症例報告

二重濾過法および免疫吸着法を施行し
効果的であった重症筋無力症の1例

山根 慎滋 添田 耕司* 堀 潤朗 加藤 昌孝*
小高 通夫 平山 恵造**
千葉大学附属病院人工腎臓部 同第2外科* 同神経内科**

key words : 重症筋無力症, 血漿二重濾過法, 血漿免疫吸着法

〈要旨〉

血漿二重濾過法 (DFPP) と血漿免疫吸着法 (IAPP) を施行した重症筋無力症 (MG) の1例を報告する。症例は55歳女性で、主訴は、眼瞼下垂、四肢筋力低下、易疲労性、嚥下困難であった。薬剤不応性のMGと診断され、DFPPを開始した。DFPPにて神経症状の改善が認められたが、著しい低蛋白血症となり大腸憩室炎も出現して呼吸機能が著しく低下したため、血液浄化法をIAPPに変えた。IAPPに変更後胸水貯留を認めたが、神経症状が改善し血液浄化法から離脱し、入院後8か月に退院した。DFPPは、2次フィルターとしてEvaflux 3Aを、IAPPは、吸着器としてイムソーバTR-350を用いた。施行回数は、DFPPが20回、IAPPが17回で、血漿処理量はともに2.5 lであった。IgGの除去率は、DFPPで54%、IAPPで39%、抗AChR抗体の除去率は、DFPPで46%、IAPPで59%であった。長期間頻回DFPPでは低蛋白血症と自己防禦能低下による重症感染症に留意する必要がある。

Successful change of treatment from double filtration plasmapheresis to immunoadsorption plasmapheresis in a patient with myasthenia gravis

Shinzi Yamane, Koji Soeda*, Junro Hori, Masataka Kato*, Michio Odaka, Keizo Hirayama**

Dialysis Center of Chiba University Hospital; Second Department of Surgery*, Department of Neurology**, Chiba University School of Medicine

We report a patient who developed myasthenia gravis and underwent double filtration plasmapheresis (DFPP) and immunoadsorption plasmapheresis (IAPP). A 55-year-old woman had palpebral ptosis, muscle weakness of the extremities, easy fatigability and dysphagia. She was diagnosed as having drug resistant myasthenia gravis and DFPP therapy was initiated. Neurological findings improved remarkably with DFPP. However, hypoproteinemia, associated with colonic diverticulitis and respiratory dysfunction, was so severe that we changed from DFPP to IAPP treatment. Although pleural effusion was noted temporarily, she recovered and hemopurification was no longer necessary 8 months after admission. We used Evaflux 3A as a second filter in DFPP and Immusorba TR-350 as a plasma adsorbant in IAPP. Hemopurification was performed 20 times with DFPP and 17 times with IAPP, using 2.5 l filtrated plasma. Reduction rates of IgG were 54% in DFPP and 39% in IAPP. Acetylcholine receptor antibodies were reduced by 46% with DFPP and 59% with IAPP. These findings suggest that frequent, long-term DFPP may predispose patients to serious infections secondary to hypoproteinemia and suppression of host defence mechanisms.

緒言

重症筋無力症 (MG) は、神経筋接合部の後シナプス側のアセチルコリン受容体 (AChR) が自己免疫性機序に

よって破壊されることにより神経筋伝達障害が生じ、易疲労性と筋脱力を示す疾患である¹⁾。最近MGに対し血液浄化法による治療が効果をあげてきており²⁾、我々も

山根 慎滋 千葉大学附属病院人工腎臓部 〒260 千葉市中央区亥鼻1-8-1 (043-222-7171)

(受付:平成4年6月3日, 受理:平成4年9月30日)

血漿二重濾過法 (DFPP) で有効性を認めているが³⁾，血漿免疫吸着法 (IAPP) でも優れた有効性が報告されている^{1,4,5)}。

今回我々は，薬剤治療不応性であったため，はじめ DFPP，次に IAPP にて治療した薬剤誘発性 MG の1例を経験したので，若干の検討と考察を加え報告する。

症例

患者：55歳，女性。

主訴：眼瞼下垂，四肢筋力低下，易疲労性，嚥下困難，労作時息切れ。

既往歴：1960年胎状奇胎で左卵巣および子宮摘出し，抗癌剤を投与。1979年慢性関節リウマチおよび Sjogren 症候群 (SS) のため金療法施行し，抗リウマチ剤を投与。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：全身性ループスエリトマトーデス (SLE) のため1987年からプレドニゾロン (PDL) を投与されているが，1989年末では20～30 mg/日で維持されていた。このころより関節痛等の関節リウマチ症状が増悪したため，PDL 30 mg/日に加え抗リウマチ剤として bucillamin 300 mg/日が投与され症状は軽快した。

