

〈症例報告〉

可逆性脳血管攣縮症候群の1例

南野 万里子¹⁾, 永井 太士²⁾, 砂田 芳秀²⁾

1) 川崎医科大学附属病院卒後臨床研修センター,

2) 川崎医科大学神経内科学

抄録 可逆性脳血管攣縮症候群 (reversible cerebral vasoconstriction syndrome: RCVS) は、雷鳴頭痛で発症し経過中に可逆性の多発性脳血管攣縮を認めることを特徴とする比較的新しい疾患概念である。発症時における雷鳴頭痛はほぼ必発の症状といえ、救急医療の現場ではくも膜下出血を始めとした重篤で緊急の対処を必要とする疾患との鑑別が重要となるが、雷鳴頭痛をきたしうる疾患の一つとして RCVS の認知度は未だ高いとは言えない。今回、雷鳴頭痛で発症し典型的な経過をたどった症例を経験したので報告する。患者は50歳女性で、電話で相手に謝罪をしていた時に後頭部に突然激痛が出現し、痛みはすぐに頭部全体に拡がり持続した。くも膜下出血を含む頭蓋内疾患について精査したが発症当初には雷鳴頭痛の原因は明らかでなかった。発症3日目と5日目にも1回ずつ雷鳴頭痛を認め、原因として RCVS を疑いロメリジンの投与を始めたところ、発症6日目以降頭痛は軽快消失し以後再発を認めなかった。発症8日目の頭部 MR angiography (MRA) で脳主幹動脈が複数個所で狭小化している所見がみられ、これらは発症から8週後には正常化し、RCVS に矛盾しない経過であった。この特徴的な血管攣縮所見は特に MRA では発症初期には認めないことが多く、本症例においても診断確定に苦慮した。雷鳴頭痛を呈する症例では可逆性脳血管攣縮症候群も鑑別診断に加え診療する必要がある。 doi:10.11482/KMJ-J44(1)35 (平成30年1月10日受理)

キーワード：可逆性脳血管攣縮症候群、雷鳴頭痛、MR アンギオグラフィー、くも膜下出血

緒 言

可逆性脳血管攣縮症候群 (reversible cerebral vasoconstriction syndrome: RCVS) は、雷鳴頭痛 (数秒でピークに達する激しい頭痛) で発症し経過中に可逆性の多発性脳血管攣縮を認めることを特徴とする疾患である¹⁾。発症時、特に MRA では多発性脳血管攣縮が確認できないことが多く、診断には雷鳴頭痛の原因となるその他の疾患を除外することが重要である。救急医療の現場では雷鳴頭痛はくも膜下出血を始めとした重篤な神経疾患の red flag ともいえる症

状だが、雷鳴頭痛をきたしうる疾患の一つとして RCVS の認知度は未だ高いとはいえない。RCVS は比較的新しい疾患概念でもあり、今回、雷鳴頭痛で発症し典型的な経過をたどった症例を経験したので報告する。

症 例

患者：50歳女性

主訴：突然の激しい頭痛

既往歴：脂質異常症。胆嚢摘出後。

家族歴：特記事項なし。

別刷請求先

南野 万里子

〒701-0192 倉敷市松島577

川崎医科大学附属病院卒後臨床研修センター

電話：086 (462) 1111

ファックス：086 (464) 1027

Eメール：mariko.1103@med.kawasaki-m.ac.jp

服薬：なし。

嗜好：喫煙なし。飲酒なし。

現病歴：某日、電話で相手に謝罪をした瞬間、後頸部左側に今までに経験がないような激痛が起こった。後頸部痛はすぐに頭全体の激しい痛みとなり、その場にしゃがみこんでしまった。強い頭痛が持続するため、当院救急部を受診した。

一般身体所見：意識は清明だが、「頭が痛い」と言い続け落ち着きがない。身長 162.0 cm、体重 59.8 kg、BMI = 22.7。脈拍 115 回 / 分、血圧 189/101 mmHg、体温 37.0 °C、呼吸数 40 回 / 分、SpO2 100 % (室内気)。頭頸部、胸腹部、皮膚に異常所見を認めなかった。両手にトルソー徴候を認めた。

