
 症 例 報 告

肺転移を伴う進行性上行結腸癌罹患の高齢女性に合併した
右内頸動脈および左中大脳動脈閉塞を来し、
Trousseau 症候群を発症したと考えられる 1 例

今井 邦英¹・八木 和徳¹・石川 忍²

¹新発田リハビリテーション病院 リハビリテーション科

²新発田リハビリテーション病院 放射線科

A Marked Elderly Rare Case of the Advanced Ascending Colon Cancer with Lung Metastasis Who Complicated the Obstruction of The Right Internal Carotid Artery (ICA) and The Left Middle Cerebral Artery (MCA) Resulting in Trousseau Syndrome

Kunihide IMAI¹, Kazunori YAGI¹ and Shinobu ISHIKAWA²

¹*Department of Rehabilitation, Shibata Rehabilitation Hospital*

²*Department of Radiology, Shibata Rehabilitation Hospital*

Abstract

We presented a markedly rare case who is elderly (102 years old) female suffering from advanced colon cancer with the metastasis in the lower lobe of right lung and suffering from the obstruction of right internal carotid artery (ICA) and left middle cerebral artery (MCA) emerged almost simultaneously. It is relatively rare that the obstructions of the main bilateral trunks such as ICA and the MCA may be induced almost simultaneously. Moreover, it is further rare that those cases described previously complicated an advanced colon cancer with distal metastasis (the lower lobe of the left lung).

Firstly, we considered and analyzed the mechanism of relations between the advanced malignant neoplasms and the obstructions of the bilateral main trunks such as ICA and MCA. We considered that the cachexia by the malignant neoplasms may induce the hyperfunction of solidification system including the increase of D dimer and the fibrinolytic dysfunction resulting in the formation of thrombosis associated with the atrial fibrillation and the various unknown other mechanism which can not be explained only by solidification cascade. Particularly, the brain has sufficient thromboplastins which causes the hyperfunction of solidification. In the

Reprint requests to: Kunihide IMAI
Department of Rehabilitation,
Shibata Rehabilitation Hospital,
1611-8, Aramachi-kou,
Shibata 959-2311, Japan.

別刷請求先：〒959-2311 新潟県新発田市荒町甲 1611-8
新発田リハビリテーション病院
リハビリテーション科

今井 邦英

contrary, thrombomodulins which shows the competitive fibrinolytic effect of thromboplastins are few in it. So, it is hypersodificative in the brain where it may be easily the target of disseminated intravascular coagulation (DIC). Moreover, the systemic condition of the every patient extremely various. However, we could not find the hyperfunction solidification and the fibrinolytic hyperfunction by the laboratory data in this patient.

Therefore, it was possible that the patient suffering from cerebral infarction, the obstructions of the main trunks of bilateral cerebral hemispheres incidentally complicated malignant neoplasm, especially the ascending colon cancer with lung metastasis induced simultaneously. However, it has been widely accepted that malignant neoplasm can be the main risk factor of the deep venous thrombosis and pulmonary ones, and that almost 20% of the patients with cancers would suffer from cerebral thrombosis. So the idea that no relationships was identified between the two disorders are considered to be short-circuited.

In any case of cerebral hemorrhage or infarction, it is the inevitable fact that these stroke may be induced to some extent in relation to the malignant neoplasm. Of course, the prognosis of the patients suffering from the malignant neoplasms mainly depends on the primary diseases (cancers) and this case is not also an exception. This case is 102 years old, marked elderly and we cannot ignore the factor of age and systemic condition. Furthermore, we also pay intensive caution to the disseminated intravascular coagulation (DIC) in the terminal stage.

