

免疫グロブリン大量点滴静注療法 (IVIG) の関与が考えられる脳血管障害例

杉本 健¹⁾²⁾ 西郷 勝康³⁾ 中澤 隆⁴⁾ 辻 剛²⁾ 豆原 彰²⁾
 三崎 健太²⁾ 並木 充夫⁵⁾ 林 宏樹²⁾ 橋本 誠¹⁾ 櫻井 孝介¹⁾
 熊谷 俊一¹⁾²⁾

【背景】免疫グロブリン大量点滴静注療法 (IVIG 療法) は、副作用として血液粘調度上昇にて血栓塞栓症等の血管障害を発症する場合がある。今回 IVIG 治療後の脳血管障害合併 2 例を報告する。【症例 1】67 歳男性。2006 年 9 月に下肢筋力低下を主訴とし、精査にて S 状結腸癌、多発性筋炎と嚥下性肺炎を合併と診断。肺炎治療のため抗生剤投与、多発性筋炎に対して IVIG 療法、S 状結腸癌に対して外科的切除を施行したが、両側視床出血を合併し永眠。【症例 2】62 歳男性。既往に壊疽性膿皮症、骨髄異形成症候群が存在。2006 年 5 月に発熱と右手掌の赤色水泡出現を契機に発症、精査にて壊疽性膿皮症再発または壊死性筋膜炎と診断。治療として IVIG 療法、抗生物質投与、mPSL パルス療法、Cyclosporine A 投与を行ったが、多発性脳梗塞 (右中大脳動脈領域、右後大脳動脈領域、小脳) を合併し永眠。【考察】2 例とも IVIG 療法が脳血管障害の誘因となった可能性がある。IVIG 療法の脳血管障害発症へのリスク評価を推進する必要がある。

キーワード：免疫グロブリン大量点滴静注療法、脳血管障害、血栓塞栓症

緒 言

免疫グロブリン製剤の重大な副作用としてはショック・アナフィラキシー様症状、肝機能異常、無菌性髄膜炎等が 0.1~5.0% 未満の頻度で起こりうると報告されているが¹⁾、近年、免疫グロブリン大量点滴静注療法 (IVIG 療法) を行った場合に、脳梗塞や心筋梗塞、下肢血栓症などの血栓塞栓症を合併しうることが認知されてきた^{2)~5)}。2002 年に米国 Food and Drug Administration (FDA) は血栓症のリスクを有する患者に対して、IVIG 療法は血栓塞栓症を起こしうる可能性があるため、投与速度制限の推奨と投与量過多への注意を呼びかけ⁶⁾、2005 年には本邦でも IVIG 療法にて血栓塞栓症が頻度不明で発症することが添付文書に明記された。しかし本邦での IVIG 療法が起因した血栓塞栓症の論文報告は数例程度であり^{7)~10)}、因果関係は不明な点が多い。

今回 IVIG 療法後に脳血管障害をきたした 2 例を経験したが、IVIG 療法と血栓塞栓症ないし脳血管障害との関係を検討する上で示唆に富む症例と考えられたため報告する。

症 例 1

【主 訴】四肢筋力低下、呼吸困難。【既往歴】高血圧症 (57 歳時)。【生活歴】喫煙 (40 本×30 年)。【家族歴】特記事項なし。【現病歴】2006 年 6 月より下肢脱力感が出現。食欲不振を伴ったため、8 月下旬に精査目的にて近医入院。下部消化管内視鏡検査にて S 状結腸 (RS) の大腸癌 (Well differentiated adenocarcinoma) ; IIa + IIc 様の腫瘍、粘膜下浸潤有と診断されたが、嚥下障害出現と下肢筋力低下の進行を認め、原因として多発性筋炎、嚥下性肺炎合併のためと診断された。治療目的にて 9/28 に当院免疫内科入院となった。