神経学的所見：脳神経系では眼底にうっ血乳頭を認めず、その他異常所見を認めなかった。運動系、感覚系、協調運動に異常所見を認めなかった。深部腱反射は正常で、病的反射を認めなかった。項部硬直なし。立位歩行は検査しなかった。

血液検査：特記すべき異常なし。

動脈血液ガス検査：pH 7.488, PaCO₂ 26.2 mmHg, PaO₂ 130.9 mmHg, HCO₃⁻ 19.4 mEq/L, BE -2.3 mEq/L。

脳脊髄液検査：初圧 17 cmH₂O, 外観は無色透明、細胞数 0 個 / μ l, 蛋白 32 mg/dl, 髄液糖 62 mg/dl, 同時血糖値 116 mg/dl。

頭部単純 CT：異常なし。

頭部 CT venography：静脈洞血栓症を疑う所見なし。

頭部単純 MRI：頭部 MRI FLAIR 像では脳実質の浮腫や脳表血管のうっ滞所見は認めなかった。T2* 像では頭蓋内に出血性変化を認めなかった (図 1)。

脳血管 MRA：主幹動脈に狭窄や動脈瘤を疑う所見はなく末梢まで描出されていた。

頸部血管 MRA：頸部血管 MRA では頸動脈と椎骨動脈について動脈解離や動脈瘤を示唆する所見を認めなかった (図 2)。

脳波検査：てんかんを疑う所見なし。

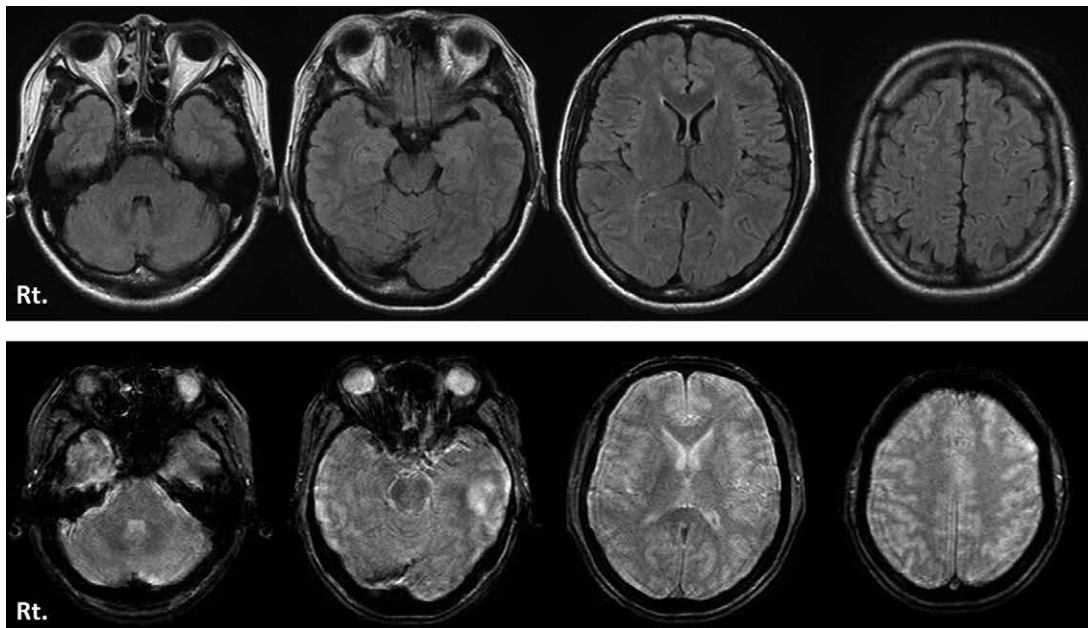


図 1 頭部 MRI 像

上段：FLAIR 像。下段：T2* 像。いずれも発症時撮影。頭部 MRI FLAIR 像では脳実質の浮腫や脳表血管のうっ滞所見は認めなかった。T2* 像では頭蓋内に出血性変化を認めなかった。

