

臨床懇話会

第 505 回東京医科大学臨床懇話会

深部静脈血栓症・卵巣腫瘍に合併した脳主幹動脈閉塞症

Large vessel occlusion stroke associated with deep vein thrombosis and ovarian tumor

司 会：橋本 孝朗 准教授
担 当：東京医科大学脳神経外科学分野
関連診療科：東京医科大学病院心臓血管外科
東京医科大学病院産科・婦人科
東京医科大学病院循環器内科

橋本（司会）：時間になりましたので、第 505 回東京医科大学臨床懇話会を始めさせていただきます。

今回は脳神経外科が担当で「深部静脈血栓症・卵巣腫瘍に合併した脳主幹動脈閉塞症」をテーマとさせていただきます。脳主幹動脈閉塞症の原因として、心房細動からの心原性脳塞栓症、脳動脈硬化に伴うアテローム血栓性の閉塞が思い浮かぶと思いますが、今回の症例は深部静脈血栓症から卵円孔を介した脳塞栓症、いわゆる奇異性塞栓症と、悪性腫瘍に関連した脳梗塞である Trousseau 症候群の 2 つの病態を持った症例です。

非常に多くの病態が絡んでおり、どのように診断し治療していくのかを、ご発表いただく 4 人の先生方とディスカッションしていきたいと思えます。

まず初めに深部静脈血栓症に関して、診断と治療その経過に関して、心臓血管外科の神谷先生からお願いいたします。

神谷（心臓血管外科）：深部静脈血栓症の発症、診断と治療、そして脳梗塞の発症までを発表させていただきます。

症例は 68 歳の女性で、2020 年 1 月に右下肢痛が出現し、近医を受診しています。その後心臓血管外科に紹介受診となりました。右下肢の浮腫および熱感を認めており、右下肢の深部静脈血栓症の診断で

緊急入院となりました。

脂質異常症、高血圧、網膜静脈切迫閉塞症、子宮筋腫の既往歴があります。

入院時検査所見では、白血球が 12,900/ μ l、CRP が 3.08 mg/dl と炎症所見が上昇していました。また、D-dimer が 34 μ g/ml と高度に上昇した状態で、深部静脈血栓症（DVT）と矛盾はありませんでした。

遺伝的要因について、自己免疫を含めて精査していますが問題はなく、腫瘍マーカーに関しても陰性でした。

造影 CT 検査では、下大静脈（IVC）は開存、両側の大腿静脈まで開存しています。右大腿静脈から下腿にかけて血栓を認めています。左右の下肢を比較すると太さが若干違うことが分かります。

より詳細に見ると、右膝窩静脈の限局性の拡張を認め、内腔が閉塞しています。この段階で、右膝窩静脈の静脈性血管瘤と診断をしています（図 1A）。

肺動脈塞栓症（PE）に関してもチェックをしています。造影 CT 上右下葉に非常に小さな血栓を認めましたが、呼吸症状もなく临床上は問題ないと判断しています。

エコーで右下腿静脈は血栓で閉塞、左側にも下腿に血栓がありました。症状は右側のみでしたので、今回は右側の治療を行っています。

入院時の造影 CT で両側の卵巣腫瘍を認めていま

入院時診断

- #1 両下肢深部静脈血栓症(DVT, Rt>Lt)
 - 右下肢腫脹, Dダイマー 34.8 $\mu\text{g/mL}$
 - Rt:中枢性, Lt:末梢性, PE(+)
 - 血栓原因不明 (遺伝性疾患無し, ピル無し,)
- #2 右膝窩静脈性血管瘤($\phi 16\text{mm}$) (白矢印)
 - 瘤内血栓有
 - DVT+, PE+- \Rightarrow 手術適応
- #3 卵巣腫瘍(Lt 7.2 cm > Rt 4.1 cm) (黄矢印)
 - 詳細不明(腫瘍マーカー陰性)
 - 悪性の可能性?
 - \Rightarrow CAT(Cancer Associated Thrombosis)?

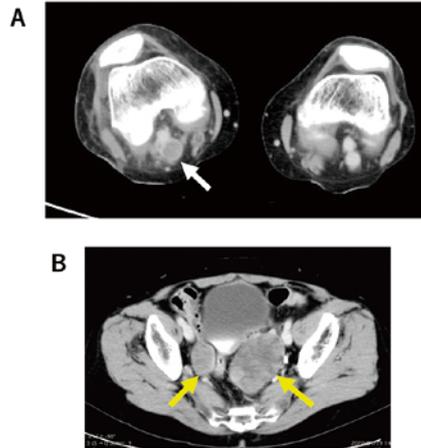


図 1

す。右側に7 cm、左側に4 cmの大きさの腫瘍を認め、腹水は認めていませんでした (図 1B)。

まとめますと、当院に来られたときに両側の下肢の深部静脈血栓症 (DVT) を認め、右側は大腿静脈までありましたので中枢性、左側は末梢性と診断しています。肺動脈に関しては、問題となる PE はありませんでした。血栓性素因はありませんでした。

右膝窩静脈の静脈性血管瘤は 16 mm であり、内部に血栓があり、DVT もありましたので、手術適応と判断しています。

原因疾患として卵巣腫瘍がありますが、詳細がこの時点では分かりませんでした。悪性の可能性はこの段階で考えてはいますが、静脈性血管瘤に対しての手術を先に行うべきと判断しています。

静脈性血管瘤は下肢に孤立性に起きることが多

く、血栓がある場合には手術適応とされています。今回は DVT の診断がつかまって、エコーではっきりと静脈性血管瘤があり、大きさが 20 mm 弱ということなので、何もないならば経過観察ですが、血栓がありますので、手術の適応と判断して手術を行っています。

