

## Stream of consciousness

初夏にニューイングランドで 65 歳の男性が 3 週間の進行性の疲労歴を示し救急治療室に入院した。最初は軽度の疲労と頭痛であり、姿勢を変えても軽快せず、朝に増悪し NSAIDs の使用により軽快していたが、一日のほとんどを眠るようになっていった。入院の数日前、彼は認知能が低下しており、混乱していた。普段の仕事を終えることができず、言葉もなかなかでてこなかった。局所的な衰弱や感覚欠損、発熱、悪寒、体重の変化、視界のぼやけ、後部硬直、嘔気、嘔吐、背部痛、腸または膀胱機能の変化、胸痛、息切れ等の所見はなかった。彼は症状が出る以前はいたって健康であったが、最近かかりつけ医から高血圧の診断を受けていた。

疲労および頭痛が悪化し、数週間かけて認知障害が進行したこの症例は、広範な頭蓋内または全身から生じることがある亜急性の脳症と一致している。患者の病態の経過からは、虚血性脳卒中またはくも膜下出血の可能性は低くなるが、静脈洞血栓症、慢性硬膜下血腫、または高血圧緊急症ではこのように現れる可能性がある。水頭症または頭蓋内腫瘍を考慮する必要がある。肝機能障害、尿毒症、電解質異常、チアミン欠乏、薬物乱用、薬の副作用などの代謝の原因は除外されるべきである。頭蓋内膿瘍、梅毒、抗酸菌症は、伝染性疾患が風土病である地域への移動や、遺伝または後天的状態による宿主応答の障害、または注射薬の使用などのリスクファクターを有する患者において考えなければならない。症状の経過、発熱の欠如、および項部硬直の欠如より、細菌性またはウイルス性の髄膜炎、脳炎の可能性は低い。

患者の病歴は、発作性上室性頻脈、季節性アレルギー、および高血圧症であった。処方薬はロラタジン(プソイドエフェドリン)とアスピリンであった。どちらも長期にわたる処方であった。薬物アレルギーはなかった。彼はボストンの郊外に妻と共に住み、校長として働いていた。彼は喫煙しなかったし、違法な物質の使用報告もなかった。毎晩 3 本のワインを飲んでいて、彼の家族歴として、父親がヘビースモーカーで肺がん、兄弟がメラノーマであった。どちらの癌も成人初期に診断されていた。高血圧の家族歴はなかった。

彼には免疫不全状態の明確なリスク要因はない。プソイドエフェドリンは血圧上昇をきたす可能性があるが、長期使用していることを考慮すると、彼の症状は説明できない。癌の家族歴は考慮する必要があり、中枢神経系原発性癌や、原発性肺癌、黒色腫、腎細胞癌、または他の癌からの転移性疾患の可能性はある。長期間のアルコール摂取、特に過少に飲酒量を報告している場合、認知低下に寄与する可能性がある。また、彼は最近高血圧と診断されたにもかかわらず、降圧薬を服用していない。薬理学療法をせず生活習慣を変更させることは、早期高血圧の典型的な初期治療戦略である。彼の入院前の血圧は調べる価値があるだろう。

身体検査では、発熱はなく、意識清明であった。心拍数は 101bpm で、血圧は 197 / 100mmHg だった。心臓、肺、腹部の検査で異常はなかった。脳神経、運動および感覚検査の結果も正常であった。歩行評価および眼球検査は文書化されていない。血液検査では、Na 140mmol /L、K 5.2mmol /L、Cl 105mmol /L、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 22mmol /L、BUN 57mg /dL (20mmol /L)、血清 Cr 3.92mg/L (347μmol/L; 1 年前は 1.12mg/L [99μmol /L)、Glu 186mg /L (10mmol /L) であった。Ca、Alb、肝機能検査の結果は正常範囲内であり、全血球計算で目立つものはなかった。ボレリアの IgG および IgM の初期スクリーニング試験は陰性であった。

この血圧上昇の程度は、高血圧性脳症が懸念される。最初の 2~3 時間で降圧薬を使用して平均動脈圧を 20~25% 低下させる必要があるが、下げすぎてしまうと二次性の虚血症状につながる可能性がある。その後、典型的には血圧は 24~48 時間かけて正常範囲内にコントロールして、マスエフェクトや脳虚血、頭蓋内出血につながる進行性血管性浮腫にならないようにする。高血圧性脳症に対し、多くの専門家は静脈内ジヒドロピリジンカルシウムチャンネルブロッカー (例えば、クレビジピンまたはニカルジピン) やドーパミンアゴニスト (例えば、

