

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791521

研究課題名(和文) 本邦における脳静脈血栓症の実態調査と診断・治療指針策定に関する研究

研究課題名(英文) Registry study for clinical and radiological features of cerebral venous thrombosis in Japan

研究代表者

尾原 知行 (Ohara, Tomoyuki)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：20616388

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本邦における脳静脈血栓症の臨床的、画像的特徴を33症例のデータを基に解析した。欧米のデータと比較すると、脳静脈血栓症の背景疾患として血栓性素因の他に多血症や貧血などの血液学的異常を有する症例が多かった。診断に関しては1/3の症例が診断遅延症例であり、早期診断のためにT2*強調画像の活用が重要と考えられた。急性期治療としてほぼ全例抗凝固療法が行われたが、特に頭蓋内出血合併例において症状増悪が多く、症状増悪が転帰不良に関連していた。早期の血管内治療の介入などより効果的な急性期治療戦略を確立していく必要がある。明らかとなった脳静脈血栓症の診療上の課題は現在継続中の登録研究でさらに検討したい。

研究成果の概要(英文)：Clinical and radiological features of cerebral venous thrombosis (CVT) in Japan were analyzed based on 33 patients data retrospectively. Compared to data from western countries, hematological condition, polycythemia and anemia, as well as thrombophilia were more frequent causes of CVT in our study. The main problem in the management of CVT was diagnostic delay, which occurred in one-third of all cases. Our results suggested T2* weighted MR imaging were most helpful for early diagnosis of CVT. Almost all patients received anticoagulant therapy in acute phase, but neurological worsening mainly caused by hematoma expansion was often observed in patients with intracranial hemorrhage on admission. Neurological worsening was associated with poor outcome. Therefore, it is essential to establish more effective therapeutic strategy for CVT including early intervention of endovascular therapy. We need to confirm clinical problems identified in our ongoing CVT registry.

研究分野：医学 脳卒中学

キーワード：脳静脈血栓症 T2*強調画像 抗凝固療法 血管内治療

1. 研究開始当初の背景

脳静脈血栓症は、脳静脈の閉塞に伴い、静脈性脳梗塞、脳出血を発症する脳血管障害の一病型である。以前は比較的稀な疾患とされてきたが、画像診断の進歩に伴い、日常診療で遭遇する機会が増えてきている。近年欧米では脳静脈血栓症の多数例での検討 (International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis : ISCVT) がおこなわれ、その臨床的特徴が明らかになってきている¹⁾。一方本邦においては、脳静脈血栓症の症例報告は散見されるが、その臨床的特徴 (年齢、性別、原因、臨床転帰) を検討した多数例の報告はないのが現状で、現在入手可能な脳静脈血栓症に関する情報は、ほとんど欧米のデータに基づくものである。従来欧米人と日本人では、遺伝的背景や環境因子、ライフスタイルの違いに基づき、脳血管障害の病型や発症要因に差異のあることが知られている。また本邦では欧米と比較して、脳静脈血栓症の早期診断に有用な MRI 検査が格段に普及しているため、発症早期のより軽症の脳静脈血栓症を多く診断・治療している可能性がある。そのため本邦における脳静脈血栓症の臨床的特徴、画像的特徴を明らかにしていく必要がある。

2. 研究の目的

本邦における脳静脈血栓症の特徴を明らかにするとともに、それらの知見から脳静脈血栓症の診断・治療に関する課題を検討し、指針の策定を目指すことを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 予備的研究

脳静脈血栓症 10 症例を対象に臨床的特徴、画像的特徴を検討した。特に初診時の頭部 CT、MRI における脳実質病変の特徴を調べるとともに、閉塞静脈洞の所見として頭部単純 CT での Dense clot sign (静脈洞内の高吸収域像)、頭部単純 MRI (T1 強調画像 (T1WI)、T2 強調画像 (T2WI)、T2*強調画像 (T2*WI)、拡散強調画像 (DWI)) での静脈洞内の信号変化を検討し、脳静脈血栓症の早期診断において有用な画像モダリティや MRI シークエンスについて調査を行った。

(2) 脳静脈血栓症後ろ向き登録研究

研究代表者が在籍した京都府立医科大学附属病院、国立循環器病研究センター、京都第二赤十字病院の 3 施設にて診療が行われた脳静脈血栓症 26 症例ならびに 2014 年度末から開始した京滋地域における脳静脈血栓症入院症例の多施設登録調査研究に現在までに登録されている 7 症例の計 33 症例からの収集データを基に、臨床的特徴 (患者背景、臨床症状、原因・背景疾患)、診断までの日数、急性期治療、入院中の症状・画像所見増悪、退院時転帰などを調査した。