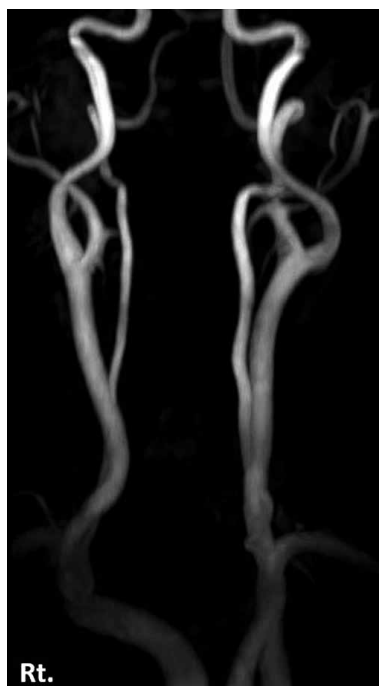


図2 頸部血管 MRA

発症時の頸部血管 MRA では頚動脈と椎骨動脈について動脈解離や動脈瘤を示唆する所見を認めなかった。

経 過

雷鳴頭痛を主訴とし、一般身体所見では血圧の異常高値を認め、くも膜下出血をはじめとした頭蓋内病変を第一に疑い精査をした。頭部画像検査および脳脊髄液検査所見からはくも膜下出血は否定的であり、その他の検査結果からも頭蓋内出血、脳梗塞、頭蓋内腫瘍、髄膜炎、静脈洞血栓症、頸動脈解離、下垂体卒中などの雷鳴頭痛の原因となりうる疾患を示唆する所見を認めず、診断がつかなかった。原因がはっきりしない状態であったが、診察から受ける印象では重篤感があり、入院の上で対症療法を開始した。頭痛に対してペンタゾシンとフェンタニルを投与した。さらに血圧の異常高値が頭痛の原因である可能性を考え、降圧療法としてニカルジピンの持続静注を開始した。収縮期血圧は130 mmHg 程度に下がりニカルジピンを中止した。以後血圧の再上昇はなかった。これらの治療を開始してから数時間後には頭痛の程度は軽減したが VAS (visual analogue scale) で2～7

と変動がみられた。発症2日目に患者に改めて頭痛の性状を問診したところ、「前頭部と後頭部に拍動性の痛みが持続し、光や音や体動で増悪する」とのことであった。これから片頭痛の可能性を疑いリザトリプタンを投与したが効果はなかった。発症3日目に再び雷鳴頭痛が生じた。この時点で、雷鳴頭痛を繰り返し起こし、雷鳴頭痛をきたしうる疾患についての精査が十分になされ、くも膜下出血を含め他疾患の除外ができていて、という状況から可逆性脳血管攣縮症候群 (reversible cerebral vasoconstriction syndrome: RCVS) を疑いロメリジン 10mg/日の投与を開始した。発症5日目に3度目の雷鳴頭痛を生じたため、ロメリジンを20mg/日に増量しバルプロ酸200mg/日を併用した。発症6日目以降、頭痛の程度はVAS 1にまで軽減し、その後再燃増悪を認めず、発症から約2ヶ月で頭痛は完全に消失した(図3)。神経学的後遺症は認めなかった。MRAでは発症日には主幹動脈に異常を認めなかったが、発症8日目には両前大脳動脈、中大脳動脈および脳底動脈に部分的な血管狭窄を認めた(図4)。この狭窄所見は発症17日目には不明瞭となり、発症から約2ヶ月後には完全に消失した。

考 察

RCVSは2007年にCalabreseらにより提唱された疾患概念で、雷鳴頭痛で発症し経過中に可逆性の多発性脳血管攣縮を認めることを特徴とする¹⁾。頭痛については発症時には雷鳴頭痛であることがほとんどで、この雷鳴頭痛は数分から長い場合には数日続く場合がある。その後の経過中にみられる頭痛には、①1回の頭痛は1～3時間つづく、②発症から1～4週の間に平均4回の頭痛発作(雷鳴頭痛)を起こしうる、③発作と発作の間にも中等度の頭痛が残存する、④発症から1週間の期間で頭痛症状のピークを迎える、⑤発症から3週間には強い頭痛はみられなくなる、という特徴がある²⁾。その他の特徴としては、典型的な頭痛は両側性であり後頭部から始まり頭部全体に拡大する、嘔吐・

