

症例報告

乳癌をともなった深部脳静脈血栓症の1例

宗田 高穂^{1)*} 枝川光太郎²⁾ 辻 潔²⁾
出原 誠²⁾ 中島 義和²⁾ 伊藤 守²⁾

要旨：症例は69歳女性である。約20年前に乳房のしこりに気付いたが放置していた。意識障害のため救急外来を受診し、血液検査で血液凝固亢進状態と、頭部CTで両側視床の低吸収域と深部脳静脈の部位に高吸収域が示された。脳血管造影をおこない、深部脳静脈血栓症と診断した。ヘパリン持続点滴による抗凝固療法をおこない、意識状態は徐々に改善した。乳房のしこりは生検により粘液癌と診断された。悪性腫瘍から血液凝固亢進状態となり、深部脳静脈血栓症を発症したものと考えられた。悪性腫瘍に深部脳静脈血栓症を合併することはきわめてまれであるが、特徴的な頭部CTの所見から早期の診断、治療に結びつけることができた。

(臨床神経, 48 : 646—650, 2008)

Key words : 深部脳静脈血栓症, 乳癌, 血液凝固亢進状態, 頭部CT, 抗凝固療法

はじめに

悪性腫瘍を有する患者ではしばしば血液凝固異常をとまなうことがあり¹⁾, 悪性腫瘍が全身の静脈血栓症の危険因子であることは知られている²⁾。一方, 悪性腫瘍を有する患者での脳静脈洞血栓症の報告は少なく^{3)~9)}, 深部脳静脈血栓症はさらにまれである⁶⁾⁹⁾。今回われわれは約20年前に発症したと思われる乳癌にともなった深部脳静脈血栓症を経験した。文献的考察を踏まえて報告する。

症 例

患者：69歳、女性。

主訴：意識障害。

生活歴：飲酒、喫煙歴なし。

既往歴：特記すべき事項なし。

現病歴：1987年ごろから左乳房のしこりに気がついていた。しこりは徐々に拡大したが、とくに医療機関を受診することなく放置していた。2007年7月某日頭痛、嘔吐が出現したため近医を受診し、点滴にて症状は改善したので自宅で様子をみていた。2日後、午後3時ごろから歩行が困難になり、午後9時30分ごろ床に倒れており呼びかけても反応しなくなっていたため、当院に救急搬入された。

現症：身長155cm, 体重48kg, 体温36.3℃, 血圧155/94mmHg, 脈拍74/分, 整。一般身体所見では左乳房に横12cm, 縦10cm程度の隆起性病変をみとめ、多発性の結節、皮膚の潰

瘍をともなっていた。眼瞼結膜は貧血様だった。その他胸腹部異常なし、下腿浮腫なし、左腋窩の表在リンパ節腫脹がみとめられた。

神経学的には意識はJapan Coma Scale III-100で、痛み刺激に対して払いのける動作はみられるが開眼はせず、発語もみられなかった。項部硬直なし。瞳孔は3mm大で左右差なく、対光反射は正常で、その他脳神経系に異常なかった。運動麻痺はなく、深部腱反射は亢進していたが、左右差なく両側バビンスキー反射は陽性であった。感覚系は痛み刺激に対する反応に左右差はなかった。小脳系および高次脳機能は評価不能だった。

検査所見：血液一般、生化学検査では赤血球数 $367 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 7.0g/dl, Ht 25.2%, MCV 68.7fl, MCH 19.1pg, Fe 14 $\mu\text{g}/\text{dl}$ およびフェリチン 6.3ng/mlは著明に低下していた。TIBC 396 $\mu\text{g}/\text{dl}$ とUIBC 385 $\mu\text{g}/\text{dl}$ は増加しており、鉄欠乏性の小球形低色素性貧血であった。白血球数 $5,380/\mu\text{l}$, 血小板数 $20.9 \times 10^4/\mu\text{l}$ と正常範囲内で、異常細胞もみとめられなかった。肝機能、腎機能、脂質、電解質も正常であった。炎症反応の上昇はなく、フィブリノーゲンも正常範囲内だった。抗核抗体およびループスアンチコアグラントは陰性、プロテインS抗原量、プロテインC抗原量はいずれも正常範囲内だった。凝固系ではDダイマー 5.40 $\mu\text{g}/\text{ml}$, FDP 11.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と高値を示し、APTT 22.9秒(対照31.0秒)と短縮しており血液凝固亢進状態にあることが示された。PTは89%と正常範囲内で、アンチトロンビンIIIも正常範囲内だった。DICスコアは3点だった。心電図は68拍/分で洞調律だった。胸部レントゲンでは異常を指摘されなかった。頭部CTではガレン大静脈

