

生体腎移植術後に可逆性後白質脳症候群

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) を来した 1 例

上田 倫央, 川村 正隆, 中澤 成晃

平井 利明, 岸川 英史, 西村 憲二

兵庫県立西宮病院泌尿器科

POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME
(PRES) AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION: A CASE REPORT

Norichika UEDA, Masataka KAWAMURA, Shigeaki NAKAZAWA,

Toshiaki HIRAI, Hidefumi KISHIKAWA and Kenji NISHIMURA

The Department of Urology, Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital

A 60-year-old woman with chronic renal failure due to a polycystic kidney underwent living kidney transplantation. Initial immunosuppressive therapy consisted of tacrolimus (TAC), mycophenolate mofetil (MMF), prednisolone, and basiliximab. Furthermore, rituximab was administered, and double filtration plasmapheresis and plasma exchange were utilized because of ABO-incompatible transplantation, while intravenous immune serum globulin (IVIG) was given because donor specific antibody was positive. Four days after the renal transplantation, the patient developed visual abnormalities, a headache, and paralysis. Then, he became unconscious. Magnetic resonance imaging of the brain demonstrated bilateral posterior vasogenic edema. Our diagnosis was posterior reversible encephalopathy syndrome due to TAC neurotoxicity. After converting TAC to reduced cyclosporine and everolimus, the symptoms rapidly disappeared.

(Hinyokika Kiyo 60 : 387-392, 2014)

Key words : Posterior reversible encephalopathy syndrome, Renal transplantation

緒 言

腎移植はカルシニューリンインヒビター (CNI) の導入により飛躍的に生着率が改善し, 末期腎不全の標準治療になりつつある。しかしながら, 腎移植に必要な不可欠である CNI には様々な合併症が報告されており, 稀ではあるが, その 1 つに可逆性後白質脳症候群: posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) がある¹⁾。今回われわれは, 生体腎移植後にタクロリムス (TAC) による PRES を発症し, エベロリムス (EVR) を導入し, CNI を少量のシクロスポリン (CyA) に変更することで, ドナー特異的抗原 (DSA) 陽性血液型不適合のハイリスク症例でありながら, 拒絶反応を起こさず PRES を治療しえた 1 例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者: 60歳, 女性

主 訴: 自覚症状なし, 生体腎移植希望

家族歴: 特記事項なし

既往歴: 高血圧, 脂質異常症

現病歴: 2006年3月の検診で腎機能障害を指摘された。多発性嚢胞腎の診断にて近医でフォローされていたが, 徐々に腎機能増悪を認めた。夫婦間先行的 (pre-emptive) 生体腎移植を希望され, 2012年12月当科受診となった。

初診時現症: 身長 156 cm, 体重 52 kg.

初診時血液検査所見: Hb 11.2 g/dl, Ht 39.7%, BUN 64 mg/dl, Cr 5.53 mg/dl, Mg 1.5 mg/dl, その他はすべて正常範囲内。

血液型: ドナー A 型, レシピエント O 型。

HLA: ドナー A (2402, 2402), B (5101, 5401), DRB1 (0405, 0901), レシピエント A (2402, 2602), B (4006, 4801), DRB1 (0901, 1501) で 4/6 mismatch。

Crossmatch: LCT-T (-), -B (+), FCXM-T (+), -B (+), FlowPRA-II: (+), -II (-)。

DSA: 軽度陽性 (B 5101 が MESF 1066)。

抗体価: 抗 A-IgM: ×32, 抗 A-IgG: ×64。

臨床経過 (術前): 血液型不適合移植であったため, 4 週間前から TAC 5 mg (0.1 mg/kg/day), ミコフェノール酸モフェチル: MMF 1 g/day, プレドニゾロン: PSL 10 mg/day の内服を開始した。リツキシマブ

(100 mg) を移植 2 週間前と前日に投与し、二重濾過血漿交換法 (double filtration plasmapheresis: DFPP) を移植 6 日前と 4 日前に、血漿交換 (plasma exchange: PE) を移植前日に施行した。抗 A 抗体価は 16 倍以下まで低下し、その経過中に TAC の血中濃度は target level 内で安定していた。ドナー特異的抗原 (DSA) が陽性、かつ FCXM-T 陽性、FCXM-B 陽性、Flow PRA-I 陽性であったため、移植前日に免疫グロブリン (IVIG) を 20 g (400 mg/kg) 投与した。術前経過は問題なく、2013 年 5 月に生体腎移植を施行した。

