

症例報告

進行する頸動脈病変をみとめた多腺性自己免疫症候群合併脳梗塞の1例

金澤 有華¹⁾ 松尾 龍^{2)*} 福畠 由尚¹⁾
 福田 賢治¹⁾ 鴨打 正浩²⁾ 北園 孝成²⁾

要旨：症例は40歳の男性である。2型糖尿病に対し、インスリン療法中であつたが、コントロールは不良であつた。左片麻痺を発症し、頭部MRIにて右中大脳動脈領域の新鮮脳梗塞と頸動脈エコーにて右内頸動脈の高度狭窄をみとめた。アテローム血栓性脳梗塞と診断し加療を開始したが、内頸動脈狭窄病変の進行と症状の増悪をみとめた。入院後の精査にて、1型糖尿病、バセドウ病、抗リン脂質抗体症候群を有する多腺性自己免疫症候群を合併した脳梗塞であることが明らかとなった。内頸動脈病変の進行には自己免疫反応の関与が考えられた。多腺性自己免疫症候群を合併した脳梗塞は過去に報告がない。また進行性脳梗塞の原因と考えられることから鑑別が必要である。

(臨床神経 2013;53:531-535)

Key words：若年性脳梗塞，多腺性自己免疫症候群，頸動脈狭窄，バセドウ病，糖尿病

はじめに

症 例

脳梗塞急性期に症状が増悪する、いわゆる進行例は、入院患者の25～35%にみられるといわれている¹⁾。神経症状の増悪の原因としては、血栓の進展、浮腫の増大、ペナンプラの縮小などが推定され、とくに頸部血管の高度狭窄病変をともなうアテローム血栓性脳梗塞は、入院後の増悪や再発が多いことで知られている²⁾。頸部血管の狭窄病変は、動脈硬化性変化にともなう生じることが多いが、動脈解離、血管炎、抗リン脂質抗体症候群など非動脈硬化性病変にともなう生じることあり、とくに若年性脳梗塞においては、自己免疫性疾患など非動脈硬化性病変によることが少なくない。

多腺性自己免疫症候群 (autoimmune polyglandular syndrome; APS) は、複数の内分泌腺組織に対する自己抗体を有する疾患として提唱された概念で³⁾、自己免疫を病因として、さまざまな内分泌機能が同時に異常をきたす疾患群である。本症例においては、今回の脳梗塞の発症を機に糖尿病が1型であることが判明し、バセドウ病、抗リン脂質抗体症候群の3者を有するAPSと診断した。APSに脳梗塞を発症した報告はこれまでなく、きわめてまれと考えられる。また経過中に頸部血管病変の進行をみとめており、その進行には自己免疫反応の関与がうたがわれた。本症例は、APSに発症した脳梗塞で、経過中に頸部病変の進行をみとめたきわめてまれな症例と考えられることから、文献的考察をふくめて報告する。

患者：40歳、男性

主訴：左手足の脱力

現病歴：2011年2月某日、39.7℃の発熱が出現し、感冒と診断された。3日後の15時半より左手足の脱力を自覚したため、同日19時半に独歩で当院を受診した。

既往歴：28歳より糖尿病と診断され、経口血糖降下剤による治療が開始された。1年前からインスリン治療中であつたが、半年前から血糖コントロールは不良であつた。数年前より高血圧を指摘されていた。とくに最近の体重減少はみられていなかった。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：飲酒歴なし、喫煙歴なし。

入院時現症：一般身体所見では、身長164 cm、体重66 kg、BMI 24.5、血圧151/67 mmHg、脈拍136/分、整、体温37.9℃、末梢動脈酸素飽和度は98%であつた。眼瞼、眼球結膜に貧血や黄疸はなく、眼球突出や甲状腺腫、頸部血管雑音、胸腹部の異常をみとめなかった。神経学的には、意識は清明で明らかな高次脳機能異常はみとめなかった。脳神経は左中枢性顔面神経麻痺と構音障害をみとめ、運動系は、徒手筋力テストで上肢3、下肢4の左不全片麻痺をみとめたが、感覚系、腱反射に異常をみとめず、運動失調もみとめなかった。入院時のNIHSSスコアは4点であつた。

入院後検査：血算では白血球数は10,960/μlで、赤沈は1時間値90 mm、2時間値103 mm、CRP 8.2 mg/dlと炎症反応

*Corresponding author: 九州大学大学院医学研究院病態機能内科〔〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1〕

¹⁾ 聖マリア病院脳血管内科

²⁾ 九州大学大学院医学研究院病態機能内科

(受付日：2012年11月21日)



Fig. 1 Brain MR image and angiography on admission.

