脳静脈洞血栓症の1例

佐賀医科大学内科 太田雄興◇ 黒田康夫 小田健一郎 柴崎 浩

佐賀医科大学放射線科 岸川 高

概要 妊娠9週目に発症した脳静脈洞血栓症の1例を報告した。症例は26才女性で、主訴は頭痛、悪心嘔吐、複視、左下腿の腫脹であった。入院時発熱、左下腿血栓性静脈炎、うっ血乳頭、左上同名四半盲、左外転神経麻痺、項部硬直を認めた。頭部CTで右側頭後頭部に出血性梗塞像、**digital subtraction angiography (DSA)** で複数の脳静脈洞に狭小化と陰影欠損を認め、脳静脈洞血栓症と診断した。検査で血液凝固機能および血小板エピネフリン凝集能の亢進を認めた。人工流産、メシル酸ガベキセート (FOY) 投与で著明に改善した。本症例は前回妊娠時にも3カ月目に血栓性静脈炎が発症しており、妊娠前期に血液凝固機能が亢進して静脈血栓が惹起されたまれな症例と考えられる。
〔日内会誌 77: 414~418, 1988〕

はじめに

無菌性脳静脈洞血栓症はGowersが^{aseptic intracranial venous thrombosis}として初めて報告した¹⁾。原因としては先天性アンチトロンビンIII (AT-III) 欠乏症²⁾³⁾、先天性プロテインC欠乏症⁴⁾、異常プラスミノーゲン血症⁵⁾、溶血性貧血⁶⁾、血小板増加症⁷⁾、血小板減少症⁸⁾、鎌状赤血球症⁹⁾、クリオフィブリノーゲン血症¹⁰⁾、発作性夜間血色素尿症¹¹⁾等の血液疾患、外傷¹²⁾、妊娠^{13)~17)}、産褥期¹³⁾¹⁴⁾、経口避妊薬服用者¹³⁾¹⁴⁾¹⁸⁾、脱水¹⁹⁾、悪液質¹⁹⁾、うっ血性心不全¹⁹⁾等が報告されている。若年女性に関する報告では妊娠後期、産褥期又は経口避妊薬服用者におこることが多く、妊娠前期に発症した症例の報告は少ない^{15)~17)}。今回、妊娠9週目に発症した脳静脈洞血栓症が人工妊娠中絶とメシル酸ガベキセート (FOY) 投与によって著明に改善した症例を経験した。本症例は前回妊娠時にも3カ月目に下腿血栓性静脈炎をきたしており、妊娠を危険因子として妊娠前期に静脈血栓が形成されるまれな症例と思われるので報告する。

症 例

患者： 26才，女性。

主訴： 頭痛，悪心嘔吐，複視，左下腿腫脹。

既往歴： 1984年3月29日，妊娠3カ月目に左下腿血栓性静脈炎のため血栓除去術を受けた。

家族歴： 特記すべきものはない。

現病歴： 1985年5月20日より悪心嘔吐，および右後頸部が重たく時に割れるような痛みを生じ，さらに両眼周囲の重たい感じが出現し，次第に増悪した。5月27日より左方注視時に複視に気付き，左眼を閉じてものを見るようになった。同時期に左下腿の腫脹疼痛も出現し，その後頭痛，複視が増悪したため，6月6日緊急入院した。なお最終月経は1985年4月8日であった。

入院時現症： 全身理学的所見；身長156 cm，体重40.1 kg。栄養状態良好。体温37.1℃，心拍数60/分整，血圧120/60 mmHg。眼瞼および球結膜に貧血黄疸なく，表在リンパ節腫脹もなかった。頭頸部に血管雑音は聴取せず，心音，呼吸音も正常であった。腹部で肝脾腫および圧痛は認めなかった。皮膚に病的色素沈着や出血斑は認めな

〔昭和62年4月21日受稿〕本論文の要旨は，第92回日本神経学会九州地方会（昭和60年12月14日，熊本）にて発表した。A case of multiple cerebral venous sinus thrombosis occurring in the first trimester of pregnancy.

