敗血症が発症に関与したと考えられた生体肝移植術後
posterior reversible encephalopathy syndrome（PRES）の3症例

澤村 湧1 久保田信彦1 上垣 慎2 早川 峰司1
鈴木 友已2 嶋村 剛3 丸藤 哲4

要旨 緒言：Posterior reversible encephalopathy syndrome（以下 PRESと略す）は主要症状として頭痛・脳症・視野障害・発熱を呈し、神経症状を残さずに臨床症状や画像所見が改善する可逆的な臨床的・放射線学的症候群である。PRESの発症原因は様々であるが、今回我々は生体肝移植術後に合併した敗血症が発症に関与したと考えられたPRESの3症例を経験したので文献的考察を含めて報告する。症例：症例1は28歳の女性。劇症肝炎に対して生体肝移植術を施行したが、手術後約5週間後に突然の視力障害で発症した。後頭葉・橋に脳浮腫が認められた。PRESと診断し、保存的対症療法を行ったところ、更に6週間後にはMRI上も脳浮腫は消失し神経症状も右同名半盲以外後退しなかった。症例2は5歳の女児。先天性胆道閉鎖症のため葛西手術が行われていたが、今回生体肝移植術が施行された。術後約4週間後に突然の発熱で発症した。MRIで左右後頭葉を中心に頭頂葉・側頭葉・前頭葉と散在性に脳浮腫像を認めた。
症例3は19歳の男性。生体肝移植術の5日後に急発症にて発症した。MRI所見の改善が認められた。症例2・3とも免疫抑制薬の血中濃度は正常範囲内であったが、PRES発症に先行する敗血症を認めえた。考察：PRESの原因には様々な病態が考えられるが、免疫抑制薬使用時には血中濃度のみならず敗血症にも十分注意しなければならない。結論：生体肝移植術後に敗血症が原因と考えられるPRESの3症例を経験した。救急・集中治療科はPRESの病態・治療法を熟知しておくべきである。

（日救急医会誌. 2011; 22: 337-43）
キーワード：核磁気共鳴画像、免疫抑制薬、血中濃度、発熱、敗血症

はじめに

PRESは主要症状として頭痛・脳症・視野障害・発熱を呈し、神経症状を残さずに臨床症状や画像所見が改善する可逆的な臨床的・放射線学的症候群である。PRESの発症原因は様々であるが、我々は生体肝移植術後に合併した敗血症が発症に関与したと考えられたPRESの3症例を経験したので文献的考察を含めて報告する。

症例

症例1：28歳の女性
劇症肝炎に対して生体肝移植術を施行した。第28病日に腎不全が悪化したため持続血液透析（continuous hemodiafiltration; CHDF）を目的に集中治療室（Intensive Care Unit; ICU）に入室した。タクロリムス・ミコフェノール酸モフェチル・パシリキシマプ等の免疫抑制薬は当院のプロトコールに従って投
与し、これらの免疫抑制薬の薬物血中濃度は治療域にあった。第31病日に突然、左共同偏視を伴う強直性間代性痙攣が約15秒間出現したが、ジアゼパム10mgの静注で消失した。その後フェニトインの急速飽和1,000mg/dayを追加した。痙攣出現時のバイタルサインは血圧185/100mmHg、脈拍118/min、呼吸26/min、体温36.3℃であった。更にWBC 1,900/μlを認めたためにsystemic inflammatory response syndrome（SIRS）と診断し、免疫抑制薬を使用していることから易感染性が考えられ敗血症と推定された。直近の血液・痰・尿・胃液培養からはmethicillin-resistant Staphylococcus aureus（MRSA）、Enterococci、Candida albicans、Stenotrophomonas maltophiliaが検出された。血液培養からMRSAが検出されており菌血症と診断した。痙攣発症直近のタクロリムスの血中濃度は1.5ng/ml未満と問題なかった。痙攣発症直近の血圧は132/80mmHgと高血圧を認めていなかった。痙攣発症時、直ちにジアゼパムを投与したため血圧は130/76mmHgと平時に復した。第34病日に突然視力障害が出現したため、脳magnetic resonance imaging（MRI）で、後頭葉・頭頂葉・橋・小脳に皮質・白質を含めた広範な血管原性浮腫（Fig. 1）を認めたためPRESと診断した。脳浮腫対策として懸挙リセリン80g/day、抗痙攣対策としてフェニトイン250mg/dayの保存的治療を行った。薬剤関連性のPRESの可能性もあるため、念のため免疫抑制薬の投与を中止した。経過観察のための第45病日の脳computed tomography scan（以下CTと略す）で左後頭葉に皮質下出血の所見を認めた（Fig. 2）。出血確定時の血液凝固検査所見は、血小板4.2万/μl、pro-
Fig. 2. Case 1 (Day 45, CT): Noncontrast brain CT showed a high density area in the left occipital lobe.

