

1 症例報告

2 Trousseau 症候群による中大脳動脈閉塞症に対して血栓回収療法を行った 1 例

3 篠原禎雄 山中祐路

4 小田原市立病院 脳神経外科

5 連絡先 篠原禎雄 小田原市立病院 脳神経外科, 〒250-8558 神奈川県小田原市久野 46,

6 tel 0466-34-3175, mail tashino9@yahoo.co.jp

7

8 **Case Presentation**

9 **A case of mechanical thrombectomy for middle cerebral artery occlusion with Trousseau**  
10 **syndrome**

11 Department of Neurosurgery, Odawara Municipal Hospital

12 Tadao Shinohara, M.D. and Yuji Yamanaka, M.D.

13 Tadao Shinohara

14 Address 46, Kuno, Odawara city, Kanagawa, Japan

15 Tel: 0466-34-3175, mail: tashino9@yahoo.co.jp

16 **Key words**

17 Trousseau syndrome, thrombectomy, acute ischemic stroke, endovascular, histology

18

19 『本論□を, □本脳神経□管内治療学会機関誌「JNET Journal of Neuroendovascular  
20 Therapy」に投稿するにあたり, 筆頭著者, 共著者によって, 国内外の他雑誌に掲載ないし  
21 投稿されていないことを誓約致します.』

## 1 和文要旨

2 目的 症例：86歳女性。胃癌，大腸癌，膵臓癌の手術歴がある。過去2回の脳梗塞で左  
3 不全片麻痺を後遺していたが，新たに右片麻痺を生じ左中大脳動脈閉塞による急性期脳梗  
4 塞を発症した。rt-PA 静注療法は適応外であり直ちに血栓回収療法を施行し，発症から約5  
5 時間で完全再開通を得られた。回収血栓は白色血栓で硬いフィブリン血栓であり，血球成  
6 分を認めなかった。一度症候の改善を得たが，相次いで両側中大脳動脈閉塞を生じ，第35  
7 病日に永眠された。結論：Trousseau 症候群による急性期脳梗塞に対する最適な血栓回収療  
8 法や抗血栓療法を明らかにするには，回収血栓の病理学的検討を含めた症例の集積が必要  
9 である。

## 11 緒言

12 Trousseau 症候群は悪性腫瘍に伴う血液凝固亢進により脳卒中を生じる病態である。近年  
13 の脳主幹動脈閉塞症による急性期脳梗塞に対する血栓回収療法のエビデンスが確立された  
14 が，本症候群による血栓回収療法を行った報告は過去に3例しかない<sup>1,2)</sup>。今回われわれは，  
15 一度は血栓回収により症状改善を得たものの，早期に再発を繰り返し転帰不良となった一  
16 例を経験したので報告する。

## 18 症例提示

19 症例：86歳，女性

20 主訴：右片麻痺，失語

21 既往歴：胃癌（19年前に摘出術），大腸癌（3年前に内視鏡的粘膜切除術），膵臓癌（1  
22 年前に摘出術），肝転移（膵臓癌の転移疑い），脳腫瘍（経過観察のみ），高血圧，糖尿病

23 家族歴生活歴：3か月前に発症した初回の脳梗塞により左不全片麻痺（左上下肢 MMT4）  
24 を後遺し，車椅子の ADL

25 現病歴：3ヶ月前に右前頭葉に脳梗塞を発症し当院へ救急搬送された。脳主幹動脈の狭窄  
26 や閉塞所見はなく，クロピドグレル 75mg を開始。左不全片麻痺を後遺した状態で外科へ  
27 転科し，肝転移に対する手術を予定されたが，2か月前には術前精査で無症候ながら心筋梗  
28 塞を認め，アスピリン 100mg を追加された。この際に経胸壁心エコー検査を施行されたが，  
29 弁に疣贅や血栓は認められなかった。10日前，肝転移に対して入院化学療法で加療中に新  
30 たらに構音障害を生じ，左後頭葉に新規脳梗塞を認めた。症状改善を得て前日に自宅退院と  
31 なった。退院翌日の 2015年2月某日，朝8時にトイレで右片麻痺，及び失語を生じ，当  
32 院へ救急搬送された（発症から搬入まで1時間10分）。

33 入院時現症：身長 149cm，体重 31kg，血圧 167/62mmHg，脈拍 60回/分 整，体温 36.3℃，  
34 意識レベルは Japan Coma Scale 100，左共同偏視を認め，右上肢 MMT1，右下肢 MMT2  
35 の麻痺を認め，全失語で National Institute of Health Stroke Scale(NIHSS)は 31 だった。

