癌と脳卒中

高橋 慎一¹⁾ 大木 宏一¹⁾ 鈴木 則宏¹⁾

要旨：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る．Trousseau 症候群の名は 1865 年 Armand Trousseau が提示した遊走性静脈血栓症患者に癌が発見されたことに由来し脳に限った病態ではない．脳梗塞の病型としては非細菌性血栓性心内膜炎(NBTE)による心原性脳塞栓症が最多で，複数の脳動脈領域に生じる多発性，再発性の梗塞を来す．弁破壊はないため心雑音は聴取されず，疣贅も小さく経胸壁心エコーでの診断は難しい．超急性期の経静脈的血栓溶解療法の除外項目ではないが，予期せぬ脳出血の危険性が報告されている．再発予防にはヘパリン，低分子量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に難渋することが多い．ワルファリン内服による再発抑制効果は乏しく，非ビタミン K 阻害経口抗凝固薬の有用性は確立されていない．

Key words: Trousseau syndrome, venous thromboembolism, nonbacterial thrombotic endocarditis, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, low-molecular-weight heparin

はじめに

脳出血，脳梗塞のいずれも悪性腫瘍と因果関係をもつて発症しうる¹⁾．悪性腫瘍を有する患者における脳血管障害の割合は，無症候性のものを含め 15% 程度であり²⁾，異論はあるものの，一般人口集団よりも高率と考えられている^{3,4)}．担癌者の脳出血については，播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation ; DIC)の結果として生じるもの，脳原発，転移性脳腫瘍の腫瘍内出血，脳動静脈，静脈洞への直接浸潤による出血，放射線，化学療法に伴って生じるものなどが想定されるが⁴⁾，本稿では悪性腫瘍によって惹起される血液凝固の過剰亢進状態^{5,6)}に伴って起こる脳梗塞を中心に述べる．この場合，脳出血は脳梗塞の続発性変化として重要であり，出血性梗塞や脳静脈血栓症(cerebral venous thrombosis ; CVT)に合併する脳出血などが含まれる．癌とは上皮性組織に起因する悪性新生物を指すが，本稿ではこれ以外の組織に由来する悪性腫瘍や，固形癌以外の血液腫瘍に起因する病態も含める．

癌患者に発症した脳梗塞をみた場合には，まず癌との

因果関係を疑うべきことに異論はなかろう^{7,8)}．すでに担癌者と診断され治療中の患者における脳梗塞発症のメカニズムは多様で^{1,8)}，脳梗塞に対する初期治療および慢性期の再発治療を検討する上で，原疾患の病期や治療内容を把握することが必須である．癌の診断前(潜在癌)に発症するケースでは，癌を見落とさないため細心の注意が必要である．担癌者であっても，ラクナ梗塞やアテローム血栓性脳梗塞の危険因子である高血圧や糖尿病，脂質異常症，喫煙，あるいは心原性塞栓症(cardiogenic embolism ; CE)の原因となる非弁膜症性心房細動(non-valvular atrial fibrillation ; NVAf)の頻度は少なくないが^{4,9)}，常に潜在癌の合併やその影響を念頭に置く必要がある．潜在癌に生じやすい脳梗塞の臨床病型や画像，血液凝固検査所見の特徴を知ること重要である．

歴史的展望と Trousseau 症候群としての脳梗塞

担癌者に生じる脳梗塞を Trousseau 症候群と診断することが多い．また詳細な検査によって非細菌性血栓性心内膜炎(nonbacterial thrombotic endocarditis ; NBTE)と診断するケースも多いが，これも Trousseau 症候群の 1 つと考えられている．Trousseau 症候群の名称は，内科医 Armand Trousseau の残した症例記録¹⁰⁾による．パリの Hotel Dieu で多くの患者を診療し講義録として残したが，その中で血栓症と癌を合併した 3 症例について，反

¹⁾慶應義塾大学医学部神経内科
(2015 年 2 月 23 日受付，2015 年 3 月 29 日受理)
doi: 10.3995/jstroke.10326

復性または特発性の血栓塞栓症では癌を検索する必要があり、その止血機構の変化にあることを示唆した¹⁰⁾。癌が深部静脈血栓症または肺塞栓症を総称した静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism ; VTE)の独立した主要な危険因子であることは確立しており^{11, 12)}、癌患者の 20% に VTE が生じることが報告されている¹³⁾。一方、Trousseau 自身は脳梗塞について一度も言及していないが、その後 Sack らが“Trousseau 症候群”として、初めて“verrucous endocarditis”をその病態に含めて報告した¹⁴⁾。

