

症例報告

Wegener 肉芽腫症治療中に発症した Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome

小野澤里衣子¹⁾ 坪井 義夫^{1)*} 尾畑 十善¹⁾
井上 展聡¹⁾ 山田 達夫¹⁾ 三宅 勝久²⁾

要旨： Wegener 肉芽腫症に合併した Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) を経験した。症例は 45 歳男性，約 1 年前に Wegener 肉芽腫症を発症し，免疫治療にて寛解状態であったが，治療開始 10 カ月後に RPLS を発症した。RPLS は，悪性高血圧や妊娠子癇，免疫抑制剤などの使用により発症する頭蓋内の可逆性脳症であるが，本症例は発症時，免疫抑制剤を長期間服用しておらず，高血圧も軽度かつ一過性であったことから，Wegener 肉芽腫症による血管内皮障害が病態に関与した可能性が考えられた。類似症例の文献的考察をふくめ報告する。

(臨床神経 2012;52:567-570)

Key words： Wegener 肉芽腫症，可逆性後頭白質脳症，視力障害

はじめに

Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) は，1996 に Hinchey らにより報告された悪性高血圧や妊娠子癇，免疫抑制剤などの使用により発症する頭蓋内の可逆性脳症である¹⁾。病変は必ずしも白質に限局せず皮質にもみとめられることから posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) の名称も推奨されている。今回われわれは Wegener 肉芽腫症治療中に RPLS を呈した症例を経験した。RPLS は悪性高血圧・免疫抑制剤の使用が原因で発症するが，本症例は高血圧が軽度で悪性高血圧の診断を満たさず，免疫抑制剤も発症時は未使用であったにもかかわらず発症した。われわれがしらべえたかぎり，現在までに Wegener 肉芽腫症と RPLS の合併報告は 4 例あり，必ずしも高血圧を合併していなかった。本症例および既報告から，Wegener 肉芽腫症ならびに類縁自己免疫疾患そのものが RPLS の発症リスクである可能性があると考えられた。

症 例

患者：45 歳 男性

主訴：視力低下

現病歴：X 年 6 月下旬頃より関節痛・全身倦怠感，7 月初旬より下腿浮腫・易疲労感・下血・食欲低下が出現，7 月中

旬に A 病院受診した。受診時 38.7 度の発熱と，血液検査上白血球 14,200/ μ L，CRP 7.0mg/dL と炎症反応をみとめ，感染性腸炎がうたがわれ入院。抗生剤による治療を開始したが奏効しなかった。入院翌日から血痰が出現，上部消化管内視鏡検査を施行したところ，十二指腸粘膜に全周性の出血をみとめ，絶食・中心静脈栄養管理がおこなわれた。炎症所見の改善はなく，低蛋白・肝腎機能低下が出現し，頻回な下痢・下血もみられたことから，第 5 病日に紹介で B 病院へ転院した。転院後，後頭部・手指・足底・足背に紫斑が出現，血管炎がうたがわれ副腎皮質ステロイド治療が開始された。B 病院入院時の血液検査にて抗好中球細胞質抗体 (C-ANCA) が 157IU と高値を示し，腎機能も悪化 (7/28 尿素窒素 47mg/dL，Cr 3.3mg/dL) したことから，Wegener 肉芽腫症がうたがわれ，当院内科へ 7 月下旬に紹介入院した。腎生検において，壊死性半月体腎炎の所見をみとめ，臨床所見と合わせ Wegener 肉芽腫症の確実例と診断された。同日よりプレドニゾンとシクロホスファミドの内服を開始，治療後より肺出血・腸管出血は改善し，腎機能も改善傾向 (Cr 3.8 \rightarrow 2.3) を示したが，サイトメガロウイルス腸炎と肺炎を発症，同年 10 月初旬にシクロホスファミドを中止した。サイトメガロウイルス感染に対してはガンシクロビルによる治療で改善し退院，以後は外来通院にてステロイド単剤の治療となり徐々に漸減中であった。

X+1 年 5 月初旬，夕食後にしめつけられるような後頭部痛を自覚，翌日の起床時に頭痛は改善していたが，急速に視力低下と悪心・嘔吐が出現した。2 日後さらに視力低下が悪化し

