

## 症例報告

## 自己免疫性溶血性貧血に伴ったニューロパチーの1例

東京女子医科大学 神経内科学

バク 千 千仙・竹内 恵・竹宮 敏子・岩田 誠

(受付 平成12年9月9日)

## 緒言

一般に自己免疫性溶血性貧血 (autoimmune hemolytic anemia: AIHA) に伴う主な神経合併症は、合併するSLEに伴うものや重症筋無力症であり、末梢神経障害の合併は文献的に極めて少ない<sup>1)~4)</sup>。今回我々は、血液透析中の患者に、自己免疫性溶血性貧血に続発して末梢神経障害を発症し、ステロイドが奏功した1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

## 症例

患者：82歳，男性。

主訴：四肢の脱力，しびれ。

家族歴：特記すべきものはない。

既往歴：19歳時腎結核で右腎摘出術，81歳時糖尿病性腎症で血液透析を導入した。

現病歴：1994年より，慢性腎不全による腎性貧血を認めたが，1996年5月に血液透析が導入され，1週間にエリスロポエチン9,000単位が投与された。その後は貧血の改善を認め，血清Hb 8 mg/dl, Ht 24% 前後に保たれていた。1997年3月頃より貧血の進行を認め，Hb 6 mg/dl, Ht 20% 程度となっていた。1997年9月初旬より両足先のしびれ，両下肢の脱力が出現した。9月中旬より両下肢脱力が増悪し，9月下旬より両手掌のしびれを自覚した。10月1日上肢の脱力が出現，起立歩行不能となった。某病院に入院し，髄液検査で蛋白細胞解離を認めたためギラン・バレー症候群が疑われ，二重膜濾過法による血液浄化療法が施行され

たが，症状の改善は認めなかった。1997年11月7日東京女子医大病院神経内科を受診し，入院となった。

現症：身長160 cm, dry weight 55.5 kg, 血圧162/50 mmHg, 眼瞼結膜は軽度貧血様で，球結膜に黄疸はない。胸部所見では心尖部で収縮期雑音を聴取し，肺雑音はない。腹部所見で肝脾腫は認めず，表在リンパ節は触知しない。左前腕内シャントがある。神経学的所見では意識清明で，構音障害はない。糖尿病性網膜症のため数年前より視力低下を認める他は脳神経系は異常ない。四肢筋力低下を認め，握力右9 kg・左7 kg, MMT上肢4・下肢3, 筋トーンスは低下し，四肢腱反射は消失し，足底反応は無反応であった。感覚系では手袋・靴下型の全感覚障害を認める。四肢の協調運動障害があり，起立歩行は不能である。膀胱・直腸障害は認めない。

検査成績：末梢血では白血球3,150/μl, 赤血球208×10<sup>4</sup>/μl, Hb 6.7 g/dl, Ht 21.1%, と貧血を認め，網状赤血球は22%と増加していた。血清生化学では，総蛋白5.4 g/dl, アルブミン3.5 g/dl, T-bil 0.3 mg/dl, AST 19 U/l, ALT 14 U/l, LDH 372 IU/l, BUN 40.5 mg/dl, クレアチニン7.83 mg/dl, CRP 0.5, HbA1c 4.3%。LDH分画は1型優位であった。胸部レントゲン写真で陳旧性肺結核を認めた。免疫系は補体CH50 44.8 U/ml, C3c 定量57.3 mg/dl, C4 定量45.3 mg/dl と正常であり，抗核抗体，クリオグロブリン，PA IgG, 寒冷凝集反

Chisen PARK, Megumi TAKEUCHI, Toshiko TAKEMIYA and Makoto IWATA [Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine]: A case of peripheral neuropathy in autoimmune hemolytic anemia

