

症例報告

再生不良性貧血の経過中に慢性炎症性脱髄性多発神経炎を
合併した 66 歳女性

安部 真彰^{1)*} 清水 文崇²⁾ 鈴川 宗弘³⁾
前田 敏彦²⁾ 尾本 雅俊²⁾ 神田 隆²⁾

要旨：患者は 66 歳女性。2015 年に再生不良性貧血と診断された。2016 年夏頃から四肢のじんじん感、歩行障害が出現した。3 ヶ月の経過で増悪し、歩行困難となったため来院した。慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CIDP) と診断し免疫グロブリン大量療法 (intravenous immunoglobulin; IVIg) を行い、速やかに症状は改善した。その後、神経症状が再発したため、IVIg 維持療法を開始した。維持療法開始後、CIDP の再発はみられず、さらに再生不良性貧血による血球減少が改善傾向となった。本例は IVIg 維持療法で CIDP と再生不良性貧血がともに改善した初の症例であり、両疾患に共通した病態機序が推測された。

(臨床神経 2019;59:818-822)

Key words：再生不良性貧血, 慢性炎症性脱髄性多発神経炎, 免疫グロブリン

はじめに

再生不良性貧血は、骨髄の形成不全により汎血球減少症を呈する疾患であり、自己免疫機序を背景とした造血幹細胞の障害が原因と考えられている。慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CIDP) は末梢神経髄鞘に対する自己免疫異常が原因とされる。両者共に自己免疫機序が推測されているが、詳細な病態は明らかとなっていない。

今回我々は再生不良性貧血の経過中に CIDP を合併した症例を経験した。さらに CIDP に対する免疫グロブリン維持療法により、再生不良性貧血による汎血球減少が改善傾向となった。両疾患に共通する自己免疫機序の存在を示唆する貴重な症例であり報告する。

症 例

患者：66 歳、女性

主訴：両手足先のじんじん感、歩行時のふらつき

家族歴：特記事項なし。

既往歴：糖尿病、高血圧。

現病歴：2015 年 8 月に眼科を受診した際に眼瞼結膜の貧血

を指摘され、WBC 2,010/ μ l、Hb 5.9 g/dl、Ht 17.6%、Plt 1.0×10^4 / μ l と汎血球減少症を認めた。このため当院血液内科に紹介され入院した。骨髄穿刺では低形成髄を認めた。骨髄生検を行うと骨髄は低形成で、芽球や異形成を認める細胞はみられなかった。リンパ球が 79.6% と増加し、顆粒球や赤芽球、巨核球は著減していた。尿検査でヘモグロビン尿はなく、血液検査で LDH 221 IU/l、総ビリルビン 0.9 mg/dl と溶血性貧血を示唆する所見はみられなかった。これらより再生不良性貧血 (stage IV) と診断された。抗胸腺細胞グロブリン投与およびシクロスポリン 140 mg/日 内服で加療され、2016 年 7 月には WBC 1,180/ μ l、Hb 8.4 g/dl、Ht 24.4%、Plt 2.8×10^4 / μ l と汎血球減少は軽度改善傾向となった。2016 年 8 月頃から両手足のじんじん感と感覚低下が出現した。9 月頃から両足に力が入りにくくなり、10 月からは両手の力が入りにくくなった。10 月中旬から歩行時のふらつきを自覚し、精査目的で当科に入院した。

入院時現症：一般身体所見は身長 150 cm、体重 50 kg、体温 36.4°C、脈拍 68 回/分、血圧 121/53 mmHg であり、眼球結膜が軽度蒼白であった。神経所見では、意識清明で脳神経に異常をみとめなかった。四肢近位筋の筋力は正常で、遠位筋に左右対称性の MMT 4 程度の筋力低下があり、腱反射は四肢で低下しアキレス腱反射は両側で消失していた。病的反

*Corresponding author: 地域医療推進機構徳山中央病院脳神経内科 [〒745-8522 山口県周南市孝田町 1 番 1 号]

¹⁾ 地域医療推進機構徳山中央病院脳神経内科

²⁾ 山口大学大学院医学系研究科神経内科学講座

³⁾ 山口県厚生農業協同組合連合会周東総合病院血液内科

(Received April 18, 2019; Accepted September 11, 2019; Published online in J-STAGE on November 23, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001312

Table 1 Nerve conduction studies in this case.