*Corresponding author: りんくう総合医療センター市立泉佐野病院神経内科 [〒598-8577 大阪府泉佐野市りんくう往来北2-23]

¹⁾ りんくう総合医療センター市立泉佐野病院神経内科

²⁾ 同 脳神経外科

(受付日：2008年3月6日)

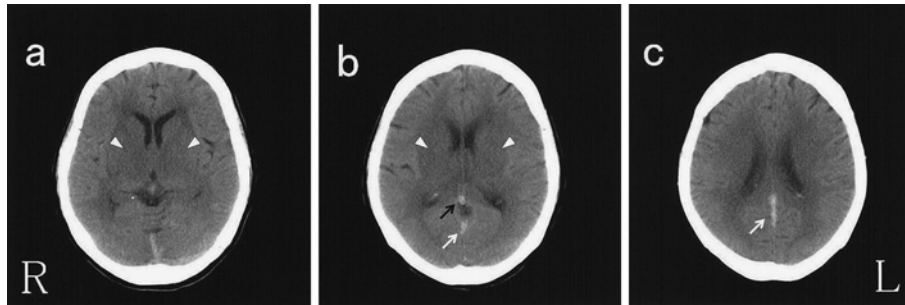


Fig. 1 Computed tomography. Unenhanced computed tomography of the brain (a, b, c) demonstrates bithalamic hypodensities (white arrowheads), hyperdensities at the vein of Galen (black arrow), and at the straight sinus (white arrow).

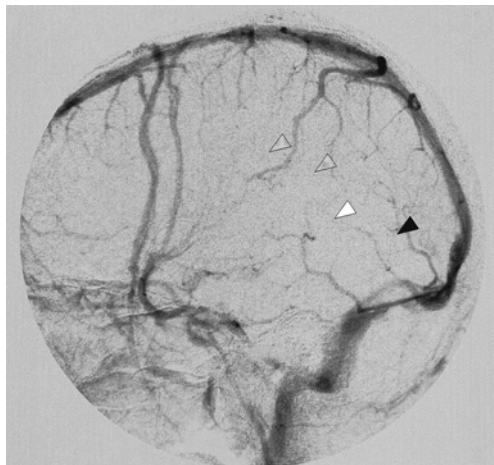


Fig. 2 Right internal carotid angiography. Flows in the inferior sagittal sinus (gray arrowhead), in the vein of Galen (white arrowhead), and in the straight sinus (black arrowhead) were not recognized.

および直静脈洞の部分が高吸収を呈しており、両側視床を中心に低吸収域がみとめられ基底核の構造が不鮮明になっていた (Fig. 1-a, b, c)。MRI は体動のため良質な画像がえられなかった。来院の翌日におこなった脳血管造影で下矢状静脈洞、Galen 大静脈、直静脈洞が描出されず、深部脳静脈血栓症と診断した (Fig. 2)。

経過 (Fig. 3) : ヘパリンの持続点滴を開始し入院した。ヘパリンは1日1万2千単位から開始し、APTT をモニターしながら1日2万単位まで増量した。入院9日目に39.6℃の発熱があり、血液培養から staphylococcus aureus が検出された。菌血症として imipenem/cilastatin を5日間点滴投与し、その後発熱は出現しなかった。意識状態は徐々に改善し、入院14日目には経口摂取も可能となった。入院15日目に左乳房病変の生検をおこない、組織診により粘液癌と診断された (Fig. 4)。造影胸部CTによる画像検査で左腋窩リンパ節、肺にも転移がみとめられたため外科的治療はおこなわず、anastrozole 内服によるホルモン療法で経過観察した。深部脳静脈血栓症に対する抗凝固療法はヘパリン点滴を漸減し、ワルファリン

