

## A Protean Protein

39 歳男性が足と指先の痺れを伴う、3 週間続く進行性の足の脱力を主訴に神経内科に受診した。既往歴は高 TG 血症、性腺機能低下、痛風。フィブラートの内服と、必要時にコルヒチンを内服していた。神経学的な家族歴なし。飲酒、喫煙なし。

表情は穏やかで、HR 76bpm、BP 133/72mmHg、BT 36.6°C、RR 16/min、SpO<sub>2</sub> 100%(RA)であった。心肺機能、腹部検査は正常。皮膚は温かく、皮疹はなく、乾燥していた。神経学的所見では、上肢筋力と感覚は正常であった。両側腰部屈側、踵部屈筋、伸筋は MMT4/5、両側足首背屈、底屈は 3/5。腱反射は、腕は trace で膝蓋と足首は消失していた。足に対称性に時間依存性の振動覚、位置覚、軽い触覚の低下を認めた。

3 週間も進行する上行対称性の運動・感覚末梢神経症は GBS といった後天性炎症性脱髄性多発神経症(AIDP)の可能性を考える。急性多発神経症の他の鑑別は B1 欠乏、血管炎、サルコイドーシス、リンパ腫や MM といった悪性腫瘍が挙げられる。更なる検査には筋電図、神経伝導検査、CSF タンパクや糖、cell count を含む腰椎穿刺がある。これらの検査結果を踏まえて行われるフォローアップの検査は血清蛋白電気泳動(SPEP)、血清フリー軽鎖(sFLC)、Vit.b12、HIV、HBV、HCV、抗核抗体、赤血球沈降速度が挙げられる。

EMG、神経伝導検査では、両側上下肢に軸索、脱髄性の混在した、感覚神経の多発神経症を呈した。CSF は 1WBC/mm<sup>3</sup>、糖は 93mg/dL、蛋白は 313mg/dL であった。単純脊椎 MRI では正常索実質を呈した。Vit.b12 は 441pg/mL、HIV-1、HIV-2、HCV、ポレリアの抗体は陰性、SPEP と免疫固定は正常であった。

患者は AIDP を疑って 2 コースの IVIG を受けた。次の数週間で車椅子が必要になるほどまで筋力低下が進行した。

3 週間をこえる症状の進行と IVIG に対する反応の欠乏は AIDP に非典型である。他の疾患を考えるべきである。亜急性もしくは慢性の脱髄性多発神経症は CIDP、異常蛋白疾患(骨髄腫、アミロイドーシス、リンパ形質細胞リンパ腫)、腫瘍随伴症候群、感染症(HIV、ライム病)、浸潤性疾患(サルコイドーシス)、薬剤やその中毒、遺伝性疾患を考える。これらの疾患のうち、病歴や臨床経過、HIV やライム陰性、曝露や家族歴がないことを考慮すると最初の 3 つがもっともらしいと考えられる。SPEP と免疫固定が正常であることは、異常蛋白疾患の可能性を下げるが、sFLC は軽鎖のみ見つけるのにするべきである。サルコイドーシスやリンパ腫、その他の悪性疾患を評価するために腫瘍随伴抗体や、胸腹骨盤部 CT を施行すべきである。末梢神経生検は更なる多発神経症の分類ができるが、診断感度が低く、重大な疾病率と関係している。鑑別を狭める既往歴や所見がないため、腫瘍随伴抗体と画像検査は適切である。抗ガングリオシド GM1 抗体と抗ミエリン関連糖蛋白抗体は陰性であった。尿中ヒ素、鉛、水銀は正常値であった。血清抗核抗体、ラピッドプラスミン試薬、腫瘍随伴抗体(アミフィシン抗体、CV2 抗体、Hu 自己

抗体)は陰性であった。再度行われた電気診断は CIDP に一致していた。6 週間 60mg/day のプレドニン内服をして、その後 6 週間 30g/day の内服をした。同時に 12 サイクルの血漿交換も行った。筋力は改善し、杖歩行ができるようになった。しかし、ステロイド減弱のタイミングで症状が再発した。

患者は 50mg/day のステロイドを継続した。翌年、下肢筋は弛緩し、重度萎縮した。体幹に高色素沈着を呈し、重度の GERD、嚥下障害、女性化乳房を合併した。症状発生から 60 ポンド(約 27kg)体重減少した。Subclinical hypothyroidism に対してレボチロキシンが処方された。(TSH 12.63  $\mu$  IU/mL、fT4 0.8ng/dL)

