

## 脳卒中急性期に合併する偽痛風の検討

眞木 崇州<sup>1)2)</sup> 中村 道三<sup>1)</sup> 末長 敏彦<sup>1)\*</sup>

要旨：脳卒中急性期における偽痛風の合併頻度と臨床像について検討した。①脳卒中患者 181 例中 10 例が偽痛風を合併した。脳卒中以外の患者とくらべて有意に発症率が高かった。②年齢は平均 82 歳，脳卒中発症から偽痛風発症までの日数は 3～31 日(中央値 5.5 日)であった。③罹患関節は，膝 6 例，手首 5 例，肩，肘，環軸椎(crowned dens syndrome) がそれぞれ 2 例，足首 1 例であった。④安静度がベッド上またはベッドサイドの期間に，全例が麻痺側または環軸椎に生じた。⑤全例で CRP 高値をみとめた。急性期脳卒中患者の合併症として，偽痛風を認識する必要がある。

(臨床神経，48：563—567，2008)

Key words：脳卒中，偽痛風，ピロリン酸カルシウム結晶，crowned dens syndrome

## はじめに

Calcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) 結晶沈着症は，CPPD が関節軟骨や靭帯に沈着する疾患である。無症候性のものが多いが，痛風に類似した関節炎を生じるばあい，偽痛風とよばれる<sup>1)~6)</sup>。罹患関節としては，膝，手，肩，足，肘関節に好発する。脊椎(頸椎<sup>7)8)</sup>～腰椎<sup>9)</sup>，顎関節<sup>10)</sup>などにも生じ，多彩な症状を呈することが報告されている。CPPD 結晶沈着症の頻度は年齢とともに高くなり，手術，外傷，代謝性疾患，重篤な全身疾患などともなって生じやすいことが知られている<sup>1)3)~5)</sup>。しかし，脳卒中急性期の偽痛風発症頻度や臨床像についての系統的な検討は今までない。今回われわれは，急性期脳卒中患者における偽痛風の合併頻度と臨床像について検討した。

## 対象および方法

2005 年 7 月から 2006 年 7 月までに，天理よろづ相談所病院神経内科へ入院した急性期脳卒中患者 181 例を対象に，後ろ向き研究として検討した。その内訳は脳梗塞が 176 例，transient ischemic attack (TIA) が 5 例であった。偽痛風発症頻度について，同時期に入院した脳卒中以外の患者 346 例(変性疾患 107 例，陈旧性脳梗塞 51 例，筋疾患 37 例，てんかん 26 例，脱髄・炎症性疾患 19 例，髄膜炎・脳炎 19 例，末梢神経疾患 18 例，脊髄・脊椎疾患 13 例，内科疾患 8 例，水頭症 6 例，代謝性疾患 6 例，その他 36 例)と比較検討をおこなった。また，脳卒中急性期に偽痛風を発症した 10 例について，

年齢，性別，神経症候，偽痛風の発症時期，発症時の症状，罹患関節，発症時の安静度，検査所見，治療法，脳卒中の機能予後を調査した。

CPPD 結晶沈着症の診断は，McCarty の診断基準<sup>1)</sup>に基づきおこなった。① X 線回折または化学的分析による CPPD 結晶の証明，② A)レントゲン写真・CT での典型的な軟骨石灰化所見，B)補正偏光顕微鏡で複屈折性を示さないまたは弱い正の複屈折性を示す単斜もしくは三斜晶系結晶の確認をして，①または② A) かつ② B) を definite，② A) または② B) を probable とした。さらに CPPD 結晶により惹起されたと考えられる急性・亜急性関節炎を呈し，かつ他疾患，他病型が除外できたものを偽痛風と診断した。

また，偽痛風発症頻度についての統計学的検討は  $\chi^2$  検定をもちいておこない， $p < 0.05$  を有意差ありとした。年齢は平均 ± 標準偏差で表示した。

## 結 果

## 1) 偽痛風の発症頻度，年齢，性別

脳卒中患者 181 例(76 ± 8 歳)中 10 例(5.5%，82 ± 6 歳)が偽痛風を発症した。これに対し，脳卒中以外では 346 例(74 ± 8 歳)中 2 例(0.6%)であった( $p = 0.0009$ )。75 歳以上の後期高齢者層にかぎっても，脳卒中では 83 例(81 ± 10 歳)中 10 例(12.0%)，脳卒中以外では 113 例(81 ± 5 歳)中 2 例(1.8%)と，有意に脳卒中患者で偽痛風発症率が高かった( $p = 0.0077$ )。性別は男性 4 例，女性 6 例であった。脳卒中以外の 2 例については，いずれも 88 歳女性であった。1 例は血管性パーキンソン症候群，もう 1 例はめまい患者であり，それぞれ

