

症例報告

無菌性髄膜炎様の症状で発症し、Protein S 欠乏症による
脳静脈血栓症と判明した 1 例石川 英洋¹⁾ 牧 俊樹¹⁾ 大達 清美¹⁾ 川田 憲一^{1)*} 富本 秀和²⁾

要旨：症例は 28 歳男性である。頸部痛について発熱、頭痛をきたして受診した。意識は清明で、項部硬直以外には神経学的に異常をみとめなかった。髄液検査では単核球優位の細胞増加をみとめ、無菌性髄膜炎の診断で入院した。入院 4 日目に左頭頂葉に広範な脳出血が出現し、開頭血腫除去術が施行された。術中所見と脳血管撮影、後方視的な画像評価から脳静脈血栓症と診断した。Protein S 活性の低下をみとめたため遺伝子検査を施行したところ、Protein S 遺伝子変異がみとめられ、Protein S 欠乏症による静脈洞血栓症と診断した。初発症状が無菌性髄膜炎様であっても、脳静脈血栓症の可能性があるので留意が必要と考える。

(臨床神経 2012;52:762-768)

Key words：脳静脈血栓症、無菌性髄膜炎、髄液、Protein S、Protein S Tokushima

はじめに

脳静脈血栓症 (Cerebral venous thrombosis : CVT) は、症状が多彩かつ非特異的で、若年成人や小児に発症することが多い。中枢神経症候を呈する疾患の鑑別診断では、つねに念頭に置いておかねばと見落とす危険性がある¹⁾。今回われわれは、神経症状と髄液所見から無菌性髄膜炎と診断して治療を開始し、最終的に Protein 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

症例：28 歳、男性

主訴：頸部痛

既往歴：十二指腸潰瘍、腰痛症、副鼻腔炎。2006 年に浮動性めまいと拍動性頭痛で MRI を施行されたが異常を指摘されなかった。

生活歴：出生時異常なし。10 代でシンナー使用歴がある。溶接などの肉体労働に従事。

家族歴：2006 年に長男が出生し、生後 40 日で死亡したが詳細は不明である。父に心筋梗塞の既往があり、父方の祖母が下肢静脈血栓症にて下大静脈フィルター留置術を施行されている。

現病歴：2011 年 5 月某日 (第 1 病日)、頸部痛が出現して徐々に増悪した。頸椎 X 線と頭部単純 CT で明らかな異常を

みとめなかった。第 2 病日から発熱、頭痛、吐き気が出現した。髄液検査の結果、無菌性髄膜炎の診断で入院した。

入院時現症：一般身体所見は身長 172cm、体重 75.0kg、血圧 156/112mmHg、体温 37.7℃。咽頭、頸部リンパ節、心音、肺音、腹部に異常をみとめない。右胸部に 15cm×15cm 大の刺青をみとめる。神経学的には意識清明で項部硬直をみとめ、Kernig 徴候は陰性であった。瞳孔は正円同大で 3mm/3mm、対光反射や眼球運動に異常をみとめず、顔面、四肢の運動・感覚障害をみとめなかった。

検査所見：末梢血 WBC 12,500/ μ l (好中球 87%)、RBC 471×10⁴/ μ l、Hb 15.0g/dl、Ht 42.6% Plt 209×10³/ μ l であり、好中球優位の白血球増加をみとめた。一般生化学検査では肝機能、腎機能、電解質、甲状腺機能、HbA1c は正常範囲で CRP は陰性であった。抗核抗体やリウマチ因子は陰性で、RPR 定性、TP 定性、HBs 抗原、HBs 抗体、HCV、HTLV-1 抗体、HIV 抗原、HIV 抗体はすべて陰性であった。凝固機能検査では PT 11.0 秒、PT-INR 0.92、APTT 24.0 秒、フィブリノーゲン 258mg/dl、FDP 4.8 μ g/ml、D ダイマー 2.0 μ g/ml (正常値：1.0 μ g/ml 以下)、AT-III 120% であり、D ダイマーの上昇をみとめた。髄液検査では、外観は無色透明で多核球 19/ μ l、単核球 68/ μ l、蛋白 300mg/dl、糖 144mg/dl (2 時間前血糖値 141mg/dl) となっており、単核球優位の細胞増加と蛋白高値をみとめた。ウイルス血清抗体価はアデノウイルス補体結合反応で 8 倍、コクサッキー B 群 (3, 4, 5 型) 補体結合反応は 4 倍未満、エコーウイルス (6, 13, 30 型) 中和反応は 4 倍未満、エコーウイルス 7 型中和反応は 16 倍、単純ヘルペス IgG は EIA 法で

