

症例報告

線維筋性異形成による可逆性後部白質脳症症候群の1例

小林 文¹⁾ 加藤 秀高¹⁾ 鈴木 美紀¹⁾
 臼井 亮介²⁾ 小池美菜子²⁾ 大橋 高志^{1)*}

要旨：症例は23歳女性。意識障害、痙攣発作で発症した。著明な高血圧があり、頭部MRIで両側基底核、脳梁、大脳白質および皮質に散在するT₂高信号域がみられた。アンジオテンシンII受容体拮抗薬の投与により、血圧が正常化するとともに症状および画像所見が改善し、可逆性後部白質脳症症候群（posterior reversible encephalopathy syndrome; PRES）と診断した。血漿レニン活性が高値で右腎は高度に萎縮しており、腎静脈および副腎静脈のサンプリングの結果から右腎静脈狭窄による腎血管性高血圧と判断した。腹腔鏡下右腎摘出術が行われ、病理所見より線維筋性異形成（fibromuscular dysplasia; FMD）と診断された。若年発症の脳炎・脳症の鑑別として、FMDを背景としたPRESをあげる必要があると考えた。

（臨床神経 2016;56:622-626）

Key words：可逆性後部白質脳症症候群，線維筋性異形成，腎血管性高血圧

はじめに

可逆性後部白質脳症症候群（posterior reversible encephalopathy syndrome; PRES）は急激な血圧上昇や腎機能障害、免疫抑制剤の使用などを背景として、頭痛、昏迷、痙攣、視力障害などの症状が出現し、画像上、後頭葉白質を中心とした可逆性の浮腫性病変を呈する症候群である¹⁾。典型的には頭部MRI T₂強調画像で両側頭頂後頭葉に皮質下白質を中心とした高信号域がみられるが、病変の分布は左右対称とは限らず、限局性からびまん性まで多彩である²⁾。

線維筋性異形成（fibromuscular dysplasia; FMD）は腎動脈などの筋型動脈に発生し、狭窄と拡張をきたす非動脈硬化性、非炎症性の疾患である²⁾。20～50歳の女性に多いとされており、若年性高血圧の一因となる。

今回、FMDに起因する腎血管性高血圧によりPRESを発症した23歳女性例を経験したので報告する。

症 例

症例：23歳，女性

主訴：意識障害

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：母が若年性高血圧症。

現病歴：2015年8月某日から前頭痛があり、5日後の夕食中に嘔吐と眩暈が出現した。両下肢に痙攣様の動きがあっ

た後に意識を失ったため、家族が救急車を要請し、前医へ搬送された。搬入時は意識清明であったが、頭部CTの撮像中に全身痙攣があり、ジアゼパム5mgの静注で消失した。入院後、フェニトイン750mgを投与し、レベチラセタム1,000mg/日の投与を開始した。頭部MRI T₂強調画像で両側基底核、大脳白質を中心とした多巣性の高信号域を認め、急性散在性脳脊髄炎（acute disseminated encephalomyelitis; ADEM）が疑われたため、精査加療目的に発症第3日目に当科へ転院した。なお、最近の予防接種歴や先行感染はなかった。

入院時現症：身長153cm，体重62kg，BMI 26.4 kg/m²。血圧204/158 mmHg，脈拍101回/分，体温36.1℃。頭頸部、胸部、腹部に異常はなかった。神経学的所見としては、意識レベルはJCS I-1で、両眼に軽度の外転障害がみられた。複視はなかったが、体動時の眩暈感を訴えた。軽度の頭痛、全身の脱力感があったが、筋力低下はなく、腱反射は正常で、病的反射もみられなかった。感覚障害はなく、協調運動も正常であった。頭痛はなく、髄膜刺激徴候もみられなかった。

