

免疫グロブリン大量静注療法抵抗性の慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーに対して二重膜濾過血漿浄化療法が奏功した 1 例

小野原早紀^{1)*}, 山口佐歩美¹⁾, 上村麻衣¹⁾, 佛坂早紀¹⁾, 河野広貴¹⁾
永井涼人¹⁾, 藤元紗代子¹⁾, 横井美央²⁾, 荒川修治²⁾, 柳田太平¹⁾

1) 製鉄記念八幡病院 腎臓内科

2) 同 脳血管内科

A case report of double filtration plasmapheresis for intravenous immunoglobulin-resistant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

Saki Onohara¹⁾, Sahomi Yamaguchi¹⁾, Mai Uemura¹⁾, Saki Bussaka¹⁾, Hiroki Kono¹⁾,
Ryoto Nagai¹⁾, Sayoko Fujimoto¹⁾, Mio Yokoi²⁾, Shuji Arakawa²⁾, Taihei Yanagida¹⁾

1) Department of Nephrology Steel Memorial Yawata Hospital

2) Department of Cerebrovascular Medicine, Steel Memorial Yawata Hospital

【要旨】

症例は81歳女性。6か月前から両膝下から足先、両手先にかけて異常感覚が出現した。慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーの診断となり、一次治療として免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) を施行したが、症状の改善は認めずIVIg無効例と判断した。二次治療法として血液浄化療法を選択し、二重濾過血漿交換療法 (DFPP) 2クール計14回施行後に、筋力低下の改善、深部感覚障害の改善を認めた。DFPP 3クール施行後、症状は再燃し、最終的にステロイドの追加使用によって症状の進行が抑えられた。

key words

慢性炎症性脱髄性根多発根ニューロパチー, 血液浄化療法, 二重濾過膜法

I. 緒言

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : CIPD) は、2か月以上にわたる四肢筋力低下と感覚異常をきたす後天性の免疫介在性末梢神経疾患であり、本邦での有病率は10万人あたり1.61人である¹⁾。病因としてミエリン鞘を標的とする細胞性および体液性の自己免疫的機序が推定され²⁾、診断や治療介入の遅れは不可逆性の軸索変化をきたし治療への反応性が不良となる

ため³⁾、早期の診断、治療が重要である。第一選択の治療法としてはステロイド治療、免疫グロブリン大量静注療法 (Intravenous immunoglobulin : IVIg)、および血液浄化療法が行われる。CIPDに対する血液浄化療法として、単純血漿交換 (Plasma exchange : PE) の報告例は多いが、二重濾過膜法 (Double filtration plasmapheresis : DFPP) を用いた血液浄化療法に関する報告例は少ない^{8), 9)}。今回、IVIg抵抗性のCIPDに対してDFPPを施行した症例を経験したのでここに報告する。

受付日：2019年8月30日／受理日：2019年9月27日

* 連絡先：〒805-8508 福岡県北九州市八幡東区春の町1-1-1 社会医療法人 製鉄記念八幡病院 tel:093-672-3176 / fax:093-671-9447
onohara.5@ns.yawata-mhp.or.jp

Ⅱ. 症 例

【患者】81歳女性

【主訴】両上下肢の異常感覚

【生活歴】喫煙：なし，飲酒：機会飲酒，アレルギー：なし，ADL：全自立

【既往歴】77歳 両眼白内障，78歳 高血圧，深部静脈血栓症，労作性狭心症，脂質異常症

【内服歴】ピタバスタチン Ca 2 mg 1 T 1 ×，
ビソプロロールフマル酸 2.5 mg 1 T 1 ×
エソメプラゾール 20 mg 1 T 1 ×，エドキシ
バン 30 mg 1 T 1 ×

バルサルタン 80 mg 1 T 1 ×，メコバラミン
500 μg 2 T 2 ×

【現病歴】X-1年9月下旬頃から両下腿と両前腕に膜が貼っているような異常感覚と痺れが出現した。X年1月初旬に当院脳血管内科外来を受診した。外来検査で境界型糖尿病を認めていたことから糖尿病性末梢神経障害を疑い，薬物治療で経過観察とされていたが改善を認めなかった。X年4月上旬に上記症状の精査目的に当院入院となった。

【来院時現症】身長 147.5 cm，体重 61 kg，BMI：28 kg/m²，体温 36.5℃，脈拍数 68 回/分（整），血圧 130/70 mmHg，呼吸数 14 回/分，SpO₂ 98%（室内気），頭頸部：眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし，頸動脈雑音なし，頸静脈怒張なし，甲状腺腫大なし。胸部：呼吸音 清，心音雑音なし，Ⅲ音Ⅳ音を聴取せず，腹部：平坦，軟，蠕動音正常，自発痛・圧痛なし，腹部血管雑音なし，四肢：下腿浮腫なし，発疹なし，末梢動脈触知良好，両下腿に静脈怒張あり

