◆ 症例報告 ◆

産婦人科疾患の出血に伴う貧血を契機に脳梗塞を発症した
無症候性もやもや病の 2 例森山久瑠美^{1,2} 八ツ繁 寛² 成相 直¹ 原 祥子¹
稲次 基希¹ 田中 洋次¹ 前原 健寿¹

要旨：無症候性もやもや病経過観察中に、貧血を契機に脳梗塞を発症した女性 2 例を報告する。1 例目は 31 歳女性。頭痛で施行した MRI でもやもや病と診断。脳循環不全は軽度で、保存治療とした。4 年後、流産の子宮内容物除去術で約 1600 ml の出血があった。術 2 日目に左不全片麻痺を呈し、当院に搬送。Hb 7.9 g/dl, MRI で右前頭葉脳梗塞を認めた。2 例目は 37 歳女性。めまい精査の MRI でもやもや病と診断。脳循環不全は軽度で、保存治療とした。7 カ月後、一過性の発語困難を呈し、当院に搬送。過多月経あり、Hb は 5.8 g/dl で、MRI で両側前頭葉脳梗塞を認めた。2 例とも血管病変、循環不全の進行はなく、輸血を含む治療後は脳梗塞の再発はない。無症候性もやもや病は潜在的な血行力学的負荷のため、貧血が脳梗塞の契機になる可能性があり、閉経前女性の産婦人科疾患による出血に関しては、産婦人科医と連携して管理すべきと考えた。

Key words: moyamoya disease, anemia, brain ischemia, cerebral infarction, vaginal bleeding

緒 言

無症候性のもやもや病の頻度は、以前にはきわめて低いと考えられていた^{1,2)}が、近年 MRI の普及や脳ドックなどにより増加している。もやもや病全体に占める無症候性もやもや病の頻度は、1994 年の全国調査では 1.5% 程度であったが²⁾、2008 年の北海道における疫学調査では 17.8% であり³⁾、もやもや病診療において無症候性患者の適切な管理は重要な課題となっている。しかし、無症候性もやもや病の病態、予後についての知見は限定的で、現在も、「無症候性もやもや病の予後と治療法の確立をめざした多施設共同研究 (Asymptomatic Moyamoya Registry: AMORE)」と題する多施設共同前向きコホート研究が継続されているが⁴⁾、管理方法についての定まった見解はなく、施設ごとに異なるのが現状である。

当施設では、無症候性もやもや病患者には脳灌流検査を行い、脳灌流低下域を認めなければ原則として抗血小板薬は処方せず、画像経過観察と動脈硬化危険因子の管理を行っている。脳灌流 MRI で酸素摂取率上昇を示唆する脳灌流低下域を認めた場合⁵⁻⁷⁾、¹⁵O-positron emission tomography を撮影し、酸素摂取率の上昇を認めれば手術治療を検討している。Arterial spin labeling MRI (ASL-MRI) の視覚評価が酸素摂取率上昇の検出に高い特異度を有することを確認してからは⁷⁾、初診時および画像経過観察時の脳灌流検査には ASL-MRI を第一選択としている。

このような状況のもと、貧血を契機に脳梗塞を発症した無症候性もやもや病女性 2 例を経験したので報告する。

症 例 1

患者：31 歳、女性

既往歴：特記すべき事項なし

家族歴：妹がもやもや病で当院通院中

現病歴：頭痛精査で施行した MRI を契機にもやもや病と診断された。無症候性であり、ASL-MRI では明らかな脳灌流低下域を認めなかったため、画像経過観察の方針とした。初診時採血では、赤血球 446×

¹ 東京医科歯科大学脳神経外科

² 国立病院機構災害医療センター脳神経外科

責任著者：〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45

東京医科歯科大学脳神経外科 原 祥子

E-mail: shara.nsr@tmd.ac.jp

(2021 年 9 月 21 日受付, 2021 年 11 月 1 日受理)

doi: 10.3995/jstroke.10970

Fig. 1 症例 1 の発症前と発症後の頭部 MRI

A：発症 1 カ月前の MRA. 右内頸動脈狭窄・右中大脳動脈・右前大脳動脈 A1 の閉塞を認めた。

B：発症 1 カ月前の ASL-MRI.