入院時検査所見：血液検査でWBC 10,850/μl，赤沈76 mm/h，CRP 2.55 mg/dlと上昇し，fibrinogen 920 mg/dl，D-dimer 8.75 μg/mlと凝固系の異常を認めた。BUN 11.5 mg/dl，creatinine 0.60 mg/dlと腎機能は正常であった。免疫グロブリンは，IgG 2,411 mg/dl，IgM 287 mg/dlと上昇していた。ウイルス抗体検査では単純ヘルペスウイルス，水痘帯状疱疹ウイルス，Epstein-Barrウイルスは既感染パターンであり，サイトメガロウイルス抗体は陰性であった。抗核抗体，抗DNA抗体，抗SS-A抗体，抗

*Corresponding author: 東京女子医科大学附属八千代医療センター内科診療部神経内科〔〒276-8524 千葉県八千代市大和田新田477-96〕

¹⁾ 東京女子医科大学附属八千代医療センター内科診療部神経内科

²⁾ 東京女子医科大学附属八千代医療センター内科診療部腎臓内科

（Received May 10, 2016; Accepted July 15, 2016; Published online in J-STAGE on August 31, 2016）

doi: 10.5692/clinicalneurology.000912

SS-B 抗体, 抗カルジオリピン抗体はいずれも陰性であった。髄液検査では, 初圧は 250 mmH₂O であり, 細胞数は 1.3/μl (単核球: 50%, 多形核球: 50%) で, 蛋白 78 mg/dl と上昇していたが, IgG index は 0.63 であった。心電図, 胸部 X 線では異常所見はなかった。

入院後経過: 前医で施行した頭部 MRI では, 両側基底核, 大脳白質および皮質に散在する T₂ 高信号がみられており, 画像所見からは ADEM が最も考えられたが, 最近の予防接種歴や先行感染がないこと, 著明な高血圧があることから, 同時に PRES を疑った。MR angiography, MR venography では異常はみられなかった。ニフェジピン徐放錠 20 mg/ 日を開始し, メチルプレドニゾロン 1,000 mg/ 日によるステロイドパルス療法を 5 日間行ったが, 220/110 mmHg 程度の高血圧が持続し, 意識レベルは JCS II-10 に低下して, 右優位に四肢の筋力低下が出現した。発症第 7 日目に施行した頭部 MRI では T₂ 高信号域が拡大し (Fig. 1A), 内部にガドリニウムによる淡い増強効果を認めた。

発症第 9 日目よりニフェジピン徐放錠を 80 mg/ 日に増量

し, オルメサルタン 20 mg/ 日を追加したところ, 血圧は速やかに 120/70 mmHg 程度まで下降した。発症第 13 日目よりポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン 0.4 g/kg/ 日による経静脈的免疫グロブリン (intravenous immuno-globulin; IVIg) 療法を行った。その頃から, 意識レベルは JCS I-1 に回復し, 頭痛の訴えもなくなり, 四肢筋力も改善して, 歩行も可能となった。発症第 21 日目に施行した頭部 MRI では T₂ 高信号域は著明に縮小し, 前頭～頭頂葉白質の一部に認めるのみであった (Fig. 1B)。

2014 年までの健康診断で収縮期血圧が 110 mmHg 台と正常値であったことが判明し, 血圧の正常化とともに症状および画像所見に改善がみられたことから, PRES と診断した。入院時には視力低下の訴えはなく, 眼底所見は確認できていないが, 意識レベルが改善した頃に左眼の霧視を自覚したため発症第 26 日目に眼科を受診したところ, 矯正視力は右 0.6, 左 0.7 で眼圧は正常であったが, 両眼に軽度の漿液性網膜剝離とわずかな乳頭浮腫を認めた。