36 入院時検査所見：血小板 20.5 万/ $\mu$ l，PT-INR 1.07，FDP 検査未施行。D ダイマー 19.8 $\mu$ g/ml

37 と高値. 10 日前の検査では NT-Pro BNP 4314 と高値であったが, その他の血液生化学検査  
38 に大きな異常値を認めず DIC の診断基準を満たさなかった. 心電図は脈拍 79 回, 洞調律.  
39 2 か月前に指摘の下壁梗塞を反映して II, III, aVF 誘導で ST 上昇, V3-V6 誘導で陰性 T 派  
40 が見られたが, 直前の 1 か月前から変化はみられなかった.

41 頭部 CT で過去 2 回の梗塞巣に低吸収域を認めた. 今回の症状の原因となる異常は認めな  
42 かった.

43 頭部 MRI 拡散強調画像では左中大脳動脈 Middle cerebral artery(MCA)領域側頭葉皮質頭  
44 頂葉皮質, および島皮質に 淡い高信号域を認めた (Alberta Stroke Program Early CT  
45 Score(ASPECTS)6). 頭部 MRA では左 MCA 水平部の遠位部で閉塞所見が見られた (搬送  
46 から画像まで 1 時間 20 分). (Fig.1).

47 経過: 閉塞血管から想定される虚血範囲と拡散強調画像における梗塞範囲の乖離がある  
48 と判断した. 10 日前に脳梗塞を発症していることから recombinant tissue plasminogen  
49 activator(rt-PA)静注療法は適応外であり, また 1 度目の脳梗塞で介護を要する ADL ではあ  
50 ったが, 症状改善を期待してただちに経皮的血栓回収療法を施行した.

51 局所麻酔下に右大腿動脈に 8F ロングシースを留置し (搬送から穿刺まで 2 時間 26 分),  
52 全身 heparinization で 8F Launcher(Medtronic, Minneapolis, MN, USA)を左内頸動脈へ留置  
53 した. Trevo pro18 microcatheter(Stryker, Kalamazoo, MI, USA)を Chikai 14(朝日インテッ  
54 ク, 愛知)を同軸に閉塞血管の末梢まで誘導, 続いて Trevo provue 4.0/20mm(Stryker,  
55 Kalamazoo, MI, USA)を閉塞部位に中心が来るように展開した. 1 回目のステント展開直後  
56 に immediate flow restoration(IFR)が見られ, 5 分間待機の後には再度撮影したが再閉塞所見  
57 は見られず, 5 分間待機し回収した後の撮影では再開通が得られなかった. 同様の手技で 2  
58 回目のステント展開を行ったところ, 展開直後に IFR が見られ, 5 分間待機の後には再度撮影  
59 したがやはり再閉塞所見は見られなかった. 5 分間待機し回収したステントには血栓は付着  
60 していなかったが, 撮影すると MCA 後枝の部分再開通を得られた. 血管内に血栓の残存を  
61 認めており, Penumbra 5MAX reperfusion catheter(Penumbra, Alameda, CA,  
62 USA)(Penumbra)を, Penumbra 3MAX reperfusion catheter(Penumbra, Alameda, CA, USA),  
63 Chikai 14 を同軸に血栓に押し付けるように誘導し, シリンジを用いた手動的吸引による  
64 Forced suction technique<sup>3)</sup>で回収を試みたが, 2 度の吸引で再開通を得られなかった. 再び  
65 Trevo provue 4.0/20mm を血栓にステントの中央が位置するように展開した. 展開直後の撮  
66 影は行わず, 5 分間待機後の撮影では MCA 前枝は閉塞のままであった. 回収すると  
67 Thrombolysis in Cerebral Infarction(TICI)2B の有効再開通を得られた (穿刺から再開通まで  
68 1 時間 29 分) (Fig.2). ステントのメッシュに食い込むように白色調で弾性硬の血栓が回収  
69 された. 病理組織診断ではフィブリン主体の血栓であり, 血球成分や腫瘍細胞は認めな  
70 かった(Fig.3).

