



甲状腺クリーゼによりプロテインCが低下していた脳梗塞の2例

山下 魁理¹⁾ 立石 洋平^{1)*} 金本 正¹⁾
 上田 真由²⁾ 中村 祐太²⁾ 辻野 彰¹⁾

要旨：甲状腺クリーゼを呈した急性期脳梗塞2例を報告する。症例1は43歳男性。左片麻痺で発症し、右中大脳動脈が閉塞していた。心房細動と左房拡大が検出された。再開通療法で良好な再開通が得られた。症例2は66歳女性。重度の両側中大脳動脈狭窄を以前から指摘されていた。構音障害、右不全片麻痺で発症し、MRIで左前頭葉から頭頂葉に急性期脳梗塞があった。いずれの症例も重度の甲状腺クリーゼ状態であり、さらにプロテインC活性の低下と、血液がうっ滞する動脈性病変があった。甲状腺クリーゼは、プロテインC活性低下を惹起することで、脳梗塞発症に関与する可能性がある。

Key words：甲状腺機能亢進症、脳梗塞、凝固異常

はじめに

甲状腺機能亢進症の成人における有病率は0.7%とされている¹⁾。生命の危機的な状況を呈した甲状腺中毒状態である甲状腺クリーゼに限ると、本邦で年間250例と、比較的稀であり²⁾、さらに脳梗塞の合併については症例報告が散見される程度である^{3)~5)}。今回我々は甲状腺クリーゼを呈し、来院時のプロテインC活性が低値であった急性期脳梗塞の2例を経験した。過剰な甲状腺ホルモンが関与する脳梗塞の発症機序について考察し報告する。

症 例

症例1

患者：43歳、男性

主訴：しゃべりにくさ、左手足の動かしにくさ

既往歴：特記事項なし。

家族歴：母親が甲状腺機能亢進症。

生活歴：喫煙なし。飲酒なし。

現病歴：約1年前から時折動悸を自覚していた。2020年12月某日16時頃、路上でふらつき転倒するところを目撃され、目撃者が救急要請した。16時40分に当院へ搬送された。

来院時現症：身長170cm、体重57.2kg、血圧148/92mmHg、脈拍138分・不整、呼吸数26分、体温36.5°C。一般身体所見では両側眼球突出と甲状腺腫大があり、胸腹部に特記所見

はなかった。皮疹はなく、関節腫脹もなかった。

神経学的所見：Glasgow Coma Scale (GCS) E4V3M6、眼球右共同偏倚、左半側空間無視、左顔面麻痺があり、中等度構音障害があった。左上下肢の麻痺は重度であった。National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) スコアは18であった。

検査所見：血液検査は白血球5,400/ μ l、赤血球537×10⁴/ μ l、Hb 15.3 g/dl、血小板17×10⁴/ μ l、CRP 0.07 mg/dlであった。凝固系は、PT-INR 1.2、APTT 26秒と基準値範囲内であったが、Dダイマー1.1 μ g/ml (<1.0 μ g/ml)であり、プラスミノーゲン56% (75~125%)、プロテインC活性50% (64~146%)と低下していた。プロテインS抗原量74% (49~133%)、アンチトロンビン活性76% (80~130%)、 α 2プラスミンインヒビター・プラスミン複合体 \leq 0.3 μ g/ml (\leq 0.8 μ g/ml)、アンチプラスミン76% (85~115%)であった。BNPは271 pg/ml (\leq 18.4 pg/ml)と上昇していた。FT3 >32.5 pg/ml (2.3~4.0 pg/ml)とFT4 >7.77 ng/dl (0.90~1.70 ng/dl)は上昇し、TSH <0.005 μ IU/ml (0.50~5.00 μ IU/ml)と低値であった。甲状腺刺激抗体と抗TSH受容体抗体は陽性であった。心電図で心房細動があり、経胸壁心エコー検査で、左房径は50mmと拡大していた。頭部単純MRIの拡散強調画像で右側頭葉から頭頂葉にかけて高信号があった (Fig. 1A)。Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)で脳実質の信号変化はなかったが、血流うっ滞を反映するFLAIR hyperintense vessel signが脳溝内に検出された (Fig. 1B)。MR angiography (MRA)で右中大脳動脈M2が閉塞していた (Fig. 1C)。

*Corresponding author: 長崎大学病院脳神経内科 [〒852-8501 長崎市坂本1-7-1]

