潰瘍性大腸炎と抗リン脂質抗体症候群を併発し、 脳静脈洞血栓症を発症した 1 例

植木 泰仁¹⁾ 阿部 瑛二¹⁾ 工藤健太郎¹⁾
徳川 城治¹⁾ 三橋 立¹⁾ 菱井 誠人¹⁾

要旨：潰瘍性大腸炎と抗リン脂質抗体症候群を基礎疾患に有する 41 歳男性。繰り返す深部静脈血栓症の既往があり、直接経口抗凝固薬を内服中であったが、下血により中止としていた。中止直後に肺塞栓症が疑われたため、入院にてヘパリン静脈投与を開始。入院 6 日目に突然の頭痛、左片麻痺が出現。頭部 MRI で右頭頂葉脳梗塞、さらに上矢状静脈洞および横静脈洞に血栓が認められ、脳静脈洞血栓症と診断。翌日に両側大脳半球に広範な脳内出血と脳ヘルニアの所見を認め、緊急に両側開頭減圧術を施行したが奏功せず、第 9 病日に死亡退院。潰瘍性大腸炎、抗リン脂質抗体症候群はともに血栓症のリスクとなりうるが、両疾患を有した血栓症の報告は少なく、文献的考察を加えて報告する。

Key words: cerebral venous sinus thrombosis, ulcerative colitis, antiphospholipid syndrome

はじめに

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis: UC) は、主に大腸粘膜に潰瘍やびらんができる原因不明の非特異性炎症性疾患であり、10～80 歳代まで、幅広い年齢で発症するが、その病因は未解明である。大腸以外にも関節や皮膚、眼、耳、咽喉、足指、手指などに合併症が生じる。

抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid antibody syndrome: APS) は、抗リン脂質抗体 (antiphospholipid antibody: aPL) によって、動脈塞栓・静脈塞栓を繰り返す疾患である。特に習慣性流産や若年者に発症する脳梗塞の原因として重要である。動脈血栓としては、脳梗塞、心筋梗塞、副腎梗塞、胃十二指腸動脈梗塞、腸間膜動脈塞栓症などがあり、静脈血栓としては深部静脈血栓症、脳静脈洞血栓症、肺塞栓症、下大静脈血栓、バッド・キアリ症候群などがある。

両疾患を有した血栓症の報告は少なく、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：41 歳，男性

職業：会社員

主訴：頭痛，左片麻痺

既往歴：深部静脈血栓症 (deep venous thrombosis: DVT) (○-3 年)

UC, APS (○-1 年)

家族歴：特記事項なし

現病歴：○-3 年 12 月シンガポール赴任中に深部静脈血栓症 (DVT) を発症したため 3 カ月間ワーファリン投与され、超音波検査にて血栓消失を確認したのち内服中止。○-2 年 8 月に再度 DVT を発症し、ワーファリン 5 mg/日の内服が開始され、3 カ月間 INR 1.9-2.3 にてコントロールされたのち超音波検査にて血栓消失を確認し内服中止の予定であったが、航空機での帰国間近であったことから内服を継続。ワーファリン内服下で週に 1 回程度の下血が認められていたものの、精査を行わずに帰国。○-1 年 3 月に微熱、左下腿の腫脹および大腿部の疼痛出現のため当院初診。下肢静脈血栓症を超音波検査にて診断、さらに CT にて血栓性静脈炎と診断。エドキサバン 60 mg に抗菌剤の投与が開始されるが微熱の改善は得られず。その 2 週間後から水様下痢、間欠的腹痛出現するとともに、便潜血も混じるため、同月に精査目的に当院入院、エドキサバン中止となる。大腸内視鏡検査を施行し全大腸型潰瘍性大腸炎 (UC) の診断。また血栓性静脈炎に対する基礎疾患検索目的に採血検査を

¹⁾順天堂大学医学部附属練馬病院脳神経外科
(2018 年 3 月 29 日受付, 2018 年 6 月 25 日受理)
doi: 10.3995/jstroke.10639

