前多血期に主幹動脈閉塞を伴う脳梗塞を発症し、数年後に crescendo TIA を呈した JAK2V617F 変異遺伝子陽性真性多血症の 1 例

原 大祐¹⁾ 清水 高弘¹⁾ 白石 眞¹⁾ 鈴木 祐²⁾
星野 俊¹⁾ 貫井 咲希¹⁾ 伊佐早健司¹⁾ 長谷川泰弘¹⁾

要旨：症例は 65 歳女性。58 歳時に頭蓋内主幹動脈狭窄を伴う脳梗塞を発症しシロスタゾールが開始された。62 歳時に初回とは対側に脳梗塞が再発し、クロピドグレル、アスピリンへ変更となった。65 歳 1 月時に JAK2V617F 変異遺伝子が確認されたが、血球数増多が軽度のため真性多血症の診断には至らなかった。同年 6 月にクロピドグレル単剤へ減量、その約 2 カ月後に一過性喚語困難、呂律障害を繰り返し、crescendo TIA の診断で入院となった。入院後に真性多血症の診断となり、瀉血療法、シロスタゾール、ハイドロキシウレアの内服追加後に症状は消失した。真性多血症は脳梗塞のリスクとして知られているが、発症メカニズムは不明な点が多い。本症例は血球数増多を来す以前から頭蓋内主幹動脈狭窄を伴う脳梗塞を繰り返しており、JAK2V617F 変異遺伝子の関与が推定され、文献的考察を含めて報告する。

Key words: JAK2 gene, polycythemia vera, cerebral infarction, crescendo TIA, antiplatelet agents

はじめに

真性多血症 (polycythemia vera: PV) は骨髄増殖性疾患 (myeloproliferative neoplasm: MPN) の一つであり、JAK2V617F 変異遺伝子が 95% 以上の患者で検出されることから、同遺伝子変異が発症に関連していることが明らかとなっている¹⁾。一方、PV 患者の 16~20% に脳梗塞、一過性脳虚血発作などの虚血性脳血管障害を来するとされ^{2,3)}、その原因として血球数増多に伴う血液粘度の上昇、血球機能異常などが報告されてきたが、近年 JAK2V617F 変異遺伝子が血管内皮細胞障害を惹起して血栓症発症に至る新たな機序についても示唆されるようになった¹⁾。今回、JAK2V617F 変異遺伝子を背景に、血球増多が軽度である PV の前多血期に、頭蓋内主幹動脈狭窄を伴う脳梗塞の再発、crescendo TIA が生じた 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：65 歳，女性，右利き

主訴：言葉が出ない，呂律障害

既往歴：50 歳時 高血圧，58 歳時 脳梗塞 (アテローム血栓性脳梗塞 右島皮質-前頭葉，右中大脳動脈 M1 起始部閉塞)，62 歳時 脳梗塞，脂質異常症

嗜好歴：飲酒歴 機会飲酒，喫煙歴 なし

家族歴：特記事項なし

内服歴：クロピドグレル 75 mg/日，アトルバスタチン 10 mg/日，エナラプリルマレイン酸 5 mg/日，アムロジピン 10 mg/日

現病歴 (Fig. 1)：62 歳時に脳梗塞 (左前頭葉-中心前回，左中大脳動脈 M1 狭窄) が再発し当院へ入院となった。経食道心臓超音波検査を含め塞栓源検索，全身性凝固疾患の精査を施行したが，明らかな異常は認めなかった。アスピリン 100 mg/日，クロピドグレル 75 mg/日へ抗血小板剤を変更し，ごく軽度の喚語困難が後遺症として残存したが自宅退院となった。頭部 MRI 上，頭蓋内主幹動脈狭窄が高度であることから，64 歳時に抗血小板剤をシロスタゾール 200 mg/日，クロピドグレル 75 mg/日へ変更した。以前から軽度の血球数増多が継続するため，2015 年 1 月に聖マリアンナ医科大学 (以下，当院) 血液内科を受診し，JAK2V617F 変異遺伝子を有することが判明したが，血球数増多は軽度であり真性多血症の診断には至らなかった。同年 6 月にクロピドグレル

¹⁾ 聖マリアンナ医科大学神経内科

²⁾ 川崎市立多摩病院神経内科

(2016 年 10 月 18 日受付，2016 年 11 月 28 日受理)

doi: 10.3995/jstroke.10500

Fig. 1 入院までの経過

62 歳時に 2 回目の脳梗塞で当院へ入院。以後の血球数の変化および治療経過。

Fig. 2 入院時頭部 MRI (A: 拡散強調画像, B: FLAIR)

