

症例報告

雷鳴頭痛と皮質性くも膜下出血で発症し、長期経過を観察した
reversible cerebral vasoconstriction syndrome の 1 例小倉 礼¹⁾ 鈴木淳一郎¹⁾²⁾ 今井 和憲¹⁾ 西田 卓¹⁾
加藤 隆士¹⁾³⁾ 安田 武司¹⁾ 伊藤 泰広^{1)*}

要旨：症例は 59 歳女性である。雷鳴頭痛で発症し、画像上皮質性くも膜下出血（cSAH）を呈し、脳血管造影で reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) と診断した。脳血管収縮は当初 MRA では検出できず、後に Willis 動脈輪周囲に収縮像が出現し、頭痛と血管収縮の出現には時間差があった。臨床症状も頭部 CT/MRI/MRA 所見も可逆性で転帰は良好に思われたが、脳血流シンチグラフィー（SEPCT）eZIS 画像で cSAH をきたした部位の血流低下は 15 ヶ月後も回復せず非可逆的な可能性が示唆された。SEPCT は RCVS の障害部位を検出する上で有効と考えられた。

（臨床神経 2013;53:618-623）

Key words：reversible cerebral vasoconstriction syndrome, 雷鳴頭痛, 皮質性くも膜下出血, 脳血流シンチグラフィー, eZIS

はじめに

Reversible cerebral vasoconstriction syndrome（可逆性脳血管収縮症候群：RCVS）は、the international classification of headache disorders; 2nd edition（国際頭痛学会分類第 2 版：ICHD-II）の、6-7.3「中枢神経系の良性（または可逆性）アンギオパチーによる頭痛」に分類される¹⁾、主に雷鳴頭痛で発症し、脳血管所見上、可逆性の脳血管収縮をきたす症候群である。本症候群は Call Fleming 症候群とも呼ばれ、子癇、運動、排便・排尿や入浴、あるいはトリプタン製剤の服用など様々な誘因で発症する事が報告されてきた^{2)~4)}。2007 年 Calabrese らが、臨床的・神経放射線学的に共通性を示す症候群として包括し、RCVS の名称を提唱し、同時に新たな診断基準も提唱している⁵⁾。ところで本症候群は予後良好とされてきたが、近年、脳血管障害、とくに頭蓋内出血の合併が少なくなく、合併例での機能的転帰は必ずしも良好でない問題が指摘されている⁶⁾。今回われわれは雷鳴頭痛と皮質性くも膜下出血（cortical subarachnoid hemorrhage；cSAH）で発症した RCVS を経験し、その臨床経過と画像を 1 年以上にわたり経時的に検討したので報告する。

症 例

患者：56 歳、女性

主訴：頭頂部の激しい頭痛

既往歴：1978 年頃より前兆のない片頭痛、アセトアミノフェンやトリプタン製剤（リザトリプタン）の内服で効果あり。2003 年に上室性期外収縮を指摘。虫垂炎手術、メニエール病、右足良性腫瘍摘出。

家族歴・生活歴：特記事項なし。

現病歴：2011 年 1 月某日 20 時頃トイレで小用後、立ち上がろうとした際に突然頭頂部中心の頭痛が出現。以前より前兆のない片頭痛の既往があり、トリプタン製剤も処方されていたが、今回の頭痛はいつもの片頭痛とはことなり急激で非常に激しい痛みであった。救急要請し、救急車内で 2 回嘔吐した。しかし搬送中に症状は徐々に改善し、病院到着時にはいつもの片頭痛様の痛みとなった。過去 4 年間に同様の激しい頭痛が 2 回あり（1 回目は喫茶店で談話中、2 回目は入浴後）、今回が 3 回目の激しい頭痛であった。

初診時の理学的所見は、体温 36.4℃、血圧 195/111 mmHg、脈拍 90/分・整。神経学的所見は意識清明、脳神経・運動系・知覚系・小脳機能すべて異常なし。腱反射正常で病的反射はなく、項部硬直もみとめなかった。圧痛点やトリガーポイント是不明瞭であった。頭部 CT で右頭頂葉皮質の一部に淡く

