



【日本血栓止血学会サイト お役立ちリンク集】

日本血栓止血学会サイトに掲載しているおすすめコンテンツのリンクをご紹介します。

- ・ [診療ガイドライン](#)
- ・ [研修医のお役立ち論文コンテンツ](#)
- ・ [用語集](#)

本編は次ページより掲載しております。

がんと脳梗塞—トルソー症候群の臨床

野川 茂*

Cancer-associated stroke—Clinical management of Trousseau's syndrome

Shigeru NOGAWA

要約：トルソー症候群は「悪性腫瘍に合併する凝固能亢進状態とそれに伴う遊走性血栓性静脈炎」をさすが、脳梗塞の発症を機に初めて悪性腫瘍が発見されることも少なくない。このため、本邦では「悪性腫瘍に合併する DIC に伴う血栓症および非細菌性血栓性心内膜炎 (NBTE) に起因する全身性(とくに脳)塞栓症」として理解されつつある。原因となる悪性腫瘍は、白血病を除けば、肺癌、膵癌、胃癌、卵巣癌(ムチン産生腫瘍)などの腺癌が圧倒的に多い。頭部 MRI では多発性塞栓症を呈することが多く、約半数に NBTE が認められるが、経胸壁心エコーでの検出率は低く、経食道心エコーが診断に有用である。また、CA125 や CA19-9 などの高分子ムチンが、腫瘍マーカーあるいは塞栓形成物質として注目されている。治療では、ワルファリンの効果は不確実とされ、出血がコントロールされていれば、未分画ヘパリン静注やヘパリンカルシウム皮下注が用いられる。

Key words: cancer, stroke, Trousseau's syndrome, disseminated intravascular coagulation (DIC), non-bacterial thromboendocarditis (NBTE)

1. はじめに

一般に「トルソー症候群」は、「悪性腫瘍に合併する凝固能亢進状態 (hypercoagulable state) あるいは汎発性血管内血液凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC) とそれに伴う遊走性血栓性静脈炎」のことをさす¹⁾。本疾患の発症機序は複雑で十分に理解されていない部分も多いが、腺癌に合併する DIC による血栓症や非細菌性血栓性心内膜炎 (nonbacterial thromboendocarditis: NBTE) による心原性塞栓症が中心的な機序と考えられている。近年、高齢化を背景に担癌患者が増加しているが、脳梗塞の発症を機に初めて悪性腫瘍が発見されることも少なくない。このため、とくに本邦では、「悪性腫瘍に伴う血液凝固亢進により脳卒中を生じた病態」と捉える専門家も多い²⁾。

約半数に NBTE が認められるが、経胸壁心エコー (transthoracic echocardiography: TTE) での検出率は低く、経食道心エコー (transesophageal echocardiography: TEE) が診断に有用である。しかし、患者の全身状態が必ずしも良好でないため、施行できないことも少なくない。最近、CA125 や CA19-9 などの高分子ムチンが、腫瘍マーカーあるいは塞栓形成物質として注目されている。治療に関しては、原病の悪性腫瘍が進行している場合も多く、有効で安全な治療法は未だ確立しているとは言えないが、ワルファリンよりもヘパリンの有効性が報告されている。本稿では、脳梗塞を合併した本症候群の発症機序および実際の臨床に関して概説する。

2. トルソー症候群の概念

今から 150 年前の 1865 年、フランスの内科医 Armand Trousseau³⁾ は、胃癌患者に認められた遊走性血栓性静脈炎を“Phlegmasia alba dolens”として初めて記載し、担癌患者では血栓性静脈炎や静脈血栓症を高率に合併することを報告した(表 1)。しかし、そ

*責任者連絡先：
東海大学医学部付属八王子病院 神経内科
〒192-0032 東京都八王子市石川町 1838
Tel: 042-639-1111, Fax: 042-639-1112
E-mail: snogawa@tokai-u.jp

表1 トルーソー症候群の概念の変遷

1865年	Trousseau A ³⁾ が、悪性腫瘍に伴った“Phlegmasia alba dolens”（遊走性血栓性静脈炎）を初めて記載
1936年	Gross L, Friedberg CK ⁴⁾ が、悪性腫瘍に伴う非細菌性血栓性心内膜炎(NBTE)を報告
1957年	MacDonald RA, Robbins SL ⁵⁾ が、剖検例による検討から塞栓症の原因としてのNBTEの重要性を指摘
1966年	Rohner RF ¹⁰⁾ が、ムチン産生腫瘍に合併した静脈血栓症およびNBTEを報告
1977年	Sack GH ¹¹⁾ が、ワルファリン無効、ヘパリン長期治療有効を報告
1984年	Kuramoto K ⁷⁾ が、剖検例におけるNBTEの頻度は9.3%で、その約半数に悪性腫瘍が合併することを報告
1996年	Evans TR ⁸⁾ が、卵巣腫瘍でNBTEの頻度が高いことを報告
1997年	Walsh-McMonagle D, Green D ¹²⁾ が低分子ヘパリンの有効性を指摘

の2年後の1967年、Trousseau A自身が下肢深部静脈血栓症を患い、自らの病態を察して予後を悲観し、数カ月のうちに胃癌で亡くなったとされる²⁾。

欧米では、今日でも原著に従って、「肺癌、膀胱癌、胃癌などの担癌患者の胸部や上肢の表在静脈に見られる反復性・遊走性血栓症」のことを“Trousseau’s syndrome”あるいは“Trousseau sign of malignancy”（潜在性テタニー患者で誘発される“Trousseau’s sign”と区別するため）と呼ぶ¹⁾。しかし、最近では、その静脈血栓症の基盤となる凝固能亢進状態あるいはDICを含めて「トルーソー症候群」と解釈される。

Trousseau Aの遊走性血栓性静脈炎の発見から70年余り経た1936年、Gross, Friedberg⁴⁾は担癌患者では非細菌性血栓性心内膜炎(nonbacterial thromboendocarditis: NBTE)を合併しやすいことを報告した。一方、1957年MacDonald⁵⁾は、NBTEを有する剖検例78例のうち36%が担癌患者であったとし、Barron⁶⁾もNBTEが脳塞栓症の重要な原因であることを報告した。また、1984年本邦のKuramoto K⁷⁾も、NBTEを有する剖検例217例を検討し、担癌患者の心筋あるいは脳梗塞の発症機序として、凝固能亢進による局所での血栓形成よりもNBTEによる心原性塞栓症の方が重要であるとした。さらに、DICやNBTEはどのような癌でも合併するわけではなく、肺癌、膀胱癌、卵巣癌(とくにムチン産生腫瘍)⁸⁾などの腺癌で、圧倒的にその合併頻度が高いことが明らかにされ、本疾患の基本的な概念が確立したといえる。

