短 報

脳静脈血栓症を契機にバセドウ病と診断された1例

今井 健¹⁾* 大島 淳¹⁾ 長谷川泰弘²⁾

要旨:症例は71歳男性. 主訴は突然発症の右上肢麻痺, 頭部 MRI 画像で両側頭頂部に異常信号を認め, 脳血管障害が疑われ入院した. 頭部 CT venography(CTV)で上矢状静脈洞内に血栓を認め, 脳静脈血栓症(cerebral venous thrombosis; CVT)と診断した. 血栓性素因として凝固活性第8因子の亢進と甲状腺機能の亢進が明らかとなり, 甲状腺刺激ホルモン受容体抗体が陽性であったため, CVT の発症にバセドウ病が関与したと考えられた. (臨床神経 2018:58:696-699)

Key words: 脳静脈血栓症, 甲状腺機能亢進症, バセドウ病, 凝固活性第8因子

はじめに

脳静脈血栓症(cerebral venous thrombosis; CVT)の原因として、頭蓋内・外の感染症、血液凝固異常、炎症性疾患、悪性腫瘍、経口避妊薬を含むホルモン異常、術後、外傷などが知られている¹⁾. 近年、甲状腺機能亢進に伴う凝固・線溶系異常により発症した CVT の報告が散見される²⁾³⁾.

今回われわれは、脳静脈血栓症の発症を契機に発見されたバセドウ病の1例を経験したので、文献的考察を加え報告する.

症 例

患者:72歳男性 主訴:右上肢脱力 既往歴:なし. 家族歴:類症なし.

現病歴: 2018年3月中旬,朝食後に突然右上肢が動かしづらくなった。安静にしていたが症状が改善しないため、夕方に近医を受診した。頭部MRIを施行したところ,両側頭頂部に散在性の病巣を認め、脳血管障害が疑われ当科紹介となった。

入院時現症:身長 168 cm, 体重 52 kg. 血圧 127/86 mmHg, 脈拍数 110/分(整), 体温 37.1°C. 頭痛なし, 眼球突出や前頸部突出はなかった. 神経学的所見では意識清明で, 見当識も保たれており, 失語なし. 脳神経では眼球運動制限や眼振はなく, 顔面の運動障害はなし. 構音・嚥下機能障害は認めなかった. 運動系では上肢 Barré 検査で右上肢回内所見を認

め, 徒手筋力試験では上肢近位および遠位筋は 4/5, 下肢筋 5/5 であった. 四肢腱反射は正常, 表在感覚および深部感覚は正常で, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) スコアは 0 点だった.

検査所見:一般血液検査は血算,生化学検査において特記すべき異常所見はなかったが,甲状腺刺激ホルモン(thyroid stimulating hormone; TSH): $< 0.02 \,\mu\text{U/m}l$,T3:8.85 pg/ml,T4:3.93 pg/ml で甲状腺機能亢進を認めた.凝固系検査では,PT:10.9 秒,PT 活性:108%,PT-INR:0.94,APTT:28.9 秒であり,Fibrinogen:440 mg/dl,D ダイマー:2.7 μ g/ml と高値であった.また AT-III 活性:99%,トロンビンアンチトロンビン複合体(thrombin-antithrombin complex; TAT):3.9 ng/ml であった.

頭部 CT では上矢状静脈洞(superior sagittal sinus; SSS)は 高吸収を呈した(Fig. 1). 頭部 MRI の DWI および FLAIR で 両側頭頂部に高信号病変が散在しており (Fig. 2), MRA では 主幹動脈に異常所見はなかった.

入院後経過:検査結果より脳血管障害を疑い、入院管理とした.入院直後から全身の痙攣発作を繰り返したため、ジアゼパム 10 mg とフェニトイン 20 mg/kg を静脈投与し、痙攣は消失した. CT venography (CTV) にて SSS 内に血栓と考えられる造影欠損像を認め (Fig. 3)、CVT と診断し、APTT を1.5~2 倍を目標にヘパリンと抗痙攣薬(レベチラゼタム1,000 mg/日)を開始した。また、入院中に発作性心房細動を確認し、第5病日にヘパリン点滴からアピキサバン5 mg を1日2回の経口投与に変更した。