(A) Diffusion weighted image (DWI) (Axial, 1.5 T: TR 5,000 ms, TE 57.5 ms; b value = 1,000 sec/mm²) showed hyperintensity area in the right middle cerebral artery (MCA) territory. (B) The intracranial right internal carotid artery (ICA) was well visualized on MRA. (C) Thickness of right ICA wall in petrous-cavernous portion was not shown.

は上昇していた。凝固系マーカーは、PT 13 秒、PT-INR 1.22、APTT 106.2 秒と延長し、フィブリノーゲン値 623.2 mg/dl、TAT 3.7 ng/ml とそれぞれ軽度上昇していた。FDP 1.1 µg/ml、D ダイマー <0.5 µg/ml、tPA/PAI-1 複合体 38 ng/ml、総ホモシステイン 12.3 nmol/ml はいずれも正常であった。一般生化学検査は正常で、レニン活性 0.5 ng/ml/時、コルチゾール 11.7 µg/ml、ACTH 19.5 pg/ml もいずれも正常であった。血糖値は 155 mg/dl で HbA1c は 8.5% と上昇していた。抗インスリン抗体陰性、抗 GAD 抗体陽性で、糖尿病はインスリンに依存する 1 型であった。甲状腺刺激ホルモン (TSH) <0.01 µIU/ml、遊離サイロキシン (fT4) は 5.09 ng/dl で甲状腺機能は亢進していた。TSH レセプター抗体は 2.2 IU/l と上昇しており、甲状腺シンチグラフィの結果ともあわせて、バセドウ病と診断した。その他の免疫系検査では、RA テスト 陰性、抗二本鎖 DNA 抗体 陰性、抗核抗体 陰性、MPO-ANCA 陰性、PR3-ANCA 陰性であった。血栓性素因は、入院時のループスアンチコアグラントが 2.28 (基準値 <1.3) と陽性で、抗カルジオリピン抗体・β₂GPI 複合体抗体も入院時 32.4 U/ml、第 52 病日の再検査時にも 15.0 U/ml と上昇していたことから、抗リン脂質抗体症候群と診断した。画像所見では、頭部 MRI にて右大脳半球の広範囲に拡散強調画像上で高信号、ADC map で低信号の新鮮梗塞巣が出現していた。T₂ 強調画像や FLAIR 画像では明らかな白質病変や無症候性脳梗塞の出現をみとめなかった。また頭蓋内 MRA 上は明らかな狭窄病変をみとめなかった (Fig. 1A~C)。頸部血管超音波検査では、右内頸動脈起始部に表面は比較的平滑な低輝度病変をみとめ、同部位では血流速度の亢進 (216 cm/sec) をともなう、径比 72% の狭窄をみとめた。経胸壁心超音波検査では、左室駆出率は 77% で、明らかな壁運動異常や血栓形成はみられなかった。

臨床経過：臨床症状および画像所見から、アテローム血栓性脳梗塞と診断し、クロピドグレルの内服、十分な補液とエダラボン点滴を開始した。糖尿病の既往のある、若年発症の

脳梗塞で、凝固系異常、炎症所見の亢進もみられたため、原因精査をおこなった。その結果、1 型糖尿病、バセドウ病、抗リン脂質抗体症候群を有しており、APS と診断した。発熱、頻脈、炎症所見の上昇は、バセドウ病による甲状腺機能亢進の症状と考え、抗甲状腺薬チアマゾールによる加療を開始した。無顆粒球症をきたしたため、同薬による副作用と判断しヨウ化カリウムに変更した。

