

脳静脈血栓症の診断と治療

中根 博[†]

IRYO Vol. 68 No. 5 (217-222) 2014

要 旨

脳静脈血栓症 (cerebral venous thrombosis : CVT) は、脳血管障害の0.5%とまれな疾患である。若年者女性に多く、リスク因子は多岐にわたっているが、血栓性素因、経口避妊薬、妊娠・産褥の頻度が高い。症状は頭蓋内亢進症状にともなう頭痛やけいれん、静脈性脳梗塞や脳出血による失語や運動麻痺などの局所神経症候を呈する。閉塞部位によっては眼症状や耳症状を生ずることもある。症状は進行性で、両側性の症状を呈することもあり、CVTの特徴を認識していないと、見逃されてしまう。診断は画像診断が有用で、とくにMR venographyとsusceptibility weighted imaging (SWI)を組み合わせることで、診断精度が向上する。血中のD-dimerが上昇していることも診断の一助となる。治療はこれまでのところ明確なエビデンスはないが、発症早期から抗凝固療法を行うことを推奨されている。慢性期には抗凝固療法を少なくとも3カ月間は使用し、欧米のガイドラインによると、リスク因子によって6-12カ月、もしくは永続的に継続することとされている。発症早期から抗凝固療法を行うことで再発率は2-4%、その他の静脈血栓塞栓症は4-7%に抑えられ、一般的に予後は良好である。CVTは頭痛やけいれん、耳痛、眼痛など非特異的な症状で発症することが多く、さまざまな診療科を受診する可能性が高い。早期診断と早期治療を実現するためには、神経系の診療科に限らず、多くの診療科で疾患の特徴を理解しておくことが重要である。

キーワード 脳静脈血栓症, 抗凝固療法, MR 静脈造影, 経口避妊薬

はじめに

脳静脈血栓症 (cerebral venous thrombosis : CVT) は脳静脈洞や脳静脈の閉塞によって生じる脳血管障害であり、動脈性の脳血管障害に比べてまれな疾患である。近年、画像診断の進歩、とくに

MR venographyによって、診断が容易につくようになり、報告例も増加してきている。CVTの病因は、妊娠や血栓性素因、炎症性腸疾患、顔面や副鼻腔の感染症など多岐にわたるため、さまざまな診療科で遭遇する機会があるが、局所神経症候を呈さず、頭痛やてんかん発作のみで発症する例も多いため、見

国立病院機構福岡東医療センター 脳血管内科 †医師
別刷請求先：中根 博 国立病院機構福岡東医療センター 脳血管内科 〒811-3195 古賀市千鳥1-1-1
e-mail : nakaneh@fukuoka2.hosp.go.jp

(平成25年10月9日受付, 平成26年1月10日受理)

Diagnosis and Treatment of Cerebral Venous Thrombosis

Hiroshi Nakane, NHO Fukuoka Higashi Medical Center, Cerebrovascular and Neurology Center

(Received Oct. 9, 2013, Accepted Jan. 10, 2014)

Key Words : cerebral venous thrombosis, anticoagulation, MR venography, oral contraceptives

表1 脳静脈血栓症のリスク因子と頻度

	症例数	頻度 (%)
脱水	12	1.9
血栓性素因	213	34.1
遺伝性		
後天性		
抗リン脂質抗体, ネフローゼ症候群, 高ホモシステイン血症		
悪性疾患	46	7.4
中枢神経疾患	12	1.9
硬膜動静脈瘻, 脳動静脈奇形 など		
血液学的疾患	75	12.0
多血症, 血小板増多症, 貧血		
血管炎	19	3.0
SLE, ベーチェット病, 関節リウマチ など		
その他の炎症性全身性疾患	11	1.8
炎症性腸疾患, サルコイドーシス		
その他の全身疾患	15	2.4
妊娠	24	3.8
産褥	53	8.5
感染症	77	12.3
中枢神経, 耳, 副鼻腔 など		
機械的刺激	28	4.5
腰椎穿刺, 頭部外傷, 頸静脈カテーテル閉塞 など		
経口避妊薬	207	33.1
その他の薬剤	47	7.5
手術	17	2.7
不明	78	12.5

