

可逆性脳血管攣縮症候群 11 症例の臨床的検討

竹丸 誠¹⁾ 竹島 慎一¹⁾²⁾ 原 直之¹⁾³⁾ 姫野 隆洋¹⁾ 志賀 裕二¹⁾³⁾
 竹下 潤¹⁾ 高松 和弘¹⁾ 野村 栄一¹⁾ 下江 豊¹⁾ 栗山 勝^{1)*}

要旨：可逆性脳血管攣縮症候群 (reversible cerebral vasoconstriction syndrome; RCVS) 11 例を報告する。男性 2 例，女性 9 例で平均年齢 47.9 ± 14.1 歳で若年者に多かった。雷鳴頭痛と言える強度の頭痛は 64%，全身けいれん 27%，運動麻痺 36% であった。脳内病変の合併は，脳表限局のくも膜下出血 63%，皮質下出血 9%，可逆性後頭葉白質脳症 45% で発症初期から認めた。脳梗塞は 45% に，発症後 1~3 週間目頃に起った。脳血管攣縮は発症 1 ヶ月目頃から改善傾向を認めた。誘因は，産褥，片頭痛既往，輸血，急速な貧血改善，腎不全，入浴，脳血管解離の合併などが認められた。発症時の血圧異常高値を 55% に認めたが，誘因なのかは確定的ではなかった。
 (臨床神経 2018;58:377-384)

Key words：可逆性脳血管攣縮症候群，可逆性後頭葉白質脳症，脳表限局くも膜下出血，皮質下出血，脳梗塞

はじめに

可逆性脳血管攣縮症候群 (reversible cerebral vasoconstriction syndrome; RCVS) は，急性発症する激しい頭痛，しばしば雷鳴頭痛と呼ばれる頭痛で発症し，多発性の可逆性の脳血管攣縮を伴う症候群である^{1)~3)}。以前は分娩後血管症，片頭痛性血管攣縮，薬剤性脳血管症など種々の名称で呼ばれていたが，これらを総称する名称として，2007 年に Calabrese らにより RCVS と提唱された⁴⁾。一応の診断基準として，突然の高度の頭痛で発症し，時に神経巣症状やけいれんを伴い，画像検査で脳血管の攣縮があり，多くは 3 ヶ月以内に改善するなどが診断の要点となる^{1)~3)}。しかし，時に脳内出血あるいは虚血性脳梗塞などを起こすことがあり，特に本症は若年者に多い脳卒中として臨床的に重要である。本邦からは，学会報告を含め複数症例の報告もあるが⁵⁾，詳細な合併症の頻度や実態は明らかではない。我々は，本症の症例を 2002 年~2017 年に 11 例を診断し，臨床症状，画像，脳内合併症，背景因子などを検討したので問題点も含めて報告する。当院は周囲に神経疾患の専門病院が少ないこともあり，神経疾患に対する医療圏は約 90 万人前後である。特に，当院は脳卒中センターとして機能しており，この地区の脳卒中の約 80% が救急搬入される。脳卒中疑いとして搬入される症例中の RCVS 症例の分析という点でも意味のある検討と考える。

方法と症例

1. 方法

2002 年から 2017 年までの入院患者から後方視的に，臨床症状，経過，脳画像所見などから RCVS 症例を抽出した。頭痛の程度と性状に関しては，突然発症で，これまでに経験したことのない拍動性頭痛が数日間繰り返した場合の頭痛は，いわゆる雷鳴頭痛と共通の頭痛と推測され(++)とした。突然発症で，強度な頭痛ではあったが，耐えられない激痛という表現が病歴中にはなかった場合は(+)とした。高血圧の診断は，収縮期血圧 140 mmHg 以上あるいは拡張期血圧 90 mmHg 以上とし，異常高値は収縮期血圧 180 mmHg 以上あるいは拡張期血圧 100 mmHg 以上とした。脳血管の攣縮は原則 2 回の MRA (magnetic resonance angiography) の血管の比較から血管狭窄の有無を検討した。脳動脈解離，脳異常血管，脳動脈瘤などの鑑別が必要な時には，DSA (digital subtraction angiography) により脳血管を検討し，血管狭窄部位を同定した。MRI で，可逆性後頭葉白質脳症 (posterior reversible encephalopathy syndrome; PRES) や脳梗塞の有無を検討し，PRES が合併している場合その部位を検討した。出血病変は MRI 及び CT で検討し，脳表の脳溝に添ったくも膜下出血 (convexal subarachnoid hemorrhage; cSAH) と皮質下出血 (lobar intracerebral hemorrhage; LICH) の有無を検討した。尚，本研究

*Corresponding author: 脳神経センター大田記念病院脳神経内科 [〒 720-0825 広島県福山市沖野上町三丁目 6-28]

¹⁾ 脳神経センター大田記念病院脳神経内科

²⁾ 現：昭和大学リハビリテーション科

³⁾ 現：広島大学大学院脳神経内科

(Received January 24, 2018; Accepted May 2, 2018; Published online in J-STAGE on June 1, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001143

は脳神経センター大田記念病院, 倫理委員会の承認を2017年11月1日に得ている (承認番号 141).

