

総 説

担癌患者に見られる脳梗塞

奈良県立医科大学神経内科学講座

川原 誠, 上野 聡

ISCHEMIC STROKE IN CANCER PATIENTS

MAKOTO KAWAHARA and SATOSHI UENO

Department of Neurology, Nara Medical University

Received June 26, 2009

Abstract : 脳梗塞の原因として悪性腫瘍は非常に重要であり, 担癌患者に見られる脳梗塞は大きく三つに分類される. 第一に腫瘍自身による圧迫や閉塞, 第二に血小板や凝固機能異常を介した血管閉塞, 第三に化学療法や放射線療法などの治療に合併する脳梗塞である. それぞれの診断の要点と特徴について簡単にまとめた. 担癌患者における脳梗塞は, 各ステージで様々な原因が重畳してくるため, 非常に複雑な病態を形成しており, 正確な診断と各科連携による総合的な治療方針の決定が必要である.

Key words : cerebral infarction, stroke, cancer, nonbacterial thrombotic endocarditis

はじめに

悪性腫瘍治療中の患者が脳梗塞を発症することは稀ではなく, 逆に脳梗塞を発症した患者に悪性腫瘍が見つかることもしばしば経験する. Graus¹⁾らは, 癌患者の剖検例では約 14.6% に脳血管障害の合併があり, その約半数は脳梗塞であると報告している. 担癌患者における脳梗塞の発症率が高いかどうかについては若干の議論はあるが, その発症機序については癌のない患者と比較してみるとかなり特異である. 担癌患者に脳梗塞が起こる原因として, 悪性腫瘍自身による直接的な血管の圧迫や腫瘍細胞が塞栓源になる以外に, 間接的に凝固系の異常を来たし脳梗塞のみならず全身の血管障害を惹起する. また, 癌治療に関連しても脳梗塞は誘発される²⁾.

担癌患者に起こる脳梗塞は, QOL を著しく低下させるのみでなく, 時には予後にも影響する. 原因によってその治療は様々で, できるだけ正確な診断が早期になされ, 適切な治療が行われる必要がある.

今回, 担癌患者に見られる脳梗塞を原因別に分類し,

特殊な脳梗塞について自験例を呈示した.

分 類

担癌患者に見られる脳梗塞を, 表 1 のように分類した²⁾. 腫瘍による直接的な原因として腫瘍塞栓や腫瘍の増大による血管圧迫がある. また真性多血症³⁾や白血病⁴⁾では増殖した血球細胞や腫瘍細胞によって動脈が閉塞される. 悪性リンパ腫でも血管内で腫瘍細胞が増殖し血管を閉塞することがあり血管内リンパ腫 (Intravascular lymphoma: IVL) と呼ばれる. 血管内リンパ腫は, 全身の小血管内で腫瘍細胞が増殖し, 血管閉塞による多彩な症状を呈するため, 生前診断が困難で剖検にて初めて診断されることが少なくない⁵⁾. 表 1 に示した脳梗塞の原因の中では最も発見が困難な疾患の一つである. また直接的な原因ではないが, 多発性骨髄腫では過粘稠度症候群 (hyperviscosity syndrome) による脳梗塞の報告がある⁶⁾.

間接的な影響としては, 悪性腫瘍により惹起されるさまざまな血小板・凝固異常症が脳梗塞の原因となりうる

ことが知られている。担癌患者に見られる症候性脳梗塞の最も多い原因が非細菌性心内膜炎 (nonbacterial thrombotic endocarditis : NBTE) による心原性脳塞栓 (27%) であり、次いで血管内凝固による血栓・塞栓 (24%) と報告されている¹⁾。

血小板・凝固異常による脳梗塞

1) 播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation : DIC)

DIC は血液癌に多く、NBTE は固形癌(特に腺癌)患者に多い。DIC の発現には腫瘍細胞上の組織因子 (tissue factor) が関与し、凝固活性を亢進させる。NBTE と DIC の関連を強調する報告もあり⁷⁾、治療を行う上では常に両者を念頭に置きながら検査を繰り返す必要がある。

2) 非細菌性血栓性心内膜炎(nonbacterial thrombotic endocarditis : NBTE)

表1. 担癌患者に見られる脳梗塞の原因

直接的要因
腫瘍塞栓
腫瘍による血管浸潤、血管圧迫
血管内腫瘍や過粘稠度症候群 (hyperviscosity syndrome)
(真性多血症、白血病、血管内リンパ腫、多発性骨髄腫)
間接的要因
血小板・凝固異常
播種性血管内凝固症候群 (DIC)
非細菌性血栓性心内膜炎 (NBTE)
血栓性微小血管障害 (TMA)
感染
敗血症と感染性心内膜炎
血管炎
治療関連
薬剤
放射線治療

NBTE は細菌感染なしに心臓弁上にフィブリン・血小板血栓による疣腫 (vegetation) を形成する疾患であり⁸⁾、担癌患者に見られる脳梗塞の中で最も多い原因の一つである⁹⁾。担癌患者における NBTE の発症率は正確には知られていないが、Edoute ら¹⁰⁾ は固形癌患者 200 例の連続心エコー検査で 19% に NBTE を認めたと報告しており、決して稀ではない病態であることが示唆される。どのような癌でも NBTE をきたしうが、腺癌特に膵癌が多い¹¹⁾。

NBTE は担癌患者に脳梗塞が見られた場合に第一に考えるべき病態であるが、その診断は容易ではない。疣腫は小さく、経胸壁心エコーでは見出しがたい。しかも非常にはがれやすく全身で塞栓症を惹起する。弁機能の障害はなく感染性心内膜炎とは異なり心雑音も聴取されることは少ない。臨床的に強く NBTE を疑い検査を行うことが必要で、多発性の脳塞栓の存在や、頻回の再発があれば経食道心エコーなどで疣腫を検出し確定診断する。図1に経食道心エコーにて検出された疣腫の像を示した。最大径はわずか5 mm であり、経胸壁心エコーでは描出不可で、ヘパリン治療開始後は速やかに消失した。また図2には NBTE 患者の脳 MRI 画像を経時的に示した。症例は 59 歳男性で、肺癌の治療中に脳梗塞を繰り返した患者である。脳梗塞は両側性・多発性で発症時期が異なる病巣が散在しており大きさも様々である。一見して脳塞栓が頻回に再発していることがわかり、MRI 画像のみで NBTE を疑うことができる。

担癌患者に脳梗塞が見られた場合は初期より NBTE を疑うことができるが、稀に NBTE を契機として悪性腫瘍が検出されることがある。このような場合には初発から NBTE を疑うことは困難である。ここに NBTE を契機に発見された胃癌患者を呈示する。