【神経学的所見】意識清明，高次脳機能：特記所見なし，脳神経：特記所見なし

（運動）Barré 試験，Mingazzini 試験はともに陰性 MMT（R，L）の順に記載

上肢：上腕二頭筋（4/5，4/5），上腕三頭筋（4/5，4/5），手関節屈筋（4/5，4/5），手関節伸筋（4/5，4/5）

下肢：腸腰筋（4/5，4/5），大腿二頭筋（4/5，4/5），大腿四頭筋（4/5，4/5），

5），前脛骨筋（5/5，5/5），下腿三頭筋（5/5，5/5）

（感覚）表在感覚：触覚 左右差なく正常，温痛覚：両上下肢で低下（デルマトームに沿わずどの部分も一様に低下），深部感覚：振動覚 上肢左右とも 1-2 秒/下肢左右とも 3 秒，位置覚：左右差なく正常，異常感覚：上肢は両側とも肘関節より遠位でしびれあり（末梢ほど強い），下肢は両側とも膝関節より遠位でしびれあり（末梢ほど強い）

（反射）深部腱反射：腕橈骨筋反射（-/-），上腕二頭筋反射（-/-），上腕三頭筋反射（-/-），膝蓋腱反射（-/-），アキレス腱反射（-/-），病的反射：Babinski 兆候（-/-），Chaddock 兆候（-/-）

【協調運動】指鼻指試験 正常，反復拮抗運動 正常，膝踵試験 正常

【運動神経伝導速度（表 1）】両側正中神経，尺骨神経で概ね潜時の延長を認め CIDP（definite）の診断基準を満たした。神経伝導速度も概ね低下していたが，CIDP（definite）の診断基準である 80% の伝導速度の低下は認めなかった。

【来院時血液検査（表 2）】血液一般，生化学検査，凝固系検査などに特記所見なく，感染症スクリーニングもすべて陰性であった。免疫グロブリンは IgG のみ軽度高値であった。CIDP には特異的な抗体がないが，鑑別疾患であるギランバレーなどの神経疾患に特異的な抗体は認めなかった。また髄液検査では蛋白細胞乖離を認めた。

【入院中の臨床経過】EFNS/PNS（European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society）の CIDP の診断基準と照らし合わせると，臨床病型としては 2 か月以上進行する対称性の運動感覚障害を呈し，近位筋と遠位筋が同時に侵され，腱反射が四肢で低下，消失するという経過が合致し，電気診断基準として 2 神経以上で遠位潜時が正常上限値の 50% 以上延長していた神経伝導検査結果が合致した。また，支持基準としては脳脊髄液における蛋白細胞乖離所見が合致し Definite CIDP の診断となった。CIDP の診断後，IVIg 療法（40 mg/kg×5 日）を 1

表 1 運動神経伝導速度

	潜時 (ms)	振幅 (mV)	伝導速度 (m/s)
●右正中神経			
手関節	7.92 (3.49±0.34)	8.15 (7.00±3.00)	36.1 (57.7±4.9)
肘関節	14.01 (7.39±0.69)	8.94 (7.00±2.70)	
●左正中神経			
手関節	7.50 (3.49±0.34)	8.80 (7.00±3.00)	34.9 (57.7±4.9)
肘関節	13.95 (3.49±0.34)	8.81 (7.00±2.70)	
●右尺骨神経			
手関節	6.00 (2.59±0.39)	6.83 (2.59±0.39)	37.6 (58.7±5.1)
肘関節	12.12 (6.10±0.69)	4.79 (6.10±0.69)	
●左尺骨神経			
手関節	6.15 (2.59±0.39)	8.66 (2.59±0.39)	42.7 (58.7±5.1)
肘関節	12.00 (6.10±0.69)	6.27 (6.10±0.69)	

