

提 案

脳静脈・静脈洞血栓症の脳圧亢進症状に対する
グリセロールの適応について

高嶋修太郎*

Osmotic substances might be harmful in cerebral venous thrombosis

Shutaro Takashima, M.D.

Department of Neurology, Toyama University Hospital

(臨床神経 2012;52:511-512)

脳静脈・静脈洞血栓症 (CVT) の脳圧亢進症状に対するグリセロールの投与に関して問題提起したく、筆を執りました。最近、神経内科関連の学会や地方会で、CVT の脳圧亢進症状に対してグリセロールを投与して、その後に出血性梗塞に移行した症例報告の発表をいくつか拝聴しました^{1)~3)}。これらの症例では、出血性梗塞などの占拠性病変をみとめず、脳圧亢進症状のみが前景となっている CVT の病初期の段階でグリセロールの投与がおこなわれ、その後に出血性脳梗塞を発症して病状が悪化していました。グリセロールは占拠性病変の脳浮腫に対する治療として有効性が知られていますが、CVT の脳圧亢進症状に対する有効性には疑問があり、一つの意見として提言させていただきます。

2010 年の EFNS のガイドライン⁴⁾では、「Antioedema treatment should be carried out according to general principles of therapy of raised intracranial pressure.」という推奨文が記載され、高張利尿薬をふくめた脳圧亢進症状に対する治療指針が記載されています。しかし、補足説明として、「However, one should keep in mind that osmotic substances might be harmful in venous outflow obstruction, since they are not as quickly eliminated from the intracerebral circulation as in other conditions.」と記載され、高張液の投与は harmful の可能性がある指摘されています。また、2011 年の AHA の Statement⁵⁾にも CVT の脳圧亢進症状に対して、高張液の投与は記載されていません。2007 年の Lancet Neurology の review⁶⁾では、意識障害やヘルニアが進行した場合にのみ高張液の投与が記載されています。一方、我が国の脳卒中治療ガイドライン 2009⁷⁾では 259 ページの脳静脈・静脈洞閉塞症の項に、「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).」と記載されています。エビデンスのある積極的な推奨ではありませんが、多分、出血性脳梗塞を発症して脳浮腫のためにヘルニアが進行している症例

を想定して、このように記載されたことと思います。

しかしながら、臨床の現場でグリセロール投与後に出血性脳梗塞を発症して病状が悪化した症例報告が散見されます^{1)~3)}。元来 CVT にともなう静脈性梗塞では、高張液投与の有無にかかわらず高率に出血性合併症が発現します。したがって出血性変化が高張液投与後に生じたとしても、それがグリセロールによって誘発されたか否かを、症例報告だけで判断するのは困難であることも事実です。一方、高張液の作用機序として、浮腫組織から浸透圧勾配により水分が血管内へ移動して一過性に脳血液量が増加し⁸⁾、また、血液脳関門を開大する作用⁹⁾があることが文献的に示されています。血流により高張液が流出すれば、これらの作用は一過性ですが、脳静脈血栓症により流出静脈に閉塞があれば、脳血液量の増大および血液脳関門の開大が遷延して、血管の破綻に繋がる可能性が危惧されます。現時点ではグリセロール投与群において出血性合併症が増加するというランダム化比較試験の報告がないことも事実ですが、以上のような高張液の作用機序を考慮して、2010 年の EFNS のガイドライン⁴⁾で、「osmotic substances might be harmful」と記載されたと考えます。そこで、「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).」とのガイドラインの記載に、以下のような補足説明があると良いと考えます。具体的には、「CVT 患者において、出血性梗塞などの占拠性病変をみとめず、静脈閉塞による頭蓋内圧亢進症状のみが前景となっている場合には、グリセロールなどの高張液は、流出障害のために出血性合併症を誘発する可能性が危惧される。」と説明すれば如何でしょうか。

以上、脳卒中治療ガイドライン編集委員会で、CVT の脳圧亢進症状に対するグリセロールの適応に関して、再検討いただければ幸いです。CVT は頭痛、けいれん、意識障害を主訴に発症するので、神経内科医が診療することが多く、また、神

*Corresponding author: 富山大学附属病院神経内科 [〒930-0194 富山市杉谷 2630]
富山大学附属病院神経内科
(受付日: 2011 年 12 月 7 日)

経学会も脳卒中治療ガイドラインの作成に関与していると考え、一つの意見として、提案の形式で本誌に投稿しました。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) 佐藤豊大, 伊藤鮎子, 宅間裕子ら. 潰瘍性大腸炎に合併した脳静脈洞血栓症の1例 (会). 臨床神経 2011;51:800.
- 2) 石川英洋, 牧 聡樹, 大達清美ら. 無菌性髄膜炎の診断で入院し, Protein S 遺伝子異常症による静脈洞血栓症と考えられた1例. 第131回日本神経学会東海北陸地方会, 2011, 10, 29, 富山.
- 3) 鈴木真紗子, 紺野可奈子, 柴田俊秀ら. 拍動性後頭部痛で発症した横静脈洞血栓症の1例. 第39回日本頭痛学会総会, 2011, 11, 26, 大宮.
- 4) Einhäupl K, Stam J, Bousser MG, et al. EFNS guideline on the treatment of cerebral venous and sinus thrombosis in adult patients. *Eur J Neurol* 2010;17:1229-1235.
- 5) Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, 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.
- 6) Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol* 2007;6:162-170.
- 7) 篠原幸人, 小川 彰, 鈴木則宏ら. 脳卒中治療ガイドライン 2009. 東京: 協和企画; 2009. p. 259-260.
- 8) Pickard JD, Czosnyka M. Management of raised intracranial pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1993;56:845-858.
- 9) Rapoport SI. Osmotic opening of the blood-brain barrier: principles, mechanism, and therapeutic applications. *Cell Mol Neurobiol* 2000;20:217-230.