

## 症例報告

### 子宮腺筋症と甲状腺機能亢進症により脳梗塞を発症した一例

百目鬼 望,<sup>a</sup> 宮澤 康一,<sup>b\*</sup> 中島 一郎<sup>b</sup>

#### Cerebral Infarction Associated with Adenomyosis and Hyperthyroidism: A Case Report

Nozomi DOMEKI,<sup>a</sup> Koichi MIYAZAWA,<sup>b\*</sup> and Ichiro NAKASHIMA<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Faculty of Medicine, Tohoku Medical and Pharmaceutical University;

<sup>b</sup>Department of Neurology, Tohoku Medical and Pharmaceutical University Hospital.

(Received November 20, 2020)

A 42-year-old woman with adenomyosis developed motor aphasia with heavy menstrual bleeding and was admitted to our hospital. Magnetic resonance imaging showed multiple hyperintense lesions in the left middle cerebral artery region on diffusion-weighted imaging, and magnetic resonance angiography showed occlusion of the left middle cerebral artery. Blood tests showed elevated CA125 and D-dimer and increased thyroid function. Screening for embolic sources and malignant tumors revealed no obvious abnormalities. Adenomyosis is known to cause hypercoagulability due to the production of CA125, which is a member of the mucin family of glycoproteins. It has also been pointed out that hyperthyroidism causes dysfunction of vascular endothelial cells, hypermetabolism and an increase in oxygen consumption of the brain, leading to cerebral ischemia. In this case, cerebral infarction was considered to be caused by the effect of hyperthyroidism on the hypercoagulable state caused by adenomyosis. Methods to prevent blood hypercoagulation associated with adenomyosis have not been established, and great care should be taken regarding complications that may cause cerebral ischemia such as hyperthyroidism.

**Key words** — cerebral infarction, adenomyosis, hyperthyroidism

### はじめに

子宮腺筋症はムチン産生性の婦人科良性疾患であるが、近年脳梗塞の合併例が複数報告されている。<sup>1-9)</sup>これはCA125や組織因子による凝固能異常と、月経過多での貧血によると考えられている。また、甲状腺機能亢進症は血管内皮細胞の機能障害や線溶系の活性低下や脳代謝亢進と酸素消費量の増加による相対的な虚血を引き起こす可能性が指摘されている。我々は塞栓源の検索において異常を認めず、子宮腺筋症と甲状腺機能亢進症の合併により脳梗塞を発症したと考えられた42歳女性例を経験したため報告する。

### 症 例

症 例：42歳，女性。

主 訴：言葉が出にくい。

既往歴：41歳時に子宮腺筋症と診断された。

内服薬：ジェノゲスト口腔内崩壊錠 2 mg

2×朝夕食後

ロキソプロフェン Na 錠 180 mg

3×毎食後

家族歴：父と父方祖母，母方祖母が糖尿病である。

生活歴：20本/day×4年+40本/day×17年の喫煙歴があるが、5年前に禁煙している。

現病歴：2020年7月某日、月経に伴い多量の性器出血があり、出血直後から言葉の出づらさ、右半身の軽度の脱力が出現した。安静にして様子を見ていたが、翌日性器出血が増加したため前医に救急搬送され入院となった。子宮腺筋症に伴う過多月経の診断でジェノゲストを中止し、リュープロレリン酢酸塩投与を行ったところ出血は減少した。入院翌日、右上肢の脱力と言葉の出づらさが増悪したため、頭部MRIを行ったところ急性期脳梗塞の所見を認めたため治療目的に当院に転院搬送となった。

入院時現症：身長157.5 cm，体重62.8 kg，血圧133/74 mmHg，脈拍106/分・整，体温37.0℃，眼瞼・眼球結膜に貧血を認め、また軽度の両側眼球

