

脳静脈血栓症を合併した微小変化型ネフローゼ症候群の1例

平田昌義 黒田昌宏 紺井一郎*

Cerebral venous thrombosis in minimal change nephrotic syndrome

Masayoshi HIRATA, Masahiro KURODA, and Ichiro KONI*

Department of Internal Medicine, Takaoka City Hospital, Toyama, * The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kanazawa University, Ishikawa, Japan

A 46-year old man presented with an eight-day history of edema and was found to be nephrotic, with a plasma albumin level of 1.1 g/dl and urine protein excretion of 13.3 g/24 hrs. The level of plasma creatinine was normal at 1.0 mg/dl. A finding of renal biopsy was consistent with minimal change glomerulopathy. On the 6th hospital day, he suddenly developed a severe headache and was noted to have bilateral papilledema. Lumbar puncture revealed an opening pressure of 250 mm of water. Magnetic resonance venography showed an irregular flow in the superior sagittal sinus and right transverse sinus, a finding consistent with thrombus. The diagnosis of cerebral venous thrombosis was made, and the patient was given both Warfarin® 2 mg/day and prednisolone 60 mg/day. A complete recovery from nephrotic syndrome was achieved within eight weeks.

Nephrotic syndrome causes a hypercoagulable state, leading to both venous and arterial thrombosis. The most common clinical features are renal vein thrombosis, femoral vein thrombosis, and pulmonary embolism, however, cerebral venous sinus thrombosis is rare in patients with nephrotic syndrome.

It is important to be aware of this complication, since prompt treatment with anticoagulation and control of nephrotic syndrome can lead to a successful outcome.

Jpn J Nephrol 1999; 41: 464-468.

Key words: cerebral venous thrombosis, minimal change nephrotic syndrome

はじめに

ネフローゼ症候群では過凝固状態から種々の血栓症を合併しやすい。このうち腎静脈血栓症¹⁾、下大静脈血栓症²⁾、肺梗塞³⁾などの報告はあるが、脳静脈血栓症の合併は極めてまれである^{4~7)}。われわれは脳静脈血栓症を合併した微小変化型ネフローゼ症候群(minimal change nephrotic syndrome: MCNS)の1例を経験したので報告する。

症例

患者: 46歳、男性

主訴: 全身浮腫

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 糖尿病、高血圧、高脂血症などなし。頭痛なし
現病歴: 1997年4月17日より眼瞼、手足の浮腫が出現した。また、体重が約5kg増加し近医を受診したところ、ネフローゼ症候群と診断され4月25日当科へ入院した。

入院時現症: 身長167cm、体重78kg、体温36.6°C、意識清明。血圧108/76mmHg、脈拍80/分、整。眼瞼、下腿の浮腫著明。胸部では打診上心拡大はなく、聴診上も心雜音、副雜音を聴取しない。

入院時検査成績(Table 1): 検尿では尿蛋白は13.3g/日と大量であった。血算では白血球、赤血球が増加してお

り、レニン高値もあることから血液濃縮と考えられた。血液生化学では TP 4.1 g/dl, Alb 1.4 g/dl と低蛋白血症が著明でコレステロールも著増しており、ネフローゼ症候群と考えられた。腎機能はほぼ正常であった。免疫学的検査では抗核抗体、抗 DNA 抗体は陰性であった。凝固系では PT, APTT は正常であったが、フィブリノーゲンは増加、AT-III は 68% と減少しており、ネフローゼ症候群に伴う変化と考えられた。ループスアンチコアグラントは陰性であった。

臨床経過 (Fig. 1) : 入院後、利尿薬を投与するも浮腫は軽減せず。4月30日午前2時に突然、頭全体の割れるような頭痛、嘔気が出現し、血圧は 108/70 mmHg であった。眼底検査では両眼に乳頭浮腫が認められた。緊急に施行した頭部 CT (Fig. 2) では頭蓋内出血の所見はなかったが、右小脳テント末梢に高吸収域が認められた。一方、髄液検査では細胞数、蛋白は正常であったが液圧は 250 mmH₂O と高値で、脳圧亢進による頭痛が推定された。造影 MRI の T₁ 強調画像 (Fig. 3) では、矢印に示すように上矢状洞に一致して造影欠損が認められた。MR venography (Fig. 4) では上矢状洞および右横静脈洞の血流は欠損しており、血栓の存在が示唆された。脳血管造影 (Fig. 5) でも同様に矢印の部位で上矢状洞の血流が途絶していた。また、循環時間が著しく遅延していた。脳血管造影後の CT (Fig. 6) では、矢印に示す部位に empty delta sign と呼ばれる上矢状洞の血流欠損像が認められ、血栓の所見に一致した。ネフローゼ症候群の原疾患確定のため腎生検を施

