

## ●症 例

## 高次脳機能障害を呈した肺癌合併脳静脈洞血栓症の1例

富岡 枝里 中鉢正太郎 堀尾 穰治  
佐藤美奈子 松崎 達 寺嶋 毅

要旨：症例は59歳，男性．全身性痙攣，高次脳機能障害，胸部異常影の精査のため東京歯科大学市川総合病院に転院した．肺腫瘍は超音波ガイド下経皮生検にて肺非小細胞癌と診断した．高次脳機能障害の原因として癌性髄膜炎や辺縁系脳炎を考え，精査したが確定的な所見は得られなかった．その後施行した頭部 MR venographyにて左横静脈洞，S状静脈洞の描出が不良であり脳静脈洞血栓症と診断した．その後抗凝固療法，化学放射線療法を開始した．肺癌に合併する脳静脈洞血栓症の報告は少ないが，肺癌に合併する脳神経症状の鑑別疾患として重要と考えられた．

キーワード：肺癌，脳静脈洞血栓症，全身性痙攣，高次脳機能障害

Lung cancer, Cerebral venous thrombosis, Generalized seizures, Higher brain dysfunction

## 緒 言

脳静脈洞血栓症は先天性，抗リン脂質抗体症候群や妊娠中などの血栓傾向によるもの，頭蓋内感染や血管炎によるものなど頻度が高い．悪性腫瘍によるものは脳静脈洞血栓症全体の7.4%とされ<sup>1)</sup>，そのなかで固形癌，特に肺癌が基礎疾患となるものはまれである<sup>2)3)</sup>．今回全身性痙攣，高次脳機能障害で発症した肺癌合併の脳静脈洞血栓症の1例を経験したので報告する．

## 症 例

患者：59歳，男性．

主訴：痙攣．

既往歴：十二指腸潰瘍，胆のう結石．

喫煙歴：20本/日×40年．

家族歴：特記すべき項目なし．

現病歴：2012年10月全身性痙攣のため他院に救急搬送された．頭部CTでは異常所見を認めず，頭部造影MRIでは左側頭葉にT1/T2強調像で軽度の高信号域を認めたのみだった．抗痙攣薬の投与で痙攣発作はその後認めず頭痛も軽快傾向だが，記憶力低下などの高次脳機能障害が残存した．入院後の胸部X線写真，胸部CT

では右肺上葉に腫瘤影を認めた．その際の造影CTで非広範型肺血栓塞栓症，下肢静脈血栓症を指摘されたため下大静脈フィルターが留置され，抗凝固療法が開始された．肺病変，頭蓋内病変の精査目的のため東京歯科大学市川総合病院に転院となった．

入院時現症：体温36.7℃，脈拍84/min，血圧128/78 mmHg，SpO<sub>2</sub>97% (room air)．表在リンパ節触知せず，呼吸音，心音ともに異常なし．腹部に異常所見なし．両下肢に軽度の浮腫を認めた．

意識はJCS 1 (時間の失見当識あり)，理解力低下，発語・物品呼称障害あり，記憶力障害 (遠隔，近時ともに)，失算あり，失行・失書・手指失認・左右失認なし．長谷川式簡易知能評価スケール改訂版 (HDS-R) は9/30点と低下していた．脳神経系，感覚神経系，小脳系に異常を認めなかった．髄膜刺激症状も認めなかった．

入院時血液検査所見 (Table 1)：腫瘍マーカーはNSE 31.8 ng/ml，CYFRA 3.7 ng/mlと上昇していた．凝固系は前医よりヘパリンナトリウム (heparin sodium)，ワルファリン (warfarin) を投与されていたため延長していた．Dダイマー18.7 μg/mlと異常高値であり血栓症の存在が疑われた．抗Hu抗体は陰性であった．

胸部単純X線写真 (Fig. 1A)：右上肺野に80 mm大の腫瘤影を認めた．

胸部造影CT (Fig. 1B, C)：右S<sup>1</sup>に胸壁に接する径80 mm大の類円形腫瘤影を認めた．腫瘤と右第二肋骨との境界は不明瞭となっており直接浸潤が疑われた．また前縦隔リンパ節，左鎖骨上リンパ節の腫大を認めた．また左肺動脈下葉枝，右肺動脈A<sup>9</sup>に塞栓を疑う造影不

