

遷延した経過をたどった brainstem variant of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome の 1 例

大石知瑞子¹⁾ 岡野 晴子¹⁾ 上釜 和也¹⁾³⁾ 小林 啓一²⁾
永根 基雄²⁾ 千葉 厚郎^{1)*} 作田 学¹⁾

要旨：症例は 38 歳の男性である。糖尿病性腎症で維持透析導入後より血圧が上昇し、約 2 カ月後から徐々に歩行障害、構音障害、嚥下障害が増悪した。頭部 MRI で橋を中心とした脳幹部に血管原性浮腫を主体とする病変をみとめ、症状は約 4 カ月にわたって徐々に進行し、頭部 MRI でも病巣が拡大した。ステロイドパルス療法に加え、厳重な水分管理と血圧コントロールで臨床症状、MRI 画像ともすみやかに改善し、以後症状の再増悪なく経過したが、治療 10 カ月後の頭部 MRI T₁強調画像では高信号変化が残存した。本症例は急性発症せずに緩徐に発症、増悪する reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) の存在を示唆している。

(臨床神経, 48 : 737—741, 2008)

Key words : brainstem variant of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, 遷延した経過, 透析, 高血圧, 頭部MRI

はじめに

Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) の中で脳幹・小脳に病変が限局するものは、RPLS の亜型として brainstem variant of RPLS と呼ばれている¹⁾。今回われわれは、緩徐進行性の経過をたどり、長期にわたり画像変化が持続した brainstem variant of RPLS の一例を経験したので報告する。

症 例

症例：38 歳，男性。

主訴：歩行障害，構音障害，嚥下障害。

既往歴：21 歳時，糖尿病。36 歳時，糖尿病性腎症による急性腎不全。

現病歴：某年 4 月，糖尿病性腎症による慢性腎不全で維持透析が導入された。導入前の血圧は 160～180/80mmHg 程度であったが，導入後より 180～220/90～120mmHg 程度へと上昇した。同年 5 月末からふらつき感，6 月中旬になると歩行障害・構音障害・嚥下障害が出現し，入院した。

入院時現症：身長 180cm，基礎体重 65kg(透析前 67.3kg)，血圧は 180～220/90～120mmHg と高く，降圧剤(ニフェジピ

ン徐放剤 60mg，カンデサルタンシレキセチル 12mg/日)の内服でもコントロールは不良であった。意識は清明で神経学的異常所見として，両下肢深部感覚低下，膝踵試験は運動分解を呈し，腱反射の全般的低下，両側の Babinski 徴候および Chaddock 徴候をみとめた。歩行は可能であったが，失調性歩行であり，つぎ足歩行は不可能であった。軟口蓋偏位やカーテン徴候はみられなかった。

入院時検査所見：血液検査では Hb 10.2g/dl，BUN 39.6 mg/dl，Cr 8.4mg/dl，随時血糖 187mg/dl，HbA1c 6.8%，β₂-ミクログロブリン (β₂-MG) 21.0mg/l (基準値：0.8～2.5) であった。CEA 6.8ng/ml (基準値：5.0 以下)，LDH 317IU/l，血沈 65mm/h，CRP 1.2mg/dl と軽度上昇，および sIL-2R 2,160U/ml (基準値：220～530) の上昇をみとめた。髄液検査では蛋白 138.6mg/dl，細胞数 2/mm³(単核球 100%)，IgG index 0.56，オリゴクロナルバンド陰性，ミエリン塩基性蛋白 40 pg/ml 以下，sIL-2R 85U/ml 以下，β₂-MG 2.3mg/dl で，細胞診は Class I であった。全身 CT，頸部・腋窩・鼠径エコーでリンパ節腫大はみとめられなかった。