文献2より改変引用

過ぎられることも少なくない。そこでこの稿では、CVTについて概説し、診療の一助となることを期待したい。

疫 学

発症率は5人/100000/年と推定され、全脳卒中の0.5-1%を占めるといわれている¹⁾。若年発症が多く、最大のコホート研究であるInternational Study on Cerebral Venous and Dural Sinuses Thrombosis (ISCVT)によると、624例中487例(78%)は50歳未満であった²⁾。また、女性に多い(男性:女性=1:3)のも特徴であるが、これはリスクファクターとして妊娠や産褥、経口避妊薬の頻度が高いことが理由であろう。リスクファクターは表1に示

すように多岐にわたっている。血栓性素因の頻度が最も高く、経口避妊薬、妊娠と産褥、感染症、血液疾患と続く。若年群と高齢群に分けると、65歳未満の若年群では経口避妊薬(47%)、遺伝性血栓性素因(22%)、産褥(17%)が多く、65歳以上の高齢群では原因不明(37%)、遺伝性血栓性素因(24%)、悪性腫瘍(12%)が多かった³⁾。一方、本邦において連続例を検討した報告はきわめて少ない。尾原ら⁴⁾は単一施設にて10例の連続例を検討している。それによると、急性期脳卒中全体に占めるCVTの割合は0.7%であった。50歳未満の割合は50%で、男女比は1:1であり、ISCVTと比べて若年者の数が少なく、そのために女性の頻度も低かった。リスクファクターは多岐にわたっており突出したものはみられず、ISCVTで最も頻度の高かった血栓性素因

表2 脳静脈血栓症の症状と頻度

症状	症例数	頻度 (%)
頭痛	553	88.8
視野欠損	82	13.2
うっ血乳頭	174	28.3
複視	84	13.5
混迷・昏睡	87	13.9
失語	119	19.1
精神異常	137	22.0
運動麻痺	232	37.2
けいれん	245	39.3
感覚異常	34	5.4
その他の大脳皮質症状	21	3.4

文献3より改変引用

は2例(20%)のみであった。

症 状

CVTの臨床症候は2つの機序によって生じる。静脈灌流不全や髄液灌流不全による頭蓋内圧亢進症状と、脳実質の静脈性虚血や出血によって生じる局所神経症状である。表2に示すように症状は多岐にわたり、とくに病初期や軽症例では特異性に乏しい。これまでの報告では、最も高頻度に認められる症候は頭痛で、CVTの75-95%に出現するとされている⁵⁾。その他、頭蓋内圧亢進にともなううっ血乳頭や視野異常が生じる。けいれんの発症頻度が高いのも特徴の一つであり、一般的に他のタイプの脳血管障害にはけいれんを合併することが少ないので、けいれんをともなった脳血管障害はCVTの可能性を念頭に入れておく必要がある。その他、動脈性脳梗塞との違いとして、①進行性増悪、②症候の動揺、③動脈支配に一致しない症候、④両側性病変の症候が多い、点があげられている⁵⁾。

閉塞血管によって発現する症候は異なっている(図1)。最も発症頻度が高いのは上矢状静脈洞と横静脈洞で、前者は両側性の症候、けいれんが多く、後者は中耳炎や乳様突起炎の炎症が波及して生じ、耳鳴や耳痛といった耳の症状を訴えることが多い。海綿静脈洞は眼症状を、直静脈洞は、昏睡や精神症状といった重篤な症状を呈する⁶⁾。

