

## 症例報告

## 著明な神経根腫大により脊髄症を呈した 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の 77 歳男性例

前田 敏彦<sup>1)</sup> 川井 元晴<sup>1)</sup> 石口 絵梨<sup>1)</sup>  
尾本 雅俊<sup>1)</sup> 小笠原淳一<sup>1)</sup> 神田 隆<sup>1)\*</sup>

要旨：64 歳時から両足の異常感覚に加え両下肢筋力低下が進行し前医で慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; CIDP) と診断された。施行された免疫学的治療の効果はいずれも不十分で経過し、両下肢の著明な痙性と排尿・排便障害を呈した。頸椎 MRI では腫大した神経根が脊髄を著明に圧排しており、除圧を目的に椎弓切除術と後根生検を施行した。頸髄後根には炎症細胞浸潤と浮腫をみとめ活動性が確認されたことから、IVIg、ステロイドパルス療法を反復し筋力が改善した。CIDP の長期経過例で稀にみられる著明な神経根腫大の要因は線維化であるとされるが、本例では疾患活動性を病理学的に証明し、除圧術に加え積極的な免疫療法の介入により症状の改善を得た。

(臨床神経 2020;60:603-608)

Key words：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、神経根腫大、脊髄症

## はじめに

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; CIDP) は左右対称性の運動感覚障害をきたす自己免疫性脱髄性ニューロパシーであり、多くの症例でIVIg、副腎皮質ステロイド療法、血漿交換療法の3者を第一選択とした免疫学的治療が奏効するが、治療効果が不十分で長期経過を辿った症例の中に神経根の著明な腫大をきたす例がみられる<sup>1)</sup>。その要因として、脱髄が繰り返されることで onion bulb が多数形成されるとともに神経組織の線維化が進行するためと考えられており<sup>2)</sup>、この時期の免疫学的治療介入は通常困難とされている。今回、われわれは著しく腫大した頸髄神経根による圧排のため脊髄症を呈した CIDP の 77 歳男性例に対し、神経根腫大の要因が従来の報告とは異なり活動性の炎症であることを病理学的に証明し、複数の免疫学的治療を十分行うことで良好な経過を得ることができたため報告する。

## 症 例

症例：77 歳、男性

主訴：歩行障害、四肢筋力低下

既往歴：高血圧症。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：出生、発達に異常なく、運動は得意だった。1999 年 (64 歳) から両足先にじんじん感が出現し、2002 年から両下肢筋力低下が出現した。近医脳神経内科を受診し、両膝関節から末梢の触痛覚、振動覚および両下肢関節位置覚の低下の所見と末梢神経伝導検査で脱髄所見をみとめたことから、CIDP と診断された。ステロイドパルス療法 1 コールが行われ、じんじん感は軽減し下肢筋力は軽度改善した。しかし、筋力の改善が一時的だったことからそれ以上の投与は行われず経過観察となった。2007 年には両上肢筋力低下が出現し、同院でIVIg 1 コールが行われたが筋力の改善はなかった。その後再びステロイドパルス療法 1 コールを施行された後、プレドニゾロン 1 mg/kg/日の内服が開始された。1 週間ごとに 10 mg/日ずつ漸減され 3 カ月後には 5 mg/日で維持された。その後も四肢筋力低下は増悪し、下肢遠位筋筋力は MMT3 まで低下し杖歩行になった。2008 年 2 月に同院で単純血漿交換療法が施行された。四肢筋力が改善し杖なしで数歩歩けるようになったが、施行直後の末梢神経伝導検査での改善が得られなかったとの評価から単純血漿交換は「無効」と判断された。その後シクロスポリンが併用されたが腎障害をきたしたため中止され、シクロホスファミド 50 mg/日に変更された。しか

\*Corresponding author: 山口大学大学院医学系研究科臨床神経学 [〒 755-8505 山口県宇部市南小串 1 丁目 1-1]

<sup>1)</sup> 山口大学大学院医学系研究科臨床神経学

(Received January 13, 2020; Accepted April 30, 2020; Published online in J-STAGE on August 8, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.001416

