

短 報

緩徐進行性経過中に亜急性増悪を呈した遠位対称型慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (DADS) の 1 例：臨床病型の移行に注目して

澁谷 和幹^{1)*} 三澤 園子¹⁾ 福島 剛志¹⁾
 内山 智之¹⁾ 船越 慶²⁾ 桑原 聡¹⁾

要旨：慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIPD) の臨床病型は近位筋と遠位筋が同様に障害される典型的 CIPD と、遠位対称型 (DADS) などの非典型的 CIPD に分けられる。下肢遠位のしびれ感と脱力が緩徐に進行した治療抵抗性の DADS 型 CIPD の 72 歳男性例を報告する。発症 4 年目に近位筋をふくむ四肢筋力低下が急速に進行したが、プラズマフェレーシスにより著明に改善し、以後はステロイドにより寛解が維持できた。本例は当初 DADS 型の特徴を有していたが、経過中に典型的 CIPD の病態が重層し、CIPD の病態の多様性を示唆すると考えられた。
 (臨床神経 2011;51:141-144)

Key words：慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、遠位対称型ニューロパチー、プラズマフェレーシス

はじめに

European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) の慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy : CIPD) に関するガイドライン¹⁾によれば、CIPD は左右対称性に四肢の近位筋が遠位筋と同様に障害される典型的 CIPD と、それ以外の非典型的 CIPD に大別される。非典型的 CIPD の中には、遠位優位の症状を呈する distal acquired demyelinating symmetric (DADS) がふくまれる。DADS 型 CIPD の臨床的特徴として、高齢男性に多く、慢性緩徐進行性の下肢遠位優位の筋力低下を呈し、IgM-M 蛋白・抗ミエリン関連糖蛋白 (myelin-associated glycoprotein : MAG) 抗体が陽性となることが多く、免疫治療に抵抗性であることが挙げられている²⁾。

今回、DADS 型 CIPD の経過中に典型的 CIPD の特徴を有する亜急性増悪を示し、免疫治療が著効した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：72 歳、男性
 主訴：四肢の脱力、しびれ感
 家族歴・既往歴・生活歴：特記事項なし。
 現病歴：2004 年 1 月四肢遠位の感覚鈍麻が緩徐に進行し

たため、2006 年 1 月近医を受診し、四肢末梢優位の感覚低下・筋力低下、腱反射消失をみとめた。神経伝導検査で脱髄を示す伝導遅延がみられ、髄液検査で蛋白細胞解離をみとめたことから、CIPD と診断され、ステロイド治療、免疫グロブリン静注療法 (IVIg) がおこなわれたが、反応はなく症状は緩徐に進行した。2008 年 10 月、誘因なく近位筋をふくむ四肢の筋力低下が急激に進行し、歩行不能となり、同年 11 月に精査加療目的に入院した。

神経学的所見：意識、高次機能、脳神経系に異常はなかった。四肢近位・遠位筋に徒手筋力テスト 2~3 程度の筋力低下をみとめ、四肢遠位優位に著明な全感覚低下をみとめた。

検査所見：一般血液検査、血清ビタミン B1, B12 値に異常なく、抗核抗体は陰性であった。胸腹部造影 CT で、腫瘍の再発はみとめなかった。血清 IgM 値が 405mg/dl と高値で、血清蛋白分画では IgMκ 型 M 蛋白をみとめた。ELISA 法 (Enzyme-linked immunosorbent assay) で抗 sulfated glucuronyl paragloboside (SGPG) 抗体は血清 500 倍希釈 492nm での吸光度が 0.166 (0.1 以上が陽性) で、弱陽性と判定されたが、Athena Diagnostics 社 (米国) でおこなった western-blot (WB) 法で抗 MAG 抗体は陰性であった。ELISA 法はウシの馬尾由来の SGPG, 5pmol を各ウェルに固相化し、二次抗体は抗ヒト IgM (μ 鎖特異的) 抗体 (1,000 倍希釈) を使用しておこなわれた。WB 法はヒト中枢神経由来の MAG 抗原をもちい、血清は 100 倍希釈とし 91~94kD のバンドの有無により判定された。ガングリオシド GM1, GD1b, GQ1b に対する IgG, IgM 抗体は陰性であった。神経伝導検査では、運動神経

*Corresponding author: 千葉大学大学院医学研究院神経内科 [〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1]

¹⁾ 千葉大学大学院医学研究院神経内科

²⁾ 獨協医科大学神経内科

(受付日：2010 年 6 月 10 日)

で遠位潜時の著明延長と神経伝導速度低下をみとめ、感覚神経電位は導出されなかった (Table 1).

