

症例報告

未加療の糖尿病を有し、perfusion CT で病巣が同定された
脳静脈血栓症の 1 例

森田 隆雄¹⁾ 和田 晋一^{1)*} 陣内 重郎¹⁾
桑城 貴弘¹⁾ 矢坂 正弘¹⁾ 岡田 靖¹⁾

要旨：症例は糖尿病（HbA1c 11.0%）を有する 45 歳男性。第 1 病日に急性発症の頭痛，第 2 病日に左上肢の巧緻運動障害を自覚し当院受診した。頭部 MRI で脳実質病変を認めなかったが，magnetic resonance venography (MRV) で上矢状静脈洞の閉塞および perfusion CT で右中心前回周辺に mean-transit-time (MTT) の延長を認めた。脳静脈血栓症と診断し，ヘパリン持続静注を開始した。第 8 病日に神経症状は消失し，第 13 病日に頭部造影 CT で上矢状静脈洞の開通を認め，MTT 延長域は改善し，第 23 病日に自宅退院した。本症例は重症糖尿病による凝固異常の関与が推察され，その診断に perfusion CT が有用であった。

（臨床神経 2019;59:752-757）

Key words：脳静脈血栓症，糖尿病，perfusion CT

はじめに

脳静脈血栓症は脳梗塞全体の 0.5~1.0% を占めており，その頻度は稀である¹⁾。その原因として凝固異常など多様な原因が報告されているが，近年糖尿病が脳静脈血栓症の一因となる可能性が示唆されている²⁾。今回，我々は未加療の重症糖尿病を誘因として発症したと推測され，病巣同定，治療効果評価に perfusion CT が有用であった脳静脈血栓症を経験したので報告する。

症 例

症例：45 歳，男性

主訴：頭痛，左手指の使いづらさ

既往歴：40 歳時に健診で高血糖を指摘されるが未加療。

家族歴：血栓性素因を含めて特記すべきことはない

飲酒歴：週 1~2 回，ハイボール 4 杯/日。喫煙歴：20 本/日 × 25 年。

内服薬：なし。

現病歴：2019 年 5 月某日（第 1 病日），飛行機に約 1 時間搭乗していたが，着陸後より右眼の奥の痛みを自覚した。痛みは持続し，第 2 病日午前 7 時より左手指に力のはいらずボタンがとめにくいなどの巧緻運動障害が出現したため，同日午後 7 時に当院救急搬送となった。

入院時現症：身長 184 cm，体重 86.4 kg，BMI 25.5 kg/m²，体温 37.0°C，血圧 142/80 mmHg，脈拍 110/分・整，末梢動脈酸素飽和度 99%（room air）。眼瞼結膜に貧血なく，眼球結膜に毛様充血を認め，頸部リンパ節腫脹や頸部硬直はない。胸部では心音・呼吸音に異常はなく，腹部に異常を認めなかった。神経症状として意識障害や高次脳機能障害，脳神経系の異常所見を認めなかった。四肢では左上肢に巧緻運動障害を認めたが，右上肢，両下肢に筋力低下を認めず，感覚障害を認めなかった。指鼻試験，膝踵試験で失調所見はなかった。四肢腱反射は正常であった。

検査所見：入院時，血算では明らかな異常所見を認めなかった。生化学検査では血糖値は 403 mg/dl，HbA1c（NGSP 法）は 11.0% と高値であったが，pH 7.41，乳酸値 2.3 mmol/l，尿ケトン陰性でケトアシドーシスを示唆する所見はなかった。凝固線溶検査に関しては線溶系指標の d-dimer は 42.3 μg/dl，凝固系指標のトロンビン-アンチトロンビン複合体（thrombin-antithrombin complex; TAT）は 80 ng/ml 以上，プロトロンビンフラグメント（prothrombin fragment 1+2; PT F1+2）は 1,200 pmol/l 以上と高値を認めた。入院時頭部 MRI で拡散強調画像，FLAIR 画像で明らかな脳実質内に病変を認めなかったが，T₂* 画像で両前頭葉，頭頂葉の皮質静脈の拡張を認め，magnetic resonance venography (MRV) 画像で上矢状静脈洞の描出欠損を認め脳静脈血栓症と診断した (Fig. 1)。また perfusion CT では右中心前回周辺領域に cerebral blood flow (CBF) 正常，

