

症例報告

発症前後のMRIを確認できた Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome の1例

笹岡 悠太* 須佐 史信* 富樫 篤生*
 大野真由美* 近藤 謙次* 酒井 好幸*
 依田弥奈子* 小島 公一**

RPLS ; MRI before and after the onset

Yuta SASAOKA, Fuminobu SUSU, Atsuo TOGASHI
 Mayumi OHNO, Kenzi KONDOH, Yoshiyuki SAKAI
 Minami YODA, Kimikazu KOZIMA

Key words : RPLS — PLES

はじめに

RPLS (Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome) は1996年, Hinchey らによって報告された疾患概念で, 高血圧疾患や子癇発作, ステロイド治療, 抗癌剤治療, 免疫抑制剤治療に伴って発症する頭痛, けいれん, 視野障害などの症状を来す症候群である。その原著において, RPLS の疾患名で報告されているが, 白質だけでなく皮質も侵される症例や, 不可逆性変化を生じる症例が存在することから, posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), posterior leukoencephalopathy syndrome (PLES) とよばれるようになった。今回, ネフローゼ症候群治療中に同症状出現し, 発症の前後で頭部 MRI 検査を確認できた症例を経験したので報告する。

症 例

症 例 : 11歳, 男児
 主 訴 : 浮腫, 蛋白尿
 既往歴 : 特記事項なし
 家族歴 : 腎疾患や難聴の家族歴なし

現病歴 : 6月15日に発熱, 咳嗽, 鼻汁などの感冒様症状を認めたが, 経過に大きな異常を認めず改善していた。その後7月10日に頭痛を自覚し, 7月12日には顔面

浮腫を自覚して近医を受診した。精査の結果, 低蛋白血症, 高脂血症, 高BUN血症, 高K血症を認め, ネフローゼ症候群の診断で当科紹介入院となった。

【入院時現症】

身長143cm, 体重38.4kg (健康時36kg), BMI18.8, 体温36.6℃, 血圧127/84mmHg, 脈拍89/min, SpO₂ 97%, 意識は清明であった。胸部では肺音清明で, 心雑音を認めなかった。腹部は平坦, 軟で, 圧痛は無く, 季肋部叩打痛も認められなかった。

口腔咽頭内に明らかな異常所見を認めず, 顔面に浮腫を認め, 特に両上眼瞼で顕著であった。両下腿にも著明な浮腫がみられた。

【入院時検査所見 (表1)】

アルブミンの低下, 尿蛋白, 総コレステロールが上昇しており, ネフローゼ症候群として矛盾の無い所見であった。BUN上昇し, 脱水傾向で, 血清カリウムも上昇していた。

【入院後経過】

初期治療において緊急を要した病態に高K血症と, 低アルブミン血症, 尿量減少があり, ケイキサレート20g分2を投与し, グルコン酸カルシウム30ml, アルブミン25% 100ml (25g 0.65g/kg), フロセミド10mgを点滴静注した。

ネフローゼの治療に対する尿量, 尿蛋白量の変化を図

*市立函館病院 小児科

**こじまキッズクリニック

表1 入院時血液検査, 尿検査結果

◆CBC	◆L/D	BUN	37mg/dl	C4	89mg/dl
WBC	T-Bil	Cre	0.7mg/dl	CH50	61U/ml
RBC	TP	CPK	102mg/dl	HBsAg	(-)
Ret	Alb	HbA1c	5.20%	◆尿検査	
Hb	T-cho	BS	100mg/dl	浸透圧	876mOsm/l
Hct	TG	CRP	0.2mg/dl	比重	1.030<
◆凝固	AST	RF	(-) 1	蛋白	4440mg/dl
Plt	ALT	ASO	292U/ml	潜血	2+
PT	LDH	◆免疫		◆尿沈査	鏡検目視
APTT	AMY	抗核抗体	(-)	白血球	5~9
Fib	Na	IgG	685mg/dl	赤血球	10~19
DD	K	IgA	471mg/dl		
ATⅢ	Cl	IgM	172mg/dl		
FXⅢ	Ca	C3	186mg/dl		