Motor nerve		distal latency (msec)	amplitude (mV)		MCV (m/sec)	F wave (%)	FWCV (m/sec)
			distal	proximal			
Median nerve	L	14.2	2.36	2.14	28.1	89	46.6
	R	11.9	1.57	1.33	41.5	81	35.6
Ulnar nerve	L	4.5	3.01	2.29	61.8	6.2	48.8
	R	4.3	3.63	2.01	46.4	Not evoked	
Tibial nerve	L	14.6	0.39	0.27	36.4	Not evoked	
	R	20.1	0.37	0.20	31.9	Not evoked	
Peroneal nerve	L	Not evoked				Not evoked	
	R	11.3	0.79	0.67	28.3	Not evoked	

Sensory nerve		latency (msec)	amplitude (μ V)	SCV (m/sec)
Median nerve	L	4.14	1.2	33.8
	R	7.24	0.7	19.3
Ulnar nerve	L	Not evoked		
	R	6.52	5.7	21.5
Sural nerve	L	3.60	0.5	38.9
	R	Not evoked		

MCV: motor nerve conduction velocity. SCV: sensory nerve conduction velocity. FWCV: F wave conduction velocity.

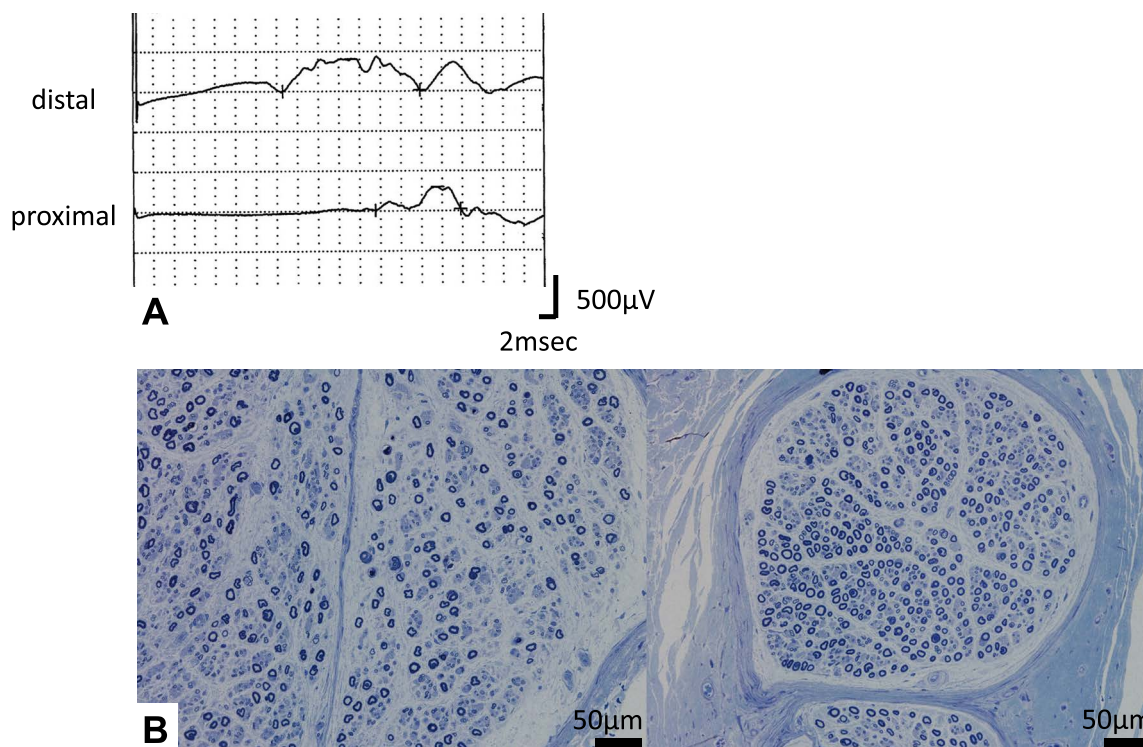


Fig. 1 Nerve conduction study and sural nerve biopsy.

A: Motor nerve conduction studies obtained at the first admission. Records from abductor hallucis muscle following tibial nerve stimulation show markedly prolonged distal latency and decrease in amplitude of a compound motor action potential with temporal dispersion. B: Histopathological findings of the right sural nerve. Cross section of toluidine blue-stained epon-embedded semithin shows perineurial and endoneurial edema, mild reduction of myelinated nerve fibers and variation between fascicles. (Bar = 50 μ m).