71 術後, 失語は軽快し, 右片麻痺は MMT 3 まで改善したが, 3 か月前に発症の脳梗塞後遺  
72 症で左片麻痺もあり, NIHSS 20 までの改善にとどまった. 抗血小板剤 2 剤併用を継続し,

73 経食道心エコー検査を予定していたが、第2病日に再び右片麻痺が重度となった。頭部CT、  
74 MRIでは血栓回収療法後の治療の一部領域に梗塞巣が完成していた(Fig.4A,B)。体動が強く  
75 MRA検査は得られなかったが、症状から再開後の再閉塞が疑われた。1回目の治療後  
76 ある程度麻痺の改善は得られたものの、既に四肢麻痺の状態であったため、再び血栓回収  
77 療法を行うことはせず保存的加療を行った。リハビリテーションを継続したが、第9病日  
78 に新たに右MCA閉塞による脳梗塞を発症(Fig.4C,D)し、第35病日に永眠された。家人の同  
79 意が得られず病理解剖は実施しなかった。

80

## 81 考察

82 Trousseau症候群は悪性腫瘍に伴う血液凝固亢進により脳卒中を生じる病態であり、その  
83 成因の多くは非細菌性血栓性心内膜炎(non-bacterial thrombotic endocarditis; NBTE)と  
84 報告されている<sup>4)</sup>。本例は膵臓癌の肝転移を指摘されてから短期間の間に脳梗塞を繰り返  
85 発症した。本例の発症機序に関して、ホルター心電計は未施行だが、初回脳梗塞を加療中  
86 のモニターや外科入院加療中にも心房細動を認めず、発症2か月前、及び7日前の経胸壁心  
87 エコーで左室内血栓を認めなかった。過去2回の脳梗塞では高齢で高血圧と糖尿病の既往が  
88 あることからアテローム血栓性脳梗塞を疑い治療を行ったが、頸部頸動脈を含め支配領域  
89 血管に狭窄病変を認めていなかったことから、TOAST分類に従えば凝固異常などその他  
90 の原因による脳梗塞に分類されると考えられる<sup>5)</sup>。本例で病理解剖は未実施ではあり、また  
91 血栓回収療法施行後は全心身状態の悪化に伴い、卵円孔開存の検出に有用とされるバルサ  
92 ルバ負荷した経食道心エコー<sup>6)</sup>や下肢エコーは施行できていないため、悪性腫瘍による凝固  
93 亢進状態に合併した深部静脈血栓症と、それに伴う奇異性塞栓症は否定できていないが、  
94 進行期悪性腫瘍の存在、繰り返す脳梗塞、Reisnerらの報告<sup>7)</sup>に悪性腫瘍の19%にNBTEを合  
95 併し、そのNBTEの病理は血小板とフィブリン主体の血栓であるとされ、本例で回収した血  
96 栓が同様のものではあったことからすると本例はTrousseau症候群であり、その塞栓源は  
97 NBTEであったと思われた。NBTEによる血栓は3mm以下と小さいため、経胸壁心エコーでは  
98 血栓を検出できず、経食道心エコーが必要とされる<sup>4)</sup>が、それでも検出率は低く18%程度と  
99 されている<sup>8)</sup>。本例においても心筋梗塞を指摘された際の経胸壁心エコーでは血栓を指摘し  
100 得なかった。

101 Trousseau症候群による脳主幹動脈閉塞に対する血栓回収療法の報告は、われわれが渉猟  
102 し得た限りでは過去に2編3例しかない<sup>1,2)</sup>。Trousseau症候群の原因はNBTEによる小さい血  
103 栓による塞栓症が多いと考えられ、主幹動脈閉塞を伴わない末梢塞栓を来す可能性が高い  
104 と推察するが、今後は血栓回収デバイスの普及と、血栓回収療法のエビデンスが確立され  
105 てきたことにより、同様のケースが増えると予想される。本例ではTrevo provueによる血栓  
106 回収手技を2度施行し部分再開通を得た。部分再開通後の残存血栓が小さいことが判明した  
107 ため、また先行する2度の手技で回収しきれなかった残存血栓であることから、デバイスを  
108 変更してPenumbra 5MAXによるForced suction technique<sup>3)</sup>を試みた。血栓をカテーテル内

109 に取り込めればカテーテルごと抜去することで血栓回収が得られる可能性を考え、血栓に  
110 押し付ける位置にカテーテルを誘導したが、カテーテルと血栓が同軸上にならなかったた  
111 めか回収は得られず、再び**Trevo provue**を用いることで**TICI 2B**の有効再開通が得られた。  
112 なお、担癌患者に対する血栓回収療法の適応については、原疾患の予後を考慮した上では  
113 あるが、神経学的機能予後改善によるQOL維持目的には治療選択肢として検討すべきであ  
114 ると考える。

