可逆性腦血管收縮症候群

2015-11-22

臺北榮民總醫院神經內科　一般神經科主治醫師　陳世彬

前言

可逆性腦血管收縮症候群 (Reversible cerebral vasoconstriction syndrome, RCVS) 主要表現為反覆發作的雷擊頭痛（thunderclap headache），及血管攝影可見到可逆性的節段性血管收縮。”RCVS”這個名詞，是於2007年經由專家共識決定，在此之前，有各式各樣的別稱，包括”雷擊頭痛併可逆性腦血管痙攣 (thunderclap headache with reversible vasospasm)”、”良性中樞神經血管病變 (benign CNS angiopathy)”、藥物造成的腦血管炎、”產褥後血管病變 (post-partum angiopathy)”等。在命名為RCVS之後，受到了學界較多的關注，研究的數量也逐年增加，隨著近幾年的研究，目前對於RCVS的臨床特徵、病程及神經影像表現已有較清楚的認識，對於其病生理機轉也開始有一些瞭解。

臨床表現

RCVS之主要臨床表現”雷擊頭痛”，指的是如雷擊般突然產生的劇烈頭痛，頭痛在發作的一分鐘內即達到最嚴重程度。臨床醫師聽到這樣的頭痛表現，往往都會聯想到腦動脈瘤破裂所造成的蜘蛛網膜下腔出血（subarachnoid hemorrhage, SAH），然而近來的研究發現，RCVS可能是雷擊頭痛最常見的鑑別診斷。雖然此病的盛行率還不清楚，但在台北榮總頭痛門診病患中估計約有1-2%的病患是此病，並非相當罕見。 根據來自台北榮總、法國及美國的幾個大型研究，我們發現這類的病患有高度的同質性，病患以女性居多，最好發的年紀女性約在40-50歲左右，男性病患則是30-40歲之間。大部分的病患在發病期間都有很明顯的頭痛誘發因子，如排便、用力、情緒激動、性行為、或洗澡等，這些瞬間產生的劇烈頭痛往往在生病的前二周內反覆發生，讓病患害怕去做這些日常生活常見的活動。有三分之一的人頭痛時會伴隨血壓急劇的上升。少數病患合併有癲癇的發作，有時甚至以癲癇為初始表現。病患有時也會合併有一些局部神經學症狀，但往往都是因為已經產生了腦中風、水腫或出血等併發症。RCVS合併各種嚴重併發症的機率不低， 如暫時性腦缺血(0-16%)、可逆性腦後方白質病變或腦水腫(9-38%)、 缺血性腦梗塞(4-54%)、腦表層微量蛛網膜下腔出血(可達34%) 腦出血(可達20%)等，此外，合併動脈剝離(頸動脈或椎動脈)的機率也有12%，可以說是一個既嚴重又危險的病，值得臨床醫師高度留意與關注。

成因與診斷

可逆性腦血管收縮症候群可分為原發性或次發性的。在幾個大型研究中，原發性佔了39-94% ，次發性佔了6-61%，比例的差別可能與機構收治病患型態或種族有關 (以台北榮總頭痛門診收治病患為例，收治的病患大多是原發性的)。次發性原因中，最常見的是使用血管收縮物質 (如大麻、 ecstasy(快樂丸)、古柯鹼、 安非他命、選擇性血清素回收抑制劑、或交感神經促進劑如麻黃類藥物)及產褥期前後。此外，使用免疫抑制劑或細胞毒性藥物(cytotoxic agents)、接觸到血液製品(如大量輸血、免疫球蛋白等)、分泌兒茶酚胺(catecholamines)的腫瘤、顱內或顱外的血管疾患或處置(如頸或椎動脈剝離、接受血管支架放置或動脈內膜切除術)…等許多原因也都曾被報導過。儘管成因有很大的不同，但病患的臨床及影像學表現卻相當接近，也因此目前都暫被歸類為同一群疾病。

此病的診斷除臨床上有突發性劇烈頭痛外，尚須證明有血管收縮，且血管收縮在發病後幾個月內會恢復正常。目前診斷此病不同研究採用的準則各異，但基本精神都差不多，即(1)要有明顯劇烈的頭痛(雷擊頭痛) (2)血管攝影可以看到節段性血管收縮，且在3個月

內緩解 (3)排除其他原因，特別是動脈瘤破裂造成的蛛網膜下腔出血。 目前國際頭痛分類第三版(beta version)也針對歸因於可逆性腦血管收縮症候群的頭痛提出了診斷基準code 6.7.3)，其基本精神亦是相同。但目前這些診斷標準尚有一些爭議：一些不典型的個案(如沒有明顯頭痛或頭痛非雷擊頭痛、或血管收縮超過三個月才恢復)可能會被排除，需要更多的研究提供證據以供後續修正。