急性期梗塞巣認めず、右島皮質-前頭葉、左前頭葉-中心前回に既知の陳旧性梗塞巣を認めた。

75 mg/日単剤に変更、同年 8 月上旬、一過性喚語困難、呂律障害の増悪を繰り返すため、救急車で当院神経内科を受診し、精査加療目的で即日入院となった。

入院時現症：身長 154 cm、体重 55 kg、血圧 171/85 mmHg、脈拍 87 回/分・整、体温 36.8℃、呼吸数 18 回/分。一般身体所見上は特記すべき異常なし。

神経学的所見：意識清明、瞳孔・眼球運動異常なし。運動麻痺、感覚障害なし。軽度構音障害あり。言語理解は良好だが、発語は非流暢性で遅延再生あり（運動性優位失語）。National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) スコアは 2 であった。

入院時検査所見：WBC 14200/μl、RBC 664 万/μl、Hb 14.4 g/dl、Ht 48.8 %、Plt 46.3 万/μl、と血球増多を認めた。凝固系は PT、APTT、AT、プロテイン C、プロテ

イン S 含め全て正常範囲内であった。血液生化学検査は BNP 225 pg/ml、血糖 101 mg/dl、TG 86 mg/dl、T-cho 151 mg/dl、LDL-cho 92 mg/dl、HDL-cho 46 mg/dl、HbA1c 5.8 %、CRP <0.03 mg/dl、その他特記事項なし。各種自己抗体は ANCA 関連因子、抗核抗体、抗カルジオリピン抗体 (IgG)、ループスアンチコアグulant 含めいずれも陰性であった。

入院時画像検査：心電図は洞調律。心拍数は 84 回/分、胸部単純写真上は明らかな心拡大、肺うっ血所見は認めず。頭部 MRI 拡散強調画像 (DWI) 上、明らかな急性期梗塞巣は認めず、FLAIR 画像上は既知の右島皮質-前頭葉、左前頭葉-中心前回の陳旧性脳梗塞を認めた (Fig. 2)。頭部 MRA は右中大脳脈 M1 起始部閉塞、左中大脳動脈 M1 の狭窄を認めたが、前回 (62 歳撮影時) と

Fig. 3 頭部 MRA (A, C : 今回入院時(65 歳時), B : 62 歳時)
今回入院時の MRA 上, 62 歳時(2 回目脳梗塞時)と比較し, 左 M1 遠位部の狭窄部(矢印)の明らかな狭窄の進行は認めず。

Fig. 4 入院後経過

著変を認めなかった(Fig. 3)。胸腹部造影 CT 上は、大動脈弓部-両側腸骨動脈に石灰化が散在し、軽度脾腫を認めた。経胸壁心エコー上は明らかな異常指摘できず。頸部血管エコーでは総頸動脈拡張末期血流速度比が 1.67 であり、左内頸動脈遠位部閉塞が疑われたパターンであったが、明らかなプラーク、intra media thickness (IMT) 肥厚は認めなかった。

入院後経過(Fig. 4)：入院前より内服していたクロピドグレルの継続に加え、補液、アルガトロバン、低分子デキストランの投与で治療を開始した。しかし、その後も一過性喚語困難、構音障害の増悪を繰り返したことから、第 3 病日にシロスタゾールを追加した。また、同日に血球数の更なる増多を認め、PV の診断に至った。頭部 MRI 上(第 4 病日施行)、新規病巣を認めなかったが、同症状を繰り返した。PV による血液粘度上昇が誘因となり、crescendo TIA が生じていると考え、第 5、6 病日に 300 ml ずつの瀉血療法を施行した。症状の頻度は徐々に低下し、第 10 病日には歩行可能となり、以後症状再燃は認めなかった。しかし、血球数は正常範囲上

限であるものの、増多傾向は継続しており、頭蓋内主幹動脈狭窄に伴う虚血性脳血管障害の再発リスクは高く、血球数をコントロールする目的で、第 13 病日からヒドロキシウレア 500 mg/日を開始した。血球数増多が継続するため、第 18 病日にヒドロキシウレアを 750 mg/日まで増量し、200 ml の瀉血療法を施行した。第 19 病日に既知の構音障害を軽度認めるが、明らかな新規症状なく自宅退院となった。

考 察

PV は多能性造血幹細胞の突然変異に由来するクローナルな疾患とされ、赤血球増加を中心とした汎血球数増多を特徴とする MPN の一つである。発症には、造血幹細胞の細胞内シグナル伝達において重要な役割を担うチロシンキナーゼである JAK2 遺伝子の変異が関与し、PV の 95%では JAK2V617F 変異遺伝子が陽性である¹⁾。ヒドロキシウレアなどの非アルキル化剤の導入により、診断からの平均余命は 4 年未満から 20 年まで延長したが⁴⁾、現在でも 1 年につき 3.7/100 人と高い死亡率

