

臨床報告

Crow-Fukase 症候群の 1 例

東京女子医科大学 脳神経センター神経内科学教室 (主任: 丸山勝一教授)

エジマ	ミツヒコ	タケウチ	メグミ	オオタ	コウヘイ
江島	光彦	・竹内	恵	・太田	宏平
コバヤシ	イツロウ	タケミヤ	トシコ	マルヤマ	シヨウイチ
小林	逸郎	・竹宮	敏子	・丸山	勝一

(受付 平成元年2月15日)

A Case of Crow-Fukase Syndrome

Mitsuhiko EJIMA, Megumi TAKEUCHI, Kohei OTA, Itsuro KOBAYASHI,
Toshiko TAKEMIYA and Shoichi MARUYAMADepartment of Neurology (Director: Prof. Shoichi MARUYAMA), Neurological Institute,
Tokyo Women's Medical College

We have experienced a case of typical Crow-Fukase syndrome, who developed Guillain-Barré type polyneuropathy, edema, cutaneous changes, and other symptoms which were known to be associated with this syndrome. In this case, serum M-protein was negative, although serum polyclonal gamma globulin was increased. Bone X-ray examination revealed a fusiform tumor of the left 10th rib, which was histologically plasmacytoma. From these findings, the diagnosis of Crow-Fukase syndrome was made. Sural nerve biopsy showed slightly decreased myelinated fiber density, and anti-IgG λ antibody activity was positive around nerve fibers. Although both coagulation factors and complements level were normal. Numbers of suppressor T cell was also normal. By removal of the tumor following radiation and steroid therapy, clinical symptoms and laboratory data improved.

According to the therapeutic effects in this patient, although the cause of Crow-Fukase syndrome remains unknown, we would like to suggest that plasmacytoma might play a leading role in this syndrome.

緒 言

皮膚変化, 浮腫, 内分泌症状, plasma cell dyscrasia を伴う多発神経炎は, Crow-Fukase 症候群と呼ばれ¹⁾, 本邦報告例が多く現在まで100例以上の報告がなされている。今回我々は, 肋骨に孤立性の骨髄腫を認め腫瘍摘除, ステロイド投与および放射線照射により, 末梢神経障害および他の臨床所見の著明な改善を認めた例を経験したので, 症例を呈示するとともに若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 48歳, 女性, 主婦。

主訴: 歩行障害, 足底の異常感覚。

現病歴: 昭和61年6月末, 砂を踏んでいる様な足底の感覚異常が出現し, その数日後より下肢の筋力低下を自覚, 徐々に増悪し, 9月中旬には歩行不能となり, 10月6日当科に入院した。

既往歴: 昭和27年関節リウマチ, 昭和34年肺炎, 昭和61年高血圧。

入院時現症: 身長146cm, 体重47kg, 体温36.2°C, 血圧140/70mmHg, 脈拍76/分整。一般医学的には, 貧血, 黄疸なく, 表在リンパ節触知せず, 軀幹および四肢に血管腫, 手掌および肘に色素沈着, パチ状指, 下腿に軽度の浮腫を認めた。胸腹部では第4肋間胸骨左縁に拡張期逆流性雑音 (Levine 4/VI) 聴取, 左季肋部に胆嚢2横指触知。

表1 入院時検査所見

尿	: 蛋白(-), B-J 蛋白(-)
末梢血	: WBC $1.1 \times 10^4/\text{mm}^3$, RBC $531 \times 10^4/\text{mm}^3$, Plt. $38 \times 10^4/\text{mm}^3$
生化学	: A/G 比 1.23, γ -グロブリン 21.8%, 他正常
血液凝固	: BT 5'00", CT 9'30", TT 88.0%, PT 10'7", APTT 28'7", fibrinogen 293mg/dl
内分泌学的検査	: 下垂体・甲状腺・副腎ホルモン 17KS 7.5mg/day 以外正常
75g OGTT	: 前 60' 120' BS(IRI) 100mg/dl(15.7 μ U/ml) 199(62.1) 165(63)
免疫	: ツベルクリン反応(+) T cell subset: OKT3 64%, OKT4 33%, OKT8 31%, IgG 2068mg/dl, IgM 255mg/dl, IgA 294mg/dl, IgE 123U/ml
腹部CT	: 脾腫
腹部エコー	: 胆嚢腫大, 胆石
腹部単純X線	: 心拡大, 左第10肋骨硬化および融解像
Tcシンチ・Gaシンチ	: 左第10肋骨, RI uptake の増加
肋骨組織診	: plasmacytoma