Table 1. Laboratory findings on admission

検尿	免疫
蛋白 13.3 g/日	CRP (−)
潜血 3(+) ANA (−)	
沈渣 赤血球 1/5 視野	抗 DNA 抗体 (−)
β ₂ -MG 526 μg/l IgA 269 mg/dl	
NAG 73.6 U/l IgM 220 mg/dl	
血算 IgG 600 mg/dl	
WBC 10,080/mm ³ C3 215 mg/dl	
RBC 587 × 10 ⁶ /mm ³ C4 58 mg/dl	
Hb 18.2 g/dl CH50 44 U/ml	
Ht 53.3%	
Pts 23.5 × 10 ³ /mm ³ 凝固	
血液生化学 PT 100 %	
TP 4.1 g/dl APTT 41 秒	
Alb 34.5 % Fbg 631 mg/dl	
α ₁ 5.1 % AT-III 68 %	
α ₂ 28.9 % FDP < 10 μg/ml	
β 16.9 % D-D 487 ng/ml	
γ 14.6 % β-TG 35.9 ng/ml	
GOT 20 IU/l LAC (−)	
GPT 34 IU/l	
LDH 489 IU/l 髄液	
TC 752 mg/dl 水様透明	
TG 365 mg/dl 初圧 250 mmH ₂ O	
HDL-C 55 mg/dl 細胞数 2/3	
BUN 24 mg/dl 赤血球 2/3	
Cr 1.0 mg/dl 蛋白 12 mg/dl	
PRA 22.8 ng/ml/hr 糖 92 mg/dl	
Ald 82.7 pg/ml	

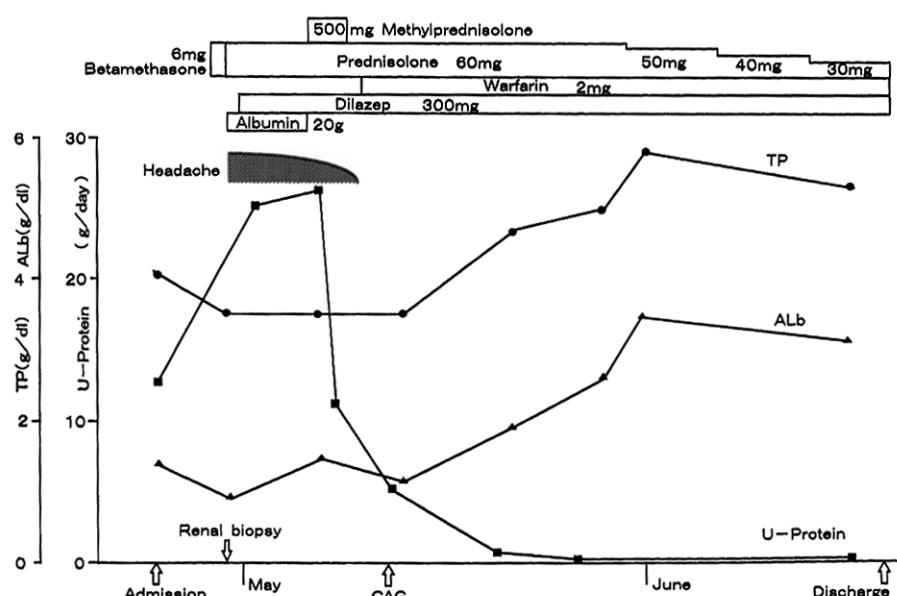


Fig. 1. Clinical course

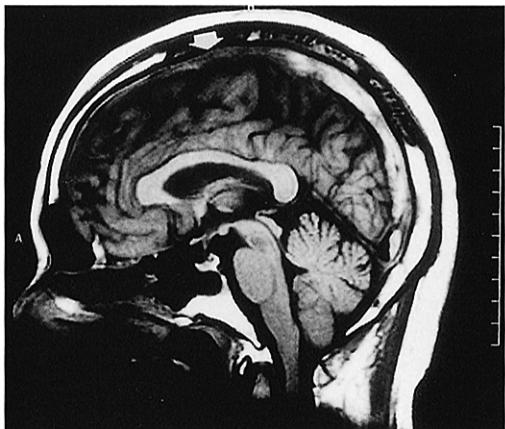
►Fig. 2.

Unenhanced CT scan showed highdensity area(arrows) in the right occipital lobe.