*Corresponding author: 福岡大学医学部神経内科 [〒814-0180 福岡市城南区七隈七丁目 45-1]

¹⁾福岡大学医学部神経内科学教室

²⁾同 医学部腎臓内科学教室

(受付日：2012 年 1 月 11 日)

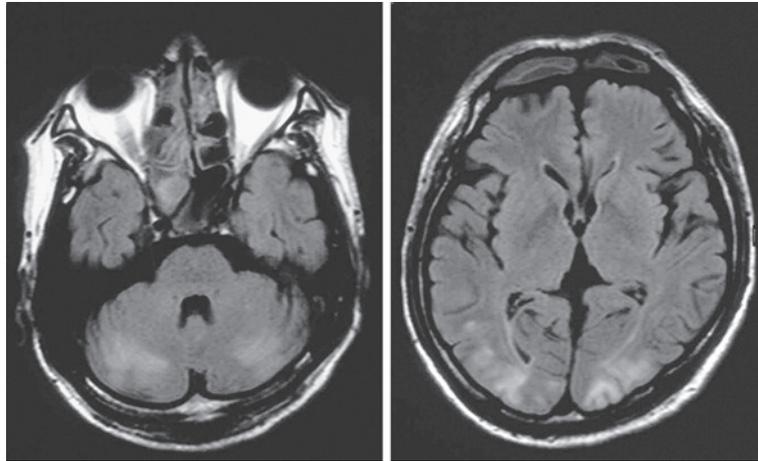


Fig. 1 MRI with axial FLAIR imaging shows high signal intensity lesions in the bilateral occipital lobe and cerebellar cortex.

たため当院受診，来院時高血圧 (175/129mmHg) と視力低下 (光覚弁) をみとめ精査のため入院した。眼科的診察にて矯正不能の視力低下 (両側 1.5→R 0.06, L 0.1) をみとめたが，眼底所見は極軽度の眼底出血をみとめる以外，明らかな視力低下の原因となるような所見はみとめなかった。視覚異常以外，明らかな神経学的異常はみとめなかった。血液検査上，白血球数 9,900/ μ L (好中球 61.6%)，CRP 2.4mg/dL，赤沈 29mm/60分，D-dimer 3.0 μ g/mL，PIC 1.6 μ g/mL と炎症反応の上昇，および凝固・線溶系の亢進が示唆された。また，以前からのみとめていた腎機能障害の悪化もみられた。肝機能や電解質，甲状腺機能や副腎機能には異常所見はみられなかった。頭部 CTにて両側後頭葉・小脳に低吸収域をみとめた。頭部 MRI で同部位は，T₂強調画像，FLAIR 法にて皮質，皮質下を中心に高信号を示し (Fig. 1)，拡散強調画像では軽度の高信号を呈し，かつ ADCmap ではわずかに高信号を示したことから血管原性浮腫の病態と考えられた。MR Angiography, MR Venography では，静脈洞血栓症など明らかな血管系の異常はみられなかった。入院翌日の脳波では，ごくわずかな徐波の混入と視力低下のためと考えられる α -blocking の消失をみとめたが，その他は異常をみとめなかった。入院後，安静に加え降圧と抗脳浮腫療法をおこなった。血圧は同日にすみやかに正常化し，視力も翌日には指数弁になり入院 3 日後には視力も眼科的診察にて両側 1.5 と正常化した。入院時にみられた凝固—線溶系の異常値も経過と共に正常化し，脳血管をふくめ明らかな血栓症の存在は検出されなかった。2 週間後に撮影した MRI では入院時にみとめた所見はほぼ消失し RPLS と診断した。

考 察

RPLS は臨床的に頭痛，意識障害，痙攣，視力障害などの中枢神経症状を特徴とし，画像上は後頭葉優位の白質の可逆性変化を示すことが特徴である。80~90% では前頭葉病変も合併し，重症例ではさらに基底核，視床，小脳，脳幹に病変が広

