

妊娠の度に再発を繰り返した 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーの1例

白石 直之¹⁾ 木下 允^{1)*} 清水 幹人²⁾
隅蔵 大幸¹⁾ 深田 慶¹⁾

要旨：症例は39歳女性。37歳第1子妊娠時に慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; CIDP）を初発し、前医にて加療を受け38歳時にはほぼ無症状となった。39歳第2子産褥期第1週より、四肢左右対称性の筋力低下および感覚障害が出現し、神経伝導速度検査にて瀰漫性の脱髄所見を認めたことからCIDP再発と考えられた。免疫グロブリン大量療法にて症状改善がみられ、後療法なく寛解の維持が可能となった。本症例は妊娠の度に複数のCIDP再発を呈しており、周産期におけるCIDP再発リスクおよび治療について過去の文献的考察を含め報告する。

（臨床神経 2018;58:127-130）

Key words：慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー，妊娠，免疫グロブリン療法

はじめに

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; CIDP）の発症および再発には自己免疫の機序が重要な役割を果たしている。一方で、妊娠に伴う自己免疫疾患の病勢は原疾患により異なり、CIDPは妊娠に伴い増悪する可能性が過去に報告されているが、詳細については不明な部分が多い。今回我々は妊娠の度に再発を繰り返すCIDPの症例を経験した。本報告では、その臨床的特徴および電気生理学的所見を、周産期のCIDP再発リスクおよび治療について過去の文献的考察と共に報告する。

症 例

症例：39歳，女性

主訴：四肢の脱力感および痺れ感

既往症：特記すべき事項なし。

家族歴：特記すべき事項なし。

生活歴：発症前1年以内のワクチン接種なし。先行感染なし。

現病歴：37歳時に第1子を妊娠し、妊娠13週に38°Cの発熱および咽頭痛を自覚した。妊娠15週に両側の手指および下腿の痺れ感が出現した。妊娠21週に前医受診し、両下肢遠位筋の筋力低下と両手指遠位部と両下腿以遠の感覚障害を認

めた。神経伝導検査（nerve conduction study; NCS）で、瀰漫性の脱髄所見を認め、Guillain-Barre症候群と診断され免疫グロブリン静注療法（intravenous immunoglobulin; IVIg）を施行された。その後異常感覚の範囲は足関節以遠のみとなった。妊娠23週に両側の手指および下肢の痺れ感が再び増悪しNCSにて脱髄所見の悪化を認めCIDPと診断されIVIg施行にて改善した。妊娠38週に第1子を出産し、後療法なく38歳時にはほぼ無症状となった。39歳時に第2子を妊娠し、妊娠11週に両手指および両足底の痺れ感が再度出現したため、当院紹介初診となった。妊娠29週に両足底の痺れ感が増悪したが徒手筋力検査は正常であり経過観察とした。妊娠39週に第2子を出産した。産褥期1週に立位困難、箸の使用や書字も困難となり、産褥期2週に両側前腕中央部以遠、両膝以遠、口唇の痺れ感が出現したため、産褥期4週当院入院となった。

入院時現症：意識清明。見当識良好。脳神経系異常なし。四肢に左右対称性に近位筋・遠位筋ともに徒手筋力検査にて3~4レベルの筋力低下あり。上腕二頭筋・上腕三頭筋・腕橈骨筋・膝蓋腱・アキレス腱反射は両側で減弱。病的反射は認めなかった。口唇部・両手関節以遠および膝下以遠に異常感覚あり。表在覚低下なし。深部覚低下なし。小脳失調なし。歩行は軽介助で可。自律神経系に異常を認めなかった。

検査所見：血算、凝固、一般生化学異常なし。HBs抗原、HCV抗体、HIV抗体、抗核抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、

*Corresponding author: 大阪急性期・総合医療センター神経内科 [〒558-8558 大阪市住吉区万代東3丁目1番56号]

¹⁾ 大阪急性期・総合医療センター神経内科

²⁾ 大阪大学医学部付属病院神経内科

(Received September 19, 2017; Accepted December 3, 2017; Published online in J-STAGE on January 31, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001104

