を基礎疾患に持ち, 入院時のMRIで大脳, 小脳に多発する脳梗塞が認められ, 治療経過中に右後頭葉の新規脳梗塞が出現した症例を報告した. 頸部血管エコー検査や心臓エコー検査では塞栓症の原因となりうる動脈および静脈血栓病変は観察されず, 血液検査ではプロテインCおよびプロテインS値正常, 抗カルジオリピン β_2 GPI抗体陰性であり凝固異常をきたす疾患や膠原病は否定的と考えられ, 肺扁平上皮癌に発症したTrousseau症候群と診断した.

Trousseau症候群の原因となる悪性腫瘍の内訳は報告

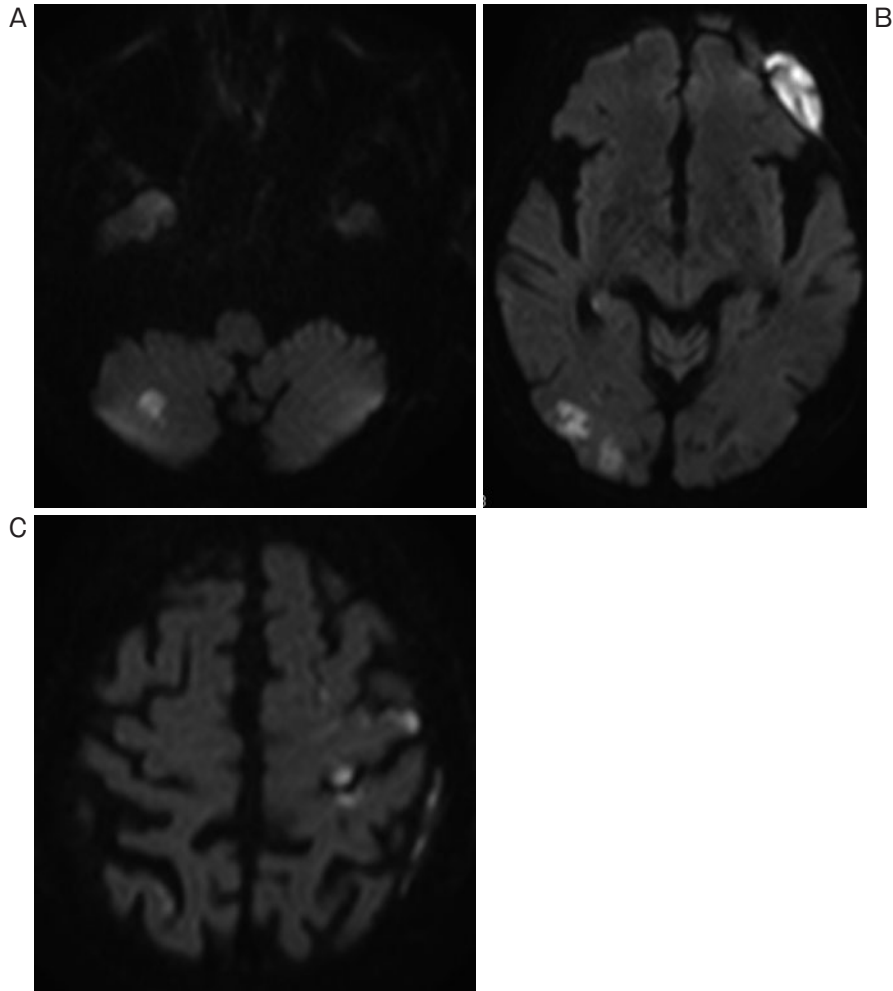


図3 入院時の頭部MRI拡散強調画像。(A) 右小脳半球に高信号域を認める。(B) 右後頭葉に高信号域を認める。また左前頭葉に慢性硬膜下血腫を認めるが圧排所見は認めない。(C) 左大脳半球にも皮質下の散在性の高信号域を認める。

によりさまざまであり^{3)5)~7)}、我が国では消化管癌や膵癌、卵巣癌に多いとする報告³⁾がある一方、30%が肺癌で最多であったとの報告も存在する²⁾。また組織型では腺癌、特にムチン産生腫瘍が多いとされる⁴⁾。Trousseau 症候群の機序は明らかではないが、腺癌の産生するムチンがセクレチンに反応して微小血栓を形成し血栓傾向に関与する説や、腫瘍細胞がマクロファージや単球を刺激し産生されたサイトカインなどが凝固系を促進させる経路⁸⁾などが考えられている。肺以外の臓器も含めた過去の報告でもムチン産生腺癌が多く⁶⁾、主な機序は腺癌細胞の産生するムチンの関与する経路であると考えられている。

金本ら⁹⁾は、肺癌患者 649 例中 1.8% に血栓塞栓症が観察され、その多くは静脈血栓であり、肺癌の組織型では腺癌が 9 例と多かったと報告している。この報告に肺動脈血栓塞栓症を合併した扁平上皮癌が 1 例含まれているが、我々の検索したかぎりでは、食道癌や子宮頸癌など扁平上皮癌の比率が高い臓器の悪性腫瘍においても、扁

平上皮癌に合併した Trousseau 症候群の報告は認めなかった。その理由として、Trousseau 症候群が予後不良であるために確定診断から症例報告に至らない可能性や、広義の Trousseau 症候群が脳血管のみならず全身の血栓症を含んだ概念であることから、本症例のような多発脳梗塞をメインとした症例が Trousseau 症候群として報告されていない可能性があげられる。本症例の病理組織診断は経気管支的アプローチによる小検体で行われたことから、原発巣に腺癌のコンパートメントが含まれていた可能性は否定できないが、本症例は腺癌細胞から産生されたムチンが関与する経路以外にも、前述した過凝固状態を引き起こす別の経路が存在する可能性を示唆した。

