

# 甲状腺機能亢進症を背景とした脳静脈洞血栓症の2例

馬場美希子<sup>1, 2)</sup>, 伊丹尚多<sup>2)</sup>, 柿本昂佑樹<sup>2)</sup>, 廣瀬安章<sup>1, 2)</sup>, 西和彦<sup>2)</sup>, 大塚真司<sup>2)</sup>, 日下昇<sup>2)</sup>, 西浦司<sup>2)</sup>, 萩原浩太郎<sup>2)</sup>

1) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経外科学 〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1

2) 国立病院機構岩国医療センター脳神経外科

**脳** 静脈洞血栓症の発症に甲状腺機能亢進症が関連するとの報告がある。甲状腺機能亢進症を合併した脳静脈洞血栓症の2症例を提示する。

**症例1**：強い後頭部痛で来院し、皮質下出血を伴う脳静脈洞血栓症と診断された。経過中に甲状腺クリーゼとなり治療に難渋したが、甲状腺摘出術を行い全身状態が安定し良好な転機を得た。

**症例2**：右眼痛、後頭部痛で来院した。甲状腺機能亢進症の治療中であったがコントロールが不良であり、脳静脈洞血栓症治療と並行して甲状腺機能亢進症の治療を強化して良好な転帰を得た。

脳静脈洞血栓症患者には甲状腺機能スクリーニングを行うことが望ましく、亢進があればその治療も並行して行う必要がある。

## Key Words

cerebral venous sinus thrombosis, hyperthyroidism, intracerebral hemorrhage, anticoagulation therapy, thyroidectomy

## Key Slide



(Received February 10, 2025; Accepted May 2, 2025)

## I. 緒言

脳静脈洞血栓症は全脳卒中の1%未満<sup>1)</sup>とされる稀な疾患であり、複数の要因が関与する<sup>2)</sup>ことが知られている。近年では甲状腺機能亢進症を合併した脳静脈洞血栓症の報告が散見され、脳静脈洞血栓症患者の7.1%で甲状腺機能亢進症の合併が見られたとの報告<sup>3)</sup>もある。

今回、我々は甲状腺機能亢進症を背景とした脳静脈洞血栓症の2例を経験したため文献的考察を加え報告する。

本症例について、岩国医療センター倫理委員会からの承認、ならびに患者の同意を得た（倫理委員会受付番号 0198 2019年10月23日承認）。

## II. 症例

### 〈症例1〉34歳、男性

**主訴**：激しい後頭部痛。

**既往歴**：特記事項なし。

**生活歴**：喫煙20本/日、飲酒なし。

**現病歴**：来院1週間ほど前から持続する頭痛を訴えて近医を受診し、頭部MRIを撮影されたが明らかな異常を指摘されず、鎮痛薬で経過観察となっていた。その2日後、夜間に激しい頭痛を訴えて当院へ救急搬送された。

**入院時身体所見および神経学的所見**：血圧176/62 mmHg、脈拍96 bpm、体温36.9℃。見当識障害（JCS 2）を認めたが、四肢には明らかな麻痺はなく指示動作も可能であった。

**画像所見**：頭部単純CTで左側頭葉に5 cm × 3 cmの皮質下出血を認めた（Fig. 1A）。頭部MR venography（MRV）でLt. sigmoid sinusの描出が不明瞭で（Fig. 1B）、造影MRIではempty delta