Secondly, despite of the bilateral swelling including the swelling of gyri and disappearance of sulci, this case did not manifest downward transtentorial herniation (DTH). If the younger patients with no atrophy of the cerebrums suffered from the obstructions of the main trunks of the bilateral cerebral hemispheres, they would usually manifest DTH due to swellings by the uncal herniation (UH) resulting in being fatal, even if the external decompression was performed. Although bilateral paresis of extremities and total aphasia were identified in this case, she was saved. The mechanism of being saved of this patient was that she was elderly and the upper tentorial pressure by the swelling of cerebrums did not influence the lower tentorial space because of the marked atrophy of cerebrums. In other words, tight posterior fossa was not performed. Compression to brain stem by uncal gyrus was not identified. The cisterns around brain stem was preserved. Neurologically, she shows an akinetic mutism.

In conclusion, it is suggested that the two different disorders are induced incidentally and simultaneously.

要 旨

両側の内頸動脈および中大脳動脈などの主幹動脈が、ほぼ、同時期に梗塞を起こすのは、比較的稀な病態である。これが、進行性の悪性腫瘍（上行結腸癌、肺転移）に合併するのは、更に、稀である。実臨床では、すでに癌患者と判明していて、脳梗塞を発症したものを、一般に Trousseau 症候群と呼称する。今回、我々は、多発転移を有する進行性の担癌（上行結腸癌）患者に、両側大脳主幹動脈（右内頸動脈、左中大脳動脈）に血栓を形成し、閉塞をみた Trousseau 症候群と考えられた症例を経験したので、主として、そのメカニズムおよび治療に関し、若干の文献的考察を加え、報告する。更に、両側大脳半球の高度の腫脹にも拘わらず、downward transtentorial herniation (DTH) を来さなかったメカニズムについても言及した。

症例は、102歳女性、生来健康であり、日常生活は自立していたが、心房細動の基礎疾患を有していたが、左房内血栓の有無の検索は為されていなかった。

現病歴：102歳になった20XY年11月まで、上述の通り、日常生活は自立していた。同年

12月9日、昼食後、意識障害と左麻痺にて、発症。発症後4.5時間経過に、高次医療機関（脳神経外科）を受診。CT上、低吸収域は認められなかったが、症例が超高齢であること、血栓溶解術の適応である発症後3時間を、既に経過していることから、recombinant tissue-type plasminogen activator: rt-PAを用いての経静脈的血栓溶解術および経動脈的血栓除去術も施行されなかった。発症翌日に、右の内頸動脈灌流域と考えられる領域に、低吸収域が出現した。同領域の脳回の腫脹および脳溝の消失が認められた。同日に、新たに、右片麻痺が出現し、全失語が指摘された。発症2日目のCTでは、新たに、左中大脳動脈灌流域にも低吸収域が出現した。同時に、同領域の脳回の腫脹および脳溝の消失が認められた。発症後12日目の再検されたCTでは、脳回の腫脹は、更に顕著となり、梗塞領域の脳溝は、消失し、テント上における高度の頭蓋内圧の亢進が示唆された。保存的治療の結果、神経学的には、無動性無言の状態である。

他の画像所見では、骨盤部CTにおいて、右上行結腸に、原発巣を認め、胸部CTでは、左下肺野に転移巣を認める。右内頸動脈の超音波撮影では、右内頸動脈の閉塞は、指摘されず、血栓は、更に上位部にあると考えられた。後頭蓋窩のCTでは、脳幹および小脳周囲の脳溝の形状に変化はなく、保たれていた。いわゆるtight posterior fossaは指摘できなかった。

