

症例報告

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

打田 佑人^{1)*} 小池 春樹²⁾ 小栗 卓也¹⁾
加藤 秀紀¹⁾ 湯浅 浩之¹⁾ 三竹 重久¹⁾

要旨：53歳男性。頭痛と発熱が10日間遷延後、尿閉が出現し、髄液異常をみとめたため、髄膜炎・尿閉症候群と診断。入院後、血清IgM抗サイトメガロウイルス抗体陽性が判明し、ガンシクロビル点滴治療を施行したところ、髄膜炎症状は軽快した。一方で、尿閉は改善せず、高度で多彩な自律神経症状が重畳した。自律神経機能検査では節前線維の障害を示唆する所見を呈し、末梢神経伝導検査ではF波の出現率の低下をみとめた。免疫療法を試みたところ、とくにステロイド治療が奏効した。抗ガングリオシド抗体の中でIgM抗GM1抗体およびIgM抗GM2抗体が陽性であり、Guillain-Barré症候群との異同を考える上で貴重な症例と考えられた。

(臨床神経 2015;55:339-344)

Key words：サイトメガロウイルス、自律神経ニューロパチー、抗ガングリオシド抗体、Guillain-Barré syndrome

はじめに

サイトメガロウイルス (cytomegalovirus; CMV) 感染後に種々の急性ニューロパチーを合併することはよく知られている。ニューロパチーをおこす機序については、CMV直接感染や、CMV感染を契機におこる免疫反応が推定されている。前者の機序で、免疫抑制状態の患者に重症の神経根炎や多発性単ニューロパチーをひきおこし、また、後者の機序で、Guillain-Barré症候群 (Guillain-Barré syndrome; GBS) の先行感染に関与することなどが報告されている¹⁾。

このCMV感染後の急性ニューロパチーでは、運動障害や感覚障害に加えて、自律神経障害を合併することがある。とくに自律神経障害が主体であるばあいは、CMV感染後の自律神経ニューロパチーとして報告されている²⁾。今回われわれは、CMV感染炎後に、重度で広範な自律神経障害を主症状とし、運動障害と感覚障害を併発したが、ステロイド治療でいずれの症候も改善をみとめた症例を経験した。抗ガングリオシド抗体の中でIgM抗GM1抗体およびIgM抗GM2抗体が陽性であり、GBSとの異同を考える上で貴重な症例と考えられた。

症 例

症例：53歳、男性
主訴：頭痛、発熱、排尿困難

既往歴・家族歴・生活歴：特記すべき事項なし。

現病歴：頭痛と発熱を自覚し、近医を受診した。インフルエンザ検査は陰性であり、解熱鎮痛抗炎症薬で経過観察とされた。症状は改善せず、発症10日後からは排尿困難も自覚したため、当院を紹介され、歩いて受診した。

入院時現症：身長178.0cm、体重57.2kg、体温38.2°C、血圧107/85mmHg、心拍数99回/分、SpO₂99%であった。血圧は座位で測定したもので臥位と立位は測定していなかった。腹部に圧痛はなかったが、腸音は減弱していた。その他一般理学所見に特記すべき異常はみとめなかった。意識は清明であったが、項部硬直ならびにKernig徴候陽性であり髄膜刺激症候をみとめた。脳神経に異常はなかった。四肢の筋力低下は明らかでなかったが、両下肢腱反射は軽度の亢進をみとめた。感覚障害、失調はみとめず、起立・歩行も正常に可能であった。尿閉以外には、自律神経異常は明らかでなかった。

検査所見：一般生化学、血算においては、明らかな異常はなかった。血清学的検査において、IgMおよびIgG抗CMV抗体価の上昇をみとめた (Fig. 1)。抗HIV抗体をふくめたその他のウイルス抗体価は有意な上昇はなかった。CEAやCA19-9などの腫瘍マーカー、抗核抗体、抗ganglionicアセチルコリン受容体抗体はいずれも陰性で、抗ガングリオシド抗体はELISAにおける吸光度の測定値でIgM抗GM1抗体が0.397、IgM抗GM2抗体が0.175と陽性であった。その他の抗ガングリオシド抗体は抗GalNAc-GD1a抗体をふくめて陰性であった。脳脊髄液検査では、髄液圧180mmH₂O、細胞数

*Corresponding author: 公立陶生病院神経内科 [〒489-8642 愛知県瀬戸市西追分町160番地]