担癌者では血液凝固が過剰に亢進している可能性があり、これが脳梗塞の発症に深くかかわっていることは事実である^{5, 6)}。凝固亢進という基盤の上に脳梗塞が起こった際に、動脈性、静脈性を問わず Trousseau 症候群とすることに問題はなかろう。しかし、治療上は、動脈性閉塞と静脈性閉塞は別の病態に基づくもので、その標的も異なると認識されている。すなわち流速の早い動脈系の血栓は血小板を標的とし、静脈系では凝固因子を標的とするのが一般的である。凝固亢進状態で起こる血栓症は静脈系に頻発するという認識と、Trousseau 自身の症例記載に基づき、担癌者に生じた VTE に対して抗凝固療法を行うことに異論はない。国際的ガイドライン¹⁵⁾とともに、本邦では「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2009 年改訂版)」¹⁶⁾が公表されている。しかし担癌者に生じる脳梗塞の大部分は動脈閉塞であり、CVT は必ずしも多くないという事実²⁾は問題を複雑にしている。脳梗塞を起こした担癌者に卵円孔開存(patent foramen ovale ; PFO)が確認され、さらに下肢静脈血栓を認めれば、Trousseau 症候群として抗凝固療法を行うことに躊躇はない。しかし、右左シャントが証明しえなかった脳梗塞例では、凝固亢進状態による脳動脈閉塞であることを立証することが抗凝固療法を導入する根拠になる。多くの血液凝固マーカーが提唱されているが¹⁷⁻¹⁹⁾、最も多く使用されている指標が D ダイマーの上昇であろう。しかし担癌者では 30~90% に D ダイマーの上昇を認め¹⁷⁻¹⁹⁾、脳梗塞の原因と結びつけることに異論もある^{3, 9)}。

担癌者に生じる症候性脳梗塞のうち、最も頻度が高いのは NBTE による CE である^{2, 20)}。これを Trousseau 症候群の 1 つとする理由は、弁尖における非細菌性疣贅の形成が血液凝固亢進に起因すると考えられてきたからに他ならない²¹⁾。しかし、そのメカニズムは極めて複雑である^{5, 20, 22, 23)}。NBTE は 1888 年 Ziegler により初めて記載され²⁴⁾、1936 年 Gross and Friedberg によって命名された²⁵⁾。いうまでもなく感染性心内膜炎(infectious endocarditis ; IE)との対比から命名されたもので、NBTE で

は弁に形成された非細菌性の血栓性疣贅の散布による CE を生じる。NVAF では、左房内に形成され塞栓子となる凝血塊形成を抑制するためにワルファリンや非ビタミン K 阻害経口抗凝固薬(non-vitamin K antagonist oral anticoagulants ; NOACs)が絶大な予防効果をもたらすのに対して、NBTE の再発予防に抗凝固療法が効果をもたらす理論的根拠は必ずしも明確ではない。NBTE が VTE と同じ病態なのか、これに加えるべき別の病態を持っているのかについてこれまで明確に論述した報告はない。このことは、担癌者における VTE 治療として選択される抗凝固療法の中で、未分画ヘパリン(unfractionated heparin ; UFH)以上の高い有効性と安全性に関するエビデンスが集積しつつある低分子量ヘパリン(low-molecular-weight heparin ; LMWH)¹⁵⁾、合成活性化第 X 因子(Xa)阻害薬¹⁵⁾、NOACs¹⁵⁾が、NBTE でも同様の効果をもたらすとするエビデンスが得られていないことにも関連している。

癌の診断が脳梗塞前になされているか、脳梗塞発症時には潜在癌であったかに関しても定見はない。Trousseau 自身、自らの下肢の遊走性静脈血栓を見つけ、癌に罹患していることを悟って絶望し、数カ月後胃癌のため没している。こうした歴史的背景からは、癌の診断がされていない状態で脳梗塞を含めた血栓症が発見され、それが血液凝固亢進と何らかの因果関係を有すると推論される際に Trousseau 症候群と呼ぶのがより適切であろう⁵⁾。実臨床ではすでに癌患者と判明していて、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。

担癌者の脳梗塞の病型とその特徴

Graus による悪性腫瘍患者 3426 例の連続剖検例の報告²⁾に、症候性と無症候性の脳血管障害の病型と頻度が報告されている。剖検例の 500 例に脳血管障害を認め、255 例が症候性であった。500 例の内訳は脳出血 244 例、脳梗塞 256 例であり、脳出血では 138 例、脳梗塞では 117 例が症候性であった。興味深いことに、脳梗塞例のうち最も頻度が高かったのはアテローム硬化症によるもの 73 例であったが、無症候性が 56 例で、症候性は 17 例と必ずしも多くない。症候性脳梗塞 117 例のうち最多だったのは NBTE 32 例であり、これに次いで血管内凝固 28 例であった。一方、Memorial Sloan-Kettering Cancer Center の癌患者に発症した 96 例の脳卒中患者のうち、塞栓性梗塞は 44 名(46%)を占めたが、その中で NBTE と診断されたのはわずか 3 例(3%)で、これ以外は CE 14 例(15%)、IE 2 例(2%)、その他の塞栓性梗塞が