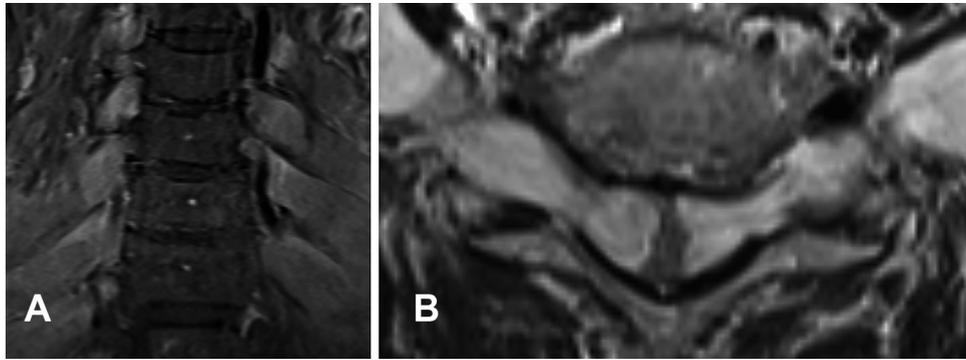


Fig. 1 Coronal and axial MRI of the cervical spine.

(A) Gadolinium-enhanced  $T_1$ -weighted coronal images (1.5 T, TR 600 ms, TE 21.0 ms) showed bilateral nerve root hypertrophy with prominent enhancement. (B) Gadolinium-enhanced  $T_1$ -weighted axial images through C4 (1.5 T, TR 550 ms, TE 9.2 ms). Cervical cord was severely compressed by enlarged and enhanced nerve roots.

し、感染症を契機に2008年2月にプレドニゾロン、同年4月にはシクロホスファミドが中止された。2011年1月には免疫吸着療法が施行されたが筋力の改善に乏しく無効と判断され、アザチオプリン100 mg/日の投与が開始された。2011年秋頃から安静時に両足が内反交叉するようになり、上肢筋力低下が増悪し、尿意・便意が減弱したため、当科に紹介となり入院した。

入院時現症：身長171 cm、体重59 kg、体温35.5°C、脈拍64/分 整、血圧135/75 mmHg。一般身体所見に異常なし。意識は清明で、脳神経に異常はなかった。運動系では下肢遠位筋優位の筋萎縮が左右対称性にみられ、筋力は上肢近位筋が両側MMT3、四肢遠位筋では両側MMT1と低下していた。両下肢に著明な痙縮がみられたが腱反射は四肢で消失し病的反射は両側陰性だった。下肢の振動覚と関節位置覚は消失していた。手袋靴下型の触痛覚低下があり、尿失禁、便意減弱をみとめた。

検査所見：末梢血・血液生化学的検査に異常なく、抗核抗体を含む各種自己抗体は陰性で甲状腺機能は正常、M蛋白は陰性であった。FISH法によるPMP22遺伝子の重複や欠損はみられなかった。Neurofascin155 (NF155)抗体は陰性であった。脳脊髄液は淡黄色透明で、蛋白3,045 mg/dlと著明な蛋白増多をみとめ、糖82 mg/dl (同時血糖120 mg/dl)、細胞数20/mm<sup>3</sup> (単核球98.3%)であった。頸椎造影MRIでは、全ての神経根が造影効果を伴って著明に腫大していた。特に第4頸椎から第7頸椎椎体レベルでは腫大した神経根が脊柱管内にまで及んで左右から頸髄を高度に圧排し、第4頸椎椎体レベルで最も強くみとめた (Fig. 1)。腰椎造影MRIでは馬尾が著明に腫大しており造影効果を伴っていた。末梢神経伝導検査では右正中神経の複合筋活動動位 (compound muscle action potential; CMAP) のみ導出され、著明な遠位潜時の延長 (21.0 msec) と速度の低下 (15.0 m/sec) があり、時間的分散と CMAP 振幅の低下 (近位/遠位 : 0.3 mV/0.5 mV) をみとめた。2007年に前医で施行された左腓腹神経生検標本 (エ

ボン包埋トルイジンブルー染色) では、有髄神経線維が高度に脱落し、onion bulb を多数認めた。神経内鞘に浮腫があり、炎症細胞浸潤がわずかにみられた。

入院後経過 (Fig. 2)：進行性で左右対称性の四肢筋力低下と感覚障害を呈し、末梢神経伝導検査で遠位潜時の著明な延長と速度の低下を認め、左腓腹神経生検標本で神経束内および神経束間で大径有髄神経線維の分布に差異が存在し、onion bulb がみられたことから CIDP (EFNS/PNS 分類で definite) と診断した。

