

症例報告

免疫グロブリンクラスが IgA 型から IgM 型に変化した monoclonal gammopathy of undetermined significance を合併した重症慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーの 1 例

林 信太郎¹⁾²⁾* 長嶺 俊¹⁾ 牧岡 幸樹¹⁾
楠 進³⁾ 岡本 幸市⁴⁾

要旨：症例は 71 歳女性。IgA-λ 型 M 蛋白血症に関連する慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; CIDP) の精査中に急激に再燃し四肢の完全運動麻痺、呼吸筋麻痺、著明な血圧変動を呈した。この際 M 蛋白は IgA-λ 型と IgM-λ 型の共陽性となり、その後 IgM-λ 型のみ陽性となった。最重症期には脳神経麻痺も加わり、ジシアロシル基に反応する IgM 型抗糖脂質抗体が強陽性であった。免疫抑制療法と血液浄化療法は効果に乏しかったが、免疫グロブリン大量療法を継続した結果徐々に改善し、入院 18 ヶ月後に車椅子移乗が可能となった。併存する M 蛋白が変化した CIDP は過去に報告がなく、本例の病態について考察した。

(臨床神経 2016;56:593-599)

Key words：慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー, monoclonal gammopathy of undetermined significance, biclonal gammopathy, 抗糖脂質抗体

はじめに

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; CIDP) に併存する疾患に、monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) がある¹⁾²⁾。この中で IgA 型 MGUS と CIDP の合併は稀であり^{3)~6)}、臨床像は十分に解明されていない。我々は入院時に IgA 型 MGUS であったが、経過中に IgA 型と IgM 型の biclonal gammopathy (BiG) となり、同時期にジシアロシル基に反応する抗糖脂質抗体が陽性化した後、IgM 型 MGUS へ変化した CIDP を経験した。本例が重篤な四肢麻痺、呼吸筋麻痺を呈したのみでなく完全閉じ込め症候群 (totally-locked in syndrome; TLS)⁷⁾ にまで至った点は、過去に報告された MGUS に合併する CIDP 例¹⁾ やジシアロシル基に反応する抗糖脂質抗体陽性例⁸⁾ の典型像と異なった。特異な症例と考えられ、本例の病態を考察する。

症 例

患者：71 歳、女性

主訴：四肢の脱力

既往歴：幼少時に右目を外傷 (瞳孔が不整形で固定)。

家族歴・生活歴：特記事項なし。

現病歴：2005 年より徐々に四肢遠位部のしびれ感を自覚した。2006 年よりボタンが掛けづらい、歩きにくいなど軽度の四肢筋力低下を自覚したが、2008 年 3 月ころに自然に症状が軽減したので様子を見ていた。同年 10 月下旬より階段が上りにくくなり、その 3 日後に平地でも伝い歩きが必要となった。近医の脳神経外科を受診したところ頭部・頸椎 MRI で異常がなかったため 11 月上旬に当科外来を紹介受診となったが、この間に上肢の挙上や立位も困難となり亜急性に増悪していたため、同日当科に緊急入院となった。

一般内科学的所見：血圧 110/68 mmHg、脈拍 90 回/分・整、体温 36.8°C、眼瞼・眼球結膜、胸・腹部に異常なし。皮膚に色素沈着、剛毛、血管腫を含めて特記すべき異常なし。表在

*Corresponding author: 群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学 [〒 371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-15]

¹⁾ 群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学

²⁾ 群馬リハビリテーション病院

³⁾ 近畿大学内科学講座神経内科部門

⁴⁾ 老年病研究所

(Received March 18, 2016; Accepted July 22, 2016; Published online in J-STAGE on August 31, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000889

リンパ節の腫脹なし。

神経学的所見：意識清明，脳神経では既往にある右瞳孔の不整を除き異常なかった。運動系は四肢の遠位・近位筋とも徒手筋力テスト (MMT) で 3 程度と低下していたが，筋萎縮や線維束性収縮はなかった。感覚系では手袋・靴下型の分布で自発的異常感覚と触・痛覚過敏を認めたが，振動覚は保たれていた。腱反射は両上肢で減弱，両下肢で消失し病的反射はなかった。協調運動，自律神経系に明らかな異常はなかった。