検 査

1. 血液検査

CVTではD-dimerの上昇を認めるが、上昇がみられなくとも臨床所見でCVTが疑われる場合は、除外してはならない。CVT疑いの患者を対象としてD-dimerを検査した結果、偽陽性が9%、偽陰性が24%であったという報告がある⁷⁾。また、病因検索のために血栓性素因の評価が必要である。PT-INR, ループスアンチコアグラント, 抗カルジオリピン抗体, ホモシステイン, プロテインC, プロテインS, アンチトロンビンⅢを測定する。必要であれば遺伝子検査も行う。プロテインC, プロテインS, アンチトロンビンⅢは抗凝固療法の影響を受けるため、抗凝固療法が終了して2-4週後に測定することに留意しなくてはならない。

2. 画像診断

CVTの単純CTは閉塞した静脈洞が高吸収域を示すことがあるが(Cord sign)感度は低い。造影CTを用いると、上矢上洞静脈血栓は造影欠損として描出される(Empty delta sign)。頭部単純MRIでは、静脈洞内の血栓は急性期(1週間以内)にT1強調画像で等~高信号、T2強調画像で低信号を、亜急性期にはT1, T2強調画像ともに高信号を呈する。Susceptibility weighted imaging (SWI)を用いると、高感度で血栓を低信号として描出することが可能になり、診断精度が上がる。MR venography(MRV)は脳静脈系の全体像を描出し、CVTを生じた静脈洞が欠損像として描出されるので、容易に診断が可能となる(図2)。注意点は解剖学的異常で静脈洞の低形成をきたしたときもMRVで静脈洞の描出は不良となることである。その際は、SWIを組み合わせることで血栓の有無を確認し、両者を鑑別する。

治 療

1. 急性期

エビデンスはまだ明確になっていないが、血管の再開通、血栓増大の予防、他の臓器の静脈血栓症を予防することを目的として、一般的に急性期は抗凝固療法がなされている。少数例のランダム化試験では、プラセボと比べて未分化ヘパリン⁸⁾、低分子ヘパリン⁹⁾ともに予後は良好であった。ISCVT研究では624例中83.3%に抗凝固療法がなされ、非治療群

