◆ 症例報告 ◆

特発性好酸球増多症により脳静脈血栓症を来した 1 例

金井 雅裕¹⁾ 長谷川義仁²⁾ 岡野 篤志¹⁾ 水井 大介¹⁾ 中井 良幸¹⁾
丸賀 庸平²⁾ 伊藤 圭佑²⁾ 安田 宗義²⁾ 山口 啓二¹⁾

要旨：症例は 23 歳女性。呼吸困難で受診し好酸球性肺炎と診断され入院し、ステロイド治療を開始されていた。入院 3 日目に左上下肢麻痺を認め、頭部 magnetic resonance venography (MRV) で上矢状静脈洞の描出不良を認め、脳静脈血栓症と診断した。ヘパリンナトリウムによる抗凝固療法を開始し、ステロイド治療も継続した。入院 10 日目に急性硬膜下血腫を発症し、緊急開頭手術を行った。その後、後遺症なく状態は改善した。ステロイドを漸減していく中で好酸球数の再上昇を認めたことから、好酸球増多症による脳静脈血栓症と最終診断した。重度の好酸球増多症では血栓症を引き起こすリスクがあり、脳静脈血栓症の原因として認識する必要がある。

Key words: eosinophilia, cerebral venous thrombosis, subdural hematoma

緒 言

好酸球は、通常末梢血において 500/ μ l 以下が正常範囲内であるが、さまざまな要因によって 1500/ μ l 程度まで上昇すると好酸球増多症と定義され、全身の臓器に直接浸潤し障害を来す場合がある¹⁾。さらに血管内皮を障害し、血栓症を引き起こすことも報告されている²⁾。今回我々は、脳静脈血栓症を合併した好酸球増多症の 1 例を経験したので報告する。

症例提示

患者：23 歳、女性
主訴：左上下肢麻痺
既往歴：特記事項なし
内服薬：経口避妊薬含めなし
妊娠歴：なし
生活歴：飲酒/喫煙歴なし

現病歴：呼吸困難で当院受診。胸部 CT でスリガラス様陰影を認め、好酸球数の上昇 (WBC 20900/ μ l, Eosino-

phils 11202/ μ l) を認めたため、好酸球性肺炎と診断され入院し、プレドニゾロン 25 mg/日が開始された。入院 3 日目から左上下肢の動きが悪くなり、徐々に悪化するため脳神経内科診察となった。頭痛は認めなかった。

診察時現症：身長 160 cm, 体重 42.8 kg, 体温 36.9°C, 血圧 136/93 mmHg, 脈拍 98 回/分, SpO₂ 97% (室内気), 意識清明, 脳神経系の異常なく、左上下肢麻痺を認めた。感覚鈍麻や異常感覚を認めなかった。NIHSS 4 点 (上肢の運動 2 点, 下肢の運動 2 点)。

診察時検査所見：WBC 14600/ μ l, Eosinophils 1153/ μ l, Hb 13.3 g/dl, Plt 3.9 万/ μ l, CRP 14.9 mg/dl, その他生化学検査は正常。PT 13.1 秒, PT 活性値 79.9%, PT-INR 1.08, APTT 31.9 秒。フィブリノーゲン 240 mg/dl, アンチトロンビン III 88%, D-dimer 165.4 μ g/ml と著明に上昇。葉酸, ホモシスチンは正常。Protein S, C 活性, 抗原量は共に正常。抗リン脂質抗体陰性, ループスアンチコアグラント正常。糞便検査で原虫虫卵認めず。

診察時画像所見：頭部 MRI 検査で右前頭葉と頭頂葉に拡散強調画像, fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) で高信号域を認めた (Fig. 1A, B)。T2*強調画像において、右前頭葉から頭頂葉皮質における静脈と思われる部位に低信号領域を認めた (Fig. 1C)。MRA は正常。頭部 magnetic resonance venography (MRV) では上矢状静脈洞に描出不良領域を認めた (Fig. 1D)。胸部 CT では両側肺野のスリガラス陰影を認めたが、入院時よりは改善を認めていた。