【入院時現症】身長 161cm、体重 50kg。体温 36.2℃。血圧 98/52mmHg。脈拍 88 回/分、正。呼吸数 22/分 (酸素吸入 3l/分)。結膜に貧血や黄染を認めず。心音正常、両側下肺野に coarse crackle を聴取した。腹部は軟、平坦。四肢では浮腫を認めず。徒手筋力テスト (R/L) にて上腕二頭筋 (4/4)、上腕三頭筋 (4/4)、大腿四頭筋 (2/2) と筋力低下を認めた。

【入院時検査所見】(Table 1-A)白血球数は 11,900/μl

- 1) 神戸大学附属病院輸血部
- 2) 神戸大学附属病院免疫内科
- 3) 姫路獨協大学薬学部
- 4) 倉敷中央病院リウマチ内科
- 5) 神戸百年記念病院内科

〔受付日：2008 年 8 月 18 日、受理日：2009 年 7 月 1 日〕

Table 1 入院時検査所見

A: Case 1				B: Case 2			
WBC	11,900 / μ l	TP	7.3 g/dl	WBC	4,700 / μ l	TP	5.7 g/dl
RBC	421×10^4 / μ l	Alb	2.8 g/dl	RBC	279×10^4 / μ l	ALB	2.8 g/dl
Hb	13.1 g/dl	T.Bil	0.7 mg/dl	Hb	8.3 g/dl	T.Bil	1.5 mg/dl
Ht	39.8 %	ALP	341 IU/l	Ht	24.8 %	ALP	843 IU/l
Plt	30.1×10^4 / μ l	AST	383 IU/l	Plt	1.3×10^4 / μ l	AST	12 IU/l
PT	91.6 %	ALT	325 IU/l	PT	95.9 %	ALT	50 IU/l
APTT	32.2 sec.	LDH	1,088 IU/l	APTT	26.4 sec.	LD	239 IU/l
Fbg	262 mg/dl	CK	6,046 IU/l	Fbg	347 mg/dl	CK	14 IU/l
D-dimer	1.2 μ g/ml	BUN	12 mg/dl	D-dimer	2.7 μ g/ml	BUN	17 mg/dl
CRP	13.75 mg/dl	Cre	0.31 mg/dl	CRP	10.34 mg/dl	Cre	0.54 mg/dl
IgG	3,100 mg/dl	UA	2.8 mg/dl	IgG	1,130 mg/dl	UA	2.1 mg/dl
IgA	674 mg/dl	Na	129 mEq/l	IgA	206 mg/dl	Na	130 mEq/l
IgM	95 mg/dl	K	4.5 mEq/l	IgM	95 mg/dl	K	3.3 mEq/l
CH50	50.4 U/ml	Cl	96 mEq/l	CH50	45.2 U/ml	Cl	95 mEq/l
C3	112 mg/dl	T-Chol	119 mg/dl	C3	78 mg/dl	T-Chol	153 mg/dl
C4	20.2 mg/dl	TG	48 mg/dl	C4	23.3 mg/dl	TG	93 mg/dl
ANA	< 40	HDL-Chol	45 mg/dl	ANA	< 40	HDL-Chol	31 mg/dl

