

## 症例報告

## Rituximab により早期の治療効果がみとめられた 抗 myelin-associated glycoprotein (MAG) 抗体をともなう ニューロパチーの 1 例

本山 りえ<sup>1)</sup> 山川健太郎<sup>1)</sup> 鈴木 聖子<sup>2)</sup> 楠 進<sup>2)</sup> 田中 正美<sup>1)\*</sup>

要旨：抗 MAG 抗体をともなう脱髄性ニューロパチー患者の 58 歳、男性への rituximab 治療経過を報告した。初回投与後から振動覚と 2 点識別覚の改善があり、抗 SGPG 抗体の OD 値は 1,600 倍希釈で 0.554 から 4 カ月後に 0.307 へ低下し、7 カ月後にはロンベルグ徴候が陰性化した。本症への rituximab 治療は非可逆的な変化が生じる前の発症早期におこなうべきと考えられた。2 点識別覚が治療経過の指標として有益であり、本例での治療効果の早期発現は、髄鞘再生では説明できず、他の因子の関与を示唆すると考えられた。

(臨床神経 2011;51:761-764)

Key words：脱髄性ニューロパチー、リツキシマブ、2点識別覚、感覚性失調、myelin-associated glycoprotein

### はじめに

抗 myelin-associated glycoprotein (MAG) 抗体活性を有する M 蛋白をともなうニューロパチー (抗 MAG 抗体ニューロパチー) は失調症状を主体として緩徐に進行し、筋力低下などが加わりながら歩行不能となる<sup>1)</sup>。MAG は HNK-1 (CD57) と共通抗原を有し<sup>2)3)</sup>、末梢神経に存在する sulfoglucuronyl paragloboside (SGPG) や sulfated glucuronyl lactosaminyl paragloboside (SGLPG) の硫酸化グルクロン酸基と反応する。糖脂質が高発現するネコに SGPG を免疫することで動物モデルが作製できる<sup>4)</sup>。

慢性炎症性脱髄性ニューロパチー (CIDP) とことなり、免疫グロブリン大量療法 (IVIg) の効果は乏しい<sup>5)</sup>。B 細胞の CD20 を標的とした治療法が開発され、筆者らも視神経脊髄炎で効果のみとめている<sup>6)</sup>が、本症でも抗 CD20 抗体 (rituximab) の治療が報告されている<sup>7-11)</sup>。同様の治療により、初回の投与後から改善がみとめられたので報告する。

### 症 例

患者：58 歳、男性

主訴：手足の異常感覚、運動障害

家族歴、既往歴：特記すべきことはない。

現病歴：2007 年 1 月頃、走行時に左足趾にやわらかいもの

があたっている感じが出現し、しだいに足底に広がり、右足にも出現した。スリッパが履きにくくなり、洗面の際にはふらつくようになった。

2007 年末頃より歩行時につま先が引かかるようになり、2008 年 2 月 28 日に近医に入院した。髄液の蛋白高値 (78.6 mg/dl) と末梢神経伝導検査で脱髄所見があり、CIDP の診断で IVIg (30g/日×5 日間) を施行されたが、改善しなかった。その後も外来で月に 1 回、IVIg を継続していたが、改善なく、2009 年 1 月にステロイドパルス を 3 日間施行したが改善しなかった。

2009 年夏頃より手で物が掴みにくくなり、落とすこともあった。字を書きにくくなり、ペットボトルの蓋や缶のプルタブが開けにくくなった。また、走れなくなった。

2010 年には階段を下りる際、ロボットのような歩行になった。5 月 13 日に当科に入院した。

入院時神経学的所見：意識清明で脳神経領域に異常はなかった。深部腱反射は上下肢ともに消失し、病的反射はなかった。上肢遠位部に 4 レベル、下肢遠位部に 4 レベルの筋力低下がみとめられた。とくに、下肢では感覚がわからず力を入れにくかった。軽度失調性歩行で、片足立ちは両側とも 3 秒程度、ロンベルグ徴候は陽性であった。触、痛、温度覚は顔面以外すべて低下しており、とくに前二者は四肢遠位部では消失していた。振動覚は上肢遠位部と下肢で低下していた。位置感覚は両側母趾ではまったくわからなかった (Table 1)。