腹水なし。

神経学的所見: 意識清明。脳神経系では、側頭筋の萎縮のほかに特記すべきことなし。運動系では、下腿遠位筋の中等度の萎縮、筋力低下と手指の姿勢時振戦を認めた。感覚系では、両側足底部の異常感覚と下肢振動覚の低下を認めた。小脳症状は認められず、腱反射は上肢で低下、下肢で消失していた。自律神経障害は認めなかった。

入院時検査所見(表1, 2): 末梢血で軽度赤血

球増多を認め、血液生化学検査ではグロブリン分画の軽度増加を認めたが、M 蛋白は認められず、免疫電気泳動検査でも IgG の軽度増加のみであった。検尿では、蛋白(+)であったが、Bence-Jones 蛋白は(-)であった。内分泌学的検査では、耐糖能機能低下と、17KS の軽度高値を認めた。出血凝固検査では、出血時間の軽度の延長以外は、正常範囲であった。神経伝導速度は運動、感覚系とも低下しており、特に左総腓骨神経では測定不

表2 入院時神経学的検査所見

MCV	: 左正中神経 40.2m/sec
	: 左腓骨神経 測定不能
SCV	: 左尺骨神経 41.7m/sec
	: 左腓腹神経 34.9m/sec
H 波	: 測定不能
F 波	: 測定不能
EMG	: 上肢遠位筋 reinnervation
	: 下肢遠位筋 検査不能
SEP	: 正中神経刺激
	: 左 N ₉ 13.05msec, CCT 5.70msec
	: 右 N ₉ 14.00msec, CCT 6.25msec
	: 後脛骨神経刺激
	: 両側欠如
CSF	: 細胞数12/3(好中球:リンパ球=0:12), 蛋白 113mg/dl, 糖 76mg/dl, IgG 15.4mg/dl, IgG index 0.52

MCV: 運動神経伝導速度, SCV: 感覚神経伝導速度, EMG: 筋電図, SEP: 体性感覚誘発電位, CSF: 脳脊髄液, CCT: 中枢伝導時間。

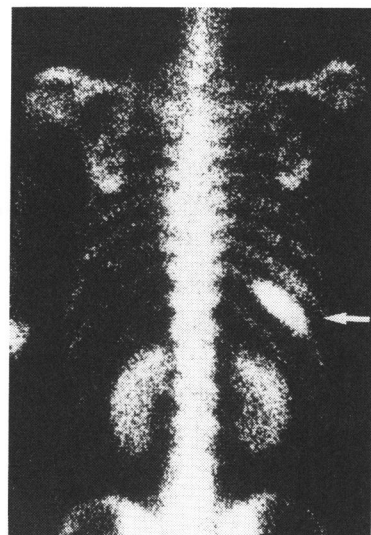


写真1 骨シンチグラム像
左第10肋骨(矢印)にRIの異常集積を認めた。

能であった。H波、F波は消失、筋電図は橈側手掌伸筋、尺側手掌屈筋、骨間筋などの上肢遠位筋では、high amplitude, long duration NMU (neuro muscular unit)などのreinnervationの所見を認め神経原性の変化を呈し、下肢遠位筋では筋力低下のため検査不能であった。SEP(sensory evoked potential)は、正中神経刺激でN₉の延長を認め後脛骨神経刺激では欠如していた。髄液検査では、細胞数12/3mm³(全てリンパ球)、蛋白113mg/dlと蛋白細胞解離を認めた。全身の骨X線検

査では、左第10肋骨に紡錘状の腫脹を認め、骨およびGaシンチグラムで、RIの異常集積を認めた(写真1)。同部は、組織診にてplasmacytomaと診断された(写真2)。腓腹神経生検では、有髄線維密度は6,963/mm²と軽度減少があり(写真3)、神経内鞘の浮腫状の変化を認め、小血管周囲に軽度の炎症細胞浸潤もみられた。免疫酵素抗体法で神経周囲に抗IgGλ chain抗体の活性を認めた(写真4)。ときほぐし法では節性脱髄14%、軸索