入院時頭部 MRI：橋を中心とした脳幹部に T₁強調画像でわずかに低信号，T₂強調画像および FLAIR 画像で高信号をみとめ，同部位は拡散強調画像で信号変化はなく，ADC map で淡い高信号を呈し，血管原性浮腫を主体とする変化が示唆された (Fig. 1A)。ガドリニウム増強効果をわずかにみとめ

*Corresponding author: 杏林大学神経内科 [〒181-8611 東京都三鷹市新川 6—20—2]

¹⁾杏林大学医学部神経内科

²⁾同 脳神経外科

³⁾現 狭山神経内科病院

(受付日：2007 年 7 月 25 日)

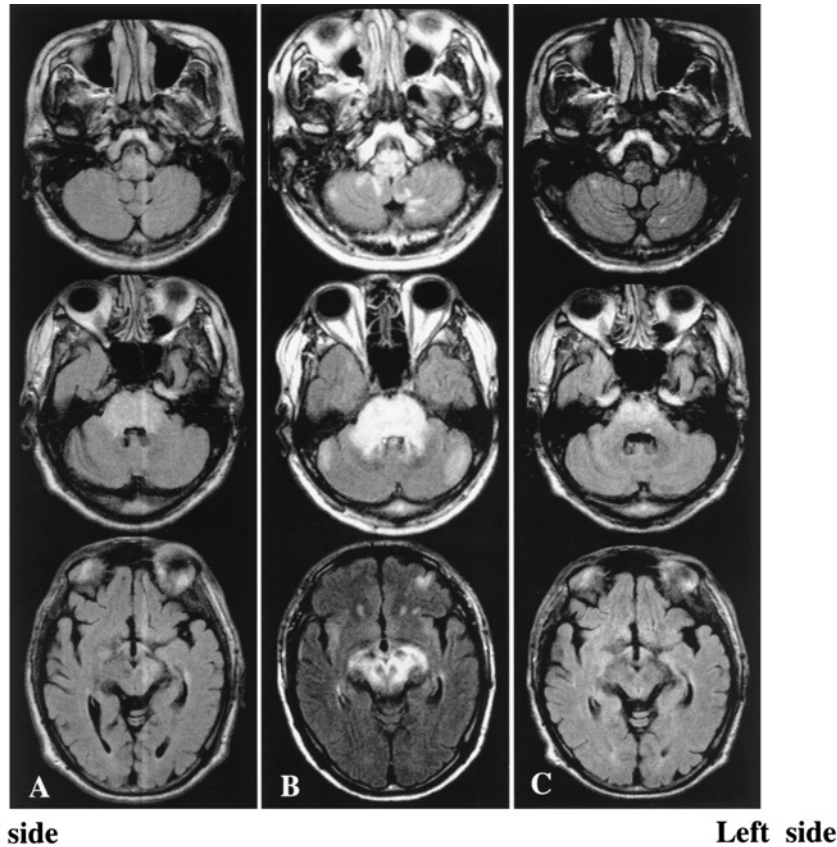


Fig. 1 Chronological changes of FLAIR images.

The hyperintense lesion gradually expands and involves the cerebellum, the upper midbrain, and the dorsal side of the medulla oblongata (A: at the time of admission; B: 73 days after admission). The abnormal intensity is markedly reduced after three courses of steroid pulse therapy (C). A and C of the FLAIR images were obtained at TR = 8,000 msec and TE = 105 msec, B was obtained at TR = 10,000 msec and TE = 140 msec.

