◆ 症例報告 ◆

慢性鉄欠乏性貧血による血小板増多症が原因であった
上矢状洞閉塞症の1例梶田 宏輔¹⁾ 出原 誠¹⁾ 萩原 靖¹⁾

要旨：【目的】鉄欠乏性貧血による血小板増多症が原因であった脳静脈洞閉塞症を経験したので報告する。【症例】29歳女性。子宮筋腫による不正出血のため慢性貧血を指摘されていた。突然の左片麻痺が出現。来院時ヘモグロビン濃度 4.0 g/dl, 血小板数 142 万/ μ l。頭部 MRI で両側前頭葉に脳腫脹を、脳血管撮影で上矢状洞閉塞を認めた。血栓回収療法により静脈洞閉塞は部分再開通が得られ、症状は徐々に改善した。第 26 病日に子宮筋腫摘出術を行い貧血が改善。発症後 9 カ月間で抗凝固療法を終了したが、その後 1 年以上閉塞症の再発は起こしていない。【結論】高度貧血による血小板増多症は閉塞症の原因となる。血栓回収療法は脳動脈閉塞のみならず脳静脈洞閉塞に対しても有効な症例がある。

Key words: iron-deficiency anemia, reactive thrombocytosis, cerebral venous sinus thrombosis, thrombosis recovery therapy

緒 言

脳静脈洞閉塞症は、発生率が成人の 10 万人に 1.3 人程度の稀な疾患で、動脈性の脳梗塞と異なり、60 歳以下での発症が全体の 90% 以上を占める¹⁾。脳静脈洞閉塞症の原因には、後天性や遺伝性の血栓形成傾向、悪性腫瘍、頭部の局所感染などが挙げられる。加えて、女性特有の危険因子である経口避妊薬、妊娠、産褥なども原因となるため、女性の方が 3 倍頻度が高い²⁾。さらに後述するように、鉄欠乏性貧血も脳静脈洞閉塞症の原因となる²⁾。

今回、鉄欠乏性貧血による血小板増多症が原因と思われる脳静脈洞閉塞症に対して血栓回収療法が有効であった症例を経験した。

症 例

29 歳女性。子宮筋腫による不正出血で慢性鉄欠乏性貧血を指摘されていたが未治療であった。その他、既往歴なし。突然の左上下肢麻痺で救急搬送となった。

初診時、Glasgow Coma Scale E4V5M6、軽度の左顔面

神経麻痺および高度の左上下肢麻痺が見られた。主な血液、尿検査結果を Table 1 に示す。

来院時の頭部 CT (発症後約 2 時間) で明らかな頭蓋内出血は見られず (Fig. 1A)。全身造影 CT で右腎静脈に血栓が認められた (Fig. 1B 矢印)。来院時の頭部 MRI (発症後約 3 時間) では急性期脳梗塞巣は認めず、右側優位の両側前頭葉脳腫脹を認めた (Fig. 1C, D)。頭部 MRA では明らかな動脈閉塞は見られなかったが、CT, MRI で superior sagittal sinus (SSS) の前半部分に血栓を認めた (Fig. 1A, D 丸印)。

MRI 撮影中に痙攣発作を起こし検査中止、経口挿管を行った。脳血管撮影を施行したところ、SSS の前方部分の閉塞、両側前頭葉の静脈鬱滞が確認され (Fig. 2A, B 矢印)、血栓回収療法を行った。右大腿静脈へ 9Fr. sheath, 右橈骨動脈に 4Fr. sheath を挿入した。Activated whole blood clotting time が 200~250 秒になるようにヘパリン投与量を調節した。9Fr. sheath から 8Fr. Launcher 90 cm STR (Medtronic, Minneapolis, MN, USA) を左 S 状静脈洞へ留置した。ここから Penumbra 5MAX ACE (Penumbra, Alameda, CA, USA), Marksman マイクロカテーテル (Medtronic PLC, Irvine, CA) および ASAHI CHIKAI 14 マイクロガイドワイヤー 200 cm (朝日インテック, 愛知) の組み合わせで Penumbra 5MAX ACE を SSS の閉塞部位まで進めた (Fig. 2C 矢頭)。手動的に吸引を行った

¹⁾ りんくう総合医療センター脳神経外科
(2019 年 2 月 1 日受付, 2019 年 5 月 1 日受理)
doi: 10.3995/jstroke.10713