2. 症例

① Case 1 (28 歳女性)

2002年9月下旬, 出産 (正常産) 10日目. 夜中に突然両こめかみの拍動性頭痛が出現し, 鎮痛薬を服用しても改善せず, 動けなくなって救急車で搬入された. 血圧上昇を認め, 救急外来で全身けいれんをおこした. いわゆる産褥子癇と診断された. 画像: 発症から約6時間後に, M2, P2などに多発性の数珠状の血管狭小化を認め, PRESの所見も認めた. 1年後のMRAで改善を確認した. 治療は抗けいれん薬とカルシウム拮抗薬による降圧を行なった.

② Case 2 (40 歳女性, Fig. 1A)

2005年8月中旬, 全身倦怠感あり, 過多月経による高度貧血 (Hb 2.5 g/dl) のため8月末3日間濃厚赤血球の輸血を受

けた (計6単位). その後, 頭痛, 嘔吐があり, 7日後の夜中に全身けいれんが出現し救急入院した. 血圧は112/70 mmHgと正常. 画像: 入院時, 両側大脳半球高位円蓋部の皮質下にPRES病変が見られた①. 入院20日目にM2, CA, A2, P1, BAに広範囲に数珠状の狭小化を認めた②. また左前頭葉高位円蓋部に新規梗塞巣を認め③, 右運動不全片麻痺が出現した. 治療は抗けいれん薬と高グリセリン液 (グリセオール) の投与を行ない, カルシウム拮抗薬 (ロメリジン) による降圧を行なった. また脳梗塞発症後は低分子デキストランとエダラボンの投与を行なった. その後子宮全摘術のため産婦人科へ転院した.

③ Case 3 (59 歳男性)

2011年8月下旬, 夜中に突然右こめかみの割れるような頭痛が出現し, 4日間続き, 鎮痛薬で軽快せず来院した. 血圧は190/105 mmHgで血圧上昇を認めた. 画像: 来院時 (発症4日後), M2の狭窄を認め, また右前頭葉, 頭頂葉に2個所

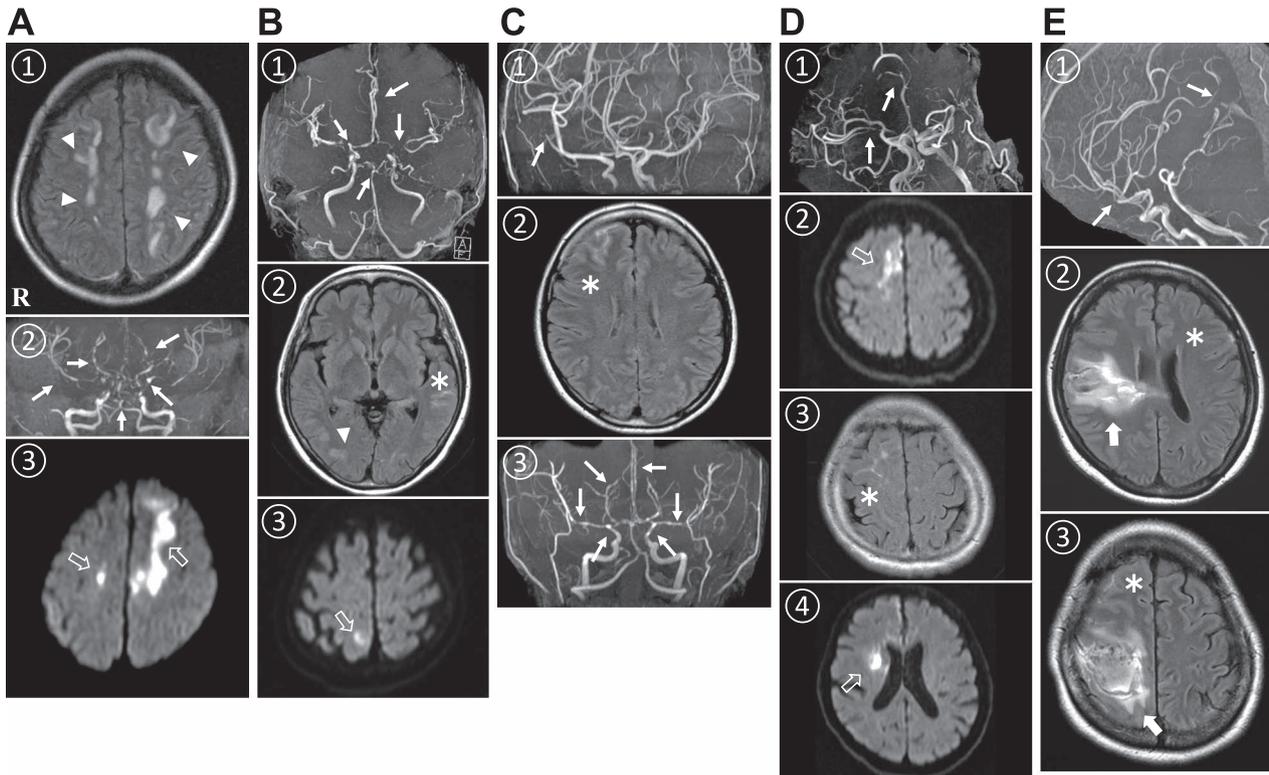


Fig. 1 MRI and magnetic resonance angiography (MRA) in the Cases.

