

症例報告

Rituximab による治療が有効であった抗 MAG 抗体関連 ニューロパチーの 61 歳女性例

下山 隆* 谷口 洋 仙石 錬平 松野 博優
三村 秀毅 河野 優 持尾聰一郎

要旨：症例は 61 歳女性である。1 年の経過で四肢遠位優位の感覚障害が進行した。血液検査で IgM-M 蛋白血症と、抗 myelin associated glycoprotein (MAG) 抗体をみとめた。神経伝導検査では遠位潜時延長を中心とする伝導遅延があり、腓腹神経の免疫染色で髄鞘に IgM の沈着をみとめ抗 MAG 抗体関連ニューロパチーと診断した。大量免疫グロブリン療法は無効で症状は進行したため、rituximab を投与し感覚障害は改善した。本邦における同疾患への rituximab 治療の詳細な報告はないが、自己免疫性ニューロパチーにもちいられてきた免疫グロブリンなどの従来療法より有効である可能性が示唆された。

(臨床神経 2011;51:345-349)

Key words：末梢性ニューロパチー, M蛋白血症, 抗MAG抗体, リツキシマブ

はじめに

IgM-M 蛋白血症をきたす疾患には、骨髄やリンパ組織での腫瘍性増殖のない monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) から原発性マクログロブリン血症、悪性リンパ腫など悪性度の高いものまで多岐にわたる。これらの疾患において M 蛋白が髄鞘構成蛋白である myelin associated glycoprotein (MAG) に対する抗体活性を有し、末梢性ニューロパチーをひきおこすことが知られている¹⁾²⁾。このように抗 MAG 抗体関連ニューロパチーは自己免疫学的機序が明らかであるにもかかわらず、様々な免疫療法に治療抵抗性なことが多い^{3)~8)}。近年、海外では B リンパ球表面に発現する CD20 に対する monoclonal 抗体である rituximab の本疾患への有用性が報告されている^{9)~11)}。一方で、本邦における rituximab 治療についての報告はわれわれがしらべた範囲では学会抄録の 2 例のみであり¹²⁾¹³⁾、詳細な臨床経過は報告されていない。今回、われわれは抗 MAG 抗体関連ニューロパチーに rituximab 治療が有効であった 61 歳女性例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：61 歳、女性

主訴：四肢末梢のしびれ

既往歴：52 歳時に左乳癌に対して左乳房温存切除術およ

び左腋窩リンパ節郭清術を施行し、現在まで再発なし。55 歳時に気管支喘息。一時的にステロイドの吸入をおこなっていた。

家族歴：母、兄、弟、長女がバセドウ病。

生活歴：飲酒、喫煙なし。

現病歴：2008 年 8 月頃より正座後に両足趾にジンジンとした痺れを自覚した。同年 12 月には両足趾を手で触っても、触っている感覚がよくわからなくなった。

2009 年 1 月に入ると痺れは、両足関節まで広がってきた。4 月には両側指尖部にも痺れをみとめるようになった。足底部の感覚はほぼ消失したが、筋力低下は自覚しなかった。7 月になり痺れは両下腿にまで広がったため、10 月上旬当科入院となった。

一般身体所見：身長 163cm、体重 53kg、バイタルサインに異常なく、胸腹部理学的所見は正常だった。体表リンパ節触知せず、明らかな皮疹もみとめなかった。

神経所見：意識は清明で、脳神経系に異常をみとめなかった。徒手筋力検査で四肢筋力低下はなかった。両側アキレス腱反射は消失していた。感覚系は遠位優位に両側指尖部および両側下腿以下に感覚異常をみとめ、表在覚も同部位で低下していた。振動覚は、上肢は母指基節骨で右が 11 秒、左が 12 秒、下肢は内果が右 4 秒、左 4 秒、母趾では左右共に消失していた。関節位置覚は両足趾で低下していた。指鼻指試験、踵膝試験は正常で、歩行も正常であった。Romberg 徴候は陰性だった。自律神経系に異常はなかった。

検査所見：血液検査では血算、一般生化学、凝固系に異常所

*Corresponding author: 東京慈恵会医科大学神経内科学講座 [〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8]

東京慈恵会医科大学神経内科学講座

(受付日：2010 年 12 月 29 日)

Table 1 Nerve conduction study on first admission, before and after rituximab treatment.