がることもある²⁾³⁾。後頭葉優位に分布する原因としては，椎骨脳底動脈系の交感神経分布が内頸動脈系にくらべ乏しく，血圧上昇により脳血流調節能が破綻しやすいためと説明されている²⁾。原因は多彩であり，基礎疾患として重症高血圧，子癇などによる二次的血管拡張，腎不全，免疫抑制剤使用などの血管内皮の直接障害，また高容量ステロイドの長期使用により生じることが多い。ステロイドによる発症の機序は，血小板抑制因子の生産，トロンボキサン A2 生産を増加させることによるとされている。この結果血小板凝集を誘導し，臓器血流が低下および腎血流量低下を招き renin-angiotensin-aldosterone system を活性化させ内皮障害と高血圧をきたすなどの仮説が考えられている⁴⁾。12 症例をまとめた RPLS の報告では，患者背景において必ずしも重症高血圧を合併しておらず，末期腎不全，免疫抑制剤使用の症例が多かった。この報告から重症高血圧以外に，末期腎不全，免疫抑制剤の使用が RPLS の発症に関与する重要な因子であると考えられた⁵⁾。

Wegener 肉芽腫症における中枢神経系合併症の頻度は約 8% であり，内訳は脳卒中，脳神経障害あるいは尿崩症など多彩である⁶⁾。近年 MRI の普及のため，Wegener 肉芽腫症にもなった RPLS の報告も散見されるようになったが，以前はこの合併症が見逃されていた可能性がある。本症例は RPLS 発症前，内服加療にて血圧コントロールはまったく良好であったが，視力低下のため 2 日間服薬ができず，そのため来院時の血圧は高値であったと考えられ，内服再開にてすみやかに低下している。また免疫抑制剤は 7 カ月前に中断しておりその影響は考えにくい。ステロイドは Wegener 肉芽腫症発症時に，プレドニゾロン 100mg の静脈内投与を開始し，その後 60mg/日の内服から漸減しており RPLS 発症時には 16 mg/日の内服量で必ずしも高容量とはいえず，RPLS の原因は現疾患以外特定しがたい。

われわれがしらべたかぎりでは，現在まで Wegener 肉芽腫症に RPLS を合併した報告は 4 例で，発症年齢は 14 歳から 23 歳，必ずしも高血圧や腎機能障害をとまなうばあいのみ

Table 1 Clinical features in five cases with reversible posterior leukoencephalopathy associated with Wegener's granulomatosis.

First author	Year	Age/sex	Blood pressure (mmHg)	Creatinine (mg/dl)	Therapy for Wegener's granulomatosis	
					PSL	CY
Primavera ¹⁰⁾	2001	23/M	220/150	3.6	+	+
Ohta ⁸⁾	2004	14/F	180/92	7.8	+	+
Nishio ⁷⁾	2008	15/F	126/60	0.27	+	+
Gorman ⁹⁾	2009	19/M	165/95	8.5	+	+
Present case	2012	45/M	175/129	2.1	+	-

PSL: prednisolone, CY: cyclophosphamide

ではなかった (Table 1)^{7)~10)}。ステロイドは本症例もふくめて全例で使用しており、免疫抑制剤 (シクロホスファミド) は本症例以外では全例で内服中であった。これらの報告から、Wegener 肉芽腫症に発症する RPLS は若年者に多く、高血圧や腎機能障害がないケースもあり、ステロイドと免疫抑制治療を併用している例が多い。したがって悪性高血圧や重症腎不全といった、一般の RPLS のリスク因子とはことなる傾向が示された。Wegener 肉芽腫症に発症する RPLS は、血清にふくまれる抗好中球細胞質ミエロペルオキシダーゼ抗体 (MPO-ANCA) が好中球を賦活化させ血管内皮障害を誘導するという可能性も指摘されている¹¹⁾が、本症例は RPLS 発症時の MPO-ANCA は陰性であった。なお、本症例は発症時に凝固-線溶系の異常値を示したが、脳静脈をふくみ、明らかな血栓症の存在はみとめなかった。抗凝固療法をせずに経過と共に正常化したことから、これまでも指摘されているように、RPLS の経過中に生じた血管内皮障害から誘導された凝固-線溶系の異常であった可能性が示唆された。Wegener 肉芽腫症そのものが直接 RPLS に関与しているという可能性は推測の域を出ないが、さらに、Wegener 肉芽腫症以外の自己免疫疾患としては SLE を基礎疾患として持つ患者は、高血圧・腎不全の併発が多く、副腎皮質ステロイド・免疫抑制剤を使用する頻度も高い。SLE でも RPLS 合併の報告が多いことなどを考えると、これらの複合的な要因から、自己免疫疾患を基礎疾患として持つ患者は血管内皮細胞障害をおこす病態を持ち、悪性高血圧には満たない高血圧の合併でも RPLS 発症のリスクが高まる可能性があるのではないかと推察される。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494-500.
- 2) Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG. Posterior re-

