



多発血管狭窄や椎骨動脈瘤等の多彩な血管病変を呈した neuropsychiatric systemic lupus erythematosus の 1 例

杉山 誠治¹⁾ 北村 彰浩^{1)2)*} 金子 隼也¹⁾
 山川 勇¹⁾ 真田 充¹⁾ 漆谷 真¹⁾²⁾

要旨：症例は 42 歳女性，約 20 年前に全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus，以下 SLE と略記）と診断された。ステロイド誘発性精神障害のためステロイド漸減中に錯乱状態を主とする神経精神 SLE（neuropsychiatric SLE，以下 NPSLE と略記）を発症し，MRI では右側頭葉皮質を中心に急性期梗塞像，複数の脳主幹動脈で亜急性に変動する狭窄と拡張，右椎骨動脈瘤形成を認めた。シクロホスファミド静注療法等を早期から導入し動脈瘤は拡大なく血管狭窄は改善した。NPSLE における血管攣縮と拡張，動脈瘤形成は稀であるが，疾患活動性の指標となり，強固な免疫治療を検討する必要性があると考え報告した。

Key words：NPSLE，脳動脈瘤，多発脳血管攣縮，RCVS

はじめに

全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus，以下 SLE と略記）では多彩な神経精神症状が見られ，神経精神 SLE（neuropsychiatric SLE，以下 NPSLE と略記）と総称される¹⁾。中でも虚血性・出血性脳卒中の発症頻度は一般人口と比較し有意に高く予後も不良である²⁾³⁾。脳梗塞の発症機序として小血管性病変，動脈硬化性病変，抗リン脂質抗体症候群に伴う動静脈血栓症，動脈解離，血管炎等が知られているが^{4)~6)}，血管攣縮の機序も頻度は少ないながら報告されている⁷⁾。一方，SLE 患者でも脳動脈瘤を発症しうが，発症率が上昇するかどうか一定の見解は定まっていない⁸⁾。本症例では短期間に複数の脳主幹動脈で狭窄と拡張が確認され，急速に拡大する椎骨動脈瘤を併発し多彩な脳血管病変を呈したことが特徴的であり報告する。

症 例

症例：42 歳，女性 右利き

主訴：錯乱

既往歴：ステロイド誘発性精神障害，片頭痛なし，手術歴なし。

内服歴：プレドニゾロン（prednisolone，以下 PSL と略記）

30 mg/日，プレクスピプラゾール 1 mg/日 アルファカルシドール 0.5 μg/日。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙・飲酒歴なし，アレルギーなし，出産・産歴なし。

現病歴：X-21 年に SLE と抗リン脂質抗体症候群を発症し，PSL 内服が 20 mg/日より開始となった。以降，コントロールは良好であったが，X-1 年にステロイド誘発性精神障害を合併し，PSL を 1 mg/日まで漸減されていた。明らかな SLE の活動性を示唆する所見はなかったが，来院約 3 ヶ月前頃から低補体血症，血小板減少症が増悪し，約 1 ヶ月前の脳 MRI では両側大脳半球に散在する陳旧性無症候性脳梗塞像を認めていた。Y-3 日に 38.1°C 台の発熱のため当院受診し，SLE disease activity index（SLEDAI）は 14 点（脳血管障害，低補体血症，抗 dsDNA 抗体上昇，発熱，血小板減少）と SLE の疾患活動性の再燃が疑われた。同日より PSL 30 mg/日に増量されたが，Y 日の夜間，「ライオンが襲ってくる」と錯乱状態となり，同日精査加療目的で入院した。頭痛の訴えはなかった。

一般身体所見：身長 158 cm，体重 58 kg，BMI 23 kg/m²，体温 36.8°C，脈拍 66 回/分（整），血圧 133/92 mmHg，SpO₂ 98%（room air），満月様顔貌あり，眼瞼結膜貧血なし，心雑音・頸部血管雑音なし，下腿浮腫なし，皮疹なし，関節痛なし。

*Corresponding author: 滋賀医科大学脳神経内科〔〒 520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町〕

¹⁾ 滋賀医科大学脳神経内科

²⁾ 滋賀医科大学神経難病研究センター

(Received July 22, 2022; Accepted January 24, 2023; Published online in J-STAGE on March 29, 2023)