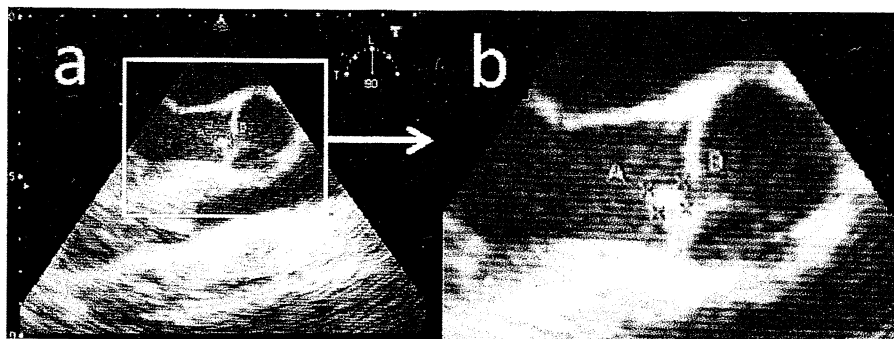


図1. NBTE 患者に見られた疣腫(経食道心エコー) 大動脈弁の弁尖に約5mm の疣腫を認める。

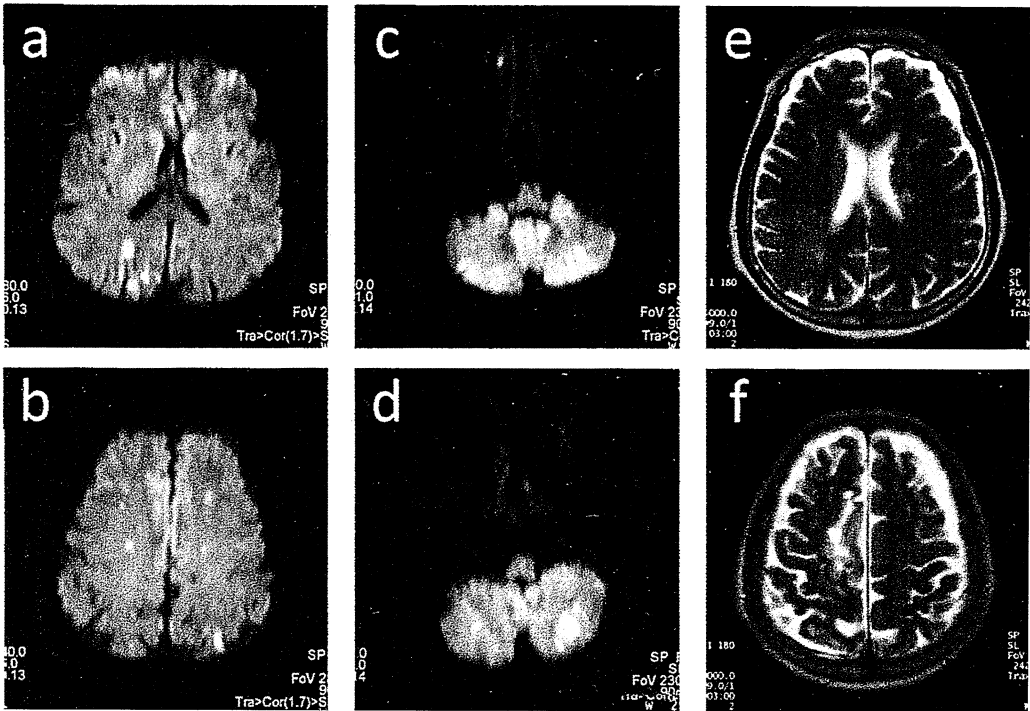


図2. NBTE 患者に見られた頭部 MRI の経過

- a, b. 発症時 MRI (拡散強調) 両側性に発症時期の異なる病巣が多発している。
- c, d. 第 55 病日 (拡散強調) 新たに小脳に病巣が見られる。
- e, f. 第 75 病日 (T2 強調) 中大脳動脈領域, 前大脳動脈領域に新たな病巣が見られる。

【症例 1】

患者は 56 歳女性。主訴は右片麻痺。約 1 年前より食欲不振があり徐々に増悪し、嘔気・嘔吐も認めた。ある日起床時から浮遊感を自覚し、近医を受診するも異常を指摘されず帰宅した。翌日に右手足の脱力としゃべりにくさが出現したため当科を初診した。同日頭部 MRI にて左前頭葉に急性期梗塞像を認め入院となった。神経学的には軽度の右片麻痺と右半身の感覚低下が見られた。会話は非流暢で失語が疑われた。検査では末梢血・生化学に大きな異常はなく、凝固系では FDP 16.4 $\mu\text{g/ml}$ 、D-ダイマー 2.8 $\mu\text{g/ml}$ とわずかに上昇していた。腫瘍マーカーでは CEA 9.6ng/ml と高値で、便潜血陽性であった。当患者には高血圧や心房細動などの脳梗塞危険因子はなく、脳 MRI (図 3 a-e) より脳塞栓が疑われたため、当初よりヘパリン 1 万単位の投与が開始された。第 3 病日にはタール便が見られるようになり、ヘパリンを 4 日間中止し上部消化管内視鏡を行った。Borrmann 4 型胃癌を認め、低分化型腺癌 (印環細胞癌) と病理診断された。検査のためヘパリンを中止している間に小脳に脳梗塞が再発し

(図 3 f-j)、呂律が回りにくくなった。ヘパリンを再開したが FDP と D-ダイマーは徐々に増加し、第 19 病日の MRI でも両側後頭葉と左視床に脳梗塞の再発を認めた。ヘパリンを使用しても脳梗塞の進行を止めることはできず、また腫瘍からの出血も続いたため、患者自身に胃癌と NBTE について説明したところ手術を希望され、第 44 病日に胃全摘術が行われた。手術日のみヘパリンを中止したが、その間に右の不全片麻痺が出現した (図 3 k-o)。術後はヘパリンを増量し症状経過は良好であったが、FDP 65.7 $\mu\text{g/ml}$ 、D-ダイマー 22.0 $\mu\text{g/ml}$ と徐々に凝固検査異常は悪化した。食事が摂取できるようになり、右半身の麻痺も改善傾向であったが、第 69 病日から発熱し、血液培養が陽性で、第 75 病日には血小板が 6.3 万 / μl と急激に減少し、DIC の治療を開始したが翌日呼吸状態が悪化し永眠された。

本例のように初回発作時に癌が診断されていない場合には、NBTE を疑うことは困難である。しかし、本例では脳梗塞のリスクはなく、血液検査での FDP や D-ダイマーの上昇より DIC などの合併が示唆され、NBTE の

