

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーに対し 免疫グロブリン大量療法を施行し血小板減少を認めた 1 例

佐藤 健朗^{1)*} 大本 周作¹⁾ 恩田亜沙子¹⁾
坂井健一郎¹⁾ 三村 秀毅¹⁾ 井口 保之¹⁾

要旨：症例は 69 歳男性。類天疱瘡の発症と同時期に右手掌，左上肢の異常感覚，および両下肢筋力低下を認め入院した。腰部 MRI では馬尾神経根の腫大を認め，電気生理学的検査から慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーと診断し，免疫グロブリン大量療法を 2 回施行した。治療により症状は緩徐に改善した。しかし各治療後に，血小板減少を認め，いずれも開始の約 2 日目から始まり，約 10 日から 14 日で最低値に達し，終了後 10 日から 15 日より自然に改善し始めた。透析時の止血困難を認めた。その機序として，IgG-血小板複合体の関与が推定され，活性化した Fcγ 受容体が病態に関与する複数の炎症性疾患の併存はリスクとなる可能性があった。

(臨床神経 2020;60:57-59)

Key words：慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー，免疫グロブリン大量療法，血小板減少，副作用

はじめに

免疫グロブリン大量療法 (intravenous immunoglobulin therapy; IVIG) は慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; CIDP) の主軸となる治療である。IVIG の血球系の副作用として，溶血性貧血，白血球減少，血栓症などの報告があるが¹⁾，血小板減少は稀である。これらの副作用は，時に重篤な合併症を引き起こし得る。今回我々は，CIDP に対し IVIG を施行しそれに伴う血小板減少を呈した症例を経験した。IVIG による血小板減少の機序について考察を加え報告する。

症 例

症例：69 歳，男性

主訴：歩行障害，両下肢筋力低下

既往歴：45 歳 2 型糖尿病，64 歳 慢性腎臓病 (人工血液透析導入)。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2014 年 (65 歳) と 2017 年 (68 歳) に左上肢や右手掌にじんじんする異常感覚を自覚したが自然軽快した。2018 年 1 月，両前腕，体幹に水疱を生じた。同時期から一過性の複視，歩行の不安定性を自覚したが，約 1 ヶ月で自然軽快した。水疱は悪化傾向であり 2 月に皮膚生検で類天疱瘡と

診断され，プレドニゾン 25 mg/日 が開始された。2 月下旬に再び右手掌，左上肢のじんじんする異常感覚，歩行の不安定性と両下肢筋力低下を認め，当科に入院した。

入院時現症：Vital sign に異常はなかったが，全身に水疱を伴う皮疹を認めた。神経学的には，両側顔面筋，頸部屈筋，両側の手内筋をはじめとする上肢遠位筋，両側腸腰筋の筋力低下 (ともに徒手筋力検査で 4)，右手掌と左上肢のじんじんする異常感覚，両側足関節に遠の表在感覚低下，四肢と体幹の深部覚障害と感覚性運動失調，四肢腱反射低下から消失，両側 Lasègue 徴候を認めた。

検査所見：血液検査では，WBC 9,300/ μ l，Hb 11.6 g/dl，Plt 14.3×10^4 / μ l と血算に異常を認めなかった。生化学検査では，慢性腎臓病，2 型糖尿病の既往を反映し，Cr 9.35 mg/dl，HbA1c 6.3% と上昇を認めた。血清免疫学的検査では，抗核抗体，PR3-ANCA，MPO-ANCA，抗 SS-A 抗体，抗 SS-B 抗体は陰性，ACE は正常，ビタミン B1，B12，葉酸も正常範囲内であった。M 蛋白血症も認めなかった。脳脊髄液検査では，初圧は 200 mmH₂O と正常上限で，細胞数 0/ μ l に対して蛋白が 113 mg/dl と上昇し蛋白細胞解離を認めた。脳脊髄液細胞診はクラス I で異常を認めなかった。全身単純 CT，上下部消化管内視鏡では，腫瘍性病変はなく，Ga シンチグラフィーでも異常集積を認めなかった。腰椎単純 MRI では馬尾神経根の腫大を認めた。右正中神経と左脛骨神経で施行した神経伝導検査では，いずれも遠位潜時の延長，運動神経伝導速度の低下，時間的分散，

*Corresponding author: 東京慈恵会医科大学神経内科 [〒 105-0003 東京都港区西新橋 3-25-8]

¹⁾ 東京慈恵会医科大学神経内科

(Received June 20, 2019; Accepted September 30, 2019; Published online in J-STAGE on December 17, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-001331

考 察

F 波潜時の延長を認め、脱髄が示唆された。さらに右正中神経では、感覚神経の導出が不能であった。25 年来の糖尿病の罹患歴があり、糖尿病性ニューロパチーの合併も否定はできなかったが、CIDP の電気診断基準を満たし、時間的分散を認めた点、糖尿病性ニューロパチーでは頻度が少ない運動障害が亜急性の経過で増悪した点から CIDP に矛盾しない電気生理学的所見と考えた。

