

症例報告

後天性 von Willebrand 症候群をともなった慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーの 1 例

上田 麻紀 河村 信利 立石 貴久
重藤 寛史 大八木保政 吉良 潤一*

要旨：症例は 47 歳男性である。33 歳時に慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (CIDP) と診断され、免疫療法にて症状は安定していた。47 歳時に後天性 von Willebrand 症候群 (AvWS)、大腸癌、M 蛋白血症を指摘された。出血傾向に対し第 VIII 因子補充は無効だったが免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) が著効し、腫瘍切除された。術後に CIDP の増悪、出血時間延長、von Willebrand 因子活性低下をみとめ、M 蛋白血症をともなった CIDP と AvWS の再燃と診断。IVIg にて神経症状と出血時間の改善がみられた。本例のような CIDP では AvWS と共通の自己免疫病態が存在している可能性がある。

(臨床神経 2011;51:334-337)

Key words：慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、後天性 von Willebrand 症候群、monoclonal gammopathy of undetermined significance、免疫グロブリン大量静注療法

はじめに

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (CIDP) は慢性に脱髄性の末梢神経障害をきたす後天性疾患で、自己免疫機序が病態に関与していると想定されている¹⁾。CIDP は糖尿病、monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)、HIV 感染症、膠原病など様々な疾患と関連してみられることが報告されているが、これらの疾患をともなう CIDP が特発性の CIDP とはことなる疾患とする明確な根拠は乏しいのが現状である²⁾。後天性 von Willebrand 症候群 (acquired von Willebrand syndrome : AvWS) は後天的に von Willebrand 因子 (vWF) が低下することにより、先天性疾患である von Willebrand 病 (vWD) に類似した皮膚粘膜出血症状をきたすまれな出血性疾患である。大部分の症例でなんらかの基礎疾患がみられ、リンパ増殖性疾患、骨髄増殖性疾患、自己免疫疾患など様々な疾患にともなうことが報告されている³⁾。今回、CIDP 発症後に MGUS をともなった AvWS を発症し、同時期に CIDP の再燃がみられ、神経症状および AvWS による出血傾向の両方に対して免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) が著効した 1 例を経験した。CIDP と AvWS との合併は報告がなく、CIDP の病態を考える上で貴重な症例と考えられたので報告する。

症 例

患者：47 歳、男性

主訴：四肢のしびれ、脱力

既往歴：高血圧症あり。易出血性の既往なし。

家族歴：類症なし。

現病歴：33 歳時に数カ月にわたり増悪する四肢の脱力および感覚低下が出現。当科受診にて神経伝導検査における脱髄性の末梢神経障害をみとめ、CIDP と診断された。この際には M 蛋白血症はみとめなかった。IVIg にて症状軽快し、プレドニゾン内服を開始された。以後、軽度の再燃はみられたが、プレドニゾン内服増量にて改善がみられていた。44 歳時より小球性貧血をみとめ、鉄剤内服を開始された。しかし、その後も貧血の増悪をみとめ、47 歳時に当院内科へ入院となった。大腸内視鏡検査にて 2 型の下行結腸癌をみとめると同時に、出血時間延長、活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) 延長、vWF 活性および第 VIII 因子活性の低下、M 蛋白血症をみとめ、MGUS をともなう AvWS と診断された。乾燥濃縮人血液凝固第 VIII 因子の補充、デスマプレッシン投与、ステロイドパルス療法では出血時間の改善がみられなかったが、IVIg にて出血時間はすみやかに正常化した。当院外科にて腹腔鏡下行結腸切除術、人工肛門造設および D2 郭清術を施行され、術後経過良好にて退院となった。退院 1 週間後より四肢のしびれ感、四肢筋力低下が出現し、しだいに

*Corresponding author: 九州大学大学院医学研究院神経内科学 [〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1]
九州大学大学院医学研究院神経内科学
(受付日：2010 年 11 月 1 日)

Table 1 Nerve conduction study results.