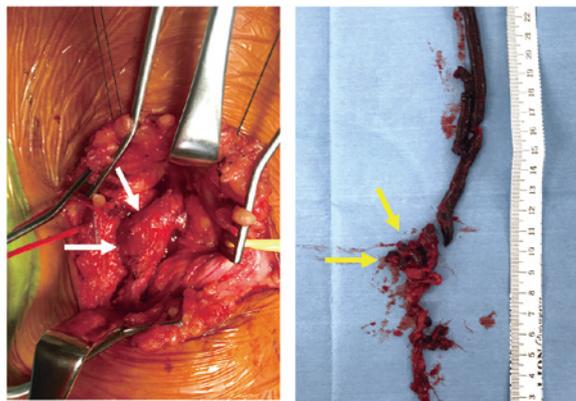
ただ、同部位の手術だけを行いますと血栓が飛びますので、手術前に下大静脈 (IVC) フィルターを留置し、血栓が肺動脈に行くことを予防する前処置をした後に右の膝窩静脈瘤を開け血栓を除去し、瘤を小さく縫縮します。

術中所見では拡張した部分があり、その中に中枢側と末梢側に充満した血栓がありました (図 2)。

術後経過は特に問題なく、脳梗塞もこの段階ではありませんでした。PE もありませんでした。

静脈性血管瘤 (Venous Aneurysm) \Rightarrow 右膝窩静脈瘤縫縮, 血栓除去術

- 静脈性血管瘤の手術適応
 - 肺動脈血栓塞栓症(PE)
 - 血管瘤内血栓
 - 形状(嚢状, 紡錘状)
 - 瘤径(> $\phi 20\text{mm}$, 拡大傾向)
 - \Rightarrow 瘤内血栓, PE疑のため手術適応
- 術前IVCフィルター挿入
- 静脈性血管瘤 $\phi 16\text{mm}$ (白矢印)
(Venous Aneurysm)
 \Rightarrow 瘤縫縮術, 血栓除去術
術直後より抗凝固薬開始



除去された静脈性血管瘤内の血栓 (黄矢印)

図 2

術直後からすぐに抗凝固療法、つまり血が固まらないような療法を行い、持続のヘパリンで固まらないようにして、すぐに内服へ移行しています。

術後に血栓が全部なくなるまで待つことをせず、抗凝固が十分入った段階で、前処置で留置したIVCフィルターを抜いています。

卵巣腫瘍については、婦人科でフォローをいただき退院の予定となりました。退院当日の朝7時に発語障害、右不全片麻痺が出現したため脳神経外科をコールし緊急カテーテル治療を開始していただいたという経過です。

橋本：深部静脈血栓症、静脈性血管瘤の診断と治療を解説いただきましたが、右下肢の血栓量は多いようですが、静脈性血管瘤が血栓をつくっていったという解釈でよろしいのでしょうか。

神谷：最初の段階での診断は深部静脈血栓症(DVT)であり、DVTの原因と考えられるのが血管瘤と考えていました。実際には左側にもあって、その部分は末梢性ではあるのですが、全身性、両下肢のDVTと診断しています。この場合、がん性もしくは悪性の何かに伴う血栓を少し疑ってはいました。右下肢のDVTについては2つの原因になる疾患があったので、手術で1つは除去できたことになります。

橋本：ありがとうございます。

卵巣腫瘍はある程度の大きさがありますが、腫瘍マーカーが上昇していない状況での静脈血栓はcancer associated thrombosisの可能性を考慮すべきなのでしょうか。

神谷：実臨床ではDVTを初診で診た人の4人に1人はがんに起因しています。今までの報告でも同様なデータです。DVTを初診で診た場合は全身スクリーニングをかけています。今回の症例は画像で卵巣腫瘍が指摘されていたので、悪性の可能性を疑っていました。また、両側下肢に血栓があり血管瘤だけが原因とは考えにくいなと思っていました。

橋本：4分の1ですか。結構高率なのですね。

神谷：当院で私が4～5年前に調べたときにも、やはり同じように4分の1でした。日本のDVTのレジストリーあるいは世界中のデータでも4分の1ぐらいはがんが原因で血栓ができていると言われていました。

橋本：ありがとうございます。

続きまして、退院当日の朝に右片麻痺など神経症状が出現し、脳外科をすぐにコールされて診断をつけていったわけですが、診断と治療に関して脳神経外科の菊野先生からお願いいたします。

菊野(脳神経外科)：症例は68歳女性で、心臓血管外科に両下肢静脈血栓で緊急入院となり、血栓摘除術が施行され退院予定でした。

退院予定日の朝、起床時に発語のない患者を看護師が発見し、主治医に報告、頭部CTでは脳出血はなく、当科コンサルトとなっております。

診察時、血圧は182/98と高値であり、神経学的所見としては、意識レベルがJCS I-3、運動性の失語を認め、右上下肢に不全麻痺を認めました。

また、診察時のNIHSSは、失語と右不全麻痺で10点と評価しております。

緊急で頭部MRI/Aを撮影しております。

MRAでは、左の中大脳動脈遠位部の前方枝に閉塞を認め、同部位はFLAIR画像で血流うっ滞を示唆するhyperintense vessel signを認めております。ASPECTS+WはDWIで7点であり梗塞範囲は比較的局限していると評価しております。また、対側の右側にも少し時相の異なるDWI高信号を認め、塞栓性の脳梗塞を繰り返している病態が示唆されました(図3A)。