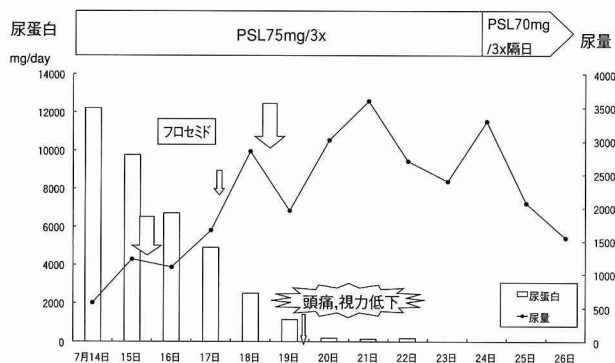


図1 尿量と尿蛋白の経過

利尿剤(フロセミド)を使用して, 尿量増加し, その後利尿剤使用無くとも乏尿とはならなかった。尿蛋白量はPSL使用後から徐々に減少し, 7月23日には陰転した。

1に示した。7月14日からプレドニゾン(以下PSL)75mg分3を開始し, 尿蛋白量の低下が見られた。尿量はフロセミドを適宜追加し, 増加が認められた。

ネフローゼ症候群に対する治療中の収縮期血圧の変動を見ると(図2), 7月18日に血圧の上昇に伴って頭痛が認められ, 精査目的に頭部MRI施行したが, 異常所見は認められなかった(図3)。

ニフェジピン5mgを静脈投与して, 一時的に減圧しても再度上昇してしまい, 高血圧が持続していた。7月19日朝からリシノプリル16mg分2内服を開始したが, 高血圧は持続し, 頭痛, 視力障害を認められたため, 頭部MRIを再検し, 左後頭葉から左頭頂葉にかけて高信号領域を認めた(図4)。MRI検査後に強直間代性痙攣が出現し, ジアゼパム(以下DZP)10mg静脈注射して痙攣を消失させ, 同時にニカルジピン3γの持続静脈注射を開始した。7月20日も頭部MRIを撮像したが, 高信号領域の拡大は認められなかった(図5)。