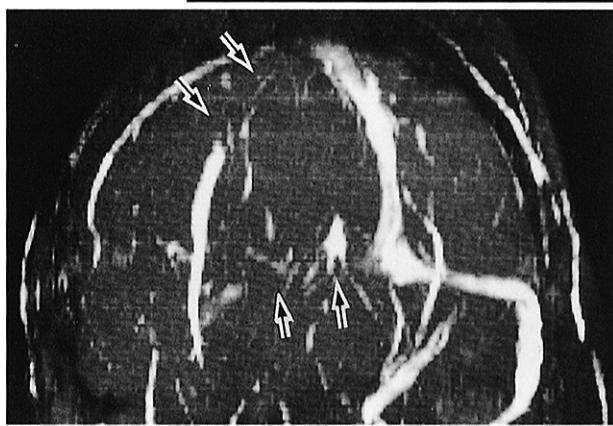
▼Fig. 3.

T_1 -weighted magnetic resonance image showed absence of flow (arrow) in the superior sagittal sinus.



▲Fig. 4.

Magnetic resonance venography showed irregular flow(arrows) in the superior sagittal sinus and right transverse sinus, a finding consistent with thrombus.



◀Fig. 5.

Cerebral angiogram showed occlusion of flow(arrows) in the superior sagittal sinus.



►Fig. 6.

Enhanced CT scan showed relative lucency(arrow) within the superior sagittal sinus representing thrombus (empty delta sign).



▲ Fig. 7.

Light microscopy showed almost normal glomeruli. (PAS stain, $\times 200$)

行した。

組織像(Fig. 7)では糸球体のほぼ大部分は増殖性変化や係蹄の肥厚を認めず, minor abnormalityであった。間質

は浮腫状だが細胞浸潤を認めなかった。蛍光染色はすべて陰性であった。以上の検査成績より、MCNSに合併した上矢状洞および右横静脈洞血栓症と診断した。

腎生検後より prednisolone, dilazep を投与。5月6日よりステロイドパルス療法を施行。これにて尿蛋白は5月20日には0.3 g/日と激減し、血清TP, Albも増加した。一方、脳静脈血栓症に対しては5月10日より Warfarin® を投与し頭痛は消失した。5月27日には乳頭浮腫は改善し、髄液圧も140 mmH₂Oと正常化していた。以後 Warfarin® は中止したが、prednisolone を15 mg/日以下に減量したところ、2 g/日前後の尿蛋白の再燃を認めたため現在も prednisolone を20 mg/日投与中である。なお、1998年4月17日のMR venographyでは血栓は消失していた。

考 察

本例は上矢状洞および右横静脈洞血栓症を合併したMCNSの1例である。

脳静脈血栓症は種々の原因によって生じる硬膜静脈洞や脳静脈の血栓によって血液の還流が高度に障害され、脳浮腫や脳梗塞を生じ、脳圧亢進症状や神経症状を呈する疾患である。その原因には局所性化膿性疾患(乳様突起炎、髄膜炎、脳膿瘍など)、悪性腫瘍、結核など、消耗性疾患末期における悪液質、脱水によるものが多く、女性では経口避妊薬連用、妊娠、産褥に関連するものが多い⁸⁾。一方、Bousserら⁹⁾の報告では、脳静脈血栓症38例の検討でネフローゼ症候群が原因のものはただ1例だけであったという。

ネフローゼ症候群では血液の過凝固状態が見られる。この要因として血清アルブミンの低下とフィブリノーゲンの増加、尿中へのAT-IIIの喪失、血小板の増加と凝集能の亢進、循環血液量の減少と粘着性の増加などが考えられ、副腎皮質ステロイド薬が投与されている場合は同剤による凝固亢進も加味される¹⁰⁾。そのため血栓合併症を生じやすいが、従来の報告をいくつかまとめると、成人ではネフローゼ症候群の約26%に血栓症を合併する⁸⁾との報告もある。

このうち腎静脈血栓症¹⁾、下大静脈血栓症²⁾、肺梗塞³⁾などの合併はしばしば報告されている。腎静脈血栓症の合併はよく調べられており、膜性腎症に合併する頻度が特に高く、約12%程度と考えられており、次いで膜性増殖性腎炎、ループス腎炎で合併頻度が高い¹¹⁾。一方、脳静脈血栓症の合併は極めてまれであり、Burnsら⁴⁾が3例、Urchら⁵⁾、Akatsuら⁶⁾がそれぞれ1例、本邦では角田⁷⁾が1例を報告しているだけである。いずれも原疾患はMCNSであり、予後に関しては1例が死亡、1例は失語症および片