射は両側陰性であった。感覚系では、両手指 PIP 関節以遠、両足首関節以遠の表在覚低下、じんじん感がみられた。関節位置覚は両足趾で低下しており、振動覚は右内顆が 4 秒、左内顆は 0 秒であった。Romberg 徴候は陽性。歩行は失調的で下を向いて足の位置を確認する歩容を呈していた。

検査所見：末梢血は WBC 1,510/ μ l, Hb 8.7 g/dl, Ht 25.1%, Plt 3.6×10^4 / μ l, RET 2.3% であった。随時血糖は 130 mg/dl でグリコアルブミン 15.8% (正常：12.4~16.3%) と糖尿病のコントロールは良好であった。抗核抗体を含めた各種自己抗体は陰性であった。赤沈亢進はなく CRP は正常範囲内であった。免疫電気泳動は正常で、M 蛋白は確認できなかった。血小板が 3.6×10^4 / μ l と低下しており、腰椎穿刺で硬膜外血腫を合併する危険が高いと判断し、髄液検査は施行しなかった。運動神経伝導検査では左右正中・脛骨神経および右腓骨神経で遠位潜時が延長し、運動神経伝導速度 (motor nerve conduction velocity; MCV) と運動神経活動電位 (compound muscle action potential; CMAP) が低下していた。左腓骨神経は導出されず、左右脛骨神経では M 波の時間的分散がみられた。F 波は左尺骨神経で出現率が低下し、右尺骨神経、左右脛骨・腓骨神経は導出されなかった。感覚神経伝導検査では被検全神経の感覚神経伝導速度 (sensory nerve conduction velocity; SCV) と感覚神経活動電位 (sensory nerve action potential; SNAP) 低下がみられた (Table 1, Fig. 1A)。右腓腹神経生検では神経内鞘内に浮腫があり、神経束毎に差のある神経脱髄を認めた (Fig. 1B)。ときほぐし標本で節性脱髄がみられた。Moesin に対する血清中自己抗体をウェスタンブロット法で検索したが、有意なバンドは検出できなかった。

入院後経過 (Fig. 2)：シクロスポリン内服は継続した。免疫グロブリン大量療法 (intravenous immunoglobulin; IVIg) と

して免疫グロブリン 0.4 g/kg 体重 (/日) の点滴静注を 5 日間行った。IVIg 後、1 週間程度で筋力が正常化し、四肢のじんじん感が消失した。歩行障害が改善し、独歩が安定するようになった。このため 11 月末に自宅退院した。退院後、2017 年 1 月、3 月に四肢のじんじん感が出現し、歩行時にふらつくようになり独歩が困難となったため入院し、IVIg を行った。4 月からは IVIg 維持療法として免疫グロブリン 1.0 g/kg の点滴を 4 週間毎に行った。維持療法開始後から神経症状の増悪はみられなくなった。2017 年 7 月の末梢神経伝導検査では左正中神経の遠位潜時が 6.9 ms と短縮し運動神経伝導速度が 50.8 m/s と改善した。さらに、末梢血検査ではすべての血球系が徐々に増加し、2018 年 8 月には Hb 10.1 g/dl, WBC 2,940/ μ l, Plt 9.4×10^4 / μ l と汎血球減少症が軽快した。

考 察

本例は再生不良性貧血の経過中に 3 ヶ月で進行する四肢遠位部の感覚障害と筋力低下、失調性歩行を呈した。末梢神経伝導検査では神経毎に程度の異なる遠位潜時の延長、伝導速度の低下、波形の分散を認め、脱髄所見が考えられた。腓腹神経生検では神経束毎に程度の異なる神経線維の脱落があり、神経内膜内の浮腫を認めた。ときほぐし標本で節性脱髄を確認した。IVIg で感覚障害、歩行障害が著明に改善した。EFNS/PNS による診断基準¹⁾から definite CIDP と診断した。臨床病型としては、四肢近位部の筋力は正常で、遠位筋の筋力低下のみを認めた点から遠位優位型と考えた²⁾。

本例は、再生不良性貧血の経過中に CIDP を合併したこと、CIDP に対する IVIg 維持療法により CIDP だけでなく血球減少が改善傾向となったことの 2 点特徴的であった。