*Corresponding author: 国立病院機構九州医療センター脳血管・神経内科〔〒 810-8563 福岡県福岡市中央区地行浜 1-8-1〕

¹⁾ 国立病院機構九州医療センター脳血管・神経内科

(Received August 5, 2019; Accepted August 21, 2019; Published online in J-STAGE on October 26, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001351

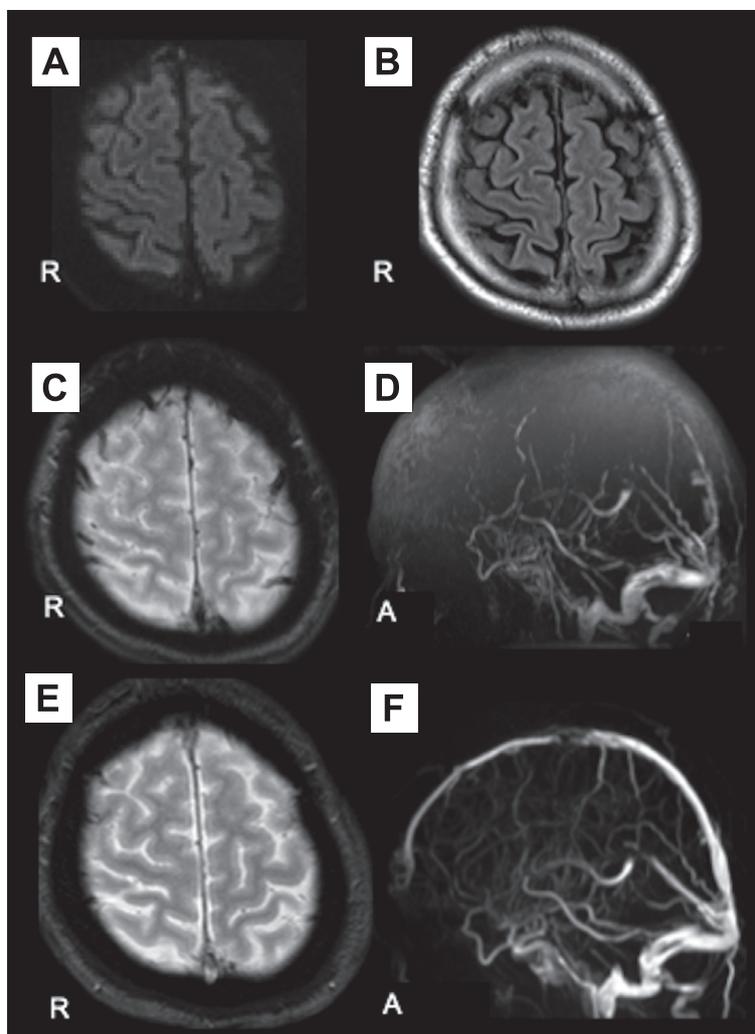


Fig. 1 Findings of brain MRI in axial view using 1.5 Tesla scanner on post onset day 2 and 22.

Areas of intense signals were absent on DWI (TR 4,900 ms, TE 92 ms) and FLAIR (TR 8,000 ms, TE 95 ms) images acquired on post admission day 1(A)(B). T_2^* image (TR 400 ms, TE 24 ms) showed dilated cortical vein, and MRV (TR 76.70 ms, TE 10.20 ms) showed occluded upper sagittal sinus(C)(D). Cortical vein dilation was improved in T_2^* image (TR 665.32 ms, TE 23.03 ms), and upper sagittal sinus was reperused on MRV (TR 16.15 ms, TE 6.87 ms) (E)(F). DWI, diffusion weighted imaging; FLAIR, fluid-attenuated inversion recovery; MRV, magnetic resonance venography; ms, milliseconds; TE, echo time; TR, repetition time.

cerebral blood volume (CBV)軽度上昇, mean transit time (MTT)延長域を認めた (Fig. 2)。脳静脈洞血栓症の原因検索として、感染症、血栓性素因、炎症性腸疾患を含めた自己免疫疾患、悪性腫瘍、血液疾患などを精査したが、異常所見を認めなかった。血栓性素因に関しては、ビタミン B12 や葉酸の測定は行わなかったが、代謝に関連するホモシステイン値は正常であった。第 7 病日に評価した von Willebrand factor (vWF) は 196% (基準値 60~170%) と高値であったが、第 VIII 因子は 87% (基準値 60~150%) で正常範囲内であった (Table 1)。

