

頭部MRIの経時的評価が妊娠高血圧腎症における 脳血管病態の把握に有用であった一例

日比野佑美・藤原 久也・伊勢田侑鼓・榎園 優香・卜部 理恵・勝部 泰裕

独立行政法人労働者健康安全機構 中国労災病院 産婦人科

A case of hypertensive disorders of pregnancy progressively observed using head MRI, which was useful for evaluating cerebrovascular disorders

Yumi Hibino・Hisaya Fujiwara・Yuko Iseda・Yuka Enokizono・Rie Urabe・Yasuhiro Katsube

Department of Obstetrics and Gynecology, Chugoku Rosai Hospital

後方可逆性脳症症候群 (Posterior reversible encephalopathy syndrome; PRES) および可逆性脳血管攣縮症候群 (Reversible cerebral vasoconstriction syndrome; RCVS) は、産科領域では妊娠高血圧症、子癇、HELLP症候群に合併することが知られている。今回、経時的に頭部MRIを撮影することが妊娠高血圧症候群における脳血管病態の把握に有用であった一例を経験したので報告する。症例は38歳、1妊0産、妊娠経過に特記なし。妊娠39週に雷鳴頭痛が出現し、収縮期血圧150mmHg、尿蛋白3+となったため妊娠高血圧腎症として管理入院を開始した。入院3時間後に2度目の雷鳴頭痛が発症し緊急帝王切開を施行した。術後は降圧薬による管理を行ったが、第3病日に3度目の雷鳴頭痛、第8病日に4度目の雷鳴頭痛が発症した。手術直前の頭部CTでは有意な所見はなく、第3病日の頭部MRIでPRESを認めた。第9病日にはPRESはほぼ消失していたがRCVSを認めた。4回目の雷鳴頭痛発症以降は自覚症状、血圧、血液尿検査とも異常なく推移したが、第16病日の頭部MRIではRCVSの病変が中枢側にまで広がっており画像検査上は増悪していた。第35病日の頭部MRIでようやく頭部末梢血管の描出が改善された。

今回の頭部MRI検査の経過は、分娩が終了し症状が改善した後でも長期にわたり脳血管の不安定性が持続しており、疾患の活動性が完全には消退していないことを示唆している。PRES、RCVS、妊娠高血圧症候群は、いずれも高血圧性脳症、脳血管攣縮、血管内皮細胞障害という共通病態があると想定される。妊娠高血圧症候群の産褥期は循環動態だけでなく脳血管の不安定性も念頭に置き管理する必要があると考えられた。

This case study describes a 38-year-old patient, gravida 1 para 0, with hypertensive disorders of pregnancy (HDP), complicated by posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) and reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS). At 39 weeks of gestation, she was diagnosed with HDP because of thunderclap headaches, hypertension, and proteinuria, and we performed an emergency cesarean section. After surgery, blood pressure was controlled using a depressor, but on days 3 and 8, she experienced thunderclap headaches again. After experiencing it for the 4th time, her condition became better and there were no significant findings on various investigations. We consistently performed MRIs of the patient's head. On day 3, MRI showed PRES, and on day 9, it showed RCVS without PRES. On day 16, MRI showed that RCVS had spread to the central side of the middle cerebral artery, which was worse than that of day 9. RCVS almost disappeared by day 35. There was a time lag between the clinical symptoms and investigation results. Therefore, it is important to note that HDP is concerned with not only hemodynamics but also the instability of brain vasculature after delivery.