*Corresponding author: 松阪中央総合病院・神経内科 [〒515-8566 松阪市川井町字小望 102]

¹⁾松阪中央総合病院・神経内科²⁾三重大学大学院医学系研究科・神経病態内科学

(受付日：2012 年 3 月 21 日)

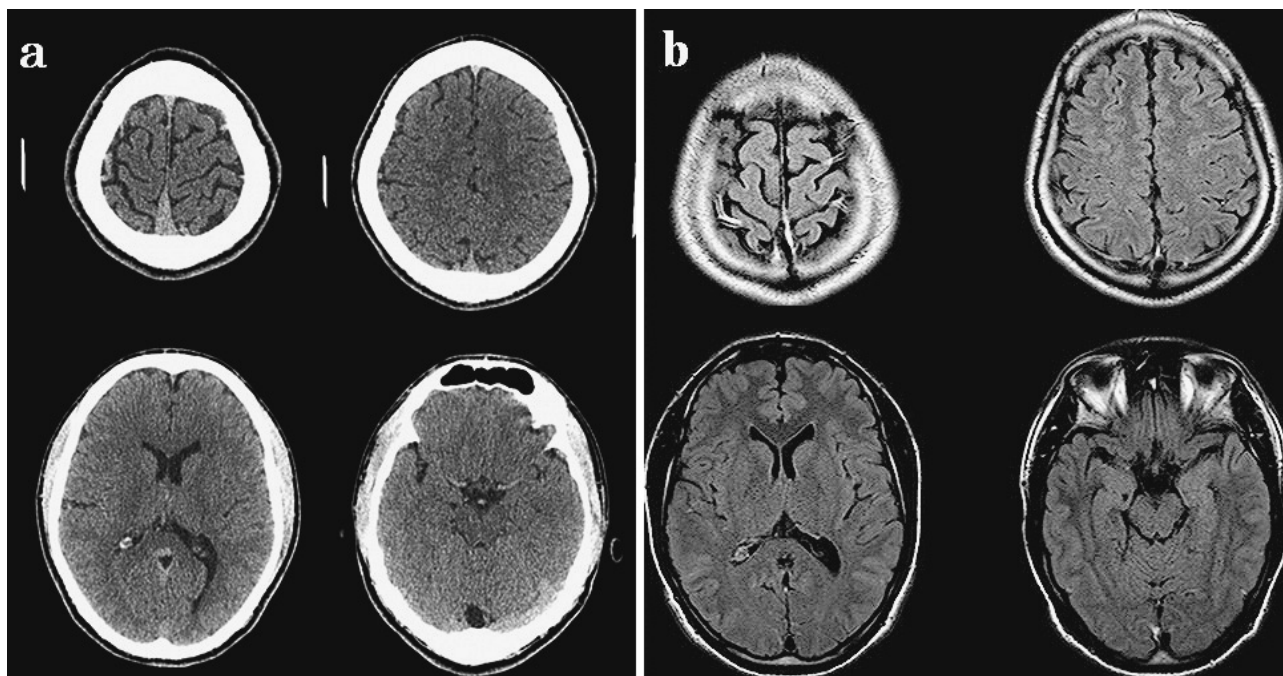


Fig. 1 CT and MRI on admission. (a) Computed tomography. (b) Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) image (TR 6,000 ms, TE 120 ms).