肺転移を伴う進行性上行結腸の高齢女性に、同時に、併発した右内頸動脈および左中大脳動脈閉塞を来した。この病態において、潜在癌患者に発症する脳卒中、特に脳梗塞は血液凝固亢進を基盤とした傍腫瘍性神経症候群とされ、Trousseau 症候群と呼称される。大腸癌と両側主幹脳動脈閉塞の合併は、単なる偶然ともいえる。本例では、脳梗塞が発症した時点の前後の採血の結果では、明らかな凝固系の亢進、線溶系の低下は認められず、Dダイマーの上昇などを含め、凝固線溶系に関わるデータに異常は認められなかった。したがって、本例の脳梗塞と、悪性腫瘍との合併は、単なる偶然であった可能性もある。しかし、両疾患が無関係だったと即断するのは、短絡的の感を免れない。その根拠を以下に述べる。以前から、脳出血、脳梗塞のいずれも悪性腫瘍と因果関係をもって発症しうると言う報告もあり、悪性腫瘍を有する患者における脳血管障害の割合は、一般に、人口集団よりも高率と考えられている³⁾⁵⁾。特に、脳におけるTrousseau 症候群発症のメカニズムは、脳には、トロンボプラスチンが豊富で、その拮抗作用を示すトロンボモジュリンが少ないため、血栓形成傾向が高く、取り分け、播種性血管内凝固症候群（以下、DIC）標的臓器になり易いとされている⁶⁾。Trousseau 症候群である本例において、脳卒中、特に脳梗塞発症のメカニズムに関しては、進行癌に伴う癌性悪液質により、凝固系が亢進、線溶系が低下して、血栓を形成しやすくなり、元より見られた心房細動（以下、af）と相俟って、血栓形成が、更に助長されていた可能性がある。また、一方、凝固カスケードのみでは、説明できない多様なメカニズムの関与も示唆される。

超急性期において、遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン、アクティベータ（recombinant tissue-type plasminogen activator: rt-PA）を用いての経静脈的血栓溶解療法を除く項目ではないが、予期せぬ脳出血発症の危険性も報告されており、十分な注意が必要である³⁾。そのため、年齢や全身状態、発症からの経過時間には、迅速な判断と同時に、慎重な検討を要する。本例は、超高齢であり、発症からの時間も4.5時間といわゆるgolden timeの3時間を経過しており、合併症としての出血性梗塞などを避けるため、経静脈的血栓溶解療法や経動脈血栓除去術の施行は、断念せざるを得なかった。一方、担癌患者の脳梗塞のすべてが、凝固亢進を伴うTrousseau 症候群であるとは限らないため、いずれの症例も一律に扱うことには、問題があるといえよう⁷⁾。

今後、担癌患者の予後は、本例を含め、原疾患（悪性腫瘍）により規定される面が大きく、本例も例外ではない³⁾。特に、本例では、102歳という超高齢も、重大な予後規定因子として、看過できない。更に、終末期においては、DICの関与も否定できない。

この症例において、注目すべきは、以下に述べるようなメカニズムで、uncal herniation (鉤回ヘルニア, 以下UH)を含め、downward transtentorial herniation (以下, DTH)が引き起こされなかったという点である。通常、本例のCTが示すように、内頸動脈閉塞でも、中大脳動脈閉塞でも、広範な梗塞が見られる場合、頭蓋内の構造が、比較的tightな(脳萎縮がほとんど見られない)壮年期程度までの症例では、一側の主幹動脈閉塞でも、著しい大脳の腫脹により、対側の鉤回ヘルニア(以下, UH)が引き起こされる。この場合、外減圧術を行っても、脳幹の圧排は回避できず、救命が困難であるのが、一般的であろう。仮に本病態が、脳萎縮の軽度である若年者において、起これば、両側の大脳半球の腫脹が高度であればあるほど、いわゆるDTHを起こして、致命的となり得るはずである。本例のように、非対称の四肢不全麻痺と全失語症を残したものの、致命的とはならず、意識障害も引き起こさなかったのは、本例が極めて高齢であり、高度の脳萎縮のため、硬膜下腔にいわば「圧の逃げ場」があったからに、他ならないと考える。

即ち、いわゆるtight posterior fossaに陥らなかったということである。事実、後頭蓋窩のCT画像においては、脳幹の圧排はなく、周辺の脳槽の形態も、ほぼ、正常に保たれていた。

