

症例報告

感覚障害を主徴とし、免疫グロブリン静注療法により すみやかに改善した遠位型慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーの 46歳男性例

竹下 幸男 古賀 道明 尾本 雅俊
小笠原淳一 川井 元晴 神田 隆*

要旨：症例は46歳男性。3カ月前より、両手両足部のビリビリとした異常感覚が出現した。両側上肢遠位筋に軽度の筋力低下と四肢遠位部に感覚障害をみとめた。運動神経伝導検査で、明らかな脱髄所見をみとめ、感覚神経活動電位は導出不可であった。生検腓腹神経では、薄い髄鞘を有する大径有髄神経線維が散見された。感覚障害を主徴とする遠位型の慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP)と診断し、免疫グロブリン静注療法をおこなった。2週間で症状は軽快、神経伝導検査の異常所見も改善し、以降は維持療法なく経過した。遠位型のCIDPは、免疫学的治療が著効し、維持療法なしに一相性の経過をとることが多く、早期の積極的な治療介入が望ましい。

(臨床神経 2011;51:478-482)

Key words：慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、遠位型、免疫グロブリン静注療法、distal acquired demyelinating symmetric neuropathy

発症機序に関する考察を加え報告する。

はじめに

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP)は、1975年にDyckら¹⁾により提唱された疾患概念で、臨床像、経過、治療反応性、予後など症例により多様であることから、ことなつた病態をふくむ症候群である。CIDPには多くの臨床亜型があるが²⁾、典型的には症状が両側対称性で近位筋が遠位筋と同様に障害を受け、運動神経の障害が優位である³⁾。今回われわれは、四肢遠位部の左右対称性感覚運動障害を主徴とする非典型的なCIDP患者に、免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)を施行し、短期間で著明な症状と電気生理学的の改善をみとめた。その後も維持療法をおこなうことなく一相性の良好な経過を示した。四肢遠位部の感覚障害を主徴とするCIDP亜型としては、distal acquired demyelinating symmetric neuropathy(DADS)という概念が提唱されているが²⁾、本症例ではM蛋白陰性であり治療反応性が非常に良好であった点から、通常のDADSとはことなるCIDP亜型が想定される。近年、電気生理学的な脱髄病変の分布が四肢遠位部に限局し、治療反応性が良好なCIDP亜型として遠位型CIDPが報告されており³⁾、本症例は脱髄病変の分布や治療反応性の点から、遠位型CIDPの範疇にふくまれるものと考えられる。これまで遠位型CIDPに関する詳細な症例報告例はなく、同症の

症 例

患者：46歳、男性

主訴：四肢の感覚障害

既往歴、家族歴：特記事項なし。

職業：害虫駆除の研究員（農薬を頻回に使用）。

現病歴：2007年11月下旬、起床時に両手のビリビリとした異常感覚を自覚し、両足部にも拡大した。12月中旬に近医を受診し、末梢神経障害がうたがわれるも原因が不明であった。その後も症状は増悪し、翌年2月中旬、精査目的で当科入院となった。

入院時現症：

一般身体所見：身長162cm、体重61kg、体温36.6℃、脈拍50回/分、血圧125/75mmHg、呼吸音、心音、腹部異常なし。

神経学的所見：意識清明。脳神経に異常はなかった。徒手筋力テストでは左右の母指対立筋、背側骨間筋に4程度の筋力低下があり、握力は右16kg、左12kgであった(右きき)。その他、下肢をふくめ明らかな筋力低下はみられなかった。温痛覚は左右手指末端、下腿以下で低下し、同部位に異常感覚をみとめた。関節位置覚は左右手指で低下し、振動覚は左右内踝で軽度低下していた。左右の上腕二頭筋反射は消失し、上腕三頭

*Corresponding author: 山口大学大学院医学系研究科神経内科学〔〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1〕
山口大学大学院医学系研究科神経内科学
(受付日：2010年10月14日)

Table 1 Nerve conduction studies.

Motor conduction study			
		Right (*)	Left
Median	MCV (m/sec)	40.7 (>50.0)	33.0
	CMAP amplitude (distal/proximal) (mV)	2.0/1.4 (>6.0/>5.0)	0.9/0.9
	Distal latency (msec)	29.0 (<3.8)	21.0
	F wave latency	not evoked	not evoked
Ulnar	MCV (m/sec)	42.5 (>51.0)	65.0
	CMAP amplitude (distal/proximal) (mV)	2.6/1.5 (>6.0/>5.0)	1.5/1.5
	Distal latency (msec)	11.0 (<3.0)	8.6
	F wave latency (msec)	not evoked	57.4
Tibial	MCV (m/sec)	28.2 (>42.0)	
	CMAP amplitude (distal/proximal) (mV)	0.21/0.21 (>7.0/>6.0)	not examined
	Distal latency (msec)	7.9 (<6.5)	
	F wave latency	not evoked	
Sensory conduction study			
		Right	Left
Median	SCV (m/sec)	not evoked	not evoked
	SAP amplitude		
Ulnar	SCV (m/sec)	not evoked	not evoked
	SAP amplitude		
Sural	SCV (m/sec)	55.2 (>40)	55.2
	SAP amplitude (μV)	6.7 (>9.0)	6.7

CMAP amplitude was measured from onset to the peak of the initial monophasic negative muscle response.

