◆ 症例報告 ◆

心腔内血栓と塞栓性脳梗塞を来した 先天性プロテインC欠損症と考えられた1例

赤塚 和寛¹⁾ 服部 直樹¹⁾ 伊藤 瑞規¹⁾ 富田 稔¹⁾ 森 悠¹⁾

要旨：症例は44歳男性。言葉がうまく出てこないことを主訴に救急外来を受診した。頭部MRIでは左中大脳動脈領域に塞栓性脳梗塞所見を認めた。経胸壁心臓超音波検査で左心室心尖部に血栓所見を認めた。左心室収縮能は概ね正常であった。抗凝固療法開始後、血栓は縮小を認め、最終的に消失した。血液凝固線溶系異常を精査したところ、プロテインC抗原量43%、プロテインC活性39%と低下していた。遺伝子検索はされなかったが、年齢や稀な部位に血栓形成を認めたことから、先天性プロテインC欠損症と考えられた。先天性プロテインC欠損症は非常に稀ではあるが、心腔内血栓、塞栓性脳梗塞の原因となりうることを考慮する必要がある。

Key words: congenital protein C deficiency, intracardiac thrombus, embolic stroke

はじめに

先天性プロテインC欠損症は日本人の620人に1人程度¹⁾と稀であるが、若年性の血栓症の原因となることがあるので注意が必要である。今回我々は、若年男性に先天性プロテインC欠損症に伴う過凝固状態のため左心室内に血栓が形成され、それが塞栓源となり塞栓性脳梗塞を呈した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：44歳、男性、右利き

主訴：言葉がうまく出てこない。

既往歴：なし

嗜好歴：喫煙：10～15本/日、飲酒：なし

家族歴：肉親に明らかな血栓症の既往なし、血族婚なし。

現病歴：2016年11月某日の22時頃は普段と変わらなかった。その後、約1時間仮眠をとった。起きてから、思った言葉がうまく出てこない、妻や簡単な物の名前も出てこないなどの症状があり、翌日の午前1時に

当院を受診した。

入院時現症：体温36.7℃、血圧136/89 mmHg、脈拍104/min、SpO₂：99%（室内気）だった。一般理学所見で明らかな異常は認めなかった。意識清明、指示動作可能であり、見当識障害を認めなかった。自発語は乏しかった。時計やボールペンなどの高頻度語物品呼称は不可能であった。復唱は単語レベルでは可能であったが、2～3語以上で不可能であった。左右失認、手指失認は認めなかった。脳神経麻痺、四肢運動系、感覚系に異常なく、反射の亢進や病的反射は認めなかった。来院時のNational Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) は1点であった。

検査所見：血液検査では白血球10900 μ lと白血球が微増している以外に血算に異常を認めなかった。肝機能障害、腎機能障害、電解質異常は認めなかった。糖尿病や脂質異常症は認めなかった。NT-proBNP 231 pg/mlと軽度上昇を認めた。PT% 115.7%、activated partial thromboplastin time (APTT) 29.2 sec、Fib 236 mg/dl、D-dimer 0.4 μ g/mlと凝固系に異常を認めなかった。心電図は洞調律であり、胸部単純X線では異常所見は認めなかった。頭部MRIでは、DWIで左中心前回、角回、中側頭回などの皮質・皮質下に高信号領域を認めた。陳旧性の塞栓性脳梗塞は認めなかった。T2WIやFLAIRでは同部位に信号変化を認めなかった。MRAでは主幹動脈に有意狭窄は認めなかった (Fig. 1)。

¹⁾ 豊田厚生病院脳神経内科

責任著者：〒470-0396 愛知県豊田市浄水町伊保原 500-1

豊田厚生病院脳神経内科 赤塚和寛

E-mail: kazu-dragons-12@clear.ocn.ne.jp

(2020年3月18日受付、2020年4月15日受理)

doi: 10.3995/jstroke.10809

Fig. 1 入院時頭部 MRI 検査

A, B : DWI では左中大脳動脈領域に高信号域を認める。
C, D : MRA では主幹動脈に有意狭窄なし。

入院後経過

発症時刻を考えると, recombinant tissue plasminogen activator(rt-PA) 静注療法の適応時間内であったが, NIHSS は 1 点であったため施行しなかった。症状として, 明らかな麻痺, 感覚障害は認めなかったが, 主に非流暢性失語による高次脳機能障害を認めた。頭部 MRI から, 脳梗塞の発症機序としては塞栓性が疑われたため, 第 1 病日よりヘパリン, エダラボンの投与を開始し, APTT は 1.5~2.0 倍の範囲を目安にヘパリン投与量を調整した。経胸壁心臓超音波検査を施行したところ, 左心室心尖部に長径 15 mm ほどの結節影を認めた。心筋壁運動に関しては, びまん性に軽度収縮能低下を認めた(左室駆出率(Teichholz 法)55.5%)が, 心尖部の収縮能は保たれていた。弁膜, 心筋に異常は認めず, 左房径の拡大も認めなかった。また, 冠動脈 CT では軽度動脈硬化性変化のみで冠動脈に有意な狭窄所見は認めず, さらに心臓 MRI でも特記事項はなく, 心臓に器質的な障

