免疫グロブリン大量静注療法中に posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) と脳卒中を合併した Fisher 症候群の 1 例

今井 健¹⁾ 加藤 文太¹⁾ 大島 淳¹⁾ 長谷川泰弘²⁾

要旨：症例は 50 歳女性。上気道炎症状の軽快後から、眩暈、両側内眼筋、外眼筋麻痺、運動失調が出現し、歩行困難となり当科を受診した。抗 GQ1b IgG 抗体陽性の Fisher 症候群 (Fisher syndrome: FS) と診断し、免疫グロブリン大量静注 (intravenous immunoglobulin: IVIg) 療法を開始した。IVIg 投与 4 日目に血圧の上昇とともに左上肢麻痺を呈し、MRI 検査で右皮質下出血、両側後頭葉と小脳に T2 高信号病変を認めた。Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) の合併と判断し IVIg を中止したが、内眼筋、外眼筋麻痺はさらに進行し、末梢性顔面神経麻痺、球麻痺も加わった。FS の症状が増悪したと判断し、免疫吸着療法を開始したところ FS によるすべての症状は軽快した。IVIg に PRES を合併することは知られているが、同病態が FS の症状を進行させる可能性があり注意を要する。

Key words: Fisher syndrome, intravenous immunoglobulin treatment, posterior reversible encephalopathy syndrome, immunoadsorption plasmapheresis

はじめに

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) は、頭痛、痙攣、意識障害、視覚異常等の神経症候を呈し、画像上、後頭葉、頭頂葉、側頭葉、基底核などに浮腫性変化を来す症候群で、高度の高血圧症、腎不全、肝不全、子癇、自己免疫性疾患、高度の貧血に対する輸血や免疫抑制剤投与などに伴って生ずることが多いが^{1, 2)}、免疫グロブリン大量静注 (IVIg) 療法でも生ずることが知られている。今回われわれは Fisher 症候群 (FS) の IVIg 療法で PRES を合併し、症状が進行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

患者：50 歳、女性

主訴：回転性眩暈

既往歴：特記事項なし

現病歴：2015 年 12 月中旬頃より咳嗽・咽頭痛などの上気道炎症状が出現した。その約 1 週間後より、ふらつきや眩暈が出現し、嘔吐を繰り返すため、近隣の病院へ

救急搬送された。頭部 MRI 検査が施行されたが異常所見はなく、自宅安静を指示された。しかし、翌日よりさらに回転性眩暈が増悪し、歩行困難となったため当科外来を受診した。

入院時現症：身長 155 cm、体重 58 kg、体温 36.9°C、脈拍 66 回/分、血圧 132/83 mmHg、酸素飽和度 97% (室内気)、頻回に嘔吐を繰り返していたが、頭痛はなし。

神経学的所見：意識は清明で、高次脳機能障害なし。視力障害および視野障害はなく、瞳孔は両側散大 (7 mm/7 mm) し、対光反射は両側消失していた。両側眼瞼下垂あるも自力開眼は可能で、全方向性の眼球運動制限 (両側軽度の上下転・内転制限と中等度の外転制限) を認めた。構音障害および嚥下障害はなく、舌運動異常なし。筋力低下は見られず、腱反射は上肢で正常、下肢で亢進しており、病的反射は認めなかった。指-鼻-指試験は両側拙劣、体幹動揺のため自力座位保持は困難で、立位歩行も困難であった。感覚系では、四肢末梢優位の触覚、冷覚、痛覚に異常あり (上肢：肘関節より遠位で 4/10 程度の低下、下肢：膝関節より遠位で 2/10 程度の低下)、体幹四肢にて振動覚の低下を認めた。自律神経系では、排尿障害、起立性低血圧は見られなかった。

検査所見：一般血液検査は白血球数が 12,100/μl (基準値 3,500~9,000/μl) と上昇し、生化学検査においては CRP 2.69 mg/dl (0.3 mg/dl 以下) であったが、肝機能、胆

¹⁾ 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院神経内科

²⁾ 聖マリアンナ医科大学神経内科

(2016 年 11 月 4 日受付, 2016 年 12 月 13 日受理)

doi: 10.3995/jstroke.10512

Fig. 1 入院後経過

PRES: posterior reversible encephalopathy syndrome, ICH: intracranial hemorrhage, IVIg: intravenous immunoglobulin : 0.4 g/kg/日, IAPP: immunoabsorption plasmapheresis : OP-08/TR350(旭化成メディカル)

道系酵素, 腎機能, 電解質に特記すべき異常所見なし. 血清抗ガングリオシド抗体では, 抗 GQ1b IgG 抗体, 抗 GQ1b IgG 糖脂質 + ホスファチジン酸 (PA) 抗体が陽性であった. 脳脊髄液検査では, 細胞数 3/μl, 蛋白 86 mg/dl, 糖 70 mg/dl であった. 入院時の心電図, 胸部レントゲン, 頭部および頸椎 MRI 検査では異常所見は認めなかった. 正中神経, 尺骨神経, 後脛骨神経, 腓腹神経の伝導検査では誘発電位の振幅, 伝導速度に異常所見は認めなかった.

