

症例報告

頻回の失神が感覚障害に先行したサイトメガロウイルス感染症に伴う 亜急性自律性感覚性ニューロパチーの1例

中尾 紘一^{1)2)*} 滑川 道人¹⁾³⁾ 近藤 総一¹⁾⁴⁾
小野さやか¹⁾³⁾ 中野 今治¹⁾

要旨：サイトメガロウイルス (cytomegalovirus; CMV) 感染後に、亜急性自律性感覚性ニューロパチーを呈した73歳女性例を報告した。起立性低血圧による失神発作が出現し、その3ヶ月後より排尿障害と感覚障害が加わった。生理学的検査より後根神経節及び自律神経節の障害が示唆された。発症5ヶ月後の免疫グロブリン大量静注療法 (intravenous immuno-globulin; IVIg) により失神発作と排尿障害は消失したが、感覚障害は持続した。本症例は約4ヶ月間という経過で全症状が完成し、自律性感覚性ニューロパチーが亜急性に出現したといえる。またCMV抗体価が臨床症状と関連して変動し、本症との関連が強く示唆された。

(臨床神経 2016;56:555-559)

Key words：亜急性自律性感覚性ニューロパチー、失神、サイトメガロウイルス、免疫グロブリン大量静注療法

はじめに

急性自律性感覚性ニューロパチー (acute autonomic and sensory neuropathy; AASN) は稀な疾患で、本邦における症例報告も散見される程度である¹⁾。AASNは後根神経節・自律神経節細胞を標的とする自己免疫疾患であり²⁾、広汎な自律神経障害と温痛覚障害優位の感覚障害とを主徴とし、運動障害を認めないニューロパチー³⁾⁴⁾である。以前は急性感覚性ニューロパチー (acute sensory neuropathy; ASN) と、急性汎自律神経異常症 (acute pandysautonomia; AP) が両端をなす一連のスペクトラムの中に位置づけられてきた³⁾が、ASNは大径線維優位の感覚障害が特徴である一方、AASNは小径線維優位の感覚障害であることが多く、異なる疾患単位と捉えられてきている⁵⁾。また最近AP患者の半数において自律神経節アセチルコリン受容体抗体 (抗ganglionic AChR抗体) が陽性で、免疫治療の有効性が報告されている一群が知られる様になり、autoimmune autonomic ganglionopathy (AAG) と総称されるようになってきている⁶⁾が、AASNは明らかな感覚障害を伴うこと、抗ganglionic AChR抗体が陰性であること、さらに免疫治療に抵抗性であることから、AAGとは異なる疾患として考えられている¹⁾³⁾。

今回、サイトメガロウイルス (cytomegalovirus; CMV) 感染が証明され、免疫グロブリン大量静注療法 (intravenous immuno-globulin; IVIg) が有効であった自律性感覚性ニューロパチーの1例を経験したので報告する。

症 例

患者：73歳、女性

主訴：失神発作、尿閉、四肢末端のビリビリ感

既往歴：高血圧症に対して塩酸ヒドラルジンの内服をしていた。

家族歴・生活歴：特記すべきことなし。

現病歴：2008年9月(73歳)上旬頃より微熱と全身倦怠感を生じ、起立時に1~2秒程度の立ちくらみや失神発作が出現するようになった。他医にてそれまで指摘されなかった肝機能障害を指摘されて入院したが、その原因は特定されず、約3週間で肝機能障害は改善したので退院した。この入院の際に塩酸ヒドラルジンの内服は中止された。しかし、その後も立ちくらみは持続し週に2~3回は失神発作を生じた。11月下旬から尿閉となりバルーンカテーテルを留置され、12月中旬から四肢末端のビリビリ感も出現した為、2009年1月に当科

*Corresponding author: 潤和会記念病院神経内科 [〒880-2112 宮崎県宮崎市大字小松1119番地]

¹⁾ 自治医科大学医学部内科学講座神経内科学部門

²⁾ 潤和会記念病院神経内科

³⁾ 自治医科大学附属さいたま医療センター神経内科

⁴⁾ 愛媛県立中央病院神経内科

(Received January 12, 2016; Accepted June 15, 2016; Published online in J-STAGE on July 29, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-000863