また、脳は血流が豊富なため心原性塞栓症の標的臓器になりやすく、また組織トロンボプラスチンが豊富に存在するため血栓症を生じやすい。このため、

本邦では「悪性腫瘍(とくに腺癌)に合併する凝固能亢進状態(DIC)に伴う血栓症およびNBTEに起因する全身性(とくに脳)塞栓症」という一連のスペクトラムからなる症候群として理解されつつある^{2,9)}。

3. 担癌患者における脳梗塞発症機序

わが国は諸外国に比し頭部MRIの保有台数が多く、前述のように脳梗塞発症時に初めて悪性腫瘍が発見されることも多い。担癌患者が脳梗塞を発症する機序を表2にまとめた。脳梗塞は両側性に多発することが多く、Cestani¹³⁾によれば、その54%は塞栓症であったとしている。Graus¹⁴⁾によれば、NBTEによる心原性脳塞栓症が最も多いとされるが(27%)、実際には生前にTTEでNBTEが検出される症例はむしろ少ない。このため、凝固能亢進により動脈内で形成された微小血栓・塞栓が、組織トロンボプラスチンが豊富である脳に到達し、脳梗塞を発症する可能性も指摘されている。また、深部静脈血栓が開存した卵円孔を介して奇異性脳塞栓症を生じたと考えられる症例も報告されている。さらに、末期癌の患者では、脱水・過粘稠症候群(hyperviscosity syndrome)による低灌流状態(hypoperfusion)、脳静脈・静脈洞血栓症(venous occlusion)、免疫力低下に起因する細菌性塞栓、腫瘍塞栓、血管炎、動脈硬化など、様々な要因が加わって発症するものと考えられる¹⁴⁾。

4. 非細菌性血栓性心内膜炎の形成機序

1888年のZeiglerらの報告以来、心内膜炎には細

表2 担癌患者における脳梗塞発症機序(文献14などより作成)

非細菌性血栓性心内膜炎(NBTE)による心原性脳塞栓
汎発性血管内血液凝固(DIC)による微小血栓・塞栓
脱水・過粘稠症候群(hyperviscosity syndrome)による低灌流状態(hypoperfusion)
脳静脈・静脈洞血栓症(venous occlusion)
細菌性塞栓(septic infarction)
腫瘍塞栓(tumor embolism)

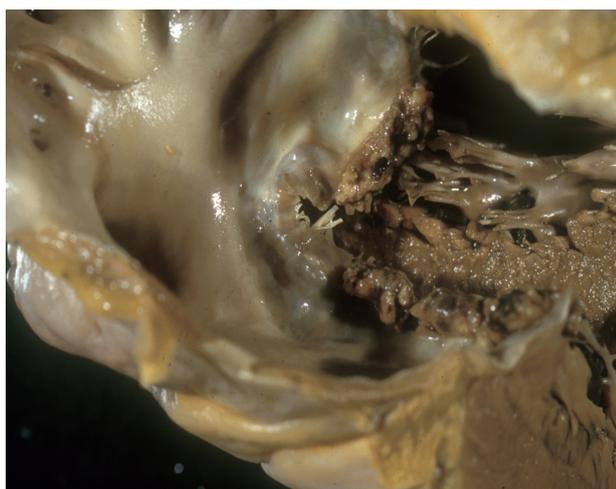


図1 非細菌性血栓性心内膜炎(NBTE)

脳塞栓症を発症した卵巣癌患者(50歳)にみられたNBTEによる僧帽弁疣贅(文献15から転載)。

菌性のほか非細菌性のものがあることが知られていたが、1936年 Gross, Friedberg⁴⁾はNBTEが生命予後に関わる全身性塞栓症を生じうることを報告した。NBTEは悪性腫瘍の他、膠原病や抗リン脂質抗体症候群などの疾患でもみられるが、悪性疾患の悪液質や終末期にみられることが多いことから、“caehctic (marantic) endocarditis”あるいは“terminal endocarditis”とも呼ばれる。疣贅(vegetation)は大動脈弁および僧帽弁に認められることが多いが(図1)¹⁵⁾、三尖弁や肺動脈弁に認められることもある^{16, 17)}。Lopezら¹⁷⁾は、膠原病では免疫複合体沈着による内皮障害がNBTEの形成に関わるのに対し、悪性疾患では凝固能亢進が主な原因であるとした(図2)。しかし、実際には、様々な凝固カスケード亢進機序やサイトカイン放出による内皮細胞活性化などが加わり、NBTEが形成されるものと推察される(表3)^{8, 9, 12, 18)}。

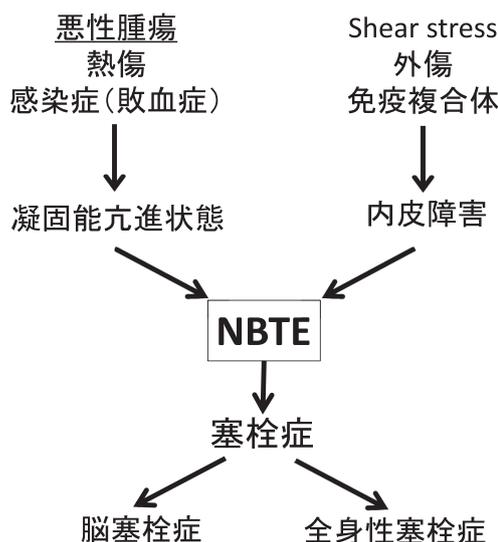


図2 NBTEの発現機序(文献17より改変)

NBTEの発現機序として、悪性腫瘍などによる凝固能亢進、あるいは外的ストレスや免疫異常に伴う内皮障害が関与する。

5. 非細菌性血栓性心内膜炎を合併しやすい悪性腫瘍

Lopezら¹⁷⁾の14の病理学的検討のメタアナリシスでは、NBTEの頻度は全剖検例(82676例)の1.3%に過ぎなかった。しかし、本邦のKuramotoら⁷⁾の報告では、その頻度は剖検例(2340例)の9.3%と従来の報告より高率であった。また、NBTEを有する患者217例のうち、悪性腫瘍の合併は111例(51.2%)、DICの合併は91例(41.9%)にみられ、心筋梗塞あるいは脳梗塞の発症にはDICよりもNBTEが関与するとした。

