

## 短 報

## 免疫グロブリン大量療法 (IVIG) が奏効した IgGλ 型 M 蛋白血症に 感覚性失調性軸索型ニューロパシーをともなった 1 例

金塚 陽一<sup>1,2)</sup> 長谷川 修<sup>3)</sup> 今関 良子<sup>1)</sup> 山本 正博<sup>1)\*</sup>

**要旨：**84 歳男性。2009 年頃より酩酊様歩行を生じ、2011 年 4 月に歩行困難となり入院した。四肢の感覚性運動失調と IgGλ 型 M 蛋白血症をみとめ、軸索型多発ニューロパシーの像を呈した。M 蛋白血症は monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) と考えられ、神経症状は免疫グロブリン大量療法 (intravenous immunoglobulin; IVIG) により軽快した。IgGλ 型 M 蛋白血症に併発した軸索型多発ニューロパシーに対して、IVIG が奏効した症例を本邦初論文として報告する。

(臨床神経 2015;55:349-352)

Key words : M 蛋白血症、免疫グロブリン大量療法、感覚性失調性軸索型ニューロパシー、IgGλ

### はじめに

基礎疾患なく単クローノン性免疫グロブリン (M 蛋白) をみとめる状態は monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) とされる。高齢者の約 3% にみられ、その 10% 程度にニューロパシーを生じ感覚障害や筋力低下を呈する<sup>1)</sup>。MGUS と考えられる IgGλ 型 M 蛋白血症に、感覚性失調性軸索型多発ニューロパシーを呈した症例を経験した。免疫グロブリン大量療法 (intravenous immunoglobulin; IVIG) が奏効したことから本治療の有用性を報告する。

### 症 例

症例：84 歳、男性

主訴：歩行障害

既往歴：高血圧、糖尿病、前立腺肥大症のため内服治療あり。HbA1c は 6% 台 (NGSP)。未破裂脳動脈瘤および頸椎症があり経過観察されていた。

生活歴：喫煙、飲酒なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2009 年頃より酩酊様となり、以後は杖歩行となつた。2010 年にはペンや箸が上手に使えなくなりボタンのつけて外しにも介助を要した。2011 年 4 月上旬に立位でふらつき、歩行困難となつたため当院を受診した。

入院時現症：体温 36.2°C、血圧 169/106 mmHg、脈拍 86/ 分・整、一般身体所見に特記すべき異常なし。神経学的所

見は、意識清明で脳神経に特記すべき異常なし。運動系で四肢筋に有意な脱力はみとめなかつた。腱反射は両上肢および膝蓋腱で正常であったが、両アキレス腱では消失していた。感覚系で四肢末梢にしびれを自覚したが、痛覚低下はみとめなかつた。振動覚は両上肢遠位で 8/10 程度に低下し、内踝では消失していた。位置覚は左母趾で低下をみとめ、歩行は伝い歩きであった。協調運動では指鼻試験、踵膝試験が左右とも拙劣で、測定障害もみとめ、これは閉眼時に増悪した。立位を保てず、Romberg 試験は施行困難であった。

検査所見：末梢血正常。生化学で血糖 131 mg/dL、HbA1c 6.9% (NGSP) と耐糖能異常あり。免疫系で梅毒/HBs/HCV 陰性。抗核抗体および各自己抗体陰性。免疫電気泳動で IgGλ 型 M 蛋白をみとめた。抗 MAG 抗体陰性。IgG 1,525 mg/dL、IgA 238 mg/dL、IgM 41 mg/dL、尿中 Bence-Jones 蛋白陰性。脳脊髄液検査は外觀は水様透明で初圧 65/ 終圧 60 mmH<sub>2</sub>O。細胞 9/mm<sup>3</sup>、蛋白 92.4 mg/dL と軽度上昇がみられ、糖 69 mg/dL、IgG index 0.57、細胞診 class I であった。