た。

入院後経過：悪性リンパ腫，神経膠腫なども鑑別疾患として検討したが，経過・臨床所見・検査データからはこれらを決定づけるものはなかった。この時点では透析導入後の血圧上昇とその持続，および腎不全にともなう体液貯留傾向が加わり発症した brainstem variant of RPLS の可能性をもっとも考えた。入院後は症状の悪化をみとめなかったことから，降圧剤を増量し（メシル酸ドキサゾシン 0.5mg/日の追加），近隣の透析病院での基礎体重の見直しをふくめ，血圧コントロールを厳格にする方針で退院した。しかし，退院後メシル酸ドキサゾシン 2mg/日まで増量するも，収縮期血圧 180~210 mmHg 以上とコントロール不良の状態が続いた。水分管理も不良で，症状が出現した 6 月の心胸郭比が 48.5% であったのに対し，9 月になると 53.4% に増加した。また，神経症状も 9 月中旬頃からは立位保持がcaろうじて可能な状態へと悪化し，MRI の画像所見でも，延髄，橋，中脳，小脳へ病巣の拡大がみられ (Fig. 1B)，第 2 回の入院をした。入院時，左末梢性顔面神経麻痺をみとめ，独歩は不可能であった。血液検査で sIL-2R は 1,880U/ml と減少傾向を示していた。MRS はコリ

ンが上昇する悪性腫瘍パターンを示さず，FDG-PET でも腫瘍を示唆する集積増加はなかった。MRI 画像上，血管原性浮腫が主体の病変と考え，ステロイドパルス療法 (1 クール：メチルプレドニゾロン 1g/日，3 日間投与) を施行した。ステロイドパルス療法終了から 1 週間後の MRI 画像では改善がみられ (Fig. 1C)，つかまり歩行可能となった。入院中降圧剤を増量することなく，透析での水分管理を厳重におこなうことで血圧は安定し，退院時の心胸郭比は 41.1%，血圧は 130~150/70~80mmHg となった。以後，降圧剤内服と透析による厳重な水分管理で血圧はコントロールされ，症状の再増悪なく経過している。ステロイドパルス療法後約 10 カ月の MRI では，T₂ および FLAIR 画像では一部高信号が残存するのみとなったが，T₁ 強調画像で橋に高信号が残存した (Fig. 2)。

考 察

本症例は画像，経過から brainstem variant of RPLS と診断した。本来，RPLS は加療により臨床症状，画像所見ともに可逆性変化をたどるとされるが，非可逆性の変化が残存するこ

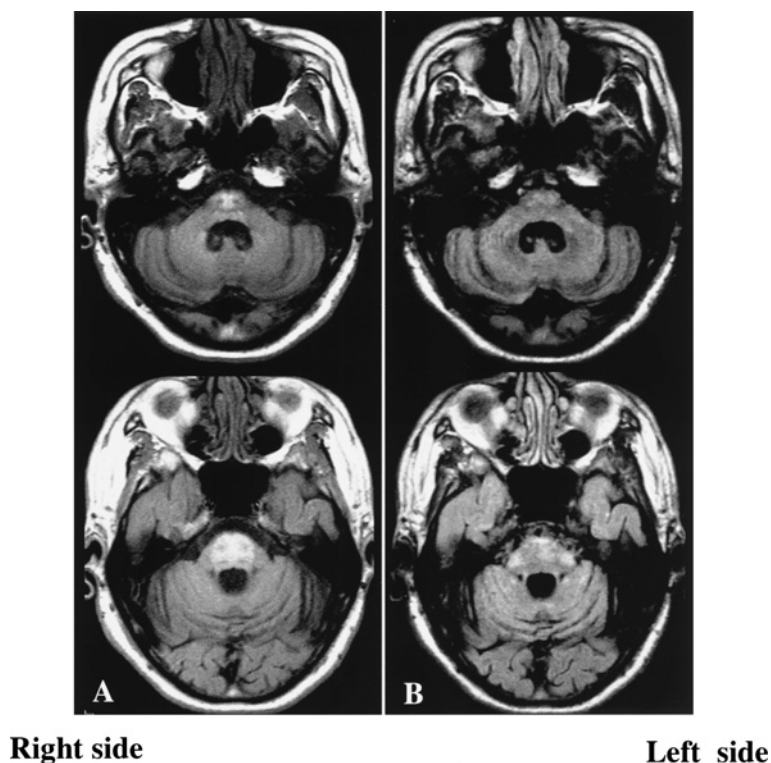


Fig. 2 Long-term follow-up of brain MR images after steroid pulse therapy.