また、入院中の検査では、前述の下肢のDVTを認めております。

発症時の血液検査では、D-dimerが4.9 μg/mlと高値を認め、腫瘍マーカー、自己抗体、凝固因子などは正常域でした。

左中大脳動脈前方枝の遠位部の閉塞に対して診断の脳血管撮影を行っております。側面像では左中大脳動脈前方枝(M2 portion)で閉塞し(図3B)、前大脳動脈からの側副血行を認めました。

左M2閉塞に対して血栓回収療法を企図しております。

当初は、吸引のカテーテルで血栓吸引を考えましたが、閉塞部が末梢であるために、吸引カテーテルを上げようとするとうデバイスが滑落してしまいました。次に、マイクロワイヤーで血栓を機械的に破碎することを試みましたが再開通が得られず、マイクロカテーテルをM2前方枝に誘導し、ウロキナーゼを緩徐に6万単位投与を行い、徐々に再開通の所見を認めるようになりました。

最終的には、閉塞していた部位の遠位部は緩徐な

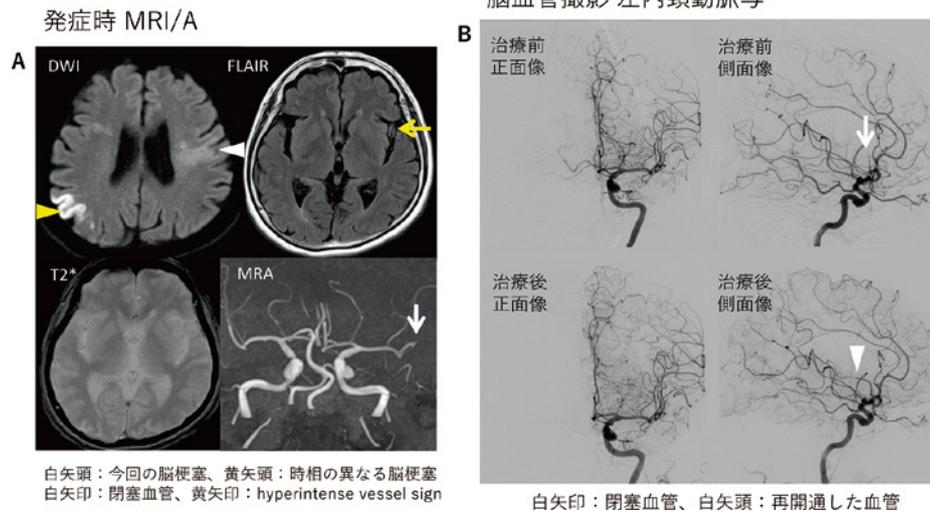


図 3

血流が再開し、TICI2A の部分再開通で手技を終了としております (図 3B)。

術後、MRA では閉塞していた M2 前方枝の末梢の描出が見られるようになり、FLAIR 画像では血流うっ滞を示唆する hyperintense vessel sign は消失しております。DWI では、最初に梗塞があった部位以上には梗塞範囲は拡大なく経過することができました。

塞栓性の脳梗塞であると考えられましたので、塞栓源の検索を各種検査で行っております。

まず、経胸壁心エコーでは、EF は 60% と、心臓の収縮能は良好で、壁運動の異常なども見られませんでした。

また、Holter 心電図では、心房細動の検出も認めませんでした。

そのため、経食道心エコーまで精査として行っておりますが、左心耳内の血栓や大動脈プラークなどは認めておりませんでした。しかし、microbubble test で卵円孔開存を認め、今回の塞栓性脳梗塞の発症機序として奇異性脳塞栓症が疑われました。

橋本：脳主幹動脈が閉塞し、超急性期の再開通療法を行い、部分再開通でしたけれども、脳梗塞としては最小限にとどめられたということです。今回の脳梗塞は、深部静脈血栓からの卵円孔を介した奇異性脳塞栓症という診断であります。卵円孔開存の画像診断、治療に関して循環器内科の武井先生からお願いしたいと思っております。

武井 (循環器内科)：それでは、今回の症例と少し絡めて、一般的なところも含めてお話しさせてい

たきます。

卵円孔の開存は、健常人の約 25% から 30% にあると言われております。いわゆる Cryptogenic なストロークの約半数に、この卵円孔の開存があると言われております。

卵円孔はもともと、出生前では開通してはいますが、出生直後に自然閉鎖します。そこが閉鎖せず残存した場合に卵円孔開存となります。

卵円孔開存は経胸壁心エコーでも分かることもありますが、本症例では分からず、経食道心エコーを行っています (図 4)。

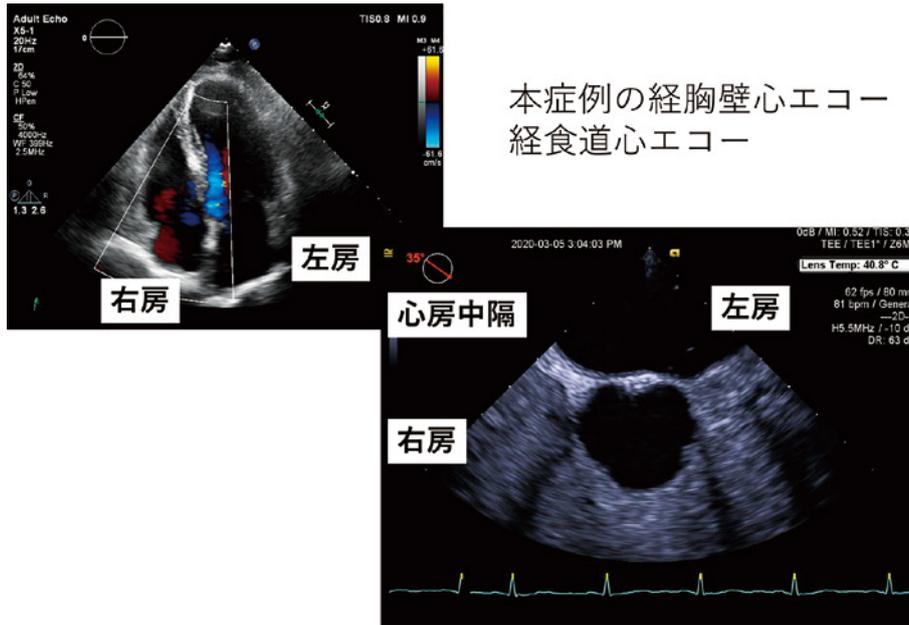
マイクロバブルが右心房に入っていると同時に、左心房の中にもちらちらとマイクロバブルが入ります。