画像所見：頭部 MRI で両側被殻に陳旧性ラクナ梗塞像および左前大脳動脈から前交通動脈にかけて 3×4 mm の未破裂脳動脈瘤をみとめた。頸部 MRI では頸椎 C1、C3/4 より C6/7 にかけての脊柱管狭窄所見をみとめた。胸部から骨盤までの CT、全身ガリウムシンチグラムで異常なし。

末梢神経伝導検査：入院第 3 日目に施行。運動神経では脛骨神経の CMAP 振幅の中等度低下、軽度の伝導遅延と F 波潜時延長がみられた。感覚神経では正中、尺骨、腓腹神経にて中等度の SNAP 振幅低下をみとめた (Table 1)。以上から、下

\*Corresponding author: 横浜市立脳卒中・神経脊椎センター神経内科 [〒 235-0012 神奈川県横浜市磯子区滝頭一丁目 2 番 1 号]

<sup>1)</sup> 横浜市立脳卒中・神経脊椎センター神経内科

<sup>2)</sup> 横浜市立市民病院神経内科

<sup>3)</sup> 横浜市立大学付属市民総合医療センター総合診療科

(受付日：2014 年 4 月 14 日)

Table 1 Results of nerve conduction studies performed on day 3 after admission.

Nerve Conduction Studies (Left): Day 3										
Motor Conduction Studies		latency (ms)			amplitude (mV)			MCV (m/s)		
Median N	wrist	elbow	axilla	wrist	elbow	axilla	wrist-elbow	elbow-axilla		
	3.6	7.9	9.8	15.6	11.9	11.6	54.9	56.7		
Ulnar N	wrist	below elbow	above elbow	wrist	below elbow	above elbow	wrist- below elbow	below elbow- above elbow		
	2.9	6.3	8.7	14.2	14.3	12.9	64.7	58.7		
Tibial N	ankle	knee		ankle	knee		ankle-knee			
	4.6	12.6		3.0	2.2		44.7			
Sensory Conduction Studies		latency (ms)			amplitude ( $\mu$ V)			SCV (m/s)		
Median N	wrist	elbow	axilla	wrist	elbow	axilla	wrist-elbow	elbow-axilla		
	3.1	7.1	8.7	13.1	6.5	5.4	59.3	67.9		
Ulnar N	wrist	below elbow	above elbow	wrist	below elbow	above elbow	wrist- below elbow	below elbow- above elbow		
	2.3	5.8	7.9	11.4	6.2	4.5	63.6	54.8		
Sural N	ankle			ankle			ankle			
	3.8			3.3			37.2			
F-wave	latency (ms)			frequency (%)						
Median N	28.2			81						
Ulnar N	26.6			81						
Tibial N	53.6			93						

Among the motor nerves, only the tibial nerve showed reduced amplitude of the compound muscle action potential (CMAP) with mild conduction slowing. Among the sensory nerves, median, ulnar, and sural nerves showed moderately reduced amplitude of sensory nerve action potentials (SNAPs). In F-wave analysis, only the tibial nerve showed prolonged latency.

肢遠位優位、感覚神経優位の軸索型多発ニューロパチーと考えられた。

臨床経過：プレガバリン 150 mg/日の内服とリハビリテーション訓練を開始し、入院第 6 病日にはしびれ感が軽減したが、失調性歩行は改善しなかった。IVIG (400 mg/kg/日、5 日間) を入院 13 日目からおこなったところ、入院 18 日目よりしびれ感の改善と歩行障害の軽減がみられ、入院 19 日目には箸を上手に使えるようになった。入院 20 日目には失調性ではあるが杖なしで 15 m ほどの歩行が可能となり、指鼻試験と踵膝試験の改善をみとめた。約 2 カ月後に施行した末梢神経伝導検査では、入院時の所見と著変なかった。M 蛋白血症は、近隣血液内科で MGUS と診断され、経過観察となった。以後自宅に退院したが、2013 年 2 月上旬に感覚性運動失調症状の悪化のためふたたび歩行困難となった。このため同年 3 月に再入院し IVIG を再度おこなったところ、ふたたび短距離歩行可能となった。このとき抗糖脂質抗体は陰性であった。