	Nerve	first admission	before rituximab therapy	6 months after rituximab therapy.
MCV (m/s)	R. Median	42.8	31.5	36.0
	R. Ulnar	46.8	39.6	36.4
	L. Tibial	36.8	23.8	27.9
Distal latency (ms)	R. Median	9.06	10.60	9.62
	R. Ulnar	5.46	5.26	5.00
	L. Tibial	9.25	10.15	8.76
CMAP amplitude (mV)	R. Median	8.76	6.54	11.15
	R. Ulnar	11.13	9.48	10.18
	L. Tibial	5.50	2.69	2.29
SCV (m/s)	R. Median	NE	NE	NE
	R. Ulnar	NE	NE	NE
	L. Sural	46.7	NE	NE
SNAP amplitude (μ V)	R. Median	NE	NE	NE
	R. Ulnar	NE	NE	NE
	L. Sural	0.441	NE	NE

NE: not evoked

MCV: motor nerve conduction velocity

CMAP: compound muscle action potential

SCV: sensory nerve conduction velocity

SNAP: sensory nerve action potential

見をみとめなかった。CRP は陰性であったが、血沈 32mm/hr と亢進していた。免疫系では IgM が 815mg/dl と高値で免疫電気泳動にて IgM- κ type の M 蛋白血症をみとめた。抗核抗体 80 倍だが、抗 DNA 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体は陰性であった。可溶性 IL-2 受容体は 486U/mL と軽度上昇していた。血清抗 MAG 抗体は western blot 法をもちいて定性的に測定した。健常コントロールではバンドは検出されないが、本例では血清抗 MAG 抗体価は 100 倍と高値であった。血清抗ガングリオシド抗体は抗 GM1 IgM 抗体および抗 GD2 IgM 抗体が弱陽性であった。髄液所見は初圧 70mmH₂O、外観は無色透明、細胞数 3.6/ μ L、糖 50mg/dL と正常範囲だが、蛋白は 52mg/dL と軽度上昇していた。IgG index は 0.62 であった。

神経伝導検査では、運動神経で右正中神経、右尺骨神経において遠位潜時 (DL) の延長、運動神経伝導速度 (MCV) の低下、左脛骨神経においては DL の延長、MCV の低下、複合筋活動電位 (CMAP) 振幅の低下、時間的分散をみとめた。感覚神経では右正中神経、右尺骨神経の感覚誘発電位 (SNAP) 振幅は誘発されず、左腓腹神経の感覚神経伝導速度 (SCV) および SNAP 振幅の低下をみとめた (Table 1)。

右腓腹神経生検所見：神経束は 10 本からなる標本で、神経周膜下の間隙の開大を軽度みとめた。ヘマトキシリン・エオジン染色では明らかな炎症細胞浸潤はなく、血管壁の肥厚や閉塞はみとめなかった。エボン包埋トルイジンブルー染色では大径有髄神経の脱落をみとめ有髄神経線維密度は 5,733 本/mm² と低下していた (Fig. 1A)。Thin myelination (Fig. 1B) および redundant myelin (Fig. 1C) をみとめたが、明ら

かな onion bulb はなかった。免疫染色では髄鞘に IgM のみ沈着をみとめた。電子顕微鏡所見では myelin lamellae の開大をみとめた (Fig. 1D)。骨髓血中の形質細胞の比率は 0.6% と上昇をみとめなかった。骨髓組織診では小リンパ球の細胞髄内への浸潤がめだち一部では結節化していた。さらに形質細胞様リンパ球および形質細胞が少数みとめられ、免疫染色では CD20, CD79, κ , IgM 陽性細胞を多数みとめた。全身ガリウムシンチグラフィおよび骨シンチグラフィで集積異常は明らかではなかった。

臨床経過 (Fig. 2) : IgM-M 蛋白血症にともなう抗 MAG 抗体関連ニューロパチーと診断し、大量免疫グロブリン (IVIG) 療法を施行した。しかし IVIG 療法による神経症状の改善はみとめなかった。一方で、M 蛋白血症は MGUS の診断基準¹⁴⁾を満たしていたが、骨髓組織所見では、原発性マクログロブリン血症も否定できない所見であった¹⁵⁾。このことから本例の M 蛋白血症は MGUS から原発性マクログロブリン血症への移行期に相当し、病態が進行するならば化学療法もしくは rituximab による治療が考えられた。2009 年 10 月下旬に退院となったが、11 月下旬から両下腿の痺れが両膝まで上行してきた。2010 年になり両手指の痺れが強くなり、痺れの範囲も両手首まで広がってきたため同年 2 月下旬に、抗 MAG 抗体関連ニューロパチーに対する rituximab 導入目的にて 2 回目の入院となった。末梢神経伝導検査では前回入院時と比較して右正中神経と左脛骨神経の MCV および CMAP 振幅が低下し、左腓腹神経の SNAP 振幅は導出されなくなった (Table 1)。血清 IgM は 827mg/dL で抗 MAG 抗体価は 100 倍と前回入院時と大きな変化はなかった。3 月