33 例(34%)であった⁹⁾。また、また University of Massachusetts Medical Center で診断された 33 例の脳卒中癌患者の検討でも、NBTE と診断されたのは 1 名のみであった³⁾。NBTE の頻度の差が、臨床的な診断の難しさの結果なのか、実際に NBTE 以外の脳塞栓が多いのかは不明である。NBTE は一般集団剖検例で 1.2% に発見されたという報告から、最大 9.3% まで幅広く、診断の難しさを物語っている²⁰⁾。以下に代表的な病型について述べる。

1. NBTE

左心系の弁に付着した非細菌性の疣贅を証明することが確定診断となる。疣贅は血小板とフィブリンから成り、炎症性、腫瘍性細胞を含まない血栓である。直径は 1 センチ未満と小さく、弁の表面に付着しているだけなので、はがれやすく、栓子も分解し広範囲に飛散しやすい。癌以外の自己免疫疾患や HIV 感染などでも NBTE は生じうる²³⁾。IE とは異なり弁破壊を伴わないので、心雑音を聴取することは困難である。NBTE では血液培養などで菌血症のないことが前提となる。疣贅の直径が小さく診断には経食道心エコーが必須である。Seok ら²⁶⁾は脳梗塞もしくは TIA を起こした連続 74 名の担癌患者に対して、経頭蓋超音波検査を行った結果、通常の脳梗塞を起こすメカニズムが同定された患者に比して、これが認められない患者では塞栓子シグナルが有意差をもって高率に検出されたことを報告している。このことは NBTE が塞栓原であることを支持するものであるが、NBTE 以外に血管原性塞栓の可能性、疣贅が同定できず塞栓子シグナルも検出できなかった例の発症機序について改めて問題を提起すると考える。NBTE では脳の複数の血管支配領域に同時に多発性の小塞栓を生じることが特徴であるが、これらは Graus の記述した血管内凝固²⁾と鑑別することが必ずしも容易ではないことも重要である¹⁾。DIC に近い凝固と線溶の亢進を併発している病態に近く、出血性変化を来しやすい可能性があるからであり、血栓溶解療法の際に注意を要する。

原因となる癌のうち頻度の高いものとして肺癌⁹⁾、膀胱癌を含む消化器系悪性腫瘍²²⁾、婦人科領域の癌⁷⁾が報告されている。当施設で経験した悪性腫瘍を伴った 20 例の脳梗塞患者では消化器系腫瘍が 9 例と最多で、肺癌は 4 例、婦人科系 2 例であった²⁷⁾。興味深いことに Tadokoro ら²⁸⁾は、NBTE による脳梗塞と診断された CA-125 上昇を伴う 4 例の婦人科系腫瘍患者のうち、2 名は卵巣癌を有していたが、残り 2 名では良性腫瘍(子宮平滑筋腫)であったことより、良性腫瘍でも NBTE を起こ

し得ることを報告している。CA-125 は 300–500 万ダルトンのムチン様グリコプロテイン、MUC16 をペプチドエピトープとする腫瘍マーカーであり²⁹⁾、その上昇は、癌細胞の産生する凝固活性化因子として古くから注目されているムチンの関与⁵⁾を裏付ける証左とも言えよう。しかし同時に、現在ではムチン以外にも複数の腫瘍由来凝固活性化因子が関与することが知られている^{5–8)}。

2. 血管内凝固

臨床的には直接証明することは困難である。しかし、Graus が示したように明らかな塞栓源の見いだせない多発性、血栓性小梗塞²⁾を有する患者を経験することは少なくない。また、Rogers は必ずしも卒中症状ではなく、慢性経過の“脳症”と診断される例にも凝固亢進を基盤とした血管内 in situ 閉塞が存在する可能性を指摘している¹⁾。

3. 奇異性脳塞栓症

Trousseau 症候群における奇異性脳塞栓症の重要性が指摘されている⁷⁾。しかし Graus の病理報告²⁾には VTE に伴う奇異性脳塞栓症、すなわち PFO 存在との関連を示唆するカテゴリーはなく頻度は不明である。診断には右左シャントを証明することが必要である。シャントの大部分は心臓内に存在し、PFO が最も高頻度である。稀に肺内シャント、頭蓋内シャントが見つかることもあるが、まずは心エコーで PFO の有無をチェックすることが必要である。一般人口における PFO の存在は 25% にもものぼるとされているが³⁰⁾、原因が特定できない(cryptogenic)脳梗塞患者における PFO の存在は、一般人口に比して 2 倍近く高い³⁰⁾。癌患者には下肢静脈血栓が多いことはよく知られており^{11, 12)}、NBTE 以外の塞栓脳梗塞⁹⁾の原因となり易いことは想像に難くない。