Arrows; vasoconstriction, arrow heads; high signals in the cerebral white matter suggested posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), bold white margined arrows; infarction, bold arrows; intracerebral hemorrhage, stars; convexal subarachnoid hemorrhage (cSAH), cross; unruptured aneurysm. Abbreviation; VC: vasoconstriction, FLAIR: fluid attenuated inversion recovery, DWI: diffusion weighted image. A-J: MRA (1.5 T, TR 21–34 ms, TE 3.69–7.15 ms), Axial FLAIR (1.5 T, TR 8,000–9,000 ms, TE 87–126 ms), Axial DWI (1.5 T, TR 3,700–5,300 ms, TE 80–130 ms).

A; Case 2 (a 40-year-old woman) ① PRES on day 7, FLAIR, ② VC on day 20, MRA ③ infarction on 20, DWI. B; Case 4 (a 54-year-old woman) ① VC on day 2, MRA ② PRES and cSAH on day 2, FLAIR, ③ infarction on 20, DWI. C; Case 7 (a 29-year-old woman) ① VC on day 1, MRA ② cSAH on day 1, FLAIR, ③ VC on day 15, MRA. D; Case 8 (a 68-year-old woman) ① VC on day 1, MRA ② infarction on 1, DWI, ③ cSAH on day 1, FLAIR ④ infarctions on 13, DWI. E; Case 11 (a 48-year-old woman) ① VC on day 4, MRA ②③ LICH and cSAH on day 2, FLAIR.

cSAH を認めた。発症 14 日後に右頭頂葉に新鮮 BAD 様の梗塞と小梗塞巣を認めた。運動麻痺の出現はなかった。高血圧以外の誘因はなかった。治療はカルシウム拮抗薬（ジルチアゼム）による降圧を行ない、脳梗塞発症後は低分子デキストランを投与した。

④ Case 4 (54 歳女性, Fig. 1B).

2011 年 10 月上旬、夜勤明けの午前 6 時頃、突然拍動性の強い頭痛が出現し、2 日間軽快せず入院した。血圧は 210/110 mmHg で血圧上昇を認めた。画像：入院時（発症 2 日後）、多発性の M1-2, A2, P1-2 の血管狭窄を認め①、PRES と cSAH も 3 個所に認めた②。血管狭窄は DSA により確認された。発症 9 日目に新規梗塞巣を右頭頂葉内側に認め③、左上肢の運動不全麻痺が出現した。高血圧以外の誘因はない。治療はカルシウム拮抗薬（ジルチアゼムその後ベラパミル）による降圧を行なった。脳梗塞発症後は低分子デキストラン、エダラボン、オザグレレルナトリウムの投与を行なった。

⑤ Case 5 (42 歳男性)

2012 年 1 月中旬、めまいがして閃輝暗点様のきらきらしたものが見えた後、突然に頭痛と嘔気が出現し来院した。血圧は 117/83 mmHg と正常。片頭痛の既往あり。画像：発症 1 日後、MRA で椎骨動脈 (vertebral artery; VA) と A1 の血管狭窄を認め、発症 6 日後右側頭葉内側に新規小梗塞巣を認めた。脳局所症状は出現しなかった。脳梗塞は小梗塞のため補液のみで経過をみた。

⑥ Case 6 (44 歳女性)

2012 年 7 月中旬、排便後に突然激しい耐えられない頭痛と視野障害が出現し、下肢のしびれ感も自覚した。1ヶ月前に子宮内膜症による過多月経で高度貧血 (Hb 5.4 g/dl) を認め、鉄剤投与とゴナドトロピン放出ホルモンアナログ (GnRH, ゴセレリン 1.8 mg 皮下注) を受け、急速な貧血改善があった。血圧は 148/106 mmHg で血圧上昇を認めた。20 歳頃から片頭痛がある。この症例は画像所見を含め既に報告した⁶⁾。治療はカルシウム拮抗薬（ロメリジン）投与を行った。

⑦ Case 7 (29 歳女性, Fig. 1C)

2014 年 6 月初旬に妊娠 39 週で正常経膈分娩した。2 日後に強い耐えられない後頭部痛が出現し、血圧は 155/95 mmHg で血圧上昇を認め入院した。けいれん発作はなかった。画像：発症 1 日目、右 M3-4 の多発性の高度狭窄を認め①、右前頭葉に cSAH も認めた②。15 日後頃より、M1-4, A1, P1, VA, IC などに広汎な血管の狭窄がさらに強度となった③。治療はカルシウム拮抗薬（ベラパミル）による降圧を行なった。

