

配偶者からの受動喫煙が発症に関与したと考えられた脳静脈血栓症の一例

白石 渉^{1,2}、阿河祐二³

1. 小倉記念病院脳神経内科、2. 白石内科医院、3. 小倉記念病院脳神経外科

症例は52歳女性である。頭痛と嘔気を主訴に当科を受診した。頭部画像検査で上矢状静脈洞に血栓を認め、脳静脈血栓症の診断のもと、入院加療を行った。各種の血栓素因を検索したが明らかな原因を認めなかった。患者は非喫煙者であるが、夫が喫煙者であり、尿中コチニン濃度を測定したところ上昇を認め、受動喫煙状態が確認された。受動喫煙が脳静脈血栓症に関与した可能性を考え、夫の禁煙指導を行い、現在まで再発はない。脳静脈血栓症は血栓傾向を背景に生じる中枢神経疾患で、時に脳出血、脳梗塞やけいれんなどの重大な症状を呈する。脳静脈血栓症のリスク因子には担癌患者や経口避妊薬の使用が知られているが、喫煙に関しては現在まで確実なエビデンスが得られていない。しかし、メタアナリシス研究では、喫煙が脳静脈血栓症のリスクである傾向が示されている。検索した範囲では、受動喫煙が関与したと考えられる脳静脈血栓症の報告は過去に無く、症例の蓄積が必要と考えられたため報告する。

キーワード: 上矢状静脈洞血栓症、脳静脈血栓症、受動喫煙、尿中コチニン、抗凝固療法

はじめに

脳静脈血栓症は脳静脈または脳硬膜静脈洞、もしくはその両方に血栓性閉塞を生じるまれな脳血管障害の一種型であり¹⁾、上矢状静脈洞血栓症、横静脈洞血栓症、海綿静脈洞血栓症などに分類される。病因としての血栓形成準備状態として、経口避妊薬の使用、妊娠、抗リン脂質抗体症候群や外傷などが挙げられる²⁾ものの、喫煙については、脳静脈血栓症のリスクであるというエビデンスは現在のところ得られていない^{3~5)}。しかし、脳静脈以外の静脈血栓症については、外科手術、担癌患者、妊娠などと並んで喫煙が確固たるリスクとして示されている⁶⁾。喫煙は血液の凝固作用を促進し、静脈血栓の形成を易くするとされ⁷⁾、脳静脈血栓症においてもリスクとなりうる事が予想される。今回我々は、軽度の肥満の他にリスクを有さず、脳静脈血栓症の一つである上矢状静脈洞血栓症を発症した症例を経験し

た。病歴から受動喫煙状態を疑い、尿中コチニンの上昇を確認した。受動喫煙が上矢状静脈洞血栓症の発症に関与した可能性が考えられ、今後の症例の蓄積が重要と考えられたために報告する。

症 例

患 者: 52歳女性

主 訴: 頭痛

既往歴: 40歳時にめまい症で他院入院歴あり。

家族歴:

夫が喫煙者(20本/日)、夫のBrinkman指数800。
夫のほかに喫煙習慣のある家族なし。

生活歴:

患者は喫煙なし、飲酒は機会飲酒、経口避妊薬や女性ホルモン製剤の内服なし。

現病歴:

元来頭痛の既往なし。来院の5日前より嘔気を伴う強い頭痛を自覚し、当院救急外来を受診した。頭部MRIを施行したところ拡散強調画像(diffusion-weighted image: DWI)で脳静脈血栓症を認め、同日入院となった。

現 症:

身長155 cm、体重68 kg、Body Mass Indexは28。
バイタルサインと一般理学所見に異常を認めない。

連絡先

〒802-8555

福岡県北九州市小倉北区浅野3丁目2-1

小倉記念病院脳神経内科 白石 渉

TEL: 093-511-2000

e-mail: wshiraishi-kyu@umin.ac.jp

受付日 2021年3月9日 採用日 2021年4月8日

神経学的所見では、意識は清明であるが、嘔気を伴う頭痛を自覚し、numerical rating scale: NRSでは7/10の頭痛だった。血栓性素因の検索としてアンチトロンビン、プロテインC、プロテインS、ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、ホモシステインを測定したがいずれも正常だった。悪性腫瘍の検索のために全身CTを施行したが特記すべき異常を認めなかった。D-ダイマーは $3.0 \mu\text{g/mL}$ と上昇を認めた。入院翌日に施行した尿検査で、尿中コチニン濃度が 5 ng/mL と上昇を認めた。下肢静脈エコーでは深部静脈血栓を認めなかった。頭部MRIでは上矢状静脈洞の血栓と、MR venographyでの静脈洞欠損像などの脳静脈血栓症の所見を認めるが、脳出血、脳梗塞などの脳実質病変は伴わなかった(図1)。血管造影検査を施行したところ、上矢状

