

血球貪食症候群の治療中にシクロスポリン脳症を

きたした1例

佐 古 恩, 大 竹 正 俊, 山 本 克 哉
 鈴 木 力 生, 圓 谷 理 恵, 佐 藤 美 佳
 齋 藤 由 佳, 早 坂 薫, 北 西 龍 太
 柳 田 紀 之, 近 岡 秀 二, 高 柳 勝
 村 田 祐 二

はじめに

シクロスポリン A (以下 CsA) は強力な免疫抑制作用を有し, 1980 年代より腎移植, 骨髄移植および肝移植の際の拒絶反応抑制と移植片対宿主病予防を目的として使用されてきた^{1,2)}。1985 年に Berden ら³⁾ により初めてシクロスポリン脳症 (以下 CsA 脳症) の報告がなされて以来, 臓器移植後の CsA 脳症の報告は多数みられている。中枢神経症状としては頭痛, 痙攣, 意識障害, 視覚異常を呈し, 画像所見では後頭～頭頂部優位に大脳白質の異常が認められる。さらにこれらの臨床所見は一般的には薬剤の中止により速やかに改善するとされている^{1,2)}。

この CsA 脳症の臨床経過は高血圧性脳症, 急性腎炎による高血圧性脳症および子癇発作の際にみられる脳症と同じ病態と考えられ, Hinchey ら⁴⁾ は CsA やタクロリムスなどによる免疫抑制剤関連脳症を加えて Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (以下 RPLS) として報告している。

CsA 脳症は骨髄移植を始めとする臓器移植⁵⁻⁷⁾ やネフローゼ症候群⁸⁻¹⁰⁾ において報告されているが, 血球貪食症候群 (Hemophagocytic syndrome, 以下 HPS) を基礎疾患とした報告は稀である¹¹⁻¹³⁾。今回私たちは CsA 脳症をきたした HPS の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患児: 11 歳, 女児

主訴: 発熱

現病歴: 2003 年 12 月 24 日より発熱がみられ, 近医にて抗生剤の投与を受けるも高熱が持続した。2004 年 1 月 1 日より咳嗽も出現し, 1 月 3 日に当科紹介入院となった。

入院時現症: 身長 158.7 cm, 体重 56 kg, 咽頭の軽度発赤, 両側手背および手指の発疹の他には異常所見はみられなかった。

入院時検査所見 (表 1): 検血一般では, 好中球の核左方移動の他に異常みられず, 赤沈値の中等度亢進がみられたが, CRP は軽度の上昇であった。血液生化学検査に異常はみられず, 膠原病関連検査の結果も陰性であった。マイコプラズマ抗体価は 80 倍であったが, 胸部 X 線像に浸潤陰影はみられなかった。血清フェリチン値, 可溶性 IL-2 受容体値 (以下 sIL-2R 値) および尿中 β_2 ミクログロブリン値 (以下尿中 β_2 MG 値) の上昇は HPS の存在を疑わせ, 骨髄像においても血球貪食像が散見されたが (図 1), 汎血球減少がみられず HPS の診断には至らなかった。

入院後経過 (図 2): 抗生剤投与にて治療を開始するも高熱は持続し, 入院翌日には両頬部に紅斑が出現した。CRP 低値のため典型的ではなかったが, 弛張熱・発疹より全身型の若年性関節リウマチを考慮して 1 月 6 日より Ibuprofen (900 mg/day) の投与を開始した。しかし, その後も弛張熱