Table 1 来院時検査結果

	基準値	(単位)				基準値	(単位)	
TP	6.7-8.3	(g/dL)	6.5	TPAb 定性	(-)	プロテイン S 抗原量	65-135	(%) 85
ALB	3.7-4.6	(g/dL)	3.8	RPR 定性	(-)	プロテイン C 抗原量	70-150	(%) 65
T-BIL	0.2-1.2	(mg/dL)	0.3	HBc 抗体	(-)	抗 CL・ β 2GPI 抗体	0-3.5	(U/mL) 1.2
AST	8-38	(IU/L)	12	HCV 定性	(-)	抗カルジオリピン IgG	0-10	(U/mL) 8
ALT	4-44	(IU/L)	6	HBsAg 定性	(-)	LAC*	0-1.3	1.08
LDH	106-211	(IU/L)	172	HBsAb 定性	(-)	α 2PI.PM 複合体	0-0.8	(μ g/mL) 0.5
ALP	104-338	(IU/L)	174	HIV1/2AbAg	陰性	トータル PAI-1	0-50	(ng/mL) 98
γ -GTP	8-45	(IU/L)	12	HPV	陰性	血清補体価	25-48	(CH50/mL) 46.9
CHE	187-436	(IU/L)	211	尿-混濁	-	C3	86-160	(mg/dL) 135
CPK	12-144	(IU/L)	34	尿-色調	無色	C4	17-45	(mg/dL) 30
BUN	8.5-20	(mg/dL)	7.4	尿比重	1.041	抗 SM 抗体		陰性
Cre	0.36-1.06	(mg/dL)	0.51	尿 pH	8.5	抗 ds-DNA IgG 抗体	0-12	(IU/mL) 10
Ca	87-11	(mg/dL)	9	尿蛋白定性	陰性	抗核抗体	0-40	(倍) 40
IP	2.3-4.3	(mg/dL)	2.6	尿糖定性	陰性	ビタミン B12	180-914	(pg/mL) 335
Na	135-147	(mEq/L)	137	尿ケトン体	陰性			
K	3.5-5.0	(mEq/L)	4	尿潜血反応	陰性			
Cl	98-108	(mEq/L)	101	尿ウロビリノーゲン	±			
Mg	1.8-2.4	(mg/dL)	2	尿ビリルビン	陰性			
血糖	65-105	(mg/dL)	262	尿亜硝酸塩	陰性			
CRP	0-0.3	(mg/dL)	0.1	尿白血球反応	陰性			

*LAC のみ第 134 病日

LAC：ループスアンチコアグラント， α 2PI.PM 複合体： α 2 プラスミンインヒビター・プラスミン複合体

が血栓はほとんど回収されなかったため，Marksman マイクロカテーテルおよび ASAHI CHIKAI 14 マイクロガイドワイヤー 200 cm で血栓内を進み，閉塞領域の中央付近まで Marksman マイクロカテーテルを進めた．Trevor XP ProVue Retriever 6×25 mm (Stryker, Fremont, CA, USA) で 2 回 retrieve を行い，赤色血栓が回収された(脳静脈洞閉塞症に対する使用が保険適応外使用になることを家族へ十分に説明した上で使用した)．しかし，SSS の十分な再開通は得られなかったため，Penumbra 5MAX ACE の中に Penumbra 3MAX (Penumbra) を挿入し，SSS のさらに前方へ Penumbra 3MAX を誘導し (Fig. 2C 矢印)，再度血栓を徒手的に吸引した．その結果，frontal base 近くの一部の SSS を除いて部分再開通が認められた (Fig. 2D 矢印)．右前頭葉の静脈鬱滞も改善していたため手術を終了した．

術後の頭部 CT では明らかな頭蓋内出血は見られなかった (Fig. 2E)．術後の抗凝固療法は，APTT を指標に，前値の 2~2.5 倍を目標に全身ヘパリン化を行い，

経口摂取可能となった第 5 病日以後はワルファリンカリウムを PT-INR 2.0 前後を目標値として投与した．血小板数は赤血球輸血による貧血の改善とともに正常化した (Table 2)．術後 5 日目の頭部 MRI では脳梗塞巣の拡大は見られず，一部出血性梗塞を認めた．MRV (magnetic resonance venography) では SSS の再開通も見られなかった (Fig. 3A-C 矢印)．ワルファリンカリウムを投与していたため，子宮筋腫からの不正出血は続いており，定期的な赤血球輸血が必要であった．第 26 病日に他院にて子宮筋腫摘出術を施行し (周術期ワルファリンカリウムを中止しヘパリン持続投与を行った)，その後不正出血は収まり貧血は改善した．第 45 病日にリハビリ病院へ転院し，3 カ月後の modified Rankin Scale は 0 で，高次機能障害も見られず社会復帰を果たした．第 118 病日の MRI では右前頭葉の一部に脳梗塞巣が見られる程度で，出血性変化も落ち着き，SSS はほぼ完全に再開通していた (Fig. 3D-F 矢印)．