1990年12月から上肢遠位部の易疲労性が出現し，この症状は午前中にめだち休息で改善した。1991年1月末から左眼瞼下垂を自覚し，2月にはこれを家人から指摘された。3月には bucillamin による MG が疑われ投薬を中止したが，易疲労性は増悪し，階段を上がるのが困難となった。bucillamin の総投与量は127 gであった。

同年4月5日当院神経内科を受診し，主訴と，テンシロンテストおよび反復刺激試験が陽性的ため MG と診断された。PDL を50 mg/日に増量しメスチノン投与したが，四肢近位筋筋力低下の進行と軽度の嚥下障害出現のため4月25日入院した。

入院時現症：身長155 cm，体重50.7 kg，血圧150/100 mmHg，脈拍66回/分であった。一般身体所見では，胸腹部に異常なく，両手にリウマチ性変形を認めた。神経学的所見では，ミオパチー様顔貌，軽度顔面筋力低下，左に目立つ眼瞼下垂，軽度の嚥下困難，中等度から高度の近位優位の四肢筋力低下，高度の頸部の筋力低下および易疲労性が認められた。感覚系および協調運動には異常が認められなかった。

入院時検査所見：末梢血液では，白血球数 $6,900/\text{mm}^3$ ，赤血球数 $448 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，ヘモグロビン 13.6 g/dl，ヘマトクリット 40.4%，血小板数 $206 \times 10^3/\text{mm}^3$ であった。血液生化学では，GOT 24 IU/l，GPT 28 IU/l，LDH 514 IU/l，アルカリフォスファターゼ 194 IU/l，アミラーゼ 18 IU/l，クレアチンフォスフォキナーゼ 35 IU/l，血清総蛋白 (TP) 6.6 g/dl，アルブミン (Alb) 3.9 g/dl，尿酸 5.7

図1 臨床経過および呼吸肺活量 (FVC) の推移。FVC 10 回合計量は，易疲労性の指標であり，症状増悪時には著しく減少していた。

mg/dl，BUN 21 mg/dl，クレアチニン 0.93 mg/dl，総ビリルビン 0.5 mg/dl，直接ビリルビン 0.1 mg/dl，総コレステロール 253 mg/dl，空腹時血糖 80 mg/dl で，電解質には異常は認められなかった。

胸部 CT 像で，胸腺に異常は認められなかった。頸椎単純 X 線像で冠椎の dislocation を認めたが，頸髄 MRI で頭頸移行部の圧迫は認められなかった。血清中の免疫学的検査成績では，IgG 1,551 mg/dl，IgA 285 mg/dl，IgM 51 mg/dl，C₃ 47 mg/dl，C₄ 18 mg/dl，CH50 33.3 U，抗 DNA 抗体 10.22 U/ml，抗 ribonucleoprotein (RNP) 抗体 (－)，抗 Sm (非ヒストン核蛋白) 抗体 (－)，抗 SS-A 抗体 4 倍，抗 SS-B 抗体 (－)，抗 AChR 抗体 78 nmol/l であった。動脈血血液ガス分析で異常値はなかったが，呼吸肺活量 (FVC) は 1.52 l で，%FVC 61%，1 秒率 67% であった。また，反復刺激試験は陽性で，テンシロンテストでも 2 mg で眼瞼下垂の著明な改善を認めたが，左僧帽筋の反復刺激検査では 15 mg まで静注しても改善が認められなかった。

入院後経過 (図1)：薬剤誘発性の重症筋無力症と診断し，症状の極期を血液浄化法で乗り切る方針で5月28日から DFPP を開始した。第1回終了後より筋力の改善，易疲労性の軽減および嚥下障害の消失が認められ，週2回の頻度で6回施行後，経過を観察した。しかし，その1週間後から症状が増悪し嚥下性肺炎にて気管内挿管を行った。DFPP を週3回の頻度で再開したところ症状改善し，週1～2回の DFPP で経過を観察した。8月9日下行結腸憩室炎に引き続いて8月12日には，呼吸機能の著しい低下を認めた。DFPP による大量の蛋白除去が自己防禦機能の低下を招き，この炎症により症状が著しく増悪したものと考え，8月19日に IAPP へと変更した。この時，TP 3.7 g/dl，Alb 2.3 g/dl，IgG 360 mg/dl，IgA