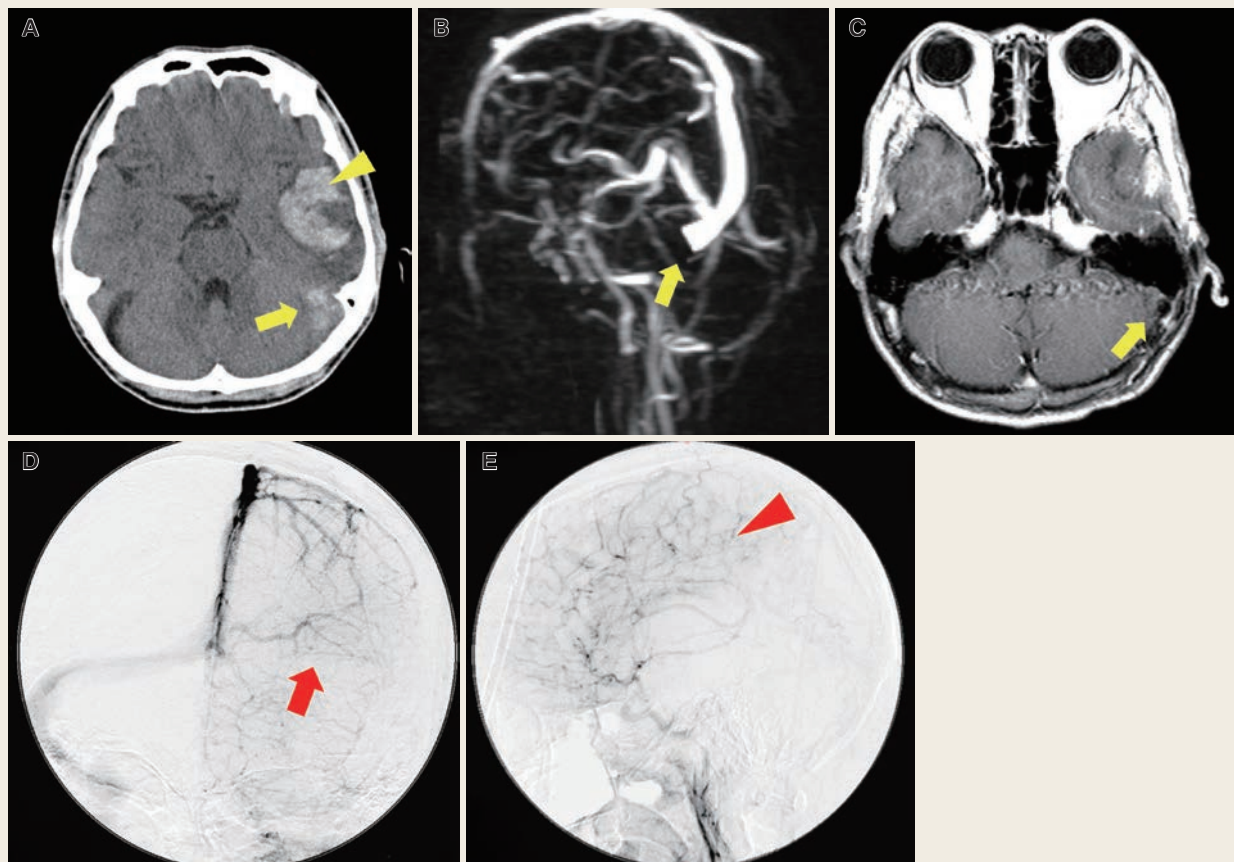
signを認めた（Fig. 1C）ため脳血管造影で確認したところ、MRV所見と同様にLabbe's veinとLt. sigmoid sinusは不明瞭であり、Lt. transverse sinusでの血流停滞とともにcorkscrew様所見も認め（Fig. 1D, E）、脳静脈洞血栓症の診断となった。

**入院後経過**：抗凝固療法を行う方針とし、ACT 250～300秒を目標としてヘパリンの持続静注を開始した。

入院2日目、頭部CTを再検したところ血腫周囲の浮腫増強による鉤ヘルニアを生じており、意識状態の悪化も認めため緊急に開頭血腫除去術を施行した。手術翌朝のCTでは出血や浮腫の拡大なくヘパリンを再開し、全身管理を継続した。不穏や振戦が目立ち、100～120 bpmの頻脈、39℃前後の発熱を伴っていた。

入院3日目の夕方に突然心停止となった。ただちに蘇生処置を行ったところすぐに心拍は再開したが頻脈、高熱は続いており、原因検索の結果、甲状腺ホルモンの異常高値（Free-T3測定範囲外、Free-T4 5.50 ng/mL、TSH 0.01 U/mL）を認め、甲状腺クリーゼによる心停止であったと診断された。入院時の血液検体を用いて甲状腺ホルモンを再測定したところFree-T3 18.5 pg/mL、Free-T4 3.21 ng/mL、TSH 0.01 U/mLであり、入院時点で甲状腺機能亢進症の状態であったことが判明した。抗甲状腺薬、βブロッカーの投与が開始となったが頻脈、高熱は改善せず不安定な状態が続いた。第Ⅷ因子活性は正常範囲内であった。また、入院5日目の採血では、サイログロブリンは220 ng/mL、抗TPO抗体10.11 U/mL、TRAb 32.1%といずれも高値であった。