また、Lopezら¹⁷⁾によれば、NBTEを有する患者が悪性腫瘍を合併する頻度は52.5%と高率であった

表3 担癌患者の凝固能亢進機序(文献 8, 9, 12, 18 より作成)

1. 組織因子(TF)の曝露: TF-VIIa 複合体形成(外因系凝固カスケード活性化)¹⁹⁾
2. ビタミン K 依存性システイン・プロテアーゼの放出: 第 X 因子活性化^{20, 21)}
3. 第 VIII 因子およびフィブリノゲンの増加: Xa および Va によるプロトロンビン活性化
4. ムチン産生: シアル酸残基による直接的なプロトロンビン活性化^{22, 23)}
5. PAI-1 産生: フィブリンを溶解するプラスミンを産生する t-PA を阻害²⁴⁾
6. サイトカイン(IL-1, IL-6, IL-8, TNF, TGF, ICAM)放出: 単球・血小板・内皮細胞などの活性化²⁵⁾
7. 腫瘍細胞へのフィブリン沈着²⁶⁾

ICAM: intercellular adhesion molecule, IL: interleukin, PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1, TF: tissue factor, t-PA: tissue plasminogen activator, TGF: tissue growth factor, TNF: tumor necrotizing factor

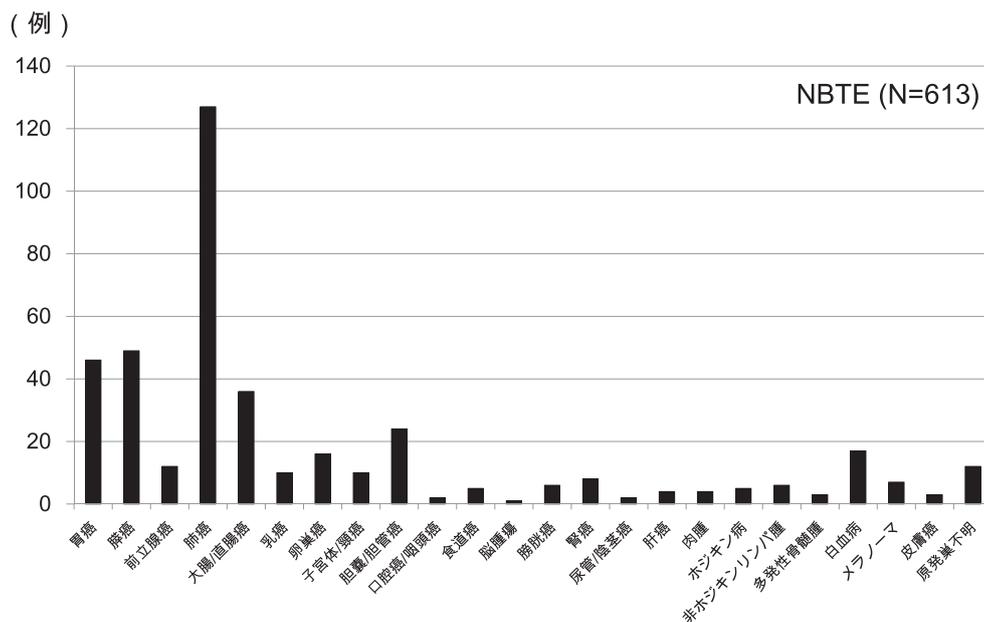


図3 NBTEを合併しやすい悪性腫瘍(文献17)

NBTEを有する剖検例613例における各悪性腫瘍の合併数を示す。肺癌、膵癌、胃癌、大腸/直腸癌、胆嚢/胆管癌、白血病、卵巣癌、前立腺癌の順に多く、白血病を除き腺癌であった。

が、その頻度は肺癌、膵癌、胃癌、大腸/直腸癌、胆嚢/胆管癌、白血病、卵巣癌、前立腺癌の順に多かった(図3)。すなわち、NBTEの原因となる悪性腫瘍は、白血病などの非固形癌も存在するが、固形癌では肺癌、膵癌、胃癌などの腺癌がそのほとんどを占めることが臨床的にも重要である。

6. 脳梗塞を発症しやすい悪性腫瘍

一方、脳梗塞を発症しやすい悪性腫瘍は、NBTEを合併しやすい悪性腫瘍とは少し異なっている。表4²⁷⁾は、各診療科の悪性腫瘍に関して、脳梗塞または

TIAを発症した患者が神経内科にコンサルトされる全患者に占める割合を示している。それによれば、婦人科系腫瘍が20.6%と最も高く^{27, 28)}、コンサルトされた5人に1人は脳梗塞を発症していた。次いで、腎/生殖泌尿系腫瘍、消化器系腫瘍、リンパ腫、前立腺癌、肺癌、乳癌の順となっていた。

1968年Weberら²⁹⁾はDICおよび脳梗塞を呈した卵巣癌症例を初めて報告したが、その後、本邦を含めて数多くの卵巣癌による本症候群が報告された。1977年のSackら¹¹⁾の報告では、本症候群全体に占める卵巣癌の割合は全体の3.8%に過ぎなかったが、1978年のPlannerら³⁰⁾の報告では、59例の卵巣癌の

表4 神経内科にコンサルトされた悪性腫瘍患者における脳梗塞・TIA患者の割合(文献27より)

悪性腫瘍	脳梗塞・TIA患者数	神経内科への全コンサルト数	脳梗塞・TIA患者の全コンサルトに占める割合
婦人科系腫瘍	7	34	20.6%
腎/生殖尿路系腫瘍	4	38	10.5%
消化器系腫瘍	4	38	10.5%
リンパ腫	4	50	8.0%
前立腺癌	3	40	7.5%
肺癌	9	176	5.1%
乳癌	2	107	1.9%