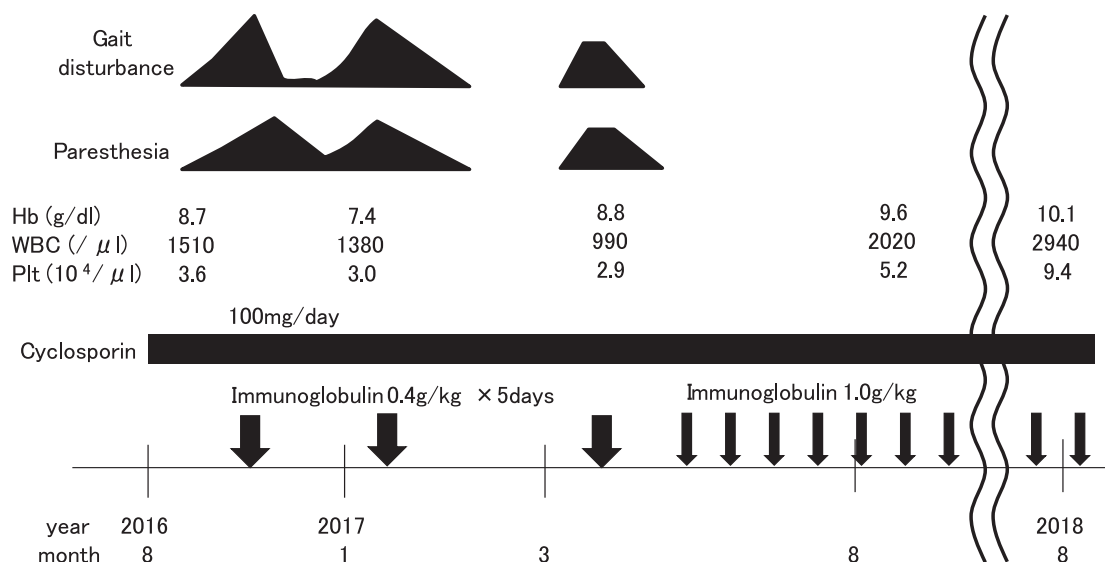


Fig. 2 Clinical course of this case.

Gait disturbance and paresthesia improved after high-dose intravenous immunoglobulin (IVIg). Furthermore, pancytopenias were alleviated by IVIg maintenance therapy for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP).

再生不良性貧血と CIDP の合併例は唯一 Reményi からの報告のみである³⁾。彼らの例では 26 歳女性が CIDP を発症し、血漿交換、ステロイド内服、IVIg が無効であった。さらに CIDP の治療中に再生不良性貧血を合併し、同種造血幹細胞移植を行った結果、両者が改善した。造血幹細胞移植により免疫系の再構築が行われた結果、CIDP が改善した可能性を考察されている。難治性 CIDP の経過中に再生不良性貧血を合併した点で本例とは異なるが、両者に共通する免疫学的病態を示唆する症例といえる。CIDP の発症機序は未だ解明されていないが、T 細胞を中心とした細胞性免疫と自己抗体や炎症性サイトカインを含めた液性免疫の関与が想定されている。近年、CIDP の一部で neurofascin 155 や contactin-1 に対する自己抗体が同定され、自己抗体の病態への関与が注目されている。再生不良性貧血は造血幹細胞の異常により汎血球減少を呈する疾患であり、近年では造血幹細胞に対する自己免疫機序が原因と考えられている。治療に関しては、2016 年に英国血液学会が成人発症再生不良性貧血に対する治療ガイドラインを発表した⁴⁾。50 歳以上の患者に対しては、抗胸腺グロブリンとシクロスポリン内服が推奨されている。そして、これらの治療が困難な場合の代替療法としては、アレムツマブ、ミコフェノール酸モフェテル、シクロホスファミドの記載はあるが、免疫グロブリンに関する記載はない。免疫グロブリンの有効性に関する報告は唯一 Sherer からのもののみであり⁵⁾、通常は再生不良性貧血の治療に免疫グロブリンが用いられることはない。本疾患の詳細な病態機序は解明されていないが、T リンパ球を主体とした細胞性免疫と炎症性サイトカインにより骨髄内の造血幹細胞障害が生じ、汎血球減少症が出現すると考えられている⁶⁾。一方で、再生不良性貧血患者には様々な自己抗体が出現することが報告されている⁶⁾。その中で moesin は細胞質内に存在する細胞膜と細胞骨格に対するクロスリンカーとしての役割を持つ蛋白であり、再生不良性貧血患者の 37% に moesin 抗体が存在すると報告された⁷⁾。さらに、moesin 抗体がヒト末梢血単核細胞からの IFN- γ 分泌を誘導することが報告されており⁸⁾、同抗体が間接的に再生不良性貧血の病態へ関与している可能性がある。近年、Sawai らはサイトメガロウイルス感染後の脱髄型ギラン・バレー症候群患者で moesin 抗体が陽性になると報告した⁹⁾。本例では末梢神経シュワン細胞と骨髓造血幹細胞に共通する自己抗体として moesin 抗体の存在を考えたが、本例では同定できなかった。本患者では moesin 以外のシュワン細胞と造血幹細胞の両者に反応する未知の自己抗体が存在する可能性があると考えられた。