へ入院した。

入院時身体所見：身長 160 cm, 体重 34.8 kg, 体温 37.0°C, 脈拍 60 回/分・整, 血圧 (安静仰臥位) 124/60 mmHg, 一般身体所見としては四肢の浮腫を認めるのみであった。神経学的には、瞳孔異常はなく、涙液や唾液の分泌についても低下はなかった。その他の脳神経には異常なく、四肢筋力低下はなかった。錐体外路症状もなく、腱反射は上下肢とも減弱し、左右差のない手袋靴下型の触覚と温痛覚の低下 (上肢 6/10, 下肢 3/10) 及びビリビリしびれるような異常感覚がみられた。振動覚は上肢で 10 秒と正常であったが、右下肢 3 秒, 左下肢 4 秒と低下し、位置覚は上肢で正常であったが、下肢で 2/5 と低下していた。起立性低血圧を認め、立位を避けた為 Romberg 徴候は評価できなかった。また尿閉の為バルーンカテーテル留置状態であった。発汗異常は認めず、消化器症状としては、便秘や下痢はなかったが、吐き気や嘔吐を繰り返し食欲不振が続いていた。

検査所見：血液検査では貧血, 低蛋白血症, 低 Alb 血症, 低 Na 血症 (132 mmol/l) を認めた。またトランスアミナーゼは正常化していたが γ -GTP 138 mU/ml と軽度上昇していた。HbA1c 4.6% であった。炎症所見, B 型・C 型肝炎ウイルス感染や HIV 感染はなかったが、血清 CMV IgM 抗体 1.5 CI, 血清 CMV IgG 抗体 35,000 titer と上昇していた。抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体はいずれも陰性であった。安静時血漿カテコラミン 3 分画は、アドレナリン 43 pg/ml, ノルアドレナリン

167 pg/ml, ドーパミン 14 pg/ml と正常であった。抗ガングリオシド抗体は全て陰性であった。抗 ganglionic AChR 抗体は測定していない。脳脊髄液検査では細胞数 $9/\text{mm}^3$ (単核球 100%), 蛋白 73 mg/dl と単核球優位の軽度の細胞増多と蛋白上昇がみられた。心電図, Holter 心電図, 心臓超音波検査, 脳波, 頭部 MRI はいずれも正常であった。脊髄 MRI は施行していない。電気生理学的には (Table 1), 運動神経伝導にて複合筋活動電位 (compound muscle action potential; CMAP) 振幅が右脛骨神経 2.5 mV, 右腓骨神経 0.76 mV, 左腓骨神経 1.10 mV と低下があり、運動神経伝導速度 (motor nerve conduction velocity; MCV) は右脛骨神経 38.3 m/s, 左腓骨神経 39.0 m/s と軽度低下を認めた。両側の正中・尺骨神経では distal motor latency (DML), CMAP 振幅, MCV とも正常であった。感覚神経では、感覚神経活動電位 (sensory nerve action potential; SNAP) 振幅は、右正中神経 0.5 μ V, 左正中神経 1.10 μ V, 右尺骨神経 0.40 μ V, 左尺骨神経 1.60 μ V と低下しており、両側腓腹神経の SNAP が誘発できなかった。心電図 R-R 間隔の変動係数 (CV R-R) は安静時 3.65%, 深呼吸時 6.63% と正常であった。寒冷昇圧試験では寒冷刺激 45 秒後に平均血圧が 14 mmHg 低下し、寒冷刺激終了後の血圧変化は認めなかった。能動的起立試験では、安静時血圧 103/60 mmHg で、起立直後に血圧 55/30 mmHg と有意に血圧が低下し、その際は立ちくらみを生じたが失神せず、起立後の反応性の頰脈は認められなかった。なお、安静時及び起立後の血漿ノルアドレナリンやバソプレシン測定は

Table 1 Nerve conduction study on admission.