⑧ Case 8 (68 歳女性, Fig. 1D)

2015 年 6 月初旬、夜間に部屋を清掃中に突然後頭部痛が出現した。めまいと両下肢の脱力感もあった。血圧は 150/90 mmHg で血圧上昇を認めた。画像：発症 1 日目、右の A2 に 2 個所、

M2 にも狭窄を認め①、右前大脳動脈 (anterior cerebral artery; ACA) 領域に新規脳梗塞を認めた②、また右頭頂部に cSAH も認めた③。血管狭窄部位は DSA でも確認した。動脈解離は認めなかった。狭窄部位とくも膜下出血部位は一致せず、血管狭窄も ACA のみならず中大脳動脈 (middle cerebral artery; MCA) にも多発性に認めたため RCVS と診断した。入院 13 日後、新たに、右レンズ核前、内包後脚、尾状核、大脳脚に新規梗塞巣が出現した④。治療はカルシウム拮抗薬（ニフェジピン）、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬（テルミサルタン）による降圧を行ない、脳梗塞発症後はアルガトロバンとクロピドグレルの投与を行った。

⑨ Case 9 (71 歳女性)

2016 年 11 月初旬、起床時から突然強い拍動性の頭痛と右手の違和感が繰り返し出現し、夕刻になり、呂律が回りにくくなり来院した。血圧は 180/86 mmHg で血圧上昇を認め、一過性脳虚血発作 (transient ischemic attacks) を疑われ入院。来院時には新規梗塞巣は認めなかった。画像：発症 2 日目、両側 M1-2 の多発性の狭窄を認め、左頭頂円蓋部に cSAH を認めた。血管狭窄は DSA でも確認した。治療はカルシウム拮抗薬（ベシル酸アムロジピン）による降圧を行なった。

⑩ Case 10 (44 歳女性)

2017 年 1 月初旬、頭痛と嘔吐があり、かかりつけ医受診。診察中に全身けいれんが出現し当院へ入院。多発のう胞腎により腎不全 (クレアチニン 11.0 mg/dl) のため近日中に透析導入予定だった。血圧は 220/125 mmHg で血圧上昇を認めた。画像：発症 2 日目、脳出血は認められず、A1, M1-2 に広範囲に血管狭窄を認め、また左 M3 に未破裂動脈瘤を認めた。両側後頭葉に PRES も認めた。治療はカルシウム拮抗薬（ニフェジピン）、β 遮断薬（フマル酸ビソプロロール）による降圧を行った。

⑪ Case 11 (48 歳女性, Fig. 1E)

2017 年 1 月初旬、暖かい部屋から寒い場所に移動した時、頭痛が出現し、入浴時に頭部全体に強い拍動性頭痛となった。同様の頭痛が繰り返し出現した。2 日後、後頭部に激痛が再び出現し動けなくなり救急搬送された。血圧は 220/112 mmHg で血圧上昇を認め、左顔面を含む左半身の筋力低下としびれ感を認めた。画像：発症 4 日目、右 M3-4, 左 A1 などに血管狭窄を認めた①。DSA で同部位の血管狭窄を確認した。右前頭～頭頂葉に LICH を認め、左前頭葉、右前頭葉に cSAH も認めた②③。治療はカルシウム拮抗薬（ベラパミル）による降圧を行った。

結果 (Table 1)

1. 症例

2002 年から 2017 年までに RCVS 症例を 11 例 (男性 2 例、女性 9 例) 診断した。全症例、脳卒中の疑い、特に SAH ある

Table 1 The cases with reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS).

Case	year	Sex	Age	Clinical manifestations		Vasoconstriction on MRA		Intracerebral lesions on MRI/CT			Background
				H	C	Improve	Arteries	PRES	Infarct	cSAH(n)	
1	2002	F	28	++	+		P2, M2	+ O	—	—	day 10 after a delivery (eclampsia), HT
2	2005	F	40	+	+	hemiparesis	M2, P1, A2, BA	+ FP	+ 20dy	—	after blood infusion, hypermenorrhea (anemia)
3	2011	M	59	++			M2	—	+ 14dy	+ (2)	n.p HT (190/105)
4	2011	F	54	++		hemiparesis	M2, P2, A2	+ OP	+ 9dy	+ (3)	n.p HT (210/110)
5	2012	M	42	+		dizziness	A1, VA	—	+ 6dy	—	migraine
6	2012	F	44	++		sensory dis	A3, VA	+ OP	—	—	migraine, HT (148/106), GnRH, anemia, endometriosis
7	2014	F	29	++			M1-4, P1, A1, VA	—	—	+ (1)	day 2 after a delivery, HT (155/95)
8	2015	F	68	+		hemiparesis	A2, M2	—	+ 13dy	+ (1)	n.p HT (150/90), ACA dissection?
9	2016	F	71	++		sensory dis	M1, M2	—	—	+ (1)	n.p HT (180/86)
10	2017	F	44	+	+		M1-2, A1	+ OP	—	—	renal failure (polycystic kidney), HT (220/125), AN
11	2017	F	48	++		hemiparesis	A1, M3-4	—	—	+ (1)	n.p HT (220/112), taking a bath