表 二重濾過法と免疫吸着法施行時の仕様

	二重濾過法	免疫吸着法
血流量 (ml/min)	51.6±4.77	58.8±7.37
血漿流量 (ml/min)	16.5±2.20	19.9±3.49
補充液・ドレイン流量 (ml/min)	2.8±0.33	0
処理血漿量 (ml)	2,443.5±0.39	2,500±0
ヘパリン量 (mg)	45±2.21	45.8±2.73
施行時間 (min)	161.6±19.97	156.0±15.78

83 mg/dl, IgM 31 mg/dl, C₃ 33 mg/dl, C₄ 15 mg/dl であった。9月11日には大腸憩室炎も治まり症状も著しく改善したが、9月末に肺活量の低下とともに胸水貯留を認めため胸水の持続吸引を施行した。しかし、IAPPを継続したところ症状改善し、12月25日に最終のIAPPを施行した後は、血液浄化法から離脱し、1992年1月16日退院した。1991年12月25日のIAPP施行前の検査結果は、TP 6.4 g/dl, Alb 3.7 g/dl, IgG 971 mg/dl, IgA 186 mg/dl, IgM 107 mg/dl, C₃ 82 mg/dl, C₄ 26 mg/dlであり、いずれも回復していた。

方法

DFPPは、ポリエチレン中空糸型血漿分離器 OP-05H, 0.5 m² (旭メディカル) にて、血漿を16 ml/分で分離し、2次膜のエチレンピニールアルコール重合体 (EVA) 膜型血漿成分分離器 Evaflex 3A5F (クラレ) を使用し、免疫複合体などの大分子量物質だけを選択的に廃棄することを目的とした。ドレイン流量は2.8 ml/分とした。IAPPは、ポリビニールアルコールゲルにトリプトファンを固定した選択的血漿成分吸着器イムソーバ TR-350 (旭メディカル) を使用し、自己抗体や免疫複合体を免疫学的に吸着することを目的とした。

血漿処理量は、DFPP およびIAPP とも2.5 lとし、抗凝固剤はヘパリンを用いた(表)。補充液として、アルブミン製剤を用い、アルブミンとしてDFPPで25 g, IAPPで12.5 gを補充した。Blood accessは、16 G テフロン針を用い直接穿刺を行い、大腿静脈より脱血し肘正中静脈へ返血した。施行回数は、DFPPが20回、IAPPが17回であった。

これらの血液浄化法の前後において TP, Alb, 免疫グロブリンおよび抗 AChR 抗体の除去率を検討した。さらに頭頸部挙上時間、上肢および下肢の挙上時間、FVC を測定し、その推移を検討した。

図2 頭頸部挙上時間および抗 AChR 抗体の推移

図3 上肢および下肢の挙上時間の推移

結果

1. FVC の推移 (図1)

FVCは、1回の測定値と10回連続測定加算値で検討した。後者は易疲労性の評価の一つである。DFPP およびIAPP 施行により両者とも改善を示していたが、増悪時は後者で著しく低下していた。

2. 頭頸部挙上時間および抗 AChR 抗体の推移 (図2)

頭頸部挙上時間は、FVCと同様な推移を示し、神経学的所見の変化と一致していた。抗 AChR 抗体は、入院時78 nmol/l と高値であったが、DFPPにより低下し、IAPP施行時も17 nmol/lと低値を示していた。抗 AChR 抗体の除去率は、DFPPで46%、IAPPで58.8%であった。

3. 上肢および下肢の挙上時間の推移 (図3)

上肢および下肢の挙上時間は、DFPP開始後改善したが、7月末に著しく低下した。しかし、その後持続的に改善しており、FVCおよび頭頸部挙上時間とは異なった推移を示した。

図4 二重濾過法 (DFPP) と免疫吸着法 (IAPP) 施行前後の血漿成分の変化 (M±SD, TP: 血清総蛋白, Alb: 血清アルブミン)

4. DFPP および IAPP における施行前後の血漿成分の変化 (図4)

TP は, DFPP では有意に低下し, IAPP では低下傾向を認めたが差がなかった。Alb は, DFPP, IAPP ともに前後で差がなかった。IgG および IgA は, DFPP および IAPP で有意に低下していた。IgG の除去率は, DFPP で $54.1 \pm 2.3\%$, IAPP で $38.7 \pm 3.1\%$ であった。IgA の除去率は, DFPP で $67.2 \pm 2.7\%$, IAPP で $20.9 \pm 2.1\%$ であった。