陰性であった。頭部単純 CT と頭部単純 MRI では明らかな異常をみとめなかった (Fig. 1)。

入院後経過：発熱と項部硬直があり、髄液ではキサントクロミーをみとめず単核球優位の細胞増加をみとめたため、無菌性髄膜炎と診断した。入院後 (第 2 病日)、アシクロビル、グリセリン、セフトリアキソンで治療を開始した。第 4 病日、右顔面から全身に広がる痙攣をきたした。ジアゼパムの投与で痙攣は停止したが、泣き叫び暴れる錯乱状態が続いて抑制不可能のため、ミダゾラム、プロポフォールにて鎮静を要した。脳波では痙攣の原因を示唆する発作波はみとめなかった。抑制後に鎮静薬を漸減した。痙攣から 6 時間後には会話可能となり礼節は保たれ、麻痺症状はなかったが、見当識障害をみとめた。

第 5 病日、頭痛の増悪があり、暴れたため再度鎮静を要した。造影 MRI を施行したところ、左頭頂・側頭葉に広範な脳出血をみとめ、脳外科に依頼して緊急開頭血腫除去術を施行した (Fig. 2)。術中所見では、拡張し、圧迫で消退しない皮質静脈をみとめ、血管周囲に一部くも膜の混濁をみとめた (Fig. 3a)。手術標本の病理所見では、大脳皮質組織とくも膜下腔血管に拡張、うっ血、血管周囲への出血、好中球浸潤がみられ、一部血管腔内にフィブリン血栓をみとめた (Fig. 3b, c)。病理学的には感染症にともなう凝固機能異常に関連した脳出血あるいは血管炎がうたがわれ、単核細胞からなる炎症性細胞浸潤やミクログリア結節、封入体などウイルス感染をうたがう所見はみとめなかった。

後方視的に本例の入院時 MRI 画像を評価すると、上矢状洞内に拡散強調画像で血栓をうたがう比較的高信号、 T_2^* 強調画

像での明瞭な低信号がみとめられた (Fig. 4)。同部は T_1 , T_2 強調画像で等信号を示し、急性期の血栓を反映したものと考えられた。第 5 病日に施行した造影 MRI では上矢状静脈洞の信号欠損をみとめ、CVT と診断した。その後の検査では総 Protein S 抗原量と Protein S 活性が低下していた。AT-III, Protein C 活性は正常、入院時の各種ウイルス抗体価の有意な上昇をみとめず、ループスアンチコアグulant、抗カルジオリビン抗体、PR3-ANCA, MPO-ANCA, 腫瘍マーカーは陰性であった。遺伝子検査を依頼したところ、Protein S Tokushima (p.Lys196Glu) と新規変異 (p.Cys449Tyr) が複合して存在する結果をえた。

術後に状態が落ち着いてからヘパリン、ワルファリンで加療を開始した。第 37 病日に施行した頭部血管撮影では動静脈瘻はみとめず、術中にみとめた左の皮質静脈に一致する部位の静脈陰影が消失していた (Fig. 5)。介助歩行可能となり、第 106 病日、リハビリ継続目的で転院した。

考 察

本例は髄膜炎様症状で発症し、経過中に脳出血をきたし、最終的に Protein S 欠乏症による CVT と診断した。

静脈洞血栓症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ばあいなどでは比較的早期診断にいたるとされている²⁾。症候は頭痛がもっとも多く³⁾、痙攣、運動麻痺、うっ血乳頭や意識障害などがみられるが、髄膜刺激徴候を認める場合もある⁴⁾。本例では発熱、頭痛、嘔吐、項部硬直をみとめ、

