

# アンチトロンビン欠損症・プロテインS欠損症の合併例に 発症した脳静脈洞血栓症の一例

小原 孝仁<sup>1)</sup> 佐藤 浩一<sup>2)</sup> 花岡 真実<sup>2)</sup> 松崎 和仁<sup>2)</sup>  
高麗 雅章<sup>2)</sup> 山口 真司<sup>2)</sup> 仁木 均<sup>3)</sup>

- 1) 徳島赤十字病院 教育研修推進センター  
2) 徳島赤十字病院 脳神経外科  
3) 徳島赤十字病院 脳神経内科

## 要 旨

アンチトロンビンとプロテインSの合併欠損症による脳静脈洞血栓症例を経験した。症例は63歳の男性で、非けいれん性てんかんを来とし、MR画像所見により脳静脈洞血栓症と診断した。保存的加療（抗てんかん療法、抗凝固療法）により症状は改善した。血液検査ではアンチトロンビン（活性値・抗原量）の低下と、プロテインS活性低下（抗原量正常）を認めた。症状は安定しているが、上矢状静脈洞血栓性閉塞は1年後も継続している。娘二人は本人と同様のアンチトロンビン欠損症、プロテインS欠損症であったが、長男はアンチトロンビンは正常で、プロテインSは活性値・抗原量が共に低下していた。これまで、それぞれの単独欠損に伴う脳静脈洞血栓症の報告は多く存在するが、合併欠損の報告は初めてと考えられ、遺伝性も明らかであり、若干の文献的考察を加えて報告する。

キーワード：脳静脈洞血栓症、アンチトロンビン欠損症、プロテインS欠損症、非けいれん性てんかん、DOAC

## はじめに

今回、アンチトロンビンとプロテインSの合併欠損症による脳静脈洞血栓症例を経験した。これまで、それぞれの単独欠損に伴う脳静脈洞血栓症の報告は多く存在するが、合併欠損の報告は初めてと考えられ、若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

**患 者**：60歳代男性

**主 訴**：頭痛，失見当識

**既往歴**：十二指腸潰瘍穿孔，B型肝炎，胃癌（1年前，胃癌術後に原因不明の骨髄抑制所見が疑われ，治癒切除の可能性が高いことから抗がん剤の投与が断念されていた）

**現病歴**：頭痛，倦怠感等数日訴えた後，職場の同僚が，失見当識，行動異常（仕事上の動作が普段と異なる）を認め，当院を救急受診した。

**入院時現症**：血圧159/93mmHg，脈拍71回/分，体温

37.7℃と軽度発熱を認めた。

神経学的には，軽度意識障害（JCS：2）と失見当識を認め，応答は緩慢・断片的，軽度の頭痛を訴え，歩行は動揺していたが，明らかな運動麻痺は指摘できなかった。

**検査所見**：血液検査では，ヘマトクリット：33.5%，ヘモグロビン：11.1g/dL，赤血球数  $287 \times 10^4 / \mu\text{L}$ ，MCH：38.7，MCV：116.7，MCHC：33.1と大球性貧血の傾向と，白血球  $2600 / \mu\text{L}$  と白血球減少を認めたが，外科定期受診中の所見と変化は無かった。血液生化学検査には異常なく，凝固検査では活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）等は正常範囲であったが，Dダイマーは  $1.7 \mu\text{g/ml}$  と軽度上昇していた。MRI拡散強調画像では，上矢状静脈洞内の著明な高信号と，右頭頂葉の淡い皮質高信号が見られた（Fig. 1 A）。FLAIRでは右頭頂葉・前頭葉に高信号が見られた（Fig. 1 B）。T2\*では，上矢状静脈洞内と，皮質静脈と考えられる脳溝内に低信号が見られた（Fig. 2）。MRAでの脳主幹動脈に異常は見られず，magnetic resonance venography（MRV）