キーワード：妊娠高血圧腎症、雷鳴頭痛、後方可逆性脳症症候群、可逆性脳血管攣縮症候群、頭部MRI

Key words: hypertensive disorders of pregnancy, thunderclap headache, posterior reversible encephalopathy syndrome, reversible cerebral vasoconstriction syndrome, head MRI

緒 言

後方可逆性脳症症候群 (Posterior reversible encephalopathy syndrome; PRES) は痙攣、頭痛、意識障害、視野障害などの急性の神経症候を呈し、しばしば両側後頭葉白質に画像変化をきたす疾患である。一方、可逆性脳血管攣縮症候群 (Reversible cerebral

vasoconstriction syndrome; RCVS) は、突然発症する雷鳴頭痛と可逆性の脳血管狭窄が特徴とされる疾患である。産科領域ではPRES、RCVSともに妊娠高血圧症候群や子癇発作、HELLP症候群に合併した報告が多く、両者は共通した臨床的特徴、病態生理をもつ可能性を指摘されている。

今回、雷鳴頭痛 (表1) を繰り返しPRES、RCVSと

表1 一次性雷鳴頭痛と二次性雷鳴頭痛（文献3より引用）

ICHD-IIにおける一次性雷鳴頭痛の診断基準

- A. BおよびCを満たす重度の頭痛
 B. 以下の特徴の両方を満たす
 1. 突発性に起こり、1分未満で痛みの強さがピークに達する
 2. 1時間～10日間持続する
 C. 発生後の数週または数カ月にわたって、定期的な再発がない
 D. その他の疾患によらない

雷鳴頭痛の原因疾患として報告されているもの（二次性雷鳴頭痛）

- ・クモ膜下出血
- ・脳出血
- ・大脳静脈洞血栓症
- ・未破裂血管奇形（多くの場合、動脈瘤）
- ・動脈解離（頭蓋内および頭蓋外）
- ・中枢神経系血管炎
- ・Reversible cerebral vasoconstriction syndrome
- ・Posterior reversible encephalopathy syndrome
- ・下垂体卒中
- ・第三脳室コロイド嚢胞
- ・低髄液圧
- ・急性副鼻腔炎（特に気圧障害による）
- ・Anaplastic oligodendroglioma
- ・Vogt-Koyanagi-Harada病
- ・中脳水道狭窄症
- ・急性心筋梗塞
- ・褐色細胞腫

診断された妊娠高血圧腎症の一例を経験した。経時的に頭部MRIを撮影し、両病態を一層理解する上で重要な所見が得られたので報告する。

症 例

患者：36歳 1妊0産 主訴：頭痛、嘔吐

既往歴：潜在性甲状腺機能低下症（レボチロキシナトリウム水和物錠 50μg内服）

現病歴：IVF-ICSIで妊娠成立後、他院で妊婦健診を受診し、妊娠32週5日に帰省分娩目的に当科を紹介受診した。妊娠経過中の血圧は正常域で、尿蛋白は（-）～（±）で推移した。元来片頭痛があり市販の鎮痛薬内服で症状は改善していた。妊娠39週4日、雷鳴頭痛と嘔吐が生じたため緊急受診した。

来院時現症：意識清明、頭痛と嘔吐はやや改善していた。BP 153/104mmHg、尿蛋白（+++）、尿糖（-）、内診所見は子宮口閉鎖、展退0～30%、児頭下降度-3、未破水であり、血液検査所見は、AST 30IU/L、ALT 25IU/L、LDH 164IU/L、BUN 10mg/dL、Cre 0.45mg/dL、UA 5.8mg/dL、WBC 11190/μL、Plt 19.4万/μLで、軽度の白血球増多を認めたのみであった。胎児心拍陣痛図では胎児機能不全を疑う所見は認めなかった。妊娠高血圧腎症重症と診断し、緊急帝王切開も視野に入れ管理入院を開始した。

入院後経過：入院から3時間20分後に誘引なく2度目の雷鳴頭痛が生じ、収縮期血圧は200mmHgまで上昇した。ただちにニカルジピン塩酸塩の持続点滴で降圧を開始し収縮期血圧は180mmHg前後を推移した。緊急頭部CTでは頭蓋内出血や新鮮梗塞、PRESを疑う低吸収域は認めず、頭痛発症から約1時間20分後に硬膜外麻酔および脊髄クモ膜下麻酔下に緊急帝王切開術を施行した。皮下組織に浮腫はなく、腹水は認めなかった。児は女児で、出生体重は3344g、Apgar score 1分値8点