フェノルドパム)の使用を推奨している。ニトロプルシドは頭蓋内圧を上昇させる可能性があるため避けるべきである。

クレアチニン値の上昇は慢性、急性どちらの可能性もあり、腎疾患で尿毒症や腎性高血圧により脳症を引き起こしている可能性がある。急性腎機能障害は、高血圧緊急症、糸球体疾患、閉塞性腎疾患、NSAIDsの使用によって引き起こされる可能性があり、腎イメージ、尿検査、尿沈渣を行うべきである。また、入院時の患者の症状を考慮して、占拠性病変を除外するために神経画像を撮った後、脳脊髄液を採取する必要がある。

造影していない頭部 CT で、右側頭葉および左前頭葉における広範な低吸収域を認めた。後者は、前大脳鎌にわずかなマスキングを及ぼしていた。さらに右前頭葉および左右頭頂葉にも低吸収域が認められた (図 1)。患者はさらなる評価のために私たちの病院に移された。

CT 所見は、可逆性後頭葉白質脳症 (PRES) を示唆するが、悪性、感染性、または炎症性プロセスの可能性を排除するものではない。PRES は、高血圧緊急症を有する患者に見られるが、敗血症および子癇などの他の状態でも見られ得る。PRES は、この症候群に特徴的である精神状態の変化と後頭葉領域における可逆的な白質信号変化に由来しているが、他の臨床症状およびレントゲン写真異常がより一般的である。

救急外来に到着した時、発熱はなく、心拍数は 92bpm、血圧 203/102mmHg、呼吸数 18 回/分、SpO<sub>2</sub> 99% (room air) であった。身体診察では、彼は健康そうで、苦しんでいなかった。頭部硬直なく、聴診・打診で肺音は清であった。心雑音もなかった。腹部の診察で特記事項なく、腹水があるという症候もなかった。直腸診は正常で、滑らかで左右対称に軽度腫大した前立腺をふれた。皮膚に疑わしい皮疹はなかった。末梢に浮腫はなかった。人・場所・時間の見当識は保たれていたが、軽い感情鈍麻と物品呼称の低下を認めた。眼底検査で視神経乳頭は正常だった。筋力や感覚障害はなかった。深部腱反射は両腕の上腕二頭筋と腕橈骨筋、および両膝で亢進していた。左足のバビンスキー反射は陽性だった。協調運動は可能だったが、歩幅は狭く、つぎ脚歩行はできなかった。

眼底検査での炎症性出血と視神経乳頭の浮腫は高血圧緊急症で見られることがあるが、それらが見られないことで安心できるものではない。メラノーマであるという証拠はない。この年齢の患者の軽度の前立腺肥大は、予想できないものではない。しかし、直腸検査による前立腺のサイズは不正確であり、“軽い”腫大は過小評価である可能性がある。さらに、患者は尿うっ滞を増悪させる可能性のある薬剤 (ロラタジン、プソイドエフェドリン) を内服している。尿路閉塞の可能性は残り、二次性高血圧およびその後の PRES につながる可能性がある。

8 時間で、ラベタロールを 100mg 注、300mg 経口で投与したところ、血圧は 180/100mmHg まで低下した。繰り返し検査された検査の結果は、到着時と大きく変わらなかった。トロポニン T は検出されず、尿検査ではタンパク尿なく、沈渣で円柱や変形赤血球は見られなかった。心電図は正常だった。腰椎穿刺では、初圧 29cmH<sub>2</sub>O で透明な髄液が採取できた。髄液のグルコース濃度は 87mg/dl (5mmol/L) で、タンパク濃度は 210.8mg/dl だった。対応する血清グルコース濃度は 121mg/dl (7mmol/L) で、アルブミン濃度は 3.4g/dl だった。髄液採取の最初のチューブには 1ml あたり 70 個の赤血球と 1 個の白血球があり、4 本目のチューブには 1ml あたり 32 個の赤血球と 1 個の白血球があった。検体はグラム染色、培養、細胞診のために検査室に送られた。血清および髄液の電気泳動では、モノクローナルなスパイク (M スパイク) やオリゴクローナルバンドを示さなかった。