In MR images taken 10 months after the steroid pulse therapy, the hyperintense signal observed on T1-weighted images remains (A), though the most residual hyperintense signals on FLAIR images disappear (B).

A: T1-weighted images (TR = 496 msec, TE = 12 msec)

B: FLAIR images (TR = 8,000 msec, TE = 105 msec)

とも知られている¹⁾²⁾。RPLSの初期は可逆性変化である血管原性浮腫であるが、その浮腫が進むと局所脳血流が低下し、不可逆性の虚血性病変と微小出血へ進展するとされ³⁾。これは病理学的にも示されている⁴⁾。本症例のT₁強調画像は病初期には低信号を示すのみであったが、症状進行にともない橋中央部に高信号を示し、Fig. 2に示すようにステロイドパルス療法後もこの高信号は残存した。造影によらない脳実質のT₁高信号病変は皮質梗塞後の層状壊死や多発性硬化症でみられ、後者についてはその機序として血液脳関門 (blood-brain barrier : BBB) の破綻にともなう蛋白の異常集積、マクロファージの浸潤、フリーラジカルの産生、フェリチンの集積、再髄鞘化などの複合により生ずると考えられている⁵⁾。本症例の病態から、変化の強い橋中心部の病巣は、血管内皮細胞障害によるBBBの破綻にともない蛋白の漏出と異常集積、フェリチンの集積、再髄鞘化などによりT₁高信号が残存し、また比較的变化の軽いと思われる辺縁部については虚血性変化後のグリオーシスを反映するFLAIR高信号が残存したのではないかと推察した。

RPLSが後頭葉優位に生じる理由として、椎骨脳底動脈系は内頸動脈系に比し交感神経密度が低く、血圧上昇時の調節能が弱いとされている⁶⁾。Brainstem variant of RPLSで

脳幹病変が主体となる理由として、Doiらはfetal-typeのばあいには、内頸動脈系と同様に後大脳動脈の交感神経が発達し、後頭葉病巣が生じにくくなり、脳幹を主体とした病巣を呈するばあいがありうると推察している⁷⁾。本症例はfetal-typeではなかったが、非fetal-typeでも脳幹限局性の病変をきたすことが報告されている⁷⁾。

またDoiらは、脳幹部の血管透過性の問題も提唱している⁷⁾。RPLSの主な病態は、脳血管内皮細胞の障害と脳血流の自動調節能やBBBの障害による血管原性浮腫と考えられている²⁾。Central pontine myelinolysis (CPM)もまた、急激な血漿浸透圧の変化により血管内皮細胞が障害され、BBBが破綻し脳浮腫をおこすとされる。CPMが主に橋に生ずる理由として、橋の神経線維が格子構造を呈していること、橋底部はその中心に集まる多数の細動脈が存在する特異な血管構造を呈しているといった解剖学的特徴の関与が示唆されている⁸⁾。画像上の異常信号の分布は、CPMは橋底部の中心部に病変を生じ、その辺縁部は保たれるのに対し、brainstem variant of RPLSは脳幹辺縁部にも同時に病巣が確認されるといった異常信号の分布に違いはある。ただ本症例で病変が橋を中心とする脳幹部に限局した要因の一つとして、発症当時透析導入後で血漿浸透圧が変化する状態であり、このCPMで提唱さ