臨床経過：入院時診察所見では意識障害、痙攣を認めなかったが、右眼窩部痛と左上肢の巧緻運動障害を認めた。画像所見より静脈洞血栓症と診断し、activated partial thromboplastin time (APTT) を投与前値の 1.5~2.0 倍延長した状態を目標に

コントロールしながらヘパリンの持続静注を開始した。また高血糖に対しては、速効型インスリン、持効型インスリンを用いて血糖管理を行ったが、眼底出血を誘発する危険性もあるため過度な血糖低下に注意しながら血糖を是正した。第 7 病日には頭痛、第 8 病日には左上肢の巧緻運動障害症状が消失し、凝固線溶指標に関しては、d-dimer, TAT, PT F1+2, vWF は漸減した。第 9 病日に、入院時施行した下肢静脈エコーでは明らかな深部静脈血栓症はなかったが、d-dimer の推移より入院時には既に存在していたと推測される左内腸骨静脈内血栓に起因した肺塞栓症を発症した。一時的に頻呼吸、少量の酸素投与を要する状態となったが速やかに呼吸状態は改善し、第 13 病日に施行した造影 CT で上矢状静脈洞の再開通を認め、perfusion CT で右中心前回周囲の灌流異常領域は

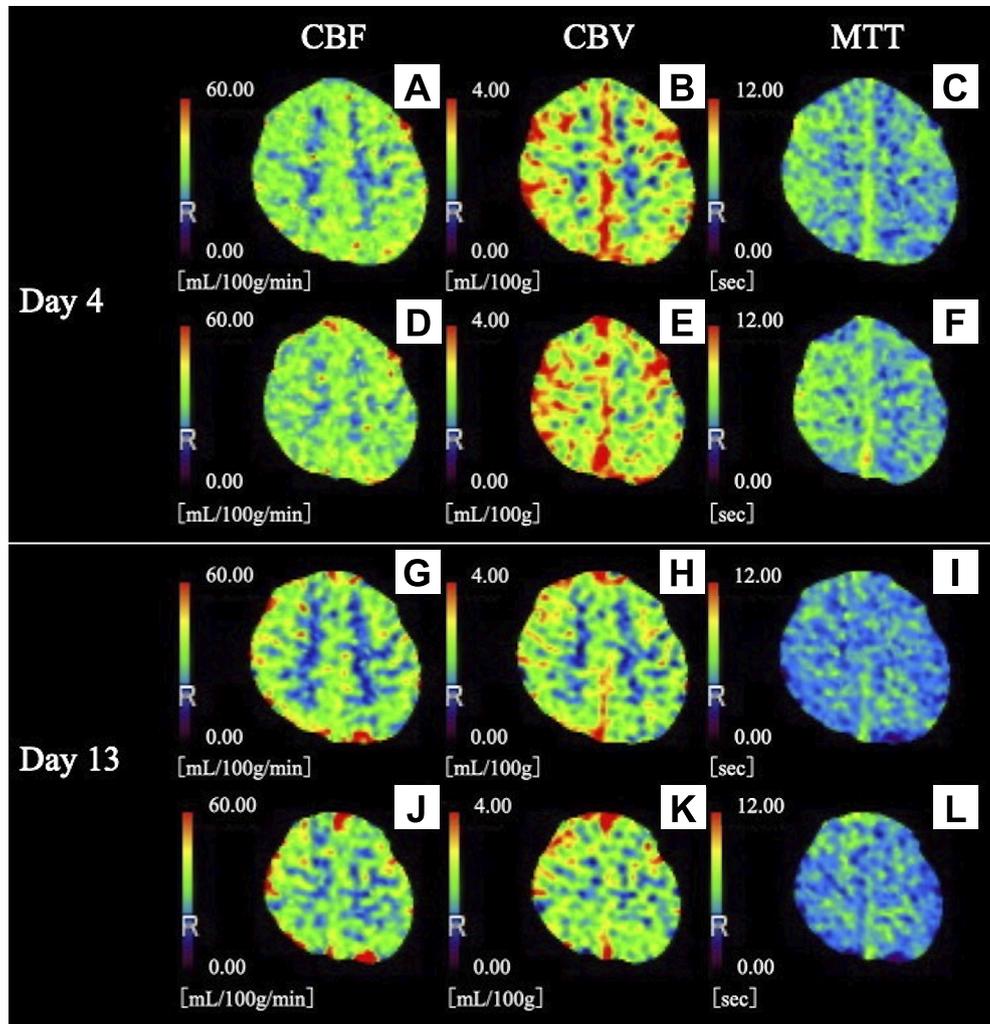


Fig. 2 Perfusion CT findings on post onset day 4 and 13.

