

## 糖尿病の関与が疑われた慢性上矢状静脈洞血栓症の一例

### A case report of chronic superior sagittal sinus thrombosis suspected of involvement in diabetes mellitus.

佐藤 広崇      野村 健太      岸 秀昭      吉田 亘佑      油川 陽子  
Hiroataka Sato      Kenta Nomura      Hideaki Kishi      Kosuke Yoshida      Yoko Aburakawa

鈴木康博      黒田 健司      木村 隆      箭原 修  
Yasuhiro Suzuki      Kenji Kuroda      Takashi Kimura      Osamu Yahara

NHO 旭川医療センター 脳神経内科  
Department of Neurology, Asahikawa Medical Center, NHO

#### 要 旨

症例は63歳男性。11ヶ月前から歩行困難が徐々に進行し、認知障害や幻覚および痙攣発作も出現したため、当科に精査入院した。脳MRIで動脈の支配域に一致しない多発する皮質下出血及び静脈のうっ滞を示唆する所見を認め、脳MR venographyにて上矢状静脈洞内に血栓によると思われる欠損像が確認された。臨床経過及び画像所見より、本症例を慢性上矢状静脈洞血栓症と診断した。凝固異常の原因は明らかではなく、コントロール不良の糖尿病の関与が疑われた。抗凝固療法にて症状の改善傾向が認められた。本症例のように慢性に経過する例は少ないとされており、心原性脳塞栓再発予防に使用されていたワルファリンによる影響が考えられた。

キーワード：慢性上矢静脈洞血栓症、糖尿病

#### はじめに

脳動静脈洞血栓症は比較的稀な疾患であり、1年間の対100万人比で3~4人が発症し30歳から40歳代の女性に多く急速に臨床症状が増悪する症例が一般的である<sup>1)</sup>。症状としては頭痛が最も多く、他に痙攣や乳

頭浮腫などが認められる。また、塞栓症を生じた部位により出現する症状に差が認められる<sup>2)</sup>。

本疾患の原因に関しては、約85%に危険因子が存在しており、先天的凝固障害や感染、経口避妊薬の服用に伴う後天的凝固異常が知られている<sup>1)</sup>。

最近の報告では、脳静脈洞血栓症の発症から16カ

佐藤 広崇      NHO 旭川医療センター脳神経内科  
〒070-8644 北海道旭川市花咲町7丁目4048番地  
Phone: 0166-51-3161, Fax: 0166-53-9184      E mail: hiroataka@asahikawa.hosp.go.jp

月の経過観察期間内での死亡率は8%とされているが<sup>1)</sup>、文献により死亡率に関する記載は様々であり正確な死亡率は不明である。

治療としては抗凝固療法が多く選択されているが、血栓溶解療法が効果的であったとする症例報告が散見され、予後の改善に寄与しているか否かに関しては不明な点が多いとされている<sup>1)</sup>。今回我々は、慢性に経過した糖尿病の関与が疑われた症例を経験したので報告する。

## 症 例

**症例：**63歳、男性

**主訴：**痙攣発作及び認知機能低下

**現病歴：**X-4年心原性脳梗塞と診断されワルファリンカリウムを内服されていた。X-1年4月頃に両下肢の力が入らず転倒。6月頃より前傾姿勢と小刻み歩行、9月頃より右手の動作時振戦が出現。10月頃には認知機能が低下し、11月に近医を受診。軽度の認知機能低下、姿勢反射障害を認め、腰部脊柱管狭窄症が疑われた。12月頃から立位保持が困難、着衣ができなくなり、X年1月近医脳神経外科に入院。入院後に幻覚および痙攣発作が出現した。脳MRIで多発する脳出血と高度白質軟化巣を認め、ワルファリンカリウムをシロスタゾールに変更された。X年3月精査目的で当科に転院となった。

**既往歴：**X-11年前に2型糖尿病、X-4年前に脳梗塞（ワルファリンカリウム内服中）

**嗜好歴：**喫煙歴なし 飲酒歴：機会飲酒

**家族歴：**類症なし

**入院時現症：**

**一般身体所見：**血114/75mmHg、心拍数80回/分(整)、SpO<sub>2</sub>：94%、体温36.7℃ 胸腹部に特記すべき所見を認めなかった。

**神経学的所見：**意識障害はグラスゴー・コーマ・スケールでE4V1M4、徐皮質様肢位をとっていたが疼痛刺激で逃避あり。瞳孔は4.5mmで左右差なし。右上肢に軽度鉛管様筋強剛を認め、腱反射は両上肢で亢進、両下肢で減弱していた。バビンスキー徴候およびチャドック反射は両側で陽性だった。

**入院時検査所見（表1）**

**血液検査：**軽度の低位栄養状態（Alb:2.7g/dl）、肝

機能障害（AST:66IU/L ALT:82IU/L）を認めた。入院時、感染症の影響もありCRP（4.72mg/dl）、フェリチン（1022ng/m）およびHbA1cの高値（7.6%）が高値であった。凝固能検査にて、PT（INR）（1.10）、FDP（25.1μg/m）、TAT（3.7ng/m）の上昇、トロンボモジュリンの軽度低下（8IU/m）およびプロテインC活性値の低下（34%）を認めた。抗核抗体、PR3-ANCA、MPO-ANCA、Cryoglobulinは陰性。NSE、ProGRP、CEA、CA19-9、CYFRA、sIL-2Rは全て正常値であった。**髄液検査：**有意な所見は得られなかった。