Yuhkou OHTA, Yasuo KURODA, Kenichiro ODA, Hiroshi SHIBASAKI and Takashi KISHIKAWA*, The Department of Internal Medicine, and *The Department of Radiology, Saga Medical School

かった。左下腿に軽度の発赤、熱感、圧痛を伴った腫脹を認めた。左単径部に手術痕を認めた。

神経学的所見：意識清明で、見当識をはじめ知能は正常であった。言語は正常で、失語、失行、失認は認めなかった。視力は正常であったが、左上同名四半盲を認めた。眼底で両側にうっ血乳頭を認めた。瞳孔は正円同大で、対光反射も正常であった。眼位は正面視で左眼が内転し、左外転神経の完全麻痺を認めた。他の脳神経障害は認めなかった。頸部では項部硬直を認め、Kernig徴候は陽性であった。四肢の筋トーン、筋力は正常で、深部腱反射には左右差なく、病的反射は認めなかった。感覚障害、自律神経障害はなく、協調運動は正常であった。

入院時検査所見：表1に各種検査所見を示す。検尿、検便に異常なく、潜血反応は陰性であった。血沈は1時間値14.6mmで軽度亢進し、CRPは0.3mg/dlで正常であった。

末梢血液像：軽度の貧血および白血球増加を認めたが、白血球分画には異常はなかった。血小板は $13.1 \times 10^4/\text{mm}^3$ で正常下限であった。

血液生化学的検査：総蛋白、総コレステロール、尿素窒素、クレアチニンがいずれも低値であっ

た。蛋白分画で α_1 、 α_2 -グロブリン上昇を認めた。血清電解質はナトリウムとクロールは正常であったが、カリウムは低値であった。

胸部X線像、心電図は正常であった。脳波は優位律動9Hzの α 波であったが、右側頭部に連続的不規則な徐波を認めた。頭部CTで右側頭後頭部に広範な低吸収域を認め、そのなかに不規則な高吸収域が点状に混在した。造影剤による増強は認めず、右側脳室と正中構造の左方偏位を認めた(図1)。Digital subtraction angiography (DSA)は動脈相では異常なかったが、静脈相では横静脈洞直前の上矢状静脈洞の狭小化、直静脈洞の狭小化とGalen大静脈の拡大および右横静脈洞からS状静脈洞にかけて不規則な陰影欠損を認めた(図2)。

血液凝固機能検査：表2に各種血液凝固機能検査所見を示す。フィブリノーゲンは167mg/dlと減少していた。プロトロンビン時間(PT)は15.5秒(対照14.5秒)で正常であったが、活性化トロンボプラスチン時間(APTT)は34.5秒(対照43.6秒)と短縮していた。凝固因子は第V因子が150%に増加していた。AT-III活性は93%、プロテインC活性は88%と正常であった。プラスミノーゲン活性は81%、 α_2 PI活性は77%と軽度の低下を認めた。血小板凝集能ではエピネフリン凝集は亢進、ADPおよびコラーゲン凝集は正常であった(図3)。トロンボキサン B_2 は148 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と正常で、6ケトプロスタグランディン $F_{1\alpha}$ は23pg/mlと低値

表1. 入院時一般検査成績

末梢血		u-A	4.8 mg/dl
赤血球	$362 \times 10^4/\text{mm}^3$	クレアチニン	0.4 mg/dl
血色素	11.2 g/dl	T-BIL	0.4 mg/dl
ヘマトクリット	33.8 %	D-BIL	0.1 mg/dl
白血球	$12000/\text{mm}^3$	I-BIL	0.3 mg/dl
桿状球	1 %	GLU	72 mg/dl
分葉球	85 %	GOT	12 IU/l
リンパ球	11 %	GPT	16 IU/l
単球	1 %	LDH	410 IU/l
好酸球	2 %	ALP	100 IU/l
血小板	$13.1 \times 10^4/\text{mm}^3$	γ -GTP	19 IU/l
血液生化学検査		ChE	793 IU/l
T・P	5.8 g/dl	T-CHO	117 mg/dl
ALB	3.5 g/dl	T-G	82 mg/dl
A/G	1.52	Na	136 mEq/l
α_1 -グロブリン	4.6 %	K	3.3 mEq/l
α_2 -グロブリン	15.2 %	Cl	99 mEq/l
β -グロブリン	10.8 %	免疫血清学検査	
γ -グロブリン	11.1 %	RPR定性	(-)
TTT	0.5 SHU	TPHA定性	(-)
ZTT	1.9 kunkel	HBs抗原	(-)

図1. 頭部単純CT (18病日)。右側頭後頭部に低吸収域で囲まれた不規則な高吸収域を認める。右側脳室および正中構造は左に圧排されている。

図2. DSA(20病日). A: 正面, B: 左前斜位45°, 矢印は狭窄所見を示す. 上矢状静脈洞(a), 右横静脈洞(b), 右S状静脈洞(c), 直静脈洞(d)に狭窄と陰影欠損, およびGalen大静脈(e)の拡大を認める.