右中大脳動脈領域に血管内高信号は認めたが、明らかな脳灌流低下域は認めなかった。

C：入院時の DWI. 右前頭葉深部白質・分水嶺領域に高信号を認めた。

D：入院時の MRA. 発症 1 カ月前と比較して血管病変の進行は認めなかった。

E：入院時の ASL-MRI. 発症 1 カ月前と比較して循環不全の進行、脳灌流低下域の出現は認めなかった。

$10^4/\mu\text{l}$ (正常 435–555), ヘモグロビン (Hb) 13.5 g/dl (正常 13.7–16.8) と貧血は認めず、血小板数 $22.9 \times 10^4/\mu\text{l}$ (正常 15.8–34.8) と正常であった。甲状腺機能異常を認めず、抗核抗体、抗 DNA 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗カルジオリピン $\beta 2$ -GPI 複合体抗体は陰性、ホモシステインも正常値であった。診断から 4 年後、35 歳時の MRI で、1 年前と比較して右中大脳動脈狭窄の進行・閉塞を認めたが、ASL-MRI で酸素摂取率上昇を示唆する脳灌流低下域は認めず、一過性脳虚血発作を示唆する症状の出現もなかった。その半年後の頭部 MRI では血管病変・循環不全の進行はなく (Fig. 1, 上段), 新規症状もなく経過した。1 カ月後、流産が発覚、他院での子宮

内容物除去術に際し診療情報提供依頼があり、術後の脱水や貧血により一過性脳虚血発作を生じる可能性はあるが、脳梗塞を発症する可能性は高いとの見解を回答した。子宮内容物除去術に際し、1600 ml の出血を認め、術前 Hb 13.0 g/dl, 術中 Hb 11.7 g/dl, 術後 Hb 8.3 g/dl であったが、神経学的異常所見は出現しなかった。輸血は行われず、鉄剤投与のみの方針となり、術翌日 Hb 8.1 g/dl で退院となった。術 2 日後に左不全片麻痺・左口角下垂を呈し、当院に救急搬送され、緊急入院となった。

入院時現症：身長 162.1 cm, 体重 50.1 kg, 血圧 127/74 mmHg, 脈拍 75 回/分, 呼吸数 16 回/分, 体温 36.4 度

神経学的所見：意識清明，左口角下垂，徒手筋力テスト（MMT）で左上肢 3/5 の筋力低下を認めた。

入院時血液検査所見：赤血球 $265 \times 10^4/\mu\text{l}$ （正常 435–555），Hb 7.9 g/dl（正常 13.7–16.8），血小板 $22.9 \times 10^4/\mu\text{l}$ （正常 15.8–34.8）

画像所見：入院時の拡散強調画像（DWI）で右前頭葉深部白質・分水嶺領域に高信号を認めた（Fig. 1，中段）。

入院後経過：入院同日，赤血球液 2 単位の輸血を行い，急性期脳梗塞治療としてエダラボン 60 mg/day を 7 日間投与した。梗塞発症 1 カ月前と比較して血管病変の進行は認めず，ASL-MRI での脳灌流低下域の出現も認めなかったため（Fig. 1，下段），子宮内容物除去術後の出血に伴う急性の貧血が脳梗塞発症の原因と考えた。子宮からの再出血リスクを懸念して抗血栓治療は投与しなかった。第 2 病日にも赤血球液 2 単位の輸血を行い，クエン酸第一鉄 Na 錠 200 mg/day の投与を開始した。第 5 病日にアスピリン 100 mg/day 内服を開始したが，第 7 病日，産婦人科医の診察で，腔内に凝血塊が残存しており再出血の危険性が高いと判断され，中止した。その後，産婦人科医の診察を繰り返し，再出血の危険がないと判断された第 56 病日からアスピリン 100 mg/day を再開した。初診 7 年後（38 歳）の現在，貧血の再悪化，脳梗塞再発および一過性脳虚血発作の出現なく経過している。