末梢神経伝導検査：右正中神経で手首刺激での compound

\*Corresponding author: NHO 宇多野病院多発性硬化症センター [〒616-8255 京都市右京区鳴滝音戸山 8]

<sup>1)</sup>NHO 宇多野病院多発性硬化症センター

<sup>2)</sup>近畿大学医学部神経内科

(受付日：2011 年 5 月 28 日)

Table 1 Clinical findings before and after rituximab therapy.

	IVIg		Rituximab				
	before	before	after 1st infusion	before 4th infusion	after 4th infusion	4 months later	7 months later
Romberg sign	+	+		+			-
Two-point discrimination (mm)							
long finger (R, L)		10, 13	7, 7		5, 2		3, 3
index finger (R, L)		7, 6	5, 7		3, 3		3, 3
stair climbing & descending (sec)							
climbing		12			8	8	
descending		10.5			8	8	
Vibration (sec)							
radius (R, L)	10, 12	10, 9	8, 6		12, 7	7, 4	8, 10
external malleolus (R, L)	0, 0	0, 0	2, 0		7, 7	5, 3	4, 4
great toe (R, L)	0, 0	0, 0	0, 0		0, 0	0, 0	
position sense							
ankle (R, L)	impossible*	impossible	possible**	normal			
toe (R, L)	impossible	impossible	impossible	impossible			possible
IgG	1,021	1,173			1,040	987	919
IgA	143	136			129	136	129
IgM (mg/dl)	323	340			293	248	221
WBC (/mm <sup>3</sup> )	5,300	4,900			4,400	4,100	4,500
Lymphocytes (/mm <sup>3</sup> )	1,177	1,313			981	824	1,013
CD3+ (T cells)	75.1	71.6			75.5	72	72.9
CD4+ (helper T cells)	62.8	53.8			57.1	55.8	57.9
CD3+CD8+ (suppressor/cytotoxic T cells)	12.4	17.5			18.2	17.8	28.4
CD4+/CD8+	5.06	3.07			3.14	3.13	2.04
CD20+ (B cells) (%)	4.6	5.3			0	0.1	2.1

\* impossible: impossible to discriminate

\*\* possible: possible to discriminate

muscle action potential (CMAP) 振幅は 5.0mV, 肘刺激では 3.0mV と 40% の低下をみとめたが CMAP 陰性部分の面積変化は 12% の減少にとどまり, 伝導ブロックはないと考えた. 遠位潜時は 7.5ms と延長していた. 運動神経伝導速度は手首-肘間で 33m/sec であった. F 波潜時は 51.4msec と延長し, 出現率も 31% に低下していた. sensory nerve action potential (SNAP) は消失していた. 右尺骨神経では CMAP 振幅は正常だったが, 遠位潜時は 4.7ms と延長していた. 運動神経伝導速度は手首-肘下間では 38m/sec, 肘下-肘上間では 22m/sec であった. F 波は誘発されず, SNAP は消失していた. 下肢に関しては右脛骨神経, 腓骨神経とも CMAP, SNAP が消失していた. これらのことより脱髄性ニューロパチーと考えられた.

IVIg を 5 日間施行したが, 感覚障害や失調は著変なかった.

免疫電気泳動では明白な M 蛋白はなかったが, 高 IgM 血症 (323mg/dl, 正常値: 35~220mg/dl) と ELISA で測定した SGPG およびイムノプロットによる MAG に対する IgM 抗体が陽性であることが判明した. GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GD3, GT1b, GQ1b, GA1, Gal-C に対する IgG, IgM 抗体は陰性であった.

その後の経過: ふらつきが増悪し, 階段の昇降はより困難になり, 手に持った物を落とす頻度が増えた.