連絡先：中鉢 正太郎

〒272-8513 千葉県市川市菅野5-11-13

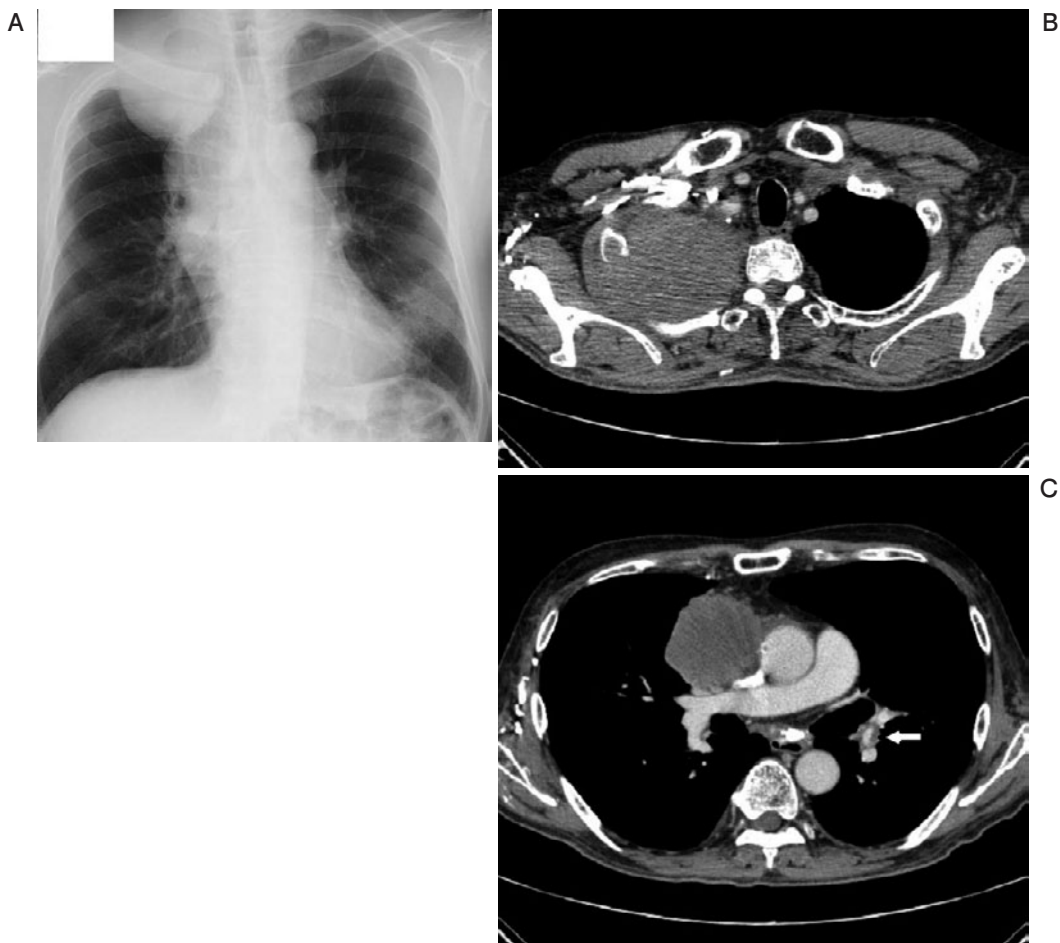
東京歯科大学市川総合病院呼吸器内科

(E-mail: bachibachi472000@live.jp)

(Received 28 Jan 2013/Accepted 1 Apr 2013)