なお，本症例の報告にあたり，患者の同意を得ている。

症 例 2

患者：初診時 37 歳，女性

既往歴：子宮腺筋症，子宮内膜症，胆嚢ポリープ，脂肪肝

家族歴：もやもや病を含む脳血管障害の家族歴なし

現病歴：めまい精査で施行した MRI でももやもや病と診断された。虚血症状はなく，ASL-MRI では明らかな脳灌流低下域がみられなかったため（Fig. 2，上段），画像経過観察の方針とした。初診時の採血で赤血球 $559 \times 10^4/\mu\text{l}$ （正常 435–555），Hb 15.3 g/dl（正常 13.7–16.8）と貧血は認めず，血小板 $33.1 \times 10^4/\mu\text{l}$ （正常 15.8–34.8）も正常であった。抗核抗体が 160 倍（正常 40 未満）であったが，抗 DNA 抗体，抗 SS-A 抗体，抗 SS-B 抗体は陰性で，膠原病内科での精査で特異的自己抗体がみられないことから経過観察となった。抗カルジオリピン $\beta 2$ -GPI 複合体抗体は陰性，ホモシステインも正常値であった。FT3 12.00 pg/ml，FT4 3.71 ng/ml の甲状腺機能亢進症を認め，類もやもや病と診断した。当院内分泌代謝内科に紹介，パセドウ病の診断でチアマゾール 15 mg/day による

内科治療が開始され，投与開始 2 カ月後には甲状腺機能は正常化し，チアマゾール 10 mg で維持となった。初診 2 カ月後には Hb 15.1 g/dl，初診 5 カ月後には Hb 13.5 g/dl と貧血を認めなかったが，初診 6 カ月後の内分泌代謝内科外来受診時には Hb 9.2 g/dl の貧血が出現した。月経での出血量が多いとの自己申告があり，出血が持続するなら産婦人科受診をするよう指導されていた。初診 7 カ月後の夕方，電話中に言葉が出なくなり，1 時間程度で消失した。近医救急外来を受診し，頭部 MRI で両側前頭葉白質に新規急性期梗塞を認めたが，同院入院困難であったため，翌日当院救急外来受診。同日緊急入院となった。

入院時現症：身長 152.4 cm，体重 76 kg，血圧 122/68 mmHg，脈拍 105/分，体温 37.4 度

神経学的所見：意識清明，失語なし，構音障害なし，四肢の感覚運動障害なし

入院時血液検査所見：血液検査では赤血球 $294 \times 10^4/\mu\text{l}$ （正常 435–555），Hb 5.8 g/dl（正常 13.7–16.8），血小板 $58.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ （正常 12–41），Fe $20 \mu\text{g/dl}$ （正常 48–154），フェリチン 3 ng/ml（正常 4–120），FT3 2.55 pg/ml（正常 2.3–4.0），FT4 1.05 ng/ml（正常 0.9–1.70），TSH 2.00 $\mu\text{IU/ml}$ （正常 0.50–5.00），抗核抗体 160 倍（正常 40 未満），抗 SS-A 抗体：陰性，抗 SS-B 抗体：陰性，抗カルジオリピン $\beta 2$ -GPI 複合体抗体 1.2 以下，総ホモシステイン 4.4 nmol/ml（正常 3.7–13.5）。

画像所見：入院時の頭部 MRI の DWI では，両側前頭葉皮質と白質に散在する多発高信号域を認めた（Fig. 2，中段）。

入院後経過：入院後，赤血球液 4 単位の輸血を行い，オザグレルナトリウム 160 mg/day を 2 日間投与した。第 2 病日からクエン酸第一鉄 Na 錠 200 mg/day の投与を開始した。MRA では血管病変の進行はなく，ASL-MRI での脳灌流低下域の出現も認めなかった（Fig. 2，下段）。入院後も不正性器出血は持続しており，子宮腺筋症による慢性出血に伴う貧血が脳梗塞発症の誘因と考えた。症状の再発はなく経過し，第 12 病日で退院，外来経過観察となった。発症 2 カ月後，貧血治療のための子宮腺筋症核出術を 2 カ月後に他院産婦人科で施行した。その後，不正性器出血は停止し，貧血の再発は認めず，初診 3 年後（40 歳）の現在，脳梗塞再発および一過性脳虚血発作の出現なく経過している。

初診時から発症 7 カ月後までの Hb と血小板値の推移を Fig. 3 に示す。初診 5 カ月後・発症 2 カ月前の血小板数は $40.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ と正常範囲内だったが，貧血が出現した発症 1 カ月前の時点では $51.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ に上昇し，貧血

Fig. 2 症例 2 の発症前と発症後の頭部 MRI.