臨床経過 (Fig. 1) : メチルプレドニゾン 1g/日のパルス療法を、3日間を1シリーズとし2週間で2回施行し、以後プ

Table 1 Results of nerve conduction study.

Motor nerve conduction study				
Median nerve	Distal latency		(ms)	31
	CMAP amplitude	Wrist	(mV)	1.5
		Elbow	(mV)	0.5
	Conduction velocity		(m/s)	14
F-wave latency			NR	
Tibial nerve	Distal latency		(ms)	35
	CMAP amplitude	Ankle	(mV)	0.1
		Knee	(mV)	0.1
	Conduction velocity		(m/s)	10
F-wave latency			NR	
Sensory nerve conduction study				
Median nerve	SNAP amplitude		(μ V)	NR
Sural nerve	SNAP amplitude		(μ V)	NR

CMAP: compound muscle action potential; SNAP: sensory nerve action potential; NR: not recordable

レドニゾン (PSL) 60mg 隔日内服を開始したが、明らかな症状の改善はみとめなかった。2009年1月上旬よりプラズマフェレーシス (PP) (二重膜濾過法, エバフラックス[®]5A20, 処理量 2.4L) を2週間で計4回施行したところ、筋力の改善だけでなく増悪以前より存在した感覚障害も明らかな改善をみとめ、1月下旬にはつかまり歩きが可能となった。退院後 PSL を徐々に減量したが、約1年後も杖歩行が可能なレベルであった。

考 察

本症例は、4年以上緩徐進行性の遠位優位の運動感覚障害を呈し、各種免疫治療に抵抗性であり、典型的な DADS 型 CIDP の臨床症状を呈していたが、経過中に近位筋をふくむ亜急性性四肢麻痺となり典型的 CIDP の臨床像に移行した。急性増悪後は PP に著明に反応し、PSL で寛解が維持できたことから、治療反応性が変容したことが推定された。このように明確な臨床病型の移行を呈した CIDP 症例は今まで報告されていない。

本例では血清抗 SGPG 抗体は弱陽性であったが、抗 MAG 抗体は陰性であった。薄層クロマトグラムでの確認がないため、抗 SGPG 抗体と抗 MAG 抗体の解離についての詳細な検

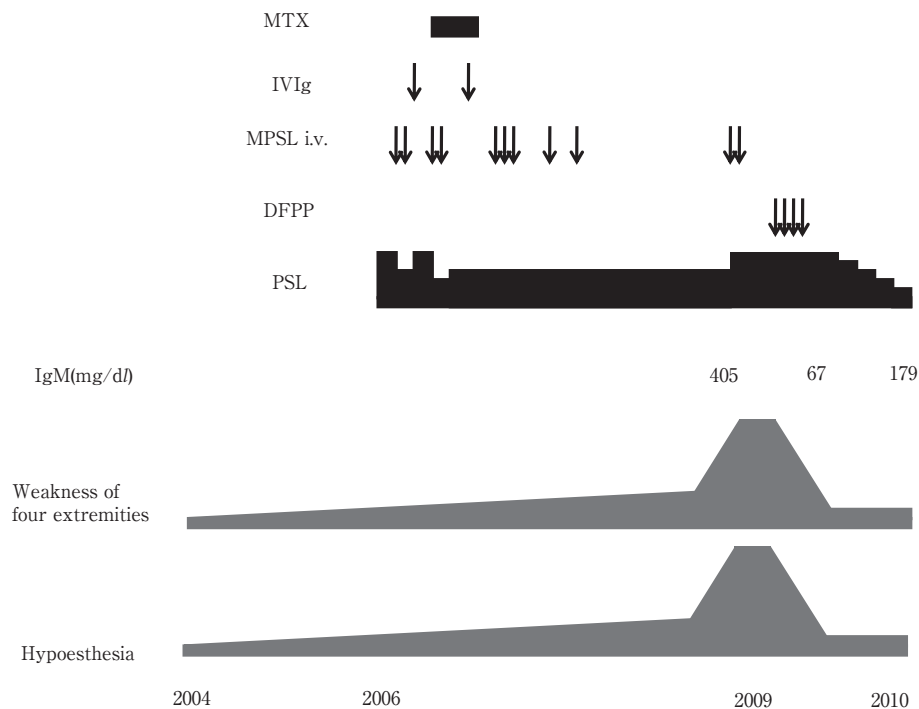


Fig. 1 The patient's clinical course. MTX: methotrexate, IVIg: intravenous immunoglobulin, PSL: prednisolone, MPSL: methylprednisolone, DFPP: double filtration plasmapheresis. Disease progression was resistant to therapy for prednisolone and intravenous immunoglobulin, but slowly progressive for 4 years. Subacute exacerbation that was accompanied by proximal weakness was occurred at 4 years later from onset. Double filtration plasmapheresis improved symptom, after oral prednisolone kept remission.

