

平成 25 年 第 6 回剖検検討会 (CPC)

症 例：Trousseau症候群を合併したStageIV進行胃癌の1例
報告者：世沢 さ胤 指導医：下地 圭一

【症 例】 64歳 男性

【入院年月日】 2013年2月某日

【死亡年月日】 入院第50日

【病理解剖日】 入院第50日

【主 訴】 体重減少

【現病歴】

受食欲は普通にあったが、ここ2年ほどで16kgの体重減少を認めていた。近医にて行われた採血でCA19-9 6340U/ml、CEA 8.4ng/mlと著名な上昇を認めたため、入院16日前に紹介受診となった。入院15日前に施行されたCT、入院14日前に施行された胃内視鏡検査にて胃噴門部～前庭部に4型進行胃癌を認め、化学療法施行目的に2013年2月某日入院となった。

【既往歴】 高血圧症、糖尿病、高尿酸血症

【家族歴】 特になし

【内服薬】

アダラートCR 40mg 1錠分1、グリミクロン40mg0.5錠分1、アロチノール5mg 1錠分1、ザイロリック100mg 1錠分1

【生活歴】 飲酒：日本酒2合/3-4日/週、喫煙：なし

【アレルギー】 なし

【入院時身体所見】

身長 169.2cm、体重 56.4kg、体温36.0℃、血圧 143/90mmHg、脈拍 78/分
眼瞼結膜：貧血黄疸なし、咽頭：発赤なし、扁桃：発赤腫脹なし、甲状腺：硬結・腫大なし、頸部リンパ節：触知せず、
心音：no murmur、regular、肺音：no rales
腹部：平坦・軟・圧痛なし 下腿浮腫：なし

【入院時検査所見】

血液検査（入院9日前施行）

T.bil 1.0mg/dl, TP 7.8g/dl, Alb 4.1g/dl, ALP 215IU/l, ChE 214IU/l, AST 21IU/l, ALT 7IU/l, LDH 314IU/l, γ -GTP 24IU/l, CK 92IU/l, Na 142 mEq/l, K 5.8mEq/l, Cl 103mEq/l, Ca 10.3mEq/l, BUN 9.7mg/dl, Cre 0.77mg/dl, UA 5.7mg/dl, TG 104mg/dl, HDL 73mg/dl, LDL 96mg/dl, CRP 0.09mg/dl, 血糖 180mg/dl, A1C 6.1%

赤血球 $495 \times 10^4 / \mu\text{l}$, Hb 15.1g/dl, 白血球 $10700 / \mu\text{l}$ (Neu 79.1%), Ht 44.1%, 血小板 $20.4 \times 10^4 / \mu\text{l}$, PT-INR 1.12, APTT秒 26.5秒, CEA 19.4ng/ml \uparrow , AFP 2.4ng/ml, CA19-9 20812.6 U/ml \uparrow ,

胸部XP：CTR 41.9%、CP angle 鋭、肺野明らかな異常陰影なし

心電図：洞調律、完全右脚ブロック

腹部超音波検査（入院15日前施行）：腹部大動脈周囲に18×17mmの低エコー腫瘤、隣近傍に腫大したリンパ節あり。

胸腹部造影CT（入院15日前施行）：胃体下部から前庭部にかけて強い壁肥厚あり。後腹膜多発リンパ節腫大あり。骨盤底部に少量の腹水あり。両肺・縦隔に明らかな異常所見なし。水腎なし。明らかな肝内占拠性病変なし。

胃内視鏡所見（入院14日前施行）：4型進行胃癌；噴門～前庭部小弯後壁寄り。生検にてGroup 5 (tub2,tub1)

【入院後経過】

2013年2月某日に入院し翌第1病日よりTS-1+CDDP療法を開始された。第4病日午前1時20分にトイレで転倒し後頭部から血を流しているところを発見された。顔面蒼白、血圧160/100mmHg、脈拍80であった。質問に対する応答がやや不明瞭であったが指示動作は可能で明らかな神経学的所見は認めなかった。頭部CTにて明らかな頭蓋内病変を認めなかった。アドナ、トランサミン、CTRX点滴施行され、後頭部創部の縫合処置をされた。同日午前7時過ぎより徐々に左半身麻痺が出現し、TS-1内服中止となった。第5病日に頭部MRI施行され右中大脳動脈の閉塞、左右の多発脳梗塞を認め、Trousseau症候群と診断された。同日よりアルガトロバンの点滴を5日間施行した。第10病日までは発語もあり簡単な会話が可能であったが、第11病日に意識レベルの低下を認め、飲水も不能になった。ご家族と面談し保存的治療のみ行う方針となった。第13病日に施行された採血にて血小板 $16.5 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、DDダイマー $77.6 \mu\text{g/ml}$ であった。第14病日に誤嚥性肺炎を発症しSBT/ABPCの点滴を開始された。第34病日、口鼻腔内より暗赤色の痰が吸引され、DICによる気管支出血が疑われたが、terminalでありご家族より治療希望なく経過観察となった。同日再検された頭部CTにて右中大脳動脈領域、左頭頂葉・左側頭葉領域に梗塞巣を多数認めた。また、腹部CTにて胃部の壁肥厚は変わらないものの、腹水の出現、左水腎症の出現を認めた。その後バイタルは安定した状態が続いていたが、第50病日午後急にHR低下を認め、12時58分永眠された。