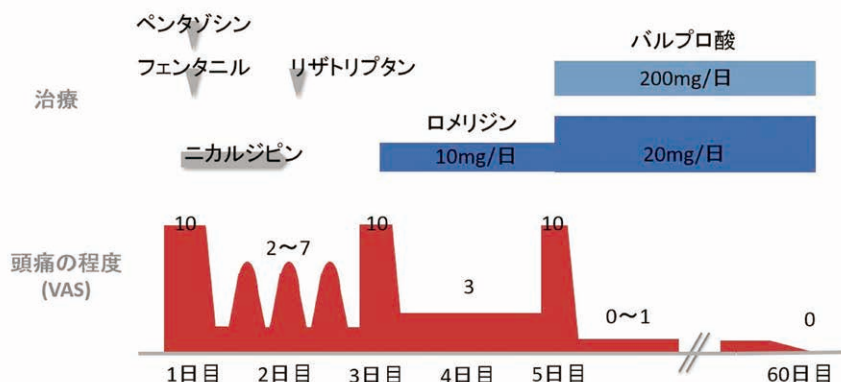


図3 入院後の経過

発症3日目と5日目にも雷鳴頭痛を生じ、それら強い頭痛と頭痛の間にも中等度以上の強さの頭痛が持続した。ロメリジン20mg/日を開始し頭痛は速やかに軽減消失し以後再発を認めなかった。

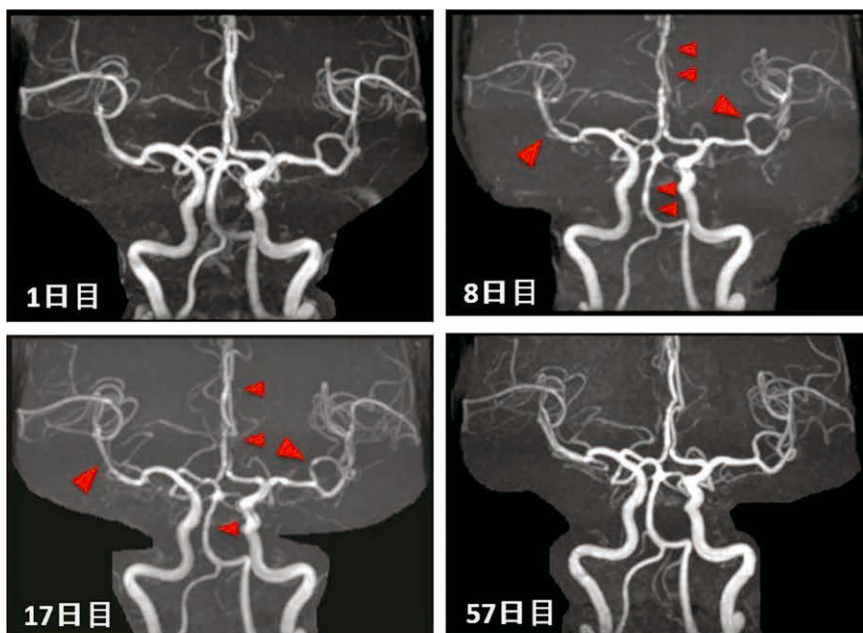


図4 頭部MRA像

発症1日目には主幹動脈に異常を認めなかった。発症8日目に両前大脳動脈、両中大脳動脈、脳底動脈の複数ヶ所に区分的な脳血管攣縮を認めた(8日目、矢頭)。脳血管攣縮は発症17日目でもみられたが不明瞭になりつつあり(17日目、矢頭)、発症57日目には完全に消失していた。

光過敏・音過敏を伴うことがある、精神症状(叫ぶ、泣く、不安、興奮、混乱など)を伴うことがある、などが挙げられる²⁾。

RCVSのもう一つの臨床的特徴である脳血管攣縮は、発症1週間以内にはMRAでは確認できないことが多い³⁾。脳血管攣縮を確認する方

法としてはMRA, CT angiography, 脳血管造影検査などが挙げられ, 特に脳血管の末梢部分についてはMRAよりも脳血管造影検査の方が異常を明らかにしやすいと思われるが, RCVS発症早期の脳血管攣縮を確認することを目的とした場合のこれら方法間の優劣についての報告はない. RCVS症例で脳血管造影検査を施行した場合, 9%に検査後一過性の神経障害を認めたとの報告もあり⁴⁾, 検査の侵襲性や繰り返し検査にも不向きであることを考えると, その適応には慎重であるべきである. その他, 発症早期の脳血管攣縮が頭部MRIのFLAIR像におけるhyper intense vessel signとしてとらえられるという報告⁵⁾もあり注意すべき所見である. 発症2週間後頃に脳血管攣縮の程度はピークを迎え⁶⁾, MRAでも脳主幹動脈の攣縮を確認できる. 脳血管攣縮はその後2~3ヶ月かけて徐々に回復する. 頭痛のピークとMRAでみられる脳血管攣縮所見のピークは時期がずれており, MRAでみられる脳血管攣縮所見のピークの時期には頭痛は消失していることも多い²⁾.

