

葉酸，ビタミン B12 複合欠乏による 著明な高ホモシステイン血症を呈した脳静脈洞血栓症

金谷 雄平¹⁾ 音成秀一郎¹⁾ 竹丸 誠¹⁾
志賀 裕二¹⁾ 竹島 慎一¹⁾ 栗山 勝^{1)*}

要旨：症例は 63 歳の男性である。痙攣で発症した上矢状静脈洞の血栓症で、著明な高ホモシステイン血症 (93.5 nmol/ml) を合併していた。葉酸とビタミン B12 の複合欠乏が認められ、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素遺伝子 C677T 変異は T/T 型であった。葉酸の単独投与により増加部分の 86% が低下し、ビタミン B12 の追加投与により 4 ヶ月で正常値に改善した。高ホモシステイン血症の原因は葉酸欠乏が主である事が確認された。ビタミン欠乏など後天的要因でもホモシステインは 3 桁近くまで異常増加することが明らかになった。矯正可能な危険因子として、高ホモシステイン血症は重要であり、関連するビタミンの検査が必須である。

(臨床神経 2016;56:116-119)

Key words：脳静脈洞血栓症，高ホモシステイン血症，葉酸，ビタミン B12，メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素遺伝子

はじめに

脳静脈洞血栓症 (cerebral venous sinus thrombosis; CVT) の危険因子は多数存在し¹⁾²⁾，高ホモシステイン (Hcy) 血症もその 1 つである^{3)~7)}。17 研究の危険因子メタ解析では、経口避妊薬の服用、第 V 因子 Leiden、高 Hcy 血症が有意に認められた⁶⁾。合併頻度は欧州の多施設共同研究 (ISCVT) 624 症例の 4.5% に認められたが⁸⁾，イタリアからの CVT 26 症例では 10 症例 38.5% であり³⁾，人種差が認められる。我々も CVT 25 症例中 9 例 (36%) に認めており、本邦でも高 Hcy 血症の合併率は高いようである (投稿中)。今回、葉酸、ビタミン (V) B12 複合欠乏による著明な高 Hcy 血症を呈した CVT の症例で、治療による Hcy の推移を検討し、興味ある知見を得たので報告する。

症 例

患者：63 歳、男性

主訴：意識障害、痙攣

既往歴：2 年前心筋梗塞に罹患し、冠動脈狭窄のステント留置を受け、抗血小板剤とワルファリン (warfarin; WF) 投与を受けていたが、半年前に内服薬を自己中断した。消化管手術の既往なし。

家族歴：血液凝固異常症なし。

生活歴：喫煙 20 本/日、40 年。2 年前まで多量飲酒。野菜

は嫌いで食べない。

現病歴：2012 年 6 月中旬、19 時頃から不穏状態となり、20 時頃全身間代性痙攣が出現し入院。頭痛はなし。

一般内科的所見：血圧 124/82、脈拍 72 回/分・整。尿失禁と発汗あり、肥満 (BMI; 33.2)。心収縮期雑音を認めるが、肺呼吸音に異常なし。足背動脈は、両側良好に触知。神経学的所見：意識障害は JCS1-3。髄膜刺激徴候なく、脳神経で瞳孔、眼振なし、感覚障害や運動麻痺はなく、錐体路徴候、病的反射は認めず、運動失調も認めなかった。

脳画像所見：脳 CT で右前頭葉に少量の出血を認めた。MRI, FLAIR 像で右前頭葉に中心部が低信号で周囲が高信号の病変を認め、出血部位周囲の浮腫性変化と思われた。T₂* 強調像で右前頭葉実質内、脳溝内に出血を認め、上矢状静脈洞 (SSS) および両側前頭葉の皮質静脈などが低信号を呈していた。MRV で SSS の前半部の flow void が消失し閉塞が認められた。他の静脈洞閉塞はなく、白質変性も認めなかった (Fig. 1)。

