

ヒト・プラセンタ・エキス投与と関連があると思われた reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) の 1 例

松山 友美* 佐竹真理恵

要旨：症例は 44 歳の女性である。44 歳の 3 月上旬に更年期症候群の症状緩和・美白効果を目的にヒト・プラセンタ・エキス皮下注を 2 日に 1 回計 6 回を受けた。初回投与 18 日目に突然雷鳴様頭痛が出現し、第 4・第 6 病日にも眼球の奥をえぐるような激しい頭痛が出現した。発熱・項部硬直はみとめず、髄液・頭部 CT も正常だった。頭部 MRA で右中大脳動脈と両側前大脳動脈に分節状の多発性狭窄をみとめた。第 12 病日に頭痛は消失し、頭部 MRA 再検で多発性脳血管狭窄はほぼ消失しており、reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) と診断した。本症例ではヒト・プラセンタ・エキスにふくまれている女性ホルモンが RCVS の発症要因の一つと考えられた。

(臨床神経 2012;52:182-185)

Key words：可逆性脳血管攣縮症候群 (reversible cerebral vasoconstriction syndrome : RCVS), 雷鳴様頭痛, ヒト・プラセンタ・エキス, 女性ホルモン

Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (以下 RCVS) は突然発症する雷鳴様頭痛の再発、可逆性の多発性脳血管攣縮によって特徴づけられる¹⁾。今まで Call-Fleming 症候群, Benign angiopathy of the central nervous system, Primary thunderclap headache などと呼ばれていた¹⁾。発症原因として妊娠・出産前後およびエルゴタミンなど血管収縮関連薬剤などと関連するとされているが、最近女性ホルモンの濃度変化が RCVS の発症に重要であるとの報告がある²⁾。今回、私たちは更年期症候群の症状緩和・美白効果を目的としたヒト・プラセンタ・エキス投与後に RCVS を発症した 1 症例を経験したので報告する。

症 例

症例：44 歳，女性

主訴：くりかえす激しい頭痛

既往歴：33 歳時高血圧，42 歳時うつ病。

家族歴，生活歴：特記事項なし。

現病歴：44 歳の 3 月初めごろよりヒト・プラセンタ・エキス皮下注を 2 日に 1 回，計 6 回を 2 週間で投与された。3 月中旬ごろ，初回投与から 18 日目（第 1 病日，月経周期第 2 日）で生理が始まった翌日，子供の卒業式が終了して階段を降りる時に突然頭を殴られ頭部全体を締め付けるような非拍動性頭痛が出現した。嘔気・嘔吐はみとめなかったが、今まで経験したことがない雷鳴様頭痛で立っていられず、他人に支えられ保健室に駆け込んだ。高血圧 190/168mmHg をみとめ、

救急車で近医を受診。頭部 CT で頭蓋内出血はみとめず、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) を処方され帰宅した。NSAIDs の効果が乏しく痛みのピークは発症時であり、その後は徐々に軽度改善をみとめるものの完全には消失はしなかった。第 4 病日に左眼球の奥をえぐるような頭痛が出現し、ふたたび近医を受診。再度頭部 CT を施行するも異常をみとめなかった。第 6 病日にも両側眼球の奥をえぐるような激しい頭痛が出現し当科受診、緊急入院となった。

入院時内科的所見：身長 148cm, 体重 57.5kg, 血圧 164/117 mmHg, 脈拍数 88/min, 整, 体温 37.0℃, その他異常をみとめなかった。

神経学的所見：意識清明, 髄膜刺激徴候なく, その他特記事項はなかった。

入院時検査所見：検尿正常, 血液, 生化学的検査にも異常なく, 抗核抗体, 抗 Sm 抗体, SS-A, SS-B, MPO-ANCA などの自己抗体も陰性であった。髄液検査でも初圧/終圧 110/105 mmH₂O, 細胞数 1/mm³ (リンパ球 70%, 単球 16%, 組織球 14%), 蛋白 37.0mg/dl, 糖 57mg/dl と正常であった。

