

慢性 GVHD 経過中に慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーと 低 Na 血症をみとめた 1 例

和田沙代子¹⁾ 木村 卓¹⁾ 池亀 和博²⁾
梶山 幸司¹⁾ 武田 正中¹⁾ 芳川 浩男¹⁾

要旨：症例は 54 歳女性である。2003 年 50 歳時 ALL で化学療法開始し四肢異常感覚を自覚した。翌年、造血幹細胞移植受け、2005 年慢性 GVHD と診断された。2006 年 12 月顔面と舌に異常感覚自覚した。その 50 日後感冒様症状、60 日後四肢脱力と異常感覚悪化し入院した。神経伝導検査と神経生検で脱髄性変化をみとめた。IVIg 療法で症状と神経伝導検査所見は改善した。入院当初の低 Na 血症は水制限と NaCl 投与で軽快した。慢性 GVHD 等の免疫学的機序で慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーと低 Na 血症がひきおこされた可能性を考えた。

(臨床神経, 48 : 426—429, 2008)

Key words：慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (CIDP), 移植片対宿主病 (GVHD), 低Na血症

はじめに

移植片対宿主病 (GVHD) には、移植骨髄細胞中の成熟 T 細胞が関与する急性 GVHD と移植後分化成熟する T 細胞が関与する慢性 GVHD がある。造血幹細胞移植後の慢性 GVHD 経過中、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (CIDP) と低 Na 血症をみとめた報告例はなく貴重な一例であり報告する。

症 例

患者：54 歳、女性。

主訴：四肢脱力。

既往歴・家族歴：特記すべき事なし。

現病歴：2003 年 9 月に Ph1+ 急性リンパ性白血病と診断され、化学療法で完全寛解にいたる。化学療法中に両手足異常感覚出現した。2004 年 7 月に HLA3 抗原不一致の長男から造血幹細胞移植を受け、FK506、ステロイドを内服。ステロイド減量中に皮疹出現し、急性 GVHD と診断された。免疫抑制剤 (ATG, MTX およびインフリキシマブ) の投与で GVHD は軽快した。ステロイド減量中、2005 年 1 月に皮疹、眼球乾燥、口渇、皮膚脆弱が出現し、慢性 GVHD と診断された。ステロイド増量、インフリキシマブ、ATG、MMF 投与で軽快。その後は慢性 GVHD に対しステロイド、FK506 の内服と 3 週間毎に 5g の免疫グロブリン点滴静注で加療を受けた。2006 年 12 月より顔面下半分と舌に異常感覚あり。2007 年 2 月中

旬に感冒様症状出現した。その 10 日後から徐々に四肢脱力を自覚し化学療法中より存在していた四肢末端の異常感覚の範囲と強さが悪化し、当院血液内科入院し、3 月当科併診した。

入院時現症：血圧 141/78mmHg, 脈拍 70 回/分・整、胸腹部理学的所見正常。移植後より出現している眼球乾燥・口渇・皮膚脆弱に変化なし。

神経所見：意識清明。四肢近位筋優位の筋力低下 (徒手筋力検査 (MMT) で頸部 4, 上肢近位筋 2~3, 上肢遠位筋 3~4, 下肢近位筋 2, 下肢遠位筋 3)。四肢腱反射低下。病的反射なし。表在覚は四肢で遠位優位に低下, 同部位の振動覚低下。顔面下半分と舌に異常感覚あり。膀胱直腸障害なし。

入院時検査所見：血漿 Na 118mEq/l, 血漿浸透圧 276 mOsm/kg (第 90 病日測定), 尿 Na 115mEq/l, 尿浸透圧 790 mOsm/kg (第 107 病日測定), 血漿 ADH 1.9pg/ml, 血漿コルチゾル 2.4μg/dl。抗糖脂質抗体は GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GD2, GD3, GT1b, GQ1b, Gal-C, GalNAc-GD1a が陰性。ウイルス抗体 (EBV, CMV, VZV) IgM は陰性。髄液検査は細胞数 1/μl で単核 100%, 糖 61mg/dl, 蛋白 50mg/dl, IgG index 0.68。

運動神経伝導検査は、右正中神経 MCV 29.5m/s, 複合筋活動電位 (CMAP) 振幅 1.3mV, 遠位潜時 5.8ms, F 波最短潜時 34.4ms, 右後脛骨神経 MCV 38.4m/s, CMAP 振幅 2.3mV, 遠位潜時 4.5ms, F 波誘発不能。右正中, 右後脛骨神経に不完全伝導ブロックの所見をみとめた。感覚神経伝導検査は、右正中神経 SCV 28.0m/s, 感覚神経活動電位振幅 0.3μV。