行ったところ抗カルジオリピン抗体 IgG 陽性(32 U/ml)であった。UC の治療目的にメサラジン内服を○-1 年 4 月より開始するも内服開始 3 週間後に心膜炎を発症し、メサラジンによるアレルギー反応の可能性も否定できずメサラジン中止。また左下腿に DVT が認められたためアビキサバン 10 mg を開始。UC に対してはプレドニゾン(PSL)30 mg/日の内服を開始し退院。以後外来で約 6 カ月をかけて PSL の漸減を行いつつ、大腸内視鏡検査を行い UC による炎症所見がないことを確認した上で PSL 中止とした。また PSL 減量中の過程において、前回採血検査後 3 カ月経過したところで抗カルジオリピン抗体 IgG を再検査し、陽性(43 U/ml)であり、抗リン脂質抗体症候群の診断と合致したため、繰り返す DVT の原因として考えられた。

以後も下血が続くことから、患者の自己判断で休薬が繰り返されてきたため、アビキサバン 5 mg へ減量し内服を厳守する様に指導するが、以降も腹部痛、下血が認められ続けるため、リバーロキサバン 10 mg へ変更。○年 8 月 10 日から血便が頻回となり、8 月 18 日に外来受診し PSL30 mg/日の内服を開始、10 日後に PSL25 mg/日へ減量するも、さらなる血便をとまなう排便回数の増加が認められており、リバーロキサバン内服中止。○年 9 月 3 日には下腿部痛出現し、9 月 5 日に血便増悪したため再診。DVT 検索目的に造影 computed tomography (CT)を行い、明らかな下肢血栓は認められなかったが、肺血栓塞栓症が強く疑われる所見を得た。翌日より入院加療が開始され PSL60 mg/日に増量、大腸内視鏡検査にて UC の増悪所見が認められた。9 月 7 日からヘパリン 16000 単位/日を開始。9 月 8 日 activated partial thromboplastin time (APTT) 1.22 倍に延長するのみであり、ヘパリン投与量を 18000 単位/日に増量。PSL は 40 mg/日へ減量。9 月 9 日 APTT 1.16 倍のため、ヘパリン 20000

単位/日へ増量するも APTT 1.16 倍の延長しか得られず、9 月 11 日にはヘパリン 25000 単位/日へさらに増量したが、APTT 1.15 倍しか得られない状態であったところ、突然の頭痛、左片麻痺が出現した。

発症時現症：血圧 103/76 mmHg, 脈拍 73/分, 体温 36.9°C, 意識：JCS I-1, GCS E4V5M6, 左片麻痺(徒手筋力テスト：4/5)を認めた。

入院時検査：WBC13900($\times 10^6/L$), Hb14.4(g/dl), Plt 67000($\times 10^6/L$), D-dimer 90.1($\mu g/ml$), AT-III 81.2%, CRP25.45(mg/dl)抗カルジオリピン抗体 IgG 16 U/ml

発症時画像所見：頭部 CT では、右頭頂葉を中心とした動脈支配領域に一致しない低吸収域を認め、上矢状静脈洞に dense triangle sign が認められた(Fig. 1)。頭部 magnetic resonance imaging (MRI) では、拡散強調像(diffusion weighted image: DWI)で右頭頂葉を中心とした動脈支配領域に一致しない高信号域が認められ、T2 強調像において上矢状静脈洞の flow void 消失が認められた(Fig. 2)。頭部 magnetic resonance venography (MRV) では右横静脈洞、上矢状静脈洞が描出されなかった(Fig. 3)。

発症後経過：脳静脈洞血栓症(cerebral venous sinus thrombosis: CVST)と診断。血栓塞栓症予防目的にヘパリン静脈投与が開始されていたが、APTT の延長が十分に得られていなかったため、ヘパリン投与量を増量して継続する方針とした。しかし、CVST 発症翌日に突然の意識障害(GCS E1V1M4)および瞳孔不同(右 5.0 mm, 左 3.0 mm)、両側の対光反射消失が認められ、頭部 CT においては左右大脳半球に広がる脳内出血および急激な浮腫の増大による脳ヘルニアの所見を認め(Fig. 4)、緊急に両側開頭減圧術を施行したが奏功が得られず、第 9 病日に死亡退院された。剖検については家族からの承諾を得ることはできなかった。

Fig. 1 CVST 発症時の頭部 CT

上矢状静脈洞に一致した部位に dense triangle sign (矢頭)が認められ(A), 右頭頂葉に動脈支配領域に一致しない低吸収域(矢印)が認められた(B, C)。