- A: 発症 7 カ月前の MRA. 右中大脳動脈狭窄, 左内頸動脈・左中大脳動脈・両側前大脳動脈の閉塞を認めた.
 B: 発症 7 カ月前の ASL-MRI. 両側前大脳動脈・中大脳動脈領域に血管内高信号は認めたが, 明らかな脳灌流低下域は認めなかった.
 C: 入院時の DWI. 両側前頭葉皮質と白質に散在性, 多発性の高信号域を認めた.
 D: 入院時の MRA. 血管病変の進行はみられなかった.
 E: 入院時の ASL-MRI. 発症 7 カ月前と比較して循環不全の進行, 脳灌流低下域の出現は認めなかった.

が補正された発症 1 カ月半後には $41.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ に低下していた.

なお, 本症例の報告にあたり, 患者の同意を得ている.

当院での ASL-MRI 撮像条件は以下の通りで, 2 種類の postlabeling delay (PLD) で撮影している. Figure 1, 2 の ASL-MRI はいずれも PLD=2525 ms を提示している.

機種: GE ヘルスケア社の 3 テスラ機 Signa HDxt

撮像法: pseudocontinuous ASL 法

repetition time (TR): 4521 ms (PLD=1525 ms) もしくは 5216 ms (PLD=2525 ms)

echo time (TE): 9.812 ms

Field of view (FOV): 24×24 cm

PLD: 1525 ms および 2525 ms

スキャン時間=4 分 22 秒 (PLD=1525 ms) および 5 分 3 秒 (PLD=2525 ms)

考 察

今回我々は, 初診時の脳循環不全が軽微で, 脳梗塞発症時に血管病変や脳循環不全の進行がみられていないにもかかわらず, 貧血を契機に脳梗塞を発症したと考えられる無症候性もやもや病の 2 例を経験した. もやもや病と貧血の関連では, 類もやもや病の基礎疾患 (鎌状赤血球症, サラセミアなど) との関連は多数報告されている

Fig. 3 症例2におけるヘモグロビン (Hb) と血小板数 (Plt) の経時的変化
貧血が出現した発症1カ月前の時点では血小板数が上昇し、貧血が補正された発症1カ月半後には低下していた。なお破線は推定である。

ものの、貧血そのものが高血圧や高脂血症のように⁸⁾無症候性もやや病の脳卒中発症の危険因子となり得るかについて検討した報告は、我々が渉猟した限り存在しない。今回の2症例は、いずれもMRAやASL-MRIで血管病変の進行・脳灌流低下域の出現がないにもかかわらず脳梗塞を発症し、輸血・鉄補充・出血源治療による貧血補正後には症状改善、脳梗塞再発なく経過している。

1例目の脳梗塞は画像上分水嶺脳梗塞であり、急性の貧血により既存の血管病変への血行力学的負荷が増加し、脳梗塞発症の誘因となったと考えられる。血圧低下を伴わない急性出血性貧血に合併した脳梗塞の症例の報告では、12例が分水嶺脳梗塞で、脳血管精査を行った9例中6例で頭蓋内血管の狭窄を認めたという⁹⁾。このことから、頭蓋内血管狭窄を有する患者では、貧血が血行力学的負荷を増加させ、分水嶺脳梗塞を生じる可能性があると考えられる。もやもや病患者は無症候性であっても脳血管狭窄病変を有しており、脳血管病変のない患者と比べると血行力学的負荷に脆弱であると考えられる。無症候性であっても、もやもや病である限り軽度の脳循環不全は存在していることから¹⁰⁾、貧血により血行力学的負荷が増加した際に脳梗塞を起こす可能性があると考えられる。