**Table 1** Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	5,000 / $\mu$ l	TP	6.9 g/dl	CEA	4.4 ng/ml
RBC	$304 \times 10^4$ / $\mu$ l	Alb	3.4 g/dl	CYFRA	3.7 ng/ml
Hb	10.1 g/dl	GOT	35 IU/L	NSE	31.8 ng/ml
Plt	$49.5 \times 10^4$ / $\mu$ l	GPT	36 IU/L	ProGRP	31.6 pg/ml
PT%	61.90 %	LDH	396 IU/L	BNP	306.0 pg/ml
PT-INR	1.33	BUN	6.4 mg/dl	Antinuclear antibody	40
APTT	27.3 s	Cr	0.72 mg/dl	Anticardiolipin antibody, $\beta$ 2GPI	<0.7 U/ml
Fbg	396 mg/dl	Na	137 mEq/L	Lupus anticoagulant	1.1
AT III	87 %	K	3.9 mEq/L	PR3-ANCA	<1.0 U/ml
D-dimer	18.7 $\mu$ g/ml	Cl	104 mEq/L	MPO-ANCA	<1.0 U/ml
		Ca	8.5 mg/dl	Anti-Hu antibody	negative



**Fig. 1** (A) Chest X ray on admission. Showing a large mass in the right upper lobe. (B, C) Chest CT on admission. Showing a large mass in the right S<sup>1</sup> area (B) and a swollen mediastinal lymph node (C). An arrow indicates a defect in the left lower pulmonary artery (C).

良域を認めた。

経胸壁心エコー：血栓や弁膜症の所見なく、非細菌性血栓性心内膜炎を示唆する所見は認めなかった。

入院後経過：肺腫瘍の確定診断のため第2病日に超音波ガイド下に肺生検を施行した。病理所見は腺癌、扁平

上皮癌などへの明らかな分化を示さず、核が大型で胞体も広く小細胞癌とは異なる所見であった。免疫染色 chromogranin A (±), synaptophysin (-) であり非小細胞癌と考えられたが large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) も否定できない所見であった。ほか