内服に切りかえた。廃用による日常生活動作能力の低下と軽度の見当識障害が残り、リハビリテーション継続目的で入院31日目に他院に転院した。

考 察

本症例は特徴的な頭部CTの所見から、来院後早期に深部脳静脈血栓症をうたがうことができた。深部脳静脈血栓症の頭部CTについては、羽生ら¹⁰⁾が発症後早期からの経時的変化を詳細に報告している。その報告によると、Galen大静脈と内大脳静脈の高吸収域が発症直後からみとめられ、その後両側視床内側を中心に低吸収域が出現して線条体と白質の境界が不明瞭になり、末期には高吸収域が透明中隔静脈、視床線条体静脈、直静脈洞にもみとめられ、低吸収域は拡大して明瞭になるとされている。Crawford ら⁹⁾も同様に頭部CTで内大脳静脈に高吸収域がみとめられ、両側視床に低吸収域がみとめられることを報告している。一方で、Einhaupt ら¹¹⁾が深部脳静脈血栓症をふくめて脳静脈洞血栓症の71例について頭部CTの所見をまとめており、その報告によると直静脈洞の高吸収域が14.8%にみとめられたとしている。両側視床の低吸収域や線条体と白質の境界不鮮明については記載されていないが、これらの所見は、解像度の低い頭部CTでは見過ごされていた可能性がある。今回の症例では、Galen大静脈と直静脈洞の高吸収域や両側視床の低吸収域は明らかだったが、内大脳静脈の高吸収域は指摘することができなかった。深部脳静脈血栓症の画像所見にも程度の差や多様性があるものと考えられた。

悪性腫瘍を有する患者では血液凝固異常をともなうことが多く、血液系以外の固形癌においても高率に血液凝固亢進状態をともなうことが報告されている¹⁾。悪性腫瘍は全身の静脈血栓症発症の危険因子のひとつであり²⁾、また、脳梗塞発症の原因ともなりえる¹²⁾。悪性腫瘍にともなう血管障害の発生機序は複雑であり、すべては解明されていないがいくつかの経路が説明されている¹²⁾¹³⁾。悪性腫瘍による内皮細胞の障害や癌による粥腫破裂とそれに引き続く血小板由来マイクロパーティクルとトロンビン生成の亢進による血栓形成の助長、癌細胞による直接的な血小板活性化や血液凝固の亢進¹⁴⁾や、腫

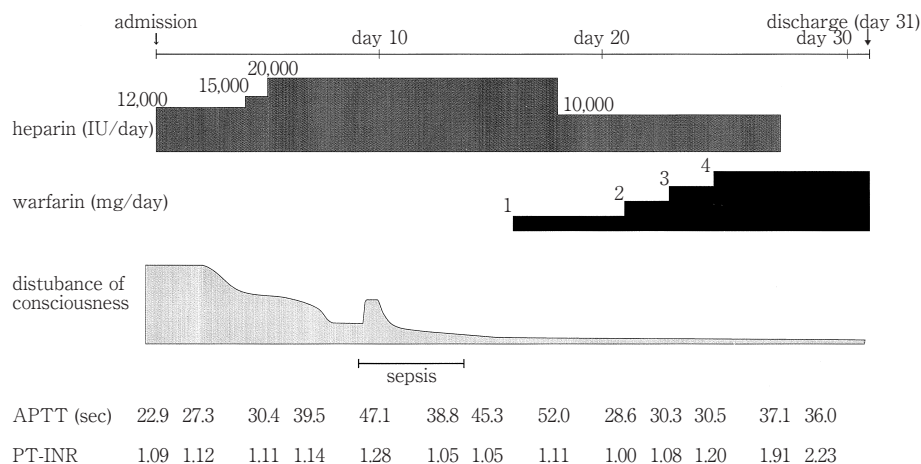


Fig. 3 Clinical course.

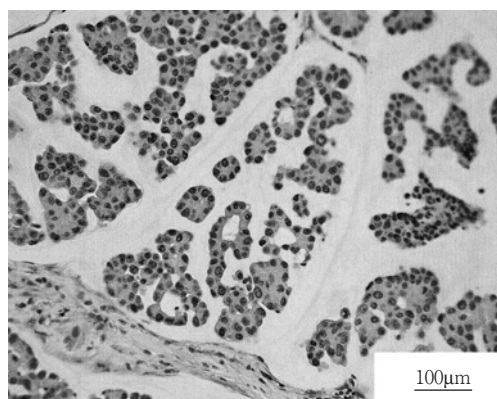


Fig. 4 Microscopic findings of the breast tissue (H-E stain, ×20).

There were clusters of well-differentiated cells suspended in a pool of interstitial mucinous material.

