

症例報告

交通事故回避動作にともない突然発症した reversible posterior leukoencephalopathy syndrome の 1 例

林 信太郎* 倉林 剛巳 儀保 順子 水野 裕司 岡本 幸市

要旨：症例は 40 歳の女性である。子宮筋腫による貧血に対して、GnRH アナログが開始された。車の運転中、交通事故回避をした直後に激しい頭痛が出現し、痙攣重積となった。頭部 MRI で両側の後頭葉や頭頂葉に可逆性を示す血管原性浮腫をみとめ、reversible posterior leukoencephalopathy syndrome と診断した。GnRH アナログによる血管収縮状態に、とっさの身体活動による急激な血圧上昇や血管拡張が生じて脳血流自動調節能の上限域を越えたこと、あるいは血液脳関門が障害されたことが本例の発症機序と考えた。GnRH アナログを使用中の患者では、怒責や急激な運動は控える注意が必要と考えられた。

(臨床神経, 49 : 566—570, 2009)

Key words : reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, 子宮筋腫, 鉄欠乏性貧血, GnRH アナログ, 交通事故

はじめに

Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) は急激な高血圧、急速な輸血後、腎障害、妊娠中毒症や免疫抑制剤など様々な要因により発症する脳症である^{1)~3)}。今回われわれは子宮筋腫による貧血が急速に改善した 2 カ月後、車の運転中に事故回避をした直後に RPLS を発症した症例を経験した。急速な貧血の改善中に発症した RPLS 例の多くは、加療後 2 週間程で生じている^{4)~7)}。本例では貧血の改善後 2 カ月してから発症したため、従来の報告とはことなる機序が考えられ、文献的考察をふくめて報告する。

症 例

患者：40 歳，女性。

主訴：頭痛。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：ピルの服用歴なし。

現病歴：2004 年に近医で子宮筋腫による貧血 (Hb 5.2g/dl) を指摘されたが放置していた。2007 年 9 月上旬、易疲労感を主訴に当院産婦人科を受診。赤血球数 $292 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、Hb 3.5g/dl、Ht 16.9%、MCV 57.9fl、MCH 11.9pg、血清鉄 $19\mu\text{g}/\text{dl}$ (正常値 86~151)、不飽和鉄結合能 $418\mu\text{g}/\text{dl}$ (正常値 120~300)、フェリチン $26.8\mu\text{g}/\text{ml}$ (正常値 3.3~105.4) と著明な鉄欠乏性貧血の所見をみとめ、即日入院した。骨盤 MRI で子宮体部後壁筋層内に最大 70mm 径の多発する子宮筋腫がみとめられ

た。同日より 3 週間、鉄剤の静脈内投与がおこなわれた。Hb 値は急速に上昇し、18 日後には Hb 9.3g/dl となった。子宮筋腫摘出術までの貧血管理目的に GnRH アナログ (酢酸リュープロレリン, 1.88mg/回) の月 1 回投与が開始され、9 月下旬に退院した。退院時の血圧は 106/74mmHg、10 月の受診時は 112/74mmHg であった。11 月下旬、車の運転中に突然出てきた車に対して急ハンドルを切って回避した。この際急ブレーキを踏んだ瞬間に、こめかみから頭全体にかけて非拍動性の、今までに経験した事がない激しい頭痛が出現し持続した。この後数分かけて頭痛は増強し、頭を抱えて動けなくなったため、救急車で当院救急外来を受診した (車内血圧 124/68 mmHg)。到着後より痙攣重積となり当科に緊急入院した。

入院時現症：体温 37.0℃、血圧 128/80mmHg、脈拍 76/分・整、胸腹部に異常なし。皮疹なし。表在リンパ節腫脹なし。

神経学的所見：痙攣重積が消失した 2 病日の意識状態は JCS I-2、脳神経、小脳系、感覚系に明らかな異常所見はなく、軽度の右半身不全麻痺をみとめた。髄膜刺激徴候なし。腱反射は正常で、両側 Babinski 反射が陽性であった。