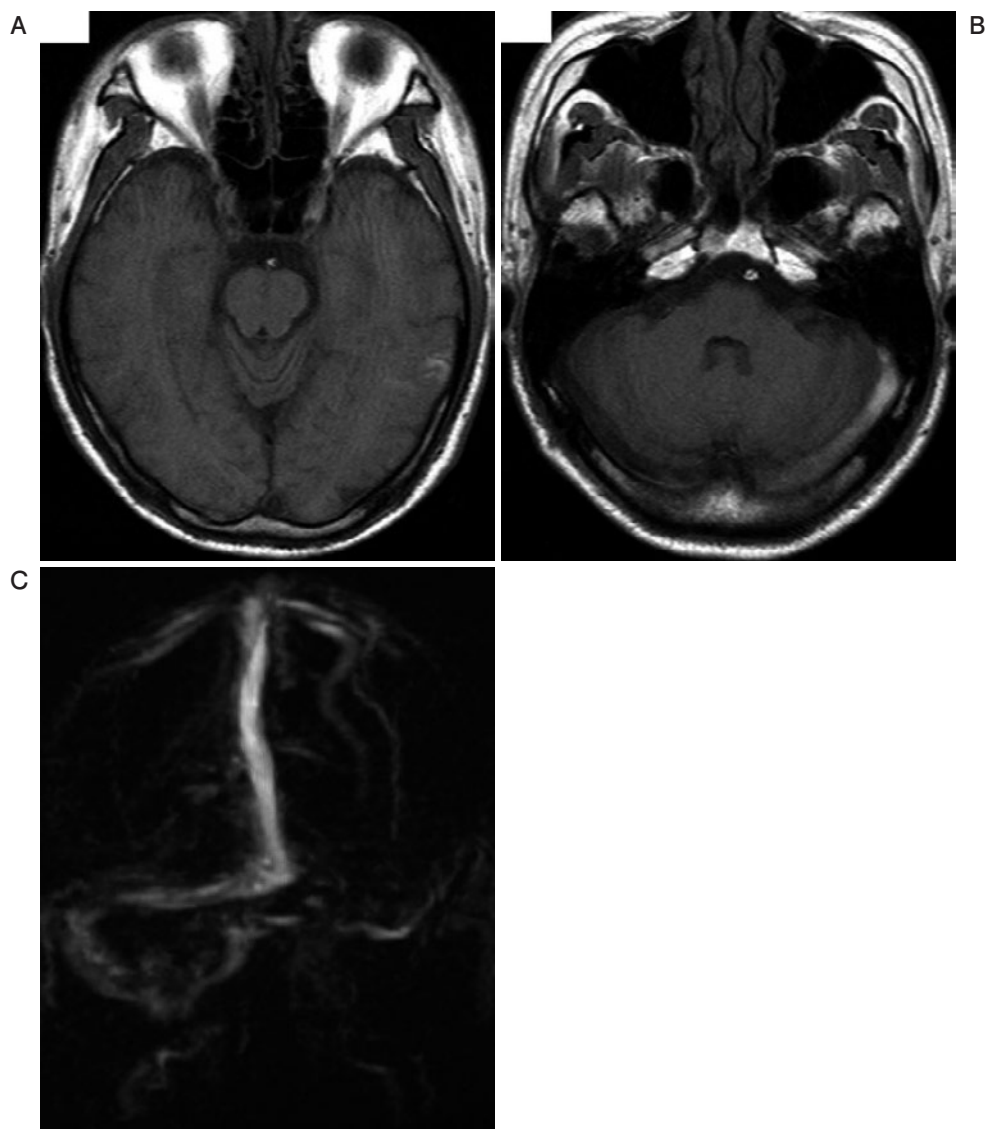


Fig. 2 MR imaging after admission. (A, B) Axial T1-weighted images. (A) High signal intensity in the left temporal cortex. (B) Enlargement and high signal intensity of the left transverse sinus. (C) MRV scan. Absence of signal in the left transverse sinus and left sigmoid sinus.

全身検索では明らかな遠隔転移を認めず非小細胞癌，T3N3M0，Stage IIIBと診断した。痙攣，高次脳機能障害の原因としては基礎疾患として肺癌が強く疑われたため癌性髄膜炎や辺縁系脳炎を第一に考えた。評価のために髄液検査，頭部造影MRIの再検を施行した。髄液検査は初圧130 mmH<sub>2</sub>O，無色透明，細胞数1/mm<sup>3</sup>，蛋白26 mg/dl，細胞診class Iと異常を認めなかった。

頭部造影MRI (Fig. 2A) では前医同様にT1/T2強調画像で左側頭葉の脳溝に沿った高信号域を認めたが，髄膜の肥厚や造影剤による異常濃染は認めなかった。以上より癌性髄膜炎や転移性脳腫瘍は否定的であり，辺縁系脳炎としてもMRI上病巣が限局しており，抗Hu抗体は陰性であり矛盾する所見であった。担癌患者であり，

肺塞栓症も発症しているため血栓素因が予想されることと，造影MRIにてT1強調画像での左横静脈洞の拡張，高信号 (Fig. 2B) を認めたため，脳静脈洞血栓症を疑いMR venographyを施行した。MR venography (Fig. 2C) では左横静脈洞，S状静脈洞の描出が不良であり脳静脈洞血栓症と確定診断した。脳静脈洞血栓症に対しては前医より肺血栓塞栓症の治療としてワルファリンが投与されていたため，肺生検終了後ワルファリンの投与を再開した。高次脳機能障害は残存していたが入院当初認めていた頭痛も改善し，全身状態も改善したため第16病日よりシスプラチン (cisplatin) + エトポシド (etoposide) による化学療法，第20病日より胸部放射線療法 (2 Gy/Fr, total 60 Gy) を開始した。治療開始当初

LCNEC も否定できない組織所見であったため化学療法はシスプラチン+エトポシドを選択したが、後日免疫染色を再度施行したところ chromogranin A 陰性であり非小細胞癌と診断した。

