

症例報告

構音障害で発症し、一過性脳虚血発作との
鑑別を要した血管性浮腫の1例田中 里佳¹⁾ 後藤 聖司^{2)*} 安田 光宏¹⁾ 高松 学文¹⁾

要旨：患者は85歳女性である。突然、呂律の回り難さが出現し当院へ救急搬送された。診察上、構音障害を認め、口腔内を観察すると舌の腫脹が示唆され症状に影響している可能性を疑ったが、開口が不十分で評価が困難であった。急性発症であり脳血管障害の可能性は否定できず、緊急で頭部MRIを施行した。画像上、脳実質内に異常は認めなかったが、T₂強調画像矢状断で舌、軟口蓋の浮腫を認めた。入院翌日には舌腫脹、構音障害は軽快した。2か月前からアンジオテンシン変換酵素阻害薬を服用しており、血管性浮腫による症状と診断した。急性の構音障害の鑑別診断において、血管性浮腫による舌腫脹の可能性も念頭に置き診療にあたる必要がある。

(臨床神経 2019;59:356-359)

Key words：血管性浮腫、舌腫脹、構音障害、ACE阻害薬、高齢者

はじめに

血管性浮腫は、一過性の血管透過性亢進により皮下、粘膜下深層に限局性の腫脹をきたす疾患である¹⁾。蕁麻疹と同様に、皮膚マスト細胞活性化によるヒスタミンなどの化学物質が血管、神経に作用し蕁麻疹と併存して発症する場合と、蕁麻疹を伴わず発症する場合がある。蕁麻疹を伴わない血管性浮腫は、遺伝的要因(hereditary angioedema; HAE)と後天的要因により発症し、通常の蕁麻疹とは異なり抗ヒスタミン薬に反応せず、発症機序にブラジキニン過剰が関与するものが知られている¹⁾²⁾。降圧薬のアンジオテンシン変換酵素阻害(angiotensin-converting enzyme inhibitor; ACE-I)服用に関連した血管性浮腫はその一つである³⁾。ACE-I起因性の血管性浮腫は、顔面や口唇、舌、咽頭粘膜など気道に浮腫をきたすことが多く、窒息により致命的となる例も報告されており^{4)~7)}、日常診療において注意が必要である。今回、われわれは突然の構音障害を主訴に高齢女性が救急搬送され、血栓溶解療法を要する超急性期脳梗塞の可能性を考慮しつつ迅速に診察する中で、ACE-I起因性の血管性浮腫と診断し得た1例を経験したので、文献的考察を交え報告する。

症 例

患者：85歳、女性
主訴：呂律が回り難い

併存疾患：80歳時～アルツハイマー型認知症、83歳時～高血圧、慢性腎臓病(CKD stage G4)、高尿酸血症、下肢深部静脈血栓症。

内服薬：ペリンドプリルエルブミン2mg/日、トラセミド4mg/日、フロセミド20mg/日、フェブキソスタット20mg/日、シロスタゾール200mg/日。

嗜好歴：飲酒、喫煙なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：アルツハイマー型認知症を指摘され、83歳時よりグループホームに入所中であり、日常生活動作は見守りで概ね自立していた。高血圧に対しカルシウム拮抗薬(ニフェジピン20mg/日)を服用していたが、心、腎保護効果を期待して2018年3月よりACE-I(ペリンドプリルエルブミン2mg/日)に変更されていた。2018年4月中旬に一過性の構音障害が出現し近医脳神経内科に救急搬送され、一過性脳虚血発作(transient ischemic attack; TIA)の診断でシロスタゾール200mg/日服用が追加されていた。

今回、2018年5月下旬、午前3時頃トイレに行った時は普段通りだったが、午前7時頃に部屋から顔を覗かせて、呂律が回っていない状態で助けを求めて叫んでいるのを施設職員が発見し、午前8時に当院救急外来へ搬送された。