臨床神経 2023;63:214-220

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001797

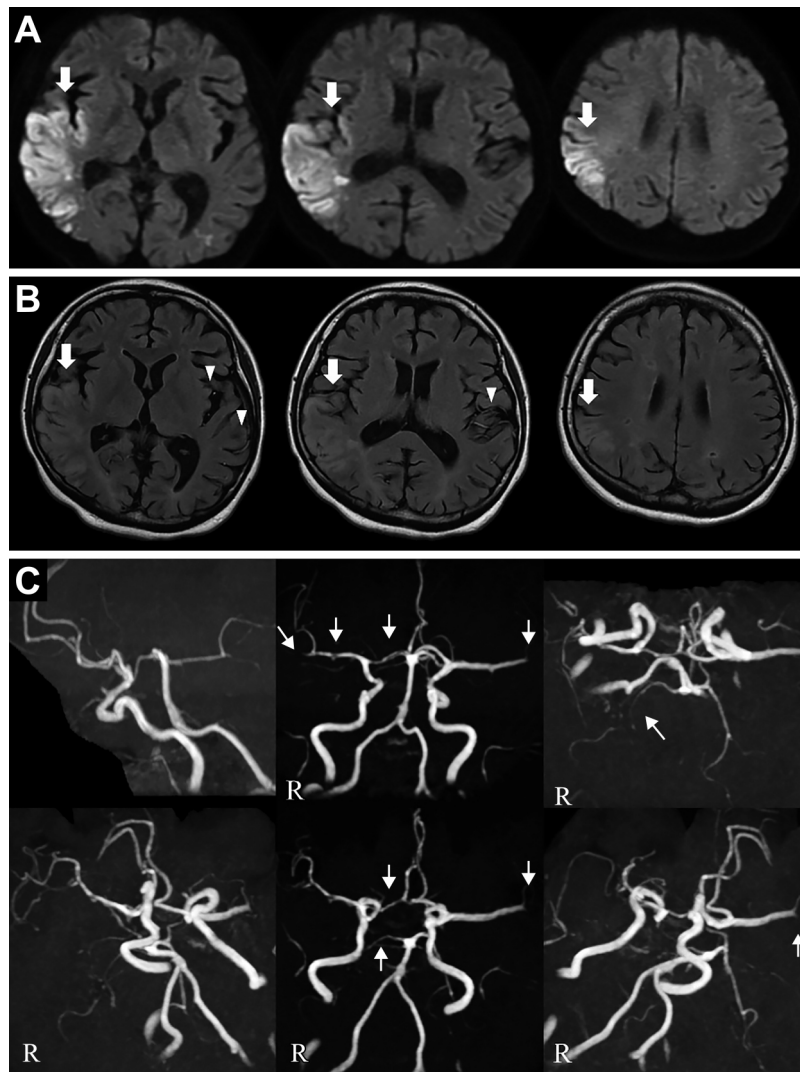


Fig. 1 Brain MRI and MRA on admission.

DWI weighted images (A) and FLAIR images (B) showed acute infarction in the right temporal and parietal lobe (arrows). FLAIR images (B) also demonstrated “intra-arterial sign” in the left middle cerebral artery (arrowheads). MRA (C) showed diffuse stenotic lesions in bilateral middle cerebral arteries, right anterior cerebral artery and right posterior cerebral artery (thin arrows).

神経所見：Glasgow Coma Scale (GCS)：E2V3M4の意識障害があり、また「ライオンが襲ってくる」など理解不能な発語を認め錯乱状態であった。左半側空間無視を認めた。脳神経系では眼球運動や瞳孔・対光反射を含め明らかな異常は認めなかった。四肢に明らかな麻痺や萎縮はなし。左側優位に痙縮と深部腱反射の亢進を認めたが、病的反射は陰性であった。その他感覚に明らかな左右差なく、髄膜刺激徴候は認めなかった。National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)は12点であった。

検査所見：血算ではHb 9.9 g/dlと正球性貧血あり、WBC $5.5 \times 10^3/\mu\text{l}$ 、PLTが $81 \times 10^3/\mu\text{l}$ と低下していた。生化学所見ではNa 140 mEq/l、K 3.2 mEq/l、Cl 107 mEq/l、BUN 16.1 mg/dl、Cre 0.72 mg/dl、T-bil 0.47 mg/dl、AST 31 U/l、ALT 14 U/l、CRP 0.97 mg/dl、LDH 292 U/lであった。補体はC3 45 mg/dl、