Perfusion CT on post onset day (POD) 4 showed no change of CBF (A, D), increased CBV (B, E), and increased MTT (C, F). These findings were improved in perfusion CT on POD 13 (H, I, K, L).

CBF, cerebral blood flow; CBV, cerebral blood volume; MTT, mean transit time.

改善を認めた (Fig. 2). 第 13 病日より抗凝固療法をヘパリン持続静注からアピキサバン 20 mg/ 日内服に変更し、第 15 病日には呼吸状態は改善した。DPP-4 阻害薬による血糖値管理を継続しながらアピキサバン 10 mg/ 日を内服継続とし、第 23 病日に後遺症を残さず自宅退院とした (Fig. 3).

考 察

本症例は、未加療の糖尿病を要因として発症したと推測され、病巣同定に perfusion CT が有用であった脳静脈洞血栓症の症例であった。

脳静脈洞血栓症の原因として、感染症や血栓性素因、自己免疫疾患、悪性腫瘍、血液疾患、薬剤などが考えられているが²⁾、近年糖尿病に起因したと考えられる脳静脈洞血栓症の報告がなされている。糖尿病に加えて脱水によるケトアシ

ドーシスを合併し脳静脈洞血栓症を発症した症例は 3 例報告されているが、本症例のようにケトアシドーシスを合併しなかったコントロール不良の糖尿病症例 (HbA1c 12.8%) も 1 例報告されている^{3)~6)}。その要因として高血糖や高いインスリン抵抗性によって protein kinase C や receptor for advance glycation end products (RAGE) が活性化され、トロンビンや第 VIII 因子の増加が誘発され TAT や PT F1+2 が高値を呈する。さらに高血糖により内皮細胞から産生促進される vWF や第 VIII 因子活性の上昇することも凝固系が促進する一因と考えられている^{7)~10)}。本症例では発症時に HbA1c 11.0% の未加療の高度の糖尿病と HOMA-IR 指数 5.54 の高度のインスリン抵抗性を有していた状態であった。vWF, TAT, PT F1+2 の著明な上昇を認め凝固能が亢進した状態であったが、第 VIII 因子は正常範囲内にとどまっていた。vWF は第 VIII 因子を介して上昇が促されるとされているが、第 VIII 因子を介さず

Table 1 Laboratory findings.

Urinalysis					
Protein	+/-	Na	138 mEq/dl	Factor II	110%
Glucose	3+	K	4.3 mEq/dl	Factor V	114%
Ketone	2+	Cl	100 mEq/dl	Factor VII	78%
Blood	—	CRP	0.65 mg/dl	Factor VIII	87%
		LDL-Chol	160 mg/dl	Factor IX	120%
Complete blood count		HDL-Chol	38 mg/dl	Factor X	107%
WBC	8,200/ μ l	TG	174 mg/dl		
RBC	486 \times 10 ⁴ / μ l	Homocysteine	11.4 nmol/ml	Autoantibodies	
Hb	14.9 g/dl	BNP	5.8 pg/ml	Rheumatoid factor	—
Hct	42.8%	sIL-2R	186 U/ml	Anti-nuclear antibody	—
PLT	399 \times 10 ⁴ / μ l	Presepsin	246 pg/ml	Anti-dsDNA antibody	—
				Anti-SSA antibody	—
Atrial blood gas		Endocrinology		Anti-SSB antibody	—
Room air		TSH	0.298 μ IU/ml	Lupus anti-coagulant	—
pH	7.41	FT4	1.12 ng/dl	Anti-cardiolipin antibody	—
pCO ₂	36.3 mmHg			Anti- β 2GPI antibody	—
pO ₂	64.2 mmHg	Coagulation		Anti-Tg antibody	—
HCO ₃ ⁻	22.5 mmol/l	PT-INR	0.94 INR	Anti-TPO antibody	—
BE	-1.1 mmol/l	APTT	23.4 sec	Anti-TR antibody	—
		PC activity	139%		
Biochemistry		PC antigen	134%	Tumor	
TP	7.5 g/dl	Free PS	131%	CEA	3.4 ng/ml
Alb	4.6 g/dl	PS antigen	100%	CA19-9	23 IU/ml
AST	19 IU/l	ATIII	132%		
ALT	21 IU/l	D-dimer	42.3 μ g/ml	Diabetes mellitus-related	
ALP	292 IU/l	Fibrinogen	328 mg/dl	PG	403 mg/dl
LDH	203 IU/l	TAT	>80.0 ng/ml	HbA1c(NGSP)	11%
γ GTP	53 IU/l	PT F1+2	>1,200 pmol/l	IRI	9.2 μ U/ml
CPK	82 IU/l	TM	1.7 FU/ml	s-CPR	1.92 ng/ml
Amy	43 IU/l	vWF	196%	Anti-GAD antibody	—
BUN	17 mg/dl	SMFC	>250.0 μ g/ml		
Cr	0.61 mg/dl	PIC	7.7 μ g/ml		