検査所見：胸部レントゲン所見に異常はなかった。小球性低色素性貧血 (Hb 8.6 g/dl, MCV 83.0 fl, MCH 26.2 pg) を認め，白血球数・分画や血小板数に異常なかった。血清 IgA が 896 mg/dl (正常値:110~410) と増加していたが，LDH, アンギオテンシン転換酵素，リゾチーム，可溶性 IL-2 レセプター，血管内皮増殖因子，IgG, IgM, HbA1c, ビタミン B1・B12 は正常であった。抗核抗体，抗 SS-A 抗体，抗 SS-B 抗体，抗 ds-DNA 抗体，抗糖脂質抗体，抗 myelin-associated glycoprotein 抗体，抗 sulfated glucuronyl paragloboside 抗体は全て陰性であった。血清免疫電気泳動で IgA-λ 型 M 蛋白が陽性，骨髓穿刺所見は正形成性で形質細胞の割合は 1.5% と正常であった。全身骨 X 線所見で骨打ち抜き像はなかった。単純腹部 CT で肝・脾腫や腹水を含め異常を認めなかった。尿検査でベンス・ジョーンズ蛋白は陰性，便潜血反応は陰性だった。脳脊髄液 (CSF) 所見は無色透明，細胞数 2/μl (単核球 100%)，蛋白 51 mg/dl, IgG index 0.46 と蛋白細胞解離を認めた。神経伝導検査 (NCS, 右上下肢) (Table 1) で深腓骨神経の近位部複合筋活動電位 (0.85 mV) は遠位部 (3.25 mV) と比較し約 75% の減少を示し，脛骨神経の F 波が消失していたことより，EFNS/PNS の CIDP の電気診断基準⁹⁾で probable に該当した。鑑別診断として，CIDP, IgA 型 M 蛋白血症に合併した (CIDP 以外の) ポリニューロパチー，クローウ・深瀬症候群を考えたが，臨床経過と検査所見を併せて IgA-λ 型 MGUS に関連する CIDP と診断した。

入院後経過 (Fig. 1)：入院 3 日目より急速に呼吸不全が出現したため人工呼吸器管理 (経口挿管)，膀胱カテーテル留置とした。単純胸部 CT で肺野病変や胸水はなく，動脈血ガス分析 (室内気) にて pH 7.36, pCO₂: 64.4 mmHg, PO₂: 64.2 mmHg と II 型呼吸不全があり，肺胞気動脈血酸素分圧較差 (A-aDO₂) が 5.03 (正常 10 以下) と正常であったことから，呼吸不全の原因は呼吸筋麻痺によると判断した。ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1 g/日×3 日間) を 1 クール施行後プレドニゾロン (PSL) 40 mg/日 を継続，免疫グロブリン大量療法 (IVIg, 0.4 g/kg/日×5 日間) を 1 クール行った結果徐々に改善がみられ，2009 年 1 月上旬に人工呼吸器から離脱し，M 蛋白は消失した。同月中旬になると室内歩行が可能となり PSL を 35 mg/日に減量した。しかしこの数日後より四肢麻痺と呼吸不全が急速に増悪した。この際の胸部レントゲンで肺野に異常はなく，動脈血ガス分析 (室内気) では pH 7.409, pCO₂: 49.8 mmHg, PO₂: 85.6 mmHg, A-aDO₂: 1.88 より，この際も呼吸不全の原因は呼吸筋麻痺によると考えられた。PSL を 40 mg/日に戻しシクロスポリン (CyA, 最大 250 mg/日) を追加したが効果なく人工呼吸器管理 (tracheostomy positive pressure ventilation; TPPV) となり，著明な血圧変動 (安静臥位で収縮期血圧が 60~190 mmHg/時間) も出現した。収縮期血圧の 30 mmHg 以上の低下に対する代償性脈拍増加を認めなかった。安静時心電図 R-R 間隔変動値は 0.91 (70~79 歳の施設基準下限値: 1.1) と低下していた。この際に IgA-λ 型と IgM-λ 型の M 蛋白が共陽性であった。3 月末には四肢完全麻痺に至ったため，5% アルブミン液置換による単純血漿交換療法を計 7 回行ったが反応を認めなかった。5 月に施行した NCS (左側) では運動神経 (正中，尺骨，深腓骨，脛骨) と感覚神経 (正中，尺骨，腓腹) はともに誘発不能であった。PSL と CyA を中止し，デキサメサゾン 12 mg/日とメトトレキセート 15 mg/週の投与へ変更したが効果なく，8 月に入ると角膜反射，眼球頭位反射，(左) 対光反射がいずれも消失，