Sensory nerve conduction studies were performed using an antidromic method. Skin temperatures was kept to range between 32°C and 34°C .

SAP from the median nerve was recorded at the digit II. The stimulating electrode is place on the skin over the patient's median nerve at the wrist (stimulation-recording distance standardized at 140 mm).

SAP from the ulnar nerve was recorded at the digit V. The stimulating electrode is place on the skin over the patient's ulnar nerve at the wrist (stimulation-recording distance standardized at 140 mm).

SAP from the sural nerve was measured at the lateral malleolus with stimulation of the nerve at the posterolateral side of the calf (stimulation-recording distance standardized at 140 mm).

* : At our institute

MCV: motor conduction velocity SCV: sensory conduction velocity CMAP: compound muscle action potential SAP: sensory action potential

筋反射と橈骨反射は低下、膝蓋腱反射は低下し、アキレス腱反射は消失していた。病的反射はなく、協調運動や歩行、自律神経系に異常はみられなかった。

検査結果：血算・生化学検査では、血糖や電解質、甲状腺機能、抗核抗体、抗好中球細胞質抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、抗ガングリオシド抗体、TNF-αをふくめ特記すべき異常はなかった。リウマトイド因子が軽度上昇していたが、免疫グロブリンや補体価は正常、血中M蛋白（電気泳動）も陰性であった。仕事が農業をもちいた研究であるため、DDVPなど過去に使用歴のある農薬の血中濃度を測定したが、異常はみられなかった。胸部および頸椎X線、胸腹部CT、頭部MRIにも特記すべき異常はみとめなかった。脳脊髄液検査では、蛋白が86mg/dlと上昇していたが、細胞数3/μl、糖62mg/dl（血糖95mg/dl）もいずれも正常範囲内であり、IgG in-

dex 0.69と明らかな異常高値はみられなかった。末梢神経伝導検査では、正中・尺骨・脛骨神経の運動神経において遠位潜時が高度に延長しており、異常な時間的分散と複合筋活動電位の振幅低下をみとめた（Table 1）。伝導ブロックはいずれの神経においてもみられなかった。感覚神経では、腓腹神経の感覚神経活動電位振幅は低下しており、上肢では導出不能であった。針筋電図では右前脛骨筋で異常はなかった。

左腓腹神経では有髄神経線維密度が同年代の正常者と比較して軽度低下しており、比較的薄い髄鞘を有する大径有髄神経線維が散見され、神経周膜下に浮腫がみられた（Fig. 1A）。炎症細胞の浸潤や、ミエリン球、naked axon, onion bulbの形成などはみとめなかった。ときほぐし標本では、節性に菲薄化した髄鞘をもつ線維を4.2%みとめたが、paranodeに明らかな形態変化はみられなかった（Fig. 1B）。左短腓骨筋には異常所見

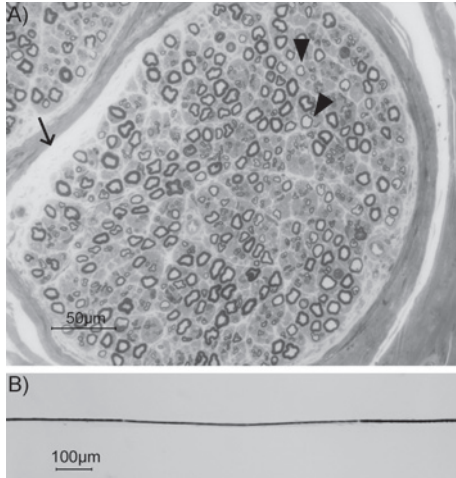


Fig. 1 Histopathological findings of the left sural nerve. (A) Cross section of toluidine blue-stained epon-embedded semithin shows mild subperineurial edema (arrow), some fibers with thinning myelin sheath (arrow heads), and mild reduction of myelinated nerve fibers. No naked axons, myelin ovoids or onion bulb formations are observed. (B) Teased fiber preparations show segmentally thin myelin sheaths.