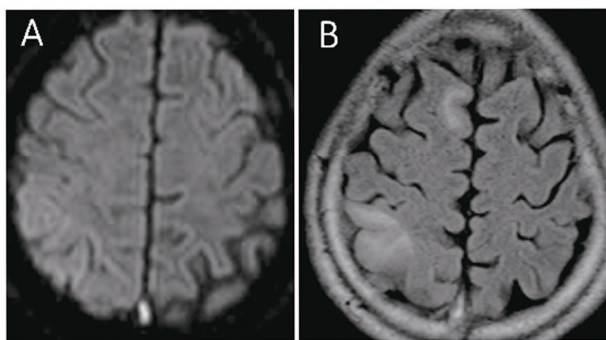
では上矢静脈洞～右横静脈洞が描出されなかった (Fig. 3) . 臨床症状と画像所見から, 脳静脈洞血栓症に伴う非けいれん性てんかんの可能性が高いと判断し, ジアゼパムの静脈内投与を行うと, 数分の傾眠後, 意識障害や失見当識はほぼ消失した. レベチラセタムを併用して, 血液検査を追加すると, AT-III 活性: 63% (基準値: 80~130%) と低下が見られ, アンチトロンビン III 製剤補充療法を行った. 数日後に報告された外注検査ではAT-III抗原量: 21.4mg/dl (SRL基準値23.6~33.5) も低下しており, さらにプロテインS活性も62% (基準値: 67~164%) と低下していることが判明した. プロテインS抗原量は98% と正常, プロテインC活性・抗原量や血液凝固第7因子なども正常であったが, 抗カルジオリピン抗体 (IgG) は基準値以下であった.

AT-III (活性・抗原量) 低下とプロテインSの活性低下が, 静脈洞血栓症に関与したと推測されるが, この時点では胃癌の術後や, 原因不明の貧血など, 消耗性産生能低下が影響した異常値であろうと推測していた. 静脈内ヘパリン持続投与と, アンチトロンビン III 製剤補充療法を併用した. 本症例では一度補充療法を行うと, 約4週間にわたって80%以上の血中活性が維持された. 治療開始後, 前頭葉～頭頂葉のFLAIR高信号は縮小傾向を認めたが, 上矢静脈洞・右横静脈洞閉塞状態は継続した. 神経症状はほぼ消失したため, ヘパリンをエドキサバン経口投与に変更し, 抗痙攣剤も継続して第16病日に自宅退院し, 外来で1か月に1度アンチトロンビン III 製剤の補充を行った. 3か月後のFLAIR画像では, 右半球

の高信号もほぼ消失していた (Fig. 4) が, MRVでの静脈洞閉塞状態は継続していた.

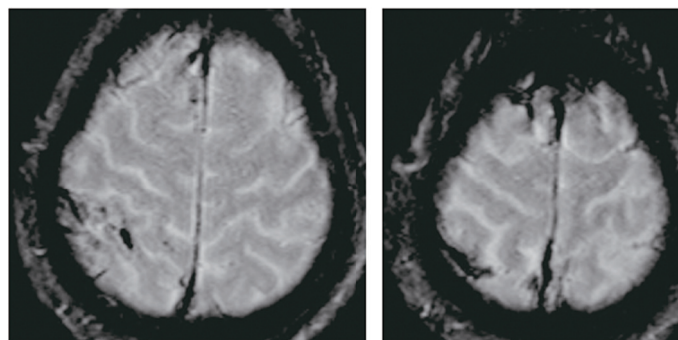
念のため, 家族の血液検査を進めたところ, 長女 (20歳代) ではAT-III活性: 67%, AT-III抗原量 22.0 mg/dl (基準値23.6~33.5), プロテインS活性: 72%, プロテインS抗原量: 84%正常値, そして, 次女 (20歳代) ではAT-III活性: 63%, AT-III抗原量: 20.8 mg/dl, プロテインS活性: 59%, プロテインS抗原量: 89%正常値と, 患者本人と全く同じAT-III活性・抗原量低下, プロテインS活性低下・プロテインS抗原量正常のパターン (アンチトロンビン欠損症 Type I, プロテインS欠損症 Type-III) を示し, 遺伝性があると考えられた. また, 興味深いことに長男 (20歳代) ではAT-III活性: 95%, AT-III抗原量: 27.7mg/dl (基準値内) はいずれも正常値であったが, プロテインS活性: 68%, プロテインS抗原量: 63%と, プロテインSは活性・抗原量ともに低下しており, プロテインS欠損症 Type-I と考えられた. 患者本人は, 退院後も4週間ごとに1年間補充療法を施行, 1年後のMRIでも脳実質異常はほとんど消失していたが, MRVでの上矢状静脈洞と右横静脈洞の閉塞所見は継続していた. 血管撮影を施行し, 上矢状静脈洞と右横静脈洞の閉塞所見が確認された (Fig. 5, 6) が, 硬膜動静脈瘻等の新たな血管病変は認めなかった. アンチトロンビン III の補充を終了, 静脈洞は閉塞が継続しておりレベチラセタムは継続投与とした. その後もさらに1年が経過したが, 新たな血栓症や痙攣発作は認めていない. 本論文発表に関しては, 患者本人から同意を得た.