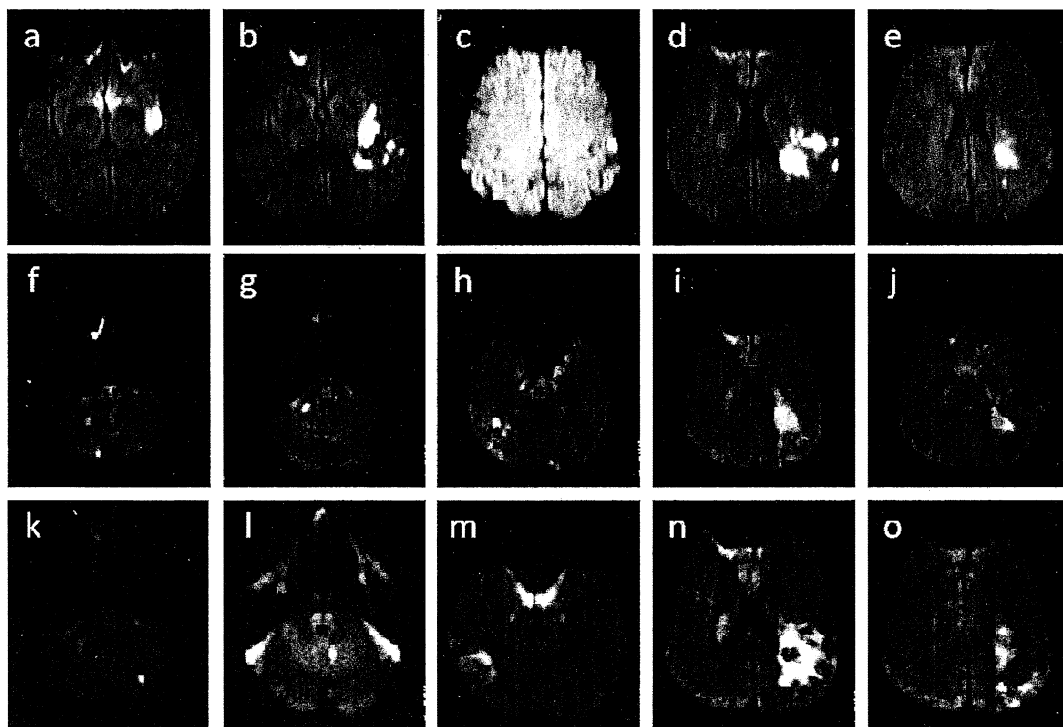


図3. 頭部MRIの経過

- a-e. 発症時(拡散強調) 左中大脳動脈領域に大きさの異なる複数の病巣が見られる。
 f-j. 第7病日(拡散強調) 新たに右小脳に病巣が見られる。
 k-o. 第45病日(拡散強調) 病巣は拡大し、新たな病巣も出現している。

可能性も含め精査が行われた。NBTE患者においてはDICを示唆する所見は71%の患者に見られると報告されている¹²⁾。D-ダイマーに関しては30～90%の症例で上昇しているとされ、FDPに関しても上昇している報告が多い^{13, 14)}。表2に2002年から2008年までの7年間に当科で経験したNBTEが強く疑われる8例を示した。すでに脳梗塞発症時にD-ダイマーの平均値は $20.9 \pm 17.5 \mu\text{g/ml}$ 、FDPの平均値が $73.1 \pm 74.5 \text{g/ml}$ と異常高値を示しているが、血小板やフィブリノーゲンは正常の例がほとんどで、旧厚生省のDIC診断基準を満たしている患者は1例しか見られなかった。DICとNBTEではFDPの上昇という点では一致しているが、本当の病態的な関連については不明な点が多い⁸⁾。少なくともD-ダイマーやFDPが異常に高い場合には、まず念頭に置くべき病態であり、積極的な悪性腫瘍の検索と、経食道心エコー等によるNBTEの確定診断を急ぐことが予後を改善する上で重要である¹⁵⁾。

NBTEの治療の第一選択はヘパリンであり、再発の予防効果はワーファリンでは不十分とされている^{16, 17, 18)}。

しかし、本例のように消化管出血や腫瘍からの出血のある例や血小板の少ない例、HIT (heparin induced thrombocytopenia) などのある例ではヘパリンが使用できないこともある。本例では根治的ではないにしろ、腫瘍切除によりNBTEの軽快と、腫瘍出血のリスクを回避できる可能性が期待できた。しかし結果としては全身状態の悪化を招き急変した。NBTE患者の多くは癌が進行しており、原疾患に対しては治療法は限られることが多く、抗凝固療法による脳梗塞の予防がQOLを決定する大きな要因になっている。NBTE患者の治療に関しては、現時点では適切なガイドラインはなく、個々の症例の病態に応じて治療がなされているのが現状である。Asopaら⁸⁾は、進行癌で根治的な治療がない患者では、外科的治療は予後には影響せず、塞栓症の再発も予防できないが、根治可能な担癌患者の場合は、凝固異常の改善を行い、外科的治療を含めた多角的な治療を考慮すべきであると述べている。表2に示した卵巣癌の58歳女性は、腫瘍摘出によりNBTEもコントロールされ、現在まで4年以上寛解に至っている。このような患者では、悪性腫瘍の進

表2. NBTE 患者 8 例の臨床的特徴

年齢	性別	原発癌	D-ダイマー ($\mu\text{g/ml}$)		FDP ($\mu\text{g/ml}$)		DICの 診断	疣腫の 検出	予後
			発症時	最高値	発症時	最高値			
59	M	肺癌	33.1	44.8	136.1	198.3	no	no	113日
79	M	肺癌	8.0	8.5	23.8	23.8	no	no	不明
68	F	膵癌	14.8	14.8	31.6	31.6	no	no	231日
56	F	胃癌	2.8	30.4	16.4	79.1	no	no	76日
58	F	卵巣癌	3.6	25.1	7.4	33.7	no	yes	> 4年
55	F	直腸癌	34.2	34.2	89.0	148.0	yes	yes	2日
73	F	肺癌	18.4	30.0	56.4	122.0	no		> 157日
74	F	胆嚢癌	52.4	52.4	223.9	223.9	no		93日
平均値			20.9	30.0	73.1	107.6			
			± 17.5	± 14.4	± 74.5	± 78.1			

行度と塞栓症の再発頻度を十分に考慮した上で治療法を決定する必要がある, 外科と内科の綿密な連携が必要になる。

3) 血栓性微小血管障害 (thrombotic microangiopathy: TMA)

血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP) と, 溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome: HUS) は血小板減少・細血管障害性溶血性貧血・腎機能障害など臨床的に共通の病態を有し, 血栓性微小血管障害 (thrombotic microangiopathy: TMA) と呼ばれている¹⁹⁾。これは血小板減少の原因としては DIC と並び重要な病態で, 悪性腫瘍の患者に続発することが知られている。前述の血管内リンパ腫に TTP を合併し, 激しい血管閉塞症状による多臓器不全を呈したにも関わらず救命しえた症例を経験したので呈示する。

【症例 2】

症例は 54 歳男性。入院 2 ヶ月前より意欲が低下し, 認知機能障害が見られるようになった。さらに強直性痙攣が起り, 呂律難も認めため, 近医へ入院となった。入院後も徐々に誤嚥・流涎が見られるようになり, 脳 MRI (図 4-a) より多発性硬化症が疑われ, ステロイドパルス療法が施行されたが, 痙攣が増悪するため当院へ転院となった。

入院時一般内科学的所見に異常なく, 神経学的所見では意識レベルは傾眠であり, 幻覚が見られた。また左同名半盲と垂直性眼球運動障害が見られ, さらに左末梢性

顔面神経麻痺や右軟口蓋の麻痺のため構語・嚥下障害を呈した。髄膜刺激症状は見られなかった。握力は 26/15kg と軽度の左片麻痺を認めたが, 感覚や協調運動は正常であった。

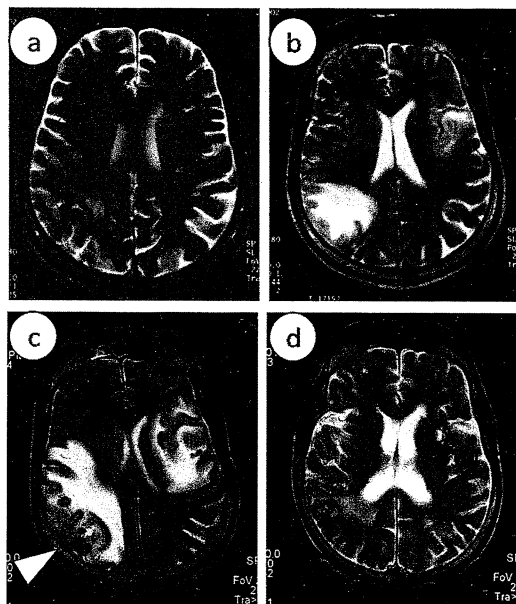


図 4. MRI の経時変化 (T2 強調画像)

a. 入院時 b. 第 10 病日 c. 第 17 病日 d. 治療後 2 ヶ月

入院時頭部 MRI では明らかな梗塞はなく, 左片麻痺や同名半盲の病巣は確認できない。その後徐々に浮腫と出血を伴い, 病巣は拡大した。CHOP 療法後には病巣はほとんど消失した。