ニフェジピンは漸減・中止し, オルメサルタン 20 mg/ 日の

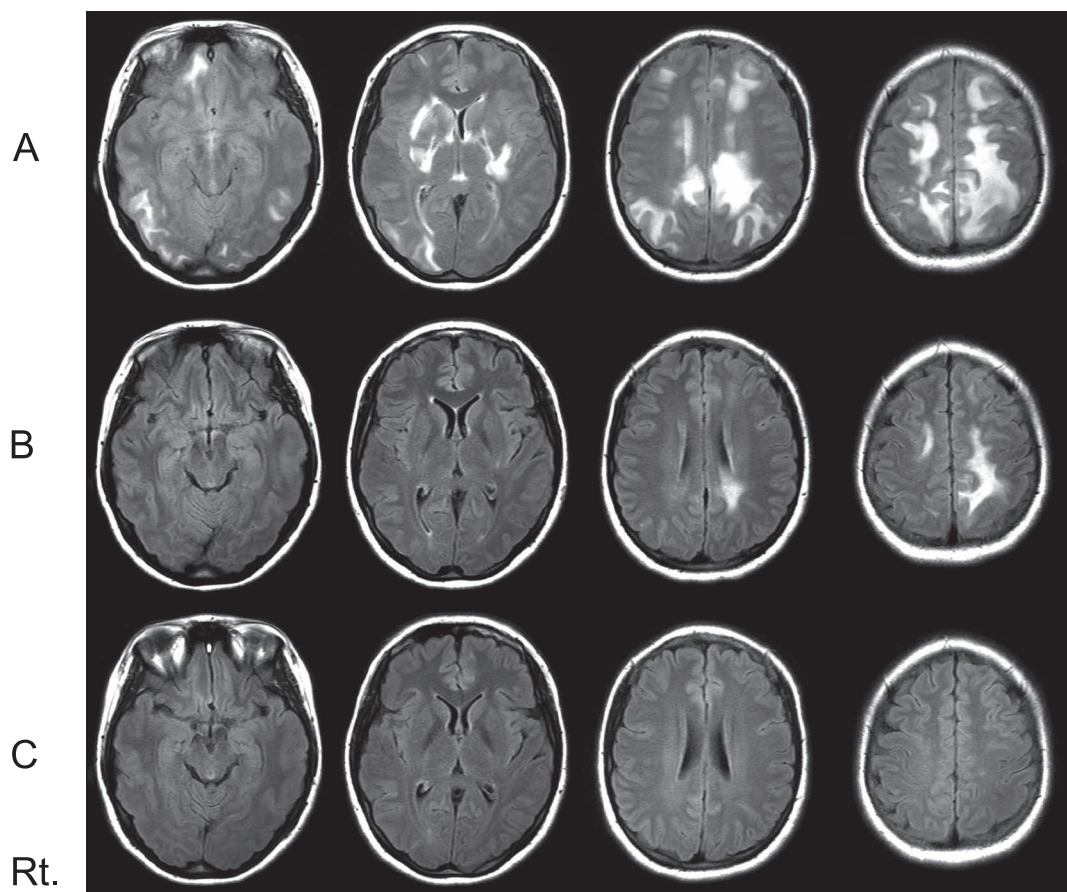
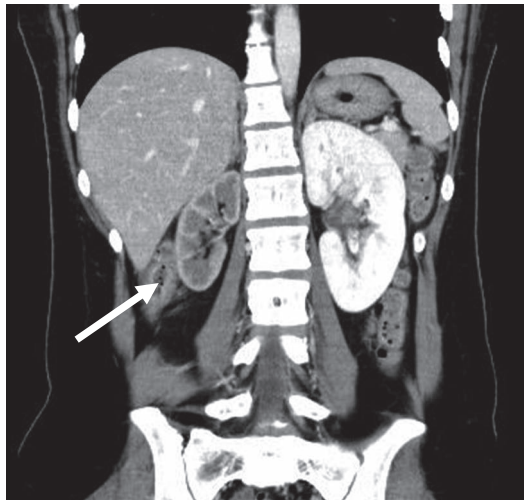


Fig. 1 Brain magnetic resonance imaging (MRI) using fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR), axial image, 3 Tesla (repetition time (TR) 10,000 ms/echo time (TE) 120 ms).