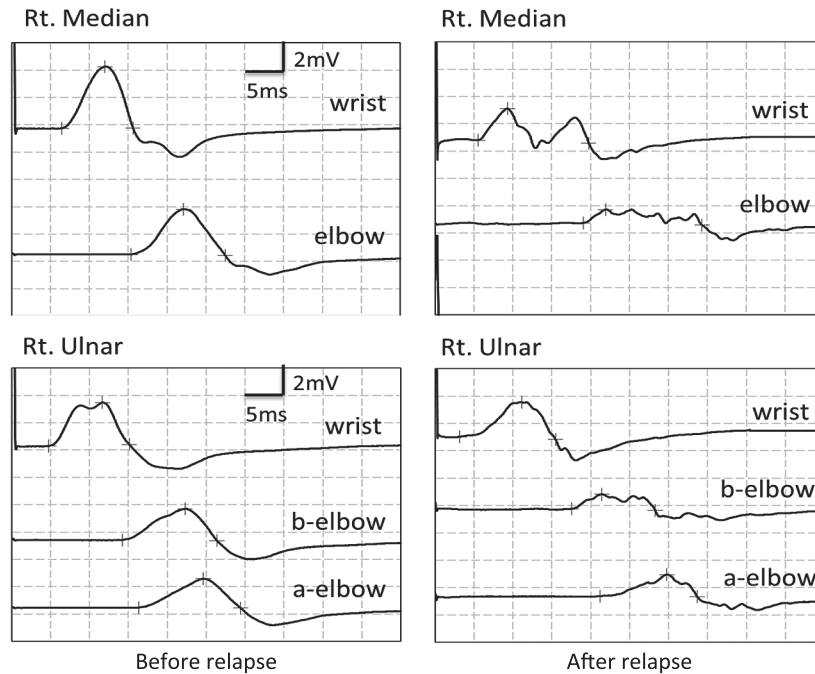


Fig. 1 Motor nerve conduction studies performed before and after the exacerbation of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.

Left columns represent results before the relapse, whereas the right columns represent results at the time of relapse before intravenous immunoglobulin treatment. b-elbow: below elbow, a-elbow: above elbow.

Table 1 Nerve conduction studies at the time of relapse.

Motor nerves	Median		Ulnar		Tibial	
	Right	Left	Right	Left	Right	Left
DL (ms)	2.5 (< 4.2)	6.9	3.15 (< 3.4)	8	7.5 (< 6.0)	7.1
Distal CMAP (mV)	3.92 (> 3.5)	1.27	2.65 (> 2.8)	1.94	2.81 (> 2.9)	1.18
Proximal CMAP (mV)	1.10 (> 3.5)	1.51	1.57 (> 2.7)	1.24	1.42 (> 2.5)	0.89
MCV (m/s)	16.4 (> 48)	19.2	13.5 (> 49)	16.3	17.4 (> 41)	16.2
F latency (ms)	N.E. (< 31)	51.5	48.6 (< 27)	59.7	N.E.	N.E.
F frequency (%)	N.E.	88	31	50	N.E.	N.E.

Sensory nerves	Median	Ulnar	Sural
	SNAP (μ V)	N.E.	N.E.
SCV (m/s)	N.E.	N.E.	N.E.

DL: distal latency, CMAP: compound muscle action potential, MCV: motor nerve conduction velocity, SNAP: sensory nerve action potential, SCV: sensory nerve conduction velocity, N.E.: not evoked. Normal reference values are depicted in parentheses¹⁰.

MPO-ANCA, PR3-ANCA は陰性. HbA1c 4.9%, ACE, sIL2R は正常範囲内. 抗ガングリオン抗体は抗 GM1 IgM 抗体のみ陽性. M 蛋白 (IgGκ) 陽性. 抗 SGPG 抗体陰性. 髄液検査は施行せず. NCS では 2 神経以上の運動神経で遠位潜時の延長, 伝導速度の低下, F 波出現率の低下を認めた (Fig. 1, Table 1).

入院後経過: CIDP の再燃と診断し, 入院翌日より IVIg を施行した. 投与開始 4 日後, 四肢の筋力低下は改善がみられ, NCS でも右正中神経にて distal CMAP 振幅 7.22 mV (前値 3.92 mV), MCV 19.1 m/s (前値 16.4 m/s), 右尺骨神経にて distal CMAP 振幅 2.98 mV (前値 2.65 mV), MCV 20.2 m/s (前値 13.5 m/s)

と改善を認め、両神経にて temporal dispersion の回復傾向がみられた。入院 20 日目歩行も可能となり退院となった。

考 察

本症例は 2 度の妊娠および出産の度に CIDP の再発を認めた。過去の報告では、周産期における CIDP 年間再発率は約 3 倍と上昇することが示されており¹⁾、本症例のように妊娠の度に再発を呈した報告例も過去にある²⁾。特に妊娠第 3 期に CIDP の再発は多いとされているが³⁾、本症例では第 1 子妊娠時には妊娠 21 週、23 週、第 2 子妊娠時には妊娠 11 週、29 週、産褥期と、妊娠後期のみならず妊娠前期から産褥期にかけて幅広い再発の期間がみられた。このことは周産期 CIDP 管理において個々の症例毎に再発リスク時期が異なる可能性があり、症状増悪の有無について注意深い観察が必要であることを示唆している。

妊娠関連 CIDP の臨床的・電気生理学的特徴については不明な部分が多いが、本症例では亜急性に進行する対称性の運動感覚障害を認め、近位筋および遠位筋が同様に障害されていることから典型的 CIDP と考えられた。また、European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) 基準による電気診断基準でも、2 神経以上で遠位潜時延長や運動神経伝導速度低下がみられ definite CIDP に合致した。遠位潜時の延長、遠位 CMAP の時間的分散、神経中間部での伝導速度遅延は神経遠位部から神経幹にかけての瀰漫性脱髄所見を反映しているものと考えられた。