		distal latency (ms)	CMAP amplitude (mV)	MCV (m/s)
Median nerve	left	4.1 (3.7 \pm 0.61)	7.4 (8.3 \pm 2.73)	43.5 (56.6 \pm 4.39)
	right	4.7 (3.7 \pm 0.61)	6.2 (8.3 \pm 2.73)	41.9 (56.6 \pm 4.39)
Ulnar nerve	left	2.6 (2.9 \pm 0.36)	7.3 (10.1 \pm 2.29)	50.2 (57.1 \pm 5.81)
	right	2.6 (2.9 \pm 0.36)	7.0 (10.1 \pm 2.29)	52.4 (57.1 \pm 5.81)
Tibial nerve	left	5.7 (4.0 \pm 0.76)	4.8 (11.5 \pm 3.7)	45.5 (47.4 \pm 5.43)
	right	4.7 (4.0 \pm 0.76)	2.5 (11.5 \pm 3.7)	38.3 (47.4 \pm 5.43)
Peroneal nerve	left	3.5 (4.3 \pm 0.78)	1.1 (4.4 \pm 1.0)	39.0 (46.7 \pm 4.09)
	right	4.7 (4.3 \pm 0.78)	0.76 (4.4 \pm 1.0)	41.7 (46.7 \pm 4.09)
		disal latency (ms)	SNAP amplitude (μ V)	SCV (m/s)
Median nerve	left	3.4 (2.6 \pm 0.3)	1.1 (35.0 \pm 10.9)	38.0 (57.7 \pm 5.3)
	right	4.4 (2.6 \pm 0.3)	0.5 (35.0 \pm 10.9)	32.1 (57.7 \pm 5.3)
Ulnar nere	left	2.7 (2.0 \pm 0.2)	1.6 (31.5 \pm 9.2)	39.9 (59.8 \pm 4.0)
	right	2.5 (2.0 \pm 0.2)	0.4 (31.5 \pm 9.2)	43.7 (59.8 \pm 4.0)
Sural nerve	left	Not evoked (3.6)	Not evoked (12.0 \pm 5.9)	Not evoked (51.2 \pm 3.8)
	light	Not evoked (3.6)	Not evoked (12.0 \pm 5.9)	Not evoked (51.2 \pm 3.8)

Values in brackets are reference values (mean \pm SD). Reference values (mean \pm SD) are based on studies of Neurology, Jichi Medical University. Compound muscle action potential (CMAP) amplitudes of the right tibial and left peroneal nerve were slightly reduced. Sensory nerve action potential (SNAP) amplitudes of the median and ulnar nerves were reduced, and sural SNAP was not evoked.

※ () = Mean \pm SD. Motor nerve conduction velocity; MCV, Sensory nerve conduction velocity; SCV.

患者の協力が得られず施行できなかった。¹²³I-MIBG 心筋シンチは、心/縦隔比(H/M 比)が Early phase 1.63, delayed phase 1.34 と低下していた。

経過 (Fig. 1):入院時には血清 CMV IgM 抗体が陽性であったが、その後低下し、2009 年 2 月には陰性化した。また血清 CMV IgG 抗体も入院時高値であったが、その後一過性にさらに上昇し、経過とともに低下した。入院後、尿閉はジスチグミン 10 mg/ 日内服で軽快し、2009 年 3 月上旬には残尿もなくなり治癒した。起立時の血圧低下に対し、まずドロキシドパ 300 mg/ 日、ついでフルドロコルチゾン 0.1 mg/ 日を投与したが、その頻度は不変だった。四肢末端のしびれ感は、イミプラミン 50 mg/ 日とメコバラミン 1,500 µg/ 日内服にて若干軽減したが残存した。2009 年 2 月上旬に患者への説明と同意を得たうえで保険適応外使用であるがIVIg (献血グロベニン I® 400 mg/kg/ 日×5 日間)を施行したところ、毎日出現していた立ちくらみや起立時の失神は月 1 回程度に減少し、5 月に 1 回生じた以降は消失した。2009 年 5 月末に自宅へ車いすで退院した。退院後も下肢の深部覚障害の改善はみられなかった。また表在感覚障害についても軽減はしたものの手袋靴下型の触覚と温痛覚の低下は残存し、異常感覚も残存した。発症 2 年後の末梢神経伝導検査の再検でも改善は認めなかった。

考 察

今回我々は、①先行感染と思われる症状の後にニューロパチーを呈し、②自律神経障害による起立性低血圧と膀胱直腸障害をきたし、③感覚障害を合併した、④運動障害を認めなかった、ということより本症例を亜急性自律性感覚性ニューロパチーと診断した。