*Corresponding author: トヨタ記念病院脳卒中センター神経内科 [〒 471-8513 愛知県豊田市平和町 1-1]

¹⁾ トヨタ記念病院脳卒中センター神経内科

²⁾ 現：名古屋大学神経内科

³⁾ 現：グレイス病院

（受付日：2012 年 7 月 17 日）

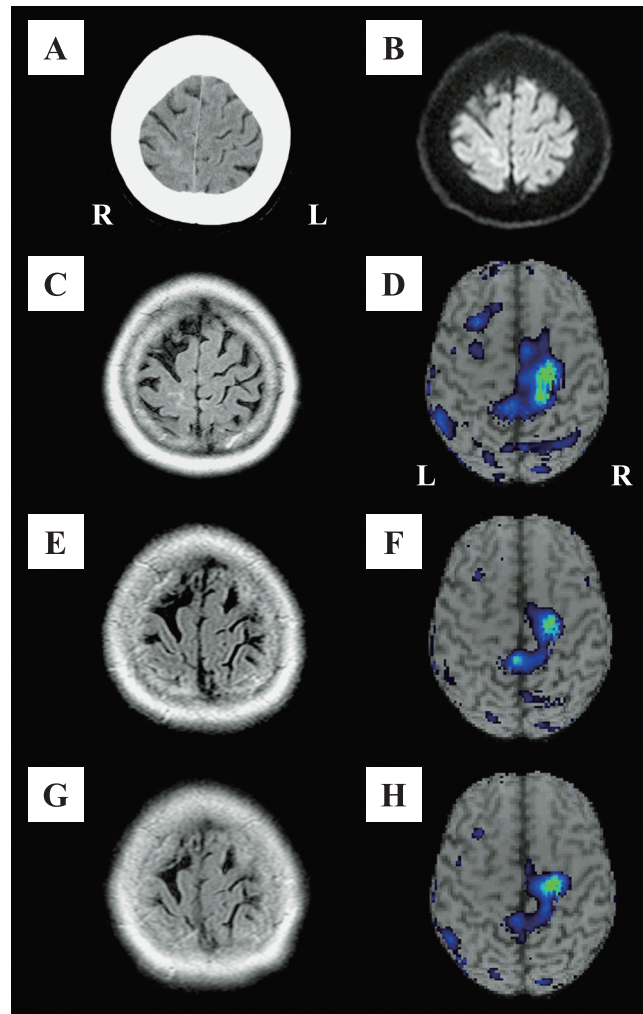


Fig. 1 CT scan, magnetic resonance imaging (MRI) and ^{123}I -IMP-SPECT analyzed by easy Z-score imaging system (e-ZIS). CT scan showed a high density area in the cortex of the right parietal lobe, which suggested possible cortical subarachnoid hemorrhage (cSAH) on day 1 (A).

In MRI abnormal findings were detected corresponding to the CT scan abnormality on day 4. The lesion presented high intensity in diffusion weighted image (DWI) (1.5 T; TR 4,000 msec, TE 101 ms, b value = 1,000 sec/mm²) (B) and fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) (Axial, 1.5 T; TR 8,000 ms, TE 89 ms) (C). No specific findings were recognized in T₁ (Axial, 1.5 T; TR 623 ms, TE 15 ms), T₂* (Axial, 1.5 T; TR 589 ms, TE 18 ms), and T₂ (Axial, 1.5 T; TR 3,720 ms, TE 101 ms) weighted image (data not shown). This high-intensity area in MRI FLAIR image recovered on day 98 (E) and 462 (G). On the other hand the ^{123}I -IMP-SPECT by easy Z-score imaging system (e-ZIS) showed severe decreased blood flow on day 7 (D), persisting on day 110 (F) and 474 (H) even after the MRI abnormality disappeared.

