

症例報告

Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) による脳梗塞をきたした全身性エリテマトーデス・抗リン脂質抗体陽性患者の1例

上中 健^{1)*} 濱口 浩敏¹⁾ 関口 兼司¹⁾
古和 久朋¹⁾ 荏田 典生¹⁾ 戸田 達史¹⁾

要旨：症例は36歳女性である。全身性エリテマトーデスおよび抗リン脂質抗体陽性で通院中であった。入院3週間前に突然左手の脱力を自覚した。1日前に右眼の視野狭窄を自覚したが5分ほどで改善した。頭部MRI上、右大脳半球分水嶺領域に多発する急性期脳梗塞巣をみとめ入院した。MRAでは右内頸動脈終末部、右後大脳動脈、左中大脳動脈に多発狭窄をみとめた。アスピリン・ヘパリンナトリウムによる加療をおこない、症候の増悪をみとめず経過した。入院1週間後の頭部MRAでは血管狭窄はいずれも消失しており、reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) による脳梗塞と診断した。

(臨床神経 2013;53:283-286)

Key words：reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS), 脳梗塞, 全身性エリテマトーデス, 抗リン脂質抗体症候群

はじめに

Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) は雷鳴頭痛と可逆性の脳血管狭窄を特徴とする症候群であり、血管炎や動脈硬化との鑑別が重要である。今回われわれは、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus; SLE) および抗リン脂質抗体陽性患者に可逆性の脳血管狭窄をみとめ、RCVSによる脳梗塞と診断した1例を経験した。同様の報告は過去になく、診断および治療において示唆に富む症例と考えられたので報告する。

症 例

症例：36歳，女性，右きき

主訴：左上肢脱力，左手指しびれ感，右視力低下

既往歴：特記事項なし。

家族歴：母：脳梗塞。

生活歴：喫煙・飲酒歴なし，アレルギーなし，出産歴1回，流産歴なし。

内服歴：プレドニゾロン7mg/日，アザチオプリン75mg/日。

現病歴：中学生時にSLEを発症し，以来当院免疫内科に通院中で，抗リン脂質抗体陽性を指摘されていた。第1病日夕方に，とくに誘因なく左手の脱力を自覚した。また，左第

3～5指にジンジンとしたしびれ感を自覚し，左肩の痛みも感じた。マッサージをおこなったが改善せず，第18病日近医整形外科を受診。頭部X線写真で異常は指摘されず，ビタミンB製剤を処方された。同日夜から頭痛，頸部痛が出現し，右眼の視野が外側上部を残して灰色っぽくチカチカした色覚異常をみとめたがいずれも5分程度で回復した。第19病日当院受診。頭部MRI/MRAにて異常をみとめたため，同日精査加療目的で入院した。

一般身体所見：身長154cm，体重60kg，BMI25.3kg/m²，体温36.9°C，血圧129/91mmHg，脈拍73bpm，SpO₂99% (room air)。心雑音・頸部血管雑音はみとめなかった。

神経所見：意識は清明，脳神経では視力，視野や対光反射をふくめ異常所見をみとめなかった。上肢のBarré徴候が左側陽性，徒手筋力テストで左背側骨間筋に4/5の筋力低下と，指鼻指試験で左側に軽度の運動分解をみとめた。左上腕三頭筋および膝蓋腱反射はやや亢進していたが，病的反射は両側陰性であった。National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) は1点 (左上肢の失調) であった。

検査所見：全血算は正常で，血液生化学検査では総コレステロール227mg/dl，LDLコレステロール155mg/dlと軽度上昇をみとめた。D-dimerは正常，プロテインC/S活性も正常であった。C4が7.8mg/dlと軽度低下しており，抗DNA抗体 (RIA) 8.0IU/ml・抗CLb2GPI抗体17.8U/ml・ループスアンチコアグラント1.5・抗カルジオリピン抗体45.7U/ml

*Corresponding author: 神戸大学大学院医学研究科神経内科学 [〒650-0017 神戸市中央区楠町7丁目5-2]

¹⁾ 神戸大学大学院医学研究科神経内科学

(受付日：2012年5月2日)