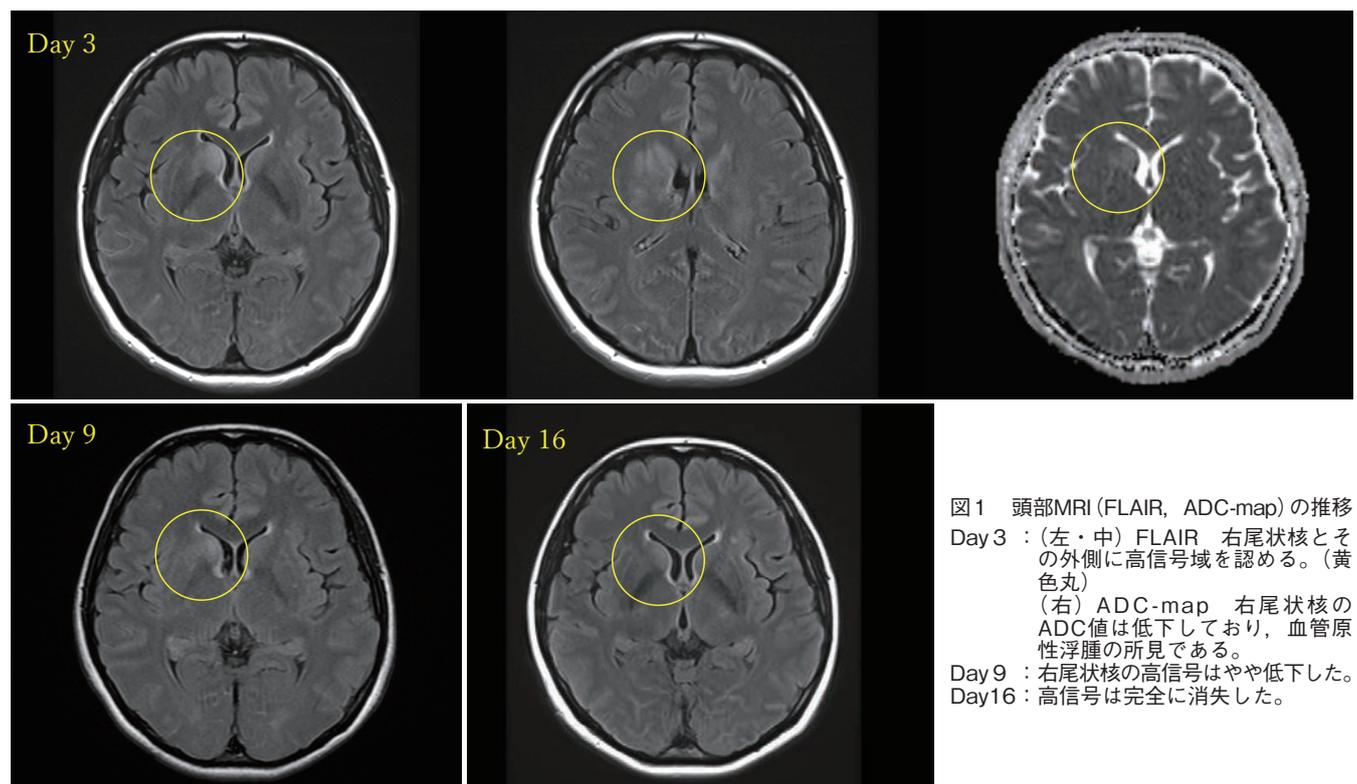


図1 頭部MRI (FLAIR, ADC-map)の推移
 Day 3 : (左・中) FLAIR 右尾状核とその外側に高信号域を認める。(黄色丸)
 (右) ADC-map 右尾状核のADC値は低下しており、血管原性浮腫の所見である。
 Day 9 : 右尾状核の高信号はやや低下した。
 Day 16 : 高信号は完全に消失した。