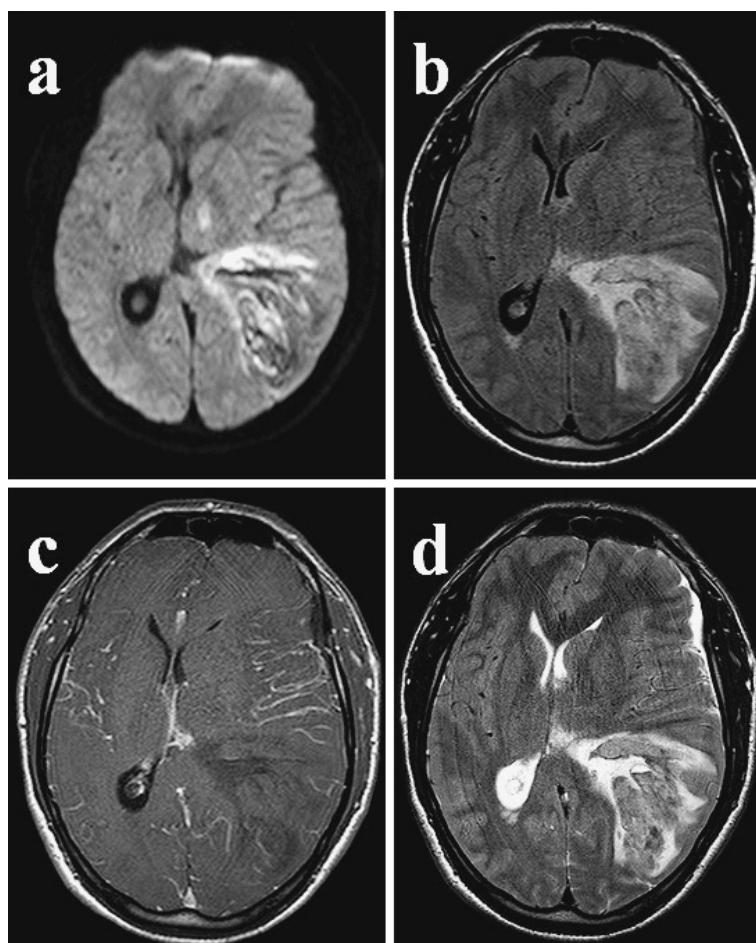


Fig. 2 Magnetic resonance images of cerebral hemorrhage (4 days after admission). (a) Diffusion weighted image (DWI) (Axial, 1.5T; TR 3,593 msec, TE 52 ms, b value = 1,000 sec/mm²); (b) Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) image (TR 6,000 ms, TE 120 ms); (c) Gadolinium enhanced T₁ weighted image (TR 616 ms, TE 13 ms); (d) T₂ weighted image (TR 3,639 ms, TE 90 ms) representing an acute hemorrhage at left parietal lobe.

髄液が非血性であることと併せて髄膜炎がうたがわれた。無菌性髄膜炎としては髄液蛋白値、髄液糖/血糖比の値が非典型的と思われたが、髄液蛋白量が400mg/dlまで上昇する例や、ウイルス性髄膜炎や脳炎において髄液糖/血糖比が60%以上となる例の報告⁵⁾があり、明らかな矛盾はないと考えた。無菌性髄膜炎は多くがウイルス感染によるが、本症例ではそれを示唆する所見はみとめられなかった。

静脈血栓症は静脈炎をともなう⁶⁾ことが知られており、二次性の血栓性静脈炎により髄膜炎を生じた可能性も考えられる。Boussier⁷⁾が報告したCVT38症例の報告では、うち4例に発熱と100mg/dlを超える蛋白上昇、単核球優位の細胞増加をみとめている (Table 1)。CVTの原因としては、血栓性素因と経口避妊薬の割合が多く、Ferro⁸⁾の報告では遺伝性血栓性素因は22.4%、中枢神経系の感染症は2.1%、詳細不明の血管炎は0.6%、閉塞性血栓性血管炎は0.2%としている。

CVTの年間発生頻度は100万人あたり3人または4人程

度とされる⁹⁾。本症例のように神経症候が髄膜炎のような通常の疾患で説明しうるばあいには、早期に静脈洞血栓の存在をうたがうことはさらに困難になるため、画像所見に精通しておくことが必須となる。

静脈洞血栓の単純CT所見としては、脳表静脈や静脈洞の高信号を指すcord signや上矢状静脈洞の高信号を指すdense delta signがあるが、陽性率は低く除外診断にもちいることはできない。造影CTでは血栓が造影欠損として描出されるempty delta signをみとめることがある¹⁰⁾。静脈内血栓のMRI所見は急性期には低信号であり、その後T₁強調画像で等信号、T₂強調画像で低信号となり、さらにメトヘモグロビンの増加とともにT₁およびT₂強調画像で高信号を呈してくるとされ、血管内flow voidの消失も重要な所見である¹¹⁾。T₂*強調画像では血栓は低信号として描出される¹²⁾。拡散強調画像では、血栓が高信号として描出されることがあり¹³⁾、造影MRIであればCTと同様に陰影欠損として描出される¹⁴⁾。本例のMRI所見はCVTとして矛盾なかった。

