

1) 論文種別：症例報告

2) 論文タイトル：Trousseau 症候群から脳塞栓を起こした一例

3) 全員の著者名：西牟田洋介<sup>1</sup>、永山哲也<sup>2</sup>、樋渡貴昭<sup>1</sup>、山下麻美<sup>1</sup>、川原団<sup>1</sup>、石井毅<sup>1</sup>、山田正彦<sup>1</sup>、友杉哲三<sup>1</sup>、平原一穂<sup>1</sup>、有田和徳<sup>3</sup>

Yosuke Nishimuta<sup>1</sup>, Tetsuya Nagayama<sup>2</sup>, Takaaki Hiwatari<sup>1</sup>, Mami Yamashita<sup>1</sup>, Dan Kawahara<sup>1</sup>, Ishii Takeshi<sup>1</sup>, Masahiko Yamada<sup>1</sup>, Tetuzo Tomosugi<sup>1</sup>, Kazuho Hirahara<sup>1</sup>, Kazunori Arita<sup>3</sup>

4) 著者全員の所属施設・部署(論文が執筆された 所属)

1. 鹿児島市立病院脳神経外科、2.厚地脳神経外科病院、3.鹿児島大学病院脳神経外科

5) 連絡著者の氏名・連絡先(所属施設/部署名,住所,電話番号,メールアドレス)

鹿児島市立病院脳神経外科 鹿児島市上荒田 37-1 電話: 099-230-7000

メールアドレス: yosuke-ns@po.minc.ne.jp

6) キーワード 5 個以内 : Trousseau syndrome, embolization, thrombectomy, white thrombus

『本論文を,日本脳神経血管内治療学会 機関誌 「JNET Journal of Neuroendovascular Therapy」に投稿するにあたり,筆頭著者,共著者 によって,国内外の他雑誌に掲載ないし投稿されていないことを誓約致します.』

目的：急性期脳塞栓症に対し血栓回収を行ったところ白色を呈する血栓が捕捉された。その原因に **Trousseau** 症候群（**TS**）が考えられた稀な症例を経験したので報告する。

症例：症例は元来健康な **65** 歳女性。突然、ふらつきから始まる進行性の意識障害を認め、画像から脳底動脈閉塞症と診断された。急性期に血栓回収術を施行し、通常 of 塞栓症とは明らかに異なる白色を呈する血栓が捕捉された。術後症状は劇的に改善がみられたが、全身検索の結果、塞栓源の一因として進行性胃癌が疑われた。その後再塞栓を発症し **31** 日目に出血性脳梗塞で死亡となった。

結論：血栓回収により白色を呈する血栓が捕捉された場合には、**TS** を原因の鑑別に挙げる必要がある。

## 緒言

急性期脳塞栓症に対する血栓回収の有効性安全性は、これまでの報告<sup>1)</sup>などから揺るぎのないものとなっている。我々も症例を積み重ねていくうちに、**Trousseau** 症候群（**TS**）による脳塞栓症と考えられる一例を経験した。その報告は散見される程度であり、本症例を含め特徴的な所見や臨床経過など考察を加え報告する。

## 症例提示

症例：**65** 歳女性

主訴：進行性の意識障害

既往歴：特記事項なし

現病歴：1ヶ月前からめまいを自覚し近医にて **MRI** を施行されるも異常

所見は認められなかった。22 時就寝後の深夜 1 時に突然の左後頭部痛、ふらつき、嘔気、呂律困難が出現し、近医に救急搬送となった。画像から脳梗塞の診断を受け治療開始となったが、徐々に意識レベル低下が認められたため、当院へ 12 時 5 分に転院となった。

入院時所見：血圧 157/76 mmHg、脈拍 64 回/分、体温 36.7 度、呼吸数 18/分、心電図では洞調律であった。

入院時神経学的所見：意識レベル Glasgow Coma Scale (GCS) は E3V4M6 で、脳神経系では右同名半盲、構音障害を認めた。運動系では左片麻痺 Manual Muscle test (MMT) 4/5 を認め、National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) は 8 点であったが、小脳症状は認められなかった。