まず本症例の特徴としては、全ての症状が出揃うまでに 3 ヶ月以上の日時を要したことが挙げられる。通常 AASN では初発症状から症状の完成までは 1 ヶ月以内とされる¹⁾。報告されている症例の中には、先行感染症状の出現から 1, 2 日でニューロパチーを発症する症例もある⁴⁾。また慢性の経過をとる自律性感覚性ニューロパチーは 1 年以上の経過を要することが多い。しかし本症例のような亜急性型の自律性感覚性ニューロパチーの報告はなく、自律性感覚性ニューロパチーには亜急性型が存在することを認識しておくべきである。

なお、亜急性の経過の自律性感覚性ニューロパチーの報告がないため、以降 AASN と比較して本症例を考察をしていく。

本症例の障害部位について考察する。自律神経検査では、CV R-R が正常であることから、心臓副交感神経機能は正常と考えられ、能動的起立試験と寒冷昇圧試験の結果から交感神経の機能障害が考えられる⁷⁾。これに¹²³I-MIBG 心筋シンチで取り込みが低下していたことを加味すると、本症例では交

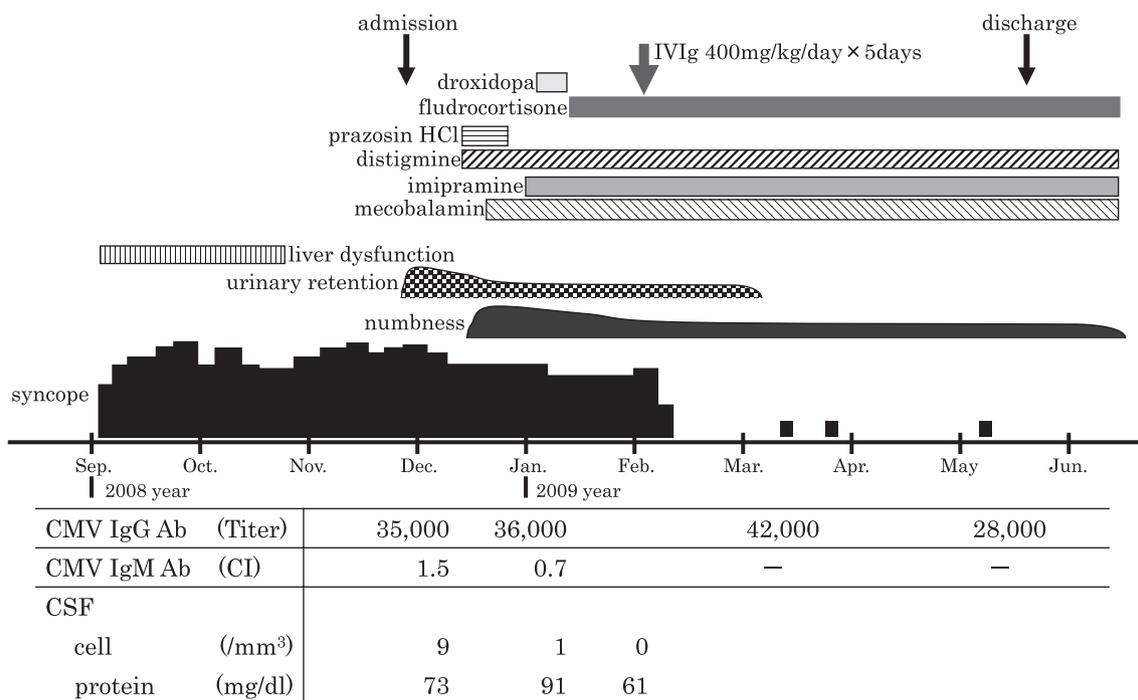


Fig. 1 Clinical course.

The patient experienced liver dysfunction as well as frequent syncopal attacks 3 months before admission to our hospital. One month later, urinary retention and distal limb numbness occurred. Serum cytomegalovirus (CMV) IgM antibody and CMV IgG antibody were elevated on admission, and when both decreased, CMV infection was confirmed. Cerebrospinal fluid revealed a mild pleocytosis and elevated protein. Hospitalization one month after the administered intravenous immuno-globulin (IVIg) reduced the syncope.