画像所見：頭部 CT で頭蓋内出血はみとめず、頭部 MRI でも DWI, FLAIR をふくめ異常信号はみとめなかった。しかし、頭部 MRA (Fig. 1A~B) で左中大脳動脈と両側前大脳動脈に分節状の多発性の脳血管狭窄がみられた。

入院後経過：くりかえす頭部 CT で異常をみとめず、髄液検査でも異常がみられなかったことより、くも膜下出血は否定した。脳血管狭窄が単発的でなく多発性であることより脳動脈解離も否定的で、治療として安静・輸液をしながら前医

*Corresponding author: 国家公務員共済組合連合会浜の町病院神経内科 [〒810-8539 福岡市中央区舞鶴 3 丁目 5 番 27 号]
国家公務員共済組合連合会浜の町病院神経内科
(受付日：2011 年 8 月 24 日)

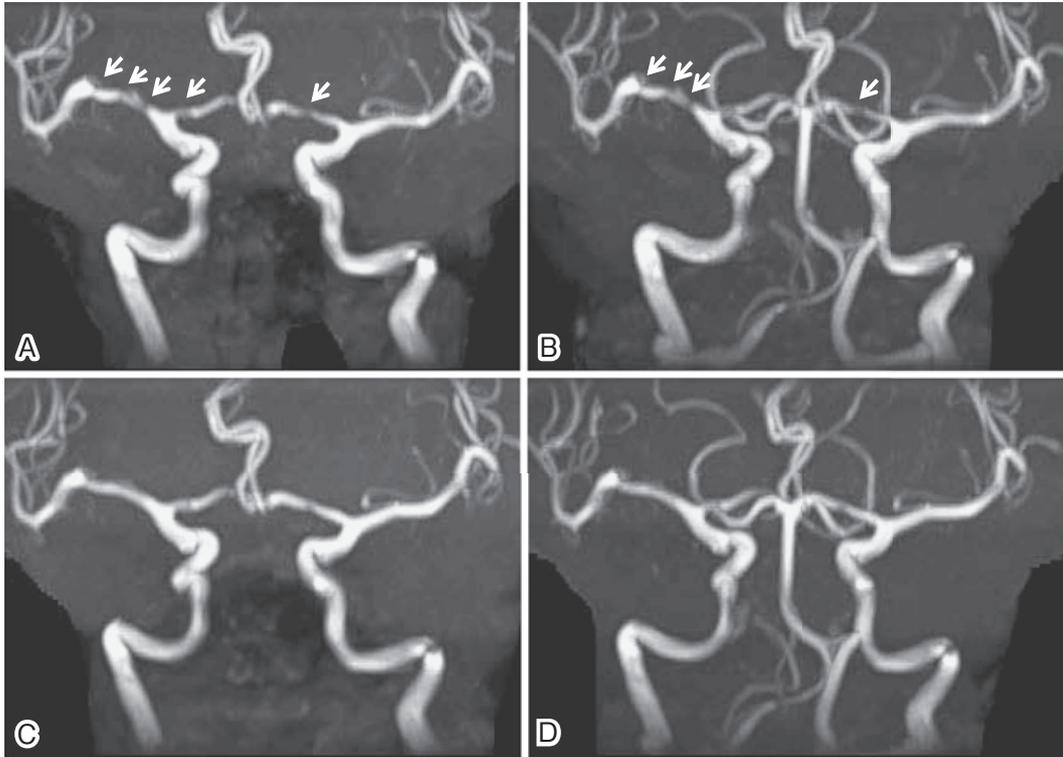


Fig. 1 Magnetic resonance angiography (3D-TOF: Matrix size 256×231, TR 24ms, TE 7.2ms) of this case.

The initial magnetic resonance angiography (A-B) show segmental multiple vasoconstriction of the right middle cerebral artery and bilateral anterior cerebral artery.