麻痺となり、4例は完全寛解している。その報告例の少なさに関しては、脳静脈血栓症の診断そのものが困難なことからのunderdiagnosisの可能性が考えられているが^{5,6,11)}、最近ではMRIが診断に非常に有用であるとする報告^{5,6,11)}が目立つ。治療に関してはAkatsuら⁶⁾はAT-IIIの補充および低分子ヘパリンが有効であったとし、また御手洗¹²⁾は発症早期の場合には recombinant tissue plasminogen activatorなどの線溶療法の適応もあると述べている。

本例ではMCNSの発症早期に激しい頭痛が出現し、乳頭浮腫の存在および髄液圧高値より脳圧亢進症状と考え、造影MRIおよびMR venographyで脳静脈血栓症の診断が可能であった。

本例における脳静脈血栓症の原因に関しては、MCNSの発症早期に生じたこと、既往歴に糖尿病、高血圧、高脂血症などの危険因子がないこと、以前に頭痛の既往はなく、乳様突起炎、髄膜炎、脳膿瘍などの局所性化膿性疾患も認められないことなどから、MCNSによるネフローゼ症候群に合併した病態と考えられる。さらに、本例ではMCNSが急激に発症しており、13.3 g/dayと大量の尿蛋白を認め、TP 4.1 g/dl, Alb 1.4 g/dlと著明に低下していた。低蛋白血症の結果、体液の間質への急激な移動、著明な血管内脱水を生じ、また、高脂血症、フィブリノーゲンの増加、AT-IIIの減少などからの過凝固状態も伴って、脳静脈血栓症を発症したものと考えられる。すなわち、急激な循環動態の変化および過凝固状態が本例における脳静脈血栓症発症の主因と考えられる。なお、AT-IIIレベルは75%以下になると血栓合併症の頻度が増加するとされ⁶⁾、本例では68%と低下していた。治療に関しては、Warfarin® の投与で症状は改善したが、副腎皮質ステロイド薬によるネフローゼ症候群自体の改善ももちろん重要である。ネフローゼ症候群、脳静脈血栓症とともに早期の診断が治療上、最も重要なと思われる。

結 語

上矢状洞および右横静脈洞血栓症を合併した微小変化型ネフローゼ症候群の1例を報告した。ネフローゼ症候群に脳静脈血栓症を合併することは極めてまれであるが、ネフローゼ症候群の患者で急に脳圧亢進症状が出現した際は、本症を考慮する必要がある。

本論文の要旨は第28回日本腎臓学会西部部会(平成10年、奈良)において発表した。

文 献

1. Delmas MC, Cochat P, Ranchin B, Negrier C, Barre P, Bouvier R, David L. Thrombosis of superior longitudinal sinus and pulmonary embolism in nephrotic syndrome. *Pediatr* 1992; 47: 31-35.
2. Lach F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1985; 28: 429-439.
3. Wagoner RD, Stanson AW, Holley KE, Winter CS. Renal vein thrombosis in idiopathic membranous glomerulopathy and nephrotic syndrome; Incidence and significance. *Kidney Int* 1983; 23: 368-374.
4. Burns A, Wilson E, Harber M, Brunton C, Sweny P. Cerebral venous sinus thrombosis in minimal change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 30-34.
5. Urch C, Pusey CD. Sagittal sinus thrombosis in adult minimal change nephropathy syndrome. *Clin Nephrol* 1996; 45: 131-132.
6. Akatsu H, Vaysburd M, Fervenza F, Peterson J, Jacobs M. Cerebral venous thrombosis in nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1997; 48: 317-320.
7. 角田慎一郎. S状静脈洞血栓症を合併した微小変化型ネフローゼ症候群の1例. *日腎会誌* 1993; 35: 1364.
8. 海老原進一郎. 脳静脈洞および脳静脈血栓. 上田英雄編, 内科学. 東京:朝倉書店, 1984: 1307-1308.
9. Bousser MG, Chiras J, Bories J, Castaigne P. Cerebral venous thrombosis—A review of 38 cases. *Stroke* 1985; 16: 199-200.
10. Glasscock, RJ, Cohen AH, Bennett CM, Maldonado MM. Primary glomerular disease. In: Brenner BM, Rector FC Jr. (eds) *The kidney*. Philadelphia: WB Saunders, 1981: 1414-1417.
11. Jaffer A, Leifer D. Cerebral venous thrombosis. *NEJM* 1997; 337: 395.
12. 御手洗哲也. ネフローゼ症候群における緊急処置を必要とする病態とその対策. *腎と透析* 1994; 36: 796-799.