よく我々も塞栓源精査のために対診依頼を受けまされども、卵円孔開存というのは直接的な所見ではなく、間接的な塞栓源の観察ということになります。

その中で、卵円孔開存と心房中隔瘤を合併する方がときどきあります。心房中隔瘤単独でも塞栓源の原因因子にもなりますし、卵円孔開存を高率に合併していると言われております。

卵円孔開存はマイクロバブルを使わなくても十分にカラードップラーで見ることができます。

マイクロバブルは、基本的に生理食塩水を攪拌して使っていきます。肘静脈にラインをとって攪拌して使っていきます。ちょっと血液を入れると蛋白成分が入りますので、バブルがより細かくなると言われています。



本症例の経胸壁心エコー
経食道心エコー

図4

本症例の場合は Grade 2 になります。バルサルバ負荷をして、その解除後、3心拍以内に画像で評価します。

卵円孔の開存に関してですが、これまでの報告では、右房内の胎生期遺残物と心房中隔瘤がある方は、比較的塞栓率が高いというデータがあります。

胎生期の、特に下大静脈から入ってくる Eustachian valve、あるいは冠静脈洞の入口部にある Thebesian valve がある場合というのは、比較的卵円孔の開存に関係していると言われています。

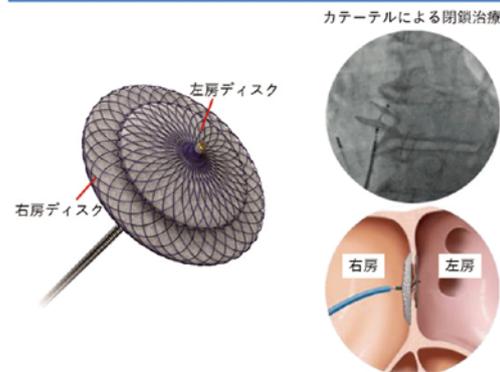
心房中隔瘤は収縮期・拡張期によって、この瘤が形を変えていくわけですが、このような形の場合は、やはり卵円孔開存の率が高いのと、これ自体も血栓形成の原因になり得ると言われています。

昨今、卵円孔のクロージャーが臨床で使用されるようになりました。もともとは心房中隔欠損症の治療法として開発されていた、商品名は「Amplatzer」というものですが、それが卵円孔開存にも適応になりました(図5)。

問題になるのは術後の抗血栓薬をどうするかということですが、術前抗血栓薬の内服がない方は、1か月はDAPT(抗血小板薬2剤)、その後はSAPT(抗血小板薬1剤)です。術前からSAPTの方は、1か月はDAPT、その後はSAPT。1か月間はDAPTが多いということです。術前DOAC、抗凝固薬を飲まれている方は、1か月間はDOACと単剤の抗血小板薬、その後はDOACという形で、1か月間は

経皮的卵円孔開存閉鎖術 (Amplatzer PFO occlusion)

閉鎖栓による卵円孔閉鎖治療



国立研究開発法人 国立循環器病研究センターHPより

術前抗血栓薬無し：術後1か月はDAPT, その後SAPT
術前SAPT: 術後1か月はDAPT, その後SAPT
術前DOAC: 術後1か月はDOAC+SAPT, その後DOAC

図5

抗血小板薬を内膜が張ってくるまで内服するという
ことだと思います。

Cryptogenic の脳梗塞における Amplatzer の卵円孔開存に対する閉鎖術の手引というものが、これは約5年前に作成されていますが、原則としては60歳未満の患者さんが適応になります。

推奨基準としては、シャント量が多い場合、心房中隔瘤を合併、胎生期遺残の合併、長いトンネルを有する卵円孔開存という場合は推奨ということにな

りますが、基本的にこの手技は認定施設でないといけないというところがありますので、今は、こちらの認定を取れるように、我々の東京医大病院でも申請の準備をしているというところでもあります。

また、塞栓源の検索として左心耳も大切です。本症例では左心耳血栓はありませんでしたが、多くは左心耳の中の櫛状筋 (pectinate muscle) の間から出てくることがありまして、小さい血栓は造影CTの時間分解能だけでは分かりづらく、スタンダードは経食道心エコーで診断となります。

また、CHADS2 あるいは CHA2DS2-VASc でハイリスクと診断された症例のうち、いわゆる HAS-BLED、出血スコアが高いような場合には、基本的には、WATCHMAN デバイスという左心耳閉鎖術が適応になってくると思います。

東京医大病院でも WATCHMAN ができるように、我々の科を含めて関連科で協力して申請の準備をしているところでもあります。

左心耳閉鎖のフォローアップに関しては、基本的には約45日間はワルファリンを内服していただき、その後2剤の抗血小板薬、6か月を過ぎたらアスピリンというように添付文書上に記載されています。出血ハイリスクであっても45日間は抗凝固薬の内服をしなければなりません。