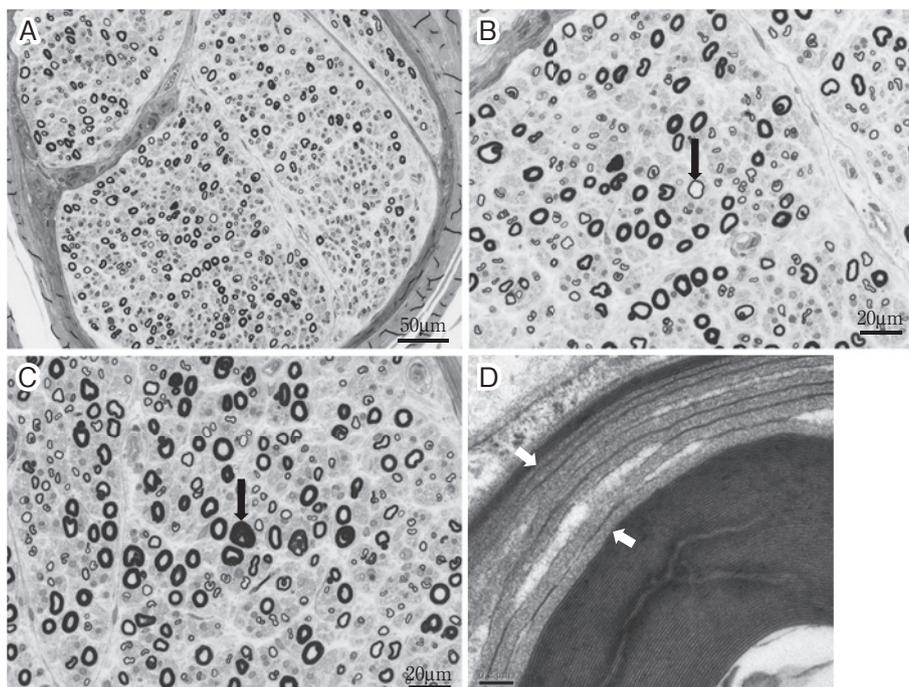


Fig. 1 Pathological findings of the right sural nerve.

- A: Epon-embedded section. Moderate decrease in myelinated fiber density, predominantly large myelinated fiber.
 B: Epon-embedded section. Thin myelination (arrow) was observed.
 C: Epon-embedded section. Redundant myelination (arrow) was observed.
 D: Electron micrograph section. Widely spaced myelin (areas between arrows) was observed in some of the outer lamellae of the myelin sheath.

上旬より rituximab 375mg/m² (週 1 回, 計 4 回投与) の投与を開始した。

Rituximab 投与により症状の進行がとまった。そして投与 6 カ月から、両膝および両手首以下の痺れと表在感覚の低下は軽減し、その範囲も縮小した。また内果の振動覚は、rituximab 投与前は 4 秒であったが 10 秒まで改善し、神経伝導速度も右正中神経の CMAP 振幅が改善した (Table 1)。血清 IgM は 368mg/dL まで低下したが、抗 MAG 抗体価は 100 倍のままであった。

考 察

本例は緩徐進行性に四肢遠位部優位の表在感覚障害を呈し、末梢神経伝導検査で遠位部に強い脱髄所見をみとめた。血液検査で IgM-κ type の M 蛋白血症の存在と抗 MAG 抗体陽性であることから抗 MAG 抗体関連ニューロパチーと診断した。IgM-M 蛋白血症は MGUS から原発性マクログロブリン血症への移行期に相当した。末梢性ニューロパチーの治療としてまずは IVIG 療法をおこなったが、神経症状が進行したため rituximab による治療をおこなった。Rituximab 投与 6 カ月後の時点で神経症状は改善傾向となった。