感神経節後線維は障害されているものと推測された。國本⁷⁾は安静時と起立時の血清ノルアドレナリン値を調べることで障害部位が節後性か節前性かを区別できているが、実際は両者とも障害されている症例もあり、いずれかを厳密に区別することは困難である。また感覚神経の障害部位は、末梢神経伝導検査にて SNAP の振幅低下もしくは導出不能であったことから後根神経節あるいはそれよりさらに末梢が推測された。以上のことは AASN の報告においてその主病態が自律神経節と後根神経節の細胞体脱落である⁸⁾ことに矛盾しない。

AASN の発症年齢は幼児から高齢者まで幅広いが、平均すると 20 歳代である⁹⁾。本症例は 73 歳であり、高齢発症であったことも本症例の特徴の一つである。

AASN では、先述したようにおそらく自律神経節と後根神経節の細胞体脱落が主病態で、軸索の再生は起こらないと考えられており、AAG と比較すると回復は不良とされる²⁾。しかし AASN でもできるだけ早期に診断し急性期の神経節細胞体脱落を最小限に留めることが肝要である。本症例では発症後 5 ヶ月経過した段階でIVIg を施行した。感覚障害に対して効果はなかったが、失神の頻度は治療を契機に明らかに減少した。もちろん体液調節性ホルモンによる代償の可能性²⁾も否定はできないが、このように症状が遷延している場合、発症から時間が経過していても、IVIg などの免疫療法が有効な場合もあり、試みる価値は十分にあると思われる。また尿閉についても、ジスチグミン内服で軽快し、IVIg を行った後に神経因性膀胱に伴う残尿も消失しており、この点においてもIVIg は効果があった可能性がある。一方、本症は免疫学的機序に起因する病態であるので、自律神経系のみならず感覚障害へのIVIg の効果を期待したが、本症例では感覚障害に対してIVIgは無効であった。この末梢神経における自律神経系と体性感覚系に対する治療効果の差があったことの原因は説明できず、以後の検討が必要である。

本症例の CMV の意義に関して検討する。前医での一過性の肝機能障害が出現した時点の血清 CMV IgM 抗体は未測定であるが、その 4 か月後の血清 CMV IgM 抗体はなお陽性であり、その後、血清 CMV IgM 抗体が陰転化するとともに血清 CMV IgG 抗体がさらに上昇し、その後低下していった。一過性の肝障害が CMV 感染に関連するとすれば、これと同時期に失神が出現し、さらに四肢末梢の感覚障害・尿閉という神経障害へ進展する過程と抗体の動きは、CMV の直接感染とそれに引き続く免疫学的機序による症候出現¹⁰⁾を推測できる。

CMV 感染後ギラン・バレー症候群は、全身のしびれ感、両側顔面神経麻痺、IgM 抗 GM2 抗体陽性、といった臨床像を呈する¹¹⁾。通常は自律神経障害は伴わないが、自律神経症状を呈するものも知られている¹²⁾。一方、運動麻痺を一切伴わ

ない純粋な AASN で CMV が関与していた症例は、我々が検索した限りでは見つからなかった。すなわち神経症状と同時期の CMV 感染が証明された亜急性自律性感覚性ニューロパチーとしては、本症例が最初の報告である。

AASN は稀な疾患とされ症例報告も少ないが、疾患自体が十分に認知されておらず見逃されている可能性がある。本症例のように失神を繰り返す場合、これの改善は日常生活の質において著しい効果をもたらす為 AASN も念頭において原因検索と治療を行っていく必要がある。また我々の症例のように部分的とはいえIVIgに反応する例もあり、AASN でも発症後にある程度時間が経過していたとしても免疫治療を検討すべきである。

