

アザチオプリン内服により posterior reversible encephalopathy syndrome を発症した 1 例

小川 諒^{1)2)*} 及川 崇紀¹⁾ 四條 友望¹⁾²⁾
菅野 重範¹⁾ 渋谷 聡¹⁾ 望月 廣¹⁾

要旨：症例は 15 歳女性。他院で潰瘍性大腸炎に対しアザチオプリン治療が開始された 4 日後に頭痛，7 日後に全身けいれんと意識障害が出現したため入院となる。頭部 MRI で拡散強調画像 (DWI)，fluid attenuation inversion recovery (FLAIR)，apparent diffusion coefficient (ADC) map で高信号の血管原性浮腫を示唆する所見が認められた。アザチオプリンの中止後は，可逆性で良性の経過をとり，MRI 異常所見も改善した。臨床経過と MRI 所見からアザチオプリンによる posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) と診断した。アザチオプリンによる PRES は過去に 1 例の報告があるのみで，詳細な MRI を追跡しえたのは本例が初めてである。

(臨床神経 2015;55:936-939)

Key words：posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)，アザチオプリン，MRI，潰瘍性大腸炎

はじめに

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) は 1996 年に Hinchey らにより報告された¹⁾。高血圧，産褥子癩，膠原病，免疫抑制剤，抗癌剤などを背景として，けいれん，視覚障害，頭痛，意識障害などの神経症状を来し，画像診断で後頭頭頂葉を中心とした梗塞を伴わない皮質および皮質下の浮腫を呈する。背景因子の除去により，症状は可逆性で特徴的な画像所見も改善し，良性の経過をとる例が多い²⁾³⁾。免疫抑制剤による PRES は，シクロスポリンやタクロリムスが多いとされているが²⁾³⁾，今回，アザチオプリンにより PRES を発症した 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：15 歳，女性

主訴：意識障害，全身けいれん発作

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：潰瘍性大腸炎で加療中。熱性けいれんを含めけいれんの既往はない。

現病歴：2011 年に他院で潰瘍性大腸炎と診断され，プレドニゾロンで加療中であった。2012 年 8 月某日，当院入院 7 日前にプレドニゾロンの減量を目的にアザチオプリン 60 mg/日

の治療を開始した。入院 4 日前から激しい頭痛が出現し，入院日，朝に嘔吐後に叫び声を上げ，5 分ほど続く全身性けいれんが出現し，救急搬送となり入院した。

入院時身体所見：身長：158 cm，体重：45.8 kg，体温：36.3°C，血圧：162/106 mmHg，心拍数：75/min，その他は異常を認めなかった。

入院時神経学的所見：Japan Coma Scale (JCS)-20，項部硬直など髄膜刺激症候は認めず。その他，特記事項は無かった。

入院時検査所見：血液検査では，プレドニゾロン内服の影響と考えられる白血球 25,900/ μ と高値を認めたが，その他の血算，生化学，凝固系，免疫系は全て正常であった。抗核抗体，MPO-ANCA，PR3-ANCA などの自己抗体は陰性であった。脳脊髄液検査では，細胞数，蛋白，糖は正常であり，単純ヘルペス PCR も陰性であった。

画像所見：脳 MRI では両側前頭葉と左後頭葉皮質及び皮質直下の白質に，拡散強調画像 (DWI)，fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) 画像で高信号域を認めた。Apparent diffusion coefficient (ADC) map においても同部位に高信号域を認め，血管原性浮腫を示唆した (Fig. 1)。MRA では主幹動脈に拡張や狭窄所見を認めなかった。脳波所見に，てんかん関連電位はみられなかった。

入院後経過：鑑別として，ヘルペス脳炎，自己免疫性脳症，ミトコンドリア脳筋症，PRES が挙げられた。アザチオプリン

*Corresponding author: みやぎ県南中核病院神経内科 [〒 989-1253 宮城県柴田郡大河原町字西 38-1]