また、腫瘍に関連したものとして非感染性の血栓性心内膜炎 (NBTE: non-bacterial thrombotic endocarditis) という徴候があり、文献上 Trousseau 徴候に関連していると言われています。

弁が少し障害を受けたところに非感染性の血栓ができて、それが飛んで体循環系の塞栓を起こすという報告があります。本症例では弁の異常はありませんでしたが、心エコーの検査ではそこまで注意を払って観察を行っております。

橋本: 脳塞栓症を来し得る卵円孔開存、左心耳、NBTE まで含めてお話をいただきましたが、何かご質問はございますか。

神谷: どういう状況になると右左シャントとなり血栓が移動していくのでしょうか。

武井: その場を見ていないというのもあるのですけれども、バルサルバ負荷をかけて、一時的に一過性に右心圧を少し上げて開通させるというところで見ているのですけれども、咳をしたりあるいは少しおなかを力ませたりとか、文献では臥位から座位にするときに出るとか幾つかあるのですけれども、

これというエビデンスはないというのが実情です。やはり力みとか咳こらえ、横隔膜が急に上下するときとか、そういうときに起きるのではないかという推測は、今までの報告ではあります。

橋本: デバイスを用いて卵円孔を閉鎖した場合、閉鎖術後1か月は DAPT、その後は SAPT を継続ということでしたけれども、SAPT は中止できるのですか。

武井: 長期成績は分からないのですが、基本的には SAPT を継続するということが多いとは思いません。

橋本: 分かりました。ありがとうございます。

続きまして、奇異性塞栓症の再発予防と経過を脳神経外科の菊野先生からお願いしたいと思います。

菊野: 症例の経過をまとめると、脳梗塞を発症し再開通療法を行った後はまずヘパリンで二次予防を行いました。

その後、下肢の静脈血栓と卵円孔開存による奇異性脳塞栓症の診断で、リバーロキサバンの内服を再開しています。

リハビリテーションも速やかに開始し右不全麻痺、運動性失語、いずれも徐々に改善を認め、DVT の入院から第55病日に modified Rankin Scale 3、日常労作に軽介助を要するレベルでリハビリ病院に転院となっております。

今回の脳梗塞の発症機序と考えられた奇異性脳塞栓症についてですが、もともとは1877年にドイツの病理学者の Cohnheim が重症脳梗塞患者に見られた下肢静脈の長大な血栓と3横指もある大きな卵円孔開存から、下肢静脈の血栓が卵円孔を通過し脳梗塞を来したと、奇異性脳塞栓症の機序を初めて報告しております。

胎生循環の遺存である卵円孔開存症は、健常成人でも25%に見られますが、潜因性脳梗塞患者ではより高率に見られるとされます。

そして、近年の大規模試験で卵円孔閉鎖術の有用性も指摘されております。

本症例に関しては、奇異性脳塞栓症の機序以外に、卵巣腫瘍が存在していたため、腫瘍関連の脳梗塞についても文献的な考察を行いました。

悪性腫瘍を有する患者では、脳血管障害を15%程度に合併し、一般人口よりも高率であるとされます。

その発症機序は多様で、腫瘍の直接浸潤や心房細

動の合併、動脈硬化など危険因子に伴う発症のほか、Trousseau 症候群による凝固異常など、さまざまな病態が関与します。

悪性腫瘍関連の脳梗塞として有名な Trousseau 症候群ですが、もともと 1865 年に胃がん患者の遊走性血栓性静脈炎を Trousseau 博士が報告したのが最初です。

今日では NBTE を含め、あらゆる腫瘍に関連するあらゆる凝固異常症を指す言葉となっております。

特に D-dimer や腫瘍マーカーの高値、進行がんや腺がん、3 血管領域以上の多発病変が Trousseau 症候群による脳梗塞の特徴として指摘されます。

また、奇異性脳塞栓症と担がん患者にも関連性があることが指摘されております。

184 例の急性期の脳梗塞患者を対象とした研究では、右左シャントは悪性腫瘍の患者で有意に多く認め、病前の ADL の悪い患者では、全員、DVT か肺塞栓を伴っていたとされます。

Trousseau 症候群同様、奇異性脳塞栓症も悪性腫瘍患者の脳梗塞において重要な機序と考えられます。

本症例の脳梗塞の発症機序ですが、DVT と卵円孔開存を認めていた一方で、この時点では、卵巣腫瘍は少なくとも進行がんではないと考えられ、D-dimer は軽度の上昇にとどまり、腫瘍マーカーが陰性であったこと、複数の血管領域に多発していますが、2 血管領域までにとどまるといったことから、この時点での発症機序としては、Trousseau 症候群よりも奇異性脳塞栓症の関与がより大きいと考えました。

本症例のその後の経過ですが、リハビリテーション病院に転院後に行った骨盤 MRI で卵巣腫瘍の増大が指摘されました。また、リハビリ病院退院後に行った PET/CT では卵巣腫瘍への集積を認め、腫瘍マーカーも経時的に上昇し、悪性腫瘍が示唆されたため婦人科で早期手術が勧められましたが、本人の強い希望で、まずは経過観察を行う方針となりました。しかし、その 2 か月後、脳梗塞を再発してしまいました。

再発時の現症ですが、意識レベルは JCSI-1、前回の脳梗塞で発症した運動性失語については、語健忘を主体としたものが軽度残存する程度で、新たな症状として、鍵がうまく使えない、カレンダーの日

