

症例報告

リポ蛋白 (a) の著明高値をみとめた脳静脈洞血栓症の 1 例

水谷 泰彰^{1)2)*} 高野 明美¹⁾ 宮尾 眞一¹⁾

要旨：症例は 28 歳男性である。頭痛・複視で発症し、頭部造影 CT で右横静脈洞から上矢状静脈洞にいたる脳静脈洞血栓症と診断した。抗凝固療法により症状は改善し、血栓も退縮した。既知の血栓性素因や誘因は否定されたが、リポ蛋白 (a) [Lp (a)] が 142mg/dl と著明高値であり、本症例との関連がうたがわれた。母親も 45mg/dl と高値であった。原因不明の脳静脈洞血栓症でリポ蛋白 (a) の測定も考慮すべきである。

(臨床神経 2010;50:404-408)

Key words：脳静脈洞血栓症，リポ蛋白 (a)

はじめに

脳静脈洞血栓症は、脳静脈洞の血栓性閉塞による静脈うっ血のため梗塞・出血・浮腫が生じ、さまざまな脳局所症候や頭蓋内圧亢進症状が急性または亜急性に出現する疾患である。一般に原因とされる感染症・外傷・悪性腫瘍・凝固異常症・脱水・自己免疫性疾患など¹⁾がなく発症した脳静脈洞血栓症において、近年動脈硬化性疾患や血栓症の危険因子として注目されているリポ蛋白 (a) が著明に高値であった症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

28 歳. 男性

主訴：頭痛，複視

既往歴：2007 年 12 月 頭部带状疱疹。頭痛の既往なし。

家族歴：母方の祖父が脳梗塞 (80 歳代)，父方の祖父が心筋梗塞 (60 歳代)，父が高脂血症。

現病歴：2008 年 10 月某日に起床時より右後頭部から後頭部にかけて痛みが出現した。その後全体が締め付けられる非拍動性・持続性の痛みとなり、横になったり頭を動かしたりすると増悪した。また目の焦点が合わず、とくに側方注視時にものが二重に見えるという複視も自覚した。近医を受診し、頭痛に対して鎮痛剤を処方された。第 4 病日に頭痛が強く動けなくなり、近医を再受診した。頭部 CT に異常所見はなかった。第 7 病日に頭痛が続くため当科に紹介受診となった。発熱はなかったが嘔気・嘔吐をともなった。

入院時現症：血圧 146/79mmHg，脈拍 56/分・整，体温 36.8℃。胸部腹部に異常所見なし。意識は清明で項部硬直や Ker-

nig 徴候は陰性であった。瞳孔は両側 3mm で対光反射は正常。眼瞼下垂，眼球運動障害，眼振はみとめなかった。その他の脳神経，運動系，感覚系，表在・深部反射，協調運動にも異常をみとめなかった。

入院時検査所見：血算生化学検査では CRP 3.70mg/dl と軽度上昇している以外特記すべき所見はなかった。凝固系は血漿 FDP 6.9μg/ml，D-ダイマー 4.3μg/ml と上昇がみとめられた。臥位による頭痛の増強から頭蓋内圧亢進状態をうたがい髄液検査を行った。初圧 370mmH₂O と上昇していたがその他は細胞数 1/μl (多形核球 0，単核球 1)，蛋白 20mg/dl，糖 79mg/dl (同時血糖 109mg/dl) と異常をみとめなかった。眼科検査では視力・眼圧・視野は正常だったが Hess チャートで両眼に軽度の外転神経麻痺の所見があり，眼底所見では両側に視神経乳頭浮腫がみとめられた。以上から頭蓋内圧亢進により頭痛と両側外転神経麻痺による複視が出現したと考えられた。頭部単純 MRI で右横静脈洞～上矢状静脈洞の flow void の消失をみとめた (Fig. 1-A)。脳実質には明らかな異常はなかった。また右乳突蜂巣炎の所見をみとめた (Fig. 1-B) が，耳に関する自覚症状はなかった。

入院後経過：第 9 病日の頭部造影 CT で上矢状静脈洞の造影欠損をみとめ (Fig. 2-A, 3-A)，脳静脈洞血栓症と診断した。上矢状静脈洞内だけでなく右横静脈洞内にも血栓をみとめた (Fig. 2-B, 3-B)。ヘパリンとワルファリンによる抗凝固療法およびグリセロールによる抗脳浮腫療法をおこなった。第 10 病日に全身性の痙攣をおこしたがフェニトインおよびカルバマゼピンの内服でその後の再発はなかった。頭痛と複視はその後改善傾向を示した (Table 1)。抗凝固療法開始後 28 日目に頭部造影 CT を再検査したところ，血栓は退縮しており静脈洞内の血流も回復がみとめられた。