CIDP 発症の免疫学的機序は複雑であるが、T 細胞を主体とした細胞性免疫と自己抗体といった液性免疫の関与が考えられている。CIDP 患者では健常者に比べて IL-4 産生細胞が優位に高く Th2 細胞の関与を示唆する報告がある⁴⁾。妊娠時には、プロゲステロンの作用により Th2 細胞応答を促進する IL-4 の分泌が上昇することが報告されており⁵⁾、CIDP は heterogeneous な病態疾患群と考えられるが、本症例では妊娠に関連して CIDP が増悪しており、ホルモン変化を介した細胞免疫応答のシフトが病態に関与している可能性が考えられた。一方で産褥期の免疫応答が変化する要因としては、プロラクチンレベルの上昇が関与を示す報告もあり産褥期 CIDP 再発の機序を考える上で重要と考えられる⁶⁾。

なお血清学的検査では、抗 GM1 IgM 抗体および M 蛋白 (IgGκ) が陽性であったが、GM1 に対する IgG または IgM 抗体は、GBS、ALS、健常者でも陽性となるとの報告があり⁷⁾、本症例における病的意義は不明である。一方、M 蛋白に関しては、本症例では MGUS を有していたと考えられたが、CIDP の約 3 割で本態性 M 蛋白血症を有しているとの報告もあり⁸⁾、今後妊娠合併 CIDP における M 蛋白の意義については症例の蓄積が必要である。

妊娠合併 CIDP における急性期治療、慢性期寛解導入治療については確立したものはないが、胎児への影響を考慮すると免疫抑制剤の使用を積極的に行うことは困難である。本症例では、急性期におけるIVIg に対する治療を行い、後療法なしに寛解状態の維持が可能となった。このことは副作用予防の観点から、妊娠合併 CIDP に対してIVIg 治療の有用性を示唆するものと考えられる⁹⁾。

謝辞：血清抗ガングリオシド抗体を測定して頂いた近畿大学神経内科学の楠進先生に深謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) McCombe PA, McManis PG, Frith JA, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy associated with pregnancy. *Ann Neurol* 1987;21:102-104.
- 2) Galderon-Gonzalez R, Gonzalez-Cantu N, Rizzi-Hernandez H. Recurrent polyneuropathy with pregnancy and oral contraceptives. *N Engl J Med* 1970;282:1307-1308.
- 3) 日本神経学会監修. 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー, 多発性運動ニューロパチー診療ガイドライン 2013. 東京: 南江堂; 2013.
- 4) Horiuchi I, Ochi H, Murai H, et al. Th2 shift in mononeuritis multiplex and increase of Th2 cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an intracellular cytokine analysis. *J Neurol Sci* 2001;193:49-52.
- 5) Piccinini M-P, Lombardelli L, Logiodice F, et al. How pregnancy can affect autoimmune disease progression? *Clin Mol Allergy* 2016;14:11.
- 6) Hazes JM, Coulie PG, Geenen V, et al. Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. *Rheumatology* 2011;50:1955-1968.
- 7) Caudie C, Quittard Pinon A, Taravel D, et al. Preceding infections and anti-ganglioside antibody profiles assessed by a dot immunoassay in 306 French Guillain-Barré syndrome patients. *J Neurol* 2011;258:1958-1964.
- 8) Bromberg MB, Feldman EL, Alberts JW. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: comparison of patients with and without an associated monoclonal gammopathy. *Neurology* 1992;42:1157-1163.
- 9) Bascić-Kes V, Kes P, Zavoreo I, et al. Guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neurologic diseases. *Acta Clin Croat* 2012;51:673-683.
- 10) 木村 淳, 幸原伸夫. 神経伝導検査と筋電図を学ぶ人のために. 第 2 版. 東京: 医学書院; 2010. p. 95, 114, 129, 131.

Abstract**A case of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy presenting recurrent attacks associated with pregnancies**

Naoyuki Shiraishi, M.D.¹⁾, Makoto Kinoshita, M.D., Ph.D.¹⁾, Mikito Shimizu, M.D.²⁾,
Hiroyuki Sumikura, M.D., Ph.D.¹⁾ and Kei Fukada, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Osaka General Medical Center

²⁾Department of Neurology, Osaka University

At 37 years of age, the patient initially presented with symptoms of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) during her 1st pregnancy. She was treated with intravenous immunoglobulin (IVIg), and showed favorable recovery, becoming almost asymptomatic by the age of 38. At 39 years of age, during her puerperal period of her second pregnancy, she developed symmetrical muscle weakness and sensory disturbance of the upper and lower limbs. Nerve conduction studies revealed diffuse demyelination of peripheral nerves, and she was diagnosed with recurrence of CIDP. Once again, she showed remarkable improvement after IVIg therapy, and she has remained asymptomatic without the induction of preventative therapies. Recurrence of CIDP triggered in accordance with multiple pregnancies is extremely rare, and its clinical and electrophysiological features are presented in this report.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:127-130)

Key words: chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy, pregnancy, IVIg