術中所見：腎嚢胞が右腸骨窩まで及んでいたため、移植床は左腸骨窩に作成した。内腸骨動脈と外腸骨静脈に、ドナー腎動静脈をそれぞれ吻合した。ドナー腎の灌流は問題なかった。手術時間：6 時間 13 分、出血量：250 ml、濃厚赤血球 (RCC) 4 単位輸血、新鮮凍結血漿 (FFP) 4 単位輸血、温阻血時間：1 分 55 秒、冷阻血時間：50 分 22 秒、初尿：阻血解除後 9 分。特に大きな問題なく手術を終了した。

術後経過：術後 4 日目まで経過良好であった。腎機能は経時的に改善を認め、血圧は sBP 120~150 mmHg 台で推移し、TAC 血中濃度も 6 mg (0.15 mg/kg) 投与下で C0 : 9.4 ng/ml であり target level 内であった。

術後 4 日目：AM 6 時に視覚障害と頭痛が出現した。視覚障害は経時的に増悪し、8 時には全盲状態となった。血圧は 182/114 mmHg と異常高値を認めた。

頭部 CT：後頭葉に左右対称性に点状高吸収域と、その周囲に低吸収域を認め、出血性脳梗塞を疑う所見であった (Fig. 1a)。

頭部 MRI：CT で梗塞疑いであった低吸収域は、T2 強調画像や ADC map で高信号を示し、血管性浮腫であった (Fig. 1b, c)。出血を疑った部位は T2 強調画像で低信号を示し、出血所見に一致した。後頭葉優位に両側に血管性浮腫を認めたことから、出血を伴う PRES と診断した。

診断後の臨床経過：sBP: 180 mmHg 台と著名な高血圧を呈していたため、ニカルジピン持続静脈注射にて血圧コントロールを行い、脳浮腫対策としてグリセオールを投与した。PRES の原因と思われた TAC を 6 mg から 2 mg へ減量したが、その際に拒絶反応を予防するために EVR 1.5 mg を同時に追加投与した。しかし、その後も PRES の改善は認めず、さらに不随運動と左半身麻痺が出現し、意識レベルも JCS (Japan Coma Scale) 300 まで低下した。頭部 CT では脳出血と脳浮腫の増悪を認めた (Fig. 2)。TAC を中止し、CNI を少量の CyA (200 mg) に変更したところ、脳出血と脳浮腫の増悪傾向は消失し (Fig. 3)、意識レベルは改善を認めた。発症 7 日目には視覚障害はほぼ消失し、10 日目には立位も可能となった。その後