Fig. 1 入院時 MR (DWI,FLAIR)



DWI では, 上矢状静脈洞内高信号と, 右頭頂葉に淡い高信号を認めた (A). FLAIR では, 右頭頂葉と前頭葉の一部に高信号を認めた (B).

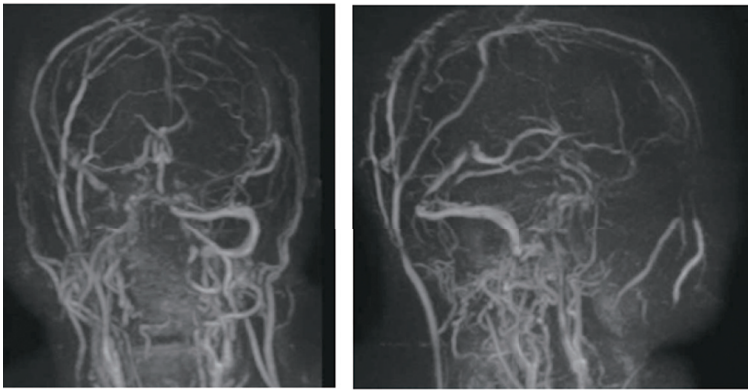
Fig. 2 入院時 MR (T2\*)



T2\* では上矢状静脈洞内, および脳溝内 (脳表静脈内) に低信号を認めた.

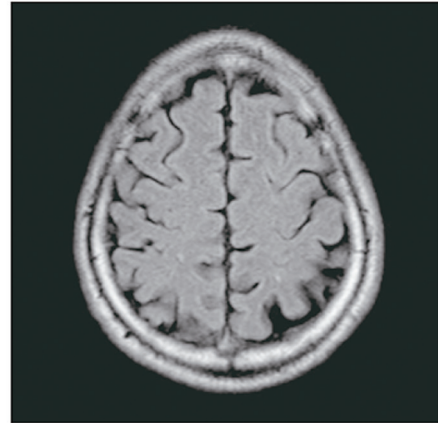


Fig. 3 入院時 MRV 画像



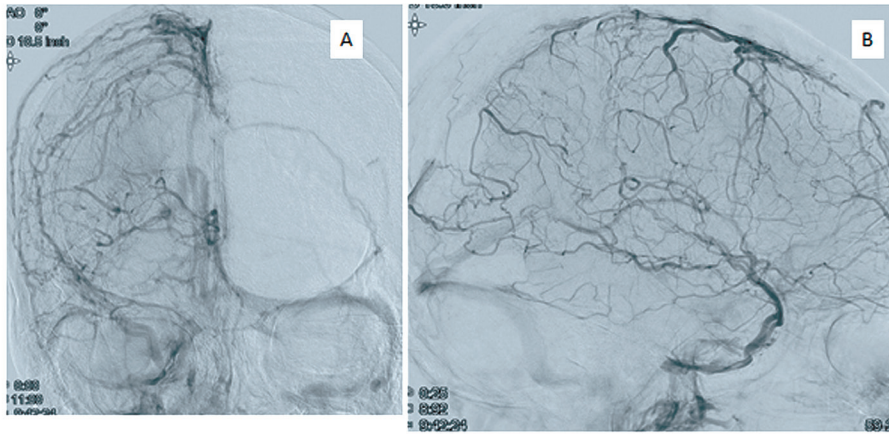
MRV (MR 静脈撮影) では、上矢状静脈洞後半部と、右横静脈洞の描出不良を認める。