\*Corresponding author: 天理よろづ相談所病院神経内科 [〒632-8552 奈良県天理市三島町 200 番地]

<sup>1)</sup>天理よろづ相談所病院神経内科<sup>2)</sup>京都大学神経内科

(受付日：2007 年 11 月 18 日)

Table 1 Clinical characteristics of pseudogout complicating stroke

Case	Age	Sex	Type	Paresis (side)	MMT	mRS before the onset of stroke	Past Arthropathy	Stroke ~ onset (days)	Symptoms at onset	WBC ( $\mu$ l)	CRP (mg/dl)	Diagnosis	mRS at discharge
1	76	F	AT	Lt	4	1	Knee OA	5	L-F, A (Lt knee)	6,100	13.2	AC	2
2	75	M	AT	Lt	3	1	—	21	L-F, A (Lt knee)	8,800	11.0	AC	4
3	82	F	AT	Rt	1	0	—	3	H-F, A (knee, wrist Rt > Lt)	12,800	21.8	AC	6
4	87	M	AT	Rt	2	3	—	31	L-F, A (knee, wrist Rt > Lt)	7,500	10.0	AC	4
5	90	F	C	Rt	2	1	—	5	H-F, A (elbow, wrist Rt > Lt)	12,400	17.6	X-ray	4
6	85	M	U	Lt	3	0	—	6	H-F, A (Lt wrist, Lt ankle)	13,100	13.3	X-ray	2
7	77	F	C	Lt	4	1	Knee OA	3	H-F, A (knee Lt > Rt, Lt shoulder)	10,600	10.0	X-ray	2
8	88	F	C	Lt	2	4	Knee OA	5	H-F, A (shoulder, elbow, wrist, knee Lt > Rt)	7,900	8.0	X-ray	4
9	77	M	T	Lt	4	2	Cervical spondylosis	6	H-F, Occipitalgia	10,200	11.5	C-CT	4
10	86	F	C	Lt	2	0	—	12	Occipitalgia	8,300	4.1	C-CT	4

MMT: manual muscle testing mRS: modified Rankin Scale F: female M: male AT: atherothrombotic C: cardioembolic U: unknown T: TIA Lt: left Rt: right OA: osteoarthritis L-F: low grade fever 37.5-37.9°C H-F: high grade fever 38°C- A: arthralgia AC: arthrocentesis C-CT: cervical CT

肺炎と尿路感染症のために入院した。いずれも抗生物質治療にて感染症が軽快した後に、偽痛風を発症した。

#### 2) 偽痛風の発症時期, 背景因子 (Table 1)

脳卒中発症から偽痛風発症までの日数は3~31日 (中央値5.5日)であった。発症前の modified Rankin Scale (mRS) は0~4であり, 8例は発症前まで歩行自立していた。偽痛風の誘因として知られている代謝性疾患, 関節外傷, 手術, 重篤な内科疾患はなかったが, 変形性膝関節症が3例, 変形性頸椎症が1例あった。

#### 3) 偽痛風の臨床症状 (Table 1)

症状は, 発熱が9例, 関節痛8例, 後頭部痛2例であった。このうち, 関節痛については, 自発的な訴えがなく, 問診で判明したものが3例あった。

#### 4) 発症時の安静度と罹患関節 (Table 1)

罹患関節は, 膝6例, 手首5例, 肩, 肘, 環軸椎がそれぞれ2例, 足首1例であった。環軸椎の2例は crowned dens syndrome と診断した。全例で, 安静度がベッド上またはベッドサイドの期間に麻痺側または環軸椎に生じた。

#### 5) 検査所見, CPPD 結晶の診断方法 (Table 1)

CRP は全例高値を示し, 4.1~21.8mg/dl の範囲であった。白血球増多 (9,500/ $\mu$ l 以上) は5例でみられたが, いずれも軽度上昇にとどまった。CPPD 結晶沈着症の診断方法として, 全例でレントゲン写真またはCTで典型的な石灰化所見を確認し, さらに4例では関節穿刺にて特徴的な偏光を示す結晶を確認した (definite)。

