

症例報告

先天性アンチトロンビン欠損症による脳静脈洞血栓症を併発した多発性硬化症の1例

金谷 雄平¹⁾ 高松 和弘¹⁾ 下江 豊¹⁾
仁井見英樹²⁾ 北島 勲²⁾ 栗山 勝^{1)*}

要旨：症例は25歳の男性。6歳で視神経炎、12～16歳で3回の大脳白質脱髄巣が出現した再発寛解型多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) である。25歳で、嘔吐を伴う胃腸炎に罹患後、脳静脈洞血栓症 (cerebral venous sinus thrombosis; CVT) を発症し、腰椎穿刺で悪化した。アンチトロンビン (AT) の低下を認め、AT 遺伝子エクソン5番目のコドン359のCGAがTGAに置換したナンセンス変異のAT欠損症ヘテロ接合体であった。MSにCVTが合併した17例が過去に報告されており、腰椎穿刺と高容量メチルプレドニゾロン (mPSL) 投与がCVTを誘引した症例が多い。本例はmPSL治療は行っていないが、AT欠損症に、高ホモシステイン血症、感染、腰椎穿刺が加わり発症増悪したと推測した。

(臨床神経 2016;56:248-254)

Key words：多発性硬化症、アンチトロンビン欠損症、脳静脈洞血栓症、慢性脳脊髄循環不全

はじめに

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) は中枢神経の代表的な脱髄性疾患で、慢性炎症性自己免疫疾患であるが、病因は未だに不明な点が多い。ウイルス感染や自己免疫応答性リンパ球が介在する仮説が提唱されているが解明には至っていない^{1)~3)}。我々は幼少時にMSと診断され、脳静脈洞血栓症 (cerebral venous sinus thrombosis; CVT) を合併し、血栓症の原因がantithrombin (AT) 欠損症であった症例を経験した。貴重な症例と考え報告する。

症 例

患者：25歳、男性

主訴：腹痛・嘔吐

家族歴：母方祖父および叔父が脳梗塞。

内服薬：特記事項なし。

現病歴：6歳時に左眼の球後視神経炎を発症した。12歳で右後頭葉に脱髄性病変が出現し、小児科でMSと診断された。左側視野障害が残存していたが、問題なく通学していた。15歳で右片麻痺が出現し、左頭頂葉に造影MRIでリング状に造影効果も認められ再発が認められた。メチルプレドニゾロン (mPSL) 1g/日、3日間を1クールとして、4クール施行され、

視野障害および右不全片麻痺が残存したが6週間で退院した。1年後(16歳)、頭痛が起り、右前頭葉に浮腫を伴った腫瘍様脱髄性病変が出現した。この時もmPSLの同様4クールを行い改善した。再発防止のため、インターフェロン (IFN, interferon-β1b, 800×10⁴単位、隔日、皮下注射) が導入され、2ヶ月で退院した。その後再発なく経過していたが、19歳で皮膚硬結の副作用が強くなりIFNは中止された。しかし、再発なく順調に経過していた (Fig. 1)。MSの分類は再発寛解 (relapsing-remitting; RR) 型であり、Expanded Disability Status Scale (EDSS) は3.5であった。

25歳の12月下旬に突然の腹痛と嘔吐が出現、近医で胃腸炎として経過を見ていたが、頭痛が強くなり意識障害も認め、発症4日目に当院に入院した。入院時理学的所見：血圧122/73 mmHg、脈拍66/分、体温36.6°C。胸腹部に明らかな異常所見は認めず。神経学的所見では、頭痛、軽度の意識障害 (JCSI-2) を認めるが髄膜刺激徴候なし。MS後遺症の左同名半盲と左上下肢不全麻痺、右上下肢腱反射亢進を認めたが、新規の神経脱落所見は認めなかった。検査所見：末梢血で赤血球、血小板は正常。白血球9,770/μl増加と炎症反応 (CRP 6.8 mg/dl, fibrinogen 372 mg/dl) を認め、D-dimer (4.1 μg/dl) が上昇していた。その他電解質、肝機能、腎機能、甲状腺機能などに異常はなかった。