採血所見：白血球  $6200 /\mu\text{l}$ 、赤血球  $391 \times 10^4 /\mu\text{l}$ 、ヘモグロビン 11.0 g/dL、血小板  $12.0 \times 10^4 /\mu\text{l}$ 、PT-INR 1.2、APTT 39.6 秒、フィブリン 138 mg/dl、D ダイマー  $30.3 \mu\text{g/mL}$ 、CRP 1.87 mg/dL、BNP 71.4 pg/mL で軽度の貧血と血小板の軽度減少、CRP 軽度上昇、D ダイマーの著明な高値を認めた。

神経放射線学的所見：MRI 拡散強調画像 (DWI) にて両側後大脳動脈 (特に左)、右前大脳動脈還流領域に皮質を含む散在性の高信号域を認めた。脳幹、視床には新鮮梗塞巣は認めなかった (Fig. 1A、B)。MRA では基底動脈 (Basilar artery: BA) の閉塞を認め、両側の後大脳動脈は描出されなかった。また右前大脳動脈は A1 から閉塞していた (Fig. 1C)。頸部を含め他の血管に動脈硬化を疑わせるような所見はなかった。PC-Alberta Stroke Programme Early CT (ASPECT) Score は 8 点であった。

入院後経過：突然発症の多発性主幹脳動脈閉塞症から、脳塞栓症と診断した。当初は心原性脳塞栓症を疑った。発症から 8 時間以上経過していたが、脳底動脈閉塞症による進行性の意識障害であり、血栓回収を施行した。局所麻酔下に 13 時 20 分、右大腿動脈経由で 6F FUBUKI（朝日インテック、愛知）を左椎骨動脈に留置した。診断造影では脳底動脈先端部以降の描出が見られなかった（Fig. 2A）。早急に Trevo Pro14（Stryker, Kalamazoo, MI, USA）を左 P2 に留置して Push and Fluff 法で Trevo ProVue Retriever 3mm20mm を左 P2-BA で展開し 2 pass したところ再開通を得られた。さらに同様に Trevo ProVue Retriever 3mm20mm を右 P2-BA で展開し 2pass で白色のやや硬い血栓を回収（Fig. 2C）したが、右 PCA 末梢の再開通が得られず Thrombolysis in Cerebral Infarction（TICI）Grade 2b で終了した（Fig. 2B）。術後は、ヘパリン持続点滴（15000 単位/日）による抗凝固療法とエダラボンによる治療を行ったところ、術翌日には意識レベルは清明となり、軽度の右同名半盲を認めるのみで自力歩行も可能な状態となった。塞栓源精査のため、ホルター心電図、持続心電図モニター、経胸壁心エコー、下肢静脈エコーを行ったが異常は認めなかった。

入院後 10 日目に大動脈のプラーク診断のため、大動脈造影 CT 検査を施行し、無数のリンパ節の腫脹、胃壁の肥厚を認め、さらに腫瘍マーカーの精査で、CEA193ng/ml、CA19-9 111U/ml が上昇し可溶性 IL-2 レセプター 510U/ml は正常であったことから進行性胃癌が強く疑われた。さらなる塞栓源精査のため、入院 12 日目に経食道エコーを予定した。ヘパリンを一時中断中に（1 時間程度）、突然の意識障害（GCS E4V4M6）右共同偏視、左空間無視、不穩、左片麻痺 MMT1/5 が出現した。持続心電

図モニターを継続していたが、心房細動などの不整脈はみられなかった。穿刺を最終未発症時間から 1 時間 30 分で行い、DSA を含めた画像精査にて、DWI-ASPECT11 点、右 M2 inferior trunk への再塞栓と考えられ、DSA に引き続いて再度緊急に血栓回収を行なった。前回と同様に Trevo ProVue Retriever 3mm20mm で 2 pass したが再開通できず、その時点で深部静脈への early venous filling を認めた (Fig. 3 A B)。出血のリスクと生命予後の厳しい悪性腫瘍が強く疑われることを考慮し、手技を中止した。入院 17 日目に胃生検を行い、signet-ring cell carcinoma with poorly differentiated adenocarcinoma と診断され余命は数ヶ月と予測された。その後左片麻痺、空間無視などの症状は残存したが、家族の希望があり自宅退院に向け、入院後 19 日目 (2 回目の塞栓後 7 日) より、ヘパリン (15000 単位/日) から経口可能な Xa 阻害薬 (リバーロキサバン 15mg) に変更した。しかしながら入院 26 日目に 2 回目の梗塞巣内の巨大な出血 (Fig.4 AB) による突然の意識障害 (GCSE1V1M2) と失調性呼吸が出現し発症から 31 日目に出血性脳梗塞のため死亡となった。