¹⁾ みやぎ県南中核病院神経内科

²⁾ 東北大学神経内科

(Received March 6, 2015; Accepted August 10, 2015; Published online in J-STAGE on October 28, 2015)

doi: 10.5692/clinicalneurology-000733

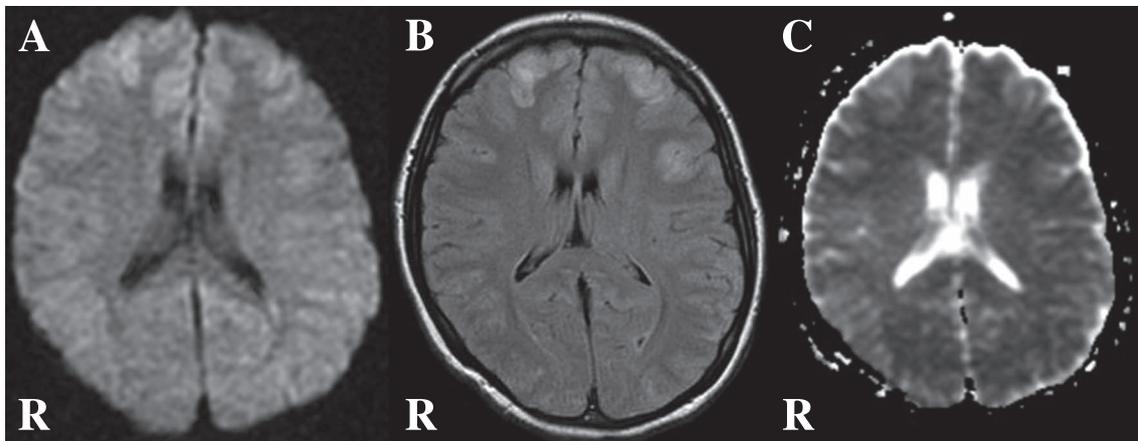


Fig. 1 Brain MRI findings on admission.

A: Diffusion weighted image (DWI) (Axial view, 1.5 T; TR 5,000 ms, TE 76.1 ms, b value = 1,000 sec/mm²) of MRI revealed high intensity in the bilateral frontal lobes. B: Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) image (TR 8,602 ms, TE 120.2 ms) revealed high intensity in the bilateral frontal lobes and left occipital lobe. C: Apparent diffusion coefficient (ADC) (Axial view, 1.5 T; TR 5,000 ms, TE 76.1 ms) map revealed high intensity in the bilateral frontal lobes and left occipital lobe.