脳MRIでは右小脳半球にT₂強調、FLAIR画像で高信号の

*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

²⁾ 富山大学医学部附属病院検査部

(Received August 17, 2015; Accepted February 8, 2016; Published online in J-STAGE on March 24, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000796

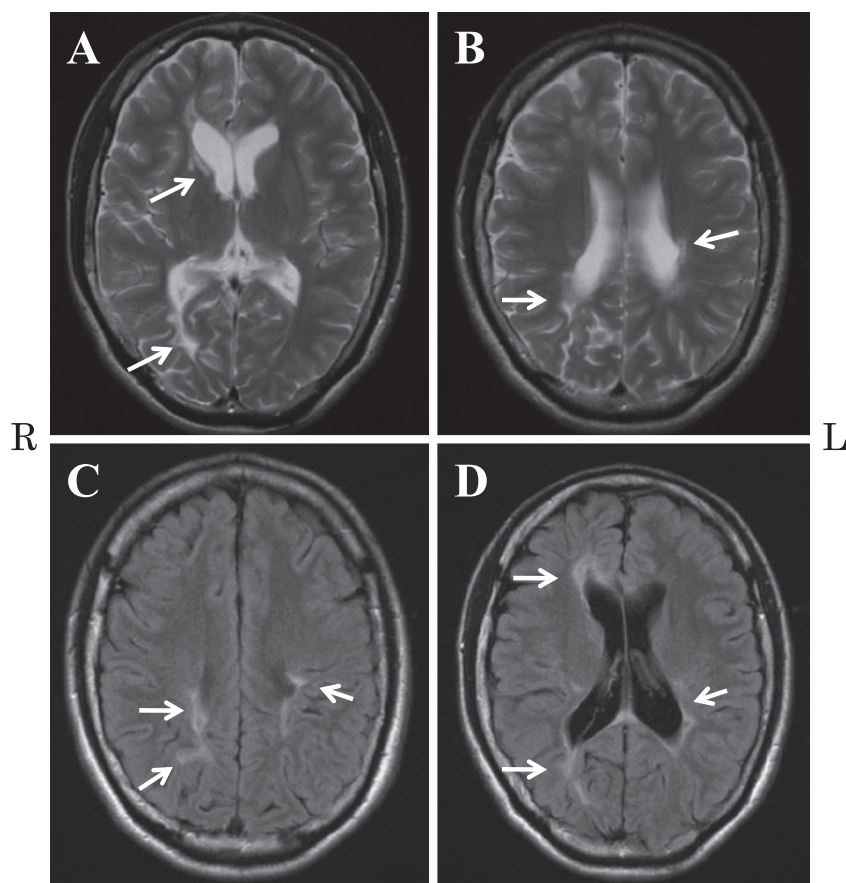


Fig. 1 Brain MRI performed 4 months before the onset of cerebral venous sinus thrombosis. Multiple lesions, suggesting demyelinating plaques, were detected in the periventricular regions and subcortical white matter. Arrows indicate demyelinating plaques. A, B: Axial T_2 weighted images (1.5 T, TR 3,800 ms, TE 90 ms), C, D: Axial FLAIR images (1.5 T, TR 9,000 ms, TE 87 ms).

新病変を認めた (Fig. 2A, B). 入院当日施行した腰椎穿刺による髄液検査では、蛋白や細胞数の増加は認めず、オリゴクローナルバンド (等電点分画電気泳動) 陰性、ミエリンベースック蛋白 40 pg/ml 以下で、抗 AQP4 抗体も陰性であった。