8 月, 入院して rituximab を投与した. 方法は既報に準じておこなった. Rituximab (500mg) を 5% ブドウ糖液に溶解し, 80ml/h で週に 1 回点滴し, 4 回連続でおこなうことを 1 クールとした<sup>6)</sup>. 投与前に当院倫理委員会で承認された.

Rituximab 投与後の経過: 投与前, 2 点識別覚は中指で 10 (右)/13 (左)mm, 示指で 7/6mm で, 位置感覚は足関節, 足趾ともに判別不能であった (Table 1).

初回投与翌日に自覚的に感覚が少しわかる感じがあり, 投与後 2 日目に 2 点識別覚は中指で 7/7mm, 示指で 5/7mm で, 足関節の位置感覚が一部判別可能になった. 3 回目終了後には足関節の位置感覚は正常となり, 4 回目終了後には 2 点識別覚, 振動覚とも著明に改善した. 4 カ月後の末梢神経伝導検査では変化はなかったが, 7 カ月後には足趾の位置感覚が著明に改善した. 自覚的に顕著な改善はなかったが, ロンベルグ徴候は陰性化して良好な状態を維持している.

リンパ球サブセットは 7 カ月後には 4/8 比が 2.04 にまで低下したが, B 細胞が 2.1% と出現してきており, 経過観察中である. 抗 SGPG IgM 抗体は入院時に 1,600 倍希釈の OD 値 0.554 で, 投与 4 カ月後には 0.307 に低下した.

## 考 察

本例で M 蛋白は明確ではなかったが, IgM 増加と抗 MAG 抗体, 抗 SGPG 抗体陽性の脱髄性ニューロパチーであり, 抗 MAG 抗体ニューロパチーと考えられた.

本症で rituximab による有効性が報告されている. オープン試験では 6/9 例<sup>8)</sup>あるいは 8/13 例<sup>9)</sup>で効果がみとめられた. 26 例を対象とした二重盲験試験では 7/13 例で症状の改善がみとめられたが, 偽薬群ではなかった<sup>10)</sup>. 治療群では血中 IgM は治療 2 カ月後から減少し始め, 8 カ月後には 34% にまで低下した. 抗 MAG 抗体価も 8 カ月後には半減している<sup>10)</sup>.

著者例では4カ月後にIgMは約25%減少し、OD値も低下した。OD値の低下はIgM減少によるものと思われる。

二重盲験法<sup>10)</sup>での改善度はそれほど芳しくはなかったが、対象が発症から平均15年以上経過している患者たちであったことによるとと思われる。オープン試験では効果のあった6例中5例が発症から4年以内で<sup>8)</sup>、もう一方の対象13例中10例も発症から4年以内と短い<sup>9)</sup>。著者例は発症から3年と早期で、症状も軽く、非可逆的な組織傷害がおこる前であったことが治療効果のみとめられた理由と考えられ、早期診断・治療が重要であることを示唆している。発症から10年後の治療でも効果がみとめられることがある<sup>8)</sup>ことにも留意するべきであろう。

一方、1/9例<sup>8)</sup>や3/13例<sup>9)</sup>、二重盲験試験でも1/13例で増悪しており<sup>10)</sup>、進行を止めることができないばあいもある。

CD20は末梢血のnaive mature B細胞からlate plasmablastの成熟段階のB細胞に発現しているが、免疫グロブリンを産生する形質細胞には発現していない<sup>12)</sup>。RituximabはB細胞によるT細胞への抗原提示やproinflammatory cytokines/regulatory cytokines産生バランスに影響する可能性がある。本症ではメモリーB細胞を減少させて免疫グロブリン産生を再構築したり、immunoregulatory T細胞を増加させることが報告されている<sup>10)</sup>。

頭頂葉の複合感覚の評価としてもちいられている、2点識別覚はニューロパチーの指標としても利用されており、示指では4mm以下が正常である<sup>13)</sup>。従来の報告では症状改善の時期の記述がないため、いつから改善が始まるかが不明であったが、著者例では初回投与後に明らかな改善がみとめられ、2回目後にはほぼ正常化した (Table 1)。

