頭痛～病歴と画像所見から診断を考える～

柴田 護

〔日内会誌 103：2841～2844, 2014〕

Key words 雷鳴頭痛, PRES, RCVS

今回の症候 頭痛

症 例

患者：53歳の女性。

主訴：頭痛，視野障害。

現病歴：1カ月前に肺小細胞がんと診断された。抗がん薬治療（シスプラチン・エトポシド併用療法）目的で，診断より3週後から呼吸器内科に入院していた。入院第2日（化学療法第1日）の点滴終了後に突発的に激しい頭痛と悪心を訴え，頭部CTと髄液検査を施行されるも異常を認めなかった。頭痛発作は約6時間後には無治療にて改善した。入院第3日目，同様の頭部全体の疼痛とともに視野が全体に暗くなり，物が不鮮明に見えると訴えた。意識レベルの低下も出現した。

既往歴：肺小細胞がん以外に特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙歴なし。機会飲酒。

身体所見：体温 35.9℃。脈拍 80/分，整。血圧 103/65 mmHg。SaO₂ 98%。その他特記すべき異

常なし。

神経学的所見：意識レベル Japan Coma Scale (JCS) 30, Glasgow Coma Scale (GCS) E2V4M6, 意識障害出現前に上記の視野異常の訴えあり，瞳孔両側 3 mm, 対光反射あり，その他の脳神経・運動・感覚・小脳機能・反射に異常なし，髄膜刺激徴候なし。

頭部MRI（図1）およびMRA（図2）を示す。

プロブレムリスト

1. 頭痛
2. 意識障害
3. 視野異常

病歴および神経学的所見の解釈

本症例での第1のポイントは突発的な頭痛と悪心である。突発的な頭痛の原因疾患として，くも膜下出血や下垂体卒中が挙げられるが，そのような頭痛を表現するのに用いられる国際的な用語として雷鳴頭痛 (thunderclap headache) がある。国際頭痛学会などでは，「頭痛強度の最高点が1分未満に認められ，5分以上持続する

慶應義塾大学神経内科

How Does the Physician Interpret the Patient's Narrative as It Relates to the Physical Exam?; Headache—Considering diagnosis from the patient's history and radiological findings.

Mamoru Shibata : Department of Neurology, School of Medicine, Keio University, Japan.

図 1. 頭部単純MRI

図 2. 頭部MRA

重度の頭痛」と定義されている。また、悪心は髄膜刺激症状と解釈できる。また、頭痛は一度生じたが、自然軽快して再発している。動脈瘤からの少量の出血 (minor leak) が先行して、その後に再出血を起こした可能性や発作性の疾患などが考えられる。少量の出血では、明らかな血性髄液とならず、かつ発症 12 時間前にはキサ

ントクロミアを呈さないことも指摘されている。したがって、正常な髄液であっても minor leak の可能性は否定できない^{1,2)}。また、項部硬直や Kernig 徴候などの髄膜刺激徴候の陽性率は、くも膜下出血症例でも 80% 程度にとどまる¹⁾。発作性の頭痛疾患としては片頭痛の頻度が高いが、意識レベルの低下を認めるため、片頭痛は否定

的である。片頭痛類似の頭痛を呈する疾患は多いが、意識障害は片頭痛ではなく器質性疾患を疑うべき“red flag sign”である。一方、本患者には肺小細胞がんがあり、かつ化学療法を受けているという特殊な状況にある。肺小細胞がんの脳転移は、頭部CTで明らかな異常がないということから否定的である。本患者で用いられている化学療法と頭痛をはじめとした神経学的異常との間に何らかの接点を見出せるであろうか。

第2のポイントとしては、視野異常は両側性であることと意識障害の存在を併せて、大脳レベルの異常があることを認識することである。

以上のことを考慮すると、頭部MRIおよびMRAを施行して慎重に読影する必要がある。

画像所見の解釈

まず、頭部MRI（図1）を読影する。FLAIR（fluid-attenuated inversion recovery）画像では、高信号域を両側後頭葉、右前頭葉および両側頭頂葉に認める。また、同部位は拡散強調画像でも明らかな高信号を呈している。細胞障害性浮腫（cytotoxic edema）を反映しており、脳梗塞が疑われる。ちなみに、ADC（apparent diffusion coefficient）画像では、細胞障害性浮腫では低信号となる。多発性の病変が存在するため、心原性塞栓症を念頭に置くべきである。なお、くも膜下出血を疑った際には、FLAIR画像でもくも膜下腔に出血による高信号が存在しないかを観察する（T2*画像も有用である）³⁾。頭部CTよりも、くも膜下出血検出に優れている。本画像にはそのような所見を認めない。