()内は mean±SD

表 2 来院時血液検査

[血算]			[生化学]			[その他]		
WBC	8370	/μL	LDL-C	81	mg/dL	IgG	1866	mg/dL
RBC	332万	/μL	TP	7.8	g/dL	IgM	324	mg/dL
Hb	10.3	g/dL	Alb	3.2	g/dL	IgA	47	mg/dL
Plt	32.0万	/μL	T. Bil	0.5	mg/dL	抗 MAG 抗体※1	感度以下	
[凝固]			AST	22	U/L	抗 SGPG 抗体※2	感度以下	
PT-%	73	%	ALT	13	U/L	抗 GQ1b IgG 抗体※3	陰性	
PT-INR	1.17		ALP	235	U/L	抗 GM1 IgG 抗体※4	陰性	
APTT	29	sec	γ-GTP	15	U/L	M 蛋白	感度以下	
D-Dimer	0.8	μg/mL	LDH	163	U/L	<髄液検査>		
Fib	452	mg/dL	CK	57	U/L	細胞数	<1	/μL
[感染症]			BUN	9.2	mg/dL	総蛋白	70	mg/dL
HBs-Ag	(-)		Cre	0.6	mg/dL	糖	69	mg/dL
HBs-Ab	(-)		UA	3.6	mg/dL	オリゴクローナルバンド		陰性
HCV-Ab	(-)		Na	141	mmol/L			
TPHA	(-)		K	4.6	mmol/L			
RPR	(-)		Cl	107	mmol/L			
HTLV-Ab	(-)		Ca	9.1				
HIV-Ab	(-)							

※1 抗 MAG (myelin associated glycoprotein) 抗体; IgM パラプロテイン血症に伴うニューロパチーの 50% 以上で認める

※2 抗 SGPG (sulfated glucuronyl paragloboside) 抗体; IgM パラプロテイン血症に伴うニューロパチーの 50% 以上で認め、抗 MAG 抗体陽性例のほとんどは抗 SGPG 抗体が陽性となる

※3 抗 GQ1b 抗体 (末梢神経を構成するガングリオシドに対する自己抗体); ギラン・バレー症候群の亜型で、外眼筋麻痺、失調、腱反射の低下を伴うフィッシャー症候群で認める

※4 抗 GM1 抗体 (末梢神経を構成するガングリオシドに対する自己抗体); ギラン・バレー症候群の中で、急性運動軸索型ニューロパチーに分類される病型で認める

クール目第 15～20 病日に、2 クール目第 33～38 病日に施行したが、下肢の振動覚が消失し脱髄所見が進行したので、治療効果に乏しいと判断した。深部静脈血栓症の既往があり、ステロイドによる副作用を考え、二次治療として血液浄化療法を選択した。血液浄化療法として DFPP を選択し第 68 病日より、週 3 回の頻度で施行した。DFPP の条件は表 3 の通りである。CIDP の病態には

細胞性免疫、液性免疫の両方の関与が示唆され、現在のところ特異的抗体は見つかっていない。しかし、過去のいくつかの報告からは IgG クラス抗体の関与が示唆されていることから、IgG 値を目安に施行を継続した。

血液浄化療法開始時の振動覚の所見は右手 4 秒、左手測定不能、右足・左足は測定不能であったが、DFPP 1 クール目 (第 68～81 病日、計 7 回)、

表3 DFPP 条件

バスキュラーアクセス：右内経静脈に中心静脈カテーテルを挿入
 抗凝固剤：ヘパリン
 一次膜：プラズマフロー OP05®（旭化成メディカル，東京）
 二次膜：カスケードフロー EC20®（旭化成メディカル，東京）
 血漿処理量：体重とヘマトクリットから計算上得られる循環血症量と同等の 4 L
 血流量（QB）：100 ml/min
 DFPP での血漿ポンプ速度は QB の 30%，DFPP のドレンポンプ速度は補充流量に応じて血漿ポンプ速度 30 ml/min
 置換液：5 % アルブミン 1000 ml