一方、2症例目は分水嶺の脳梗塞ではあるが散在性、多発性で、血栓塞栓性の機序も関与していることが疑われ、慢性的な貧血を契機に発症する脳梗塞には血行力学的負荷以外に血栓塞栓性の機序も関与する可能性がある

示唆される。Begin¹¹⁾によると、中等度の鉄欠乏性貧血では、エリスロポエチンが増加し、造血前駆細胞が赤血球や血小板に分化するため、血小板が増加する。Akinsら¹²⁾によると、鉄欠乏性貧血の患者においては血液の乱流が生じ、血管内皮を損傷し、その部分に血小板が集簇するため、血小板血栓が形成しやすくなるという。症例2では、発症1カ月前にはそれ以前に存在しなかった貧血と血小板増多が出現しており、緩徐進行の貧血を契機に、上記の機序によって血小板血栓が形成された可能性が考えられる。

成人もやや病患者は女性に多く、閉経前の30~40代が多いため、今回の2症例と同様に貧血を有する患者が多く、貧血の有無の検査や積極的治療がもやもや病の管理に重要である可能性がある。「令和元年国民健康・栄養調査報告」によると¹³⁾、貧血(男性:Hb<13 g/dl, 女性:Hb<12 g/dl)が認められるのは、男性は20~40代で1%以下であるのに対し、女性は20代8.9%, 30代18.2%, 40代13.8%と高い。血清鉄40 μg/dl未満の鉄欠乏状態も、男性は40代以下で3%以下であるのに対し、女性は20代15.2%, 30代19.1%, 40代18.5%と高い。若年女性の貧血の原因は、子宮筋腫や子宮腺筋症、過多月経、妊娠出産など、産婦人科疾患が多いとされる¹⁴⁾。また、もやもや病合併妊娠についての報告では、貧血がもやもや病患者の周産期脳梗塞リスクである可能性も示唆されている¹⁵⁾。今回の2症例も、産婦人科疾患による出血が貧

血の契機となっており、貧血が脳梗塞発症リスクになり得る可能性に留意すれば、脳梗塞発症を防ぐことができた可能性がある。最近の当院のもやもや病診療においては、貧血管理に留意し、その重要性についての患者指導も行い、初診時採血で貧血を認めた場合は、原因精査と鉄剤投与、定期的な採血を実施している。また、無症状であっても定期的な採血を推奨し、健康診断などでの採血機会がなければ年 1 回当院での採血を行っている。

結 語

貧血は無症候性もやもや病の脳梗塞発症契機になる可能性がある。閉経前女性は特に貧血の頻度が高いことが予想され、産婦人科疾患に由来する貧血に関しては、産婦人科医と連携の上、管理すべきと考えた。