入院後経過 (Fig. 1): 上気道の先行感染があり, 亜急性に進行する眩暈, 内眼筋外眼筋麻痺, 四肢体幹失調の典型的な臨床像に加えて, 髄液にて蛋白細胞解離所見を認めたことから FS と診断した. 入院後, 繰り返す嘔吐と瞳孔散瞳による羞明感に加え, 外眼筋麻痺も進行したため, 本人と家族へ十分に説明し, 同意を得たうえで第 2 病日から IVIg を開始した. 眩暈, 嘔気は徐々に軽快したが, 第 5 病日 (IVIg 開始 4 日目) に突然, 徒手筋力試験で MMT 2/5 相当の左上肢麻痺が出現した. 頭部 CT および MRI 検査を施行したところ, 右前頭葉および頭頂葉に血腫を認め, 右大脳半球間裂にくも膜下出血 (SAH) の所見を認めた (Fig. 2). また, 左前頭葉, 両側後頭葉および小脳半球には, FLAIR 画像で高信号, 拡散協調画像と apparent diffusion coefficient (ADC) で等信号の病変を認めた. 頭部 CT angiography および CT venography で異常血管は認めなかった. 入院時血圧は正常値であったが, IVIg 開始 3 日目から軽度の血圧上昇

を認め, 脳出血発症時には 208/105 mmHg と急激な上昇を認めたため, IVIg を中止した. IVIg 中止後速やかに血圧は正常値に戻ったが, 内眼筋外眼筋麻痺は進行し, 両眼球は正中固定となった. さらに両側末梢性顔面神経麻痺, 構音障害と嚥下機能障害が出現し, 咽頭反射が減弱していた. FS の病状が進行したと判断し, 第 8 病日から免疫吸着療法 (immunoabsorption plasmapheresis: IAPP) を開始したところ, 徐々に瞳孔の散大は改善し対光反射が出現, 眼球運動制限も軽快した. しかし突然, 左下肢の筋力低下 (MMT 3/5) が出現したため, 第 10 病日に再度, 頭部 MRI 検査を施行したところ, 右前大脳動脈 (anterior cerebral artery: ACA) 領域に急性期脳梗塞巣を認め, MRA 上, 右 ACA (A2) の狭窄所見を認めた (Fig. 3). IAPP は第 8, 10, 13, 15, 17 病日の計 5 回施行し, 顔面神経麻痺, 球麻痺症状, 感覚障害は消失した. 第 28 病日に施行した頭部 MRI FLAIR 画像では, 高信号域の消失ないし縮小が見られ (Fig. 4), IVIg 療法後の経過は PRES によるものと考えられた. IAPP により眼球運動制限などの FS に伴う症状はすべて改善したが, 脳出血および脳梗塞による左上下肢の麻痺 (上肢 MMT : 3/5, 下肢 MMT : 4/5) は残存し, 第 38 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

FS は無治療でも, 自然軽快する比較的予後良好な疾患であるが, 重症例および Bickerstaff brain stem encephalopathy

Fig. 2 第5病日の頭部CT・MRI検査

A：頭部CTで右前頭葉と頭頂葉に血腫あり，右大脳半球間裂周辺の脳溝に高吸収域認める。
 B，C：頭部CT angiography と venography で異常血管はない。
 D～F：頭部MRI(FLAIR)で左前頭葉，両側後頭葉と小脳半球に高信号変化を認める。

Fig. 3 第10病日の頭部MRI検査

A，B：右ACA領域にDWIで高信号変化，ADCで低信号変化の病巣を認める。
 C：右ACA(A2)の狭窄所見を認める。

Fig. 4 第28病日の頭部MRI検査

Fig. 2 で認めていた左前頭葉，両側後頭葉と小脳半球の高信号域は消失している。

litis(BBE) に進展した症例においてはIVIg か plasma exchange もしくはIAPPを行うことにより，症状の極期期間を短縮する可能性が報告されている^{3,4)}。本症例は発症時から眩暈・嘔気が強く，四肢体幹失調のため座位

保持も困難な状態であり，入院後，さらに内眼筋外眼筋麻痺が進行した。FSの重症例であり，自然経過では回復不良となる可能性を考慮し，IVIgを施行したが，投与開始4日目に入院時正常であった収縮期血圧が急激に