神経生検所見 (Fig. 1) : 左浅腓骨神経生検。光学顕微鏡で軸索径にくらべて髄鞘の薄い線維を比較的多数みとめた。細胞

¹⁾ 兵庫医科大学病院内科学神経・脳卒中科 [〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1]

²⁾ 兵庫医科大学病院内科学血液内科

(受付日：2007 年 12 月 7 日)

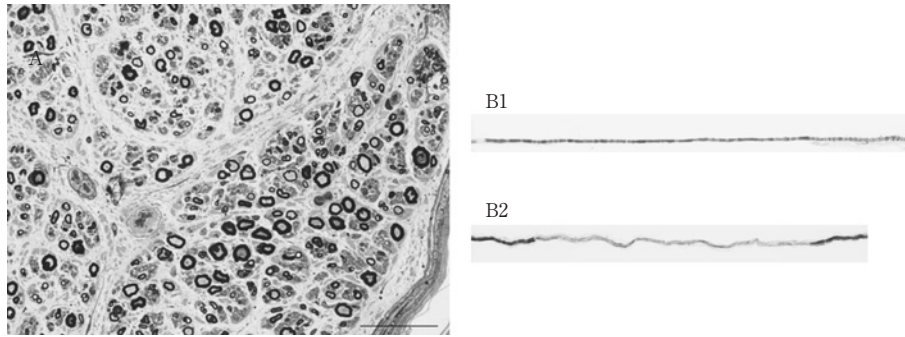


Fig. 1 Pathological findings of the left superficial peroneal nerve

A: Loss of myelinated nerves

Epoxy semi thin section. Toluidine-blue stain (bar = 50 μ m)

B: Teased fiber. B1 is a normal fiber. B2 shows remyelination.

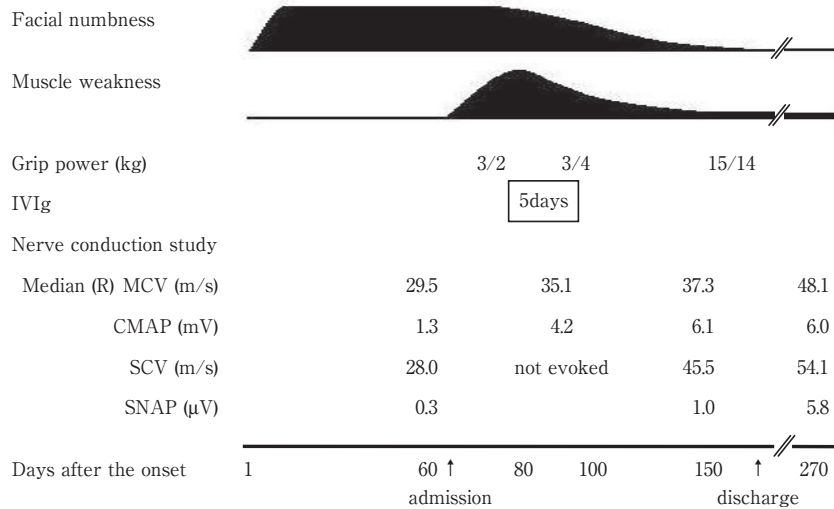


Fig. 2 Clinical course of the patient.

IVIg = intravenous immunoglobulin, 0.4g/kg/day, 5days

浸潤は少数で、凍結切片による免疫染色は CD8 陽性細胞が主体で CD4 陽性細胞は極わずかであった。解きほぐし法の Dyck 分類は A が 66%、B が 6%、C が 0%、D が 10%、E が 4%、F が 14% で脱髄主体の末梢神経障害であった。

臨床経過 (Fig. 2)：顔面下半分と舌の異常感覚出現の約 2 カ月後に感冒様症状出現し、第 70 病日より四肢脱力をみとめ、第 80 病日には上肢近位筋 MMT3、下肢近位筋 MMT1~2 と筋力がもっとも低下した。同日神経生検施行後、大量免疫グロブリン静注療法 (IVIg 療法, 0.4g/kg \times 5 日) 開始された。第 150 病日、MMT は上肢 4~5、下肢 4 と筋力改善し退院した。2 カ月以上継続していた顔面、舌の異常感覚も軽快。低 Na 血症は、水制限と NaCl 負荷で治療。以後も経過良好で第 270 病日の神経伝導検査も改善してきている。

考 察

先行感染を考慮し当初ギラン・バレー症候群 (GBS) をうた

がったが、2 カ月前より存在した顔面・舌の異常感覚が IVIg 療法後に改善し神経生検で脱髄性変化が主体であり、慢性脱髄性末梢神経障害が急性増悪したと考えた。本例は、AAN の CIDP 診断基準¹⁾は満たさないが、EFNS/PNS の CIDP 診断基準²⁾では clinical criteria と electrodiagnostic criteria (1) (g) を満たし、Definite CIDP と診断される。