本論文の要旨は、第 141 回日本脳神経外科学会関東地方支部会において発表した。

利益相反

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) Nanba R, Kuroda S, Takeda M, et al.: Clinical features and outcomes of 10 asymptomatic adult patients with moyamoya disease. *No Shinkei Geka* 31: 1291–1295, 2003
- 2) Yamada M, Fujii K, Fukui M: Clinical features and outcomes in patients with asymptomatic moyamoya disease—from the results of nation-wide questionnaire survey. *No Shinkei Geka* 33: 337–342, 2005
- 3) Baba T, Houkin K, Kuroda S: Novel epidemiological features of moyamoya disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 900–904, 2008
- 4) AMORE Study Group: 無症候性もやもや病の予後と治療法の確立を目指した多施設共同研究—AMORE 研究について—. *脳卒中の外* 41: 235–239, 2013
- 5) Tanaka Y, Nariai T, Nagaoka T, et al.: Quantitative evaluation of cerebral hemodynamics in patients with moyamoya disease by dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging comparison with positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 26: 291–300, 2006
- 6) Hara S, Tanaka Y, Inaji M, et al.: Spatial coefficient of variation of arterial spin labeling MRI for detecting hemodynamic disturbances measured with ^{15}O -gas PET in patients with moyamoya disease. *Neuroradiology*. 2021 doi:10.1007/s00234-021-02802-y
- 7) Hara S, Tanaka Y, Ueda Y, et al.: Detection of hemodynamic impairment on ^{15}O gas PET using visual assessment of arterial spin-labeling MR imaging in patients with moyamoya disease. *J Clin Neurosci* 72: 258–263, 2020
- 8) Kuroda S, Ishikawa T, Houkin K, et al.: Incidence and clinical features of disease progression in adult moyamoya disease. *Stroke* 36: 2148–2153, 2005
- 9) Tsai CF, Yip PK, Chen CC, et al.: Cerebral infarction in acute anemia. *J Neurol* 257: 2044–2051, 2010
- 10) Nariai T, Matsushima Y, Imae S, et al.: Severe haemodynamic stress in selected subtypes of patients with moyamoya disease: a positron emission tomography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 663–669, 2005
- 11) Beguin Y: Erythropoietin and platelet production. *Haematologica (Budap)* 84: 541–547, 1999
- 12) Akins PT, Glenn S, Nemeth PM, et al.: Carotid artery thrombus associated with severe iron-deficiency anemia and thrombocytosis. *Stroke* 27: 1002–1005, 1996
- 13) 厚生労働省健康局健康課栄養指導室: 令和元年国民健康・栄養調査報告. 第 2 部身体状況調査の結果. 2019 <https://www.mhlw.go.jp/content/000711007.pdf> (アクセス日: 2022 年 1 月 18 日)
- 14) 杉村 基: 産婦人科領域における鉄欠乏性貧血とその管理. *日本臨床* 75 増刊号 1: 114–117, 2017
- 15) Aoyama J, Nariai T, Moriyama K, et al.: Clinical characteristics of the pregnancies and deliveries of patients with moyamoya disease: a single-center analysis over three decades. *Int J Stroke* 16: 526–533, 2021

Abstract

Anemia-induced cerebral infarction due to vaginal bleeding in two female patients with asymptomatic moyamoya disease

Kurumi Moriyama, M.D.,^{1,2} Hiroshi Yatsushige, M.D., Ph.D.,² Tadashi Nariai, M.D., Ph.D.,¹
Shoko Hara, M.D., Ph.D.,¹ Motoki Inaji, M.D., Ph.D.,¹
Yoji Tanaka, M.D., Ph.D.,¹ and Taketoshi Maehara, M.D., Ph.D.¹

¹Department of Neurosurgery, Tokyo Medical and Dental University

²Department of Neurosurgery, National Hospital Organization Disaster Medical Center

We report our experience of two female patients with cerebral infarction presumably induced by anemia during follow-up for asymptomatic moyamoya disease. Case 1: A 31-year-old female was diagnosed with moyamoya disease based on magnetic resonance imaging (MRI) findings, as the evaluation for headache. Four years after initial diagnosis, she underwent dilation and curettage that resulted in massive blood loss of approximately 1,600 ml. Two days later, the patient developed left hemiparesis and was transferred to our hospital. Her hemoglobin (Hb) level was 7.9 g/dl, and MRI revealed right frontal lobe infarction. Case 2: A 37-year-old female with adenomyosis was diagnosed with moyamoya disease based on MRI findings, as the evaluation for dizziness. Seven months after the initial diagnosis, the patient developed transient speech arrest and was transferred to our hospital. She had menorrhagia, her Hb level was 5.8 g/dl and MRI revealed bilateral frontal lobe infarction. Both patients received treatment, including blood transfusion and hemostasis; no progression of vascular stenosis or hemodynamic disturbance was observed. After the correction of anemia, they did not experience ischemic infarction and had no recurrence of ischemic symptoms thus far. Even in asymptomatic patients with moyamoya disease, anemia can worsen mild hemodynamic fragility and may be a risk factor for cerebral infarction. Moyamoya disease is common before menopause in female patients who have a high risk of anemia due to vaginal bleeding. Therefore, in such patients, anemia should be managed in cooperation with gynecologists.

Key words: moyamoya disease, anemia, brain ischemia, cerebral infarction, vaginal bleeding