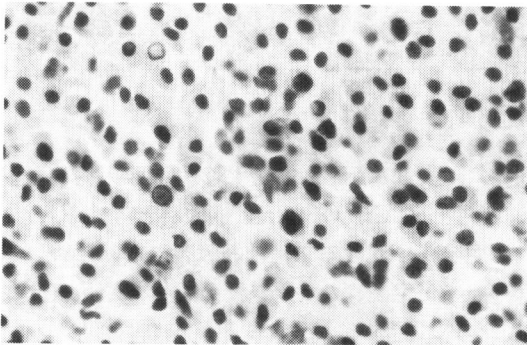


写真2 左第10肋骨の腫瘍の生検像(HE染色, ×200)
Plasmacellを多数認めた。

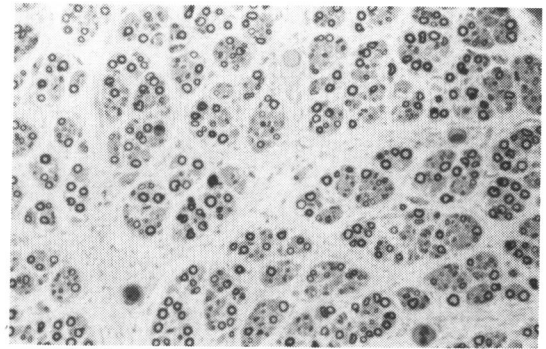


写真3 腓腹神経生検像(エポソニ包埋, トルイジンブルー染色, ×400)
神経内鞘の浮腫状の変化をみとめた。

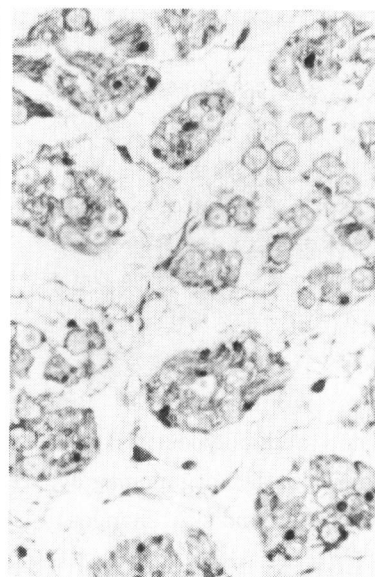
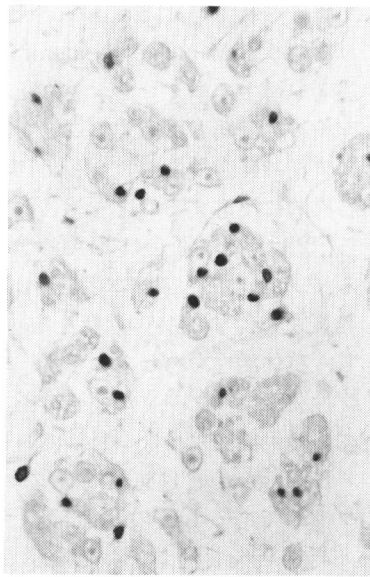


写真4 腓腹神経生検像(免疫酵素抗体法, 左はコントロール, 右は抗IgGλ抗体, ×400)
神経周囲に抗IgGλ chain抗体の活性を認めた。

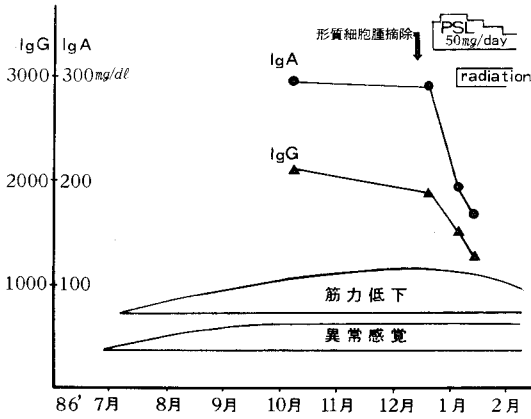


図1 臨床経過

腫瘍摘除，放射線照射，ステロイドホルモン投与により，免疫グロブリンの低下とともに臨床症状の改善を認めた。

変性13%を認めた。

臨床経過(図1)：入院2ヵ月後，Crow-Fukase 症候群の診断のもとに腫瘍摘出術を行い，術後プレドニン50mgを3週間継続投与し，漸減中止した。同時に，電子線照射1,300rad/day，総量4,500radを行なったところ，IgGは正常化し，続いて皮膚症状，下肢筋力の改善を認め，現在装具着用にて自立歩行可能となっている。