115 本例では閉塞した血栓の全てを回収することができなかったため、全体像に関しては不  
116 明であるが、部分再開通後に残存し回収し得た血栓は赤血球成分のない白色調のフィブ  
117 リン主体の血栓であった。赤血球成分の少ないフィブリン優位の血栓は硬いと報告<sup>9,10</sup>され  
118 るが、**Trevo provue**による2回の手技で血栓の柔らかい性状を破砕し、フィブリン主体の血  
119 栓成分が残存したのかもしれない。残存血栓は吸引カテーテルで回収することはできな  
120 かったが、幸いステントストラットが血栓に食い込むことで回収し得た。**Matsumoto**らは  
121 **Trousseau**症候群による主幹動脈閉塞症に対して血栓回収した2症例の回収血栓を病理学的  
122 に検討している<sup>2</sup>。アテローム血栓性閉塞や非弁膜症性心房細動による脳塞栓症で回収した  
123 血栓では血球成分が多く**fragile**であったのに対して、**Trousseau**症候群の2例はいずれも90%  
124 以上がフィブリン主体の白色血栓であったとしている。血栓の性状と回収デバイスについ  
125 て、**Yuki**らは動物実験で**Merici retriever**(**Concentric Medical, Mountain View, CA, USA**)によ  
126 る血栓回収において、フィブリン優位の血栓は赤血球優位の血栓に比べ手技回数が増え再  
127 開通率が劣ると報告<sup>10</sup>しているが、ステント型血栓回収デバイスにおいては**Ioku**らが**MCA**  
128 **insular segment**のフィブリン主体の硬い血栓に対してステントストラット外側で血栓を補  
129 足回収できたと報告<sup>11</sup>している。また**Gunning GM**らは実験的に赤血球成分が少なくフィブ  
130 リン優位な血栓モデルになるほどに摩擦抵抗が高くなることを報告<sup>12</sup>しており、本例を含め  
131 た4例のように**Trousseau**症候群による血栓が赤血球成分のないフィブリン主体の硬いもの  
132 であるならば、本症候群で用いる回収デバイスとして垂直ストラット構造である**Trevo**シリ  
133 ーズは適しているかもしれない。摩擦抵抗が高いことから**Penumbra**であればセパレータ  
134 ーを用いた吸引方法ではカテーテルの閉塞を生じることも危惧され、**Forced suction**  
135 **technique**<sup>3</sup>や**ADAPT technique**<sup>13</sup>の報告にあるように血栓を捕捉してカテーテルごと抜去  
136 しての回収法が望ましいと思われる。また、非担癌患者の**Case series**ではあるが、**Eiken**  
137 **PW**らは**NBTE**に対する心臓弁手術30症例の疣贅を病理学的に検討したところ、全例で血小  
138 板とフィブリンが主体の疣贅であったとの報告<sup>14</sup>や、先の**Reisner SA**の報告<sup>7</sup>からは、本症  
139 候群における成因为**NBTE**であることを考えれば、塞栓源不明の塞栓性脳梗塞で同様の血栓  
140 が回収された場合には、悪性腫瘍による**NBTE**を原因の一つに鑑別する必要がある。

141 **Trousseau**症候群の再発予防に関しては原疾患の治療が第一ではあるが、抗血栓療法とし  
142 ては未分画ヘパリンや低分子ヘパリンが有用とされている<sup>4,15</sup>。**Trousseau**症候群ではいく  
143 つかの経路で凝固亢進状態をきたしており、それらの経路を広く抑制するためにヘパリン  
144 が有用とされ<sup>15</sup>、ワルファリンは無効とされる。本症候群の治療過程でヘパリンをワルファ

145 リン内服に変更したところ深部静脈血栓が形成された報告<sup>16)</sup>や、直接トロンビン阻害剤である  
146 ダビガトランでは脳梗塞の再発を防げなかったという報告もある<sup>17)</sup>。本例でも2剤併用  
147 の抗血小板療法では予防できず、主幹動脈閉塞を来してしまった。今回の治療後には本症  
148 候群を疑いNBTEの検出目的に経食道心エコーを企図していたが、完成した梗塞領域の出血  
149 性合併症を懸念し、経食道心エコーを行いNBTEの確証を得てからヘパリン投与を開始した  
150 いと考えていたところ、2日後に早期再発をきたした。本例で2日後に左MCAが再閉塞した  
151 原因として、病理所見がないためステント型デバイスを中心とした複数回手技による内皮  
152 損傷の可能性も否定できないが、動物実験では内腔の狭窄を来すほどの内皮損傷は生じな  
153 いとされること<sup>18)</sup>、9日目には対側MCAにも閉塞を生じていることから我々はNBTEによる  
154 再塞栓と考えた。適切な抗血栓療法を明らかにするためにも、回収血栓の病理学的検討を  
155 含めた症例の集積が望まれる。