その後, 痙攣, 視力障害は確認されなかった。7月30日に頭部MRIを撮像した際には異常所見は消失していた(図6)。ネフローゼ症候群については7月23日に尿蛋

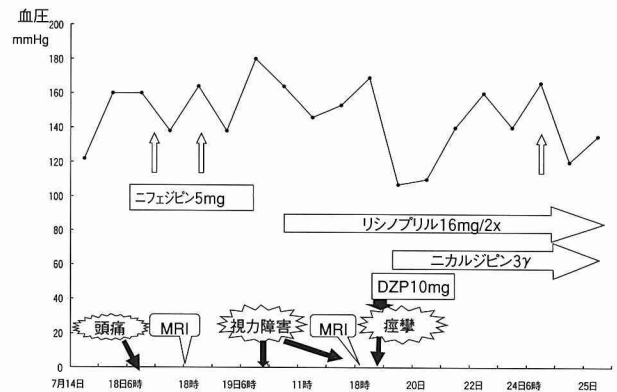


図2 収縮期血圧の推移

ニフェジピンの単回投与では, 有効な降圧ができず, リシノプリル内服, ニカルジピン持続静注後もニフェジピンを併用しての血圧管理が必要であった。

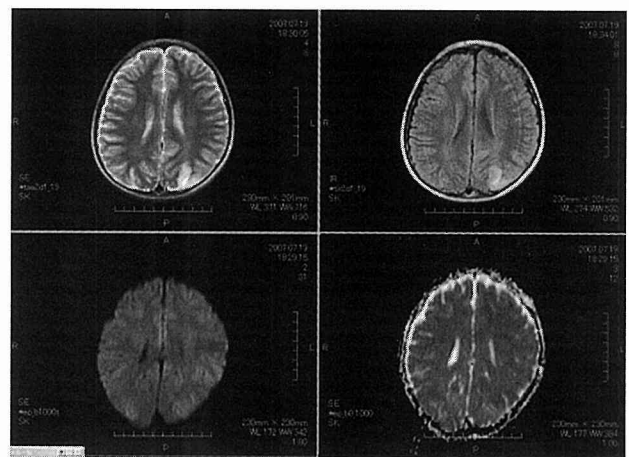


図3 7月18日の頭部MRI

左上; T2強調画像, 右上; FLAIR, 左下; 拡散強調像, 右下; ADC map

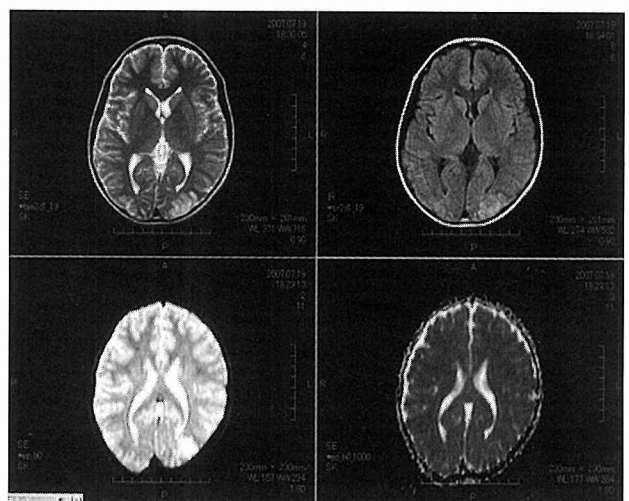


図4 7月19日の頭部MRI

左上; T2強調画像, 右上; FLAIR, 左下; 拡散強調像, 右下; ADC map 左後頭葉に高信号領域を認めるが, ADC mapでは異常値なし。

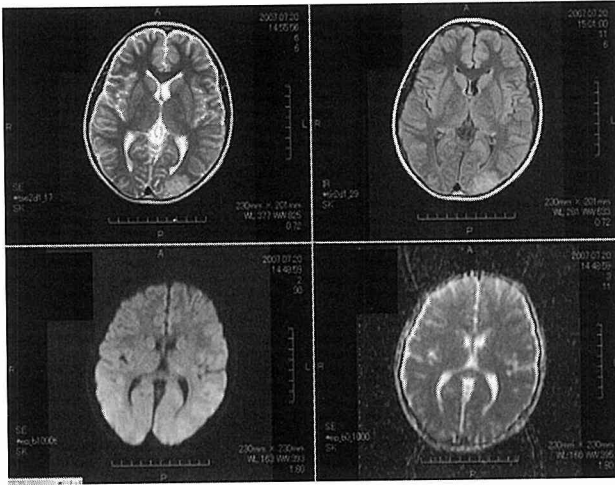


図5 7月20日の頭部MRI

左上; T2強調画像, 右上; FLAIR,
左下; 拡散強調画像, 右下; ADC map

T2強調画像, FLAIR画像で後頭葉に高信号領域を認め、同部位の拡散強調画像は等信号, ADC mapは若干の高信号領域を認める。

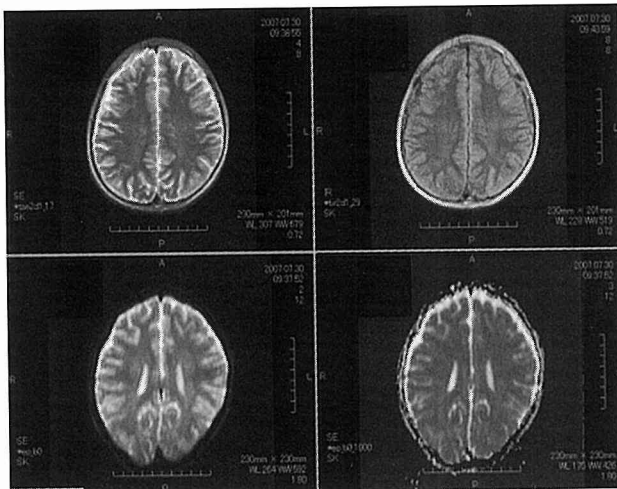


図6 7月30日の頭部MRI

左上; T2強調画像, 右上; FLAIR,
左下; 拡散強調画像, 右下; ADC map

異常所見は消失している。

白陰性となり, PSL 漸減して9月8日終了としたが再発を認めていない。

考 察

RPLSは高血圧性脳症の他, 急性糸球体腎炎, 溶血性尿毒症症候群, 血小板減少性紫斑病, 種々の膠原病に伴う急性脳症などの基礎疾患に伴う症例, また免疫抑制剤治療中, 抗癌剤治療中, 分子標的療法治療中, ステロイド治療中など薬剤に起因するとの報告もある。必ずしも高血圧を伴っていない, 薬物血中濃度が適正であったが発症した報告もある。発症には多因子が関与していると考えられており, その一つとして過剰な体液貯留も指摘

されている¹⁾。本症例では, ネフローゼ症候群による体液貯留, ステロイド治療中であり, 治療開始後から高血圧も呈しており, これらの因子がRPLSの発症につながったと考えられる。