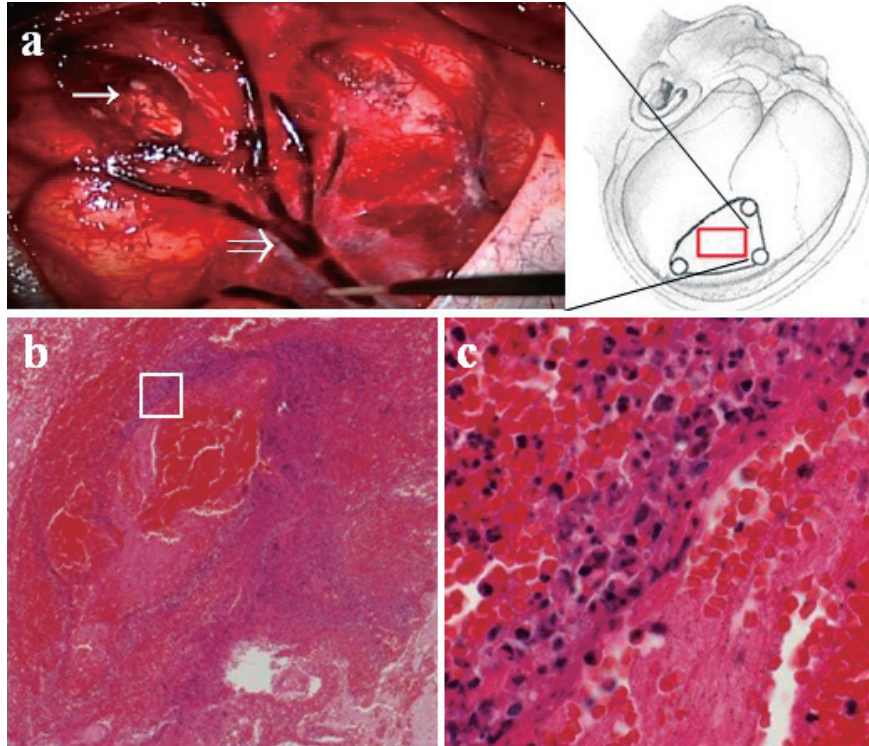


Fig. 3 (a) Operative findings. A hole for removal of hematoma (→). Left cerebral vein (⇒). The varicose vein did not disappear by compression.; (b) Biopsy findings of the patient. Neutrophilic leukocytes infiltration around the fibrin thrombus (HE staining); (c) An enlargement of the rectangle in (b). Original magnification b: $\times 40$ c: $\times 400$.