経過と画像所見：入院 2 日目に明らかに意識レベル低下 (JCSII-20) を認め、視力障害も出現し、頭 MRI, FLAIR 画像 (Fig. 2C, D) で左右小脳半球、両側視床・左基底核に高信号の病変を認め、頭 CT で直静脈洞、右 S 状静脈洞から横静脈洞に高信号を認め、造影 MRI (Fig. 2E, F) で同部位の造影効果が消失しており、CVT が疑われた。緊急脳血管撮影を行い、右 S 状静脈洞から横静脈洞、直静脈洞および両側内大脳静脈、ガーレン大静脈の広範な静脈血栓症を確認された。重篤な静脈血栓症であるため、ウロキナーゼ (UK, 合計 48×10^4 単位) の選択的脳血栓溶解療法を施行したが、再開通は得られず、その後はヘパリン (2×10^4 単位) による抗凝固療法を開始した。徐々に意識状態は改善し、右麻痺は残存したがワルファリン (Wa) 内服に切り替えて、3 週間後に自宅退院した。その後外来で抗凝固療法を継続していたが、29 歳時、両下肢の

しびれ感および歩行障害が増悪し再度入院、胸～腰部に MRI で多発性の造影効果を認める活動性脊髄病変を認めた。しかし、頭 MRI には新病巣は認めなかった。mPSL 大量療法を施行し軽快した。再度抗 AQP4 抗体も検討したが陰性であった。また抗 MOG 抗体も測定し陰性であった。

CVT の原因検索と遺伝子検査：抗核抗体および抗リン脂質抗体症候群 (ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗カルジオリピン $\beta 2$ GPI 複合体抗体) を含め自己抗体 (ds-DNA, 抗 Sm, 抗 SSA, 抗 SSB, PR3-ANCA, MPO-ANCA) も検討したがすべて陰性であった。ホモシステインがやや上昇 (21.5 nmol/ml , 正常値: $3.7 \sim 13.5$) していた。葉酸 (18.1 ng/ml)、ビタミン B12 (331 pg/ml) は正常。PT および APTT は正常範囲で、Protein C 活性 119%, Protein S 活性 67% も正常であったが、AT 活性値 30% (正常 $88 \sim 116\%$) と低下を認め、抗原量も 12.8 mg/dl (正常 $23.6 \sim 33.5 \text{ mg/dl}$) と低下していた。承諾のもと両親の AT 活性を測定したところ、父親は AT 活性値 95% と正常であったが、母親は 53% と低下を認めた。本人および両親の遺伝子解析を行った結果、本人

