

症例報告

経静脈的免疫グロブリン療法中に posterior reversible encephalopathy syndrome を発症した Guillain-Barré 症候群の 63 歳女性例

渡邊 江莉^{1)*} 井戸 信博¹⁾ 齊藤 智子¹⁾
加藤 陽久¹⁾ 赫 寛雄¹⁾ 相澤 仁志¹⁾

要旨：症例は Guillain-Barré 症候群（GBS）の 63 歳・女性。経静脈的免疫グロブリン療法（intravenous immunoglobulin, 以下 IVIg と略記）の施行 2 日目に、意識レベルの低下（JCS III-200）と低 Na 血症をきたした。頭部 MRI で両側後頭葉に血管原性浮腫を認めたが、後に改善し、posterior reversible encephalopathy syndrome（PRES）と診断した。既報告における GBS および PRES の発症のタイミング、これらの症例に合併した低 Na 血症や高血圧の程度を考察し、本症例の PRES 発症の原因は IVIg とそれに伴って生じた低 Na 血症が考えられた。

（臨床神経 2021;61:12-17）

Key words：Guillain-Barré 症候群, posterior reversible encephalopathy syndrome, 経静脈的免疫グロブリン療法

はじめに

Guillain-Barré 症候群（GBS）は、感染やワクチン接種などを契機に発症する自己免疫性の末梢神経障害で、時に自律神経障害も合併する¹⁾。一方、posterior reversible encephalopathy syndrome（PRES）は、意識障害、痙攣、視覚異常などを主症候とし、画像上、後部白質を中心に血管原性浮腫が出現するが、臨床症状や画像所見は可逆的で治療により消退する特徴を持つ臨床的・神経放射線学的症候群である²⁾。

今回我々は、GBS に対して行った経静脈的免疫グロブリン療法（intravenous immunoglobulin, 以下 IVIg と略記）中に PRES を発症した症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：63 歳、女性

主訴：両下肢筋力低下、両手指・下肢の感覚障害

既往歴：強皮症（60 歳に指摘されたが、未治療で経過）。

嗜好歴：喫煙なし、飲酒は毎日ワイン 1～2 杯。

家族歴：父が肺癌、兄が大腸癌と肺癌。

現病歴：2017 年 12 月中旬に発熱を伴う上気道炎症状がみられた。10 日後（第 1 病日）、四肢の痛みやピリピリとした異常感覚、下肢の筋力低下を自覚した。第 8 病日、上肢にも筋力低下が出現し、近医へ入院となった。その後も症状は改

善せず、第 24 病日に当院へ転院となった。

入院時現症：血圧 158/86 mmHg、脈拍 64/分・整、体温 36.6℃。両側指先にわずかに皮膚硬化を認めた。胸腹部に異常所見は認めなかった。

神経学的所見：意識は清明で、見当識障害なし。脳神経では、下顎から両側口唇にかけて異常感覚あり、両側眼輪筋および口輪筋の筋力低下あり、両側鼻唇溝は消失していたが、他に有意な異常所見はなかった。構音障害および嚥下障害もみられなかった。四肢では、筋萎縮はないが、徒手筋力検査（manual muscle testing, 以下 MMT と略記）では両上肢近位筋・遠位筋ともに 4、下肢近位筋 2、遠位筋 1 と遠位筋優位に筋力低下を認め、立位保持はできなかった。腱反射は四肢で消失し、感覚系では、両手指と両下肢に遠位優位の異常感覚と温痛覚低下、振動覚低下を認めた。小脳性運動失調や膀胱直腸障害は認めなかった。身体機能はベッド上の状態であり、GBS 重症度は Hughes の機能グレード尺度（Hughes functional grade scale, 以下 FG と略記）4 であった。

検査所見（第 24 病日）：一般血液検査では白血球数が 15,300/ μ l、生化学検査では抗核抗体が 640 倍と上昇し、抗セントロメア抗体が陽性であったが、その他、肝機能、胆道系酵素、腎機能、電解質に異常はなかった。血清抗 GM1-IgG 抗体・抗 GQ1b-IgG 抗体は陰性であった。脳脊髄液検査では、初圧 100 mmH₂O、無色透明、蛋白 164 mg/dl、細胞数 2/ μ l（単核球 100%）、糖 58 mg/dl（血糖値 82 mg/dl）と蛋白細胞解離を認めた。神経伝導検査では、左正中神経で遠位潜時が