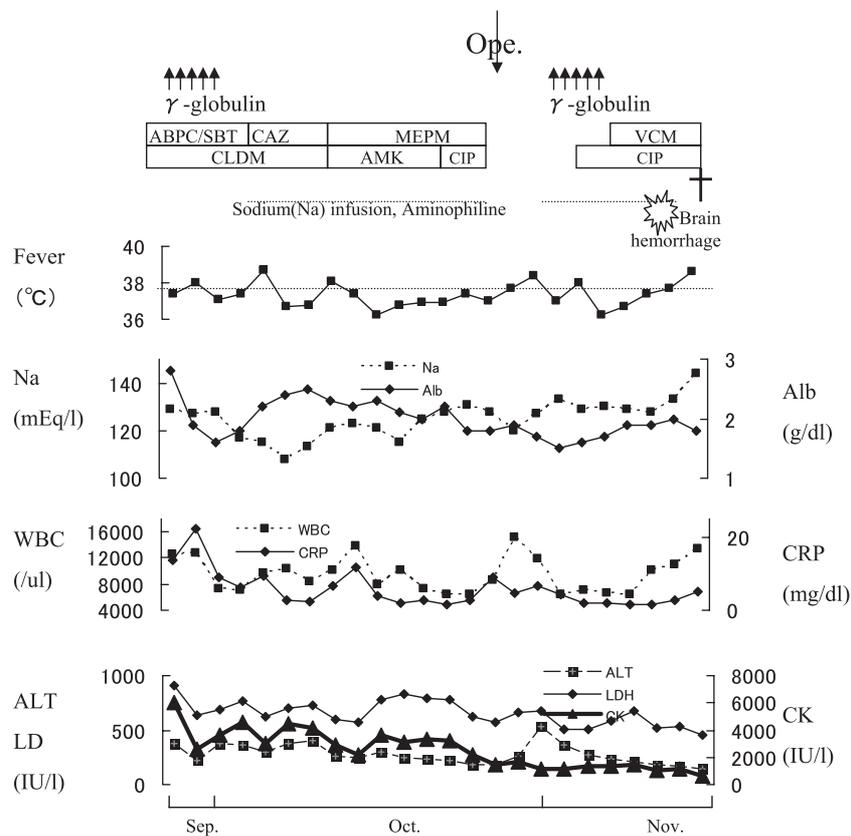


Fig. 1 Clinical course (Case 1)

と上昇, 生化学検査では筋原性酵素異常と考えられる異常値(CK 6,046IU/l, AST 383IU/l, ALT 325IU/l, LDH 1,088IU/l)を認めた. IgGは3,100mg/dlと高値であるも, 自己抗体関連検査は正常. 胸部レントゲン検査及び胸部CT検査にて両側肺野に索状, 網状陰影と多発性 bulla 像を認めた. また筋電図検査にて安静時放電を認め, 低振幅で持続時間の短い電位を認めた.

【臨床経過】(Fig. 1)多発性筋炎に関しては診断基準

の3項目(probable)(対称性筋力低下(+), 筋原性酵素増加(+), 筋電図所見(+))を満たし上記と診断した. 大腸癌の合併に際しては腫瘍関連多発性筋炎の可能性を考えた. 9/28よりIVIG療法(20g \times 5 days)を施行したがCKの高値は続いた(10/16; CK 3,656IU/l). 嚥下性肺炎に対する治療と, 引き続いてのS状結腸切除術が行われた. 術後も筋炎は活動性残存と判断され, 11/1よりIVIG療法2回目(20g \times 5 days)を施行

<Case 1>

A: CT
 B: MRI (Flair)
 C: MRI (T1)
 D: MRI (T2)