Fig. 2 頭部 MRI 所見 (A : 拡散強調像, B : T2 強調像)
 拡散強調像で右頭頂葉に動脈支配領域に一致しない高信号域 (矢頭) を認め (A), T2 強調像で上矢状静脈洞の flow void の消失 (矢印) が認められた (B)。

Fig. 3 頭部 MRV 所見 (A : 正面像, B : 右側面像)
 右横静脈洞 (矢印) および上矢状静脈洞 (矢頭) の描出が認められない。

Fig. 4 頭部 CT 所見 (A : CVST 発症翌日, B : 両側開頭減圧術後)
 両側大脳半球に広範囲な脳内出血による脳ヘルニア所見を認め、緊急に両側開頭減圧術を施行した。

Fig. 5 入院治療における経過

考 察

脳静脈洞血栓症は、脳静脈洞が閉塞することにより静脈還流障害が引き起こされ、頭痛、痙攣、意識障害などの症状が急性あるいは亜急性に発症する特異な脳血管障害である。全脳卒中の0.5～1%の発症頻度であり、50歳未満の若年者に比較的多い¹⁾。背景には血液凝固亢進状態が存在し、多くの場合は血栓傾向を示す基礎疾患が原因で発症する²⁾。Ferroらの研究によると、欧米におけるCVSTの基礎疾患としては、①経口避妊薬 54.3%、②血栓性素因(AT-III欠乏症、プロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症) 34.1%、③妊娠、産褥期 21.0%、④原因不明 12.5%であり、APSの頻度は5.9%であった²⁾とされているが、本邦においては明らかでない。また、頻度は不明であるが、UCやCrohn病などの炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease: IBD)もCVSTの基礎疾患になると報告されている³⁻⁶⁾。

UCにおける血栓症の臨床的頻度は、1.2～7.5%、剖検例では6.6～39%とされている^{3,4)}。深部静脈血栓症や肺血栓塞栓症の頻度が圧倒的に高く、脳静脈洞血栓症の報告例も多い³⁻⁶⁾。これまで本邦で報告されたCVSTを合併したUCの症例の多くはUCの活動期に多く認められ、全大腸炎型での発症が多かった⁴⁾。血栓症合併の機序は不明な点が多いが、炎症性腸疾患に伴う血液凝固能亢進が有力視されており、第V・VIII因子、fibrinogenの上昇、AT-IIIの低下、血小板の質的・量的異常、protein S/Cの欠乏などが挙げられている^{5,6)}。凝固亢進の所見は一般的に炎症活動期に多いとされており、YurekliらやMaherらの炎症活動期に行った研究ではAT-IIIの

低下のみが有意であることから、それが血栓形成に寄与していると考えられた^{7,8)}。しかし、本症例ではAT-IIIの低下は認められなかったため、APSの合併やステロイド投与に伴う血栓傾向の影響などが血栓形成に至った可能性も否定できない。

APSはaPLが関与して動静脈血栓症を引き起こす。aPLは種々のリン脂質あるいはリン脂質蛋白複合体に結合する数種類の自己抗体の総称であり、APSと関連するaPLは、抗カルジオリピン抗体(anticardiolipin antibodies: aCL)、抗β2-グリコプロテインI抗体(anti-β2glycoprotein I antibodies: aβ2GPI)、ループスアンチコアグulant(lupus anticoagulant: LA)の3つである⁹⁾。特にLAが血栓症ともっとも相関が強いとされている^{9,10)}。また、triple positive(aCL, aβ2GPI, LAすべて検出)となることによって血栓症の危険性が高いとされている^{11,12)}。

APSの血栓症に特徴的な点は、静脈系のみならず動脈系にも発症することで、多種多様な反復性動静脈血栓症を合併する。

動脈血栓症では脳梗塞や一過性脳虚血発作といった脳動脈血栓症が圧倒的に多く、静脈血栓症では下肢深部静脈血栓症が最多であり、時に肺血栓塞栓症を伴う。

血栓形成機序には諸説あるが、aPLによる①血小板の活性化、②凝固抑制因子の阻害、③線溶活性の抑制、④血管内皮障害などが挙げられている¹¹⁾。具体的には、トロンビン-アンチトロンビンIII複合体(thrombin-anti-thrombin III complex: TAT)が有意に低値を示すことが明らかになっており、これはTAT形成阻害による遊離トロンビン量の増加が血栓形成に関与している¹¹⁾。本症例では、TATの評価が行われていないため、TATとの関