Renaudらの例では一部の患者で治療1カ月後に改善がみとめられ、Dalakasらの例では改善は多くのばあい3カ月後にみとめられたと考察で記載しているが、いずれも月単位の観察結果でしかなく、initial effectsの時期は明記されていない。治療後、最初にいつ改善がみとめられるかを症例単位でも観察することは、疾患自体の病態や治療機序解明に重要と考える。

著者例では症状改善の早さが特筆される。抗MAG抗体ニューロパチーはCIDPとはことなり、末梢神経でT細胞やマクロファージの細胞浸潤は乏しく、抗体単独で神経傷害をきたしうるという考え方<sup>14)</sup>もあるが、末梢血リンパ球の細胞内サイトカインをフローサイトメトリーで検索すると抗MAG抗体ニューロパチーではCD4+、CD8+ともIL-10の増加がきわだっていることが示されている<sup>15)</sup>。IL-10はT細胞やマクロファージから産生されるが、B細胞からはIL-10のほかIL-6やTNF $\alpha$ も産生される。これらのサイトカインが直接伝導ブロックに関与する証拠はないが、SGPGをネコに免疫して作製できるのは後根神経節炎で、神経根や末梢神経の脱髄病変は形成されない。Ilyasらはその理由として抗体暴露時間の短さのほかに、後根神経節にはSGPGが豊富の上、血液神経関門が弱いため、末梢神経の血液神経関門を開ける適切なT細胞の反応を誘導できなかったことを理由の

一つに挙げた<sup>4)</sup>。IgM抗体が髄鞘に結合するためにはT細胞の関与は必要かもしれないし、血液神経関門を開けるだけでなく、活性化されたT細胞からはさまざまな液性因子が放出されるし、活性化T細胞はrituximabで抑制される。本例での改善の早さは、従来知られていない伝導ブロックへ影響する因子の存在を示唆しているように思われる。

投与1年以内にB細胞が回復するが、投与24カ月後で80%、36カ月後でも60%で効果の持続がみとめられており<sup>16)</sup>、いつ再投与するかという問題は未解決である。Dalakasらは12から18カ月後の再発時点で再投与している<sup>1)</sup>。本例でもB細胞が増加しつつあり、振動覚も悪化しているようなので、いつ再投与するか検討中である。

## 結 語

発症早期のrituximab治療が重要で、末梢神経再生では説明できないほど早期の反応がえられる可能性があること、2点識別覚が治療経過の指標として有益であったことを報告した。

本研究は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「免疫性神経疾患に関する調査研究」班（主任研究者：楠 進近畿大学神経内科教授）の助成を受けました。

## 文 献

- 1) Dalakas MC. Pathogenesis and treatment of anti-MAG neuropathy. *Curr Treat Opt Neurol* 2010;12:71-83.
- 2) McGarry RC, Helfand SL, Quarles RH, et al. Recognition of myelin-associated glycoprotein by the monoclonal antibody HNK-1. *Nature* 1983;306:376-378.
- 3) Sato S, Baba H, Tanaka M, et al. Antigenic determinant shared between myelin-associated glycoprotein from human brain and natural killer cells. *Biomed Res* 1983;4:489-494.
- 4) Ilyas AA, Gu Y, Dalakas MC, et al. Induction of experimental ataxic sensory neuropathy in cats by immunization with purified SGPG. *J Neuroimmunol* 2008;193:87-93.
- 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) 今村久司, 田中正美, 北川尚之ら. Neuromyelitis optica への Rituximab 治療の試み. *臨床神経* 2009;49:457-462.
- 7) Levine TD, Pestronk A. IgM antibody-related polyneuropathies: B-cell depletion chemotherapy using Rituximab. *Neurology* 1999;52:1701-1704.
- 8) Renaud S, Gregor M, Fuhr P, et al. Rituximab in the treatment of polyneuropathy associated with anti-MAG antibodies. *Muscle Nerve* 2003;27:611-615.