通常の脳梗塞患者において PFO が同定されれば、再発予防のための治療介入の適応となる。脳卒中治療ガイドライン 2009³¹⁾では深部静脈血栓症が合併していればワルファリンの内服が推奨されている。深部静脈血栓症がない場合は、抗血小板療法(アスピリン 325 mg/日)でも抗凝固療法と同等の再発予防効果が期待される。PFO には稀に、“in situ PFO thrombus”と呼ばれる局所の血栓が塞栓子になる場合があり³⁰⁾、特に担癌者ではその可能性が懸念される。結論として、担癌者脳梗塞患者に PFO が発見されるか、VTE が発見された場合には、抗凝固治療を行うのがよいと考えられる。本邦では「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2009 年改訂版)」¹⁶⁾が参考になる。こ

ここでは、急性期にはヘパリンとワルファリンの併用、その後ワルファリンへの切りかえが推奨されているが、これ以外の薬剤の選択肢は保険診療上の制限がある。欧米では急性期と慢性期に分けて複数の薬剤についての経静脈投与、皮下投与、経口投与によるエビデンスとガイドライン¹⁵⁾が提示されている。しかし、NBTE が疑われる際に、これらのガイドラインに従って治療を行うことの妥当性は未解決の問題であることを強調したい。

4. 脳静脈血栓症 (CVT)

CVT は脳卒中全体の 0.5~1% を占め³²⁾、そのうち癌に関連したものは 7.4% と報告されている³³⁾。Trousseau の原著に従うならば、CVT は Trousseau 症候群を表出した代表的な静脈性脳梗塞ということになる。しかし、実際には CVT 患者において潜在癌が発見されると症例報告になるくらい限られている。実際、Graus の剖検²⁾では 33 例と、敗血症性塞栓と並んで 4 番目に多かったが、無症候性 27 例に対し症候性はわずか 6 例であった。これは症候性の脳梗塞 117 例の中で 2 番目に低頻度であった。CVT の原因として先天性凝固亢進状態とともに、後天的凝固異常の代表である癌は常にリストに上がるが³⁴⁾、なぜ CVT の主要な原因でないのはよくわからない。治療に関しては、脳卒中治療ガイドライン 2009³¹⁾では UFH が第 1 選択であるが、LMWH の優位性を示す国際的エビデンスが集積している³⁴⁾。前述のとおり LMWH の使用に関して、本邦では保険診療上の制限があり、実際には UFH による治療が導入され、長期的にはワルファリンへの切りかえになるが、担癌者ではワルファリンによる再発リスクが懸念される^{14, 20, 22)}。

治療薬の選択

以下に、本邦で使用可能な代表的な抗凝固薬 (Table 1) について、Trousseau 症候群に対する保険適応も含めて述べる。

1. ヘパリン、低分子量ヘパリン、ヘパリノイド

VTE 治療薬のゴールドスタンダードである。本邦では UFH の持続静注が一般的である。ヘパリンはアンチトロンビン (antithrombin ; AT) に結合し、Xa とトロンビンを抑制する。これ以外にも UFH は種々のサイトカイン抑制、抗凝固作用のみならず血小板凝集抑制など多彩な生物活性を有しており⁵⁾、このことが UFH の NBTE による CE に対する再発予防効果が高い理由の 1 つと考えられる。少なくとも VTE の再発予防効果に関する限りは、UFH よりも LMWH が再発抑制と出血性合併症の

予防双方とも UFH に勝るというデータが蓄積しており³⁵⁾、VTE の急性期治療の第一選択は LMWH である¹⁵⁾。

本邦では LMWH としてダルテパリン (フラグミン[®]) とエノキサパリン (クレキサン[®]) が使用可能である。前者は DIC と透析体外循環にのみ、後者は外科手術後 VTE 予防にのみ保険適応がある。したがって単に VTE と診断した脳梗塞患者に対してはいずれも保険上使用することはできない。ちなみに前者は DIC を合併していれば Trousseau 症候群に使用可能ではあるが、持続静脈注射でのみ使用が認められている。米国ではダルテパリンの皮下注射による使用が認可されている。エノキサパリンはもともと皮下注射可能な製剤であり、1 日 2 回の投与が行われるが、外科手術後でなければ使用できない。LMWH は、Xa に対する抑制作用のみを示し、トロンビンには影響しない³⁶⁾ため出血性合併症が少ない。CVT に対しては UFH と LMWH の比較対照試験が行われ、LMWH の優位性が証明されている³⁷⁾。しかし、担癌者の NBTE においては LMWH が UFH に勝るという証左はなく、むしろ UFH が勝る場合もあるという私信もある²²⁾。