高吸収域をみとめ cSAH をうたがったが (Fig. 1A), 本人と救急当直医との話し合いの結果、異常時受診を指示され帰宅した。翌日朝より右側頭部痛の再発と反復する嘔吐があり、リザトリプタンを2回内服後徐々に症状は改善した。第2病日には頭痛はほぼ消失したが、この時、過去2日間の出来事が想起できなかった。同日夜、シャワー浴で足に湯をかけた際にふたたび頭頂部痛が出現し、安静により10分程度で軽快した。第4病日に当科受診し、cSAHの原因検索をふくめ、精査目的で入院した。

現症：体温 35.7°C，血圧 149/92 mmHg，脈拍 82/分・整。その他一般理学所見に異常をみとめなかった。

神経学的所見：意識清明，項部硬直なし，脳神経・運動系・感覚系・小脳機能異常なし，腱反射正常で病的反射はみとめなかった。

検査結果：血液検査は、血算、生化学、凝固因子、自己抗体をふくめ異常はなかった。入院日（頭痛発症第4病日）実施の頭部MRI検査では頭部CTの高吸収域に一致し、T₁強調画像で低信号、DWI、FLAIR画像で高信号をみとめた (Fig. 1B, C)。

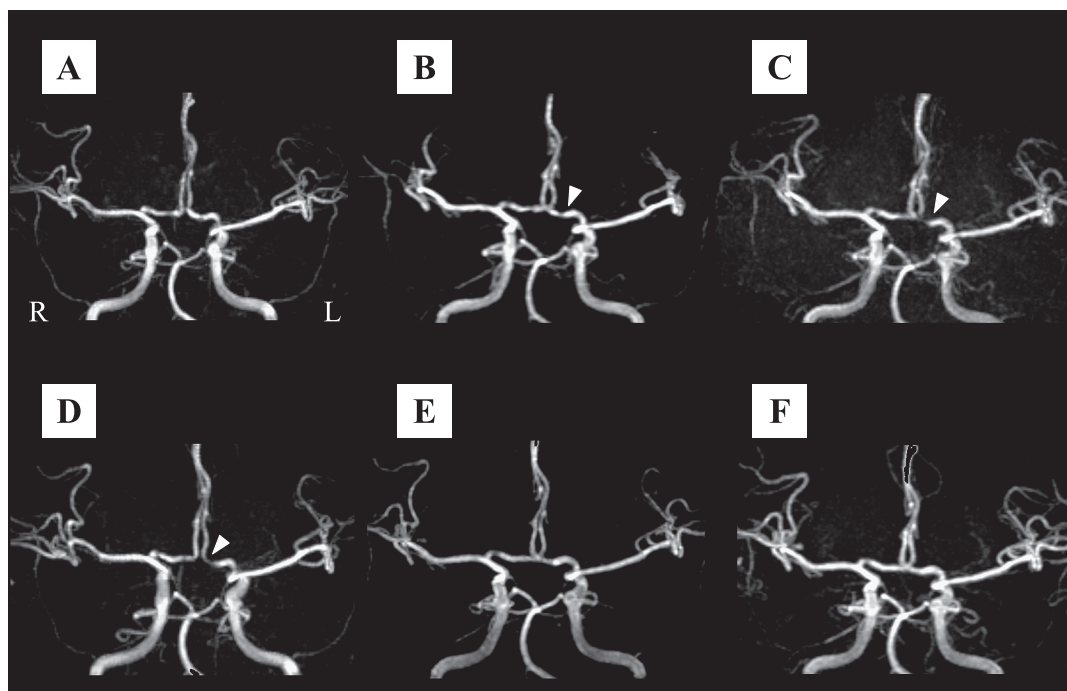


Fig. 2 Magnetic resonance angiography (MRA) (1.5 T; TR 28 msec, TE 7 ms).