*Corresponding author: 東京医科大学病院脳神経内科〔〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1〕

¹⁾ 東京医科大学病院脳神経内科

(Received April 5, 2020; Accepted August 1, 2020; Published online in J-STAGE on December 15, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001461

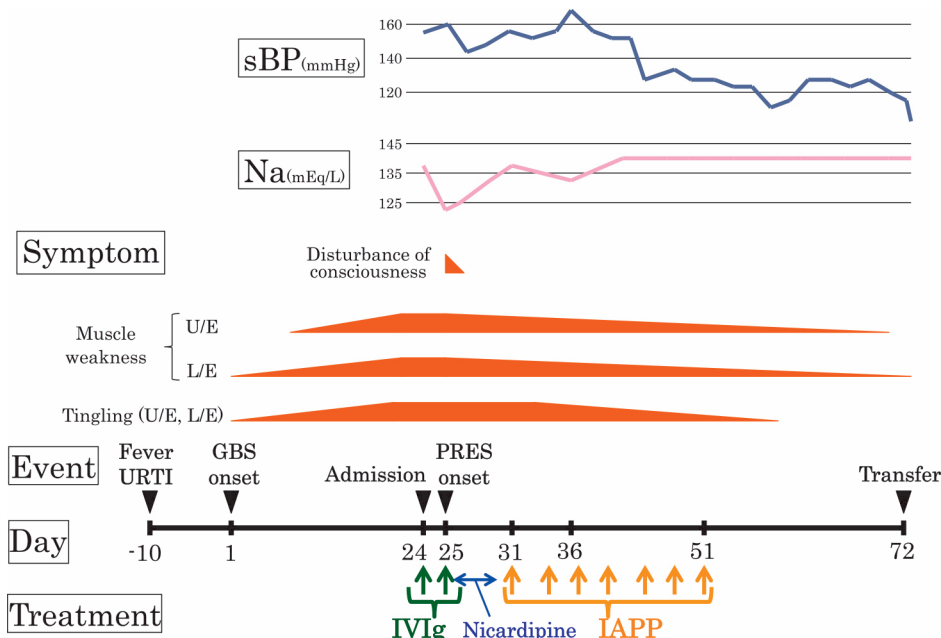


Fig. 1 Progression of clinical course.

A 63-year-old woman developed progressive muscle weakness and tingling (day 1), which lasted for 24 days. Ten days before onset, she suffered from upper respiratory tract infection. On admission to our hospital (day 24), her systolic BP was 158 mmHg and her sodium level was normal. The diagnosis of GBS was made and IVIg therapy was initiated. On the second day of IVIg therapy (day 25), she became less alert (JCS III-200). Her systolic BP was 160 mmHg and her sodium level was decreased to 123 mEq/l. The brain MRI findings were consistent with vasogenic edema and interpreted as PRES. IVIg therapy was discontinued and IAPP therapy was administered. She could be transferred to another hospital for rehabilitation on day 72 with a significant amelioration of muscle weakness, tingling, HTN and hyponatremia. GBS: Guillain-Barré syndrome, IAPP: immunoadsorption plasmapheresis, IVIg: intravenous immunoglobulin, L/E: lower extremities, PRES: posterior reversible encephalopathy syndrome, sBP: systolic blood pressure, U/E: upper extremities, URTI: upper respiratory tract infection, HTN: hypertension.