入院8日目、甲状腺エコーで甲状腺腫大を認めてBasedow病が疑われた。抗甲状腺薬を最大量



**Fig. 1** Diagnostic imaging of case 1

- A :** Computed tomography (CT) on the day of admission shows an intracerebral hemorrhage in the left temporal lobe (arrowhead) and a hyperdense thrombus in the left transverse sinus (arrow) .
- B :** Magnetic resonance venography (MRV) demonstrates a lack of flow in Labbe's vein and the left sigmoid sinus (arrow) .
- C :** Contrast-enhanced MRI shows the "empty delta sign" in the left sigmoid.
- D, E :** Digital subtraction angiography (DSA) shows blood flow stagnation in the left transverse sinus (arrow, frontal view) and a corkscrew appearance of the vessels (arrowhead, lateral view) .

まで増量しても甲状腺ホルモン高値（入院8日目時点でFree-T3 17.90 pg/mL, Free-T4測定範囲外）が続き甲状腺のコントロールが困難であったため、耳鼻咽喉科と協議し、入院9日目に甲状腺全摘出術および気管切開が施行された。手術後より甲状腺ホルモンは速やかに低下し、それに伴って高熱や頻脈といった症状も軽減した。手術翌日夕方より甲状腺ホルモンの補充を開始した。

経過中はヘパリン投与を継続して行っていたが、入院8日目から9日目にかけてAPTTが急

激に延長し（最高値163秒）、速やかに投与を中止した。同日夕方以降、APTTは正常範囲内で推移していたが、入院11日目に施行した頭部CTで頭蓋内血腫の増大および血腫周囲浮腫の拡大を認めたため、再度開頭血腫除去術を施行した。残存する静脈鬱滞と過度な抗凝固作用による出血増大と考えられた。

D-dimerは入院時0.8  $\mu\text{g/mL}$ であったが入院3日目にかけて徐々に上昇し6.2  $\mu\text{g/mL}$ となった後、5~7  $\mu\text{g/mL}$ ほどで推移した。血栓だけ

でなく血腫や手術侵襲，全身状態も反映していると考えられた。

入院19日目に行った脳血管造影ではLt. transverse sinusは完全閉塞していたが，入院当初見られていた脳表静脈の鬱滞所見は消失していた。本患者では甲状腺機能以外に血栓症の原因となり得る異常を認めていなかったことから，入院20日目にヘパリンの投与を終了し，経口の抗凝固薬は追加せず経過観察とした。全身状態は徐々に改善し，ごく軽度の感覚性失語が残存したものの，日常生活には支障のない程度まで改善した。

### 〈症例2〉31歳，男性

**主訴**：右目の奥の痛み，後頭部痛。

**既往歴**：2年前に甲状腺機能亢進症，1型糖尿病を指摘されて他院で抗甲状腺薬内服治療とインスリン療法を開始された。受診6週間前から2週間前まで潰瘍性大腸炎で他院に入院してステロイド加療を受けていたが，退院後状態は安定していた。手術歴なし。