発症から約 4 カ月ワルファリンカリウムを投与した

Fig. 1 来院時画像所見

- A : 単純 CT. 出血はなく, SSS 内に血栓 (丸印).
 B : 腹部造影 CT. 右腎静脈に血栓. 矢印.
 C : 拡散強調像. 両側前頭葉に淡い高信号域.
 D : FLAIR 像. 両側前頭葉に高信号域. 右前頭葉の一部に造影剤の鬱滞像 (矢印). SSS 内に血栓 (丸印). SSS : superior sagittal sinus

Fig. 2 血栓回収術時の脳血管撮影および術後 CT

- A : 左総頸動脈撮影, 側面像. 治療前. SSS の前半部閉塞 (矢印).
 B : 右総頸動脈撮影, 側面像. 治療前. SSS の前半部閉塞 (矢印).
 C : 血栓回収術中写真. Penumbra 5MAX (矢頭), Penumbra 3MAX (矢印).
 D : 右総頸動脈撮影, 側面像. 治療後. SSS は部分再開通 (矢印).
 E : 術後 CT. 両側前頭葉に造影剤の漏出像.
 SSS : superior sagittal sinus. A, B, D は同じ phase.

が, 血液内科医と相談の上, エドキサバントシル酸塩水和物へ変更した. その後, 血液内科の精査や血液凝固能の精査をした上で, 発症から約 9 カ月でエドキサバントシル酸塩水和物の投与を終了した. 抗凝固薬を終了して 1 年以上経過するが閉塞症の再発は認めていない.

考 察

鉄欠乏性貧血による血小板数の変化と全身血栓症

中等度の鉄欠乏性貧血では血小板数は増加し, 逆に鉄欠乏性貧血の程度がさらにひどくなると血小板が減少す

ることが知られている³⁾. Beguin³⁾はこのメカニズムを説明しており, 鉄欠乏によってエリスロポイエチンが増加すると造血前駆細胞は赤血球と血小板に分化するため, 中等度の鉄欠乏性貧血では血小板が増加する. 一方で, さらに鉄欠乏性貧血が進むとエリスロポイエチンがさらに増加し, 造血前駆細胞は赤血球にのみ分化し血小板へは分化しなくなり, 血小板数は減少するとしている.

鉄欠乏性貧血の際の血小板数増加により血栓症が起こるメカニズムはわかっていない. 近年は血小板数の増加と血栓形成傾向の間にはっきりとした相関はなく, 血小

Table 2 主な検査結果の入院後経過

採取日	基準値(単位)	第1病日	第2病日	第3病日	第5病日	第8病日	第15病日	第30病日	第134病日	第183病日
WBC	(100/ μ L)	93.2	110.7	134.1	79.9	55.9	135.2	41.4	56.1	48.8
RBC	(10000/ μ L)	292	420	396	407	434	299	396	521	486
Hgb	(g/dL)	4	8.8	8.3	8.6	9.1	8.3	10.7	14.1	14
Hct	(%)	16.6	28.4	27.3	28.8	31.9	26	34.3	44.1	42.9
MCV	(fL)	56.8	67.6	68.9	70.8	73.5	87	86.6	84.6	88.3
MCH	(pg)	13.7	21	21	21.1	21	27.8	27	27.1	28.8
MCHC	(%)	24.1	31	30.4	29.9	28.5	31.9	31.2	32	32.6
PLT	13–36.2 (10000/ μ L)	142.3	71.4	66.1	65.8	50.9	31.7	49.4	33.1	34.1
NeuT	20–70 (%)	71.5	78.1	84.8	77.1	66.6	72.9	62.4	77.4	54.7
Eos	0–3 (%)	4.4	0.2	0.1	0.4	5	2.5	4.3	2.5	10.9
Bas	0–1 (%)	0.2	0.8	0.5	0.6	0.7	0.7	1.4	0.7	1.2
Mon	0–12 (%)	7.2	9.3	6.5	8.8	7.7	12.1	7	5.5	8
Lym	19–59 (%)	16.7	11.6	8.1	13.1	20	11.8	24.9	13.9	25.2
PT (%)	70–150 (%)	84	51	55	57	66	44	98	43	52
PT (INR)		1.09	1.54	1.46	1.43	1.31	1.72	1.01	1.61	1.45
APTT	28.0 (s)	25.6	74.8	68.8	67.1	61.6	35.4	55.5	40.3	38.9
フィブリノーゲン	(mg/dL)	277.7	292.4				304.9	396.3	258.8	228.2
アンチトロンビン	70–130 (%)	98							99	102
D-dimer	0–1 (μ g/mL)	2.44	2.32	1.32	1.12	1.97	0.61	0.55	0.67	0.13
P-FDP	0–5 (μ g/mL)	5.9	5	3			2.2	1.5	1.6	1.2
Fe	48–154 (μ g/dL)	11							54	73
UIBC	108–325 (μ g/dL)	450							288	248
TIBC	246–410 (μ g/dL)	461							342	321
TSAT	(%)	2							16	23
フェリチン	4.63–204 (ng/mL)	1.7							36.3	33.2