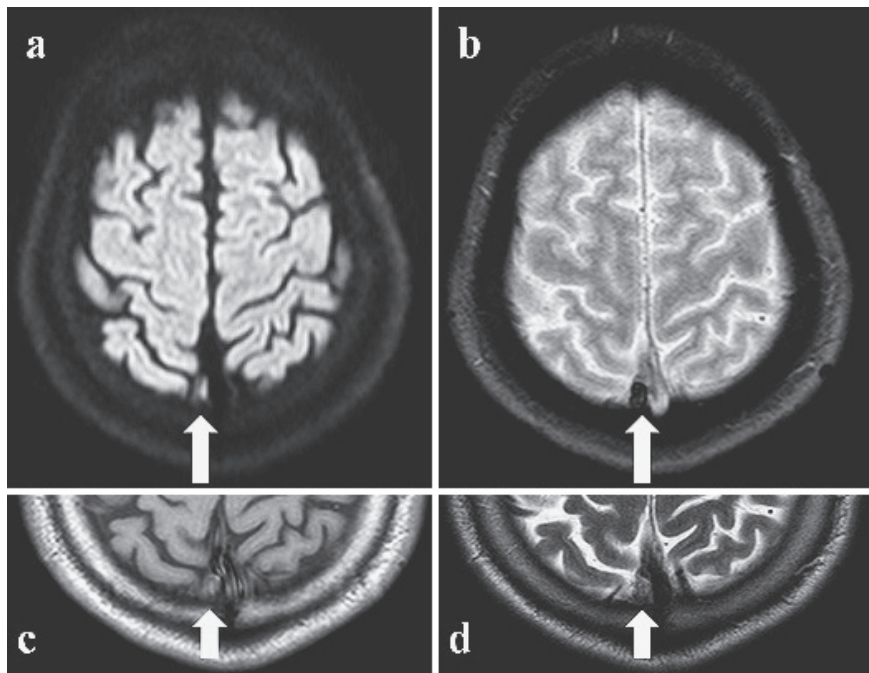


Fig. 4 Images of the patient. (a) Thrombus was retrospectively detected on admission as high signal intensity in diffusion weighted image (DWI) (Axial, 1.5T; TR 3,594 msec, TE 52 ms, b value = 1,000 sec/mm²); (b) low signal intensity in T₂ star weighted image (TR 700 ms, TE 23 ms); (c) iso signal intensity in T₁ weighted image (TR 697 ms, TE 14 ms); (d) iso signal intensity in T₂ weighted image (TR 700 ms, TE 23 ms).

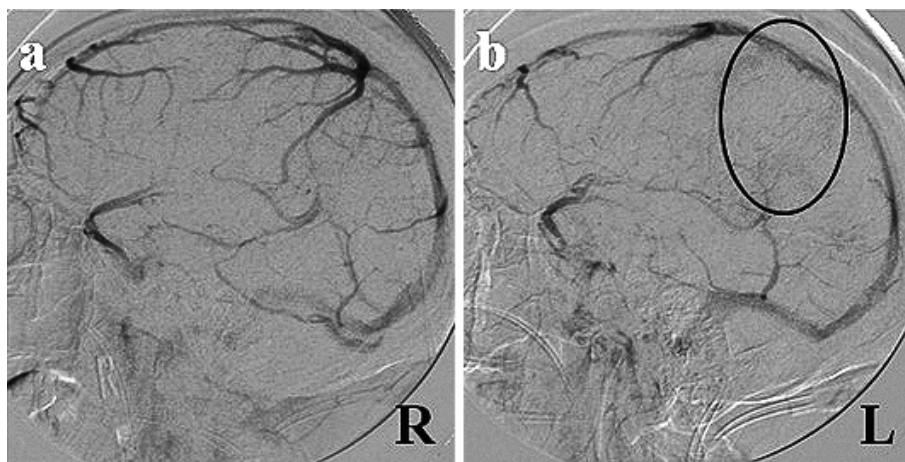


Fig. 5 Venous phase of direct carotid angiogram. The right cerebral vein was opacified (a) but the left was not opacified (b). The region corresponded to the varicose vein in the operative findings.

Table 1 Reported cases with both elevated protein (>100mg/dl) and leukocyte count in the cerebrospinal fluid.

Case	Age	Sex	Temperature	Total protein	White blood cells	Lymphocytes
1	45	F	39°C	360mg/dl	13/mm ³	80%
2	31	M	37.1°C	215mg/dl	17/mm ³	100%
3	30	F	37°C	178mg/dl	172/mm ³	90%
4	22	F	39°C	100mg/dl	49/mm ³	60%