<sup>a</sup>東北医科薬科大学医学部，<sup>b</sup>東北医科薬科大学病院脳神経内科

\*e-mail: k-miyazawa@tohoku-mpu.ac.jp

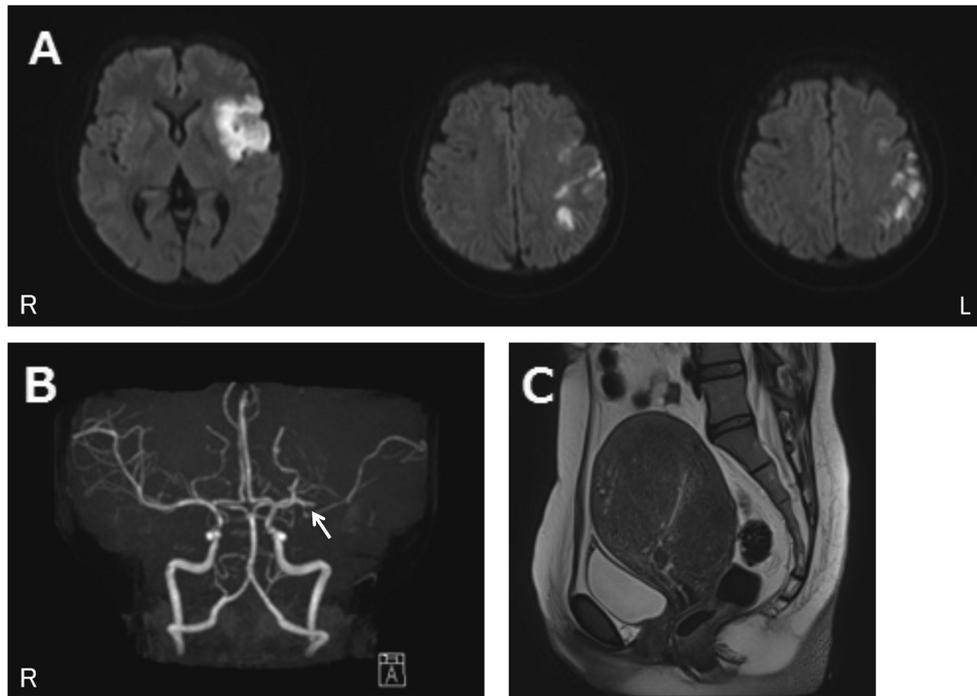


Fig. 1. A. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) revealed multiple infarctions in the left middle cerebral artery region. B. Magnetic resonance angiography (MRA) showed occlusion at the left M2 (arrow). C. T2-weighted pelvic MRI revealed enlargement of the uterus and junctional zone blurring.

突出を認めた。神経学的所見としては、意識状態は良好であるが運動失語があり、右上肢に巧緻運動障害を認めた。その他の異常所見は認めなかった。National Institutes of Health Stroke Scaleは6点であった。

検査所見：血液検査は赤血球数 379 万/ $\mu$ L, Hb 6.4 g/dL, Ht 22.0%で小球性貧血であった。血糖は 144 mg/dLと高値で、HbA1cも 7.6%と上昇していた。甲状腺については TSH は 0.003  $\mu$ IU/mLと低値で、free T3 6.04 pg/mL, free T4 2.17 ng/dL, 抗 TSH 受容体抗体 3.12 IU/Lと高値だった。頸部超音波検査では甲状腺の腫大と血流増多を認めた。腫瘍マーカーは CA125 726 U/mL (基準値 35.0 未満), CA19-9 499.5 U/mL (基準値 37.0 未満)とそれぞれ上昇していた。凝固系では FDP 17.5  $\mu$ L/mL, D-dimer 8.35  $\mu$ L/mLとそれぞれ上昇しており、またプロテイン C 抗原 49%, プロテイン C 活性 56%と低下がみられた。プロテイン S 抗原および活性は正常範囲内であった。抗カルジオリピン抗体, ループスアンチコアグラント, 抗カルジオリピン  $\beta_2$ GPI 複合体, 抗核抗体, 抗 Sm 抗体, 抗 dsDNA 抗体および ANCA はすべて陰性であった。心電図や胸部 X 線で異常所見は認めなかった。頭部 MRI では拡散強調画像および FLAIR で、左下前頭回三

角部後部から弁蓋部と左前頭葉から頭頂葉皮質・皮質下に高信号領域を認めた。頭部 MRA で左中大脳動脈 (middle cerebral artery; MCA) の前枝の閉塞所見を認めた (Fig. 1A, B)。腹部 MRI で子宮筋層のびまん性肥厚と、筋層内に T2 強調画像において点状高信号を認めた (Fig. 1C)。