この時点で CIDP の診断は疑問であり、追加検査が必要である。当初、血漿交換とステロイドに反応性があったが、プレドニンが処方されているにもかかわらず症状が進行していることは腫瘍や浸潤性疾患といった非免疫性疾患が示唆される。反対に腫瘍随伴抗体が陰性であることははっきりと明文化されていない抗体のせいかもしれない。

GERDと女性化乳房はプレドニンで説明しうるが、体重減少、嚥下困難、subclinical hypothyroidism は神経学的症状の診断をする手掛かりかもしれない。体重減少は癌、悪液質、全身性炎症性疾患、心不全、COPD といった代謝亢進疾患の可能性を示唆する。嚥下障害の原因には迷走神経への浸潤や脱髄性疾患による神経学的障害が含まれる。慢性自己免疫性甲状腺炎による subclinical hypothyroidism は薬剤の効果切れや甲状腺傷害の可能性がもっともらしいが、アミロイドーシスやサルコイドーシス、リンパ腫といった浸潤性疾患の可能性も考えるべきである。神経学的・非神経学的所見を組み合わせた診断がしかるべきである。CIDP を呈する腫瘍随伴末梢神経症を伴ったリンパ腫が最も考えやすい。しかし、胸腹骨盤部 CT や FDG-PET がまだ施行されておらず、これらは悪性腫瘍の診断に有効である。また、sFLC を含む異常蛋白障害のさらなる検査は多発神経症を伴う異常蛋白障害を除外するのに有用である。

再度行われた SPEPと免疫固定は正常であった。sFLC アッセイでは  $\kappa$  と  $\lambda$  両方が上昇しており、比率は 0.61 であった。24 時間蓄尿の尿蛋白電気泳動は  $\gamma$  のみの単一バンドを示したが、尿の免疫固定はポリクローナル軽鎖を示した。VEGF は 612pg/mL であった。胸腹骨盤部の造影 CT は肝脾腫と脾梗塞の可能性を示唆した。骨の精査と全身 FDG-PET は正常であった。骨髄生検は患者が拒否した。

単クローン蛋白に次いで多発神経症は以前考えられ、SPEP は正常であった。単クローン蛋白の完全な評価には追加の sFLC 検査が必要である。陰性結果であっても疑わしいのであれば 24 時間 UPEP と尿免疫固定が必要である。正常所見が単クローン蛋白の存在に反する。

単クローン蛋白と多発神経症の存在は必然的に POEMS 症候群の診断基準を満たす。(多発神経症、臓器肥大、内分泌障害、単クローン蛋白、皮膚色調変化)これは形質細胞の増殖障害疾患である。主要診断基準には骨硬化性病変、Castleman 病、著名な VEGF の上昇を含む。Castleman 病とは、血管濾胞リンパの過形成を特徴とするリンパ増殖疾患であり、結果として 1 つ以上のリンパ節にリンパ腺腫を引き起こす。画像検査はマイナー基準の 1 つである、臓器肥大を示唆できるが、骨病変やリンパ腺

腫はできない。POEMS 症候群を診断するにはメジャー基準とマイナー基準の両方を1つずつ満たす必要がある。この患者では、基準の1つしか満たさないことから診断はできない。

症状発現から18ヶ月後、患者は呼吸困難、起坐呼吸、下肢浮腫を主訴に救急外来を受診した。BNPは1564pg/mL、経胸壁心エコーでは重度の拡張と肥大した左室を認めた。左室EFは20%、フロセミド静注を始めた。冠動脈のアンギオは行われなかった。腹部脂肪生検のCongo-red染色はアミロイド陰性であった。

第5病日、右第一足趾に壊疽性変化を認めた。腹部と下肢のCTアンギオでは、腎臓より下の大動脈血栓を伴う足部への3つの流出血管を認めた。ヘパリン静注を始めた。第10病日、表出失語、傾眠を呈し、気道確保のために挿管された。脳と脳血管のMRI、MRAでは、脳血管の現局的狭窄のフローのない、急性虚血梗塞を両側に多数認めた。

これらの所見は再考するのに重要な機会を与えてくれる。多発神経症を伴う若年者の心不全の新たな鑑別はアミロイドーシス、サルコイドーシス、Fabry病といった浸潤性心筋症である。これらの中で、Fabry病は可能性が最も低い。なぜなら特徴的なトリガーの後に焼けるような苦痛を感じるのが一般的である。サルコイドーシスとアミロイドーシスの両方で多発神経症と心不全を同時期に認めるが、明らかな不整脈を見ないことがアミロイドーシスの可能性を高める。動脈血栓と多発梗塞は心臓血栓からきたものであろう。