versible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion weighted MR images. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:1038-1048.

- 3) Pande AR, Ando K, Ishikura R, et al. Clinicoradiological factors influencing the reversibility of posterior reversible encephalopathy syndrome: a multicenter study. *Radiat Med* 2006;24:659-668.
- 4) Lewis GD, Campbell WB, Johnson AR. Inhibition of prostaglandin synthesis by glucocorticoids in human endothelial cells. *Endocrinology* 1986;119:62-69.
- 5) Mukherjee P, McKinstry RC. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: evaluation with diffusion-tensor MR imaging. *Radiology* 2001;219:756-765.
- 6) Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;60:1614-1627.
- 7) Nishio M, Yoshioka K, Yamagami K, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: a possible manifestation of Wegener's granulomatosis-mediated endothelial injury. *Mod Rheumatol* 2008;18:309-314.
- 8) Ohta T, Sakano T, Shiotsu M, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy in a patient with Wegener granulomatosis. *Pediatr Nephrol* 2004;19:442-444.
- 9) Gorman G, Hutchinson M, Tubridy N. Clinical reasoning: a case of Wegener granulomatosis complicated by seizures and headaches: curiouser and curiouser. *Neurology* 2009;72:e11-14.
- 10) Primavera A, Audenino N, Mavilio N, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in systemic lupus and vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2001;60:534-537.
- 11) Preston GA, Yang JI, Xiao H, et al. Understanding the pathogenesis of ANCA: where are we today? *Cleve Clin J Med* 2002;69 Suppl 2:S II 51-54.

Abstract**Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) associated with Wegener's granulomatosis:
A case report and review of the literature**

Rieko Onozawa, M.D¹⁾, Yoshio Tsuboi, M.D¹⁾, Toyoshi Obata, M.D¹⁾,
Hirosato Inoue, M.D¹⁾, Tatsuo Yamada, M.D¹⁾ and Katsuhisa Miyake, M.D²⁾

¹⁾Department of Neurology, Fukuoka University School of Medicine

²⁾Division of Nephrology and rheumatology department of internal medicine, Fukuoka University school of Medicine

Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) is characterized by sudden onset of headaches, visual disorders, decreased consciousness, and convulsion associated with brain edema occurring in the occipital lobe. Several different causes including malignant hypertension, eclampsia, renal failure, and use of immunosuppressants have been reported in patients with RPLS. Our patient was a 45-year-old man who presented with fever, arthralgia, and melena approximately 1 year previously and received the diagnosis of Wegener's granulomatosis. Following steroid therapy his symptoms ameliorated; however, during the course of the illness he developed tension-type headache, nausea and vomiting, and bilateral loss of visual acuity. On admission, his visual acuity was markedly decreased without any abnormal findings in the optic fundus. There was no neurological deficit except the visual symptoms. Imaging of the head revealed multiple lesions in the white and gray matter of the bilateral occipital lobe and cerebellar hemisphere, which proved vasogenic edematous lesions by the hyperintense signals in T₂ weighted, FLAIR, and diffusion weighted images, suggesting the diagnosis of RPLS. Treatment with antihypertensive drug and glycerol was initiated and the patient made a full clinical recovery within a few days. The pathogenesis of RPLS is not fully understood. Our case was not on any immunosuppressant therapy at the time of onset of RPLS, and his hypertension was mild and transient without renal failure. It is possible that RPLS in our patient might be a manifestation related to Wegener's granulomatosis-mediated vascular endothelial injury.

(Clin Neurol 2012;52:567-570)

Key words: Wegener's granulomatosis, Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS), visual disorders