¹⁾ 公立陶生病院神経内科

²⁾ 名古屋大学医学部附属病院神経内科

(受付日：2014年6月18日)

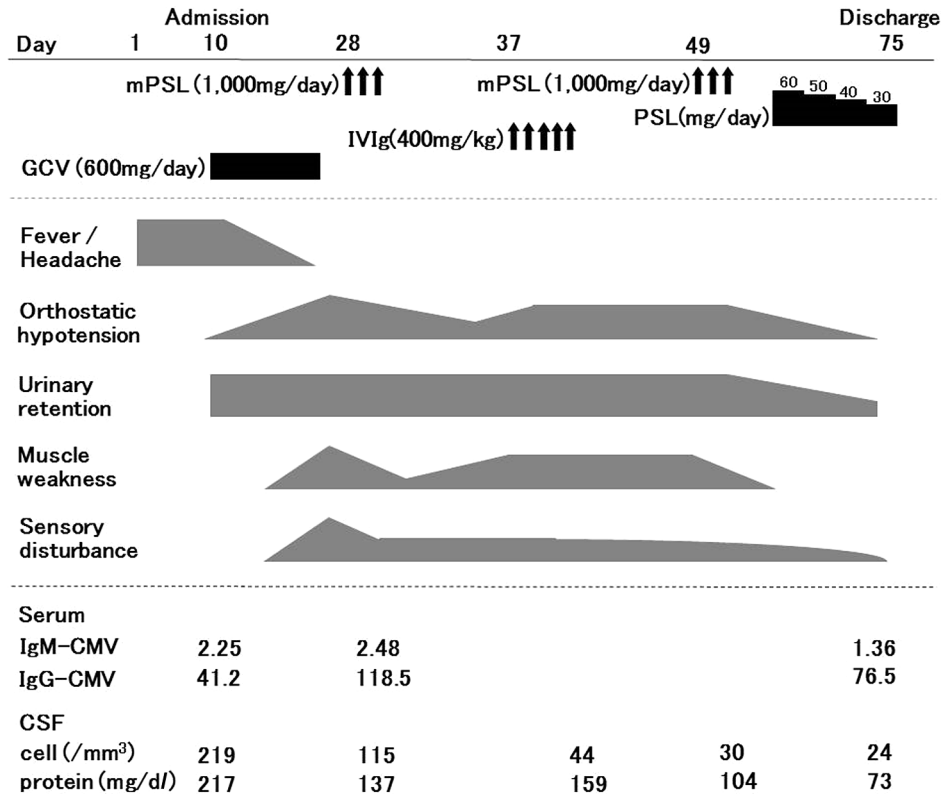


Fig. 1 Clinical course of this case.

mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, IVIg: intravenous high dose immunoglobulin, GCV: ganciclovir, CMV: cytomegalovirus, CSF: cerebrospinal fluid. On day 10, he was admitted and his neurological disturbances gradually deteriorated. On day 28, he was given immunological therapies such as corticosteroid and IVIg. After corticosteroid therapies, not only motor and sensory but also autonomic symptoms remarkably improved. On day 75, he was discharged in an ambulatory state.

219/mm³ (単核球 217/mm³), 蛋白 217 mg/dl といずれも高値であり, ミエリン塩基性蛋白, オリゴクローナルバンドがみとめられた. 髄液ウイルス抗体価は抗 CMV 抗体ふくめてすべて陰性であった. 血液, 髄液ともに, 一般細菌および抗酸菌の培養は陰性であった. 単純および造影 MRI は頭部, 脊髄, 馬尾でいずれも異常所見をみとめなかった.

入院後経過 (Fig. 1): 入院後, ガンシクロビル 10 mg/kg/日の点滴を 2 週間施行した. 頭痛と発熱は軽快し, 血清 IgM 抗 CMV 抗体価は徐々に低下した. 臨床経過と抗体価の推移から CMV による髄膜炎と診断した. 髄膜炎症状が軽快した一方で, 尿閉は改善をえられず, さらに発症 20 日後からは四肢の脱力や異常感覚が出現し, 自力歩行不能となった. このときの神経学的所見は, 意識は清明で髄膜刺激症候はなかった. 脳神経は, 瞳孔は右が 3.0 mm, 左が 2.0 mm と左が縮瞳しており, 対光反射は直接・間接反応ともに正常であった. 視野・眼球運動は正常であり, 他の脳神経に異常はみとめなかった. 四肢の筋力低下をみとめ, とくに両下肢は MMT2 まで筋力低下が進行した. 四肢の腱反射は入院時と比較して減弱をみとめた. また, 手袋靴下型の強い異常感覚を自覚していた. 自律神経機能検査 (Table 1) においては, 交感神経系機能検査