表 1. 入院時検査所見

WBC	6,900/ μ l	GOT	42 IU/l	MycoAb	$\times 80$
RBC	422×10^4 / μ l	GPT	38 IU/l	EBV-VCAIgM	(-)
Hb	11.5 g/dl	LDH	416 IU/l	EBV-EBNAIgG	(+)
Ht	34.3%	γ -GTP	80 IU/l	CMVIgM	(-)
Plt	31.0×10^4 / μ l	TP	7.5 g/dl	CMVIgG	(+)
Meta	3%	Alb	3.8 g/dl		
Stab	12%	BUN	7 mg/dl	Ferritin	1,694 ng/ml
Seg	59%	Cre	0.7 mg/dl	sIL-2R	2,340 U/ml
Mo	6%	UA	3.0 mg/dl	U- β_2 MG	1,141 μ g/l
Ly	15%			IFN- γ	5.0 IU/ml
Aty Ly	5%	IgG	1,500 mg/dl	IL-6	8.4 pg/ml
		IgA	269 mg/dl	TNF- α	<5 pg/ml
CRP	2.30 mg/dl	IgM	180 mg/dl		
ESR	70 mm/hr	C3	152.0 mg/dl	Bone marrow picture	
		C4	30.5 mg/dl	NCC	23.0×10^4 / μ l
Fib	470 mg/dl	CH50	60.4 U/ml	Mgk	225.0/ μ l
AT3	96%	ANA	< $\times 20$	No leukemic change	
FDP	2.5 μ g/ml	RF	<9.4 IU/ml	血球貧食像は辺縁部に散見	
		ASO	167.0 IU/ml	される	

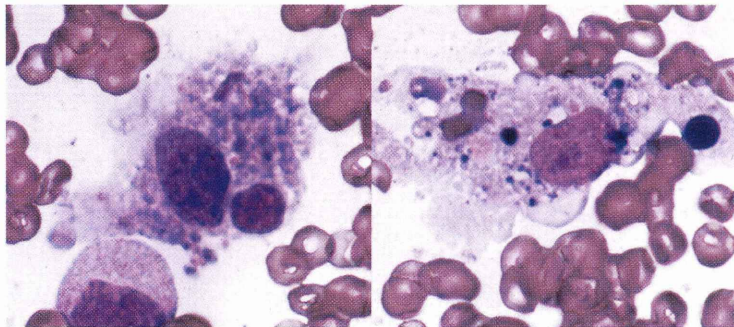


図 1. 骨髄所見 (May-Giemsa 染色) 血球貧食像を示す。

が持続し 1 月 13 日には GOT 630 IU/l, LDH 1,498 IU/l, フェリチン値 7,376 ng/ml, 尿中 β_2 MG 15,100 μ g/l, FDP 29.7 μ g/ml と上昇し, ヘモグロビン値および血小板数の減少傾向が認められた。Ibuprofen は中止とし HPS としてメチルプレドニゾロン・パルス療法 (1 g/日, 3 日間, 以下 mPSL パルス療法) による治療を開始した。しかし高熱は持続し, 1 月 15 日には汎血球減少 (白血球数 2,800/ μ l, ヘモグロビン値 9.0 g/dl, 血小板数 12.8 万/ μ l) をきたした。mPSL パルス療法のための治療では不十分と考え, CsA をトラフ濃度 100~200

ng/ml を目標に 300 mg/day で開始し, プレドニゾロン (以下 PSL) は 60 mg/day で併用した。翌日より解熱が得られ, 検査所見も漸次改善した。EB ウイルス関連血球貧食症候群も考慮して 1 月 16 日に東北大学加齢医学研究所発達病態分野にて EBV-DNA 定量の検査を施行したが陰性の結果であった。1 月 19 日の CsA トラフ濃度は 113 ng/ml と適切な値であり, 1 月 22 日に施行した頭部 Magnetic resonance imaging, 以下 MRI) にも異常は認められなかった。1 月 26 日には白血球減少は持続するもフェリチン値は 184 ng/ml ま