神経症状は、入院後、構音障害と左上下肢麻痺の増悪、感覚障害、半側空間無視の出現をみとめ、NIHSS は 13 点となった。その後に施行した CT では梗塞巣は拡大していたが、頸部血管超音波検査では狭窄の進行はみられなかった。第 14 病日の頭部 MRI では梗塞巣はさらに拡大し、頭蓋内の右内頸動脈が描出不良となった (Fig. 2)。頸部の 4 次元 CT angiography でも右内頸動脈の描出は遷延しており高度狭窄にともなうものと考えられた。このとき右大脳半球領域は広範な脳血流低下が示唆されたが、脳血流シンチ検査はおこなっていない。右内頸動脈起始部には血栓をみとめ (Fig. 3)、造影 MRA では右内頸動脈の血管壁の全周性の増強効果がみとめられた (Fig. 4A)。2 週間の経過で右内頸動脈の狭窄病変が進行したことから、抗リン脂質抗体症候群や自己免疫的な機序による血栓形成や血管炎が関与した可能性を考え、第 14 病日よりステロイドパルス療法を開始した。また抗血栓療法としてワルファリン併用も開始した。ステロイドパルス後はプレドニゾロン内服を 60 mg より開始し、3 週間後から 2 週間毎に 10 mg ずつ 20 mg まで減量した。その後は 5 mg ずつ漸減する方針とした。血沈や CRP 値の炎症所見は改善し、再検した造影 MRA でも血管壁の造影所見は改善したが、血流の再開はみられなかった (Fig. 4B)。退院時の NIHSS スコアは 13 点で、60 病日目に回復期リハビリテーション病院に転院となった。

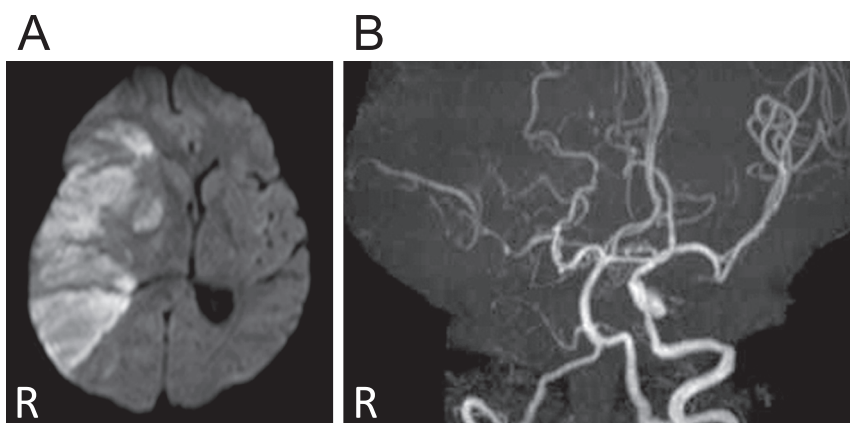


Fig. 2 Brain MR image and angiography at 14 days after admission.

(A) Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) image (Axial, 3 T; TR 8,000 ms, TE 100 ms) showed expanded hyper-intensity area in the right hemisphere. (B) The intracranial right ICA was not visualized.

考 察

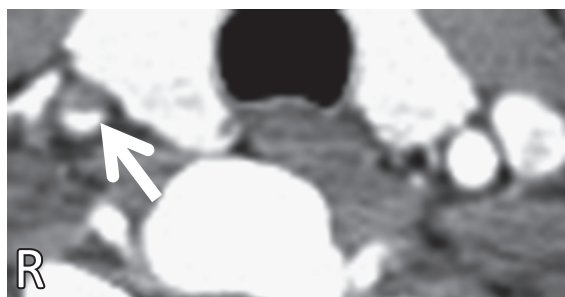


Fig. 3 Head computed tomography (CT) angiography at 15 days after admission.

There was filling defect in right common carotid artery (CCA).