TSAT：トランスフェリン飽和度

Fig. 3 頭部 MRI および頭部 MRV の術後経過

術後5日目。(A)FLAIR 像, (B) T_2^* , (C)MRV, 側面像。SSS 前半部が部分再開通(矢印)。術後118日目。(D)FLAIR 像, (E) T_2^* , (F)MRV, 側面像。SSS は完全再開通(矢印)。MRV: magnetic resonance venography, SSS: superior sagittal sinus

板数が増加することよりも異常な血小板の活性やその機能が血栓形成により重要であろうと考えられている⁴⁾。さらに、赤血球が鉄欠乏で小球化することで変形能が低下し粘度が増加するために過凝固状態になると考えられている⁵⁾。

一方で、高度鉄欠乏性貧血による血小板減少症の報告はあるが⁶⁾、極めてまれで、この場合に血栓症が起こるという報告はない。

本症例では高度貧血および血小板の著明な増加が見られ、赤血球輸血による貧血の改善とともに血小板数も正常化した。上記の報告や説明では、高度貧血では血小板数は減少することになるが、本症例では高度貧血による反応性の血小板増多症が原因で起こった脳静脈洞閉塞症と診断した。

鉄欠乏性貧血と脳静脈洞閉塞症

このように、鉄欠乏性貧血により反応性の血小板増多症が起こり、全身の血栓形成傾向を起こす。実際に、鉄欠乏性貧血の患者に全身の血栓症⁷⁾、動脈内血栓形成による脳梗塞症⁸⁾や静脈内血栓形成による脳静脈閉塞症⁹⁾が起こると報告されており、鉄欠乏性貧血は脳静脈洞閉塞症の原因の一つである^{10, 11)}。

一方で、Coutinho らは、脳静脈閉塞症を発症した患者の中の貧血患者の割合について、脳静脈閉塞症の患者の 27% に貧血が見られるとして、他の報告 (7~18%)¹²⁾ よりも多いことを強調している¹³⁾。さらに、脳静脈閉塞症の頻度と血中ヘモグロビン濃度との間には相関があると報告している¹³⁾。若い女性は生理や不正出血による失血で比較的容易に鉄欠乏性貧血に陥る¹⁴⁾。本症例のように慢性的に貧血を起こしている場合には、高度貧血状態であっても症状がなく、貧血が放置されていることがあり注意が必要である。

脳静脈洞閉塞症に対する治療

脳静脈洞閉塞症に対するエビデンスレベルのある治療は抗凝固療法のみである^{15, 16)}が、抗凝固療法のみでは不良な転帰を取ることも多い。最近では、頭蓋内血管に対する血栓回収療法に使用可能なデバイスの増加や進歩により、脳静脈洞閉塞症に対して血管内治療が行われる症例も増加傾向にある^{17, 18)}。

一方で、静脈性梗塞から出血性変化を起こしている症例に対して、抗凝固療法を行わずに血栓回収療法を試みる場合もある。しかし、心房細動による脳主幹動脈内血栓の病態と異なり、脳静脈洞閉塞症では全身の易血栓形成傾向に加え血栓量も多いため、血栓回収療法単独での静脈洞再開通は困難なことが多い。脳卒中ガイドライン 2015 では、「出血を伴う例でもヘパリンの使用を考慮し

てもよい」としており、脳静脈洞閉塞症に対して血栓回収療法を行う場合には、できる限り抗凝固療法の併用を行うのが望ましいと思われる。

本症例では、症状が進行性であり、抗凝固療法のみでは重篤な後遺症に繋がると判断し、SSS 前半部分に対する脳静脈洞内の血栓回収療法を施行し、良好な結果となった。抗凝固療法だけでは症状が進行する脳静脈洞閉塞症に対して血栓回収療法を検討する余地はあると思われる。