#### 6) 治療法と予後 (Table 1)

偽痛風については, 自然軽快した1例以外は, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), 少量 prednisolone (PSL) 投与または関節内注射 (PSL, ヒアルロン酸) にて改善した。しかし, 脳卒中の機能予後は不良で, 歩行自立にいたったのは

3例のみで, mRS 4 が6例, 死亡が1例みられた。死亡例は, 入院中脳梗塞を再発し, 脳ヘルニアによって死亡した。

### 症例提示

症例7: 77歳, 女性。

突然左片麻痺を発症し入院した。入院後, 麻痺の程度が急速に改善し, 頭部MRIでは右中大脳動脈領域遠位部に複数の急性期梗塞所見をみとめた。心房細動があり, 心原性脳塞栓症と考えられた。第3病日より39°C台の発熱が出現し, CRPは10mg/dlまで上昇した。問診により左膝・左肩関節痛が判明し, 診察にて左膝に関節炎の所見をみとめた。レントゲン写真にて, 典型的な軟骨石灰化所見をみとめた (Fig. 1)。胸部レントゲン写真, 尿検査, 血液培養や理学所見上, 他に発熱の原因がみつからなかったため, 偽痛風と診断した。抗生物質は使用せず, NSAIDs内服のみで軽快した。脳梗塞の機能予後も比較的良好で, 歩行自立の状態で退院した。

症例10: 86歳, 女性。

突然左片麻痺を発症し入院した。右中大動脈動脈近位部の心原性脳塞栓症と診断し, 保存的治療を開始した。第12病日に右後頭部痛の訴えがあり, 頸部の全方向への可動域制限をみとめた。髄膜炎, 咽後膿瘍, 椎間板炎なども鑑別に挙げ精査をおこなったが, 頸部CTにて歯突起周囲に石灰化所見をみとめた (Fig. 2)。その他の疾患が除外できたため, crowned dens syndrome と診断した。経過観察のみで, 偽痛風は軽快した。しかし, 強い左片麻痺が残存し, 歩行に介助を要する状態で退院した。



Fig. 1 Left: Calcifications of the menisci as well as articular cartilage in the intercondylar notch and lateral condyle of the left knee (arrows). Right: Lateral view better demonstrates calcifications of the articular cartilage.

## 考 察

CPPD 結晶沈着症は無症状例もあるが、臨床病型により偽痛風、偽性関節リウマチ、偽性変形性関節症、偽性神経障害性関節症などに分類される<sup>1)3)~5)</sup>。このうち、偽痛風は CPPD 結晶により誘発される急性・亜急性関節炎を指す。偽性関節リウマチでみられる関節の変形、朝のこわばりや偽性神経障害性関節症でみられる Charcot 関節様の高度関節破壊などをとみなさないものをいう。今回の検討では、既往歴として変形性膝関節症、変形性頸椎症を有する患者がそれぞれ 3 例、1 例ずつあった。これらが、CPPD 結晶にともなう偽性変形性関節症であった可能性も考えられる。

また、CPPD 結晶沈着症のうち約半数は無症状であり<sup>2)</sup>、CPPD 結晶が incidental にみつかるとも多い。そのため、偽痛風の診断においては、CPPD 結晶沈着部位での関節炎の所見と他疾患（とくに感染症）の除外が重要である。今回の検討では、可能なかぎり精査をおこない、臨床経過とあわせ、他疾患を除外できたものを診断例とした。

脳卒中を誘因とする偽痛風の報告は、過去に 2 つあるのみである<sup>14)15)</sup>。脳卒中は一般に呼吸器感染、尿路感染、転倒、皮膚損傷など急性期合併症の頻度が高いとされている<sup>11)~13)</sup>が、偽痛風は従来あまり注目されてこなかった。しかし、今回の検討では、脳卒中急性期に有意に多く発症することが示された。

偽痛風の発症機序については、CPPD 結晶塊から周辺組織に種々の誘因により散布または関節腔内に流出した結晶を、多核白血球などが貪食して一連の生物学的反応が生じることによるとされている<sup>3)5)</sup>。心筋梗塞などの重篤な内科疾患が偽痛風の誘因となりうることも報告されており<sup>5)</sup>、脳卒中においても何らかの全身性因子が関与している可能性がある。考えられる全身性因子として、たとえば、脳卒中にともなう炎症反