脳静脈洞血栓症の原因検索を行った。本症例では画像上乳

*Corresponding author: 名古屋大学神経内科 [〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65]

¹⁾名鉄病院神経内科²⁾現 名古屋大学神経内科

(受付日：2009 年 11 月 26 日)

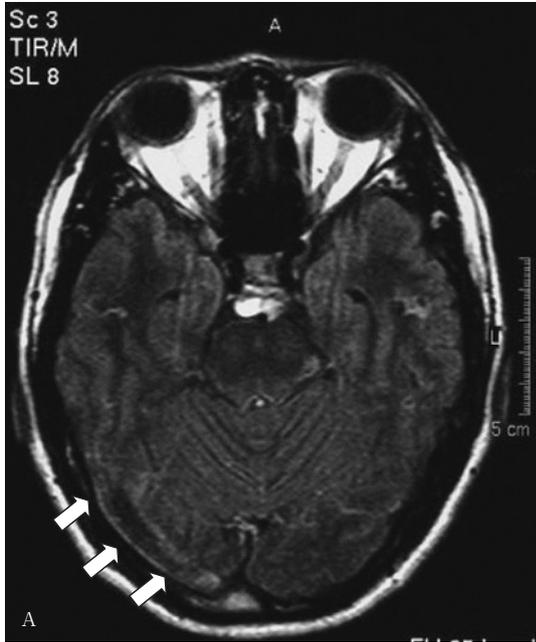


Fig. 1 - A On admission, brain Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) MR image (Axial, TR 11,000ms, TE 140ms) shows disappearance of the flow void in the right transverse sinus (white arrow).

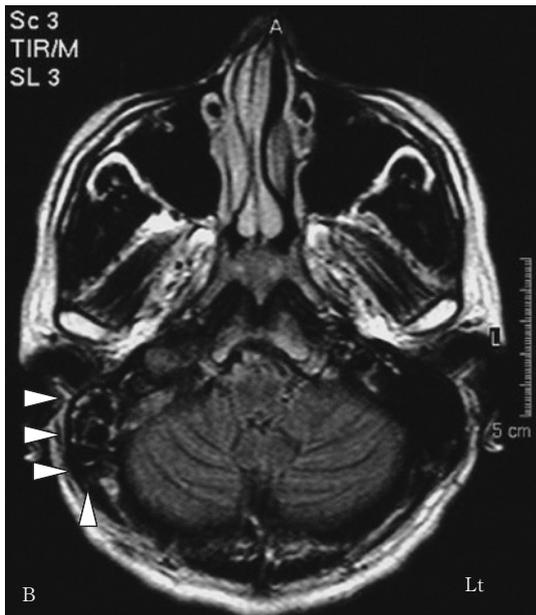


Fig. 1 - B Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) MR image (Axial, TR 11,000ms, TE 140ms) of the brain on admission also shows right mastoiditis (white triangle).

突発性脳炎はあったが耳に関する自覚症状はなくその時点での活動性は不明だった。またその他悪性腫瘍・脱水・外傷などの原因は否定的だったために、先天性凝固異常・代謝異常・内分泌疾患・自己免疫性疾患について精査した。出血・凝固検査ではフィブリノーゲン 663mg/dl と異常高値をみとめた

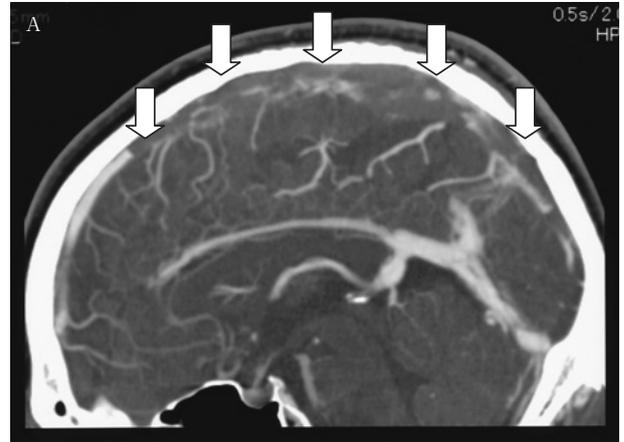


Fig. 2 - A Enhanced CT of the head reveals a defect of contrast enhancement in the superior sagittal sinus (white arrow).