入院後経過：左 MCA 領域に散在する梗塞巣を認めたことから塞栓症が疑われたが、過多月経による重度貧血があり入院時も少量の性器出血が持続していたため、十分な補液のみで治療を開始した。子宮腺筋症の治療に関しては患者の挙児希望よりリュープロレリン酢酸塩投与による保存的治療を継続する方針となった。貧血に対して第 3 病日から鉄剤を開始し、第 16 病日には Hb 7.8 g/dL と貧血の改善傾向がみられた。甲状腺機能亢進については検査結果よりバセドウ病と診断し、第 7 病日よりチアマゾールとヨウ化カリウムの投与を開始した。第 21 病日には甲状腺機能は正常化した。入院時高値であった CA125 および CA19-9 は第 9 病日には 330.5 U/mL, 131.5 U/mL, 第 16 病日には 238.1 U/mL, 58.6 U/mL とそれぞれ低下した。FDP と D-dimer も第 16 病日には正常化した。

甲状腺機能亢進症を認めたことから発作性心房細動の合併を疑い、繰り返し Holter 心電図を行なっ

たが、少数の上室性期外収縮および心室性期外収縮を認めるのみであった。また経胸壁心エコー、経食道心エコーでは明らかな血栓やシャント、疣贅を認めず、頸動脈エコーや下肢エコーでもプラークや血栓等の異常は見られなかった。悪性腫瘍の検索目的に行なった胸腹部CTおよび骨盤部MRIでは子宮腺筋症以外の異常は認めなかった。

また、入院時にプロテインC抗原および活性の低下を認めたが、第16病日には84%、72%とそれぞれ正常範囲内に上昇していたことから、先天性プロテインC欠損症は否定的で大量の出血に伴う変化であったと考えられた。

運動失語に関しては、リハビリにより入院後19日目には円滑な会話ができるまで回復し、第22病日に退院となった。

## 考 察

子宮腺筋症は子宮筋層内に子宮内膜に類似した組織を認める良性の婦人科疾患である。日本にお

ける罹患率は5~70%（平均20~30%）で、診断年齢は平均38.2歳である。<sup>10)</sup> 主な症状として月経困難症や過多月経、不妊が挙げられる。治療は鎮痛剤やホルモン製剤による薬物療法と手術療法があるが、根治治療は手術療法のみである。これまでの子宮腺筋症患者に合併した脳梗塞患者の報告例では確認された10例中7例が月経期の発症であり、測定された全ての症例でCA125の上昇が認められたことから（Table 1）、月経およびそれに伴うCA125の上昇が脳梗塞発症に関与すると考えられている。

CA125は分子量20万以上の多くの炭水化物を含むムチン蛋白であり、卵巣癌などのムチン産生性腫瘍で腫瘍マーカーとして用いられるが、子宮腺筋症患者においても上昇する。小林らは子宮腺筋症患者の正常子宮内膜組織中のCA125濃度が月経期にピークをもち、増殖期から分泌期にかけて低下、分泌期後期に再び高値を示して月経期に移行すると報告しており、その上で子宮腺筋症における血清CA125の増加は異所性子宮内膜の量的増加

Table 1. Summary of cases of cerebral infarction related to adenomyosis.

Reference	Age	Occurrence during menstruation	CA125 (U/ml, normal<35)	CA19-9 (U/ml, normal<37)	D-dimer ( $\mu\text{g/ml}$ )	NBTE	Secondary prevention	Reccurence
1[1]	42	Yes	1750	/	6.00	No	Antiplatelet GNRHa	+
2[2]	45	No	159	/	1.10	No	Antiplatelet GnRHa	-
3[2]	44	No	/	/	/	No	Warfarin GnRHa	-
4[2]	50	Yes	42.6	/	0.57	No	Aspirin GnRHa	-
5[3]	59	/	334.8	/	7.00	Yes	Discontinuation of hormone replacement therapy	-
6[4]	49	No	379	69.2	3.99	Yes	/	/
7[5]	48	/	901	1791	1.90	Yes	/	/
8[6]	42	/	395	/	1.40	No	Warfarin	-
9[6]	50	/	143	/	3.70	No	Rivaroxaban	-
10[7]	34	Yes	937.1	462.5	1.05	No	-	/
11[7]	37	Yes	735.7	43.2	12.0	No	-	/
12[7]	46	Yes	546.5	1076.6	2.34	No	Hysterectomy	-
13[8]	44	Yes	2115	1824	17.0	No	Rivaroxaban→ Hysterectomy	+
14[9]	34	Yes	937.7	/	27.4	No	Antiplatelet	-
15 <sup>a</sup>	42	Yes	726.0	499.5	8.35	No	GnRHa	-

<sup>a</sup>Case no.15 is the present case.