一方、四肢筋力低下に加えて両下肢痙縮と膀胱直腸障害を呈し、MRIで著明に腫大した神経根が脊柱管内におよび、両側から頸髄を圧排していたため、神経根腫大に伴う脊髄症を併発したと考え、除圧目的に頸椎椎弓切除術を行うと同時に左第5頸椎後根神経生検を施行した。術中所見では頸髄を覆うように著明な神経根腫大がみられた (Fig. 3)。

C5後根神経生検標本では有髄線維密度が著明に低下し、低形成のonion bulbを多数みとめた。電子顕微鏡像ではonion bulbに隣接してリンパ球浸潤を複数認め、病変の主体はCD3陽性細胞の浸潤と間質の著明な浮腫と考えられた (Fig. 4)。術後に両下肢痙縮は消失したが、術後3週間頃から四肢筋力はMMT1まで低下し、末梢神経伝導検査では右正中神経CMAPが導出不能となった。術後3週間後の脳脊髄液検査で蛋白749 mg/dlと低下しており、入院時にみられた著明な蛋白上昇は、炎症に加え脊髄腫大による髄腔閉塞の関与が考えられた。C5後根神経生検所見から、免疫治療の効果が期待できると判断し、IVIg (0.4 g/kg/day, 5日間) を4クール、ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン1,000 mg/day, 3日間) を2クール施行したところ、上肢筋力が近位MMT5、遠位MMT3まで改善した。末梢神経伝導検査では右正中神経CMAPの導出が再び可能となった。IVIg及びステロイドパルス療法は有効と判断し、維持療法としてそれまで継続されていたアザチオプリン100 mg/日に加え、月1回のIVIgとステロイドパルス療法を継続して行う方針とした。手術後、免疫

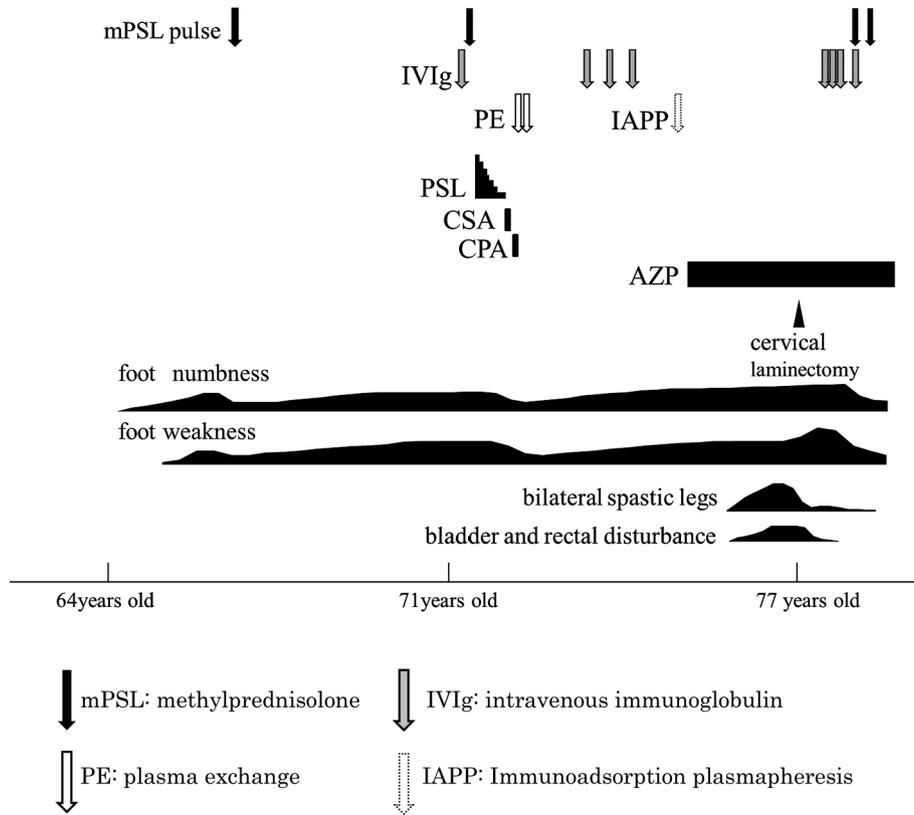


Fig. 2 Clinical course.