頭痛と脳血管攣縮以外の臨床症状として, 発症時や経過の早期にはけいれん, 神経巣症状(視覚障害, 感覚障害, 構音障害, 麻痺), 頭蓋内出血などを合併することがあり, 経過の後期には一過性脳虚血発作, 脳梗塞を起こすことがある²⁾. 頭痛も脳血管攣縮も可逆性のものだが, 脳卒中の合併など永続的な神経学的後遺症を残す可能性が3~20%の症例にあるとされる⁶⁻⁸⁾.

RCVSの病態機序については明らかにされていないが, 発症の契機となりうる事象として, 性交, 排便時のいきみ, 精神的ストレス, 運動, 咳, くしゃみ, 排尿, 入浴, 水泳, 笑う, 急に潜る, などがあり, これらにより交感神経が過

緊張状態になり, それに関連して脳血管緊張の調整障害が引き起こされることがRCVSの基本病態とされる²⁾. 発症初期は脳血管の中でも脳表に近い細動脈が一部では攣縮しかつ一部では拡張した状態になる. この部分的な血管拡張が脳血管に分布する三叉神経の痛覚関連求心線維への刺激となり雷鳴頭痛の原因になるとされる⁷⁾. このように発症初期の血管径変化の主座が細小血管であることはその時期のMRAで脳血管攣縮を確認できないことの説明にもなる. その後脳血管攣縮は徐々にWillis動脈輪周囲の主幹動脈に移行する⁴⁾. MRAで確認できる脳血管攣縮のピークの時期には頭痛が消失していることがほとんどであることから, 中~大径の脳血管に起きた攣縮自体は頭痛とは無関係であるとされる^{2, 6, 7)}. 本症例では「仕事に関係する自身の失敗について関係者に謝罪する」という状況で発症したが, この状況は精神的ストレスから交感神経を過度の緊張状態にする契機となりえ, 本症例におけるRCVSの発症の原因となったと考えた. 患者は受診時に頻呼吸, トルソー徴候を呈しており, 動脈血液ガス検査では低二酸化炭素血症を認め, 過換気症候群の状態であった. 低二酸化炭素血症は脳動脈の収縮を起こす⁹⁾が, 過換気症候群からの低二酸化炭素血症がRCVSの発症の契機となったという報告はなく, 本症例においても因果関係は断定できなかった.

RCVSの診断基準として確立されたものはないが, 2007年のCalabreseらの報告¹⁾に基づき2012年にDucrosが提唱したDiagnostic criteria²⁾が有用である(表). しかし特徴的な可逆性の多発性脳血管攣縮については発症初期に確認できないことがほとんどであり診断を難しくさせ

表 RCVSのDiagnostic criteria (文献²⁾より)

-
- ・急性発症の強い頭痛(雷鳴頭痛)を認め, 神経巣症状やけいれんを伴うこともある.
 - ・単相性の経過で, 発症から1ヶ月以降には新しい症状を呈さない.
 - ・MRA, CT アンギオグラフィー, カテーテル・アンギオグラフィーで区分的, 分節的な分布の脳血管攣縮を認める.
 - ・脳動脈瘤破裂性くも膜下出血の証拠がない.
 - ・正常あるいはほぼ正常の髄液所見(髄液蛋白<100mg/dl, 髄液細胞数<15/ μ L).
 - ・発症から12週間以内に脳血管攣縮の完全なまたは十分な改善を認める.
-