では, head up tilt test 60° 負荷後, 数秒間で失神する著明な起立性低血圧 (収縮期血圧 50~60 mmHg 低下, 拡張期血圧 20~30 mmHg 低下, 脈拍は不変), 頸部以下の発汗低下, 皮膚交感神経反応の低下をみとめた. また点眼試験では, 1% ネオシネジン点眼および 5% チラミン点眼で瞳孔の過敏性散大をみとめ, 節前性交感神経障害を示唆する結果であった. 一方, 節後性交感神経障害の評価に有用な MIBG 心筋シンチグラフィは正常値を示した. 副交感神経系機能検査では, 心電図 R-R 間隔変動係数の低下, 腹部レントゲン写真で麻痺性イレウス像, 膀胱内圧測定では無緊張型神経因性膀胱を呈していた. 末梢神経伝導検査 (Table 2) は, 発症 21 日後に 1 回目を施行した. 上下肢ともに速度や振幅は正常であったが, 脛骨神経刺激における F 波は, 右側で出現頻度の低下, 左側で導出不能であった. 発症 28 日後に施行した左腓腹神経生検では, 大径有髄線維, 小径有髄線維ともに保たれており, 神経ときほぐしでは節性脱髄や軸索変性を示唆する所見はみとめなかった. 電子顕微鏡下での観察では, 無髄線維の減少はみられなかった.

以上の検査結果と経過より, 末梢神経根部を主病巣とした CMV 感染後の急性運動・感覚・自律神経ニューロパチーとし

Table 1 Clinical tests of autonomic nerve system function.

	Patient of this case	Control
Sympathetic nerve function		
1) Preganglion		
Head up tilt test	BP 120/70 → 60/40 mmHg	BP maintained
Sweating	Anhidrosis	Normal
Sympathetic skin response		
Right palm	0.05 mV	4.03 ± 2.52 mV
Left palm	0.10 mV	4.03 ± 2.52 mV
Right sole	0	1.76 ± 1.04 mV
Left sole	0	1.76 ± 1.04 mV
1%Phenylephrine intraocular instillation	Marked mydriasis	No pupillary response
2) Postganglion		
5% Tyramine intraocular instillation	Marked mydriasis	Marked mydriasis
¹²³ I-MIBG myocardial scintigraphy		
Early H/M	2.76	2.0<
Delay H/M	2.82	2.0<
Washout rate	22.0%	9–23%
Parasympathetic nerve function		
CVR-R	1.73%	5.0 ± 1.5%
Abdominal radiograph	Suspicious of paralytic ileus	Normal
Cystometrography	Neurogenic atonic bladder	Normal
Anal reflex	–	+

BP: blood pressure, MIBG: metaiodobenzylguanidine, H/M: heart/mediastinum, CVR-R: electrocardiogram R-R interval variation coefficient.

Table 2 Nerve conduction studies.

Day 21		DL (msec)	CMAP (mV)	MCV (m/s)	F-freq (%)	SNAP (μV)	SCV (m/s)
Median nerve	R	3.5	4.3	55.6	88	22	51.7
	L	3.3	6.4	56.5	94	20	53.5
Ulnar nerve	R	3.0	8.2	53.1	—	20	52.1
	L	2.9	7.0	51.9	—	19	50.5
Tibial nerve	R	4.1	7.4	43.5	50	—	—
	L	4.8	6.6	42.3	0	—	—
Sural nerve	R	—	—	—	—	3.0	51.8
	L	—	—	—	—	3.0	50.4

DL: distal latency, CMAP: compound muscle action potential, MCV: motor nerve conduction velocity, F-freq: F wave frequency, SNAP: sensory nerve action potential, SCV: sensory nerve conduction velocity, R: right, L: left.