C4 4 mg/dlと低下、抗核抗体 2,560倍、抗 ds-DNA 抗体 57.7 IU/ml、抗 Sm 抗体 21.7 IU/mlと上昇していた。SS-A/B 抗体は 1.0 U/ml未満、PR3-ANCA、MPO-ANCAはいずれも陰性であった。D-dimer、プロテイン C/S 活性は正常で、抗 CL β 2GPI 抗体は 1.7 U/mlと上昇なく、ループスアンチコアグラントは陽性、抗カルジオリピン抗体は 12.4 U/mlと高値であった。尿所見は白血球 2+、潜血 3+であった。SLEDAIは 29点と高値で疾患活動性は高いと考えられた。髄液検査では、蛋白 71 mg/dl、細胞数 $8/\mu\text{l}$ (全て単核球)と軽度増加し、IgG indexは 0.62と正常、オリゴクローナルバンドは陽性、IL-6は 85.6 pg/mlと高値であった。

画像・生理検査：心電図検査は正常洞調律であった。経胸壁心臓超音波検査では心房内血栓や疣贅、左房拡大、弁膜症は認めず、心嚢水もなし。胸部 X線写真で心拡大や胸水貯留

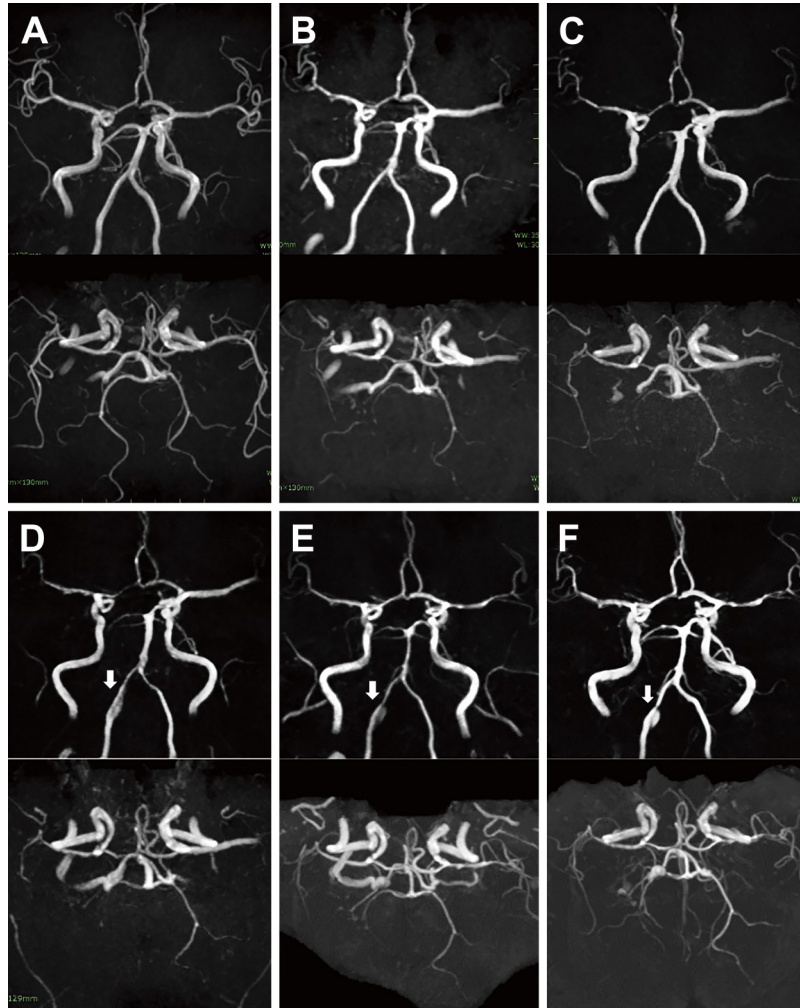


Fig. 2 Temporal change of MRA before and after hospital admission: (A) about one year before admission, (B) day 0, (C) day 1, (D) day 6, (E) day 13, (F) day 19 after admission.

On day 1 (C), blood flow in bilateral MCAs tended to improve. Basilar artery (BA) diffusely dilated compared to BA on admission (B) and about one year before admission (A). On day 6 (D), dilation of BA partially recovered and right vertebral artery (VA) dilated in fusiform shape (arrow). On day 13 (E) and 19 (F), fusiform dilation in right VA resulted in localized aneurysm formation, which got subacutely enlarged (arrow).