**内服薬**：チアマゾール（抗甲状腺薬），メサラジン（潰瘍性大腸炎治療薬）。

**生活歴**：喫煙歴あり。

**家族歴**：血栓症の家族歴なし。

**現病歴**：受診前日夕方から右目の奥の痛み，頭痛が出現した。自宅で経過をみていたが徐々に増強し，嘔気・嘔吐も加わったため午前2時過ぎに当院へ救急搬送された。

**入院時身体所見および神経学的所見**：血圧131/73 mmHg，脈拍103 bpm，体温37.2℃であった。頭痛，嘔気の訴え，意識障害（JCS 10）を認めた。

**画像・検査所見**：入院時頭部単純CTでは明らかな出血像を認めなかったが，vein of Galenか

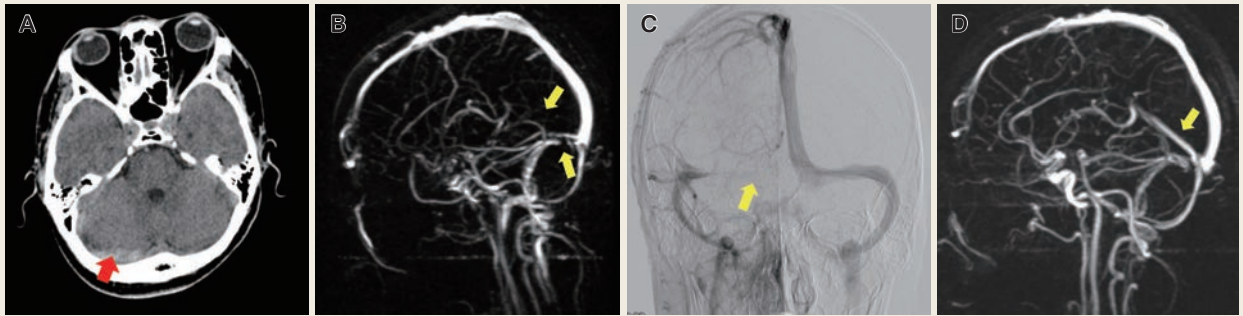
らRt. transverse sinusにかけて高吸収域を認め（Fig. 2A），脳静脈洞血栓症が疑われた。MRVおよび造影MRIではstraight sinus内部に信号欠損を認めた（Fig. 2B）。脳血管造影ではstraight sinusおよびRt. transverse sinusの描出は極めて不良であり（Fig. 2C），以上から脳静脈洞血栓症と診断した。この際empty delta signは認められなかった。

**入院後経過**：ヘパリンの持続静注による抗凝固療法を開始した。入院後は頭痛，嘔気は軽減し，入院4日目からワルファリンカリウムの内服を開始した。入院5日目にはMRIでstraight sinusの描出を認めるようになった。入院9日目の造影MRIではstraight sinus内の血栓像は残存するものの血流は比較的明瞭化しており，血流鬱滞像も見られず頭痛，嘔気ともに完全に消失したため，入院12日目に自宅退院となった。

本患者は今回の入院以前から甲状腺機能亢進症を指摘されて抗甲状腺薬を常用していたが，入院時の甲状腺機能検査ではFree-T3 6.70 pg/mL，Free-T4 2.31 ng/mL，TSH 0.04 U/mLと基準値を逸脱しており，甲状腺機能亢進症のコントロールは不良であった。入院中に抗甲状腺薬を増量し，退院後はかかりつけ病院での甲状腺機能亢進症および潰瘍性大腸炎治療を継続した。入院時の第Ⅷ因子活性は200%以上と上昇を認めた。また，TRAbは50.9%と高値であった。

D-dimerは入院時1 μg/mLであり，治療開始後5日目には正常範囲となり，以降は再上昇を認めなかった。

発症4週間後に外来でMRI再検をしたところstraight sinusの描出はさらに改善しており（Fig. 2D），頭痛，嘔気の再発は認めなかった。外



**Fig. 2** Diagnostic imaging of case 2

- A : CT on the day of admission shows a hyperdense appearance of the right transverse sinus, suggestive of thrombus formation (arrow) .  
 B : MRV shows occlusion of the right transverse sinus and straight sinus.  
 C : DSA shows a filling defect in the right transverse sinus (arrow) .  
 D : Follow-up MRV performed four weeks after admission shows improved visualization of the straight sinus (arrow) .

来治療中、ワルファリンカリウムの効果が不十分となったため徐々にワルファリンカリウムを増量した。その後、発症1年でワルファリンカリウムを終了し、血栓症の再発なく経過している。

### III. 考 察

脳静脈洞血栓症は全脳卒中の1%未満を占める比較的稀な疾患<sup>1)</sup>ではあるが、624名の脳静脈洞血栓症患者を対象とした調査では死亡率は8.3%、重篤な障害が残った症例は2.2%<sup>2)</sup>と転帰不良となることもあり、早急な原因検索と適切な治療介入が必要な疾患である。

