くも膜下出血にて発症し、T2*強調画像による診断で 早期に治療介入が可能であったプロテインS欠乏症による 脳皮質静脈-上矢状静脈洞血栓症の1例

鈴木 隼¹⁾ 吉野 正紀¹⁾ 原 貴行¹⁾

要旨：症例は38歳男性。右手の痺れ、立ちくらみを主訴に近医受診し、CTで左中心前溝にくも膜下出血を認めたため当院を紹介受診した。頭部MRI-T2*強調画像では、上矢状静脈洞の一部とそこに流入する皮質静脈に低信号領域を認め、静脈洞血栓症が疑われた。脳血管撮影を施行したところ、同皮質静脈は欠損しており、上矢状静脈洞も一部描出が不良であったことより、入院当日に脳静脈洞血栓症によるくも膜下出血と診断可能であった。脳血管撮影後のCTでは出血の拡大を認めたものの、早期に抗凝固療法を開始することでその後は出血の増悪なく経過した。精査の結果プロテインS活性の低下を認めたため、プロテインS欠乏症による静脈洞血栓症が疑われ、抗凝固療法を継続した。本症例のような円蓋部に限局した非典型的なくも膜下出血の原因疾患としては、静脈洞血栓症を念頭におく必要があり、その診断にはMRI-T2*強調画像が有用であると思われた。

Key words: cerebral venous sinus thrombosis, T2 star-weighted imaging, protein S deficiency

はじめに

脳静脈血栓症(cerebral venous thrombosis: CVT)は若年者に発症し、発症率は5人/1,000,000/年と推定され、全脳卒中の0.5~1.0%を占める疾患である¹⁾。CVTは脳内出血を来することが知られているものの、くも膜下出血のみに認めることは稀である²⁾。今回われわれは、くも膜下出血を契機に発見され、最終的にプロテインS欠乏症によるCVTと考えられた1例を経験したので報告する。

症 例

患者：38歳男性

主訴：右手の痺れ、立ちくらみ

既往歴：特記事項なし

家族歴：兄が深部静脈血栓症にて治療歴あり

嗜好・生活歴：機会飲酒、喫煙10本×20年

現病歴：受診日の3日前(第1病日)より頭痛を認めて

いたが様子を見ていた。第4病日に右手の痺れと立ちくらみが出現したため近医を受診し、CTを撮影したところ、くも膜下出血を認めたため当院へ転院搬送となった。

来院時現症：血圧120/90 mmHg、体温35.5℃、脈拍75/分、右利き。意識は清明で、右不全麻痺(徒手筋力テスト：MMT 上肢3-4/5、下肢2-3/5)、右上下肢に触覚の低下を認めた。

入院時検査所見：血算では、WBC10300/ μ l、RBC5.62 $\times$ 104/ μ l、Hb16.3 g/dl、Ht47.9%、Plt267 $\times$ 103/ μ lであり、軽度白血球増加を認めた。一般生化学検査では、肝機能、腎機能、電解質は正常範囲で、CRPは1.0 mg/dlと軽度上昇していた。HBs抗原、HBs抗体、HCV、HTLV-1抗体は全て陰性であった。凝固系検査ではPT109.6%、PT-INR0.95、APTT27.1秒、Dダイマー3.2 μ g/mlであり、Dダイマーの軽度上昇を認めた。入院時の採血でプロテインS活性が22.5(基準値：63.5~149)と低下を認めたが、AT-III94.0、プロテインC活性120と正常値であった。入院時の各種ウイルス抗体価の有意な上昇を認めず、抗核抗体0.16、ループスアンチコアグラント1.3、抗カルジオリピン抗体1.3、リウマチ因子0であった。また腫瘍マーカーはいずれも陰性であった。

入院時放射線学的所見：頭部単純CTで左中心前溝に

¹⁾ 虎の門病院脳神経外科
(2018年5月27日受付、2018年8月27日受理)
doi: 10.3995/jstroke.10650

Fig. 1 発症時の CT, MRI, 脳血管撮影

頭部単純 CT で左中心前溝に高吸収域を認めた(A 矢印). MRI fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) 画像でも同様に中心前溝に高信号を認めた(B 矢印). また T2*強調画像では中心溝周囲の皮質静脈が低信号を呈していた(C 矢印). 脳血管撮影では、T2*強調画像で低信号を呈していた皮質静脈は描出されず欠損していた. また上矢状静脈洞は一部で描出が不良であり、静脈洞内血栓を疑わせる所見であった(D 矢印).