- 9) Benedetti L, Briani C, Grandis M, et al. Predictors of response to rituximab in patients with neuropathy and anti-myelin associated glycoprotein immunoglobulin. *J Periph Nerv Syst* 2007;12:102-107.
- 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) 下山 隆, 谷口 洋, 仙石練平ら. 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. *臨床神経* 2011;51:345-349.
- 12) Dalakas MC. B cells in the pathophysiology of autoimmune neurological disorders: A credible therapeutic target. *Pharmacol Ther* 2006;112:57-70.
- 13) Merkies ISJ, Schmitz PIM, van der Meché FGA, et al. Psychometric evaluation of a new sensory scale in immune-mediated polyneuropathies. *Neurology* 2000;54:943-949.
- 14) Latov N, Renaud S. Effector mechanisms in anti-MAG antibody-mediated and other demyelinating neuropathies. *J Neurol Sci* 2004;220:127-129.
- 15) Gironi M, Saresella M, Marventano I, et al. Distinct cytokine patterns associated with different forms of chronic dysimmune neuropathy. *Muscle Nerve* 2010;42:864-870.
- 16) Benedetti L, Briani C, Franciotta D, et al. Long term effect of rituximab in anti-MAG polyneuropathy. *Neurology* 2008;71:1742-1744.

### Abstract

#### Rapid improvement by rituximab treatment in a case of demyelinating polyneuropathy with anti-myelin-associated glycoprotein antibody

Rie Motoyama, M.D.<sup>1)</sup>, Kentaro Yamakawa, M.D.<sup>1)</sup>, Seiko Suzuki, M.D.<sup>2)</sup>,  
Susumu Kusunoki, M.D.<sup>2)</sup> and Masami Tanaka, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Multiple Sclerosis Center, Utano National Hospital

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Kinki University School of Medicine

Polyneuropathy associated with antibodies directed against myelin-associated glycoprotein (MAG) is a chronic symmetric sensorimotor demyelinating neuropathy caused by monoclonal IgM against MAG (anti-MAG neuropathy). Intravenous immunoglobulin therapy (IVIg) has been partially successful in patients with anti-MAG neuropathy. A placebo-controlled trial of rituximab in patients with anti-MAG neuropathy has been reported. We report rapid improvement in a patient with anti-MAG neuropathy using rituximab.

A 58-year-old man presented with abnormal sensation, weakness of the limbs, and unsteadiness. He was previously diagnosed with chronic inflammatory demyelinating neuropathy and was treated with steroid pulse therapy and IVIg. However, these treatments were not effective. On examination at our hospital, he showed areflexia in all limbs, mild weakness in distal portions of upper and lower extremities, sensory ataxia, and hypesthesia/hypalgesia except for his face. He showed high serum IgM levels (323 mg/dl). He did not show M protein on immunoelectrophoresis; however, anti-MAG and anti-sulfoglucuronyl paragloboside (SGPG) antibodies were detected by immunoblot and enzyme-linked immunosorbent assay, respectively. He was diagnosed with anti MAG neuropathy and was administered four cycles of intravenous rituximab at a dose of 375 mg/m<sup>2</sup>/week. After the first cycle of rituximab administration, he showed improvement in two-point discrimination of middle fingers (10/13 before therapy to 7/7 mm after administration). Two-point discrimination and vibration markedly improved after four cycles of rituximab administration. Romberg sign became negative after 7 months. Anti-SGPG antibody titers reduced from 0.554 before rituximab administration to 0.307 (OD) at 1,600 dilution, 4 months after administration.

We concluded that rituximab was effective for the treatment of anti-MAG neuropathy. We suggested that rapid and long-term improvement in our patient might be caused not only by preventing the formation of new antibody-secreting cells and antibody-titer reduction but also affecting the balance of proinflammatory cytokines and regulatory cytokines production.

(Clin Neurol 2011;51:761-764)

**Key words:** demyelinating neuropathy, rituximab, two-point discrimination, sensory ataxia, myelin-associated glycoprotein