はなかった。

入院後経過：筋力低下はごくわずかであるのに対し運動神経伝導検査上の異常が高度で、両者に解離があることから、自己免疫性および遺伝性ニューロパチーが想定された。針筋電図で慢性神経原性変化をみとめなかったことから遺伝性の可能性は低く、また末梢神経伝導検査で左右差が比較的であったことから自己免疫性機序の可能性を第一に考え、IVIg(400 mg/kg/日×5日間)を行った。IVIg後、2週間の経過で四肢末梢の異常感覚や感覚鈍麻、筋力低下は軽快し、左右の上腕二頭筋反射、アキレス腱反射も出現した。IVIg施行2週間後にいった運動神経伝導検査では、正中・尺骨・脛骨神経のいずれにおいても、延長していた遠位潜時は短縮し、時間的分散の回復がみられた (Fig. 2)。IVIgへの反応性を考慮し、非典型的ながら遠位部に病変の強いCIDPと診断した。IVIg終了2週後よりプレドニゾロン60mg/日を4週間投与し、以降は漸減中止した。運動神経伝導検査での異常はさらに改善し (Fig. 2)、腓腹神経の感覚神経活動電位振幅は増加、上肢でも感覚神経活動電位が導出可能になった。維持療法は施行せず、IVIg終了後から約2カ月で症状が完全消失した。以降2年の経過で再発や増悪をみとめていない。

考 察

本例は、左右対称性で四肢遠位部の感覚障害を主体としたポリニューロパチーを示し、髄液蛋白細胞解離がみられた。さらに電気生理学的には四肢遠位部を主体に脱髄障害パターンを呈し、神経生検で脱髄性所見をみとめた。これらの結果から神経終末部を中心としたCIDPと想定される。また本例の特

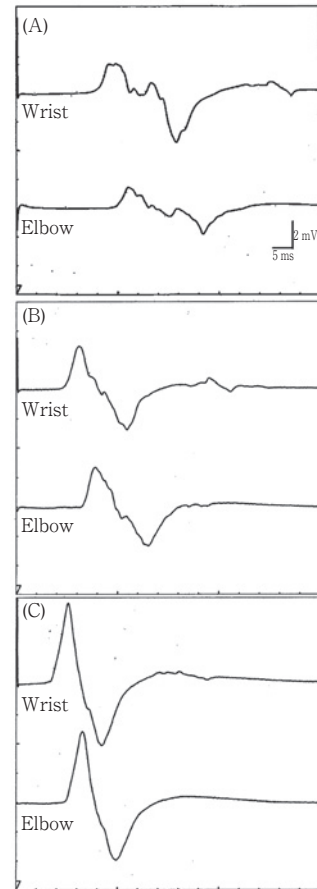


Fig. 2 Motor conduction studies on median nerve.

Motor conduction studies on median nerve show markedly prolonged distal latency and abnormal temporal dispersion before intravenous immunoglobulin (IVIg) treatment (A). These abnormalities apparently were lessened 5 days after IVIg treatment (B), and abnormal temporal dispersion disappeared shortly after oral administration of prednisolone (C).

徴として、IVIg治療による反応が良好で経過が一相性であることが挙げられる。

従来CIDPは、神経障害の分布により経過、治療への反応性が均一でないことが知られており、多数の疾患が混在する症候群として考えられている。遠位型で感覚障害が主体のCIDPの亜型として、distal acquired demyelinating symmetric neuropathy (DADS)という概念が提唱されている²³⁾。DADSは遠位型感覚障害が主体で、しばしばM蛋白血症をとめない、治療反応性が非常に不良な疾患群として考えられている。しかし、M蛋白血症をとまわず遠位型感覚障害の分布からDADSとされている疾患の中には、治療反応性が非常に良好である一群の存在が報告されている²⁴⁾。自験例も、神経障害の分布、M蛋白血症をとまわない点、治療反応性が良い点から、この一群の範疇に入ると考えられ、通常のDADSとはことなるCIDP亜型として理解することが可能であると考えられる。

Kuwabara ら⁵⁾は、電気生理学的な脱髄病変の分布により遠位型、びまん型、中間型に分類し、これらの型により発症様式、臨床経過、治療反応性がことなる可能性を示している。電気生理学的な脱髄病変の分布からは、本例はこの報告でのびまん型に分類されるが、神経症状は四肢遠位部に限局しており、治療反応性からも、本例は遠位型ととらえることが可能と考えられる。びまん型では、血中 TNF- α が上昇するとされているが、本例では血中 TNF- α は正常であったこともこれを支持する所見である。また、左腓腹神経生検標本で脱髄所見が軽度であるにもかかわらず、上肢の感覚神経伝導検査では波形が検出できないことから、手指末端に限局した脱髄が生じていることが推察される。