なく漿膜炎を示唆する所見なし。頸動脈超音波検査では不安定プラークや有意狭窄は認めなかった。頭部 MRI では DWI/FLAIR で右頭頂葉から側頭葉に皮質を中心とした広範な急性期脳梗塞像を認め、MRA では左優位に両側中大脳動脈、両側前大脳動脈、右後大脳動脈にびまん性の血管狭窄所見を認め、FLAIR で左中大脳動脈遠位部 (M2 以遠) に血流低下を反映する "intra-arterial sign" を認めた。また、両側大脳半球に散在する陳旧性白質病変とびまん性脳萎縮も確認された (Fig. 1)。

入院後経過：SLE の病勢が増悪し疾患活動性が高い状態で発症しており、上記臨床経過、神経兆候、検査所見から NPSLE と診断した。ACR 分類ではびまん性徴候 (diffuse NPSLE) として急性錯乱状態、局所性徴候 (focal NPSLE) として脳血管障害が合致した。入院時頭部 MRI 所見から右中大脳動脈の高度狭窄病変による右側頭葉、頭頂葉の急性期脳梗塞、その他

高度狭窄病変による低灌流の状態と考えられた。免疫療法の強化にステロイドパルス療法と、アテローム血栓性脳梗塞に準じて抗血栓療法 (アスピリン 100 mg/日内服、アルガトロバン点滴等) を開始した。Y+1 日に一過性に意識レベルの低下 (GCS : E3V4M6) を認めたため、再度、脳 MRI を施行したところ、脳梗塞像の増悪は無く、左中大脳動脈遠位部 (M2)、右後大脳動脈の狭窄所見は改善傾向であったが、新たに脳底動脈がびまん性に拡張した所見を認めた (Fig. 2)。その後、意識は GCS : E4V4M6 に改善し、空間無視も改善傾向となり、免疫治療は Y+4 日より PSL 60 mg/日内服とした。Y+6 日に施行した MRA では、脳底動脈のびまん性拡張が一部改善したが、新たに右椎骨動脈に紡錘状の拡張を認めた。意識障害は改善傾向であるものの、Y+12 日から NPSLE の重症臓器障害に早期から導入が推奨されているシクロホスファ

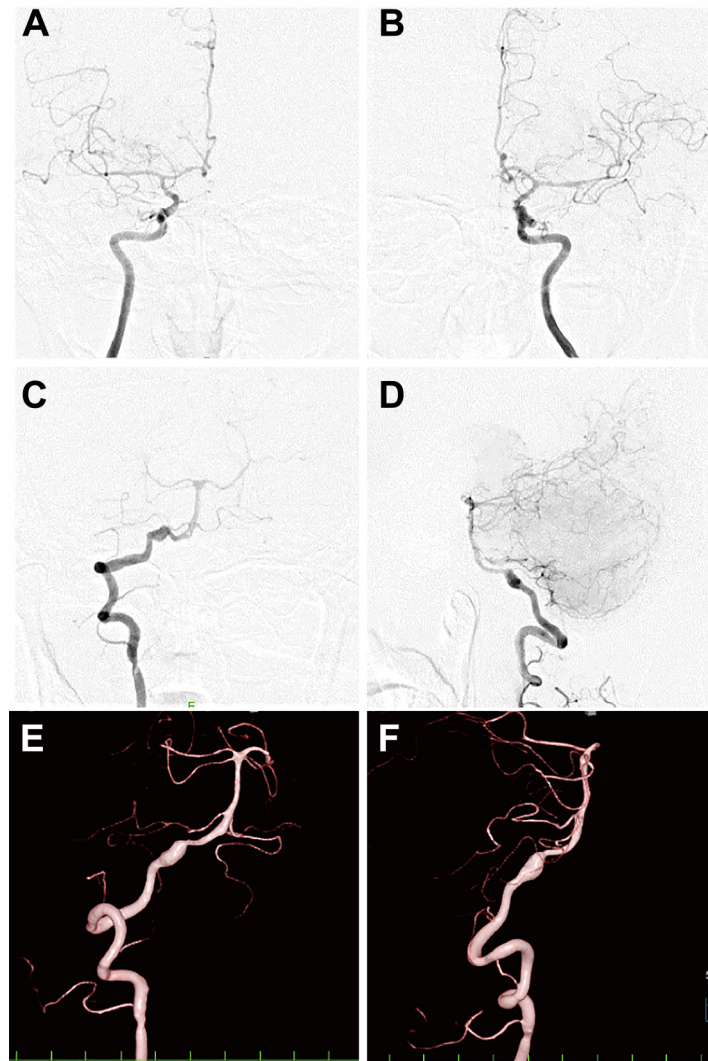


Fig. 3 Digital subtraction angiography imaging on day 20 after admission.