本症例は、APS に合併した脳梗塞で、過去に報告がなく、きわめてまれな症例である。脳梗塞の発症を機に APS と診断されていること、入院後に頸部病変の進行をみとめ、その進行に自己免疫機序の関与も示唆されることが特徴的である。

APS は、Addison 病の報告を契機に、複数の内分泌腺組織に対する自己抗体を有する疾患がみいだされるようになったことから、1980 年 Neufeld と Blizzard により自己免疫性多内分泌腺症候群として分類整理された疾患である³⁾。APS は合併する自己免疫疾患の組み合わせにより、四つに分類されるが⁴⁾、このうち、APS3 型は自己免疫性甲状腺疾患と他の自己免疫性疾患をとめない、アジソン病を欠く病型で、本邦ではもっとも多いとされる⁵⁾⁶⁾。Betterle らは、APS3 型をさらに合併する疾患により細分化している⁷⁾。自己免疫性肝炎⁸⁾や悪性貧血⁹⁾の合併は比較的多く報告され、抗リン脂質抗

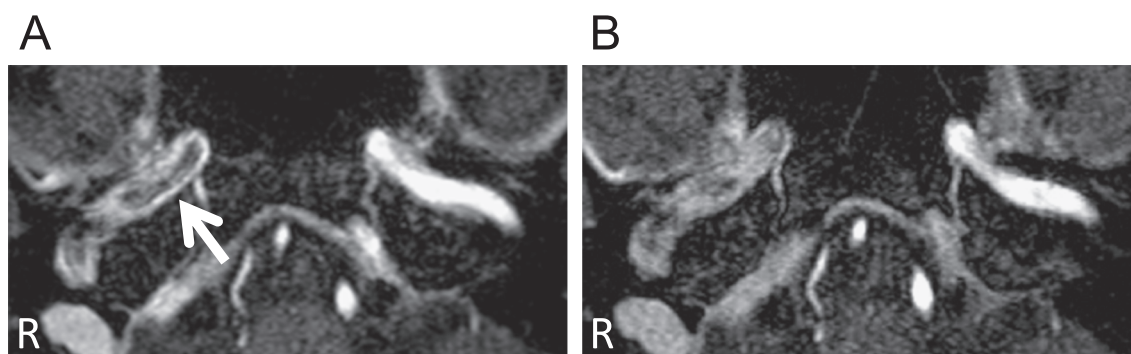


Fig. 4 Gadolinium-enhanced MR angiography (Axial, 3 T; TR 25.0 ms, TE 3.5 ms) in carotid artery after admission.

(A) Enhancement of right ICA wall in petrous-cavernous portion was shown at 14 days after admission. (B) Enhancement of right ICA wall in petrous-cavernous portion was attenuated at 60 days after admission.

体症候群を合併した報告も過去にみられている¹⁰⁾。しかしながら、抗リン脂質抗体症候群を合併した APS 例での脳梗塞の報告はなく、また抗リン脂質症候群を有する脳梗塞で、複数の自己免疫性内分泌疾患を合併した報告例もわれわれの検索しえた範囲ではみられない。本症例は、抗リン脂質抗体症候群を合併しており、脳梗塞の発症に關与した可能性が考えられるが、複数の自己免疫性内分泌疾患が同時に発見され、APS と診断された。若年者の脳梗塞の鑑別には APS の合併も考慮すべきである。APS3 型の発見の契機としては、バセドウ病と 1 型糖尿病が同時発症している報告が多数みられている^{11)~13)}。本症例は、2 型糖尿病の既往とインスリン治療歴があることから、当初はアテローム血栓性脳梗塞であると判断していた。しかしながら、来院時にバセドウ病による甲状腺機能亢進症と診断されたこと、血栓性素因の評価でも抗リン脂質抗体が陽性であり、動脈硬化性病変のみでは説明困難であると思われたことから、原因精査をおこない、脳梗塞が契機となって APS と診断された。糖尿病については抗 GAD 抗体が陽性であったことから 1 型であることが判明した。永瀬らは¹⁴⁾、本症例と同様に 2 型糖尿病と診断され、1 型糖尿病に転化した症例を報告しているが、こうした発症はまれであると考えられる。