血栓性素因の検索を行った結果, 凝固活性第8因子は 187.5%と高値を示したが第9因子は140.5%であった. プロ

(Received August 9, 2018; Accepted September 23, 2018; Published online in J-STAGE on October 27, 2018) doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001212

^{*}Corresponding author: 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院神経内科〔〒 241-0811 神奈川県横浜市旭区矢指町 1197-1〕

¹⁾ 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院神経内科

²⁾ 聖マリアンナ医科大学神経内科

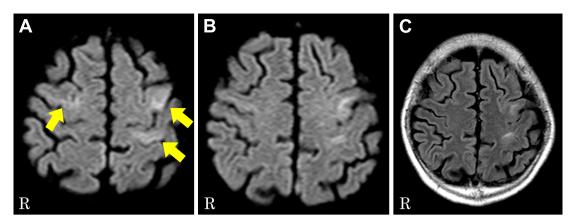


Fig. 1 MRI on admission.

DWI of the brain revealed high-intensity signals in the right frontal, left frontal, and parietal lobes [A and B, DWI, axial, 1.5 T; repetition time (TR), 3,732 ms; echo time (TE), 89 ms]. Brain FLAIR MRI images revealed high-intensity signals in the left frontal and parietal lobes [C, FLAIR, axial, 1.5 T; TR, 8,000 ms; TE, 100 ms].

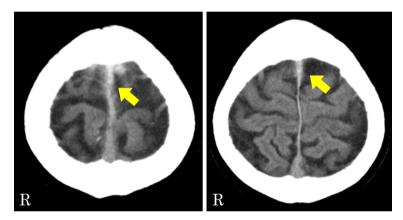


Fig. 2 CT on admission.

Brain CT revealed a hyperdense spot (arrow) in the anterior superior sagittal sinus.

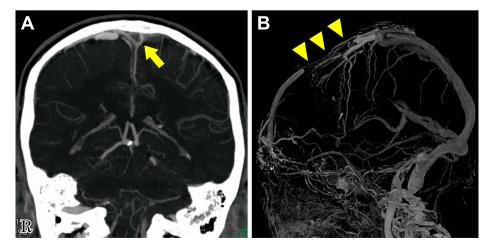


Fig. 3 Enhanced brain CT on admission.

Empty delta sign was positive on CT venography (A, arrow). CT venography revealed opacification of the superior sagittal sinus (B, arrowhead).

テイン C, プロテイン S, ループスアンチコアグラント, 抗カルジオリピン抗体, ホモシステイン値はすべて基準値内であった.

入院翌日の血液検査で、TSH 受容体抗体: 5.7 IU/I と高値を示し、TPO 抗体: 378 IU/mI、サイログロブリン抗体: 69.4 IU/mI であったことより、バセドウ病と診断し、抗甲状腺薬(チアマゾール)を開始した.

症状が軽快したため第12病日に自宅退院となり、その後も症状が再燃することなく経過している。また、抗甲状腺薬の継続により甲状腺機能は改善し、発作性心房細動の再発もない。

考 察

CVTの原因としては、先天性の凝固異常と経口避妊薬に伴うものが多く、妊娠、炎症性腸疾患、悪性腫瘍、感染症と外傷があげられる⁴. 凝固異常としてはアンチトロンビン欠損症、プロテインSおよびC欠損症、高ホモシステイン血症などがあるが、本症例においてはすべて否定された.

近年のメタアナリシスを含めた報告では、甲状腺機能亢進症は凝固活性第8因子、第9因子、vWF、PAI-1の上昇により、過凝固、低線溶状態を呈し、この影響は、顕性のみならず、潜在性の甲状腺機能亢進症でも認められた $^{5/6}$)。CVT 発症を契機に診断に至ったバセドウ病症例が報告されており $^{3/7}$)、本症例でも CVT をきたす他の原因がなく凝固活性第8因子が亢進しており、CVT の発症に甲状腺機能亢進が関与したと考えた。

また, バセドウ病の好発年齢は20~30歳代であるが, 高齢化とともに70~80歳代で発症する症例も存在するため, 高齢者でも CVT の原因としてバセドウ病を含めた甲状腺機能亢進症を考慮する必要がある.