No remarkable finding was recognized on day 4 (A) in the left MCA in which a vasoconstriction sign was clearly detected on day 8 (B) (arrowheads). The vasoconstriction was most significant on day 13 (C), gradually improving on the day 27 (D), and disappeared after day 55 (E) and day 98 (F).

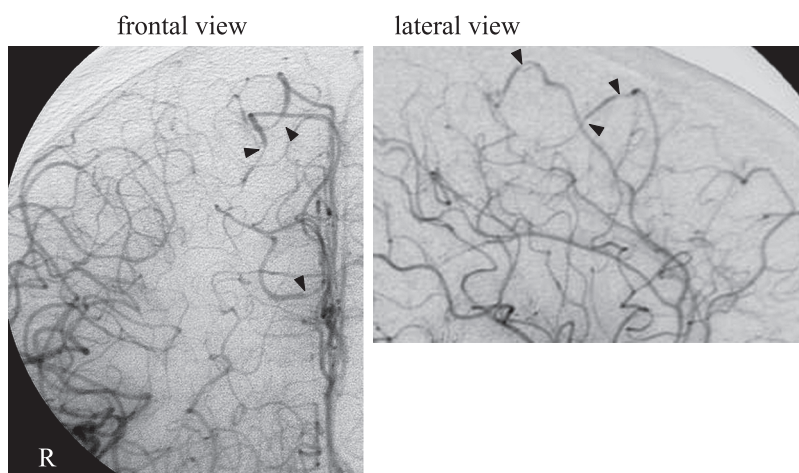


Fig. 3 Cerebral angiography of the right internal carotid artery (day 5).

Multiple vasoconstrictions were detected in the right anterior cerebral artery, especially in the peripheral part (arrowheads).

頭部 MRA では異常をみとめなかった (Fig. 2A).

臨床経過：臨床症状・経過より RCVS を第 1 にうたがいが、診断確定目的で第 5 病日脳血管造影を実施し、右前大脳動脈領域血管に血管収縮像をみとめた (Fig. 3)。また、第 7 病日の ^{123}I -IMP 脳血流シンチグラフィ (single photon emission

computed tomography : SPECT) の easy Z-score imaging system (eZIS) では、cSAH をきたした右頭頂葉に Z score 4 以上の血流低下部位をみとめた (Fig. 1D)。入院日 (第 4 病日) より塩酸ロメリジン (10 mg) の内服を開始した。第 5 病日より血圧は正常化し、その後は軽度の頭頂部違和感のみで頭痛は消失

し、神経学的にも異常をみとめなかった。頭頂部の違和感は発症2ヵ月後まで持続した。第8病日に退院し、以後外来で定期的に頭部MRI/MRA、SPECTをフォローした。第8病日の頭部MRIでは異常所見は消失したが、頭部MRAで血管収縮像が顕在化した。この所見は第13病日も持続し、約1ヵ月後に改善をみとめ、約2ヵ月後に消失した (Fig. 2B~F)。その後の経時的な神経学的症候や頭部MRI/MRAでは異常をみとめなかった (Fig. 1E, G)。しかし、SPECT eZISでは、約4ヵ月半後および約15ヵ月後でも共に右頭頂葉にZ score 4以上の血流低下をみとめ、病巣が縮小することもなかった (Fig. 1F, H)。この間軽度の片頭痛発作はあったが、雷鳴頭痛はみとめなかった。