ゆえと推察している。<sup>11)</sup> また, Mirshahiらは卵巣癌患者においてCA125とD-dimerおよびTATが正の相関を示す<sup>12)</sup> ことを報告しており, CA125の上昇が凝固能亢進を来すことが示唆されている。その機序としては, CA125が持つ粘稠度の高さのほか, シアル酸残基が直接プロトロンビンを活性化すること<sup>13)</sup> や, 血液中に分泌されたCA125が血小板表面のP-selectinや白血球表面のL-selectinとの相互関係により血小板凝集を促進させること, 第X因子の活性化を介して凝固能を亢進させることが報告されている。<sup>14)</sup>

また, 月経中に凝固能異常を来すCA125以外の原因として組織因子がある。子宮腺筋症患者においては, 子宮壁内出血による血液の停滞がトロンビン形成とそれに続く微小血栓症を引き起こし, 子宮筋層が壊死性に分解されることによって組織因子が生成され, 月経期に体循環に流入することで外因性の凝固経路が活性化されると考えられている。<sup>15)</sup>

以上のような子宮腺筋症における血栓形成のメカニズムは, 「悪性腫瘍に合併する凝固能亢進状態あるいは汎発性血管内血液凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation; DIC) とそれに伴う遊走性血栓性静脈炎」<sup>16)</sup> と定義されるTrousseau症候群の病態と類似しており, Trousseau症候群に認められる非細菌性血栓性心内膜炎 (non-bacterial thrombotic endocarditis; NBTE) の合併例も報告されている (Table 1)。本患者ではNBTEの合併は認めなかったが, 月経期の発症でありCA125およびD-dimerの上昇が見られたことから, 発症機序は既存の報告と共通していると考えられる。

前記の脳梗塞発症メカニズムのほか, 重要な因子として貧血が挙げられる。貧血は体内における酸素運搬能の低下, 血液粘稠度の変化, 脳血流調節障害を引き起こすことが示唆されている。<sup>17)</sup> また, 貧血による高心拍出量状態は, 血栓形成につながる血管内皮細胞における接着分子の遺伝子発現を促すと考えられており, 血流の増加と乱流はこの血栓の移動を引き起こし, 動脈塞栓症を引き起こす可能性がある。<sup>18)</sup>

本症例では併存疾患として甲状腺機能亢進症が存在する。甲状腺機能亢進症と脳梗塞の関連については心房細動による心原性脳塞栓症が知られており, 血清TSH値正常者と比較した潜在性甲状腺機能亢進症患者の心房細動発症の相対危険度は5.2

倍に上ることや,<sup>19)</sup> 1,918人の甲状腺機能亢進症患者の47カ月の追跡で133人 (6.9%) の患者が心房細動を発症し, さらに, この内の16人 (12.0%) が脳梗塞を発症したことが報告されている。<sup>20)</sup> また心房細動以外にも, 血管内皮細胞の機能障害や線溶系の活性低下を来すことや,<sup>21,22)</sup> 甲状腺ホルモンの過剰産生による脳代謝亢進と酸素消費量の増加が, 相対的な虚血を引き起こす可能性が指摘されている。<sup>23)</sup> 心房細動の合併がなくても甲状腺機能亢進症は脳梗塞のリスクとなると考えられ, 本症例は子宮腺筋症による凝固能亢進状態を背景に, 甲状腺機能亢進症の影響が加わり脳梗塞を発症したものと考えられる。

これまでの子宮腺筋症に合併した脳梗塞の報告例では, 原疾患治療に並行し, 脳梗塞の再発予防として抗血小板薬や抗凝固薬の投与が行われているが, 抗凝固薬投与中に再発を繰り返した症例や,<sup>8)</sup> ホルモン補充療法に関連した脳梗塞再発例も報告されている。<sup>3)</sup> 子宮腺筋症患者における脳梗塞の再発予防法はいまだ確立されていないことから, 子宮腺筋症患者においては, 本症例における甲状腺機能亢進症のような凝固異常を来しうる合併症に対し細心の注意が必要であると考えられる。