キーワード：Trousseau 症候群，癌と脳卒中，両側大脳主幹動脈閉塞，
downward transtentorial herniation

はじめに

両側の内頸動脈および中大脳動脈などの主幹動脈が、ほぼ、同時期に梗塞を起こすのは、比較的稀な病態である²⁾。これが、進行性の悪性腫瘍(上行結腸癌、肺転移)に合併するのは、更に、稀である。実臨床では、すでに癌患者と判明して、脳梗塞発症時の治療を求められる場面にも遭遇し、これをTrousseau症候群と呼称することも多い⁴⁾。今回、我々は、多発転移を有する進行性の担癌(大腸癌)患者に、両側大脳主幹動脈に血栓を形成した症例を経験したので、そのメカニズムに関し、若干の文献的考察を加え、報告する。

症例：102歳、女性。

既往歴：心房細動が指摘されていたが、放置していた。

現病歴：102歳になった20XY年11月まで、日常生活は、自立していた。同年12月9日、昼食後、呼びかけに応じず、覚醒しないため、救急車で、脳神経外科を有する地域の基幹病院へ搬送された。この時、左麻痺が出現していた。この時点で、発症後4.5時間経過していた。同時に施行されたcomputed tomography(以下, CT)(図1)では、右中大脳動脈灌流域には、低吸収域は指摘されな

かった。拡散強調画像、MRangiographyを含むmagnetic resonance imaging(以下MRI)は施行されていない。同院脳外科では、tissue-plasminogen activator(以下, rtPA)を使用しての経静脈的血栓溶解術並びに経動脈的血栓除去術も検討されたが、超高齢のため、断念し、保存的治療を行うこととなった。翌10日に、右の内頸動脈灌流域と考えられる領域に、低吸収域が出現した画像を示す(図2)。同月日(入院中)に、新たに、右片麻痺が出現し、同時に発語が見られなくなった。この時点で、左中大脳動脈灌流域の梗塞も疑ったが、やはり、年齢と全身状態の観点から、血栓溶解術ならびに血栓溶解術は行わなかった。その後、11日のCTでは、右内頸動脈灌流域のみならず、左中大脳動脈灌流域にも低吸収域が出現し、梗塞部位にあたる両側の大脳半球自身の腫脹、個々の脳回の腫脹、脳溝の消失が認められた(図3)。発症後12日目の12月21日に再検されたCTでは、脳回の腫脹は、更に顕著となり、脳溝は、消失し、テント上における高度の頭蓋内圧の亢進が示唆された(図4)。保存的治療の結果、現在、神経学的には、開眼はするが、無動性無言の状態である。

他の画像所見では、骨盤部CTにおいて、右上行結腸に、原発巣を認め(図5)、胸部CTでは、



図1 CT revealed no low density areas (LDA) suggesting ischemia.



図2 CT revealed low density areas (LDA) where the right internal carotid artery (ICA) irrigating (arrow). The closing sulci and swelling gyri are identified.

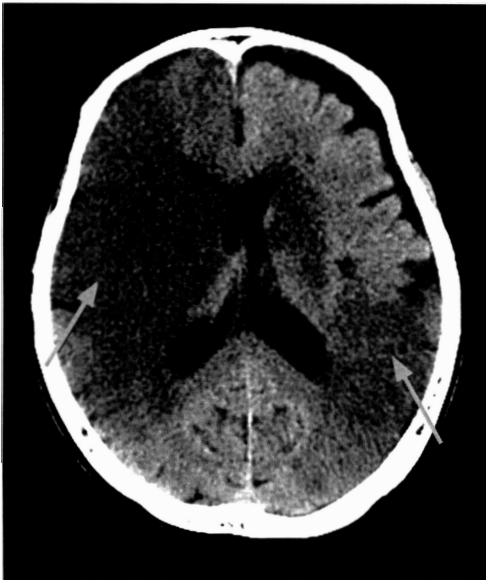


図3 CT revealed LDA not only where ICA irrigating but also left middle cerebral artery (MCA) irrigating (arrow). The closing sulci and swelling gyri are also identified.



図4 CT revealed further swelling of gyri and the increasing of the intracranial hypertension was suggested.