入院時現症：身長149cm、体重52kg、体温36.4°C、血圧199/127mmHg、脈拍108/分・整、SpO₂95%(室内気)であった。身体所見では体表に皮疹は認めないも、眼瞼はやや浮腫様であり、舌も腫大している印象であった(Fig. 1A)。両下腿

*Corresponding author: 九州医療センター脳血管・神経内科〔〒810-8563 福岡県福岡市中央区地行浜1丁目8番地1号〕

¹⁾九州医療センター臨床研究センター救急部²⁾九州医療センター脳血管・神経内科

(Received February 1, 2019; Accepted March 28, 2019; Published online in J-STAGE on May 29, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001279



Fig. 1 Photograph of the face on admission and the next day. Lingual and labial edemas were suspected on admission (A). However, this edema was relieved the next day (B).

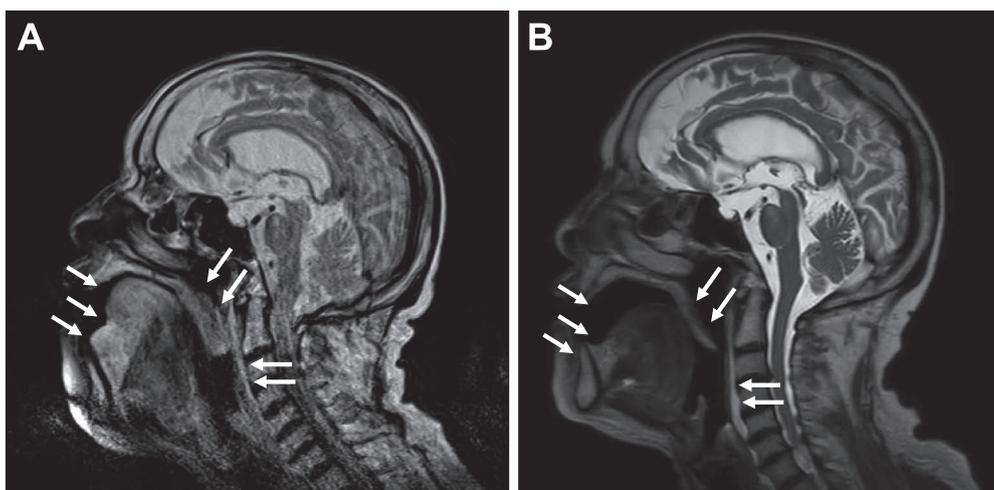


Fig. 2 Brain MRI on admission and the next day. Sagittal T₂-weighted imaging showed hyperintense signals in the tongue, soft palate, and posterior wall of the pharynx (arrows) on admission (sagittal, 1.5 T; repetition time (TR), 3,000 ms; echo time (TE), 88 ms) (A). Abnormal MRI findings on T₂-weighted imaging disappeared (arrows) the next day (sagittal, 3 T; TR, 3,800 ms; TE, 100 ms) (B).

にも軽度浮腫を認めたが、そのほか一般身体所見に異常は認めなかった。神経学的には、意識清明、従命は良好であり失語は認めなかった。構音障害は重度では発語できず、口唇より前方への挺舌不能であった。四肢の運動麻痺、感覚障害、失調は認めず、深部腱反射は正常で Babinski 反射など病的反射は認めなかった。

入院時検査所見：血液検査では、白血球 7,200/ μ l (好中球 77.8%, リンパ球 12.9%, 単球 5.0%, 好酸球 4.2%, 好塩基球 0.1%), 赤血球 305 \times 10⁴/ μ l, ヘモグロビン 9.1 g/dl, ヘマトクリット 27.7%, 平均赤血球容積 (MCV) 90.8 fl, 平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH) 29.8 pg, 平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC) 32.9%, 血小板 26.4 \times 10⁴/ μ l であり正球性