患者にとっては持続静脈投与ではなく、間欠的皮下注射が可能であるかどうかは ADL 維持から重要な問題である。現在 LMWH で皮下注射の承認されているエノキサパリンを、担癌者の VTE 再発予防目的で皮下注射することは保険上困難であるが、UFH のうち、ヘパリンカルシウム (カプロシン[®]、ヘパリンカルシウム[®]) は皮下注可能な製剤であり、1 日 2 回の投与で薬理学的効果が期待できる。H24 年度からヘパリン在宅自己注射療法が保険で認められた (平成 23 年 9 月「ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針」³⁸⁾。その適用条件の 1 つに「VTE の既往があり、担当医師が治療対象と認めた患者」があげられており、患者への教育や在宅でも環境が整えば、Trousseau 症候群患者に対して在宅でヘパリン投与を継続することが可能である。経口薬に比べて負担が大きいとは考えられるものの、再発予防については LMWH がワルファリンに勝ることは明らかであり³⁹⁾、NOACs についてもまだ十分なエビデンスが得られていない現状では妥当な選択となりうる。

ヘパリノイドに分類されるダナパロイド (オルガラン[®]) は、DIC にのみ保険適応のある 1 日 2 回の皮下注射製剤である。VTE や脳梗塞領域での使用経験は乏しい。

2. 合成 Xa 阻害薬

フォンダパリヌクス (アリクストラ[®]) は 1 日 1 回の皮下投与で効果をもたらす合成 Xa 阻害薬である。内因性

Table 1 本邦で使用可能な抗凝固薬

一般名	未分画ヘパリン(UFH)		低分子量ヘパリン(LMWH)		ヘパリノイド	合成 Xa 阻害薬		抗トロンビン薬		経口 Xa 阻害薬		クマリン誘導体	
	ヘパリン Na	ヘパリン Ca	ダルテパリン	エノキサパリン	ダナパロイド	フォンダパリスクス	アルガトロバン	ダビガトラン	アビキサバン	リバーロキサバン	エドキサバン	ワルファリン	
商品名	ヘパリン、 ノボヘパリン	カプロリン、 ヘパリンカルシウム	フラグミン	クレキサ	オルガラン	アリクストラ	ノバスタン、 スロンノン	ブラザキサ	エリキュース	イグザレト	リクシアナ	ワーファリン	
投与方法	持続静注	1日2回 皮下注	持続静注	1日2回 皮下注	1日2回 静注	1日1回 皮下注	1日2回 静注	1日2回 経口	1日2回 経口	1日1回 経口	1日1回 経口	1日1回 経口	
VTE 適応	VTE 全般	VTE 全般	なし	手術後 VTE	なし	VTE 急性期のみ	なし	なし	なし	なし	VTE 全般	VTE 全般	
その他 適応疾患	DIC 透析体外循環		DIC 透析体外循環		DIC		脳梗塞急性期 (CEを除く)、 HIT	NVAF	NVAF	NVAF	NVAF	NVAF	

Trousseau 症候群で使用される可能性のある抗凝固薬を示す。病型診断による保険適応上の使用制限に注意が必要である。また担癌者の NBTE を含む脳梗塞では十分なエビデンスの確立していないものもある。

NBTE : nonbacterial thrombotic endocarditis, UFH : unfractionated heparin, LMWH : low-molecular-weight heparin, VTE : venous thromboembolism, DIC : disseminated intravascular coagulation, CE : cardiogenic embolism, HIT : heparin-induced thrombocytopenia, NVAF : non-valvular atrial fibrillation

の AT に結合してアロステリックに Xa 阻害作用を増強する点は LMWH と共通であるが、生物由来ではないことが特徴である。これに対してダビガトラン以外の NOACs は直接 Xa 阻害作用を呈し AT を必要としない。欧米の VTE 治療ガイドライン¹⁵⁾では、VTE の急性期において UFH と同等の位置づけとなっている。本邦でも VTE 一般に対して、手術後などの制限なく使用可能であるが、急性期のみに保険適応(「急性肺血栓塞栓症及び急性深部静脈血栓症の治療」)があり、長期にわたる在宅療養での使用はできない。

3. NOACs

現在本邦では 4 種類の NOAC が使用可能であるが、ダビガトラン(ブラザキサ[®])のみがトロンビン阻害薬であり、残り 3 種類のリバーロキサバン(イグザレト[®])、アビキサバン(エリキュース[®])、エドキサバン(リクシアナ[®])は直接 Xa 阻害薬である。4 つの NOACs はすべて NVAF による CE 再発予防として保険適応があるが、NBTE への使用はできない。Xa のみへの阻害作用が、複雑な凝固因子の関与する Trousseau 症候群、中でも特に NBTE に有効であるかどうかは未解決の問題である⁵⁾。ダビガトラン単剤で抑制できず再発した NBTE 症例報告⁴⁰⁾、フォンダパリスクスとの併用で予防効果の得られた症例報告⁴¹⁾の 2 報にとどまる。