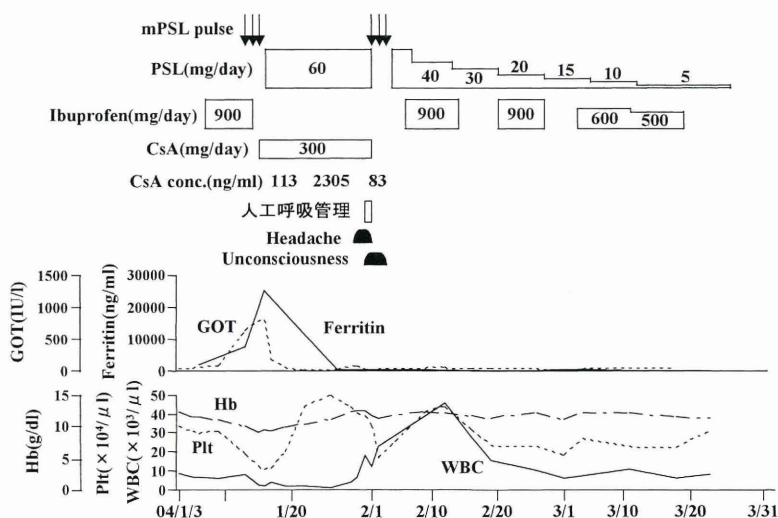


図2. 入院後経過

mPSL pulse: methylprednisolone pulse 療法, PSL: Prednisolone, CsA: Cyclosporine A

で低下し, GOT 16 IU/l, GPT 75 IU/l と肝機能はほぼ正常化し, BUN 17 mg/dl, クレアチニン値 0.5 mg/dl と腎機能に異常はみられなかった。

しかし 1 月 27 日より腹痛および頭痛が出現し, 1 月 30 日より腹痛が増強, 同日に 1 月 26 日に測定した CsA トラフ濃度が 2,305 ng/ml と著増の報告があり CsA は中止とした。1 月 31 日, 午前 3 時頃より頭痛が著明となり, 血圧も 130/90 mmHg と上昇がみられた。頭痛は塩酸ペンタゾシンを要するほどの激痛であった。午前 11 時頃より「眼前がチカチカする」, 「ぼやけて見える」などの視覚異常を訴えた後, 再び頭痛が出現した。午後 4 時頃より傾眠傾向が出現し, 不穏状態となった。頭部 CT (図 3-A) では右後頭葉に低吸収域が認められ, CsA 脳症が考慮された。ICU に転棟して経過観察したが, 午後 8 時頃には Cheyne-Stokes 呼吸となったため挿管の上, 人工呼吸管理を開始した。浸透圧利尿剤の投与, マグネシウム製剤の投与, さらに HPS による中枢神経症状を考慮して mPSL パルス療法も併用した。翌日昼頃には呼びかけに反応がみられ, 2 月 2 日には抜管可能となり, 意識障害も改善し会話も可能となった。2 月 2 日の頭部 MRI (図 3-B, C) では後頭葉および頭頂葉に T1 強調像では低信号域に, T2 強調像およ

び Fluid attenuated inversion recovery (以下 FLAIR) 画像では高信号域が存在し CsA 脳症に一致する所見であった。頭部 Magnetic resonance angiography (以下 MRA) では両側内頸動脈の遠位端から両側前, 中大脳動脈の近位部, 後大脳動脈の近位部などに壁不正が著明であり, 血管攣縮と考えられた (図 4-A)。脳波では全般的に δ 波および θ 波がみられ, 右後頭部に棘波の出現がみられた。脳血流 SPECT では異常所見はみられなかった。CsA 投与中止 3 日後 (2 月 2 日) にもかかわらず CsA 濃度は 83 ng/ml と高値であり, 1 月 26 日の著増値が採血時間ないし検査上のミスではないことが確認された。

2 月 4 日より PSL は経口投与とし, 1 週間ごとに減量したが HPS の再燃はみられなかった。Ibuprofen は 2 月 6 日より 900 mg/day にて再開し, 肝機能をみながら投与ないし中断を繰り返していたが, 若年性関節リウマチの診断がはっきりしないため中止とした。時々ボーっとするとの訴えが持続したが, 2 月 9 日の頭部 MRI では FLAIR 画像における後頭葉の高信号域は消失し, 頭頂葉の高信号域も縮小した。3 月 12 日の頭部 MRI では FLAIR 画像において脳内に異常信号はみられなくなり, 頭部 MRA においても壁不正の所見は消