Abbreviation; H: headache, ++: severe, intractable and pulsative headache which continued for few days, +: severe but not intractable headache, C: convulsion, dy: days, ms: months, ws: weeks, P: posterior cerebral artery, M: middle cerebral artery, A: anterior cerebral artery, VA: vertebral artery, BA: basilar artery, PRES: posterior reversible encephalopathy syndrome, O: occipital white matter, F: frontal white matter, P: parietal white matter, cSAH: convexal subarachnoid hemorrhage, LICH: Lobar intracerebral hemorrhage, HT: hypertension, n.p: nothing particular, GnRH: gonadotropin-releasing hormone, ACA: anterior cerebral artery, AN: aneurysm.

いは脳血管解離が疑われ、救急搬入された症例である。2010年以前は2例、以後が9例であった。本症の概念の浸透、画像の進歩などにより2010年以後に症例は増加した。女性に多く、平均年齢は47.9 ± 14.1歳で、65歳以上が2例、以下が9例で若年者に多かった。特に出産後に生じた2例は20歳代である。

2. 臨床症状

頭痛は全例に見られたが、雷鳴様と表現された症例はおらず、医療者からも雷鳴様かは聞き返してはいない。7例の頭痛は、いわゆる雷鳴頭痛と共通の頭痛と推測され(++)、4例の頭痛は強度な頭痛ではあったが、耐えられない激痛ではなかったため(+)とした。全身けいれんを3例に認め、1例は産褥子癇であった。運動麻痺は4例に認められ、3例は脳梗塞、1例はLICHが原因であった。その他めまいが1例、下肢や上肢の感覚障害を2例に認めた。

3. 血管攣縮

血管攣縮はMRAで確認した。発症から24時間以内が5例、2日以内が3例、4日以内が2例、1例は20日目に確認できた。4例は鑑別、病態確認のためDSAを行なった。血管攣縮は広範囲に複数個所に生じており、MCA 10例、ACA 6例、後大脳動脈 (posterior cerebral artery; PCA) 4例、VA 2例で確認した。血管全体が狭小化あるいは部分的な数珠状の狭小化が認められ、複数の血管系に及ぶ攣縮であった。攣縮は3~4週間頃から改善傾向を示す症例が多かったが、4例で2ヶ月~1年後に完全な改善を確認した。2症例はMRAの再検を施行することができず、狭窄部位の改善は確認できなかったが、最初のMRAでの血管狭窄の性状、臨床症状、背景疾患からRCVSの診断と血管の狭窄部位の同定を行なった。

4. 脳内合併病変

- ① PRES: 5例 (45%) に合併を認めた。後頭葉~頭頂葉が4例で1例は前頭葉~頭頂葉で白質の高信号を認め、ADC (apparent diffusion coefficient) の低下は認めなかった。
- ② cSAH: 脳溝に添ったcSAHを7例 (64%) で認めた。1個所が4例、2個所が1例、3個所が1例であった。
- ③ LICH: 1例 (9%) に認めた。PRES, cSAH, LICHの病変は発症当初から発現していた。
- ④ 脳梗塞: 5例 (45%) で認めたが、いずれも大梗塞ではなかった。脳梗塞は6日~20日目に発症し、そのうち3例で不全片麻痺を認めたが、いずれも軽度の運動麻痺であった。

5. 疾患頻度

地区の脳卒中センターとして機能する当院での脳卒中の頻度に関しては、これまで数報の臨床研究で報告してきた^{7)~10)}。当院の年間入院患者数は、全脳卒中1,197 ± 47人、脳梗塞884 ± 32人、脳出血239 ± 24人、くも膜下出血 (SAH) 74 ± 13人 (10年間の平均値) である。RCVSは2011~2017年の7年間で9例 (年間1.29人) から算出すると、全脳卒中に対

する比率は0.11%、脳梗塞、脳出血、SAHに対して各々0.15%、0.54%、1.7%である。さらに、LICHにけいれん発作が出現する症状の組み合わせは、RCVSの発症当初に起こり得るため、その合併症例に対するRCVSの頻度も算出した。当院の2004~2012年の9年間でけいれんを合併したLICHは74人 (年間8.2人) である¹¹⁾。よって、LICHにけいれん発作の合併症例に対するRCVSの比率は15.7%であった。

6. 発症誘因ないし背景因子

出産後の産褥期発症が2例で、1例は産褥子癇であった。過多月経による高度貧血の治療のための濃厚赤血球の輸血が1例、及びGnRHと鉄剤による急速な貧血改善が1症例であった。片頭痛の既往を2例、多発のう胞腎による腎不全が1例、寒暖の温度差と入浴の影響が1例であった。未破裂動脈瘤を1例に認めた。また、動脈解離に伴って発症したと思われる症例が1例であった。入院時に高血圧を8例に認め、異常高値を6例 (55%) に認めたが、誘因か結果なのか確定的には判断ができなかった。