一方で、造血幹細胞とシュワン細胞に共に発現する抗原により感作された自己傷害性 T 細胞による末梢神経/造血幹細胞傷害も CIDP と再生不良性貧血の両者が併存する病態として考えうる。造血幹細胞はミエリン塩基性タンパク (myelin basic protein; MBP) を発現することが報告されている¹⁰⁾。MBP は中枢神経ではオリゴデンドロサイト、末梢神経ではシュワン細胞に発現している。CIDP 患者リンパ球に MBP を感作すると、患者リンパ球から IFN- γ が放出されたと報告されてい

る¹¹⁾。本例では血小板減少のため、出血性合併症の可能性が高いと判断し脳脊髄液検査を施行しなかった。このため脳脊髄液中 MBP は不明であるが、本例で再生不良性貧血に CIDP が続発した理由として、再生不良性貧血による造血幹細胞の細胞死に伴い、細胞内から放出された MBP が抗原となり MBP を認識する T 細胞クローンが増加した。そして、このリンパ球が MBP を発現するシュワン細胞を傷害し、CIDP を併発した可能性を考えた。

高齢発症の再生不良性貧血に対する治療として、抗胸腺グロブリンとシクロスポリンが使用されるが、通常は免疫グロブリンを使用することはない⁴⁾。本例では抗胸腺グロブリンの投与を行った後、シクロスポリン内服を継続していた。この治療により約 70% の患者で血球が上昇する⁴⁾。本例では、高度な汎血球減少は脱したものの、白血球数が $1,000/\mu\text{l}$ 程度で、血小板は $3\sim 4 \times 10^4/\mu\text{l}$ と血球上昇の程度は限定的であった。CIDP に対し IVIg を行ったが、その前後では血球数の変化はみられなかった。しかし、IVIg 維持療法を開始したところ、徐々に血球が上昇傾向となり、維持療法開始 1 年半で白血球数は $2,000/\mu\text{l}$ 後半となり血小板数は $9 \times 10^4/\mu\text{l}$ 程度となった。前述の通り再生不良性貧血に対する免疫グロブリンの有効性については、Sherer らの報告のみであり、彼らは再生不良性貧血患者に対し 1 クール 2.0 g/kg の免疫グロブリン投与を行い、血球数が増加したと報告した⁵⁾。また、検索した限りでは、再生不良性貧血に対する IVIg 維持療法の有効性に関する報告をみつけることは出来なかった。

免疫グロブリンの作用機序は多彩であり¹²⁾、リンパ球に対する作用としては制御性 T 細胞 (Treg 細胞) を介した機序が報告されている。Treg 細胞は免疫応答機構による過剰な免疫応答を抑制し、免疫の恒常性維持において重要な役割を果たす。免疫グロブリンは末梢血の Treg 細胞数を増加させ、免疫寛容の機能を増強させる¹³⁾。さらに免疫グロブリンが T 細胞による TNF- α や IFN- γ の産生を抑制することが報告されている¹⁴⁾。再生不良性貧血における一つの機序としては、Treg 細胞数が低下することで、T リンパ球による TNF- α や IFN- γ などの炎症性サイトカイン産生を促し、造血幹細胞の細胞死を誘導することが考えられている⁶⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。さらに CIDP でも Treg 細胞の機能異常が示されている¹⁷⁾。再生不良性貧血と CIDP の両者に対して、免疫グロブリン投与が Treg 細胞を活性化し炎症性サイトカインを抑制することで、血球減少と末梢神経障害を改善させる可能性を考えた。これまで再生不良性貧血に対し免疫グロブリン投与が有効とする報告はわずかであり、本例でも免疫グロブリン大量療法のみでは血球数は変化しなかった。しかし、維持療法として免疫グロブリン投与を継続することで血球が増加した。再生不良性貧血において免疫グロブリンの維持投与が有効である可能性が考えられた。