検査所見：赤血球数 $546 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、Hb 14.7g/dl、Ht 47.9%、肝・腎機能は正常、アンモニア、ピルビン酸、乳酸の上昇はなかった。痙攣重積の間欠期に施行した髄液所見は、初圧 250 mmH₂O、無色透明、細胞数 $1/\mu\text{l}$ 、蛋白 29mg/dl、糖 66mg/dl、Cl 127mEq/l、血清・髄液中の各種ウイルス抗体価の有意な上昇はなかった。動脈血ガス分析は正常。頭部 MRI では両側の後頭葉皮質から皮質下白質と両側頭頂葉白質に T₁強調画像で等~低信号、T₂強調画像 (Fig. 1A, 1B)、FLAIR 像で高信号および T₁強調画像で淡い造影効果を示す病変がみとめ

*Corresponding author: 群馬大学医学部大学院医学系研究科脳神経内科学 [〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-15]
群馬大学神経内科
(受付日：2008 年 11 月 10 日)

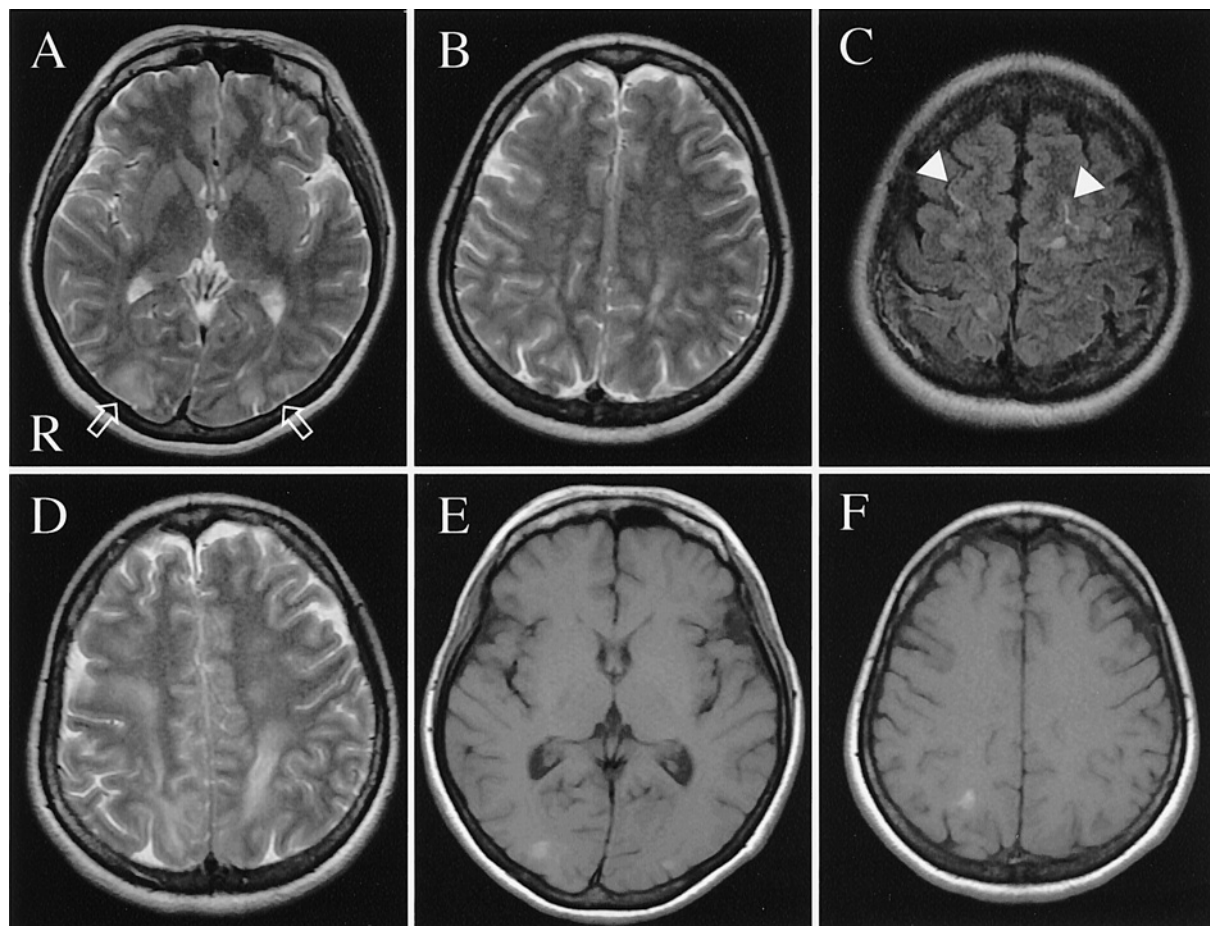


Fig. 1 Brain magnetic resonance images after the onset.

On the day of admission (A, B), axial T2-weighted images (TR 4,400/TE 79.5) demonstrate hyperintensity in the occipital lobe white matter bilaterally with some involvement of the overlying cortex (arrows) and in the bilateral parietal white matter. An axial fluid-attenuated inversion recovery weighted image (C, TR 9,202/TE 107) shows that minimum sulcal hyperintensity is present in the bilateral anterior lobe, suggesting subarachnoid hemorrhage (arrowheads). On the 7th day (D), the hyperintense areas on an axial T2-weighted image (TR 4,400/TE 79.5) in the parietal white matter expanded and extended to the anterior lobe white matter bilaterally. Fifteen months after the onset, axial T1-weighted images (E, F: TR 480/TE 11) show hyperintense lesions in the bilateral occipital lobe subcortical area and right parietal white matter.