GVHD にともなう末梢神経障害の報告は 25 例^{3)~5)}あり、慢性 GVHD にともなうものは 13 例 (65%)。病態は、脱髄性 16 例 (80%)、軸索変性 2 例 (10%)、絞扼性 1 例 (5%)、血管炎性 1 例 (5%) で脱髄性が多い。治療法は、IVIg 療法、血漿交換、ステロイド投与などでほとんどの症例で改善している。抗糖脂質抗体は測定した 2 例とも陰性であった。神経生検は 10 例で施行され、脱髄 8 例、軸索変性 1 例、血管炎 1 例、炎症細胞浸潤 1 例である。脱髄 4 例で免疫染色がおこなわれ、3 例で CD4 陽性細胞と CD8 陽性細胞をみとめた。本例は細胞浸潤が軽度でその多くは CD8 陽性細胞であった。皮膚 GVHD の病態には CD8 陽性細胞の直接作用が重要視されており、本例

での末梢神経障害においても同様の機序が推測されるが、GVHDが直接的に末梢神経障害をきたすか不明である。

本例はSIADH診断基準⁹⁾の低浸透圧血症と副腎機能正常の項目を満たさないが、類似の病態と考えた。満たさない原因として血漿浸透圧測定が遅れとステロイドの影響を考えた。SIADHはGBSの約26%に合併するが、CIDPでの報告例は2例である⁷⁾⁸⁾。GBSにSIADHを合併する機序として、心血管系の圧・伸展受容体の交感神経線維の障害⁹⁾や抗GD2抗体関与の報告¹⁰⁾があるが、本例は抗GD2抗体陰性であった。

謝辞：抗糖脂質抗体を測定していただいた近畿大学神経内科楠進先生、病理標本を作製していただいた兵庫医科大学辰巳由記氏に深謝いたします。

本症例の要旨は第86回日本神経学会近畿地方会（2007年6月23日、大阪）で発表した。

文 献

- 1) Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force: Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). *Neurology* 1991; 41: 617—618
- 2) 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
- 3) 清水 潤：造血幹細胞移植後GVHD（急性、慢性）に伴う末梢神経障害. *神経内科* 2006; 64: 148—151
- 4) Rodriguez V, Kuehnle I, Heslop HE, et al: Guillain-Barre syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 515—517
- 5) Fujisaki G, Kami M, Murashige N, et al: Guillain-Barre syndrome associated with rapid immune reconstitution following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 617—619
- 6) 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班：平成7年度総括研究事業報告書. 1996, p 210
- 7) 三井 純, 杉本 泉, 加納聡子ら：疼痛とSIADHにて急性発症し2カ月後に筋力低下を指摘されたCIDPの1例. *臨床神経* 2004; 44: 438—442
- 8) Taguchi Y, Takashima S, Sasahara E, et al: Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in a patient with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Intern Med* 2005; 44: 65—67
- 9) Posner JB, Ertel NH, Kossmann RJ, et al: Hyponatremia in acute polyneuropathy: Four cases with the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Arch Neurol* 1967; 17: 530—541
- 10) Yuki N, Yamada M, Tagawa Y, et al: Pathogenesis of the neurotoxicity caused by anti-GD2 antibody therapy. *J Neurol Sci* 1997; 149: 127—130

Abstract

Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and hyponatremia in a patient with chronic graft versus host disease

Sayoko Wada, M.D.¹⁾, Takashi Kimura, M.D.¹⁾, Kazuhiro Ikegame, M.D.²⁾,

Koji Kajiyama, M.D.¹⁾, Masanaka Takeda, M.D.¹⁾ and Hiroo Yoshikawa, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Division of Neurology, Hyogo College of Medicine

²⁾Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Hyogo College of Medicine

A 54-year-old woman, who was treated with chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia, developed dysesthesia in her hands and feet at the age of 50 in 2003. The following year she underwent hematopoietic stem cell transplantation. In 2005, she was diagnosed with chronic graft versus host disease (cGVHD). In December 2006, she developed dysesthesia in her face and tongue (onset). 50 days after the onset, she had a respiratory infection. 10 days later, she was hospitalized for muscle weakness of four extremities and progression of dysesthesia. Nerve conduction studies and superficial peroneal nerve biopsy revealed demyelination. After high-dose immunoglobulin therapy, her muscle strength recovered. Hyponatremia was resolved by restriction of fluid intake and administration of NaCl. We suggest immunological mechanisms such as cGVHD may cause chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and hyponatremia.

(Clin Neurol, 48: 426—429, 2008)

Key words: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP), Graft versus host disease (GVHD), Hyponatremia