を呈する疾患であり、早期の診断、適切な治療介入が必要である⁵⁾。

PV の臨床経過は、①赤血球増加量が診断基準を満たさないが、軽度赤血球増加がみられる前多血期、②明らかな循環赤血球量増加がみられる顕性多血期、③血球数減少、骨髓線維化などがみられる多血後骨髓線維症の3期に分類され⁶⁾、本症例では、前多血期に主幹動脈狭窄を伴う脳梗塞が再発し、明らかな狭窄の進行がないにもかかわらず、crescendo TIA を発症し入院となった。

PV では全身の動静脈血栓症が60~70%で発症し^{1,4)}、脳梗塞はPVにおける動脈血栓症の2/3を占める⁷⁾。PV患者における血栓症発症の原因として、赤血球数増多による血液粘度の上昇が主な原因と考えられてきたが、赤血球凝集機能異常、血小板凝集機能異常をはじめとする血球機能異常、凝固バランスの異常の関連性も報告されており、その発症メカニズムは不明な点も多い。1213例のPV患者を20年間後方視的に調査した研究では、485例に心血管イベントが発生し、そのうちの64%が、血球増多が軽度であるPVの前多血期に血栓症を発症していることが報告されている⁸⁾。以上のことから、PV患者における血栓症発症の原因としては、血液粘稠度の上昇以外の影響も推測されている。

近年、MPN患者においては、血管新生が阻害され、vascular endothelial growth factor(VEGF)が上昇していることが報告されており⁹⁾、骨髓細胞が血管内皮細胞膜の恒常性阻害物質を分泌し、活性化された血管内皮細胞が血栓形成に大きく関与していると報告している¹⁰⁾。また、ArtoniらによるMPNにおける血栓症に関する検討では、JAK2V617F変異遺伝子の存在が、血栓症の発生を2~3倍増加させる独立因子であると報告されており⁷⁾、SantilliらはJAK2V617F変異陽性遺伝子が造血幹細胞のみならず、血管内皮細胞にも発現し、JAK2V617F変異遺伝子陽性のPV患者では、可溶性トロンボモジュリン、可溶性セレクトイン、組織因子などが、陰性例に比べ有意に上昇しており、JAK2V617F変異遺伝子そのものが血管内皮細胞の抗血栓作用を障害し、血管内皮細胞障害を引き起こす可能性についても報告している¹¹⁾。それ以外にも、JAK2V617F変異遺伝子が赤血球膜成分に変化を与え、血管内皮細胞に粘着しやすくなるという報告や¹²⁾、血球数増多が血管内皮細胞に影響を与え、血栓閉塞なしに動脈の繊維筋性の内膜増殖を引き起こす報告もあり¹³⁾、JAK2V617F変異遺伝子と血栓症、血管内皮障害との関連が注目されている。NezuらはJAK2V617F変異遺伝子陽性のPV患者において、MCA狭窄が進行し脳梗塞再発を繰り返した症例を報告している¹⁴⁾。経時

的に頭蓋内主幹動脈の狭窄部位が移動する例、再発の報告もあり、壁在血栓の移動¹⁵⁾、動脈解離¹⁶⁾の機序ではないかと考察している。しかし本症例のcrescendo TIA発症時には、頭蓋内主幹動脈狭窄の進行はみられておらず、JAK2V617F変異遺伝子の情報がなければ、更に頭蓋内動脈硬化の診断のまま治療継続される可能性があったと思われる。頭蓋内主幹動脈狭窄によるアテローム血栓性脳梗塞において、通常の治療に抵抗性の場合、通常の動脈硬化危険性因子に加え、PVの前多血期の可能性を念頭に血球数増多にも注意を払い、JAK2遺伝子解析によりPVの早期診断が可能であることを理解しておく必要がある。

おわりに

真性多血症の前多血期に主幹動脈閉塞を伴う脳梗塞を発症し、数年後にcrescendo TIAを呈した1例を経験した。真性多血症における、虚血性脳血管障害の病態は不明な点が多く、症例により様々な経過を辿る。頭蓋内主幹動脈狭窄によるアテローム血栓性脳梗塞において、通常の治療に抵抗性の場合、通常の動脈硬化性危険因子に加えて血球数増多にも注意を払い、JAK2遺伝子解析を検討する必要がある。