Table 1 Results of nerve conduction study.

	DL (ms)	CMAP amp (mV) dist/prox	MCV (m/s)	SCV (m/s)	SNAP amp (μV)	F-freq (%)	F-latency (ms)
R. median	3.9 (< 4.2)	9.97/8.00 (> 3.5)	50.6 (> 48)	34.1 (> 44)	9.7 (> 19)	50 (> 50.9)	27.2 (< 31)
R. ulnar	3.1 (< 3.4)	6.71/3.86 (> 2.8)	56.1 (> 49)	25.9 (> 44)	3.8 (> 18)	NM	NM
R. deep peroneal	5.1 (< 5.5)	3.25/0.85 (> 2.5)	42.8 (> 40)	NM	NM	NM	NM
R. tibial	5.0 (< 6.0)	10.36/5.21 (> 2.9)	37.9 (> 41)	NM	NM	0	NM
R. sural	NM	NM	NM	NE	NE	NM	NM

DL, distal latency; CMAP amp, compound muscle action potential amplitude (baseline to peak); dist, distal; prox, proximal; MCV, motor conduction velocity; SCV, sensory conduction velocity; SNAP amp, sensory nerve action potential amplitude; freq, frequency; R, right; NM, not measured; NE, not evoked by nerve stimulation.

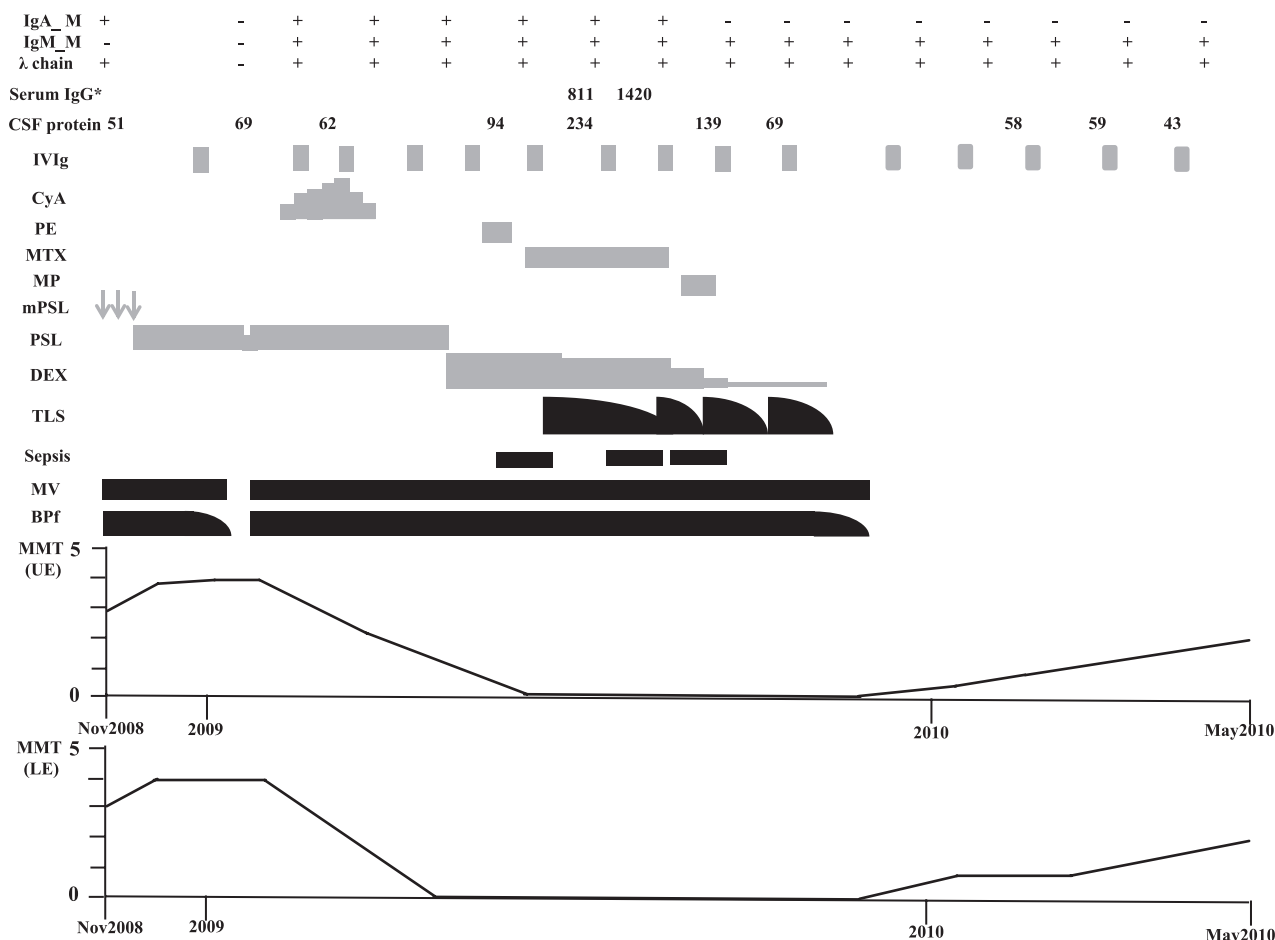


Fig. 1 Longitudinal changes of clinical and laboratory findings in the present case.

IgA_M, IgA type M protein; IgM_M, IgM type M protein; CSF protein, protein concentration (mg/dl) in the cerebrospinal fluid; IVIg, intravenous immunoglobulin (0.4 g/kg/day × 5 days); CyA, cyclosporin A (250 