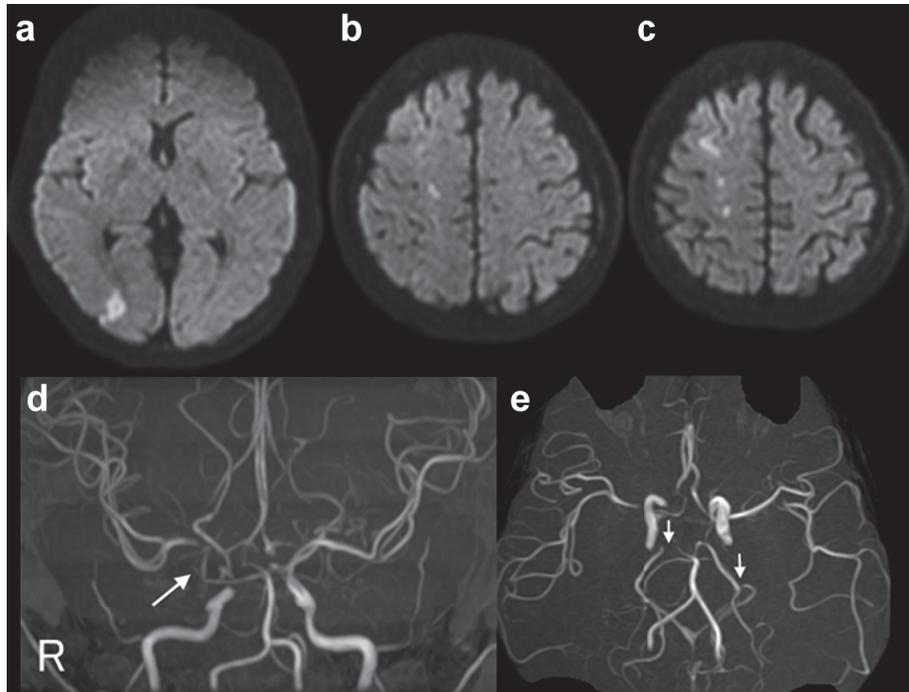


Fig. 1 Magnetic resonance imaging/angiography on admission.

Brain MRI (HITACHIechelon Vega, 1.5Tesla) taken on day 19. Diffusion weighted images (a, b, c: Axial, 1.5T; TR 4000.0 ms, TE 61.8 ms, b value=1,000 sec/mm²) showed high signal lesions in the right MCA/ACA and MCA/PCA border zone areas. MR angiography (d, e: 1.5T; TR 23.0 ms, TE 6.9 ms) showed multiple stenosis on right ICA, bilateral MCA, and bilateral PCA (arrow). (MCA: middle cerebral artery, ACA: anterior cerebral artery, PCA: posterior cerebral artery ICA: internal carotid artery)

と陽性であった。

画像検査：胸部 X 線写真では心陰影拡大はなく、心電図は正常洞調律であった。経胸壁心臓超音波検査で心房血栓や左房拡大・弁膜症はみとめず、収縮能・拡張能の障害もみとめなかった。頭部 MRI では DWI/T₂WI/FLAIR で右大脳半球深部白質の分水嶺領域に高信号域が散在しており (Fig. 1a ~ c), ADC 像で同部位は低信号域を呈していた。T₂* 強調画像で低信号域はみとめなかった。頭部 MRA で右内頸動脈～中大脳動脈、両側後大脳動脈、左中大脳動脈分岐 (M2) に高度狭窄をみとめた (Fig. 1d, e)。

入院後経過：神経症候と検査所見から右内頸動脈～中大脳動脈の高度狭窄による分水嶺領域脳梗塞と判断した。血栓性の機序による脳梗塞がうたがわれたため、ヘパリンナトリウム持続静注およびアスピリン 100 mg/ 日内服を開始した。第 20 病日の脳血管造影 CT 検査でも MRA と同部位に軽度の狭窄をみとめた。入院後神経症候に変化なく、第 28 病日に頭部 MRA を再検したところ多発血管狭窄は消失していた (Fig. 2)。基礎疾患として抗リン脂質抗体が陽性であることを勧告し、アスピリンを終了しヘパリンナトリウムからワルファリン内服に変更した。その後後遺症なく第 38 病日に自宅退院となった。その他の内服薬は経過を通して変更しなかった。

3 ヶ月後の modified Rankin Scale (mRS) は 0 であり、5 ヶ月後の頭部 MRI では FLAIR 像で右大脳半球分水嶺領域に高信号域が残存していたが、新たな異常所見はなく、その後再発はみとめていない。

考 察

本例は、SLE と抗リン脂質抗体陽性患者の経過中に多発血管狭窄と脳梗塞をみとめた 1 例である。若年発症に加え基礎疾患から、① SLE/ 抗リン脂質抗体にともなうアテローム性動脈硬化による脳梗塞¹⁾、②血管炎、③血管攣縮²⁾、④動脈解離などが鑑別疾患として挙げられた。抗リン脂質抗体陽性患者における脳梗塞では塞栓症だけでなく血栓性の機序の関与が推察されており、内皮細胞機能障害などのため動脈硬化が促進されるといわれている³⁾。抗リン脂質抗体症候群を有する脳梗塞患者 17 人の血管造影の検討では、4 人に頭蓋内血管の多発狭窄を示したという報告もある⁴⁾。また SLE においてもアテローム性動脈硬化症は一般人口より頻度が高いとされている¹⁾。しかし本症例の病変は可逆性であり動脈硬化は否定的である。SLE にともなう血管炎も鑑別として挙げられるが、SLE 患者での脳血管炎による脳梗塞は立証されていないことが多い。明確な神経病理学的証明のないま