Bilateral internal carotid artery angiography (A, B) showed no apparent abnormal findings. Right vertebral artery angiography (C: frontal view, D: lateral view, E–F: working angle) demonstrated aneurysmal formation in right vertebral artery without any findings indicating arterial dissection.

ミド静注療法 (intravenous cyclophosphamide, 以下 IVCY と略記) (1,000 mg/m²) を開始し, SLEDAI, また髄液 IL-6 にて病勢の評価を行った. Y+13 日の頭部 MRA では, びまん性に拡張していた脳底動脈はむしろ狭小化し, 右椎骨動脈は紡錘状の拡張が限局化し動脈瘤様となった. Y+19 日には, 脳底動脈は正常化し, 右椎骨動脈瘤は明瞭化し拡大した (Fig. 2). 複数の脳主幹動脈で亜急性に認めた形態変化から血管攣縮の機序が考えられたが, 解離性動脈瘤の可能性は否定できなかった. Y+20 日に施行した脳血管撮影では解離を積極的に示唆する所見はなく (Fig. 3), 一方, Y+26 日に施行した造影 MRI 血管壁イメージング (vessel wall imaging, 以下 VWI と略記) で intimal flap を否定できない所見があり, CE-3 dimension fast spin echo (3D FSE) では動脈瘤壁の一部に著明な造影効果を認め, 瘤の不安定性もしくは解離による偽腔内血栓の可能性

が示唆された (Fig. 4). また, その他の大血管壁には造影効果を認めなかった. IVCY は 4 週ごとに計 3 クール施行し, 意識は鮮明となり, Y+53 日の髄液検査で IL-6 は 3.0 pg/ml, SLEDAI は 8 点まで改善した. 以降, PSL を 2 週間ごとに 10 mg ずつ漸減したが, 神経症状の再燃や, 新たな血管狭窄, 脳動脈瘤の拡大なく, 安定して経過した (Fig. 5). 今後はステロイド誘発性精神障害の再燃に注意しつつステロイド内服を徐々に漸減する方針とした.

考 察

本例は, ステロイド誘発性精神障害のため PSL 漸減中に SLE の病勢が増悪し, 疾患活動性が高いなかで NPSLE を発症した. ACR 分類ではびまん性徴候 (diffuse NPSLE) として

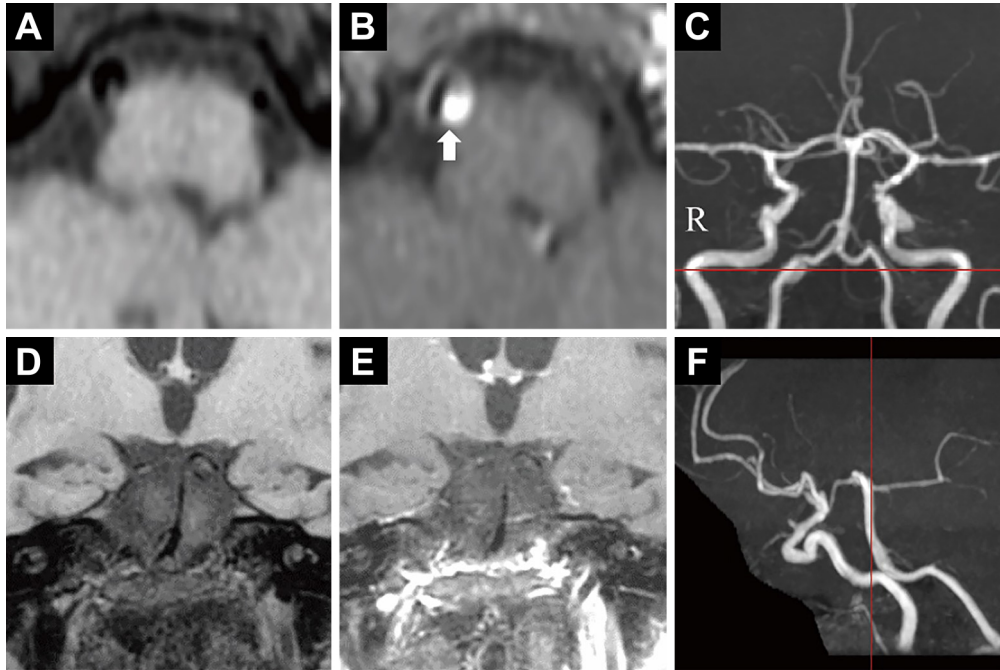


Fig. 4 MRI (vessel wall imaging) (A, D) T₁ 3 dimension fast spin echo (3D FSE), (B, E) CE-T₁ 3D FSE, and (C, F) MRA on day 26 after admission.