Fig. 4 3 か月後 MR (FLAIR) 画像



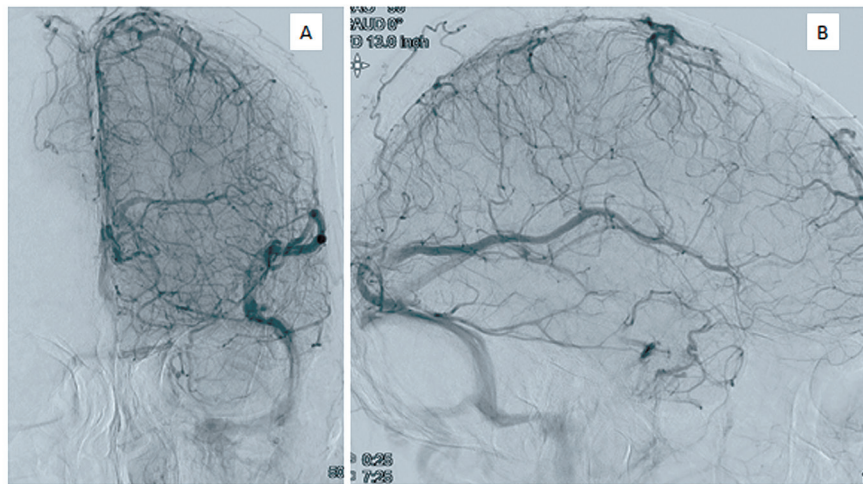
3 か月後の FLAIR では、脳実質の高信号はほぼ消失している。

Fig. 5 1年後、右頸動脈撮影 (生脈相)



右頸動脈撮影では、上矢状静脈洞前部・後部および横静脈洞の描出不良を認める。

Fig. 6 1年後、左頸動脈撮影 (静脈相)



左頸動脈撮影では、上矢状静脈洞・右横静脈洞描出不良と、側副路である側頭葉静脈の発達を認める。

## 考 察

アンチトロンビン (AT-Ⅲ) は血液凝固活性上昇の結果生じるトロンビンや、活性型第Ⅹ因子などに対する凝固阻止因子 (分子量65,000) で、ヘパリン存在下では構造変化を来し、その阻止効果が1,000倍にも増強される。アンチトロンビン欠損症は常染色体優性遺伝の疾患であり、AT-Ⅲ遺伝子は1番染色体に存在する。血流が緩徐な静脈系や上腸間膜静脈などに血栓症を来しやすく、脳静脈洞血栓症もしばしば報告されている。抗原量と活性値がともに減少している欠乏症 (Type I) と、活性値のみに異常を認める分子異常症 (Type II) に大別される。本症例は抗原量も低下しており、アンチトロンビン欠損症Type I となる。アンチトロンビンの体内半減期は60時間程度とされ、以前我々が経験したアンチトロンビン欠損症に伴う脳静脈洞血栓症では<sup>1)</sup>、アンチトロンビンⅢ製剤 (ノイアート®) による補充療法を4日ごとに施行しないと正常な (有効な) AT-Ⅲ血中活性値を維持できなかつた。今回の症例では一度補充すると、その7倍である4週間 (28日間) 血中活性値が維持できた。以前報告した症例 (アンチトロンビン欠損症Type II) では診断時のAT-Ⅲ活性値が非常に低く (46%)、個体のAT-Ⅲ活性値の差が、補充療法の効果期間に影響している可能性が推測される<sup>1)</sup>。また、以前経験した症例では閉塞静脈洞は、数週間の保存的加療により完全再開通が確認された<sup>1)</sup>。しかしながら今回の症例は閉塞静脈洞の再開通は認めていない。