害は認めなかった。左心室内結節影は, 血栓または悪性腫瘍の心腔内転移が疑われた。悪性腫瘍検索として, 血液検査, 胸腹部造影 CT 検査, 上下部消化管内視鏡検査を行ったが, 明らかな悪性腫瘍は認めなかった。抗凝固療法により結節影の縮小傾向を認め, 左心室内結節影は血栓と考えられた(Fig. 2)。なお, D-dimer は入院を通して上昇を認めなかった。左心室内血栓形成の原因として, 第 2 病日にアンチトロンビン欠損症, プロテイン C 欠損症, プロテイン S 欠損症, 抗リン脂質抗体症候群等の有無を検索したところ, プロテイン C の抗原量, 活性化とも低下(プロテイン C 抗原量 43%, プロテイン C 活性 39%(ヘパリン中止 4 時間後測定, APTT 31.9 sec))していた。第 17 病日からは, 抗凝固療法はヘパリン持続静注とワルファリン内服を併用し, PT-INR 2.0~3.0 の範囲で調整を行い, 最終的に第 28 病日からはワルファリン内服単独とした。さらに, ホルター心電図, 下肢静脈超音波検査, 頸動脈超音波検査も施行したが有意な所見はなく, 検索できた範囲内では, 左心室内血栓以

Fig. 2 心腔内血栓の大きさの推移

A : 第2 病日 14.9×14.9 mm B : 第4 病日 9.7×14.9 mm
C : 第14 病日 6.9×13.8 mm D : 第28 病日 消失

A	B
C	D

外に塞栓源や他臓器に血栓塞栓所見は認めなかった。

先天性プロテインC欠損症の遺伝子検査に関しては、本人の同意が得られず施行しなかった。また、明らかな血栓症の家族歴は認めなかった。厚生労働省研究班作成の診断基準²⁾によると、診断カテゴリーはpossibleに該当した。高次脳機能障害は入院後に改善を認め、ごく軽度な喚語困難症状が残存するのみで、第31病日に自宅退院となり社会復帰することが可能となった。退院後はワルファリンの調整を継続しているが、退院後3年経過した現在も血栓症の再発は認めていない。

症例報告に関しては、本人の同意を口頭にて得た。

考 察

プロテインCは、トロンボモジュリンとトロンビンの複合体により活性化され、活性化プロテインCとなり、活性化プロテインCはプロテインSを補酵素として活性化第V因子や活性化第VIII因子を不活性化し凝固反応を抑制する³⁾。また、血小板や血管内皮細胞から分泌される線溶阻止因子であるプラスミノゲンアクチ

ベーターインヒビター1を中和することで線溶を亢進する作用を持つ⁴⁾。先天性プロテインC欠損症ではこれらの作用が減弱するため過凝固状態となる。凝固能亢進や血栓形成を反映してD-dimerの上昇は考えられるが、本症例でD-dimer上昇が認められなかった理由は不明である。プロテインC欠損症には先天性と後天性があり、後天性の原因として、肝疾患、抗菌薬使用によるビタミンK欠乏、ワルファリン内服、播種性血管内凝固症候群などでの凝固活性化による消費などがある⁵⁾。プロテインC活性値の低下を認めた場合、まずは後天性の要因について評価する必要がある。日本人における先天性プロテインC欠損症の頻度は620人に1人程度¹⁾であり、稀である。先天性プロテインC欠損症は常染色体優性遺伝の遺伝形式をとり、多くがヘテロ接合体である⁶⁾。45歳までに約50%が血栓症を発症するが、血中プロテインC活性値は30~50%程度のため、高齢になっても血栓症を生じない例もある。一方でホモ接合体は活性値が5%以下であり、新生児期に電撃性紫斑病を呈するため予後不良である⁷⁾。プロテインC活性、抗原