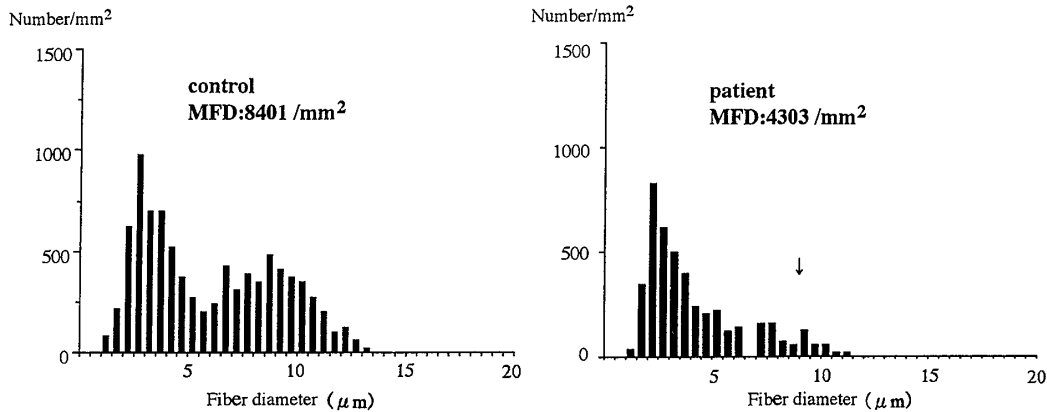


図1 有髄線維直径分布ヒストグラム  
コントロールと比べて大径有髄線維が著明に減少している。

表 末梢神経伝導速度検査

	運動神経伝導速度		
	DL(m/s)	CMAP(mV)	MCV(m/s)
左正中神経	3.65	4.58	41.4
右正中神経	4.10	8.05	45.8
左尺骨神経	2.50	3.05	45.8
右尺骨神経	2.70	4.04	38.9
左総腓骨神経	—	—	—
右総腓骨神経	—	—	—

	感覚神経伝導速	
	SNAP(μV)	SCV(m/s)
左正中神経	47.0	7.73
右正中神経	—	—
両側尺骨神経	—	—
両側腓腹神経	—	—

DL：遠位潜時，CMAP：複合筋活動電位，MCV：運動神経伝導速度，SNAP：感覚神経活動電位，SCV：感覚神経伝導速度，—：not evoked.

応，クームテスト，抗SS-A・SS-B抗体すべて陰性であった。血清蛋白免疫電気泳動で異常所見は認めなかった。エリスロポエチン 52.8 mIU/ml, B<sub>6</sub> 21.3 ng/ml, B<sub>12</sub> 715 pg/m, 血清葉酸 5.9 ng/ml と正常，髄液検査では細胞数 3/μl, 蛋白 163 mg/dl, 蛋白細胞解離を認め，IgG index 0.50, BBB 透過性 28.5 と，後者の上昇を認めた。腹部エコーで脾腫を認め，上部消化管内視鏡検査で萎縮性胃炎を認めた。胸腹部，骨盤 CT, ガリウムシンチ検査において，悪性腫瘍を示唆する所見は認めなかった。

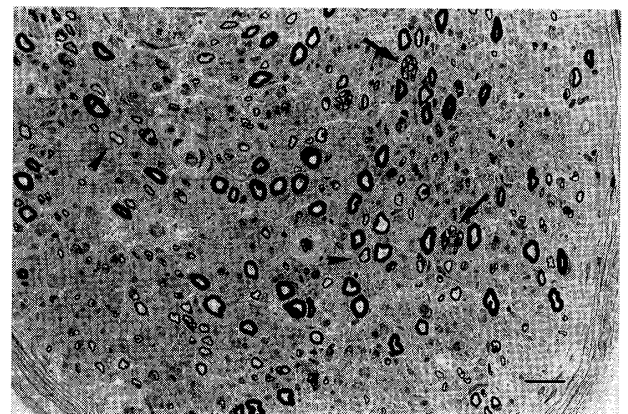


図2 腓腹神経生検（エボン包埋トルイジンブルー染色，bar は 20μm）  
矢印は小径線維のクラスター形成を示す。矢頭は軸索径に比し菲薄な髄鞘を有する線維。

神経伝導検査では，両上肢の運動神経伝導速度の遅延と，複合筋活動電位の低下を認め，両側腓骨神経の複合筋活動電位および左正中神経，両側尺骨神経，両側腓腹神経の感覚神経活動電位の導出は不能であった。伝導ブロックは認めなかった（表）。H波，下肢F波は導出不能であった。針筋電図で，前脛骨筋において神経原性変化を認めた。