心臓の画像と、心臓や他の影響を受けている臓器の生検は鑑別の可能性に区別をつけるだろう。腹部脂肪生検のアミロイド陰性はアミロイドーシスを除外しない。なぜなら心アミロイドーシスの存在下では感度約80%であり、アミロイド蛋白の種類により変動する。末梢多発神経症の存在下で心アミロイドーシスでは心エコーと繰り返し単クローンタンパクの検査をすべきである。

異常蛋白疾患の可能性が高く、SPEPとsFLCが正常であるならば、24時間UPEPと免疫固定は重要である。単クローン蛋白が軽鎖のみで構成されている場合やIgDやIgEの場合、SPEPや免疫固定によって見落とされうる。これらの珍しい状況では、sFLC分析や24時間UPEP、免疫固定は誤ったSPEP/IFE陰性の可能性を下げる。

経食道心エコーでは可動性のある重合血栓を伴った、胸部下行大動脈にgradeIVのアテローム血栓を認めた。心内シャントや血栓は認めなかった。首と大血管のMRAは正常であった。

ヘパリン刺激性血小板現減少のテストは血小板減少症や血栓の存在のために施行された。抗ヘパリン血小板因子4抗体は十分に陽性であった。しかし、洗浄した血小板、ヘパリン誘発性血小板活性の機能的検査は陰性であった。抗凝固はHITを考慮すると、アルガトロバンによって変動した。右足の指全てと左足の3足趾で乾燥性の壊疽性変化を認めた。右橈骨動脈血栓は以前の部位に形成された。

典型的なHITでは新規血栓症に対しヘパリン投与後、5~10日目で血小板が減少する。しかし、この患者の腎動脈以下の大動脈血栓はヘパリン投与開始前に発生しており、機能検査の結果もHITに否

定的である。したがって、動脈血栓症は未診断の原病によるものと考えられる。

3 回目の SPEP では、 $\gamma$  領域に 0.1 g/dL の M スパイクが認められた。標準的な免疫固定法でモノクローナル蛋白は検出されなかった (Figure 2)。しかし、IgD 抗血清を用いた免疫固定により、IgD 重鎖が検出された。24 時間尿の免疫固定では尿蛋白質に 3% のラムダ鎖が検出されたが、血清の免疫固定では検出されなかった。骨髄生検では骨髄細胞の 5% が形質細胞であった (図 3)；吸引液のフローサイトメトリーで  $\lambda$  に偏りのある異常形質細胞が検出された。

モノクローナル蛋白が同定されたが、(IgG、IgM、IgA を検出する) 標準的な抗血清に陰性の場合、モノクローナル IgD または IgE 蛋白の可能性を考え、IgD、IgE 抗血清による免疫固定が必要である。IgD のアイソタイプは割合が低いため検出は特に困難であった。ポリニューロパチーとモノクローナル蛋白の同定により、POEMS 症候群の必須基準が満たされた。VEGF レベルの上昇と甲状腺機能低下症は、メジャー基準、マイナー基準を満たしている。動脈血栓症および心不全は、POEMS 症候群で出現しうる症状である。

POEMS 症候群の診断となった。プレドニゾン投与を継続し、週 1 回のシクロホスファミド投与を開始した。しかし 6 週間後も VEGF 値高く、神経学的所見の改善は見られなかった。呼吸筋低下と喀痰排泄困難があり、気管切開と胃瘻チューブ留置が行われた。残念なことに病状はさらに悪化し、肺炎による敗血症で死亡した。剖検の結果、急性気管支炎・肺炎と複数の急性・亜急性の脳梗塞が認められた。末梢性広範囲に軸索/脱髄障害の混合した神経障害がみられ、肝脾腫、甲状腺と副腎の萎縮、黒色斑と肥厚した腸管、陳旧性心筋梗塞、大動脈と冠動脈の重度のアテローム性動脈硬化性疾患があった。

## DISCUSSION

POEMS 症候群は、形質細胞増殖異常に起因する稀な臨床所見および検査所見の混合性疾患である。この腫瘍類似性症候群は正確な病因は解明されていないが、VEGF を含む炎症性および増殖性サイトカインの過剰産生が原因と考えられている。この疾患の一般的特徴は (多発神経障害、臓器肥大、内分泌異常、M 蛋白、皮膚変化) 疾患名に要約されている。

国際骨髄腫ワーキンググループ (IMWG) の診断基準 (上表) では、必須基準 (多発神経障害と M 蛋白) の両方に加えて、少なくとも大基準と小基準の 1 つずつが必要である。POEMS 症候群の診断の遅れや誤診の原因は、疾患が稀であることと、他のアミロイドーシス、クリオグロブリン血症、および MGUS などの蛋白関連の多発性神経障害に類似していることがあげられる。これらはすべて神経抗原に対する抗体を産生しうる。さらに、POEMS 症候群の初発症状は多発神経障害であることが多いが、亜急性、対称性、運動優勢、混合性 (軸索/脱髄) といった特徴は CIDP と誤診されやすい。