血液検査では末梢血においてHb 11.1g/dl, WBC 10700 / μ l, Plt 3.6万 / μ lと著明な血小板減少が見られた。生化学では軽度の肝機能障害が見られた。凝固検査ではTAT > 60 ng/ml 以外, D-ダイマーやFDPには異常は見られなかった。その他は抗核抗体640倍, 可溶性IL-2受容体 (sIL-2R) 1510 U/ml, β_2 MG 2.3 mg/lと高値であった。内分泌検査では, 甲状腺機能は低下し, ACTH・コルチゾール・GHなどは高値であった。腫瘍マーカーは陰性であった。感染症では, EBウイルスをはじめ各種ウイルス抗体価は陰性であった。

髄液検査では有核細胞数9 / μ l, 蛋白58 mg/dl, ブドウ糖121 mg/dlと蛋白の軽度上昇が見られたが細胞診では異型細胞を認めなかった。髄液中 β_2 MG 2.8 mg/dl (<0.8)とsIL-2R 200 U/ml (<80)の上昇が見られた。動脈血液ガス分析ではpH 7.419, PO₂ 68.0 mmHg, PCO₂ 50.8 mmHgであった。尿検査では潜血(3+)であった。骨髄穿刺は・正形成髄であったが巨核球の増加が著明であり, 貪食像や異型細胞は見られなかった。

腹部造影CT(図5-a)では両側副腎に腫瘤(Rt 6.6×4.1 cm, Lt 3.5×2.4 cm)を認めたが増強効果は見られなかった。リンパ節腫大や肝脾腫は見られなかった。Gaシンチ(図5-b)でも両側副腎に一致した強い集積像を認めた。頭部MRI(図4-a)では皮質下白質に散在性の造影されない小病変を認めるのみであったが, perfusion MRI(図6)では右頭頂様・左前頭葉・脳幹に広汎な血流低下が見られた。脳波では基礎波の徐波化のみで, 明らかでないかん性異常は見られなかった。

入院後経過: 入院時検査にてPltが3.6万 / μ lと著明に低下していたため, バルプロ酸もしくはファモチジンの副作用と考え中止したが, 改善しなかった。当初多発

性硬化症と考えステロイドパルスを施行し, 痙攣に対してフェニトイン 250 mgを投与したが, 1分以内の左半身の強直間代痙攣発作が断続的に見られた。

入院1週間後よりLDH・ALPが急激に上昇し, 血清・髄液中 β_2 MG・sIL-2Rの上昇など悪性リンパ腫を疑う所見が多く認められ, 中枢神経原発の悪性リンパ腫を考えたが, 髄液細胞診陰性であり, 造影MRIでの造影効果も見られず, 生検も躊躇された。第10病日の頭部MRI(図4-b)にて新たに橋腹側と視床にT2強調画像にて高信号を認め, 強い浮腫と血腫が混在しており, 広汎な脳血流の低下より血管内リンパ腫(intravascular lymphoma: IVL)が疑われた。確定診断のため副腎や脳の生検が必要であったが, 血小板が2.3万 / μ lとなるため血小板輸血を施行し劇的に意識状態や呼吸が悪化したため生検を断念した。この時点でvon Willebrand 因子(VWF)の切断酵素(VWF-cleaving protease: VWF-CP, ADMTS13)活性の低下(<3%) (図7)とinhibitorの存在が確認されたため, 血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP)の合併と診断した。血小板輸血はむしろ臨床症状を増悪させる可能性があるため中止した。第17病日の頭部MRI(図4-c)で病変と周囲の浮腫の著明な拡大を認めた。そのため生検による確定診断を待たずに, 臨床症状と検査所見のみでIVLとしてCHOP療法を開始することに対し, 家族より同意を得た。

CHOP療法を第18病日に施行後, TTPに対しFFP 5単位を追加し, 第22病日には開眼し質問にうなずくなど意識状態の改善が見られた。化学療法開始後一週間でLDH・ALPは大幅に減少し血小板も正常に復した。臨床症状も改善しCHOP療法6クール終了後にはわずか