て、免疫療法を試みた。まずステロイドパルス療法としてメチルプレドニゾロン 1,000 mg/日、3日間点滴を施行したところ、すみやかに四肢の異常感覚と脱力は改善し、また起立性低血圧の改善にもなって自力歩行可能となった。しかし投与 1 週間後にはふたたび起立性低血圧が強くなり自力歩行ができなくなったため、経静脈的免疫グロブリン療法を施行したが、症状の改善はえられなかった。そのためさらに 1 週間後にステロイドパルス療法 2 回目を施行したところ、ふたた

び自力歩行可能となった。その後は後療法としてプレドニゾロン 60 mg (1 mg/kg) から内服開始し、以後漸減したが、起立性低血圧の再発はみとめず、発症 75 日後に自宅退院とした。この時の末梢神経伝導検査では、治療前に出現頻度の低下ならびに消失をみとめた脛骨神経刺激における F 波は正常に導出されるまでに改善をみとめており、臨床経過とよく合致していた。

考 察

本症例における神経障害の機序として、CMV 感染後による髄膜炎・尿閉症候群、下肢優位の末梢神経根障害の可能性を考慮した。患者は元来健康であり、免疫不全の状態ではなく、髄液中の CMV 抗体価の上昇はなく、神経根や脊髄の異常画像所見がなかったことから、CMV による直接的な神経障害は考えにくい。本症例は、神経生検で有髄線維および無髄線維ともに特記すべき所見をみとめず、自律神経系機能検査では節前性交感神経障害が示唆されたが、末梢神経伝導検査で F 波の異常をみとめ、抗ガングリオシド抗体が陽性であったことなどから、後述するように免疫介在性の機序により神経根が障害された可能性がある。

自律神経ニューロパチーは、GBS 様の急性または亜急性の経過で自律神経障害が出現し、障害される神経の種類やその経過によって様々な名称が与えられている³⁾。それぞれが独立した疾患概念か、連続した疾患概念か明らかにされておらず、まれな病態でもあることから、自律神経ニューロパチーの治療法については症例報告や経験に基づいた知見しかない。このなかで、acute autonomic sensory and motor neuropathy (AASMN) は、運動障害を生じるという点で、GBS との異同が問題とされている。本症例の発症様式は AASMN を想起させるが、初回のステロイド投与でみられた改善の後、再度増悪傾向がみられており、必ずしも単相性の経過を呈していな

い点が非典型的である。

本症例では抗ガングリオシド抗体が陽性であった。これは免疫介在性ニューロパチーを示唆するが、どのように病態に関与しているかは議論の余地がある。IgM 抗 GM2 抗体は、GBS における CMV の先行感染と顔面神経麻痺・感覚障害との関連が報告されている⁴⁾。CMV 感染細胞には GM2 様エピソードが発現しており、CMV 感染により抗 GM2 抗体産生がうながされる可能性が示唆されている。しかしながら、IgM 抗 GM2 抗体は、神経症状を呈さない CMV 感染後の患者血清からも検出されることがあり、さらに本症例においては顔面神経麻痺がみとめられず、今回の末梢神経障害に関与しているかどうかの判断は難しい。GM1 については、IgG クラスであれば GBS の約 40% で検出され、*Campylobacter jejuni* の先行感染と有意に関連すると報告されている⁵⁾。IgM クラスについては現時点で病態との関連については不明である。自律神経障害が前症にでたニューロパチーで抗ガングリオシド抗体が陽性であった症例はこれまでに少数の症例報告のみであり⁶⁾⁷⁾、これらの抗体の病態機序への関与については、今後同様の症例の集積が必要である。

本症例において特筆すべき点は、ステロイド治療が奏効した点である。一般的に GBS に対してのステロイド単独治療は無効とされている⁸⁾。一方で、急性発症の様式をとる自律神経ニューロパチーの治療に関してはこれまでも様々な免疫療法が試みられているが確立されたものはなく、とくに自律神

Table 3 The clinical features of previous reported cases of neuropathy with dysautonomia preceded by cytomegalovirus infection, which is favorable response to steroid therapy.