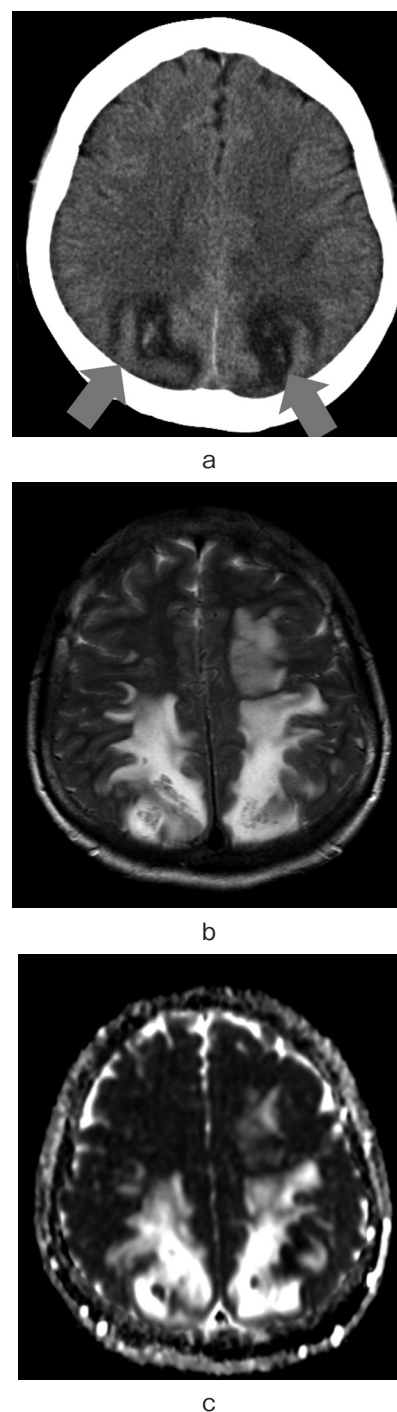


Fig. 1. a) Non-contrast-enhanced CT scan of the brain demonstrated high-density areas in bilateral occipital lobes with surrounding low-density areas (arrows). b) Axial T2-weighted image demonstrated a relatively isointense intra-axial lesion with surrounding hyperintense vasogenic edema in bilateral occipital lobes. c) Corresponding axial ADC map demonstrated lower signal intensity of the lesion compared with the normal-appearing brain parenchyma. The lesion was surrounded by increased diffusion of vasogenic edema.

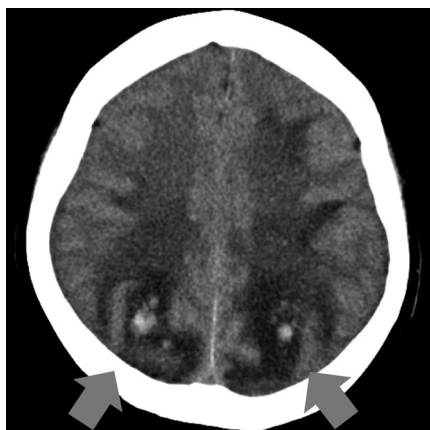


Fig. 2. Non-contrast-enhanced CT scan of the brain demonstrated progression of hemorrhagic lesions and vasogenic edema 1 day after PRES occurrence (arrows).

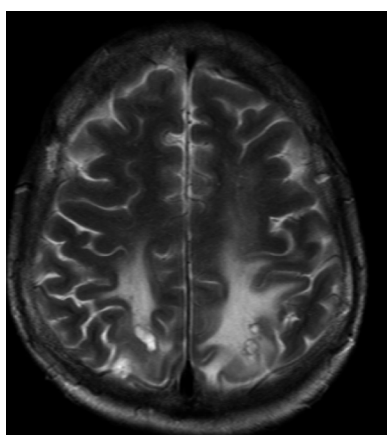


Fig. 3. Axial T2-weighted image demonstrated improvement of hemorrhagic lesions and vasogenic edema.

も順調に改善を認め、術後55日目に自覚症状なく退院となった (Fig. 4)。退院から6カ月経過した現在、自

覚症状は認めず、出血と血管性浮腫はほぼ消失し (Fig. 5)、経過良好である。

考 察

PRES は、1) 頭痛、意識障害、痙攣、視覚異常などの症状を呈し、2) CT, MRI にて頭頂～後頭葉領域を中心に浮腫性病変を認め、3) 原因の是正によりこれらの症状、画像異常が可逆的に消失する、という病態に対して、1996年に Hinchey らが提唱した疾患概念である¹⁾。当初 Hinchey らは、reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS) と提唱したが、病変が白質のみでなく皮質も障害されることが多いことから、最近では「PRES」の名称が用いられている²⁾。PRES はこれまでに様々な要因が指摘されているが (Table 1)³⁾、その中でも CNI は重要視されている。主な症状は頭痛、痙攣、意識障害、視覚異常などで、50～70%で高血圧を伴うが、その理由として、血管攣縮に伴う血圧上昇と、虚血などの血管内皮細胞の傷害に伴う血圧上昇の関与が指摘されている⁴⁾。画像所見は、後頭葉を中心に CT 上低吸収域を、MRI で T1 強調画像で等～低信号、T2 強調画像や FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) 法で高信号を認め、DWI (diffusion weighted image) では低～等信号を、ADC (apparent diffusion coefficient) maps では高信号を示す⁵⁾。