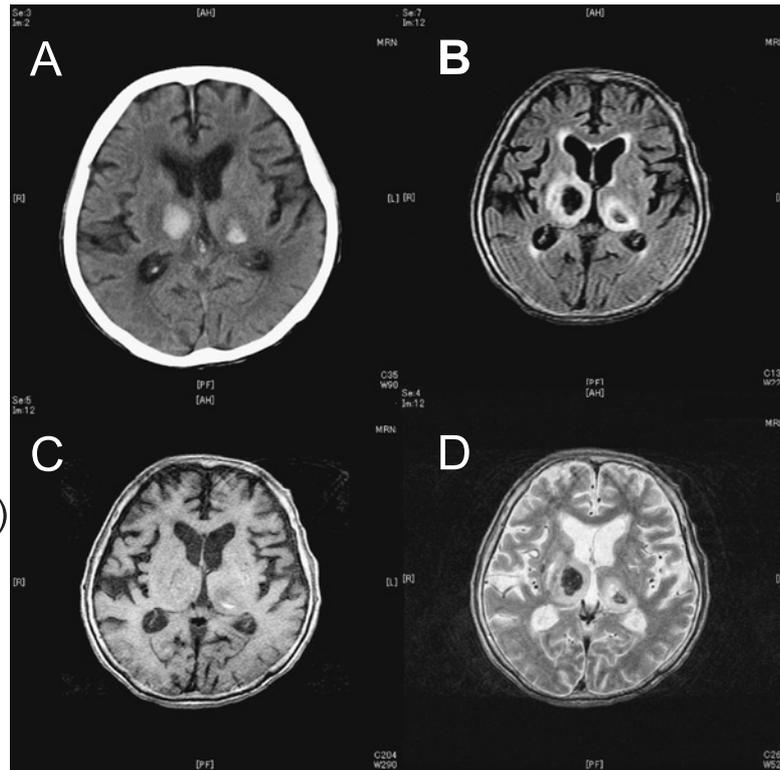


Fig. 2 Case 1, Cerebral Vessel Disease

A: A high-density area was observed in the bilateral thalamus due to hemorrhage, surrounded by a low-density area due to edema.

B: (Flair) A low intensity area due to hemorrhage, surrounded by a high intensity area due to edema, is clearly shown.

C: (T1) A slightly high intensity area is shown in the left thalamus.

D: (T2) A hemorrhage pattern is shown as in Fig. 2-B.

し、CKは低下(11/15: CK 516IU/l)した。しかし11/11より意識混濁と浅呼吸を認め、11/12には意識状態は悪化(III-200)した。頭部CT検査にて両側視床出血と診断し(Fig. 2-A), 出血巣は頭部MRI検査(11/13)でも確認された(Fig. 2-B, C, D)。その間内科的治療(グリセオール, 止血剤, 呼吸促進剤投与)を行うも奏功せず11/16に永眠された。解剖の結果, 両側視床出血は出血性梗塞ではなく穿通動脈破綻によるものと診断された。

症例 2

【主訴】発熱, 右上肢疼痛。【既往歴】骨髓異形成症候群にて治療中(57歳より), 両側大腿内側部の壊疽性膿皮症(61歳)。【家族歴】特記事項なし。【生活歴】喫煙(20本×30年)。【現病歴】2007年5月に発熱と右手掌の赤色水泡が出現し, 水疱は大腿, 頭部にも出現して蜂窩織炎様となった。近医入院にて各種抗生物質投与(CTR, IPM/CS, LVFX, CAM, MEPM, MCFG)とIVIG療法(5/14~, 20g/日×3日)が行われた。5/18頃から右手背の皮疹は前腕全体に拡大し, 浮腫と疼痛を伴った。皮疹の精査加療目的にて当院免疫内科入

院となった。

【入院時現症】身長168cm, 体重60kg. 体温38.7°C. 血圧122/60mmHg. 脈拍84回/分. 正. 呼吸数20/分. 結膜に貧血を認めず, 黄染有り. 心音, 呼吸音は正常. 腹部は軟, 平坦. 四肢では右上肢は全体的に浮腫性に腫大, 右前腕に広範囲に潰瘍性の皮疹を認めた。

【入院時検査所見】(Table 1-B)血小板数は1.3万/ μ lと著明に低下していたが, 以前からの骨髓異形成症候群のためと判断した。生化学検査では低アルブミン血症(Alb 2.8g/dl), 炎症反応高値(CRP 10.34mg/dl)を認めた。免疫学的検査では異常を認めず。なお上肢MRI検査(写真省略)では筋膜, 筋肉においてT2と脂肪抑制画像において炎症及び浮腫所見が著明であり, 蜂窩織炎様の所見であった。