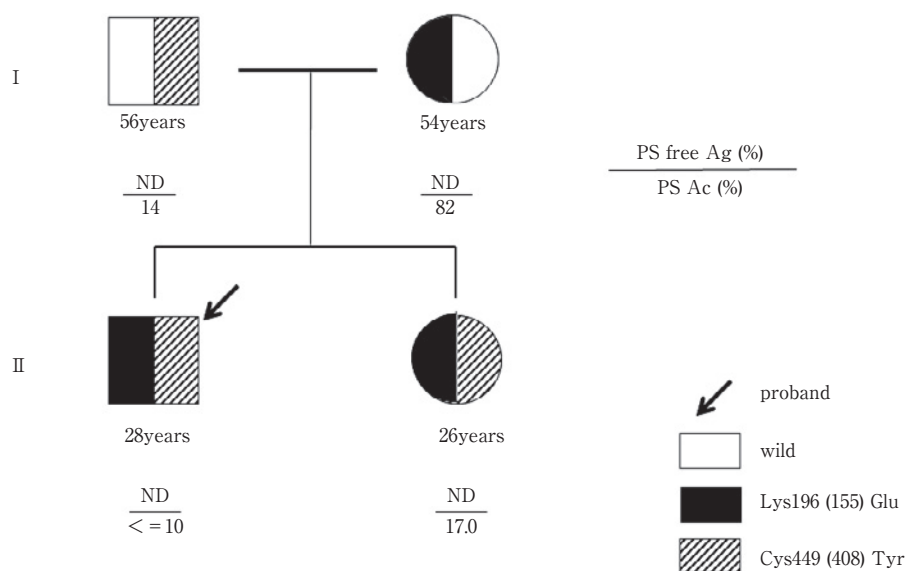


Fig. 6 Pedigree analysis. Lys196 (155) Glu stands for protein S Tokushima and Cys449 (408) Tyr stands for a novel mutation. PS: Protein S. Ag: Antigen. Ac: Activity. y: years old. ND: Not Detected.

2011年4月にSaposnik¹¹⁾らが発表した American Heart Association のガイドラインでは, CVT がうたがわれるばあ

いの画像検査として T₂*MRI+MR venography を, MRI 施行不可能なばあいに CT+CT venography を推奨している. し

Table 2 Subtypes of protein S deficiency.

	PS activity	Total PS antigen	Free PS antigen
Type I	Low	Low	Low
Type II	Low	Normal	Normal
Type III	Low	Normal	Low
this case	Low (<10%)	Low (48%)	—

かし、検査時に CVT を積極的にうたがうことが困難な症例もあり、施行した撮影条件でうたがわしい所見がないか注意する必要がある。

本例のように 40 歳以前の若年者やまれな場所に静脈血栓症を発症するばあいでは、血栓性素因をうたが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、Protein C、Protein S、ホモシステイン、リポ蛋白 (a) 濃度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¹⁵⁾。本例では、Protein S 遺伝子変異が強く関与していると思われた。Protein S 活性低下例の約半数が遺伝子変異を示し、中でも Protein S Tokushima は日本人に高頻度にみられる遺伝子変異であるといわれる¹⁶⁾。血栓性素因による CVT は若年発症が多く、Engesserra ら¹⁷⁾は先天性 Protein 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している。先天性 Protein S 欠乏症は常染色体優性遺伝で、通常はヘテロ接合体で発症するが、ホモ接合体および複合ヘテロ接合体の症例もある¹⁸⁾。ホモ接合体および複合ヘテロ接合体の報告は少数で、新生児期に電撃性紫斑病といわれる劇症の出血症状を呈することが多いとされる。本例の家系図 (Fig. 6) では、Protein S Tokushima を保有する母親の活性低下は軽度であり、新規変異が患者の発症に強く関与していることが示唆される。患者と妹は複合ヘテロ接合体を有しており、とくに前者ではいちじるしい活性低下をみとめているにもかかわらず生後の劇症出血症状はみられていない。その理由は不明であるが、生後一定の割合で変異蛋白の細胞内分解、細胞外分泌抑制が働いていた可能性はある。

Protein S は血漿中で約 60% が補体系蛋白と結合しており、活性を有する遊離型は約 40% となっている¹⁹⁾。Protein S 活性が低下する病態では、その抗原量が正常であっても機能発現に問題を有することもある²⁰⁾ため、Protein S 活性値を測定することが重要である。Protein S 欠乏症は量的欠乏と質的欠乏から 3 種類に分類されている (Table 2)²¹⁾。本症例は I に分類され、抗凝固療法を継続している¹⁸⁾。

CVT は、発症早期に診断して治療を開始することで、重篤な後遺症の回避が見込まれる疾患である。頭痛を訴える症例では、たとえ症状を説明する他疾患の所見が存在しても、CVT に注意が必要である。