高吸収域を認め、くも膜下出血と診断した(Fig. 1A). MRI fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) 画像でも同様に中心前溝に高信号を認めたが(Fig. 1B), MR angiography (MRA) では明らかな動脈瘤は指摘できなかった. また T2*強調画像では中心溝周囲の皮質静脈が低信号を呈していた(Fig. 1C). MR venography (MRV) においても左中心溝周囲の皮質静脈～上矢状静脈洞 (SSS) の一部は描出が不良であった. 以上の所見より皮質静脈血栓症によるくも膜下出血を疑い脳血管撮影を施行した. 脳血管撮影では、T2*強調画像で低信号を呈していた皮質静脈は描出されず欠損していた. また SSS は一部で描出が不良であり、静脈洞内血栓を疑わせる所見であった(Fig. 1D).

入院後経過: 脳血管撮影中、バイタルサインに変動は認めなかったが、右上下肢に間代性痙攣を認めたためジアゼパム 5 mg 投与した. 痙攣は消失し、early seizure と思われたが、予防的にレベチラセタム 1,000 mg を投与した. 以後痙攣の出現は認めなかった. 検査後の CT では中心溝に新たにくも膜下出血を認め、また感覚野に脳

内出血を認めていた(Fig. 2A, B). 右上下肢不全麻痺は MMT1/5 まで低下した. 出血を認めるものの、静脈還流障害による出血の悪化が危惧されたため、ヘパリンによる抗凝固療法を開始した. ヘパリンは 9,600 単位/日で開始し、第 2 病日には 19,200 単位/日に増量し、第 3 病日には 24,000 単位/日まで増量して APTT 値が 50~60 秒となるように調整した. その後、第 7 病日よりワーファリンを開始し、PT-INR が 2.0 以上となるように 4.5 mg/日まで調節した. 抗凝固療法開始後に出血の拡大は認めず、第 11 病日に施行した脳血管撮影では皮質静脈の一部再開通を認めた(Fig. 2C). また T2*強調画像において、皮質静脈に一致した低信号領域はほぼ消失していた(Fig. 2D). 入院時よりリハビリテーションを行い、右上下肢の不全麻痺は MMT2-3/5 程度まで改善したが、長期的なリハビリが必要であったため、第 30 病日にリハビリ目的に転院となった.

考 察

CVT の頻度は人口 100 万人に対して 5 人/年と推定さ

Fig. 2 経過中のCT, MRI, 脳血管撮影

入院時の脳血管撮影後に施行したCTでは、中心溝に新たにくも膜下出血を認め、また感覚野に脳内出血を認めていた(A, B)。第11病日に施行した脳血管撮影では皮質静脈の一部再開通を認めた(C 矢印)。T2*強調画像において、皮質静脈に一致した低信号領域はほぼ消失していた(D)。

れ、中高年に多く、女性が全体の75%を占めると報告されている¹⁾。また、CVTは発症から確定診断までは先進国で平均7日程度を要し、女性や意識障害、痙攣、静脈性梗塞の画像所見を有する場合などでは比較的早期診断に至るとされている³⁾。CVTの診断は血管造影やMRVによることが多かったが¹⁾、近年MRI-T2*強調画像にて閉塞静脈洞は様な低信号を呈することが報告されている。この所見は静脈洞内に停滞したdeoxyhemoglobinの磁化率効果により、発症早期から閉塞静脈洞が低信号を呈するためであり、急性期脳静脈血栓症の感度は90%とする報告もある⁴⁾。またCVTは脳内出血を来することが知られているものの、くも膜下出血のみを来することは稀である。報告によると、332例のCVT症例中22例でくも膜下出血のみを認めたとのことであり、頻度は6.4%であった²⁾。くも膜下出血の原因として、脳皮質静脈の血栓による静脈環流障害で静脈性出血を来したものと推測されている。CVTによるくも膜下出血の特徴としては、静脈血栓周囲の円蓋部に出血が局限していることが挙げられる。本症例においても、円蓋部に局限した非典型的なくも膜下出血の原因疾患として、静脈