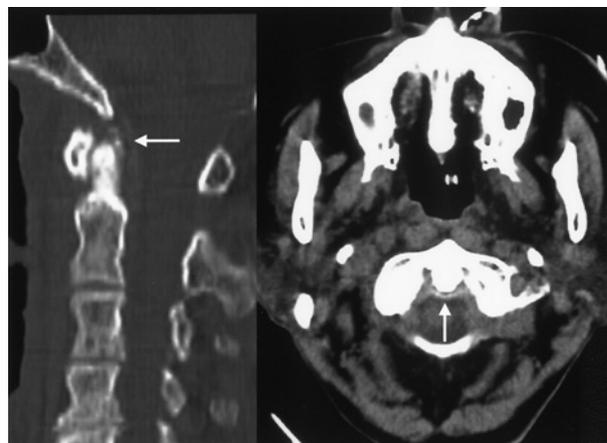


Fig. 2 Cervical CT scan. Left: Sagittal reconstruction showing calcifications behind the odontoid process suggesting CPPD. Right: Axial view at the C1/2 level showing calcifications of the transverse ligament of the atlas.

応の惹起<sup>6)</sup>や交感神経活動の亢進<sup>17)18)</sup>などが挙げられる。今回の検討では全例で、安静度がベッド上またはベッドサイドの期間に麻痺側または環軸椎に生じていることが示された。このことから、上記全身性因子に加えて、局所性因子として運動制限も関連している可能性が考えられる。

また、偽痛風の発症年齢は 75~90 歳と高齢者に多くみられた。緒方は、50 歳以上の老人ホーム入居者と職員 300 名について CPPD 結晶沈着症の頻度をしらべた<sup>2)</sup>。その結果症状の有無にかかわらず、膝関節レントゲン写真にて典型的な石灰化所見を 50 歳代、60 歳代ではみとめず、70 歳代で 6.0%、80 歳代で 16.5%、90 歳以上では 45.0% でみとめたと報告しており<sup>2)</sup>、今回の検討と合致している。この点では、脳卒中急性期においても、とくに高齢者で偽痛風の発症に注意を要するといえることができる。

脳卒中にともなう偽痛風の初発症状では、発熱が 9 例と最多であった。関節痛も 8 例でみられたが、そのうち 3 例では自発的な訴えがなく、問診と診察により判明した。したがって、発熱に対して感染症と診断され、抗生物質と NSAIDs 投与により軽快した患者の中に偽痛風がふくまれている可能性も十分考えられる。正確に偽痛風と診断することにより、無用な抗生物質の使用を控えることができる。また適切な治療により、早期にリハビリテーションを開始できるという利点がある。以上より、脳卒中急性期に発熱、炎症反応高値を生じた際には、自発的な関節痛の訴えが乏しいばあいでも、注意深く関節を観察することが重要である。関節炎の理学所見があれば、同部位のレントゲン写真または関節穿刺を検討すべきである。

Crowned dens syndrome は、軸椎歯突起周囲へ CPPD 結晶が沈着し、同部位において炎症が惹起され、頸部痛、発熱、炎症反応などを生じる疾患である。1985 年に Bouvet らにより報告された<sup>7)</sup>。項部硬直、後頭・側頭部または下顎部の疼痛、上肢帯の疼痛をとまなう筋力低下を呈することもあり、当初、髄膜炎、側頭動脈炎、リウマチ性多発筋痛症、椎間板炎などが

うたがわれることも多い<sup>8)</sup>。その際に、頸椎 CT にて石灰化所見を証明することが本疾患の診断に有用である。今回の検討でも脳卒中急性期に頸部痛を生じ、頸椎 CT にて診断にいたった患者が2例あった。脳卒中急性期においても頸部痛をみとめるばあいには、鑑別疾患に本疾患を考え、頸椎 CT を検討する必要性が示された。