られた。以上の病変は ADC map で高信号、拡散強調画像で等信号を呈し、血管原性浮腫と考えられた。また両側の前頭葉・頭頂葉白質には T₁強調画像、FLAIR 像、拡散強調画像で明らかな信号変化はないが、ガドリニウムで描出される領域がみとめられた。FLAIR 像では両側前頭葉 (Fig. 1C) や右側側頭葉に脳溝に沿った線状の高信号が複数カ所で見とめられ、SAH (subarachnoid hemorrhage) と考えられた。頭・頸部 MR angiography, 造影 MR venography, 3D angiography では脳動脈系に動脈瘤など異常はなかった。脳波は両側後頭部優位に徐波化を示した。

臨床所見の経過: RPLS のほか急性散在性脳脊髄炎、脳静脈洞血栓症もうたがいが、ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 1g×3 日間) と濃グリセリン静脈内投与をおこなった。バルプロ酸ナトリウム、フェニトイン、フェノバルビター

ルを併用し、同日夜に痙攣は消失した。意識状態は 3 病日に改善したが、6 病日の脳波は全誘導で徐波化を示した。右半身不全麻痺は 12 病日に改善し、同日の脳波で軽度の δ 波が混入していたが背景活動は 10Hz 前後の α 波となった。13 病日より「時々チカチカするものがみえる。」との訴えが続いたが、38 病日以降は消失した。54 病日の脳波は、diffuse α pattern の傾向を示す以外は正常となった。57 病日に子宮筋腫核出術のため当院婦人科に転科した。

画像所見の経過: 7 病日の頭部 MRI では両側の後頭葉、頭頂葉の T₂ 高信号病変が拡大した (Fig. 1D)。このため FDG-PET と MR spectroscopy をおこなったが腫瘍は示唆されなかった。同日の T₁ 強調画像で大脳鎌に面した右前頭部の脳溝内に高信号、T₂* 強調画像で低信号を示す小病変が数カ所で見とめられ、この部位での SAH の合併も考えられた。21 病日の

頭部 MRI では両側の後頭葉と頭頂葉の T₂ 高信号病変は縮小したが、両側後頭葉皮質から皮質下白質の領域と右頭頂葉白質に T₁ 強調画像, FLAIR 像で淡い高信号を示す病変がみとめられたが, T₂* 強調画像で信号変化はなかった. この病変は発症から 15 カ月後の頭部 MRI でもみとめられた (Fig. 1E, 1F).