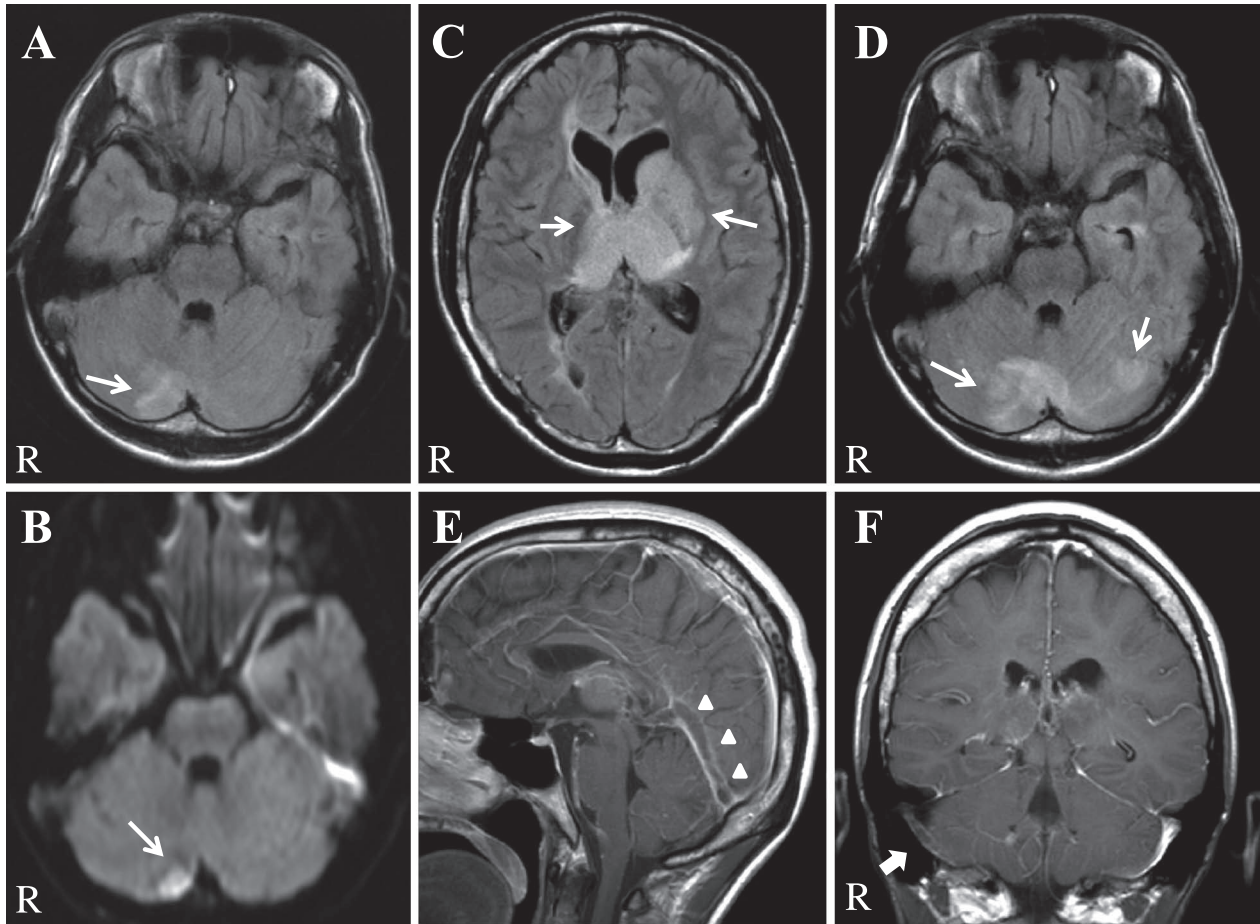


Fig. 2 Brain MRI on admission (A, B) and on the second day in the hospital (C–F).

On admission, the MRI scan showed the new lesion in the right cerebellar hemisphere (A, B). On the second day after admission to the hospital, the lesions extended to the left cerebellar hemisphere, bilateral thalamus, and left basal ganglia (C, D) and occlusions of the straight sinus, right lateral and sigmoid sinuses were detected by enhanced MRI, which suggested cerebral venous and sinus thrombosis. Arrows indicate infarct lesions with edema. The occlusions of the straight sinus (arrow heads) and right lateral sinus (broad arrow) are shown (E, F). A: Axial FLAIR image (1.5 T, TR 8,500 ms, TE 91 ms), B: Axial Diffusion image (1.5 T, TR 3,800 ms, TE 80 ms), C, D: Axial FLAIR images (1.5 T, TR 8,500 ms, TE 91 ms), E: Enhanced sagittal T₁ weight image (1.5 T, TR 550 ms, TE 17 ms), F: Enhanced coronal T₁ weight image (1.5 T, TR 635 ms, TE 17 ms).

と母親で AT 遺伝子のエクソン 5 番目のコドン 359 の CGA が TGA に置換されたナンセンス変異のヘテロ接合体である事が判明し、先天性 AT 欠損症 type 1 と診断した (Fig. 3).

考 察

先天性 AT 欠損症は常染色体優性遺伝疾患で、日本人の発症頻度は 0.18% とされる稀な疾患である⁴⁾。血栓症を発症する危険率は健常人の 10~20 倍と高く、60 歳までに約 90% の AT 欠損症の患者が血栓症を起こすといわれている。AT 活性値と抗原量の両方が低下する type 1 と、抗原量は正常であるが活性値が低下する type 2 に分類され⁵⁾、本症例は type 1 であった。AT 遺伝子は七つのエクソンと六つのイントロンで構成され、染色体 1q23~25 上に 13.4 kb の長さで存在し⁴⁾⁵⁾、多