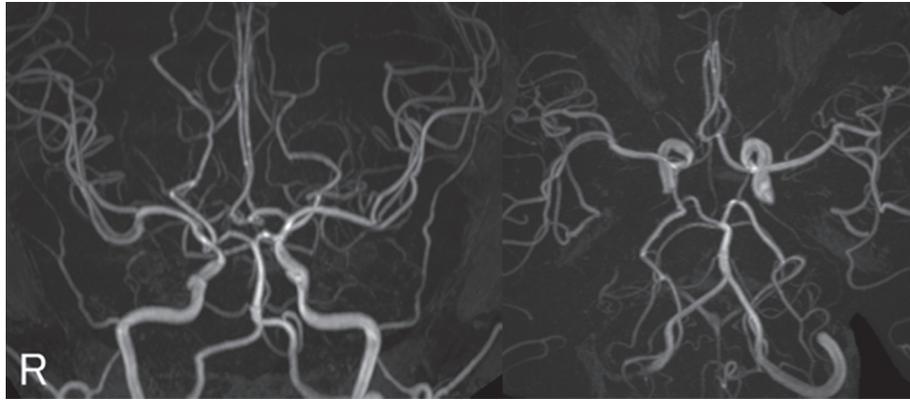


Fig. 2 Magnetic resonance angiography on 10 days after admission.
MR angiography (Philips achieva, 3.0Tesla; TR 25.0 ms, TE 3.5 ms) 10 days after admission showed a complete recovery of multiple vessel stenosis.

ま、併発する皮膚血管炎などの間接的証拠や特異性の低い血管造影所見によって診断されているのが実情である¹⁾。また、SLEの患者で脳血管に炎症性変化のある症例では、一次性炎症性血管炎より、感染症に起因する二次的血管炎を考慮することが重要との指摘もある¹⁾が、本症例では感染徴候はみられず、無治療で自然回復したことから考えにくい。また、動脈解離も、多発する血管狭窄が同時に改善したことから可能性は低いと考えた。これらから、本例の可逆性の多発血管狭窄の原因はRCVSの可能性がもっとも高いと思われる。右大脳半球の脳梗塞についても、画像所見より右内頸動脈の高度狭窄による分水嶺域梗塞がうたがわれ、他に脳梗塞の原因となりうる所見もみられなかったことから、RCVSによるものと考えられた。

RCVSは37%が特発性におこり、63%が二次性(産褥期、片頭痛、薬物、手術、動脈解離など)におこる。RCVSの発症機序は解明されていないが脳血管の緊張調節機構の破綻が推察されている^{5)~9)}。またbrain-derived neurotrophic factor (BDNF) 遺伝子の多形が血管攣縮に関連しているとする説⁵⁾もある。SLEとの合併については、シクロフォスファミド内服中にRCVSをきたした症例報告¹⁰⁾はみとめるものの、SLE単独でRCVSを合併した報告はわれわれが渉猟しえた範囲ではみつからなかった。また抗リン脂質抗体陽性患者とRCVSの合併についても既報告は見当たらずはっきりした因果関係は不明である。SLEやループス腎炎による高血圧などを契機にRCVSにいたる可能性は考えられるが本症例ではそういった所見はなかった。SLEに対する免疫抑制剤使用という観点からは、シクロフォスファミドやタクロリムス内服例でRCVSをおこした報告⁶⁾はあるものの、本例のようにアザチオプリン内服例でRCVSをおこした報告はなかった。ただアザチオプリン使用により血管内皮に対する細胞毒性が加わり内皮細胞の機能不全や血管攣縮がおきうることも推測されており¹¹⁾、RCVSをおこした可能性はある。