Trousseau 症候群の治療は、ヘパリン (heparin) を用いた抗凝固療法と原疾患への治療の併用である。急性期における抗凝固療法は有効¹⁰⁾であり、特に低分子ヘパリン治療は未分画ヘパリンに比べて死亡率を改善すると報



図4 入院3日目(8月27日)の頭部単純CT画像。右側頭葉から後頭葉にかけて入院時に認められなかった広範囲の低吸収域を認める。

告されている¹¹⁾。経口薬であるワルファリン(warfarin)は抗癌剤を含めた薬剤治療の影響を受けやすく、その効果は否定的とする報告¹²⁾もある。また非ビタミンK阻害経口抗凝固薬であるエドキサバン(edoxaban)は静脈血栓症に対して使用可能であるが、Trousseau症候群治療に関する十分なエビデンスがないため、本症例では低分子ヘパリンによる抗凝固療法が行われた。

Trousseau症候群を発症した患者の半数は遠隔転移を伴う進行癌¹³⁾でありPS不良例が多いことから、Trousseau症候群において脳梗塞を発症した際の生存期間は中央値で4.5ヶ月と報告されている⁵⁾。抗癌剤治療の適応のない症例では、抗凝固療法のみでの治療となることから神経機能予後、生命予後はさらに不良である¹⁴⁾。その一方、肺癌に伴うTrousseau症候群で殺細胞性抗癌化学療法や分子標的治療薬と抗凝固療法の併用で脳梗塞のコントロールを得た症例¹⁴⁾¹⁵⁾が報告されており、原発巣に対する治療がTrousseau症候群に効果を発揮する可能性が示唆されている。本例では肺扁平上皮癌の治療としてS-1治療が選択されたが、低分子ヘパリン投与開始後も脳梗塞のコントロールは不良であり、誤嚥性肺炎によってS-1治療は継続できなかった。

肺扁平上皮癌に合併したTrousseau症候群の1例を報告した。腺癌での発症の多いとされるTrousseau症候群だが、その発症は予後不良因子となるため、腺癌以外の

組織型であっても担癌患者の脳梗塞合併例については本疾患を鑑別の一つにあげる必要があると考えられた。

著者のCOI(conflicts of interest)開示:本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. Clinique Medicale de l'Hotel Dieu de Paris, Vol 3. Paris: Bailliere. 1865; 654-712 (in French).
- 2) 内山信一郎. 特殊な脳梗塞(cryptogenic stroke). 臨と研 1999; 76: 2346-50.
- 3) 平野慶介, 他. Trousseau症候群で発見された原発性小腸癌の1例. 日臨外会誌 2013; 74: 1909-13.
- 4) 永沢光, 他. 当科における担癌患者の脳血管障害についての検討. 山形病医誌 2012; 46: 1-4.
- 5) Cestari DM, et al. Stroke in patients with cancer incidence and etiology. Neurology 2004; 62: 2025-30.
- 6) Chaturvedi S, et al. Should cerebral ischemic events in cancer patients be considered a manifestation of hypercoagulability? Stroke 1994; 25: 1215-8.
- 7) 渡辺雅男, 他. 担癌患者における脳梗塞の臨床的特徴. 脳卒中 2006; 28: 351-9.
- 8) 佐藤隆博, 他. 複数部位の再発性静脈血栓症の発症後に診断された原発性肺癌の若年発症男性症例. Ther Res 2004; 25: 1236-9.
- 9) 金本幸司, 他. 血栓塞栓症を合併した肺癌症例の臨床的検討. 日呼吸会誌 2002; 40: 863-8.
- 10) 内山真一郎, 他. 脳卒中と血液凝固異常抗リン脂質抗体症候群とTrousseau症候群. 脳卒中 2005; 27: 547-52.
- 11) Hettiarachchi RJ, et al. Do heparins do more than just treat thrombosis? The influence of heparins on cancer spread. Thromb Haemost 1999; 82: 947-52.
- 12) Rogers LR, et al. Cerebral infarction from non-bacterial thrombotic endocarditis. Clinical and pathological study including the effects of anticoagulation. Am J Med 1987; 83: 746-56.
- 13) 赫洋美, 他. がん治療と脳血管障害. Brain Nerve 2008; 60: 143-7.
- 14) 木下ありさ, 他. 第一選択薬ゲフィチニブが奏効したTrousseau症候群を合併した肺腺癌の1例. 日呼吸誌 2013; 2: 556-61.
- 15) 上浪健, 他. Trousseau症候群を伴った肺癌の1例. 日呼吸誌 2012; 1: 363-7.

Abstract**A case of Trousseau syndrome associated with squamous cell lung cancer**

Ryota Aoki, Kosuke Kashiwabara, Shinji Fujii, Shinsuke Tsumura and Hiroshi Semba

Department of Respiratory Medicine, Kumamoto Regional Medical Center

An 84-year-old man with pulmonary squamous cell carcinoma (cT1bN3M1a; stage IV) in the left upper lobe, and the carcinomatous pleurisy received talc pleurodesis. He had a sudden onset of hemiplegia before the initiation of anticancer chemotherapy. A brain MRI test showed multiple high-intensity signals in the right cerebellar hemisphere and both sides of cerebral cortex. Although there were no other risk factors for hypercoagulation, brain infarctions continued to deteriorate under anticoagulant therapy. He was diagnosed as having Trousseau syndrome associated with primary lung cancer. An additional anticancer therapy (tegafur-gimeracil-oteracil potassium 80 mg/body) did not improve his condition, and he died of aspiration pneumonia on hospital day 20. We report a rare case of Trousseau syndrome occurring in patients with pulmonary squamous cell carcinoma.