Alb, albumin; ALP, alkaline phosphatase; ALT, alanine aminotransferase; Amy, amylase; APTT, activated partial thromboplastin time; AST, aspartate aminotransferase; AT, anti-thrombin; BE, base excess; β 2GPI, beta 2 glycoprotein inhibitor; BNP, brain natriuretic peptide; BUN, blood urea nitrogen; CA19-9, carbohydrate 19-9; CEA, carcinoembryonic antigen; CPK, creatine kinase; Cr, creatinine; CRP, C-reactive protein; dsDNA, double-stranded deoxyribonucleic acid; FT4, free thyroxine; GAD, glutamic acid decarboxylase; γ GTP, gamma-glutamyl transferase; Hb, hemoglobin; HbA1c (NGSP), hemoglobin A1c (National Glycohemoglobin Standardization Program); Hct, hematocrit; HDL, high-density cholesterol; IRI, immunoreactive insulin; LDL, low-density cholesterol; PC, protein C; PG, plasma glucose; PIC, plasmin- α 2 plasmin inhibitor complex; PLT, platelets; PS, protein S; PT F1+2, prothrombin fragment 1+2; PT-INR, prothrombin time-international normalized ratio; RBC, red blood cells; s-CPR, serum C-peptide; sIL-2R, soluble interleukin-2 receptor; SMFC, soluble fibrin monomer complex; SSA, Sjögren's syndrome A; SSB, Sjögren's syndrome B; TAT, thrombin-antithrombin complex; Tg, thyroglobulin; TG, triglyceride; TM, thrombomodulin; TP, total protein; TR, thyroid stimulating hormone receptor; TSH, thyroid-stimulating hormone; vWF, von Willebrand factor; WBC, white blood cells.

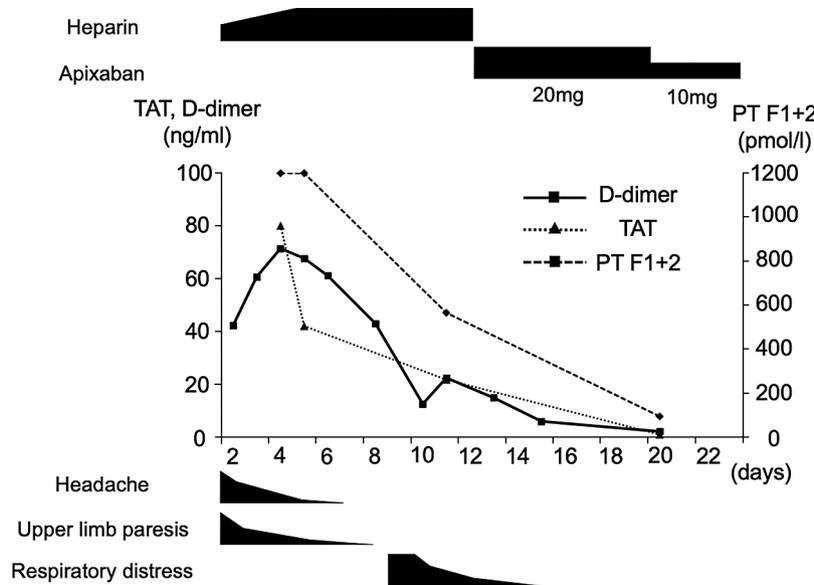


Fig. 3 In hospital course.