## 考察

TS は、潜在性の悪性腫瘍に伴う遊走性の多発静脈血栓が引き起こされている病態であると 1865 年 Armand Trousseau によって報告された<sup>2)</sup>。現在では潜在性もしくは最近診断された悪性腫瘍によって引き起こされる他に要因のない血栓化傾向の状態で複数の機序によって引き起こされる<sup>3)</sup>とされるが、その定義ははっきり決まっていない。

Finelli<sup>4)</sup>らは、TS に伴う脳梗塞の画像所見は多発性であることが多く、3 つ以上の血管支配におよぶ DWI 高信号を認めた症例の 22% を占め、塞

栓源が不明である症例の 75%を占めていたと報告している。

TS に伴う主幹脳動脈塞栓症を起こし、血栓回収をされた症例の報告は非常にまれでわれわれが渉猟しえた限りでは、本症例を含め 4 例<sup>6,7)</sup>のみであった。これまで報告された 3 例はいずれも脳梗塞発症前に悪性腫瘍と診断されていたが、今回は、原因不明の多発性脳塞栓症で発症した症例であった。入院時採血では、凝固線溶系の異常を認めたが、塞栓をきたすような他の要因はなく、全身検索により進行した悪性腫瘍と診断されたことから、TS による脳塞栓で矛盾しないと考えられた。1 回目の塞栓では、急性期に血栓回収を行い、普段の血栓回収と同じように症状を劇的に改善することができた。ただ捕捉された血栓は、肉眼所見では通常の（暗）赤色血栓とは異なり、白色のやや硬いもので、病理学的診断では、悪性所見を認めずフィブリンが主体の血栓であった（Fig. 5AB）。この血栓の特徴は、これまでの 3 報告症例にも共通するものであった<sup>6,7)</sup>。一般的に白色血栓は、アテローム性脳梗塞が原因となることが多い。本症例においてはリスクファクターがなく他の血管の動脈硬化も少ないことから、その可能性は低いと考えられる。

TS の原因として、血液凝固系の亢進による動脈・静脈血栓症、播種性血管内凝固による微小塞栓症、腫瘍塞栓などが考えられている<sup>5)</sup>が、塞栓源の原因の一つとして過凝固に関与した **nonbacterial thrombotic endocarditis (NBTE)** も考えられている<sup>8)</sup>。この NBTE は、脳卒中を発症した悪性腫瘍患者の剖検における症候性脳梗塞の原因として最多（27%）との報告<sup>9)</sup>もあり、その血栓はフィブリンや血小板によるものが主となる白色血栓と報告<sup>10,11)</sup>されている。

TS による塞栓症の薬物治療において、選択的 Xa 阻害薬もしくはトロ

ンピン阻害剤はまだ十分なエビデンスがなく<sup>5)</sup>、一般的にヘパリンが有効である<sup>3)</sup>が、ヘパリンの中断による血栓症の再発が報告されており<sup>3)</sup>、その投与方法やいつまで投与するかが問題となる。本症例においてもヘパリン中断後に再発しており、長期間にわたる持続点滴の必要性があることが問題となる。本症例では、自宅退院に向けて服薬管理しやすいXa阻害薬を経口投与し、再発を防ぐことはできたが最終的には26日目に出血性梗塞となり、予後は不良であった。TSによる凝固系の異常が背景にあることから、Xa阻害薬の減量投与もしくはヘパリンカルシウムの自己注射なども考慮すべきであった。以上、これまでの報告<sup>6,7)</sup>を含めTSによる主幹脳動脈閉塞には、①白色の血栓が捕捉される、②血栓回収により症状の改善が期待できる、③短期間に複数回の塞栓を起こす可能性が高い、④生命予後は原疾患の進行や凝固異常のため不良である（Table 1）などの特徴があると考えられた。