APS3 型は、内分泌疾患の自己免疫症候群で、糖尿病、甲状腺などの内分泌疾患の症状や経過が一般的である。これまで頸部血管病変をきたした脳梗塞を発症した報告はない。本症例は、経過中に内頸動脈狭窄病変の進行をみとめたが、その進行には、血栓の拡大や血管炎の合併が關与したと考えられる。4 次元 CT angiography で血栓をみとめただけでなく、造影 MRA にて内頸動脈壁の全周性の増強効果をみとめた。この全周性の増強効果は高安病などの血管炎症候群でみられることが知られているが、炎症所見もふくめステロイド治療により改善をみとめていることから、血管炎による機序が進行に關与していたことを示唆するものと考えられる。一般に抗リン脂質抗体症候群では、抗プロトロンビン抗体により凝固作用の阻害、血管内皮細胞の活性化や抗体結合によるリン脂質の安定化による血中プロトロンビンの上昇が血栓症をひきおこすとされる¹⁵⁾。Stroke Study Group や Provenza らにより、抗リン脂質抗体症候群の患者では頭蓋外血管の狭窄や閉塞をきたすことが報告されている¹⁶⁾¹⁷⁾。一方、甲状腺機能亢進症でも、もやもや病の合併に代表されるように、しばしば内頸動脈狭窄症をきたすといわれている¹⁸⁾。その詳細な機序については明らかではないが、甲状腺機能中毒症によりホモシステイン血症が生じることでアテローム血栓の増大が惹起されることや自己免疫応答により血管壁の炎症反応が増強し、血管炎にともなう変化が生じることが原因と考えられている¹⁹⁾。本症例は、APS を基礎に発症した若年性脳梗塞であり、1 型糖尿病、バセドウ病、さらに抗リン脂質抗体症候群を合併していた。これらの疾患はそれぞれが血栓増大、自己免疫反応による血管炎を惹起しうる病態である。入院時に甲状腺機能亢進症や炎症所見をみとめ、画像でも血管壁が全周性に増強されたことを考慮すると、血管病変の進行に血

管炎などの自己免疫的な機序がかかわっていた可能性も考えられる。ステロイドによる治療を開始し、血管炎を示唆する増強効果所見が改善したことは、この可能性を示唆するものといえよう。

若年者の糖尿病を有する脳梗塞患者においては、自己免疫性疾患の存在を考慮し鑑別をおこなった上で適切な治療をおこなう必要がある。とくに APS のように複数の自己免疫疾患を有するばあいには、頸動脈狭窄病変が急速に進行することも念頭にいたれた治療が必要である。

※本論文に關連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Tei H, Uchiyama S, Ohara K, et al. Deteriorating ischemic stroke in 4 clinical categories classified by the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 2000;31:2049-2054.
- 2) 小林祥泰, 大櫛陽一. 非心原性脳梗塞における入院後進行と再発に關わる危険因子. 小林祥泰, 編. 脳卒中データバンク 2009. 東京: 中山書店; 2009. p. 68-69.
- 3) Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R. Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr Ann* 1980;9:154-162.
- 4) 乙田敏城, 櫻井 勝, 太田嗣人ら. 1 型糖尿病とバセドウ病を同時期に診断しえた多腺性自己免疫症候群の 2 例. *糖尿病* 2008;53:323-327.
- 5) Shimizu C, Chiba H, Koike C. Autoimmune polyglandular syndrome (type 1, 2, 3, 4). *Nihon Rinsho* 2006;Suppl 3:565-570.
- 6) 伊藤光泰. 多腺性自己免疫症候群 (PAS). *内科* 2010;105:1564-1568.
- 7) Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Clinical review 93: Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1049-1055.
- 8) Oki K, Yamane K, Koide J, et al. A case of polyglandular autoimmune syndrome type III complicated with autoimmune hepatitis. *Endocr J* 2006;53:705-709.
- 9) Suzuki C, Hirai Y, Terui K, et al. Slowly progressive type 1 diabetes mellitus associated with vitiligo vulgaris, chronic thyroiditis, and pernicious anemia. *Intern Med* 2004;43:1183-1185.
- 10) Oliver-Minarro D, Sanchez-Ramon S, Rodriguez-Mahou M, et al. Isolated type 5 antimitochondrial autoantibodies are associated with a history of thrombocytopenia and fetal loss. *Fertil Steril* 2007;87:976 e17-e18.
- 11) 菊井祥二, 澤 信宏, 西脇知永. 左総頸動脈閉塞をきたした SLE に続発した抗リン脂質抗体症候群の 1 例. *脳卒中* 2010;32:463-468.
- 12) 渋谷信行, 土屋天文, 橋本貢士ら. バセドウ病と 1 型糖尿病を同時発症した多腺性自己免疫症候群 3 型の一例. *日甲状腺会誌* 2010;1:56-59.
- 13) 高屋和彦, 田口吉孝, 井上達秀. 甲状腺クリーゼを疑われ、1 型糖尿病とバセドウ病を同時に診断したケトアシドーシスの 1 例. *糖尿病* 2009;52:717-722.
- 14) 永瀬 亮, 岸本卓巳. 悪性貧血と 2 型糖尿病で発症し、1 型糖尿病に転化した多腺性自己免疫症候群 III 型の 1 例. *糖*