うち44%が凝固能異常を来していた。

一方、当院でこの3年間に経験した本症候群21例の内訳は、膀胱癌6例、前立腺癌4例、肺腺癌3例、胆管癌4例、胃癌3例、大腸癌2例、肝細胞癌1例、原発巣不明癌1例(うち3例は重複癌)であり、医療機関によってその傾向が異なることが予想されるが、組織型不明の3例を除き全て腺癌であることは共通していた³¹⁾。

このように、NBTEを合併する腫瘍と脳梗塞を発症する腫瘍の間には、若干の差異がみられる^{32,33)}。その原因として、第1に脳梗塞の発症機序はNBTEによる心原性脳塞栓症のみならず、卵巣癌などでは腫瘍自体が産生するムチンやサイトカインなどが凝固能亢進に関与していることが考えられる。すなわち、後述のようにTEEを行ってもNBTEの検出率は必ずしも高くなく、実際には血管内における塞栓形成も関与することが推定される。第2に、血管内悪性リンパ腫症など、悪性細胞自体が直接血管を閉塞する病態が含まれていることが挙げられる。第3に、前立腺癌や乳癌などの比較的予後が良好な悪性腫瘍では、経過が長期となり加齢も加わって脳梗塞を合併しやすいものと考えられる。第4に、使用される抗がん剤によっては血管毒性を有し、脳梗塞の発症に関与することも考えられる。すなわち、単にDICやNBTEの合併が脳梗塞を発症させるのではなく、それぞれの悪性腫瘍によって様々な要因が加味されるためと考えられる。

7. 臨床症状

症状としては、原病(悪性疾患)に伴う全身症状、凝固能亢進による血栓性静脈炎・塞栓症などの皮膚症状、および脳梗塞による局所神経症状に分けられる。全身症状としては、食思不振、るいそう、発熱のほか、廃用症候群などによる四肢筋力低下が出現する。NBTEにより重度の弁逆流が生じた場合には、心不全症状、呼吸不全が現れることがある。また、原著のような凝固能亢進による静脈血栓症、末梢動脈閉塞症に注意する。血液検査では、後述する凝固能異常に加え、白血球数・CRP高値、栄養状態不良によるアルブミン・総コレステロール低値、脱水によるBUN高値などが見られる。

脳梗塞を発症した場合、その部位に応じて、意識障害、せん妄、片麻痺、感覚障害、痙攣、視力障害、小脳症状など、様々な症状を呈する¹⁶⁾。とくに、NBTEによる心原性脳塞栓症は椎骨脳底動脈領域に好発するため、小脳症状、中枢性視覚障害(同名半盲、変形視、色覚異常など)、認知能低下、性格変化などがみられることも多い。両側後大脳動脈(PCA)領域に脳塞栓症が生じた場合、皮質盲となる以外に、無関心、病態失認を呈することがある(Anton症候群)³³⁾。

8. 凝固線溶系マーカー

DICの診断は、1988年の厚生省(現厚生労働省)血液凝固異常症調査研究班のDIC診断基準(DICス

コア)に従って行われる。本診断基準は FDP 増加, 血小板数減少, フィブリノーゲン低下, プロトロンビン時間延長を含み, 7点以上は DIC と診断されるが, 6点「DIC の疑い」の場合には, 「診断のための補助的検査成績・所見」を用いて判定される。この中には, ①凝固活性化の早期の指標である SFMC(可溶性フィブリンモノマー複合体), ②フィブリン分解産物の最小単位で血栓生成後の線溶活性化の指標である D-dimer, ③トロンビン産生の指標である TAT(トロンビン-アンチトロンビン III 複合体), および ④線溶活性化の指標である PIC(プラスミン・ $\alpha 2$ プラスミンインヒビター複合体)が含まれる。

しかし, 担癌脳梗塞患者 74 例を対象とした研究³⁴⁾では, DIC の診断基準(厚生省 DIC スコア)を満たしたのは 26 例(35.1%)に過ぎなかった。一方, 脳梗塞発症時の D-dimer は, 対象群に比し有意に高値であった。すなわち, DIC の基準を満たさない, いわゆる「DIC 前駆状態(pre-DIC)」であっても, 本症候群は発症しうる。また, D-dimer は, 固形腺癌における凝固能亢進⁹⁾やムチン産生腫瘍における脳梗塞発症³⁵⁾に相関することが報告されており, 診断後もフォローアップを継続することが重要である。

DIC を合併した担癌患者では, 敗血症の鑑別は重要である。一般に, エンドトキシン血症による DIC では血管内皮などからの PAI-1(プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1)の放出により線溶系が抑制されるため, FDP の上昇は比較的軽度であることが多い。一方, 本疾患では, PAI-1 は正常範囲であっても, FDP は増加していることが多いとされる。担癌脳梗塞患者 10 例を対象としたわれわれの検討³⁶⁾でも, 全例で FDP>30 $\mu\text{g/mL}$ (正常値<10 $\mu\text{g/mL}$)かつ D-dimer>5 $\mu\text{g/mL}$ (正常値<1 $\mu\text{g/mL}$)であった。

この他の鋭敏な凝固系マーカーとしては, TAT よりも正確にトロンビン産生量を反映するとされるプロトロンビンフラグメント 1+2(F1+2), フィブリンペプチド A などが, 線溶系マーカーとしては, プラスミン・アンチプラスミン複合体(PAP)などがあり, 本疾患における凝固・線溶系亢進の検索に有用である⁸⁾。しかし, これらの凝固線溶系マーカーは通常の脳梗塞でも変化するため, 脳梗塞発症時のみならず持続的に異常値をとるかどうかをチェックすることが必要である。

従って, 慢性 DIC を呈する場合はもちろん, FDP および D-dimer が増加し, 感染症, 先天性凝固能異常, 原発性抗リン脂質症候群, 血管奇形, 高度血管狭窄などが除外される場合は, 本症候群も念頭において積極的に悪性腫瘍の検索を行う必要がある。

9. 腫瘍マーカー —高分子ムチンの重要性

前述のように, 本疾患の原因となる悪性腫瘍は圧倒的に腺癌が多く, 逆に腺癌の腫瘍マーカーを積極的に探索する必要がある。消化器系腫瘍や肺癌では CEA が高値となるが, 組織学的所見が得られていない肺癌の鑑別には, 糖鎖マーカーである SLX(シアリル Lex-i 抗原)の検出が有用である。SLX は, 膵癌, 卵巣癌, 肝細胞癌でも陽性となるが, 膵癌では CA19-9, 卵巣癌では CA125 の陽性率の方が高い。また, 前立腺癌の場合, PSA が特異的なマーカーとなり, 悪性リンパ腫のスクリーニングには, 可溶性 IL-2 受容体(sIL2Rc)が用いられることが多い。さらに, これらの腫瘍マーカーは, ある程度病勢を反映するため, 担癌患者では定期的なフォローアップが重要である。

