

葛根湯加川芎辛夷が誘因と考えられた Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) の1例

市来 征仁 渡邊 修 岡本 裕嗣
池田 賢一 高嶋 博 有村 公良

要旨：症例は51歳女性である。排便中に1回、入浴中に2回、のたうち回る激しい頭痛が突然に出現した。2回目の頭痛消退後、痙攣発作を呈した。頭部CT、くりかえし施行した髄液検査でくも膜下出血は否定された。頭部MRIで両側後頭葉・両側頭頂葉に拡散強調画像およびFLAIR画像で高信号域をみとめた。脳血管造影でびまん性分節状攣縮をみとめた。三回目の頭痛以降、無症状で、また4カ月後の脳血管造影では、異常は消失しており、Reversible cerebral vasoconstriction syndrome と診断した。発症誘因として、強力な鼻腔鬱血除去作用のある葛根湯加川芎辛夷の関与が考えられた。本例は、漢方薬が誘因と考えられた最初の報告である。

(臨床神経, 48 : 267—270, 2008)

Key words：可逆性脳血管攣縮症候群 (Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome : RCVS), Call-Fleming症候群, 雷鳴様頭痛, 葛根湯加川芎辛夷, 鼻腔鬱血除去剤

はじめに

Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) は、突然の雷鳴様頭痛で発症し、脳動脈の分節状血管攣縮をみとめるも、短期間で改善をみとめる比較的予後のよい疾患であり、Call-Fleming 症候群とも呼ばれる¹⁾²⁾。われわれは、強力なエフェドリン様作用を持つ麻黄含有漢方製剤服用を契機に雷鳴様頭痛で発症、可逆的な脳動脈の分節状血管攣縮をみとめ、RCVSと考えられる症例を経験した。考察を加え報告する。

症 例

患者：51歳、女性。

主訴：のた打ち回る頭痛、痙攣発作。

既往歴：慢性副鼻腔炎手術、その他、特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙は20本/日×25年間。飲酒はなし。

現病歴：200X年10月中旬から、鼻炎に対し近医より一週間分処方された葛根湯加川芎辛夷（かつこんとうかせんきゅうしんい）常用量7.5g/日を内服開始した。6日後より、頭痛を自覚していたが、鎮痛薬で自製内であった。8日後（第1病日）、排便中に突然、両側側頭部を激しく締め付けられる非拍動性頭痛が出現。鎮痛薬は効果なく、嘔気・嘔吐もあったため前医へ担送入院した。意識清明、項部硬直はなかったが、頭痛の

ためにのた打ち回っていた。3D-CTAで左中大脳動脈に未破裂動脈瘤をみとめるものの、髄液検査にて異常をみとめず、くも膜下出血は否定的であった。第8病日昼、入浴中に頭にお湯を掛けた途端、同様の頭痛が出現した。頭痛の消退数時間後、右への共同偏視、右手から始まる全身性痙攣発作も出現した。同日再施行された、髄液検査は正常であった。第15病日、入浴中、頭部にお湯をかけた途端、三度目の同様の激しい頭痛が出現した。三度の頭痛の中心は、いずれも左側頭部から左後頭部であったが、発作直後、頭部全体に拡がり、とくに両側から激しく締め付けられる感じで、のたうち回るほどの痛みであった。頭痛のピークは発症時であり、数時間後に徐々に減衰した。第18病日の頭部MRIで両側後頭葉に拡散強調高信号をみとめ、脳血管造影で末梢血管の壁不整がみとめられた。第34病日、中枢神経血管炎のうたがいで、当科に紹介入院した。経過中、血圧上昇はみとめなかった。

入院時身体所見

一般身体所見：身長：160cm、体重：57kg、血圧96/66mmHg、心拍数：60/min。その他に異常をみとめなかった。神経学的所見：意識清明で、項部硬直などの髄膜刺激徴候はみとめなかった。その他、特記事項はなかった。

入院時検査所見：検尿正常。血液検査では、末梢血、凝固機能検査、一般生化学的検査に異常をみとめなかった。CRP：0.45mg/dl、ESR：13mm/Hと炎症反応もみとめなかった。抗核抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCA、などの自己抗体も陰性であった。通算三度目の髄液検査は、初圧：17cmH₂O、終圧：9cmH₂O、細胞数、蛋白、糖、IL-6は正常。MBP陰性、oligo-

