

難治性出血性十二指腸潰瘍を合併した

ギラン・バレー症候群の1例

—— 単純血漿交換と大量 γ -グロブリン療法の比較 ——

小川 達次, 樋口 じゅん, 秋保 直樹*
 渋谷 大助**, 石井 清***, 斉藤 尚宏****
 結城 伸泰*****

はじめに

ギラン・バレー症候群（以下 GBS）の治療には血漿交換が有効であることが知られているが^{1,2)}、近年、大量 γ -グロブリン静注療法 (IVIg) も血漿交換と同様に GBS に有用であることが報告されている³⁻⁵⁾。しかし、同一症例で血漿交換と IVIg を比較した報告例は少なく、佐藤ら⁶⁾ は症例により治療法の効果が異なることを指摘し、個々の症例の病態に応じた治療法の決定が望ましいとしている。今回、我々は難治性出血性十二指腸潰瘍を合併した重症型 GBS を経験し、同一症例において単純血漿交換と IVIg の有効性を比較検討する機会を得たので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例: H.A. 47 歳, 男性。

家族歴: 特記することなし。

既往歴: 15 年前に十二指腸潰瘍にて内服治療歴がある。

現病歴: 1997 年 1 月 12 日に咳などの感冒症状が出現し、14 日から背部痛、腹痛、便秘、頻尿を自覚した。腹痛は増強し、嘔気、嘔吐もみられたため、イレウスと診断されて 16 日に近医入院と

なった。この頃から、焦点が合わずふらつくと訴え、眼瞼と四肢に浮腫も認められた。入院翌日より、排尿障害、眼瞼下垂、球麻痺、四肢脱力が急速に進行し、18 日には全眼筋麻痺、四肢失調、感覚障害、深部腱反射の低下もみられた。この時点で施行された髄液検査では細胞数 12/3 (多核球 4, リンパ球 8)、蛋白 64 mg/dl、糖 69 mg/dl と軽度の蛋白細胞解離を認めた。同日よりステロイドパルス療法が開始されたが、脱力はさらに進行し、19 日には人工呼吸器が装着され、21 日血漿交換を目的に広南病院に転院となった。転院後、1 月 21 日と 23 日の 2 回二重膜濾過血漿交換が施行されたが、1 月 26 日に血圧低下と頰脈が出現し、消化管出血の合併が疑われたため、仙台市立病院神経内科に転院となった。

入院時所見: 体温 38.0 度、血圧 80/40、脈拍 118/分・整で、人工呼吸器が装着されている状態であった。肺野にはラ音を聴取し、腹部膨満を認めた。神経学的には、意識清明、全眼筋麻痺、両側顔面神経麻痺、四肢の弛緩性麻痺を認め、深部腱反射は消失していた。四肢末梢には感覚障害としびれ感を認めた。

入院時検査所見: 入院時血液検査では、血沈 106 (1 時間値)、WBC 32,700/ μ l、RBC 258 万/ μ l、Hb 8.4 g/dl、Ht 25.1%、PLT 30.2 万/ μ l、GOT 141 IU、GPT 263 IU、ALP 357 IU、LDH 552 IU、CHE 104 IU、 γ -GTP 557 IU、TB 0.4 mg/dl、TP 4.6 g/dl、Alb 2.6 g/dl、BUN 55 mg/dl、SCr 1.0 mg/dl、Na 139 mEq/l、K 4.0 mEq/l、Cl 102 mEq/l、Tcho