Author Age/Sex	Dysautonomia	Sensory disorder	Motor disorder	Treatment	Anti-ganglioside antibody
Hirayama et al. ²⁾ 26/F	OH, BRD, Mydriasis, Dyshidrosis	Glove and stocking type of paresthesia	Facial diplegia, Bulbar palsy, Muscle weakness in extremities	Steroid pulse PSL 50 mg/day	Not described
Harada et al. ¹¹⁾ 41/M	BRD, Dyshidrosis, Arrhythmia	Glove and stocking type of paresthesia	Facial diplegia, Bulbar palsy, Muscle weakness in extremities	PSL 60 mg/day IVIg, Steroid pulse	Not described
Konno et al. ⁴⁾ 32/M	Suspect of OH	Glove and stocking type of paresthesia	Facial diplegia, Bulbar palsy, Muscle weakness in extremities	PSL 45 mg/day	IgM anti-GM2, IgM-anti-GalNAc-GD1a
Konno et al. ⁴⁾ 33/F	BRD	Glove and stocking type of paresthesia	Facial diplegia, Muscle weakness in extremities		IgM anti-GM2
Ikeda et al. ¹⁵⁾ 27/M	Mydriasis, Dyshidrosis	Glove and stocking type of paresthesia	Facial diplegia, Bulbar palsy, Muscle weakness in extremities	IVIg, Steroid pulse PSL 60 mg/day	IgM anti-GM2
Hattori et al. ¹³⁾ 50/F	BRD	Dysesthesia on back	Facial diplegia, Muscle weakness in extremities	IVIg, PSL 60 mg/day	Not described
Suzuki et al. ¹⁴⁾ 29/M	BRD	Glove and stocking type of paresthesia	Facial diplegia, Muscle weakness in extremities	IVIg, Steroid pulse	—
Shinagawa et al. ¹⁵⁾ 13/F	Suspect of OH	Glove and stocking type of paresthesia	Facial diplegia, Muscle weakness in extremities	IVIg, Steroid pulse	IgM anti-GM2
Yamazaki et al. ¹⁶⁾ 32/M	Suspect of OH	Glove and stocking type of paresthesia	Muscle weakness in extremities	IVIg, Steroid pulse	Not described
Present case 53/M	OH, BRD, Mydriasis, Anhidrosis	Glove and stocking type of paresthesia	Muscle weakness in extremities	IVIg, Steroid pulse PSL 60 mg/day	IgM anti-GM1 IgM anti-GM2

OH: orthostatic hypotension, BRD: bladder and rectal disturbance, IVIg: intravenous high dose immunoglobulin, PSL: prednisolone.

経障害に関しての改善は不良であるという報告が多い⁹⁾。Yokotaらは急性発症の自律神経ニューロパチーを病理所見から節後性無髄線維の軸索変性を主体とする type-1 と、節前性有髄線維の脱髄を主体とする type-2 とに大別しており、type-1 は type-2 に比べて治療反応性に乏しい傾向にあると指摘している¹⁰⁾。本症例の病巣の主座と考えられる神経根には自律神経節前線維が走行しており、ステロイド治療に反応したことから、後者に相当する可能性がある。

本症例と同様に、CMV感染後の自律神経障害をふくめた末梢神経障害に対して、ステロイド治療が奏効した例はこれまでに複数の報告がある (Table 3)。GBS として報告されているものが多いが、この中には自律神経障害がめだつ例がふくまれている可能性がある。自律神経ニューロパチーの病態は明らかになっていない部分が多く、とくに急性発症例に関しては GBS との異同をふくめた病態機序の解明と治療の確立が今後の検討課題であるが、本症例がその一端を担うと思われるので報告した。

謝辞: 本症例の抗ガンゲリオシド抗体検査にご協力いただきました近畿大学医学部神経内科の楠進先生、上野莉乃先生、抗 ganglionic Aセチルコリン受容体抗体にご協力いただきました国立病院機構長崎川棚医療センター臨床研究部の中根俊成先生、樋口理先生に深謝いたします。