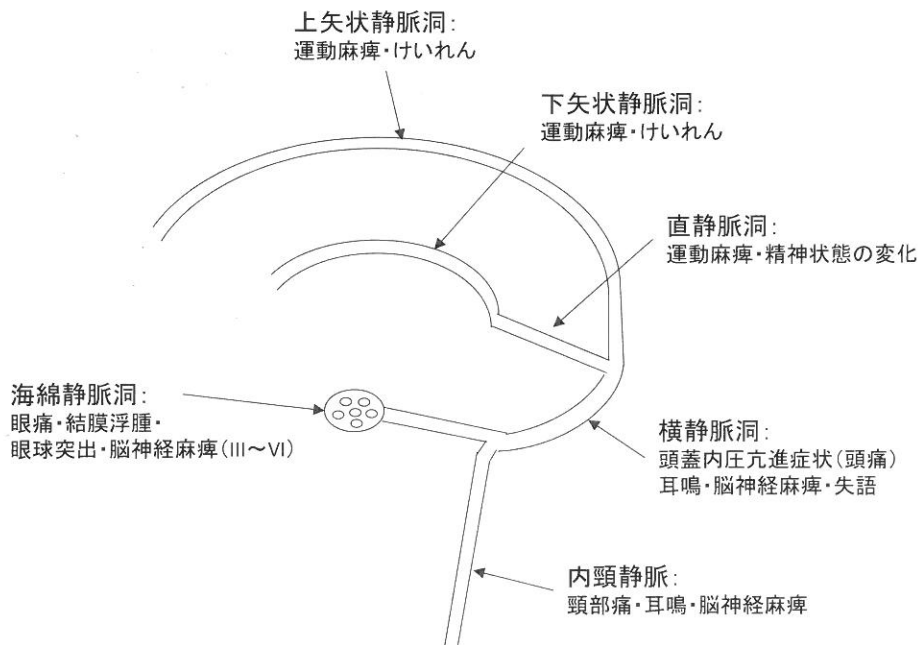


図1 脳静脈血栓症の閉塞血管と主要な臨床症状
文献6より改変引用

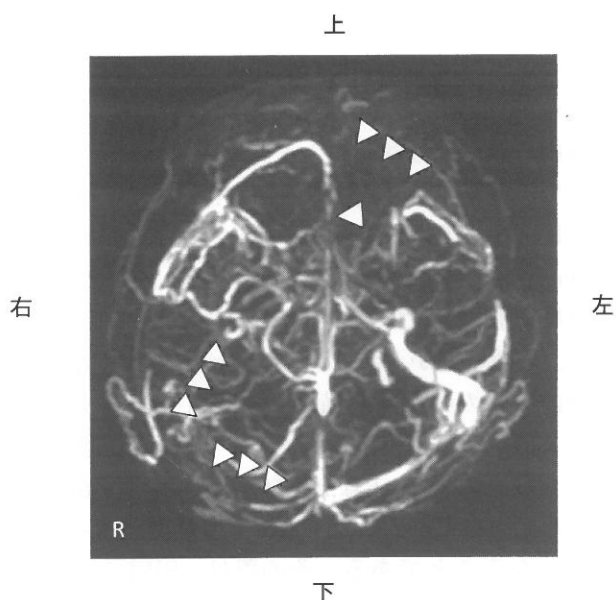


図2 多発性脳静脈血栓症のMR venography
上矢状静脈洞, 右S状静脈洞, 右横静脈洞,
左大脳皮質静脈に陰影欠損像を認める(矢
印).

に比べて予後不良例はそれぞれ12.7%と18.3% (HR = 0.73 ; 95%CI, 0.44 to 1.21) であり治療群に予後がよい傾向を認めた²⁾。これらの結果をもとに、急性期の抗凝固療法が支持されている。抗凝固療法を行う際の懸念は、CVTの多くが頭蓋内出血を合併していることである。上記のランダム化試験では、抗凝固療法によって新たな頭蓋内出血の発症はなく、

ケースシリーズの報告¹⁰⁾⁻¹³⁾でも頭蓋内出血の頻度は5%未満であったことより、CVTの頭蓋内出血合併例に対する抗凝固療法は安全と考えられている。しかし、本邦の報告では脳出血を認めた4例中3例に抗凝固療法中、脳出血の再発、増悪が出現しており、慎重な経過観察は必要と思われる⁴⁾。

近年、血管内治療の進歩にともなって、血管の再開を目的に、血管内治療や脳外科的治療がなされるケースも散見されてきているが、その有用性はまだ確立されていない。抗凝固療法による予後が良好であるので、限られた症例への適応となると予想される。

2. 慢性期

抗凝固療法のCVT再発予防に関する臨床試験はこれまでなされていないが、深部静脈血栓症の予防法をもとに、ワルファリンをPT-INR2.5を目標に最低3カ月間は投与することが推奨されている¹⁴⁾。2011年に発表されたAmerican Heart Association/American Stroke Associationのstatement¹⁵⁾では、リスクによって管理法を分類しており、一過性のリスクによって誘発されたCVT患者にはINR2.0-3.0を目標にワルファリンを3-6カ月継続する。非誘発性CVT患者にはINR2.0-3.0を目標に6-12カ月継続する。CVT再発例、CVT後の静脈血栓塞栓症、または重度の血栓性素因が認められるCVT初発例(プロト

ロンビン G20210A 変異ホモ接合体, 第 V 因子 Leiden 変異ホモ接合体, プロテイン C, プロテイン S, アンチトロンビン欠損症, 複合的な血栓性素因異常, 抗リン脂質抗体症候群) には INR2.0-3.0 を目標に, 無期限の抗凝固療法を継続すると述べられている。