【臨床経過】(Fig. 3)右前腕蜂窩織炎様炎症と浮腫に関しては壊死性筋膜炎と肉眼診断の基IVIG療法(5/24~, 20g/日×5日)と抗生物質投与を継続した。ただし皮膚生検病理結果では壊疽性膿皮症の可能性もあると診断され, mPSLパルス療法(5/26~, 1g/日×3日)とCyclosporine A 150mg/日(5/29~)を追加投与した。5/31朝より意識障害(II-30)をきたし, 右下肢錐体路症状

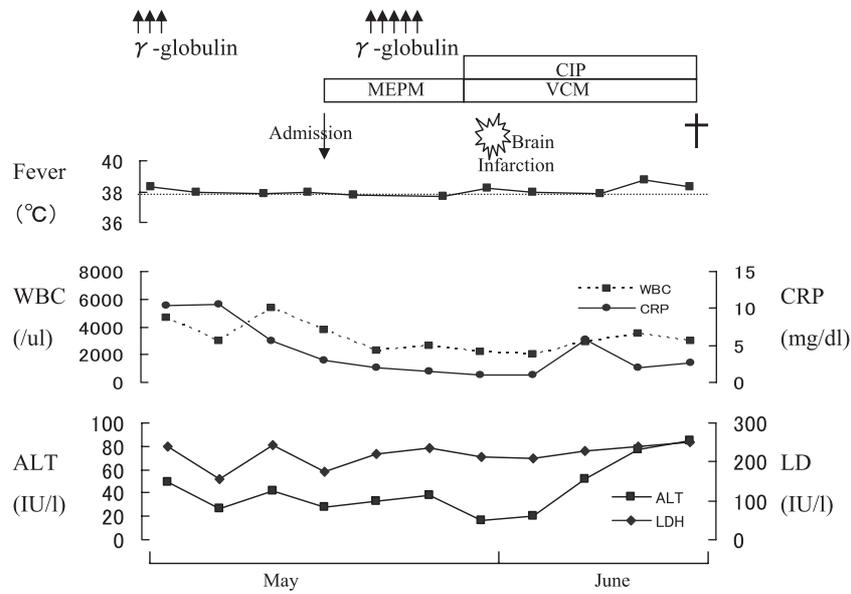


Fig. 3 Clinical course (Case 2)

<Case 2>

- A: MRI (T1): 5/31
- B: MRI (T2): 5/31
- C: CT: 5/31
- D: CT:6/2

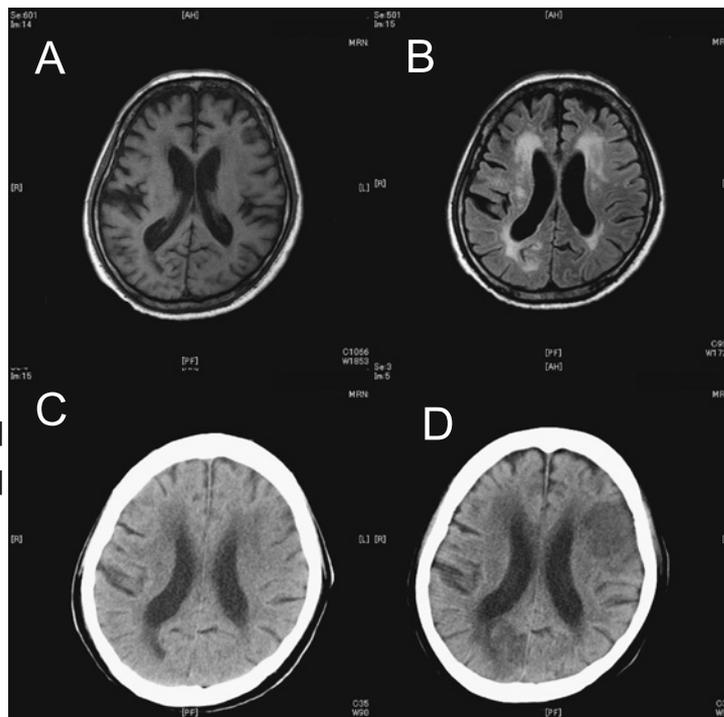


Fig. 4 Case 2, Cerebral Vessel Disease

- A: (T1) The infarction area was not clearly observed.
- B: (T2) A high intensity area is shown in the peri-ventricular area and right posterior lobe.
- C, D: Multi-focal infarction is observed in CT-scans on (C) and two days after onset (D).

