

# 深部静脈血栓症を合併した グレーブス病の一例

伊藤朝子 桑田雅雄\* 川口美佐男 成宮 学

IRYO Vol. 60 No. 10 (648-651) 2006

## 要 旨

肺血栓塞栓症は、重症例では致死性が高いにもかかわらず、その臨床症状に特異的なものが少ないために診断が看過されやすい疾患であると考えられる。今回、画像上は肺血栓塞栓症を示唆する所見を認めないものの、臨床経過と、グレーブス病、プロテインC活性の低下という血栓性素因を有したことより、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症の存在が強く疑われた症例を経験した。肺血栓塞栓症は致死性が高く、また、決して稀な疾患ではないことを常に念頭に置き、臨床的に疑われる際には積極的に鑑別疾患として挙げていくことが重要である。

キーワード 深部静脈血栓症, 肺血栓塞栓症, グレーブス病, 血栓性素因

## はじめに

グレーブス病は心房細動を合併し、動脈系の血栓塞栓症を合併することが多いといわれているが、心房細動が深部静脈血栓症(DVT)のリスクファクターとなり、また、甲状腺機能亢進状態自体が血管内皮細胞障害を引き起こし、静脈系の血栓形成傾向を助長するともいわれている。本論文では、グレーブス病およびプロテインC活性の低下を合併し、臨床経過よりDVTおよび肺血栓塞栓症が疑われた一例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

- ・患者：59歳 女性
- ・主訴：呼吸困難 下腿浮腫
- ・現症歴：2005年10月下旬より動悸を自覚。同年10月23日より両側下腿の腫脹および発赤が出現。その

後、胸部違和感・呼吸困難を自覚。10月31日近医受診、心房細動、心不全と診断され、利尿薬等（フロセミド40mg、スピロノラクトン100mg、ベラパミル120mg、ジルチアゼム200mg/日）の投薬を受けていた。同年11月2日、動悸は改善するも下肢腫脹は両側下腿に拡大し、さらに顔面の浮腫が出現したため近医再診。心不全悪化、および静脈炎の疑いで、当院に紹介入院となった。

・現 症：意識清明、血圧156/72mmHg、脈拍105/分・不整、体温36.7℃、SpO<sub>2</sub> 94% (O<sub>2</sub> 1L/minマスク)。眼瞼結膜には貧血なし。眼球結膜黄染なし。頸部表在リンパ節は触知せず。呼吸音清。心音純、心雑音聴取せず。腹部平坦・軟、腸雑音・正常、自発痛・圧痛なし、肝脾触知せず。両側下肢浮腫および皮膚の変色を両側に認める。神経学的に異常を認めず。

国立病院機構西埼玉中央病院 内科 \*国立病院機構西埼玉中央 循環器内科  
別刷請求先：伊藤朝子 東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝内分泌内科 〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8  
(平成18年3月30日受付, 平成18年7月21日受理)

A Case of Graves Disease with Deep Venous Thrombosis

Tomoko Ito, Masao Kuwada\*, Misao Kawaguchi and Manabu Narimiya

Key Words : deep thrombosis, pulmonary embolism, graves disease, thromboplastic factor