NOACs の中では本邦で唯一エドキサバンが VTE に対する保険適応を有している⁴²⁾。欧米では、これ以外の NOACs についても VTE 再発予防に関する大規模臨床試験とそのメタアナリシス結果が公表されており^{36, 43, 44)}、その患者群には 1 割程度の担癌者が含まれていることから、VTE を認めた担癌者に対して NOACs の投与を行うことに一定の有用性があると推論される。VTE が合併している担癌者に右左シャントがあれば、これに伴う脳梗塞の予防にはよい適応になる可能性がある。しかし、繰り返すように NBTE への再発予防効果は証明されていない。NBTE に対する NOACs 使用の是非は早急に解決されるべき課題である。

アテローム血栓性脳梗塞に対する適応のあるトロンビン阻害薬の注射製剤であるアルガトロバン(ノバスタン[®]、スロンノン[®])は、「脳塞栓又は脳塞栓のおそれがある患者(ただし、ヘパリン起因性血小板減少症 II 型の患者を除く)には、出血性脳梗塞を起こすおそれがあるため使用禁忌」となっており、担癌者の脳梗塞には使用しにくい。

4. ワルファリン

VTE ガイドライン上も欧米、本邦とも慢性期では推奨度が高い。一方で最近のネットワーク・メタアナリシスでは出血性合併症の割合が最も高く⁴⁴⁾、注意が必要である。NBTE を含む脳梗塞症例については、一般的にはワルファリンによる再発予防効果は期待できず、高率に再発、増悪を惹起する^{14, 20, 45)}。NBTE への使用を禁忌とする私信²²⁾もある。

脳における Trousseau 症候群の特殊性

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 DIC 標的臓器であるとされる⁷⁾。実際に担癌者で凝固亢進状態であることが、脳梗塞にいたるメカニズムには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る^{5, 20, 23)}。例えば、脳の Trousseau 症候群の代表である NBTE に対してヘパリン投与の中止、ワルファリンへの切り替えで再発し、致死的状态になる例は過去から多数報告されており^{14, 20, 45)}、ヘパリンの有する強力な薬理学的作用が存在することの証左でもある。ワルファリンのみならず、凝固カスケードをピンポイントで抑制する NOACs や、合成 Xa 阻害薬が十分に脳 Trousseau 症候群を抑制しうるか否かには十分な検証が必要であろう⁵⁾。現時点では保険適応がクリアされれば LMWH は UFH に比して有効である可能性はある。VTE 予防治療という観点からは一部の NOACs も脳に生じた Trousseau 症候群に対して禁忌ではないが、ワルファリンではほとんど抑制できない再発を NOACs で十分に抑制できるかという懸念が残る。担癌者の予後は原疾患により規定される面が大きく、在宅での治療は重要な選択である。この場合には保険適応からも UFH の在宅皮下注射を行うことが最善ではないかと思われる。

Trousseau 症候群と血栓溶解療法

治療としての順番は前後するが、最後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) であるアルテプラゼの適応について検討する。本邦における rt-PA の指針において担癌者であることは禁忌項目ではない。従って担癌者に急性発症した動脈性脳梗塞に遭遇した際には常に rt-PA の適応になる候補者として検討する準備が必要になる。これまでの文献報告では、安全に施行されたとする報告⁴⁶⁻⁴⁹⁾のある一方、致死的な脳出血を起こしたとする報告⁵⁰⁾もある。Yagi ら⁵⁰⁾は、担癌者における

脳梗塞の全てが凝固亢進を伴う Trousseau 症候群ではないため、これらの一律に扱うことには問題があることを指摘している。Yagi らの報告⁵⁰⁾では rt-PA 後の致死出血は微小な脳梗塞巣であったと推測され、凝固とともに線溶の亢進した Trousseau 症候群の NBTE では、発症時間、梗塞巣の大きさには無関係に出血のリスクが存在する可能性を十分念頭におくことが必要である。

おわりに

癌と脳卒中、特に脳梗塞については、すぐれた総説がいくつも書かれているが、いまだに病態メカニズムの詳細が解明されておらず、治療のエビデンスが確立していないのは、個々の症例の多様性が大きいからであろう。新しい抗凝固薬の開発が次々に進み、保険医療とのほごまで治療を模索する現在、本稿が Trousseau 症候群としての脳卒中診療の一助になれば幸いである。