入院後経過：数年前から運動感覚障害の再燃と寛解を繰り返した病歴、神経学的所見、各種検査結果から CIDP と診断した。ヒト免疫グロブリン G による IVIG (400 mg/kg) を 3 週間隔で 2 回施行した。1 回目の IVIG 終了後までは、筋力低下は両側対称性に上下肢の近位筋と遠位筋の両者に及ぶまでに悪化し、歩行には歩行器による介助を要したが、2 回目の IVIG 終了後は軽介助のみで連続 40 m 歩行可能な程度にまで徐々に改善した。しかし各 IVIG 後に、血小板減少を認め、いずれも治療開始の約 2 日目から始まり、約 10 日から 14 日で最下点に達し (1 回目最低値： $6.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、2 回目最低値： $4.4 \times 10^4/\mu\text{l}$)、終了後 10 日から 15 日より自然に改善し始めた。2 回目の IVIG 後には、血小板減少による血液透析時の止血困難を認めた。骨髄異常を疑い、2 回目の IVIG の直前に骨髄検査を行ったが、正細胞性骨髄であった。2 回の IVIG で使用した製剤は、いずれも同じ製造番号であった。なお、1 回目の IVIG 後にプレドニゾロンを 20 mg/日から 15 mg/日に減量したところで類天疱瘡の増悪を認め、プレドニゾロンを 40 mg/日に増量した。以降、水疱の改善を認めた段階で漸減していった。最終的に合計 2 回の IVIG を施行し、約 3 ヶ月の経過の後、軽介助歩行可能なまでに改善しリハビリテーション病院に転院した (Fig. 1)。

本症例は、類天疱瘡の発症とほぼ同時期に CIDP を発症し、IVIG を開始した約 2 日目から血小板減少を来し、投与終了後約 2 週間より自然に改善し始めた点が特徴的であった。また、ステロイドの漸減で類天疱瘡は再発しその病勢は強かった。IVIG に関連した血小板減少は極めて稀で、尋常性天疱瘡²⁾、低ガンマグロブリン血症³⁾などで少数ながら報告されているが、CIDP に合併した例はさらに稀である。しかしいずれの報告でも、本症例と同じく血小板減少は、IVIG 開始の約 2 日目から始まり、約 10 日から 14 日で最下点に達し、IVIG 終了後 10 日から 15 日より自然に改善し始めた²⁾³⁾。

一般に、薬剤性血小板減少の病態に関していくつかの機序が考えられている⁴⁾。その一つとして、薬剤中の成分が血小板固有蛋白と結合し免疫複合体を形成し、免疫細胞によって血小板が排除される機序がある⁴⁾。実際に、IVIG で血小板減少を来した低ガンマグロブリン血症例において、*in vitro* で血小板とヒト免疫グロブリン G を反応させると、健常者血小板と比較して患者血小板でより強く製剤が血小板表面糖タンパク GPIIb/IIIa, GPIa/IIa に反応を示し、用量依存性に IgG-血小板複合体を形成したことが報告されている³⁾。そして形成された IgG-血小板複合体が免疫細胞によって排除され、血小板減少を引き起こす³⁾。この機序は IgG クラスの自己抗体による免疫性血小板減少性紫斑病に類似している⁵⁾。過去の報告²⁾³⁾と本症例ではいずれも、血小板減少は IVIG 終了後 10 日から 15 日より自然に改善し始め、生体中での IgG の半減期は 23 日であることから⁶⁾、IVIG 由来の IgG クラスの抗体が病因に関与したことが示唆される。

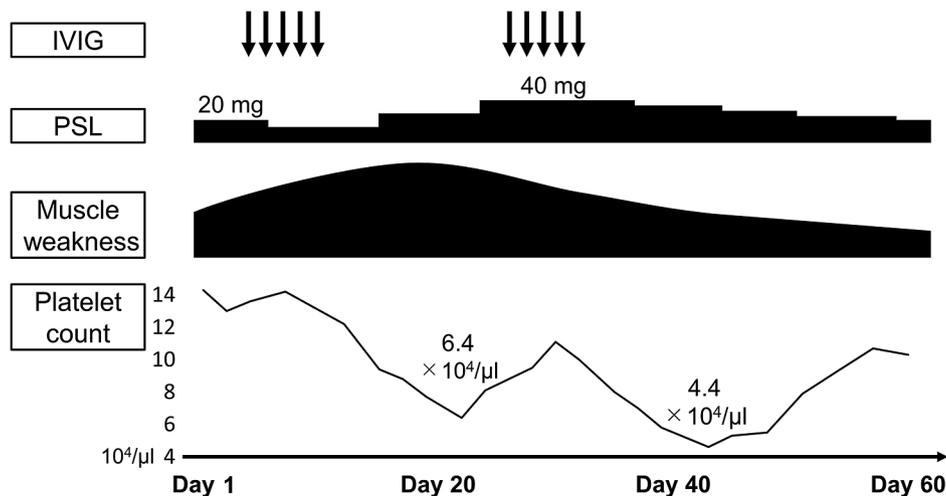


Fig. 1 Clinical course of intravenous immunoglobulin-induced thrombocytopenia.