Fig. 3. Case 1 (Day 76, MRI: FLAIR): A follow-up brain MRI on FLAIR seventy-six days later showed a residual high intensity area in the left occipital lobe, but no cerebral edema.

thrombin time (PT) 13.1秒, PT%71.8, PT (INR) 1.28, activated partial thromboplastin time (APTT) 57.2秒, fibrinogen120mg/dl, FDP44.1µg/mlと血小板数低下と凝固線溶系の変化を認めた。肝移植後の血液凝固系の変化であり, ICU入室時から変化を認めず, 新鮮凍結血漿や血小板等の補充療法が必要であった。第55病日には全身状態の改善が認められ、タクロリムスの投与を再開した。第76病日の脳MRIで左後頭葉の血腫以外は脳浮腫の軽快が認められた（Fig. 3）。タクロリムス投与開始後も脳浮腫の出現やPRESの悪化を認めていない。

症例2: 5歳の女児
2歳時に脇道閉鎖症に対して葛西手術が施行されている。その後肝硬変が遅延し, 生体肝移植術を施行した。第20病日にエコー所見で門脈血流が確認できないため試験開腹術を施行した。門脈が移植肝に圧迫されて狭窄を来していたため門脈再合術を行い、術後ICUに入室した。第25日日に口唇に数秒間の発赤を認めた。発症時のバイタルサインは人工呼吸機管理で呼吸23/min, 脈拍110/min, 血圧150/100mmHg, 体温36.8℃であった。更にWBC5,700/µlでSIRSを呈していた。発症直後の血圧は126/75mmHgと高血圧を認めている。直近の咯痰・尿培養からはEnterococciとStaphylococcus epidermidisが検出されたため敗血症と考えられた。発症直後時のミコフェノール酸モフェチルの血中濃度は2.5ng/mlと問題なかったが、便のため中止した。脳CTで後頭葉・頭頂葉の著明な脳浮腫を認めたため、脳MRIを撮像しPRESと診断した（Fig. 4）。
ニトインの急速飽和500mg/dayと濃グリセリン32g/dayの投与などの保存的治療を行った。症例1の経験から免疫抑制薬の関与は否定的と考えられ、第27病日には免疫抑制薬の投与を再開した。第41病日にMRIのfluid attenuated inversion recovery (FLAIR)を再検（Fig. 5）したところ、皮質の所見は残存しているが、大部分は改善傾向を示していた。第44病日に全身状態が安定したためICUを退室した。

症例3：19歳の男性

緊急肝炎に対して生体肝移植術を施行した。第5病日に突然の強直性間代性痙攣が出現し、ジアゼパムで対応した。これまでの経験から原因はPRESが推察され、脳MRI（Fig. 6）を撮影しPRESと確定診断した。免疫抑制薬タクロリムス・ミコフェノール酸モフェチル・パシリキシマブは当院のプロトコールに従って投与され、これらの薬物血中濃度は治療域にあったが、PRESの原因として当初はミコフェノール酸モフェチルが疑われ、一時的に中止した。症状発症時のバイタルサインは呼吸29/min、脈拍100/min、血圧200/95mmHg、体温39.1℃であり、WBCは8,700/μlとSIRSを呈していた。症状発症直近のミコフェノール酸モフェチルの血中濃度は2.3ng/mlと問題なかった。また直近の血圧は123/58mmHgと高血圧を認めていない。直ちにジアゼパムを投与したため血圧は120/64mmHgと平時に戻っている。直近の喀痰・尿培養からはEnterococciとStaphylococciが検出され敗血症と診断した。フェニトインの

Fig. 4. Case 2 (Day 25, MRI: FLAIR): Brain MRI on FLAIR showed high signal intensities in the bilateral occipital lobe and in the right fronto-parietal lobes.