血液検査所見：末梢血では、白血球増加 (11,760/ μ l) 以外は赤血球 501 $\times 10^4$ 、血色素 16.0 g/dl、Hct 45.8%、血小板 26.6 $\times 10^4$ / μ l、MCV 98.8 fl と異常なし。肝機能、腎機能、電解質、脂質など正常、糖尿病なし。D-dimer 2.9 μ g/ml、TAT 3.9 ng/ml と凝固亢進、CRP 1.3 mg/dl、Fbg 335 mg/dl と炎症所見を認めた。PT-INR 0.94、aPTT 29.4 秒、protein C 84%、protein S 112%、ATIII 91% で正常。抗核抗体陰性、抗リン脂質抗体症候群も認めなかった。Hcy が 93.5 nmol/ml (正常：13.6~21.6) と著明に増加し、葉酸 2.4 ng/ml (3.6~12.9) で、VB12 が 152 pg/ml

*Corresponding author: 脳神経センター大田記念病院脳神経内科 [〒 720-0825 広島県福山市沖野上町 3-6-28]

¹⁾ 脳神経センター大田記念病院脳神経内科

(Received October 5, 2015; Accepted October 27, 2015; Published online in J-STAGE on January 21, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneurology-000819

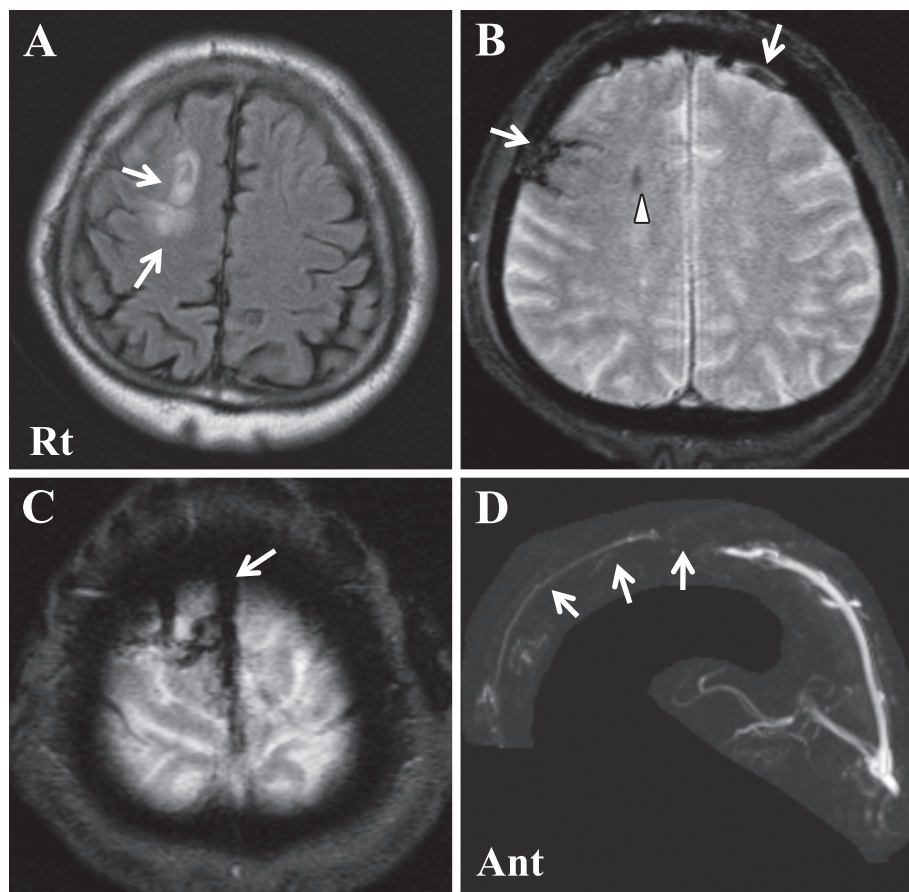


Fig. 1 Brain MRI.

A; FLAIR imaging shows high intensity signal lesions surrounding with low intensity signal lesion (arrows). 1.5 T, axial view, TR 9,000 ms, TE 89 ms. B; T_2^* weighted image shows hemorrhagic lesions in right frontal lobe (arrow head) and cerebral sulci and subarachnoid space (arrows). 1.5 T, axial view, TR 660 ms, TE 24 ms. C; T_2^* weighted image shows low intensity signal in superior sagittal sinus (arrow). 1.5 T, axial view, TR 660 ms, TE 24 ms. D; The flow void in the anterior part of superior sagittal sinus (arrows) could not be imaged on MR venography. 1.5 T, TR 81 ms, TE 13 ms.