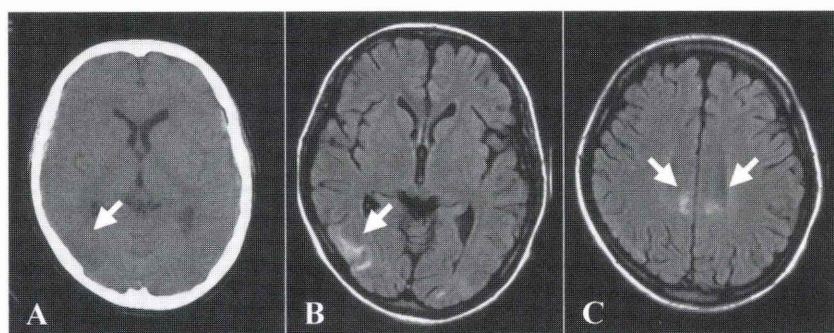


図3. 脳症発症時の頭部 CT および頭部 MRI

A: 頭部 CT では右後頭葉に低吸収域を認める。

B, C: 脳症発症 3 日目の頭部 MRI (FLAIR 画像) では右後頭葉と両側頭頂葉に高信号域を認める。

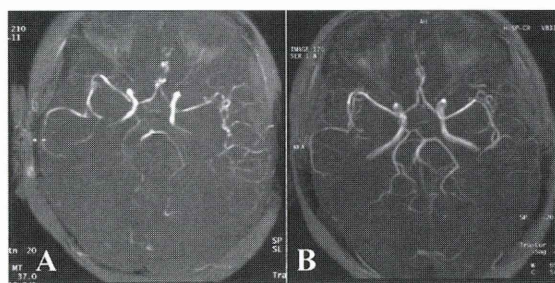


図4. 頭部 MRA の推移

A: 脳症発症 3 日目では脳動脈の壁不整が著明であり、血管攣縮と考えられた。

B: 脳症発症 42 日目では脳動脈の壁の不整は消失した。

失した (図 4-B)。また同日の脳波も正常化し、3 月 24 日に退院した。

3 月 25 日で PSL は中止としたが、3 月 27 日より左前腕および左手の腫脹・疼痛が出現したため、3 月 30 日に再診した。検血一般には異常なく、CRP も陰性で赤沈値の亢進もみられなかったが、GOT 102 IU/l, GPT 161 IU/l と肝機能障害が認められた。PSL 20 mg/day 投与により左前腕の腫脹および肝機能は改善し、4 月 20 日で PSL は中止とした。その後、軽度の肝機能障害が 5 月 7 日まで持続したが無治療で改善し、その後は異常なく経過している。

考 察

CsA 脳症は臓器移植の際の合併症として報告されてきた。発症率は腎移植で 1.5%⁵⁾、骨髄移植で 5.5%⁵⁾、肝移植で 25%⁶⁾ とされている。臓器移

植以外ではネフローゼ症候群においての報告が散見されるが^{8~10)}、HPS の治療中に CsA 脳症をきたした報告は学会抄録例が 3 例みられたのみであった^{11~13)}。HPS を基礎疾患とした CsA 脳症の報告が稀である理由は、ステロイド抵抗性 HPS が少なく CsA を使用する頻度が低いためと考えられる。

CsA 脳症は CsA 投与後、平均 14 日間で発症し、症状・所見としては高血圧、頭痛、痙攣、意識障害、視覚異常が挙げられている^{1,2)}。CsA 脳症の画像所見では後頭・頭頂葉領域の皮質下白質を中心に、頭部 CT では低吸収域、頭部 MRI における T1 強調像で低信号域、T2 強調像および FLAIR 画像で高信号域の存在が認められることが特徴的である^{1,2)}。

CsA 脳症発症時の CsA トラフ濃度は半数以上は高濃度であるが、治療域値においても CsA 脳症

の報告がみられている。本症例では脳症発症4日前のCsAトラフ濃度が2,305 ng/mlと著増し、CsA投与中止3日後のCsA濃度は83 ng/mlと依然高値であった。Rubinら⁷⁾の症例では、脳症発症2日後のCsA濃度は1,704 ng/ml(治療域上限を300 ng/mlに設定)であり、CsA中止3日後では62 ng/mlと本症例とほぼ同様の経過であった。Rubinら⁷⁾はCsA濃度の著増の原因について言及していないが、本症例においても不明である。