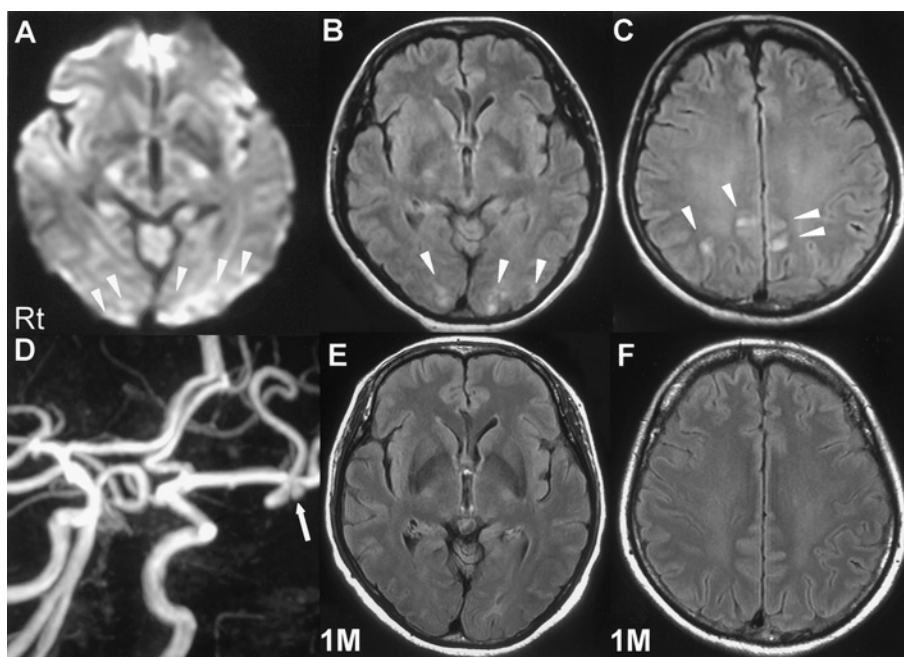


Fig. 1 Brain MRI findings

Bright lesions (ischemic areas) are present in the bilateral occipital lobes on diffusion-weighted images (DWI) (A: TR6000 TE 130). Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) sequences demonstrate multiple lesions in the cortical and subcortical regions of both cerebral hemispheres (arrow head; B, C: TR10000 TE 120). A MR angiogram reveals a small aneurysm at left middle cerebral artery (arrow, D). Follow-up FLAIR sequences (E, F) show disappearance of hyperintense areas.

clonal band 陰性だった。

発症時の頭部 MRI では両側後頭葉・両側頭頂葉に拡散強調画像、FLAIR 画像で高信号域をみとめたが (Fig. 1A~C)、同部位の造影効果はみとめなかった。ADC map は未施行であった。MRA では、左中大脳動脈に小動脈瘤をみとめた (Fig. 1D)。前医で施行された脳血管造影の再評価をおこなった (Fig. 2A~D)。右前大脳動脈主幹部、中大脳動脈・前大脳動脈の末梢領域、脳底動脈、および後大脳動脈を中心にびまん性の分節状血管狭窄をみとめた。入院後の脳波は異常をみとめなかった。

入院後経過：頭痛、痙攣などの症状は当科転院時より消失しており、頭部 MRI の高信号域も消退傾向であった (Fig. 1E, F)。諸検査より全身性血管炎は否定されたが、中枢神経限局性血管炎を否定しえず、メチルプレドニゾン 1g×3 日間点滴静注およびプレドニゾン漸減療法 (50mg/day より) を開始した。同時に、痙攣発作に対して、フェニトイン 200mg/day の内服を開始した。肝酵素の上昇をみとめ、バルプロ酸 Na 800mg/day に変更した。その後、頭痛、痙攣などの症状再発なく経過した。発症 4 カ月後の脳血管造影では、びまん性の血管狭窄所見は完全に消失 (Fig. 2E~H) しており、頭部 MRI での異常所見の再発もみとめなかった。以上の経過より、RCVS と判断した。

考 察

本症例は、雷鳴様頭痛、痙攣発作にて発症、可逆性の脳血管攣縮所見をみとめ、RCVS と考えられた症例である。

RCVS は妊娠可能な 20~50 歳台女性に多く、突然の頭痛で発症し、強い血管攣縮による神経症候をともなうばあいもある症候群である。急性期に痙攣発作をともなうばあいもあるが、てんかんへの移行はないとされる。頭痛は、持続的血管収縮がある状況に、運動やバルサルバ手技などによる血管拡張が誘因になるといわれている。RCVS の診断項目として、①突然発症の雷鳴様頭痛、②クモ膜下出血の否定、③髄液検査正常、④脳血管造影での可逆性 (12 週以内に消失)、多巣性、分節状の脳血管攣縮の四点が強調されている¹⁾。本例は、これら診断項目をすべて満たしていた。