Table 1 免疫グロブリン大量静注療法中に posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) を合併した抗ガングリオシド抗体症候群の報告例

References	Age/Sex	Clinical diagnosis	H/T	Complications of stroke
Stetefeld HR et al. (2014) ⁷⁾	29/F	FS, BBE	(-)	CI
Nakajima M et al. (2005) ⁸⁾	53/M	FS	(+)	(-)
Van Diest D et al. (2007) ⁹⁾	62/F	GBS	(+)	(-)
Voltz R et al. (1996) ¹³⁾	42/F	GBS	(-)	CI
Doss-Esper CE et al. (2005) ¹⁰⁾	66/F	GBS	(+)	ICH/CI
Harkness K et al. (1996) ¹⁴⁾	55/M	GBS	(-)	(-)
Present case	50/F	FS, BBE	(+)	ICH/SAH/CI

H/T: hypertension, FS: Fisher syndrome, GBS: Guillain-Barre syndrome, BBE: Bickerstaff brain stem encephalitis, CI: cerebral infarction, ICH: intracranial hemorrhage, SAH: subarachnoid hemorrhage

上昇し、PRES を合併した。PRES は高度の高血圧症、腎不全、肝不全、子癇などを誘因として発症し、血管透過性亢進による脳浮腫が原因とされている^{5, 6)}。IVIg 治療中に PRES を合併した抗ガングリオシド抗体症候群の多くは Guillain-Barre syndrome (GBS) で、FS は 2 例のみと少ない (Table 1)^{7, 8)}。本症例と同様に IVIg 治療中に血圧が上昇し、PRES を合併した症例が複数報告されている^{9, 10)}。IVIg 中に生ずる高血圧の原因として、IVIg による血液粘度の上昇、原疾患による自律神経障害等の関与が指摘されているが原因は未だ明らかではない。抗ガングリオシド抗体症候群すべてにおける高血圧の発生頻度は 5~61% と報告されている^{11, 12)}。抗ガングリオシド抗体症候群に IVIg を施行する場合、特に自律神経障害を合併している症例は厳重な血圧管理が必要である。高血圧を合併せず PRES を発症した症例も報告されていることから、高血圧が PRES の原因であるのか併存症候に過ぎないのかは不明である^{7, 13, 14)}。PRES には何らかの自己免疫性疾患が関与していることが多いとの報告があり¹⁵⁾、抗ガングリオシド抗体症候群についても抗体により各種サイトカイン (TNF- α , IL-1) をはじめとする様々な因子が上昇し、血管透過性が亢進され PRES を発症すると推察されている。本症例は脳出血、SAH に加え脳梗塞を合併しており、過去にも IVIg 療法に伴う PRES 発症例の中で脳出血や脳梗塞を合併した症例が報告されている^{7, 10, 13)}。脳出血は高血圧合併例のみであり、動脈硬化に起因する小動脈瘤の破綻が原因と考えられるが、IVIg 療法に伴う血液粘度の上昇による血管壁障害、血小板機能低下や血液凝固因子活性障害により出血傾向を来すことも考えられる¹⁶⁾。血栓塞栓症を来す機序として

は IVIg による血液粘度の上昇が血流障害に起因すると推察されている¹⁷⁾。本症例については IVIg を終了した 6 日後に右 ACA の狭窄を伴う脳梗塞を発症している。脳梗塞合併の 5 日前に右前頭葉周辺に SAH が確認されており、可逆性の血管狭窄が右 ACA に限局していたことから、SAH 後の脳血管攣縮も脳梗塞の原因として考えられた。FS に対して IVIg を施行し、PRES を合併した症例は、われわれが渉猟したかぎり、過去 2 例の報告があるのみであり、IVIg 終了後も症状が進行した症例は本例が 2 例目である。

Stetefeld らは、IVIg 中に PRES を合併し、FS から BBE に進展したため、IAPP を施行した症例を報告しているが⁷⁾、この症例でも治療変更後の速やかな症状軽快が記載されている。IAPP は抗ガングリオシド抗体の抗体価を低下させることが報告されており¹⁸⁾、抗体を体外へ除去する作用機序が推察されている。前述のとおり高血圧以外にも PRES 発症については免疫学的機序が関与している可能性があり、IVIg を継続できず症状が進行する症例については IAPP を試みる価値がある。