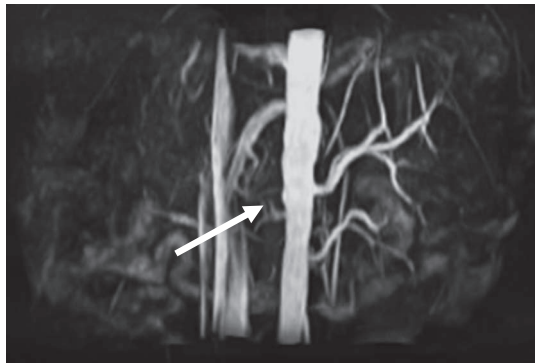
A) Brain MRI on day 7 shows hyperintense signals in the bilateral frontal, parietal, and occipital lobes, involving the basal ganglia, corpus callosum, cerebral white matter, and cortex. B) Brain MRI on day 21. Hyperintense signals are remarkably diminished but persist in the frontal and parietal white matter. C) Brain MRI after 5 months. No abnormal signals are observed.



Rt.

Fig. 2 Abdominal computed tomography (CT).

Enhanced, coronal image. The right kidney is severely atrophic, and contrast effect is poor (arrow). The left kidney shows compensatory hypertrophy.



Rt.

Fig. 3 Magnetic resonance (MR) angiography of the abdomen. The right renal artery is not observed (arrow).

内服で血圧は 110/80 mmHg 程度に安定していた。高血圧の精査のために施行した腎・副腎皮質機能検査で、血漿レニン活性 625.4 ng/ml/hr, 血漿レニン濃度 2,120 pg/ml, 血漿アルドステロン濃度 4,010 pg/ml と著明な高値であることが明らかとなった。腹部造影 CT (Fig. 2) を施行したところ、右腎の高度の萎縮と造影不良, 左腎の代償性肥大がみられた。腹部 MRA (Fig. 3) では右腎動脈の描出がなく, 腹部エコーでも右腎動脈の血流は確認できなかった。頸動脈や胸部血管には異常はなかった。これらの結果から腎血管性高血圧と診断し, 原因として FMD が強く疑われた。

治療方針検討のため腎臓内科へ転科し, 確定診断のために腎静脈および副腎静脈のサンプリング (Fig. 4) を行った。右腎静脈レニン活性 116.7 ng/ml/hr, 左腎静脈レニン活性 51.0 ng/ml/hr とレニン活性が右腎で左腎の 2 倍以上であり, 右腎動脈狭窄による腎血管性高血圧であることを確認した。

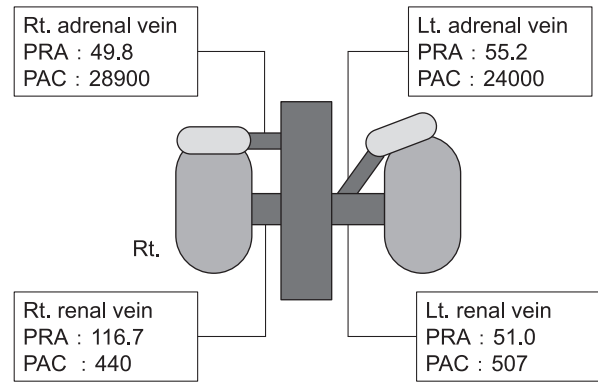


Fig. 4 Data from sampling of the renal and adrenal vein.

Plasma renin activity of the right renal vein is more than twice of that of the left renal vein. PRA: plasma renin activity (ng/ml/hr), PAC: plasma aldosterone concentration (pg/ml).

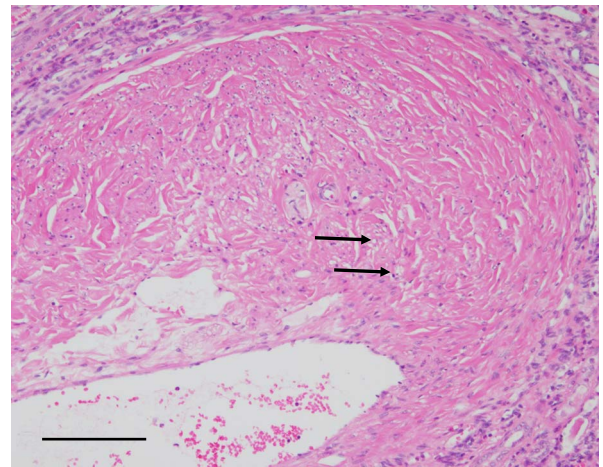


Fig. 5 Hematoxylin-Eosin staining of the interlobar artery of the right kidney.