予 後

発症後30日以内の死亡率は3.4-5.6%で, 死因は広範な頭蓋内出血にともなう脳ヘルニアである¹⁶⁾¹⁷⁾. CVTの多くは完全もしくは部分回復するが, 10-15%は予後不良(死亡や寝たきり)である。閉塞血管の再開通は発症早期にみられ, 3カ月までに84%が再開通し, それ以降は少ない¹⁶⁾. 血管部位によって再開率は異なり, 再開通率が最も高いのは深部大脳静脈と海綿静脈洞で, 最も低いのは横静脈洞である¹⁸⁾. CVTの再発は2-4%とまれで, 他の臓器の静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症, 肺塞栓症など)は4-7%である²⁾¹⁹⁾²⁰⁾.

おわりに

CVTについて概説を述べた。CVTはまれな疾患と考えられているが, 特異的な臨床症状を呈さないため, 見逃されている可能性もある。発症早期から抗凝固療法を行えば予後良好な疾患であり, 本疾患の特徴を念頭にいれて診療することの重要性を最後に強調したい。

著者の利益相反: 本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol* 2007; 6: 162-70.
- 2) Ferro JM, Canhao 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* 2004; 35: 664-70.
- 3) Ferro JM, Canhao P, Bousser MG et al. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in elderly patients. *Stroke* 2005; 36: 1927-32.

- 4) 尾原知行, 山本康正, 田中瑛次郎ほか. 脳静脈血栓症連続10症例の臨床像. 画像所見の検討. *脳卒中* 2013; 35: 167-73.
- 5) 橋本洋一郎, 伊藤康幸, 光藤尚ほか. 【脳静脈系の病態と脳血管障害】脳静脈血栓症の症候学. *分子脳血管病* 2010; 9: 385-91.
- 6) Piazza G. Cerebral venous thrombosis. *Circulation* 2012; 125: 1704-09.
- 7) Tanislav C, Siekmann R, Sieweke N et al. Cerebral vein thrombosis: clinical manifestation and diagnosis. *BMC Neurol* 2011; 11: 69.
- 8) Einhaupl KM, Villringer A, Meister W et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991; 338: 597-600.
- 9) de Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999; 30: 484-8.
- 10) Ferro JM, Correia M, Pontes C et al. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in Portugal: 1980-1998. *Cerebrovasc Dis* 2001; 11: 177-82.
- 11) Bousser MG, Chiras J, Bories J et al. Cerebral venous thrombosis—a review of 38 cases. *Stroke* 1985; 16: 199-213.
- 12) Brucker AB, Vollert-Rogenhofer H, Wagner M et al. Heparin treatment in acute cerebral sinus venous thrombosis: a retrospective clinical and MR analysis of 42 cases. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 331-37.
- 13) Wingerchuk DM, Wijdicks EF, Fulgham JR. Cerebral venous thrombosis complicated by hemorrhagic infarction: factors affecting the initiation and safety of anticoagulation. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 25-30.
- 14) Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e419S-94S.
- 15) Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 1158-92.

- 16) Dentali F, Gianni M, Crowther MA et al. Natural history of cerebral vein thrombosis: a systematic review. *Blood* 2006 ; 108 : 1129-34.
- 17) Canhao P, Ferro JM, Lindgren AG et al. Causes and predictors of death in cerebral venous thrombosis. *Stroke* 2005 ; 36 : 1720-25.
- 18) Baumgartner RW, Studer A, Arnold M et al. Recanalisation of cerebral venous thrombosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003 ; 74 : 459-61.
- 19) Dentali F, Poli D, Scoditti U et al. Long-term outcomes of patients with cerebral vein thrombosis: a multicenter study. *J Thrombosis Haemost* 2012 ; 10 : 1297-1302.
- 20) Miranda B, Ferro JM, Canhao P et al. Venous thromboembolic events after cerebral vein thrombosis. *Stroke* 2010 ; 41 : 1901-6 .