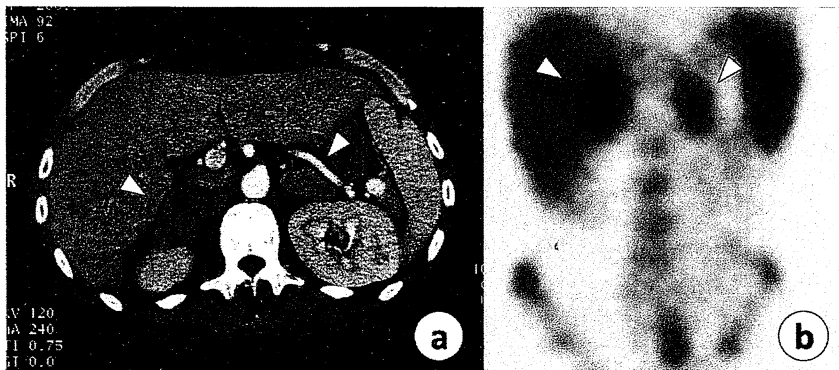


図5. 副腎の腫大

a. 腹部造影CT

b. Ga シンチ

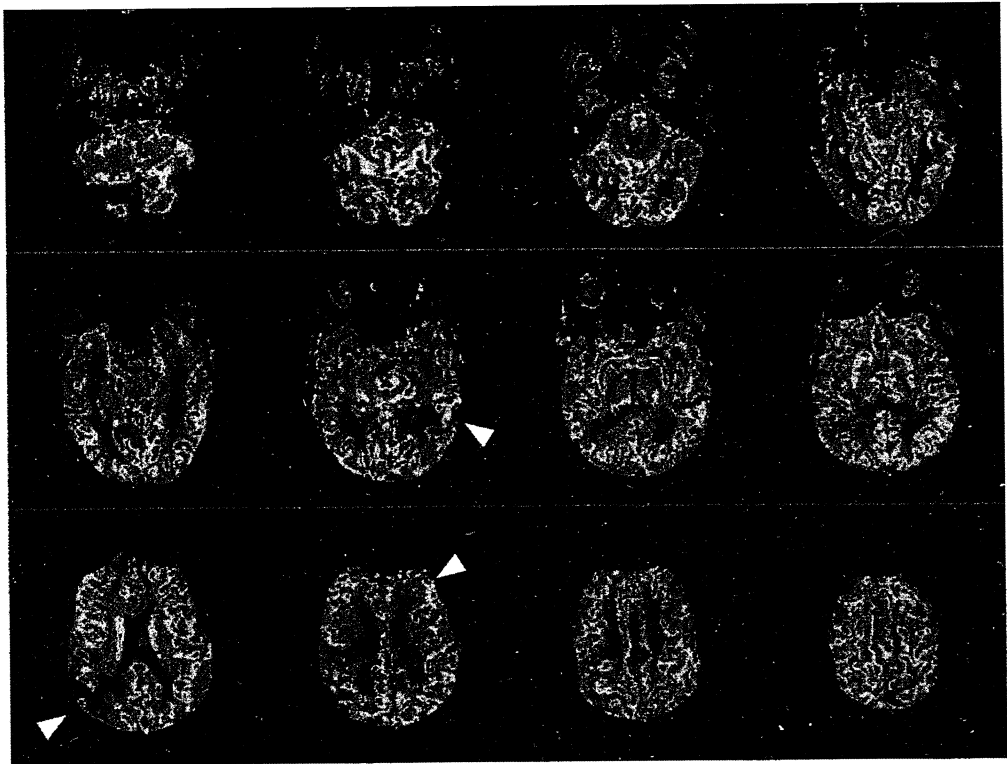


図 6. 頭部 perfusion MRI
通常の MRI では異常のない部位に多発性の血流低下が確認できる。

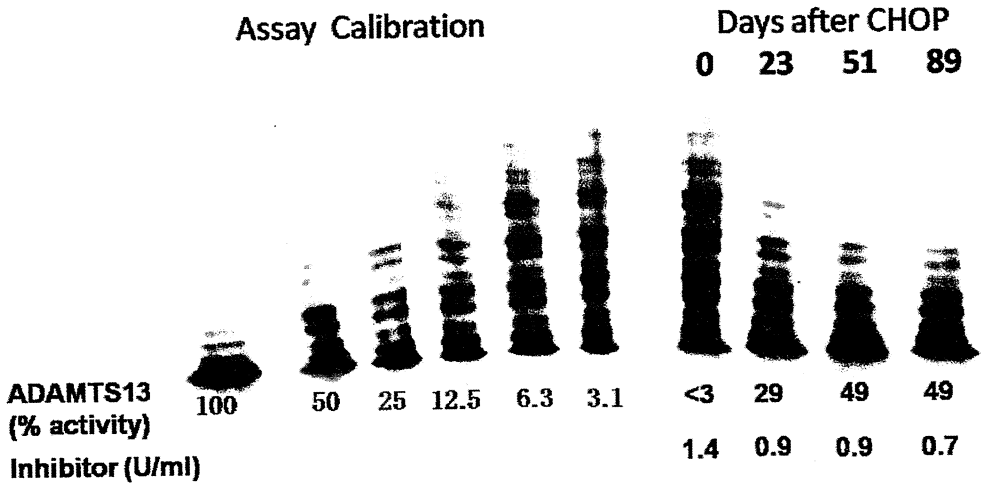


図 7. ADAMTS13 活性の測定

ADAMTS13 活性が低下するに従い血清中に unusually large VWF multimers が認められる。患者血清では治療開始前は活性がほとんど見られず inhibitor も確認された。治療開始後は徐々に inhibitor は低下し ADAMTS13 活性は回復した。

に左下1/4同名半盲を残すのみとなった。

CHOP療法開始後、皮膚・肺・肝生検を実施したが異常は認めず、約1年後に再びsIL-2Rの上昇が見られ、呼吸状態のごく軽度の悪化を認めたため、肺生検を行い細静脈内に充満するCD20陽性の腫瘍細胞を確認しIVLと診断した。その後rituximabを投与し、自己末梢血幹細胞輸血を追加し、長期の寛解を維持することができた。

① IVLの診断

IVLの臨床症状は腫瘍細胞による血管閉塞が原因であるため、ほぼ全身の臓器を侵し非常に多彩である半面、特異的な症状や検査所見に乏しく、病理学的診断が唯一の確定診断法である²⁰⁾。しかし、明らかに臨床症状を呈する臓器でも画像診断にて異常が見られないため生検を躊躇することが多く、また病理検査を施行できても診断感度は決して高くないため²¹⁾、急激な全身状態の悪化と合併症のために不幸な転帰を取り、約半数は剖検にて初めて診断されることになる²²⁾。そのため脳梗塞の原因としては最も診断が困難なものの一つである。

最近の詳細な解析により、早期診断のための特異的な臨床的特徴が明らかにされつつある。特に注目すべきは、早期からの脳血流SPECTによる病巣の描出である^{23, 24)}。神経症状としては認知機能障害を呈することが多く²⁰⁾、痙攣やさまざまな巣症状を伴うが、従来のCTやMRIでは病巣が十分に捉えられず、臨床症状と画像所見が解離することがあった²³⁾。ところが、脳血流SPECTでは病初期より広汎な血流低下が認められ、IVLによる潜在的な血管閉塞状態を知ることができる^{23, 24)}。本例でも、入院時には明らかに左同名半盲、左片麻痺、球麻痺、垂直性眼球運動障害などの巣症状を呈したにもかかわらず、通常のMRIでは病巣を指摘できなかったものの、perfusion MRIでは大脳、小脳、脳幹に広汎な血流低下が確認され、血流低下部位とそれぞれの臨床症状はよく対応した。2週間後には通常のMRIでも病巣が確認できるようになり、その後も虚血による脳細胞のダメージが進行した。これは、IVLにおける梗塞発症機序が単純な腫瘍塞栓によるのではなく、その後の血栓形成や血管壁へのリンパ球浸潤による血管炎、さらに小動静脈の外膜の線維性肥厚など多彩な続発性の血管病変により循環障害が徐々に増悪するためであり、また腫瘍細胞の浸潤は静脈側に強く見られることも臨床像と画像所見が解離する一つの要因と考えられる^{20, 25, 26, 27)}。発症早期には血流低下による神経脱落症状を示すにも関わらず、脳梗塞には陥っていないために病巣をMRIでは捉えることができず、亜急性脳梗塞ともいべき徐々に脳梗塞が完成し拡大していく経過は、IVLを強く示唆する重要な所見であると

考えられる。

画像的なもう一つの特徴として、IVLにおいては副腎の腫大が16.5～60%の症例において認められることが指摘されており、副腎は腫瘍を最も形成しやすい組織である^{28, 29)}。IVLを疑う場合、副腎腫大の有無の確認は重要であり、副腎腫大を認める場合にはIVLを強く疑う根拠となる³⁰⁾。

このように症例の蓄積により臨床的特徴が徐々に明らかにされ、原因不明の脳梗塞や、脳梗塞が疑われるにも関わらず病巣が描出されない症例では、早期よりIVLを念頭に置き検査を進めることができるようになってきた。IVLでは、治療が早ければ化学療法に対する反応はよく、54%が完全寛解と報告されている³¹⁾。早期にIVLを疑い、躊躇せず病理診断を試みるのが重要であるが、病理診断の感度には限界があり、麻酔や侵襲的な生検により全身状態の悪化を招く恐れがある場合には、いたずらに診断のために時間を費やすのではなく、本例のような診断的治療も許容されるべきであろう。

② TTPとIVLの関連

また、血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura:TTP)は、1924年にMoschcowitzによりはじめて報告された溶血性貧血、発熱、血小板減少、腎不全、精神症状を主徴とする疾患である³²⁾。臨床症状は細動脈、毛細血管での血小板血栓に起因する。近年、TTP患者にvon Willebrand因子(VWF)のunusually large VWF multimersが存在することが見出され³³⁾、これらの切断酵素(VWF cleaving protease: VWF-CP, ADAMTS13)の活性低下が原因と考えられている³⁴⁾。本例では入院直前より血小板の減少があり血小板輸血を行ったが、意識状態と呼吸の急激な増悪をきたしたため、血中のVWF-CP活性を測定したところ著明に低下しており、inhibitorの存在も確認されTTPの合併と診断した^{34, 35)}。