血栓性素因や経口避妊薬が関与していることが多いとされるが、妊娠・産褥、炎症性腸疾患、悪性腫瘍、感染症、外傷など様々な原因が知られており<sup>4)</sup>、甲状腺機能亢進症もそのうちの一つである。症例2では、甲状腺機能亢進症に加え、静脈洞血栓症発症の2週間前まで潰瘍性大腸炎に対する治療歴があり、さらにステロイドの使用も行われており、これらの要因が脳静脈洞血栓症のリスクを高めた可能性がある。しかしながら、甲状腺機能のコントロール不良が血栓形成に及ぼした影

響も無視できず、本症例においては両者が複合的に関与したと考えられる。

今回経験したような甲状腺機能亢進症を合併する脳静脈洞血栓症症例はこれまで64例報告されている。甲状腺機能亢進症は線溶活性の低下、凝固因子活性の上昇に関与して凝固機能異常を引き起こすことや血管内皮障害を誘発することが知られている<sup>5, 6)</sup>。血管内皮障害に関しては、甲状腺機能亢進症のラットにおいては一酸化窒素の低下やエンドセリン-1の上昇から内皮機能の障害が示唆されており、また、vWFと内皮特異的な表面抗原(CD31)の増加も認められ、これらは内皮細胞の損傷または活性化を反映していると考えられている。内皮障害の機序としては、酸化ストレスの増加や炎症性サイトカインの分泌増加、高心拍・高血流による血行動態の変化による機械的負荷が挙げられる<sup>6)</sup>。そのため、脳静脈洞血栓症が疑われる症例では凝固異常の原因検索として凝固因子活性や自己抗体といった検査とともに、甲状腺疾患のスクリーニングも必要であると考えられる。

甲状腺機能異常を合併する脳静脈洞血栓症では、甲状腺機能異常の凝固機能への影響を考慮し

血栓症治療とともに甲状腺機能への治療介入も必要である。甲状腺機能亢進状態ではワルファリンカリウムの効果が増強していることに注意し、治療を行うことで甲状腺機能が正常化するのと同時にワルファリンカリウムへの増強効果が減弱するおそれがあることに留意せねばならない<sup>7)</sup>。症例2では治療経過とともにワルファリンカリウムの効果が不十分となり増量を要しているが、これは上記の機序によると考えられる。甲状腺治療中のワルファリンカリウム投与の際には、通常以上に入念な凝固能の測定、用量調節が必要と思われる。

甲状腺機能亢進症の初期治療は、2016年のAmerican Thyroid Associationのガイドライン<sup>8)</sup>ではアイソトープ治療や薬物治療が選択される頻度が高いとされているが、外科手術の有効性も指摘されている。甲状腺摘出術は他治療と比べて再発率が低く、全摘出の場合は100%の治癒率とする報告もあった<sup>9)</sup>。症例1のように甲状腺クリーゼを合併した脳静脈洞血栓症の症例は過去2例<sup>10, 11)</sup>報告されているが、いずれも薬物治療が行われており、甲状腺摘出術を行った症例は渉猟

する限りでは認められなかった。本症例では甲状腺摘出により甲状腺機能亢進状態が迅速に沈静化し、それによって凝固異常が是正されたと思われた。退院後も抗凝固薬の処方はされていないが血栓の再発なく経過しており、甲状腺機能亢進症治療が脳静脈洞血栓症急性期治療および血栓再発予防にも有用であったと考えられる。

## IV. 結 語

甲状腺機能亢進症が誘因と考えられた脳静脈洞血栓症の2例を経験した。

脳静脈洞血栓症症例では、既往に甲状腺疾患がなくとも甲状腺機能異常のスクリーニング検査を行うべきと考えられる。さらに甲状腺機能亢進症の合併が判明した場合には血栓症治療にあたり甲状腺機能のコントロールが重要であり、薬物治療に難渋する場合には甲状腺摘出術も治療の選択肢となり得る。また甲状腺機能異常の抗凝固治療への影響も考慮して継続的な血液検査が必要である。