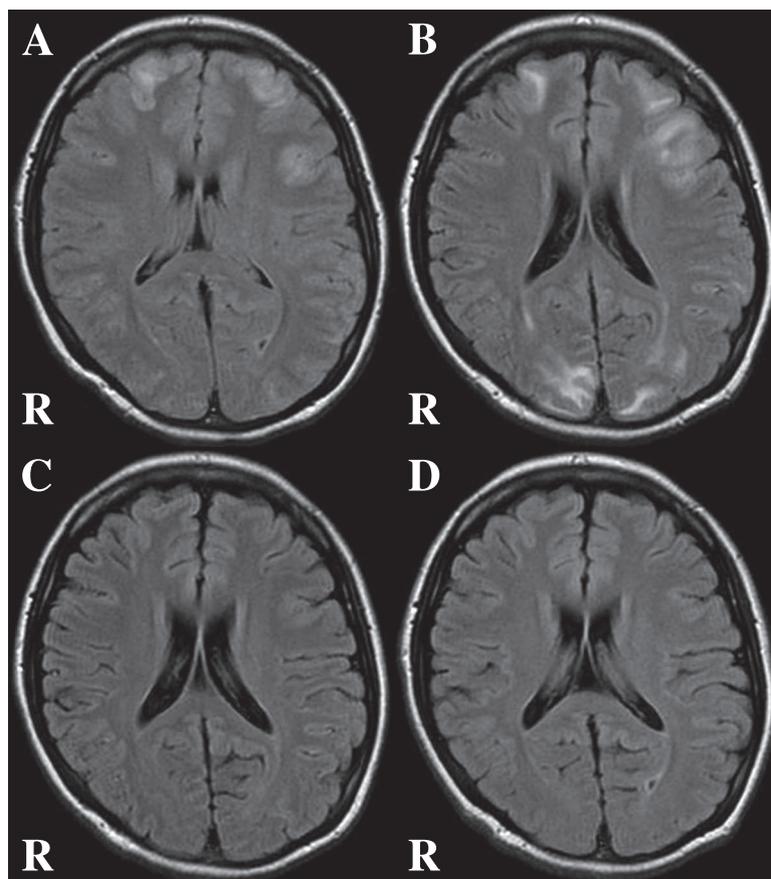


Fig. 2 Brain MRI findings on the 1st, 8th, 23rd, 63rd hospital day.

A: Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) image (1.5 T; TR 8,602 ms, TE 120.2 ms) on the day 1 showed high intensity in the bilateral frontal and parietal lobes. B: FLAIR image on the day 8 revealed that lesions same as on the day 1 became more strong intensity and new lesions appeared in the both occipital lobes. C: FLAIR image on the day 23 showed that abnormal high intensity reduced. D: FLAIR image on the day 63 showed that abnormal high intensity disappeared.

を中止し、メチルプレドニゾロン 1g/日及びアシクロビル 1.5g/日点滴静注を開始した。入院後、再度けいれん発作を認めたが、ジアゼパム 5mg 静注並びにミダゾラム 4mg/時間の持続静注により頓挫した。ミダゾラムを漸減中止したが、再発なく経過した。入院 3 日後にはアシクロビルを中止し、メチルプレドニゾロンをプレドニゾロンに変更し漸減終了した。入院 8 日後の MRI では右後頭葉に病変の拡大を認めたが、症状は消失し病前の状態まで回復した。搬送時高値を認めた血圧も入院後は収縮期、拡張期ともに正常域血圧で推移した。入院 23 日後の MRI で病変は縮小した (Fig. 2B, C)。入院 29 日後に退院した。退院後も外来で経過をみたが、けいれんを含め神経症状の再発は無かった。入院から 63 日後の外来 MRI でも新規病変を認めなかった (Fig. 2D)。

検査結果や画像所見、アザチオプリン中止により可逆的な臨床経過をたどったことから、アザチオプリンによる PRES と診断した。

考 察

PRES の背景/誘因として高血圧、産褥子癇、血液関連疾患、膠原病、免疫抑制剤や抗癌剤の使用が挙げられる。免疫抑制剤は臓器移植に伴うシクロスポリン、タクロリムスの報告例が多い²⁾³⁾。しかしアザチオプリンによる PRES については、検索した限り Foocharon らの報告のみであった⁴⁾。Foocharon らの報告と本例を比較検討すると、けいれん発作ならびに意識障害で発症した点、アザチオプリン中止後に速やかに改善した点が共通していた。Foocharon らの報告では全身性エリテマトーデスを基礎疾患とし、内服後 21 日で発症、病変が後頭葉に限局していたが、本例では潰瘍性大腸炎を基礎疾患とし、内服後 4 日で発症、後頭葉のみならず両側前頭葉にも病変が見られた点が異なっていた。アザチオプリン内服後 PRES 発症までの時期は一定でないこと、基礎疾患も多岐にわたる可能性があると考えられた。また Foocharon らの報告では発症時は CT を、症状改善時は MRI を施行しているのに対し、本症例では MRI で経過を観察し、可逆的な変化が血管原性浮腫であることを示した。本例の MRI 所見から、アザチオプリンにより脳血管内皮細胞が障害され、脳血流調節機能や血液脳関門が破綻した結果、血管原性浮腫が起きたと推測された。

賀来らによると潰瘍性大腸炎の経過中に PRES を発症した報告例はこれまで本邦で 1 例、欧米で 2 例と少ない⁵⁾。これらの症例では、シクロスポリンが PRES に関与したとされている。しかし、潰瘍性大腸炎での PRES にアザチオプリンが関与した報告は含まれていない⁵⁾。