次に頭部MRA（図2）を読影する。両側後大脳動脈や中大脳動脈に分節状の血管狭窄を認める（矢印）。血管狭窄は、動脈硬化・動脈解離・血管攣縮などによって引き起こされる。特に脳血管障害のリスクファクターがない53歳女性に動脈硬化巣が多発しているとは考えにくく、動

脈解離が同時多発的に生じたことも考えづらい。したがって、血管攣縮の可能性を考える必要がある。なお、前述のようにMRI所見からは脳塞栓症が考えられたが、MRA所見を併せて考えると否定的である。また、図2の所見からは、内頸動脈-後交通動脈分岐部・前交通動脈・中大脳動脈分岐部などの動脈瘤の好発部位には、動脈瘤の存在は認められない⁴⁾。

以上を総合的に考えると、血管攣縮によって脳梗塞が引き起こされた病態であることがわかる。

診 断

PRES（posterior reversible encephalopathy syndrome）に血管攣縮によって引き起こされた脳梗塞が合併した症例と考えられる。原因は、抗がん薬であるシスプラチンの可能性が高い。本患者は、その後全身状態が悪化して不幸の転帰をたどった。

PRESは、悪性高血圧や脳血管内皮細胞を障害する薬剤によって血液脳関門（blood-brain barrier：BBB）が破綻したために引き起こされる白質脳症であり、特に後頭葉に病変を認めることが多い⁵⁾。高血圧が原因である場合には、脳血流の自動調節能を超えた灌流圧が脳血管に加わるために毛細血管レベルで血漿成分が漏出することが原因であるという説が古くから支持されている（breakthrough of autoregulation）。一方、本患者のように高血圧が存在しないにもかかわらず引き起こされるPRESでは、脳血管内皮を障害する薬剤が原因であることが多く、シスプラチンやゲムシタビンなどの抗がん薬は重要な起因薬剤である（表）。なお、PRESの85%以上で血管攣縮が認められることが知られている。一般に、PRESは血管性浮腫（vasogenic edema）による白質脳症で可逆性であるが、本患者のように血管攣縮が強く起きたことによって脳梗塞を

表. 内皮障害を引き起こしてPRES (posterior reversible encephalopathy syndrome) を来たす起因薬剤⁵⁾

シクロスポリンA
タクロリムス (FK506)
その他の免疫抑制薬
エリスロポエチン
輸血
インジナビル
シタラビン
シスプラチン
ゲムシタビン
チアゾフリン (Tiazofurin)
ベバシズマブ (アバステン®)
キナーゼ阻害薬 BAY34-9006
免疫グロブリン静注
がん化学療法 (特に高用量多剤併用例や小児例)

来たす予後の悪い症例も存在する。

本患者の頭痛の原因であるが、脳梗塞発症による脳圧上昇のみでは雷鳴頭痛を説明するには不十分と考えられる。本患者で攣縮が認められた血管には三叉神経終末が存在するため、そこに侵害性刺激が加わって生じたものと考えられる。なお、雷鳴頭痛とともに神経学的脱落症候や痙攣を呈する血管攣縮を基盤にする疾患として可逆性脳血管攣縮症候群 (reversible cerebral vasoconstriction syndrome : RCVSが知られている⁶⁾。RCVSでも、本症例のように脳梗塞合併が認められる。そこで問題になるのは、PRESとRCVSの異同である。白質脳症を重視する立場

ではPRESと考えた症例が、雷鳴頭痛と血管攣縮の存在を重視する立場からはRCVSと診断される事態が生じうる。PRESとRCVSの両者は名称の通り可逆的であるべきで、厳密に診断するにはフォローアップのMRIやMRAで白質脳症や血管攣縮の消失を確認する必要がある。しかし、本患者のように脳梗塞を合併すると病変の可逆性自体を証明することが困難であり、全身状態不良のため死亡した場合には血管攣縮の消失を生前確認することも不可能である。そのように考えると、雷鳴頭痛と血管攣縮の存在を重視すれば、本症例をRCVSとして捉えることも可能である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Edlow JA : Diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am* 2 : 99-109, 2005.
- 2) de Falco FA : Sentinel headache. *Neurol Sci* 25 : S215-S217, 2004.
- 3) 柴田 護 : 頭痛の画像診断 (くも膜下出血を含めて). プライマリ・ケアに必要な画像診断のコツ. 診断と治療 97 (Suppl.) : 42-51, 2009.
- 4) UCAS Japan Investigators : The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N Engl J Med* 366 : 2474-2482, 2012.
- 5) Feske SK : Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Semin Neurol* 31 : 202-215, 2011.
- 6) Ducros A : Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol* 11 : 906-917, 2012.