仙台市立病院神経内科

* 同 内科

** 同 消化器科

*** 同 放射線科

**** 広南病院神経内科

***** 獨協医科大学神経内科

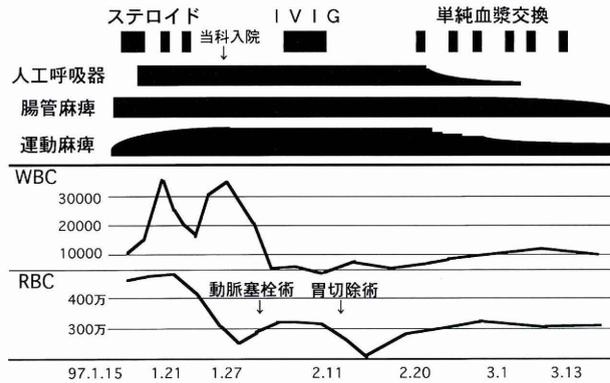


図 1. 臨床経過

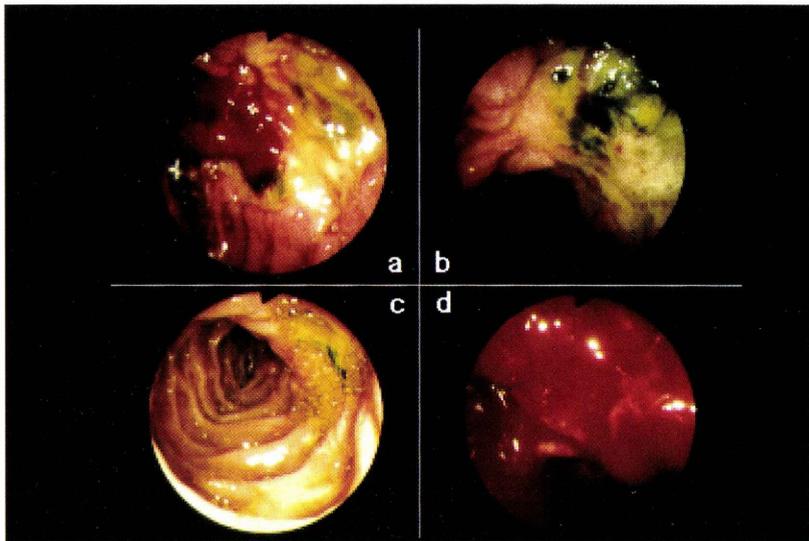


図 2. 出血性十二指腸潰瘍の胃内視鏡所見

- a: 十二指腸下行脚後壁に巨大潰瘍が存在し、その肛門側に露出血管を認め、湧き出るような出血をみた。
 b: エタノール局注にて出血は止まった。
 c: 潰瘍は止血されていたが、再生発赤はなく治癒傾向はみられなかった。
 d: 潰瘍の複数の部位から出血を認めた。

125 mg/dl, TG 318 mg/dl, 血糖 183 mg/dl, CRP 1.25 mg/dl, TPHA 陰性, HBs 抗原陰性, HCV 抗体陰性, マイコプラズマ抗体 < 40 倍, カンジテック 2 倍, フィブリノーゲン 425 mg/dl, FDP 4.7 $\mu\text{g/ml}$ と, 貧血, 肝機能障害に加えて, 白血球増加, 血沈亢進など炎症所見が明らかであった。

1 月 21 日に採血し検索された抗ガングリオン

ド抗体は, 抗 GD1b 抗体および抗 GQ1b 抗体の IgG クラスが両者とも (6+) と高値を示した。

2 月 7 日に左上肢で施行した神経伝導速度検査では, 運動神経伝導速度は上下肢とも正常範囲であったが, 振幅の低下が認められた。左後脛骨神経で施行した F 波は 21.6 m/s と低下していた。感覚神経伝導速度は左尺骨神経で振幅の低下

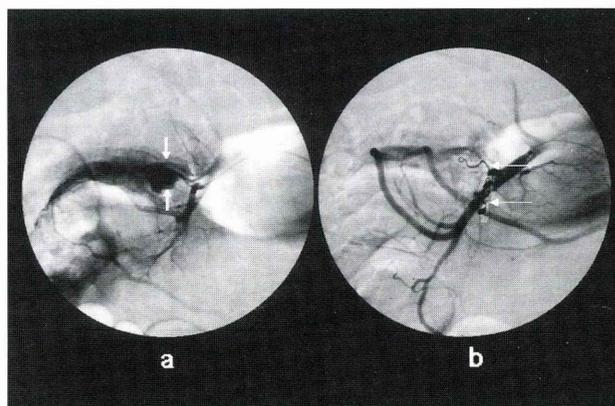


図3. 腹部血管造影所見
(後上臍十二指腸動脈塞栓術施行時)