		DL (ms)	CMAP amplitude (mV)	MCV (m/s)	F frequency (%)	F latency (ms)	SCV (m/s)	SNAP amplitude (μ V)
Median	R	5.1	16.9	35.7	81	36.5	not evoked	not evoked
	L	6.8	10.0	39.4	13	46.4	not evoked	not evoked
Ulnar	R	4.0	8.2	36.9	81	40.5	32.9	1.3
	L	3.7	10.3	34.4	88	38.2	not evoked	not evoked
Tibial	R	7.0	21.8	28.9	31	60.3		
	L	6.4	2.7	33.8	100	56.6		
Peroneal	R	6.6	2.2	27.2	50	55.3		
	L	6.4	1.5	33.3	38	38.2		
Sural	R						34	7.5
	L						41.2	2.1

R: right, L: left, DL: distal latency, CMAP: compound muscle action potential.

MCV: motor conduction velocity, SCV: sensory conduction velocity.

SNAP: sensory nerve action potential. Bold-faced values are abnormal.

増悪したためにプレドニゾロン投与量を15mg/日から30mg/日に増量されたが明らかな症状改善なく、当科入院となった。

入院時現症：身長166.3cm，体重60kg，体温36.2℃，血圧148/90mmHg，脈拍72/分，整。皮膚および粘膜に出血・皮疹なし。眼瞼結膜に貧血なし。左下腹部に人工肛門あり。神経学的所見では脳神経系は正常で，両上肢遠位および両下肢びまん性に軽度から中等度の筋力低下や四肢の腱反射消失をみとめたが，筋萎縮，運動失調や病的反射はみられなかった。感覚系では四肢遠位にて中等度の表在覚低下と軽度の振動覚低下をみとめたが，自律神経系は正常であった。

検査所見：血算ではRBC $4.22 \times 10^5/\mu\text{l}$ ，Hb 11.7g/dl，Ht 37.4%，MCV 88.6flと軽度の正球性貧血をみとめたが，白血球および血小板数は正常であった。血液生化学検査では肝・腎機能は正常で，電解質異常もみとめなかった。抗核抗体，抗ds-DNA抗体および抗MAG抗体は陰性であった。血清免疫グロブリンはIgG 992mg/dl，IgA 157mg/dl，IgM 129mg/dlといずれも正常であったが，血清蛋白免疫電気泳動にてIgG λ 鎖のM蛋白をみとめ，M蛋白ピーク値は1.27g/lであった。血清クリオグロブリンや尿中ベンス・ジョーンズ蛋白は陰性であり，血清中の血管内皮細胞成長因子(VEGF)値は952pg/mlであった。凝固系ではaPTTは59秒(正常：26秒~41秒)と延長していたが，プロトロンビン時間やフィブリノーゲン，アンチトロンビンIII，フィブリン分解産物，D-ダイマーはいずれも正常であった。vWF抗原定量は5%未満(正常：50~155%)，vWF活性6%未満(正常：60~170%)と著明に低下していた。凝固抑制VIII因子は検出されず，第VIII因子活性は1%未満(正常60~150%)と著明に低下していたが，その他の凝固因子活性は正常であった。ベセスダ法による血漿中のvWFインヒビターおよび第VIII因子インヒビターは陰性であった。髄液検査では細胞数 $1/\mu\text{l}$ (単核球100%)，蛋白223mg/dlと蛋白細胞分離をみとめた。頭部および頸椎MRIは正常であった。神経伝導検査では(Table 1)，四肢の運動神経における遠位潜時延長，右正中神経や両側の尺骨神

経，脛骨神経，腓骨神経での運動神経伝導速度(MCV)低下をみとめたが，複合筋活動電位(CMAP)は一部の神経を除いて正常であり，伝導ブロックはみられなかった。F波潜時も四肢の神経において延長しており，脱髄性の運動神経障害の所見であった。感覚神経活動電位(SNAP)は上肢の神経においては誘発不能で，腓腹神経では感覚神経伝導速度(SCV)の低下がみられた。

入院後経過：入院時身体所見および検査においてCIDPの診断基準⁴⁾を満たし，aPTT延長，vWF活性低下などの凝固異常をみとめたことから，CIDPおよびAvWSの増悪と診断した。IVIg(400mg/kg/日，5日間)およびプレドニゾロン投与の継続(25mg/日)により徐々に筋力は改善し，筋力は正常となった。感覚障害の範囲は手足末端に局限する程度に改善した。IVIg投与から2週間後の神経伝導検査では遠位潜時，CMAP，MCVに著変はなかったが，F波潜時およびSCVの改善をみとめた。AvWSの凝固異常の指標となるaPTTも正常化したため，プレドニゾロン25mg/日内服継続にて退院となった。