156

## 157 結語

158 Trousseau 症候群による MCA 閉塞症に対して血栓回収療法を施行した 1 例を報告した。  
159 同症候群による急性期脳梗塞に対する最適な血栓回収療法や抗血栓療法を明らかにするに  
160 は、回収血栓の病理学的検討を含めた症例の集積が必要である。

161

## 162 利益相反開示

163 筆頭著者および共著者全員が利益相反はない。

164

## 165 文献

- 166 1) Inoue S, Fujita A, Mizowaki T, et al: Successful treatment of repeated bilateral middle  
167 cerebral artery occlusion by performing mechanical thrombectomy in a patient with  
168 Trousseau syndrome. No Shinkei Geka 2016; 44: 501-506
- 169 2) Matsumoto N, Fukuda H, Handa A, et al: Histological examination of Trousseau  
170 syndrome-related thrombus retrieved through acute endovascular thrombectomy:  
171 report of 2 cases. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016; 25: e227-e230.
- 172 3) Kang DH, Hwang YH, Kim YS, et al: Direct thrombus retrieval using the reperfusion  
173 catheter of the Penumbra System: Forced-Suction thrombectomy in acute ischemic  
174 stroke. AJNR Am J Neuroradiol 2011; 32: 283-287.
- 175 4) El-Shami K, Griffiths E, Streiff M: Nonbacterial thrombotic endocarditis in cancer

176 patients: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Oncologist* 2007; 12: 518-523

177 5) Lee LJ, Kidwell CS, Alger J, et al: Impact on stroke subtype diagnosis of early  
178 diffusion-weighted magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography.  
179 *Stroke* 2000; 31: 1081-1089.

180 6) Mongodi S, Via G, Riccardi M, et al: Patent foramen ovale diagnosis: The importance  
181 of provocative maneuvers. *J Clin Ultrasound* 2017; 45: 58-61

182 7) Reisner SA, Brenner B, Haim N, et al: Echocardiography in nonbacterial thrombotic  
183 endocarditis: from autopsy to clinical entity. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000; 13: 876-871

184 8) Dutta T, Karas MG, Segal AZ, et al: Yield of transesophageal echocardiography for  
185 nonbacterial thrombotic endocarditis and other cardiac sources of embolic in cancer  
186 patients with cerebral ischemia. *Am J Cardiol* 2006; 97: 894-898

187 9) Chueh JY, Wakhloo AK, Hendricks GH, et al: Mechanical characterization of  
188 thromboemboli in acute ischemic stroke and laboratory embolus analogs. *Am J*  
189 *Neuroradiol.* 2011; 32: 1237-1244

190 10) Yuki I, Kan I, Vinters HV, et al: The impact of thromboemboli histology on the  
191 performance of a mechanical thrombectomy device. *Am J Neuroradiol.* 2012; 33:  
192 643-648

193 11) Ioku T, Imai K, Hamanaka M, et al: A case of mechanical thrombectomy with  
194 stent-retriever avoiding vessel linearization for occluded tortuous distal branch of  
195 middle cerebral artery(M2). *Journal of Neuroendovascular Therapy* 2016; 10: 218-224

196 12) Gunning GM, McArdle K, Mirza M, et al: Clot friction variation with fibrin content;  
197 implications for resistance to thrombectomy. *J Neurointerv Surg* 2017; 2:  
198 neurintsurg-2016-012721.

199 13) Turk AS, Frei D, Fiorella D, et al: ADAPT FAST study: a direct aspiration first pass

200 technique for acute stroke thrombectomy. J Neurointerv Surg 2014; 6: 260-264.

201 14) Eiken PW, Edwards WD, Tazelaar HD, et al: Surgical pathology of nonbacterial  
202 endocarditis in 30 patients, 1980-2000. Mayo Clin Proc 2001; 76: 1204-1212

203 15) Valki A: Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. Blood  
204 2007; 110: 1723-1729.

205 16) Naito H, Aoki S, Sumi N, et al: Warfarin-resistant deep vein thrombosis during the  
206 treatment of acute ischemic stroke in lung adenocarcinoma. J Stroke Cerebrovasc Dis  
207 2016; 25: e141-145

208 17) Yoshida K, Kimura T, Aburakawa Y, et al: Recurrent ischemic stroke in a patient with  
209 the Trousseau syndrome treated with dabigatran. J Stroke Cerebrovasc Dis 2014;  
210 23:1724-1726

211 18) Arai D, Ishii A, Chihara H, et al: Histological examination of vascular damage caused by  
212 stent retriever thrombectomy devices. J Neurointerv Surg 2016; 8: 992-995.