#### 文 献

- 1) Rosenthal AK, Ryan LM: Calcium pyrophosphate crystal deposition disease, pseudogout, and articular chondrocalcinosis. In *Arthritis and Allied Conditions. A textbook of Rheumatology*, 2001, pp 2348—2371
- 2) 緒方正光 : Calcium Pyrophosphate Dihydrate Crystal Deposition Disease の臨床的研究. 日整会誌 1985 ; 59 : 819—834
- 3) 石川浩一郎 : 偽痛風, CPPD 結晶沈着症, ピロリン酸カルシウム結晶沈着症. 関節外科 1997 ; 16 : 7—17
- 4) 中島亜矢子, 山中 寿 : 偽痛風—ピロリン酸カルシウム結晶沈着症—. 日本臨床 (増刊号) 2003 ; 61 : 413—418
- 5) 石川浩一郎 : 偽痛風【ピロリン酸カルシウム (CPPD) 結晶沈着症】. *Medicina* 1998 ; 35 : 1780—1783
- 6) Masuda I, Ishikawa K: Clinical features of pseudogout attack. A survey of 50 cases. *Clin Orthop* 1988; 229: 173—181
- 7) Bouvet JP, Le Parc JM, Michalski B, et al: Acute neck pain due to calcifications surrounding the odontoid process: the crowned dens syndrome. 1985; 28: 1417—1420
- 8) Aouba A, Vuillemin-Bodaghi V, Mutschler C, et al: Crowned dens syndrome misdiagnosed as polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis, meningitis or spondylitis: an analysis of eight cases. *Rheumatology* 2004; 43: 1508—1512
- 9) Delamarter RB, Sherman JE, Carr J: Lumbar spinal stenosis secondary to calcium pyrophosphate crystal deposition (pseudogout). *Clin Orthop Relat Res* 1993; 289: 127—130
- 10) Nakagawa Y, Ishibashi K, Kobayashi K, et al: Calcium pyrophosphate deposition disease in the temporomandibular joint: report of two cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1999; 57: 1357—1363
- 11) Johnston KC, Li JY, Lyden PD, et al: Medical and neurological complications of ischemic stroke. Experience from the RANTTAS trial. *Stroke* 1998; 29: 447—453
- 12) Davenport RJ, Dennis MS, Wellwood I, et al: Complications after acute stroke. *Stroke* 1996; 27: 415—420
- 13) Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, et al: Medical complications after stroke. A multicenter study. *Stroke* 2000; 31: 1223—1229
- 14) Chakravarty K, Durkin CJ, Al-Hillawi AH, et al: The incidence of acute arthritis in stroke patients, and its impact on rehabilitation. *Q J Med* 1993; 86: 819—823
- 15) 大口義人, 北村公博, 太田舜二ら : 脳卒中により高熱を伴う偽痛風発作が誘発された1例. 脳卒中 1991 ; 13 : 145—147
- 16) Clark WM: Cytokines and reperfusion injury. *Neurology* 1997; 49(suppl 4): S10—S14
- 17) Laowattana S, Oppenheimer SM: Protective effects of beta-blockers in cerebrovascular disease. *Neurology* 2007; 68: 509—514
- 18) Cechetto DF, Wilson JX, Smith KE, et al: Autonomic and myocardial changes in middle cerebral artery occlusion: stroke models in the rat. *Brain Res* 1989; 502: 296—305

**Abstract****Pseudogout as a complication of stroke**

Takakuni Maki, M.D.<sup>1)2)</sup>, Michikazu Nakamura, M.D.<sup>1)</sup> and Toshihiko Suenaga, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Tenri Hospital

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Kyoto University School of Medicine

We studied the incidence and clinical characteristics of pseudogout complicating stroke and the clinical characteristics of pseudogout occurring after stroke. Ten of 181 patients with stroke developed pseudogout. Compared with the patients of other disease, the incidence of pseudogout in the stroke patients was significantly high. Age at onset was 75 to 90, with a mean of 82. The time interval from stroke to onset of pseudogout ranged from 3 to 31 days, with a median of 5.5 days. The most common initial symptom was fever (90%), whereas subjective arthralgia was not highly frequent (50%). The affected joints were the knee in 6, wrist in 5, shoulder in 2, elbow in 2, atlantoaxial (crowned dens syndrom) in 2 and ankle in the remaining one. All patients developed pseudogout either on the paretic side or on atlantoaxial joint when their condition required extended bed-rest or limited their mobility. All the patients had elevated CRP levels (mean CRP 12.0 mg/dl). Our findings suggest that this under-recognized disease should be noted as one of the complications after stroke.

(Clin Neurol, 48: 563—567, 2008)

**Key words:** stroke, pseudogout, calcium pyrophosphate dihydrate crystal, crowned dens syndrome

---