ムチン産生卵巣癌患者における脳梗塞の合併率は極めて高く, ムチン産生が脳塞栓症発症に関与していることが推察される。1966 年 Rohner RF ら¹⁰⁾は, ムチン産生腫瘍で静脈血栓症および NBTE を呈した症例を報告し, 症候群として提唱した。卵巣癌, とくにムチン産生腫瘍では DIC および NBTE を起こしやすく, 脳梗塞を発症させる可能性がある。しかし, DIC の発症には必ずしもムチン産生腫瘍である必要はなく, 卵巣癌であれば漿液性であっても DIC を起こしやすいとする意見もある。

CA125 および CA19-9 は, いずれもムチン産生腫瘍のマーカーであり, 血中ではいずれもシアロムチン巨大分子として存在している。CA125 は分子量 20 万以上の多くの炭水化物含むムチン蛋白(高値>35 U/mL, 異常高値>480 U/mL)であるが, den Ouden ら³⁷⁾は, 卵巣癌患者では血清 CA125 と D-dimer, TAT が相関することを報告した。最近では, 悪性腫瘍を認めない CA125 高値の症例が脳梗塞を来した症例も報告されている³⁸⁾(図 4F)。また, 渡邊ら³⁴⁾は, 悪性腫瘍に伴う脳梗塞では血清 CA19-9 と

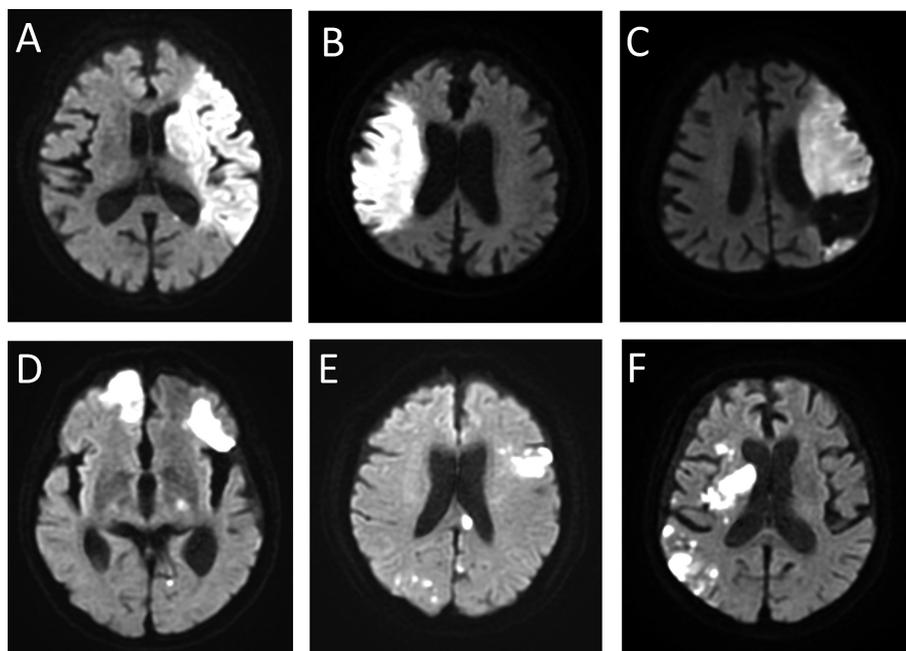


図4 トルーソー症候群の頭部 MRI 拡散強調画像(DWI)所見

- A. 91 歳女性(胃癌, CA19-9 39514): 左中大脳動脈(MCA)全領域に及ぶ梗塞巣
- B. 89 歳女性(肺腺癌, SLX 41): 右 MCA 領域に境界明瞭な梗塞巣
- C. 80 歳男性(肺腺癌, SLX 48): 左 MCA 領域に新旧の梗塞巣
- D. 81 歳男性(前立腺癌, PSA 11.5): 両側前頭葉, 左内包などに多発性梗塞巣
- E. 76 歳男性(肝癌, 前立腺癌): 左前頭葉, 右後頭葉, 脳梁膨大部などに多発する大小不同の多発性梗塞巣
- F. 89 歳男性(原発巣不明, CA19-9 78.8, CA125 64): 右 MCA 領域全体に散在性の梗塞巣

D-dimer との間に相関がみられることを報告した。すなわち, CA125 および CA19-9 は, 単に腫瘍マーカーであるのみならず, そのシアル酸残基が血中で直接プロトロンビンを活性化し²³⁾, それ自体が塞栓や NBTE を形成して脳塞栓症を引き起こす可能性が考えられる。しかし, 現時点では CA125 の測定は, 卵巣癌以外での保険適用はなく, 今後の検討課題である。

10. 頭部 CT・MRI 画像

前述のように, 本症候群における脳梗塞の発症機序は様々であるが, 頭部 CT・MRI では, NBTE に起因する塞栓症は, 脳主幹動脈から末梢までいずれの領域にも起こり, しばしば多発性, 両側性で, 大小不同の比較的境界明瞭な梗塞巣を呈するのが特徴的とされる(図4)^{16, 39, 40)}。頭部 MRI では, 拡散強調画像(DWI)および FLAIR 画像で新旧の病変が区別

できることもある。また, DIC に伴う局所脳血管での微小血栓・塞栓や脱水などによる循環障害が生じた場合, 分水嶺領域を中心とした梗塞所見もみられることがある。

しかし, 脳塞栓症の画像所見は, 原因となる栓子のサイズや組成によるため, 必ずしも頭部 CT・MRI における梗塞巣の大きさや分布のみでは, 担癌患者が末期に合併することが多い感染性心内膜炎などを鑑別することは困難である。NBTE による塞栓症では出血性梗塞を生じることもあるが, 感染性心内膜炎による細菌性塞栓のように mycotic aneurysm の破綻に起因する T2*画像での脳微小出血(microbleeds)⁴¹⁾がみられることは少ない。