静脈洞に造影欠損を認めたが、架橋静脈や脳表静脈への逆流が側副血行路として確認された(図1)。

経過:

入院後、脳静脈血栓症に対してヘパリン、ワルファリン、浸透圧利尿薬の投与を開始した。頭痛は経時的に改善し、ワルファリン単独療法に移行、治療後の頭部MRIで静脈洞の一部再開通を認めたのち、退院となった(図2)。外来でワルファリンのコントロールを継続しつつ、夫は禁煙外来へ受診させ、禁煙指導を継続し、現在まで再発なく経過している。

考察

脳静脈血栓症は、全脳卒中中の約0.5~1%と比較的まれな頻度で発症する、血栓性素因が関与する中枢神経疾患である²⁾。脳静脈血栓症の症状は頭蓋内

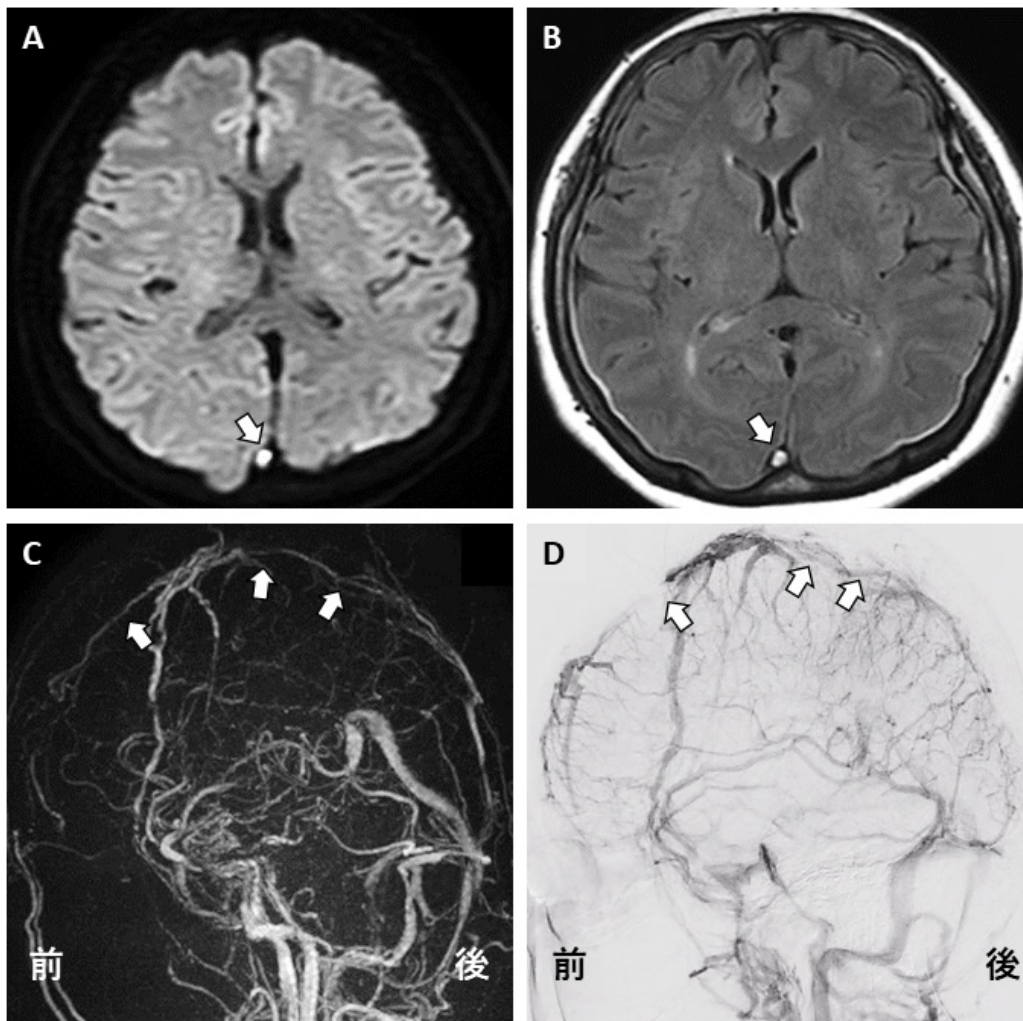


図1

(A) 拡散強調画像と(B) FLAIR画像。脳実質病変は認めないものの、上矢状静脈洞に高信号病変を認め、血栓の所見である(arrows)。(C) MRVと(D)血管造影所見。上矢状静脈洞に欠損像を認め、静脈血栓の所見である(arrows)。

FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery、MRV: magnetic resonance venography

圧亢進による頭痛が認められることが多く、88%の症例で見られると報告されている⁸⁾。そのほかに痙攣、麻痺、失語、意識障害などの多彩な神経症候を呈する可能性がある⁹⁾。脳静脈血栓症はその血栓の部位により、上矢状静脈洞血栓症、横静脈洞血栓症、海綿静脈洞血栓症などと呼ばれ、本症例では頭部MRI検査、血管造影検査の所見により上矢状静脈洞血栓症と診断した。脳静脈血栓症は静脈系の血栓症であることから、原因として凝固系の関与が主体と考えられている¹⁰⁾。これらの凝固異常の原因として、プロテインC欠損症、プロテインS欠損症などの先天性のものと、経口避妊薬、妊娠や出産、悪性腫瘍、外傷など後天的なものが知られている¹⁰⁾。しかし、喫煙については、現在までのところ、脳静脈血栓症のリスクであるというエビデンスは得られていない^{3~5)}。一方で、脳静脈以外の静脈血栓症、例えば下肢静脈血栓症や肺塞栓症については、体動低下、外傷、外科手術、担癌患者、妊娠などと並んで喫煙が統計学的有意にリスクを有すると報告されている^{6,11)}。また、喫煙は血漿フィブリノーゲンの増加、血小板凝集能の亢進、ヘマトクリット上昇、線溶系の機能低下などを生じ、血液の凝固作用を促進することが報告されており⁷⁾、理論的には、下肢静脈血栓症や肺塞栓症に加えて、脳静脈血栓症についても発症リスクとなりうる。

これまでの脳静脈血栓症の研究において、喫煙がリスクとして確認できていない点について考察する。この大きな理由として、脳静脈血栓症は希少な疾患であり、多くの研究は症例数が100前後かそれ以下^{3,4)}であるため、有意差を検出できていない可能性が考えられる。この証左として、Greenらによるメタ解析の論文では、喫煙による脳静脈血栓症発症リスクはオッズ比1.46(95%信頼区間は0.82–2.59)と報告されており⁵⁾、有意差はないもののリスク傾向が認められている。喫煙による脳静脈血栓症発症のリスクに関しては、今後のデータ蓄積により明らかになる可能性がある。また、DeらはJAK2 617Fの遺伝子変異を有する患者においては、喫煙により脳静脈血栓症リスクが9.45倍に上昇すると報告しており¹²⁾、喫煙による脳静脈血栓症の発症に関しては、患者側の因子も関与するものと考えられる。

最後に、本症例における受動喫煙について考察する。本症例では入院翌日に施行した尿中コチニン濃度測定で5.0 ng/mLと上昇を認め、受動喫煙の所見

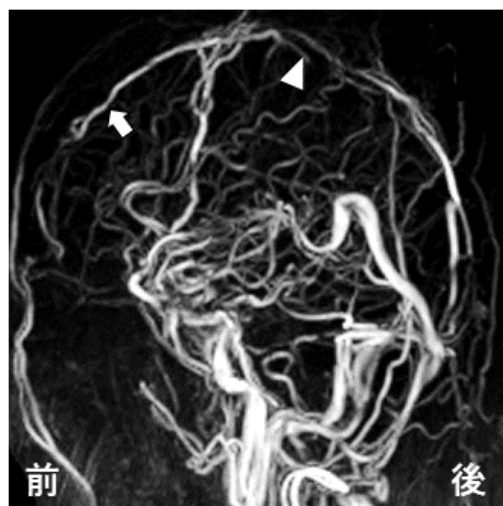


図2

抗凝固療法開始後のMRV。上矢状静脈洞の欠損部は一部再開通を認めるものの(arrow)、欠損像の一部残存も認めた(arrowhead)。

と考えられた。尿中コチニン濃度の有意な上昇とする基準値は5.0 ng/mLで、尿中コチニンの半減期は24時間と報告されている^{13,14)}。本症例は入院翌日、12時間以上経過した時点での尿中コチニン測定でも基準値を超えており、日常的に受動喫煙状態だったものと考えられた。本症例においては、悪性腫瘍やプロテインC欠損症、プロテインS欠損症、抗リン脂質抗体症候群など、検索した範囲内の血栓素因はすべて陰性で、BMI 28の軽度の肥満と受動喫煙の他には血栓素因を認めなかった。肥満については、脳静脈血栓症の過去の研究ではBMI 30以上を肥満と定義しており¹⁵⁾、本症例ではリスクのある肥満には該当しないと考えられた。以上より、本症例は受動喫煙により脳静脈血栓症発症のリスクが上昇したものと最終診断した。