正色素性貧血を認めた。血液生化学では尿素窒素 30 mg/dl, クレアチニン 1.97 mg/dl と上昇を認め既知の慢性腎臓病の所見であったが、そのほか肝機能、電解質、脂質や糖代謝、甲状腺機能等には異常を認めなかった。凝固系に関しては、FDP 55.3 μ g/ml, D ダイマー 35.9 μ g/ml と上昇し、既知の深部静脈血栓症の影響が示唆された。免疫系では、CRP 0.18 mg/dl, 補体は C3 108 mg/dl, C4 29 mg/dl と正常であった。後日判明した補体成分 C1 インヒビター (C1-INH) 活性は 155% (基準値 70~130%) であり低下はなかった。免疫複合体 (C1q) 1.5 μ g/ml 以下 (基準値 0~3.0 μ g/ml) で、IgE 24 IU/ml と正常範囲であった。頭部 MRI では脳実質内に急性脳血管障害を示唆する異常所見を認めなかったが、T₂強調画像 (T₂ weighted

image; T₂WI) 矢状断で舌, 軟口蓋, 咽頭後壁は高信号を呈し腫大していた (Fig. 2A).

臨床経過: 本症例では救急隊から急性発症の構音障害との情報があり, 血栓溶解療法の適応となる急性脳梗塞の可能性を考慮して救急対応した. 来院時, 発語努力はみられるも, ほぼ発語ができない状態であり, 挺舌ができず球麻痺などによる運動麻痺性構音障害を示唆する状態であった. 口唇, 舌がやや腫脹している印象であり症状との関連を推察したが, 初見である上, 挺舌ができないため舌や咽頭の評価が不十分であり確信は得られなかった. 1 か月前に一過性脳虚血発作歴があるとの情報から急性脳血管障害の可能性を考慮し, 緊急で頭部 MRI を行った.

頭部 MRI で脳実質内には急性脳血管障害を示唆する異常所見は認めず, 一方, T₂強調画像矢状断で舌, 軟口蓋, 咽頭後壁は高信号を呈し, 浮腫の所見であった. ACE-I 服用中であり, 血管性浮腫による舌腫大で構音障害をきたした可能性が考えられた. ACE-I 服用を中止し, 気道閉塞のリスクがあることから, 入院で経過をみることにした. 入院翌日には舌腫大は消退し (Fig. 1B), 構音障害も改善した. 再検した頭部 MRI では口腔内の浮腫所見はほぼ消失していた (Fig. 2B). 補体, C1-INH 活性の低下や家族歴はなく遺伝性血管性浮腫は否定的であり, ACE-I による血管性浮腫と診断した. 降圧薬はカルシウム拮抗薬に変更し, 入院第 3 日目に退院とした. 退院後, 半年以上経過したが, 症状の再発は認めていない.

考 察

本症例は, 突然の構音障害で救急搬送され翌日には症状消失したため, 一見, TIA 様の経過を呈したが, 診察, MRI 画像所見, 服薬歴から最終的に血管性浮腫による症状と診断した. 血管性浮腫は, 皮下, 粘膜下深層に一過性の血管透過性亢進を生じ, 限局性の腫脹をきたす疾患であり, 蕁麻疹の 1 病型に分類されるが, 通常の蕁麻疹と発症機序が異なった疾患である⁸⁾. 遺伝性の血管性浮腫は発症率が 5~10 万人に 1 人の希少疾患であり, ブラジキニン産生に関わるカリクレイン-キニン系を抑制的に制御する C1-INH の遺伝的欠損, 活性低下が主因とされている¹⁾. 後天性では, 薬剤など何らかの外来物質を誘因として血管性浮腫をきたすことが知られている⁸⁾. 中でも ACE-I 服用に関連した血管性浮腫は, 顔面, 口唇, 舌, 咽頭粘膜に限局した浮腫をきたしやすいことが報告されており⁷⁾, 本症例のような急性の舌腫大による構音障害では同疾患の可能性を疑い, 気道閉塞のリスクがあることから早急に診断する必要がある. 本症例は, 家族歴のない高齢発症であり, 補体や C1-INH 活性低下を認めないことから遺伝性や後天性の C1-INH 欠損型の血管性浮腫は否定的であった. TIA の診断で入院した前医の頭部 MRI 矢状断を確認すると, 読影されていなかったが舌や軟口蓋に浮腫を認めており血管性浮腫であったと考えた. 前医では急性脳虚血と考え降圧薬の ACE-I を入院後数日間休薬しており, 血管性浮腫の症状改善に影響した可能性が考えられたが, その後 ACE-I