本報告の要旨は、第41回日本脳卒中総会で発表した(2016年4月)。

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) Passamonti F, Elena C, Schnittger S, et al: Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations. *Blood* 117: 2813–2816, 2011
- 2) Tartaglia AP, Goldberg JD, Berk PD, et al: Adverse effects of antiaggregating platelet therapy in the treatment of polycythemia vera. *Semin Hematol* 23: 172–176, 1986
- 3) Pearson TC, Wetherley-Mein G: Vascular occlusive episodes and venous haematocrit in primary proliferative polycythemia. *Lancet* 2: 1219–1222, 1978
- 4) Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, et al: Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol* 23: 2224–2232, 2005
- 5) Hua le H, Dodd RL, Schwartz NE: Concurrent stenooclusive disease of intracranial and extracranial arteries in a patient with polycythemia vera. *Case Rep Med* 151767, 2012
- 6) 小松則夫: 骨髓系腫瘍—新WHO分類(第4版)はどのように変わったか—オーバービュー. *臨血* 50: 127–133, 2009
- 7) Artoni A, Bucciarelli P, Martinelli I: Cerebral thrombosis and myeloproliferative neoplasms. *Curr Neurol Neurosci Rep* 14: 496, 2014

- 8) Polycythemia vera: the natural history of 1213 patients followed for 20 years. Gruppo Italiano Studio Policitemia. *Ann Intern Med* 123: 656–664, 1995
- 9) Medinger M, Skoda R, Gratwohl A, et al: Angiogenesis and vascular endothelial growth factor/receptor expression in myeloproliferative neoplasms: correlation with clinical parameters and JAK2-V617F mutational status. *Br J Haematol* 146: 150–157, 2009
- 10) Karakantza M, Giannakoulas NC, Zikos P, et al: Markers of endothelial and in vivo platelet activation in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Int J Hematol* 79: 253–259, 2004
- 11) Santilli F, Romano M, Recchiuti A, et al: Circulating endothelial progenitor cells and residual in vivo thromboxane biosynthesis in low-dose aspirin-treated polycythemia vera patients. *Blood* 112: 1085–1090, 2008
- 12) Wautier MP, El Nemer W, Gane P, et al: Increased adhesion to endothelial cells of erythrocytes from patients with polycythemia vera is mediated by laminin alpha5 chain and Lu/BCAM. *Blood* 110: 894–901, 2007
- 13) Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, et al: Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 350: 114–124, 2004
- 14) Nezu T, Aoki S, Ochi K, et al: A case of recurrent ischemic stroke involving subacute, progressive intracranial cerebral arterial sclerosis prior to diagnosis with JAK2-mutated polycythemia vera. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 24: e4–6, 2015
- 15) 岡田陽子, 加藤丈陽, 山下泰治ら: Crescendo TIA を呈した JAK2 変異陽性本態性血小板血症の 1 例. *脳卒中* 37: 36–40, 2015
- 16) Billakota S, El Hussein N. Pearls & Oysters: Polycythemia vera presenting with ischemic strokes in multiple arterial territories. *Neurology* 82: e168–170, 2014

Abstract

JAK2V617F-positive polycythemia vera accompanied by cerebral infarction and crescendo TIA associated with the occlusion of intracranial artery before the diagnosis of polycythemia vera

Daisuke Hara, M.D.,¹⁾ Takahiro Shimizu, M.D., Ph.D.,¹⁾ Makoto Shiraishi, M.D., Ph.D.,¹⁾
 Yu Suzuki, M.D.,²⁾ Masashi Hoshino, M.D.,¹⁾ Saki Nukui, M.D.,¹⁾
 Kenji Isahaya, M.D., Ph.D.,¹⁾ and Yasuhiro Hasegawa, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Division of Neurology, St. Marianna University School of Medicine

²⁾Department of Internal Medicine, Division of Neurology, Kawasaki Municipal Tama Hospital

A 65-year-old woman was admitted to our hospital with a diagnosis of a crescendo transient ischemic attack. She had a history of two cerebral infarctions with stenosis and occlusion of intracranial artery and was receiving treatment with clopidogrel. Before admission to our hospital, JAK2V617F mutation was detected at the time of investigating polycythemia, but did not lead to a diagnosis of polycythemia vera (PV) because the increase in blood cells was mild. After hospitalization, PV was diagnosed based on a marked increase in blood cell count, and was treated with phlebotomy and addition of cilostazol and hydroxyurea. She was discharged from the hospital on hospital day 19 without sequelae. PV is a clonal hematopoietic stem cell disorder. JAK2V617F mutation is detected in more than 95% of patients with PV, and is associated with a significantly increased risk of thrombosis. However, the exact mechanisms underlying the association between the JAK2V617F mutation and intracranial ischemic disease remain unclear. Our report suggests that the JAK2V617F mutation itself may affect endothelial cells as a pathogenic mechanism for intracranial ischemic disease in patients with PV.

Key words: JAK2 gene, polycythemia vera, cerebral infarction, crescendo TIA, antiplatelet agents

(Jpn J Stroke 40: 24–28, 2018)