白血球数が少なく、タンパク濃度の高い髄液は、非感染性疾患を示唆するが、そうでなければ、非特異的な所見である。髄液タンパク濃度の上昇は、PRES でよくみられる所見であり、おそらく血液脳関門の破綻によるものと思われる。自己免疫性脳症、血管炎、炎症性脳アミロイドアンギオパチーのように、免疫性的原因や、腫瘍

によるものなどは、まだ除外できない。脱髄性疾患は、特にオリゴクローナルバンドの見られない状態のこの年齢では見られにくい。尿検査および沈渣の結果は、腎炎とは一致しない。

頭部 MRI では、斑状で癒合傾向のある浮腫が、前頭葉と左右の側頭葉の皮質とテント上皮質下白質に見られた (fig.2)。浮腫領域の微小出血や、ほかの領域の数々の点状病変、および左頭頂葉皮質の脳表へモジデリン沈着が認められた。脳梗塞の徴候は認められなかった。(fig.S1 は NEJM.org で全文入手可能) 入院二日目には血圧は 198/80mmHg であり、ラベタロールを静注で 40mg 追加、経口で 400mg/日×3 回に増量し、ニトログリセリンの持続注射を 25µg/分で開始した。腹部超音波検査では、両側の腎で水腎症が認められ、腎動静脈の開存した状態で腎内の動脈の血管抵抗上昇が認められた。また、排尿後に推定 1785ml の残尿のある著明に拡張した膀胱を認めた。尿カテーテル挿入後、2900ml の透明な尿がただちに排液された。

MRI の所見は、特徴的な後頭葉を超えた変化の広がり、PRES と一致している。微小出血、脳表へモジデリン沈着、および血管性浮腫も、炎症性脳アミロイドアンジオパチーや出血性腫瘍性の過程に一致する。膀胱の閉塞や、閉塞性の尿路疾患は、腎不全や高血圧の潜在的機序になり得る。無症状の著明な膀胱拡大は慢性的な機械的閉塞または神経学的機能不全を示唆する。

尿カテーテル留置一時間後、血圧は 158/90mmHg だった。ニトログリセリンは血圧が正常化して、尿が 250ml/h 以上でているため、漸減してオフとした。入院 3 日目にアムロジピンを 5mg/日で開始し、4 日目にはラベタロールを 600mg/日×3 に増量した。この治療を受けている間、血圧は常に 140/80mmHg 以下であった。クレアチニン濃度は 1.77mg/dl (156µmol/l) で、精神状態も普段通りに戻っていた (患者や家族の主観的な評価による)。PSA は 4.28ng/ml だった (正常は 0.00~4.00ng/ml)。頭部から頸椎、胸椎、腰椎の造影 MRI では、有意な狭窄や脊髄の異常は認めなかった。ラベタロールは徐々に減量しオフとした。10mg のアムロジピン処方とフォーリーカテーテル留置で自宅退院した。患者は尿路閉塞による高血圧緊急症と PRES と診断された。7 週間のフォローアップで、収縮期血圧は 120~130mmHg であった。再び撮影した MRI では広範囲の白質病変 (Fig.3) および微小出血 (Fig.S2) のほぼ完全な消失を認めた。初診から 8 週間後、クレアチニン濃度も正常値に戻った。尿流動態検査の所見では閉塞を示しており、タムスロシン使用しても間欠的な導尿が必要だった。経尿道的前立腺切除により、良性前立腺肥大症の診断がつき、閉塞は解除された。

この患者の臨床症状を簡潔に言うと、PRES をもたらした閉塞性腎障害である。腎の閉塞が軽減されたのち、血圧は改善し、画像上の異常所見や神経症状の正常化も伴った。このパターンは、PRES の典型的には可逆的な性質と一致する。

PRES は精神状態の変動、後頭葉優位の X 線写真上の白質変化、そしてほとんどの症例で適切な治療によって症状や画像上の異常所見が可逆性であることが特徴的である。PRES の病理生理学的機構はまだ十分に分かっていないが、脳の自己調節能と、BBB の破綻や体液・タンパク質の漏出、点状出血につながる内皮機能不全が関与していると考えられている。急速に進行する高血圧という臨床状況において、血圧は脳の脈管構造の自己調節能を超えてしまっている。後頭葉優位の関与は後頭葉の脈管構造への交感神経支配が相対的に不足しているためで、後頭葉の脈管系が血行力学的ストレスに適応しにくくなる。患者のベースラインから比較的血圧が上昇していることは重大な病原因子である。急速に進行する高血圧症の場合、症状は、血圧が正常に近い時から出現するかもしれない。