考 察

本症例はCIDP発症の14年後にMGUSをともなったAvWSを発症し，その後にCIDPとAvWSの再燃を同時期にみとめ，両疾患に対してIVIgによる良好な治療効果がみられた1例である。本症例ではAvWS診断時にIgG λ 型のM蛋白血症をみとめており，クロー・深瀬症候群や多発性骨髄腫にとまなう末梢神経障害も鑑別として考慮される。骨髄穿刺は施行されていないが，臓器腫大，皮膚病変，自律神経障害，骨病変，血清VEGF値の著増をみとめず，IVIgが神経症状に著効したことからIgG型MGUSをとまなうCIDPにAvWSを合併したと考えた。

IgG型MGUSをとまなうCIDPは臨床的，電気生理学的に典型的なCIDPに類似し，CIDP診断後にMGUSを発症することもしばしばある⁵⁾。また，血清単クローン性IgG量の変動

と CIDP の臨床経過が相関しないことから IgG MGUS の末梢神経障害への病態の関与は不明である⁶⁾。少なくとも一部の IgG MGUS をともなう CIDP の病態は特発性の CIDP と同じと考えられており、IVIg の有効性も比較的高い⁷⁾。本例も CIDP 発症時に MGUS をみとめず、後に MGUS が明らかとなっており、IVIg が有効であった点などはそれらの特徴に一致していた。

われわれの検索しえた範囲では AvWS に末梢神経障害を合併した報告はクリオグロブリン血症をともなう感覚性ニューロパチーに AvWS を合併した 1 例のみであり⁸⁾、CIDP と AvWS を合併した報告はない。AvWS は MGUS、多発性骨髄腫、Waldenström macroglobulinemia、白血球、本態性血小板増多症などの血液疾患、全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患、心疾患、腫瘍、糖尿病、感染症など様々な疾患を背景として、二次性に vWD 類似の出血傾向をきたす。なかでも MGUS などの形質細胞およびリンパ球増殖性の疾患が背景疾患の約半数を占める。AvWS の病態機序は多様で不明な点も多いが、vWF 合成の低下、vWF や第 VIII 因子との vWF 複合体に対する自己抗体形成および網内系での vWF 除去、悪性腫瘍などによる vWF の吸着、vWF の蛋白構造の変化などが考えられている³⁾。MGUS などの形質細胞増殖性疾患や膠原病をともなう AvWS においては vWF に対する自己抗体の存在が報告されており、これらの自己抗体の vWF への結合による vWF の機能低下や網内系でのクリアランス亢進により凝固能が低下すると考えられている⁹⁾。本症例では混合補正試験での vWF インヒビターの検索では明らかな自己抗体の存在は示唆されなかったが、本検査法の感度が低いとされている¹⁰⁾。その他に、本例では第 VIII 因子の補充や vWF 放出促進作用をもつデスマプレシン投与は無効であり、大腸癌切除後も aPTT の延長をみとめたことおよび IVIg が血液学的検査異常に著効を示したことから、本例の AvWS の病態には自己免疫学的な機序が関与していることが推察された。

CIDP に付随してみられる疾患や CIDP 類似の末梢神経障害をきたす疾患と AvWS との関連が報告されている疾患には MGUS、悪性リンパ腫、膠原病、糖尿病、多発性骨髄腫、Waldenström macroglobulinemia など共通する疾患が多い³⁾⁴⁾。本症例では CIDP に AvWS が偶発した可能性は否定できないが、CIDP と AvWS の増悪が同時期にみられたこと、両疾患に対して免疫療法が著効したこと、両疾患の病態に共通点が多くみられることから共通の自己免疫学的な異常を背景として CIDP と AvWS を合併した可能性が考えられた。また、本例では CIDP 発症時には M 蛋白血症はみとめなかったが、14 年後の再燃時に AvWS 発症とともに MGUS が確認されている。MGUS において増殖性形質細胞から産生される単クローン性免疫グロブリンのうち、少なくとも一部は自己抗体活性を持っているとされており¹¹⁾、単クローン性の IgG が末梢神経と vWF に共通する自己抗原・抗体反応をひきおこし、自己抗体介在性の病態機序により CIDP を再発した可能性がある。また、vWF 欠損動物における実験的自己免疫性脳脊髄炎の増悪が報告されており、vWF は血液脳関門透過性お