The patient received inadequate treatment after being diagnosed with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP), and his lower limb weakness and numbness had progressed. At 76 years of age, he developed severe lower limb spasticity as well as bladder and rectal incontinences due to compression of the cervical cord by enlarged nerve roots. These symptoms showed marked improvement after cervical laminectomy followed by repeated steroid pulse therapy and IVIG. PSL: prednisolone, CSA: ciclosporine-A, CPA: cyclophosphamide, AZP: azathioprine.

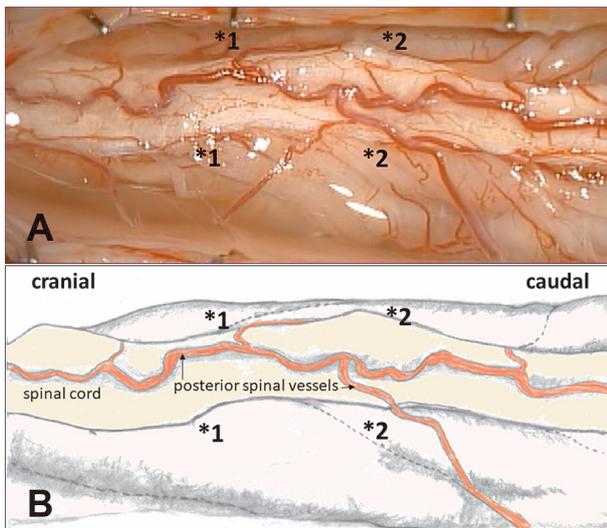


Fig. 3 Intraoperative gross findings for enlarged nerve roots. (A) Massively enlarged bilateral nerve roots at C5(\*1) and C6(\*2) are observed. (B) Schema of (A). Dotted lines indicate approximate boundaries of enlarged nerve roots.

療法を4カ月施行後に行った頸髄MRIでは神経根腫大の程度がわずかに改善した。維持療法及びリハビリテーション目的で転院した。

### 考 察

本例は進行性で左右対称性の四肢運動感覚障害を呈し、電気生理学的検査と腓腹神経生検で診断確定したCIDPの77歳男性例である。他院で各種の免疫学的治療が施行されていたが、ステロイドパルス療法、IVIgを各々1クール施行後の筋力に改善が得られず、単純血漿交換療法では筋力の改善はみられたが治療直後の末梢神経伝導検査が改善していなかったことからいずれも「無効」と評価されており、治療期間や評価方法が十分とは言えなかった。さらにわれわれは、著明に腫大した頸髄神経根をMRIで確認し、除圧術と同時に施行した後根神経生検により本例の神経根腫大の原因は活動性の炎症であることを確認し積極的治療介入を行った。

本例の臨床型は近位より遠位に強い対称性の四肢筋力低下、末梢神経伝導検査で遠位潜時の著明な延長がみられるなど、いわゆる distal demyelinating symmetric phenotype であ