7. 治療

血管攣縮及び高血圧に対して、カルシウム拮抗薬を中心に内服治療を行なった。効果に関しては、比較対象がないために不明であるが、少なくとも悪化の転帰を示した症例は認めなかった。脳梗塞を発症した5症例に対しては急性期脳梗塞治療として、抗血栓療法や抗血小板療法、あるいは軽症の場合低分子デキストランの投与を行なった。退院時のmRS (modified Rankin Scale) は0~2で、転帰良好であり治療効果があったものと思われた。LICHを合併したCase 11のmRSは3で、回復期リハビリのため転院した。

考 察

本症の多数例の報告は、Chenらの77例¹²⁾、Ducrosらの89例¹³⁾、Singhalらの139例¹⁴⁾がある。以下、これらの3報告と比較する。平均年齢は42.5~47.7歳で、男女比は男性1:女性2.2~8.6と女性が多い。今回の11例の平均年齢は47.9歳で、男女比は1:4.5であり、同様の傾向であった。本症の頭痛の特徴は、突然始まる強度の頭痛で、雷鳴頭痛と称され数日間継続し¹⁵⁾¹⁶⁾、78~100%が雷鳴頭痛で発症すると報告されている^{12)~14)}。しかし雷鳴頭痛は本症に特異的ではなく、SAHをはじめ多数の疾患で出現するため鑑別が必要である¹⁵⁾¹⁶⁾。今回の11例は、すべて突然発症の頭痛であったが、いわゆる雷鳴頭痛と言える強度の頭痛は7例 (64%) であり、4例は典型的な強度の頭痛とは言えなかった。頭痛は感覚的な自覚症状であるため、頭痛の程度に関しては客観的な指標で評価する必要がある。また、今回は後方視的検討であり、外来受診時の頭痛の発症時にRCVSを想定しての病歴聴取としては問題もあり、雷鳴様と確定するには限界があると思われた。けいれんの合併率は1~17%、神経局所症状は、8~43%と報告されているが^{12)~14)}、今回の検討では、けいれんが27%、

運動麻痺が36%で一過性感覚障害を含めると55%で頻度はほぼ同様であった。

本症の脳血管攣縮は、多発する分節状の血管狭窄(segmental narrowing)と拡張(string of beads)が特徴とされているが、発症初期では末梢血管のみに認められ、次第に近位部に移行するとされている^{1)~3)17)}。したがって発症初期はMRAでの診断が困難なことが多い。MRAによる診断感度は88%程度とされているが、それも発症からの経過時間が左右する^{1)~3)17)}。脳血管撮影は特に末梢の血管を詳細に評価できるが³⁾、本症では約9%に脳血管撮影の施行1時間以内に一過性の神経症状を起こしたと報告されており¹⁸⁾、慎重に施行すべきである。

脳内合併病変は、初回のCT/MRIでは脳内病変の異常は55%で認めたが、最終的に81%で異常を認めたと報告され¹⁴⁾、何度かの画像で確認する必要がある。cSAH (SAH)は30~34%、ICHは12%~20%、脳梗塞は6~39%、PRESは8~38%と報告されているが^{12)~14)}、今回の検討では、cSAH (SAH)は63%、ICHは9%、脳梗塞は45%、PRESは45%であり、cSAHの合併率が高かった。

本症で合併するSAHは特徴的で、脳溝に添った脳表に限局したcSAHである¹⁾³⁾¹⁹⁾。非外傷性SAHでcSAHの基礎疾患を検討した報告では、29%~38%が本症であり、特に若年によく^{20)~22)}、60歳以下に限れば、62%であると報告されている²⁰⁾。脳内出血は高血圧性脳出血の好発部位ではなく、皮質下出血のLICHが特徴である³⁾。本症では、出血性病変と脳梗塞病変が混在して合併病変が出現すると特徴であるが、発症初期の末梢血管の攣縮時期には、cSAHやLICHが出現し、血管の近位部が攣縮する後期には脳梗塞が出現すると想定されている²³⁾。

以上述べてきたRCVSの臨床症状あるいは脳内合併病変は、脳卒中診療の上で留意すべき重要な症候である。特に、本症は若年層に頻度が高く、同様に若年層に多いSAHあるいは脳動脈解離の鑑別疾患として重要である。脳卒中の診療上、治療法は異なることから本症を充分認識しておくことが重要であり、特に本症は病初期に脳出血病変、その後脳虚血病変が合併することから、治療法の選択には注意を要する。

今回のデータから日常診療で遭遇する大凡なRCVSの頻度を算出した。脳卒中に対しては0.11%、SAHに対して1.7%である。すなわち、日常診療で1,000人の脳卒中患者を診療したとき1.1人、100人のSAHを診察したとき1.7人のRCVSの症例に遭遇する可能性があるという結果であった。またけいれん発作を合併したLICH症例に対するRCVSの頻度は15.7%であるが、我々のRCVS 11例中でLICHの出現は1例であるが、けいれんは合併しておらず、実臨床でのRCVSの診断は頭痛の有無やその性状を加味して総合的に鑑別診断として想起することが重要と思われた。