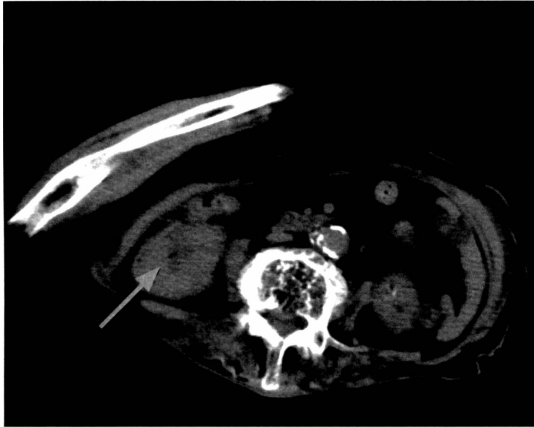


図5 Pelvic CT revealed the ascending colon cancer (arrow).

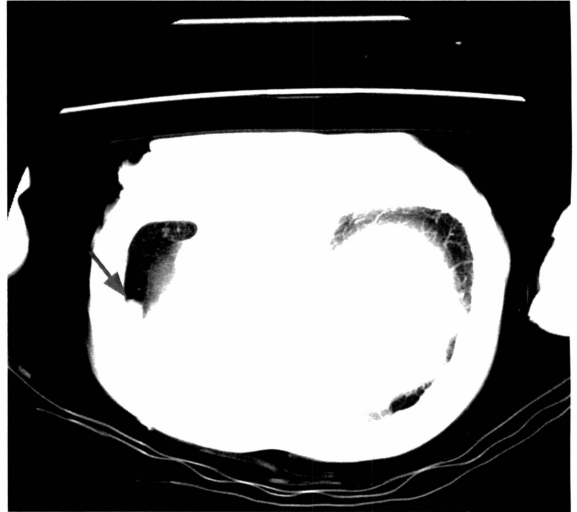


図6 CT of the chest revealed the metastatic lesions of the colon cancer in the right lower lobe.

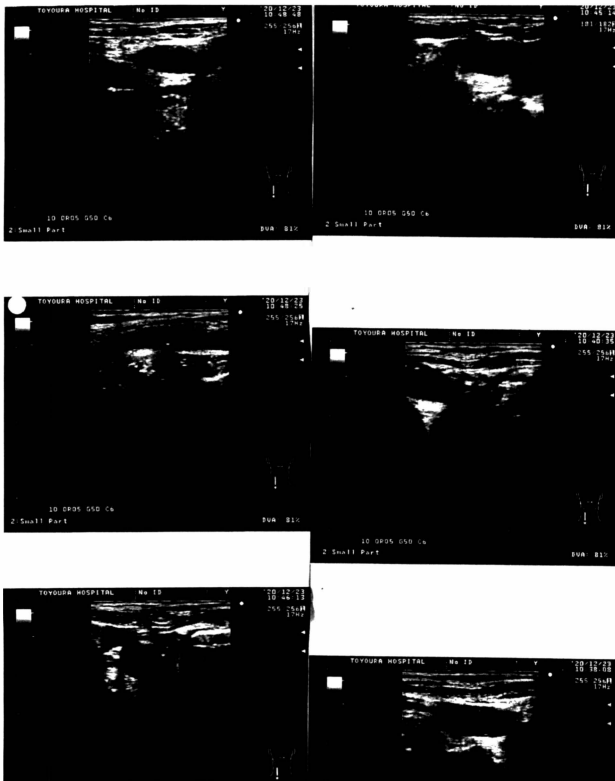


図7 Ultrasonography could not demonstrated the embolization of right PCA.



図8 CT revealed the preserved the cisterns around the brain stem and cerebellum. Tight posterior fossa is not identified.