を再開していた. 前医の経過と併せると ACE-I 内服開始後 1 か月以降に舌, 口腔粘膜の腫脹による一過性の構音障害を繰り返したが, ACE-I 服用中止後半年以上発作は消失しており, ACE-I 起因性の血管性浮腫と診断した.

ACE-I はレニン-アンギオテンシン系におけるアンギオテンシン I からアンギオテンシン II への変換に関与する ACE に加え, カリクレイン-キニン系においてブラジキニンやサブスタンス P の分解に関与するキナーゼ II (ACE と同一酵素) も阻害する. ブラジキニン, サブスタンス P の濃度が増加することで血管拡張や血管透過性が亢進し, 血管性浮腫を生じさせると考えられている³⁾. ACE-I 起因性の血管性浮腫の発症頻度は 0.20~0.68% と低頻度であるが人種によって異なり⁹⁾¹⁰⁾, エナラプリル服用患者 12,000 例以上を対象とした OCTAVE 研究⁹⁾の結果では白人の 0.55% に対し, 黒人や太平洋諸島民を含むアジア人ではそれぞれ 1.62%, 1.82% とおよそ 3 倍発症頻度が高く, わが国では遭遇する機会が多い可能性があり日常生活で見逃さないよう注意する必要がある. 人種以外に, 女性, 高齢者, 腎障害患者, 薬疹や季節性アレルギー患者, 喫煙者などで発症頻度が高く⁹⁾, 本症例のような腎障害を有する高齢女性は発症の高リスクと考えられ, 特に注意を要する. 本症例の服薬開始から初回発作までの期間は約 1 か月であり, 実際, 服薬開始後 2 か月以内の発症が多いことが知られているが, 服薬後数年以上経過して発症する例もあるため⁵⁾⁶⁾, 長期服用患者であっても血管性浮腫は否定できない. 治療に関しては, ACE-I 服用を直ちに中止することで 48 時間以内に自然に軽快することが多いが, 気道閉塞により致命的となることもあり, 必要に応じ気道確保を行う必要がある. 本症例では ACE-I の中止のみで翌日には症状は消失し, 前医で 1 か月前に TIA と診断された時と同様に, 一見 TIA 様の経過を呈した.

本症例は急性発症の麻痺性構音障害で来院し, 血栓溶解療法の適応となる急性脳血管障害による球麻痺もしくは偽性球麻痺を疑ったが, 頭部 MRI の T₂WI 矢状断を撮像することで舌浮腫が確認され構音障害の原因を特定しえた. 当院では急性脳血管障害を疑って頭部 MRI を撮像する際, 軸位の撮像範囲決定のためにまず T₂WI 矢状断を撮像している. これまでの経験上, 同撮像法では血管 flow void が観察されるため, 撮像開始後直ちに内頸動脈, 椎骨動脈, 脳底動脈などの主幹動脈閉塞を確認できることや, 撮像範囲内の上位頸椎病変の有無について大まかに評価できるなどの利点があったが, 本例では舌浮腫が明瞭に描出され, 構音障害患者における口腔, 咽頭の器質的異常のスクリーニングとしても有用であることが認識させられた.

