子宮内膜症治療薬が原因と推測された横静脈洞血栓症の1例

羽柴 哲夫¹⁾ 本郷 卓¹⁾ 山上敬太郎¹⁾ 岩城 克馬¹⁾ 高崎 盛生¹⁾
宮原 永治¹⁾ 山田 圭一¹⁾ 藤本 康裕¹⁾

要旨：症例は47歳女性で、発症約3年前より子宮内膜症による月経困難症に対してノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤を近医婦人科にて処方されていた。発症に先行して頭痛が出現し、4日目に意識障害を来し救急搬送となった。頭部CT上、左後頭葉に径4cmの皮質下出血を認め、血腫周囲は低吸収域を示した。左横静脈洞は高信号を呈し、脳血管撮影にて左横静脈洞閉塞症と診断した。発症翌日に血腫拡大がない事を確認の上、抗凝固療法を開始し、発症21日目に独歩退院した。経口避妊薬は静脈洞血栓症の原因として知られているが、処方されていた子宮内膜症治療薬は低用量経口避妊薬と同一成分であり、患者に基礎疾患がない事から本剤の服用が原因と考えた。本剤は子宮内膜症治療薬として保険適用が認められた比較的新しい薬剤であり、今後も処方が増加すると思われる。処方医と患者双方に静脈血栓症の可能性につき啓蒙する事が重要と考えられる。

Key words: venous sinus thrombosis, cerebral hemorrhage, endometriosis

はじめに

脳静脈血栓症は感染、外傷、脱水などを契機に発症する事が知られているが、経口避妊薬(ピル)もその誘引となる事はよく知られている¹⁾

今回、われわれは経口避妊薬と同成分である子宮内膜症治療薬の長期服用が原因と思われる左横静脈洞血栓症の1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：47歳、女性

主訴：頭痛・意識障害

既往歴：22歳時に子宮外妊娠

家族歴：特記事項なし

現病歴：3年前に近医婦人科クリニックにて、子宮内膜症と診断され、以後子宮内膜症治療薬(ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤)を処方されていた。

2011年1月某日、仕事を続けられない程の強い頭痛

が出現した。その後も頭痛は継続し、休職していたが、4日後に突然意識障害が出現したため、当院に救急搬送された。

入院時現症：身長153cm、体重52kg、血圧120/60mmHg、脈拍60・整、体温36.4℃、項部硬直認めず。

神経学的所見：JCS II-30の意識障害を呈し、四肢の自発運動は認めるが、従命動作に応じられず。脳幹反射については、対光反射、角膜反射、睫毛反射、眼球頭反射、咳嗽反射は全て陽性であった。四肢反射については、腱反射は正常で、両下肢のBabinski反射は陰性であった。

血液検査：白血球数9200/μl、CRP 0.98 mg/dl、Dダイマー1.5 μg/mlと軽度上昇しており、その他の一般生化学検査、凝固検査においては異常値認めず。

画像検査：頭部単純CTにて、左後頭葉中心に周囲に低吸収域を伴う径4cm大の高信号域を認め、皮質下出血と診断した(Fig. 1A)。左横静脈洞部は右に比して高信号を呈していた(Fig. 1B)。同日に施行した脳血管撮影検査では、動脈相で明らかな異常を認めなかったが、静脈相にて左右の横静脈洞の描出を認めず、上矢状静脈洞は発達した後頭静脈洞へ灌流していた(Fig. 2)。

経過：頭部CT所見、脳血管撮影所見より、左横静脈洞の急性閉塞に伴い左後頭葉周囲の静脈圧亢進が惹起さ

¹⁾関西電力病院脳神経外科
(2014年10月21日受付、2015年3月2日受理)
doi: 10.3995/jstroke.10295

Fig. 1 入院当日頭部単純 CT

A : 左後頭葉に周囲に低吸収域を伴う径 4 cm 大の高信号を認める.
B : 左横静脈洞は高信号(矢印)を呈している.

Fig. 2 入院翌日の脳血管撮影(左総頸動脈撮影静脈相)

左横-S 状静脈洞は描出されない(矢印). 上矢状静脈洞の血流は拡張した後頭静脈洞から辺縁静脈洞を経由して頭蓋外へ流出している.