a: 塞栓術施行前

矢印は後上臍十二指腸動脈の十二指腸枝からの出血を示す。

b: 塞栓術施行後

矢印は出血責任血管及び後上臍十二指腸動脈本幹に留置されたマイクロコイルを示す。

表1. 本例における大量 γ -グロブリン療法と単純血漿交換療法の治療効果の比較

	IVIg 前	IVIg 後	血漿交換後
開眼	不可	1 mm	4~5 mm
眼球運動	不可	(±)	80% 改善
嚥下	不可		誤嚥あるも可能
呼吸	人工呼吸器装着	人工呼吸器装着	自発呼吸
握力 (kg)	0/0	0/0	5/7
上腕三頭筋	2/2	2+/2+	3/3
手関節伸展	2+/2+	2+/2+	3+/3+
腸腰筋	1/1	1/1	1/1
大腿四頭筋	1+/1+	1+/1+	2+/2+
大腿屈筋	1+/1+	1+/1+	3/2+
前脛骨筋	3/3	3/3	3+/3

がみられ、左正中神経では誘発されなかった。

臨床経過 (図1): 入院時に施行された胃内視鏡検査では、十二指腸下行脚後壁に巨大潰瘍を認め湧き出るような出血をみた (図2a)。エタノール局注を数回試み、一時的には止血可能であったが (図2b)、その後も潰瘍からの出血は続き貧血が進行するため、内視鏡的止血は困難と判断した。MRSA 肺炎の合併や全身栄養状態が不良であることも考慮して、1月31日後上臍十二指腸動脈塞栓術を施行した (図3)。塞栓術施行後は貧血の進

行はみられなかった。抗生物質による感染症治療と栄養管理による全身状態の改善を図るとともに、家族の了承を得て原疾患に対してIVIgを開始した。しかし2月7日の内視鏡 (図2c) では止血はされているものの、潰瘍の治癒傾向は認められなかった。2月10日より再び貧血が増悪し、潰瘍の複数部位からの出血が確認され (図2d)、11日胃亜全摘とビルロートII法による再建術および潰瘍部縫合術が施行された。

術後経過は順調で、潰瘍部からの再出血の徴候

は認められなかった。術前に施行したIVIgの効果は明らかでなかったため、2月20日より単純血漿交換を施行した。第1回施行直後より、開瞼3mmまで可能となり、眼球運動も改善、3回目終了後より水分経口摂取開始、4回目終了後には人工呼吸器から離脱が可能となり著明な改善効果を認めた(表1)。総計6回にわたる単純血漿交換後に、リハビリテーション目的に転院となった。

考 察

本例はイレウス症状、排尿障害が病初期より強く現れている点が非定型的であるが⁷⁾、①感冒症状の前駆、②急激に進展した顔面筋と呼吸筋を含む四肢の弛緩性麻痺と全筋筋麻痺、③髄液検査で細胞蛋白解離、④神経生理学的検査でF波の異常、⑤抗ガングリオシド抗体検査で抗GD1b抗体および抗GQ1b抗体のIgGクラスが高値であったことから、重症型GBSと考えられる。

脳卒中をはじめとして、神経疾患の急性期には消化管粘膜の病変が生じやすいことはよく知られているが、抗潰瘍剤の進歩により重篤な消化管出血は稀となってきた。本例では、潰瘍の既往、ステロイドパルス療法の施行、呼吸不全による低酸素血症に加えて、GBSによる自律神経障害が難治性出血性潰瘍の形成に関与したと考えられる。本例の十二指腸潰瘍は前述したごとく内視鏡的には止血が困難であった。入院時の全身状態を考えると開腹手術はリスクが大きいと判断し、動脈塞栓術を選択した。10日後には再出血が認められ、塞栓術自体は成功といえなかったものの、この間に全身状態の改善を図り、手術のリスクを軽減することが可能となった。開腹術に比較すると塞栓術の侵襲は小さく、全身状態不良例で、内視鏡的止血が困難な難治性消化管出血が生じた場合には、試みるべき治療法と思われる。