11. 心エコーによる非細菌性血栓性心内膜炎の検索

凝固能亢進を呈する担癌患者が上記のような脳塞

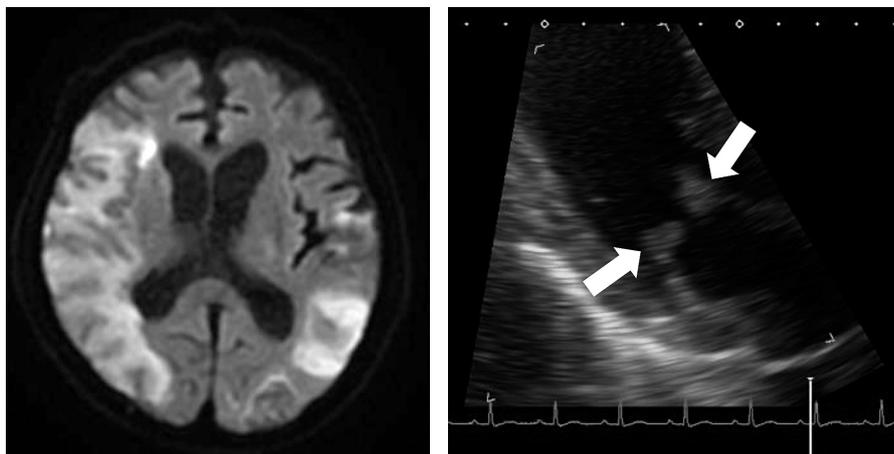


図5 多発性脳塞栓症患者にみられたNBTE

前立腺癌で治療されていた73歳男性。頭部MRI DWI(左図)では、多発性塞栓症を認め、意識障害、血小板減少症を呈した。本例では、経胸壁心エコー長軸像(右図)でも僧帽弁に付着する巨大な疣贅(矢印、前尖12×9 mm、後尖8×7 mm)が確認された。

栓症の画像所見を呈した場合、心原性脳塞栓症の有無は予後に関係するため、NBTEによる疣贅(vegetation)の検索は重要である。しかし、弁に疣贅が付着していたとしても弁機能障害がなければ心雑音は聴取されないため、NBTEを有していても心雑音が聴取されるのは約1/3に過ぎないことに留意すべきである。診断のためには、まずTTEが行われるが(図5)、多くの場合、疣贅は3 mm以下の大きさであるため、その検出率は必ずしも高くない。TEEはTTEに比し、NBTE検出の感度が高く、脳梗塞を有する本症候群の約半数にNBTEが確認される。しかし、実際には本症候群を呈するような担癌患者では、全身状態の悪化や出血傾向のために、侵襲的であるTEEは見送られる場合も少なくない。

12. 悪性腫瘍の画像検索

前述のように、本症候群の予後は原病に左右されることが多いため、原因不明の血液凝固異常や脳梗塞を認め、本症候群が疑われる場合、積極的に血液検査、便潜血、(造影)CT・MRI画像、上部・下部消化管内視鏡などで悪性腫瘍を除外する必要がある。また、これらの検査で悪性所見が見つからない場合でも、ガリウム・シンチやFDG-PETなどで微小腺癌が見つかる場合がある。さらに、女性の場合、婦

人科系腫瘍や乳癌を、男性の場合、前立腺癌を念頭に置き、必要に応じて当該科に依頼する必要がある。

13. 治療

本症候群では、既に原発の悪性腫瘍が進行していることも多く、また心原性脳塞栓症を発症することが多いため、基本的に予後は不良である。有効な治療の選択肢も限られていることが多い。しかし、早期に悪性腫瘍を診断し治療することができるか、さらには、合併する凝固能亢進をコントロールできるか、脳梗塞再発を予防できるかによって予後は大きく左右される。とくにNBTEを有する症例は脳塞栓症のハイリスク群であり、消化管出血がコントロールできない場合を除き抗凝固療法が行われることが多い。しかし、消化器系腫瘍など消化管出血がある場合には、抗血栓療法は禁忌となることもある。従って、DICやNBTEの有無を見極め、脳梗塞と腫瘍による出血のリスク評価を慎重に行った上で、原疾患や社会的状況を勘案した総合的な治療方針を立てる必要がある。

図6に示すように、本症候群の凝固亢進機序は多様であるため、II, VII, IX, X因子の産生抑制に基づくワルファリンの効果は不確実であるとされる。このため、凝固カスケードの最終産物であるフィブ

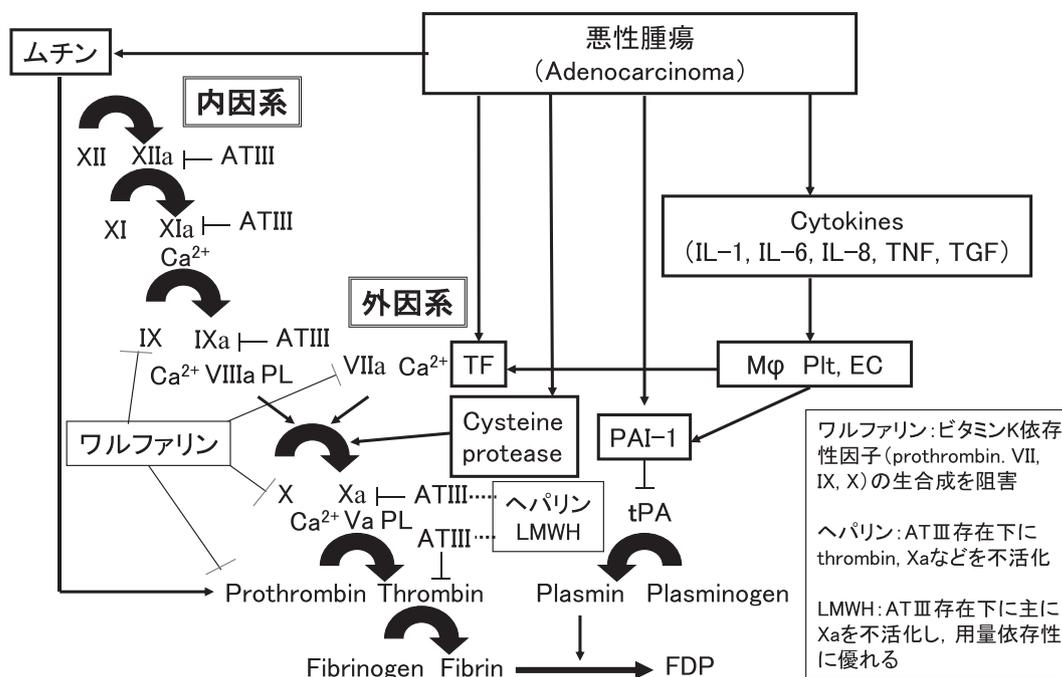


図6 凝固能亢進機序と治療

ATIII: antithrombin III, EC: endothelial cell, FDP: fibrin degradation product, IL: interleukin, LMWH: low molecular weight heparin, Mφ: macrophage, PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1, PL: phospholipid, Plt: platelet, TF: tissue factor, TGF: tissue growth factor, TNF: tissue necrotizing factor, t-PA: tissue plasminogen activator