¹⁾一宮西病院脳神経内科

²⁾一宮西病院脳神経外科

責任著者：〒494-0001 愛知県一宮市開明字平 1 番地

一宮西病院脳神経内科 金井雅裕

E-mail: makanai-neuro@umin.org

(2021 年 1 月 26 日受付, 2021 年 3 月 7 日受理)

doi: 10.3995/jstroke.10897

Fig. 1 発症時頭部画像所見

右前頭葉，頭頂葉に拡散強調画像，FLAIRで高信号を認めた(A, B)。T2*WIでは右皮質静脈において低信号を認めた(C)。頭部MRVで上矢状静脈洞の一部描出不良を認めた(D)。

入院後経過(Fig. 2)：頭部画像所見から，上矢状静脈洞，右皮質静脈血栓症と診断し，ヘパリンナトリウムによる抗凝固療法を開始した。投与量を調整し，最終的に2万単位/日を投与し，APTTは45～50秒の間を推移した。肺炎に関しては，気管支鏡などの病理学的検索は行っていないが，スリガラス影と好酸球増多，ステロイドに対する良好な反応から，好酸球性肺炎と診断した。脳静脈血栓症との関連は不明であったが，プレドニゾロン25 mg/日を継続とした。診断後，頭痛や吐き気の訴えが出現した。強直間代発作が一度あったが，脳静脈血栓症に伴うてんかんとして，レベチラセタム1000 mg/日を投与し，その後発作はなかった。入院5日目(ヘパリンナトリウム投与3日目)に頭部MRIを再検すると，上矢状静脈洞の描出は改善していた。左上下肢麻痺はほぼ正常なレベルにまで改善し，頭痛と吐き気の軽減を認めた。好酸球数やD-dimerは著明に低下したが，Pltは4.7万/ μ lと微増する程度であった。心エコー，尿検査(尿潜血，尿蛋白)，神経伝導検査において異常所見を認めず，肺と脳静脈以外に障害を認めなかった。入院10日目に頭痛増強と嘔吐を繰り返し，その後，急激な意識レベルの低下と右瞳孔散大(8 mm/4 mm)を認めた。頭部CTで右急性硬膜下血腫を認めたため(Fig. 3)，致命的な頭蓋内出血と判断した。緊急開頭血腫除去術を施行し，血腫除去と洗浄を行い外減圧の状態とした。術後病態の再評価のための脳血管造影検査では，上矢状静脈洞での

Fig. 2 入院後経過

好酸球数はステロイド治療で減少したが，漸減する中で再上昇した。再びステロイドを増量すると好酸球数は減少した。PSL: prednisolone

一部造影欠損所見と血流のうっ滞所見を認めた(Fig. 4A)。また，全身状態把握のために実施した胸腹部造影CTでは，スリガラス陰影の改善と肺炎周囲の肺動脈の造影不良所見を認め(Fig. 4B)，肺塞栓の合併と診断した。下肢静脈血栓などのその他の血栓症は認めなかった。術後，状態は安定し，翌日には人工呼吸器を離脱。神経学的な後遺症はほぼ残らなかった。低下していた血小板は術中に20単位を輸血し，10万/ μ lまで増加した。その後，ほぼ低下することなく徐々に増加し正常化した。硬膜下血腫は安定したため，入院16日目(術後6日目)にはダビガトランを開始した(脳静脈血栓症に対する使用が保険適応外になることを本人および家族に十分に説明した上で使用した)。入院28日目(術後18日目)に頭蓋形成術を施行した。原因検索として各種自己抗体検査を行ったが，抗好中球細胞質抗体(PR3-ANCA)が弱陽性1.5 IU/mlである以外は異常を認めず，自己免疫疾患や血管炎を示唆する所見は認めなかった。骨髓生検，末梢血リンパ球解析，fip 1-like 1/ platelet-derived growth factor receptor α (FIP1L1/PDGFR α)融合遺伝子，breakpoint cluster region-Abelson(bcr-abl)遺伝子を検索したが異常は認めず，血液疾患は否定的と考えた。入院中プレドニゾロンは漸減し，入院43日でプレドニゾロン15 mg/日の状態で退院した。術後以降100～200/ μ lで推移していた好酸球数が，外来でプレドニゾロンを10 mgから7.5 mgに減量した段階で，好酸球数が2050/ μ lまで上昇し，3週間以上遷延した。そのため，再度プレドニゾロンを15 mg/日に増量すると，好酸球数は100～200/ μ lまで減少した。その後，ダビガトランを中止するも，D-dimerの上昇は認めなかった。これらの経過から，最終的に特発性好酸球増多症による脳静脈血栓症，間質性肺炎，肺動脈塞栓症と診断した。