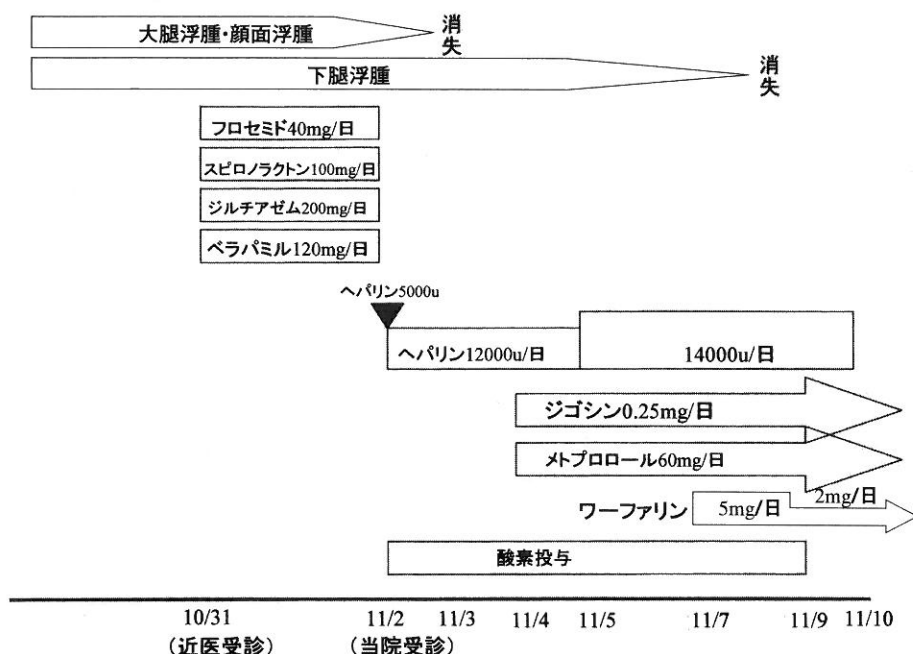


図 臨床経過

### 入院時検査所見

WBC : 5700/μl, RBC : 403×104μl, Hb : 10.0g/dl, PLT : 19.9×104/μl, PT : 79%, APTT : 34.8秒, Dダイマー : 2.4μg/ml, AT-Ⅲ : 79%, プロテインC活性 : 38%, プロテインC抗原量 : 41%, プロテインS抗原量 : 81%, 抗CL・β2GP1抗体 : <1.2U/mL, AST : 18IU/L, ALT : 13IU/L, LDH : 216IU/L, TP : 6.5g/dl, Alb : 4.0g/dl, CK : 53IU/L, BUN : 17.9mg/dl, Cr : 0.38mg/dl, Na : 139mmol/L, K : 4.3mmol/L, Cl : 106mmol/L, TC : 115mg/dl, LDL-C : 54mg/dl, HbA1C : 5.6%, CRP : 0.08mg/dl

TSH : 0.01μIU/ml, FT3 : 9.44pg/ml, FT4 : 3.00ng/ml

hANP : 73.2pg/ml, BNP : 615pg/ml

心電図 : 心拍数 105/min 心房細動 正常軸, 心エコー : 右心室の拡大を軽度認める. LVEF 55%, 胸部X線 : CTR 69% 両側胸水を認める. 肺うっ血を認めず.

### ●入院後経過

入院前に受診した近医で心不全と診断され, 利尿薬を投与され, 尿量が増加したにもかかわらず下肢

腫脹は増悪し, 血液検査にてDダイマーが上昇していたため, DVTが下肢腫脹の本態であると診断した. また, 心エコー検査にて右心系の拡大を認めたことから, 急性肺血栓塞栓症 (APTE) を疑い, 急患室から抗凝固療法 (ヘパリン5000単位 bolus shot 後, ヘパリン1200単位/日持続) を開始した. ヘパリン使用后, 呼吸困難は改善し, 翌日には大腿浮腫と顔面浮腫が消失, 第7病日には下腿浮腫も消失した. 心不全の治療として開始されていた利尿薬は入院日から中止し, 心不全の治療としては安静および酸素吸入のみとした (図1). 心房細動に関しては, 前医からカルシウム拮抗薬の投薬を受けて, 脈拍100/分程度に調整はされていたが, β遮断薬 (メトプロロール60mg/day) に変更し, 第7病日には安静時脈拍80/分と正常化した. APTEに関しては, 第2病日に胸部造影CTを施行したが, 肺動脈血管内に残存する血栓は認めなかった. また, 第6病日に施行した肺血流シンチグラムにても, 有意所見は認めなかった. 入院時の血液検査にて甲状腺機能亢進を認め, 甲状腺自己抗体の検査を施行. TSH受容体抗体85.2%, TSH刺激性レセプター抗体355%といずれも陽性, 甲状腺<sup>123</sup>I摂取率3hr : 45.1%, 6hr : 51.1%と亢進しており, グレーブス病と診断し, メルカゾール30mg/day投与を開始した. DVTを誘発する素因に関して, プロテインC