著者は日本脳卒中学会への COI 自己申告を完了しており、本論文の発表に関して、開示すべき COI はない。

参考文献

- 1) Rogers LR: Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Semin Neurol* 30: 311–319, 2010
- 2) Graus F, Rogers LR, Posner JB: Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine (Baltimore)* 64: 16–35, 1985
- 3) Chaturvedi S, Ansell J, Recht L: Should cerebral ischemic events in cancer patients be considered a manifestation of hypercoagulability? *Stroke* 25: 1215–1218, 1994
- 4) Grisold W, Oberndorfer S, Struhal W: Stroke and cancer: a review. *Acta Neurol Scand* 119: 1–16, 2009
- 5) Varki A: Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 110: 1723–1729, 2007
- 6) Dammacco F, Vacca A, Procaccio P, et al: Cancer-related coagulopathy (Trousseau's syndrome): review of the literature and experience of a single center of internal medicine. *Clin Exp Med* 13: 85–97, 2013
- 7) 内山真一郎: Trousseau 症候群. *日内会誌* 97: 1805–1808, 2008
- 8) 赫 洋美, 内山真一郎, 岩田 誠: がん治療と脳血管障害. *BRAIN and NERVE* 60: 143–147, 2008
- 9) Cestari DM, Weine DM, Panageas KS, et al: Stroke in patients with cancer: incidence and etiology. *Neurology* 62: 2025–2030, 2004
- 10) Trousseau A: Plegmasia alba dolens. *Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris* 5: 281–332, 1865
- 11) Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al: Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 78: 285–291, 1999
- 12) Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al: Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 160: 809–815, 2000
- 13) Chew HK, Wun T, Harvey D, et al: Incidence of venous throm-

- boembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 166: 458–464, 2006
- 14) 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
- 15) Farge D, Deboudeau P, Beckers M, et al: International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 11: 56–70, 2013
- 16) 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2009年改訂版). 日本循環器学会, 日本医学放射線学会, 日本胸部外科学会, 日本血管外科学会, 日本血栓止血学会, 日本呼吸器学会, 日本静脈学会, 日本心臓血管外科学会, 日本心臓病学会
- 17) Gouin-Thibault I, Samama MM: Laboratory diagnosis of the thrombophilic state in cancer patients. *Semin Thromb Hemost* 25: 167–172, 1999
- 18) ten Wolde M, Kraaijenhagen RA, Prins MH, et al: The clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 162: 1880–1884, 2002
- 19) Dirix LY, Salgado R, Weytjens R, et al: Plasma fibrin D-dimer levels correlate with tumour volume, progression rate and survival in patients with metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 86: 389–395, 2002
- 20) Lopez JA, Ross RS, Fishbein MC, et al: Nonbacterial thrombotic endocarditis: a review. *Am Heart J* 113: 773–784, 1987
- 21) MACDONALD RA, ROBBINS SL: The significance of non-bacterial thrombotic endocarditis: an autopsy and clinical study of 78 cases. *Ann Intern Med* 46: 255–273, 1957
- 22) el-Shami K, Griffiths E, Streiff M: Nonbacterial thrombotic endocarditis in cancer patients: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Oncologist* 12: 518–523, 2007
- 23) Asopa S, Patel A, Khan OA, et al: Non-bacterial thrombotic endocarditis. *Eur J Cardiothorac Surg* 32: 696–701, 2007
- 24) Ziegler E: Ueber den Bau und die Entstehung der endocarditis chen Efflorescenzen. *Ver Kong Inn Med* 7: 339–343, 1888
- 25) Gross L, Friedberg CK: Nonbacterial thrombotic endocarditis. Classification and general description. *Arch Intern Med* 58: 620–640, 1936
- 26) Seok JM, Kim SG, Kim JW, et al: Coagulopathy and embolic signal in cancer patients with ischemic stroke. *Ann Neurol* 68: 213–219, 2010
- 27) 伊澤良兼, 傳法倫久, 山田 哲ら: 悪性腫瘍患者に合併した脳梗塞に対する治療の検討. *日内会誌* 98: 155, 2009
- 28) Tadokoro Y, Sakaguchi M, Yagita Y, et al: Ischemic stroke in patients with solid gynecologic tract tumors and coagulopathy. *Eur Neurol* 70: 304–307, 2013
- 29) Felder M, Kapur A, Gonzalez-Bosquet J, et al: MUC16 (CA125): tumor biomarker to cancer therapy, a work in progress. *Mol Cancer* 13: 129, 2014
- 30) Desai AJ, Fuller CJ, Jesurum JT, et al: Patent foramen ovale and cerebrovascular diseases. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 3: 446–455, 2006
- 31) 脳卒中治療ガイドライン 2009. 編集: 篠原幸人, 小川彰, 鈴木則宏, 片山泰朗, 木村彰男: 脳卒中合同ガイドライン委員会/日本脳卒中学会, 日本脳神経外科学会, 日本神経学会, 日本神経治療学会, 日本リハビリテーション医学会
- 32) Stam J: Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 352: 1791–1798, 2005
- 33) Ferro JM, Canhã P, Stam J, et al: Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 35: 664–670, 2004
- 34) Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, et al: Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42: 1158–1192, 2011
- 35) Rocha E, Martínez-González MA, Montes R, et al: Do the low molecular weight heparins improve efficacy and safety of the treatment of deep venous thrombosis? A meta-analysis. *Haematologica* 85: 935–942, 2000
- 36) Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, et al: Potential role of new anticoagulants for prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Vasc Health Risk Manag* 9: 207–228, 2013
- 37) Misra UK, Kalita J, Chandra S, et al: Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin in cerebral venous sinus thrombosis: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol* 19: 1030–1036, 2012
- 38) ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針. 公益社団法人日本産科婦人科学会, 公益社団法人日本産婦人科医会, 日本産婦人科・新生児血液学会, 一般社団法人日本血栓止血学会, 2011, http://www.jsognh.jp/common/files/society/demanding_paper_07.pdf
- 39) Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al: Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 349: 146–153, 2003
- 40) Yoshida K, Kimura T, Aburakawa Y, et al: Recurrent ischemic stroke in a patient with the Trousseau syndrome treated with dabigatran. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23: 1724–1726, 2014
- 41) Beyer-Westendorf J, Werth S, Folprecht G, et al: Trousseau's syndrome in a patient with adenocarcinoma of unknown primary and therapy-resistant venous thrombosis treated with dabigatran and fondaparinux. *Br J Clin Pharmacol* 72: 715–716, 2011
- 42) Hokusai-VTE Investigators, Büller HR, Décousus H, et al: Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 369: 1406–1415, 2013
- 43) Zalpour A, Kroll MH, Afshar-Kharghan V, et al: Role of factor xa inhibitors in cancer-associated thrombosis: any new data? *Adv Hematol* 2011:196135, 2011
- 44) Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, et al: Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 347: f5133, 2013
- 45) Bell WR, Starksen NF, Tong S, et al: Trousseau's syndrome. Devastating coagulopathy in the absence of heparin. *Am J Med* 79: 423–430, 1985
- 46) Casado-Naranjo I, Calle ML, Falcón A, et al: Intravenous thrombolysis for acute stroke in patients with cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 82: 1404–1405, 2011
- 47) Guillan M, Alonso-Canovas A, Garcia-Caldentey J, et al: Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. *Eur J Neurol* 19: 390–394, 2012
- 48) Masrur S, Abdullah AR, Smith EE, et al: Risk of thrombolytic