**脳MRI（図1）：**頭頂葉皮質にT2\*で周囲が低信号、FLAIRで内部が高信号域を認め皮質下出血と考えられた。また、両側大脳半球内側面の皮質がT2\*で低信号、FLAIRで高信号域を認め、静脈のうっ滞および静脈性出血と考えられた。

**MR venography（図2）：**上矢静脈洞から右横静脈洞の信号欠損を認めた。

**脳波：**全般的に徐波化し、突発異常波は認めなかった。

## 入院後経過

第2病日にMR venographyを実施し、臨床経過および画像所見から慢性上矢静脈洞血栓症と診断した。第3病日から血栓溶解目的で低分子ヘパリン（1万単位/日）の投与を開始した。第4病日に痙攣発作が出現したが、ジアゼパム1A静注で消失した。第7病日に低分子ヘパリンからワルファリンカリウム内服に変更した。第10病日より明らかな感情の表出が認められる様になった。第15病日、再度脳波を施行し、基礎律動波の出現が認められた。第28病日、リハビリテーション目的で前医へ転院となった。

## 考 察

脳静脈洞血栓症は人口100万人に対して、年間3～4人が発症する稀な疾患であるが、診断が困難な症例が多く、実際の症例数は上記の発症率以上であることが予想されている<sup>1)</sup>。

症状としては、脳静脈洞の塞栓に伴い脳浮腫と頭蓋内圧の亢進により、頭痛、てんかん発作、乳頭浮腫、意識障害、運動機能障害、失語などが起こる<sup>2)3)</sup>。また、動脈性の脳血管疾患とは異なり30～40代の女性に多く発症する。一般的に約半分が亜急性、三分の一が急性の経過を辿ると報告されており<sup>2)</sup>、過去の文献から

表 1

Hematology

WBC	5400	/mm <sup>3</sup>
RBC	4.56 × 10 <sup>6</sup>	/mm <sup>3</sup>
Hb	13.7	g/dL
PLT	14.5 × 10 <sup>4</sup>	/mm <sup>3</sup>

Biochemistry

TP	5.6 ↓	g/dL
Alb	2.7 ↓	g/dL
T.Bil	0.39	mg/dL
AST	66 ↑	IU/L
ALT	82 ↑	IU/L
LDH	269 ↑	IU/L
ALP	375 ↑	IU/L
γ-GPT	176 ↑	IU/L
BUN	13.46	mg/dL
Cre	0.40	mg/dL
Na	136 ↓	mEq/L
K	3.8	mEq/L
Cl	106	mEq/L
CRP	4.72 ↑	mg/dL
ferritin	1022 ↑	ng/mL
HbA1c	7.6 ↑	%

Coagulation

PT-INR	1.10	
APTT	29.9	秒
FDP	25.1	μg/m
Thrombomodulin	8	IU/m
TAT	3.7	ng/m
AT-Ⅲ	88.2	%
Protein C抗原	63	%
Protein C活性	34 ↓	%
Protein S抗原	121	%
Protein S活性	69	%

Cerebrospinal fluid

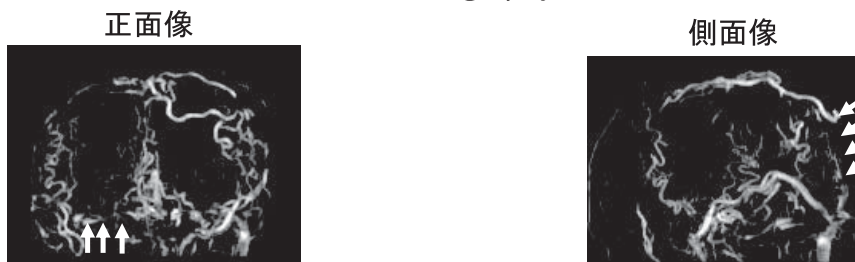
外観	無色・透明	
細胞数	2/3	cells/3 視野
リンパ球	2/3	cells/3 視野
蛋白	52.1 ↑	mg/dL
糖	111	g/dL
(血糖)	(220)	g/dL

【入院時脳MRI】



両側頭頂葉皮質に、周囲がT2\*低信号、内部がFLAIR高信号を呈する病変を認め、出血性病変を示唆する。両側大脳半球内側面の皮質が、T2\*低信号、FLAIR高信号を呈し静脈うっ滞および静脈性出血を示唆する。

【MR venography】



矢印は静脈洞内の血栓を示す。

図 1

本症例の様な慢性的な経過を辿る症例は稀であると言われている<sup>4)</sup>。本症例が慢性の経過を辿った理由としては、心原性脳塞栓の再発予防としてワルファリンカリウムを内服し、PT-INR が適切にコントロールされていたため、血栓による静脈洞の完全閉塞が生じなかった可能性がある。