The arterial wall is thickened mainly because of medial hyperplasia, and the vessel lumen is narrowed. Vacuolar degeneration is observed in smooth muscle cells (arrow). Bar = 100 μm.

左腎は代償性に肥大しており, 右腎機能はほぼ消失していると考えられるため, 血行再建術による高血圧の改善は望めなことから, 右腎摘出術を行う方針として退院した。オルメサルタンは入院中に中止し, 退院後はメチルドパ 500 mg/日を服用していたが, 収縮期血圧 130~160 mmHg と降圧効果はやや不十分であった。発症第 155 日目に泌尿器科で腹腔鏡下右腎摘出術が行われた。

摘出された標本は右腎臓 84 g であり, 病理組織像で中〜大筋性動脈の血管壁は不規則に肥厚していた。ヘマトキシリン・エオシン (Hematoxylin-Eosin; HE) 染色 (Fig. 5) で, 動脈壁は主に中膜が肥厚しており, 外膜よりの中膜では平滑筋細胞内に空胞性病変がみられた。エラスチカ・ワンギーソン (Elastica Van Gieson; EVG) 染色 (Fig. 6, 7) では著明に肥厚

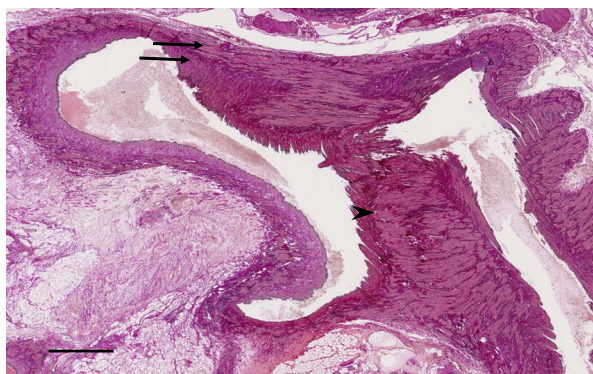


Fig. 6 Elastica van Gieson staining of the artery in the right renal hilum.

Smooth muscle cells array randomly in markedly thickened media (arrow). Collagen fibers is observed in media and adventitia (arrow head). Bar = 1,000 μ m.

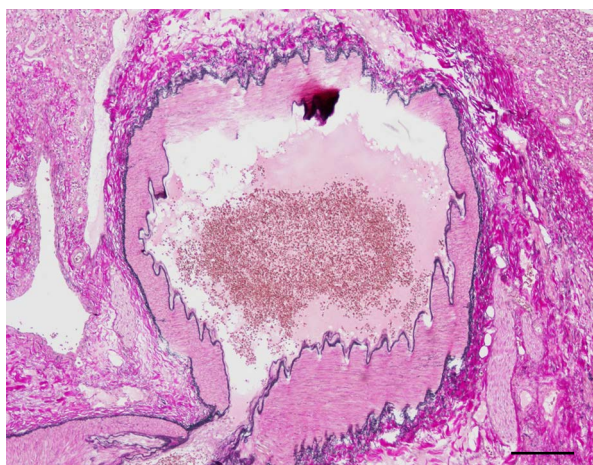


Fig. 7 Elastica van Gieson staining of the interlobar artery of the right kidney.

The arterial wall is irregularly thickened by medial hyperplasia. Bar = 200 μ m.