The follow-up magnetic resonance angiography (C-D, 12 days after the first onset) show almost complete reversibility of all vasoconstriction.

での選択的セロトニン再取り込み阻害薬（以下SSRI）、Ca拮抗剤をそのまま継続した。翌日より頭痛は少しずつ改善し、第12病日には頭痛はほぼ消失、頭部MRA（Fig. 1C～D）を再検したところ、入院時の多発性脳血管狭窄は著明に改善をみとめRCVSと診断した。以降外来で経過観察したが、半年経過した時点でも頭痛はなく発症3カ月の頭部MRAでは多発性脳血管狭窄は完全に消失した。

考 察

RCVSは突然発症する雷鳴様頭痛の再発、可逆性の多発性脳血管攣縮によって特徴づけられる¹⁾³⁾。Anne Ducrosら¹⁾は67人のRCVSの症例を検討し、その特徴と診断について1)突然発症の激しい頭痛があること、2)神経学的脱落症状はあってもなくてもよい、3)分節状の多巣性の脳血管狭窄が3カ月以内で消失するの3点であるとされている。本症例は突然発症する雷鳴様頭痛が3回おこったこと、頭部MRAで多発性脳血管狭窄が2週間以内でほぼ消失したことより、この3点を満たしておりRCVSと診断した。

RCVSは特発性が多いが、半分以上は誘発因子があるとされている¹⁾⁴⁾。RCVSの誘発因子として妊娠・出産前後、薬剤（血管収縮関連物、エルゴタミン、スマトリプタン、SSRIなどの抗うつ薬、免疫抑制剤など）、片頭痛、カテコラミン内分泌

性腫瘍、入浴、物理的疲労などが関連するとされている¹⁾⁴⁾。しかし近年RCVSが主に女性におこっていること、妊娠と関連が多いことから、女性ホルモンの変化がRCVSの発症に重要であると考えられている²⁾⁵⁾。

実際、女性ホルモン投与によってRCVSを発症した症例が報告されている²⁾⁵⁾。Freilingerら⁵⁾は子宮内授精目的で36歳女性にゴナドトロピン（卵巣刺激ホルモンFSH）を投与したところ、22日目にRCVSを発症し脳梗塞を合併している症例を報告した。Sooら²⁾も44歳の女性の経口避妊薬Pillを内服1カ月後にRCVSを発症し、脳梗塞を合併した症例を報告した。彼らは女性ホルモンがRCVSをきたす機序として、女性ホルモンの一つであるエストロゲンが体内で高いレベルから低いレベル（とくに月経周期の後半の終わり）へと急激に変化する時にエストロゲンが元来持っている血管拡張の作用が弱くなり⁶⁾、この変化の影響を受けやすい患者に脳血管攣縮がおこりRCVSをひきおこすのではないかと推測した。エストロゲンは血管拡張物質である一酸化窒素（NO）やプロスタサイクリンの産生を増加させることによって内皮依存性血管拡張反応を増強する一方、血管収縮物質であるエンドセリンの産生を抑制する⁶⁾との報告もあり、上記の推測を裏付けている。