る。このため RCVS の診断には基本的に他疾患の除外が重要であると考え、その際に想起し除外すべき疾患は雷鳴頭痛の原因となる疾患であり、具体的には頭蓋内出血(くも膜下出血、脳出血、脳室内血腫、急性硬膜下血腫)、脳梗塞、腫瘍、急性副鼻腔炎、髄膜炎、静脈洞血栓症、頸動脈解離、下垂体卒中、低髄液症候群、などがある^{2, 10)}。この中でも特にくも膜下出血の予後は不良で、総死亡率は25~53%と報告され^{11, 12)}、初診時における誤診や診断の遅れは予後不良因子である破裂脳動脈瘤の再出血の原因となりえ、迅速で的確な診断治療が必要である¹³⁾。くも膜下出血をはじめ雷鳴頭痛の原因となりうる他疾患を慎重に除外した上で、数日のうちに雷鳴頭痛をくりかえし起こす場合や、激しい頭痛を伴う原因不明の脳卒中発作を呈する場合には、原因として RCVS を鑑別に挙げる必要がある²⁾。本症例では、受診時の血圧が高値であったことから、診断については高血圧性脳症や PRES (posterior reversible encephalopathy syndrome) の可能性も検討した。高血圧性脳症、PRES、RCVS はいずれも高血圧に関連し、雷鳴頭痛が主訴となりえるなどの共通点を持ち、また経過中にそれぞれの病態が互いに合併したという報告も散見される。PRES については典型的には大脳後頭葉白質を主体とした特徴的な MRI 所見をもってして診断するものであり、本症例では発症時を含め経過中に脳実質に画像上の変化を認めず PRES とは診断しなかった。しかし RCVS と PRES については、どちらも共通で血管内皮障害が病態に関与している可能性がある²⁾とされ、疾患の異同については今後の研究の結果が待たれる。高血圧性脳症についても、典型的な高血圧性脳症は脳血液灌流圧の過度の上昇とそれに続く血液脳関門の破綻により引き起こされた脳の血管性浮腫を病態の本質とするため、脳実質には画像上も臨床所見上も異常を認めなかった本症例は高血圧性脳症とは考えなかった。

RCVS の治療方法として確立されたものはなく対症療法が主体となる²⁾。まずは発症の誘因

となった事象や薬剤をつきとめそれを除くことが重要である。患者には安静療養を指導し、適宜鎮痛薬や抗不安薬を併用する。血管作動性作用を持つ薬剤は中止する。血圧の異常高値を認めることが多く降圧処置の必要性に迫られることがあるが、RCVS での脳血管攣縮状態における過度の降圧は脳虚血性合併症を起こしうるリスクを併せ持つことに注意すべきである。脳血管攣縮についてはニモジピン、ベラパミル、ロメリジン³⁾、硫酸マグネシウムなどが血管攣縮の緩和作用を期待して用いられる。本症例については、発症初期には「血圧の異常高値が頭痛の原因かもしれない」という推察の下に降圧療法を導入したが、RCVS への対応としては性急にすぎる降圧であった可能性は否定できない。また RCVS を想起するまでに診断として片頭痛を考えリザトリプタンを使用した¹⁾が、リザトリプタンは血管内壁のセロトニン受容体に働き拡張した脳血管を収縮させる作用を持ち、RCVS に対しては投与を避けるべき薬剤であった¹⁾。トリプタン系薬剤の他に、RCVS 発症の誘因となるため投与を避けるべきあるいは中止すべき薬剤としては、抗うつ薬(選択的セロトニン再取り込み阻害薬、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)、交感神経作動薬、麦角アルカロイド誘導体制剤、ニコチンパッチ、ハーブ類²⁾、免疫抑制剤¹⁴⁾などがあり、患者の病歴や生活習慣について情報を聴取する際には注意しておく必要がある。加えて、本症例への治療対応については、発症時に鑑別診断として RCVS を想起できておれば、より早いタイミングでロメリジンの投与を始められていた可能性があった。バルプロ酸はその侵害受容性疼痛の伝達抑制作用¹⁵⁾を期待して併用した。

結 語

雷鳴頭痛で発症し典型的な経過をたどった RCVS 症例を報告した。雷鳴頭痛を主訴とする患者の診療にあたっては、特に経過の早期において雷鳴頭痛を繰り返す場合には、RCVS を鑑別に挙げることは重要である。

本論文の要旨は第115回日本内科学会中国地方会(2016年11月, 岡山)において発表した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示