考 察

本例は頭痛, 痙攣, 意識障害, 視覚異常という RPLS に特徴的な所見^{1)~3)}を呈し, 病変は血管原性浮腫が主体で可逆性を示した.

RPLS の画像所見は通常発症から 3 週間以内に改善する⁸⁾. しかし本例では発症から 15 カ月経過しても T₁ 高信号病変は残存し, 出血とはことなる所見と考えられた. 造影剤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知られており, 後者の機序として血液脳関門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と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⁹⁾. この中でマクロファージの浸潤やフリーラジカルの産生の関与については, 発症から長期経過している本例では可能性は低いと考えられる¹⁰⁾. またフェリチンの集積も, 同部位に T₂* 強調画像で低信号がないことより否定的である. 以上より本例で T₁ 高信号病変が残存した理由として, 血液脳関門の破綻にともなった血清蛋白の集積, 残存や再髄鞘化等が考えられた.

本例は発症直後より痙攣重積を合併したが, 痙攣重積後に可逆性の T₂ 高信号病変が出現することがある. 拡散強調画像をもちいた検討¹¹⁾¹²⁾では異常信号の出現は海馬や視床に多く, 皮質病変のみかけの拡散係数は低下し細胞障害性浮腫であったが大脳白質病変としては血管原性浮腫もみとめられ, 機序として局所灌流の増加や血管透過性の亢進が考えられている¹¹⁾. 本例の病変は海馬や視床にみとめられず, 皮質・白質病変ともに血管原性浮腫であったが, 7 病日にみとめられた大脳白質病変の拡大は痙攣重積の影響も考えられた.

子宮筋腫の経過中に発症した RPLS 例は過去にもあり^{4)5)13)~15)}, 貧血の改善後間もなく発症している. その病態として, 急激な Ht 上昇による血液粘度の増加によって脳血流は低下, 血管系は拡張し, その状態に急激な高血圧が加わり脳血流自動調節能や血液脳関門が障害され脳浮腫が生じたと考察されている⁶⁾. 一方本例では貧血が改善して 2 カ月経過してから発症したので, このような機序では説明が難しい. 本例では発症直前に交通事故回避という明確な出来事が先行したので, その際に急激な高血圧が生じたかが重要である. 自動車運転中の血圧の変動については, 従来の測定装置は上肢や指をもちいるため運転に際して危険をとまなうこと, 測定値の精度に影響する等の理由で詳細な解析は少ない¹⁶⁾. Collet¹⁷⁾らは交感神経緊張の指標である皮膚コンダクタンスにより検討し, 衝突時よりも衝突回避した方が交感神経の緊張が高まることを示した. この結果から, 本例でも事故回避をした際に急

激な高血圧を生じた可能性は考えられる. また RPLS に類似の病態とされる reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) や可逆性の脳血管攣縮がみとめられた RPLS の中には排便時のいきみ¹⁸⁾, 入浴中に頭にお湯をかけた直後¹⁹⁾, 大声での朗読後²⁰⁾といった怒責や身体活動を契機に雷鳴頭痛をともなって発症した症例もみられる. 市来ら¹⁹⁾は, 薬剤により誘発された血管収縮状態に排便時のいきみや入浴時の湯による血管拡張が加わった機序を考察している. 本例では GnRH アナログが定期投与されていたが, この薬剤も血管収縮作用を有する²¹⁾. 以上より, 本例では GnRH アナログによる血管収縮状態に, 交通事故回避によって生じた急激な血圧上昇や血管拡張によって脳血流自動調節能の上限域を越えた, あるいは血液脳関門が破綻したため RPLS を発症したと考えた. 発症時の拡散強調画像で信号変化はないが, ガドリニウムで描出される領域がみられたことも, 血液脳関門の破綻が浮腫に先行する早期の変化であった可能性を示唆する.