¹⁾ 長崎大学病院脳神経内科

²⁾ 長崎大学病院内分泌代謝内科

(Received February 25, 2022; Accepted July 13, 2022; Published online in J-STAGE on October 26, 2022)

臨床神経 2022;00:000-000

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001754

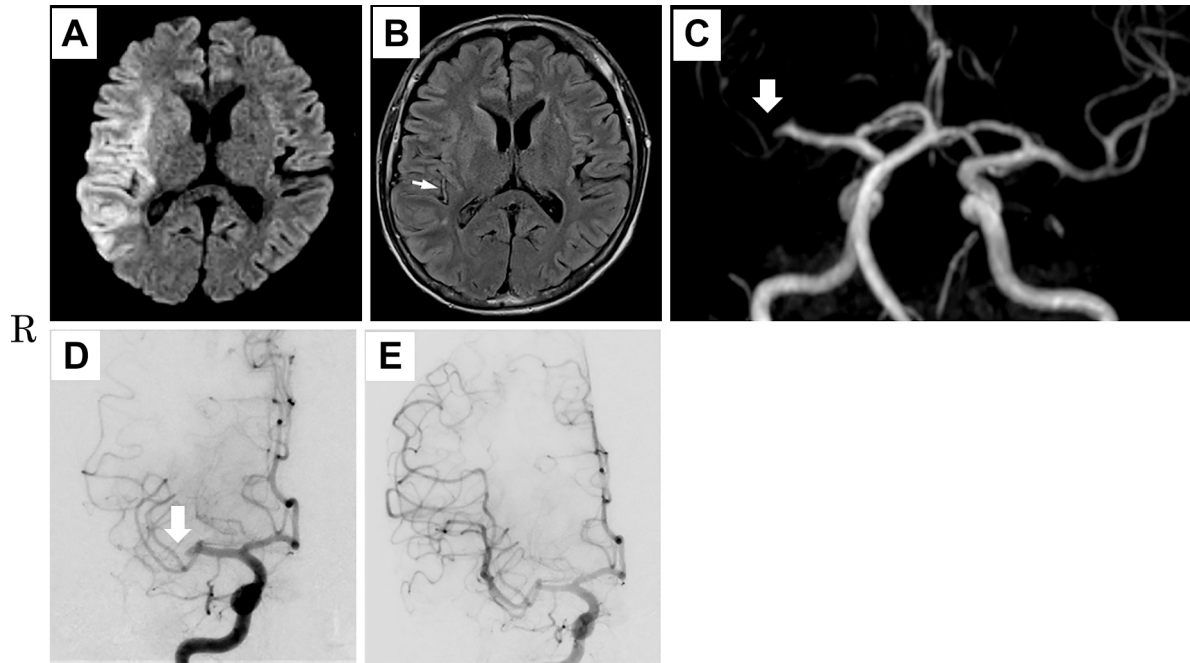


Fig. 1 Case 1.

A) Diffusion-weighted imaging reveals the high intensity lesion in the right insular cortex, frontal lobe, and anterior temporal lobe. B) Fluid-attenuated inversion recovery imaging shows no abnormal intensity in the lesions whereas hyperintense vessel sign emerges in cerebral sulci (small arrow). C) Magnetic resonance angiography demonstrates the right middle cerebral artery occlusion (arrow). D) Right internal carotid angiography shows the right middle cerebral artery M2 occlusion prior to mechanical thrombectomy (arrow). E) The middle cerebral artery is recanalized at the end of the procedure.

入院経過：発症 82 分、搬送後 42 分でアルテプラゼ静注療法が開始され、引き続き経皮的脳血栓回収術が施行された。来院から 59 分で鼠径穿刺がなされた。Solitaire 6 × 40 (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) を右中大脳動脈 M2 下行枝から展開し、血栓回収を行った。暗赤色の血栓が回収され、Thrombolysis in Cerebral infarction 2b の再開通が得られた (Fig. 1D, E)。頻脈、甲状腺腫大、眼球突出があり、FT3、FT4 高値、TSH 低値、抗 TSH 受容体抗体と甲状腺刺激抗体陽性から Basedow 病と診断された⁶⁾。甲状腺中毒状態で、130 回/分以上の頻脈と、中枢神経症状があったため、甲状腺クリーゼと判断され⁷⁾、チアマゾール 45 mg とヒドロコルチゾン 300 mg で加療を開始された。第 2 病日に、ヨウ化カリウム 150 mg が追加された。甲状腺機能の改善とともに、ヒドロコルチゾンは第 6 病日までで漸減・中止され、チアマゾールとヨウ化カリウムも漸減された。比較的虚血巣が広範囲であったため、ダビガトラン 300 mg は第 9 病日から開始された。左上肢巧緻運動障害が残存した。第 25 病日に自宅退院した。チアマゾールは 10 mg まで減量された。発症約 8 ヶ月後の血液検査で、FT4 0.90 ng/dl、TSH 0.032 μ IU/ml であり、プラスミノゲン 81%、プロテイン C 活性 110% と基準範囲内に改善していた。