檢查與檢驗

完整的病史詢問及神經學檢查對於診斷此病相當重要，但此病的鑑別診斷及確診亦相當仰賴詳細的神經影像學檢查以排除造成雷擊頭痛的各種可能病灶及確認血管收縮。若病患第一次表現出雷擊頭痛，必須立刻接受緊急的電腦斷層(或加上)腦脊髓液檢查以排除動脈瘤破裂造成的蛛網膜下腔出血；若病患就診前已經發作多次的雷擊頭痛且無任何包括頸部僵硬等神經學症狀，且若可在很短時間內做到磁振造影，或可考慮直接進行腦部磁振造影，並包括詳細的磁振造影動靜脈系統檢查，以排除蛛網膜下腔出血、腦出血、腦下垂體中風(pituitary apoplexy) 、未破裂的動脈瘤、動脈剝離、靜脈竇栓塞或自發性顱內低壓等雷擊頭痛可能原因、評估血管收縮的嚴重程度、及前述的RCVS各種出血性或缺血性併發症。 若合併單側頸部疼痛，亦應考慮檢查排除頸動脈或椎動脈剝離的可能性。

目前推測RCVS的血管收縮可能先影響到較遠端的小血管，然後逐漸影響到近端的大血管。因此在疾病剛發作的前幾天，影像學檢查可能不一定能看到明顯的腦血管收縮，需要後續影像追蹤才能確定。有時可在FLAIR imaging上面看到一些遠端的高亮度血管(distal hyperintense vessels)或許可用來輔助早期診斷RCVS。RCVS的血管收縮通常是節段性像念珠狀般(string and beads)，影響至少一條以上的血管 (通常是瀰漫性)，且往往在頭痛已經緩解時仍處於最嚴重的狀態，因此即使病患已經沒有頭痛，仍有持續追蹤的必要性。RCVS血管收縮的影像表現與原發性中樞神經血管炎非常相似，但原發性中樞神經血管炎所伴隨的頭痛通常較輕微且多半不是急性發作立刻到達最嚴重程度，因此除非是非常不典型的病患，多半可從臨床症狀區分。電腦斷層血管攝影及腦血流灌流檢查也是評估RCVS的好工具，但考量可能暴露的放射線劑量，可能較不適合用來反覆追蹤。 穿顱彩色標定都卜勒超音波是非侵入性且適合反覆追蹤血管收縮的工具，亦可用來評估病患產生缺血性腦梗塞或可逆性腦後方白質病變的風險。當病患中大腦動脈平均血流高過120cm/sec且大腦半球指數 (Lindegaard index)大於3時，病患產生缺血性腦梗塞或後方可逆性腦病變症候群的風險就變得相當高。且由於病患腦血流流速異常的時間可以維持很久，因此即使臨床上病患雷擊頭痛已經緩解，產生梗塞或腦病變的風險仍持續存在，因此早期治療及持續監測追蹤對此類病患都是相當重要的課題。傳統的血管攝影雖然對於評估血管收縮可能更為精確，但通常不建議在此類病人進行，因先前發現傳統血管攝影會增加此類病患暫時性腦缺血或中風的機會。

實驗室檢查應考慮包括完整的免疫指標評估已排除血管炎的可能性。若病患頭痛伴隨血壓急遽上升，應考慮測量24小時尿液中的兒茶酚胺。腦脊髓液的檢查通常是必要的，可幫助排除微量的蛛網膜下腔出血，或中樞神經系統的感染或發炎。 至於切片診斷，通常不會考慮在此類病患進行 (在原發性中樞神經系統血管炎有時可能需要)。

病生理機轉

可逆性腦血管收縮症候群的病生理機轉目前仍不清楚。由於其可能成因很多，因此認為應該是多因素共同造成。然先前的腦部切片或解剖研究並未發現明顯的血管發炎或感染，僅有一例在後大腦動脈發現有輕度血管內膜下增厚。 我們推測腦血管張力自主調節失衡可能是此病病生理機轉的主軸，血管張力的突然改變可能造成節段性腦血管收縮及遠端小動脈(arteriole)代償性的血管擴張，後者可能牽扯到血管周圍的疼痛神經造成突發性頭痛。而血管自主調節失衡則可能由交感神經活性過度增加、氧化壓力、及內皮細胞功能異常等多重因素共同造成。

臨床上觀察到有些病患是因嗜鉻細胞瘤、高血壓危症或服用擬交感神經製劑而引起；此外，多數病人可被一些具高交感神經活性的誘發因子如用力、生氣、性行為等誘發頭痛，上述臨床證據暗示了自律神經系統在此病所扮演的角色。利用24小時心律變異度分析，我們證實了RCVS病患在急性期有明顯的交感神經活性明上升而副交感神經系統活性下降，此自律神經失調在疾病緩解期雖稍微進步仍與正常人有相當差距，顯示此自律神經失調可能是病患的某種特徵。我們也發現一基因多型性(BDNF Val66Met polymorphism)與血管收縮嚴重程度有關，而BDNF曾被報導過在交感神經過度活化狀態下可能會造成血管收縮。此外，我們也發現病患尿液中的8-iso-prostaglandin F2α比正常人高且其濃度與血管收縮程度相關，而8-iso-prostaglandin F2α不僅是氧化壓力相當可靠的指標，本身也具有血管收縮的作用。我們亦發現病患血液中的$CD34^{+}KDR^{+}$內皮前驅細胞數量較少，且其數量與血管收縮程度呈反比，顯示RCVS病患其修復內皮系統之能力較差，且此修復能力與血管收縮調節能力有關。腦後方白質病變、妊娠毒血症、子癲前症這幾個與RCVS表現高度重疊的頻譜疾病，也都曾被報導過與內皮細胞調節功能異常有關。 由於這些病患有極高的比例為女性，我們也推測女性荷爾蒙在此病可能亦扮演重要角色，然此推測仍待後續研究證實。