結 語

血栓回収療法により良好な転帰となった脳静脈洞閉塞症を経験した。鉄欠乏性貧血による血小板増多が脳静脈洞閉塞症の原因となる場合がある。

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) Ferro JM, Canhão P, Boussier MG, et al: Cerebral vein and dural sinus thrombosis in elderly patients. *Stroke* 36: 1927–1932, 2005
- 2) Coutinho JM, Ferro JM, Canhão P, et al: Cerebral venous and sinus thrombosis in women. *Stroke* 40: 2356–2361, 2009
- 3) Beguin Y: Erythropoietin and platelet production. *Haematologica* 84: 541–547, 1999
- 4) Akins PT, Glenn S, Nemeth PM, et al: Carotid artery thrombus associated with severe iron-deficiency anemia and thrombocytosis. *Stroke* 27: 1002–1005, 1996
- 5) Franchini M, Targher G, Montagnana M, et al: Iron and thrombosis. *Ann Hematol* 87: 167–173, 2008
- 6) Ibrahim R, Khan A, Raza S, et al: Triad of iron deficiency anemia, severe thrombocytopenia and menorrhagia—a case report and literature review. *Clin Med Insights Case Rep* 5: 23–27, 2012
- 7) Park MJ, Park PW, Seo YH, et al: The relationship between iron parameters and platelet parameters in women with iron deficiency anemia and thrombocytosis. *Platelets* 24: 348–351, 2013
- 8) Mehta PJ, Chapman S, Jayam-Trouth A, et al: Acute ischemic stroke secondary to iron deficiency anemia: a case report. *Case Rep Neurol Med* 2012: 487080, 2012
- 9) Corrales-Medina FF, Grant L, Egas-Bejar D, et al: Cerebral sinovenous thrombosis associated with iron deficiency anemia secondary to severe menorrhagia: a case report. *J Child Neurol* 29: NP62–64, 2014
- 10) Kashyap AS, Anand KP, Kashyap S: Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 353: 314–315, 2005
- 11) Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, et al: 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
- 12) 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
- 13) Coutinho JM, Zuurbier SM, Gaartman AE, et al: Association between anemia and cerebral venous thrombosis: case-control study. *Stroke* 46: 2735–2740, 2015
- 14) Nelson AL, Ritchie JJ: Severe anemia from heavy menstrual bleeding requires heightened attention. *Am J Obstet Gynecol* 213: 97 e1–6, 2015
- 15) de Bruijn SF, Stam J: Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 30: 484–488, 1999
- 16) Einhupl KM, Villringer A, Meister W, et al: Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 338: 597–600, 1991
- 17) Borhani Haghighi A, Mahmoodi M, Edgell RC, et al: Mechanical thrombectomy for cerebral venous sinus thrombosis: a comprehensive literature review. *Clin Appl Thromb Hemost* 20: 507–515, 2014
- 18) Jankowitz BT, Bodily LM, Jumaa M, et al: Manual aspiration thrombectomy for cerebral venous sinus thrombosis. *J Neurointerv Surg* 5: 534–538, 2013

Abstract

A 29-year-old woman treated for superior sagittal sinus thrombosis caused by reactive thrombocytosis due to chronic iron-deficiency anemia

Kosuke Masuda, M.D., Ph.D.,¹⁾ Makoto Dehara, M.D.,¹⁾ and Yasushi Hagihara, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Faculty of Neurosurgery, Rinku General Medical Center

Objective: We report a case of cerebral venous sinus thrombosis caused by thrombocytosis due to severe anemia. **Case Presentation:** A 29-year-old woman developed chronic anemia due to metrorrhagia from uterine myoma. Sudden left hemiplegia appeared and she was brought to our emergency hospital. On arrival, blood hemoglobin concentration was 4.0 g/dL, and blood platelet count was 1 420 000/ μ L. Brain swelling was observed in bilateral frontal lobes on MRI of the head, and superior sagittal sinus occlusion was observed on cerebral angiography. With thrombus retrieval therapy, the sinus was partially recanalized and symptoms gradually improved. On day 26, uterine myomectomy was performed and anemia improved. Oral anticoagulation therapy was continued for only the first 9 months. Thereafter, no recurrence of thrombosis appeared for at least 1 year, despite no use of anticoagulants. **Conclusion:** Thrombocytosis due to severe anemia causes thrombosis. Thrombus retrieval therapy might be effective not only for cerebral artery occlusion, but also for cerebral venous sinus occlusion.

Key words: iron-deficiency anemia, reactive thrombocytosis, cerebral venous sinus thrombosis, thrombosis recovery therapy

(Jpn J Stroke 42: 258–263, 2020)