症例 2

患者：66 歳、女性

主訴：言葉が出にくい

既往歴：高血圧症、緩徐進行 1 型糖尿病、心房細動、陳旧性脳梗塞、右中大脳動脈閉塞、左内頸動脈および中大脳動脈高度狭窄、習慣性流産なし。

家族歴：祖母が脳内出血、母が脳梗塞、甲状腺疾患の家族歴はない。

生活歴：喫煙なし、飲酒なし。

現病歴：2017 年 5 月、左前頭葉に脳梗塞を発症し、右中大脳動脈閉塞、左内頸動脈・中大脳動脈高度狭窄を指摘された。その後、時折動悸を自覚していた。2021 年 5 月、かかりつけ医で心房細動を指摘され、エドキサバン 30 mg が開始された。同年 6 月某日 15 時 30 分頃に言葉が出にくく、体動困難となっているところを発見され、18 時 10 分に当院へ救急搬送された。

来院時現症：身長 152 cm、体重 37 kg、血圧 138/89 mmHg、脈拍 140/分・不整、体温 38°C、一般身体所見では両側眼球突出があり、甲状腺は腫大していた。皮疹はなく、関節腫脹もなかった。胸腹部に特記所見はなかった。

神経学的所見：GCS E3V3M5、全失語と徒手筋力テストで 4 程度の右片麻痺、右上下肢の触覚低下が軽度あり、NIHSS スコアは 9 であった。両手指に姿勢時振戦があった。

検査所見：血液検査で白血球 6,700/ μ l、赤血球 439 × 10⁴/ μ l、Hb 11.2 g/dl、血小板 7 × 10⁴/ μ l、CRP 0.34 mg/dl であった。PT-INR 1.79 と上昇し、APTT 38.4 秒とやや延長していた。D

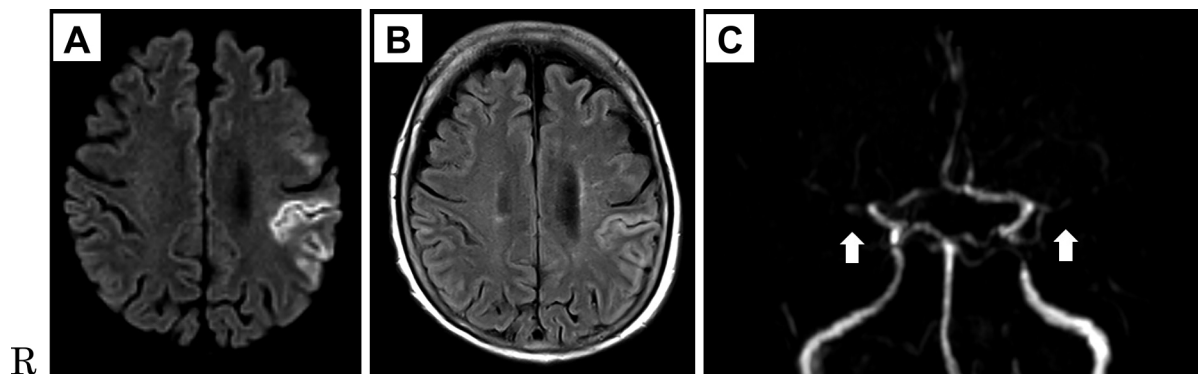


Fig. 2 Case 2.

A) Diffusion-weighted image reveals the high intensity lesion in the left frontal lobe and parietal lobe. B) Fluid-attenuated inversion recovery imaging reveals the high intensity in the lesions. C) Magnetic resonance angiography shows severe stenosis or occlusion of the bilateral middle cerebral artery (arrow).