れるような浸透圧変化による血管内皮障害の関与や解剖学的特徴の関与の可能性も推定される。

RPLSは通常比較的急性に発症し、すみやかに加療がされなければ不可逆的な脳障害を生じ致命的になりうることもある³⁾。これに対し本症例は臨床症状、画像変化ともに約4カ月の緩徐進行性の経過をたどった。水分管理と血圧コントロールが不十分であったことが症状を進行させた因子と考えたが、経過中急性の変化をきたすことはなかった。約1カ月にわたる見当識障害の後に痙攣で発症した症例⁹⁾、1カ月の持続する頭痛の後に視覚障害で発症した症例¹⁰⁾、と比較的慢性の経過で発症したと思われる報告もあり、これらの報告とあわせると、本症例における知見は亜急性から慢性の経過をたどるRPLSの存在を示唆するものと考えられた。

本論文の要旨は第177回日本神経学会関東地方会(2006年6月、東京)で発表した。

文 献

- 1) Kitaguchi H, Tomimoto H, Miki Y, et al: A brainstem variant of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Neroradiology* 2005; 47: 652—656
- 2) Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al: A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334: 494—500
- 3) Ay H, Buonanno FS, Schaefer PW, et al: Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: utility of

diffusion-weighted MRI. *Neurology* 1998; 51: 1369—1376

- 4) Lanzino G, Cloft H, Hemstreet MK, et al: Reversible posterior leukoencephalopathy following organ transplantation. Description of two cases. *Clin Neurol Neurosurg* 1997; 99: 222—226
- 5) Janardhan V, Suri S, Bakshi R: Multiple sclerosis: hyperintense lesions in the brain on nonenhanced T1-weighted MR images evidenced as areas of T1 shortening. *Radiology* 2007; 244: 823—831
- 6) 田中正美: Reversible posterior leukoencephalopathy syndromeの病変部位. *神経内科* 2005; 63: 323—325
- 7) Doi Y, Kimura F, Fujiyama T, et al: Hypertensive brainstem encephalopathy without parieto-occipital lesion. Two case reports. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2006; 46: 75—79
- 8) 稲垣亜紀: 浸透圧性脱髄症候群の病理. *神経内科* 2005; 63: 118—124
- 9) 鷹津久登, 佐野浩毅, 三宅泰次ら: 血液透析との関連が疑われ、再発した reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) の1例. *透析会誌* 2003; 36: 1227—1232
- 10) de Seze J, Mastain B, Stojkovic T, et al: Unusual MR findings of the brain stem in arterial hypertension. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 391—394

Abstract**A brainstem variant of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome
with a prolonged clinical course: a case report**

Chizuko Oishi, M.D.¹⁾, Haruko Okano, M.D., Ph.D.¹⁾, Kazuya Uegama, M.D.¹⁾³⁾, Keiichi Kobayashi, M.D., Ph.D.²⁾,
Motoo Nagane, M.D., Ph.D.²⁾, Atsuro Chiba, M.D., Ph.D.¹⁾ and Manabu Sakuta, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Kyorin University School of Medicine

²⁾Department of Neurosurgery, Kyorin University School of Medicine

³⁾Sayama Neurological Hospital

A 38-year-old man gradually developed gait instability, dysarthria, and dysphagia over two months associated with an elevated blood pressure after starting hemodialysis therapy for diabetic nephropathy. Brain MRI studies indicated vasogenic edema in the brainstem, extending from the lower midbrain to the upper medulla oblongata. The patient's high blood pressure was refractory to treatment, and his neurological disabilities and MRI abnormalities progressed. FDG-PET, MR spectroscopy, and cerebrospinal fluid studies did not suggest neoplastic pathologies. The patient was diagnosed with a brainstem variant of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, and received three courses of steroid pulse therapy. After the pulse therapy, the clinical manifestations and MR findings improved. By maintaining strict management of blood pressure and body water balance during hemodialysis, he did not experience any further clinical exacerbation, and the lesion on MR images continued to regress. Ten months after the pulse therapy, T1-weighted images showed slightly hyperintense signal. This case suggests that reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) may take a chronic clinical course without acute onset.

(Clin Neurol, 48: 737—741, 2008)

Key words: brainstem variant of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, prolonged clinical course, hemodialysis, hypertension, brain MRI