The patient was placed on intravenous heparin from admission. Limb paralysis improved on post onset day (POD) 8. He fell into respiratory distress due to pulmonary embolism on POD 9, but he became asymptomatic by POD 15. He was switched from intravenous heparin to oral apixaban 20 mg/day on POD 13 and this dose was reduced to 10 mg/day on POD 20. D-dimer, TAT, and PT F1+2 values gradually decreased, and he was discharged on POD 23. TAT, thrombin-antithrombin complex; PT F1+2, prothrombin fragment 1+2

vWFが上昇し脳静脈洞血栓症を発症した症例も報告されており、vWFの上昇には第VIII因子の関与しない機序があるとも推測されている¹¹⁾。また入院後経過において、線溶系指標であるd-dimerとともに凝固系指標のTAT、vWFは改善した。線溶系の指標であるd-dimerは、凝固系の指標であるTATやPT F1+2に比して深部静脈血栓症の検出に対して感度、特異度が高いとされているが¹²⁾、脳静脈血栓症の検出に関しては検討がなされていない。OgataらはTATが脳静脈血栓症の治療効果判定に有用である可能性を指摘しており、脳静脈血栓症に対するTATやPT F1+2の解釈に関しては、今後の検討が期待される¹³⁾。

また本症例ではperfusion CTを撮影することで静脈灌流異常域を確認し、さらに治療方針を決定する一助となった。脳静脈洞血栓症ではMRIで静脈性梗塞や浮腫病変を認めた症例は25~50%とその頻度は多くはない¹⁴⁾。過去に脳静脈洞血栓症にperfusion CTを用いた検討がなされているが、神経局所徴候を呈しMRIで実質内に病変を認めず、perfusion CTで静脈灌流異常に伴う神経局所徴候を認めた症例はなく、perfusion CTを撮像することで静脈灌流異常域を確認し治療方針を決定する手助けとなる可能性がある¹⁴⁾¹⁵⁾。脳静脈洞血栓症では、静脈の閉塞により静脈が鬱滞し静脈圧が上昇する。静脈系と動脈系との圧格差が低下して障害部位の脳灌流が低下することで静脈性梗塞を発症するとされている¹⁶⁾。本症例で認めた脳血液量を反映するCBV上昇や平均通過時間を反映するMTT延長は静脈の鬱滞を反映したものと考えられた。

既報ではperfusion CTの所見としてCBF低下かつCBV上昇領域やCBV低下なくMTTの延長を認める領域では可逆的な病変であるのに対し、CBF低下かつCBV低下かつMTT上昇領域では静脈性梗塞により不可逆的な病変と考えられている^{14)15)17)~19)}。本症例では右中心前回を含む右前頭葉の病変を認め、左上肢の巧緻運動障害を認めたと考えた。また同病変はCBV軽度上昇、MTT軽度上昇を呈しており、虚血stageとしては早期の可逆性病変と推測し脳静脈再開通により血流に改善が見込まれたため、抗凝固薬による内科治療を継続した。しかし、CBVの低下した症例に対して血管内治療による脳静脈血栓回収を行い、CBVの改善を認めたとの報告もあり、perfusion CTで重度の虚血病変を認めた際には、早期の血管内治療も検討される¹⁵⁾。

今回、我々は未加療の糖尿病による高血糖を誘因と推測され、病巣同様にperfusion CTが有用であった脳静脈洞血栓症の症例を経験した。糖尿病初回診断時にHbA1c 10.5%以上の症例は2.3%とされており、重症の糖尿病患者に遭遇する頻度は少ない²⁰⁾。しかし脳静脈洞血栓症例では、未加療の重症な糖尿病に関連した静脈洞血栓症を考慮する必要がある。またPerfusion CTは、治療方針の決定や経過推移に有用な可能性があり、今後の症例の蓄積が期待される。