急性期脳梗塞治療の発展により、血管内治療医がTSによる主幹動脈閉塞症に遭遇する機会が増えた。本症例のように発症前に悪性腫瘍の指摘はなく、血栓回収で白色を呈する血栓が捕捉された場合には、TSを鑑別の一つにあげ、原因検索を行う必要がある。

## 結語

白色を呈した血栓が捕捉されたTSによる主幹動脈閉塞症の稀な症例を経験した。

利益相反の開示 筆頭著者および共著者全員に利益相反はない。

## 文献

- 1) Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2015; 372: 11-20
- 2) Trousseau A. Plegmasia alba dolens. Lectures on clinical medicine. delivered at the Hotel-Dieu, Paris. 1865; 5: 281-332.
- 3) Varki A . Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007; 110: 1723-1729.
- 4) Finelli PF, Nouh A. Three-territory DWI acute infarcts: Diagnostic value in cancer-associated hypercoagulation stroke ( Trousseau syndrome) . *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016; 37: 2033-2036.
- 5) Ikushima S, Ono R, Fukuda K et al. Trousseau's syndrome: cancer-associated thrombosis. *Jpn J Clin Oncol.* 2016; 46: 204-208.
- 6) Matsumoto N, Fukuda H, Handa A et al. Histological examination of Trousseau syndrome-related thrombus retrieved through acute endovascular thrombectomy: report of 2 cases. *J Stroke Cerebrovascular Dis.* 2016; 12: 227-230.
- 7) Inoue S, Fujita A, Mizowaki T et al. Successful treatment of repeated bilateral middle cerebral artery occlusion by performing mechanical thrombectomy in a patient with Trousseau syndrome. *No Shinkei Geka* 2016; 44:501-506.
- 8) Lopez JA, Ross RS, Fishbein MC et al. Nonbacterial thrombotic endocarditis: a review. *Am Heart J* 1987; 113:773-784.

9) Graus F, Rogers LR, Posner JB. Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine (Baltimore)* .1985; 64: 16-35.

10) Eiken PW, Edwards WD, Tazelaar HD et al. Surgical pathology of nonbacterial thrombotic endocarditis in 30 patients, 1985-2000. *Mayo Clin Proc.* 2001; 76: 1204-1212.

11) Sutherland DE, Weitz IC, Liebman HA. Thromboembolic complications of cancer: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Am J Hematol.*2003; 72: 43-52.

#### Figure1 入院時

A, B: 頭部 MRI DWI 両側後頭葉（特に左側）、右前頭葉内側を中心に皮質を含んだ散在性の高信号域を認める（白矢印）。

C: 頭部 MRA 脳底動脈の閉塞（白矢印）、右前大脳動脈 A1 からの閉塞（白矢頭）を認める。

#### Figure2 1回目血栓回収時

A: 左椎骨動脈撮影前後像（術前）脳底動脈の閉塞を認める。

B: 左椎骨動脈撮影前後像（術後）脳底動脈、左後大脳動脈の再開通を認めるが、右後大脳動脈 P3 以降の閉塞（黒矢頭）を認める。

C: 捕捉された白色の血栓とステントレトリバー

#### Figure3

A: 2回目塞栓発症時の MRI DWI において今回の塞栓に伴う高信号域は認めない。

B: 右内頸動脈撮影側面像（術前）右 inferior trunk の閉塞（白矢印）を認める。

C: 右内頸動脈撮影側面像（2 pass 後）右 inferior trunk の再開通は認めず、深部静脈への early venous filling（黒矢頭）を認める。

#### Figure4

A、B: 頭部 CT において 2 回目の梗塞巣内に広範な出血性梗塞を認め、著明な圧排所見を認める。

#### Figure5

捕捉された血栓の病理組織像。Hematoxylin-Eosin 染色（A: 10 倍、B: 50 倍）。ほとんどがエオジンによりピンクに染まったフィブリン。わずかな白血球を認め、赤血球は認めない。