213

214 (Fig.1)

215 (A, B) Diffusion-weighted MRI and MRA on 2 month before thrombectomy show ischemic  
216 stroke on right MCA area.

217 (C, D) The same series on 10 days before thrombectomy show ischemic stroke on left  
218 occipital lobe.

219 (E, F, G) The same series on admission show high intensity lesion on left MCA area, and left  
220 distal MCA is occluded.

221 (Fig.2)

222 (A, B) Internal carotid angiogram shows left MCA occlusion. A: Anteroposterior, B: lateral  
223 view.

224 (C, D, E) After 2 passes with stent retriever, posterior trunk of left MCA is recanalized.  
225 Thrombus is left in the left MCA (arrow). C: Anteroposterior view, D: Lateral view, E:  
226 Enlarged view of the C image.  
227 (F, G) complete recanalization is obtained after 3 passes with stent retriever. F:  
228 Anteroposterior, G: lateral view.  
229 (Fig.3)  
230 Whitish, elastic hard thrombus is retrieved (A). The histology shows fibrin clot with no blood  
231 cell (hematoxylin-eosin staining, magnification  $\times 400$ ) (B).  
232 (Fig. 4)  
233 (A, B) Diffusion-weighted MRI on 2 days after thrombectomy shows high intensity lesion on  
234 left MCA area (MRA is not obtained).  
235 (C, D) Diffusion-weighted MRI and MRA on 10 days after thrombectomy show newly onset  
236 right MCA occlusion.