高血圧に関連する自己調節不全とは対照的に、敗血症及び子癇は全身性炎症因子 (敗血症の場合) や胎盤因子 (子癇の場合) によって引き起こされる内皮機能不全のために PRES になると考えられている。タクロリムスやシクロスポリン、ベバシズマブといった細胞傷害性薬剤や免疫抑制性薬剤は PRES のリスク因子と

して知られているが、その因果関係は十分には分かっていない。タクロリムスやシクロスポリンは治療濃度/最大投与量でなくても症状を引き起こすことが近年知られている。同様にメカニズムは分かっていないが、自己免疫も PRES に関連している。

PRES の神経症状は、症例によって異なる。50~80%の患者に脳症が起こり、機能低下と興奮が交互に生じ、また進行した症例では昏睡が起こる可能性もある。視界のぼやけから半盲、皮質盲までの様々な視力障害が大体 1/3 の症例で生じる。60~75%の患者が視力低下が先行するてんかんを呈する。これらの患者のうち 5~15%は、てんかんが全般性となったり、てんかん重積発作の状態に進行する。持続する頭痛は 50%の症例で報告されている。深部腱反射はしばしば散発的に亢進し、バビンスキー反射が陽性になりうる。10~15%の症例に起こる虚血や出血が局所障害を生じさせない限り、上記の所見以外に、神経学的所見は一般的には明らかになっていない。

PRES を診断するための主な画像検査は CT や MRI である。浮腫は小脳や脳幹に広がりうるが、一般的には頭頂葉と後頭葉が脳の中で最も影響を受ける部位である。今回の症例のように、脳の後部構造に加えて、内部の白質、皮質、深部の灰白質構造がいくらか関与している。FLAIR 像は最も PRES を発見するための感度の高い検査法であり、他の病理過程と区別するのに役立つ。拡散強調像は血管性浮腫を組織梗塞と区別するのに有用である。広範囲の血管性浮腫、組織梗塞、出血（脳実質またはクモ膜下腔）は PRES で生じることがあり、予後不良となる。

ランダム試験のデータ不足のため、PRES の治療は症例報告か臨床経験に基づいて行われている。治療は根底にある病態を対象としているが、特に根底にある病態がわからないときやすぐに治療できない場合は血圧管理もカギである。適切な治療が行われれば、患者は急速にそして完全に回復する。てんかんを呈している患者は、抗痙攣薬が適応となる。抗痙攣薬はしっかり臨床的に改善がみられた後は一般的に効果が薄れていく。細胞傷害性薬剤が原因の場合、治療最大投与量または最大濃度を超えるときは薬剤減量を、正常な血清薬物濃度のときは薬剤の変更を行う。ほとんどの患者は治療一週間以内に回復するが、少数の症例では完全に回復するまでに数週間を要する。PRES 症例の 3~6%は致命的であり、10~20%は神経学的な後遺症が残ってしまう。今回述べたような進行したレントゲン所見に加えて、後ろ向き研究では、高齢、頭蓋内照射の既往、肺血症、自己免疫疾患、喫煙といった因子が予後不良因子になると示されている。高血糖を併存していたり、基礎疾患への長期治療が行われている場合も予後不良につながる。

今回の症例では、ロラタジン（選択的 H1 レセプターブロッカー）の使用により悪化したと考えられる前立腺肥大症に起因する閉塞性尿路疾患が原因の腎不全により PRES が生じた。前立腺肥大症は前立腺組織の過形成と前立腺間質部分のアドレナリン作動性神経系の亢進が特徴である。80~90 歳代の男性の 90%はこの状態であり、膀胱排尿障害を呈しうる。下部尿路症状は膀胱出口閉塞の診断に感度も高くなく、特異度も高くない。この臨床的状況における尿量減少は RAA 系の亢進と体液貯留による高血圧を引き起こす可能性がある。

亜急性脳症による今回の症状は、導くことが困難となる幅広い鑑別を有する。本症例では、尿閉塞を示唆するような病歴はなかったが、慎重な診断の追求によって迅速な診断と治療を行うことができた。