本症例は44歳で妊娠・産褥期でもなかったが、日頃と違う点は頭痛発症18日前よりヒト・プラセンタ・エキスを投与

されたことである。このヒト・プラセンタ・エキスは更年期症候群・自律神経失調症の症状緩和、老化防止や美白効果があるとされ、とくに近年注目を浴びている。日本国内で健康保険適応があるのはラエンネックとメルスモンの2種類であるが、本症例はラエンネックの投与を受けていた。Kong ら⁷⁾は韓国国内で販売されているラエンネックをランダムにしらべた結果、微量であるが女性ホルモン(エストロゲン 94pg/ml, 卵巣刺激ホルモン FSH 2.8mIU/ml) がふくまれていると報告している。本症例は3月中旬に頭痛が発症(月経周期第2日)し翌日に生理が始まっており、本症例の月経周期中生理的にエストロゲンが上昇する排卵期は3月初めごろと推測できる。ちょうどこの時期にヒト・プラセンタ・エキスの投与を受けることで、その中にふくまれているエストロゲンと卵巣刺激ホルモン(FSH)によるエストロゲンの上昇⁵⁾により、総エストロゲンがさらに高いレベルに達したと考えられる。その後、月経周期後半にエストロゲン濃度の急激な低下が脳血管攣縮をおこしRCVSを発症したのではないかと考えられた。確かに本症例は1年前から誘発因子の一つとされるSSRIを内服していたが、今回のエピソードまで同じ量をずっと内服しており関連性は乏しいと思われるが、何らかの複合因子として影響を与えた可能性は完全に否定できないと思われた。

RCVSは多数の症例で良性な臨床経過をたどるが、症例によってはクモ膜下出血や脳内出血、痙攣、脳梗塞、一過性脳虚血発作などの合併症もみられ、さらに死亡にいたるほどの重篤な合併症がおこる報告もある⁵⁾。本症例のように重篤な雷鳴様頭痛がくりかえし再発する時はRCVSを念頭に置き、女性ホルモンなど血管収縮関連物質の使用などの確認、頭部CTのみならず頭部MRI・頭部MRAなどの検査をおこない、血管攣縮有無およびその合併症の有無などをふくめ臨床的に厳密な経過観察が必要であると思われた。

なお本症例の要旨は第188回日本神経学会九州地方会で報告し

た。

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

文 献

- 1) Ducros A, Boukobza M, Porcher R, et al. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain* 2007;130:3091-3101.
- 2) Soo Y, Singhal AB, Leung T, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome with posterior leucoencephalopathy after oral contraceptive pills. *Cephalalgia* 2010;30:42-45.
- 3) Bouchard M, Verreault S, Gariépy JL, et al. Intra-arterial milrinone for reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Headache* 2009;49:142-145.
- 4) Gerretsen P, Kern RZ. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a thunderclap headache-associated condition. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2009;9:108-114.
- 5) Freilinger T, Schmidt C, Duering M, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome associated with hormone therapy for intrauterine insemination. *Cephalalgia* 2010;30:1127-1132.
- 6) 赫 洋美, 内山真一郎. 病態と疾患からみたエストロゲン脳梗塞. *日本臨床* 2005;63(suppl 3):597-601.
- 7) Kong MH, Lee EJ, Lee SY, et al. Effect of human placental extract on menopausal symptoms, fatigue, and risk factors for cardiovascular disease in middle-aged Korean women. *Menopause* 2008;15:296-303.

Abstract**A case of reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) triggered by human placenta extract**

Yumi Matsuyama, M.D. and Marie Satake, M.D.

Department of Neurology, Hamanomachi Hospital

We present a case of a female patient with reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) arising after receiving subcutaneous injection of human placenta extract. A 44-year-old woman started taking human placenta extract with the aim of improving her menopausal symptoms, fatigue, and beauty. However, 18 days after taking human placenta extract, she had three episodes of thunderclap headache. Repeated cranial CT did not show subarachnoid hemorrhage; CSF examination showed neither xanthochromia nor inflammation. Brain diffusion weighted and FLAIR images were normal. However, magnetic resonance angiography showed multifocal segmental stenosis of the right middle cerebral artery and bilateral anterior cerebral arteries. Follow-up angiography, which performed 12 days after the onset of thunderclap headache, revealed almost normalized flow in all cerebral arteries; we made a diagnosis of RCVS. She has had no symptoms and signs since the third attack of headache. The only identified etiologic factor was subcutaneous injection of human placenta extract started 18 days prior to onset. This is the first report of RCVS triggered by human placenta extract.

(Clin Neurol 2012;52:182-185)

Key words: reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS), thunderclap headache, human placenta extract, female hormones