謝 辞

本症例の抗ガングリオシド抗体測定にご協力いただきました近畿大学医学部神経内科楠進先生に深謝申し上げます。

著者は日本脳卒中学会への COI 自己申告を完了しており、本論文の発表に関して、開示すべき COI はない。

参考文献

- 1) 伊藤泰広, 近藤直英, 加藤みのり: Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome の疾患概念. 神経内科 63: 1307–1322, 2005
- 2) Sato Y, Hirose M, Inoue Y, et al: Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after blood transfusion in a patient with end-stage renal disease. Clin Exp Nephrol 15: 942–947, 2011
- 3) 小山主夫, 出井ふみ, 児矢野繁ら: Fisher 症候群の治療法についての検討. 脳と神経 57: 149–152, 2005
- 4) Overell JR, Hsieh ST, Odaka M, et al: Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders. Cochrane Database Syst Rev: CD004761, 2007
- 5) Bartynski WS: Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. AJNR Am J Neuroradiol 29: 1036–1042, 2008
- 6) Bartynski WS: Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. AJNR Am J Neuroradiol 29: 1043–1049, 2008
- 7) Stetefeld HR, Lehmann HC, Fink GR, et al: Posterior reversible encephalopathy syndrome and stroke after intravenous immunoglobulin treatment in Miller-Fisher syndrome/Bickerstaff brain stem encephalitis overlap syndrome. J Stroke Cerebrovasc Dis 23: e423–425, 2014
- 8) Nakajima M: Posterior reversible encephalopathy complicating intravenous immunoglobulins in a patient with miller-fisher syndrome. Eur Neurol 54: 58–60, 2005
- 9) Van Diest D, Van Goethem JW, Vercruyssen A, et al: Posterior reversible encephalopathy and Guillain-Barré syndrome in a single patient: coincidence or causative relation? Clin Neurol Neurosurg 109: 58–62, 2007
- 10) Doss-Esper CE, Singhal AB, Smith MS, et al: Reversible posterior leukoencephalopathy, cerebral vasoconstriction, and strokes after intravenous immune globulin therapy in guillain-barre syndrome. J Neuroimaging 15: 188–192, 2005
- 11) Truax BT: Autonomic disturbances in the Guillain-Barré syndrome. Seminars in Neurology 4: 462–468, 1984
- 12) Ropper AH: Intensive care of acute Guillain-Barré syndrome. Can J Neurol Sci 21: S23–27, 1994
- 13) Voltz R, Rosen FV, Yousry T, et al: Reversible encephalopathy with cerebral vasospasm in a Guillain-Barré syndrome patient treated with intravenous immunoglobulin. Neurology 46: 250–251, 1996
- 14) Harkness K, Howell SJ, Davies-Jones GA: Encephalopathy associated with intravenous immunoglobulin treatment for Guillain-Barré syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 60: 586, 1996
- 15) Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, et al: Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings. Mayo Clin Proc 85: 427–432, 2010
- 16) 佐藤貴子, 杉山温人: 高血液粘度症候群. 日本臨牀, 別冊血液症候群 III 609–610, 1998
- 17) Dalakas MC: High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. Neurology 44: 223–226, 1994
- 18) Yuki N: Tryptophan-immobilized column adsorbs immunoglobulin G anti-GQ1b antibody from Fisher's syndrome: A new approach to treatment. Neurology 46: 1644–1651, 1996

Abstract

Miller-Fisher syndrome with posterior reversible encephalopathy syndrome and stroke that developed as a complication of intravenous immunoglobulin therapy

Takeshi Imai, M.D.,¹⁾ Bunta Kato, M.D.,¹⁾ Jun Ohshima, M.D.,¹⁾ and Yasuhiro Hasegawa, M.D.²⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Division of Neurology, St. Marianna University School of Medicine, Yokohama City Seibu Hospital

²⁾Department of Internal Medicine, Division of Neurology, St. Marianna University School of Medicine

A 50-year-old woman with progressive ocular palsy, ataxia and sensory impairment who was diagnosed with anti-GQ1b antibody-positive Fisher syndrome (FS) was initially treated with intravenous immunoglobulin (IVIg). However, weakness in the left upper limb developed due to arterial hypertension 3 days later. Magnetic resonance imaging showed an intracranial hemorrhage in the right frontal and parietal lobes, and the areas of hyperintensity in the left frontal and the bilateral occipital white matter, cortex and bilateral cerebellum. The IVIg was discontinued because the arterial hypertension caused posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). The symptoms further progressed to include facial palsy, dysarthria and dysphagia, indicating advanced FS. Immunoadsorption plasmapheresis ameliorated the course of the disease, hastened recovery and improved functional outcomes to the point where the patient was transferred to a rehabilitation hospital. This experience supports the notion that IVIg can lead to complicating PRES that can cause the progression of extant FS.

Key words: Fisher syndrome, intravenous immunoglobulin treatment, posterior reversible encephalopathy syndrome, immunoadsorption plasmapheresis