ともに低下する type I と、抗原量は正常で活性のみ低下する type II があり、約 75% は type I である³⁾。本症例は遺伝子検索の実施はされていないが、明らかな後天的要因は認めず、プロテイン C 活性、抗原とも低下を認めたため、先天性プロテイン C 欠損症ヘテロ type I と考えられた。

本症例は先天性プロテイン C 欠損症が直接の原因で発症した若年性脳梗塞である。若年性脳梗塞の定義は 40, 45, 50 歳と一定していないが、45 歳を超えると動脈硬化を原因とする脳梗塞が増加し、脳梗塞の臨床病型の構成が高齢発症の脳梗塞と同じパターンを呈することから、45 歳以下での脳梗塞発症を若年性脳梗塞と定義することが妥当かもしれない⁸⁾。45 歳以下で脳梗塞を発症した 329 例の検討では、脳梗塞の原因疾患として、動脈解離、もやもや病の占める割合が多い。また、血液学的異常が原因で生じた脳梗塞は全体の 5.8% を占め、抗リン脂質抗体症候群の占める割合が最も多かった(先天性プロテイン C 欠損症は 1 例)⁹⁾。日本で行われた若年性脳梗塞(50 歳以下で発症)の多施設共同研究(SASSY-JAPAN)においても、動脈解離、もやもや病、抗リン脂質抗体症候群の 3 疾患が原因の大部分を占めた¹⁰⁾。若年性脳梗塞(50 歳以下で発症)93 例の検討では、先天性血栓性素因に関して、先天性プロテイン C 欠損症と先天性プロテイン S 欠損症を 4 例ずつ認めたが、単独で脳梗塞の原因だと思われた症例は先天性プロテイン S 欠損症の 1 例のみであった¹¹⁾。脳梗塞の原因として、血液学的異常が直接の原因として発症するものは抗リン脂質抗体症候群が最も多く、一方で先天性血栓性素因が直接の原因となる頻度は非常に稀である。

先天性プロテイン C 欠損症は、主に深部静脈血栓症や肺塞栓症などの静脈血栓症との関連は高いが、動脈血栓症との関連は低いとする報告がある¹²⁾。一方で、心筋梗塞やアテローム血栓性脳梗塞などの動脈血栓症の発症年齢は、プロテイン C 値が正常のものと比較して、それぞれ平均して 11 歳、7 歳若年であることから、動脈血栓症の発症に寄与しているという報告もある¹³⁾。

心腔内血栓形成の原因には、心疾患に関連する原因としてカテーテル関連、心房細動、心筋症、心不全、心筋梗塞、心内膜心筋線維症、弁膜異常などがあり¹⁴⁾、心疾患と関連しない原因としてはベーチェット病、悪性腫瘍、ヘパリン起因性血小板減少症、血栓性素因、全身性エリテマトーデス、アミロイドーシスなどがある¹⁵⁾。本症例は、先天性プロテイン C 欠損症による血栓性素因以外に心腔内血栓形成の原因は認めなかった。Girolami ら¹⁶⁾が先天性血栓性素因に心腔内血栓を合併した既報告

例 25 症例をまとめた結果、先天性プロテイン C 欠損症は 11 例と最も多く、血栓形成部位に関しては、心房内、心室内、弁膜などさまざまな部位で形成され、複数部位に血栓が形成された症例も認めており、治療は外科的血栓除去術や抗凝固療法が選択され、予後良好な症例が多かったと報告している。

先天性プロテイン C 欠損症に心腔内血栓と虚血性脳血管障害を来した報告例は、心腔内血栓、下肢深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症、奇異性脳塞栓症を合併した報告¹⁷⁾や、心腔内血栓、一過性脳虚血発作、上腸間膜静脈血栓症を合併した報告¹⁸⁾はあるが、既報告例は非常に少なく、本症例は大変貴重な症例だと思われる。

結 語

先天性プロテイン C 欠損症と考えられた若年男性が、心腔内血栓、塞栓性脳梗塞を併発した症例を経験した。心腔内血栓や若年性脳梗塞の原因として、稀ではあるが先天性プロテイン C 欠損症を考慮する必要がある。