一般にIVLでは病初期より20～30%の患者に血小板減少が見られ³⁶⁾、その一部は骨髄への悪性細胞の浸潤^{37, 38)}や血球貪食症候群^{39, 40)}が原因とされ、骨髄異形成症候群の報告も見られているが、原因が不明のことも多い。また血小板減少の原因として発症初期よりDICが疑われた症例も見られ、経過中には多くの例でDICの合併が見られる。しかし報告を見る限りFDPの上昇など凝固異常が明らかでない報告も多く、中にはTTPが見逃されている症例が存在する可能性がある。例えば、当初臨床的にTTPと診断し治療を開始したが、その後病理学的にIVLと診断された例の報告が見られ^{36, 41)}、これらの症例ではTTPの治療として行われた新鮮凍結血漿の投与や血漿

交換で臨床的な改善が得られている。また血漿交換は TTP の第一選択の治療であるが、歴史的に IVL 患者の一部にも血漿交換が奏効することが知られている⁴²⁾。これらは IVL と TTP が臨床的に酷似しているための偶然ではなく、多くの症例で合併している可能性を示唆している。現在までに IVL と TTP の合併は Sill ら⁴³⁾の病理学的に証明された例と、血清学的に証明された本例⁴⁴⁾しか報告されていない。IVL の陰に潜在する TTP を見逃せば、十分な検査も行えないまま多臓器不全に至り、不幸な転帰をとるであろう。

③担癌患者に見られる TMA

このことは IVL のみでなく他の担癌患者でも同様であり、経過中に血小板減少が見られた時には、TTP の存在を常に念頭に置き検査を行う必要がある。特に治療方針が異なる DIC とは正確に鑑別しなければならない。血栓性微小血管障害 (thrombotic microangiopathy: TMA) は TTP を含む疾患概念であるが、TMA の原因の一つに癌があることは以前より指摘されてきた。TMA の診断が迅速に確実に行われるためには血清学的に証明されるのが理想であるが、担癌患者に見られる TMA では ADAMTS13 活性が減少していないことも多く^{45, 46)}、ADAMTS13 活性の低下がなく inhibitor も陰性の症例では血漿交換の効果が不十分であると報告されている⁴⁷⁾。担癌患者に TMA が疑われた場合、治療方針の決定のためにも血清学的検査は重要であり、ADAMTS13 活性の低下が見られれば血漿交換による治療がおこなわれ、活性低下のない場合は原発癌の治療が優先される⁴⁸⁾。

担癌患者に見られる血小板減少は、検査や治療に支障をきたすだけでなく出血の危険があり、最優先に治療されるべき病態である。しかし ADAMTS13 活性の低下する定型的 TTP では血小板輸血は禁忌であり、治療法も異なるため、水面下に存在する同活性の低下を看過しないように注意しなければならない¹⁹⁾。

治療に伴う脳梗塞

1) 化学療法

脳梗塞を起こしやすい薬剤として cisplatin, methotrexate, L-asparaginase, estramustine, tamoxifen などの報告があるが、リスクは比較的 low で、十分なエビデンスはまだない²⁾。

2) 放射線治療

放射線治療後の血管障害は、頭蓋内外の中～大血管に起こりやすい。長期間を経て起こるのが特徴であり、見逃されやすい。Cheng ら⁴⁹⁾は、放射線治療を受けた鼻咽頭癌の患者 96 例の頸動脈狭窄を評価し、平均 79.9 ヶ月後

で 70% 以上の狭窄が 16% であり、30% 以上の中等度狭窄を含めると 37% であったと報告している。

その他の要因

進行癌の患者では運動機能の低下や脱水・機械的な静脈の圧迫・感染などによっても血栓を起こす⁵⁰⁾。また手術に伴いその前後に脳梗塞を起こすこともある²⁾。

腫瘍自身が過剰にホルモンを分泌する機能性腫瘍では、考慮すべき脳梗塞の原因がさらに複雑になる。最後に、褐色細胞腫に伴った脳梗塞の患者を呈示する。

【症例 3】

症例は 45 歳男性。泌尿器科にて褐色細胞腫を治療中、頭蓋骨と肩甲骨・大腿骨に転移を指摘され、大腿骨の転移に対し整形外科にて大腿骨近位切除・人工骨頭置換術を施行された。手術から 3 週間後、本を読んでいて突然めまいが起り、すぐに右上肢のしびれが出現したため、人を呼ぼうとしたが呂律が回らなかった。脳梗塞が疑われるため当科紹介となった。

初診時、一般内科学的所見では血圧が BP 168/102mmHg と高値で、神経学的には軽度の構音障害と右上下肢の感覚障害があり、特に右上肢では握ったものが何であるのかを指摘することが困難 (触覚失認: tactile agnosia) であった。

血液検査では末血で WBC 10600/ μ l とわずかに上昇し、血小板は 78.7 万/ μ l と著明な高値を呈した。血沈は 72/108mm と亢進していたが、生化学では異常は見られなかった。凝固系では FDP 6.8 μ g/ml と正常であったが、D-ダイマーは 3.3 μ g/ml と上昇していた。

頭部 MRI では、左中心後回に一致して T 2 強調で高信号を呈し拡散強調でも高信号の病変が認められ、脳梗塞と考えられた。(図 8-a)心エコーでは心不全や心内血栓は認めず、経食道心エコーでも卵円孔開存や心内血栓を認めなかった。

本例での脳梗塞の原因として表 3 のような原因を考える必要がある。MRI の所見上皮質病変であり、急性発症であったことから脳塞栓が疑われたが、塞栓源を同定することはできなかった。一般的な動脈硬化・心房細動・卵円孔開存・血管炎をきたす膠原病などの合併はなく、褐色細胞腫自身の関与や血小板増多の影響が考えられた。褐色細胞腫患者では IL-6 が著明に増加している症例が報告されており、血小板数の増加が報告されている⁵¹⁾。本例でも IL-6 を測定し高値ではあったが軽度の上昇にとどまった。反応性の血小板増多と考えられたが、その程度は著明であり、反応性血小板増多症でも血栓をきた

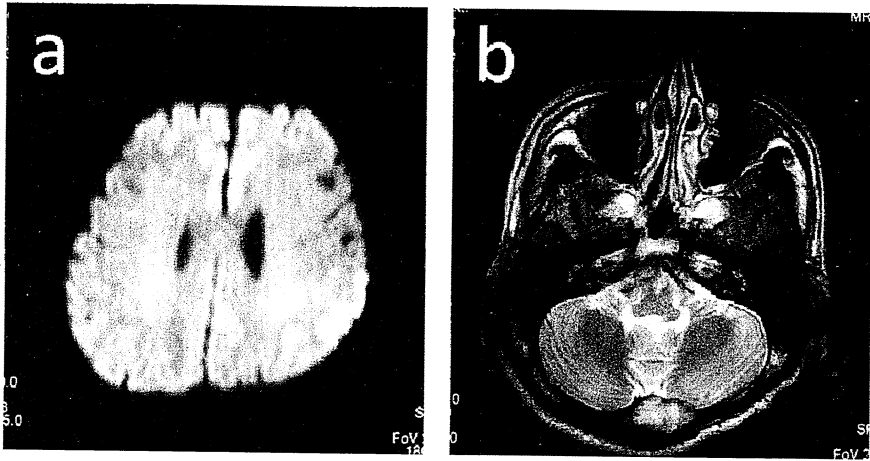


図8. a. 頭部 MRI (拡散強調) 中心後回に一致して高信号が見られる。
 b. 静脈洞交会付近に転移が確認できる。

表3. 考慮すべき脳梗塞の原因

褐色細胞腫に伴う脳梗塞
脳血流自動調節能の破綻
続発性低血圧
心筋症、心不全
血管のスパズム
IL-6産生褐色細胞腫での血小板増多
非細菌性心内膜炎
頭蓋骨転移による静脈洞閉塞