mg/day at maximum dose); PE, plasma exchange; MTX, methotrexate (15 mg/week); MP, melphalan 5 mg + prednisolone 32 mg; mPSL, methylprednisolone pulse therapy (1 g/day × 3 days); PSL, prednisolone; DEX, dexamethasone; TLS, totally locked-in syndrome; MV, mechanical ventilation; Bpf, blood pressure fluctuations; MMT, manual muscle testing; UE, upper extremities; LE, lower extremities. MMT (UE) indicates average bilateral MMT scores of the biceps brachii, triceps brachii, brachioradialis, wrist extensor, and wrist flexor muscles. MMT (LE) indicates average bilateral MMT scores of the quadriceps, iliopsoas, hamstrings, tibialis anterior, and gastrocnemius muscles. Nov: November. *: The unit of the serum IgG is mg/dl.

顔面筋の完全麻痺，両側舌の萎縮と線維束性収縮が出現し，TLS となった。TLS を認めた時期に，鎮静剤など意識障害を惹起するような薬剤は使用しなかった。また人工呼吸器管理であったため視力検査や脳波検査は施行できず，安静時自発放電の有無を確認する目的で針筋電図検査を行ったものの，交流波の混入や基線が動揺したため評価不能であった。左腓腹神経生検 (Fig. 2) を行った結果，エボン包埋トルイジンブルー染色 (Fig. 2A) で大径・小径有髄線維の中等度の脱落を認め，一部軸索の色調変化を伴う神経線維があり，慢性軸索変性の所見と考えられた。ハマトキシリン・エオジン染色 (Fig. 2B) で炎症細胞浸潤，Congo red 染色でアミロイド沈着はいずれもなかった。ときほぐし法 (Fig. 2C) で，ランビエ絞輪の拡大と絞輪間の狭小化を有する神経線維を 8% で認めたものの有髄線維の厚さは細くなく，明らかな再髄鞘化の所