を認めた。頭部 MRI 検査にて多発性脳梗塞(左中大脳動脈領域, 右後大脳動脈領域, 小脳)と診断した (Fig. 4-A, B)。心内血栓の有無に関しては, 心臓超音波検査にて心内血栓を認めず否定的であった。頭部 CT 検査 (6/2) では多発性脳梗塞像が明瞭化した (Fig. 4-D)。その間治療としてフリーラジカルスカベンジャー投与等

を行うも治療に反応せず 6/8 に永眠となる。頭蓋内を除く解剖の結果, 梗塞巣は腎臓, 脾臓, 等多臓器の梗塞を呈する病態であった。心臓内には心臓僧帽弁, 大動脈弁に小さな vegetation が存在するも, 心内血栓が原因で梗塞が起こったかどうかは不明であった。

考 察

IVIIG 療法後の血栓塞栓症をきたす機序として、1) 血液(血漿, 血清)粘度が上昇し血流阻害を生じるため¹¹⁾¹²⁾, 2) 血小板凝集(血小板数の上昇又は凝集能亢進)に基づく血栓傾向¹³⁾¹⁴⁾, 3) 血管スパズムに起因するもの¹⁵⁾¹⁶⁾, 4) 赤血球凝集亢進に起因するもの¹¹⁾, が考えられている。血液粘度上昇はIVIIG 療法によりIgG等の血清蛋白濃度が上昇するためと考えられ, また製剤中のIgM又はIgGの凝集, 他の蛋白質との複合体の形成, 免疫複合体の形成が血液粘度上昇に寄与していると考えられている¹¹⁾。DalakasらはALS(筋萎縮性側索硬化症)5名とIgMパラプロテイン血症性多発性ニューロパチー8名の患者に対してIVIIG療法前後に血液粘調度を測定し, 血液粘調度が閾値を超えると血栓塞栓症のリスクが高まると報告し¹²⁾, 同様に血液粘調度が血栓塞栓症の主因と考える報告は多い^{2)~5)}。国内では野村らが血液粘調度2.5cp(センチポアズ)以上の場合でIVIIG療法は慎重に行うよう提案している¹⁷⁾。

IVIIG療法後の血栓塞栓症を合併し易い危険因子については, クリオグロブリン血症, 脂質代謝異常症, 高ガンマグロブリン血症, 高齢, 寝たきり状態, 心拍出量低下, アテローム性動脈硬化症, 過凝固状態, 脳血管障害後, 冠動脈疾患, 糖尿病, 高血圧, 腎疾患, などが報告されている^{12)18)~21)}。症例1では高ガンマグロブリン血症, 寝たきり状態, 強度のアテローム性動脈硬化症, 高血圧症が存在した。脳血管障害は両側性の視床出血であった。本症例の脳出血は穿通枝の細動脈硬化に起因する小動脈瘤の破綻等にて発症する高血圧性脳出血が主因と考えられる。しかしながら血液粘度の上昇にて起こる高血液粘度症候群では血管壁障害, 血小板機能低下や血液凝固因子活性障害などの理由により出血傾向をきたすと考えられていることより²²⁾, IVIIG療法に伴う血液粘度上昇が出血に誘因として関与したことも考えられる。なお脳出血の既存報告は検索範囲内では見当たらないが, 出血性梗塞報告例は存在した¹³⁾。症例2は寝たきり状態, 強度のアテローム性動脈硬化症が存在し, またステロイド大量療法併用による過凝固状態を合併していた可能性もある。当症例は心原性脳梗塞の鑑別が重要であるが, 弁膜症や心内膜炎が今回の梗塞を引き起こしたとする絶対的証拠に乏しい。IVIIG療法後に非心原性脳梗塞を起こした同様な症例をStegらも報告している²³⁾。