Axial images of MRI (A, B) were at the level of the line in MRA (C). CE-T₁ 3D FSE (B) indicated remarkable contrast enhancement in the vessel wall of the aneurysm (arrow). Coronal images of MRI (D, E) were at the level of the line in MRA (F). There were no lesions with contrast enhancement in the vessel wall of basilar artery (E).

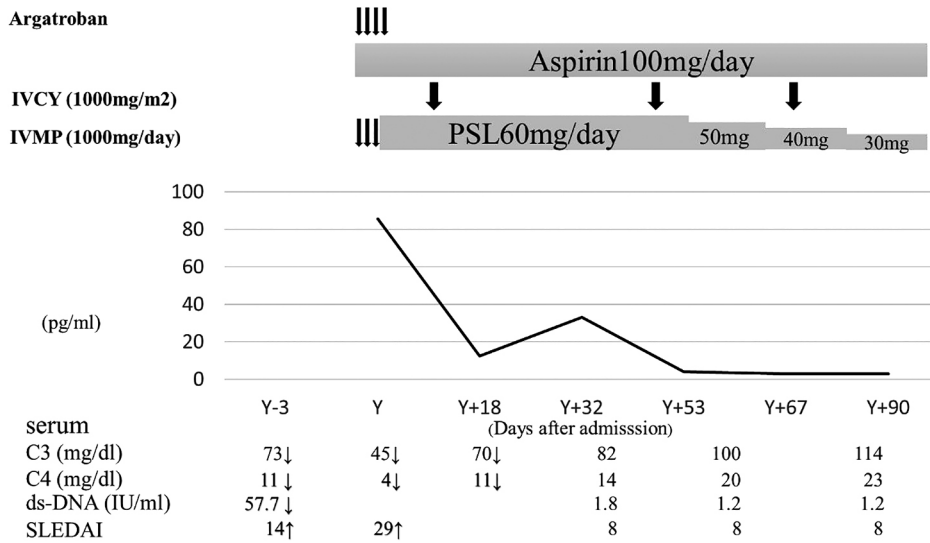


Fig. 5 Therapeutic regimen and clinical course after hospital admission

IVCY was performed monthly three times in total. PSL was gradually tapered based on improvement in clinical symptoms and laboratory date. IVCY = intravenous cyclophosphamide, IVMP = intravenous methylprednisolone, PSL = prednisolone, SLEDAI = Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

急性錯乱状態，局所性徴候 (focal NPSLE) として脳血管障害が合致した⁹⁾。複数の脳主幹動脈で，狭窄と拡張の形態変化を亜急性に認め，右椎骨動脈は紡錘状の拡張から亜急性に瘤状となり拡大した。造影 MRI (VWI) で動脈瘤壁に著明な造

影効果を認め不安定性が示唆されたが，IVCY 等の強固な免疫治療を早期から導入し，良好な経過が得られた。

SLE では，炎症性，非炎症性の機序で，小血管から大血管まであらゆる径の血管に障害が起こりうる事が知られて

いる⁵⁾⁶⁾。SLE に伴う脳血管障害の発生率は一般人口と比較し脳梗塞で約 2 倍、脳出血で約 3 倍、クモ膜下出血で約 4 倍といずれも高い²⁾¹⁰⁾¹¹⁾。SLE 患者の脳梗塞の発症機序として、脳小血管病、動脈硬化性変化、抗リン脂質抗体症候群に伴う動静脈血栓症、動脈解離、血管炎、Libman-Sacks 型心内膜炎に伴う心原性塞栓症等が多く報告されている^{4)~6)}。本症例では、数日の単位で狭窄、拡張といった形態変化を複数の脳主幹動脈で亜急性に認めており、機序として血管壁の器質的変化よりも機能的要素が主である血管攣縮が最も考えられた。脳梗塞の機序として血管攣縮は少ないながらも報告されており、SLE に可逆性血管攣縮症候群 (reversible cerebral vasoconstriction syndrome, 以下 RCVS と略記) を合併した症例は検索した範囲で 9 例報告されている¹²⁾。しかし、本例の様主幹動脈の複数個所で狭窄と拡張の形態変化を亜急性に認め、拡張部位が限局化して動脈瘤形成に至った報告は無く、貴重な症例と考えられた。RCVS での血管拡張の報告は少ないが、MRA では描出困難な遠位側の小血管の狭小化により近位側の大血管が拡張する機序が想定されている¹³⁾。