16.0 ms と延長し、遠位刺激時の複合筋活動電位 (compound muscle action potential, 以下 CMAP と略記) の振幅は 1.0 mV と低く、運動神経伝導速度 (motor conduction velocity, 以下 MCV と略記) は 17.2 m/s と伝導遅延を認め、F 波の出現率は 0% であった。左尺骨神経では、遠位潜時が 8.9 ms と延長し、遠位刺激時の CMAP の振幅は 1.6 mV と低く、MCV は 22.5 m/s と伝導遅延を認めたが、F 波の出現率は 94% と保たれた。これら 2 神経において、時間的分散も見られ、脱髄が示唆された。

入院後経過: Fig. 1 に入院後経過を示す。上気道の先行感染があり、対称的な進行性の下肢から始まる四肢および顔面の筋力低下と四肢遠位優位の感覚障害がみられ、腱反射は消失し、脳脊髄液検査で蛋白細胞解離を認めたことから、GBS と診断した。神経伝導検査では左正中神経、左尺骨神経において Ho ら (1995 年) による診断基準³⁾を満たし、脱髄型 (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy) と診断した。症状は回復傾向になく、入院当日から IVIg を開始した。第 25 病日の午前 11 時頃、突然、Japan coma scale (JCS) III-200 へ意識レベルが低下し、瞳孔径 5 mm/5 mm と両側散大、対光反射は両側減弱、左共同偏視、左向きの眼振が出現し、発語や四肢動作はみられなくなった。頭部 MRI では両側

後頭葉と右頭頂葉に FLAIR 画像で高信号域を認め、同部位は DWI で高信号、ADC 画像で高信号を示した (Fig. 2)。PRES に類似した画像所見であり、IVIg 施行中の発症であったため、IVIg を中止した。血圧は入院時より軽度高値であり、意識障害の発症時も 160/92 mmHg と依然高値であったため、ニカルジピン静注による降圧を開始した。意識障害発症時の血液検査では、Na 123 mEq/l と低 Na 血症を認めたため補正を開始した。同日の 15 時半頃には JCS II-20 へ、19 時頃には JCS I-2 まで改善した。第 29 病日に血圧は 123/76 mmHg へ改善し、ニカルジピン投与を終了した。意識レベルが清明へと改善した第 27 病日に、新たに嘔吐と嚥下機能障害が確認され、両側で咽頭反射が減弱していた。GBS の病状が進行したものと判断し、第 31 病日から免疫吸着法 (immunoadsorption plasmapheresis, 以下 IAPP と略記) を開始した。徐々に瞳孔の散大は改善し、対光反射が出現するようになった。第 36 病日の血液検査では Na 134 mEq/l まで改善し、補正を終了した。第 37 病日に再検した頭部 MRI・FLAIR 画像では、両側後頭葉と右頭頂葉にみられた高信号域は消失していた (Fig. 3)。IAPP を計 7 回施行し、顔面神経麻痺、球麻痺症状、感覚障害は消失した。リハビリテーションも併用し、四肢筋力は上肢では MMT 5、下肢では MMT 5-まで改善し、歩行器での歩

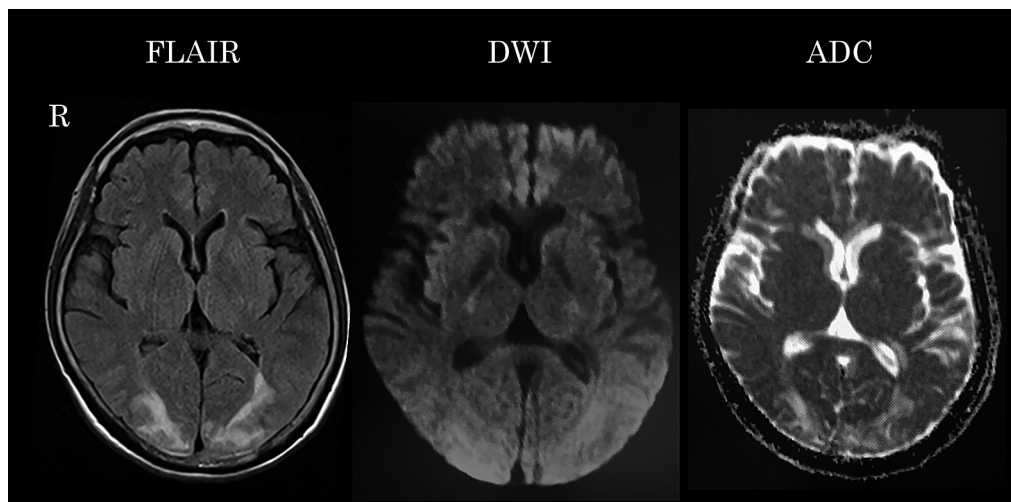


Fig. 2 Day 25 Brain MRI.