考 察

本例は雷鳴頭痛で発症し、同時にcSAHをみとめた。雷鳴頭痛をきたす疾患は様々である⁷⁾。雷鳴頭痛の代表的な疾患は脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血 (SAH) であるが、脳動脈瘤破裂によるSAHのばあいはWillis動脈輪近傍に多く、また破裂部位を中心にくも膜下腔に広範に広がる傾向があり⁸⁾、本例のように脳表の一部に限局するcSAHとは大きくことなる。一方、cSAHをきたす疾患も脳静脈血栓症、脳血管炎など様々で、雷鳴頭痛をともなう疾患も少なくない⁹⁾¹⁰⁾。近年、RCVSでも頭蓋内出血、とくにcSAHの頻度が少なくないことが注目されている⁶⁾。その病態の詳細は不明だが、脳血管収縮にともなう脳表小血管の破綻もしくは微小漏出に起因すると推測されている¹¹⁾。ICHHD-II上のRCVSに該当する、6-7-3「中枢神経系の良性（または可逆性）アンギオパチーによる頭痛」では、診断基準Bに「くも膜下出血が除外される」が挙げられている。しかし、これは現行の診断基準の問題点の一つで、正確には「脳動脈瘤によるくも膜下出血が除外される」とすべきで⁵⁾¹¹⁾、とくに65歳以下のcSAHではRCVSの頻度が高いことから¹²⁾、雷鳴頭痛で発症しcSAHをともなうばあい、むしろ積極的にRCVSをうたがう必要がある。

しかし、本例では初回のMRAでは異常をみとめなかった。雷鳴頭痛でも原因疾患により治療方針は大きくことなるため、早期の確定診断は重要である⁷⁾¹³⁾。MRAではとくに径0.7 mm以下の小血管病変を検出できない検査上の限界が指摘されている¹⁴⁾。本例は脳血管造影で末梢動脈に血管収縮像をみとめ、早期にRCVSと診断し、治療を開始できた。侵襲性はあるものの脳血管造影は有用と考えられた²⁾¹⁴⁾。

本例の血管収縮所見は頭痛発症8日目以降にWillis動脈輪周囲にも出現した。この所見はMRAで確認でき、経過観察で約2ヵ月後に消失した。RCVSの血管収縮は末梢から発生し、徐々にWillis動脈輪周囲の主幹動脈に移行する、いわゆるcentripetal progressionが生じる例がある¹⁵⁾。本例のように初回のMRAが正常でもRCVSは否定できず、経過を追って観察することが重要と考えられた。また、主幹動脈に収縮が出現する時期には頭痛はすでに軽快傾向にあることが多

い^{15)~17)}。何らかの要因で誘発された末梢の細動脈での急激な血管収縮が血管周囲の痛覚線維を刺激することで雷鳴頭痛が生じ、その後、血管収縮はより太い動脈に移行していくが、末梢での血管収縮は改善するため頭痛は軽快するといった機序¹⁵⁾が想定される。

RCVSはICHHD-IIの診断基準では2ヵ月¹⁾、Calabreseらの改訂診断基準でも3ヵ月以内に症候や血管収縮所見が改善することを掲げている⁵⁾。しかし、この点も問題が指摘されている。RCVSは虚血性、出血性病変を合併することが少なくなく、臨床的、画像的に必ずしも「良性（または可逆性）」ではない点である⁶⁾。出血性合併症を有するばあい、臨床的に27%で6ヵ月後の就労復帰が不能ともされ、死亡例や重篤な後遺症を呈するばあいもある⁶⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。一方、本例は神経学的後遺症もなく、cSAHをみとめたものの、頭部CT/MRI/MRAの異常所見も回復した点で、一見現在の「良性（または可逆性）」という本症候群の診断基準に該当するように思われた。

ところでRCVSをSPECTで評価し、かつ長期にわたりフォローした報告はない。今回もちいたeZISは、statistical parametric mapping (SPM) をもちいた解剖学的標準化により、健常者画像データベースに対するZ score、(正常群平均ボクセル値 - 症例ボクセル値) / 正常群標準偏差をMRIに表示する画像統計解析法で、より客観的に解剖学的部位と、脳血流の状態を評価できる²⁰⁾²¹⁾。本例ではcSAHをきたした右頭頂葉の血流が1年以上にわたりZ score 4以上、すなわち正常平均にくらべ4標準偏差分以上低下していた。このeZISでの血流低下部位が、cSAHの血管障害によりひきおこされた脳組織障害か、RCVSの持続する血管収縮による遷延性血流障害かの断定は難しい。しかし、経時的に変動するRCVSの血管収縮の病態からは1年以上にわたり収縮が持続している可能性はやや考えにくい。脳動脈瘤破裂後SAHによるSPECTの検討では、破裂部位近傍では直接の組織損傷により、周囲の血管攣縮が強い部位は血流障害による不可逆性の虚血性組織障害をきたし、その障害は持続することが知られており⁸⁾²²⁾、今回の異常も同様の機序が考えられる。いずれにせよcSAHの発生部位でも遷延性、ないしは不可逆的な障害が生じる可能性を示したことは重要である。本例のように臨床の後遺症もなく、またMRIやMRAも正常に回復し、cSAHの病変も消失し一見可逆性と思われた部位でも、より感度の高い検査を行えば、「可逆性」ではない障害が確実に検出できる可能性がある。RCVSの可逆性・非可逆性の病態を解析する上で、SPECT eZISは有効であると考えられた。