本症例は受動喫煙以外の脳静脈血栓症リスクを指摘できなかった。現時点で喫煙が脳静脈血栓症のリスクであるというエビデンスは得られていないものの、喫煙が凝固系に与える影響を考慮すると、喫煙は脳静脈血栓症発症のリスクになり得るものと考えられる。脳静脈血栓症は発症の原因が不明なものも多く、本症例の発症要因が受動喫煙のみに起因していたかについては議論の余地がある。今後の症例蓄積の必要性を考え、ここに報告した。

文献

- 1) Stam J: Current concepts: Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. *N Engl J Med* 2005; 352: 1791-1798.

- 2) 新堂晃大, 和田英夫, 富本秀和: 脳静脈洞血栓症. 日本血栓止血学会雑誌 2014; 25: 399-403.
- 3) Ciccone A, Gatti A, Melis M, et al.: Cigarette smoking and risk of cerebral sinus thrombosis in oral contraceptive users: A case-control study. *Neurol Sci* 2005; 26: 319-323.
- 4) Tufano A, Guida A, Coppola A, et al.: Risk factors and recurrent thrombotic episodes in patients with cerebral venous thrombosis. *Blood Transfus* 2014; 12.
- 5) Green M, Styles T, Russell T, et al.: Non-genetic and genetic risk factors for adult cerebral venous thrombosis. *Thromb Res* 2018; 169: 15-22.
- 6) Anand SS: Smoking: A dual pathogen for arterial and venous thrombosis. *Circulation* 2017; 135: 17-20.
- 7) Iso H, Date C, Yamamoto A, et al.: Smoking cessation and mortality from cardiovascular disease among Japanese men and women: The JACC Study. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 170-179.
- 8) Ferro JM, Canhão 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: 664-670.
- 9) 八木田佳樹: 脳静脈洞血栓症 診断. 日本臨牀 2017; 75: 671-675.
- 10) 高橋慎一: 脳静脈洞血栓症 病因と病態. 日本臨牀 2017; 75: 666-670.
- 11) Mahmoodi BK, Cushman M, Næss IA, et al.: Association of traditional cardiovascular risk factors with venous thromboembolism. *Circulation* 2017; 135: 7-16.
- 12) De T, Prabhakar P, Nagaraja D, et al.: Janus kinase (JAK) 2 V617F mutation in Asian Indians with cerebral venous thrombosis and without overt myeloproliferative disorders. *J Neurol Sci* 2012; 323: 178-182.
- 13) 日本禁煙学会: 受動喫煙症診断基準. 2018. http://www.jstc.or.jp/uploads/uploads/files/passive_dx.pdf (閲覧日: 2021年4月28日)
- 14) Matsuki H, Hashimoto K, Arashidani K, et al.: Studies on a simultaneous analytical method of urinary nicotine and its metabolites, and their half-lives in urine. *J UOEH* 2008; 30: 235-252.
- 15) Zuurbier SM, Arnold M, Middeldorp S, et al.: Risk of cerebral venous thrombosis in obese women. *JAMA Neurol* 2016; 73: 579-584.

A case of possible second-hand smoke induced cerebral venous sinus thrombosis

Wataru Shiraishi^{1,2}, Yuji Agawa³

Abstract

A 52-year-old woman visited our department with headache and nausea. Brain magnetic resonance imaging showed cerebral venous sinus thrombosis (CVST), but an investigation of thrombotic predisposition was negative. The patient was a nonsmoker, but the patient's urinary cotinine level was found to be increased. The patient's husband was a current smoker, thus, we diagnosed the patient as CVST due to second-hand smoke. We advised her husband to quit smoking, and the patient has shown no recurrence to date. CVST is a central neurological disorder that occurs based on thrombotic tendency and may accompany serious symptoms such as cerebral hemorrhage, cerebral infarction, and convulsions. However, smoking has not been demonstrated to be a risk factor for CVST, although meta-analyses have shown that smoking tends to increase the risk of CVST. To our knowledge, this is the first report to associate CVST with second-hand smoke. Further studies are necessary to accumulate similar cases.

Key words

superior sagittal sinus thrombosis, cerebral venous thrombosis, second-hand smoke, urinary cotinine, anticoagulant therapy

¹Department of Neurology, Kokura Memorial Hospital

²Shiraishi Internal Medicine Clinic

³Department of Neurosurgery, Kokura Memorial Hospital