左下肺野に転移巣を認める(図6)。右内頸動脈の超音波撮影では、右内頸動脈の閉塞は、指摘されなかった。血栓は、更に上位部にあると考えられた(図7)。後頭蓋窩のCTでは、脳幹および小脳周囲の脳槽の形状に変化はなく、保たれていた。いわゆる tight posterior fossa は指摘できなかった(図8)。

考 察

肺転移を伴う進行性上行結腸の高齢女性に発症した、右内頸動脈および左中大脳動脈閉塞の症例を報告した。このような癌と脳卒中を合併した症例は、比較的、高い頻度で見られる病態であると言われているが、渉猟する限り、報告は少ない⁴⁾。ここで、大腸癌と両側主幹脳動脈閉塞の合併は、単なる偶然ともいえる。しかし、脳出血、脳梗塞のいずれも悪性腫瘍と因果関係をもって発症しようと言う報告もある⁴⁾。悪性腫瘍を有する患者における脳血管障害の割合は、概して、人口集団よりも高率と考えられている¹⁾⁴⁾。担癌患者の20%が、脳塞栓を発症すると、言われている⁴⁾。言ってみれば、癌は、後天性凝固異常の代表と考えてもよい⁴⁾。ここで、潜在癌患者に発症する脳卒中、特に脳梗塞は血液凝固亢進を基盤とした傍腫瘍性神経症候群として診療する必要があり、Trousseau 症候群と呼称することが、一般的である⁴⁾。この癌と脳卒中の合併という特異な病態は、肺癌や、本例のように結腸癌、膵癌を含む消化器性悪性腫瘍、卵巣癌や乳癌など婦人科領域などで見られる場合が多い⁴⁾。脳における Trousseau 症候群発症のメカニズムの特殊性に関しては、脳には、トロンボプラスチンが豊富で、その拮抗作用を示すトロンボモデュリンが少ないため、血栓形成傾向が高く、特に、播種性血管内凝固症候群(以下、DIC)の標的臓器であるとされていることによると考えられている⁶⁾。脳に限った病態ではなく、他臓器でも、同様のことがいえるが、特に脳梗塞で発症する場合は、複数の主幹脳動脈に生じる多発性、再発性の梗塞所見を示す⁴⁾。上述の Trousseau 症候群発症のメカニズムの考察に加え

て言えば、脳卒中、特に脳梗塞発症のメカニズムに関しては、更に、あくまで、上述の進行癌に伴う癌性悪液質による凝固線溶系の変化が、この稀な両側大脳主幹動脈の閉塞を促した可能性に加えて、凝固カスケードのみでは、説明できない多様なメカニズムが、関与していると考えられている⁴⁾。また、個々の症例の多様性が大きいことも、より病態を複雑化している³⁾。昨今の Covid19 いわゆる新型コロナウイルス感染による血栓形成とのメカニズムの相違は明らかではないが、終局的には、本病態では、悪液質に伴い、凝固系が亢進、線溶系が低下して、血栓を形成しやすくなり、元より見られた心房細動(以下、af)によって、血栓形成が、更に助長されていたものと考察した⁴⁾。そのため、治療に関しては、年齢や全身状態、発症からの経過時間には、迅速な判断と同時に、慎重な検討を要する。また、同時に、これら以外の複数の腫瘍由来の凝固活性化因子の関与が、示唆されていることは、改めて注意を要する必要がある⁴⁾。本例では、この稀な脳梗塞が発症した時点の前後の採血の結果では、明らかな凝固系の亢進、線溶系の低下は認められず、Dダイマーの上昇などを含め、これら凝固、線溶系に関わるデータに異常は認められなかった。再発予防には、低分子ヘパリンなどが使用されるが、原疾患の増悪に伴う DIC や原病の悪化などから、継続的な投与は困難である場合も多い³⁾。この際、必ずしも、全例が、超急性期の経静脈的血栓溶解療法(除外項目であるわけではないが、同療法を施行した場合、予期せぬ脳出血発症の危険性も報告されている⁴⁾。また、特に、遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン、アクティベータ(recombinant tissue-type plasminogen activator: rt-PA)の可及的な投与に関しては、本邦においては、担癌患者であることは、確かに、禁忌項目ではないが³⁾、本例は、超高齢であり、発症からの時間も4.5時間といわれる golden time の3時間を経過しており、合併症としての出血性梗塞などを避けるため、経静脈的血栓溶解療法や経動脈血栓除去術の施行は、断念せざるを得なかった。一方、担癌患者の脳梗塞のすべてが、厳格な定義に基づく凝固亢進を伴う