くの遺伝子変異が知られている。Type 1 は古典的 AT 欠損症として知られており、多種の変異が知られている⁶⁾。本症例の変異はエクソン 5 番目、コドン 359 における CGA が TGA に置換され終止コドンとなり AT 欠乏が生じた変異である。この変異は 1993 年にすでに見出されており⁷⁾、新規のものではなかった。

CVT 発症の危険因子としての、遺伝的血栓形成素因に関しては、21 カ国 89 センターで共同して検討された CVT 624 症例の International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT) の報告では、22.4% に認められている⁸⁾。しかし、詳しい遺伝子変異を示す疾患の比率に関しては報告されていない。本邦では、尾原らの 10 症例の CVT 中 1 例が、AT 欠損症であり⁹⁾、Shindo らの 22 例の報告では、7 例 (31.8%) が遺伝的血栓形成素因で、protein S の遺伝子異常が

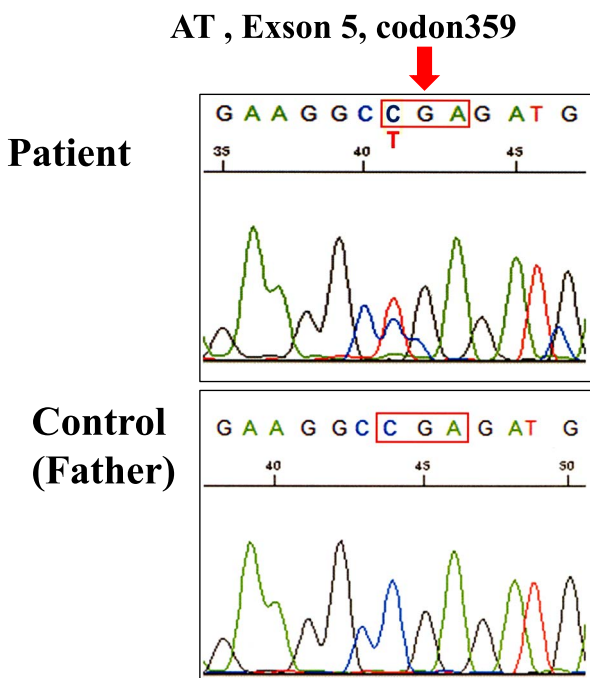


Fig. 3 Genetic analysis.

Genetic analysis revealed a single-base substitution (C>T) in the codon 359 (Arg to STOP) in the 5th exon portion of *antithrombin* gene, heterozygote. This mutation was observed in the patient and his mother, but not in his father. Therefore, this mutation was considered to be inherited through his mother.

4例 (18.2%), protein Cの遺伝子異常が2例 (9.1%), ATIII遺伝子異常が1例 (4.5%)である¹⁰⁾。日本人ではCVTの危険因子としては比較的頻度の低い疾患と思われる。

MS患者にCVTが発症した症例は、文献検索した限り1994年以来欧米諸国から、17症例が報告されている^{11)~21)} (Table 1)。年齢は 34.12 ± 10.00 歳、女性15例、男性2例である。頭痛13例 (76.5%)、けいれん10例 (58.9%)、意識障害・混迷4例 (23.5%)、運動麻痺10例 (58.9%)、失語2例 (11.8%)、運動失調2例 (11.8%)、視力障害4例 (23.5%)で、閉塞した静脈洞は、上矢状静脈洞が14例 (82.4%)、横静脈洞11例 (64.7%)、直静脈～深部脳静脈洞3例 (17.6%)で、臨床症状や閉塞静脈洞部位は、基本的にはISCVT報告のCVTと変わらないが、より若年で女性が多いようである。危険因子に関しては、経口避妊薬使用が6例 (35.3%)¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾、妊娠中1例¹¹⁾、産後2ヶ月1例²¹⁾、娘にCVT発症1例¹⁴⁾、危険因子かは不明であるがIFN β 1b使用中1例²⁰⁾などが報告されている。問題とされているCVT発症の機序として注目される点は、髄液採取のための腰椎穿刺の後、mPSL 500~1,000 mg投与 (1日~5日)後に生じている症例が11例 (64.7%)に認められたことである^{13)~21)}。終了翌日から数日以内が多く2週間までにCVTが発症している。腰椎穿刺施行はなくmPSL療法後に生じた症例が2例 (11.8%)¹⁷⁾²⁰⁾、腰椎穿刺もmPSL療法もなく発症した症例が4例 (23.5%)¹¹⁾¹²⁾¹⁶⁾である (Table 1, 2)。