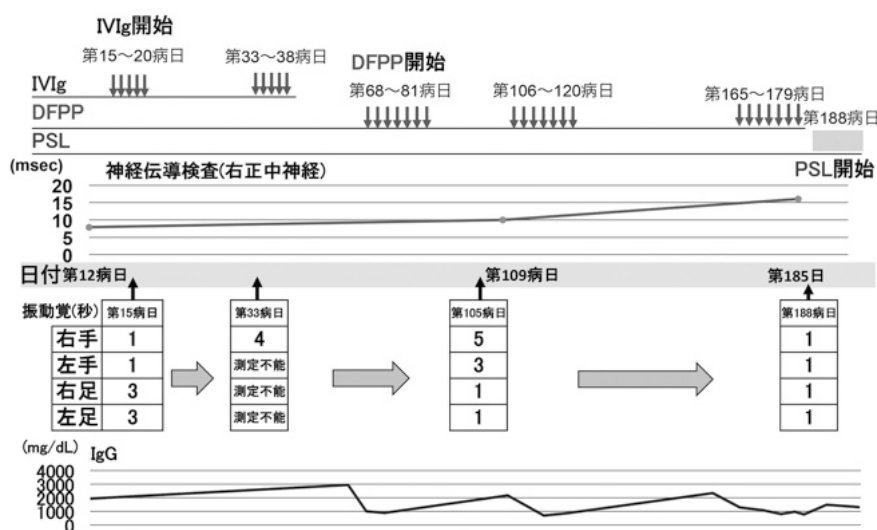


図1 入院後経過

2 クール目（第 106～120 病日，計 7 回）終了時点で，振動覚は右手 5 秒，左手測定不能から 3 秒まで改善したが，右足・左足は測定不能のままであった．またしびれ症状や筋力の改善も認め，一時的に治療改善の可能性があるとして判断して，DFPP を 3 クール目（第 165～179 病日）まで継続した．3 クール終了時点で臨床症状は横ばいであったが，神経伝導検査で悪化を認めた．上肢の神経は遠位潜時，伝導速度の改善が見られたが，下肢の神経では描出困難であり，不可逆的な脱髄変化をきたしている可能性が考えられた．IgG 値も横ばいとなり，結果として DFPP の効果は頭打ちであったと判断し，ステロイドパルス療法（第 185～187 病日 メチルプレドニゾロン 1000 mg/日静注）施行し，ステロイド後療法として第 188 病日からプレドニン 50 mg/day 内服を開始した．内服治療後，下肢の運動神経電動速度は変わらず導出困難であったが，右正中神経遠位潜時 16→

15 秒，振幅 33→36 秒まで改善した．また，異常感覚は残存したが，悪化は認めなかった．IgG 値は再度上昇に転じ，最大 1483 mg/dL まで上昇していたが，1 か月後には 736 mg/dL と最小値まで低下した．1 週間ごとに 10 mg ずつプレドニン内服を漸減し，プレドニン 10 mg/day 内服時点で退院となった．

Ⅲ. 考 察

CIDP の第一選択の治療としてはステロイド治療，経静脈的免疫グロブリン療法（IVIg），および，血液浄化療法の有効性が認められており，いずれの治療法も優劣はないとされるが^{4), 5)}，安全性と簡便性から IVIg 療法が初期治療として選択とされることが多い⁶⁾．ステロイドに関してはパルス療法，経口内服のいずれも効果は同等であっ

たと報告され¹³⁾、いずれも短期的副作用は少ないが、長期内服にあたっては感染症、骨粗鬆症、耐糖能異常などの副作用が問題となってくる。血液浄化療法は、血管アクセス、施設や人的資源の確保、多量の置換液が必要であり、3つの治療選択肢のなかでは最も侵襲が大きい。しかしながら効果の速さが利点であり、今回の症例は一次治療として行ったIVIg療法が無効であり、高齢で深部静脈血栓症の既往があることから、二次治療としてはステロイド治療ではなくDFPPを用いた血液浄化療法を選択した。

血液浄化療法として、本邦では、単純血漿交換、免疫吸着療法 (IAPP)、および、DFPP が保険適応として認められている。血液浄化療法の中で、無治療群を対照とした比較対照試験で有効性が報告されているものは単純血漿交換のみであるが⁷⁾、DFPP または IAPP でも有効性を認めた報告例はある^{8), 9)}。本疾患においては多量の置換液による合併症を避けて DFPP または IAPP を検討した。また、近年IVIg抵抗性のCIDPの中でIgG4サブクラスの自己抗体をもつものが報告されており¹¹⁾、IAPPではIgG2やIgG4の除去率は不良であるため、治療の確実性を期待してDFPPを選択した。しかしながら、それぞれの血液交換療法を比較した報告はなく、現時点ではどの血液浄化療法が優れているかに関するエビデンスの蓄積には乏しい。

CIDPの中には初期治療への反応性は良好だが、再発を繰り返すタイプが報告されている。そういった病型に対しては、IVIgの反復投与や週1回から月1回の血液浄化療法継続も検討されている^{7), 12), 16)}。本症例においても今後再燃を繰り返す場合は血液浄化療法の反復も治療選択肢となるが、長期間にわたってDFPPを施行する患者においては、多量の置換液使用に伴う副作用として低蛋白血症、低コレステロール血症、低カルシウム血症、貧血が出現したと報告されている¹⁾。本症例では置換液はアルブミン使用としたが、置換液に伴う合併症はなく、3クール終了時点まで凝固因子の補充も必要なかった。

IgGは血液浄化療法終了後に最も低下し、1週間程度で再上昇するが、施行間隔が長くなるほど

IgG除去率は増加するため頻回の血液浄化療法の効果が高いわけではなく、施行間隔や効果の持続には個人差がある。本邦では本疾患に対する血液浄化療法が保険点数で月7回連続3か月まで許容されていることから、月7回の施行を1クールとしたが、既報では週に2～3回を3週間継続し、その後1～3週に1回の頻度に減らして間欠的血液浄化療法を継続するプロトコルも示されている⁴⁾。