A : 正面像, B : 側面像, C : 斜位像

れ、皮質下出血を呈したと考えた。右横静脈洞は元々低形成の可能性があると考えた。入院直後に、全身痙攣が生じ、ジアゼパム 5 mg の静脈投与に引き続きフェニトイン 250 mg の点滴投与を行い、以後痙攣は制御された。痙攣が制御された後は、意識レベルは JCS1 群に回復したため、意識障害の原因として、搬送前に生じた痙攣発作による影響の可能性を考えた。

発症翌日に頭部 CT の再検を行い、血腫の増大がない事を確認し、第 2 病日よりヘパリンナトリウム 15000 単位/日の持続投与を開始し、APTT 値を 2~2.5 倍程度延長させることを目標とした。症状の増悪がない事を確認し、第 4 病日にワルファリン 2 mg/ 日の経口投与に切り替え、PT-INR を 2.0 前後にコントロールする事を目標とした。

第 10 病日に測定した抗核抗体価・抗リン脂質抗体価

は陰性であったが、protein C 活性は 11% (基準値 64~146%)、Protein S 活性は 21% (基準値 60~150%) と異常を示した。意識障害の改善後、軽度の運動性失語、右上 1/4 盲が残存したが、リハビリテーションにて日常生活が十分可能な状態に回復し、頭部 CT 上も低吸収域の改善を認めたため、第 21 病日に自宅退院となった。

以後、外来にてワルファリンによる抗凝固療法と抗痙攣薬の投与を継続していたが、元々子宮内膜症による月経過多の状態でもあったため、出血傾向による弊害も考慮し発症 6 カ月後にワルファリンの投薬を中止した。同時に撮影した MRV では左横静脈洞の描出は依然として不良であり (Fig. 3)、左後頭葉周囲の静脈灌流は側副血行の発達により他部位へドレナージされていると考えられた。発症約 1 年後に、protein C、protein S 活性を測定した結果、各々 89%、80% と正常範囲内となってい

Fig. 3 脳 MR Venography

A, B いずれも両側で横静脈洞を認めない(矢印).

A: 入院 10 日目, B: 発症約 6 カ月後

た. さらにその後に測定した総ホモシステイン値は 7.0 nmol/ml と, 正常範囲内であった. 現在, 新たな血栓症症状を呈する事なく経過良好である. なお, ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤については, 発症直後から中止し, 退院後も治療医である婦人科医師に紹介の上, 再開せず経過観察いただいている.

考 察

本症例は, 比較的若年者に生じた皮質下出血であり, 頭部 CT にて血腫周囲に低吸収域を認めた事, 左横静脈洞が高信号を呈していた事から静脈洞血栓症を疑った. 脳血管撮影にて患側の横静脈洞から S 状静脈洞の描出不良を認め, 左横静脈洞の血栓性閉塞に伴う皮質下出血と診断した.

静脈洞血栓症急性期については, 出血を伴う例でもヘパリンを使用した方が予後は良好であったとされており²⁾, ヘパリン治療による症状の増悪, 新たな出血の出現の可能性は低いとされている²⁾. 本症例でも発症翌日の CT 再検にて血腫の拡大がない事を確認後, 全身ヘパリン化を行った. 亜急性期にワルファリンによる抗凝固療法に切り替え, 予後良好であった. この様に, 静脈洞血栓症に伴う脳出血については, むしろ抗凝固療法を躊躇することなく施行する必要がある. 脳静脈血栓症に伴う脳出血については頭部 CT 所見や臨床経過から先ず疑う事が重要である.

脳静脈血栓症の危険因子としては, 経口避妊薬が最多 (54.3 %) で, 他には血栓形成傾向 (34.1 %) 産褥 (13.8 %), 感染 (12.3 %), 血液疾患 (12 %), 悪性腫瘍

(7.4%), 妊娠 (6.3%), 機械的損傷 (4.5%) などがあるとされている³⁾. 経口避妊薬は, 脳梗塞発症のリスクが 2~5 倍上昇するとされ, 特に内服開始後 1 年間は最も危険が高いとされる⁴⁾. 経口避妊薬と静脈血栓症の関連については, 発症頻度と経口避妊薬中のエストロゲン濃度に正の相関があるとされるが⁵⁾, その理由として, エストロゲンにより, 凝固因子 VII, X, XII, XIII が活性化され, 抗凝固因子であるプロテイン S とアンチトロンビンが減少することで, 凝固機能亢進に傾く事などが考えられている⁶⁻⁸⁾.

本症例が子宮内膜症のために婦人科クリニックより処方されていたノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤は, いわゆる第 1 世代低用量経口避妊薬と同一成分である. ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤は 2008 年 7 月に発売された比較的新しい薬剤であり, 子宮内膜症治療薬として始めて保険適用を得た薬剤である.

本症例では, 高ホモシステイン血症などの他に明らかな誘因となるような基礎疾患がない若年女性であり, 低用量経口避妊薬と同一成分であるノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤を服用していたことから, 本薬剤が静脈洞血栓症の原因と考えた.