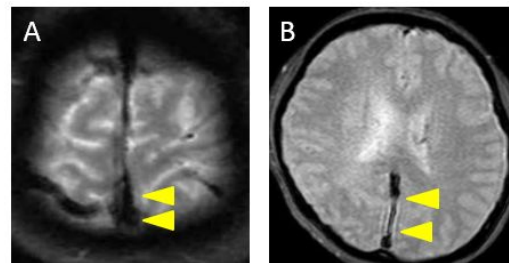
4. 研究成果

(1) 脳静脈血栓症連続 10 症例の臨床像、画像所見の検討。(発表論文)

脳静脈血栓症 10 例 (平均 49 歳、男性 5 例/女性 5 例) において、各症例の主要閉塞静脈は上矢状洞 6 例、横静脈洞 3 例、直静脈洞から深部静脈 1 例であった。初診時脳出血を 4 例、静脈梗塞を 3 例認め、脳実質病変を認めない例が 3 例であった。脳出血 4 例は、全例上矢状洞閉塞例で、上矢状洞近傍の皮質下 (3 例は頭頂部) の小出血であった。静脈梗塞 3 例は、MRI にて T2WI/FLAIR にて高信号を示し、DWI では正常から軽度高信号、ADC 値は低下しない脳梗塞とは異なる血管性浮腫の特徴を示していた。

閉塞静脈洞の所見については、頭部単純 CT にて静脈洞が高吸収域を示す Dense clot sign を 5 例に認めた。T2*WI では 9 例で閉塞静脈洞が低信号で強調された (図 1)。一方 T1WI あるいは T2WI で閉塞静脈洞が高信号を示した例は 4 例で、DWI では 10 例中 6 例で閉塞静脈洞の一部が高信号を呈した。以上のことから脳静脈血栓症の閉塞静脈診断において、T2*WI が最も感度が高く、以下 DWI、CT、T1WI/T2WI の順であった。

図1 脳静脈血栓症のT2*強調画像像



A上矢状静脈洞、B直静脈洞がそれぞれ低信号を示している (矢頭)

2011 年に発表された米国心臓協会・米国脳卒中協会の脳静脈血栓症に関するガイドラインで、はじめて診断アルゴリズムにおいて T2*WI が重要視されるようになった²⁾。本研究結果においても脳静脈血栓症の初期診断における T2*WI の有用性が確認された。一方本ガイドラインでは言及されていないが、本研究からは閉塞静脈洞の検出において頭部単純 CT や DWI も有用であることが示唆された。本研究で示された頭蓋内病変や各画像での閉塞静脈洞を示す直接所見の特徴に精通し、頭痛や局所神経症状をきたした患者の診療にあたることにより、早期診断がより容易になると考えられた。

(2) 脳静脈血栓症後ろ向き登録研究

脳静脈血栓症 33 症例は、男性 14 例/女性 19 例、年齢中央値 54 歳 [18 - 86 歳] であった。初診時の臨床症状は、頭痛 70%、局所神経症状 61%、けいれん 36% であった。閉塞

静脈洞は上矢状静脈洞 66% , 横静脈洞 48% , 直静脈洞 24% で , 静脈血栓症に起因する脳実質病変として , 静脈梗塞を 39% , 頭蓋内出血を 45% に認めた . 一方で 21% は頭蓋内病変を認めなかった . 脳静脈血栓症の原因疾患として血栓性素因を 27% (先天性 15% , 抗リン脂質抗体症候群 6% , 高ホモシステイン血症 6%) に認め , 最も多かった . 42% が原因不明であった . 患者背景を性別で検討すると , 男性では多血症 (ヘマトクリット 50% 以上) , 多量飲酒 , 女性では鉄欠乏性貧血 , 女性ホルモン療法が多かった .

診断治療に関しては , 医療機関受診から脳静脈血栓症の診断に 1 週間以上を要した症例が 33% あり , 頭蓋内病変を認めない症例が多かった . 急性期治療として 97% で抗凝固療法が行われ , 6% で血管内治療が追加された . 初診時に頭蓋内出血を認めた症例では , 抗凝固療法開始後 40% に出血の拡大を認めた . 一方で初診時に頭蓋内出血を認めない症例では , 抗凝固療法開始後の新規頭蓋内出血は 6% であった . 退院時転帰に関しては , 転帰不良 (modified Rankin Scale:3-6) は 36% であった . 退院時転帰不良に関する因子は , 高齢 , 初診時に頭痛がないこと , 治療開始後の頭蓋内病変増悪であった . (表 1)

表 1 退院時転帰不良に関連する因子

	Odd 比 (95% 信頼区間)
年齢	1.05 (1.01-1.13)
頭痛なし	9.33 (1.71-76.1)
頭蓋内病変増悪	5.60 (1.23-30.01)