#### Table1

Trousseau 症候群に血栓回収を行った 4 症例のまとめ

M, male; F, Female; BA, basilar artery; L, left; MCA, middle cerebral artery; n.m., no mention

Fig.1

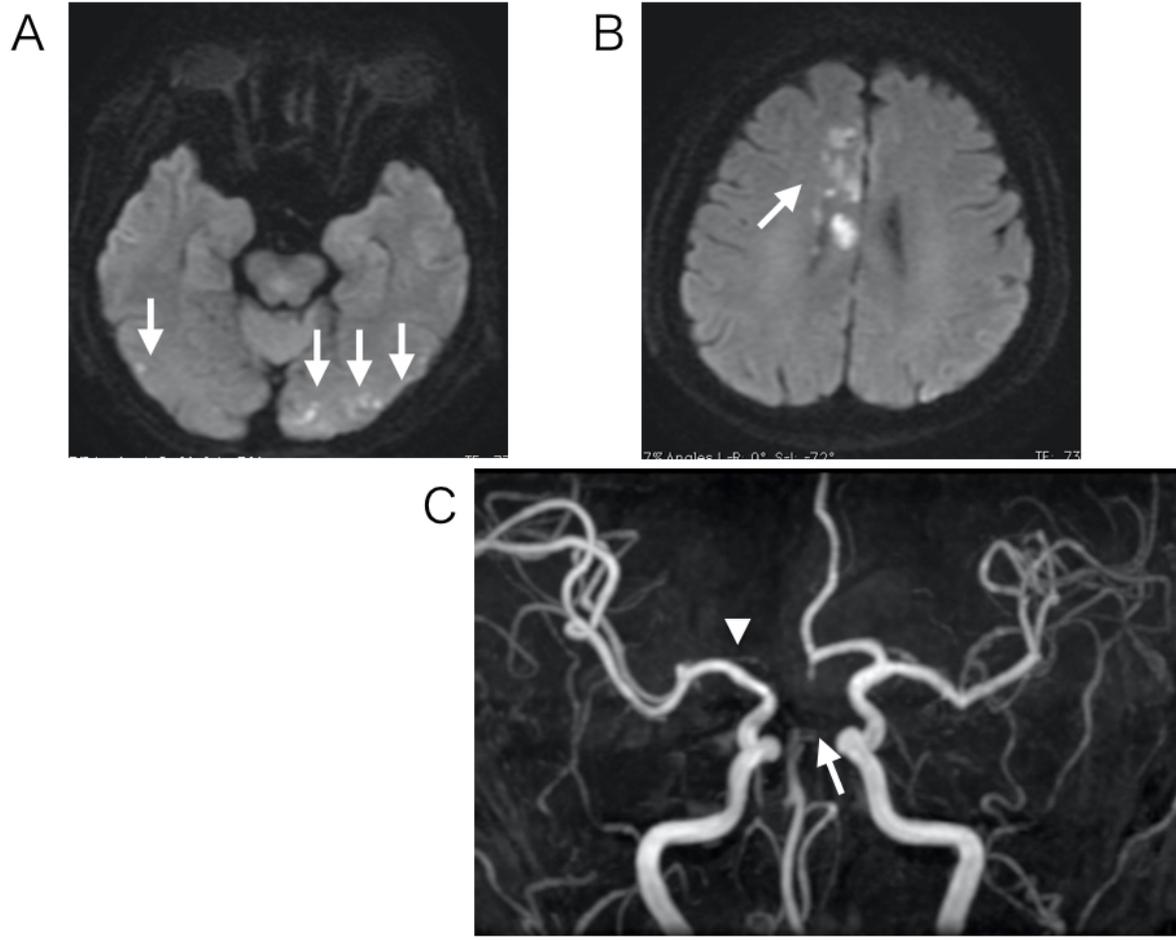


Fig.2

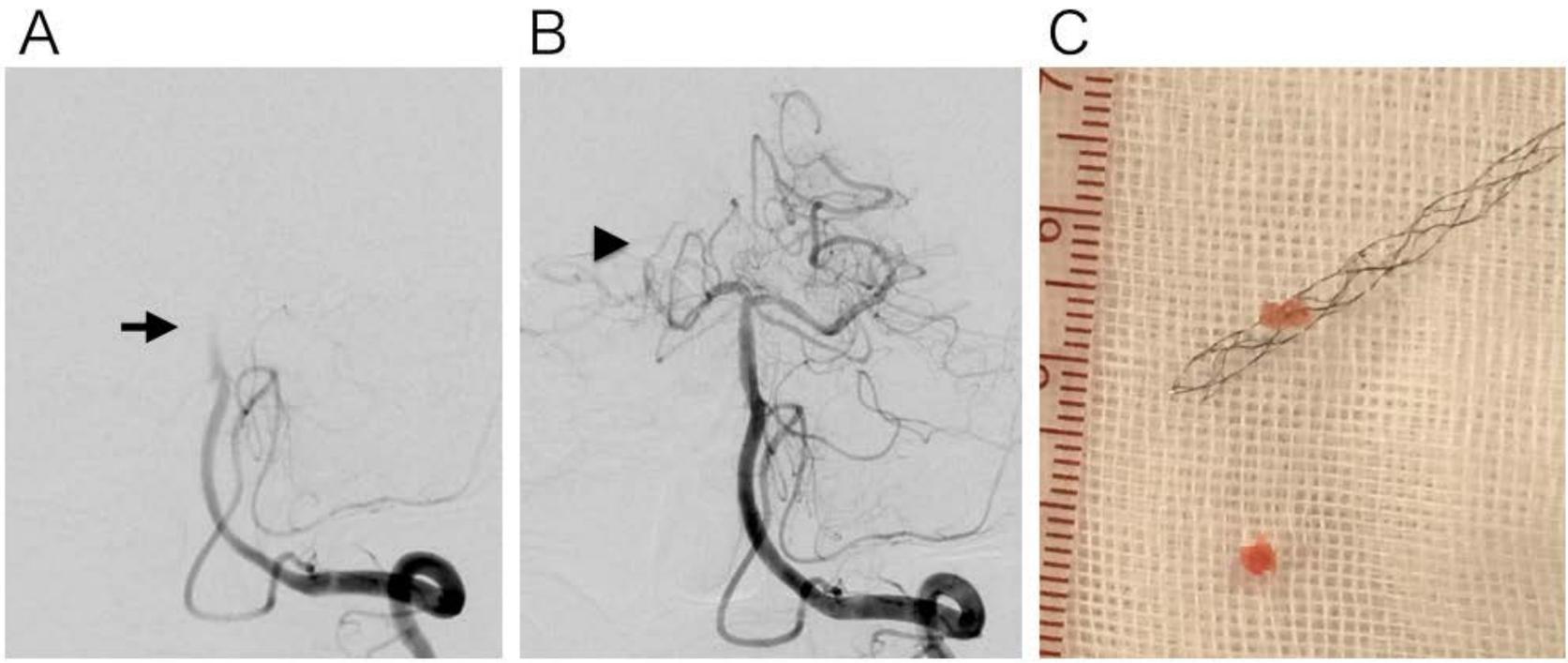
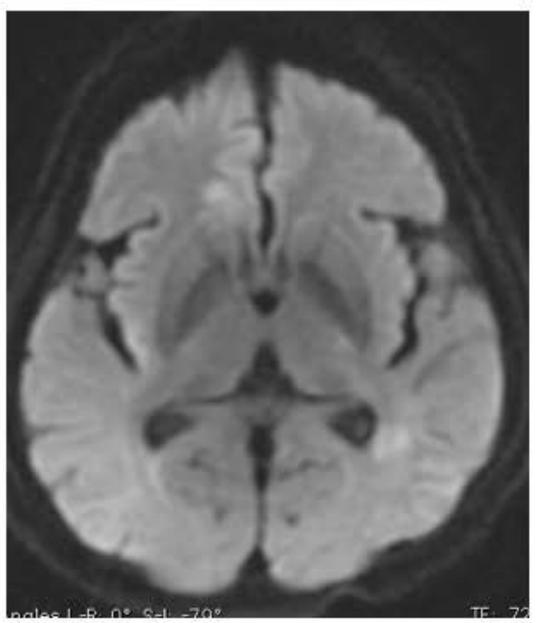
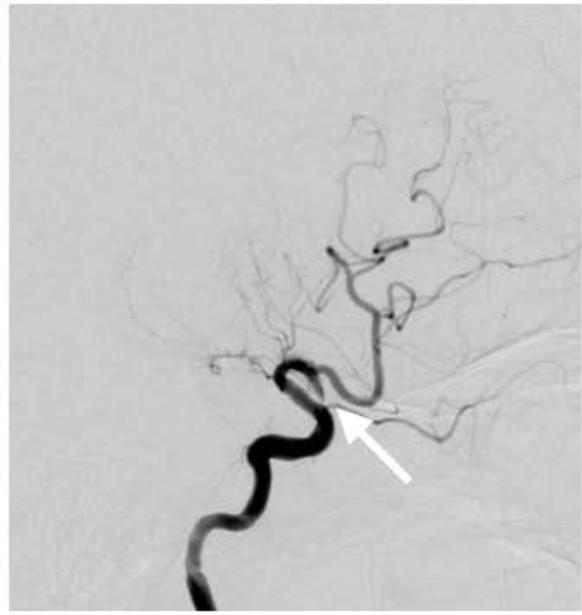