活性の低下を認め、第Ⅷ因子178%、von Willebrand Factor (vWFAg) 214%、tPA-PAI 複合体 13.5%と上昇していた。第6病日からワーファリンを開始し、PT-INR1.6~3.0目標にコントロールしたところ、Dダイマーは正常化した。症状および検査データが改善したため、12/16(第45病日)退院となった。

退院後、外来(12/27)にて甲状腺機能正常化を確認するも心房細動が持続、フレイカイニド100mg/dayの服薬1日で正常洞調律に復した。以後ワーファリンは中止し経過観察をしたが、下肢浮腫は認めておらず、またプロテインC活性は66%と正常下限近くに保たれていた。

## 考 察

甲状腺機能亢進症における血液凝固・線溶系の異常についてはいくつかの報告がある。一般に、甲状腺機能亢進状態においては、いくつかのリスクファクターを合併した際、動脈系の血栓を引き起こしやすく、脳梗塞などを発症させることが知られているが、甲状腺機能亢進状態自体が血管内皮細胞の機能障害を惹起し線溶系の活性の低下を引き起こすといわれている<sup>1)</sup>。甲状腺機能亢進状態においては von Willebrand 因子 (vWF) が高値となり、これは血中の T3 が vWF の生成を増加させるからであると考えられている<sup>1)</sup>。本症例においても vWF は高値であり、血栓形成に関与していたと考えられた。また、本症例ではプロテインC活性も38%と低下しており、血栓が形成されやすい環境であったと考えられた。甲状腺機能とプロテインC活性の関係については、*in vitro* の成績で甲状腺ホルモンが肝由来のさまざまな蛋白の合成・分泌に影響するとの報告<sup>2)</sup>もあるが、甲状腺機能亢進状態の患者群と正常コントロール群においてプロテインC活性を比較した際には有意な差は認められなかったという臨床成績があり<sup>1)</sup>、本症例においてプロテインC活性が低下していた理由は、「甲状腺機能亢進状態であったため」と積極的に支持することはできない。プロテインC活性が低下する病態として、先天性プロテインC欠損症、ワーファリンなどの抗ビタミンK製剤投与中、抗生物質の服用による腸内細菌叢の破壊、胆道閉鎖症での胆汁不足によりビタミンKの吸収障害などが挙げられるが、本症例においてはワーファリン内服前であり、抗生剤の投与も行って

いないこと、3カ月後の再検にてプロテインC活性はほぼ正常であったことを考えると、心不全によるうっ血肝の関与の可能性が考えられた。

本症例はグレーブス病に起因する心房細動も合併していた。一般に、心房細動は動脈系の血栓の危険因子ではあるがDVT・肺塞栓症といった静脈系の危険因子とは捉えられていない。しかし、Noelらが脳卒中患者539人において解析したところ、心房細動を合併した症例において有意に多く深部静脈血栓症が認められ、他の因子(性・年齢・うっ血性心不全の有無など)を補正した後も、心房細動はDVTの独立した危険因子であることが示されている<sup>3)</sup>。よって、本症例において、心房細動の存在がDVT発症のひとつの契機となった可能性も考えられた。このようなリスクファクターの存在を考慮すると、本症例の臨床所見がDVTによる可能性も否定できない。