## 考 察

本例は緩徐進行性の感覚性運動失調にともない、手指の巧緻運動障害と歩行障害を呈した。電気生理学的検査では感覚神経主従の中等度の軸索型ニューロパチーであったが、頸椎症による潜在的な深部感覚障害の上乗せのために、より強い失調症状を呈したと考えられた。

M 蛋白血症は IgM 型では抗神経抗体活性を有しニューロパチーを呈するが、MGUS にともなうニューロパチー患者の約 3 割は IgG-MGUS<sup>2)</sup> である。MGUS をもつ軸索型ニューロパチーのうち 70% は IgG 型でその 20% が  $\lambda$  型とされ<sup>3)</sup>、IgG $\lambda$  型 M 蛋白血症もニューロパチーの要因と考えられる。その機序として神経生検で IgG $\lambda$  型 M 蛋白の神経幹内浸潤をみとめ<sup>4)</sup>、直接的な神経障害性が示唆される。また IgG 型 M 蛋白濃度は臨床症状に相関せず<sup>5)</sup>、M 蛋白の存在による自己免疫的機序の可能性も考慮されるが、特定の自己抗体は確認されていない。IgG 型 M 蛋白血症による軸索型ニューロパチーは比較的軽症で、左右対称性の緩徐に進行する下肢主従の深部感覚障害を呈することが多く<sup>6)</sup>、これは本例と合致する。

Table 2 Previously reported cases of polyneuropathy with IgG monoclonal gammopathy treated with intravenous immunoglobulin therapy.

Age/Sex	Duration of Symptoms Prior to Treatment (mo)	Initial No. of IVIG Cycles Administered	Clinical Features (Degree of Disability)	Type of Neuropathy	Efficacy of IVIG Change in Degree of Disability	Relapse	Author
1 69/M	6	1	Sensory (Slight)	Axonopathy	Nondisabling Symptoms	-	
2 66/M	9	1	Sensorimotor (Moderately Severe)	Axonopathy	Slight	+	
3 70/F	12	1	Sensory (Slight)	Axonopathy	Nondisabling Symptoms	+	
4 53/F	3	1	Sensorimotor (Moderately Severe)	myelinopathy	Slight	+	Gorson KC et al. 2002 <sup>9</sup>
5 44/M	3	1	Sensorimotor (Moderate)	myelinopathy	Slight	+	
6 54/M	6	1	Sensorimotor (Moderate)	myelinopathy	Nondisabling Symptoms	+	
7 73/M	6	1	Sensorimotor (Severe)	myelinopathy	Moderate	+	
8 64/F	12	3	Sensory (Slight)	myelinopathy	Nondisabling Symptoms	-	
9 84/M	Almost 24	1	Sensory (Moderately Severe)	Axonopathy	Slight	+	Present Case 2014

IVIG: intravenous immunoglobulin.

IgG, IgA 型 MGUS にともなうニューロパチーに対して、血漿交換療法の有効性を示すランダム化比較試験<sup>7</sup>があるほか、IVIG、ステロイドなどの免疫学的治療施行例の 1/3 以上で改善<sup>8</sup>など、免疫学的治療の有効性が報告されている。軸索型は脱髓型とくらべて治療反応性が低い<sup>6</sup>一方で、軸索型 3 例をふくむ、8 例の IgG 型 M 蛋白血症にともなう多発ニューロパチー症例で、IVIG により運動症状、感覚症状が改善したと報告され<sup>9</sup>、本治療の有効性が示唆されている (Table 2)。本邦ではその初論文となる。