本論文の要旨は第 63 回日本自律神経学会総会 (2010 年 10 月 22~23 日、横浜) で発表した。

謝辞: 抗ガングリオシド抗体の測定をして頂いた、近畿大学医学部内科学講座神経内科部門の楠進先生に深謝致します。

※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) Koike H, Atsuta N, Adachi H, et al. Clinicopathological features of acute autonomic and sensory neuropathy. *Brain* 2010;133:2881-2896.
- 2) 桑原 聡. 自律神経性ニューロパチーの治療と予後. *自律神経* 2011;48:101-103.
- 3) 桑原 聡. 急性自律性感覚性ニューロパチーの概念と疾患分類的位置づけ. *神経内科* 2009;71:547-549.
- 4) 小池春樹, 祖父江元. 免疫性末梢神経疾患, 急性自律性感覚性ニューロパチー. *日本臨床* 2015;73 巻増刊 7:452-457.
- 5) 古賀道明. 自律神経性ニューロパチーの疾患の拡がり, 疾患概念とその異同. *自律神経* 2011;48:94-95.
- 6) Vernino S, Sandroni P, Singer W, et al. Autonomic ganglia: target and novel therapeutic tool. *Neurology* 2008;70:1926-1932.
- 7) 國本雅也. 自律神経障害の病巣診断: 心・血管系. *日本自律神経学会編. 自律神経機能検査. 第 4 版. 東京: 文光堂; 2007. p. 104-110.*
- 8) 春木明代, 尾本雅俊, 神田 隆. 急性自律性感覚性ニューロパチーの神経病理. *神経内科* 2009;71:550-554.
- 9) 小池春樹. 急性感覚性ニューロパチーと急性自律神経ニューロパチー. *Brain Nerve* 2015;67:1377-1387.
- 10) Zaia JA. Epidemiology and pathogenesis of cytomegalovirus disease. *Semin Hematol* 1990;27 (Suppl.1):5-10.
- 11) 今野卓哉, 藤田信也. サイトメガロウイルス感染後 Guillain-Barré 症候群. *神経内科* 2013;78:31-38.
- 12) 打田佑人, 小池春樹, 小栗卓也ら. ステロイド治療が有効であったサイトメガロウイルス感染後の急性運動・感覚・自律神経ニューロパチーの 1 例. *臨床神経* 2015;55:339-344.

Abstract**Subacute autonomic and sensory neuropathy closely related to cytomegalovirus infection preceded by frequent syncopal attacks**

Koichi Nakao, M.D.¹⁾²⁾, Michito Namekawa, M.D.¹⁾³⁾, Soichi Kondo, M.D.¹⁾⁴⁾,
Sayaka Ono, M.D.¹⁾³⁾ and Imaharu Nakano, M.D.¹⁾

¹⁾Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Jichi Medical University

²⁾Department of Neurology, Junwakai Memorial Hospital

³⁾Department of Neurology, Saitama Medical Center, Jichi Medical University

⁴⁾Department of Neurology, Ehime Prefectural Central Hospital

A 73-year-old woman who had hypertension developed a slight fever and general malaise with laboratory-proven hepatic dysfunction as well as frequent syncopal attacks 3 months before admission to our hospital. One month later, she developed urinary retention and distal limb numbness. Upon admission, her neurological examination showed reduced limb tendon reflexes, glove and stocking-type numbness, and diminished senses of touch, temperature, pain, and distal leg vibration and position. Serum cytomegalovirus (CMV) IgM antibody and CMV IgG antibody were elevated on admission, and both decreased thereafter, confirming CMV infection. No serum anti-ganglioside antibody was detected. Cerebrospinal fluid revealed a mild pleocytosis and elevated proteins. Compound muscle action potential (CMAP) amplitudes of the tibial and peroneal nerve were slightly reduced. Sensory nerve action potential (SNAP) amplitudes of the median and ulnar nerves were reduced, and sural SNAP was not evoked. Systolic blood pressure dropped 48 mmHg when the patient assumed a standing position from a supine one, demonstrating orthostatic hypotension, and a cold pressor test was abnormal, both indicating an obvious hypofunction of the sympathetic nerve. The postganglionic autonomic nerve appeared to be damaged because the accumulation of [¹²³I] meta-iodobenzylguanidine was reduced on myocardial scintigraphy. These findings combined together led us to make a diagnosis of subacute autonomic and sensory neuropathy associated with CMV infection in this case. Following an eventless administration of oral fludrocortisone, intravenous immunoglobulin (IVIg) was given after one month of the hospitalization with a remarkable reduction of the syncope. This case is instructive in two points. One is that there may be a couple of months with syncope alone before the sensory disturbance appearance, and the other is that IVIg may be considerably effective for the patient-annoying syncopes. To our knowledge, this is the first report of subacute autonomic and sensory neuropathy caused by CMV infection.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:555-559)

Key words: subacute autonomic and sensory neuropathy, syncope, cytomegalovirus, IVIg