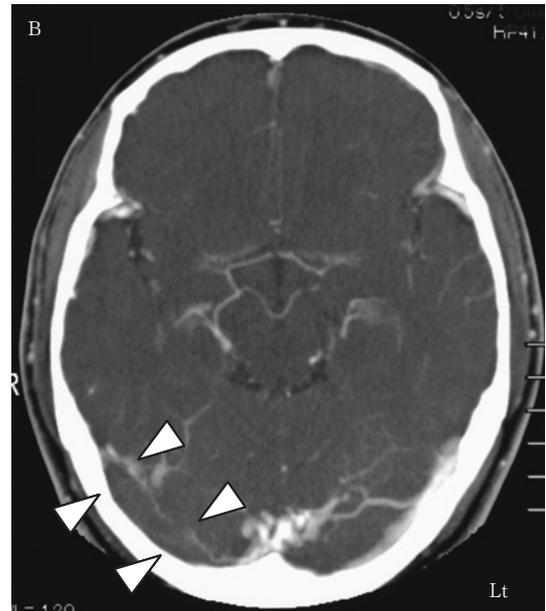


Fig. 2 - B Enhanced CT also reveals a defect in the right transverse sinus (white triangle).

がその他プロテイン S 活性, プロテイン C 活性, アンチトロンビン III 活性, プラスミノゲンに異常をみとめなかった。また抗核抗体, PR3-ANCA, MPO-ANCA, 抗カルジオリピン抗体, ループスアンチコアグラント, 甲状腺機能, 総ホモステイン値は正常範囲であった。次に血栓傾向の原因として最近注目されているリポ蛋白 (a) を測定したところ, 本症例で 142mg/dl と著明高値がみとめられた (基準値 30mg/dl 以下)。リポ蛋白 (a) 量は共優性形式で遺伝する²⁾ので両親の血液検査をおこなったところ, 母親で 45mg/dl と高値をみとめた。第 44 病日に後遺症なく退院となった。退院後脳静脈洞血栓症の再発はない。リポ蛋白 (a) は発症後約 4 カ月が経過した時点で 50mg/dl, 約 10 カ月経過した時点では 46mg/dl と

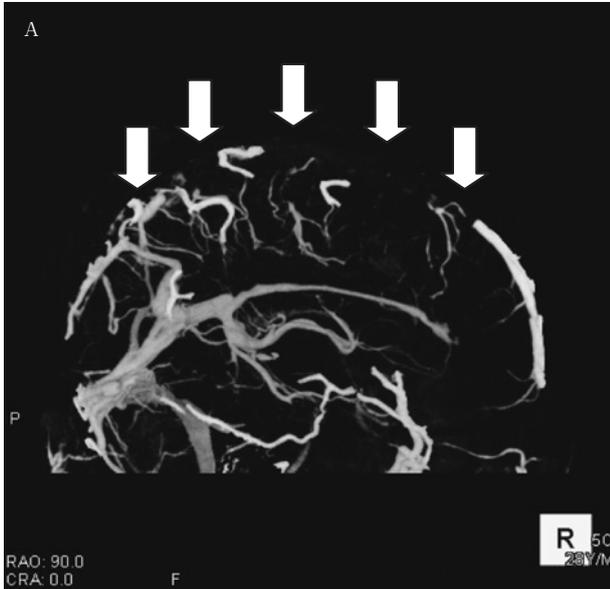


Fig. 3-A 3D-CT venography demonstrates a defect of contrast enhancement in the superior sagittal sinus (white arrow).