On day 25, FLAIR, DWI, and ADC map showed the areas of abnormal hyperintensity in the occipital lobes bilaterally. ADC: apparent diffusion coefficient, DWI: diffusion weighted image, FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery.

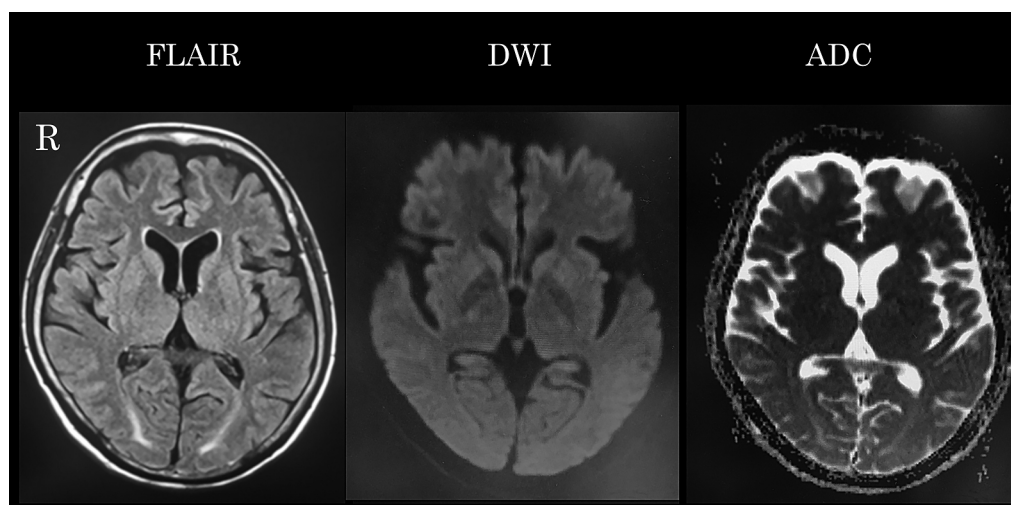


Fig. 3 Day 37 Brain MRI.

On day 37, FLAIR, DWI, and ADC map revealed the disappearance of the areas of hyperintensity in the bilateral occipital lobes. ADC: apparent diffusion coefficient, DWI: diffusion weighted image, FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery.

行が可能となった。降圧剤を中止後も血圧は徐々に低下し、退院時には収縮期血圧 100 mmHg 台となった。第 72 病日にリハビリテーションを目的として転院となった。

考 察

「ギラン・バレー症候群，フィッシャー症候群診療ガイドライン 2013」⁴⁾では，GBS の治療は血漿浄化療法と IVIg がグレード A で推奨され，本邦では簡便性から IVIg が第一選択となることが多い⁵⁾。本症例は発症から 24 日経過していたが，GBS 重症度が FG 4 であったことから，IVIg を選択した。施行 2 日目に突然，意識レベルが低下し，画像上，両側後頭葉

白質の血管原性浮腫が示唆されたため，免疫グロブリンを中止したところ，意識障害や画像所見が速やかに改善し，GBS 発症後に PRES を併発したと考えた。

GBS と PRES の合併例は稀であり，PubMed で “Guillain-Barré syndrome” および “posterior reversible encephalopathy syndrome” をキーワードにして検索し，抄録が英語かつ成人の症例を抽出し Table 1 にまとめた^{6)~23)}。19 例中，GBS 発症前に PRES を発症した症例は 2 例 (case 1・2)，GBS と PRES を同時に発症した症例は 2 例 (case 3・4)，GBS 発症後に PRES を発症した症例は 15 例 (case 5~19) であった。GBS における PRES の発症機序として，自律神経障害による血圧上昇が原因と考えられることが多いが^{6)8)~23)}，免疫グロブリン

Table 1 Summary of reports of co-occurrence of PRES and GBS.