免疫抑制剤や抗癌剤による治療に伴うRPLSでは高血圧は必ずしも伴わないとの報告もあり, シクロスポリンでは58%で血圧上昇を伴い, タクロリムスではむしろ血圧上昇を伴うことは少ないとしている報告もある²⁾。

診断には臨床症状から, 脳卒中や薬剤性白質脳症との鑑別が必要で, 画像検査が有用である。頭部CTでは後頭葉優位の白質に低吸収域を呈するが, 脳梗塞急性期との鑑別には頭部MRIが非常に有用である。RPLSの発症機序としては, 血圧の上昇が自動調節能を超えることにより脳血流が上昇して間質へ液体成分が漏出する血管性浮腫をきたす場合, また逆に血管攣縮によって一時的な虚血や再還流障害をきたし, やはり血管性浮腫を引き起こす場合, あるいは免疫抑制剤や抗癌剤などの血管内皮障害作用で引き起こされる血管性浮腫によるものと考えられている。いずれにしても血管内皮障害が病因として重要であると今日では考えられている³⁾。後頭葉優位である理由については, 前頭葉に比較して自律神経による血管収縮調節能が未熟であることが理由として考えられる⁴⁾。病変は血管性浮腫が主体なので, MRI所見としては, T2強調画像で高信号, 拡散強調画像で低~等信号, ADC mapで高値を認めることとなる。ADC mapは血管性浮腫と細胞性浮腫を鑑別する上で重要で, 表2のように鑑別される⁵⁾。本例では頭部CTは撮像されなかったが, 頭痛を自覚した7月18日に撮像した頭部MRIでは異常所見を認めず, 視力障害もきたした7月19日に撮像した頭部MRIではT2強調画像, FLAIRで高信号, 拡散強調画像で高信号, ADC mapで若干の高値であった。RPLSの所見としては拡散強調画像の高信号領域が非典型的であったが, ADC mapでの低値を認めないため, 虚血や血管攣縮というよりはT2 shine throughと呼ばれる拡散強調画像の信号とT2値の区別がつかなくなる状態である可能性を示唆された。翌7月20日に撮像した頭部MRIでは病変部が拡散強調画像で低~等信号に変化し, RPLSの所見として矛盾がなくなった。7月19日の撮影

表2 脳MRI画像におけるRPLSの鑑別点

	細胞性浮腫	血管性浮腫	脳梗塞急性期	RPLS
T2強調画像	高	高	等のち高	高
FLAIR	高	高	等のち高	高
拡散強調画像	高	低または等	高	低または等
ADC map	低	高	低	高