虚血性脳卒中の救急診療では, 緊急での治療介入の必要性について検討する際, 限られた時間の中で脳卒中様の症状を呈する非脳卒中患者 (Stroke mimics) を除外することが必要となる. Stroke mimics の頻度は, 各研究報告により違いはあるが, 最近の検討では脳卒中が疑われ救急外来を受診する患者の約 3 割¹¹⁾, 血栓溶解療法の適応を考慮して対応する患者では約 1 割¹²⁾を占めることが報告されている. わが国では人

口が高齢化し降圧効果のみならず、心、腎保護目的でACE-Iを服用する患者は多い。ACE-Iによる血管性浮腫は、構音障害を主訴に救急外来を受診することがあり、まれなStroke mimicsとして認識しておく必要がある。また誤診リスクを低減する工夫として、口腔内の器質的異常も検出できる頭部MRI-T₂WI矢状断撮像の有用性を示唆する貴重な症例と考え報告した。

※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) Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014;69:602-616.
- 2) Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet* 2012;379:474-481.
- 3) Bezalel S, Mahlab-Guri K, Asher I, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema. *Am J Med* 2015;128:120-125.
- 4) Oike Y, Ogata Y, Higashi D, et al. Fatal angioedema associated with Enalapril. *Internal Medicine* 1993;32:308-310.
- 5) 中村倫太郎, 二瓶俊一, 荒井秀明ら. 長期間 Angiotensin Converting Enzyme 阻害薬服用中に発症した致死的血管性浮腫の1例. *J UOEH* 2016;38:61-64.
- 6) 長島真由美, 蒲原 毅, 相原道子ら. アンギオテンシン転換酵素阻害薬・アンギオテンシン II 受容体拮抗薬による血管性浮腫の本邦報告例の検討. *J Environ Dermatol Cutan Allergol* 2012;6:14-21.
- 7) Javaud N, Charpentier S, Lapostolle F, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema and hereditary angioedema: a comparison study of attack severity. *Intern Med* 2015;54:2583-2588.
- 8) 秀 道広, 森田栄伸, 古川福美ら. 蕁麻疹診療ガイドライン. *日皮会誌* 2011;121:1339-1388.
- 9) Kostis JB, Kim HJ, Rusnak J, et al. Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. *Arch Intern Med* 2005;165:1637-1642.
- 10) Miller DR, Oliveria SA, Berlowitz DR, et al. Angioedema incidence in US Veterans initiating angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Hypertension* 2008;51:1624-1630.
- 11) Merino JG, Luby M, Benson RT, et al. Predictors of acute stroke mimics in 8187 patients referred to a stroke service. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:e397-e403.
- 12) Okano Y, Ishimatsu K, Kato Y, et al. Clinical features of stroke mimics in the emergency department. *Acute Med Surg* 2018; 5:241-248.

Abstract

A case of angioedema with dysarthria mimicking transient ischemic attack

Rika Tanaka, M.D.¹⁾, Seiji Gotoh, M.D.²⁾, Mitsuhiro Yasuda, M.D.¹⁾ and Manabu Takamatsu, M.D.¹⁾

¹⁾Department of emergency, National Hospital Organization, Kyushu Medical Center

²⁾Department of cerebrovascular medicine and neurology, National Hospital Organization, Kyushu Medical Center

An 85-year-old woman was transported to our emergency room by ambulance with a complaint of slurred speech. Neurological examination revealed dysarthria only. We considered that lingual edema identified on physical examination might have influenced dysarthria. However, we were unable to perform sufficient evaluation, since she could not open her mouth widely or push the tongue out beyond the lips. We considered the incidence of acute cerebrovascular disease because of the acute onset, and performed emergency brain MRI. Imaging revealed that although no abnormality was present in the brain parenchyma, edema of the tongue and soft palate was evident on T₂-weighted sagittal imaging. We confirmed the dysarthria was caused by tongue edema due to angioedema. In addition, we diagnosed angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI)-induced angioedema, because ACEI had been started 2 months earlier as pharmacotherapy for hypertension. Tongue swelling due to angioedema should be considered when examining patients with dysarthria.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2019;59:356-359)

Key words: angioedema, tongue edema, dysarthria, angiotensin converting enzyme inhibitor, aged person