進行性GBSの治療としては、血漿交換が有効であり^{1,2)}、第1選択とされてきたが⁸⁾、血漿交換との比較試験でIVIgが同程度の有効性を有すること³⁻⁵⁾、当初指摘されたIVIg治療後の再発⁹⁾も特に高いとはいえないこと⁵⁾が近年明らかにされて

きた。特に、小児例では血漿交換は肉体的侵襲が大きく、Blood Accessも難しいことから¹⁰⁾、IVIgが推奨されてきている^{11,12)}。

本例では約2週間の間隔をおいて両治療法を試みたが、表2に示すように、単純血漿交換の有効性が高い印象を受けた。本邦でのIVIgのトライアルにおいて、有効率は2週後で55.0%、総合評価時点で85.7%と報告されている¹³⁾。この点を考慮すれば、後から施行した単純血漿交換の効果には、IVIgの効果が加算されている可能性は否定できない。しかし、第1回目と2回目の血漿交換終了直後から明らかな症状の改善をみた点と眼瞼下垂や眼球運動障害などの臨床症状の推移は、本例における単純血漿交換の有効性を示唆するものと考えられた。

血漿交換は抗ガングリオシド抗体、抗末梢神経ミエリン抗体などのGBSの病因とされる circulating factors やGBSで上昇している血漿サイトカインを、大量かつ急速に除去することにより治療効果を発現すると考えられている^{8,14,15)}。一方、IVIgの作用機序に関しては、phagocytic cellにあるFC受容体のブロック、抗イディオタイプ抗体の作用、免疫グロブリンや自己抗体の産生抑制、補体系への関与^{14,15)}などが考えられている。それに加えて自己免疫疾患をひきおこすウイルスの中和、リンパ組織からのサイトカイン分泌抑制、リンパ球増殖抑制など免疫系への影響も推測されているが¹⁵⁾、未だ有効性に対する根拠は明らかとはいえない。両治療法の併用は、各治療法単独と比較して有効性は認められていないが⁴⁾、今後、IVIgの作用機序や両治療法の使い分けあるいは併用療法について解明すべき点も多く、臨床研究による検討が必要と考えられた。

[本論文の要旨は第11回神経救急研究会(奈良)にて発表した]

文 献

- 1) The Guillain-Barré Syndrome Study Group: Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 35: 1096-1104, 1985

- 2) French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome: Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* **22**: 753-761, 1987
- 3) Van der Meché FGA et al: A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* **326**: 1123-1129, 1992
- 4) Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group: Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* **349**(9047): 225-230, 1997
- 5) Bril B et al: Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurology* **46**: 100-103, 1996
- 6) 佐藤典子 他: γ -グロブリン大量療法を行い治療効果が異なったギラン・バレー症候群の2例. *神経治療* **14**: 49-53, 1997
- 7) Asbury AK et al: Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré Syndrome. *Ann Neurol* **27** (Suppl): S21-24, 1990
- 8) 渋谷統寿: Guillain-Barré 症候群, Miller Fisher 症候群. *神経内科* **42**: 487-492, 1995
- 9) Irani DN et al: Relapse in Guillain-Barré syndrome after treatment with human immune globulin. *Neurology* **43**: 872-875, 1993
- 10) 大矢達男: Guillain-Barré 症候群に対する免疫グロブリン大量療法. *小児科* **34** (臨時増刊号): 849-853, 1993
- 11) Gürses N et al: Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barre syndrome. *Scand J Infect Dis* **27**: 241-243, 1995
- 12) Al-Qudah AA: Immunogloblins in the treatment of Guillain-Barré syndrome in early childhood. *J Child Neurol* **9**: 178-180, 1994
- 13) ギラン・バレー症候群に対する免疫グロブリン大量療法: 前期第II相臨床試験成績 (社内資料)
- 14) Weinstein R: Is there a scientific rationale for therapeutic plasma exchange or intravenous immune globulin in the treatment of acute Guillain-Barré syndrome? *J Clin Apheresis* **10**: 150-157, 1995
- 15) Thornton CA et al: Plasma exchange and intravenous immunoglobulin treatment of neuromuscular disease. *Ann Neurol* **35**: 260-268, 1994