Kuwabara らの分類はあくまで電気生理学的な脱髄病変の分布によるものであり、本症例のような M 蛋白血症をとまなわない通常の DADS とはことなる疾患群が遠位型 CIDP にどの程度ふくまれているかについては不明である。しかしながら、M 蛋白血症をとまなう通常の DADS では一般的に治療反応性が不良であることから、治療反応性良好な遠位型 CIDP が本症例のような DADS とはことなる疾患群の主体となっていることが推察される。

通常 CIDP は、免疫学的治療がなされなければあいには、自然寛解にいたる例は少なく、一部は慢性進行性に増悪するため、できるだけ早期の積極的な治療介入が望ましい。Kuwabara ら⁵⁾は、遠位型 CIDP における免疫学的治療をもちいた治療反応性は非常に良好で⁶⁾、臨床的予後も多くの症例で長期完全寛解がえられると主張している。本例においても、IVIg 治療が著効し、維持療法をおこなわず長期完全寛解がえられていることから、このような遠位型 CIDP の特徴を呈している。また、通常 CIDP は再発予防としてステロイドによる維持療法をおこなうばあいが多。しかしながらこのタイプの遠位型 CIDP においては、免疫学的治療後に一相性の経過をたどるものが多いため⁵⁾、再発予防としてプレドニンを漫然と継続する必要はなく、本例のように注意深い観察のもと維持療法せずに完治する症例も存在する。

遠位型 CIDP の病態については、治療反応性や予後についての報告はあるが、その病態についてはまだ明らかとなっていない。遠位型 CIDP の病変の主体となる神経終末端部は、解剖学的に血液神経関門が脆弱とされている⁷⁾。遠位型 CIDP は、免疫学的治療に反応性が良好であることから、こうした神

経終末端部において液性因子の関与した自己免疫疾患である可能性が高いと考えられる。さらに本例では、IVIg 投与後の電氣的回復までの時間的経過が短時間であったことから、脱髄ではなく自己抗体による channel block などの機能性障害が病態の主体であると予想され、遠位型 CIDP の一つの病態を呈しているものと考えられる。

本例の要旨は、第 84 回日本神経学会中国・四国地方会（2008 年 7 月 5 日、鳥取）で発表した。

謝辞：本稿の執筆にあたり、貴重なご助言をいただきました千葉大学神経内科桑原 聡先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, et al. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc* 1975;50:621-635.
- 2) Saperstein DS, Katz JS, Amato AA, et al. Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve* 2001;24:311-324.
- 3) Hughes RA, Bouche P, Cornblath DR, et al. 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. *Eur J Neurol* 2006;13:326-332.
- 4) Mygland A, Monstad P. Chronic acquired demyelinating symmetric polyneuropathy classified by pattern of weakness. *Arch Neurol* 2003;60:260-264.
- 5) Kuwabara S, Ogawara K, Misawa S, et al. Distribution patterns of demyelination correlate with clinical profiles in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:37-42.
- 6) Kuwabara S, Misawa S, Mori M, et al. Long term prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a five year follow up of 38 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:66-70.
- 7) Olsson Y. Topographical differences in the vascular permeability of the peripheral nervous system. *Acta Neuropathol* 1968;10:26-33.

Abstract**Good response to intravenous immunoglobulin therapy in sensory dominant distal variant of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy**

Yukio Takeshita, M.D., Michiaki Koga, M.D., Masatoshi Omoto, M.D.,

Jun-ichi Ogasawara, M.D., Motoharu Kawai, M.D. and Takashi Kanda, M.D.

Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

A 46-year-old man experienced numbness and muscle weakness in the distal portions of both hands, which progressed over following three months. Neurological examination showed mild muscle weakness only in distal arms, hypoflexia or areflexia, and hypesthesia in glove and stocking distribution. Motor conduction study revealed markedly prolonged distal latency and abnormal temporal dispersion. Sensory nerve potentials were reduced or could not be recorded. Histopathological findings of the sural nerve showed several nerve fibers with thinning myelin sheath and mild reduction of myelinated fibers. These results suggested the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Two weeks after intravenous immunoglobulin therapy, neurological deficits rapidly improved and electrophysiological abnormalities were also ameliorated. Thereafter, there was no clinical deterioration for two years without further treatment. Our patient suggested that immunomodulating treatment is needed for stopping the initial progression of neurological deficits, but maintenance therapy is not always necessary for keeping the remitting state in distal variant of CIDP.

(Clin Neurol 2011;51:478-482)

Key words: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, distal variant, intravenous immunoglobulin, distal acquired demyelinating symmetric neuropathy