一方、中枢神経限局性血管炎は、髄膜および脳実質の小動脈、細小動脈に限局した血管炎で、亜急性に発症し、血管病変に基づく多彩な神経症候が出現し、未治療であると、約半年で死亡するといわれている。早期の副腎皮質ステロイド剤と免疫抑制剤の併用療法が必要となる³⁾。RCVS との鑑別が重要となるが、脳血管造影や頭部 MRI 所見からの鑑別は困難であるといわれ、頭痛の性質、炎症所見の有無、髄液所見、血管狭窄の可逆性が鑑別になるといわれている。

また、本例での可逆性後頭葉白質の MRI 所見は、reversible

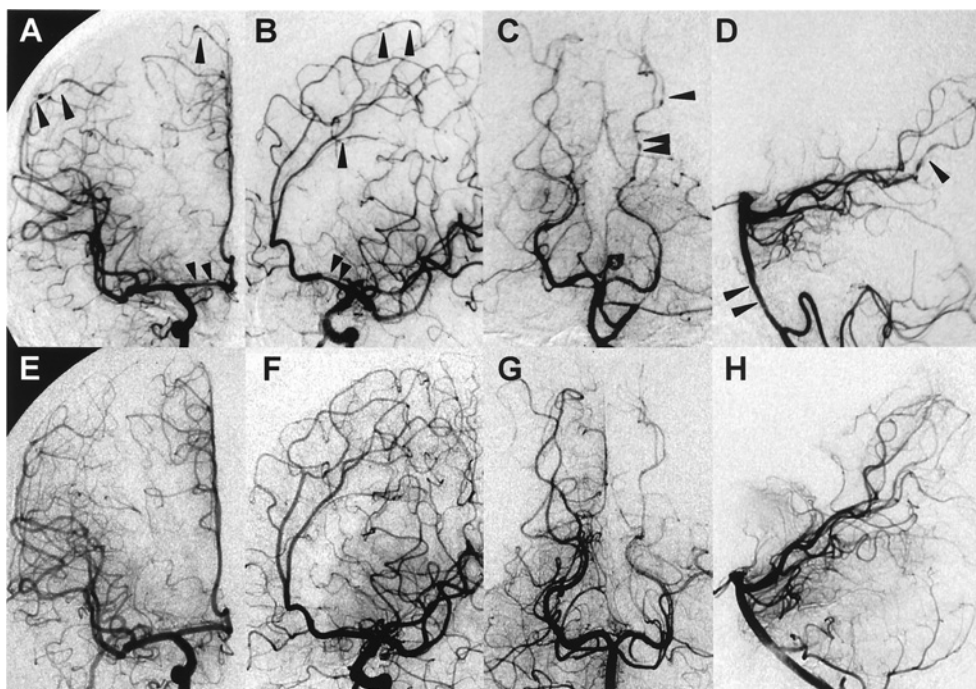


Fig. 2 Multifocal segmental constriction of the cerebral arteries

The initial cerebral angiograph (A-D) show segmental narrowing of the basilar and right anterior communicating arteries, and beading of the distal arteries. The follow-up angiograph (E-H) show complete resolution of the vasoconstriction (A, E: frontal projection of the right internal carotid artery, B, F: lateral projection of the right internal carotid artery, C, G: frontal projection of the basilar artery, D, H: lateral projection of the basilar artery).

posterior leukoencephalopathy (RPLS) と類似している。RPLS は、高血圧性脳症、子癇などをふくんだ概念として 1996 年 Hinchey らにより提唱された⁴⁾。画像上、後頭領域を中心とした脳梗塞をとまわらない血管原性浮腫を呈する。頭痛や精神症状、痙攣、視力低下で発症することが多い。病態として、血管攣縮による説と、血圧が自動調節能を超えることにより血液脳関門の破綻をきたすことによりおこる説が唱えられているが、現在は両者が複雑に絡みあっているものと考えられている。RPLS でも血管攣縮をみとめる症例が存在し⁴⁾⁵⁾、RCVS と RPLS は overlap する部分があると考えられており⁶⁾、今後の症例の蓄積が必要であると思われる。本例でも、RCVS による血管攣縮の結果として、RPLS 類似の画像所見を呈したと考えられた。