した中膜の平滑筋細胞は不規則に配列し、内側と外側で走行が異なっていた。中～外膜には膠原線維の増生もみられた。以上の所見から、中膜型のFMDと診断された。

術後より降圧剤の内服を中止しているが、血漿レニン活性、血漿アルドステロン濃度は正常化し、血圧は正常に保たれており、腎機能の悪化もみられていない。視力も回復し、頭部MRIの異常信号も消失した (Fig. 1C)。

考 察

本症例は意識障害、痙攣発作で発症し、頭部MRIでADEM様の異常信号を呈したが、臨床経過や検査所見から腎血管性高血圧を背景としたPRESと診断した。腹腔鏡下右腎摘出術

を行い、病理所見でFMDであることが確認できた。

PRESは1996年Hincheyらによって提唱された疾患で、急激な血圧上昇、子癇、免疫抑制剤の使用などにより生じる後頭葉白質優位の可逆性の脳症であり、その本態は血管浮腫であるとされている¹⁾。昏迷、痙攣、頭痛、視力障害などを呈し、背景として著明な高血圧、血圧の変動、免疫抑制剤の使用、自己免疫疾患、腎機能障害、前子癇や子癇などが挙げられる。典型的にはMRI T₂強調画像で頭頂後頭葉の皮質下白質に高信号域がみられるが、前頭側頭葉や、基底核、脳幹部などに病変を認めることも多い³⁾。本症例のように、病変が広汎に分布する場合には、ADEMとの鑑別は困難であり、血圧の正常化に伴って臨床症状および画像所見が改善することでPRESの診断に至ることとなる。本症の髄液検査では蛋白増多がみられたが、IgG indexは正常であり、血清IgG上昇の影響と考えられた。

高血圧に関しては、血漿レニン活性、血漿アルドステロン濃度が高値であり、右腎の高度の萎縮と造影不良があることから腎血管性高血圧と診断した。本症例では1年前までの健康診断では血圧が正常であったことが確認できており、ここ1年以内に腎動脈狭窄が進行して腎血管性高血圧を発症したと考えられた。

腎動脈狭窄の原因としては、粥状動脈硬化性、大動脈炎症候群、FMDなどが鑑別に挙げられる。入院時の血液検査で、炎症反応、凝固能異常、免疫グロブリン増加などがみられたことから、大動脈炎症候群を疑ったが、頸動脈や胸腹部大動脈に異常はないことから、FMDが最も考えられた。

FMDは非炎症性かつ非動脈硬化性の血管病変で、腎動脈や頭頸部動脈をはじめとする全身の筋型動脈に発生し、腎血管性高血圧患者に占める割合は約10%とされる²⁾。発生頻度についてはなお不明な点が多く、従来は20歳から30歳代の女性に多いと考えられていたが、米国での調査では、平均年齢は55.7歳で、91%が女性であった⁴⁾。病理学的には線維や平滑筋の不規則な増生や消失による血管壁の肥厚、非薄化が特徴的所見とされ、病変の主座が動脈壁の内・中・外膜のどこにあるかによって3型に分類されている⁵⁾。腎動脈FMDの治療としては血行再建術が有効であり、経皮的血管形成術 (percutaneous transluminal renal angioplasty; PTR) が第一選択となる。本症例では、右腎は高度に萎縮し、左腎が代償性に肥大していることから、右腎は機能を消失し血行再建術による高血圧の改善は期待できないと考えられた。

若年女性であり、ほぼ一生涯に渡り降圧剤内服は中止できないであろうこと、特に妊娠時にはARBやアンジオテンシン変換酵素阻害薬を継続することが困難であり、さらには前子癇や子癇に伴うPRESの再発も危惧されたこと、高アルドステロン血症による血管障害の進行懸念があったことなどを総合的に判断し、各診療科で協議した結果、右腎を摘出することが最もよいと判断された。

FMDによるPRESの報告は、国内外で散見される^{6)~13)}が、近年ではFMDの治療としてPTRが行われることが多く、病理学的検索がなされることは少ない。我々の調べた限りで

は、FMD による PRES の報告は 8 例であり、治療は PTRa を施行した症例が 5 例、腎摘出術を施行した症例が 4 例で、病理学的に FMD と診断されているものは 3 例のみであった。本症例の病理所見では、動脈壁は主に中膜が肥厚し、平滑筋細胞と膠原線維の不規則な増殖がみられており、最も高頻度な中膜型の FMD と診断された。