(180~914)の欠乏を認めた。メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 (MTHFR) 遺伝子多型は C677T のホモ T/T 型であった。

臨床経過：入院時抗痙攣薬を投与し、CVT の診断直後からヘパリン投与を行った。全身痙攣消失後、意識障害は回復したが、数日間は傾眠傾向であった。その後22病日にWFに切り替え、26病日に後遺症なく退院した。外来でWF投与を継続し、葉酸とVB12の補充療法を行った。まず葉酸（フォリアミン 10 mg/日）内服を行い、2ヶ月後には 35.6、3ヵ月後に 22.6 nmol/ml まで低下した。その後VB12（メチコパール 1,500 μ g/日）を追加投与し、4ヵ月後には 12.3、5ヵ月後には 11.1 nmol/ml と正常化した (Fig. 2)。

考 察

提示した症例の危険因子として、高Hcy血症が明らかとなったが、3桁近い著明な高値を呈したため、Hcy尿症やMTHFR欠損症など酵素異常症も鑑別に考えられた。しかし、

マルファン症候群様身体的特徴、眼症状、脳白質変性などは認めず、葉酸とVB12の欠乏状態が明らかとなり、約4ヶ月のビタミン補充療法で正常化した。葉酸補充での改善が著明で、Hcy増加分の約86%が改善したが、依然異常値のため、VB12を追加補充し正常化した。葉酸欠乏が主である事を確認したが、ビタミン欠乏など後天的要因でもHcyは3桁近くまで異常増加することが明らかになった貴重な症例である。

Hcyはメチオニン代謝の中間代謝産物のアミノ酸で、この経路でVB12、VB6は補酵素であり、葉酸もVB12と共役してHcyからメチオニンへのメチル化の酵素反応に働く。よって葉酸、VB12、VB6欠乏で高Hcy血症が生じる。さらに、多くの要因で血中Hcyは増加し、生理的（年齢、人種）、遺伝的（酵素異常症、MTHFR C677T 遺伝多型）、後天的（喫煙、酒・生活習慣）、疾患（糖尿病、腎不全）、薬剤（経口避妊薬、抗てんかん薬AED、抗癌剤）などが影響する²⁾。本症例は、心筋梗塞の既往歴を有し、冠動脈硬化も強い症例であるが、肥満、喫煙、多量飲酒が動脈硬化促進と血栓傾向要因で、さ

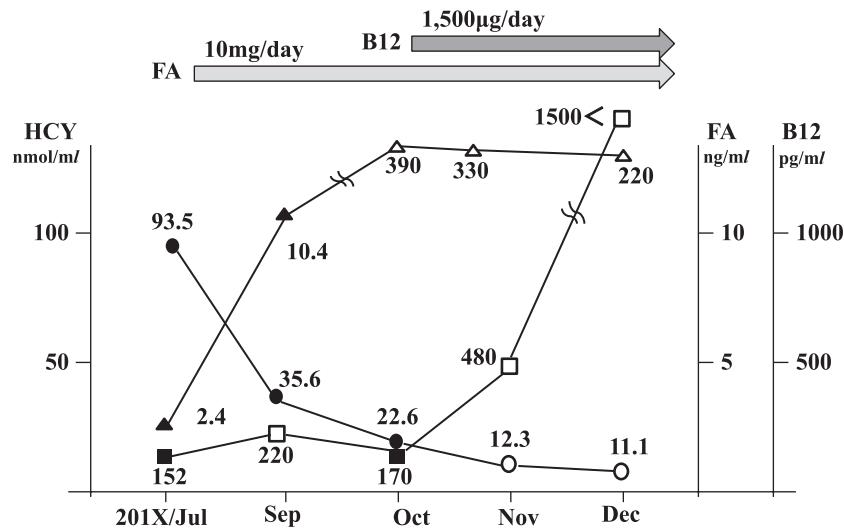


Fig. 2 The change of serum homocysteine by the supplement of folic acid and vitamin B12.

The patient received a supplement therapy of vitamins. First, he was administered folate orally. After 3 months, the serum level of homocysteine decreased to 22.6 nmol/ml (an 86% reduction), but was still above the normal level. Next, an additional supplement therapy of vitamin B12 lowered the homocysteine level to normal (12.3 nmol/ml) after 4 months. Hcy ●; homocysteine (normal value ○, 3.7~13.5 nmol/ml), FA ▲; folic acid (normal △, 3.6~12.9 ng/ml), B12 ■; vitamin B12 (normal □, 180~914 pg/ml).