本論文の要旨は第 36 回日本神経治療学会学術集会にて発表した。

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

参考文献

- 1) Sakata T, Kario K, Katayama Y, et al: Studies on congenital protein C deficiency in Japanese: prevalence, genetic analysis, and relevance to the onset of arterial occlusive disease. *Semin Thromb Hemost* 26: 11–16, 2000
- 2) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業(平成 26–28 年度)血液凝固異常症等に関する研究班: 特発性血栓症(遺伝性血栓性素因によるものに限る。)(指定難病 327). 難病医学研究財団/難病情報センター. <https://www.nanbyou.or.jp/entry/5420>(2020 年 3 月 17 日アクセス)
- 3) Wypasek E, Undas A: Protein C and protein S deficiency - practical diagnostic issues. *Adv Clin Exp Med* 22: 459–467, 2013
- 4) van Hinsbergh VW, Bertina RM, van Wijngaarden A, et al: Activated protein C decreases plasminogen activator-inhibitor activity in endothelial cell-conditioned medium. *Blood* 65: 444–451, 1985
- 5) 小林 勲, 浜岡里美: 後天性プロテイン C, プロテイン S 欠乏症. *臨血* 33: 756–762, 1992
- 6) Kearon C, Crowther M, Hirsh J: Management of patients with hereditary hypercoagulable disorders. *Annu Rev Med* 51: 169–185, 2000
- 7) Lockwood CJ: Inherited thrombophilias in pregnant patients: detection and treatment paradigm. *Obstet Gynecol* 99: 333–341, 2002
- 8) 米村公伸, 木村和美, 長谷川泰弘ら: 50 歳以下発症の脳梗塞の検討. *臨神経* 40: 881–886, 2000

- 9) Adams HP, Kappelle LJ, Biller J, et al: Ischemic stroke in young adults. Experience in 329 patients enrolled in the Iowa Registry of stroke in young adults. *Arch Neurol* 52: 491–495, 1995
- 10) 峰松一夫, 矢坂正弘, 米原敏郎ら: 若年者脳卒中診療の現状に関する共同調査研究, 若年者脳卒中共同調査グループ(SASSY-JAPAN). *脳卒中* 26: 331–339, 2004
- 11) 藤岡祐介, 真野智生, 荒木 周ら: 若年発症脳梗塞の臨床特徴—当院における検討—. *脳卒中* 31: 15–22, 2009
- 12) Linnemann B, Schindewolf M, Zgouras D, et al: Are patients with thrombophilia and previous venous thromboembolism at higher risk to arterial thrombosis? *Thromb Res* 121: 743–750, 2008
- 13) Sakata T, Kario K, Katayama Y, et al: Analysis of 45 episodes of arterial occlusive disease in Japanese patients with congenital protein C deficiency. *Thromb Res* 94: 69–78, 1999
- 14) Waller BF, Grider L, Rohr TM, et al: Intracardiac thrombi: frequency, location, etiology, and complications: a morphologic review--Part I. *Clin Cardiol* 18: 477–479, 1995
- 15) Vaideeswar P, Divate S, Harke M: Intracardiac thrombi in extracardiac disorders: an autopsy study. *Cardiovasc Pathol* 21: e1–9, 2012
- 16) Girolami A, de Marinis GB, Treleani M, et al: Congenital thrombophilia and intracardiac thrombosis: probably an underdiagnosed event. *Cardiol Res* 4: 109–115, 2013
- 17) Kumar S, Khan I, Milton R, et al: Pulmonary and paradoxical embolism in protein C and S deficient patient. *Ann Thorac Surg* 80: 324–326, 2005
- 18) 榎 佑介, 石東光司, 上床武史ら: 一過性脳虚血発作を契機に診断し得た先天性プロテイン C 欠損症の 1 例. *脳卒中* 40: 377–381, 2018

Abstract

A case of intracardiac thrombus and embolic stroke due to suspected congenital protein C deficiency

Kazuhiro Akatsuka, M.D.,¹⁾ Naoki Hattori, M.D., Ph.D.,¹⁾
Mizuki Ito, M.D., Ph.D.,¹⁾ Minoru Tomita, M.D., Ph.D.,¹⁾ and Yu Mori, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Toyota Kosei Hospital

A 44-year-old man with no past medical history was admitted to our hospital because of non-fluent aphasia. Magnetic resonance imaging of the brain showed embolic stroke in the region of left middle cerebral artery. Transthoracic echocardiography demonstrated intracardiac thrombus at the apex. Left ventricular systolic function was almost normal. After treatment with anticoagulant therapy, the thrombus was finally resolved. Protein C antigen and activity were 43% (normal, 70–150%) and 39% (normal, 64–146%), respectively. Genetic analysis was not performed, but congenital protein C deficiency was strongly suggested considering the patient's age, rare thrombus and protein C activity. This case indicates that congenital protein C deficiency can cause intracardiac thrombus and embolic stroke, although it is so rare.

Key words: congenital protein C deficiency, intracardiac thrombus, embolic stroke

(Jpn J Stroke 43: 221–225, 2021)