Fig. 5. Case 2 (Day 61, MRI: FLAIR): Follow-up brain MRI on FLAIR showed very small high intensity area in the left occipital lobe within the normal limits.
急速飽和1,000mg/dayと濃グリセリン80g/dayの投与などの保存的治療を行った。MRIと薬物血中濃度、更には症例1・2の経験から免疫抑制薬の投与は否定的と判断し翌日には免疫抑制薬の投与を再開した。その後、瘍損のコントロールが可能となり第7病日に抜管し、第8病日に全身状態が安定したためICUを退室した。第35病日に施行した脳MRIの再検（Fig.7）では脳浮腫の消失が認められた。

考 察

PRESの発症メカニズムには二大仮説が議論されてきた。即ち、血圧が脳血流の自動調節能の閾値を超えて上昇するため血液脳関門（blood brain barrier）が破綻し血管原生浮腫を生じるとするbreak through説と、脳血管挹縮に伴う脳虚血により神経症状が発現するというvasospasm説である。本症例とも高血圧の既往なく、発症時は瘍損を惹起しており、血圧は平時よりも高めであった。しかし瘍損が発症する前までは鎮静・挿管管理されており、血圧では3症例とも高血圧の閾値にはなかったことから瘍損に続発して高血圧が惹起されたものと考えられた。

当院では肝移植術後の管理としてミコフェノール酸モフェチル（500mg/2x）を術直後から使用し、術後第3病日からタクロリムス（1.0mg/2x）を併用する方針としている。更に術後第4病日にはパシリキシマブ（20mg）を併用する。タクロリムスは每日、ミコフェノール酸モフェチルは週に1回の割合で薬物血中濃度を測定している。文献を踏まえた結果、
以下の免疫抑制薬の使用後にPRESが発症している報告が散見された。サイクロスポリシンでの報告が11例とタクロリムスでの報告が3例に認められた。しかし、今回の3症例はいずれも血中濃度の上昇を認めず、PRESの発症に免疫抑制薬の関与は否定的であると考えられた。ただ、免疫抑制薬のために患者は易感染性宿主となっており、今回の3症例ともグラム陽性球菌が起炎菌と推定される敗血症を発症していた。Bartynskiらは、106例中25例の患者で感染、敗血症、敗血症ショックに関連してPRESが発症したと報告している。その84%が血液・手術部位培養検査でグラム陽性球菌が検出されている。グラム陰性菌での炎症・サイトカインの影響は限定的であるのに対して、グラム陽性菌ではsuperantigenとしてより広範囲の細胞表面抗原でT細胞刺激とサイトカイン反応が惹起されることが、その理由であると考えられている。

神経放射線学的にはMRI所見としてT1強調像で低～等信号、T2強調像で高信号、FLAIRで高信号、DWIで低～等信号、apparent diffusion coefficient map（ADCmap）で高信号を呈すると報告されている。更にADCが上昇している部位は可逆性が期待できると言われている。我々の3症例ではdiffusion weighted image（DWI）でいずれも高信号、ADCmapでは低信号と高信号の混在を呈しており、同様の所見を呈する脳梗塞急性期との鑑別が重要である。また、MRIのT2強調像で高信号が数週間持続ける症例の機能予後は不良であるとの報告がある。自験例では発症4・7週間後にMRIを再検し、症例1の血腫部位にT2WIで持続する高信号を認めた。DWIで高信号を呈した症例では神経症状が残存することが報告されているが、我々の3症例全例でDWIで高信号を呈したが、脳内出血を合併した症例1にのみ出血による後遺症が残存した。また症例2では第61日目のFLAIRで高信号が持続していたが、後遺症状を残さずに軽快した。Aranasらは脳内出血を合併したPRESの7例を報告し、そのうち死亡が3例、予後良好な症例（GR: good recovery）が2例に過ぎなかったとしている。今回の症例1同様に上記7例中6例で凝固異常や血小板の低下などの出血傾向が認められており、これらが脳内出血の原因と考えられた。