発症の機序は、腰椎穿刺により脳圧が低下し、脳内静脈の壁は薄く脆弱なため拡張し、静脈流が遅くなる、さらにmPSLの大量を点滴注入することにより、凝固性が亢進することがCVTを引き起こす誘引となることが推測されている^{13)~21)}。さらに、Stolzらは120例のCVT症例の危険因子を検討し、MS増悪期4例、視神経炎2例の6例が同様に500~1,000 mg mPSL投与を5日間受け、終了後平均4日以内に発生している。そのうち3例が腰椎穿刺後に発生している。各症例の詳細は不明であるが、3例が経口避妊薬使用、4例が喫煙で合併する危険因子として加わったことが発症誘引と関連すると報告されている²²⁾。Kalanieらは、増悪期のMS症例に1,000 mg mPSL 5日間投与の188例と同様mPSL投与に低分子ヘパリン (Enoxaparin)の皮下注射を加えた178例で無作為2群間比較を行ったところ、前者で3例の下肢静脈血栓と2例のCVTが発症し、後者では発症者はいなかった²³⁾。よって、MS患者にmPSL大量療法を行う時には、予防的抗凝固薬の投与が重要であるとしている²²⁾²³⁾。

我々の症例は、25歳時の入院時、数日前から胃腸炎に罹患し嘔吐・頭痛があり、D-dimerの上昇も認められることから、血栓形成が伺われるが、小脳の新病巣出に対してはCVTとは診断できなかった。入院後腰椎穿刺後からさらに症状が悪化し、入院2日目に画像を再度撮像し、病巣は拡大しておりCVTを疑い、血管撮影を行いCVTと確定診断した。CVTの原因は、AT欠損症による血栓形成傾向が主因と思われるが、発症時にはホモシステインの上昇も認められており、さらに嘔吐による脱水傾向、腰椎穿刺による影響などが相加的に作用してCVTを発症および増悪させたと推察した。本症例はMSの検査や治療上の留意点からも貴重な症例と考え報告した。

本論文の要旨は第97回日本神経学会中国・四国地方会 (平成26年12月6日)で発表した。

謝辞：抗AQP4、抗MOG抗体の測定していただきました、東北大学医学部神経内科高橋利幸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) Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008;372:1502-1517.
- 2) Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2012;122:1180-1188.
- 3) Ciccarelli O, Barkhof F, Bodini B, et al. Pathogenesis of multiple sclerosis: insights from molecular and metabolic imaging. *Lancet Neurol* 2014;13:807-822.
- 4) 阪田敏幸, 松尾 汎, 岡本 章ら。日本人における凝固制御因子の異常と静脈血栓症との関連。 *静脈学* 2003;14:339-345.
- 5) 辻 肇。先天性アンチトロンビン III 欠損症。 *血栓止血誌* 2001;12:74-77.
- 6) Nakahara Y, Tsuji H, Nakagawa K, et al. Genetic analysis in Japanese kindreds of congenital type 1 antithrombin deficiency causing thrombosis. *Thromb Haemost* 1997;77:616-619.

