脳静脈洞血栓症

新堂晃大^{1*}, 和田英夫², 富本秀和¹

Cerebral venous thrombosis

Akihiro SHINDO¹, Hideo WADA², and Hidekazu TOMIMOTO¹

Key words: 脳卒中, 若年性脳梗塞, 血栓性素因

1. はじめに

脳静脈洞血栓症は全脳卒中の約 0.5~1%と比較的まれな頻度で発症し, 若年者からみられる疾患である¹⁾. 症状の多様性や多彩な病態が関与することから診断が困難な症例も存在するが, 近年, 画像診断の発達などにより多くの知見が得られるようになった. 多彩な臨床像は原因と症状の両者が関連し, 原因には遺伝性素因(血栓性素因)と後天性素因が存在すること, また症状においては, 頭蓋内圧亢進症状と局所脳症状が混在し, 局所脳症状では動脈の血管支配に一致しない所見があることから脳静脈洞血栓症の診断が困難なときが存在する.

本稿では, 脳静脈洞血栓症の危険因子, 診断と治療について述べる.

2. 疫学と危険因子

先にも述べたとおり, 脳静脈洞血栓症は全脳卒中の 0.5~1%と比較的まれな脳卒中である. とくに若年層に認めることが多いとされており, International Study of Cerebral Venous and Dural Sinuses Thrombosis (ISCVT) では約 78%が 50 歳未満で発症すると

報告されている²⁾.

脳静脈洞血栓症の誘発因子は多彩である. その危険因子には, Virchow の 3 徴が静脈血栓症の誘発因子として提唱した, ①血流の停滞, ②静脈壁の障害, ③血液凝固能の亢進が種々に絡み合う. 危険因子は通常, 遺伝性因子の血栓性素因と手術や悪性腫瘍などの後天性因子とに分けることができる.

1) 遺伝性血栓性素因

American Heart Association (AHA)/American Stroke Association (ASA) の脳静脈洞血栓症ガイドライン³⁾では, 血栓性素因としてアンチスロンビン III, プロテイン C とプロテイン S 欠乏症が, また遺伝性素因としては Factor V Leiden 遺伝子異常症と Prothrombin G20210A 変異を挙げている. 欧米での報告では, 静脈血栓症のリスクに, Factor V Leiden と Prothrombin G20210A の遺伝子異常が多く挙げられ, 脳静脈洞血栓症でもその傾向がある⁴⁾. Bombeli らの報告では, 脳静脈洞血栓症における先天性血栓性素因は全体の 23.5%とされ, そのほとんどが上記遺伝子変異であった⁴⁾. 筆者らは本邦における脳静脈洞血栓症の遺伝性素因について検討し, 22 例中 7 例(約 32%)に遺伝子異常を認めたことを報告した(表 1)⁵⁾. その内訳は, プロテイン S 遺伝子異常症が 4 例, プロテイン C 遺伝子異常症が 2 例であり, アンチスロンビン遺伝子異常症が 1 例であった⁵⁾. つまり欧米と比較し, 背景に遺伝性血栓性素因を認める傾向が強い傾向があり, また遺伝子異常症の内容も異なることが判明した. これは日本人の静脈血栓では, Factor V Leiden 遺伝子異常と Prothrombin G20210A 遺伝子異常を認めず, プロテイン S 欠損

¹ 三重大学医学部医学系研究科神経病態内科学

² 三重大学医学部医学系研究科検査医学

*責任者連絡先:

三重大学医学部医学系研究科神経病態内科学

〒514-8507 三重県津市江戸橋 2-174

Tel: 059-231-5107, Fax: 059-231-5082

E-mail: a-shindo@clin.medic.mie-u.ac.jp

表1 本邦における脳静脈洞血栓症の原因(文献5より)

原因	例数	%
先天性血栓性素因	全7例	31.8
Protein S 遺伝子異常症	4例	18.2
Protein C 遺伝子異常症	2例	9.1
ATIII 遺伝子異常症	1例	4.5
後天性血栓性素因	全6例	27.3
Protein S 欠乏症	2例	9.1
Protein C 欠乏症	1例	4.5
ATIII 欠乏症	1例	4.5
抗リン脂質抗体症候群	2例	9.1
その他	全6例	27.3
鉄欠乏性貧血	3例	13.6
骨髓異形成症候群	1例	4.5
高度脱水	1例	4.5
多臓器不全	1例	4.5
原因不明	全3例	13.6