(色-2)/5分値9点(色-1), 臍帯動脈血pH 7.321, BE-1.3で, 全身状態は良好であった。術中出血量は150mL, 術中の血圧は120/50mmHg台を推移した。

術後はニカルジピン塩酸塩の持続投与を継続し, 子癇予防として硫酸マグネシウム水和物を48時間投与した。術後, 収縮期血圧は110~120mmHg台で推移し, 頭痛や眼窩閃爍, 視野障害などの自覚症状は認めなかった。その後も血圧が安定していたため第2病日にニカルジピン塩酸塩の持続投与を終了した。

第3病日, 血液検査所見は異常なく尿蛋白は陰性だった。自覚症状なく経過していたが, 授乳中に突如3度目の雷鳴頭痛が出現し, 収縮期血圧は測定不能なほど上昇していた。ただちにニカルジピン塩酸塩の持続点滴を再開し画像検査を行った。頭部CTでは出血, 新鮮梗塞は認めず, 頭部MRIでは右尾状核にFLAIRで淡い高信号, ADC値上昇を認めたが, MRAで頭蓋内主要動脈には攣縮を示唆する狭窄像は認めず, PRESと診断された(図1, 2)。脳神経外科にコンサルトし, 降圧による加療を継続した。第4~7病日まで収縮期血圧は120~130mmHgを推移, 尿蛋白は陰性のまま推移した。時折片頭痛様の頭痛は生じていたが鎮痛薬で改善し, 育児行動を徐々に拡大させた。第7病日の血液検査所見に異常はなく尿蛋白は陰性だった。ニカルジピン塩酸塩の持続点滴を終了しニフェジピン徐放CR錠40mg/dayの経口投与に切り替えた。

第8病日, 日中の収縮期血圧は120~130mmHgを推移し, 自覚症状なく経過していたが, 深夜に誘引なく4度

目の雷鳴頭痛が出現した。収縮期血圧は200mmHgでただちにニカルジピン塩酸塩の持続点滴を再開した。降圧が進むにつれて頭痛は消失した。第9病日に神経内科にコンサルトし頭部MRIを再検したところ, 第3病日に認められたPRESの所見はほぼ消失していたが, MRAで右前大脳動脈, 両側中大脳動脈, 右後大脳動脈に分節性の狭窄が多発していた(図1, 2)。静脈洞血栓症を疑う所見はなく, RCVSと診断された。雷鳴頭痛発症12時間後には収縮期血圧は120~130mmHgに落ち着いていたが, ニカルジピン塩酸塩の持続点滴は継続した。第16病日に頭部MRIを再検した。血圧, 自覚症状ともに安定して推移していたが, MRAでは両側中大脳動脈の中枢側および両側内頸動脈に明らかな狭窄部位が認められ, 病変がより中枢側に移行している所見となっていた(図2)。第17病日からはニカルジピン塩酸塩の持続点滴を終了し, 血管攣縮に対しベラパミル塩酸塩錠240mg/day経口投与での加療を開始した。降圧薬投与終了後も血圧は正常域を推移した。第21病日の頭部MRIでは新規病変は認めず, 前回指摘された病変はほぼ同様であった(図2)。画像上の増悪を認めず, 症状も安定していたため第22病日に退院となった。

第35病日の頭部MRIではこれまで指摘されていた脳血管狭窄部位は概ね改善しており, 脳内血管の描出は末梢まで良好だった(図2)。本結果を受けベラパミル塩酸塩錠は120mg/day, 80mg/dayと漸減した。産褥12週まで外来管理を継続し, 経過良好のため終診とした。