PRES の治療法は、①高血圧合併例では降圧療法、②原因薬剤の減量・中止、③痙攣対策である。脳浮腫対策としてグリセロールを使用すること多い³⁾。臨床症状と画像所見は治療により通常2週間以内で消失するが、一部は脳出血や脳梗塞を生じ、神経学的後遺症を残したり、死亡する場合もある³⁾。必ずしも reversible ではないため注意を要する。

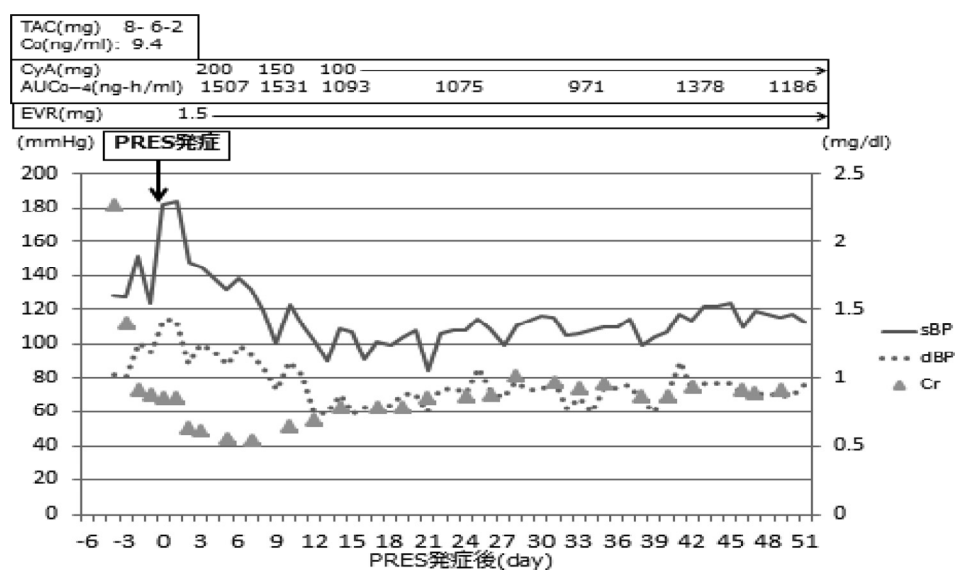


Fig. 4. Clinical course after PRES occurrence.

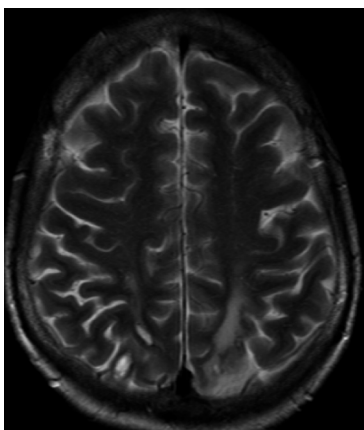


Fig. 5. Axial T2-weighted image demonstrated almost normal appearance 6 months after PRES occurrence.

本症例では、生体腎移植術4日後にPRESを発症した。最初は頭蓋内出血や梗塞を疑い、頭部CTを施行して出血性脳梗塞と判断した。しかし脳外科医にコンサルトしたところ、臨床経過と画像所見からPRESを疑い、緊急でMRIを施行してPRESの診断に至った。もし、脳外科医がいなければ、出血性脳梗塞の診断で、血圧コントロールだけを行い、不可逆性後遺症を生じたり、死亡していた可能性もあったと思われる。早期診断、治療により良好な経過を得た1例であった。

PRESの発症頻度を記載した報告はほとんどないが、臓器移植後患者4,222名でのPRES発症率が0.50%であったとの報告があり、その中で腎移植は0.34%であった⁶⁾。

腎移植後にPRESを発症した本邦報告例は、われわれが調べた限り16例であった (Table 2)。女性に多く (11/16例)、年齢の中央値は12歳であった。発症時期は13症例が術後10日以内の発症であり、それ以降に発症した3症例のうち2症例は肺炎や拒絶反応を

合併していた。PRES発症と感染や拒絶反応との関連性を指摘する報告があるが⁶⁾、本邦報告例の中では特に10日目以降の遅発発症例の場合は強い関連性があると考えられた。CNI血中濃度が高値であったのは2例のみであり、諸家らの報告と同様、血中濃度との関連性は低いと思われた⁶⁾。治療はすべてCNIの減量、中止、変更であったが、その後に拒絶反応を生じる症例が散見された。不可逆的な症例は1例のみであった。