IgD および IgE モノクローナル産生はまれである。MM において IgD 型は 2% しかなく、IgE 型は 50 例に満たない症例報告のみである。IgD は血清中に微量であり免疫グロブリンのわずか約 0.25% であるが、大部

分は成熟 B 細胞の膜中に存在する。これらの M 蛋白の検出が難しい理由は二つある「グロブリンの濃度が非常に低い場合、電気泳動では検出不可能であること」と、「IgD および IgE は通常の免疫固定で測られないこと」である。本例では稀な疾患の稀な症状が表立っていた。このように、診断の鍵が隠されて、とらえ難い症例にしばしば遭遇する。SPEP、UPEP、sFLC、免疫固定化検査の限界を認識することが重要である。

第一に、M 蛋白が低レベルの場合では SPEP 正常の場合がある。したがって電気泳動が正常の場合でも、形質細胞異常が疑われる場合は、血清免疫固定を試みるべきである。

第二に、検査室では IgG、IgA、IgM 重鎖、 $\kappa$  軽鎖、 $\lambda$  軽鎖に対する抗血清免疫固定を日常的に行っているが、IgD、IgE 抗血清は通常用いられない。したがって血清中にモノクローナル免疫グロブリン軽鎖が認められた場合、または M 蛋白が認められるが免疫固定陰性の場合、IgD、IgE の免疫固定を依頼するべきである。この症例では異常蛋白は最初の 2 回の血清電気泳動では陰性であったが、これは血清濃度が低かったためと考えられる。その後、IgD 抗血清が用いられていないために免疫固定でも検出されなかった。入院時、この患者は SPEP で M 蛋白濃度が非常に低く(0.1 g/dL)、検査室では免疫固定が陰性と報告された。IgD と IgE に特化した免疫固定化検査を行ったことで IgD 重鎖 M 蛋白が検出された。

第三に、この症例は sFLC の限界を示している。IMWG のガイドラインでは、軽鎖アミロイドーシス以外のモノクローナル形質細胞増殖異常の検査には、SPEP および血清免疫固定と共に sFLC が必要とされている。(軽鎖アミロイドーシスは 24 時間尿免疫固定も必要とされている) sFLC は、モノクローナル遊離軽鎖を検出するために尿分析よりも高感度であるが、偽陰性の可能性がある。ポリクローナルの  $\gamma$  グロブリン異常症または腎機能低下は血清中の遊離軽鎖を増やし、低レベルのモノクローナル sFLC の存在を隠蔽する。この症例では腎機能低下のため sFLC 比が正常であった可能性が高い。このような状況では、モノクローナル遊離軽鎖は尿検査によって同定できる。本例では 24 時間尿の免疫固定により sFLC で分からなかった過剰軽鎖が検出された。しかし、患者の入院前に行われた 24 時間尿検査が陰性であった理由は不明である。

この症例では POEMS 症候群による血栓症が表立っていた。この患者は HIT を疑ってアルガトロバンで治療を受けたが、HIT 抗体の結果は偽陽性であった可能性が高い。冠動脈血栓症、四肢血栓症、脳動脈血栓症は POEMS 症候群で見られうる。HIT の検査は血中 HIT 抗体を検出する免疫測定法と、患者血清とヘパリンの存在下で血小板活性を測定する機能検査を含む。この免疫測定法は、血小板を活性化する能力に関係なく、抗 PF4/ヘパリン複合体に結合する。非特異的抗体が免疫測定検査の成分と交差反応を引き起こすことがあり偽陽性となりうる(このことは MGUS の症例で実証されている)。この症例でも形質細胞による抗体産生亢進により偽陽性となった可能性がある。HIT 疑いの場合、免疫測定法の陽性、機能測定法の陰性の場合には HIT の診断は不確定である。

#### TEACHING POINTS

・SPEP でモノクローナル蛋白質が示唆されているが、標準的な免疫固定で同定できない場合、IgD、IgE

の免疫固定を行う。軽鎖多発性骨髄腫と診断する前に、患者の IgD、IgE 異常蛋白のスクリーニングを行う。

・血清中の遊離軽鎖が蓄積する、ポリクローナルγグロブリン異常または腎機能低下は、低レベルのモノクローナル FLC の存在を隠し、sFLC 比が正常となることがある。

・血栓症は、正確な病因は不明であるが、炎症性および血管新生性サイトカインの過剰産生によって媒介される可能性がある。認知度は低い POEMS 症候群の特徴である