症の関与が強いとする既報告と一致する^{6,7)}。

2) 後天性血栓性素因

先にも述べたように、外科手術や外傷、妊娠などが関与する。そのほか、抗リン脂質抗体症候群や外傷が挙げられる³⁾。鉄欠乏性貧血⁸⁾、発作性夜間血色素尿症⁹⁾、炎症性腸症候群^{10,11)}やベーチェット病¹²⁾も原因として報告されている。とくに妊娠および産褥期は血栓形成をしやすい状況にあるため注意が必要である。赤澤らの報告¹³⁾では、妊娠に伴う脳静脈洞血栓症で、妊娠初期と産褥期に発症する症例が多く、母体死亡例も認めるため注意が必要であるとしている。また経口避妊薬の服用も血栓症のリスクとなるため注意が必要である。

3. 診断

1) 臨床所見

脳静脈洞血栓症の臨床所見は、頭蓋内圧亢進と局所の脳障害に伴う症状からなり、多くの場合は両者が共存する。頭蓋内圧亢進症状では、頭痛が最も多く認められる症状で約90%に存在する¹⁰⁾。頭痛は数日から数週間持続することもあり、急性頭痛のみでなく亜急性症状としても注意が必要である。また雷鳴頭痛や片頭痛様の症状を呈する症例も存在する¹⁴⁾。頭蓋内圧亢進症状として、そのほかに乳頭浮

腫や複視も出現する。頭痛と乳頭浮腫や複視を呈する症例では、脳静脈洞血栓症が重要な鑑別診断となる。局所脳障害は、静脈血栓や出血に伴い生じ、片麻痺や失語、感覚障害、精神症状も出現する。痙攣発作は約40%に生じるとされ、注意が必要である。

2) 検査所見

血液検査では、血算、生化学、凝固の評価が必須である。深部静脈血栓や肺血栓症の診断で有用とされるD-dimerも脳静脈洞血栓症の診断において重要と報告されている¹⁵⁾。

画像診断は頭部単純CT、造影CT、CT venography(CTV)、頭部単純MRIやMR venography(MRV)、脳血管撮影などが挙げられる。頭部単純CTでは異常を認めないことがあるが、造影CTでは上矢状洞の血栓で血栓部の造影効果が欠損するいわゆるempty delta sign¹⁶⁾を呈する。造影CTやCTVでは腎機能障害やアレルギーに注意が必要である。MRIはCTよりも脳静脈洞血栓症の診断に優れているとされる。脳実質病変では浮腫や出血の検出が可能であり、またMRVも施行することにより静脈閉塞部位の検出が可能となる。脳血管撮影も診断に有用であるが、最近ではCTVやMRVの存在もあり、血管内手術や他の検査で診断が困難な際に施行されることが多くなっている。図1に自験例を示す。本例では数日前からの頭痛があり、その後左片麻痺と痙攣を呈したため救急搬送された。上矢状静脈洞血栓症と診断し治療を行った。この症例ではプロテインS遺伝子異常症を認めている¹⁷⁾。

4. 治療と管理

AHA/ASA³⁾で推奨されている脳静脈洞血栓症の治療指針を示す(図2)。脳静脈洞血栓症と診断したら、急性期はStroke Unitでの管理が推奨される。急性期の抗凝固療法について、脳静脈洞血栓症では診断時に出血性梗塞や脳内出血を生じていることが多く、議論がされている。大規模研究で初期の抗凝固療法がほぼ全例にされているが、明らかな増悪はなく支持される治療法とされている¹⁰⁾。感染症の合併には注意が必要であり、抗生物質の投与と感染源のドレナージを考慮すべきである。

急性期のrtPA(recombinant tissue plasminogen activa-

図1 自験例の頭部画像

A: 頭部単純CT, B: 頭部単純MRI T2強調画像, C: MR venography, D: 脳血管撮影

頭部単純CTでは右前頭葉に低吸収域を(A), 頭部単純MRI T2強調画像では同部位に高信号病変を認める(B). MRVと脳血管撮影では上矢状洞の閉塞を認める(C, D)

図2 脳静脈洞血栓の管理(文献3より改変)

tor)療法, カテーテル血栓溶解術, 機械的血栓摘出術などの血管内治療は現在のところ有用性が確立されていないが, 有用とする報告が多く認められる¹⁸⁻²¹⁾。

長期管理としては, 遺伝性血栓性素因などを認めた場合は抗凝固療法(INR 2.0-3.0)が推奨されているが, 特定の血栓性素因が存在しない場合は3から12カ月間, 経口抗凝固療法を継続する。また痙攣発作を呈した症例では抗痙攣薬の予防的投与が妥当とされるが, 発作のない患者への投与が有害とされる場合もあり注意が必要である。

5. おわりに

脳静脈洞血栓症は比較的まれな疾患ではあるが, 若年者に多く発症する脳卒中として重要である。原因は様々であり, 全身疾患を伴うことがあるためこれらのことを念頭に置き診療を行う必要がある。

著者の利益相反(COI)の開示:

富本秀和: 講演料 第一三共株式会社

その他著者全員の利益相反(COI)の開示:

本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益相反なし

文献

- 1) Stam J: Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* **352**: 1791-1798, 2005.
- 2) Canhão P, Ferro JM, Lindgren AG, Boussier MG, Stam J, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators: Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. *Stroke* **36**: 1720-1725, 2005.
- 3) Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, deVeber G, Ferro JM, Tsai FY; American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention: Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **42**: 1158-1192, 2011.
- 4) Bombeli T, Basic A, Fehr J: Prevalence of hereditary thrombophilia in patients with thrombosis in different venous systems. *Am J Hematol* **70**: 126-132, 2002.
- 5) Shindo A, Wada H, Ishikawa H, Ito A, Asahi M, Ii Y, Ikejiri M, Tomimoto H: Clinical features and underlying causes of cerebral venous thrombosis in Japanese patients. *Int J Hematol*: in press, 2014.
- 6) Takamiya O, Ishida F, Kodaira H, Kitano K: APC-resistance and Mnl I genotype (Gln 506) of coagulation factor V are rare in Japanese population. *Thromb Haemost* **74**: 996, 1995.
- 7) Miyata T, Kimura R, Kokubo Y, Sakata T: Genetic risk factors for deep vein thrombosis among Japanese: importance of protein S K196E mutation. *Int J Hematol* **83**: 217-223, 2006.
- 8) Ogata T, Kamouchi M, Kitazono T, Kuroda J, Ooboshi H, Shono T, Morioka T, Ibayashi S, Sasaki T, Iida M: Cerebral venous thrombosis associated with iron deficiency anemia. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **17**: 426-428, 2008.
- 9) Misra UK, Kalita J, Bansal V, Nair PP: Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria presenting as cerebral venous sinus thrombosis. *Transfus Med* **18**: 308-311, 2008.
- 10) Ferro JM, Canhão P, Stam J, Boussier MG, Barinagarrementeria F; ISCVT Investigators: Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke* **35**: 664-670, 2004.
- 11) De Cruz P, Lust M, Trost N, Wall A, Gerraty R, Connell WR: Cerebral venous thrombosis associated with ulcerative colitis. *Intern Med J* **38**: 865-867, 2008.
- 12) Aguiar de Sousa D, Mestre T, Ferro JM: Cerebral venous thrombosis in Behçet's disease: a systematic review. *J Neurol* **258**: 719-727, 2011.
- 13) 赤澤宗俊, 東條伸平, 権丈洋徳, 遠城幸子, 西田眞, 梅津隆: 妊娠に伴う脳静脈洞血栓症について: 自験例を含む本邦 73 例の文献的検討. *日本周産期・新生児医学会雑誌* **48**: 87-94, 2012.
- 14) Cumurciuc R, Crassard I, Sarov M, Valade D, Boussier MG: Headache as the only neurological sign of cerebral venous thrombosis: a series of 17 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **76**: 1084-1087, 2005.
- 15) Kosinski CM, Mull M, Schwarz M, Koch B, Biniek R, Schläfer J, Milkereit E, Willmes K, Schiefer J: Do normal D-dimer levels reliably exclude cerebral sinus thrombosis? *Stroke* **35**: 2820-2825, 2004.
- 16) Ford K, Sarwar M: Computed tomography of dural sinus thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol* **2**: 539-543, 1981.
- 17) Shindo A, Ikejiri M, Ii Y, Nakatani K, Wada H, Nobori T, Tomimoto H: A novel protein S gene mutation combined with protein S Tokushima mutation in a patient with superior sagittal sinus thrombosis. *J Neurol* **259**: 178-179, 2012.
- 18) Mohammadian R, Sohrabi B, Mansourizadeh R, Mohammadian F, Nazempour A, Farhoudi M, Pashapour A, Taher Aghdam AA, Hashemzadeh A, Pourkakhrodi M: Treatment of progressive cerebral sinuses thrombosis with local thrombolysis. *Interv Neuroradiol* **18**: 89-96, 2012.
- 19) Dentali F, Squizzato A, Gianni M, De Lodovici ML, Venco A, Paciaroni M, Crowther M, Ageno W: Safety of thrombolysis in cerebral venous thrombosis. A systematic review of the literature. *Thromb Haemost* **104**: 1055-1062, 2010.
- 20) Pfeifferkorn T, Crassard I, Linn J, Dichgans M, Boukobza M, Boussier MG: Clinical features, course and outcome in deep cerebral venous system thrombosis: an analysis of 32 cases. *J Neurol* **256**: 1839-1845, 2009.
- 21) La Barge DV, Bishop FS, Stevens EA, Eskandari R, Schmidt RH, Skalabrin EJ, Ng PP: Intrasinus catheter-directed heparin infusion in the treatment of dural venous sinus thrombosis. *AJNR Am J Neuroradiol* **30**: 1672-1678, 2009.