Fig.3

A



B



C

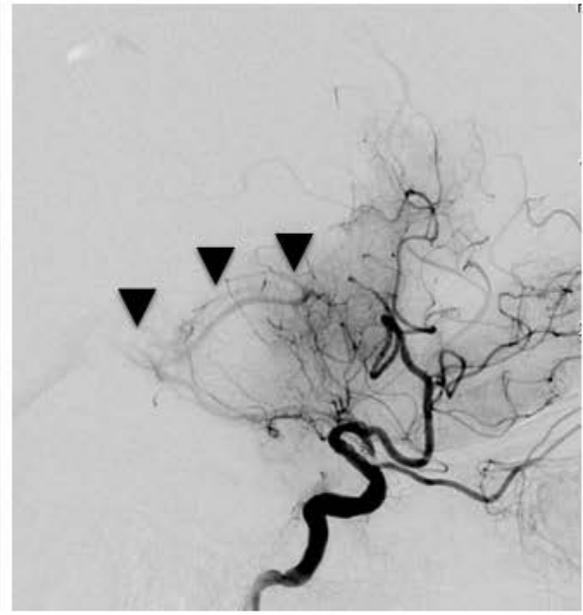


Fig.4

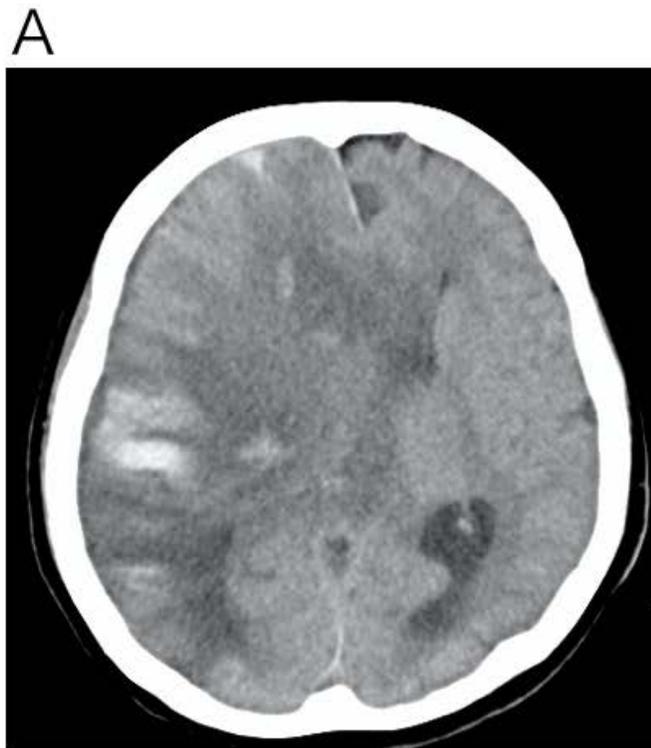


Fig.5