ダイマー 1.1 $\mu\text{g/ml}$ で、プラスミノゲン 63%、プロテイン C 活性 45% と低下していた。プロテイン S 抗原量 65%、アンチトロンビン活性 97%、 α_2 プラスミンインヒビター・プラスミン複合体 0.6 $\mu\text{g/ml}$ 、アンチプラスミン 92% であった。BNP は 1,680 pg/ml と上昇していた。FT3 >32.5 pg/ml 、FT4 >7.77 ng/dl と上昇し、TSH <0.005 $\mu\text{IU/ml}$ と低値であった。甲状腺刺激抗体と抗 TSH 受容体抗体は陽性であった。頭部単純 MRI の拡散強調画像で左前頭葉から頭頂葉にかけて急性期脳梗塞があり (Fig. 2A)、同部位は FLAIR で高信号であった (Fig. 2B)。MRA で両側中大脳動脈は水平部から末梢が描出不良であった (Fig. 2C)。

入院経過：心房細動があったためエドキサバン 30 mg が継続された。頻脈、甲状腺腫大、眼球突出があり、FT3、FT4 高値、TSH 低値、抗 TSH 受容体抗体と甲状腺刺激抗体陽性から Basedow 病と診断された⁶⁾。甲状腺中毒状態で、38°C の発熱、130 回/分以上の頻脈、消化器症状 (下痢)、心不全症状 (肺水腫) があったため、甲状腺クリーゼと判断された⁷⁾。チアマゾール 45 mg とヒドロコルチゾン 200 mg、ヨウ化カリウム 150 mg で加療が開始された。150 回/分以上の頻脈が持続し、第 5 病日に GCS E2V1M5 と意識障害が進行したため、集中治療室での加療を開始された。血漿交換療法が行われ、チアマゾール 60 mg、ヒドロコルチゾン 300 mg へ増量された。甲状腺機能は基準値範囲内へ改善し、第 11 病日に集中治療室を退室した。第 18 病日、運動性失語、右不全片麻痺が残存し、回復期リハビリテーション病院へ転院した。発症約 4 か月後、右片麻痺、失語が残存していた (NIHSS スコア 8; modified Rankin scale 3)。血液検査では、FT4 0.98 ng/dl 、TSH 0.073 $\mu\text{IU/ml}$ であり、プラスミノゲン 83%、プロテイン C 活性 78% と基準値範囲内に改善していた。

考 察

今回我々は、来院時に甲状腺クリーゼを呈し、プロテイン C が低下していた急性期脳梗塞の 2 例を報告した。プロテイン

C の低下により、凝固カスケードの進展を抑制することができず、1 例目は左房拡大による心房内の血流うっ滞部で、2 例目は高度狭窄による動脈内の血流うっ滞や灌流不全がある部位で血栓が形成され、脳梗塞が発症した可能性が考えられた。

活性化プロテイン C は活性化第 VIII 因子と活性化第 V 因子を分解することにより凝固カスケードの進展を抑制する。また、血小板や血管内皮から分泌されるプラスミノゲンアクチベーターインヒビター I を中和することにより線溶を亢進させる作用もある⁸⁾⁹⁾。プロテイン C が低下すると、これらの作用が制限されることにより血栓傾向になると考えられる。甲状腺クリーゼでプロテイン C が低下した理由として、セリンプロテアーゼインヒビターであるプロテイン C インヒビターの関与が考えられる。プロテイン C インヒビターは FT4 と強い正の相関関係 ($r = 0.969; P = 0.0065$) があることが示されており¹⁰⁾、甲状腺クリーゼの患者ではプロテイン C インヒビターがプロテイン C 活性を低下させるのかもしれない。

自己免疫性甲状腺疾患では凝固線溶系マーカーの異常が血栓症と関連することが指摘されている¹¹⁾。プロテイン C 活性値については、甲状腺機能亢進症患者 30 人 (FT4, 1.45~7.77 pg/dl) と正常群 25 人 (FT4, 1.1~1.53 pg/dl) との比較で、有意に低下していた報告はあるが¹²⁾、正常群と差がなかったという報告もあり¹³⁾、一定の見解は得られていない。今回の甲状腺クリーゼの 2 症例では、プロテイン C 活性の低下が脳梗塞発症の一因となっていたのかもしれない。ただし、甲状腺機能亢進症において他の凝固線溶系マーカーの影響も考慮する必要がある。甲状腺ホルモンが過剰な状況で、第 IX 因子活性値の上昇と von Willebrand Factor の増加が報告されている¹⁴⁾。今回の 2 症例では測定されていなかったが、血栓傾向に関与した可能性があった。また、自己免疫性甲状腺疾患の患者で抗リン脂質抗体が検出されることは稀ではないが、抗リン脂質抗体症候群の臨床的特徴 (静脈及び動脈塞栓症、血小板減少、習慣性流産) を呈することはないとされる。そのため、自己免疫性甲状腺疾患患者の抗リン脂質抗体は自己