見はなかった。また，myelin ovoid や節性脱髄を認めなかった。免疫染色ではリン酸化ニューロフィラメント (Fig. 2D) とミエリン塩基性蛋白 (Fig. 2E) の減少が共にめだち，神経組織に IgG, IgA (Fig. 2F), IgM の沈着はなかった。治療標的を CIDP から M 蛋白へ移し，当院血液科の助言を得て 9 月初旬にメルファラン 5 mg/ プレドニゾロン 32 mg (MP) 療法を開始した。この結果 IgA-λ 型 M 蛋白のみ消失したが，神経症状に改善なく敗血症を繰り返したため免疫抑制療法を全て中止し，月 1 回の IVIg 定期投与 (0.4 g/kg × 5 日間/月) を継続した。同月の IVIg 投与前後の血清 IgG 値の変化について，投与前の 811 mg/dl から 2 週後の 1,420 mg/dl (Δ IgG = 6.09 g/l)¹⁰ へ増加した。12 月に入ると TLS, 血圧変動，四肢・呼吸筋麻痺が徐々に改善し人工呼吸器を離脱した。同月の頭部 MRI で視神経，視交叉，視索や外眼筋に明らかな異常はなかった。

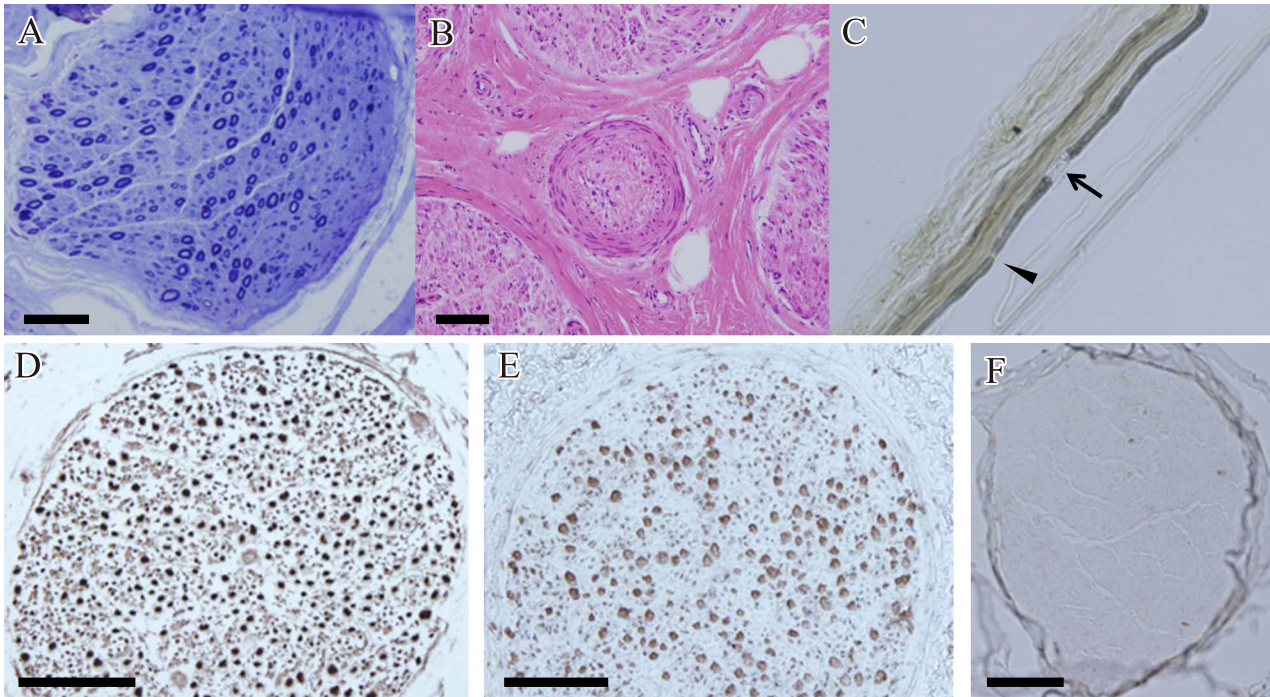


Fig. 2 Histopathological findings of the right sural nerve.