図3. エピネフリンによる血小板凝集能. エピネフリン0.125 μ g/ml(左)および2 μ g/ml(右)による血小板ATP放出曲線(a), および血小板凝集曲線(b). エピネフリンによる血小板凝集能亢進を認める.

であった.

入院後経過(図4): 多発性脳静脈洞血栓症の診断のもとに, 高浸透圧液(グリセロール), デキ

表2. 血液凝固系機能検査成績

PT	15.5 秒	19病日 (入院時)
(PT対照)	14.5 秒)	
PT活性	74 %	
APTT	34.5 秒	
(APTT対照)	43.6 秒)	
APTT活性	271 %	……30病日
フィブリノーゲン	167 mg/dl	
AT-III	93 %	
プラスミノーゲン	81 %	
プロテインC	88 %	
α_2 PI	77 %	103病日
トロンボキサンB ₂	148 μ g/ml	
6-ケトプロstagランディンF ₁ α	23 pg/ml	
血小板凝集能		
エピネフリン凝集	亢進	
ADP凝集	正常	116病日
コラーゲン凝集	正常	
凝固因子 第II	123 %	
第V	150 %	
第VII	120 %	
第VIII	62 %	
第IX	86 %	
第X	94 %	
第XI	63 %	
第XII	55 %

図4. 治療ならびに経過. ○は血小板数, △はフィブリノーゲン値, □はFDP値をそれぞれ示す.

サメサゾン(16mg/日)による内科的頭蓋内圧減圧療法を開始したが, 頭痛, 悪心嘔吐, 左上同名四半盲, 左外転神経麻痺, 左下腿血栓性静脈炎の症状は改善しなかった. 6月14日(第26病日)には血小板数 $8.5 \times 10^4/\text{mm}^3$, フィブリノーゲン140 mg/dlとさらに低下し, FDPは3370 ng/mlと上昇したため, 人工妊娠中絶を施行し, メシル酸ガベ

キセートを投与したところ、下腿血栓性静脈炎、頭痛、悪心嘔吐、左外転神経麻痺は急速に改善し、凝固線溶系機能も正常化した。なお胎児は病理学的に正常であり、妊娠経過は人工流産まで正常であったと判断された。7月30日退院時には軽度の左上同名四半盲を認めるのみであったが、APTTは37.2秒（対照43.6秒）と短縮していた。3ヵ月後に再検したAPTTも39.4秒（対照47.1秒）と短縮していたが、臨床的に脳静脈洞血栓症の徴候は認められなかった。

考 察

本症例は頭部CTで右側頭後頭部に出血性梗塞像、DSAで脳静脈洞に多発性狭窄所見および陰影欠損を認めたことから脳静脈洞血栓症と診断した。左外転神経麻痺はうっ血乳頭を認めたことから頭蓋内圧亢進による偽局所徴候と考えた。入院時すでに血小板、フィブリノーゲンは低値を示していたが、第26病日にはさらに低下し、FDPも高値となったため、臨床的出血傾向はないものの厚生省DIC診断基準を参考にして播種性血管内凝固（DIC）と判断した。

Estanolら¹⁴⁾による20例の若年女性に発症した脳静脈洞血栓症の報告では、1例の原因不明を除き、13例が産褥期、6例が経口避妊薬服用時に発症しており、妊娠前期に発症した症例は認められていない。著者らが調べた範囲では、妊娠前期に発症した脳静脈洞血栓症はわずかにMeniere¹⁵⁾、Eckerlingら¹⁶⁾、Fehr¹⁷⁾の報告があるにすぎず、その原因も明らかでなく、また詳細な検討もなされていない。妊娠後期、産褥期にはエストロゲンの増加による血小板凝集能および粘着能の亢進、第VII、第X凝固因子の増加、フィブリノーゲンの増加、線維素溶解の抑制、AT-IIIの低下が生じることが報告されている。この時期に発症する静脈血栓症の原因としてはAT-IIIがとくに重要な役割を果たすことが報告されている。