**謝辞** 子宮腺筋症についてご高診・ご加療いただいた当院婦人科渡部洋先生, 甲状腺機能亢進症をご高診・ご加療いただいた当院腎臓内分泌内科谷順一先生に深く感謝申し上げます。

## 利益相反

開示すべき利益相反はない。

## REFERENCES

- 1) Yamashiro K., Furuya T., Noda K., Urabe T., Hattori N., Okuma Y., *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, **21**, 619.e1–e2 (2012).
- 2) Yamashiro K., Tanaka R., Nishioka K., Ueno Y., Shimura H., Okuma Y., *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, **21**, 910.e1–e5 (2012).
- 3) Hijikata N., Sakamoto Y., Nito C., Matsumoto N., Abe A., Nogami A., Sato T., Hokama H., Okubo S., Kimura K., *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, **25**, e183–e184 (2016).
- 4) Kim B., Kim SH., Kim T., *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*,

- 27, e50–e53 (2018).
- 5) Uchino K., Shimizu T., Mizukami H., Isahaya K., Ogura H., Shinohara K., Hasegawa Y., *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, **27**, e42–e45 (2018).
- 6) Okazaki K., Oka F., Ishihara H., Suzuki M., *BMC Neurol.*, **18**, 166–169 (2018).
- 7) Yin X., Wu J., Song S., Zhang B., Chen Y., *BMC Neurol.*, **18**, 213–216 (2018).
- 8) Aso Y., Chikazawa R., Kimura Y., Kimura N., Matsubara E., *BMC Neurol.*, **18**, 119–123 (2018).
- 9) Zhao Y., Zhang Y., Yang Y., *BMC Neurol.*, **20**, 210–215 (2020).
- 10) 公益社団法人日本産婦人科医会. 研修ノート : <[https://www.jaog.or.jp/note/\(1\)概念-2/](https://www.jaog.or.jp/note/(1)概念-2/)> (アクセス 2020年11月2日)
- 11) 小林 浩, 三宅若葉, 山下美和, 金山尚裕, 早田隆, 川島吉良, *日本産科婦人科学会雑誌*, **40**, 467–472 (1988).
- 12) Mirshahi SS., Puja de Lauraine E., Soria C., Mirshahi M., Fretault J., Bernadou A., Soria J., *Cancer*, **69**, 2289–2292 (1992).
- 13) Donati MB., *Thromb. Haemost.*, **74**, 278–281 (1995).
- 14) Warhrenbrock M., Borsig L., Le D., Varki N., Varki A., *J. Clin. Invest.*, **112**, 853–862 (2003).
- 15) Nakamura Y., Kawamura N., Ishiko O., Ogita S., *Arch. Gynecol. Obstet.*, **267**, 110–112 (2002).
- 16) 野川 茂, *血栓止血誌*, **27**, 18–28 (2016).
- 17) Li Z., Zhou T., Li Y., Chen P., Chen L., *Sci. Rep.*, **6**, 26636 (2016) [DOI: 10.1038/srep26636].
- 18) Kannel WB., Gordon T., Wolf PA., McNamara P., *Stroke*, **3**, 409–420 (1972).
- 19) Auer J., Scheibner P., Mische T., Langsteger W., Eber O., B Eber B., *American Heart Journal.*, **142**, 838–842 (2001).
- 20) Wong CL., Tam HV., Fok CV., Lam PE., Fung LM., *J. Thyroid Res.*, 4259183 (2017) [DOI: 10.1155/2017/4259183].
- 21) Franchini M., Montagnana M., Manzato F., Vescovi PP., *Semin. Thromb. Hemost.*, **35**, 288–294 (2009).
- 22) Erem C., Ersoz HO., Karti SS., Ukinç K., Hacıhasanoglu A., Değer O., TelatarM., *J. Endocrinol. Invest.*, **25**, 345–350 (2002).
- 23) Ohba S., Nakagawa T., Murakami H., *Neurosurg. Rev.*, **34**, 297–304 (2011).