(A) Toluidine blue-stained epon-embedded transverse semithin section shows moderate reductions of large and small myelinated nerve fibers. (B) Paraffin-embedded transverse section shows no vacuolitis (H-E stain). (C) Teased fiber preparation shows elongation of naked axon at paranodal region (arrow), and shortened intersegment length (arrow-arrowhead). No myelin ovoids, myelin thinning are observed. (D-F) Immunohistochemistry (IHC). Both axons (D, IHC by anti-SMI-31 antibody) and myelin sheath (E, IHC by anti-myelin basic protein antibody) are moderately decreased. (F) There are no IgA depositions in the nerve component. Bar = 50 μ m.

2010年5月に四肢筋力はMMTで2程度に改善し、介助下で車椅子移乗が可能となった。この際、本人より「(TLSの)当時、医師達の様子は見えていたし、話す内容も聞こえていた。」と発言があった。IVIgの定期投与を継続する方針とし、リハビリテーション目的に他院へ転院となった。経過途中より出現したIgM- λ 型M蛋白は、月に1度の評価で退院時まで常に陽性であった。抗糖脂質抗体について、2009年9月(TLSが認められた時期でMP療法前)の保存血清(-80°C)を後日評価したところ、抗GD3 IgM抗体(+++), 抗GT1a IgM抗体(++++)、抗GT1b IgM抗体(++), 抗GQ1b IgM抗体(+++), 抗GD1b IgM抗体(+++)とジシアロシル基に反応する抗体が広範囲に強陽性であった。CSFの蛋白量は神経症状の悪化と平行して増加(最大で234 mg/dl)したが、改善に先行して低下した(Fig. 1)。

考 察

本例の病態については、入院当初の電気生理所見で運動神経遠位部の異常に乏しかったが、脛骨神経のF波が消失していたこと、CSFの蛋白上昇を認めたこと、1ヶ月ほどの短期間で四肢・呼吸筋麻痺が改善したことから、運動神経近位部を主座とした脱髄を考えた。しかし再燃し重篤な四肢・呼吸

筋麻痺、さらに脳神経麻痺が出現し、完全四肢麻痺に至った際にはNCSで波形が誘発されず、半年以上の期間をかけてこれら運動麻痺が逆の順序で改善を示したことから、dying-back変性でみられるような長さ依存性の軸索障害も関与した可能性を考えた。しかし、今回のNCS所見では運動麻痺が顕著であった身体所見に対して感覚神経障害がめだつ結果であり、これについて入院初期のF波検査や針筋電図を含めた電気生理学的検索が不十分であったことが影響していることは否めず我々の反省点である。

Monoclonal gammopathy (MoG)は健常人を含め70歳以上の人口の約3%を占めるが¹¹⁾、BiGの頻度はMoGの約1%とされる¹¹⁾。血液疾患患者におけるBiGの免疫グロブリンクラスの組み合わせに着目した場合、Kyleら¹¹⁾の検討ではIgA型とIgM型を有した例はわずか3/57例(5.6%)に過ぎない。PNS障害全体に着目してもIgA型に合併した例は稀で^{3)~6)}、MGUSとCIDPとの合併についてのBrombergら²⁾の検討ではIgA型は1/30例(3.3%)である。さらに経過中に免疫グロブリンクラスが変化したMGUSに関連するPNS障害例となると、我々が知る限り本例が初である。