反応性B細胞クローンの過剰な刺激による副産物であると考えられている¹⁵⁾¹⁶⁾。今回の自己免疫性甲状腺疾患の2症例では、抗リン脂質抗体は測定されておらず、その血栓塞栓症への関与については不明であった。

プロテインC欠乏症では血流がうっ滞しやすい静脈での血栓症が知られているが^{17)~20)}、一方で動脈塞栓症の発症とはあまり関係がないことが示唆されており²¹⁾²²⁾、脳梗塞を含む動脈塞栓症の症例報告が散見される程度である^{23)~25)}。今回の2症例は先天性プロテインC欠乏症ではなかったが、プロテインCが低下しており心臓内や動脈内の血栓形成の一因であった可能性が考えられた。症例1は心房細動と左房拡大があった。Population-based case-control研究で左房拡大は40~59歳の脳梗塞の独立した発症予測因子であった²⁶⁾。うっ滞した左房内で、プロテインC活性の低下が血栓形成を助長した可能性が推測された。症例2の虚血巣は中大脳動脈高度狭窄部よりも末梢に散在性であったため、心房細動による塞栓症は考えにくかった。脳主幹動脈閉塞性病変が主病態であるもやもや病の脳梗塞は、画像上、塞栓症パターンが83.7%と多かったことから、閉塞部の血流低下部位で血栓が形成され、塞栓症を起こす機序が推定されている²⁷⁾。症例2では、プロテインC低値により、高度狭窄部から末梢の血流がうっ滞した部分で血栓形成が助長された可能性は考慮された。

甲状腺クリーゼ状態であった急性期脳梗塞の2例を報告した。FT4が高度に上昇している場合、プロテインC活性値が低下し、凝固能が亢進する可能性がある。その結果、動脈系において血流のうっ滞が起こりうる病変が存在する場合は、脳梗塞を起こす可能性がある。甲状腺クリーゼが急性期脳梗塞の誘因となることを念頭に置いておくことは重要である。