瘍から放出されるトロンボプラスチン様物質による凝固カスケードの活性化など¹⁵⁾が原因として挙げられている。組織型としては、腺癌が悪性腫瘍にともなう発症する脳梗塞¹²⁾および全身の静脈血栓症¹⁶⁾のいずれにおいてもっとも多いことが報告されている。本症例の組織型は粘液癌だったが、乳癌を発症してから今回の入院まで約20年ではじめて血栓症をみとめ、粘液癌の組織型がとくに血栓塞栓症を合併しやすいというものではないと考えられた。随伴する悪性腫瘍の部位別に静脈血栓症の発症率を検討した報告では、全身の静脈血栓症の原因として乳癌は少なかったとされている¹⁷⁾。

悪性腫瘍に合併する脳静脈洞血栓症についての報告も散見されるが、その多くは白血病や悪性リンパ腫などの血液系腫瘍に合併したものである。Sigsbeeら³⁾の報告では、悪性腫瘍を有する症例で上矢状静脈洞の閉塞が証明された21例の内、14例が脳腫瘍そのものによる静脈の圧迫や閉塞によるものであり、残りの7例中5例が血液系の腫瘍にともなうものであった。頭蓋内転移や腫瘍による静脈の圧迫や閉塞をとま

わない固形癌に合併する脳静脈洞血栓症についての報告はTable 1に示す通りである^{3)~9)}。組織型では腺癌がもっとも多く、腺癌から産生されるムチンは血栓傾向に寄与するものと考えられた¹²⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。腫瘍の部位では乳癌と肺癌が多い傾向にあった。乳癌で脳静脈洞血栓症が多いことは、全身の静脈血栓症は乳癌で少ないとされる報告とはことなる傾向にあった。脳静脈血栓症にともなう悪性腫瘍の部位については症例の蓄積が望まれるところである。癌の発症から脳静脈洞血栓症発症までの期間の検討では、乳癌で長い傾向がみられた。自験例と同様に癌発症から20年以上の経過で脳静脈洞血栓症を発症した例も乳癌にともなうものであった³⁾。乳癌で進行が緩徐なものは、発症早期には血液凝固系に異常がなくても癌の進行にともなう血栓塞栓症合併の頻度が高くなるということも考えられる。固形癌に合併した脳静脈洞血栓症はこれまで10例が報告されているが、その多くは上矢状静脈洞の血栓症であり、深部脳静脈血栓症はわずか2例のみであった。

深部脳静脈は脳室周囲の深部白質、基底核、視床、側脳室の脈絡叢からの血液灌流を受ける静脈系で、透明中隔静脈、視床線条体静脈、脈絡叢静脈、内大脳静脈、Galen大静脈、直静脈洞がこれにふくまれる¹⁸⁾。成人では深部脳静脈血栓症はまれな疾患で、脳静脈洞血栓症の数パーセントに過ぎないとされている¹⁹⁾。深部脳静脈血栓症の原因としては経口避妊薬や妊娠・産褥期が多く、外傷、悪性腫瘍、鉄欠乏性貧血なども報告されているが、発症の原因が不明とされるものもある¹⁸⁾。成人での深部脳静脈血栓症28例をまとめた報告⁹⁾では、その原因として経口避妊薬が7例でもっとも多く、周産期が妊娠1例と産褥期2例の計3例、炎症性腸疾患がクローン病2例と潰瘍性大腸炎1例の計3例、糖尿病が3例、白血病が2例で髄膜炎、外傷、多血症、バーチェット病、発作性夜間血色素尿症、肺癌がそれぞれ1例で、3例で原因の重複があり、原因を特定することができなかったものが4例、原因の記載がないものが3例だったとしている。血液系腫瘍を除く固形癌に合併し、腫瘍の頭蓋内転移をとまわず深部脳静脈に血栓を生じた例は、われわれが検索しえたかぎりではHickeyら⁶⁾の報告によ