欧米で行われた脳静脈血栓症約 600 例の登録研究である ISCVT のデータ (女性 75% , 年齢中央値 37 歳) と比較すると , 本検討の症例 (女性 57% , 年齢中央値 54 歳) は , 高齢で男性の比率が多かった . また原因・背景疾患については , これまで欧米ではあまり注目されてこなかった赤血球数の異常 (男性では多血症 , 女性では貧血) が多いことが明らかになった . 診断に関しては , 従来から脳静脈血栓症の診断は難しいとされてきたが , 本検討でも脳静脈血栓症の 1/3 が診断遅延症例であった . 本検討では診断遅延が転帰には直接関連しなかったが , 脳静脈血栓症の早期診断のための画像的特徴をより明らかにしていく必要があると考えられる .

脳静脈血栓症の急性期治療の目的は , 血栓の拡大を予防し , 閉塞静脈の再開通を促進することにより , 静脈還流を改善することである . そのため頭蓋内出血の有無にかかわらず , 欧米のガイドラインでは急性期治療の第一選択として抗凝固療法が推奨されている ²⁾³⁾ . しかしながら治療における問題点として , 頭蓋内出血合併例で出血の拡大 , 症状増悪例が

少なからず認められ , 転帰の悪化につながる症例が認められた . このような症例に対する血管内治療の早期介入の適応についても検討していく必要がある .

(3) 本研究課題の成果 , 今後の展望

これまで本邦では , 脳静脈血栓症に関する多数例での検討はなく , 症例シリーズ研究もほとんどない状況であり , 本邦の脳静脈血栓症の特徴に関するデータの礎になる研究となると考えられる . 本研究の成果を参考に , 脳静脈血栓症の診断と治療について総説としてまとめた (発表論文) . 本研究課題において , 2014 年度から京滋地域における脳静脈血栓症入院症例の多施設登録調査研究を開始している . 残念ながら今回の成果報告に結果は間に合わなかったが , 本登録研究では , 画像データや治療の詳細についてもデータ収集が行われており , データ解析により , 脳静脈血栓症の早期診断における T2*WI や DWI の有用性について , そして急性期治療指針について更なる検討が可能となることが期待される (図 2) . 本研究は来年度以降の学会で報告予定にしている .

図 2 脳静脈血栓症の多施設登録調査研究の調査票の一部

脳静脈血栓症症例調査票

施設名 () 性別 男 女

年齢 () 歳

臨床症状

頭痛 (雷鳴頭痛 あり なし)

けいれん

意識障害 GCS: E () V () M ()

局所神経症状 ()

その他 ()

閉塞静脈 (複数回答可)

上矢状洞

横静脈洞・S状静脈洞 (右 左)

直静脈洞

深部静脈

皮膚静脈

その他 ()

脳実質病変 (複数回答可)

静脈梗塞

脳出血

くも膜下出血

その他 ()

原因・背景疾患 (複数回答可)

凝固異常

先天性凝固異常

プロテインC欠損 プロテインS欠損 アンチトロンビン欠損

抗リン脂質抗体症候群

血液疾患

真性多血症

高度貧血 (Hb9g/dl以下) 鉄欠乏性 その他

本態性血小板増多症

全身性疾患

炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎 クローン病)

ネフローゼ症候群

甲状腺疾患 (亢進症 低下症)

膠原病関連

悪性腫瘍 (血液腫瘍含む) OSLE ベーチェット病 関節リウマチ (部位)

中枢神経疾患

脳動脈瘤

硬膜動静脈瘻

感染症

中枢神経系 ()

副鼻腔炎

薬剤

経口避妊薬

ホルモン補充療法 (女性ホルモン)

ステロイド

その他

妊娠・分娩

頭部外傷

その他関連が疑われる疾患・薬剤 ()

< 引用文献 >

- 1) Ferro JM et al. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis. Stroke 2004;35:664-670.
- 2) Saposnik G, et al. Diagnosis and

management of cerebral venous thrombosis: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2011;42:1158-1192.

- 3) Einhaupl K et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. Eur J Neurol 2010;17:1229-1235.

5. 主な発表論文等

(研究代表者, 研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2件)

尾原知行, 山本康正, 田中瑛次郎, 藤並潤, 森井芙貴子, 石井亮太郎, 小泉崇, 永金義成. 脳静脈血栓症連続 10 症例の臨床像, 画像所見の検討. 査読有. 脳卒中 2013;35:167-173. DOI: <http://doi.org/10.3995/jstroke.35.167>

尾原知行. 脳静脈血栓症の診断と治療. Thrombosis Medicine. 査読無. 2015;5:印刷中.

6. 研究組織

(1)研究代表者

尾原 知行 (OHARA, Tomoyuki)

京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学 助教

研究者番号: 20616388