case	age/sex	history of HTN	initial BP (mmHg)	max BP (mmHg)	PRES onset before or after GBS onset	PRES onset before or during IVIg	hyponatremia at PRES onset	reference
1	58/F	N	152/82	190/106	2 days before	before	N	6)
2	74/M	N	149/75	NR	2 days before	before	N	7)
3	57/F	N	180/100	NR	simultaneous	before	NR	8)
4	62/F	NR	204/113	NR	simultaneous	not given	N	9)
5	58/F	N	220/110	NR	2 days after	not given	N	10)
6	56/F	N	200/110	200/110	4 days after	not given	NR	11)
7	82/F	Y	148/78	192/100	5 days after	not given	NR	12)
8	62/F	Y	NR	240/120	2 days after	before	N	13)
9	67/F	N	190/90	210/NR	2 days after	before	Y	14)
10	63/F	N	172/98	190/80	2 days after	before	NR	15)
11	62/F	NR	191/98	>190/90	4 days after	before	Y	16)
12	63/F	N	180/100	NR	4 days after	before	N	17)
13	63/M	N	192/94	NR	5 days after	before	N	18)
14	56/M	Y	220/90	NR	6 days after	before	N	19)
15	67/F	NR	HTN (NR)	NR	7 days after (asymptomatic)	before	NR	20)
16	28/F	N	150/85	160/100	7 days after (asymptomatic)	before	NR	21)
17	76/F	N	210/116	210/116	14 days after	before	N	22)
18	66/F	Y	226/106	226/106	4 days after	during	NR	23)
19	63/F	N	158/86	167/104	24 days after	during	Y	present case

BP: blood pressure, F: female, GBS: Guillain-Barré syndrome, HTN: hypertension, IVIg: intravenous immunoglobulin, M: male, N: no, NR: not reported, PRES: posterior reversible encephalopathy syndrome, Y: yes.

ンや低 Na 血症も関与しうる²³⁾²⁴⁾。GBS 発症後に PRES を発症した 15 例 (case 5~19) に関する PRES の発症原因を、①血圧、②IVIg、③低 Na 血症 について分析し、本症例 (case 19) の PRES の原因について考察した。

①血圧: PRES の原因の一つに急な血圧上昇がある。脳血流の自動調節能の破綻により過灌流をきたし、血液脳関門が破壊され、血漿および高分子が血管外へ漏出し、血管原性浮腫に至ると想定される²⁾。GBS 患者では自律神経障害により血圧上昇をきたしうるが、13 例 (case 15・19 を除く) の入院時もしくは最高時の収縮期血圧は 148~226 mmHg (中央値: 200 mmHg) であり、本症例は PRES を呈した GBS に併発する高血圧としては低値であったと言える。また、14 例 (case 19 を除く) では GBS 発症から 2~14 日後 (中央値: 4 日後) に PRES を発症したが、本症例は GBS 発症から 24 日後に PRES を発症しており、GBS の自律神経障害に起因した血圧上昇を背景として PRES を発症する時期としては遅いと考えた。以上より、本症例は過度の高血圧を示さず、GBS 発症から PRES 発症までに多くの日数を要したことから、GBS の自律神経障害に起因した血圧上昇により PRES を発症したとは考えにくい。

②IVIg: IVIg 施行中に PRES を発症した症例は本症例を含めて 2 例 (case 18・19) であった。case 18 は GBS 発症から 4 日後に血圧 220/110 mmHg を呈して PRES を発症したが、

本症例は GBS 発症から 24 日後に血圧 160/92 mmHg を呈して PRES を発症した。ともに血圧上昇と IVIg が PRES の原因として考慮されうるが、前者は GBS の発症から間もなく過度の高血圧を呈したことから、GBS の自律神経障害に起因した血圧上昇により PRES が惹起されたと理解しやすく、本症例は①に記載した理由からも、IVIg により PRES が惹起されたと理解しやすい。また、IVIg による PRES の機序として、血漿粘稠度の上昇や補体活性化により血管透過性が亢進し、血管原性浮腫や脳血管攣縮を生じるためとされる²³⁾²⁵⁾²⁶⁾。