生体肝移植術のように免疫抑制薬の使用が必須の状況で神経障害を認めた場合は常にPRESの発症を念頭に置くべきであるが、その原因として免疫抑制薬とともに敗血症を考慮する必要がある。更にMRI所見は脳梗塞に類似するために救急集中治療医は、これらの状態で発症するPRESの病態をよく把握しておく必要があると思われた。

結 語

生体肝移植術後に合併した敗血症が発症に関与したと考えられたPRESの3症例を報告した。3症例とも生命予後は良好であったが、1例に脳内出血を来した。3症例全例でMRIのDWI所見が高信号を呈しており、脳梗塞との鑑別が重要と考えられた。

本症例は第37回日本救急医学会総会（2009，盛岡）で発表した。

文 献

1) Hinchen J, Chaves C, Appignani B, et al: A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. N Engl J Med. 1996; 334: 494-500.
2) 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. 2000; 21: 1199-206.
3) Bartynski WS: Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. AJNR Am J Neuroradiol. 2008; 29: 1043-9.
4) 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. 日中医科誌. 2008; 15: 480-4.
5) Dzudie A, Boissonnat P, Roussoulieres A, et al: Cyclosporine-related posterior reversible encephalopathy syndrome after heart transplantation: should we withdraw or reduce cyclosporine? case reports. Transplant Proc. 2009; 41: 716-20.
6) de Oliveira RA, Fechine IM, Neto FC, et al: Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) induced by cyclosporine use in a patient with collapsing focal glomerulosclerosis. Int Urol
生体肝移植術後に発症したPRESの3症例

Posterior reversible encephalopathy syndrome presenting after a liver transplantation: a report of three cases

Atsushi Sawamura 1, Nobuhiko Kubota 1, Shinji Uegaki 1, Mineji Hayakawa 1
Tomomi Suzuki 2, Tsuyoshi Shimamura 2, Satoshi Gando 1

1 Division of Acute and Critical Care Medicine, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Hokkaido University Graduate School of Medicine
2 Department of general surgery, Hokkaido University Graduate School of Medicine

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a clinico-radiological entity characterized by headache, encephalopathy, visual disturbances, and seizures associated with reversible vasogenic edema on neuroimaging. We herein present three cases of PRES due to sepsis that developed after liver transplantation. Case 1; A 28-year-old female received a liver transplantation for fulminant hepatitis. She subsequently developed a sudden onset visual disorder about 5 weeks after the operation. She had received an immunosuppressive medication on schedule according to the standard protocol. A brain magnetic resonance imaging (MRI) study revealed high signal intensity areas on T2-weighted images (T2WI), fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images, and diffusion-weighted images (DWI) at the bilateral occipital lobe, parietal lobe, cerebellum, brainstem, and low signal intensity areas on T1WI at the same areas. Follow-up noncontrast brain CT forty-five days after the operation showed a high density area in the left occipital lobe. A follow-up of brain MRI on FLAIR and T2WI at seventy-six days after the operation showed a residual high intensity area in the left occipital lobe, but no cerebral edema. She recovered following conservative therapy, except for hemianopsia in the right eye field. Case 2; A 5-year-old female liver transplant recipient for liver cirrhosis after congenital biliary atresia experienced a sudden onset seizure within a few seconds recovery about 4 weeks after operation. Brain MRI on T2WI, FLAIR, and DWI showed high signal intensities in the bilateral parieto-occipital regions, and on T1WI, low signal intensities in the same areas. She recovered with no sequelae. Case 3; A 19-old-male liver transplant recipient for fulminant hepatitis had a sudden onset generalized convulsive seizure 5 days after surgery. He experienced a full recovery with no sequelae. MRI is the most sensitive imaging technique for diagnosing PRES. When patients are diagnosed to have PRES, they also tend to have sepsis. Therefore, PRES may have occurred in association with septic conditions in these patients. Attention should therefore be paid by intensivists and emergency medicine teams to ensuring that a patient does not have PRES.

Keywords: MRI, immunosuppressive drug, drug concentration, seizure, sepsis
Received on February 9, 2011 (11-018)