血栓塞栓症を予防する観点から, IVIIG療法の脳血管障害発症へのリスク評価・ハイリスク群選定を行うことが必要と考えられる。選定のための具体的検査として既に, 血糖, 脂質代謝項目, 腎機能検査, fibrinogen, 等の測定や, 超音波頸動脈エコー検査, 頭部MRI/MRA検査, 超音波心エコー検査が有用と報告されている²⁴⁾。

現時点ではIVIIG投与予定患者にこれらの検査を行い, 血管病変を有する可能性が高いと判断されれば慎重投与とすべきであろう。さらにどのリスクが合併症発症へ特に大きく関与するかを解明することが今後の検討課題であると考えられる。

文 献

- 1) 正岡 徹: 静注用免疫グロブリン製剤ハンドブック, メディカルビュー社, 大阪, 2006, 79—90.
- 2) Hamrock DJ: Adverse events associated with intravenous immunoglobulin therapy. *Int Immunopharmacol*, 6: 535—542, 2006.
- 3) Katz U, Shoenfeld Y: Review: Intravenous immunoglobulin therapy and thromboembolic complications. *Lupus*, 14: 802—808, 2005.
- 4) Marie I, Maurey G, Herve MF, et al: Intravenous immunoglobulin-associated arterial and venous thrombosis; report of a series and review of the literature. *Br J Dermatol*, 155: 714—721, 2006.
- 5) Paran D, Herishanu Y, Elkayam O, et al: Venous and arterial thrombosis following administration of intravenous immunoglobulins. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 16: 313—318, 2005.
- 6) FDA Interim Statement Regarding Immune Globulin Intravenous (IGIV). http://www.fda.gov/medwatch/S AFETY/2002/ARC_igiv.htm (2008年8月現在).
- 7) 吉岡美咲, 上村 茂, 鈴木啓之, 他: 開始が遅れたガンマグロブリン大量療法中に冠動脈瘤内血栓を生じた川崎病の2例. *日本小児科学会誌*, 97: 1970—1976, 1993.
- 8) 久堀 保, 目崎高広, 梶 龍児, 他: ガンマグロブリン-CIDP. *神経治療*, 12: 505—507, 1995.
- 9) 大野雅樹, 山野恒一, 富士原誠次, 他: 無症候性の脳梗塞を伴った川崎病の1男児例. *小児科臨床*, 47: 1622—1625, 1994.
- 10) 和泉唯信, 鎌田正紀, 高松直子, 他: ガンマグロブリン大量投与における血栓症. *神経内科*, 65: 513, 2006.
- 11) Reinhart WH, Berchtold PE: Effect of high-dose intravenous immunoglobulin therapy on blood rheology. *Lancet*, 339: 662—664, 1992.
- 12) Dalakas MC: High-dose intravenous immunoglobulin and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology*, 44: 223—226, 1994.
- 13) Silbert PL, Knezevic WV, Bridge DT: Cerebral infarction complicating intravenous immunoglobulin therapy for polyneuritis cranialis. *Neurology*, 42: 257—258, 1992.