アザチオプリンは免疫抑制作用を有し、移植の拒絶反応抑制薬として、クローン病や潰瘍性大腸炎などの自己免疫疾患の治療に用いられる。副作用としては再生不良性貧血などの血液障害が挙げられ⁶⁾、中枢神経系の副作用は進行性多巣性白質脳症が報告されている^{7)~9)}。

アザチオプリンは 6-メルカプトプリン (6-MP) のプロドラッグである。アザチオプリンは経口投与後、6-MP に変換されるが、その後の代謝経路は両者とも同じである。2 剤とも薬効は同等であり、アザチオプリンは 6-MP より低毒性と言われている⁶⁾。しかし、アザチオプリンによる PRES は本例を含め 2 報告あるが、6-MP による PRES の症例報告は検索した限り見つけられなかった。6-MP 内服による PRES が報告されていない原因は不明であり、症例数が少ないため今後の検討課題である。

PRES は多くが良好な経過をとるが、脳血管障害など神経学的後遺症を残す例も報告されている¹⁰⁾。臨床的に可逆性であっても、画像上は病変が残る場合もあり、臨床的・放射線学的に必ずしも「reversible」でないと言われている²⁾。早期の診断、経過、予後の判定にも、経時的な MRI 検査が必要である。

本報告の要旨は、第 91 回日本神経学会東北地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※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, Appignami B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996;334:494-500.
- 2) 伊藤泰弘. Reversible posterior leukoencephalopathy (RPLS). *日内会誌* 2006;95:1297-1304.
- 3) 千葉厚郎. Reversible posterior leukoencephalopathy と薬物. *日内会誌* 2007;96:1657-1663.
- 4) Foocharon C, Tiamkao S, Srinakaran J, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy caused by azathioprine in systemic lupus erythematosus. *J Med Assoc Thai* 2006;89:1029-1032.
- 5) 賀来佳子, 内田 基, 坂東俊宏ら. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) を併発した小児潰瘍性大腸炎の 1 例. *日本大腸肛門病会誌* 2010;63:509-514.
- 6) 中村智徳. アザチオプリン—古くて新しい薬. *薬事* 2012;54:957-960.
- 7) Chihara D, Takeoka T, Shirase T, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in myelodysplastic syndrome involving pure red cell aplasia. *Intern Med* 2010;49:2347-2352.
- 8) Gedizlioglu M, Coban P, Ce P, et al. An unusual complication of immunosuppression in myasthenia gravis: progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neuromuscul Disord* 2009;19:155-157.
- 9) Pagnoux C, Hayem G, Roux F, et al. JC virus leukoencephalopathy complicating Wegener's granulomatosis. *Joint Bone Spine* 2003;70:376-379.
- 10) Ducros A, Boukobza M, Porcher R, et al. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain* 2007;130:3091-3101.

Abstract**Case of posterior reversible encephalopathy syndrome due to azathioprine**

Ryo Ogawa, M.D.¹⁾²⁾, Takanori Oikawa, M.D., Ph.D.¹⁾, Tomomi Shijo, M.D.¹⁾²⁾,
Shigenori Kanno, M.D., Ph.D.¹⁾, Satoshi Shibuya, M.D., Ph.D.¹⁾ and Hiroshi Mochizuki, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, South Miyagi Medical Center

²⁾Department of Neurology, Tohoku University Hospital

This report describes a 15-year-old woman presenting posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) due to azathioprine. She was under treatment for ulcerative colitis. She was prescribed azathioprine seven days before admission. Four days after, she complained of headache. Then, she disturbed consciousness and showed generalized convulsive seizure on the day of admission. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed vasogenic edema in both hemispheres. She was discontinued azathioprine and treated by anticonvulsant. Her symptoms were recovered and the MRI findings were disappeared. We diagnosed as PRES due to azathioprine because of clinical course and MRI findings. Only one case of PRES due to azathioprine is reported previously. Our case is the first report that showed the changes and improvement of MRI findings along the clinical course.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:936-939)

Key words: posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), azathioprine, MRI, ulcerative colitis