③低 Na 血症: 3 例 (case 9・11・19) で PRES 発症時に低 Na 血症をきたしており、PRES 発症前に IVIg を施行した症例は本症例のみであった。GBS と低 Na 血症の合併例は散見され、GBS による視床下部の炎症が抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を引き起こすためとされる²⁷⁾。GBS では IVIg 開始後に低 Na 血症をきたすることがあり、その病態として、免疫グロブリン製剤中のスクロースによる細胞内液の細胞外への移動による真性低 Na 血症や、免疫グロブリンの投与により血中のタンパク質や脂質が増加し血漿浸透圧が上昇することで生じる偽性低 Na 血症が考えられる²⁸⁾。Case 9 と 11 では GBS 発症から 2~4 日後に低 Na 血症をきたしたが、本症例では入院時 (発症 24 日目) の血清 Na 濃度は正常であったにも関わらず、IVIg の施行 2 日目 (発症 25 日目) に急激に低下したことから、GBS による低 Na 血症とは考えにくい。低 Na 血

症のみを背景に PRES を発症した例もあり²⁴⁾、発症機序として、バソプレシンの上昇による水の細胞内への移動により生じた血管原性浮腫が考えられ²⁹⁾、本症例では低 Na 血症も PRES 発症に関与した可能性がある。以上①～③から、本症例は GBS を基礎疾患とし、IVIg に伴って生じた低 Na 血症も相俟って PRES を発症したと考えた。

今回我々は GBS で IVIg 施行中に PRES を発症した症例を報告した。GBS に対し IVIg を施行する際は低 Na 血症をきたしうするため、これらを背景とした PRES についても念頭に置き注意深く臨床症候を観察すべきである。