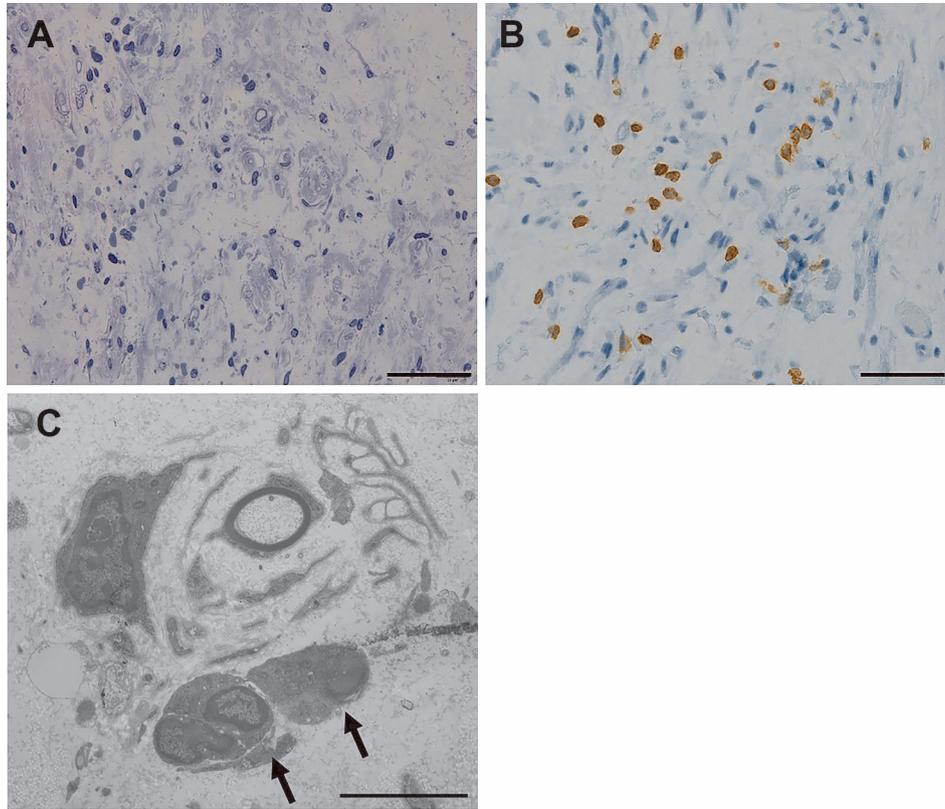


Fig. 4 Histopathological findings of the C5 dorsal root.

(A) Toluidine blue-stained epon-embedded semi-thin section showed severe reduction of myelinated nerve fibers and scattered small onion bulbs with massive edema. Bar = 50  $\mu$ m. (B) Immunohistochemical of CD3 cells showed diffuse CD3 positive cell infiltration in the dorsal root. Bar = 50  $\mu$ m. (C) Electron micrograph. The lymphocytes (arrows) were observed close to the onion bulb. Bar = 5  $\mu$ m.

り、脳脊髄液蛋白の著明高値や MRI での頸髄神経根の著明な腫大、血漿交換療法が有効であったらしいエピソードを併せ、抗 NF155 抗体陽性ニューロパチー<sup>3)</sup>が重要な鑑別疾患に挙げられたが、発症年齢が 63 歳と高齢で経過中に上肢振戦はなく、免疫学的治療の介入前に検索した抗 NF155 抗体は陰性であり、NF155 抗体関連 CIDP とは異なる範疇に入るものと考えた。

CIDP でみられる神経根腫大の病態は解明されていない。平均罹病期間 11.6 年の CIDP 14 例のうち再発寛解を繰り返した 10 例で神経根の腫大をみとめたと報告した Duggins ら<sup>1)</sup>をはじめ、特に治療抵抗性の症例や罹病期間の長い症例で神経根腫大をきたしやすいとされている<sup>1)2)4)~7)</sup>。腫大した神経根を呈した CIDP の剖検所見は多数の onion bulb 形成と線維化であり、脱髄と再髄鞘化を繰り返した結果生じる慢性的な所見であると考えられている<sup>1)2)8)9)</sup>。一方、神経症状を発症して 2~3 週間後に施行された MRI で頸髄神経根の著明な腫大と造影効果のみとめた発症早期の CIDP 症例では、同部位に浮腫を示唆する低エコー所見を呈し、免疫学的治療介入により神経根腫大が著明に改善しており<sup>7)</sup>、急性期の神経根腫大には炎症に伴う浮腫が関与する可能性が推測されているが<sup>7)10)</sup>、病理学的裏付けはこれまでなされていない。罹病

期間 13 年の本例は、CIDP の長期経過例にみられる神経根腫大の病態が、これまで考えられてきたような慢性経過後の非可逆的な変化ではなく、持続的な活動性の炎症とそれに伴う浮腫であることを組織学的にはじめて明らかにし免疫学的治療介入の根拠を示した点で臨床的重要性が高い。

神経根の著明な腫大による脊髄症を呈した CIDP はこれまで 8 例報告されているのみであり<sup>2)4)5)11)12)</sup>、除圧術を行った症例はそのうち 3 例であった。いずれの例も治療の中断や治療困難例と判断されたために免疫学的治療が不十分であり、増悪を繰り返していたことが腫大の要因であると推察された。これらの報告では神経根腫大に対する免疫学的治療の有効性は十分に検証されず、onion bulb の形成と線維化を主体とした慢性的な変化に対する免疫療法の有用性は乏しいと判断され外科的な除圧術のみが選択されており<sup>12)</sup>、神経根腫大に対して積極的治療を行い改善効果を見たものはない。本例では後根神経生検で活動性の炎症所見を認めたことから免疫学的治療介入が可能と判断し、ステロイドパルス療法と IVIg といった複合的免疫学的療法を反復施行することで神経学的所見が改善し電気生理学的検査でも有効性を確認できた。