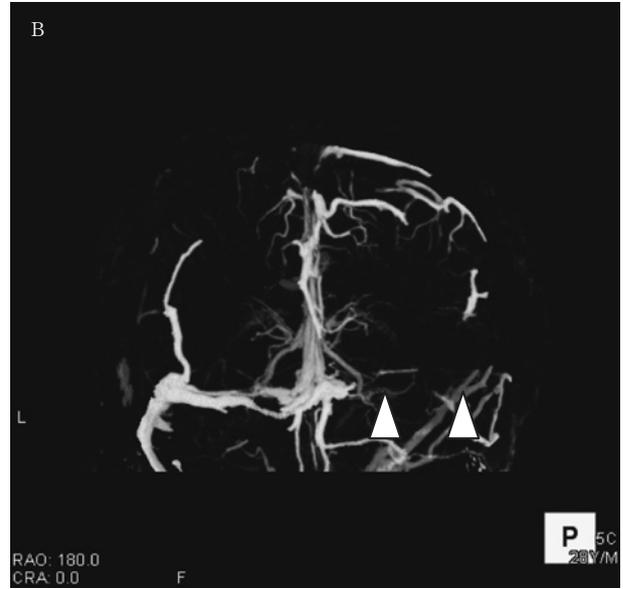
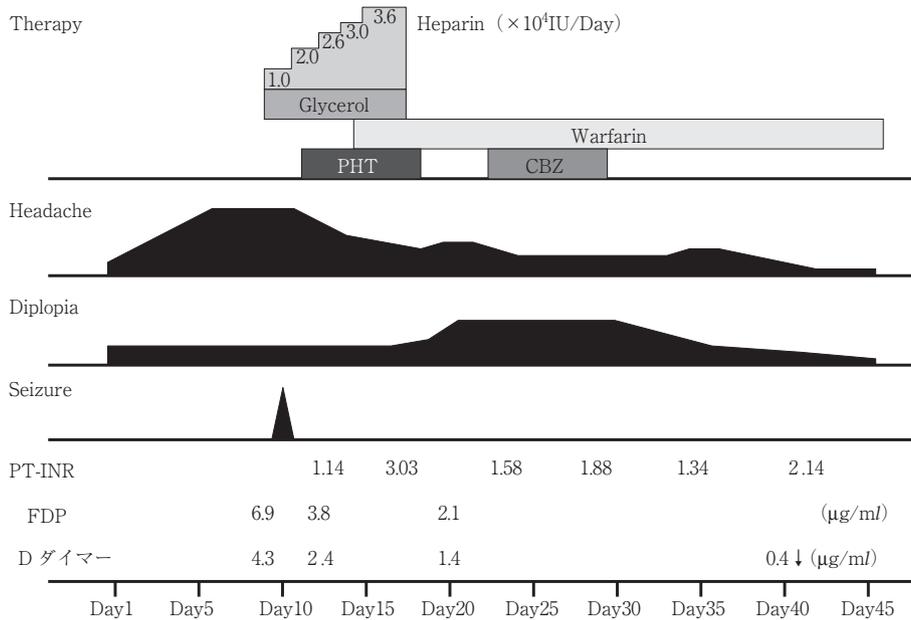


Fig. 3-B 3D-CT venography also reveals a defect in the right transverse sinus (white triangle).

Table 1 Clinical course of this case.



入院中より低下していたものの依然高値であった。

考 察

リポ蛋白(a)はLDL粒子であるアポリポ蛋白B-100分子にアポリポ蛋白(a)が結合した脂質粒子である。アポリポ蛋白(a)の分子量(アイソフォーム)は300~800kDaと個人差があり、それぞれのアイソフォームも遺伝する。よって、各個人のアポリポ蛋白(a)アイソフォームとリポ蛋白(a)量は共優

性形式で遺伝する²⁾。日本人ではほとんどが20mg/dl以下であったという報告がある³⁾。一般的には25~30mg/dl以上が高リポ蛋白(a)血症と呼ばれる²⁾。リポ蛋白(a)の生理的機能については定説がないが、少なくともLDL同様、末梢に脂質を運搬する機能をもつと考えられる⁴⁾。また組織損傷後炎症反応が消退して組織再生が活発になる時期にアポリポ蛋白(a)が集積することから、組織の修復に関与していることが示唆されている⁵⁾。

1963年に発見されて以来、リポ蛋白(a)は主に動脈硬化性

疾患の新しい危険因子として注目されてきた⁶⁾。虚血性心疾患については、前向き研究のメタ解析でリポ蛋白 (a) が独立した危険因子であることが確立された⁷⁾。また2007年にはSmoldersらが脳卒中についてもリポ蛋白 (a) が危険因子であることを報告した⁸⁾。アポリポ蛋白 (a) はプラスミノゲンと相同性が高く、フィブリンや細胞表面のプラスミノゲン受容体との結合を拮抗的に阻害し、局所でのプラスミン生成を抑制する。そのため、プラスミンによるトランスフォーミング成長因子 (transforming growth factor : TGF)- β の活性化も阻害され、活性型 TGF- β による中膜平滑筋細胞の遊走と増殖の抑制が減弱し、動脈硬化を促進するという機序が考えられている²⁾⁴⁾。