RCVSの典型例では、突然のくりかえす雷鳴頭痛(82~

100%)にみられ、数日から2週間は持続する)、嘔気・嘔吐、けいれん発作とともに局所神経脱落症候を示し、数日~数週間で自然回復する⁵⁾。Ducrosらは、67人のRCVS患者の前向き検討において最初の1週間で皮質のくも膜下出血(22%)、脳出血(6%)、PRES(9%)を合併し、1~2週間の間にTIA(16%)や脳梗塞(4%)をきたしたと報告している⁸⁾。後頭葉あるいは境界領域に多巣性の病変が出現し、脳血管造影検査で中大脳動脈や後大脳動脈、その分枝といった中等度の動脈での多巣性の分節性狭窄と拡張がみられ、週~月単位(3ヶ月以内)で改善する。一般的に髄液所見が正常であり可逆的病変であることからくも膜下出血や孤発性血管炎とは鑑別される^{2)6)~9)}。RCVSで黒内障をきたした報告はないが、眼動脈の攣縮や狭窄で黒内障をきたしたという報告は散見される。本症例でみられた右眼の一過性の視力低下については、RCVSに関連した右眼動脈の血流低下による症状と考えられた¹²⁾。本例では軽度の頭痛の訴えはあったが、典型的な雷鳴頭痛はみられなかった。ただし、雷鳴頭痛のないRCVSも報告されている⁷⁾。

RCVSには確立された治療法・予防法はなく、カルシウム拮抗薬やステロイドなども投与されるが、通常は週~月範囲で自然回復する。カルシウム拮抗薬であるnimodipineは48時間以内の雷鳴頭痛を減らす脳卒中合併の減少にはつながらないとされている⁷⁾。本症例では神経所見が軽微で増悪傾向もないことから腰椎穿刺や脳生検といった侵襲的な検査はこなわずに経過をみたところ、血管狭窄の回復が確認された。

RCVSの疾患概念はまだ確立されておらず今後もこのような症例の蓄積が必要である。本例のように雷鳴頭痛のない症例でも多発血管狭窄をみとめる症例ではRCVSを鑑別に挙げ、MRAや脳血管造影検査による注意深い経過観察が重要と思われた。

※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) Futrell N. Systemic lupus erythematosus. In: Caplan LR, Bogousslavsky J, editors. *Uncommon causes of stroke*. 2nd ed. New York: Cambridge University Press; 2008. p. 335-341.
- 2) Singhal AB, Koroshetz WJ, Caplan LR. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes. In: Caplan LR, Bogousslavsky J, editors. *Uncommon causes of stroke*. 2nd ed. New York: Cambridge University Press; 2008. p. 505-514.
- 3) Roldan JF, Brey RL. Anti-phospholipid antibody syndrome. In: Caplan LR, Bogousslavsky J, editors. *Uncommon causes of stroke*. 2nd ed. New York: Cambridge University Press; 2008. p. 263-274.
- 4) Provenzale JM, Barboriak DP, Allen NB, et al. Antiphospholipid antibodies: findings at arteriography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998;19:611-616.
- 5) Chen SP, Fuh JL, Wang SJ. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: current and future perspectives. *Expert Rev Neurother* 2011;11:1265-1276.
- 6) Sattar A, Manousakis G, Jensen MB, et al. Systematic review of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8:1417-1421.
- 7) Ducros A, Bousser MG. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Pract Neurol* 2009;9:256-267.
- 8) 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.
- 9) Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, et al. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med* 2007;146:34-44.
- 10) Sayegh J, Marc G, Augusto JF, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome in a female patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2010;49:1993-1994.
- 11) Lateef A, Lim AY. Case reports of transient loss of vision and systemic lupus erythematosus. *Ann Acad Med Singapore* 2007;36:146-149.
- 12) Nakajima M, Kimura K, Minematsu K, et al. A case of frequently recurring amaurosis fugax with atherothrombotic ophthalmic artery occlusion. *Neurology* 2004;62:117-118.

Abstract

Reversible cerebral vasoconstriction syndrome in a stroke patient with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody

Takeshi Uenaka, M.D.¹⁾, Hirotohi Hamaguchi, M.D., Ph.D.¹⁾, Kenji Sekiguchi, M.D., Ph.D.¹⁾, Hisatomo Kowa, M.D., Ph.D.¹⁾, Fumio Kanda, M.D., Ph.D.¹⁾ and Tatsushi Toda, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Division of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine

A 36-year-old female with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome was referred to our department because of mild weakness of left arm and an episode of right amaurosis fugax for twenty days. Brain MRI showed right ACA/MCA/PCA border zone infarction on DWI/T₂WI/FLAIR and MR angiography (MRA) showed multiple segmental stenosis in right internal carotid artery, right and left middle cerebral artery, and bilateral posterior cerebral arteries. Treatment with oral aspirin (100 mg/day) and continuous infusion of heparin kept her neurological symptoms and signs stable. MRA on 28 days revealed complete recovery of multiple stenotic lesions, thus, diagnosis of reversible cerebral vasoconstriction (RCVS) was made. RCVS should be considered as a cause of neurological deficit in patients with SLE regardless of thunderclap headache.

(Clin Neurol 2013;53:283-286)

Key words: reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS), cerebral infarction, SLE, antiphospholipid syndrome