PRESの治療は、原因薬剤の減量・中止が原則であるが、移植患者の場合はCNIを減量、中止して免疫抑制を弱めた結果、拒絶反応が生じ、治療に難渋した報告も散見され⁷⁾、注意が必要である。そこで、本症例ではTACを減量する際にEVRを導入した。EVRは2011年12月から使用可能となったmTOR (mammalian target of rapamycin) 阻害の免疫抑制剤である。抗ウイルス作用、血管内膜肥厚抑制作用、抗悪性腫瘍作用を有するに加え、EVRの追加使用により、免疫抑制を弱めることなくCNIを減量できるとされている⁸⁾。本症例ではEVRを追加投与して拒絶反応を回避できたが、TAC減量のみではPRESの改善が得られず、CNIをCyAに変更して改善を得た。その際もEVRを投与していたため、少量のCyAで拒絶反応を生じることなくPRESを治療しえた。移植後のPRESの治療において、CNIの減量、中止、CNI変更のいずれが良いかは明らかでないが、CNIを減量する際はEVRを導入することで拒絶反応の回避が期待できる。また、CNI変更の際には、変更後のCNIの減量が可能でありPRESの発症予防につながる可能性がある。PRESの治療においてEVRは有効であることが予想され、今後の症例の蓄積が期待される。

結 語

生体腎移植術4日後にPRESを発症した1例を経

Table 1. Underlying disease and causing agents of PRES

基礎疾患	高血圧性脳症 (特発性、二次性: 褐色細胞腫、神経節細胞腫、原発性アルドステロン症、急性/慢性腎疾患、頸動脈内膜剥離術後、熱傷、サソリ咬傷後、Wilms腫瘍、Addison病) 子癇、妊娠高血圧症候群、HELLP症候群 Postpartum cerebral angiopathy (PCA)、Isolated benign cerebral vasculitis (IBCV) 急性間欠性ポルフィリア (AIP)、サラセミア 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)、溶血性尿毒症症候群 (HUS)、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) HIV脳症、高カルシウム血症 結節性多発動脈炎 (PN)、Wegener肉芽腫症、全身性エリテマトーデス (SLE)、関節リウマチ (RA)、全身性硬化症 (SS) 片頭痛、その他の一次性頭痛 (雷鳴頭痛) 外傷、手術 (輸血含む)、痙攣
薬剤関連性	免疫抑制剤 (cyclosporine, tacrolimus, corticosteroids) 抗癌剤 (cytarabine (AraC), cisplatin, vincristine, L-asparaginase, methotrexate, combination therapy (MACOP-B, CHOP, CVP)) 分子標的薬 (sorafenib) 抗ウイルス剤 (acyclovir, indinavir) サイトカイン (interferon- α , IL-2, erythropoietin, G-CSF) 免疫グロブリン (immunoglobulin, OKT-3, rituximab) 血液製剤 (血液幹細胞輸血、濃厚赤血球、鉄剤) 造影剤 覚醒剤 (cocaine, amphetamine)