※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

- Bale JF Jr. Human cytomegalovirus infection and disorders of the nervous system. *Arch Neurol* 1984;41:310-320.
- 平山幹生, 新田康夫, 武藤多津朗ら. サイトメガロウイルス感染によると思われる acute autonomic sensory motor and neuropathy. *神経内科* 1997;47:285-288.
- Koike H, Watanabe H, Sobue G. The spectrum of immune-mediated autonomic neuropathies: insights from the clinicopathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:98-106.
- 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.
- 海田賢一, 楠 進. 自己免疫性ニューロパチーと抗糖脂質抗体. *Brain Nerve* 2013;65:413-423.
- 佐藤和明, 林隆太郎, 大江田知子ら. 多彩な自律神経症状と特異な分布の感覚異常を呈し軽症型急性自律性感覚性ニューロパチーが疑われた 1 例 (会). *臨床神経* 2013;53:577.
- 高安幸太郎, 北村倫子, 片岡政子. IgM 抗 GM1 抗体および IgM 抗 GalNac-GD1a 抗体が陽性であった Acute autonomic and sensory neuropathy の一例 (会). *臨床神経* 2013;53:577.
- ギラン・バレー症候群, フィッシャー症候群診療ガイドライン作成委員会編. ギラン・バレー症候群, フィッシャー症候群診療ガイドライン 2013. 東京: 南江堂; 2013.
- 高橋輝行, 田村正人, 千田光一ら. 急性自律性感覚性運動性ニューロパチー (AASMN) の 1 例—体性神経・自律神経の IVIg による治療効果の差異—. *臨床神経* 2004;44:643-647.
- Yokota T, Hayashi M, Hirashima F, et al. Dysautonomia with acute autonomic neuropathy. *Arch Neurol* 1994;51:1022-1031.
- 原田俊英, 郡山達男, 石崎文子ら. サイトメガロウイルス感染に伴った Guillain-Barré 症候群と多臓器障害. *脳と神経* 1990;42:245-251.
- 他田正義, 小野寺理, 河内 泉ら. ステロイドパルス療法が著効した CMV 感染に伴う IgM 抗 GM2 抗体陽性 Guillain-Barré 症候群の 1 例. *脳と神経* 2003;55:615-621.
- 服部 進, 桑田隆志, 磯貝行秀ら. サイトメガロウイルス感染に伴った Guillain-Barré 症候群—急性睪炎の合併とガンマグロブリン療法について—. *神経内科* 1993;38:52-56.
- 鈴木靖士, 丹治和世, 佐藤 滋ら. サイトメガロウイルス感染後に発症した急性脱髄性多発性根神経炎の一例 (会). *臨床神経* 2004;44:478.
- 品川友江, 花田 勇, 八代知美ら. CMV の先行感染を認めた IgM 抗 GM2 抗体陽性 Guillain-Barré syndrome の 1 例 (会). *日小会誌* 2010;114:592.
- 山崎博輝, 峯 秀樹, 川西健登ら. Cytomegalovirus 感染に伴って発症しステロイドパルス療法が有効であった Guillain-Barré 症候群の 32 歳男性例 (会). *臨床神経* 2010;50:509.

Abstract**Successful corticosteroid therapies in a case of acute motor, sensory, autonomic neuropathy after cytomegalovirus infection**

Yuto Uchida, M.D.¹⁾, Haruki Koike, M.D., Ph.D.²⁾, Takuya Oguri, M.D., Ph.D.¹⁾,
Hideki Kato, M.D., Ph.D.¹⁾, Hiroyuki Yuasa, M.D., Ph.D.¹⁾ and Shigehisa Mitake, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Tosei General Hospital

²⁾Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

We report a rare case of autonomic neuropathy associated with cytomegalovirus (CMV) infection. The patient, a 53-year-old male, was admitted to our hospital because of prolonged fever, headache and neck stiffness followed by urinary retention. Cerebrospinal fluid examination revealed pleocytosis (219/mm³, predominantly lymphocytes) with a markedly increased protein level (217 mg/dl) and serum IgM anti-CMV antibody was detected. While his meningitic symptoms gradually improved after intravenous administration of ganciclovir, he complained of numbness in the extremities and difficulty in walking. Neurologically, marked orthostatic hypotension, glove and stocking type of paresthesia, severe muscle weakness in extremities, and neurogenic atonic bladder were noted. Nerve conduction studies showed normal except for F-waves, which were absent in the left tibial nerve. A sural nerve specimen appeared normal in both myelinated and unmyelinated fibers. He was given immunological therapies such as corticosteroid and intravenous high dose immunoglobulin therapies. After corticosteroid therapies, not only sensory and motor symptoms but also autonomic symptoms remarkably improved. Of the anti-ganglioside antibodies, IgM anti-GM1 antibody and IgM anti-GM2 antibody were detected. Although some cases with Guillain-Barré syndrome preceded by CMV infection have been reported, few cases with autonomic neuropathy have been described in association with successful corticosteroid therapies.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:339-344)

Key words: cytomegalovirus, autonomic neuropathy, anti-ganglioside antibodies, Guillain-Barré syndrome