し得るため、原因として考慮しなければならなかった⁵²⁾。褐色細胞腫に伴う脳卒中は、脳内出血が一般的であり剖検症例の17%に見られると報告されている⁵³⁾。一方で高血圧が主体の病態であるにもかかわらず、脳梗塞の報告は意外に少ない。Linら⁵⁴⁾は褐色細胞腫に見られる脳梗塞の原因として次の3つを挙げている。第一に一過性高血圧による脳血流自動調節能の破綻や、その後のカテコールアミン枯渇による低血圧が原因となる。第二に褐色細胞腫に伴い拡張型心筋症を認めることがあり、脳塞栓の原因となる。最後に血管造影では脳血管や冠動脈のスパズムの報告が見られ、原因としてカテコールアミンの過剰や腫瘍自体の産生する何らかの因子(neuropeptide Y などの)関与が想定されている^{55,56)}。しかしこれら3つの可能性は検査で否定された(図7-c)。

さらに本例では、静脈洞交会付近に転移があり(図7-b)、これによる静脈洞血栓および静脈性梗塞の可能性も考える必要があった。結局原因が同定できないまま、

ヘパリンのみを少量投与し血圧を低くコントロールすることで、その後再発は見られなかった。

本例のように、腫瘍の種類によっては脳梗塞の原因となりうる特有の病態・機能を有していることがあり、考慮する必要がある。単独では脳梗塞が起こる確率が低い原因であっても、これらの要因が重なり合い相乗効果により血栓が誘発されることもあり得るであろう。

おわりに

以上のように担癌患者に見られる脳梗塞は原因が多岐でしかも混在していることが多い。患者はどのステージでも脳梗塞の危険に曝されているが、経過中に悪性腫瘍の進展や感染・治療などを契機に、脳梗塞の原因が次々と重畳してくる。癌は比較的進行している場合が多いが、担癌患者に脳梗塞が起こった場合、QOLを決定するのは脳梗塞であり、時には予後をも決定する。従って、まず脳梗塞の原因診断を確実にを行うことが重要であり、治療法の選択には悪性腫瘍の進行度・根治性を考慮する必要がある。そのためには癌の治療医と神経内科医が緊密に相談をしながら、患者の希望に沿う形で治療方針を決定していく必要がある。

文 献

- 1) Graus, F., Rogers, L.R. and Posner, J.B. : Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine (Baltimore)* 64 : 16-35, 1985.
- 2) Grisold, W., Oberndorfer, S. and Struhal, W. : Stroke and cancer: a review. *Acta Neurol.*

- Scand. **119** : 1-16, 2009.
- 3) Kurabayashi, H., Hishinuma, A., Uchida, R., Makita, S. and Majima, M. : Delayed manifestation and slow progression of cerebral infarction caused by polycythemia rubra vera. *Am. J. Med. Sci.* **333** : 317-320, 2007.
 - 4) Glass, J. : Neurologic complications of lymphoma and leukemia. *Semin. Oncol.* **33** : 342-347, 2006.
 - 5) Carroll, T.J. Jr., Schelper, R.L., Goeken, J.A. and Kemp, J.D. : Neoplastic angioendotheliomatosis : immunopathologic and morphologic evidence for intravascular malignant lymphomatosis. *Am. J. Clin. Pathol.* **85** : 169-175, 1986.
 - 6) Park, M.S., Kim, B.C., Kim, I.K., Lee, S.H., Choi, S.M., Kim, M.K., Lee, S.S. and Cho, K.H. : Cerebral infarction in IgG multiple myeloma with hyperviscosity. *J. Korean Med. Sci.* **20** : 699-701, 2005.
 - 7) el-Shami, K., Griffiths, E. and Streiff, M. : Non-bacterial thrombotic endocarditis in cancer patients : pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Oncologist* **12** : 518-523, 2007.
 - 8) Asopa, S., Patel, A., Khan, O.A., Sharma, R. and Ohri, S.K. : Non-bacterial thrombotic endocarditis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **32** : 696-701, 2007.
 - 9) Rogers, L.R. : Cerebrovascular complications in cancer patients. *Neurol. Clin.* **21** : 167-192, 2003.
 - 10) Edoute, Y., Haim, N., Rinkevich, D., Brenner, B. and Reisner, S.A. : Cardiac valvular vegetations in cancer patients : a prospective echocardiographic study of 200 patients. *Am. J. Med.* **102** : 252-258, 1997.
 - 11) González Quintela, A., Candela, M.J., Vidal, C., Román, J. and Aramburo, P. : Non-bacterial thrombotic endocarditis in cancer patients. *Acta Cardiol.* **46** : 1-9, 1991.
 - 12) Bedikian, A., Valdivieso, M., Luna, M. and Bodey, G.P. : Nonbacterial thrombotic endocarditis in cancer patients : comparison of characteristics of patients with and without concomitant disseminated intravascular coagulation. *Med. Pediatr. Oncol.* **4** : 149-157, 1978.
 - 13) Gouin_Thibault, I. and Samama, M.M. : Laboratory diagnosis of the thrombophilic state in cancer patients. *Semin. Thromb. Hemost.* **25** : 167-172, 1999.
 - 14) 内山真一郎, 清水優子. : 悪性腫瘍患者に見られる脳梗塞(Trousseau 症候群). *神経内科* **58** : 463-467, 2003.
 - 15) 内山真一郎. : 傍腫瘍性症候群 : Trousseau 症候群. *日内会誌*. **97** : 1805-1808, 2008.
 - 16) Lopez, J.A., Ross, R.S., Fishbein, M.C. and Siegel, R.J. : Nonbacterial thrombotic endocarditis : a review. *Am. Heart J.* **113** : 773-784, 1987.
 - 17) Salem, D.N., Stein, P.D., Al-Ahmad, A., Bussey, H.I., Horstkotte, D., Miller, N. and Pauker, S.G. : Antithrombotic therapy in valvular heart disease—native and prosthetic: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* **126**(3 Suppl.) : 457S-482S, 2004.
 - 18) Rogers, L.R., Cho, E.S., Kempin, S. and Posner, J.B. : Cerebral infarction from non-bacterial thrombotic endocarditis. Clinical and pathological study including the effects of anticoagulation. *Am. J. Med.* **83** : 746-756, 1987.
 - 19) 藤村吉博. : 血栓性微小血管障害症. *臨床神経*. **46** : 902-905, 2006.
 - 20) Beristain, X., Azzarelli, B. : The neurological masquerade of intravascular lymphomatosis. *Arch Neurol.* **59** : 439-443, 2002.
 - 21) Treves, T.A., Gadoth, N., Blumen, S. and Korczyn, A.D. : Intravascular malignant lymphomatosis: a cause of subacute dementia. *Dementia* **6** : 286-293, 1995.
 - 22) Domizio, P., Hall, P.A., Cotter, F., Amiel, S., Tucker, J., Besser, G.M. and Levison, D.A. : Angiotropic large cell lymphoma (ALCL) : morphological, immunohistochemical and genotypic studies with analysis of previous reports. *Hematol. Oncol.* **7** : 195-206, 1989.
 - 23) 並河 正, 森安秀樹, 坪田ゆかり. : SPECT にて広汎な脳血流低下がみられた intravascular lymphomatosis の 1 例. *脳神経*. **47** : 71-76, 1995.
 - 24) 布村仁一, 前田哲也, 鈴木千恵子, 馬場正之, 松永 宗 雄. : Intravascular lymphomatosis の