本例では大脳表層に少量の SAH (cortical SAH²²⁾, cSAH と略す) がみられた. 動脈瘤や外傷がない症例での cSAH は珍しく, 全 SAH の約 5% と報告されているが²²⁾, RPLS でも合併例はある²³⁾. Spitzer ら²³⁾は cSAH12 例を検討し, 3 例で雷鳴頭痛をともなったこと, 髄液所見を検討した 7 例中 5 例でキサントクロミーがなかったこと等を報告している. 本例では頭痛のピークまでに数分を要したため, 国際頭痛分類第 2 版 (ICHD-II) の雷鳴頭痛の定義を満たさないが, 少量の SAH でも激しい頭痛は生じえるといえる. また RCVS における雷鳴頭痛の原因として, 脳表に近い動脈末梢部の急激な血管径の変化により, 血管周囲に分布する痛覚感受性線維が刺激を受けるためと考えられている²⁴⁾. 以上より本例の激しい頭痛の原因として, 少量の SAH と交通事故回避による急激な脳血管の拡張等が推定された.

子宮筋腫術前の貧血管理に際して, GnRH アナログは多用される. 本薬剤を使用中の患者には怒責や急激な身体活動は避けるよう指導し, RPLS の発症に留意すべきと考えられた.

謝辞: 本論文の要旨は第 184 回日本神経学会関東地方会 (2008 年 3 月 1 日, 東京) で発表した.

文 献

- 1) 藤原広和, 百島祐貴: 高血圧性脳症の画像診断. Annual Review 2008 神経, 柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田 誠ら 編, 中外医学社, 東京, 2008, pp 131—136
- 2) 伊藤泰広, 近藤直英, 加藤みのりら: Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome の疾患概念. 神経内科 2005 : 63 : 307—322
- 3) 千葉厚郎: Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. Annual Review 2002 神経, 柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田 誠ら 編, 中外医学社, 東京, 2002, pp 158—165
- 4) 山尾 哲, 白樫義知, 北恵詩穂里ら: 子宮筋腫の経過中に発症した reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) の一例 (会). 臨床神経 2002 : 42 : 1020
- 5) Ito Y, Niwa H, Iida T, et al: Post-transfusion reversible