Fig. 3 入院 5 日目の頭部 CT
右前頭葉および側頭葉に急性硬膜下血腫を認める。

Fig. 4 入院 5 日目の脳血管撮影と胸部造影 CT
上矢状静脈洞に造影欠損所見と血流のうっ滞所見を認める (A)。胸部造影 CT では肺動脈に造影欠損所見を認めた (B)。

本論文の発表に関しては、患者本人から同意を得た。

考 察

本症例は、好酸球増多症により、間質性肺炎、肺塞栓、脳静脈血栓症、さらに脳静脈血栓症に伴う急性硬膜下血腫を来した症例である。好酸球増多症は、末梢血好酸球数 $1500/\mu\text{l}$ が 1 カ月以上持続的に高値を示すことと定義される³⁾。また、(1)好酸球増多症であること、(2) Hematoxylin Eosin (HE) 染色で組織に好酸球浸潤を伴い、それによる組織障害を来していること、(3)多疾患が除外できることを満たすと好酸球増多症候群と診断できる³⁾。本症例は、入院中の経過では早期からステロイドの治療を行ったため好酸球はすぐに低下したが、退院後外来でステロイドを減量していく過程で好酸球数が増加し $1500/\mu\text{l}$ 以上が持続したことから、好酸球増多症の診断は下すことができる。しかし、組織学的所見がないため、好酸球増多症候群の診断基準は満たさない。好酸球数が $11202/\mu\text{l}$ と非常に高値を示したこと、好酸球浸潤によると考えられる間質性肺炎付近に肺塞栓が合併したこと、ステロイドによって好酸球が減少してからは血栓症に関しては悪化していないこと、外来で好酸球数が安定した状態で抗凝固薬を中止しても再発なく D-dimer は正常値のままであったことから、好酸球増多症が脳静脈血栓症の原因と考えた。

好酸球増多症の原因はさまざまであり、特発性、腫瘍性/原発性、二次性に大別される。腫瘍性/原発性疾患は受容体型チロシンキナーゼ遺伝子の異常に伴う疾患、好酸球性白血病などの骨髄増殖性疾患、リンパ腫などの疾患が含まれる³⁾。二次性疾患としては、アレルギー疾患

(薬剤性、アトピー関連疾患)、寄生虫感染、移植片宿主病などの免疫疾患、その他(サルコイドーシス、アテローム性脳梗塞)などが挙げられる⁴⁾。本症例では、*FIP111/PDGFRA* 融合遺伝子異常を認めず、骨髄内での好酸球増殖やリンパ球の増殖所見を認めなかった。さらには、各種自己抗体や寄生虫感染は否定的であったことから、特発性好酸球増多症と診断した。

好酸球増多症に伴う臓器障害では、皮膚、心臓、神経、肺などの全身臓器に障害を来す⁵⁾。多くは好酸球の直接浸潤に伴う障害であるが、血栓症を引き起こす場合もある。その頻度は不明ではあるが、血栓症を起こした好酸球増多症候群をまとめた報告では、1966～2011 年の 45 年間で 124 例報告されており、その内、動脈性血栓が 59 例 (48%)、静脈性血栓が 36 例 (29%)、混合性血栓が 29 例 (23%) とされている⁶⁾。静脈系血栓の障害を部位別に見ると、心臓(右心室)9 例、下肢静脈血栓 7 例、肝静脈/下大静脈 7 例、肺静脈 6 例であった。脳静脈血栓症は、この review で報告されている 3 例に加えて、その後 1 例の症例報告があり、今までで 4 例しか報告されていない⁷⁻¹⁰⁾ (Table 1)。本症例とこの 4 例に共通する点は好酸球数にある。好酸球増多症は $500\sim1500/\mu\text{l}$ が軽症、 $1500\sim5000/\mu\text{l}$ が中等症、 $5000/\mu\text{l}$ 以上が重症とされている¹¹⁾。5 例ともに好酸球数が $5000/\mu\text{l}$ 以上を示しており、重症であった。静脈血栓症を来した好酸球増多症候群の好酸球数の中央値は $7385/\mu\text{l}$ と高値であった¹²⁾。これらの結果から、重症の好酸球増多症は静脈血栓のリスクが高い可能性が考えられた。血栓のできた脳静脈の部位としては上矢状静脈洞が最も多く、本症例でも上矢状静脈に血栓を認めたが、右皮質静脈にも血栓を認め、必ずしも静脈洞だけに塞栓を起こすわけではないことを示唆した。