高: 高信号ないし高値, 低: 低信号ないし低値, 等: 等信号 (藤井克則, 2010⁵⁾ より引用)

すぐに降圧剤の持続静注を開始した。その後正常血圧に落ち着き、症状無く経過しており7月30日に撮像した頭部MRIでは異常所見は消失していた。

RPLSの多くは可逆性であるが、十分に認識されていないために迅速に診断されなかった長期経過例では不可逆性変化へ移行し、重篤化する症例が存在するとの報告もある^{6,7)}。そのため、迅速に診断され、適切な治療を可能な限り速やかに開始することが重要である。

治療は原疾患の管理が中心となり、対症療法的に適切な降圧や、原因薬剤の中止を行うこともある。しかしながら、ネフローゼ症候群や臓器移植後の免疫抑制剤内服など薬剤の中止が困難である場合もあり、そのような場合は、薬剤を継続しながらの血圧コントロールで治療を中止せずに軽快した報告例もある^{8,9)}。免疫抑制剤によるRPLSについては、薬剤血中濃度との相関はないとされているが、薬物の中断により改善するとの報告が多く、RPLSと診断された場合には適切な降圧を行い、神経症状改善後に慎重に再開する、もしくは多剤へ変更を検討するのが現在の基本的な方針で、それにより再発を認めなかった報告もある²⁾。本症例ではRPLSの発症後、降圧剤の持続静注を開始して血圧管理を行いつつ、PSLの内服を隔日投与として、ガイドライン推奨量よりも少ない量で治療を継続したところ、RPLSの症状は再発せず、ネフローゼ症候群も寛解した。

本症例ではRPLSを発症する約24時間前に頭部MRIを確認できており、高血圧、ステロイド治療中、体液貯留などの危険因子は認めていたものの、頭痛初発時には異常所見を認めず、その後24時間以内と急激にRPLSが形成されたと考えられる。治療のタイミングとして適切な血圧コントロールでRPLSの再発を防ぐことができるとの報告もあり、複数の危険因子を認め、症状として頭痛が認められた段階で厳格な血圧管理を開始すれば発症を防げた可能性があることを本症例は示唆している。

RPLSは急激に発症する場合が多く、治療選択を早期に迫られることが多いが、慎重かつ確実な診断が求められる。

文 献

- 1) Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, PaoL, et al : A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 494-500 .
- 2) 林田 真, 松浦俊治, 水田耕一, 冨木 勇, 眞田幸弘, 江上 聡, 内山秀昭, 副島雄二, 武富紹信, 安田是和, 前原喜彦, 河原崎秀雄, 田口智章 : 小児生体肝移植術後に reversible leukoencephalopathy syndrome (RPLS) を発症した3例. *臨と研* 2010 ; 87 : 1308-1309 .
- 3) Mukherjee P, McKinsty RC : Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome : evaluation with diffusion-tensor MR imaging. *Radiology* 2001 ; 219 : 756-765 .
- 4) Bartynski WS : Posterior reversible encephalopathy syndrome, Part 2. controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *AJNR AmJ Neuroradiol* 2008 ; 29 : 1043-1049 .
- 5) 藤井克則 : Posterior leukoencephalopathy syndrome. *小児科* 2010 ; 51 : 943-948 .
- 6) Lamy C, Oppenheim C, Meder JF, et al : Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 48 : 231-238 .
- 7) Prasad N, Gulati S, Gupta RK, et al : Is reversible posterior leukoencephalopathy with severe hypertension completely reversible in all patients? *Pediatr Nephrol* 2003 ; 18 : 1161-1166 .
- 8) 石倉健司, 濱崎裕子, 幡谷浩史ほか : 小児腎疾患領域における Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). *日小児腎臓病会誌* 2007 ; 21 : 49-54 .
- 9) Parvex P, Pinski M, Bell LE, et al : Reversible encephalopathy associated with tacrolimus in pediatric renal transplants. *Pediatr Nephrol* 2001 ; 16 : 537-542 .