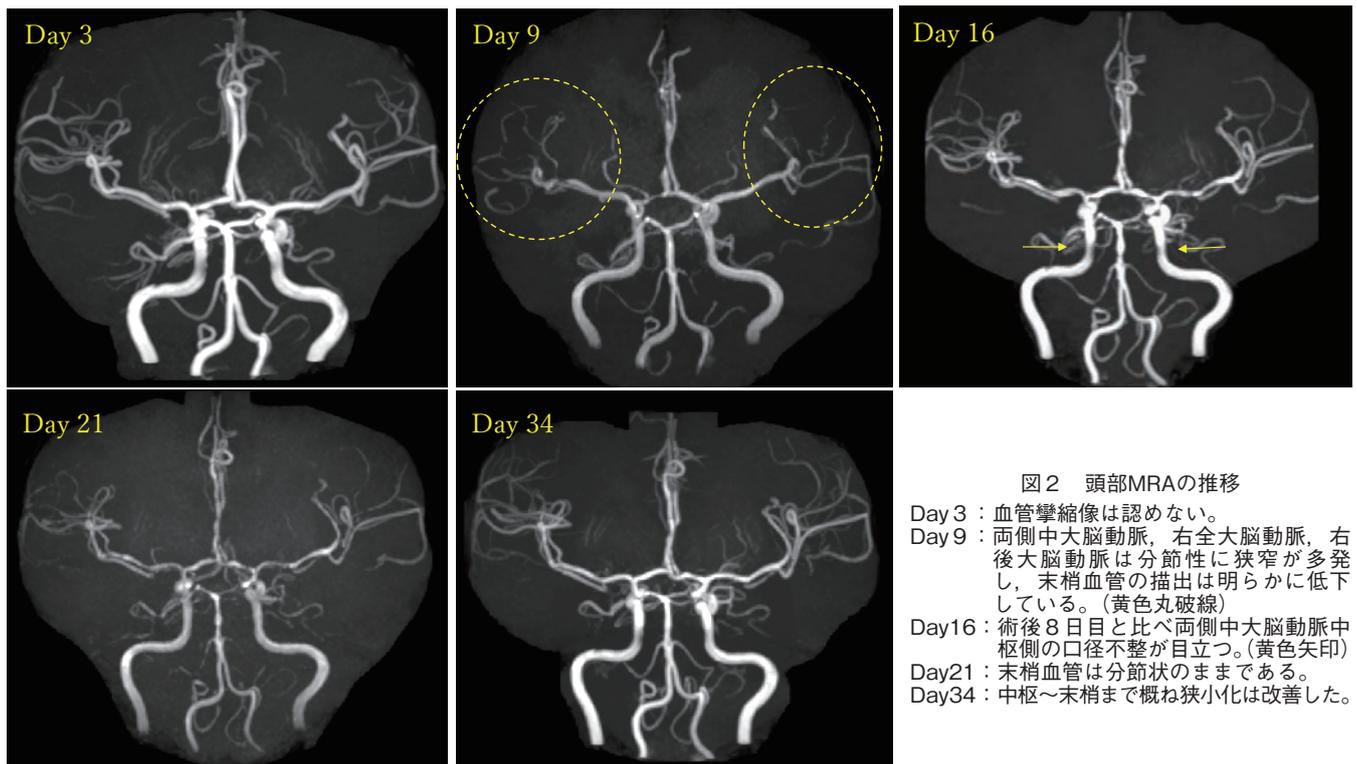


図2 頭部MRAの推移

- Day 3 : 血管攣縮像は認めない。
- Day 9 : 両側中大脳動脈, 右全大脳動脈, 右後大脳動脈は分節性に狭窄が多発し, 末梢血管の描出は明らかに低下している。(黄色丸破線)
- Day 16 : 術後8日目と比べ両側中大脳動脈中枢側の口径不整が目立つ。(黄色矢印)
- Day 21 : 末梢血管は分節状のままである。
- Day 34 : 中枢~末梢まで概ね狭小化は改善した。