本例は再生不良性貧血の経過中に CIDP を発症した。さらに CIDP に対する免疫グロブリンの維持投与後より末梢神経障害と血球減少が改善傾向となった。両疾患に共通した自己免疫的機序が推測された貴重な症例であった。

本論文の要旨は、第 29 回日本末梢神経学会学術集会 (2018 年 9 月 7~8 日、下関) にて発表した。

※著者全員に本論文に関連し、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) 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.
- 2) Katz JS, Saperstein DS, Gronseth G, et al. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Neurology* 2000;54:615-620.
- 3) Reményi P, Masszi T, Borbenyi Z, et al. CIDP cured by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Neurol* 2007;14: e1-e2.
- 4) Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2016; 172:187-207.
- 5) Sherer Y, Levy Y, Fabbrizzi F, et al. Treatment of hematologic disorders other than immune thrombocytopenic purpura with intravenous immunoglobulin (IVIg)—report of seven cases and review of the literature. *Eur J Intern Med* 2000;11:85-88.
- 6) Zeng Y, Katsanis E. The complex pathophysiology of acquired aplastic anaemia. *Clin Exp Immunol* 2015;180:361-370.
- 7) Takamatsu H, Feng X, Chuhjo T, et al. Specific antibodies to moesin, a membrane-cytoskeleton linker protein, are frequently detected in patients with acquired aplastic anemia. *Blood* 2007; 109:2514-2520.
- 8) Takamatsu H, Espinoza JL, Lu X, et al. Anti-moesin antibodies in the serum of patients with aplastic anemia stimulate peripheral blood mononuclear cells to secrete TNF-alpha and IFN-gamma. *J Immunol* 2009;182:703-710.
- 9) Sawai S, Satoh M, Mori M, et al. Moesin is a possible target molecule for cytomegalovirus-related Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 2014;83:113-117.
- 10) Marty MC, Alliot F, Rutin J, et al. The myelin basic protein gene is expressed in differentiated blood cell lineages and in hemopoietic progenitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99: 8856-8861.
- 11) Csurhes PA, Sullivan AA, Green K, et al. T cell reactivity to P0, P2, PMP-22, and myelin basic protein in patients with Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:1431-1439.
- 12) Galeotti C, Kaveri SV, Bayry J. IVIG-mediated effector functions in autoimmune and inflammatory diseases. *Int Immunol* 2017; 29:491-498.
- 13) Bayry J, Mouthon L, Kaveri SV. Intravenous immunoglobulin expands regulatory T cells in autoimmune rheumatic disease. *J Rheumatol* 2012;39:450-451.
- 14) Andersson J, Skansén-Saphir U, Sparrelid E, et al. Intravenous immune globulin affects cytokine production in T lymphocytes and monocytes/macrophages. *Clin Exp Immunol* 1996;104:S10-S20.
- 15) Kordasti S, Marsh J, Al-Khan S, et al. Functional characterization of CD4+ T cells in aplastic anemia. *Blood* 2012;19:2033-2043.
- 16) Shi J, Ge M, Lu S, et al. Intrinsic impairment of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in acquired aplastic anemia. *Blood* 2012; 120:1624-1632.
- 17) Sanvito L, Makowska A, Gregson N, et al. Circulating subsets and CD4(+)CD25(+) regulatory T cell function in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Autoimmunity* 2009;42:667-677.

Abstract

A women with aplastic anemia developed chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

Masaaki Abe, M.D., Ph.D.¹⁾, Fumitaka Shimizu, M.D., Ph.D.²⁾, Munehisa Suzukawa, M.D.³⁾,
Toshihiko Maeda, M.D., Ph.D.²⁾, Masatoshi Omoto, M.D., Ph.D.²⁾ and Takashi Kanda, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Tokuyama Central Hospital

²⁾Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

³⁾Department of Haematology, Shuto General Hospital

A 66-year-old female developed chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) one year after the diagnosis of aplastic anemia. High-dose intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy, followed by IVIg maintenance therapy, rapidly improved her weakness and hyperesthesia in four extremities. In addition, pancytopenia caused by aplastic anemia also improved following IVIg treatment in parallel. This is the first report to show the co-existence of CIDP and aplastic anemia, and a common pathomechanism may be present in these two rare autoimmune disorders.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2019;59:818-822)

Key words: aplastic anemia, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, immunoglobulin