- SPECT. 神経内科 53 : 510-511, 2000.
- 25) 橋詰良夫. : Intravascular malignant lymphomatosis の病理. 臨床神経. 35 : 1470-1472, 1995
- 26) Amagasaki, K., Yamazaki, H., Ohmori, K., Koizumi, H., Hashizume, K. and Sasaguchi, N. : Malignant intravascular lymphomatosis associated with venous stenosis. Case report. J. Neurosurg. 90 : 355-358, 1999.
- 27) Kenez, J., Barsi, P., Majtenyi, K., Molnar, B., Kocher, I. Stangl, E. and Komoly, S. : Can intravascular lymphomatosis mimic sinus thrombosis? A case report with 8 months' follow-up and fatal outcome. Neuroradiology 42 : 436-440, 2000.
- 28) Kayano, H. and Katayama, I. : Primary hepatic lymphoma presenting as intravascular lymphomatosis. Arch. Pathol. Lab. Med. 114 : 580-584, 1990.
- 29) Usuda, H., Homma, K., Nemoto, K. and Ohnishi, Y. : Non-Hodgkin's lymphoma with histological features of neoplastic angioendotheliosis. Acta Pathol. Jpn. 42 : 272-278, 1992.
- 30) 宮坂和男, 寺尾 聡. : Intravascular malignant lymphomatosis の画像. 臨床神経. 35 : 1467-1469, 1995.
- 31) Calamia, K.T., Miller, A., Shuster, E.A., Pernicario, C. and Menke, D.M. : Intravascular lymphomatosis. A report of ten patients with central nervous system involvement and a review of the disease process. Adv. Exp. Med. Biol. 455 : 249-265, 1999.
- 32) Moschcowitz, E. : Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: a hitherto undescribed disease. Proc. N. Y. Pathol. Soc. 24 : 21-24, 1924.
- 33) Moake, J.L., Rudy, C.K., Troll, J.H., Weinstein, M.J., Colannino, N.M., Azocar, J., Seder, R.H., Hong, S.L. and Deykin, D. : Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. N. Engl. J. Med. 307 : 1432-1435, 1982.
- 34) Furlan, M., Robles, R., Solenthaler, M., Wassmer, M., Sandoz, P. and Lammler, B. : Deficient activity of von Willebrand factor-cleaving protease in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 89 : 3097-3103, 1997.
- 35) Tsai, H.M. and Lian, E.C. : Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. N. Engl. J. Med. 339 : 1585-1594, 1998.
- 36) Glass, J., Hochberg, F.H. and Miller, D.C. : Intravascular lymphomatosis. A systemic disease with neurologic manifestations. Cancer 71 : 3156-3164, 1993.
- 37) Tucker, T.J., Bardales, R.H. and Miranda, R.N. : Intravascular lymphomatosis with bone marrow involvement. Arch. Pathol. Lab. Med. 123 : 952-956, 1999.
- 38) DiGiuseppe, J.A., Nelson, W.G., Seifter, E.J., Boitnott, J.K. and Mann, R.B. : Intravascular lymphomatosis: a clinicopathologic study of 10 cases and assessment of response to chemotherapy. J. Clin. Oncol. 12 : 2573-2579, 1994.
- 39) Okada, Y., Nakanishi, I., Nomura, H., Takeda, R., Nonomura, A. and Takekuma, K. : Angiotropic B-cell lymphoma with hemophagocytic syndrome. Pathol. Res. Pract. 190 : 718-724, 1994.
- 40) Murase, T. and Nakamura, S. : An Asian variant of intravascular lymphomatosis: an updated review of malignant histiocytosis-like B-cell lymphoma. Leuk. Lymphoma. 33 : 459-473, 1999.
- 41) 衛藤昌樹, 豊岡圭子, 小杉 智, 太田智秋, 小川真, 玉置俊治, 岸野文一郎, 藤村晴俊. : 全身クモ状血管腫様病変および多彩な神経症状を呈した Intravascular malignant lymphomatosis の1剖検例. 臨床神経. 41 : 107-112, 2001.
- 42) 厚東篤生. : Intravascular malignant lymphomatosis の臨床. 臨床神経. 35 : 1464-1466, 1995.
- 43) Sill, H., Hofler, G., Kaufmann, P., Horina, J., Spuller, E. and Kleinert, R., Beham-Schmid, C. : Angiotropic large cell lymphoma presenting as thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura). Cancer 75 : 1167-1170, 1995.
- 44) Kawahara, M., Kanno, M., Matsumoto, M.,

- Nakamura, S., Fujimura, Y. and Ueno, S. : Diffuse neurodeficits in intravascular lymphomatosis with ADAMTS13 inhibitor. *Neurology* **63** : 1731-1733, 2004.
- 45) Zheng, X.L., Kaufman, R.M., Goodnough, L.T. and Sadler, J.E. : Effect of plasma exchange on plasma ADAMTS13 metalloprotease activity, inhibitor level, and clinical outcome in patients with idiopathic and nonidiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* **103** : 4043-4049, 2004.
- 46) Studt, J.D., Kremer Hovinga J.A., Alberio, L., Bianchi, V. and Lämmle, B. : Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS-13) activity in thrombotic microangiopathies: diagnostic experience 2001/2002 of a single research laboratory. *Swiss Med. Wkly.* **133** : 325-332, 2003.
- 47) Kwaan, H.C. and Soff, G.A. : Management of thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome. *Semin. Hematol.* **34** : 159-166, 1997.
- 48) Werner, T.L., Agarwal, N., Carney, H.M. and Rodgers, G.M. : Management of cancer-associated thrombotic microangiopathy: what is the right approach? *Am. J. Hematol.* **82** : 295-298, 2007.
- 49) Cheng, S.W., Ting, A.C., Lam, L.K. and Wei, W.I. : Carotid stenosis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **126** : 517-521, 2000.
- 50) Varki A. : Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* **110** : 1723-1729, 2007.
- 51) Minetto, M., Dovio, A., Ventura, M., Cappia, S., Daffara, F., Terzolo, M. and Angeli, A. : Interleukin-6 producing pheochromocytoma presenting with acute inflammatory syndrome. *J. Endocrinol. Invest.* **26** : 453-457, 2003.
- 52) Williams, B. and Morton, C. : Cerebral vascular accident in a patient with reactive thrombocytosis: a rare cause of stroke. *Am. J. Med. Sci.* **336** : 279-281, 2008.
- 53) Sutton, M.G., Sheps, S.G. and Lie, J.T. : Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 0-year autopsy series. *Mayo Clin. Proc.* **56** : 354-360, 1981.
- 54) Lin, P.C., Hsu, J.T., Chung, C.M. and Chang, S.T. : Pheochromocytoma underlying hypertension, stroke, and dilated cardiomyopathy. *Tex. Heart Inst. J.* **34** : 244-246, 2007.
- 55) Razavi, M., Bendixen, B., Maley, J.E., Shoaib, M., Zargarian, M., Razavi, B. and Adams, H.P. : CNS pseudovasculitis in a patient with pheochromocytoma. *Neurology* **52** : 1088-1090, 1999.
- 56) Eclavea, A., Gagliardi, J.A., Jezior, J., Burton, B. and Donahue, J.P. : Pheochromocytoma with central nervous system manifestations. *Australas. Radiol.* **41** : 373-376, 1997.