Two courses of intravenous immunoglobulin therapy (IVIG) were initiated. After the first IVIG, exacerbation of pemphigoid was observed. The amount of prednisolone (PSL) was increased to 40 mg/day, and gradually decreased at the stage of improvement of blisters. After the two courses of IVIG, symptoms improved gradually. However, thrombocytopenia was seen after each treatment which began on the second day of treatment start, reaching the lowest point from about 10 to 14 days, and improved naturally from 10 to 15 days after the end.

一方, IVIG の副作用として赤血球減少も知られており, 同じく IgG と複合体を形成した赤血球が免疫細胞によって貪食されることで生じる⁷⁾. この現象は, 免疫細胞に発現している活性化した Fcγ 受容体と関連がある⁷⁾. 活性化した Fcγ 受容体は IgG-赤血球複合体と結合し, 免疫細胞を感作させるシグナル伝達の発端となり, その貪食が進む⁷⁾. 同時に, この活性化した Fcγ 受容体を介した免疫反応は, 前述の免疫性血小板減少性紫斑病における血小板破壊の主要な機序でもある⁸⁾. また免疫細胞に発現している活性化した Fcγ 受容体は, 類天疱瘡の重要な発症機序でありその病勢に関与する⁹⁾. さらに, 健常者と比較して CIDP 患者でも, 免疫細胞に発現している活性化した Fcγ 受容体が有意に多くその病勢に関与する¹⁰⁾. したがって, IVIG 由来の IgG クラスの抗体が何らかの原因で患者血小板と免疫複合体を形成した上で, 活性化した Fcγ 受容体が病態に関与する複数の自己免疫性の炎症性疾患が併存している状態は, IVIG による血小板減少のリスクとなる可能性がある.

IVIG による血小板減少は, 活性化した Fcγ 受容体が病態に関与する複数の炎症性疾患の存在がリスクとなる可能性がある, 稀な副作用として留意されるべきである.

本症例は, 第 227 回日本神経学会関東・甲信越地方会 (2018 年 12 月 1 日, 東京) で発表した.

※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, 団体はいずれも有りません.

文 献

- 1) Späth PJ, Granata G, La Marra F, et al. On the dark side of therapies with immunoglobulin concentrates: the adverse events. *Front Immunol* 2015;6:11.
- 2) 石浦信子, 中島広子, 浜野真紀ら. 免疫グロブリン大量療法施行時に血小板減少をきたした尋常性天疱瘡の 1 例. *皮膚科の臨床* 2013;55:1267-1272.
- 3) Gurevich-Shapiro A, Bonstein L, Spectre G, et al. Intravenous immunoglobulin-induced acute thrombocytopenia. *Transfusion* 2018;58:493-497.
- 4) Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007;357:580-587.
- 5) Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood* 2017;129:2829-2835.
- 6) Bonilla FA. Pharmacokinetics of immunoglobulin administered via intravenous or subcutaneous routes. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:803-819.
- 7) Pendergrast J, Willie-Ramharack K, Sampson L, et al. The role of inflammation in intravenous immune globulin-mediated hemolysis. *Transfusion* 2015;55:S65-S73.
- 8) Swinkels M, Rijkers M, Voorberg J, et al. Emerging concepts in immune thrombocytopenia. *Front Immunol* 2018;9:880.
- 9) Ludwig RJ, Zillikens D. Pathogenesis of epidermolysis bullosa acquisita. *Dermatol Clin* 2011;29:493-501.
- 10) Quast I, Cueni F, Nimmerjahn F, et al. Deregulated Fcγ receptor expression in patients with CIDP. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e148.

Abstract

Intravenous immunoglobulin-induced thrombocytopenia in patient with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

Takeo Sato, M.D.¹⁾, Shusaku Omoto, M.D., Ph.D.¹⁾, Asako Onda, M.D.¹⁾, Kenichiro Sakai, M.D., Ph.D.¹⁾, Hidetaka Mitsumura, M.D., Ph.D.¹⁾ and Yasuyuki Iguchi, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, The Jikei University School of Medicine

A 69-year-old man was admitted to our hospital because of dysesthesia in right palm and left upper limb, gait disturbance, and muscle weakness in both lower limbs. At the same time of neurological impairment appeared, he developed pemphigoid. Lumbar MRI showed swelling of cauda equina nerve root. We diagnosed as chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy based on an electrophysiological examination, and 2 courses of intravenous immunoglobulin therapy (IVIG) were initiated. After the treatments, symptoms improved immediately. However, thrombocytopenia was seen after each treatment which began on the second day of treatment start, reaching the lowest point from about 10 to 14 days, and improved naturally from 10 to 15 days after the end of IVIG. Difficulty in hemostasis was seen during dialysis due to thrombocytopenia. As a cause of thrombocytopenia, formation of IgG-platelet complexes could be considered, and the presence of multiple inflammatory diseases which activated Fcγ receptors play key roles could be a risk for IVIG related thrombocytopenia.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2020;60:57-59)

Key words: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, intravenous immunoglobulin therapy, thrombocytopenia, side effect