腓腹神経生検では大径有髄線維密度は著明に低下し（図1，↓），一神経束あたり髄球を1～2個認めた。軸索径に比し菲薄な髄鞘を有する線維が散見された。小径線維のクラスター形成も見られた。慢性的軸索変性と再生，および脱髄性変化を示唆する所見であった。明らかな細胞浸潤は認めな

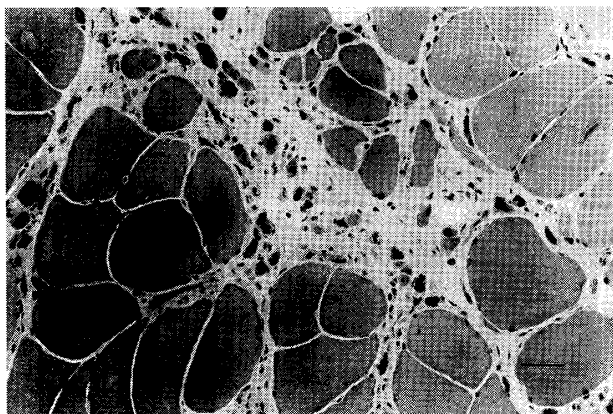


図3 短腓骨筋生検（凍結切片，H-E 染色，bar は 50  $\mu\text{m}$ ）  
高度に萎縮した筋線維が小～大群集を形成している。Pyknotic nuclear clump が散在している。

かった(図2)。左短腓骨筋生検では、小角化線維の散在と高度に萎縮した筋線維および大小群集萎縮の多発を認めた。Pyknotic nuclear clump の多発も認め、高度の神経原性変化を示した(図3)。抗ガングリオシド抗体、抗 Hu 抗体、抗 Yo 抗体は陰性であった。抗神経組織抗体検索では、患者血清との免疫組織化学反応において、ラットの小脳・大脳・肝組織の細胞核が淡染され、低力価の抗核抗体があると考えられた。骨髓生検では低～正形成性骨髓で特徴的所見を認めなかった。

**臨床経過：**前医で二重膜濾過法による血液浄化療法を3クール施行されたが、四肢筋力低下と、感覚障害の改善を認めなかったことから、血漿交換療法は無効と判断した。2月17日よりプレドニゾロン 30mg の内服を開始し、感覚障害の改善および四肢筋力の改善が認められた。PSL 開始後約1週間で全身の掻痒感の著明な改善と四肢筋力の改善が認められ、MMT は右上肢 5-、左上肢 4+、下肢 4 に改善、四肢の感覚障害の改善を認めた。またプレドニゾロン投与 10 日後より貧血の改善を認め、入院時血清 Hb 6 mg/dl であったが、Hb 8~9 mg/dl に改善した。プレドニゾロン 30mg の投与を継続していたが、3月20日に陳旧性結核の再燃と考えられる発熱をきたし、抗結核薬の投与を開始した。プレドニゾロンは減量し、最終的には中止とした。