討できておらず、自己抗体に対する十分な検索やその推移が検討されていないという問題点は残される。

DADS は一般的に治療抵抗性とされ、EFNS/PNS により paraproteinaemic demyelinating neuropathies としてガイドラインが作られており⁴⁾、IgM-M 蛋白をともなう paraproteinaemic demyelinating neuropathy の治療としてエビデンスの確立された治療法はないとされている。このガイドラインでは、高度障害あるいは亜急性増悪期にはIVIg か PP を考慮すべきであるが、効果は不十分であるとされている^{5)~7)}。本症例では亜急性増悪後には PP が著効し、緩徐進行期に反応がみられなかった PSL で寛解が維持できるようになり、増悪後の治療反応性は典型的 CIDP として矛盾のないものであった。

CIDP は臨床病型や電気生理学的検査から、経過や治療反応性がことなる可能性が指摘されている⁸⁾。本例は当初 DADS の特徴を有していたが、経過中に典型的 CIDP に移行するとともに治療反応性にも変化がみられ、CIDP の病態の複雑性を示唆すると考えられた。

文 献

- 1) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Peripher Nerv Syst* 2005;10:220-228.
- 2) Katz JS, Saperstein DS, Gronseth G, et al. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Neurology* 2000; 54:615-620.
- 3) Tagawa Y, Yuki N, Hirata K. Anti-SGPG antibody in CIDP: nosological position of IgM anti-MAG/SGPG antibody-associated neuropathy. *Muscle Nerve* 2000;23: 895-899.
- 4) Hadden RD, Nobile-Orazio E, Sommer C, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of paraproteinaemic demyelinating neuropathies: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol* 2006;13:809-818.
- 5) Nobile-Orazio E, Meucci N, Baldini L, et al. Long-term prognosis of neuropathy associated with anti-MAG IgM M-proteins and its relationship to immune therapies. *Brain* 2000;123:710-717.
- 6) Oksenhendler E, Chevret S, Léger JM, et al. Plasma exchange and chlorambucil in polyneuropathy associated with monoclonal IgM gammopathy. IgM-associated Polyneuropathy Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:243-247.
- 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) Kuwabara S, Ogawara K, Misawa S, et al. Distribution patterns of demyelination correlate with clinical profiles in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:37-42.

Abstract**A case of chronic and progressive distal symmetric type CIDP with subacute exacerbation:
focus on clinical pattern of CIDP**

Kazumoto Shibuya, M.D.¹⁾, Sonoko Misawa, M.D., Ph.D.¹⁾, Takeshi Fukushima, M.D.¹⁾,
Tomoyuki Uchiyama, M.D., Ph.D.¹⁾, Kei Funakoshi, M.D., Ph.D.²⁾ and Satoshi Kuwabara, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University

²⁾Department of Neurology, Dokkyo Medical University

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is classified into typical type that is characterized by proximal weakness and atypical type that include demyelinating acquired distal symmetric (DADS) type. DADS type CIDP is characterized by slowly progressive clinical course, motor and sensory involvement dominant in the leg and resistance to therapy. We report the case of a 72 year-old man with DADS type CIDP, who have dysesthesia and weakness dominant in distal of limbs. Disease progression was resistant to therapy for prednisolone and intravenous immunoglobulin, but slowly progressive for 4 years. Subacute exacerbation that was accompanied by proximal weakness was occurred at 4 years later from onset. Nerve conduction study revealed markedly prolonged distal latencies and slowing of conduction velocities. Double filtration plasmapheresis improved symptom, after oral prednisolone kept remission. This case had characteristic of DADS type CIDP at the onset, but changed into typical CIDP also for the therapy in the clinical course. This case indicate the multiplicity of CIDP.

(Clin Neurol 2011;51:141-144)

Key words: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, demyelinating acquired distal symmetric neuropathy, plasmapheresis