IgG値は、血液浄化療法中の指標の1つではあるが、臨床症状との相関は認めないとする報告もあり¹⁴⁾、血液浄化療法が有効である機序としては液性免疫のみならず細胞性免疫への関与、すなわち、①病因物質の除去 (免疫関連物質を除去)、②体外免疫調節機構 (サイトカイン、活性化T細胞の調節)、が推定されている¹⁵⁾。血液浄化療法が有効であった症例は、臨床症状としては筋委縮や不可逆的な脱髄所見に乏しく、神経生検の結果は分節性脱髄所見にとどまり、軸索変性所見があると治療効果に乏しいとする報告もあり¹⁴⁾、臨床所見や、神経伝導検査の結果は治療効果の予測因子となる。

治療の効果判定としては、臨床症状、特に、経時的な運動神経検査の評価が重要である。神経伝導検査において脱髄所見をきたした症例では不可逆的な神経変性により治療の反応性は低いと考えられる。IVIg療法と血液浄化療法では8週間、ステロイド治療では12週間を目処に効果判定を行うとされているが、一次治療を無効と判断した場合も、併用療法や免疫抑制薬の追加を行う前に、第一選択療法の中での治療法の変更を試みることを推奨されており¹⁰⁾、初期からのステロイド併用は支持されていない。本症例では、一次治療であるIVIg療法が無効と判断した後、二次治療としてDFPPによる血液浄化療法を行い、いずれも8週間の効果判定を経て、結果的に診断から5か月後でのステロイド開始となった。ステロイド開始後、症状は安定し、検査所見でも脱髄所見の進行を認めず、ステロイド継続内服で退院となった。血液浄化療法単独では数週間以内に再発するという報告もあり¹²⁾、早期のステロイド併用も疾患の

進行を防ぎ、予後を改善させる可能性がある。

IV. 結 語

今回、IVIg療法抵抗性CIDPに対してDFPPによる血液浄化療法を施行し、一時的に症状が安定

したが、徐々に再燃したため、最終的にステロイド療法を施行した症例を経験した。血液浄化療法はCIDPに対するファーストラインの治療法であり、合併症なく、有効な治療と考えられた。疾患の進行は不可逆的な神経変性をきたすため、再発を繰り返す例に関しては、ステロイドの併用など複合的な治療は検討すべきである。

参考文献

- 1) 厚生労働省免疫性神経疾患に関する調査研究班による全国調査 2008 年
- 2) Querol L1,2, Siles AM3,4, Alba-Rovira R3Antibodies against peripheral nerve antigens in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Sci Rep. 2017 Oct 31;7(1):14411
- 3) Iijima M1, Yamamoto M, Hirayama M, Clinical and electrophysiologic correlates of IVIg responsiveness in CIDP. Neurology. 2005 Apr 26;64(8):1471-5
- 4) Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Ann Neurol.1994; 36: 838-845.
- 5) Hughes R, Bensa S, Willison H, Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Ann Neurol. 2001 Aug;50(2):195-201.
- 6) Nobile-Orazio EI, Cocito D, Jann S, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2012 Jun;11(6):493-502
- 7) Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. N Engl J Med. 1986 Feb 20;314(8):461-5.
- 8) Kumazawa K1, Sobue G, Yamamoto K, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; different beneficial effects and their correlation to the clinical features. Intern Med. 1995 Jun;34(6):537-41.
- 9) 馬場正之, 緒川雅也, 尾崎勇ほか. CIDP の臨床 北奥羽地区 56 症例の解析から. 神経内科. 1999, 50:248-254
- 10) CIDP ガイドライン 2012
- 11) Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, et al. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. Neurology. 2014 Mar 11;82(10):879-86.
- 12) Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. Brain. 1996 Aug;119 (4):1055-66.
- 13) Van Schaik IN, Eftimov F, van Doorn PA, et al. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial. Lancet Neurol. 2010 Mar;9(3):245-53.
- 14) McCombe PA, Pollard JD, McLeod JG. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Brain 110:1617,1987
- 15) Mehndiratta MM, Singh AC. Plasmapheresis for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Curr Allergy Asthma Rep. 2007 Jul;7(4):274-9.
- 16) 添田耕司, 堀潤朗, 伊藤靖, 磯野可一, 小高通夫. 慢性脱髄性多発性根神経炎(CIDP)に対する血漿二重濾過法(DFPP)の効果とその長期間施行による影響. 人工腎臓 22:198-203, 1993