リンの生成を促すトロンビンあるいはその前段階の活性化第 X 因子 (Xa) を不活化するヘパリンが第 1 選択薬とされる²⁾。Sack ら¹¹⁾の報告では、ワルファリンではわずか 19% の患者しか効果が得られなかったのに対し、長期のヘパリン投与は 65% の患者に有効性を示した。このため、一般に入院中は未分画ヘパリンの投与が行われるが、ヘパリンが抗凝固活性を発揮するためには、アンチトロンビン III (AT-III) 活性が保たれていることが条件であり、AT-III が 70% 以下の場合には同時に AT-III を補充する必要がある。また、血小板や凝固因子の消費が顕著である場合、これらの補充療法を行い、DIC が進行する場合、メシル酸ガベキサートやメシル酸ナファモスタットによる DIC 治療も必要となる。

未分画ヘパリンは血中半減期が短いため持続点滴が必要で、悪性腫瘍のコントロールが良好であっても、脳梗塞再発予防のために長期入院を余儀なくされる患者が多い。最近では、原病の状態が安定していればヘパリンカルシウム皮下注 (5,000 単位, 1 日

2 回) を導入し、在宅医療に移行できる症例も増えてきている。しかし、前述のように、抗凝固療法は原病の悪性腫瘍の状況によっては致死性的出血を引き起こす可能性もあり、あくまで全身状態を勘案して施行すべきと思われる。

低分子ヘパリン (low molecular weight heparin: LMWH) には、未分画ヘパリンにはない血管新生抑制作用、腫瘍増殖抑制効果も期待されている。固形癌 385 例を対象に低分子ヘパリン (ダルテパリン) とプラセボの効果を比較した FAMOUS (Fragmin Advanced Malignancy Outcome Study) 試験では、低分子ヘパリン群において 1 年後の生存率の改善が示された⁴²⁾。また、低分子ヘパリンは血漿や基質の蛋白、血小板や単球とは結合しにくく、比較的血中半減期も長いいため皮下注にも適しているが^{8, 12)}、本邦ではダルテパリン静注を除き DIC に対する保険適用はない。

最近、深部静脈血栓症に対する新規経口抗凝固薬 DOAC (direct oral anticoagulant) の適用が追加された。DOAC は第 VII 凝固因子を阻害しないことから、ワ

ルファリンに比し脳出血の合併が少ないことが示されているが、本症候群における下肢静脈血栓症や脳梗塞の再発予防における DOAC の効果は不明である。今後、とくに下肢静脈血栓症を合併している本疾患に対して、ワルファリン、DOAC、ヘパリンのいずれが有用であるのかを検討してゆく必要がある。また、現在「塞栓源を特定できない塞栓性脳卒中 (embolic stroke of undetermined source: ESUS)」に対するアスピリンと DOAC の治験が複数実施されているが、本症候群は ESUS に含まれるため、いずれが有効であるのかはサブアナリシスで明らかになるものと思われる。

14. おわりに

以上、トルソー症候群の概念、発症機序、診断および治療に関して概説した。現在、ヘパリンが最も有効な治療法とされるが、エビデンスは十分ではなく、原病の悪性腫瘍の進行や社会的な状況によっては、ワルファリンやアスピリンを使用したり、抗血栓薬を中止せざるを得ない場合も十分ありうる。本症候群における治療の目的は、あくまで QOL を維持しながら予後を改善することであることに留意すべきである。