抗凝固療法を必要とする甲状腺機能亢進患者においては、主に凝固因子の分解亢進によりワルファリンの必要量が安定しない⁸⁾⁹⁾. 一方,甲状腺機能亢進患者での直接作用経口抗凝固薬(direct oral anticoagulation; DOAC)使用に際し減量の必要性は指摘されていない。CVTに DOAC が用いられた報告は少ないがいずれも転帰は良好であり¹⁰⁾、本症例においても心房細動を合併していたため DOAC を選択した。現状では本邦において非心房細動に DOAC は適応外使用であるが,ワルファリンによるコントロールが不良である CVT に対して,DOAC が有効な選択肢の一つとなる可能性があり,今後の前向き研究が待たれる。

また、甲状腺機能と凝固活性第8因子が正常化し、抗凝固療法を中止できた症例が報告されており²⁾、抗凝固療法の継続期間に凝固活性因子が重要な指標であると考えられる。本症例では抗甲状腺薬により甲状腺機能異常は軽快し、発作性心房細動の再発なく経過している。凝固活性第8因子は158%と低下したが正常化には至らず、抗凝固療法は継続している。今後も甲状腺に対する治療を継続し、第8因子の推移を指標に治療を行う予定である。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011;42:1158-1192.
- 家田剛史,増岡 徹,濱田秀雄ら.甲状腺機能亢進症に併発した脳静脈洞血栓症の1例.脳卒中2017;39:273-276.
- 3) 亀田知明, 林 夢夏, 直井為任ら. Xa 阻害薬を治療に用いた甲状腺機能亢進症を伴う脳静脈血栓症の1例. 脳卒中2017:39:361-364.
- 4) Ferro JM, Canhão 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.
- Stuijver DJ, van Zaane B, Romualdi E, et al. The effect of hyperthyroidism on procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic factors: a systematic review and meta-analysis. Thromb Haemost 2012;108:1077-1088.
- Horacek J, Maly J, Svilias I, et al. Prothrombotic changes due to an increase in thyroid hormone levels. Eur J Endocrinol 2015; 172:537-542.
- 7) 川原一郎, 豊田啓介, 広瀬 誠ら. 潜在性 Basedow 病に合併した脳静脈洞血栓症の1症例. Neurol Surg 2017;45:805-810.
- Kellett HA, Sawers JS, Boulton FE, et al. Problems of anticoagulation with warfarin in hyperthyroidism. Q J Md 1986; 58:43-51
- Chute JP, Ryan CP, Sladek G, et al. Exacerbation of warfarininduced anticoagulation by hyperthyroidism. Endocr Pract 1997;3:77-79.
- 10) Geisbüsch C, Richter D, Herweh C, et al. Novel factor xa inhibitor for the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis: first experience in 7 patients. Stroke 2014;45:2469-2471.

Abstract

Diagnosis of Graves' disease by cerebral venous thrombosis: a case report

Takeshi Imai, M.D.¹⁾, Jun Ohsima, M.D.¹⁾ and Yasuhiro Hasegawa, M.D.²⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Division of Neurology, St Marianna University School of Medicine, Yokohama City Seibu Hospital ²⁾Department of Internal Medicine, Division of Neurology, St Marianna University School of Medicine

A 71-year-old male with no previous medical history was admitted to our hospital for paralysis of the right upper extremity. Although DWI of the brain revealed high-intensity signals in the bilateral frontal and left parietal lobes, CT revealed a hyperdense spot in the anterior superior sagittal sinus (SSS). Because CT venography revealed SSS occlusion, he was diagnosed with cerebral venous thrombosis (CVT). In addition, laboratory findings, including free triiodothyronine, 8.85 pg/ml; thyroxine, 3.39 pg/dl, thyroid-stimulating hormone (TSH), $< 0.02 \,\mu\text{U/m}l$; and anti-TSH receptor antibody, 5.7 IU/l, led to the diagnosis of hyperthyroidism for the first time. Moreover, factor VIII procoagulant protein levels exhibited a marked increase (187.5%). Based on these findings, the patient was diagnosed with CVT due to Graves' disease.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:696-699)

Key words: cerebral venous thrombosis, hyperthyroidism, Graves' disease, factor VIII procoagulant protein