めくりができないといった観念性失行を認めておりました。

また、右不全麻痺は、着衣などに一部介助を要するような巧緻性の低下が残存しておりました。

診察時の NIHSS は 2 点と評価しております。

再発時の頭部 MRI/A では、DWI 及び FLAIR 画像で左の頭頂後頭葉に新規の梗塞を認め、右の前頭葉にも少し時間が経過していると考えられる新たな脳梗塞巣が存在し、塞栓性脳梗塞を繰り返している病態が示唆されました。MRA では特に主幹動脈の閉塞などは認めておりません (図 6)。

再発時の血液検査では、白血球 14,000/ μ l、CRP が 7.0 mg/dl と炎症の上昇を認め、また、NT-proBNP が 321 pg/ml と、やや高値でした。

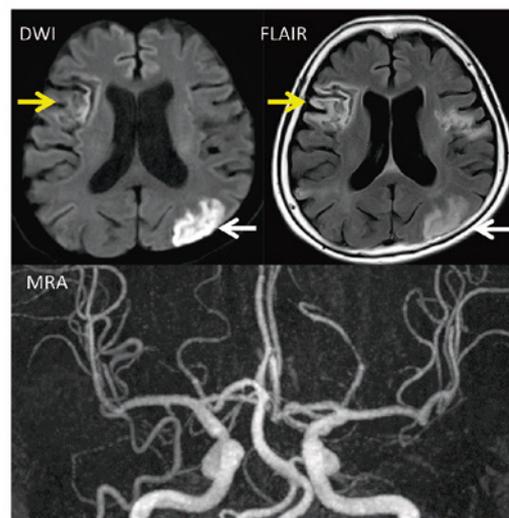
D-dimer は前回の 4 μ g/ml 台から 19 μ g/ml 台まで著明に上昇を認めております。

腫瘍マーカーについては、CEA、CA19-9、CA125 の腺がん系のマーカーが高値となりました。

下肢の DVT については Xa 阻害薬の内服で消失していることがフォローの超音波検査で確認されており、複数の脳梗塞は 3 血管領域以上に多発する形で認めていること、腫瘍マーカーの上昇より、脳梗塞の再発の発症機序としては、より Trousseau 症候群の関与が大きいのではないかと考えております。

橋本：卵巣腫瘍が増大し、腫瘍マーカーが上昇した状況での脳梗塞の再発であり、Trousseau 症候群

再発時 MRI/A



白矢印：新規脳梗塞、黄矢印：少し時間の経過した新たな脳梗塞

図 6

を強く疑いますが、卵巣腫瘍の診断と治療に関して産科・婦人科の林先生からお願いしたいと思います。

林（産科・婦人科）：先ほど菊野先生から入院中の経過を話していただきましたので、婦人科の視点からの経過と、悪性腫瘍に対しての一般的な話をさせていただきます。

初回入院時のMRIで両側の卵巣腫瘍を認めました。左付属器領域に77 mm、右付属器に44 mmの充実性腫瘍を認め、造影効果もありましたので悪性の可能性が示唆されました。

その後のPET/CTで両側付属器に異常集積を認め、右の付属器領域の腫瘍が66 mmに増大していたこと、さらに腫瘍マーカーの上昇もあり、悪性の可能性が高くなりました。

そのため、ご本人ご家族に手術を提示させていただきましたが、経過観察を強く希望されましたので経過観察となりました。

その後、脳梗塞を再発し、腫瘍マーカーの上昇、D-dimerの上昇もあったため、Trousseau症候群に対して手術加療となっております。

卵巣悪性腫瘍の一般的な話になりますが、卵巣腫瘍は、表層上皮性・間質性腫瘍、性索間質性腫瘍、胚細胞性腫瘍の3つに大きく分類されます。

そのうち、さらに上皮性の中で漿液性や明細胞腺がんなど、細かく分類されております。

1年間で約1万人が発症しており、4,700人が死亡しております。罹患率は年々上昇しており、死亡数は横ばいとなっております。

卵巣がんの進行期別の5年生存率は、I期だと約90%ですが、IV期では約30%と低くなります。

卵巣がんの症状は早期では無症状で、III期以上で卵巣を超え腹膜播種や転移などをきたした場合に初めて、腹部膨満感や下腹部痛、倦怠感、頻尿、便秘など種々の症状を呈します。

無症状の患者から卵巣がんが発見される頻度は非常に低く、いまだ有効なスクリーニングは確立されておられません。

そのため、卵巣がんの早期発見・治療は困難と言われ、診断時にはIII期・IV期が4割を超えているのが現状です。

卵巣腫瘍の良性悪性の診断、確定診断を含めて有用な検査は以下ようになります。

MRIやCTは、感度・特異度が90%と言われており、PET/CTの感度は50%、特異度は75%程度と

言われております。

腫瘍マーカーは組織型によって変わりますが、漿液性などの場合にはCA125、それらの感度・特異度は80%程度になります。後ほど説明しますが明細胞がんの場合には、腫瘍マーカーは感度・特異度は低くなってしまいます。

それらのような検査もありますが、良性悪性の確定診断に必須なのは、細胞を採ってくることであり腹水細胞診あるいは付属器摘出術で組織診断を行うことです。

卵巣がんとTrousseau症候群に関してですが、卵巣がん以外も含めて、担がん患者の静脈血栓症の発症リスクは、健常人と比べて4~5倍と報告されています。

また、静脈血栓症の発症は、担がん患者の4~20%程度に起こるとも言われています。

卵巣がんの約5%で診断時に静脈血栓症を合併していて、そのうちの6割程度が無症候性であると報告されています。

卵巣がんの中でも特に明細胞がんが静脈血栓症を高頻度に合併すると言われており、その頻度は18~42%とも報告されています。

ここで、明細胞がんに関しての話になりますが、明細胞がんは本邦では比較的頻度が高く20%程度と言われております。

子宮内膜症が発生母地と考えられており、難しい点としては明細胞がんの特異的な画像所見や腫瘍マーカーがなく、CA125の感度・特異度も6割を切り、早期発見が難しい卵巣がんの中でもさらに発見が難しいものであります。