- posterior leukoencephalopathy syndrome with cerebral vasoconstriction. *Neurology* 1997; 49: 1174—1175
- 6) 河野浩之, 菅 智宏, 寺崎修司ら: 輸血を伴った癌手術後に発症した posterior encephalopathy syndrome の 2 例. *臨床神経* 2004; 44: 427—431
 - 7) 小野政徳, 田中 淳, 玉田 裕ら: 大量輸血を伴う術後に発症した RPLS (Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome) の 1 例. *日産婦東京会誌* 2002; 51: 286—290
 - 8) Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al: A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334: 494—500
 - 9) 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
 - 10) Guttmann CRG, Ahn SS, Hsu L, et al: The evolution of multiple sclerosis lesions on serial MR. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1481—1491
 - 11) Kim JA, Chung JI, Yoon PH, et al: Transient MR signal changes in patients with generalized tonicoclonic seizure or status epilepticus: periictal diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1149—1160
 - 12) Milligan TA, Zamani A, Bromfield E: Frequency and patterns of MRI abnormalities due to status epilepticus. *Seizure* 2009; 18: 104—108
 - 13) 的場圭一郎, 梅原 淳, 関川哲明ら: 子宮筋腫からの貧血治療後に Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) を発症した 1 例. *産科と婦人科* 2007; 74: 366—367
 - 14) 木村正博, 山下真紀子, 石井康徳ら: 子宮筋腫に対し GnRH アナログ投与中に RPLS を発症した 1 例 (会). *日産婦関東連会報* 2003; 40: 182
 - 15) 両角佐織, 富田 稔, 須賀徳明ら: 子宮筋腫を伴った Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS) の一例 (会). *臨床神経* 2004; 44: 136
 - 16) 伊藤 修, 川村光生, 岡本光弘ら: 自動車運転中の血圧変化に影響する因子. *Therapeutic Research* 1998; 19: 257—258
 - 17) Collet C, Petit C, Priez A, et al: Stroop color-word test, arousal, electrodermal activity and performance in a critical driving situation. *Biol Psychol* 2005; 69: 195—203
 - 18) 古賀優子, 磯部 (黒木) 紀子, 立石貴久ら: 基礎疾患なく雷鳴頭痛と posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) を発症し, 経過中可逆性の脳血管攣縮をみとめた 1 例. *臨床神経* 2008; 48: 355—358
 - 19) 市來征仁, 渡邊 修, 岡本裕嗣ら: 葛根湯加川芎辛夷が誘因と考えられた Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) の 1 例. *臨床神経* 2008; 48: 267—270
 - 20) 佐藤祥一郎, 松岡秀樹, 生野雄二ら: くも膜下出血を合併した reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) の 1 例. *脳と循環* 2008; 13: 239—243
 - 21) Demopoulos RI, Jones KY, Mittal KR, et al: Histology of leiomyomata in patients treated with leuprolide acetate. *Int J Gynecol Pathol* 1997; 16: 131—137
 - 22) Van Gijn J, Rinkel GJE: Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain* 2001; 124: 249—278
 - 23) Spitzer C, Mull M, Rohde V, et al: Non-traumatic cortical subarachnoid haemorrhage: diagnostic work-up and aetiological background. *Neuroradiology* 2005; 47: 525—531
 - 24) 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**Acutely developed reversible posterior leukoencephalopathy syndrome following a prompt physical activity to avoid a traffic accident: a case report**

Shintaro Hayashi, M.D., Ph.D., Takemi Kurabayashi, M.D., Junko Gibo, M.D.,
Yuji Mizuno, M.D., Ph.D. and Koichi Okamoto, M.D., Ph.D.
Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine

A 40-year-old woman was diagnosed with iron deficiency anemia (hemoglobin 3.5 g/dl) induced by uterine myomas, and admitted to the Department of Gynecology of our hospital. During admission, she underwent the daily intravenous administration of saccharated ferric oxide for 3 weeks, and monthly GnRH analogue administration was started. Her hemoglobin level acutely increased to 9.3 g/dl over the next 18 days with normal blood pressure. Thirteen days after the 3rd administration of the GnRH analogue, she suddenly developed marked headache. Just before the onset, she had been driving a car, and spun the steering wheel to avoid a traffic accident on a busy street. This headache was so severe that she was brought to our hospital by ambulance. During transport to the hospital, her blood pressure was normal. Soon after arriving, she developed generalized convulsions, followed by status epilepticus. A brain MRI showed vasogenic edema in the posterior and parietal cortices including white matter bilaterally, and minimum subarachnoid hemorrhage was indicated in the bilateral frontal lobe and right temporal lobe. CSF analysis was unremarkable. Anticonvulsants, one course of steroid pulse therapy and glycerol were started, and status epilepticus disappeared on the same day. Abnormal areas on MRI decreased gradually. However, hyperintensity on T1- and FLAIR images remained in the right parietal lobe and bilateral occipital lobe white matter at 15 months after the onset. Judging from the clinical and radiological findings, this patient was diagnosed as reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) accompanied with subarachnoid hemorrhage.

This case suggests that an unexpected prompt physical activity or astonishment would induce RPLS in a patient treated with GnRH analogue.

(Clin Neurol, 49: 566—570, 2009)

Key words: reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, uterine myoma, iron deficiency anemia, gonadotropin-releasing hormone analogue, traffic accident