多発脳血管狭窄を呈した点からは、鑑別として血管炎が考えられた。髄液 IL-6 が高値であり、免疫治療に良好な反応を示したことから中枢神経系での炎症は強く示唆されたが、血管炎の評価には、血管壁の造影効果の有無が重要となる¹²⁾。本例は早期には造影 MRI を施行できておらず、血管壁の炎症の十分な評価ができていない。第 26 病日に施行した造影 MRI・VWI では、右椎骨動脈瘤壁の一部に造影効果を認めたが、血管炎の典型所見である求心性全周性造影効果はなく、形態変化を認めた他の主幹動脈壁には造影効果は認めなかった。一方、SLE 患者の脳血管炎の既報告例では、明確な神経病理学的証明のないま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ことが多く、脳血管炎の立証は困難なことが多い¹⁴⁾。本症例では、多発血管狭窄と拡張の機序として積極的に脳血管炎を示唆する所見は得られず、形態変化の時間経過からも否定的と考えたが、脳血管炎の関与を完全に否定することも困難と考えられた。亜急性な狭窄、拡張といった形態変化を呈した点からは脳動脈解離も鑑別となったが、病変が非連続性で複数の脳主幹動脈で認めたことから否定的と考えた。

SLE 患者において動脈瘤破裂に伴うクモ膜下出血の発症率は一般人口と比較し優位に高く予後不良とされるが、SLE 患者で脳動脈瘤の発症が多いとする報告はない。SLE 患者で急速に増大する動脈瘤は破裂の危険性が高い可能性が示唆されている¹⁶⁾。また、SLE 患者で破裂した動脈瘤の壁には炎症細胞浸潤、血管炎、フィブリノイド壊死を認めた報告があり、破裂リスクの高い動脈瘤に対しては積極的な免疫治療の必要性が指摘されている¹⁷⁾。一方、一般の動脈瘤においても、破裂・増大・症候性を含む不安定な動脈瘤では、壁の炎症又はその他の機序を反映し、造影 MRI (VWI) で有意に血管壁の増強効果がみられる¹⁸⁾。本例の急速に拡大し造影 MRI (VWI) で壁に著明な造影効果を認めた右椎骨動脈瘤の機序としては、一元的には形態変化を認めた他の主幹動脈と同様の機序が想

定され、造影効果は増大する不安定な動脈瘤で認める非特異的な炎症等の機序が考えられる。しかし、SLE に伴う局所的な血管炎の関与は否定できず、また、既報告で微細な血管壁異常などにより血管攣縮に脳動脈解離や脳動脈瘤が合併することは知られており¹⁵⁾、VWI で intimal flap の存在が否定できない所見を認めたことから、血管攣縮に解離性動脈瘤が合併した可能性も考慮された。そして、SLE の病勢を考慮して早期から IVCY 等の強固な免疫治療を導入したことで、良好な経過を得ることができた点が本症例で特筆すべき点と考えられた¹⁵⁾¹⁹⁾。

脳主幹動脈の複数個所で狭窄と拡張の形態変化を亜急性に認め、紡錘状の拡張から亜急性に拡大する動脈瘤形成に至った NPSLE の 1 症例を報告した。局所性徴候 (focal NPSLE) である脳血管障害の機序の一つとして本病態を考慮する必要性が示唆され、動脈瘤を合併した際は解離性動脈瘤の可能性や造影 MRI (VMI) 等で評価される不安定性を考慮し、積極的に免疫治療を検討する必要性が考えられた。