考 察

Crow-Fukase 症候群は，1968年に深瀬ら²⁾により多発神経炎および内分泌異常を惹起した孤立性骨髄腫として報告されたことに始まり，高月ら³⁾が，多発神経炎および内分泌症状を伴うplasma cell dyscrasiaは1つの症候群として把握すべきものであると提唱した。以来，同様の症状を呈する症例が相次いで報告されている^{4)~8)}。欧米でもこれより以前の1956年にCrow⁹⁾が同様の症例を2例報告しており，Crow-Fukase 症候群，PEP (pigmentation, edema and polyneuritis) 症候群¹⁰⁾，POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes) 症候群¹¹⁾，高月症候群¹²⁾などと呼ばれている。本症候群の従来報告例における多彩な臨床症状や検査所見，それらの出現頻度などは，中西ら¹⁾，あるいは高月ら¹³⁾の総説に詳しく述べられている。本

表3 臨床所見一本邦102例と本例との比較

	本邦102例	本 症 例
発 症 年 齢	46歳	48歳
多 発 神 經 炎	100%	(+)
髄液蛋白上昇	97%	(+)
下 腿 浮 腫	91%	(+)
色 素 沈 着	93%	(+)
剛 月 毛	81%	(-)
無 月 經	68%	(-)
耐 糖 能 異 常	28%	(+)
M 蛋 白	75%	(-)
骨 髄 腫	54%	(+)
肝 腫 大	82%	(-)
微 熱	70%	(-)
多 汗	66%	(-)
ば ち 指	58%	(+)

本邦102例の統計は文献1)による。

例では，表3に示したように多彩な臨床症状を呈し，典型的なCrow-Fukase 症候群と考えられた。

本症候群における末梢神経障害の成因については，いまだ定説はないが，それらのうち代表的な説について述べる。

(1) 免疫学的異常：血清中の単クローン性免疫グロブリンが人末梢神経髄鞘中のmyelin-associated glycoprotein (MAG)と反応することが報告されている。Latovら¹⁴⁾¹⁵⁾は，多発神経炎のみを伴うIgM paraproteinemiaの症例において，患者血清中の単クローン性免疫グロブリンがヒト末梢神経髄鞘と反応することを証明し¹⁴⁾¹⁵⁾，さらに末梢神経髄鞘蛋白のうち100 k daltonの蛋白と特異的に反応することを報告している¹⁶⁾。Braunら¹⁷⁾¹⁸⁾は，その蛋白はMAGであると報告している。一方，吉田ら¹⁹⁾は本症患者血清が，末梢神経髄鞘蛋白に対する抗体活性を有するか否かを検討し，抗体活性を有しておらず，本症では単クローン性免疫グロブリンが多発神経炎の発症に関与している可能性は少ないとしている。

Besingerら²⁰⁾は患者の単クローン性免疫グロブリンであるIgGのFab部がマウスに脱髄性の多発神経炎を起こすことを示し，多クローン性IgGはそれを起こさなかったと報告した。本例のように，多クローン性で多発神経炎を起こしている症例も少なからず存在するが，免疫電気泳動法

で検出不能な異常な免疫グロブリンを含んでいるのかもしれない。

土井ら²¹⁾は、本症候群と多発神経炎を伴わない多発性骨髄腫とに共通して免疫グロブリンの明らかな腰髄後根神経内鞘への沈着を認めることから、神経内鞘への免疫グロブリン沈着は必ずしも神経線維の変性を惹起するものではないとしている。