本論文発表内容に関連して特に申告なし。

引用文献

- 1) Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB: Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med* 146: 34-44, 2007
- 2) Ducros A: Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol* 11: 906-917, 2012
- 3) 山本文夫, 俵望, 伊藤康幸, 橋本洋一郎: 【頭痛のプライマリ・ケア-かかりつけ医を受診することが多い“片頭痛”を中心に徹底解説】トピック雷鳴頭痛とRCVS. *治療*93: 1601-1608, 2011
- 4) Ducros A, Boukobza M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Bousser MG: The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain* 130: 3091-3101, 2007
- 5) Murase S, Gon Y, Watanabe A, Todo K, Kohara N, Mochizuki H, Sakaguchi M: Isolated cortical vasogenic edema and hyperintense vessel signs may be early features of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: Case reports. *Cephalalgia* (Epub: 2017.1.1), 33102417731779. doi: 10.1177/0333102417731779 (e-pub on ahead).
- 6) Chen SP, Fuh JL, Wang SJ, Chang FC, Lirng JF, Fang YC, Shia BC, Wu JC: Magnetic resonance angiography in reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Neurol* 67: 648-656, 2010
- 7) Ducros A, Fiedler U, Porcher R, Boukobza M, Stapf C, Bousser MG: Hemorrhagic manifestations of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: frequency, features, and risk factors. *Stroke* 41: 2505-2511, 2010
- 8) Singhal AB, Hajj-Ali RA, Topcuoglu MA, Fok J, Bena J, Yang D, Calabrese LH: Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: analysis of 139 cases. *Arch Neurol* 68: 1005-1012, 2011
- 9) Van den Bergh O, Zaman J, Bresseleers J, Verhamme P, Van Diest I: Anxiety, pCO₂ and cerebral blood flow. *Int J Psychophysiol* 89: 72-77, 2013
- 10) Schwedt TJ, Matharu MS, Dodick DW: Thunderclap headache. *Lancet Neurol* 5: 621-631, 2006
- 11) Talavera JO, Wachter NH, Laredo F, Halabe J, Rosales V, Madrazo I, Lifshitz A: Predictive value of signs and symptoms in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage among stroke patients. *Arch Med Res* 27: 353-357, 1996
- 12) Van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ: Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 369: 306-318, 2007
- 13) Inagawa T: Delayed diagnosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in patients: a community-based study. *J Neurosurg* 115: 707-714, 2011
- 14) Kodama S, Mano T, Masuzawa A, *et al.*: Tacrolimus-Induced Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome with Delayed Multi-Segmental Vasoconstriction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 26: e75-e77, 2017
- 15) Cutrer FM, Limmroth V, Moskowitz MA: Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 17: 93-100, 1997

〈Case Report〉

A case of reversible cerebral vasoconstriction syndrome

Mariko MINAMINO¹⁾, Taiji NAGAI²⁾, Yoshihide SUNADA²⁾

1) Department of Kawasaki Clinical Education and Training, Kawasaki Medical School Hospital,

2) Department of Neurology, Kawasaki Medical School

ABSTRACT Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) is characterized by thunderclap headache and reversible multifocal constrictions of the cerebral arteries. Although subarachnoid hemorrhage is well known as a cause of thunderclap headache, RCVS is not well recognized. We herein report a patient with RCVS who showed a typical clinical course. A 50-year-old female presented with severe headache of sudden onset. Neurological examination and other investigations for the cause of the thunderclap headache revealed no diagnostic findings. During admission, she had two additional episodes of thunderclap headache without any focal neurological deficits. She was diagnosed with RCVS. Her headache disappeared immediately after oral administration of a calcium channel blocker, Lomerizine. MR angiography revealed multifocal constrictions of the anterior cerebral arteries, middle cerebral arteries and basilar artery on day 8 after onset, and they recovered completely at 8 weeks after onset. RCVS should be considered in patients with thunderclap headache as an important differential diagnosis. *(Accepted on January 10, 2018)*

Key words : Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, Thunderclap headache,
MR angiography, Subarachnoid hemorrhage

Corresponding author

Mariko Minamino

Department of Kawasaki Clinical Education and
Training, Kawasaki Medical School Hospital, 577
Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 464 1027

E-mail : mariko.1103@med.kawasaki-m.ac.jp