結 語

腎血管性高血圧により PRES をきたし、FMD と診断された 23 歳女性例を経験した。若年発症の脳炎・脳症では、FMD を背景とした腎血管性高血圧による PRES を鑑別に挙げる必要があると考えられた。

本報告の要旨は、第 215 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：本症例の病理組織診断についてご検討をいただき、懇切なご教授をいただいた当院病理診断科の廣島健三教授に感謝いたします。

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

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) Slovut DP, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 2004;1862-1871.
- 3) Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol* 2015;14:914-925.
- 4) Olin JW, Froehlich J, Gu X, et al. The United States registry for fibromuscular dysplasia. Results in the first 447 patients. *Circulation* 2012;125:3182-3190.
- 5) Harrison EG Jr, McCormack LJ. Pathologic classification of renal arterial disease in renovascular hypertension. *Mayo Clin Proc* 1971;46:161-167.
- 6) Darlem P, Groothoff JW, Aronson DC. The hyponatraemic hypotensive syndrome in a 2-year-old child with behavioral symptoms. *Eur J Pediatr* 2000;159:500-502.
- 7) Phal P, Molan M, Clare I. Hypertensive encephalopathy. *Australas Radiol* 2002;46:319-324.
- 8) 梅原藤雄, 北島 勲, 後藤勝政ら. 腎動脈 fibromuscular dysplasia により発症した急性若年性高血圧性脳症. *臨床神経* 1986;26:899-902.
- 9) 永木幸子, 永木 茂, 福山幸夫ら. 高血圧性脳症症状を呈した腎血管性高血圧症の 1 例. *東女医大誌* 1993;63 (臨時増刊): E353-E357.
- 10) 岩島 覚, 大関武彦. 経皮的腎動脈形成術後, 腎動脈閉塞を来した腎血管性高血圧の 1 例. *日本小児循環器学会雑誌* 2003;20:100-106.
- 11) 宮崎邦夫, 岩津好隆, 斎藤 修ら. 多彩な臨床症状を呈した腎血管性高血圧の 1 例. *日内会誌* 2006;95:942-944.
- 12) 柳澤佳代子, 塩尻俊明, 瀬戸洋平ら. 高血圧性脳症を呈した線維筋性異形成の 1 例 (会). *日本内科学会関東地方会* 537 回 2006:19.
- 13) 小倉 礼, 今井和憲, 鈴木淳一郎ら. 腎血管線維筋性異形成症による PRLS の 1 例 (会). *臨床神経* 2011;51:720.

Abstract

A case of posterior reversible leukoencephalopathy syndrome caused by fibromuscular dysplasia

Fumi Kobayashi, M.D.¹⁾, Hidetaka Kato, M.D.¹⁾, Miki Suzuki, M.D., Ph.D.¹⁾,
Ryosuke Usui, M.D., Ph.D.²⁾, Minako Koike, M.D., Ph.D.²⁾ and Takashi Ohashi, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Tokyo Women's University Yachiyo Medical Center

²⁾Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Tokyo Women's University Yachiyo Medical Center

A 23-year-old woman presented with disturbance of consciousness and seizure. Her blood pressure was remarkably high, and brain magnetic resonance imaging (MRI) showed high-intensity T₂ signals in the bilateral basal ganglia, corpus callosum, cerebral white matter, and cortex. With the administration of angiotensin II receptor blocker, the symptoms and MRI findings improved, along with normalization of blood pressure, and a diagnosis of posterior reversible leukoencephalopathy syndrome (PRES) was made. Plasma renin activity was high, and the right kidney was severely atrophic. Results from renal and adrenal vein sampling revealed renal vascular hypertension derived from the right renal artery stenosis. The right kidney was then removed by laparoscopic nephrectomy. Pathological examination of the kidney confirmed the diagnosis of fibromuscular dysplasia (FMD). In juvenile-onset encephalitis/encephalopathy, PRES due to FMD should be included in the differential diagnosis.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2016;56:622-626)

Key words: posterior reversible leukoencephalopathy syndrome, fibromuscular dysplasia, renal vascular hypertension