抗 MAG 抗体関連ニューロパチーの治療は、血清 M 蛋白の減少、抗 MAG 抗体価の低下を目的として、副腎皮質ステロイ

ドや cyclophosphamide³⁾、血漿交換療法⁴⁾、IVIG 療法^{5)~7)}、interferon α⁸⁾ など、様々な治療が試みられているが、治療抵抗性のことが多い。本例でも末梢性ニューロパチーに対し初回治療として IVIG 療法を選択したが治療効果はえられず、その後症状は進行した。近年では、海外を中心に B リンパ球表面に発現する CD20 に対する monoclonal 抗体である rituximab の本疾患への有用性が報告され^{9)~11)}、プラセボ対照群間比較試験¹⁰⁾でもその効果は証明されている。本邦では、抗 MAG 抗体関連ニューロパチーに対する rituximab による治療報告はごく僅かなかぎられた報告しかない¹²⁾¹³⁾。本例では rituximab 投与後 3 カ月間は症状に大きな変化はなかったが、投与 6 カ月後で臨床症状は軽度だが改善傾向となった。抗 MAG 抗体関連ニューロパチーでは rituximab 投与 3 カ月後から症状の改善をみとめる症例が多いと報告されている¹⁰⁾。本例では、rituximab 投与による症状の改善は比較的軽度であったが、臨床経過からは少なくとも病態の進行を抑制できた可能性が示唆された。

Rituximab の治療効果に関する因子としては、本例のように投与前の抗 MAG 抗体価高値や感覚障害が強ければいかに治療効果がえられることが多いと報告されている¹⁰⁾。一方で、抗 MAG 抗体価低値例に臨床症状が改善する傾向があるともいわれている¹¹⁾。本例では観察期間が 6 カ月と短く治療の長期効果を判定することは困難であるが、ふたたび症状が増悪す

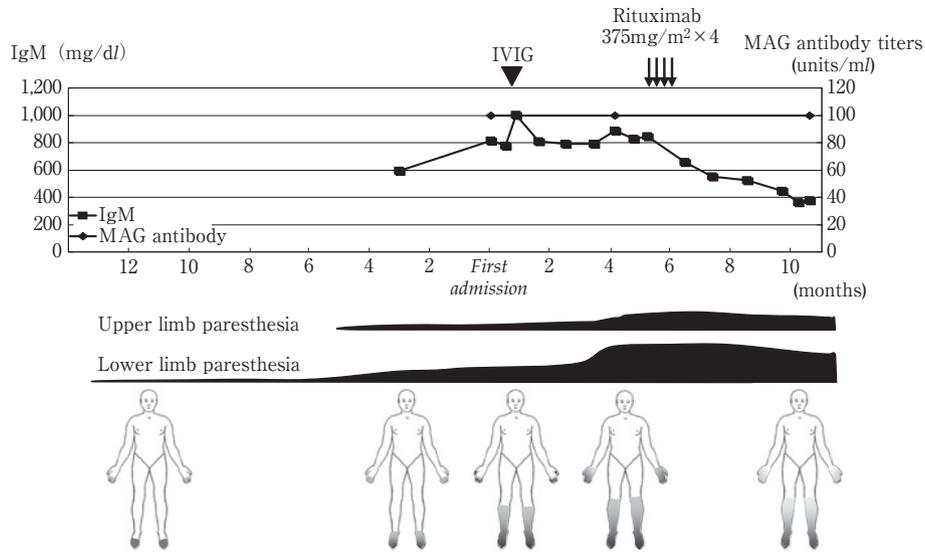


Fig. 2 Clinical course of this case.

る可能性も否定できない。今後、症例が蓄積され、治療効果に関連する因子や、長期予後、再投与について検討が進むことが望まれる。

MGUSは血清中にM蛋白をみとめるものの通常は3g/dL以下で、M蛋白血症に関連した臨床症状をとまなわないものと定義されている¹⁴⁾。原発性マクログロブリン血症は骨髄への形質細胞様リンパ球の浸潤とIgM-M蛋白血症によって特徴づけられるB細胞性リンパ増殖性疾患の一つである¹⁵⁾。ただし、原発性マクログロブリン血症ではIgM-M蛋白の濃度や骨髄での形質細胞様リンパ球の比率が定義されておらず、IgM-MGUSとの分類は明確ではない。治療に関してはMGUSでは原則として治療適応はない。一方、原発性マクログロブリン血症のばあいはアルキル化剤、プリン誘導体を始めとした化学療法、rituximabによる治療が海外では広くおこなわれている¹⁵⁾。本邦では原発性マクログロブリン血症に対するrituximabの保険適応はないものの、同疾患に対するrituximab使用の報告は散見される¹⁶⁾¹⁷⁾。Rituximabの副作用では投与開始後30分～2時間よりあらわれるアナフィラキシー様症状に注意する必要があるが、初回投与で大きな副作用がなければ、緊急時に対応可能な血液内科医がいる医療施設では外来投与もおこなわれている。われわれは抗MAG抗体関連ニューロパチーをM蛋白血症にともなう臨床症状の一つとして捉え積極的に治療することが重要であると判断し、また治療にあたり血液内科医からの協力がえられたことからrituximabの投与をおこなった。抗MAG抗体関連ニューロパチーはM蛋白血症にともなう重要な臨床症状の一つであり、本例のように原因疾患の評価および治療方針を検討することが重要と思われた。