Fig.1

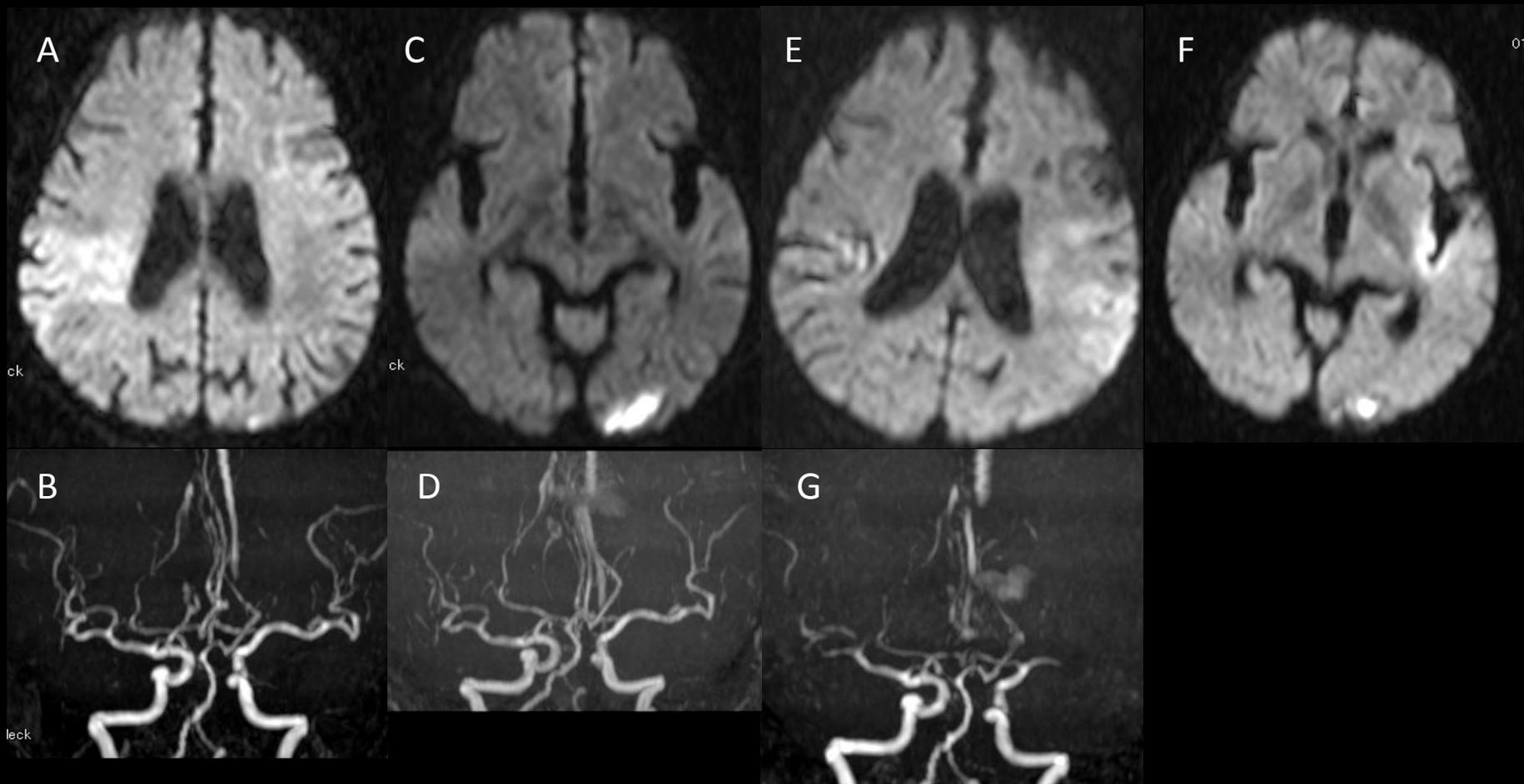


Fig.2

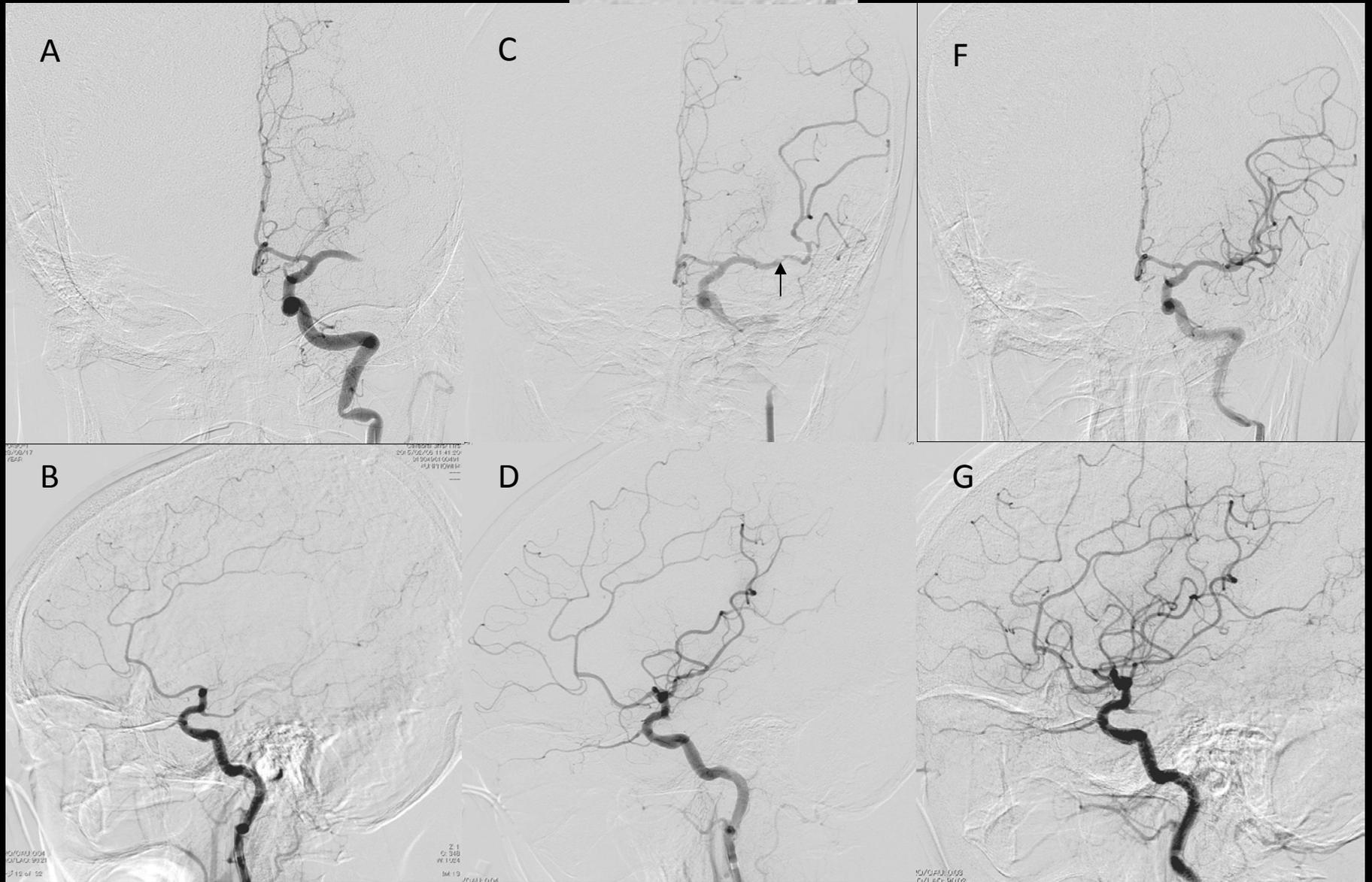