## 考 察

今回我々は、貧血に続発して多発ニューロパチーを発症した1例を経験した。電気生理学的検査ならびに神経生検より、本例の末梢神経障害は軸索変性を主体とし、脱髄性変化も伴った混合型の亜急性ニューロパチーと考えられた。本例は、糖尿病、慢性腎不全の合併があるが、比較的亜急性に発症した多発ニューロパチーであり、髄液中の蛋白細胞解離を認め、プレドニゾロン治療により臨床症状の改善を認めることから、尿毒症性ニューロパチー、糖尿病ニューロパチーはいずれも否定的と考えた。本例はエリスロポエチン抵抗性の貧血であり、網状赤血球の増加を伴う正球性正色素性貧血で、脾腫を認め、さらにプレドニゾロンにより貧血の改善を認めたことから、自己免疫性溶血性貧血の可能性が最も疑われた。本例では、3月5日に施行したクームステストは、直接・間接とも陰性であったが、クームス試験陽性を示すのに必要な赤血球表面の IgG 量は少なくとも赤血球 1 個あたり 200 個であり、一方で赤血球 1 個あたり 100 個程度の IgG で AIHA を誘導しうることが知られている<sup>9)</sup>。さらにプレドニゾロン治療により陰性化した可能性も考えられ、本例では AIHA を完全に否定する根拠にはならないと判断した。

文献的に AIHA に伴う末梢神経障害の報告は極めて少なく、末梢神経障害の臨床的特徴、病因についての検討は殆どない。一般に AIHA は自己溶血抗体の種類により、温式抗体群と冷式抗体群に分けられる。野村ら<sup>1)</sup>は、AIHA に末梢神経障害を伴った 9 例の報告を検討し、冷式抗体陽性群では深部感覚障害による失調性感障害が多いのに対し、温式抗体群では全例で運動優位型であるとしている。発症様式の比較では冷式抗体群は慢性の発症をとり、温式抗体群は亜急性の発症様式を認めることが多い。

さらに野村ら<sup>1)</sup>は自己免疫性溶血性貧血に抗 GA1・GM1・GD1b 抗体値の上昇を伴った慢性再発性多発ニューロパチーの 1 例を報告し、ガングリオシドが赤血球膜表面にも広く分布することから、末梢神経と赤血球膜糖蛋白に共通抗原性があ

ることを想定している。本例では抗ガングリオシド抗体は陰性であったが、抗神経組織抗体検索検査においてラットの脳、小脳、肝いずれの組織とも反応する抗体を認めた。この自己抗体は神経系以外の組織とも反応していることから、低力価の抗核抗体と考えられ、これにより貧血と多発ニューロパチーをきたした可能性が考えられた。

### 結 語

AIHA に伴ったニューロパチーの 1 例を報告した。本例はラットの神経組織と反応する抗核抗体が陽性であり、ステロイド反応性であった。同様の症例の報告は極めてまれであり、ニューロパチーの成因について考察した。

抗ガングリオシド抗体の測定を施行していただきました東京大学神経内科楠進先生、抗神経組織抗体検索を施行していただきました新潟大学神経内科田中恵子先生に深

謝いたします。

### 文 献

- 1) 野村恭一, 金子 厚, 岩崎 章ほか: 自己免疫性溶血性貧血に抗ガングリオシド抗体値上昇を伴った慢性再発性多発ニューロパチーの一例. 臨神経 35: 1131-1136, 1995
- 2) Thomas TD, Donfrio PD, Angelo J: Peripheral neuropathy in cold agglutinin disease. Muscle Nerve 14: 331-334, 1991
- 3) 高田和江, 真田雅好, 渋谷宏行: 末梢神経障害で発症し, 悪性リンパ腫へ発展した抗 Pr2 寒冷凝集症の 1 例. 臨血液 33: 1231-1236, 1992
- 4) Perseghin P, Balduini CL, Piccolo G et al: Guillain-Barré syndrome with autoimmune hemolytic anemia following acute viral hepatitis. Ital J Neurol Sci 6: 447-450, 1985
- 5) 近江俊徳, 梶井英治, 小山田隆: 温式自己免疫性溶血性貧血患者における赤血球結合 IgG 量の測定とその意義. 日輸血会誌 38(5): 601-606, 1992