考 案

PRESとは、1996年Hinchey et al. が15例の臨床所見と画像所見を基に提唱した臨床概念で、腎疾患、高血圧性脳症、免疫抑制剤使用、自己免疫疾患、子癇などを契機に発症し、頭痛、意識障害、精神症状、痙攣、視野障害を呈する疾患である。発症のメカニズムは、血管内皮細胞障害に過灌流が加わることによってPRESが引き起こされるといえる考え方が支持されている¹⁾。例えば、各種抗癌剤や免疫抑制剤の使用により脳血管内皮細胞が障害され血液脳関門が破綻したり、脳血的自動調節能を逸脱するほどの急激な血圧上昇により血液脳関門が破綻することにより、水分が脳組織へ漏出し脳浮腫をきたしてPRESが生じる¹⁾。主病変は椎骨脳底動脈領域に生じることが多く、その理由は、椎骨脳底動脈系の交感神経分布が内頸動脈よりも少なく自己調節能の破綻が起こりやすいためと考えられている。典型的な画像所見では、頭部MRIで両側頭頂葉から後頭葉にADC画像で高信号となる血管原性脳浮腫を認める。画像の特徴から当初は可逆性後頭葉白質脳症候群 (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome; RPLS) と呼ばれていたが、高血圧症で発症することも多いため、現在では圧力 (pressure) を想起させるPRESと略称されるようになった²⁾。臨床症状・画像所見は可逆性で、数日から2週間以内に消失することが多い¹⁾。治療は速やかな原因の除去と降圧で、妊婦に対しては帝王切開も含めた急速遂娩を積極的に考慮する。

RCVSとは、1960年代から可逆性良性中枢神経系アンギオパチーと呼ばれていたもので、可逆性の分節的な脳血管攣縮を呈する病態である³⁾。分娩後アンギオパチー、片頭痛性血管攣縮、薬剤誘発性血管攣縮など種々の名称で呼ばれていたが、これらを総称して2007年にCalabrese et al. がRCVSとして提唱した⁴⁾。妊娠や産褥、薬剤、血液製剤への暴露、頭部外科的処置などを契機に突然の雷鳴頭痛で発症する。発症のメカニズムは、交感神経の過活動、血管内皮の機能障害、酸化ストレスなどによって脳血管の緊張障害が起こり、脳表の小血管の拡張 (これによる血管壁の急激な進展が雷鳴頭痛発症のトリガー) と攣縮が起こる。その後、血管攣縮が中血管、頭蓋内の主幹動脈へ順次広がっていきとされている⁵⁾。また血液脳関門の破綻が起こっているという報告もある⁶⁾。病変は分水嶺領域や前方循環領域に生じることが多いとされ、その理由は、相対的に血管の交感神経支配が強い領域のため、何らかの刺激や侵襲に対し血管収縮や攣縮反応が強く出ることが考えられる⁷⁾。頭部MRIでは多発性の可逆性の脳血管攣縮を認め、末梢から1～2週間の経過で徐々に近位側に向かって進んでいく⁸⁾。経過は一過性で、発症から12週以内に異常血管像

は消失することが多い。治療は原因除去と安静で、頭痛に対して鎮痛薬、高血圧に対して降圧薬、血管攣縮に対してnimodipine, verapamil, マグネシウム製剤の投与が行われる。RCVSの主要な合併症として、9%にPRES, 22%にクモ膜下出血を認めることが報告されている⁹⁾。

妊娠高血圧症候群は、妊娠負荷に対する恒常性の維持機構が破綻し、適応不全が生じた状態である。その成因は、血管内皮障害、血管攣縮、血管新生障害、凝固異常、血小板や好中球の活性化等による末梢循環不全と考えられている。以上より妊娠高血圧症候群は、高血圧性脳症、脳血管攣縮、血管内皮細胞障害に関連することから、それらの共通病態としてPRES, RCVSが生じたことが想定される。