Fig.3

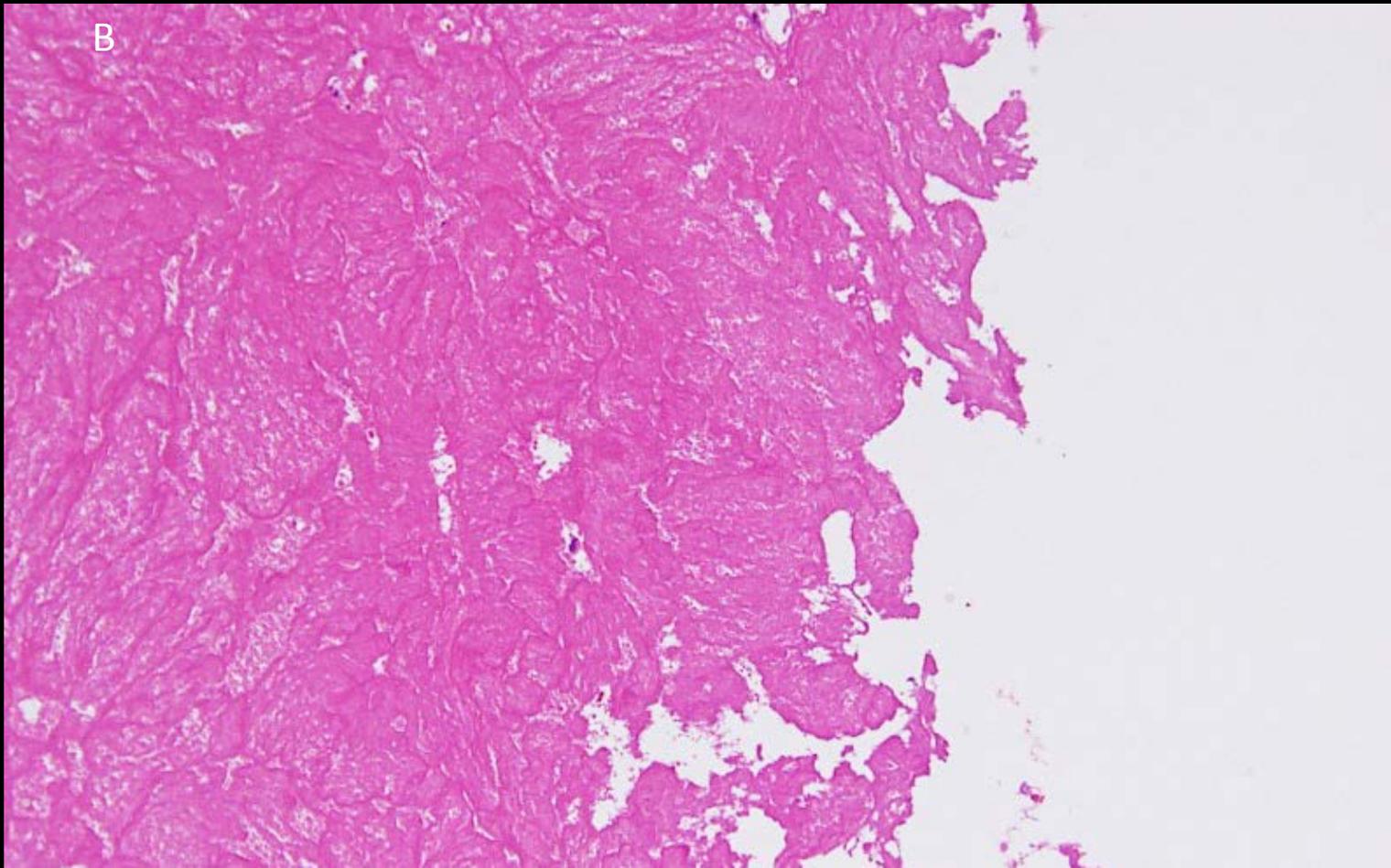


Fig.4