著者の利益相反 (COI) の開示：

本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益相反なし

文献

- Leira R, Dávalos A, Castillo J: Cancer and paraneoplastic stroke, in Caplan L, Bogousslavsky J (eds): *Uncommon Causes of Stroke. Stroke Syndromes*, New York, Cambridge University Press: 2008, 371–376.
- 内山真一郎：トルソー症候群。日内会誌 **97**: 45–48, 2008.
- Trousseau A: Phlegmasia alba dolens. *Clin Med Hotel Dieu De Paris* **3**: 94, 1865.
- Gross L, Friedberg CK: Nonbacterial thrombotic endocarditis. Classification and general description. *Arch Intern Med* **58**: 620–640, 1936.
- MacDonald RA, Robbins SL: The significance of nonbacterial thrombotic endocarditis: an autopsy and clinical study of 78 cases. *Ann Intern Med* **46**: 255–273, 1957.
- Barron KD, Siqueira E, Hirano A: Cerebral embolism caused by nonbacterial thrombotic endocarditis. *Neurology* **10**: 391–397, 1960.
- Kuramoto K, Matsushita S, Yamanouchi H: Nonbacterial thrombotic endocarditis as a cause of cerebral and myocardial infarction. *Jpn Circ J* **48**: 1000–1006, 1984.
- Evans TR, Mansi JL, Bevan DH: Trousseau's syndrome in association with ovarian carcinoma. *Cancer* **77**: 2544–2549, 1996.
- Callander N, Rapaport SI: Trousseau's syndrome. *West J Med* **158**: 364–371, 1993.
- Rohner RF, Prior JT, Sipple JH: Mucinous malignancies, venous thrombosis and terminal endocarditis with emboli. A syndrome. *Cancer* **19**: 1805–1812, 1966.
- Sack GH, Levin J, Bell WR: Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)* **56**: 1–37, 1977.
- Walsh-McMonagle D, Green D: Low-molecular-weight heparin in the management of Trousseau's syndrome. *Cancer* **80**: 649–655, 1997.
- Cestari DM, Weine DM, Panageas KS, Segal AZ, DeAngelis LM: Stroke in patients with cancer: incidence and etiology. *Neurology* **62**: 2025–2030, 2004.
- Graus F, Rogers LR, Posner JB: Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine (Baltimore)* **64**: 16–35, 1985.
- Suzuki S, Tanaka K, Nogawa S, Umezawa A, Hata J, Fukuuchi Y: Expression of interleukin-6 in cerebral neurons and ovarian cancer tissue in Trousseau syndrome. *Clin Neuropathol* **21**: 232–235, 2002.
- Billir J, Challa VR, Toole JF, Howard VJ: Nonbacterial thrombotic endocarditis. A neurologic perspective of clinicopathologic correlations of 99 patients. *Arch Neurol* **39**: 95–98, 1982.
- Lopez JA, Ross RS, Fishbein MC, Siegel RJ: Nonbacterial thrombotic endocarditis: a review. *Am Heart J* **113**: 773–784, 1987.
- Falanga A, Rickles FR: Pathophysiology of the thrombophilic state in the cancer patient. *Semin Thromb Hemost* **25**: 173–182, 1999.
- Gonmori H, Maekawa T, Kobayashi N, Tanaka H, Tsukada H, Takada M, Andou K: The role of tissue thromboplastin in the development of DIC accompanying neoplastic diseases. *Biblio Haematol* **49**: 23–39, 1983.
- Falanga A, Gordon SG: Isolation and characterization of cancer procoagulant: a cysteine proteinase from malignant tissue. *Biochemistry* **24**: 5558–5567, 1985.
- Nanninga PB, van Teunenbroek A, Veenhof CH, Büller HR, ten Cate JW: Low prevalence of coagulation and fibrinolytic activation in patients with primary untreated cancer. *Thromb Haemost* **64**: 361–364, 1990.
- Pineo GF, Regoeczi E, Hatton MW, Brain MC: The activation of coagulation by extracts of mucus: a possible pathway of intravascular coagulation accompanying adenocarcinomas. *J Labo Clin Med* **82**: 255–266, 1973.
- Donati MB: Cancer and thrombosis: from Phlegmasia alba dolens to transgenic mice. *Thromb Haemost* **74**: 278–281, 1995.
- Hajjar KA: Fibrinolysis revisited: new insights into the patho-

- biology of cancer. *Vessel* **2**: 9–16, 1996.
- 25) Ornstein DL, Zacharski LR, Memoli VA, Kisiel W, Kudryk BJ, Hunt J, Rousseau SM, Stump DC: Coexisting macrophage-associated fibrin formation and tumor cell urokinase in squamous cell and adenocarcinoma of the lung tissues. *Cancer* **68**: 1061–1067, 1991.
 - 26) Dvorak HF: Thrombosis and cancer. *Hum Pathol* **18**: 275–284, 1987.
 - 27) Chaturvedi S, Ansell J, Recht L: Should cerebral ischemic events in cancer patients be considered a manifestation of hypercoagulability? *Stroke* **25**: 1215–1218, 1994.
 - 28) 内山真一郎, 赫洋美, 清水優子, 橋本しをり, 岩田誠: 抗リン脂質症候群と Trousseau 症候群. *脳卒中* **27**: 547–551, 2005.
 - 29) Weber MB: The neurological complications of consumption coagulopathies. *Neurology* **18**: 185–188, 1968.
 - 30) Planner RS, O’Sullivan EF, Campbell JJ, Ball DL: The hypercoagulable state and pulmonary embolism in patients with ovarian carcinoma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* **18**: 209–212, 1978.
 - 31) 徳岡健太郎, 小寺佑佳, 飯島一佑樹, 飯島恵理, 安田高志, 大熊壮尚, 野川茂, 北川泰久, 瀧澤俊也: 当院における Trousseau 症候群に関する臨床的検討. 第 40 回日本脳卒中学会総会. 2015.
 - 32) 野川茂: トルーソー症候群, 辻省次総編集, 鈴木則宏 専門編集, *アクチュアル脳・神経疾患の臨床, 脳血管障害の治療最前線*. 東京, 中山書店, 2014, 207–215.
 - 33) 野川茂. 前立腺癌罹患中, DIC, 多発性脳梗塞を呈した 85 歳男性. *アクチュアル脳・神経疾患の臨床, 脳血管障害の治療最前線*. 東京, 中山書店, 2014, 385–394.
 - 34) 渡邊雅男, 渡邊照文, 宮本伸和, 水野美邦, 卜部貴夫: 担癌患者における脳梗塞の臨床的特徴: 凝血学的マーカーの有用性. *脳卒中* **28**: 351–359, 2006.
 - 35) Amico L, Caplan LR, Thomas C: Cerebrovascular complications of mucinous cancers. *Neurology* **39**: 522–526, 1989.
 - 36) 安部貴人, 野川茂, 岡田聡, 仁科牧子, 森下鉄夫: Trousseau 症候群により脳梗塞を呈した 10 症例の検討. 第 53 回日本神経学会総会. 2012.
 - 37) den Ouden M, Ubachs JM, Stoot JE, van Wersch JW: Thrombin-antithrombin III and D-dimer plasma levels in patients with benign or malignant ovarian tumours. *Scand J Clin Lab Invest* **58**: 555–559, 1998.
 - 38) Yamashiro K, Furuya T, Noda K, Urabe T, Hattori N, Okuma Y: Cerebral infarction developing in a patient without cancer with a markedly elevated level of mucinous tumor marker. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **21**: 619 e611–612, 2012.
 - 39) Rogers LR, Cho ES, Kempin S, Posner JB: Cerebral infarction from non-bacterial thrombotic endocarditis. Clinical and pathological study including the effects of anticoagulation. *Am J Med* **83**: 746–756, 1987.
 - 40) Singhal AB, Topcuoglu MA, Buonanno FS: Acute ischemic stroke patterns in infective and nonbacterial thrombotic endocarditis: a diffusion-weighted magnetic resonance imaging study. *Stroke* **33**: 1267–1273, 2002.
 - 41) Klein I, Lung B, Wolff M, Brochet E, Longuet P, Laissy JP, Duval X: Silent T2* cerebral microbleeds: a potential new imaging clue in infective endocarditis. *Neurology* **68**: 2043, 2007.
 - 42) Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, Rustin G, Thomas M, Quigley M, Williamson RC: Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol* **22**: 1944–1948, 2004.