RCVS の原因として、①妊娠・産褥期、②薬剤(エルゴタミン、スマトリプタン、SSRI などの抗うつ剤、免疫抑制剤、免疫グロブリン、鼻腔鬱血除去点鼻薬)、③その他(高 Ca 血症、未破裂囊状動脈瘤など)、および④特発性(片頭痛などの頭痛、起因不明)が挙げられている¹⁾。本例は小動脈瘤をみとめた。囊状動脈瘤で血管攣縮がおこるともいわれているが、原因として急激な拡大による牽引、手術侵襲、視床下部障害の可能性が示唆されており⁷⁾⁸⁾、動脈瘤の周囲を中心におこるといわれており、小動脈瘤であった本例で、可能性は低いと考えられた。

RCVS の原因薬剤としてエフェドリンや、鼻腔鬱血除去点鼻薬も報告されている¹⁾。本例では、強力なエフェドリン作用のある麻黄を含有し、鼻腔鬱血除去の目的で使用される葛根湯加川芎辛夷により発症したものと考えられた。また、本例の雷鳴様頭痛の発症機序として、薬剤により誘発された持続的な血管収縮状態に排便時のいきみや入浴時の湯による血管拡張などが加わった可能性がある。RCVS は予後良好な疾患とされ、中枢性血管炎³⁾と対比して、“benign angiopathy of the CNS”と捉えられている⁹⁾。雷鳴様頭痛をみとめ、くも膜下出血をみとめず、炎症所見なく、髄液所見が正常であったばあいの鑑別疾患として RCVS を考える必要がある。

本論文の要旨は第 178 回日本神経学会九州地方会(平成 19 年 6 月、熊本)で報告した。

謝辞：貴重な症例をご紹介いただいた医療法人秋津会徳田脳神経外科病院の水野隆正先生、徳田元院長、ならびにご助言をいただいた当科の野妻智嗣先生、神田直昭先生、有銘工先生、折田悟先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, et al: Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med* 2007; 146: 34—44
- 2) Call GK, Fleming MC, Sealfon S, et al: Reversible cerebral

- segmental vasoconstriction. *Stroke* 1988; 19: 1159—1170
- 3) Moore PM: Diagnosis and management of isolated angitis of the central nervous system. *Neurology* 1989; 39: 167—173
 - 4) Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al: A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334: 494—500
 - 5) Singhal AB: Postpartum angiopathy with reversible posterior leukoencephalopathy. *Arch Neurol* 2004; 61: 411—416
 - 6) 伊藤泰広, 近藤直秀, 加藤みのりら : Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome の疾患概念. *神経内科* 2005 ; 63 : 307—322
 - 7) Day JW, Raskin NH: Thunderclap headache: symptom of unruptured cerebral aneurysm. *Lancet* 1986; 2: 1247—1248
 - 8) Witham TF, Kaufmann AM: Unruptured cerebral aneurysm producing a thunderclap headache. *Am J Emerg Med* 2000; 18: 88—90
 - 9) Hajj-Ali RA, Furlan A, Abou-Chebel A, et al: Benign angiopathy of the central nervous system: cohort of 16 patients with clinical course and long-term follow up. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 662—669

Abstract

A case of reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) triggered by a Chinese herbal medicine

Masahito Ichiki, M.D., Osamu Watanabe, M.D., Yuuji Okamoto, M.D.,
Ken-ichi Ikeda, M.D., Hiroshi Takashima, M.D. and Kimiyoshi Arimura, M.D.

Department of Neurology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

A 51-year-old woman started taking Chinese medicine containing ephedra herba as a nasal decongestant. One week later, she had three episodes of thunderclap headache, one during defecation and the others while taking a bath. She then had a convulsive seizure upon resolution of the second headache. A cranial CT did not show subarachnoid hemorrhage. Repeated CSF examinations showed neither xanthochromia nor inflammation. Brain diffusion-weighted and FLAIR MR images revealed high intensity lesions in bilateral hemispheres. A cerebral angiography showed multifocal segmental stenosis of bilateral cerebral arteries. Four months later, follow-up angiography showed normalized flow in all cerebral arteries and we gave a diagnosis of reversible vasoconstriction syndrome (RCVS). She has had no symptoms and signs since the third attack of headache. RCVS is an important disease in the differential diagnosis of thunderclap headache without neurological deficit. This is the first report of RCVS triggered by Chinese herbal medicine.

(*Clin Neurol*, 48: 267—270, 2008)

Key words: reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS), Call-Fleming syndrome, thunderclap headache, Chinese herbal medicine, nasal decongestant