臨床的特徴としては、腹腔内に播種をしにくく、局所発育をしやすいため、I期が半分を占めると言われています。

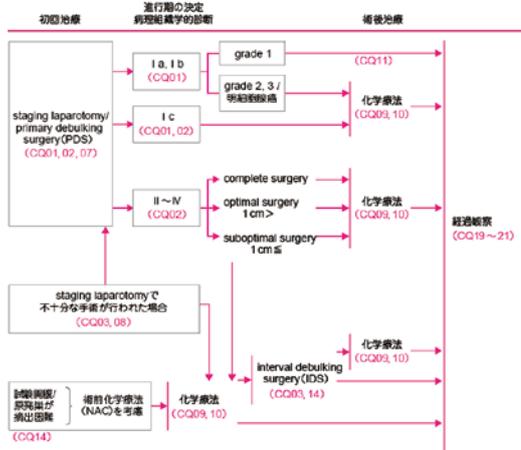
しかし、化学療法の奏効率がかなり悪く、2割程度と言われているため、進行症例では予後が悪くなります。

また、血栓症や高カルシウム血症などの腫瘍随伴症候群を伴うことがあります。

漿液性や類内膜がんのような化学療法に奏効率が高いものと比べて、明細胞がんは5年生存率が低いと言われております。

I期もしくは卵巣がんを疑う場合には、付属器摘出術を施行し病理診断を行います。悪性の場合には標準術式として子宮と両側付属器、大網切除と後腹

卵巣癌の治療



2020年版卵巣がん、卵管癌、腹膜癌治療ガイドライン

図7

卵巣癌疑い（早期）の場合
付属器摘出術
↓
術中迅速病理で悪性診断
↓
標準術式:子宮+両側付属器
+大網切除+後腹膜リンパ節郭清
↓
必要に応じて術後化学療法

膜リンパ節郭清を行い、必要に応じて化学療法を追加します（図7）。

卵巣がんと Trousseau 症候群に関してですが、Trousseau 症候群の治療法には、原疾患の治療が必要となります。

10年間で婦人科悪性腫瘍の患者の1018名の中で静脈血栓症を発症した患者と Trousseau 症候群を発症した患者で予後と比較したところ、Trousseau 症候群を発症した患者の生命予後は悪かったという報告、全てのがん種において Trousseau 症候群を発症した患者は、脳梗塞発症から死亡するまでの平均日数が82日であり予後が悪いとの報告があります。

したがって Trousseau 症候群は可及的速やかに原疾患の治療が必要となります。

本症例の経過は、ご本人ご家族のご理解をいただき手術を行いました。既往の手術で子宮は摘出済みであったため両側の付属器摘出と大網切除を施行しました。

病理所見としては、卵巣がんの明細胞がんで、pT1C2でした。リンパ節は採っておりません。また、遠隔転移も認めませんでした。

術後化学療法として、TC（パクリタキセル+カルボプラチン）療法を6コース施行しております。

CA125とCA19-9の腫瘍マーカー、D-dimerの推移ですが、初診時には低かった腫瘍マーカーは脳梗塞再発時にD-dimerと共に上昇し、手術と化学療法で正常化しております（図8）。

以降は外来でフォローしていますが、今のところ

本症例の治療経過

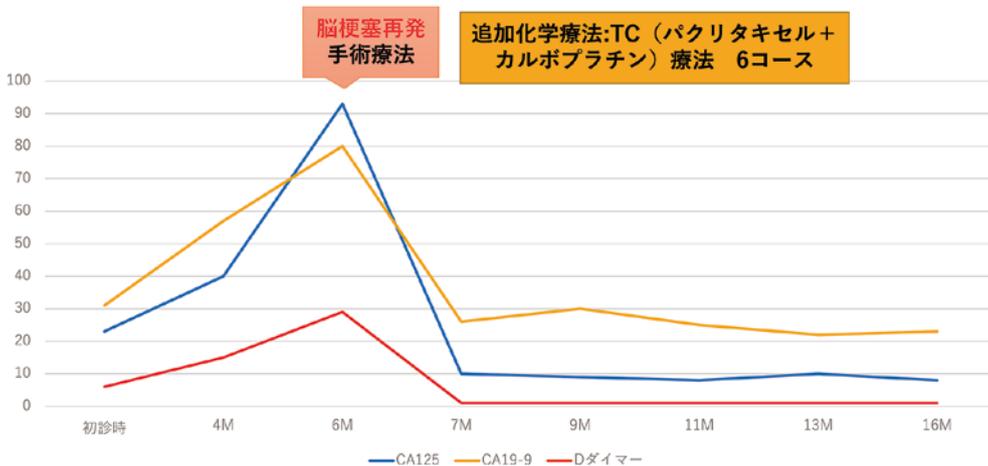


図8

2年間再発は認めておりません。

橋本：Trousseau 症候群は原疾患の治療が非常に大切だということですが、最初の深部静脈血栓症で入院したとき、卵巣腫瘍が発見されましたが腫瘍マーカーが上昇していない。この段階でどこまで悪性ということを考えなければいけないのでしょうか。