(2) 補体ならびに血液凝固系の異常：佐野ら²²⁾は本症候群7例について検索し、全例でC₃の低下を認め、一瀬ら²³⁾はfibrinogen, FDPの増加およびATIII, plasminogen, 第XII因子活性の低下などの血液凝固系の異常を指摘し、中原ら²⁴⁾は病巣摘除に伴い、これらの改善を認め、補体系および血液凝固系の異常が本症候群の成因に関与する可能性を示唆している。木村ら²⁵⁾は血中カリクレイン-キニン系の関与の可能性を示している。本例においては、出血時間の軽度延長を認めた他は、血液凝固因子や補体系の異常は認められなかった。

治療については、腫瘍の摘出、放射線照射、抗腫瘍剤による神経、皮膚、全身症状に対する効果が示されている²⁶⁾。また、血漿交換による一時的な改善例も報告されている²⁷⁾²⁸⁾。井形ら²⁹⁾は本症候群では suppressor T cell (OKT8) の低下があり、血漿交換では OKT8 の改善が一過性で臨床症状の改善が見られなかったのに対して、放射線照射後では OKT8 の改善が持続し臨床症状の改善も得られることを示した。このため本症候群が suppressor T cell の数の低下によって γ -globulin を産生しやすい傾向にあり、骨硬化巣由来の免疫系へ影響を及ぼす液性因子の存在の可能性を推定している。本例では、腫瘍摘除、放射線照射、ステロイド剤の投与を併せて行い臨床症状の改善を認めたが、suppressor T cell (OKT8) は治療前より異常をみとめず、治療後も、大きな変化は呈していない。いずれにせよ、腫瘍摘除などにより臨床症状の著明な改善を得、骨髄腫が病因の中心的な役割を担っていることが考えられる。

結 語

1. Plasmacytoma, 多発神経炎, その他多彩な

症状を呈した Crow-Fukase 症候群の1例を報告した。

2. 腓腹神経生検で、有髄神経密度の軽度低下、節性脱髄、軸索変性、神経周囲の IgG λ chain の沈着が認められた。

3. Plasmacytoma 摘除、ステロイド、放射線療法により異常高値であった血清免疫グロブリンの低下、筋力の改善を認めた。

本論文の要旨は、第269回東京女子医科大学学会例会（昭和62年2月19日）において発表した。

文 献

- 1) Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y et al: The Crow-Fukase syndrome: A study of 102 cases in Japan. *Neurology* 34: 712-720, 1984
- 2) 深瀬政市, 新保慎一郎, 福増広幸ほか: 多発性神経炎および内分泌異常を惹起した孤立性骨髄腫. *日本臨床* 26: 2440-2456, 1968
- 3) 淀井淳司, 高月 清, 脇坂行一: 形成細胞腫, Polyneuropathy, 色素沈着, 女性化乳房の合併について. *日血会誌* 36: 363, 1973
- 4) 岩下 宏, 井上尚英, 永松啓爾: 多発性ニューロパシー, 色素沈着, 糖尿病ならびに monoclonal gammopathy を呈した1剖検例. *臨床神経* 11: 492-499, 1971
- 5) 高月 清, 淀井淳司, 脇坂行一: Polyneuropathy および内分泌症状を伴う plasma cell dyscrasia — 新症候群の提唱と本邦14例の検討 —. *臨床血液* 15: 681, 1974
- 6) 秋葉哲雄, 三浦 亮, 柴田 昭ほか: Polyneuropathy および内分泌症状を伴う plasma cell dyscrasia の1例. *臨床血液* 16: 749-756, 1975
- 7) 清水輝夫, 萬年 徹, 豊倉康夫: 色素沈着・剛毛・耐糖能低下・polyclonal IgG の増加を伴う慢性多発性神経炎. *臨床神経* 16: 289-302, 1976
- 8) 高月 清, 淀井淳司, 内山 卓ほか: 多発性神経炎, 内分泌症状を伴う plasma cell dyscrasia の全内科学的把握—本邦36症例の通覧—. *神経内科* 7: 483-493, 1977
- 9) Crow RS: Peripheral neuritis in myelomatosis. *Br Med J* 2: 802-804, 1956
- 10) 才川貞厚: PEP 症候群 (皮膚色素沈着, 浮腫, plasma cell dyscrasia を伴う多発神経炎) の成因に関する研究. *鹿大医誌* 32: 219-243, 1980
- 11) Bardwick PA, Zvaifler NJ, GN et al: Plasma cell neoplasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes: The POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature.