よび炎症反応の制御に重要と考えられている¹²⁾。本例でも vWF 低下が血液神経関門の機能低下および炎症反応の増強をきたし、CIDP 再燃の誘因となった可能性も考えられた。

文 献

- 1) Kieseier BC, Dalakas MC, Hartung HP. Immune mechanisms in chronic inflammatory demyelinating neuropathy. *Neurology* 2002;59:S7-12.
- 2) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society: Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society—First Revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:1-9.
- 3) Franchini M, Lippi G. Acquired von Willebrand syndrome: an update. *Am J Hematol* 2007;82:368-375.
- 4) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Peripher Nerv Syst* 2005;10:220-228.
- 5) Di Troia A, Carpo M, Meucci N, et al. Clinical features and anti-neural reactivity in neuropathy associated with IgG monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Neurol Sci* 1999;164:64-71.
- 6) Cocito D, Durelli L, Isoardo G. Different clinical, electrophysiological and immunological features of CIDP associated with paraproteinaemia. *Acta Neurol Scand* 2003;108:274-280.
- 7) Gorson KC, Ropper AH, Weinberg DH, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in patients with IgG monoclonal gammopathy and polyneuropathy. *Arch Neurol* 2002;59:766-772.
- 8) Pasa S, Altintas A, Cil T, et al. A case of essential mixed cryoglobulinemia and associated acquired von-Willebrand disease treated with rituximab. *J Thromb Thrombolysis* 2009;27:220-222.
- 9) Kumar S, Pruthi RK, Nichols WL. Acquired von Willebrand disease. *Mayo Clin Proc* 2002;77:181-187.
- 10) Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, et al. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *Thromb Haemost* 2000;84:345-349.
- 11) Merlini G, Stone MJ. Dangerous small B-cell clones. *Blood* 2006;108:2520-2530.
- 12) Noubade R, del Rio R, McElvany B, et al. von-Willebrand factor influences blood brain barrier permeability and brain inflammation in experimental allergic encephalo-

myelitis. Am J Pathol 2008;173:892-900.

Abstract

A case of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy concomitant with acquired von Willebrand syndrome

Maki Ueda, M.D., Nobutoshi Kawamura, M.D., Ph.D., Takahisa Tateishi, M.D., Hiroshi Shigeto, M.D., Ph.D., Yasumasa Ohyagi, M.D., Ph.D. and Jun-ichi Kira, M.D., Ph.D.
Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

We report a case of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) concomitant with acquired von Willebrand syndrome. A 33-year-old man developed motor and sensory polyneuropathy with electrophysiological conduction slowing. At this time, M-protein was absent. He was diagnosed with CIDP and received intravenous immunoglobulin and subsequent oral corticosteroids, which resulted in almost complete remission for over 10 years. At the age of 44, he presented with chronic anemia. Laboratory tests and colonoscopy revealed that he had acquired von Willebrand syndrome with monoclonal gammopathy of undetermined significance (IgG λ type) and colon cancer. Bleeding symptoms were resolved with intravenous immunoglobulin, but not with supplementation of factor VIII. Shortly after successful excision of the cancer, CIDP and acquired von Willebrand syndrome simultaneously recurred. Intravenous immunoglobulin produced rapid improvement of both neurological and hematological abnormalities. Concurring CIDP and acquired von Willebrand syndrome in the present case may indicate that the conditions have a partly common immunological background including monoclonal gammopathy and a potential common autoantibody-mediated mechanism. Alternatively, dysfunction of von Willebrand factor may increase blood-nerve barrier permeability, inducing the recurrence of CIDP.

(Clin Neurol 2011;51:334-337)

Key words: chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, acquired von Willebrand syndrome, monoclonal gammopathy of undetermined significance, intravenous immunoglobulin