## 考 察

脳静脈洞血栓症は脳静脈洞の閉塞により、脳浮腫や静脈性梗塞を呈する疾患である。基礎疾患を有した若年から中年期に発症することが多く、脳膿瘍などの感染に伴うもの、血管炎症候群などの膠原病に伴うもの、アンチトロンビン III 欠乏症などの先天性や妊娠、経口避妊薬の服用、高リン脂質抗体症候群、血液疾患による凝固異常によるもの、悪性腫瘍などが原因となるものなどがある<sup>14)</sup>。脳静脈洞血栓症患者 624 人の原因疾患の検討では悪性腫瘍は全体の 7.4% であり、固形癌は全体の 3.2% であった<sup>2)</sup>。また癌患者の脳静脈洞血栓症 20 人の検討では、9 人が血液腫瘍、4 人が泌尿器腫瘍、3 人が消化器癌、3 人が乳癌、1 人がメラノーマであり<sup>5)</sup>、肺癌は基礎疾患としてまれである。肺癌が原因疾患となった脳静脈洞血栓症の症例は、我々が検索しえた限りでは 2 例のみ<sup>23)</sup>であった。悪性腫瘍に脳静脈洞血栓症を合併する機序として、血液腫瘍や、薬剤による過凝固や頭蓋骨転移<sup>3)6)</sup>、髄膜転移、脳転移による血流障害などが報告されている<sup>6)</sup>が、自験例のように遠隔転移がなく血液検査や薬剤投与歴からは過凝固が考えにくい症例でも、脳静脈洞血栓症は報告されている<sup>2)</sup>。

悪性疾患と血栓症の関連については Trousseau が 1865 年に Trousseau's syndrome として報告した。Trousseau's syndrome はもともと癌患者に伴う移動性の表層性血栓性静脈炎とされたが、近年では悪性腫瘍に合併する血栓症とするものや、内臓悪性腫瘍診断前もしくは同時に発症する原因不明の血栓症とする幅広い定義を用いている報告もある<sup>7)</sup>。原因となる悪性腫瘍は組織学的に腺癌、とくにムチン産生腺癌が多く、肺癌でも腺癌合併の Trousseau's syndrome の報告が散見される<sup>8)</sup>。本症例は広義の Trousseau's syndrome としても問題がないと思われるが、組織系が腺癌でなく典型的な症例とはいえないと考えられた。

脳静脈洞血栓症の臨床症状は病初期では頭痛 (41~82%)、悪心、嘔吐、痙攣 (10~40%)、意識障害 (10~50%) など多彩な症状を呈するが非特異的である<sup>4)</sup>。そのためまず臨床症状から本疾患を疑うことが早期診断に重要である。横静脈洞血栓症、S 状静脈洞血栓症の臨床症状としては頭痛を高率にきたすが、神経学的な巣症状をきたすことは少ない。本症例は発症時頭痛を訴えていたが、その後多彩な高次機能障害を呈した。症状と病巣の関連としては記銘力障害、見当識障害は側頭葉<sup>9)</sup>、海馬、

失算、健忘失語は角回近傍に出血性梗塞を認めたためゲルストマン症候群<sup>10)</sup>の部分症状としてみられたと考えられる。

急性、亜急性に進行する痙攣、巣症状のある患者においては脳静脈洞血栓症も念頭に置いて画像検索を進める必要がある。頭部 CT が初期評価として施行されるが CT の診断能は低い。発症 1 週間~2ヶ月の頃に造影 CT で血栓の周囲が高吸収域を呈し、血栓自身が低~等吸収域にみえる所見を empty delta sign といい、20~30% の症例に認められる<sup>4)11)</sup>。MRI は血流に鋭敏であり特に MR venography を施行することで非侵襲的な静脈洞の評価が可能である。造影 MRI では造影 CT と同様 empty delta sign が認められる<sup>11)</sup>。自験例では CT では異常所見を認めなかったが、造影 MRI、MRV から確定診断をすることができた。その後治療は前医にて開始されていたヘパリンの持続静脈投与を継続後ワルファリンの内服に変更した。脳静脈洞血栓症の治療は我が国のガイドライン<sup>12)</sup>では積極的な抗凝固療法「活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 値が約 2 倍程度になるよう heparin 量を調節し、約 2 週間の heparin 持続静注後、経口投与に切り替える」が推奨されており、少数例の検討だが無作為化比較試験で、ヘパリン静注がプラセボに比し有意に生命予後を改善することが報告されており<sup>13)</sup>、脳静脈洞血栓症をできるだけ早期に診断し治療を開始することが重要と考えられる。一般的な血栓症と異なり Trousseau's syndrome の発症には腫瘍のムチン産生が重要と考えられており、ムチンが白血球や血小板のセレクチンと結合し、血小板に富む微小血栓を形成する。ヘパリンはセレクチンのリガンド認識を抑制すると考えられているため、ワルファリンなどのクマリン系抗凝固剤よりも治療効果が高いとされている<sup>14)15)</sup>。本症例は組織系が腺癌でなく、低分子ヘパリンの皮下注射が保険適応となっていないことなどの理由から、急性期のヘパリン投与後、ワルファリンの内服に切り替えた。ワルファリンの内服で血栓症の再燃が Trousseau's syndrome では起こりうるため、今後血栓症が増悪する際はヘパリンの皮下注射への変更を検討する予定である。