最後にRCVSの治療にはエビデンスのないものが多い。欧米や台湾ではnimodipineやベラパミルなど血管拡張作用を有するCa拮抗剤の投与を推奨している²²⁾²³⁾。しかしnimodipineは本邦では採用されておらず、かわりにCa拮抗剤として塩酸ロメリジンの使用報告が散見される²⁴⁾。塩酸ロメリジンは脳血管に選択性の高い血管拡張作用を有するため²⁵⁾、RCVSの治療として理論的な妥当性はある。本剤のRCVSに対する効果に関して、本邦でのエビデンスの確立が望まれる。

本報告の要旨は、第 130 回日本神経学会東海・北陸地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

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

文 献

- 1) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. 日本頭痛学会・国際頭痛分類普及委員会訳. 国際頭痛分類. 第 2 版 新訂増補日本語版. 東京：医学書院；2007.
- 2) Shinghal AB, Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. In: Mohr JP, Wolf PA, Grotta JC, et al., editors. Stroke Pathophysiology, diagnosis and management. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p.765-771.
- 3) Call GK, Fleming MC, Sealton S, et al. Reversible cerebral segmental vasoconstriction. Stroke 1988;19:1159-1170.
- 4) 伊藤泰広, 近藤直英, 加藤みのりら. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome の疾患概念. 神経内科 2005; 63:307-322.
- 5) Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, et al. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. Ann Intern Med 2007;146:34-44.
- 6) Ducros A, Fiedler U, Porcher R, et al. Hemorrhagic manifestations of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: frequency, features, and risk factors. Stroke 2010;41:2505-2511.
- 7) Schwedt TJ, Matharu MS, Dodick DW. Thunderclap headache. Lancet Neurol 2006;5:621-631.
- 8) Aralasmak A, Akyuz M, Ozkaynak C, et al. CT angiography and perfusion imaging in patients with subarachnoid hemorrhage: correlation of vasospasm to perfusion abnormality. Neuro-radiology 2009;51:85-93.
- 9) Cuvinciuc V, Viguier A, Calviere L, et al. Isolated acute nontraumatic cortical subarachnoid hemorrhage. AJNR Am J Neuroradiol 2010;31:1355-1362.
- 10) Boukobza M, Crassard I, Bousser MG, et al. MR imaging features of isolated cortical vein thrombosis: diagnosis and follow-up. AJNR Am J Neuroradiol 2009;30:344-348.
- 11) Chen SP, Fuh JL, Wang SJ. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: an under-recognized clinical emergency. Ther Adv Neurol Disord 2010;3:161-171.
- 12) Kumar S, Goddeau RP Jr, Selim MH, et al. Atraumatic convexal subarachnoid hemorrhage: clinical presentation, imaging patterns, and etiologies. Neurology 2010;74:893-899.
- 13) 伊藤泰広. 「頭が痛いです」—頭痛診療のエッセンス. Medicina 2009;46:232-237.
- 14) Marder CP, Donohue MM, Weinstein JR, et al. Multimodal imaging of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: A series of 6 cases. AJNR Am J Neuroradiol 2012;33:1403-1410.
- 15) 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.
- 16) Chen SP, Fuh JL, Chang FC, et al. Transcranial color doppler study for reversible cerebral vasoconstriction syndromes. Ann Neurol 2008;63:751-757.
- 17) Chen SP, Fuh JL, Wang SJ, et al. Magnetic resonance angiography in reversible cerebral vasoconstriction syndromes. Ann Neurol 2010;67:648-656.
- 18) Singhal AB, Kimberly WT, Schaefer PW, et al. Case 8-2009—A 36-year-old woman with headache, hypertension, and seizure 2 weeks post partum. N Engl J Med 2009;360:1126-1137.
- 19) Williams TL, Lukovits TG, Harris BT, et al. A fatal case of postpartum cerebral angiopathy with literature review. Arch Gynecol Obstet 2007;275:67-77.
- 20) Matsuda H, Mizumura S, Soma T, et al. Conversion of brain SPECT images between different collimators and reconstruction processes for analysis using statistical parametric mapping. Nucl Med Commun 2004;25:67-74.
- 21) 松田博史. 神経疾患と SPECT—easy Z-score imaging system (eZIS) による解析—. Brain Nerve 2007;59:487-493.
- 22) Davis S, Andrews J, Lichtenstein M, et al. A single-photon emission computed tomography study of hypoperfusion after subarachnoid hemorrhage. Stroke 1990;21:252-259.
- 23) Farid H, Tatum JK, Wong C, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: treatment with combined intra-arterial verapamil infusion and intracranial angioplasty. AJNR Am J Neuroradiol 2011;32:E184-187.
- 24) 山本文夫, 俵 望, 伊藤康幸ら. 雷鳴頭痛と RCVS. 治療 2011;93:1601-1608.
- 25) Kanazawa T, Morita T, Harada K, et al. Selective effect of KB-2796, a new calcium entry blocker, on cerebral circulation: a comparative study of the effects of calcium entry blockers on cerebral and peripheral arterial blood flows. J Cardiovasc Pharmacol 1990;16:430-437.