謝辞: 本症例の報告にあたり、画像診断いただいた滋賀医科大学放射線医学講座教授渡邊嘉之先生、特任講師井藤隆太先生に深謝いたします。

本報告の要旨は、第 116 回日本神経学会近畿地方会で発表し、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、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Hanly JG. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:338-347.
- 2) Holmqvist M, Simard JF, Asplund K, et al. Stroke in systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of population-based cohort studies. *RMD Open* 2015;1:e000168.
- 3) Arkema EV, Svenungsson E, Von Euler M, et al. Stroke in systemic lupus erythematosus: a Swedish population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1544-1549.
- 4) Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011;365:2110-2121.
- 5) Funata N. Cerebral vascular changes in systemic lupus erythematosus. *Bull Tokyo Med Dent Univ* 1979;26:91-112.
- 6) Graham EM, Spalton DJ, Barnard RO, et al. Cerebral and retinal vascular changes in systemic lupus erythematosus. *Ophthalmology* 1985;92:444-448.
- 7) Uenaka T, Hamaguchi H, Sekiguchi K, et al. [Reversible cerebral vasoconstriction syndrome in a stroke patient with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody]. *Rinsho Shinkeigaku* 2013;53:283-286.
- 8) Nakashima T, Suzuki Y, Iijima K, et al. SLE Related ruptured aneurysm could occur with causes other than angiitis: a case report of clinicopathological study. *Japanese Journal of Neurosurgery* 2020;29:375-380.
- 9) The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608.
- 10) Wiseman SJ, Ralston SH, Wardlaw JM. Cerebrovascular disease

- in rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2016;47:943-950.
- 11) Chang YS, Liu CJ, Chen WS, et al. Increased risk of subarachnoid hemorrhage in patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:601-606.
 - 12) Chung SW, Lee KM, Heo SH, et al. A systemic lupus erythematosus patient with thunderclap headache: reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lupus* 2019;28:898-902.
 - 13) Kobayashi M. Diffuse cerebrovascular dilation: case report of amezinium metilsulfate-induced reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Cephalalgia* 2016;36:289-293.
 - 14) N. F. Uncommon causes of stroke. 2nd ed. New York: Cambridge University Press; 2008.
 - 15) Topcuoglu MA, Kursun O, Singhal AB. Coexisting vascular lesions in reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Cephalalgia* 2017;37:29-35.
 - 16) Graffeo CS, Tanweer O, Nieves CF, et al. Rapid aneurysm growth and rupture in systemic lupus erythematosus. *Surg Neurol Int* 2015;6:9.
 - 17) Prasanna P, Rajasekhar L, Varaprasad I, et al. Multiple cerebral aneurysms in lupus. *J Med Sci Res* 2016;4:112-114.
 - 18) Texakalidis P, Hilditch CA, Lehman V, et al. W. Vessel wall imaging of intracranial aneurysms: systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg* 2018;117:453-458.e451.
 - 19) Swartz RH, Bhuta SS, Farb RI, et al. Intracranial arterial wall imaging using high-resolution 3-tesla contrast-enhanced MRI. *Neurology* 2009;72:627-634.

Abstract

A case of Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus with varying stenotic lesions in several cerebral major arteries and a vertebral artery aneurysm

Seiji Sugiyama, M.D.¹⁾, Akihiro Kitamura, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾, Shunya Kaneko, M.D.¹⁾, Isamu Yamakawa, M.D., Ph.D.¹⁾, Mitsuru Sanada, M.D., Ph.D.¹⁾ and Makoto Urushitani, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾

¹⁾ Department of Neurology, Shiga University of Medical Science

²⁾ Molecular Neuroscience Research Center, Shiga University of Medical Science

A 42 years old female suffered from systemic lupus erythematosus (SLE) about 20 years ago. While steroid was tapered for a steroid-induced psychiatric disorder, she presented with an acute confusional state and was diagnosed with neuropsychiatric SLE (NPSLE). MRI showed acute infarction mainly in the cortex of the right temporal lobe and MRA demonstrated dynamic subacute morphological changes such as stenosis and dilation in several major intracranial arteries. The right vertebral artery diffusely dilated and subsequently formed an aneurysm in a week. Contrast-enhanced MRI vessel-wall imaging showed a remarkable enhancement of the aneurysm wall, which might indicate an unstable unruptured aneurysm. The prompt introduction of intravenous cyclophosphamide improved both clinical and radiological signs. Our case indicates that intensive immunosuppressive treatments should be considered in NPSLE patients with varying vasospasm and aneurysm, indicating exacerbated disease activity.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2023;63:214-220)

Key words: NPSLE, cerebral aneurysm, multiple vasospasm, RCVS