考察

我々はこれまで, 薬剤治療不応性の MG に対して, MG の経過で必ずしも抗 AChR 抗体と臨床症状が一致するものでなくその heterogeneity の問題もあり¹⁾, DFPP を施行し効果をあげてきた³⁾。しかし, DFPP も長期間頻回になると大分子量物質の選択的除去を目ざしていても血漿成分の変化が著しくなるものと思われる。

我々は, 慢性脱髄性多発性根神経炎 (CIDP) の2例に対し, 3年以上 DFPP を施行した。重症感染症の合併はなかったが, 低蛋白血症, 鉄欠乏性貧血, 低 Ca 血症, 低コレステロール血症が認められた。このとき血漿処理 2 l で DFPP 1 回で除去される蛋白量を検討したところ TP 35 g, Alb 21 g, IgG 4 g であった。これに対して Alb 25 g を毎回の DFPP で補充しており低蛋白血症を予防できるはずであるが, 自己蛋白でないため代謝されることと, この代謝産物が自己 Alb の合成を阻害することから低蛋白血症になったものと推察している。したがって長期間頻回に DFPP を行うと, 著しい低蛋白血症とともに

に自己防禦能の低下を招き, 重症感染症の発症誘因となるものと考えられる。

本症例では, 慢性関節リウマチ, SS, SLE および MG と合併疾患が多いため, 胸水貯留や大腸憩室炎の発症につながったものと考えている。DFPP から IAPP に変えることにより, MG に対する効果は変わらないものと思われるが, TP, Alb, C₃, C₄ の値の回復が認められ, MG の寛解に至ったものと推察している。

近年 IAPP の進歩は著しく, TR-350 のようにトリプトファンをリガンドにしたものの他にフェニールアラニンをリガンドにしたもので, 多発性硬化症⁶⁾, CIDP およびギランバレー症候群⁷⁾に用いられ有効性が報告されている。

今後, 我々も MG のみならず薬剤治療不応性神経疾患に対して, IAPP を中心に治療を進めたいと考えている。

結語

慢性関節リウマチ, Sjogren 症候群, SLE 発症後, 薬剤誘発性の重症筋無力症となり, 薬剤治療不応性のため血漿二重濾過法 (DFPP) と血漿免疫吸着法 (IAPP) を施行した 55 歳女性の症例を報告した。DFPP および IAPP の施行より四肢筋脱力, 易疲労性, 眼瞼下垂が改善され, 日常生活が可能となり入院後 8 か月で退院した。長期間頻回の DFPP により著しい低蛋白血症と大腸憩室炎が出現したので, IAPP に変更し継続したところ, 大腸憩室炎も治まり症状も改善して血液浄化法から離脱した。血液浄化法による血漿蛋白除去率は, IgG が DFPP で 54%, IAPP で 39%, 抗 AChR 抗体が DFPP で 46%, IAPP で 59% であった。

文献

- 1) 渋谷統寿, 長郷国彦: 血漿交換療法の実際。重症筋無力症—免疫吸着カラムによる治療。治療 66: 2337-2343, 1984
- 2) 豊田高彰, 守土賢策, 中村英一, 山田行一, 藤井正博: 重症筋無力症に対する二重濾過血漿分離交換術の経験。人工臓器 13: 970-973, 1984
- 3) 添田耕司, 小高通夫, 田畑陽一郎, 吉田正美, 磯野可一: 薬物療法不応性の神経疾患に対する Evaflux® 2 次フィルターを用いた血漿二重濾過法の有用性。人工臓器 20: 273-279, 1991
- 4) 山崎善弥, 藤森義蔵, 高浜龍彦, 吉沢久嘉, 高橋幸喜, 荻野忠厚, 山脇直邦, 稲垣健二, 津田信明: 吸着法—b. 免疫吸着法。日本臨牀 42: 1784-1795, 1984
- 5) 佐野光彦, 檜沢公明, 東儀英夫: 重症筋無力症。日

本臨牀 1992 年臨時増刊，血液浄化法下巻：337-344，1992

- 6) 細川進一：多発性硬化症 (MS) の治療における免疫吸着法 (IAP) の安全性，有用性に関する臨床的研究。人工臓器 19：937-938，1990

- 7) 高橋則尋，湯浅繁一，万代尚史，由良高文，隅蔵 透，内田光一，青野正樹，国宗由美子，藤岡 宏，三木均，三木茂裕，高光義博，松尾裕英：免疫性神経疾患に施行した免疫吸着療法の臨床的検討。透析会誌 24：1086-1090，1991