謝辞：遺伝子検査をしていただいた三重大学大学院医学系研究科病態解明医学講座検査医学、和田英夫先生に深謝いたします。

本報告の要旨は、第 131 回東海北陸地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) 橋本洋一郎, 伊藤康幸, 光藤 尚ら. 脳静脈血栓症の症候学. 分子脳血管病 2010;9:385-391.
- 2) Ferro JM, Canhã P, Stam J, et al. Delay in the Diagnosis of Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis: Influence on Outcome. Stroke 2009;40:3133-3138.
- 3) Cumurciuc R, Crassard I, Sarov M, et al. Headache as the only neurological sign of cerebral venous thrombosis: a series of 17 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:1084-1087.
- 4) de Bruijn SF, de Haan RJ, Stam J, et al. Clinical features and prognostic factors of cerebral venous sinus thrombosis in a prospective series of 59 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;70:105-108.
- 5) 高瀬貞夫, 野村 宏. 髄液検査の臨床的意義. 神経内科 1992;37:215-232.
- 6) 川崎富夫. 深部静脈血栓症, 表在性血栓性静脈炎, 循環器症候群 III. 第 2 版. 別冊 日本臨床. 6:p. 507-511.
- 7) Bousser MG, Chiras J, Bories J, et al. Cerebral venous thrombosis-a review of 38 cases. Stroke 1985;16:199-213.
- 8) Ferro JM, Canhã 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 2004;35:664-670.
- 9) Stam J. Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. N Engl J Med 2005;352:1791-1798.
- 10) Lee EJ. The empty delta sign. radiology 2002;224:788-789.
- 11) Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, et al. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis. Stroke 2011;42:1158-1192.
- 12) Aoki J, Iguchi Y, Kimura K, et al. Serial T2* WI studies in the acute phase of cerebral venous thrombosis. Intern Med 2009;48:383-385.
- 13) Favrole P, Guichard JP, Crassard I, et al. Diffusion-Weighted Imaging of Intravascular Clots in Cerebral Venous Thrombosis. Stroke 2004;35:99-103.
- 14) 豊口裕樹, 細矢貴亮. 脳静脈血栓症の画像診断. 分子脳血管病 2010;9:392-396.
- 15) 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 2008;19:467-470.
- 16) 濱崎直孝. アジア人に特有な血栓性素因の研究. 長崎国際大学論叢 2008;8:275-281.
- 17) Engesser L, Broekmans AW, Briet E. Hereditary protein S deficiency: clinical manifestations. Ann Intern Med 1987;106:677-682.
- 18) 中山亨之, 小嶋哲人. プロテイン S 欠乏症. 血栓止血誌 2001;12:235-239.

- 19) 井上須美子, 藤井智美, 浦田美秩代ら. プロテイン S 活性低下を示した血栓症患者に見出された変異型プロテイン S 分子機能解析. 血栓止血誌 2005;16:641-649.
- 20) 岡田浩美. 先天性プロテイン S 欠乏症の分子生物学. 血栓止血誌 2006;17:128-135.
- 21) Gandrille S, Borgel D, Sala N, et al. Plasma Coagulation Inhibitors Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost 2000;84:918.

Abstract

A case of cerebral venous thrombosis secondary to Protein S gene abnormality first diagnosed as aseptic meningitis

Hidehiro Ishikawa, M.D.¹⁾, Toshiki Maki, M.D.¹⁾, Kiyomi Odachi, M.D.¹⁾,
Norikazu Kawada, M.D.¹⁾ and Hidekazu Tomimoto, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Matsusaka Central General Hospital

²⁾Department of Neurology, Mie University Graduate School of Medicine

A 28-year-old man admitted to our hospital because of severe neck pain, headache, fever and vomiting. He was alert and had no neurological deficit except for nuchal stiffness. Cerebrospinal fluid (CSF) examination showed elevated mononuclear cell counts ($68/\text{mm}^3$) and protein levels (300 mg/dl). He was diagnosed as having aseptic meningitis and was thereby treated. Two days later, he manifested seizure and on the next day, severe cerebral hemorrhage occurred in the left parietal lobe and decompression surgery was performed. Cerebral venous thrombosis was strongly indicated by operative findings, cerebral angiography and retrospective assessment of MRI images. Genetic testing revealed a novel mutation (p.Cys449Tyr) combined by Protein S Tokushima mutation (p.Lys196Glu) which is frequently observed in Japanese. Possibility of CVT should be noted, even when a patient exhibits clinical symptoms and CSF findings compatible with a diagnosis of aseptic meningitis.

(Clin Neurol 2012;52:762-768)

Key words: cerebral venous thrombosis, aseptic meningitis, cerebrospinal fluid, Protein S, Protein S Tokushima