Table 1 UC と APS を合併した血栓症のこれまでの報告例

Author (year)	Symptoms	Age	Sex	UC activity	aPL	Treatment	Outcome
Papi et al. (1995)	CVST	33	F	Active	LA	Antiplatelet therapy	Improved
Praderio et al. (2000)	BCS	17	F	Active	aCL, aβ2GPI	Heparin	Improved
Junge et al. (2001)	BCS	32	M	Active	aCL	Anticoagulation	Improved
Lapsia et al. (2016)	CRVO	19	M	Active	aCL, aβ2GPI	Aspirin	Improved
Present case	CVST	41	M	Active	aCL	Heparin	Death

CVST: cerebral venous sinus thrombosis, BCS: Budd-Chiari syndrome, CRVO: Central retinal vein occlusion, F: female, M: male

連は不明である。

UC と APS の両疾患を併発した血栓症の報告は、渉猟し得た限りでは4例のみであった (Table 1)¹²⁻¹⁵⁾。発症年齢は17～41歳と比較的若年に多く、男女差は認められなかった。全例 UC の活動期に発症しており、そのことから APS の診断に至った契機として UC の活動性を反映しているだけである可能性も考えられるが、本症例においては UC 寛解期においても抗カルジオリピン抗体 IgG は高値であった。aPL に関しては、本症例を含め4例で aCL を認めた。治療は、本症例を含め3例はヘパリンを含む抗凝固療法であったが、2例は抗血小板療法を行っていた。本症例を除いた4症例の転帰は良好であり、UC と APS の両疾患を併発することが予後を悪化させるものとは考えにくい。

Junge らの報告では、aPL 陽性頻度は健常人の0～5.6%に対して IBD の患者では11～25%と上昇していることが示されている¹⁴⁾。また Junge らは、20人の IBD の患者を検討し、aPL 陽性であったのは7人で、血栓症を発症したのは5人であったが、その内の2人しか aPL 陽性を認めなかったとしており、IBD は健常人と比べて aPL 陽性となる頻度が高いが、それが血栓形成を促進する病因になるかは明らかにされていない¹⁵⁾。

CVST の治療は抗凝固療法が第一選択であるが、通常の抗凝固療法による治療に抵抗性の CVST や、重度の意識障害など静脈鬱滞に伴う症状を早期に改善する必要のある CVST に対しては、血管内治療が適応されることがある。CVST に対する血管内治療は、組織プラスミノゲンアクチベーター (rt-PA) やウロキナーゼの経静脈的投与による静脈洞内での血栓溶解術や、バルーン血管形成、ステント留置術、micro snare などのデバイスを用いた機械的血栓破砕術、stent retriever での機械的血栓

回収術、Penumbra aspiration system による血栓吸引術があり、さらに血栓吸引術に従来の血栓溶解術や機械的血栓破砕術、機械的血栓回収術を組み合わせた方法も報告されている¹⁶⁾。今回我々の経験した症例においては、発症当初の症状が軽微であり、APTT の延長が不十分であったことから、ヘパリン投与による抗凝固療法を継続したが、発症翌日に突然重症化したために、血管内治療を選択することが困難であった。本症例のように CVST では急激な転帰となる症例があることから、今後は発症初期において脳血管撮影による評価を速やかに行うとともに、血管内治療の導入を検討することが必要と考える。

結 語

潰瘍性大腸炎、抗リン脂質抗体症候群を併発した患者が脳静脈洞血栓症を発症した1例を経験した。潰瘍性大腸炎、抗リン脂質抗体症候群の両疾患を併発することが、有意に血栓症のリスクを増加させるかは明らかではない。脳静脈洞血栓症はときに急激な転帰となることから、本症例のように発症当初の症状が軽微であっても早期に血管内治療の導入などを検討する必要がある。

謝 辞

本論文を作成するにあたって、順天堂大学練馬病院総合診療科乾啓洋先生ならびに加野美希先生にご指導、ご助言をいただいた。ここに深謝の意を表する。

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) Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, et al: Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42: 1158-1192, 2011
- 2) Ferro JM, Canhão P, Stam J, et al: Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on

- Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* 35: 664–670, 2004
- 3) 日野秀嗣, 山本健詞, 岡山健次: 潰瘍性大腸炎の急性増悪に伴って発症した脳静脈洞血栓症の 1 例. *治療学* 42: 1174–1177, 2008
 - 4) 半井明日香, 大江啓常, 内田大輔ら: 脳静脈洞血栓症を合併した潰瘍性大腸炎の 1 例. *日消誌* 108: 451–457, 2011
 - 5) Meher LK, Dalai SP, Panda S, et al: Unusual Case of Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Patient with Ulcerative Colitis in Remission. *J Clin Diagn Res* 10: OD35–36, 2016
 - 6) 郭 樟吾, 岩本哲明, 本間秀樹ら: 潰瘍性大腸炎を合併し転帰不良であった上矢状静脈洞血栓症の 1 例. *脳卒中* 31: 117–121, 2009
 - 7) Yurekli BP, Aksoy DY, Aybar M, et al: The search for a common thrombophilic state during the active state of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 40: 809–813, 2006
 - 8) Maher MM, Soloma SH: Assessment of thrombophilic abnormalities during the active state of inflammatory bowel disease. *Saudi J Gastroenterol* 14: 192–197, 2008
 - 9) 家子正裕: 後天性血液凝固制御異常に伴う血栓症. *医のあゆみ* 242: 181–187, 2012
 - 10) Shlebak A: Antiphospholipid syndrome presenting as cerebral venous sinus thrombosis: a case series and a review. *J Clin Pathol* 69: 337–343, 2016
 - 11) 家子正裕: 抗リン脂質抗体と血栓症. *臨病理* 48: 293–300, 2000
 - 12) Papi C, Ciaco A, Acierno G, et al: Severe ulcerative colitis, dural sinus thrombosis, and the lupus anticoagulant. *Am J Gastroenterol* 90: 1514–1517, 1995
 - 13) Praderio L, Dagna L, Longhi P, et al: Budd-Chiari syndrome in a patient with ulcerative colitis: association with anticardiolipin antibodies. *J Clin Gastroenterol* 30: 203–204, 2000
 - 14) Junge U, Wience J, Schüler A: Acute Budd-Chiari syndrome, portal and splenic vein thrombosis in a patient with ulcerative colitis associated with antiphospholipid antibodies and protein C deficiency. *Z Gastroenterol* 39: 845–852, 2001
 - 15) Lapsia S, Meyer R, Abazari A, et al: Bilateral central retinal vein occlusion in a patient with ulcerative colitis and antiphospholipid antibody syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 62: 25–26, 2016
 - 16) Bando T, Kuramoto Y, Shinoda N, et al: Two cases of cerebral venous sinus thrombosis successfully recanalized by the concomitant use of an aspiration through the guiding catheter and stent thrombectomy device. *JNET* 12: 43–51, 2018

Abstract

Cerebral venous sinus thrombosis with ulcerative colitis and antiphospholipid antibody syndrome: a case report

Yasuhito Ueki, M.D.,¹⁾ Eiji Abe, M.D.,¹⁾ Kentaro Kudo, Ph.D.,¹⁾ Joji Tokugawa, Ph.D.,¹⁾ Takashi Mitsuhashi, Ph.D.,¹⁾ and Makoto Hishii, Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurosurgery, Juntendo University, Nerima hospital

A 41-year-old man with ulcerative colitis and antiphospholipid antibody syndrome as the underlying disease was taken the direct oral anticoagulant for a history of repetitive deep venous thrombosis, which was temporarily stopped because of the recent bloody stool. As the pulmonary embolism was occurred immediately after the discontinuation of the anticoagulant, the patient was hospitalized and the intravenous heparin administration was started. Headache and the left hemiparesis were suddenly appeared on the day six of the hospitalization. Magnetic resonance images revealed a cerebral infarction on the right parietal lobe and the thrombus in the sagittal sinus and the transverse sinus. The patient was diagnosed with cerebral venous sinus thrombosis. On the following day, decompressive craniectomy was performed for acute brain swelling from the expanded bilateral cerebral hemorrhagic infarction. Unfortunately, the patient was died on the day nine of the hospitalization. Eventhough either ulcerative colitis or antiphospholipid antibody syndrome can be a risk of thrombosis, report of thrombosis concurrent with the two diseases is extremely rare and only four cases have been reported in the literature. We reported another rare case with literature review.

Key words: cerebral venous sinus thrombosis, ulcerative colitis, antiphospholipid syndrome

(Jpn J Stroke 41: 287–292, 2019)