本症例は妊娠前期に脳静脈洞血栓症を発症したことが特異的であるが、前回妊娠時にも初期に血栓性静脈炎をおこしており、その原因として、妊娠を契機として何らかの血液凝固系機能異常が惹

起されたことが推測される。本症例の血液凝固機能検査では、第V凝固因子は高値であったが、第VII、第X凝固因子、AT-IIIは正常であり、フィブリノーゲンはむしろ減少しており、妊娠後期に発症する静脈血栓症とは病態を異にしていると推測される。本症例では凝固系機能の異常としてAPTTの持続的短縮とエピネフリンによる血小板凝集能亢進を認めた。本症例の発症機序は不明であるが、胎児除去により急速に凝固系異常が改善していることから、慢性DICが存在し、胎児-母体相互反応がDICを増悪させた可能性が強い。又、一部には妊娠に伴って増加したエピネフリンによる血小板凝集能亢進が血栓形成に関与した可能性も示唆される。

脳静脈洞血栓症は予後不良であることが多く、救命し得ても痴呆、麻痺等重篤な神経学的後遺症を残すことが多い。本症例は重篤な神経学的後遺症を残すことなく寛解したが、人工妊娠中絶が治療として最も有効であったと考えられる。妊娠中に発症した脳血管障害に際しては脳静脈洞血栓症を必ず念頭におき、脳静脈洞血栓症と診断された場合、人工妊娠中絶を早期から考慮することも重要であると思われる。

謝辞 血液凝固機能検査の一部を施行していただいた佐賀医科大学血液グループの佐野雅之先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Gowers WR: A manual of disease of the nervous system, Vol 2, Churchill, London, 416, 1888.
飯島 節, 他: Primary thrombocythemiaに合併した上矢状静脈洞血栓症の1例, 臨床神経 20: 333, 1980.
- 2) Egeberg O: Inherited antithrombin III deficiency causing thrombophilia. Thromb Diath Haemorrh 13: 516, 1965.
- 3) 小林祥泰, 他: 上矢状静脈洞血栓症を呈した先天性アンチトロンビンIII欠乏症の2家系, 臨床神経 20: 904, 1980.
- 4) Griffin JH, et al: Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. J Clin Invest 68: 1370, 1981.
- 5) Aoki N, et al: Abnormal plasminogen. A hereditary molecular abnormality found in a

- patient with recurrent thrombosis. *J Clin Invest* 61: 1186, 1978.
- 6) Krayenbühl HA: Cerebral venous and sinus thrombosis. *Clin Neurosurg* 14: 1, 1966.
 - 7) 飯島 節, 他: Primary thrombocythemiaに合併した上矢状静脈洞血栓症の1例. *臨床神経* 20: 333, 1980.
 - 8) Greitz T, Link H: Aseptic thrombosis of intracranial sinuses. *Radiol Clin Biol* 35: 111, 1966.
 - 9) Schenk EA: Sick cell trait and superior longitudinal sinus thrombosis. *Ann Intern Med* 60: 465, 1964.
 - 10) Dunsker SB, et al: Pseudotumor cerebri associated with idiopathic cryofibrinogenemia: Report of a case. *Arch Neurol* 23: 120, 1970.
 - 11) Johnson RV, et al: Cerebral venous thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Marchiafava-Micheli syndrome. *Neurology* 20: 681, 1970.
 - 12) Holmes G, Sargent P: Injuries of the superior longitudinal sinus. *Brit Med J* 2: 493, 1915.
 - 13) Kalbag RM, Woolf AL: Cerebral venous thrombosis. London, Oxford University Press, 1967.
 - 14) Estanol B, et al: Intracranial venous thrombosis in young women. *Stroke* 10: 680, 1979.
 - 15) Meniere P: Observations et réflexions sur l'hémorragie cérébrale considérée pendant la grossesse, pendant et après l'accouchement. *Arch Gen Med* 16: 489, 1928.
 - 16) Eckerling B, et al: Intracranial sinus thrombosis: A rare complication of pregnancy (3 cases). *Obstet Gynecol* 21: 368, 1963.
 - 17) Fehr PE: Sagittal sinus thrombosis in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 59(Suppl): 75, 1982.
 - 18) Lorentz IT: Parietal lesion and "enavid." *Brit Med J* 3: 1191, 1962.
 - 19) Towbin A: The syndrome of latent cerebral venous thrombosis: Its frequency and relation to age and congestive heart failure. *Stroke* 4: 419, 1973.