プロテインCは流血中に存在する成分 (分子量: 62,000) で、トロンボモジュリンに結合したトロンビンにより活性化され、活性化プロテインCは血管内皮や血小板のリン脂質上でプロテインS (分子量: 84,000) と複合体を形成し (プロテインSを補酵素として)、活性化凝固第Ⅴ因子や活性化第Ⅹ因子を分解失活させることで、凝固反応を阻止する。また、plasminogen activator inhibitor (PAI-1) を中和して、線溶活性化を促進する。このプロテインCも先天性欠損症が存在する<sup>2)</sup>が、補酵素であるプロテインSの欠損症も存在する。日本人では先天性血栓性素因 (アンチトロンビン欠損症、プロテインC欠損症、プロテインS欠損症) の中で、プロテインS欠損症が最も頻度が高いとされている。プロテインS遺伝子は3

番染色体に存在する。先天性プロテインS欠損症は常染色体優性遺伝を示し、3つに分類されるがほとんどはType-I (抗原量低下・活性値低下)、Type-III (活性値低下) である。臨床的には青年期まではほとんど無症状で、その後は下肢静脈血栓症や肺塞栓といった静脈血栓症を起こしやすいとされる。今回の症例では、本人・長女および次女はプロテインS欠損症Type-III (活性低下) であったが、長男はプロテインS欠損症Type-I (抗原量低下・活性値低下) であった。我々が以前経験したプロテインC欠損による脳静脈洞血栓症<sup>2)</sup>では、保存的加療により数週間後に閉塞静脈洞が完全再開通したが、今回のプロテインS欠損症では1年後も再開通が認められていない。

脳静脈洞血栓症の治療に関しては、現時点での血管内治療による再開通療法は通常治療より有効ではないとされている<sup>3)</sup>。初期には痙攣発作に伴う意識障害があっても、急速に血腫が増大するような劇症型で無ければ、保存的抗凝固療法でも良好な結果を得られることも多い<sup>4)</sup>。近年、この抗凝固療法にdirect oral anti-coagulants (DOAC) を用いる報告が増加している。雨宮らは、ヘパリン・ワルファリンで出血性変化を来した静脈洞血栓症例に、抗トロンビン作用の低いDOACを用いて良好な経過となった症例を報告している<sup>5)</sup>。プロテインC、プロテインSはいずれもビタミンK依存性タンパクであり、ワルファリンにより血液中の濃度が低下する。従来は静脈洞血栓症を来す先天性凝固異常症であるプロテインC欠損症やプロテインS欠損症でも、やむを得ずワルファリンによる抗凝固療法が施行されてきた。現代ではアンチトロンビン欠損と、プロテインC欠損は、補充療法も検討可能な時代になったが、プロテインSは製剤が存在しない。またいずれも高分子で、注射による投与が必要で長期投与は困難である。これらの先天性血栓性素因に対してもDOAC投与が報告されるようになり、エビデンスレベルは低いが、ワルファリンと遜色ない印象である<sup>6),7)</sup>。今回の症例もエドキサバンを投与し、新たな血栓症や症状の悪化は認めていない。今後も大規模臨床研究の結果を期待したい。

脳静脈洞血栓症は硬膜動静脈瘻の原因疾患として、よく議論されるが、我々の経験では脳静脈洞血栓症が硬膜動静脈瘻発生前に確認された症例は数%である<sup>8),9)</sup>。さらに、静脈洞閉塞後に硬膜動静脈瘻

が発生した症例の多くは、プロテインS欠損症に関連していたことを報告した<sup>10)</sup>。報告したプロテインS欠損症・硬膜動静脈瘻の1例は、静脈洞血栓症の1年後に閉塞脳表静脈断端に硬膜動静脈瘻が発生し、10年後に頭蓋内出血をも来している<sup>10)</sup>。今回の症例ではアンチトロンビン低下も伴っていたが、プロテインS欠損症の影響が前面に出て、再開通が見られなかった可能性が高く、硬膜動静脈瘻の発生リスクが高く、長期経過観察が必要と考えられる。

## 結 語

アンチトロンビン欠損症とプロテインS欠損症を合併した症例に発症した脳静脈洞血栓症を報告した。遺伝性も明らかであったが、保存的加療により神経学的経過は良好であった。静脈洞閉塞は1年後も継続しており、今後も慎重な経過観察が必要と考えている。