DVTの発生頻度に関する本邦の正確な疫学調査は実施されていないが、欧米での発生頻度は年間1万人あたり5人前後と報告されており<sup>4)</sup>、本邦でも頻度の高い疾患と考えられている。DVTの症状は、患部の腫脹、疼痛、色調変化などであるが、無症状であることも少なくない。また、交通枝を介し、表在静脈の血流の増加により、静脈瘤や皮膚うっ血所見を認めることも多い。危険因子として、静脈内カテーテル留置、2日以上絶対安静、心不全および悪性腫瘍の存在、女性ホルモンの服薬等が挙げられる。診断のためにはDダイマー測定の信頼性が高く、画像検査としては、静脈エコーでの血栓の証明、静脈非圧縮所見も信頼度が高いとされている<sup>4)</sup>。本症例は、2日以上自宅での安静および心不全の合併をともなっており、また、CRP陰性ながらDダイマーが2.4μg/mlと上昇し、心不全の治療後に下肢腫脹が悪化していたため、DVTと診断するに矛盾はなかった。DVTは、ヒラメ筋静脈の血栓から発症することが多く、不十分な治療を受けた場合、20-30%は中枢側に進展するため<sup>4)</sup>、心不全による下肢浮腫との鑑別が重要である。そのためには、静脈瘤の合併・皮膚色調変化などの臨床所見のほか、Dダイマーの測定を行い、異常値を認めた場合、DVTからはAPTEを併発する可能性が高いと考えることがAPTEの診断に向けての第一歩である。

APTEは米国では年間10万人当たり69人前後の発症率であるが、本邦のAPTEの発症数に関する疫学調査はほとんど行われていない<sup>4)</sup>。しかし、成

人の剖検例では18-24%であるとの報告があり、決してまれな疾患ではない。APTEはその死亡率が11.9%と急性心筋梗塞の7.3%より高いにもかかわらず、診断が遅れるか見落とされていることが多い<sup>4)</sup>。APTEの診断を困難にしているのは、症状、理学的所見、心電図および胸部レントゲンなどの検査で、本症に特異的所見を示すものがないためである。APTEは、呼吸困難・胸痛の症状を訴えることが多く、これらの症状を認めたときはAPTEを鑑別疾患に入れることが重要であると思われる<sup>4)</sup>。APTEを診断するための検査としては、Dダイマー値が感度97%とスクリーニング検査として優れているが、特異度42%であるため、診断の確定のためには、血液ガス検査、造影CT、MRA、心エコー検査、あるいは肺動脈造影検査を併用しなければならない<sup>4)</sup>。

本症例では経胸壁心エコー検査、胸部造影CTおよび肺血流シンチグラムを施行し、経胸壁心エコー検査では右心室の拡大を認めたが、胸部造影CT・肺血流シンチグラム検査では、APTEを示唆する所見を認めなかった。APTEの診断におけるヘリカルCTの感度は63-96%といわれている。本症例の造影CT施行は自覚症状および呼吸状態改善後であること、さらに肺血流シンチグラムの施行は抗凝固療法施行後6日目であり、肺が血栓溶解活性の高

い臓器であることを考慮すると、血栓は急性期に溶解したことが十分に考えられると結論した。

肺血栓塞栓症は決してまれな疾患ではないが、特異的な症状に乏しいため診断が看過されている可能性がある。本症例のように、血液凝固能の亢進している病態が疑われる場合は、まず臨床的に疑い、積極的に鑑別疾患として挙げていく必要があると思われる。

---

[文献]

- 1) Erem C, Ersoz HO, Karti SS et al: Blood coagulation and fibrinolysis in patients with hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 25: 345-350, 2002
- 2) Niessen RWL, Pfaffendorf BA, Sturk A et al: The influence of insulin,  $\beta$ -estradiol, dexamethasone and thyroid hormone on the secretion of coagulant and anti-coagulant proteins by Hep G 2 cells. *Thromb Haemost* 74: 686-692, 1995
- 3) Noel P, Gregoire F, Capoin A et al: Atrial fibrillation as a risk factor for deep venous thrombosis and pulmonary emboli in stroke patients. *Stroke* 22: 760-762, 1991
- 4) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2002-2003年合同研究班報告). *Jpn Circ J* 68 Suppl IV: 1080-1133, 2004