※著者全員に本論文に関連し、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) Van den Berg B, Walgaard C, Drenth J, et al. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Nat Rev Neurol* 2014;10:469-482.
- 2) Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *Lancet Neurol* 2015;14:914-925.
- 3) Ho TW, Mishu B, Li CY, et al. Guillain-Barré syndrome in northern China: relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 1995;118:597-605.
- 4) 「ギラン・バレー症候群、フィッシャー症候群診療ガイドライン」作成委員会編. ギラン・バレー症候群、フィッシャー症候群診療ガイドライン 2013. 東京：南江堂；2013.
- 5) 西本幸弘, 結城伸泰. Guillain-Barré 症候群に対する免疫グロブリン大量静注療法—健康保険適応後の治療方針の変化—. *臨床神経* 2004;44:633-635.
- 6) Elahi A, Kelkar P, St Louis EK. Posterior reversible encephalopathy syndrome as the initial manifestation of Guillain-Barré syndrome. *Neurocrit Care* 2004;1:465-468.
- 7) Yonekura S, Anno T, Kobayashi N. Posterior reversible encephalopathy syndrome and Guillain-Barré syndrome after head injury: case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2018;58:453-458.
- 8) Sutter R, Mengiardi B, Lyrer P, et al. Posterior reversible encephalopathy as the initial manifestation of a Guillain-Barré syndrome. *Neuromuscul Disord* 2009;19:709-710.
- 9) Bavikatte G, Gaber T, Eshiett MU-A. Posterior reversible encephalopathy syndrome as a complication of Guillain-Barré syndrome. *J Clin Neurosci* 2010;17:924-926.
- 10) Piccolo G, Borutti G, Franciotta D, et al. Minimally symptomatic posterior reversible encephalopathy in Guillain-Barré syndrome. *Funct Neurol* 2015;30:67-69.
- 11) Rossi R, Saddi MV, Mela A, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome with bilateral independent epileptic foci precipitated by Guillain-Barré syndrome. *Case Rep Neurol Med* 2016;2016:5913840.
- 12) Fugate JE, Wijicks EF, Kumar G, et al. One thing leads to another: GBS complicated by PRES and Takotsubo cardiomyopathy. *Neurocrit Care* 2009;11:395-397.
- 13) Delalande S, de Sèze J, Hurtevent JP, et al. Cortical blindness associated with Guillain-Barré syndrome: a complication of dysautonomia? *Rev Neurol (Paris)* 2005;161:465-467.
- 14) Abraham A, Ziv S, Drory VE. Posterior reversible encephalopathy syndrome resulting from Guillain-Barré-like syndrome secondary to West Nile virus infection. *J Clin Neuromusc Dis* 2011;12:113-117.
- 15) Chen A, Kim J, Henderson G, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in Guillain-Barré syndrome. *J Clin Neurosci* 2015;22:914-916.
- 16) Van Diest D, Van Goethem JWM, Vercruyssen A, et al. Posterior reversible encephalopathy and Guillain-Barré syndrome in a single patient: coincidence or causative relation? *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:58-62.
- 17) Rigamonti A, Basso F, Scaccabarozzi C, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome as the initial manifestation of Guillain-Barré syndrome: case report and review of the literature. *J Peripher Nerv Syst* 2012;17:356-360.
- 18) Banakar BF, Pujar GS, Bhargava A, et al. Guillain-Barré syndrome with posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurosci Rural Pract* 2014;5:63-65.
- 19) Urrutia LS, Venegas PE, Figueroa VC, et al. Posterior reversible encephalopathy as the first manifestation of Guillain-Barré syndrome. *Rev Med Chile* 2012;140:1316-1320.
- 20) Barbay M, Arnoux A, Lebreton C, et al. Clinically silent posterior reversible encephalopathy in Guillain-Barré syndrome. *Can J Neurol Sci* 2013;40:267.
- 21) Parmentier C, Vandermeeren Y, Laloux P, et al. Asymptomatic posterior reversible encephalopathy revealed by brain MRI in a case of axonal Guillain-Barré syndrome. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114:1006-1009.
- 22) Etxeberria A, Lonneville S, Rutgers M-P, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome as a revealing manifestation of Guillain-Barré syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2012;168:283-286.
- 23) Doss-Esper CE, Singhal AB, Smith MSA, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy, cerebral vasoconstriction, and strokes after intravenous immune globulin therapy in Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimaging* 2005;15:188-192.
- 24) Jeon J-S, Park S-P, Seo J-G. Posterior reversible encephalopathy syndrome due to hyponatremia. *J Epilepsy Res* 2014;4:31-33.
- 25) Mathy I, Gille M, Van Raemdonck F, et al. Neurological complications of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy: an illustrative case of acute encephalopathy following IVIg therapy and a review of the literature. *Acta Neurol Belg* 1998;98:347-351.
- 26) Mollnes TE, Høgåsen K, De Carolis C, et al. High-dose intravenous immunoglobulin treatment activates complement in vivo. *Scand J Immunol* 1998;48:312-317.
- 27) Posner JB, Ertel NH, Kossman RJ, et al. Hyponatremia in acute polyneuropathy. *Arch Neurol* 1967;17:530-541.
- 28) Griffin D, Asad H, Patel P, et al. Flaccid paralysis with hyponatremia: think Guillain-Barre syndrome. *Cureus* 2020;12:e7113.
- 29) Ayus JC, Achinger SG, Arieff A. Brain cell volume regulation in hyponatremia: role of sex, age, vasopressin, and hypoxia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295:F619-F624.

Abstract**Posterior reversible encephalopathy syndrome during intravenous immunoglobulin therapy in Guillain-Barré syndrome**

Eri Watanabe, M.D.¹⁾, Nobuhiro Ido, M.D.¹⁾, Tomoko Saito, M.D.¹⁾,
Haruhisa Kato, M.D., Ph.D.¹⁾, Hiroo Terashi, M.D., Ph.D.¹⁾ and Hitoshi Aizawa, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Tokyo Medical University

A 63-year-old woman was diagnosed with Guillain-Barré syndrome (GBS), and intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy was initiated. On the second day of IVIg therapy, she became less alert (JCS III-200) and had hyponatremia. Brain MRI showed vasogenic edema in bilateral occipital lobes, which disappeared afterwards. Her clinical course and MRI findings were consistent with those of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). As a result of considering the timing of the onset of GBS and PRES and the degree of hyponatremia and hypertension in some documented patients, the cause of PRES onset in this case is considered to be IVIg therapy itself and IVIg therapy-induced hyponatremia.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2021;61:12-17)

Key words: Guillain-Barré syndrome, posterior reversible encephalopathy syndrome, intravenous immunoglobulin therapy