本症の発現機序、病態に関しては、交感神経過活動、血管内皮細胞の機能異常、酸化ストレスにより血管緊張の制御障害などが推測されているが¹⁾²⁾、2017年にLeeらは脳-血管関門(blood-brain barrier; BBB)の破壊が起っている可能性があるとして報告した²⁴⁾。ガドリニウム造影剤でFLAIR画像を撮像

し、脳血管から造影剤の漏出を検討し、definite症例の69%、probable症例の25%で漏出が生じており、極めて興味ある結果を示した。病態の解明とともに診断にも応用できる検査であり、今後追試の必要がある。また関連して、本症でBBBの破壊が生じているならば、本症の特徴ある脳溝に添った脳表に限局したcSAHは軟膜下出血(subpial hemorrhage)の可能性があり今後この点も検討が必要である。

誘因ないし背景因子に関しては、産褥期の発症が1~13%、片頭痛の既往が17~27%、薬剤服用が3~52%、高血圧の既往が11~25%、高血圧サーージが34~46%に認められている^{12)~14)}。今回の検討では、産褥期の発症は18%、片頭痛既往が18%と同様であった。輸血あるいは急速な貧血の改善²⁵⁾、腎不全²⁶⁾、未破裂動脈瘤の合併²⁷⁾、寒暖の温度差や入浴^{1)~3)}、女性ホルモン療法²⁸⁾頭蓋内及び頭蓋外の動脈解離の合併²⁹⁾³⁰⁾などが誘因として既に報告されており、今回の検討でも認められた。動脈解離に関しては、特に頸動脈の動脈解離の合併が目ざされている²⁹⁾³⁰⁾。高血圧の合併は、今回の検討では発症時に血圧が異常高値だった症例が55%に認められたが、発症の誘因としての高血圧サーージなのか、発症の結果なのか確定できず詳細は不明であった。またこれらの誘因や背景因子が、BBBの破壊とどのように関連するかを今後検討する必要があると思われた。

本報告の要旨は、第102回日本神経学会中国・四国地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※著者全員に本論文に関連し、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) Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol* 2012;11:906-917.
- 2) Miller TR, Shivashankar R, Mossa-Basha M, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, Part 1: Epidemiology, pathogenesis, and clinical course. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015; 36:1392-1399.
- 3) Miller TR, Shivashankar R, Mossa-Basha M, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, Part 2 Diagnostic work-Up, imaging evaluation, and differential diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36:1580-1588.
- 4) Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, et al. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med* 2007;146:34-44.
- 5) 宮腰淑子, 五十嵐修一, 永尾侑平ら. 可逆性脳血管攣縮症候群(RCVS)6例の臨床的検討. *脳卒中* 2012;34:8-15.
- 6) 志賀裕二, 原直之, 竹島慎一ら. ギナドトロピン放出ホルモンアナログ投与中に後部可逆性脳症(PRES)と可逆性脳血管攣縮症候群(RCVS)を発症した片頭痛の1症例. *神経内科* 2015;83:514-519.
- 7) Iwaki H, Kuriyama M, Neshige S, et al. Acute ischemic stroke associated with nephrotic syndrome: Incidence and significance—Retrospective cohort study. *eNeurologicalSci* 2015;1:47-50.
- 8) Kuriyama M. Stroke associated with nephrotic syndrome- Acute