Table 1 The cases with multiple sclerosis associated with cerebral venous sinus thrombosis.

year	author	Age	Sex	MS	onset	EDSS	clinical symptoms							occluded sinus			Rx		Risks		
							H	S	C	P	A	Ax	V	SSS	LS	SS	LP	mPSL × days	TP	OC	other
1994	Malanga	35	F	CDMS	32	0~1	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	pregnancy
1997	Al Bunyan	32	F	RRMS	?	0~1	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
1999	Aidi	30	F	MS?	?	?	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	1g × 1
		36	F	MS	?	?	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	1g × 1
1999	Albucher	28	F	MS	?	?	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	1g × 3
		38	M	MS	?	?	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	1g × 5
2002	Gunal	45	F	MS	?	?	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	1g × 5
		39	F	RRMS	?	2.5	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	1g × 5
2003	Vandenbergh	40	F	CDMS	18	7	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
		23	F	CDMS	22	4.5	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	1g × 2
		49	M	CDMS	24	3	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-
		19	F	CDMS	19	1	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	1g × 2
2004	Kadayıçlar	44	F	MS	24		+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	1g × 3
2005	Maurelli	48	F	CIS	?	?	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	1g × 3
2013	Presicci	13	F	MS	?	?	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	1g × 5
2013	Gazioglu	32	F	RRMS	25	3.5	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	1g × 5
2013	Al-Hashel	29	F	CIS spinal	?	?	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	1g × 5
2015	present case	25	M	RRMS	6	3.5	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	1g × 5

Abbreviations; F: female, M: male, MS: multiple sclerosis, CDMS: clinically definite MS, RRMS: relapse-remission MS, CIS: clinically isolated syndrome, EDSS: Expanded Disability Status Scale, H: headache, S: seizure, C: confusion, P: paresis, A: aphasia, Ax: ataxia, V: visual disturbance, SSS: superior sagittal sinus, LS: lateral sinus, SS: straight sinus, LP: lumbar puncture, Rx: treatment, mPSL: methylprednisolone, TP: thrombophilia, OC: oral contraceptives, def: deficiency.

Table 2 Multiple sclerosis associated cerebral venous sinus thrombosis.

age	34.12 ± 10.00
sex (F/M)	17 (15/2)
clinical symptoms n (%)	
headache	13 (76.5)
seizure	10 (58.9)
confusion	4 (23.5)
hemiparesis	10 (58.9)
aphagia	2 (11.8)
ataxia	2 (11.8)
visual disturbance	4 (23.5)
occluded sinus	
SSS	14 (82.4)
LS	11 (64.7)
SS	3 (17.6)
treatment & examinations	
mPSL (+) + LP (+)	11 (64.7)
mPSL (+) + LP (-)	2 (11.8)
mPSL (-) + LP (+)	0
mPSL (-) + LP (-)	4 (23.5)
Risks	
oral contraceptives	6 (35.3)
pregnacy	1
postpartum	1 (2 ms)
family history	1 (CVT, daughter)
interferon β1b	1

Abbreviations; SSS: superior sagittal sinus, LS: lateral sinus, SS: straight sinus, LP: lumbar puncture, mPSL: methylprednisolone.

- 7) Chowdhury V, Olds RJ, Lane DA, et al. Identification of nine novel mutations in type I antithrombin deficiency by heteroduplex screening. *Br J Haematol* 1993;84:656-661.
- 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) 尾原知行, 山本康正, 田中瑛次郎ら. 脳静脈血栓症連続 10 症例の臨床像, 画像所見の検討. *脳卒中* 2013;35:167-173.
- 10) Shindo A, Wada H, Ishikawa H, et al. Clinical features and underlying causes of cerebral venous thrombosis in Japanese patients. *Int J Hematol* 2014;99:437-440.
- 11) Malanga GA, Gangemi E. Intracranial venous thrombosis in a patient with multiple sclerosis. A case report and review of