## COI

本論文に関して開示すべきCOIはありません。

## 文献

- 1) Einhäupl K, et al: EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis. Eur J Neurol 13: 553-9, 2006
- 2) Ferro JM, et al: Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT) . Stroke 35: 664-70, 2004
- 3) Hieber M, et al: Thyroid Diseases Are an Underestimated Risk Factor for Cerebral Venous Sinus Thrombosis. Front Neurol 11: 561656, 2020
- 4) Stam J: Thrombosis of the cerebral veins and sinuses. N Engl J Med 352: 1791-8, 2005
- 5) Stuijver DJ, et al: The effect of hyperthyroidism on procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic factors: a systematic review and meta-analysis. Thromb Haemost 108: 1077-88, 2012
- 6) Yu T, et al: Study on the relationship between hyperthyroidism and vascular endothelial cell damage. Sci Rep 10: 6992, 2020
- 7) Howard-Thompson A, et al: Graves' disease and treatment effects on warfarin anticoagulation. Case Rep Med: 292468, 2014
- 8) Ross DS, et al: 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid 26: 1343-421, 2016
- 9) Palit TK, et al: The efficiency of thyroidectomy for Graves' disease: A meta-analysis. J Surg Res 90: 161-5, 2000
- 10) Verberne HJ, et al: Thyrotoxicosis as a predisposing factor for cerebral venous thrombosis. Thyroid 10: 607-10, 2000
- 11) 南雲清美 ほか: 先天性プロテインC欠損症を有し甲状腺クリーゼと同時に発症した上矢状静脈洞血栓症. Brain Nerve 59: 271-6, 2007

# Cerebral Venous Sinus Thrombosis in Patients with Hyperthyroidism: A Report of Two Cases

Fukiko BABA <sup>1,2)</sup>, Hisakazu ITAMI <sup>2)</sup>, Takayuki KAKIMOTO <sup>2)</sup>, Yasuaki HIROSE <sup>1,2)</sup>, Kazuhiko NISHI <sup>2)</sup>, Shinji OTSUKA <sup>2)</sup>, Noboru KUSAKA <sup>2)</sup>, Tsukasa NISHIURA <sup>2)</sup>, Kotaro OGIHARA <sup>2)</sup>

1) Department of Neurological Surgery, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

2) Department of Neurosurgery, National Hospital Organization Iwakuni Clinical Center

Cerebral venous sinus thrombosis (CVST) is a rare cause of stroke. In recent years, sporadic reports of CVST associated with hyperthyroidism have emerged. Here, we describe two cases of CVST that developed in patients with hyperthyroidism.

Case 1: A 34-year-old man presented with a severe headache and was urgently brought to our hospital. A computed tomography scan showed an intracerebral hemorrhage in the left temporal lobe. Subsequent magnetic resonance venography (MRV) and cerebral angiography confirmed a diagnosis of CVST. Anticoagulation therapy was initiated upon admission. On the second day of hospitalization, the patient's level of consciousness deteriorated due to increasing cerebral edema, necessitating a craniotomy for hematoma evacuation. Postoperatively, the patient developed restlessness, tremors, tachycardia, and fever. On the third day of hospitalization, the patient experienced sudden cardiac arrest. Although resuscitation was successful and spontaneous circulation was quickly restored, the patient continued to exhibit persistent tachycardia and high fever. Further investigation revealed markedly elevated thyroid hormones, leading to a diagnosis of thyroid storm-induced cardiac arrest. As the thyroid storm proved refractory to medical therapy, a thyroidectomy was performed to stabilize thyroid function. Following surgery, thyroid hormone levels declined, and symptoms such as fever and tachycardia gradually subsided.

Case 2: A 31-year-old man presented to our hospital with headache and retro-orbital pain on the right side that had started the day prior. He had a known diagnosis of hyperthyroidism and was receiving antithyroid medication; however, his thyroid function was poorly controlled. MRV and cerebral angiography confirmed a diagnosis of CVST. Following hospital admission, anticoagulation therapy was initiated, and the dosage of his antithyroid medication was increased. His symptoms subsequently resolved.

Thyroid function should be assessed in patients with CVST, even in the absence of a known history of thyroid disease. If hyperthyroidism is identified as a comorbidity, achieving adequate thyroid function control becomes an important component of thrombosis management. In cases where medical therapy is ineffective, thyroidectomy may be considered as a therapeutic option.