洞血栓症を念頭においてMRI-T2*強調画像を撮像し、皮質静脈に一致して低信号を認めたことで早期診断に至った。

CVTの誘因として、先天性凝固異常、自己免疫疾患、感染症、血液疾患、避妊薬の使用、外傷、悪性疾患などが挙げられる⁵⁾。CVTでの脳出血は静脈うっ滞に起因するため、静脈閉塞のさらなる進展予防、閉塞静脈の再開通を目的とした抗凝固療法が勧められているが、脳出血例におけるヘパリンの用量、脳出血の再発・増悪を認めた場合のヘパリン再開のタイミングなどについては、明確な指針は示されていない。本症例では出血増大を来した直後であったが、早期の抗凝固療法により以後出血の拡大を認めず再開通が得られ、麻痺症状も改善傾向であった。一方で、尾原らの報告では、治療開始時に脳出血を認めた4例のうち3例で、経過中に脳出血の再発、増悪を認めており⁶⁾、治療方針に関しては個々の症例において慎重に検討する必要がある。

本症例のように40歳以前の若年者や稀な場所に静脈血栓症を発症する場合には、血栓性素因を疑ってループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、AT-

III, プロテイン C, プロテイン S, ホモシステインの測定をスクリーニングとして検査することが勧められている⁷⁾. 本症例では, プロテイン S 活性が低下しており, 静脈洞血栓症の原因と推測された. プロテイン S 活性低下例の約半数が遺伝子変異を示し, 中でもプロテイン S Tokushima は日本人に高頻度に見られる遺伝子変異であるといわれる⁸⁾. 先天性プロテイン S 欠乏症の患者が血栓症を発症する平均年齢は 28 歳で, 35 歳までに 68% が血栓症を発症すると報告があり, 本例も 38 歳ではほぼ一致していた.

先天性血栓性素因の患者における血栓症の急性期の内科的治療は, 抗凝固療法が基本である. 本例のようにヘパリン投与を行い, その後ワーファリンなどの経口抗凝固薬へと切り替え半永久的に内服を継続する必要がある.

結 語

くも膜下出血を契機に発見されたプロテイン S 欠乏症を伴う脳皮質静脈-上矢状静脈洞血栓症の 1 例を経験した. 本症例では, くも膜下出血が円蓋部に局限していることより CVT を疑い, MRI-T2*強調画像および脳血管撮影にて来院当日に確定診断に至ることで早期に治療介入することが可能であった. CVT はくも膜下出血の原因として稀ではあるものの, 円蓋部に局限した非典型的なくも膜下出血では, CVT を念頭に置いて検査, 治療を行う必要があると考えられた.

著者は日本脳卒中学会への COI 自己申告を完了しており, 本文の発表に関して, 開示すべき COI はない.

参考文献

- 1) 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
- 2) Boukobza M, Crassard I, Bousser MG, et al: Radiological findings in cerebral venous thrombosis presenting as subarachnoid hemorrhage: a series of 22 cases. *Neuroradiology* 58: 11–16, 2016
- 3) Ferro JM, Canhão P, Stam J, et al: Delay in the diagnosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: influence on outcome. *Stroke* 40: 3133–3138, 2009
- 4) Idbaih A, Boukobza M, Crassard I, et al: MRI of clot in cerebral venous thrombosis: high diagnostic value of susceptibility-weighted images. *Stroke* 37: 991–995, 2006
- 5) 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
- 6) 尾原知行, 山本康正, 田中瑛次郎ら: 脳静脈血栓症連続 10 症例の臨床像, 画像所見の検討. *脳卒中* 35: 167–173, 2013
- 7) 濱崎直孝: アジア人特有な血栓性素因の研究. *長崎国際大学論叢* 8: 275–281, 2008
- 8) 森下英理子: 血液凝固異常症の臨床と検査—血栓性素因の診断—. *血栓止血誌* 19: 467–470, 2008

Abstract

A case of cerebral venous thrombosis due to protein S deficiency

Shun Suzuki, M.D.,¹⁾ Masanori Yoshino, M.D., Ph.D.,¹⁾ and Takayuki Hara, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Departments of Neurosurgery, Toranomon Hospital

A 38-year-old man experienced dizziness and numbness in his right hand. Computed tomography revealed a subarachnoid hemorrhage in the precentral sulcus. T2-star-weighted MR images detected a thrombosis in the superior sagittal sinus (SSS) and in the cortical vein draining into the SSS. Based on these findings, we initiated an anticoagulant therapy at the early stage of the disease. In addition, protein S deficiency was found to be the cause of the cerebral venous thrombosis. Therefore, we continued administering the anticoagulant therapy to prevent a recurrence. In a case of an atypical subarachnoid hemorrhage, cerebral venous thrombosis as the cause of hemorrhage should be considered, which can be diagnosed using T2-star-weighted MR images.

Key words: cerebral venous sinus thrombosis, T2 star-weighted imaging, protein S deficiency

(Jpn J Stroke 41: 390–393, 2019)