標準的な CIDP の治療の第一選択として挙げられている副腎皮質ステロイド療法、IVIg、血液浄化療法の三つの治療法

の間には有効性の優劣はないとされている<sup>13)</sup>。これら第一選択薬と免疫抑制薬などの補助的治療法の間では有効性の点で大きな隔たりがあり、補助的治療法の有効性を示すランダム化比較対照試験は存在しない。治療効果を判断するための治療期間として、副腎皮質ステロイド療法では最低 12 週間、IVIg と血液浄化療法では 8 週間継続の後に判定する必要があると提唱されている<sup>13)14)</sup>。本症例でもこれら 3 者の治療法を前医で順次試されてはいたが、投与量や治療期間ともに十分ではなかったが「無効」と判断され中止されており、いわゆる「難治症例」と考えられていた。CIDP では十分な治療を行ったうえでの正確な効果判定が必要である。

※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) Duggins AJ, McLeod JG, Pollard JD, et al. Spinal root and plexus hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain* 1999;122:1383-1390.
- 2) Schady W, Goulding PJ, Lecky BR, et al. Massive nerve root enlargement in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:636-640.
- 3) Ogata H, Yamasaki R, Hiwatashi A, et al. Characterization of IgG4 anti-neurofascin 155 antibodypositive polyneuropathy. *Ann Clin Tran Neurol* 2015;2:960-971.
- 4) De Silva RN, Willison HJ, Doyle D, et al. Nerve root hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1994;17:168-170.
- 5) Ginsberg L, Platts AD, Thomas PK. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy mimicking a lumbar spinal stenosis syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:189-191.
- 6) Mizuno K, Nagamatsu M, Hattori N, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy with diffuse and massive peripheral nerve hypertrophy: distinctive clinical and magnetic resonance imaging features. *Muscle Nerve* 1998;21:805-808.
- 7) Grimm A, Schubert V, Axer H, et al. Giant nerves in chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 2017;55:285-289.
- 8) Matsuda M, Ikeda S, Sakurai S, et al. Hypertrophic neuritis due to chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): a postmortem pathological study. *Muscle Nerve* 1996;19:163-169.
- 9) Pytel P, Rezanian K, Soliven B, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) with hypertrophic spinal radiculopathy mimicking neurofibromatosis. *Acta Neuropathol* 2003;105:185-188.
- 10) Kuwabara S, Misawa S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical subtypes and their correlation with electrophysiology. *Clin Exp Neuroimmunol* 2011;2:41-48.
- 11) Midroni G, Dyck PJ. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: unusual clinical features and therapeutic responses. *Neurology* 1996;46:1206-1212.
- 12) Goldstein JM, Parks BJ, Mayer PL, et al. Nerve root hypertrophy as the cause of lumbar stenosis in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 1996;19:892-896.
- 13) 「慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー，多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン」作成委員会編. 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー，多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン 2013. 第 1 版. 東京：南江堂；2013.
- 14) Gorson KC. An update on the management of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord* 2012;5:359-373.

**Abstract****Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy  
with myelopathy due to massively enlarged nerve roots**

Toshihiko Maeda, M.D.<sup>1)</sup>, Motoharu Kawai, M.D.<sup>1)</sup>, Eri Ishiguchi, M.D.<sup>1)</sup>,  
Masatoshi Omoto, M.D.<sup>1)</sup>, Jun-ichi Ogasawara, M.D.<sup>1)</sup> and Takashi Kanda, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

We report a 77-year-old man who presented with numbness and weakness of the feet bilaterally, that had progressed over 13 years. He was diagnosed with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) on the basis of nerve conduction studies and a sural nerve biopsy; however, he was inadequately treated and his weakness had progressed. At 76 years of age, he developed spasticity in the legs as well as bladder and rectal incontinences. Gd-enhanced MRI revealed severe compression of the cervical cord by massively enlarged nerve roots. A cervical laminectomy was performed to decompress the cervical cord. A fascicular biopsy of the C5 dorsal root showed a prominent lymphocyte infiltration and edema. Repeated methylprednisolone pulse therapy and IVIg ameliorated the weakness. We concluded that the main cause of nerve root hypertrophy in this patient was active inflammation.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:603-608)

**Key words:** chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, spinal nerve root hypertrophy, myelopathy

---