Table 2. Reported cases of PRES of renal transplantation in Japan

No	年齢	性別	原疾患	移植から発症までの期間	発症時合併症	症状	発症時血圧	CNI	CNI血中濃度	部位	治療	拒絶反応	可逆性
1	7	女	FSGS	9日	原疾患の再燃	痙攣, 片麻痺, 意識障害	高値	TAC	正常	後頭葉, 側頭葉	CNI 中止, その後変更して開始	不詳	可逆性
2	4	女	低形成異形成腎, 複雑尿路奇形	3日	なし	不詳	不詳	CyA	不詳	不詳	CNI 中止 + PSL 増量	あり	可逆性
3	16	男	多発性嚢胞腎	1日	なし	痙攣, 意識障害	正常	TAC	不詳	後頭葉, 頭頂葉, 前頭葉	CNI 変更	不詳	可逆性
4	5	男	ARPKD	7日	なし	痙攣, 意識障害	正常	TAC	不詳	不詳	CNI 減量	不詳	可逆性
5	12	女	低形成異形成腎	56日	拒絶反応	痙攣	高値	CyA	正常	基底核, 小脳	CNI 減量, その後中止 + MMF 増量	不詳	可逆性
6	52	女	慢性糸球体腎炎	6日	なし	片麻痺, 筋力低下, 視力障害	不詳	CyA	正常	後頭葉	CNI 中止, その後変更して開始 (少量)	あり	不可逆
7	17	女	慢性糸球体腎炎	6日	なし	頭痛, 意識障害	高値	TAC	高値	不詳	CNI 中止, その後変更して開始	不詳	可逆性
8	60	女	不詳	3年	なし	めまい, 歩行困難	不詳	TAC	不詳	小脳, 前頭葉	CNI 減量	不詳	可逆性
9	56	男	糖尿病性腎症	4カ月	PCP 肺炎	意識障害, 片麻痺	不詳	CyA	不詳	後頭葉, 基底核, 前頭葉	CNI 減量, その後変更して開始	不詳	可逆性
10	24	女	Alport 症候群	3日	なし	痙攣, 意識障害	不詳	TAC	不詳	後頭葉, 頭頂葉	CNI 減量	不詳	可逆性
11	10	女	嚢胞性異形成腎	2日	なし	痙攣, 意識障害	不詳	TAC	正常	頭頂葉, 後頭葉	CNI 減量, その後中止, その後変更して開始	不詳	可逆性
12	12	女	不詳	4日	なし	痙攣, 片麻痺	高値	TAC	不詳	側頭葉, 後頭葉, 頭頂葉	CNI 変更	不詳	可逆性
14	49	女	慢性糸球体腎炎	4日	拒絶反応	痙攣	不詳	TAC	不詳	不詳	CNI 変更, その後減量 + OKT-3, その後再度変更 (再開)	あり	可逆性
15	8	男	腎後性腎不全	3日	なし	痙攣	正常	TAC	高値	後頭葉	CNI 中止, その後変更して開始	あり	可逆性
16	12	女	ネフローゼ症候群	4日	ATN	痙攣	不詳	TAC	正常	不詳	CNI 減量, その後変更して開始, その後減量	あり	可逆性
自験例	60	女	多発性嚢胞腎	4日	なし	視力障害頭痛	高値	TAC	正常	後頭葉	CNI 減量, その後変更して開始 (少量)	なし	可逆性

験した。DSA 陽性血液型不適合のハイリスク症例であったが、CNI を減量する際に EVE を導入することで、拒絶反応を起こさずに PRES を治療しえた。PRES は早期診断、治療により良好な経過をえることが可能な疾患であり、認識すべき疾患であると思われる。

本論文の要旨は第44回大阪腎移植病理組織研究会（2013年11月）において報告した。

文 献

- Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al.: A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* **334**: 494-500, 1996
- Casey SO, Sampaio RC, Michel E, et al.: Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* **21**: 1199-1206, 2000
- 伊藤泰広, 近藤直英, 加藤みのり, ほか: Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome の疾患概念. *神経内科* **63**: 1307-1322, 2005
- 伊藤泰広, 河合 真, 安田武司: Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS)/posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) をお忘れなく. *J Jpn Soc Intensive Care Med* **15**: 480-484, 2008
- Ay H, Buonanno FS, Schaefer PW, et al.: Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension: utility of diffusion-weighted MRI. *Neurology* **51**: 1369-1376, 1998
- Bartynski WS, Tan HP, Boardman JF, et al.: Posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ

- transplantation. *AJNR Am J Neuroradiol* **29**: 924-930, 2008
- 7) 中川由紀, 斎藤和英, 高橋公太, ほか: 献腎移植後早期にシクロスポリン白質脳症を発症し治療に難渋した長期透析患者の1例. *腎移植・血管外* **20**: 28-33, 2008
- 8) Budde K, Lehner F, Sommerer C, et al.: Conversion from cyclosporine to everolimus at 4.5 months posttransplant: 3-year results from the randomized ZEUS study. *Am J Transplant* **12**: 1528-1540, 2012
(Received on January 29, 2014)
(Accepted on March 28, 2014)