

4. 脳静脈・静脈洞閉塞症

推奨

1. 抗凝固療法が第一選択となる(グレードB)。出血を伴う例でもヘパリンの使用は禁忌ではない(グレードC1)。
2. 血栓溶解療法の効果は十分立証されていないが、重症例あるいは抗凝固療法によって改善のみられない症例に血栓溶解薬(ウロキナーゼあるいは組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)の局所投与を試みても良い(グレードC1)。
頭蓋内出血を伴う例では、ヘパリンとt-PAの併用は出血を助長する危険があり、使用すべきでない(グレードD)。
3. 痙攣を生じた場合には抗痙攣薬を投与する(グレードB)。
4. 頭蓋内圧亢進症状のある場合、グリセロールなどを使用する(グレードC1)。

注1：本項と関連する「II. 脳梗塞・TIA 2-3. 脳静脈・静脈洞閉塞症」p76を参照。

●エビデンス

本症に対する抗凝固薬の有用性を検討したRCTはこれまで2つの比較的少数例での報告があるのみである^{1, 2)}。Einhauplら¹⁾は、1991年、RCTの結果ヘパリン(未分画ヘパリン)の静注がプラセボに比し有意に機能ならびに生命予後を改善したと報告している(Ib)。また、retrospective studyであるが、頭蓋内出血を伴う症例でもヘパリンを使用したほうが予後は良好であった(IIb)。発症数日以内の急性期の症例で、側頭葉出血がなく、少なくとも24時間血腫の増大がない例では、抗凝固療法は安全に施行できるという³⁾(III)。一方、低分子ヘパリンとプラセボの二重盲検試験の結果では、ヘパリン治療がやや有効な結果であったが、両者間に有意差を認めなかった²⁾。しかし、この治療によって脳内出血を伴う症例が増悪したり、新たな出血が出現したりすることはなく、ヘパリンの安全性は確認された。これらの報告は、いずれも症例数が十分ではなく、メタアナリシスによる有効性の証明はないが、いずれの報告も抗凝固治療によって本症の死亡や後遺症が減少することを示している^{4, 5)}(IV)。未分画ヘパリン(静注)と低分子ヘパリン(皮下注)の効果は一般にはほぼ同等と考えられており、いずれもが安全、かつ効果的に使用できると思われる⁵⁾が、それらの優劣を脳静脈・静脈洞閉塞症で比較検討した報告はない。

経口の抗凝固薬(ワルファリン)についての、比較対照試験はこれまで施行されていないが、日常臨床の場で広く用いられている。ヘパリンから経口抗凝固薬への切り替えの時期、さらにはどの位の期間経口薬を継続するかについてのコンセンサスはないが、De Bruijnの報告²⁾では、ヘパリンを3週間、ついで経口抗凝固薬を10週間使用している。経口抗凝固薬は、アンチトロンビン欠乏症や2回以上のエピソードがあって再発のリスクが高いと考えられる例では、永続的に内服を継続することが推奨されている⁴⁾(IV)。3～6か月間

の経口抗凝固薬に引き続き、抗血小板薬の内服を推奨する意見もある⁶⁾が十分な根拠はない。

血栓溶解療法については、全身的あるいはカテーテルを用いて局所的にウロキナーゼ、t-PAなどを投与し良好な結果を得たとする報告があるが、いずれも症例報告の域を出ていない。これまでにRCTによる検討はなく、その有効性、安全性は確立されていない⁴⁾(IV)、^{7, 8)}(III)。ヘパリン静注にrt-PAの局所投与を併用したFreyらの報告⁹⁾では、血流の再開とともに症状が改善する例が見られたが、一方治療開始前に頭蓋内出血を伴っていた例ではさらに出血を助長するので併用はすべきでないとしている。現段階では、抗凝固薬の使用によっても症状が増悪する場合、あるいは入院時に昏睡を呈し予後不良と思われる場合などに、血栓溶解療法が選択肢の一つになる^{4, 7)}(IV)。

なお、抗凝固療法と血栓溶解療法を比較した報告はなされていない。

抗痙攣薬の一次予防、二次予防についての比較対照試験はこれまで施行されていない¹⁰⁾ものの、一般に、痙攣を認める例では、抗痙攣薬の投与はほぼ必須と考えられている⁴⁾(IV)。

浸透圧利尿薬の有効性についても比較対照試験によるデータは得られていない。しかし、本症では高頻度に頭蓋内圧亢進・脳浮腫を伴うことから、そのような場合浸透圧利尿薬の投与が必要となる。わが国では5%果糖加10%グリセリン液(グリセロールなど)、D-マンニトールなどの浸透圧利尿薬が用いられるが、一般にはrebound現象が弱い点で前者がより好んで使用されている。

引用文献

- 1) Einhaupl KM, Villringer A, Meister W, Mehraein S, Garner C, Pellkofer M, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991 ; 338 : 597-600
- 2) de Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999 ; 30 : 484-488
- 3) Wingerchuk DM, Wijidicks EF, Fulgham JR. Cerebral venous thrombosis complicated by hemorrhagic infarction : factors affecting the initiation and safety of anticoagulation. *Cerebrovasc Dis* 1998 ; 8 : 25-30
- 4) Einhaupl K, Boussier MG, de Bruijn SF, Ferro JM, Martinelli I, Masuhr F, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. *Eur J Neurol* 2006 ; 13 : 553-559
- 5) Stam J, de Bruijn SF, DeVeber G. Anticoagulation for cerebral sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(4) : CD002005
- 6) Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack : a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke : co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention : the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006 ; 37 : 577-617
- 7) Canhao P, Falcao F, Ferro JM. Thrombolytics for cerebral sinus thrombosis : a systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2003 ; 15 : 159-166
- 8) Ciccone A, Canhao P, Falcao F, Ferro JM, Sterzi R. Thrombolysis for cerebral vein and dural sinus thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(1) : CD003693
- 9) Frey JL, Muro GJ, McDougall CG, Dean BL, Jahnke HK. Cerebral venous thrombosis : combined intrathrombus rtPA and intravenous heparin. *Stroke* 1999 ; 30 : 489-494
- 10) Kwan J, Guenther A. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after intracranial venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(3) : CD005501