- therapy for acute ischemic stroke in patients with current malignancy. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 20: 124–130, 2011
- 49) Cappellari M, Carletti M, Micheletti N, et al: Intravenous alteplase for acute ischemic stroke in patients with current malignant neoplasm. *J Neurol Sci* 325: 100–102, 2013
- 50) Yagi T, Takahashi K, Tanikawa M, et al: 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

Abstract

Stroke in cancer patients

Shinichi Takahashi, M.D., Ph.D.,¹⁾ Koichi Oki, M.D., Ph.D.,¹⁾ and Norihiro Suzuki, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Keio University School of Medicine

Stroke in cancer patients is not infrequently encountered. Although both hemorrhagic and ischemic stroke can occur with cancer-associated coagulopathy, not all strokes in cancer patients can be attributed to cancer. In 1965, a French physician Armand Trousseau reported three patients presenting with migratory phlebitis who were later diagnosed as having cancer. Thus, the Trousseau syndrome does not necessarily refer to cerebral infarction. In fact, venous thromboembolism (deep venous thrombosis and pulmonary embolism) is the most frequent complication of cancer-related coagulopathy. As for stroke, nonbacterial thrombotic endocarditis (NBTE) is the most common type of stroke in cancer patients. Tiny sterile fibrin-platelet thrombi attached to the cardiac valves without destruction cause multiple cerebral infarctions in different arterial territories. The exact mechanism of NBTE in cancer patients remains to be established and intravenous thrombolysis with alteplase is not contraindicated. However, unexpected and devastating cerebral hemorrhage can occur after thrombolysis. Although unfractionated heparin (UFH), low-molecular-weight heparin (LMWH), or synthetic Xa inhibitors can be used to prevent the recurrence of stroke, long-term usage is often difficult because of disseminated intravascular coagulation (DIC) and exacerbation of the cancer status. Warfarin has been thought to be less effective, and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) could be an alternative choice, but cogent evidence remains to be established at present.

Key words: Trousseau syndrome, venous thromboembolism, nonbacterial thrombotic endocarditis, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, low-molecular-weight heparin

(*Jpn J Stroke* 37: 395–402, 2015)