本報告の要旨の一部は、第233回日本神経学会九州地方会で発表した。

※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

- Kasagi K, Takahashi N, Inoue G, et al. Thyroid function in Japanese adults as assessed by a general health checkup system in relation with thyroid-related antibodies and other clinical parameters. *Thyroid* 2009;19:937-944.
- Machino T, Tada H, Sekiguchi Y, et al. Prevalence and influence of hyperthyroidism on the long-term outcome of catheter ablation for drug-refractory atrial fibrillation. *Circ J* 2012;76:2546-2551.
- Kurukumbi M, Dang T, Crossley N, et al. Unique presentation of akinetic mutism and coexisting thyroid storm relating to stroke. *Case Rep Neurol Med* 2014;2014:1-4.
- Ku BD, Park KC, Yoon SS. Fatal ischemic stroke in a case of progressive moyamoya vasculopathy associated with uncontrolled thyrotoxicosis. *Korean J Intern Med* 2015;30:543-546.
- Gill JH, Nam TK, Jung HK, et al. Acute cerebral infarction combined with a thyroid storm in a patient with both Moyamoya syndrome and Graves' disease. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg* 2022;24:160-165.
- Leo S De, Lee SY, Braverman LE, et al. Hyperthyroidism: Lancet review. *Lancet* 2016;388:906-918.
- Satoh T, Suzuki A, Wakino S, et al. 2016 Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (First edition). *Endocr J* 2016;63:1025-1064.
- van Hinsbergh VWM, Bertina RM, van Wijngaarden A, et al. Activated protein C decreases plasminogen activator-inhibitor activity in endothelial cell-conditioned medium. *Blood* 1985;65:444-451.
- Howard BM, Cohen MJ. Activated protein C. *Trauma Induc Coagulopathy* 2016;5:91-114.
- Engelmann B, Bischof J, Dirck A-L, et al. Effect of experimental thyrotoxicosis onto blood coagulation: a proteomics study. *Eur Thyroid J* 2015;4:119-124.
- Stuijver DJF, van Zaane B, Romualdi E, et al. The effect of hyperthyroidism on procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic factors: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 2012;108:1077-1088.
- Erem C, Ucuncu O, Yilmaz M, et al. Increased thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and decreased tissue factor pathway inhibitor in patients with hyperthyroidism. *Endocrine* 2009;36:473-478.
- Erem C, Ersoz HO, Karti SS, et al. Blood coagulation and fibrinolysis in patients with hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 2002;25:345-350.
- Debeij J, van Zaane B, Dekkers OM, et al. High levels of procoagulant factors mediate the association between free thyroxine and the risk of venous thrombosis: the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2014;12:839-846.
- Paggi A, Caccavo D, Ferri GM, et al. Anti-cardiolipin antibodies in autoimmune thyroid diseases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40:329-333.
- Nabriski D, Ellis M, Ness-Abramof R, et al. Autoimmune thyroid disease and antiphospholipid antibodies. *Am J Hematol* 2000;64:73-75.
- De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood* 1996;87:3531-3544.
- Griffin JH, Evatt B, Zimmerman TS, et al. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981;68:1370-1373.
- Hamasaki N, Kuma H, Tsuda H. Activated protein C anticoagulant system dysfunction and thrombophilia in Asia. *Ann Lab Med* 2013;33:8-13.
- Yin T, Miyata T. Dysfunction of protein C anticoagulant system, main genetic risk factor for venous thromboembolism in Northeast Asians. *J Thromb Thrombolysis* 2014;37:56-65.
- Linnemann B, Schindewolf M, Zgouras D, et al. Are patients with thrombophilia and previous venous thromboembolism at higher risk to arterial thrombosis? *Thromb Res* 2008;121:743-750.
- Boekholdt SM, Kramer MHH. Arterial thrombosis and the role of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost* 2007;33:588-596.
- Akatsuka K, Hattori N, Ito M, et al. A case of intracardiac

- thrombus and embolic stroke due to suspected congenial protein C deficiency. Japanese J Stroke 2021;43:221-225.
- 24) 和田幸也, 平松和洋, 加藤 岳人ら. プロテイン C 欠乏に伴う大動脈壁在血栓に起因した上腸間膜動脈塞栓症の 1 例. 日臨外会誌 2016;77:1363-1368.
- 25) Maqbool S, Rastogi V, Seth A, et al. Protein-C deficiency presenting as pulmonary embolism and myocardial infarction in the same patient. Thromb J 2013;11:1.
- 26) Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, et al. Left atrial size and the risk of ischemic stroke in an ethnically mixed population. Stroke 1999;30:2019-2024.
- 27) Kim DY, Son JP, Yeon JY, et al. Infarct pattern and collateral status in adult moyamoya disease. Stroke 2017;48:111-116.

Abstract

Two cases of ischemic stroke due to low protein C caused by severe hyperthyroidism

Kairi Yamashita, M.D.¹⁾, Yohei Tateishi, M.D., Ph.D.¹⁾, Tadashi Kanamoto, M.D.¹⁾, Mayu Ueda, M.D.²⁾, Yuta Nakamura, M.D.²⁾ and Akira Tsujino, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology and Strokology, Nagasaki University Hospital

²⁾ Department of Endocrinology and Metabolism, Nagasaki University Hospital

We reported two patients with acute ischemic stroke who had presented with symptoms of thyroid storm. Case1: A 43-year-old man abruptly developed left hemiparesis caused by the right middle cerebral artery occlusion. Cardiac evaluations revealed atrial fibrillation and left atrial enlargement. He had successful recanalization after reperfusion therapies. Case 2: A 66-year-old woman with severe bilateral middle cerebral artery stenosis presented with right hemiparesis and dysarthria. MRI revealed the acute infarction in the left frontal and parietal lobe. In both cases, protein C activity was decreased which could be related to severe hyperthyroidism. They concomitantly had arterial lesions where blood stasis could occur. Severe hyperthyroidism which could evoke the decreasing of protein C activity could be responsible to develop acute ischemic stroke.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2022;00:000-000)

Key words: hyperthyroidism, coagulopathy, ischemic stroke