Abstract**Reversible cerebral vasoconstriction syndrome with cortical subarachnoid hemorrhage presenting as thunderclap headache—a long followed up case—**

Aya Ogura, M.D.¹⁾, Junichiro Suzuki, M.D.^{1,2)}, Kazunori Imai, M.D.¹⁾, Suguru Nishida, M.D.¹⁾, Takashi Kato, M.D.^{1,3)}, Takeshi Yasuda, M.D., Ph.D.¹⁾ and Yasuhiro Ito, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Stroke Center, TOYOTA Memorial Hospital

²⁾Present address: Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

³⁾Present address: Grace Hospital

A 59-year-old woman presented with thunderclap headache. Cranial CT showed cortical subarachnoid hemorrhage (cSAH) at the right parietal lobe and cerebral angiography on day 5 revealed multiple cerebral arterial constriction, diagnosed as reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS). We could not detect vasoconstriction in MRA at the first examination on day 4, and vasoconstrictive finding appeared around Willis circle 8 days later. There was a temporal difference in a cephalalgic symptom and vasoconstrictive appearance. Clinical symptoms completely recovered and head CT, MRI/MRA findings were reversible after two months, reflecting a rather good RCVS outcome. However, we also followed up this case precisely using single photon emission computed tomography (SPECT) with easy Z-score imaging system (e-ZIS), and hypoperfusion at the locus of cSAH persisted for more than one year. This finding strongly suggests that tissue damage in the cSAH locus induced by RCVS may be subclinically irreversible, even though clinical symptoms and abnormalities in cranial MRI and MRA completely recover. SPECT may be a high sensitive technique to detect the irreversible lesion in RCVS.

(Clin Neurol 2013;53:618-623)

Key words: reversible cerebral vasoconstriction syndrome, thunderclap headache, cortical subarachnoid hemorrhage, single photon emission computed tomography (SPECT), easy Z-score imaging system (e-ZIS)