林：初発のときにがんだったかどうかは難しいところではあるのですけれども、MRI の感度・特異度が9割ぐらいありますので、そこでがんの可能性があるというふうに指摘はされていたので、がんの可能性も少なからずあったのかなとは考えます。

卵巣腫瘍の7 cm という大きさは、正直そこまで大きくはありません。良性でも6 cm ぐらいから手術適応となってきますので、7 cm という大きさは決して大きくはありません。良性腫瘍で6~7 cm で圧排されてというよりは、悪性腫瘍によって血栓が起きていたというふうにも考えられるかもしれません。

橋本：ありがとうございます。

最後にその後の経過とまとめを脳神経外科の菊野先生からお願いいたします。

菊野：再発時の経過については、婦人科で両側付属器の摘出術を行い、術後速やかにヘパリンによる治療を行っております。ヘパリンは第15病日からは皮下注射に切り替えておりますが、D-dimer は経時的に低下し、脳梗塞再発から第21病日に modified Rankin Scale 3 で自宅退院しております。

Trousseau 症候群に対するヘパリンは、もとは悪性腫瘍を伴う症候性の静脈血栓塞栓症の患者を対象として低分子ヘパリンの皮下注射が出血を増やすことなく血栓塞栓症の再発を有意に抑制したことから用いられるようになりました。

しかしその後、ヘパリンはムチンとセレクチンの結合を妨げ、血小板凝集能を抑制する、インテグリンを介したがん転移を抑制する、抗血管新生作用など、抗凝固以外にも多様な機序を介して作用することが分かってきております。

担がん患者の脳梗塞発症機序は多様です。今回の患者で特に関与したと考えられる Trousseau 症候群と奇異性脳塞栓症、その2つについても、有効な治療法はそれぞれ異なります。

Trousseau 症候群であれば低分子ヘパリンの皮下

注射のほか、腫瘍切除といった原疾患の治療が重要となりますし、奇異性脳塞栓症に対しては、がん関連の血栓塞栓症として Xa 阻害薬が有効であると考えられますし、経皮的な卵円孔閉鎖などが有用な可能性もあるかと考えられます。

がん関連の脳梗塞では、発症機序ごとにテーラーメイドの二次予防を適切に行うことが重要かと考えます。

また、担がん患者に対する血栓回収療法の有用性も近年さまざまな研究で指摘されております。

再灌流療法が施行された脳主幹動脈閉塞症 1,338 人を対象とした研究で、活動性の悪性腫瘍患者 62 名について、手技的成功率や短期の予後は、非がん患者と遜色ないという結果でした。

3か月後以降の転帰は原疾患のために不良となりますが、それでも 36.4% が3か月後も自立していたというのは重要な研究結果だと思います。

また、血栓回収の手技については、吸引カテーテルの単独かもしくはステントリトリバーとの併用が、ステントリトリバー単独に比べて有効再開通率が高く、手技時間も短くなるという報告があります。これは、がん関連の血栓が非常に固い性質を持つために、ステントリトリバーではそれを回収することが難しく、固い血栓を吸引カテーテルによって吸引したほうが有効再開通をより得られやすいという特徴と考えられます。

深部静脈血栓症、卵巣腫瘍に伴って脳梗塞を繰り返した一例を経験しました。

初回は、卵巣腫瘍の圧迫で生じた深部静脈血栓が卵円孔を介して脳梗塞を来す奇異性脳塞栓症に対し、経皮的再開通療法、Xa 阻害薬による二次予防を行いました。

再発時は、悪性の卵巣腫瘍の進行に伴う凝固障害を基盤とした Trousseau 症候群と考えられ、腫瘍摘出術とヘパリン皮下注射による二次予防が有用でした。

悪性腫瘍に伴う脳梗塞患者の発症機序は多様で、適切な病態診断と二次予防の選択が重要となります。

悪性腫瘍に伴う脳主幹動脈閉塞症についても血栓回収療法は有用であり、院内発症のがん患者の脳梗塞についても、本症例のように早期に脳卒中関連科にコンサルトすることが極めて重要であると考えられます。

橋本：非常に複雑な病態が絡んでおり、最初は奇異性脳塞栓症であろうと考えていて、経過を見ている間に卵巣腫瘍が大きくなり悪性の診断がついて、最終的に Trousseau 症候群で脳梗塞の再発を起こした症例ですが、最初の奇異性脳塞栓症は狭義の意味での診断で、広義の意味では Trousseau 症候群と考えても良いのでしょうか。菊野先生、いかがですか。

菊野：実際の臨床では、やはり両者の病態がかなりオーバーラップしてくる症例というのもあるのではないかと考えます。Trousseau 症候群を基盤とした凝固異常症によって下肢の静脈血栓が形成されやすくなって、それが卵円孔を介して奇異性脳塞栓症を誘発しやすくなる、Trousseau 症候群を基盤に奇異性脳塞栓症が誘発されやすくなるケースというのでも大いにあると考えますし、本症例についても初回の脳梗塞に関しては、そうした関与があった可能性

というのは否定し得ないと考えます。

橋本：ありがとうございました。

全体を通してチャットでの質問等もないようです。4人の先生に参加していただきディスカッションを行い、本症例はいろいろな病態が絡んでおり、それぞれの病態を一つ一つしっかりと把握して診断し、それを見極めての治療が非常に大切だということがよく分かりました。一口に脳主幹動脈閉塞もしくは脳梗塞といっても、いろいろな原因が複合的に絡んでいますので、その辺をしっかりと原因検索することが大切ということが今回の症例を通じてよく理解できたと思います。

それでは、時間になりましたので今回の臨床懇話会を終了させていただきます。ご参加いただきました先生方、ありがとうございました。

(及川哲郎編集委員査読)