- contraceptive alternatives in patients with disabilities. *Am J Phys Med Rehabil* 1994;73:283-285.
- 12) Al Bunyan M, Ogunniyi A. Incidental cerebral venous thrombosis in a patient with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1997;149:191-194.
 - 13) Aidi S, Chaunu MP, Biousse V, et al. Changing pattern of headache pointing to cerebral venous thrombosis after lumbar puncture and intravenous high-dose corticosteroids. *Headache* 1999;39:559-564.
 - 14) Albuher JF, Vuillemin-Azaïs C, Manelfe C, et al. Cerebral thrombophlebitis in three patients with probable multiple sclerosis. Role of lumbar puncture or intravenous corticosteroid treatment. *Cerebrovasc Dis* 1999;9:298-303.
 - 15) Gunal DI, Afsar N, Tuncer N, et al. A case of multiple sclerosis with cerebral venous thrombosis: the role of lumbar puncture and high-dose steroids. *Eur Neurol* 2002;47:57-58.
 - 16) Vandenberghe N, Debouverie M, Anxionnat R, et al. Cerebral venous thrombosis in four patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2003;10:63-66.
 - 17) Kadayifçilar S, Gedik S, Eldem B, et al. Panuveitis associated with multiple sclerosis complicated by cerebral venous thrombosis. *Ocul Immunol Inflamm* 2004;12:153-157.
 - 18) Maurelli M, Bergamaschi R, Candeloro E, et al. Cerebral venous thrombosis and demyelinating diseases: report of a case in a clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis onset and review of the literature. *Mult Scler* 2005;11:242-244.
 - 19) Presicci A, Garofoli V, Simone M, et al. Cerebral venous thrombosis after lumbar puncture and intravenous high dose corticosteroids: a case report of a childhood multiple sclerosis. *Brain Dev* 2013;35:602-605.
 - 20) Gazioglu S, Solmaz D, Boz C. Cerebral venous thrombosis after high dose steroid in multiple sclerosis: a case report. *Hippokratia* 2013;17:88-90.
 - 21) Al-Hashel JY, Ahmed SF, Alexnader KJ, et al. Cerebral venous thrombosis in a patient with clinically isolated spinal cord syndrome. *Case Rep Neurol Med* 2013;2013:364869.
 - 22) Stolz E, Klötzsch C, Schlachetzki F, et al. High-dose corticosteroid treatment is associated with an increased risk of developing cerebral venous thrombosis. *Eur Neurol* 2003;49:247-248.
 - 23) Kalanie H, Harandi AA, Alidaei S, et al. Venous thrombosis in multiple sclerosis patients after high-dose intravenous methylprednisolone: the preventive effect of enoxaparin. *Thrombosis* 2011;2011:785459.

Abstract

Cerebral venous sinus thrombosis in the patient with multiple sclerosis associated with congenital antithrombin deficiency

Yuhei Kanaya, M.D.¹⁾, Kazuhiro Takamatsu, M.D.¹⁾, Yutaka Shimoe, M.D., Ph.D.¹⁾,
Hideki Niimi, M.D., Ph.D.²⁾, Isao Kitajima, M.D., Ph.D.²⁾ and Masaru Kuriyama, M.D., Ph.D.¹⁾

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

²⁾Toyama University Hospital Clinical Laboratory

We report the case of a 25-year-old man with multiple sclerosis (MS) who had severe headache and unconsciousness. He suffered from optic neuritis that had started at age 6. From the age of 12 years, he had suffered from multiple sclerosis (MS) cerebral lesions that relapsed three times over for 5 years. At age 25, he showed a new lesion in the cerebellar cortex, suggesting an exacerbation of the MS. However, magnetic resonance imaging findings the next day showed cerebral venous sinus thrombosis. His laboratory findings showed low antithrombin activity. Genetic analysis revealed a single-base substitution (C>T) at the codon 359 (Arg to STOP) in the 5th exon portion of the antithrombin gene, heterozygote. In the literature review, 17 cases of multiple sclerosis associated with cerebral venous sinus thrombosis, which occurred after the lumbar puncture and the treatment with high-dose methylprednisolone in 11 of these cases. In our case, antithrombin deficiency, hyperhomocystinemia, infection, and lumbar puncture were suggested as the risk factors.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:248-254)

Key words: multiple sclerosis, antithrombin deficiency, cerebral venous sinus thrombosis, chronic cerebrospinal venous insufficiency