Table 1 好酸球増多を伴う脳静脈血栓症の報告例

引用文献	年齢	性別	症状	好酸球 (μl)	好酸球の割合 (%)	血小板 (万/μl)	閉塞血管	治療	再発予防	転帰
6	67	男	頭痛, 左麻痺 意識障害	5130	28.0	18	SSS, TS	Heparin	Warfarin	改善, 軽度 左麻痺残存
7	76	女	右麻痺, 失語	6000	40	NR	TS sigmoid sinus	mPSL	—	死亡
8	7	男	頭痛 意識障害	15200	56.5	5	SSS	Heparin	なし	改善 後遺症なし
9	11	男	頭痛 意識障害	8600	21	NR	SSS straight sinus	Heparin PSL	—	死亡
本例	23	女	左麻痺, 頭痛 意識障害	11202	53.5	3.9	SSS cortical vein	PSL Heparin	PSL Dabigatran	改善 後遺症なし

NR: not reported, SSS: superior sagittal sinus, TS: transverse sinus, PSL: prednisolone, mPSL: methyl prednisolone

本症例のもう一つの特徴としては、血小板減少症を合併している点がある。好酸球増多症によって血栓症が引き起こされた症例で血小板減少症を合併している症例の報告はあるが、明確な機序はわかっていない^{9, 13)}。急激な血栓化で消耗性に血小板が低下する播種性血管内血液凝固症(DIC)様の病態が起こり、頭蓋内出血の合併にも影響を与えた可能性がある。

好酸球増多症候群の治療は原因によって異なる。腫瘍性/原発性では、チロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブが有効であることが報告されているが、特発性においてはステロイド治療が有効とされており、ステロイドに無反応な特発性好酸球増多症候群は7%と報告されている¹⁴⁾。本症例では、ステロイドの反応性は良好であり、プレドニゾロン 10 mg/日でも好酸球の増加を抑制することができた。しかし、7.5 mg/日に減量した段階で好酸球数は 1500/μl 以上となり、持続的なステロイド投与が必要と考えられた。喘息や好酸球性多発血管炎肉芽腫症に適応のある抗 IL-5 抗体であるメボリズマブが注目を集めており、好酸球数を 1000/μl に以下にするためにプレドニゾロンが 20 mg/日以上必要である患者に対してメボリズマブを投与すると、77%はプレドニゾロンを 10 mg/日以下に減量できたと報告されている¹⁵⁾。今後、プレドニゾロンのみでの治療が難航した場合に有力な選択肢になり得ると考えられる。

脳静脈血栓症自体の治療としては、治療前の頭蓋内出血の有無にかかわらず抗凝固療法が推奨されている¹⁶⁾。診断当初からヘパリンナトリウムを使用し、MRV での上矢状静脈洞の開存を認め、麻痺症状も改善していたが、入院 10 日目に急激な意識の低下を認め、頭蓋内出血を併発した。重篤な脳静脈血栓症に対して開頭減圧術

を行った場合の予後は、93.2%の症例で mRS 2 以下と良好であったと報告されている¹⁷⁾。本例においても、急性硬膜下血腫による脳の圧迫が明らかであったため、血腫除去術を行い、ほぼ後遺症のない状態で救命することができた。術後の状態が安定してから抗凝固薬の内服が検討された。脳静脈血栓症の経口抗凝固療法に関しては、ダビガトランとワルファリンの無作為化試験において、血栓の再発や出血には有意差はないとされているが、ダビガトラン群では頭蓋内出血は 1 例もなかった一方で、ワルファリン群では 2 例の頭蓋内出血を認めた¹⁸⁾点や、ダビガトランには特異的な中和剤であるイダルズマブがあることから、すでに頭蓋内出血をした本症例にはダビガトランが最適であると考えた。

結 語

好酸球増多症によって脳静脈血栓症を来したと考えられる 1 例を経験した。好酸球増多症はさまざまな原因で引き起こされ、各種臓器に好酸球の直接浸潤や血栓病変を来し障害し得る複雑な病態である。好酸球が高値を呈している場合は、臓器障害を引き起こしていないか早期に検索し、必要があればステロイド治療などを直ちに開始する必要がある。

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) Gotlib J: World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 86: 677–688, 2011
- 2) Lee D, Ahn TB: Central nervous system involvement of hypere-