Table 1 Previous reports

Report	Age, Sex	Location	Neoplasm (tissue)	Clinical findings	Coagulation disorders	Anti-coagulants	Time between onset of cancer and onset of CVT	Diagnostic method	Outcome
Sigsbee, 1979	46, M	SSS	Lung (adenocarcinoma)	HA, LHP, lethargy	Yes	No	3 months	Angiography	Survived, no sequelae
	55, F	SSS	Breast (-)	coma	Yes	No	24 years	Autopsy	Died in seven days
Plum, 1980	50, F	SSS	Breast (-)	HA, RHP, visual loss, aphasia, coma	No	No	4 years	Angiography, autopsy	Died in 14 days
Zilkha, 1980	52, M	SSS	Lung (squamous cell carcinoma)	HA, visual loss	No	No	Occult cancer	Angiography, autopsy	Died from other causes
Hicky, 1982	38, F	SSS	Breast (adenocarcinoma)	TP, seizure	—	No	2 years	Angiography	Survived, no sequelae
	63, F	SSS	Breast (ductal carcinoma)	HA, LHP, visual loss, agnosia, seizure, coma	No	No	9 years	Autopsy	Died in four days
	47, M	SSS, VG	Lung (adenocarcinoma)	HA, RHP, aphasia, coma	No	Yes	Occult cancer	Autopsy	Died in 10 days
Smith, 1983	58, F	SSS	Gallbladder (-)	HA, LHP, coma	—	—	Occult cancer	Autopsy	Died in 10 days
Sakurai, 1992	67, M	SSS	Prostate (adenocarcinoma)	HA, TP, coma	Yes	No	2 years	Angiography, autopsy	Died in 379 days
Crawford, 1995	55, M	VG, SS	Lung (-)	HA	—	No	—	MRA	Survived
present case	69, F	VG, SS, ISS	Breast (mucinous carcinoma)	HA, coma	Yes	Yes	20 years	Angiography	Survived

CVT indicates cerebral venous thrombosis; M, male; F, female; SSS, superior sagittal sinus; VG, vein of Galen; SS, straight sinus; ISS, inferior sagittal sinus; HA, headache; LHP, left hemiparesis; RHP, right hemiparesis; TP, tetraparesis; —, not described; MRA, magnetic resonance angiography.

る1例とCrawfordら⁹⁾の報告による1例のみである。Hickeyらの例は死後に剖検によって深部脳静脈に血栓が証明されたものであり、固形癌に合併する深部脳静脈血栓症が生前に診断されることはきわめてまれであると考えられる。

今回の症例では悪性腫瘍にともなう血液凝固亢進状態が深部脳静脈血栓症の原因となったものと考えられるが、来院時の血液検査で高度な貧血も指摘されている。血清鉄の著明な低値をともなう小球性低色素性貧血であり、フェリチンが低値でTIBCおよびUIBCの高値もともっており鉄欠乏性貧血と診断される。鉄欠乏性貧血では血小板機能亢進の原因となり、血栓形成傾向を招くことがあるとされている²⁰⁾。鉄欠乏性貧血にともなう脳静脈洞血栓症についても報告が散見されており、二次性に血小板増多をともなったもの²¹⁾、血小板数は正常範囲内だったもの²²⁾があるが血液凝固マーカーはいずれも正常範囲内だったとされている。本例で血小板増多がなく、DダイマーやFDPが上昇し、APTTが短縮しており、貧血よりもむしろ悪性腫瘍にともなう血液凝固異常の関与が大きいものと考えた。

深部脳静脈血栓症はこれまでも報告されている通り致死的な経過をとることもある疾患であり⁹⁾¹⁰⁾¹⁴⁾、迅速な診断、治療が望まれる。本症例は来院時の特徴的な頭部CT所見から深部脳静脈血栓症をうたがうことができ、早期に治療開始することができた。これまで報告は少ないが、悪性腫瘍を有する患者では深部脳静脈血栓症をふくめた脳静脈洞血栓症は意識

障害の原因として念頭に置くべき疾患であると考えられた。

文 献

- 1) Kakkar AK, DeRuvo N, Chinswangwatanakul V, et al: Extrinsic-pathway activation in cancer with high factor VIIa and tissue factor. *Lancet* 1995; 346: 1004—1005
- 2) Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, et al: Deep-vein thrombosis and incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1128—1133
- 3) Sigsbee B, Deck MDF, Posner JB: Nonmetastatic superior sagittal sinus thrombosis complicating systemic cancer. *Neurology* 1979; 29: 139—146
- 4) Plum F, Posner JB: The diagnosis of stupor and coma. *Contemporary neurology*, 3rd ed. F.A. Davis, Philadelphia, 1980, pp 141—142
- 5) Zilkha A, Daiz AS: Computed tomography in the diagnosis of superior sagittal sinus thrombosis. *J Comput Assist Tomogr* 1980; 4: 124—126
- 6) Hickey WF, Garnick MB, Henderson IC, et al: Primary cerebral venous thrombosis in patients with cancer. A rarely diagnosed paraneoplastic syndrome. *Am J Med* 1982; 73: 740—750
- 7) Smith WDF, Sinar J, Carey M: Sagittal sinus thrombosis and occult malignancy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*