- Medicine (Baltimore) 59 : 311-322, 1980
- 12) **Drieger H, Pruzanski W** : Plasma cell neoplasia with peripheral neuropathy A study of five cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 59 : 301-310, 1980
 - 13) **Takatsuki K, Sanada I** : Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy and endocrine disorder: Clinical and laboratory features of 109 reported cases. Jpn J Clin Oncol 13 : 543-556, 1983
 - 14) **Latov N, Shermann WH, Nemni R et al** : Plasma cell dyscrasia and peripheral neuropathy with a monoclonal antibody to peripheral nerve myelin. N Engl J Med 303 : 618-621, 1980
 - 15) **Latov N, Gross RB, Kastelman J et al** : Complement fixing antiperipheral nerve myelin antibodies in patients inflammatory polyneuritis and with polyneuropathy and paraproteinemia. Neurology 31 : 1530-1534, 1981
 - 16) **Latov N, Braun PE, Gross RB et al** : Plasma cell dyscrasia and peripheral neuropathy: Identification of the myelin antigen that react with human paraproteins. Proc Natl Acad Sci USA 78 : 7139-7142, 1981
 - 17) **Braun PE, Frail DE, Latov N** : Myelin-associated glycoprotein is the antigen for a monoclonal IgM in polyneuropathy. J Neurochem 39 : 1261-1265, 1982
 - 18) **Steck AJ, Murray N, Meier C et al** : Demyelinating neuropathy and monoclonal IgM antibody to myelin-associated glycoprotein. Neurology 33 : 19-23, 1983
 - 19) **吉田充男, 辻よね子, 植木 彰**ほか : 色素沈着, 浮腫, 剛毛, plasma cell dyscrasia を伴う多発性神経炎の発症機序に関する研究. 厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班, 昭和57年度研究報告書, 356-360, 1983
 - 20) **Besinger UA, Toyka KV, Anzil AP et al** : Myeloma neuropathy: Passive transfer from man to mouse. Science 213 : 1027-1030, 1981
 - 21) **土井一可, 糸山泰人, 吉長知史**ほか : Polyneuropathy, edema および pigmentation を伴う plasma cell dyscrasia 例における免疫グロブリン神経内鞘内沈着. 臨床神経 22 : 237-243, 1982
 - 22) **佐野雄二, 中原啓一, 法化図陽一**ほか : PEP (Pigmentation, Edema and Polyneuritis) 症候群における補体系の研究. 厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班, 昭和56年度研究報告書, 169-174, 1982
 - 23) **一瀬白帝, 丸山征朗, 新名主宏一**ほか : 皮膚色素沈着, 浮腫, 多発性神経炎を主徴とする特殊な Plasma cell dyscrasia における凝固第 XII 因子の低下. 神経内科 13 : 266-269, 1980
 - 24) **中原啓一, 法化図陽一, 佐野雄二**ほか : Crow-Fukase 症候群: 補体系および血液凝固系異常の検討. 臨床神経 25 : 755-759, 1985
 - 25) **木村和幸, 山口高正, 蒲田雅史**ほか : Crow-Fukase 症候群における血中クリクレインーキニン系. 臨床化学 15 : 253-257, 1986
 - 26) **高月 清, 真田 功** : 多発性神経炎, 内分泌症状を伴う Plasma cell dyscrasia. 日本臨床 41 : 682-690, 1983
 - 27) **松峯宏人, 清水夏絵, 池田和真**ほか : Plasma cell dyscrasia および内分泌学的異常を伴う多発性神経炎の1例—Plasmapheresis の試み—. 脳神経 35 : 149-154, 1983
 - 28) **岩本 均, 安藤亮一, 馬場 操**ほか : Malignant paraproteinemia に対する血漿交換療法の経験. 人工臓器 11 : 732-735, 1982
 - 29) **井形昭弘, 松原博史, 上土橋浩**ほか : PEP 症候群補遺—plasmapheresis, radition 療法時の免疫学的パラメーターの検討—厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班, 昭和57年度研究報告書, 361-363, 1983