- 14) Woodruff RK, Grigg AP, Firkin FC, et al: Fatal thrombotic events during treatment of autoimmune thrombocytopenia with intravenous immunoglobulin in elderly patients. *Lancet*, 2: 217—218, 1986.
- 15) Sztajzel R, Le Floch-Rohr J, Eggimann P: High-dose intravenous immunoglobulin treatment and cerebral vasospasm, A possible mechanism of ischemic encephalopathy? *Eur Neurol*, 41: 153—158, 1999.
- 16) Voltz R, Rosen FV, Yousry T, et al: Reversible encephalopathy with cerebral vasospasm in a Guillain-Barre syndrome patient treated with intravenous immunoglobulin. *Neurology*, 46: 250—251, 1996.
- 17) 野村恭一：神経疾患に対する免疫グロブリン療法. *日本内科学会雑誌*, 96 : 246—253, 2007.
- 18) Eibl MM: Intravenous immunoglobulins in neurological disorders: safety issues. *Neurol Sci*, 24 Suppl 4: S222—S226, 2003.
- 19) Zaidan R, Al Moallem M, Wani BA, et al: Thrombosis complicating high dose intravenous immunoglobulin: report of three cases and review of the literature. *Eur J Neurol*, 10: 367—372, 2003.
- 20) Grillo JA, Gorson KC, Ropper AH, et al: Rapid infusion of intravenous immune globulin in patients with neuromuscular disorders. *Neurology*, 57: 1699—1701, 2001.
- 21) Stangel M, Muller M, Marx P, et al: Adverse events during treatment with high-dose intravenous immunoglobulins for neurological disorders. *Eur Neurol*, 40: 173—174, 1998.
- 22) 佐藤貴子, 杉山温人：高血液粘度症候群, *日本臨床, 別冊血液症候群 III*, 1998, 609—610.
- 23) Steg RE, Lefkowitz DM: Cerebral infarction following intravenous immunoglobulin therapy for myasthenia gravis. *Neurology*, 44: 1180—1181, 1994.
- 24) Alexandrescu DT, Dutcher JP, Hughes JT, et al: Strokes after intravenous gamma globulin: thrombotic phenomenon in patients with risk factors or just coincidence? *Am J Hematol*, 78: 216—220, 2005.

TWO CASES OF CEREBRAL VESSEL DISEASE FOLLOWING HIGH DOSE INTRAVASCULAR IMMUNOGLOBULIN THERAPY

Takeshi Sugimoto¹⁾²⁾, Katsuyasu Saigo³⁾, Takashi Nakazawa⁴⁾, Gou Tsuji²⁾, Akira Mamehara²⁾, Kenta Misaki²⁾, Mitsuo Namiki⁵⁾, Hiroki Hayashi²⁾, Makoto Hashimoto¹⁾, Kousuke Sakurai¹⁾ and Syunichi Kumagai¹⁾²⁾

¹⁾Division of Transfusion Medicine, Kobe University Hospital

²⁾Clinical Immunology, Kobe University Hospital

³⁾Faculty of Pharmaceutical Sciences, Himeji Dokkyo University

⁴⁾Department of Rheumatology, Kurashiki Central Hospital

⁵⁾Internal Medicine, Kobe Century Memorial Hospital

Abstract:

Background: Vascular injury, such as thrombotic complications, is known to occur as a side effect of high dose intravascular immunoglobulin therapy (IVIG therapy). Here, we report two cases of cerebral vessel disease.

Case 1: In September 2006, a 67-year old man, complicating of muscle insufficiency in the lower extremities, was diagnosed with sigmoid cancer and polymyositis with complicated aspiration pneumonia. Although antibiotic therapy for pneumonia, IVIG therapy for polymyositis, and surgical operative therapy for sigmoid cancer were performed, the patient died due to hemorrhage of the bilateral thalamus.

Case 2: In May 2006, a 62-year old man, who had previous history of pyoderma gangrenosum and myelodysplastic syndrome, suffered from fever and red blisters in the palm of his right hand. He was diagnosed with the recurrent pyoderma gangrenosum and necrotizing fasciitis. Although intensive therapy was performed using IVIG, antibiotics, mPSL pulse, and cyclosporine A, the patient died due to multiple cerebral infarction (right middle artery area, right posterior artery area, and cerebella area).

Discussion: Both cases show the possible difficulties of cerebral vessel complication in IVIG therapy. These observations suggest that further risk-value analysis is required to better assess cerebral vessel complications in IVIG therapy.

Keywords:

High dose intravascular immunoglobulin therapy, Cerebral vessel disease, Thromboembolism