本例では IVIG により神経症状が改善した一方、電気生理所見は変化なかった。M 蛋白血症にともなうニューロパチーでの治療後の電気生理所見変化は改善<sup>7(10)</sup>、非改善<sup>5</sup>など多様であり、軸索型ニューロパチーでも臨床的改善と軸索再生の程度と時期は必ずしも一致しない可能性が指摘されている<sup>9</sup>。

IVIG は症状改善をもたらす可能性があり、IgGλ 型 M 蛋白血症をもつ軸索型ニューロパチーで試みるべき治療法と考えられた。

本報告の要旨は、第 206 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※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

- 1) 斎藤豊和、楠 淳一. 傍腫瘍性神經症候群：診断と治療の進歩. I. 障害部位・病態による臨床病型 6. 骨髄腫、リンパ腫による傍腫瘍症候群. 日内会誌 2008;97:1796-1804.
- 2) Suarez GA, Kelly JJ Jr. Polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. J Clin Neuropathol Exp Neurol 1999;14:149-153.
- 3) Notermans NC, Wokke JH, van den Berg LH, et al. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy Comparison of patients with and without monoclonal gammopathy. Brain 1996;119:421-427.
- 4) Sewell HF, Matthews JB, Gooch E, et al. Autoantibody to nerve tissue in a patient with a peripheral neuropathy and an IgG paraprotein. J Clin Pathol 1981;34:1163-1166.
- 5) Bleasel AF, Hawke SH, Pollard JD, et al. IgG monoclonal paraproteinaemia and peripheral neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993;56:52-57.
- 6) Gorson KC, Ropper AH. Axonal neuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;63:163-168.
- 7) Dyck PJ, Low PA, Windebank AJ, et al. Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 1991;325:1482-1486.
- 8) Gorson KC. Clinical features, evaluation, and treatment of patients with polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance(MGUS). J Clin Apher 1999;14:149-153.
- 9) Gorson KC, Ropper AH, Weinberg DH, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin in patients with IgG monoclonal gammopathy and polyneuropathy. Arch Neurol 2002;59:766-772.
- 10) Siciliano G, Moriconi L, Gianni G, et al. Selective technique of apheresis in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. Acta Neurol Scand 1994;89:117-122.

**Abstract****A case of sensory ataxic axonal polyneuropathy with IgG $\lambda$  monoclonal gammopathy successfully treated with intravenous immunoglobulin therapy**

Yoichi Kanatsuka, M.D.<sup>1,2)</sup>, Osamu Hasegawa, M.D.<sup>3)</sup>, Ryoko Imazeki, M.D.<sup>1)</sup> and Masahiro Yamamoto, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Yokohama Brain and Spine Center

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Yokohama Municipal Citizen's Hospital

<sup>3)</sup>Department of General Medicine, Yokohama City University Medical Center

We report the case of an 84-year-old man with sensory ataxic polyneuropathy and IgG $\lambda$  monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), which was successfully treated with intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy. He had developed progressive ataxic gait over the span of 2 years before he was admitted to our hospital. On admission, he was unable to walk without assistance because of severe sensory ataxia. He performed poorly on the finger-nose-finger and heel-knee tests, and his vibration and position sense in the feet was remarkably diminished. However, motor involvement was not remarkable. Serum immunoelectrophoresis revealed IgG $\lambda$  monoclonal gammopathy, and MGUS was diagnosed. Nerve conduction studies revealed sensory-dominant axonal polyneuropathy. The patient was successfully treated with IVIG (400 mg/kg/day, for 5 days). He regained his capacity to walk independently after treatment, but his nerve conduction results remained unchanged. This sensory ataxia might be partially due to underlying cervical spondylopathy. To our knowledge, this is the first report in our country of the successful use of IVIG therapy to treat a patient with IgG $\lambda$  monoclonal gammopathy and related sensory ataxic axonal polyneuropathy.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:349-352)

**Key words:** monoclonal gammopathy of undetermined significance, intravenous immunoglobulin, sensory ataxic axonal neuropathy, IgG $\lambda$

---