## 利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反なし。

## 文 献

- 1) 高木恵理, 太田理絵, 仁木敏之, 他: 妊娠を契機に静脈血栓症を発症し, 先天性アンチトロンビンIII欠損症と診断された一例. 四国医誌 2013; 69: 179-86
- 2) 前田悠作, 佐藤浩一, 羽星辰哉, 他: 妊娠初期に静脈洞血栓症を発症した先天性プロテインC欠損症の1例. Neurol Surg 2017; 45: 913-8
- 3) Coutinho MJ, Zuurbier MS, Bousser MG, et al: Effect of Endovascular Treatment With Medical Management vs Standard Care on Severe Cerebral Venous Thrombosis: The TO-ACT Randomized Clinical Trial: JAMA Neurol 2020; 77: 966-73
- 4) 佐藤浩一: 上矢状静脈洞血栓症と画像診断. 小川 彰, 中川原譲二, 佐々木真理編: 「見て診て学ぶ 脳卒中の画像診断 (画像診断法の基礎から応用まで)」, 大阪: 永井書店 2008: p548-60
- 5) 雨宮健生, 上坂十四夫, 亀田勝治, 他: 出血性脳

梗

塞を呈した deep cerebral venous sinus thrombosis に対するエドキサバンの有用性. Neurol Surg 2017; 45: 607-13

- 6) Serrao A, Lucani B, Mansour D, et al: Direct Oral Anticoagulants in Patients Affected by Major Congenital Thrombophilia. Mediterr J Hematol Infect Dis 2019; 11: e2019044
- 7) Elsebaie MAT, van Es N, Langston A, et al: Direct oral anticoagulants in patients with venous thromboembolism and thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. JThromb Haemost 2019; 17: 645-56
- 8) 佐藤浩一: 硬膜動静脈瘻の疫学・病態変化・治療: 脳神外ジャーナル2008; 17: 362-9
- 9) 里見淳一郎, 佐藤浩一: 脳硬膜動静脈瘻の疫学・成因. Brain Nerve 2008; 60: 883-610)
- 10) Matsubara S, Satoh K, Satomi J, et al: Acquired pial and dural arteriovenous fistulae following superior sagittal sinus thrombosis in patients with protein S deficiency: a report of two cases. Neurol Med Chir (Tokyo) 2014; 54: 245-52



---

## A case of cerebral venous sinus thrombosis caused by combining antithrombin deficiency and protein S deficiency

Takahito KOHARA<sup>1)</sup>, Koichi SATOH<sup>2)</sup>, Mami HANAOKA<sup>2)</sup>, Kazuhito MATSUZAKI<sup>2)</sup>,  
Masaaki KORAI<sup>2)</sup>, Tadashi YAMAGUCHI<sup>2)</sup>, Hitoshi NIKI<sup>3)</sup>

1) Post-graduate Education Center, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Neurosurgery, Tokushima Red Cross Hospital

3) Division of Neurology, Tokushima Red Cross Hospital

Here, we report a case of cerebral venous sinus thrombosis owing to the simultaneous presence of antithrombin deficiency (type-1) and protein S deficiency (type-3). A 63-year-old man presented with nonconvulsive status epilepticus. Magnetic resonance imaging revealed a venous infarction in the right parietal lobe, and magnetic resonance venography indicated cerebral venous sinus thrombosis. Symptoms disappeared after intravenous diazepam and oral levetiracetam administration. After hospitalization, anticoagulant therapy was continued, and low antithrombin levels (activity and antigen levels) and low protein S levels (activity only) were confirmed. Similar findings were observed for the patient's two daughters. However, his son showed normal antithrombin levels, but low levels of protein S (activity and antigen levels). The patient's clinical course was good; however, venous sinus occlusion persisted for more than 1 year.

Key words : cerebral venous sinus thrombosis, protein S deficiency, antithrombin deficiency, non-convulsive status epilepticus, direct-acting oral anticoagulant

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 27 : 26-31, 2022

---