今回我々は、脳静脈洞血栓症を合併した肺癌症例を経験した。肺癌の合併症として脳静脈洞血栓症はまれではあるが、原因不明の神経所見を呈する際は脳静脈洞血栓症も鑑別診断として重要と考えられた。

## 引用文献

- 1) Ferro JM, Canhão P, Bousser MG, et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and

- Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 2004; 35: 664-70.
- 2) Sigsbee B, Deck MD, Posner JB, et al. Nonmetastatic superior sagittal sinus thrombosis complicating systemic cancer. *Neurology* 1979; 29: 139-46.
  - 3) 山下真史, 渡邊雅男, 木村和美, 他. 肺癌の転移性骨腫瘍下に静脈梗塞を生じた1例. *臨神経* 2011; 51 (2): 152.
  - 4) 佐藤栄志, 塩川芳昭. 脳静脈血栓・脳静脈洞血栓症. *分子脳血管病* 2011; 10 (2): 235-44.
  - 5) Raizer JJ, DeAngelis LM. Cerebral sinus thrombosis diagnosed by MRI and MR venography in cancer patients. *Neurology* 2000; 54: 1222-6.
  - 6) de Freitas GR, Bogousslasky J. Risk factors of cerebral vein and sinus thrombosis. *Front Neurol Neurosci* 2008; 23: 23-54.
  - 7) Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 15: 1723-9.
  - 8) Tachihara M, Nikaido T, Munakata M, et al. Four cases of Trousseau's syndrome associated with lung adenocarcinoma. *Intern Med* 2012; 51: 1099-102.
  - 9) 加藤元一郎. 記憶とその病態. *高次脳機能研* 2008; 28 (2): 206-13.
  - 10) 石合純夫. 臨床に役立つ失語症のみかた 失語症と高次脳機能障害. *J Clin Rehabil* 2002; 11 (2): 113-20.
  - 11) 豊口裕樹, 細矢貴亮. 脳静脈血栓症の画像診断. *分子脳血管病* 2010; 9 (4): 392-6.
  - 12) 脳卒中合同ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン. 2009; 259-60.
  - 13) Einhaupl KM, Villringer A, Schmiedek P, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991; 338: 597-600.
  - 14) 大森 司. 癌と血栓症. *医学のあゆみ* 2008; 225 (1): 39-45.
  - 15) Lee AY, Levine MN, GentM, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-53.

### Abstract

#### Higher cerebral dysfunction in a patient with cerebral venous sinus thrombosis complicated by lung cancer: A case report

Eri Tomioka, Shotaro Chubachi, Joji Horio, Minako Sato, Tatsu Matsuzaki and Takeshi Terashima  
Department of Respiratory Internal Medicine, Tokyo Dental College Ichikawa General Hospital

Cerebral venous sinus thrombosis (CVST) is a relatively infrequent disease in oncology, and accompanied by lung cancer it has been only rarely reported. We describe an unusual case of lung cancer (nonsmall-cell lung cancer) presenting with CVST. A 59-year-old man was admitted to our hospital with abnormal shadows on both his chest X-ray film and his chest computed tomography (CT) scans. He presented with headache, sudden onset of convulsive seizures, and higher cerebral dysfunction. A magnetic resonance (MR) scan of the brain showed high signal intensity in the left temporal cortex on T1- and T2-weighted images. Magnetic resonance venography (MRV) ultimately revealed left transverse sinus and left sigmoid sinus thrombosis. The patient was treated with anticoagulation, chemotherapy, and radiotherapy. This case represents a rare condition of CVST accompanied by lung cancer.