Protein C 活性, protein S 活性については, 発症 10 日目の時点で, 活性低下を示していたため, 先天的に低下している可能性も考慮されたが, 発症後 1 年経過し, ワルファリンの投与も終了した時点での再検査にて各活性は正常化していたため, 急性期の各活性低下はノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤服用によ

る影響やワルファリン服用による影響が考えられた。

過去には、子宮内膜症治療目的で低用量経口避妊薬を処方され、脳深部静脈血栓症を来した例も報告されている⁹⁾。本剤は、子宮内膜症治療薬として保険適応があるという点を考慮すると、今後子宮内膜症患者に処方される機会は増加すると思われ、処方に当たる婦人科医に対して上記リスクについて啓蒙していくことが必要と思われる。また、喫煙が加わると虚血性脳卒中のリスクが4~7倍高くなるとされており¹⁰⁾、処方する場合は禁煙を指導する事も重要と考えられる。

結 語

脳出血にて発症し、子宮内膜症治療薬が原因と推測された横静脈洞血栓症の1例を報告した。子宮内膜症治療薬として市販されているノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤は脳静脈血栓症のリスクがあることを婦人科医や服用患者に啓蒙する必要があると思われる。

著者は日本脳卒中学会へのCOI自己申告を完了しており、本論文の発表に関して、開示すべきCOIはない。

参考文献

1) Martinelli I, Sacchi E, Landi G, et al: High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 338: 1793-1797,

1998

- 2) Wingerchuk DM, Wijdicks EF, Fulgham JR: Cerebral venous thrombosis complicated by hemorrhagic infarction: factors affecting the initiation and safety of anticoagulation. *Cerebrovasc Dis* 8: 25-30, 1998
- 3) 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* 35: 664-670, 2004
- 4) Tanis BC, Rosendaal FR: Venous and arterial thrombosis during oral contraceptive use: risks and risk factors. *Semin Vasc Med* 3: 69-84, 2003
- 5) Davis PH: Use of oral contraceptives and postmenopausal hormone replacement: evidence on risk of stroke. *Curr Treat Options Neurol* 10: 468-474, 2008
- 6) Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP: Female hormones and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22: 201-210, 2002
- 7) Tans G, Curvers J, Middeldorp S, et al: A randomized crossover study on the effects of levonorgestrel- and desogestrel-containing oral contraceptives on the anticoagulant pathways. *Thromb Haemost* 84: 15-21, 2000
- 8) Henkens CM, Bom VJ, Seinen AJ, et al: Sensitivity to activated protein C; influence of oral contraceptives and sex. *Thromb Haemost* 73: 402-404, 1995
- 9) 奈良美保, 古野優一, 斉藤敦志ら: 子宮内膜症治療のピル服用後に脳深部静脈血栓症きたした一例. *青県病誌* 52: 34-37, 2007
- 10) Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Lancet* 348: 498-505, 1996

Abstract

A case of transverse sinus thrombosis caused by low-dose oral contraceptives administrated for endometriosis

Tetsuo Hashiba, M.D., Ph.D.,¹⁾ Taku Hongo, M.D.,¹⁾ Keitaro Yamagami, M.D.,¹⁾ Katsuma Iwaki, M.D.,¹⁾ Morio Takasaki, M.D.,¹⁾ Eiji Miyahara, M.D.,¹⁾ Keichi Yamada, M.D., Ph.D.,¹⁾ and Yasuhiro Fujimoto, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurosurgery, Kansai Electric Power Hospital

A 47-year-old woman presented with severe headache, and subsequently unconsciousness followed 4 days after onset. As for the patient, combined drugs of *Norethisterone* and *Ethinylestradiol* had been administrated for the endometriosis from 3 years before onset. Head CT revealed acute sub-cortical hemorrhage with peri-focal edema in the left occipital lobe, and the left sigmoid sinus showed higher density than the right one. Because subsequent cerebral angiography revealed occlusion of the left sigmoid sinus, the venous sinus thrombosis was diagnosed as a possible cause of the stroke. After confirming hemostasis by the followed CT on the next day, anticoagulation therapy was induced, and the patient was discharged with slight speech disturbance and homonymous quadrantanopsia 21 days after admission. Oral contraceptives are well known as causes of cerebral venous thrombosis, and combined drugs of *Norethisterone* and *Ethinylestradiol* consists of the same component of the first generation low dose oral contraceptives. Because the patient had no other risk factors causing venous thrombosis, the authors determined that the venous thrombosis was affected by this drug. Because administration of the combined drugs of *Norethisterone* and *Ethinylestradiol* for endometriosis can be covered by insurance in Japan, the administrated cases can increase from now on. Therefore, enlightenment for the risk of venous thrombosis should be announced both to the doctors, who administrate combined drugs of *Norethisterone* and *Ethinylestradiol* and to the patients, to whom this drug is administrated.

Key words: venous sinus thrombosis, cerebral hemorrhage, endometriosis

(Jpn J Stroke 37: 423–427, 2015)