【臨床診断】

#1 進行性胃癌（4型、腹膜播種） #2 多発性脳梗塞 #3 心タンポナーデ #4 急性下壁心筋梗塞
#5 Trousseau症候群

【症例の疑問点】

1. バイタルが急変した原因は何か？
2. 本症例はTrousseau症候群による症状として合致するのか？
3. Trousseau症候群とDICのmicroレベルでの違いはあるのか？

【病理診断】

【主剖検診断】

胃癌 (por2,sig,tub1,tub2,por1,muc)

同転移：腹膜播種、食道、膵臓、肝臓、脾臓、横隔膜

リンパ節転移：膵周囲、胆嚢周囲、肝門部、腹部大動脈周囲

化学療法後状態(TS-1の2回の内服のみ)

【副病変】

- 1、心タンポナーデ（心嚢液200ml、血性）、急性下壁心筋梗塞（Trousseau症候群）、大動脈弁疣贅（300g）
- 2、肺野腎臓をはじめとした全身の微小血栓（Trousseau症候群）
- 3、多発性脳梗塞（Trousseau症候群）（1,250g）
- 4、脾梗塞（Trousseau症候群）（60g）
- 5、右腎梗塞（Trousseau症候群）、両側腎盂出血、左水尿管（R150,150g）
- 6、腔水症、胸水（R450 ,L550ml、黄色透明）、腹水（450ml、黄色透明）
- 7、両側圧迫性無気肺（R220 ,L200g）
- 8、うっ血肝（950g）
- 9、前立腺肥大
- 10、軽度過形成骨髄
- 11、甲状腺委縮（10g）

12、るいそう、貧血

【考察】

1865年にTrousseauらが内臓癌の患者に静脈血栓が多いことを報告して以来、担癌患者には凝固線溶系異常を伴う症例があることが知られている。Trousseau症候群は腫瘍随伴症候群の一つで、脳梗塞を合併した報告が比較的多く散見される。

担癌患者では非癌患者に比べ10倍の血栓症発生リスクを有し、約15%が経過中に症候性血栓・塞栓症を発症し、無症候性を含めると約50%に発生するという報告がある。

担癌患者に伴う血栓症の機序については、腫瘍細胞が産生する種々の凝固線溶系惹起物質やサイトカインなどが複雑に関与していると推測されている。中でも外因系凝固因子である第VII因子を活性化させる組織因子 (TN) が最も重要と考えられている。TNは膜貫通性糖蛋白質で第VII因子及びVIIa因子と結合しVIIa因子との複合体が第X因子及び第IX因子を活性化させ、凝固系を始動させる。その他にも担癌患者において誘導されるTNF α , IL-1などのサイトカインが血管内皮細胞に作用することをきっかけに血管内皮が抗凝固に向かうことなどが示唆されている。感染症などを契機に発生するような播種性血管内凝固症候群 (DIC) との違いは、TNの発現による凝固線溶系異常が加わるか否かにあると考えられる。

このような血栓傾向は全ての癌で発生するのではなく、組織型では圧倒的に腺癌に多いと言われている。癌由来のムチンが白血球、血小板に発現しているセレクチンに反応して微小血栓を形成し、血栓傾向に関与することが報告されている。また、腺癌においてはstageの進行と共に血漿組織因子の産生が亢進することにより血栓・塞栓症が発症しやすくなることも報告されている。

Trousseau症候群の治療は原因疾患の治療及び抗凝固療法を行うことであり、第一選択はヘパリンである。経口薬であるワルファリンでは併用する化学療法などの影響でPT-INRのコントロールが困難になる場合があるため、可能な限りヘパリンによる治療を行う。

本症例は、病理解剖の結果からTrousseau症候群として矛盾はしないと考えられる。また、バイタルが急変した原因は直接死因となった心筋梗塞・心タンポナーデと考えられる。原因疾患は進行胃癌であったが、脳梗塞発症により抗癌剤治療も継続できなかったため、最終的には積極的な治療は行われなかった。Trousseau症候群の原因疾患の状態は各症例で様々であり、症例ごとにbest supportive careを行うことが重要と考えられる。

以上の考察より担癌患者では常に凝固線溶系異常による血栓傾向があることを念頭に置く必要があると考える。

【参考文献】

- 1) 岡崎智治ら：悪性腫瘍に伴う血栓・塞栓症の発症率および発症機序に関する検討. 医学検査60(1):3-9,2011
- 2) 和田英夫ら:癌と血栓症－総論(基礎). 血栓と循環18(4):240-244,2010