- osinophilic syndrome: a report of 10 cases and a literature review. *J Neurol Sci* 347: 281–287, 2014
- 3) Valent P, Klion AD, Horny HP, et al: Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 130: 607–612.e9, 2012
 - 4) Mejia R, Nutman TB: Evaluation and differential diagnosis of marked, persistent eosinophilia. *Semin Hematol* 49: 149–159, 2012
 - 5) Curtis C, Ogbogu P: Hypereosinophilic syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 50: 240–251, 2016
 - 6) Maino A, Rossio R, Cugno M, et al: Hypereosinophilic syndrome, Churg-Strauss syndrome and parasitic diseases: possible links between eosinophilia and thrombosis. *Curr Vasc Pharmacol* 10: 670–675, 2012
 - 7) Sano H, Fukuoka T, Maruyama H, et al: Cerebral sinovenous thrombosis in a patient with transient eosinophilia. *Intern Med* 53: 2139–2142, 2014
 - 8) Numagami Y, Tomita T, Murakami K, et al: Sinus thrombosis in idiopathic hypereosinophilic syndrome causing fatal cerebral haemorrhage. *J Clin Neurosci* 15: 585–587, 2008
 - 9) Sakuta R, Tomita Y, Ohashi M, et al: Idiopathic hypereosinophilic syndrome complicated by central sinovenous thrombosis. *Brain Dev* 29: 182–184, 2007
 - 10) Schulman H, Hertzog L, Zirkkin H, et al: Cerebral sinovenous thrombosis in the idiopathic hypereosinophilic syndrome in childhood. *Pediatr Radiol* 29: 595–597, 1999
 - 11) Rothenberg ME: Eosinophilia. *N Engl J Med* 338: 1592–1600, 1998
 - 12) Law AD, Varma S, Varma N, et al: Eosinophilic vasculitis: time for recognition of a new entity? *Indian J Hematol Blood Transfus* 30: 325–330, 2014
 - 13) Sherer Y, Salomon O, Livneh A, et al: Thromboembolism in a patient with transient eosinophilia and thrombocytopenia. *Clin Lab Haematol* 22: 247–249, 2000
 - 14) Khoury P, Abiodun AO, Holland-Thomas N, et al: Hypereosinophilic syndrome subtype predicts responsiveness to glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol Pract* 6: 190–195, 2018
 - 15) Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, et al: Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med* 358: 1215–1228, 2008
 - 16) Coutinho J, de Bruijn SF, Devereber G, et al: Anticoagulation for cerebral venous sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: CD002005, 2011
 - 17) Ferro JM, Crassard I, Coutinho JM, et al: Decompressive surgery in cerebrovenous thrombosis: a multicenter registry and a systematic review of individual patient data. *Stroke* 42: 2825–2831, 2011
 - 18) Ferro JM, Coutinho JM, Dentali F, et al: Safety and efficacy of dabigatran etexilate vs dose-adjusted warfarin in patients with cerebral venous thrombosis: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 76: 1457–1465, 2019

Abstract

A case of cerebral venous thrombosis caused by idiopathic eosinophilia

Masahiro Kanai, M.D.,¹⁾ Yoshihito Hasegawa, M.D.,²⁾ Atsushi Okano, M.D.,¹⁾
 Daisuke Mizui, M.D.,¹⁾ Yoshiyuki Nakai, M.D.,¹⁾ Yohei Maruga, M.D.,²⁾ Keisuke Ito, M.D.,²⁾
 Muneyoshi Yasuda, M.D., Ph.D.,²⁾ and Keiji Yamaguchi, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Ichinomiya Nishi Hospital

²⁾Department of Neurosurgery, Ichinomiya Nishi Hospital

A 23-year-old woman was admitted to our hospital with eosinophilic pneumonia. She developed left hemiparesis on the 3rd day of hospitalization, and magnetic resonance venography revealed superior sagittal sinus occlusion. She was diagnosed with cerebral venous thrombosis and treated with anticoagulant and steroid therapy. She developed acute subdural hematoma 7 days later and underwent emergency craniotomy and recovered without sequelae. Laboratory investigations revealed elevated eosinophils while the steroid was tapered; therefore, we diagnosed the patient with eosinophilia-induced cerebral venous thrombosis. Severe eosinophilia should be considered a risk factor for thrombosis.

Key words: eosinophilia, cerebral venous thrombosis, subdural hematoma