謝辞：本例の抗MAG抗体を検索していただいた杏林大学神経内科千葉厚郎先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Hays AP, Latov N, Takatsu M, et al. Experimental demyelination of nerve induced by serum of patients with neuropathy and an anti-MAG IgM M-protein. *Neurology* 1987;37:242-256.
- 2) Willison HJ, Trapp BD, Bacher JD, et al. Demyelination induced by intraneural injection of human antimyelin-associated glycoprotein antibodies. *Muscle Nerve* 1988;11:1169-1176.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Dalakas MC, Quarles RH, Farrer RG, et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. *Ann Neurol* 1996;40:792-795.
- 6) Comi G, Roveri L, Swan A, et al. A randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy. *J Neurol* 2002;249:1370-1377.
- 7) Ellie E, Vital A, Steck A, et al. Neuropathy associated with "benign" anti-myelin-associated glycoprotein IgM gammopathy: clinical, immunological, neurophysiological pathological findings and response to treatment in 33 cases. *J Neurol* 1996;243:34-43.
- 8) Mariette X, Brouet JC, Chevret S, et al. A randomized

- double blind trial versus placebo dose not confirm the benefit of alpha-interferon in polyneuropathy associated with monoclonal IgM. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:279-280.
- 9) Benedetti L, Briani C, Franciotta D, et al. Long-term effect of rituximab in anti-mag polyneuropathy. *Neurology* 2008;71:1742-1744.
 - 10) Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol* 2009;65:286-293.
 - 11) Benedetti L, Briani C, Grandis M, et al. Predictors of response to rituximab in patients with neuropathy and anti-myelin associated glycoprotein immunoglobulin M. *J Peripher Nerv Syst* 2007;12:102-107.
 - 12) 五野貴久, 下島恭弘, 星 研一ら. リツキシマンが有効だった抗 MAG 抗体陽性の慢性炎症性多発根神経炎 (CIDP) の一例. *臨床神経* 2004;44:322 (会).
 - 13) 山村 修, 濱野忠則, 中川広人ら. Rituximab が著効した抗 MAG 抗体陽性の高 IgM 血症性ニューロパチー. *神経治療* 2006;23:331 (会).
 - 14) International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749-757.
 - 15) Treon SP. How I treat Waldenström macroglobulinemia. *Blood* 2009;114:2375-2385.
 - 16) 吉見昭秀, 荒井俊也, 飯島喜美子ら. Rituximab が奏功した原発性マクログロブリン血症の 2 例. *臨床血液* 2005;46:1109-1113.
 - 17) 伊勢美樹子, 酒井 力, 熊谷匡也. 著明な脾腫と血球減少を伴いリツキシマン併用 CHOP 療法で complete response が得られた原発性マクログロブリン血症. *臨床血液* 2009;50:34-38.

Abstract

Beneficial effects of rituximab in a case of anti-myelin antibody-associated neuropathy

Takashi Shimoyama, M.D., Hiroshi Yaguchi, M.D., Renpei Sengoku, M.D., Hiromasa Matsuno, M.D.,
Hidetaka Mitsumura, M.D., Yu Kono, M.D. and Soichiro Mochio, M.D.
Department of Neurology, The Jikei University School of Medicine

We report here in a 61-year-old woman in whom sensory disturbance predominantly affecting the distal portion of the limbs progressed over the course of 1 year. Blood tests showed IgM monoclonal gammopathy as well as the presence of anti-myelin-associated glycoprotein (MAG) antibody. Nerve conduction studies revealed significant prolongation of distal latency, and sural nerve biopsy showed IgM deposition on the myelin sheath. She was diagnosed as suffering anti-MAG neuropathy. High-dose intravenous immunoglobulin therapy proved to be ineffective and her symptoms progressed. Therefore, rituximab was administered and the sensory disturbance improved. Although no detailed studies on rituximab therapy for anti-MAG neuropathy have been reported in Japan, the present findings suggest that rituximab may be more effective than immunoglobulin therapy and other conventional therapies that have been used for autoimmune neuropathies.

(*Clin Neurol* 2011;51:345-349)

Key words: peripheral neuropathy, monoclonal immunoglobulinemia, anti-myelin-associated glycoprotein antibodies, Rituximab