- 尿病 2010;53:755-759.
- 15) Yasuda S, Koike T. New insights into pathogenicity of antiphospholipid antibodies. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2006;29:311-318.
- 16) Clinical and laboratory findings in patients with antiphospholipid antibodies and cerebral ischemia. The Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study Group. *Stroke* 1990;21:1268-1273.
- 17) Provenza JM, Barboriak DP, Allen NB, et al. Antiphospholipid antibodies: findings at arteriography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:611-616.
- 18) 植木郁子, 堀江一郎, 安藤隆雄ら. パセドウ病に発症した類もやもや病の3例. *日甲状腺会誌* 2011;2:112-115.
- 19) Sasaki T, Nogawa S, Amano T. Co-morbidity of moyamoya disease with Graves' disease. Report of three cases and a review of the literature. *Intern Med* 2006;45:649-653.

Abstract

Progression of right internal carotid artery stenosis in ischemic stroke patient with autoimmune polyglandular syndrome: A case report

Yuka Kanazawa, M.D.¹⁾, Ryu Matsuo, M.D.²⁾, Yoshihisa Fukushima, M.D.¹⁾, Kenji Fukuda, M.D.¹⁾, Masahiro Kamouchi, M.D.²⁾ and Takanari Kitazono, M.D.²⁾

¹⁾Division of Cerebrovascular Medicine, St-Mary's Hospital

²⁾Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

A 40-year-old man who presented with left hemiparesis was admitted to our hospital. He had tachycardia and a fever. He had a 25-year history of insulin therapy for diabetes mellitus. Brain magnetic resonance (MR) images showed fresh infarction in the right hemisphere, and carotid ultrasonography showed stenosis of the right internal carotid artery (ICA). We determined that atherothrombotic brain infarction had likely occurred. After admission, the right ICA became narrow and finally occluded. Computed tomography revealed the presence of a thrombus in the right ICA, and gadolinium-enhanced MRA showed vasculitis of the ICA. In laboratory tests, his thyroid hormones were elevated. He was diagnosed with hyperthyroidism. After treatment, the tachycardia and high fever were improved. Because of a positive anti-glutamic acid decarboxylase antibody test result, he was diagnosed with insulin-dependent diabetes mellitus. We found that he had anti-phospholipid antibody syndrome because he was positive for anti-beta-glycoprotein I antibody. These findings suggested that his condition was autoimmune polyglandular syndrome type 3. He received prednisolone and warfarin. After 3 months, his neurological findings were improved; however, occlusion of the ICA remained. Autoimmunity was considered to be the cause of ICA occlusion. Ischemic stroke with autoimmune polyglandular syndrome is very rare and is associated with progressive carotid lesions in juvenile patients. It is necessary to diagnose and treat this condition as soon as possible.

(Clin Neurol 2013;53:531-535)

Key words: juvenile stroke, autoimmune polyglandular syndrome (APS), carotid artery stenosis, Basedow's disease, diabetes mellitus