同時に、リポ蛋白 (a) はプラスミノゲンと競合し、抗線溶作用を介して血栓形成を促進しうることを1989年にMilesらが報告した⁹⁾。その後、1997年にNowak-Göttlらは小児の静脈塞栓症において高リポ蛋白 (a) 血症が重要な役割を果たしていることを報告した¹⁰⁾。そして脳静脈洞塞栓症については1998年にVielhaberらが高リポ蛋白 (a) 血症をふくむ遺伝性の血栓性素因のある乳児および小児において、感染などの疾患や薬剤の影響で脳静脈洞血栓症の発現が促進されると報告した¹¹⁾。さらに2003年Hellerらは、149例の小児脳静脈洞血栓症を多変量解析した結果、血栓性素因の中でプロテインC欠乏症とならび高リポ蛋白 (a) 血症が重要な原因のひとつ (OR 4.1, 95% CI 2.0 to 8.7) であることを報告している¹²⁾。2004年にはOestreicher-Kedemらも脳静脈洞血栓症を合併した急性中耳炎の小児例で、血栓性素因として高リポ蛋白 (a) 血症を挙げている¹³⁾。以上のように高リポ蛋白 (a) 血症と静脈血栓症との関連は主として小児科領域で明らかにされてきた。成人例では高リポ蛋白 (a) 血症を血栓性素因として挙げた脳静脈洞血栓症の報告例はないが、2007年Sofiらは静脈血栓症全体でメタ解析の結果30mg/dl以上の高リポ蛋白 (a) 血症では発症リスクが1.87倍になる (95% CI 1.51 to 2.30) ことを報告している¹⁴⁾。本症例では家族性の高リポ蛋白 (a) 血症が脳静脈洞血栓症の一因となった可能性が高いと考えられる。成人の脳静脈洞血栓症では17~27%が原因不明とされる¹⁵⁾が、成人例でもリポ蛋白 (a) の測定を考慮すべきだと考えられた。

文 献

1) Stam J. Thrombosis of the Cerebral Veins and Sinuses. N

Engl J Med 2005;352:1791-1798.

- 2) 一瀬白帝. Lp (a) と血栓症. The Lipid 1999;10:377-383.
- 3) 川出眞坂. 本邦人における Lp (a) リポ蛋白について. 臨床病理 1983;31:391-395.
- 4) 一瀬白帝. Lp (a) と血栓形成. Thrombosis and Circulation 2001;9:44-48.
- 5) Yano Y, Shimokawa K, Okada Y, et al. Immunolocalization of lipoprotein (a) in wounded tissues. J Histochem Cytochem 1997;45:559-568.
- 6) Rhoads GG, Dahlen G, Berg K, et al. Lp (a) lipoprotein as a risk factor for myocardial infarction. JAMA 1986;256:2540-2544.
- 7) Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein (a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. Circulation 2000;102:1082-1085.
- 8) Smolders B, Lemmens R, Thijs V. Lipoprotein (a) and stroke: a meta-analysis of observational studies. Stroke 2007;38:1959-1966.
- 9) Miles LA, Fless GM, Levin EG, et al. A potential basis for the thrombotic risks associated with lipoprotein (a). Nature 1989;25:301-303.
- 10) Nowak-Göttl U, Debus O, Findeisen M, et al. Lipoprotein (a): its role in childhood thromboembolism. Pediatrics 1997;99:E11.
- 11) Vielhaber H, Ehrenforth S, Koch HG, et al. Cerebral venous sinus thrombosis in infancy and childhood: role of genetic and acquired risk factors of thrombophilia. Eug J Pediatr 1998;157:555-560.
- 12) Heller C, Heinecke A, Junker R, et al. Cerebral venous thrombosis in children: a multifactorial origin. Circulation 2003;108:1362-1367.
- 13) Oestreicher-Kedem Y, Raveh E, Kornreich L, et al. Prothrombotic factors in children with otitis media and sinus thrombosis. Laryngoscope 2004;114:90-95.
- 14) Sofi F, Marcucci R, Abbate R, et al. Lipoprotein (a) and venous thromboembolism in adults: a meta-analysis. Am J Med 2007;120:728-733.
- 15) Stam J. Cerebral venous and sinus thrombosis: incidence and causes. Adv Neurol 2003;92:225-232.

Abstract**A case of cerebral venous thrombosis with a high plasma lipoprotein (a) level**

Yasuaki Mizutani, M.D., Akemi Takano, M.D. and Shinichi Miyao, M.D.

Department of Neurology, Meitetsu Hospital

A 28-year-old man was admitted to our hospital because of severe headache and diplopia. Enhanced CT of the head revealed defects of contrast enhancement in the superior sagittal sinus and the right transverse sinus. Accordingly, he was diagnosed as suffering from cerebral venous thrombosis. The patient made a good recovery after receiving anticoagulant therapy. Investigations revealed a high plasma lipoprotein (a) [Lp (a)] level of 142 mg/dl. We thought that his high Lp (a) level was associated with a thrombotic tendency. His mother also had an elevated plasma Lp (a) level of 45 mg/dl. Cerebral venous thrombosis of unknown etiology is not rare. In such patients, we should investigate the plasma Lp (a) level.

(Clin Neurol 2010;50:404-408)

Key words: cerebral venous thrombosis, lipoprotein (a)