※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

- 1) Ferro JM, Canhao 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.
- 2) 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.
- 3) Keane S, Gallagher A, Ackroyd S, et al. Cerebral venous thrombosis during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2002; 86:204-206.
- 4) De Keyser K, Paemeleire K, De Clerck M, et al. Diabetic ketoacidosis presenting as a cerebral venous sinus thrombosis. *Acta Neurol Belg* 2004;104:117-120.
- 5) Usudan LS, Choong KW, McDonnell ME. Type 2 diabetes mellitus manifesting with a cerebral vein thrombosis and ketoacidosis. *Endocr Pract* 2007;13:687-690.
- 6) Bando H, Yamada H, Omori H, et al. A case of transverse sinus thrombosis resulting in sensory aphasia in a patient with poorly controlled type 2 diabetes. *J Japan Diab Soc* 2013;56:185-191.
- 7) Wannamethee SG, Sattar N, Rumley A, et al. Tissue plasminogen activator, von Willebrand factor, and risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care* 2008;31:995-1000.
- 8) Schafer AI. The hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 1985; 102:814-828.
- 9) Zuurbier SM, Hiltunen S, Tatlisumak T, et al. Admission hyperglycemia and clinical outcome in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2016;47:390-396.
- 10) Kashiwagi S, Asano Y, Takahashi K, et al. Clinical outcomes of recombinant human-soluble thrombomodulin treatment for disseminated intravascular coagulation in solid tumors. *Anticancer Res* 2019;39:2259-2264.
- 11) Terashima M, Kataoka H, Horikawa H, et al. Cerebral sinus and venous thrombosis associated with von willebrand factor, independently of factor VIII. *Clin Med Case Rep* 2008;1:29-32.
- 12) Boneu B, Bes G, Pelzer H, et al. D-dimers, thrombin anti-thrombin III complexes and prothrombin fragments 1+2: diagnostic value in clinically suspected deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1991;65:28-31.
- 13) Ogata T, Kamouchi M, Kitazono T, et al. Cerebral venous thrombosis associated with iron deficiency anemia. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008;17:426-428.
- 14) Mokin M, Ciamea CC, Masud MW, et al. Whole-brain computed tomographic perfusion imaging in acute cerebral venous sinus thrombosis. *Interv Neurol* 2016;4:104-112.
- 15) Lin N, Wong AK, Lipinski LJ, et al. Reversible changes in diffusion- and perfusion-based imaging in cerebral venous sinus thrombosis. *J Neurointerv Surg* 2016; <http://doi.org/10.1136/neurintsurg-2014-011447>.
- 16) 長谷川泰弘. 脳静脈洞血栓症. 神経症候群 (第2版) (I) —その他の神経疾患を含めて—. 第2版. 大阪: 日本臨床社; 2013. p. 203-206.
- 17) Kawai N, Shindou A, Masada T, et al. Hemodynamics and metabolic changes in a patient with cerebral venous sinus thrombosis: evaluation using O-15 positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 2005;30:391-394.
- 18) Gupta RK, Bapuraj JR, Khandelwal N, et al. Prognostic indices for cerebral venous thrombosis on CT perfusion: a prospective study. *Eur J Radiol* 2014;83:185-190.
- 19) Deoge CA, Tavakolian R, Kerskens CM, et al. Perfusion and diffusion magnetic resonance imaging in human cerebral venous thrombosis. *J Neurol* 2001;248:564-571.
- 20) Kabeya Y, Kato M, Isogawa A, et al. Descriptive epidemiology of diabetes prevalence and HbA1c distributions based on a self-reported questionnaire and a health checkup in the JPHC diabetes study. *J Epidemiol* 2014;24:460-468.

Abstract

**Case report: cerebral venous thrombosis detected by perfusion CT
in a patient with untreated diabetes mellitus**

Takao Morita, M.D.¹⁾, Shinichi Wada, M.D.¹⁾, Juro Jinnouchi, M.D., Ph.D.¹⁾,
Takahiro Kuwashiro, M.D., Ph.D.¹⁾, Masahiro Yasaka, M.D., Ph.D.¹⁾ and Yasushi Okada, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Division of Cerebrovascular Medicine and Neurology, National Hospitalization Organization, Kyushu Medical Center

A 45-year old man with untreated diabetes mellitus (HbA1c 11.0%) was admitted with headache and left limb weakness. Findings of diffusion-weighted and FLAIR MR images of the brain were unremarkable. However, cortical vein dilation and occlusion of the upper sagittal sinus were visualized on T₂* and magnetic resonance venography images, respectively. Perfusion CT revealed increased mean transit-time in the right frontal lobe. Cerebral venous thrombosis was diagnosed and treated with intravenous heparin. The neurological symptoms disappeared on post onset day (POD) 8. Contrast CT on POD 13 revealed sagittal sinus recanalization and he was discharged 10 days later. Perfusion CT helped to identify cerebral venous thrombosis that might have been associated with untreated diabetes mellitus.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2019;59:752-757)

Key words: cerebral venous thrombosis, diabetes mellitus, perfusion CT