らに野菜嫌いの偏食があり葉酸とVB12の複合的欠乏状態になり、著明な高Hcy血症をおこし、さらに血栓傾向が進行しCVTが発症したと思われる。

Hcyに関する基礎研究では、Hcyが過酸化水素やスーパーオキシドラジカルを生成し血管内皮細胞を障害し、活性酸素は内皮由来のNOを不活化し内皮機能を低下させ、酸化LDLを産生させる。血管平滑筋細胞増殖や血小板を活性化するなど報告されている。また凝固系には、組織因子の誘導、第V因子を活性化させる、トロンボモジュリンの発現抑制、protein Cの活性化抑制などで抗凝固作用を低下させ血栓傾向を引き起こすなどが報告されている⁹⁾。Hcyの動脈硬化作用や血栓傾向作用は基礎研究でも臨床研究でも認められているが、CVTは症例数が多くないため、今後とも臨床的研究を積み重ねる必要がある。

謝辞: 画像所見で貴重なご意見をいただいた脳神経センター大田記念病院放射線科、田中朗雄先生に深謝いたします。

※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) Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol* 2007;6:162-170.
- 2) Hoşoğlu C, Porojan-Iuga M, Rusu ML, et al. Hyperhomocysteinemia: clinical and therapeutic involvement in venous thrombosis. *Rom J Intern Med* 2007;45:159-164.
- 3) Boncoraglio G, Carrierio MR, Chiapparini L, et al. Hyperhomocysteinemia and other thrombophilic risk factors in 26 patients with cerebral venous thrombosis. *Eur J Neurol* 2004;11:405-409.
- 4) Cantu C, Alonso E, Jara A, et al. Hyperhomocysteinemia, low folate and vitamin B12 concentrations, and methylene tetrahydrofolate reductase mutation in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2004;35:1790-1794.
- 5) Ventura P, Cobelli M, Marietta M, et al. Hyperhomocysteinemia and other newly recognized inherited coagulation disorders (factor V Leiden and prothrombin gene mutation) in patients with idiopathic cerebral vein thrombosis. *Cerebrovasc Dis* 2004;17:153-159.
- 6) Dentali F, Crowther M, Ageno W. Thrombophilic abnormalities, oral contraceptives, and risk of cerebral vein thrombosis: a meta-analysis. *Blood* 2006;107:2766-2773.
- 7) Nagaraja D, Noone ML, Bharatkumar VP, et al. Homocysteine, folate and vitamin B(12) in puerperal cerebral venous thrombosis. *J Neurol Sci* 2008;272:43-47.
- 8) 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.
- 9) Undas A, Brozek J, Szczeklik A. Homocysteine and thrombosis: from basic science to clinical evidence. *Thromb Haemost* 2005;94:907-915.

Abstract**Cerebral venous sinus thrombosis associated with hyperhomocysteinemia due to combined deficiencies of folate and vitamin B12**

Yuhei Kanaya, M.D.¹⁾, Shuichiro Neshige, M.D.¹⁾, Makoto Takemaru, M.D., Ph.D.¹⁾,
Yuji Shiga, M.D.¹⁾, Shinichi Takeshima, M.D.¹⁾ and Masaru Kuriyama, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, and Department of Radiology, Brain Attack Center Ota Memorial Hospital

A 63-year-old man was admitted to our hospital because of convulsive seizures. Radiological examinations revealed cerebral venous sinus thrombosis in the anterior part of the superior sagittal sinus. He had marked hyperhomocysteinemia (93.5 nmol/ml) due to combined deficiencies of folate and vitamin B12. He was T/T homozygous for methylene tetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. He received a supplement therapy of vitamins. First, he was administered folate orally. After 3 months, the serum level of homocysteine decreased to 22.6 nmol/ml (an 86% reduction), but was still above the normal level. Next, an additional supplement therapy of vitamin B12 lowered the homocysteine level to normal (12.3 nmol/ml) after 4 months. These results showed that the increase of homocysteine levels in this patient was mainly caused by the deficiency of folate. Additionally, acquired risk factors like vitamin deficiencies increased the level of serum homocysteine to almost 100 nmol/ml.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:116-119)

Key words: cerebral venous sinus thrombosis, hyperhomocysteinemia, folate, vitamins B12, methylene tetrahydrofolate reductase