- 1983; 46: 187—188
- 8) Sakurai N, Koike Y, Hashizume Y, et al: Dural arteriovenous malformation and sinus thromboses in a patient with prostate cancer. An autopsy case. *Intern Med* 1992; 31: 1032—1037
 - 9) Crawford SC, Digre KB, Palmer CA, et al: Thrombosis of the deep venous drainage of the brain in adults. Analysis of seven cases with review of the literature. *Arch Neurol* 1995; 52: 1101—1108
 - 10) 羽生修治, 佐藤陽子, 田口朋広ら: 深部脳静脈血栓症の若年女性例. 経時的画像および剖検所見. *臨床神経* 1998; 38 : 816—821
 - 11) Einhaupl KM, Masuhr F: Cerebral venous and sinus thrombosis. An update. *Eur J Neurol* 1994; 1: 109—126
 - 12) Castillo J, Dávalos A: Paraneoplastic strokes. In *Uncommon causes of stroke*, ed by Bogousslavsky J, Caplan LR, Cambridge University Press, Cambridge, 2001, pp 139—145
 - 13) Varki A: Trousseau's syndrome. Multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007; 110: 1723—1729
 - 14) 内山真一郎, 清水優子: 悪性腫瘍患者にみられる脳梗塞 (Trousseau 症候群). *神経内科* 2003; 58 : 463—467
 - 15) Bick RL: Cancer-associated thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 109—111
 - 16) Lee AYY, Levine MN: Venous thromboembolism and cancer. Risks and outcomes. *Circulation* 2003; 107 (Supple 1): I17—I21
 - 17) Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, et al: Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998; 351: 1077—1080
 - 18) 羽生修治, 中野今治: 深部大脳静脈血栓症. *神経内科* 1999; 51 : 59—65
 - 19) Ameri A, Bousser MG: Cerebral venous thrombosis. *Neurol Clin* 1992; 10: 87—111
 - 20) Keung YK, Owen J: Iron deficiency and thrombosis. Literature review. *Clin Appl Thromb Hemost* 2004; 10: 387—391
 - 21) Aoki N, Sakai T: Cerebral sinus thrombosis in patients with severe iron deficiency anaemia due to myoma uteri. *Acta Neurochir (Wien)* 1989; 97: 131—134
 - 22) Stehle G, Buss J, Heene DL: Noninfectious thrombosis of the superior sagittal sinus in a patient with iron deficiency anemia. *Stroke* 1991; 22: 414

Abstract

A case of deep cerebral venous thrombosis associated with breast cancer

Takao Soda, M.D.¹⁾, Kotaro Edagawa, M.D.²⁾, Kiyoshi Tsuji, M.D.²⁾,
Makoto Dehara, M.D.²⁾, Yoshikazu Nakajima, M.D.²⁾ and Mamoru Ito, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Rinku General Medical Center

²⁾Department of Neurosurgery, Rinku General Medical Center

A 69-year-old woman was admitted to our hospital because of disturbed consciousness. She awoke to a solid mass in her left breast, but it had been present for about 20 years. On arrival to our hospital, she was comatose, and Babinski's reflexes were present bilaterally. She had no paresis or neck stiffness. Her left breast contained a 10 cm × 12 cm node with multiple ulcers. Blood analysis showed she was in a hypercoagulable state. Computed tomography of the brain demonstrated bilateral hypodensities in the thalamus and hyperdensities at the vein of Galen and at the straight sinus. Angiography showed an absence of flow in the inferior sagittal sinus, in the vein of Galen, and in the straight sinus. Thus, she was diagnosed as having a deep cerebral venous thrombosis. She was treated by continuous heparin infusion, and her consciousness improved gradually. The biopsy of her left breast confirmed the presence of a mucinous carcinoma. The hypercoagulable state associated with the carcinoma was considered to be the cause of her deep cerebral venous thrombosis. It is very rare to diagnose deep cerebral venous thrombosis in a cancer patient while the patient is still alive. In this case, computed tomography of the brain was useful for the diagnosis.

(*Clin Neurol*, 48: 646—650, 2008)

Key words: deep cerebral thrombosis, breast cancer, hypercoagulable state, brain CT, anticoagulant therapy