今回、4度の雷鳴頭痛を繰り返す妊娠高血圧腎症を経験した。雷鳴頭痛は帝王切開前に2回、術後2日目と7日目に出現した一方で、PRESは術後2日目に認め、RCVSは術後15日をピークとし術後34日目に改善した。これは、分娩が終了し症状が改善した後でも長期にわたり脳血管の不安定性が持続しており、疾患の活動性が完全には消退していないことを示唆している。妊娠高血圧症候群の根治的治療はターミネーションで、一般的に出産を契機に1週間程度で血圧は下降するが、出産後も循環動態は不安定であり注意を要することはよく知られている。今回の症例により妊娠高血圧症候群の産褥期は、循環動態だけでなく脳血管の不安定性にも念頭に置く必要があることが分かった。特にRCVSと診断された場合には、臨床症状と画像検査結果との間に時間差が生じており、一旦症状が安定しても再発のリスクがある。長期間の頭部MRIによる追跡が診断および治療経過の評価に有用であり、脳神経内科、脳神経外科と連携して嚴重な産褥管理が必要であると考えられた。

妊娠高血圧腎症とPRES, RCVSは共通病態を持つ可能性が高いが、産科領域で頭部MRIを発症後1ヵ月以上にわたり経時的に撮影し評価している報告は、PubMedでの検索 (Hypertension disorders of pregnancy, MRIで検索) においても数例のみで、多くが脳神経分野での報告であった^{10) 11)}。またこれらの合併症例における治療管理方法について一定の見解は得られていない。今後さらに症例の集積を図り、治療方法や管理期間について検討する必要がある。

文 献

- 1) Hinchey J, Chaves C, Appingnani B, Breen J, Pao L, Wang A, Pessin MS, Lamy C, Mas JL, Caplan LR. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334: 494-500.
- 2) Bartynski WS, Zeigler Z, Spearman MP, Shadduck

- RK, Lister L. Etiology of cortical and white matter lesion in cyclosporin-A and FK-506 neurotoxicity. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1901-1914.
- 3) 藤木直人. その他の一次性頭痛. 辻省次編. アクチュアル脳・神経疾患の臨床 識る診る治す頭痛のすべて. 東京: 中山書店, 2011: 260-268.
 - 4) Calabrese LH, Dodick DW, Schwedt TJ, Singhal AB. Narrative review: reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Intern Med* 2007; 146: 34-44.
 - 5) Chen SP, Fuh JL, Wang SJ. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: current and future perspectives. *Expert Rev Neurother* 2011; 11: 1265-1276.
 - 6) Lee MJ, Cha J, Choi HA, Woo SY, Kim S, Wang SJ, Chung CS. Blood-brain barrier breakdown in reversible in cerebral vasoconstriction syndrome: Implications for pathophysiology and diagnosis. *Ann Neurol* 2017; 81: 454-466.
 - 7) Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG. Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1038-1048.
 - 8) Topcuoglu MA, Singhal AB. Hemorrhagic Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome: Features and Mechanisms. *Stroke* 2016; 47: 1742-1747.
 - 9) Ducros A, Boukobsa M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Bousser M. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain* 2007; 3091-3101.
 - 10) Okada T, Kanagaki M, Yamamoto A, Fushimi Y, Togashi K. Magnetic resonance imaging of vascular encephalopathy related to pregnancy: *Neurologia Medico-Chirurgia* 2013; 53: 520-525.
 - 11) Naqi R, Ahsan H, Azeemuddin M. Posterior reversible encephalopathy syndrome: A case series in patients with Eclampsia: *Journal of the Pakistan Medical Association* 2010; 60(5): 394-397.

【連絡先】

日比野佑美

独立行政法人国立病院機構四国がんセンター婦人科

〒791-0280 愛媛県松山市南梅本町甲160

電話: 089-999-1111 FAX: 089-999-1100

E-mail: hibino.yumi.yu@mail.hosp.go.jp