CsA脳症の発症機序はまだ充分解明されていない。CsAは血管内皮細胞を傷害し、エンドセリンの放出を促し、多発性血管攣縮を生じることから中枢神経障害をきたすと推測されている¹⁴⁾。CsA脳症発症の危険因子としては低コレステロール血症、低マグネシウム血症、大量メチルプレドニゾロン療法、アルミニウムの負荷、治療域を超えたCsA濃度などが上げられている⁴⁾。本症例ではCsA濃度の著増と頭部MRAにおいて血管攣縮がみられた。従って高濃度のCsAが通常では通過できない血液脳関門を通過し、脳血管内皮細胞を傷害し、エンドセリンを介して血管攣縮を生じ、可逆性の虚血および大脳白質の浮腫をきたしたと考えられた。

CsA脳症の治療はCsAの減量ないし中止と降圧療法などの対症療法となるが、ほとんどの症例は後遺症を残さず治癒するとされる。本症例は人工呼吸管理まで必要としたことから、個々の症例により重症度の判断が重要となる。また非可逆性で後遺症を残した症例も現実には存在する¹⁵⁾ことから、CsA脳症発症後の注意深い観察と、的確な治療が必要と考えられる。

最後にCsA投与を必要とする疾患は上記の臓器移植、ネフローゼ症候群およびHPSの他に再生不良性貧血や自己免疫性溶血性貧血などの血液疾患、全身性エリテマトーデスなどの膠原病など種々の疾患に使用されるようになっている。CsA脳症の発症頻度は低いものの、CsA投与中は常にCsA脳症を念頭に置いて診療にあたる必要があると考えられた。

結 語

- 1) CsA脳症を発症した、ステロイド抵抗性HPSの1例を報告した。
- 2) 症状発現時期、画像所見および後遺症を残さずに治癒した臨床経過は典型的なCsA脳症の所見に一致した。

尚、本論文の要旨は第197回日本小児科学会宮城地方会(2004年6月、仙台市)にて発表した。

文 献

- 1) Gijtenbeek JMM et al: Cyclosporine neurotoxicity: a review. *J Neurol* **246**: 339-346, 1999
- 2) 井戸口理恵 他: 免疫抑制剤関連脳症. *小児科* **45**: 203-208, 2004
- 3) Berden JHM et al: Severe central-nervous-system toxicity associated with cyclosporin. *Lancet* **1**: 219-220, 1985
- 4) Hinchey J et al: A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* **334**: 494-500, 1996
- 5) O'Sullivan DP: Convulsions associated with cyclosporin A. *BMJ* **290**: 858, 1985
- 6) Adams DH et al: Neurological complications following liver transplantation. *Lancet* **1**: 949-951, 1987
- 7) Rubin AM et al: Cerebral blindness and encephalopathy with cyclosporin A toxicity. *Neurology* **37**: 1072-1076, 1987
- 8) Shimizu C et al: Acute leukoencephalopathy during cyclosporin A therapy in a patient with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* **8**: 483-485, 1994
- 9) 塚田日出樹 他: シクロスポリンによる reversible leukoencephalopathy の1例. *小児科* **42**: 888-891, 2001
- 10) 松永 明 他: シクロスポリン (CyA) 内服中に起こった posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) の1例. *日兒腎誌* **15**: 95-98, 2002
- 11) 奥山 力 他: *非血縁者間臍帯血移植を施行したEBウイルス関連血球貪食症候群の1例. *日兒誌* **104**: 1058, 2000
- 12) 薬師神公和 他: *EBウイルス関連血球貪食症

- 候群に合併したサイクロスポリン脳症の1例.
Int J Hematol **73**(S1): 180, 2001
- 13) 丸田豊明 他: *血球貪食症候群の治療中に posterior reversible encephalopathy syndromeを
発症した小児の一症例. 日臨麻会誌 **23**: 275, 2003
- 14) 小出隆司 他: 免疫抑制剤(シクロスポリン, タ
クロリムス)による脳症. 血液フロンティア **14**:
577-581, 2004
- 15) Antunes NL et al: Posterior leukoence-
phalopathy syndrome may not be reversible.
Perdiatr Neurol **20**: 241-243, 1999