Trousseau 症候群であるとは限らないため、いずれの症例も一律に扱うことには、問題があるといえよう⁷⁾。

いずれにせよ、今後も、担癌患者の予後は、原疾患により規定される面が大きく、本例も例外ではない⁴⁾。本例では、102歳という超高齢も、重大な予後規定因子として、看過できない。更に、終末期においては、DICの関与も否定できないものの、本例では、まだ、検査データ上も、理学所見上も、その状態にまで、至っていないが、いずれ、DICを併発して来る可能性に対し、十分な注意を払う必要がある。

この症例において、注目すべきは、以下に述べるようなメカニズムで、uncal herniation (鉤回ヘルニア、以下UH)を含め、downward transtentorial herniation (以下、DTH)が引き起こさなかったという点である。通常、本例のCTが示すように、内頸動脈閉塞でも、中大脳動脈閉塞でも、広範な梗塞が見られる場合、頭蓋内の構造が、比較的tightな壮年期程度までの症例では、一側の主幹動脈閉塞による著しい大脳の腫脹により、対側の鉤回ヘルニア(以下、UH)によって、外減圧術を行っても、脳幹の圧排は回避できず、救命が困難であるのが、一般的であろう。脳萎縮の軽度である若年者においては、両側の大脳半球の腫脹が高度であれば、いわゆるDTHを起こして、致命的となり得るはずである。本例のように、非対称の四肢不全麻痺と全失語症を残したものの、致命的とはならず、意識障害も引き起こさなかったのは、本例が極めて高齢であり、高度の脳萎縮のため、硬膜下腔にいわば「圧の逃げ場」があったからに、他ならないと考える。

即ち、いわゆるtight posterior fossaに陥らなかったからに、他ならないと考える。事実、後頭蓋窩のCT画像においては、脳幹の圧排はなく、

周辺の脳槽の形態も、ほぼ、正常に保たれていた(図7)。一般に、脳幹のいわゆるdownward axial displacementを直接、CTで見ることは困難であるが、間接的に、cistern、脳幹、あるいはその周囲の脳槽の形状、脳室系の変化を注意深く観察することによって、DTHの有無を、ある程度、推測できると考えられるからである⁵⁾。

本稿は、新発田リハビリテーション病院の厳格な倫理審査委員会において、投稿の承認を得ました。本稿は、利益相反はありません。

文 献

- 1) Graus F, Rogers LR and Posner JB: Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine (Baltimore)* 64: 16-35, 1985.
- 2) Osborn AG: Diagnosis of Descending Transtentorial Herniation by Cranial Computed Tomography. *Radiol.* 123: 93-96, 1977.
- 3) Rogers LR: Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Semin Neurol* 30: 311-319, 2010.
- 4) 高橋慎一, 大木宏一, 鈴木則宏: 癌と脳卒中. *脳卒中* 37: 395-402, 2015.
- 5) 田澤俊明, 水上公宏, 富樫 修, 兵頭明夫, 江口 孝: 両側中大脳動脈閉塞症に合併した前交通動脈瘤の1例. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 23: 478-482, 1985.
- 6) 内山信一郎: Trousseau 症候群. *日内会誌* 97: 1805-1808, 2008.
- 7) Yagi T, Takahashi K, Tanikawa M, Seki M, Abe T, Suzuki N: Fatal intracranial hemorrhage after intravenous thrombolytic therapy for acute ischemic stroke associated with cancer-related nonbacterial thrombotic endocarditis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23: e413-416, 2014.

(令和3年2月4日受付)