- ischemic stroke, cerebral venous sinus thrombosis, and intracerebral hemorrhage. In: Costa A. and Villalba E. editors. *Horizons in Neuroscience Research*. Vol 25. New York: Nova Science Publishers Inc. 2016; p 197-223.
- 9) Shiga Y, Kuriyama M, Kanaya Y, et al. Serum 1,5-anhydroglucitol: Risk factor of acute ischemic stroke and transient ischemic attack in well-controlled diabetes. *Cerebrovasc Dis* 2017;44:325-329.
 - 10) Himeno T, Kuriyama M, Takemaru M, et al. Vascular risk factors and internal jugular venous flow in transient global amnesia: A study of 165 Japanese patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;26:2272-2278.
 - 11) Neshige S, Kuriyama M, Yoshimoto T, et al. Seizures after intracerebral hemorrhage; risk factor, recurrence, efficacy of antiepileptic drug. *J Neurol Sci* 2015;359:318-322.
 - 12) Chen SP, Fuh JL, Wang SJ, et al. Magnetic resonance angiography in reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Neurol* 2010;67:648-656.
 - 13) Ducros A, Fiedler U, Porcher R, et al. Hemorrhagic manifestations of reversible of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: frequency, features, and risk factors. *Stroke* 2010;41:2505-2511.
 - 14) Singhal AB, Hajj-Ali RA, Topcuoglu MA, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: analysis of 139 cases. *Arch Neurol* 2011;68:1005-1012.
 - 15) Schwedt TJ, Matharu MS, Dodick DW. Thunderclap headache. *Lancet Neurol* 2006;5:621-631.
 - 16) Ducros A, Wolff V. The Typical thunderclap headache of reversible cerebral vasoconstriction syndrome and its various triggers. *Headache* 2016;56:657-673.
 - 17) Shimoda M, Oda S, Hirayama A, et al. Centripetal propagation of vasoconstriction at the time of headache resolution in patients with reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37:1594-1598.
 - 18) Ducros A, Boukobza M, Porcher R, et al. The clinical and radiological spectrum of reversible of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain* 2007;130:3091-3101.
 - 19) Barboza MA, Maud A, Rodriguez GJ. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Vasc Interv Neurol* 2014;7:17-20.
 - 20) Kumar S, Goddeau RP Jr, Selim MH, et al. Atraumatic convexal subarachnoid hemorrhage: clinical presentation, imaging patterns, and etiologies. *Neurology* 2010;74:893-899.
 - 21) Renou P, Tourdias T, Fleury O, et al. Atraumatic nonaneurysmal sulcal subarachnoid hemorrhages: a diagnostic workup based on a case series. *Cerebrovasc Dis* 2012;34:147-152.
 - 22) Graff-Radford J, Fugate JE, Klaas J, et al. Distinguishing clinical and radiological features of non-traumatic convexal subarachnoid hemorrhage. *Eur J Neurol* 2016;23:839-846.
 - 23) Topcuoglu MA, Singhal AB. Hemorrhagic reversible cerebral vasoconstriction syndrome: Features and mechanisms. *Stroke* 2016;47:1742-1747.
 - 24) Lee MJ, Cha J, Choi HA, et al. Blood-brain barrier breakdown in reversible in cerebral vasoconstriction syndrome: Implications for pathophysiology and diagnosis. *Ann Neurol* 2017;81:454-466.
 - 25) Dou YH, Fuh JL, Chen SP, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome after blood transfusion. *Headache* 2014;54:736-744.
 - 26) Agarwal R, Davis C, Altinok D, et al. Posterior reversible encephalopathy and cerebral vasoconstriction in a patient with hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Neurol* 2014;50:518-521.
 - 27) Topcuoglu MA, Kursun O, Singhal AB. Coexisting vascular lesions in reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Cephalalgia* 2017;37:29-35.
 - 28) Freilinger T, Schmidt C, Duering M, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome associated with hormone therapy for intrauterine insemination. *Cephalalgia* 2010;30:1127-1132.
 - 29) Mawet J, Boukobza M, Franc J, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and cervical artery dissection in 20 patients. *Neurology* 2013;81:821-824.
 - 30) Mawet J, Debette S, Bousser MG, et al. The link between migraine, reversible cerebral vasoconstriction syndrome and cervical artery dissection. *Headache* 2016;56:645-656.

Abstract

Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a clinical study of 11 cases

Makoto Takemaru, M.D.¹⁾, Shinichi Takeshima, M.D.¹⁾²⁾, Naoyuki Hara, M.D.¹⁾³⁾,
Takahiro Himeno, M.D.¹⁾, Yuji Shiga, M.D.¹⁾³⁾, Jun Takeshita, M.D.¹⁾,
Kazuhiro Takamatsu, M.D.¹⁾, Eiichi Nomura, M.D., Ph.D.¹⁾, Yutaka Shimoe, M.D., Ph.D.¹⁾
and Masaru Kuriyama, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Brain Attack Center, Ota Memorial Hospital, Department of Neurology

²⁾Present address: Showa University School of Medicine

³⁾Present address: Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences

This study reports eleven cases of reversible cerebral vasospasm syndrome (RCVS). Of the 11 patients, two were males and nine were females, with the average age of 47.9 ± 14.1 years. Many of these patients were young. The rates of severe, intractable and pulsative headache, generalized convulsions, and motor hemiparesis were 64%, 27%, and 36%, respectively. As complications of intracerebral lesions in the early stage of disease onset, convexal subarachnoid hemorrhage, lobar intracerebral hemorrhage, and posterior reversible encephalopathy syndrome were observed in 63%, 9%, and 45% of cases, respectively. Cerebral infarction occurred in 45% of cases at around 1–3 weeks after onset. Improvement of cerebral vasoconstriction was recognized in several cases from about the first month of onset. The post-partum period, migraine, transfusion, rapid amelioration for anemia, renal failure, bathing, and cerebrovascular dissection were suspected as disease triggers. Abnormally high blood pressure at onset was confirmed in 55% of cases. It is important to analyze the pathophysiology of RCVS associated with these triggers from the viewpoint of the breakdown of the blood-brain barrier.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:377-384)

Key words: reversible cerebral vasoconstriction syndrome, posterior reversible encephalopathy syndrome, convexal subarachnoid hemorrhage, lobar intracerebral hemorrhage, cerebral infarction