治療

目前對於RCVS的治療尚無前瞻性大規模雙盲研究，鈣離子阻斷劑特別是nimodipine目前被認為治療此病之首選藥物，約有六到八成的病人在口服或靜脈注射nimodipine後48小時內雷擊頭痛可以得到緩解;雖然nimodipine本身亦有擴張腦血管的作用，然其對RCVS之血管收縮的療效目前仍未確定。其他的鈣離子阻斷劑如nicardipine或verapmil也曾在某些個案報導發現有效。硫酸鎂曾在某些產褥後RCVS病患發現有部分效果；其他血管擴張劑如prostacyclin milrinone等也在某些零星個案報導中使用過且有正面助益。在嚴重頑固型血管收縮病患曾有人使用動脈內注射鈣離子阻斷劑並證實療效，但此治療需承受一些風險(如再灌流之腦傷害)，不建議常規使用。

預後

大多數的病人預後不錯 但仍有些病人留下永久性的神經受損，在前瞻性的研究約佔3-9%，在回溯性研究則有9-29%的病患產生永久性後遺症。過去認為RCVS是一個monophasic disease，一輩子只會發作一次，但台北榮總頭痛研究團隊的長期追蹤研究發現: 10.7%的病人在追蹤過程中產生新的類似雷擊頭痛的急性嚴重頭痛，而其中的一半最後確診為RCVS復發。復發期間距離第一次發作為6-87個月不等，如果病患第一次RCVS病程中曾因性行為誘發雷擊頭痛發作，則之後產生RCVS復發的機會比其他病患高出許多 (hazard ratio = 5.68)。因此，長期追蹤此類病患有其必要，且臨床醫師亦應考慮告知病患復發的風險，若病患一旦產生新的嚴重劇烈頭痛，仍應迅速就醫。

結論

可逆性腦血管收縮症候群是一近年來逐漸瞭解的疾病，患者在短暫時期內一再承受突發性的劇烈頭痛，甚至恐懼於進行一些日常生活，如洗澡、排便等。不僅如此，患者還具有較高產生中風或腦病變的機會;且不少病患在確診前反覆至急診就醫，甚至接受許多侵入性檢查。不僅患者身心遭受鉅大痛苦，對醫療資源也是一大負荷。儘速確定診斷，讓病人接受有效的治療，實為臨床醫師的要務。磁振造影血管攝影及穿顱腦血管超音波都是對此病診斷很適當的工具，而nimodipine則是治療首選，亦應考慮儘早使用。隨著對此病的研究越來越多，相信大家對此病的認識包括病生理機轉也會越來越清楚，謹以此文簡短介紹目前對此病的一些瞭解，希望能幫助大家在臨床上面對此類病人時能更加警覺，並能以較新的觀點切入處理。

建議延伸閱讀

1. Chen SP, Fuh JL, Lirng JF, Chang FC, Wang SJ. Recurrent primary thunderclap headache and benign CNS angiopathy: spectra of the same disorder? *Neurology* 2006;67:2164-2169.
2. Ducros A, Boukobza M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Bousser MG. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain*. 2007;130:3091-101.
3. Chen SP**,** Fuh JL, Chang FC, Lirng JF, Shia BC, Wang SJ. A transcranial color doppler study for reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Neurol* 2008;63: 751-757.
4. Chen SP, Fuh JL, Wang SJ, et al. Magnetic resonance angiography in reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Ann Neurol* 2010;67: 648-656.
5. Ducros A, Fiedler U, Porcher R, Boukobza M, Stapf C, Bousser MG. Hemorrhagic manifestations of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: frequency, features, and risk factors. *Stroke*. 2010;41:2505-11.
6. Singhal AB, Hajj-Ali RA, Topcuoglu MA, et al. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: Analysis of 139 Cases. *Arch Neurol* 2011;68:1005-1012.
7. Chen SP, Fuh JL, Wang SJ. Reversible cerebral vasoconstriction syndromes: Current and future perspectives. *Expert Rev Neurother* 2011; 11:1265-76.
8. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol* 2012; 11: 906–917.
9. Chen SP, Chung YT, Liu TY, Wang YF, Fuh JL, Wang SJ. Oxidative stress and increased formation of vasoconstricting F2-isoprostanes in patients with reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Free Radical Biology & Medicine*. 2013;61C:243-248.
10. Chen SP, Fuh JL, Lirng JF, Wang YF, Wang SJ. Recurrence of Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome: a Long-Term Follow-up Study. *Neurology* 2015; 84: 1-7