脳静脈洞血栓症の発症原因として、①妊娠、産褥、経口避妊薬 ②乳様突起炎、耳炎 ③血液の過凝固状態 ④炎症傾向 ⑤脳腫瘍などの関与が報告されている<sup>1)</sup>。本症例の診察所見及び検査所見からは、上記の①、②、④、⑤の可能性は否定的であった。当科入院時にプロテインC 活性値の低下が認められていたため③の関与<sup>5)</sup> が考えられた。しかし、転院後のプロテインC 活性値が正常値化しており、本症例の血栓形成に関与した可能性は低いと考えられる。

2013年に坂東らがコントロール不良の2型糖尿病患者による横静脈洞血栓症の症例を報告している<sup>6)</sup>が、その中で糖尿病による血栓傾向と静脈洞血栓症の関係について考察している。坂東らの報告では全ての症例でHbA1c が8%以上であった。本症例ではHbA1c が7.6%であるが、高値であり糖尿病のコントロールが不良であり発症に関与した可能性がある。糖尿病による血栓傾向の機序としては高血糖、高インスリン血症、インスリン抵抗性の存在が protein kinaseC や receptor for advanced glycation end products (RAGE) の活性化を来すと言われている<sup>6) 7)</sup>。その結果Fibrinogen、Thrombin、第Ⅷ因子の増加が認められ<sup>6) 8)</sup>、同時にAntithrombin Ⅲなどの凝固阻止因子の低下があり凝固能亢進がさらに惹起される。血管上皮細胞においては、抗凝固因子である thrombomodulin や線溶系亢進因子である t-PA の産生低下<sup>6) 9)</sup>、線溶障害因子である plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) の増加<sup>6) 10)</sup> などにより線溶系の低下を来す。また、アラキドン酸経路の活性化を介してTXA2 形成の増加を引き起こし、血小板の増加を惹起する。その他、血管内皮細胞から合成される von Willebrand factor (vWF) は、損傷した内皮細胞への血小板凝集を促進する作用を持つが、インスリン抵抗性を有する症例では高値であることがあり、血小板の血管壁への凝集に関わる一因になると考えられている<sup>6) 11)</sup>。加えて、活性型第Ⅶ因子が増加しているとの報告もあり、アテロームの血管平滑細胞やマクロファージは組織因子を発

現していることから、外因系の血液凝固が起こりやすい状態であることも知られている<sup>6) 12)</sup>。これらの凝固能亢進、線溶系低下、血小板活性化などの種々の機序に脱水などが加わり糖尿病患者は凝固亢進傾向にあると考えられている。そのため、糖尿病が本症例に寄与した可能性は十分に考えられた。

糖尿病の関与が疑われた慢性上矢状静脈洞血栓症の1例を経験した。糖尿病を有する症例において、運動障害や意識障害を認めた場合には脳静脈洞血栓症も念頭におき対応することが重要と考えられた。

本論文の要旨は、第68回国立病院総合医学会(2014年11月14日、15日、横浜)にて発表した。

## 引用文献

- 1) Louis R. Caplan.  
Uncommon Causes of Stroke, 2nd edition, ed. Published by Cambridge University Press. 497-503
- 2) J. P. Mohr, James C. Grotta, Philip A. Wolf, et al  
Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management (Stroke Pathophysiology Diagnosis and Management) 516-530
- 3) Stam J.  
Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. N Engl J Med. 2005;352:1791-8.
- 4) Masayuki Shintaku and Naoko Yasui.  
Chronic superior sagittal sinus thrombosis with phlebosclerotic changes of the subarachnoid and intracerebral veins. Neuropathology 2006;26:323-328
- 5) Kuwahara S, Abe T, Uga S, Mori K.  
Superior sagittal sinus and cerebral cortical venous thrombosis caused by congenital protein C deficiency--case report. Neurol Med Chir (Tokyo). 2000;40:645-9.
- 6) Hironori Bando, Hiroyuki Yamada, Yasuhiro Omori, et al  
A Case of Transverse Sinus Thrombosis Resulting in Sensory Aphasia in a Patient with Poorly Controlled Type 2 Diabetes. J. Japan Diab. Soc. 2013; 56:185-191
- 7) Ferroni P1, Basili S, Falco A, Davi G. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. J Thromb Haemost. 2004;2:1282-91.
- 8) Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. J Inter Med. 2007;262:157-72.
- 9) Hafer-Macko CE1, Ivey FM, Gyure KA, et al.  
Thrombomodulin deficiency in human diabetic nerve microvasculature. Diabetes. 2002;51:1957-63.
- 10) Morishita E, Asakura H, Jokaji H, et al  
Hypercoagulability and high lipoprotein (a) levels in patients with type II diabetes mellitus. Atherosclerosis. 1996b;120:7-14.
- 11) Wannamethee SG, Sattar N, Rumley A, et al

Tissue plasminogen activator, von Willebrand factor, and risk of type 2 diabetes in older men. *Diabetes Care*. 2008;31:995-1000.

12) Schafer AI. The hypercoagulable states. *Ann Intern Med*. 1985 ;102:814-28.