BiGには二つの機序が報告されており¹¹⁾¹²⁾、一つは二つのM蛋白が同じidiotypeを有するclonally relatedである場合、もう一つは2種類のクローンが存在する場合で、化学療法など

を契機に minor clone が消失し MoG へ変化することがある。本例の idiotype は未検索だが、前者の場合は同じ組み合わせの免疫グロブリンは消長を共にすることから¹²⁾、本例では後者の機序が関与し、MP 療法を契機に IgA 型 M 蛋白が消失した可能性を考えた。

本例の腓腹神経生検所見では組織内に IgA の沈着がみられず、M 蛋白が末梢神経障害の直接の原因とする証拠が得られていない。これまでに腓腹神経を用いた免疫組織化学的検討によって組織内に IgA の染色性を認めた症例として、Chazot らの 1 例 (神経周膜)¹³⁾、Bailey らの 1 例 (髄鞘、神経内膜、神経周膜)⁵⁾、Mehndiratta らの 1 例 (髄鞘)⁴⁾ があり、これらの症例では M 蛋白が末梢神経障害を惹起した可能性が考えられる。一方で、IgA の染色性を認めなかった症例もあり、Bosch らの 1 例¹⁴⁾、Simmons らの 3 例³⁾ が挙げられる。Nemni らの 3 例⁶⁾ も全例 IgA の染色性はなかったが、興味深いことに神経軸索に一致してモノクローナル IgA ではなくポリクローナル IgG の染色性が観察された。つまり IgA 型 M 蛋白血症に合併したニューロパチー患者の中には、M 蛋白が末梢神経障害の原因として示唆される症例がある一方で、血清中の M 蛋白以外の要因が作用したことが示唆される症例もあり、後者のメカニズムについて Nemni ら⁶⁾ は、IgA の Fc fragment が B 細胞を活性化させた結果、形質細胞への分化を経て末梢神経組織を障害する自己抗体が新たに産生されるカスケードを考察している。もう一つ考慮すべき点として、我々の症例のように運動障害がめだつ場合に、感覚線維からなる腓腹神経の病理所見が本来の病態を反映しているのか不明であることが挙げられる。実際に腓腹神経内に IgA の染色性を認めなかった Bosch ら¹⁴⁾ の症例も、臨床的には運動障害が主体であった。これらの観察結果は IgA 型 M 蛋白血症に合併するニューロパチーの発症機序が現在も未解明であり、臨床像が不均一¹⁵⁾とされてきた理由の一つとして考慮され、この問題に対しては齊藤ら¹⁶⁾ が提言しているように、今後閉鎖神経運動枝など運動神経にも生検の適応を広げ検討する必要がある。

本例では、当初陰性であったジシアロシル基に反応する IgM 型抗糖脂質抗体が最重症期に強陽性化した。一般にこのパターンの糖脂質抗体陽性例の臨床像は sensory ataxic neuropathy であり⁸⁾、動物モデルの所見も踏まえると GD1b に対する抗体活性が感覚障害性の運動失調を引き起こすと考えられる¹⁷⁾。本例においては TLS に至ったため、sensory ataxic neuropathy が不顕性となった可能性を考えた。抗体活性の性質を個別に考えた場合に、GT1a や GQ1b に対しては、球麻痺や人工呼吸器装着が必要となる重症例、あるいは外眼筋や内眼筋の麻痺と関連する⁸⁾¹⁸⁾。従って、入院当初に単独陽性であった IgA 型 M 蛋白は GT1a や GQ1b に対して抗体活性を有しなかったものの、途中から出現した IgM 型 M 蛋白はこれらの抗原に対して抗体活性を有したため重篤な臨床像を形成するに至ったと考え、本例の臨床経過や抗糖脂質抗体の陽性時期と合致する。

本例においては著明な血圧変動がみられ、自律神経障害の合併が考えられた。CIDP の 23% で自律神経障害が報告され

ており¹⁹⁾、本例の類似症例として IgA 型 M 蛋白血症に伴うニューロパチー⁵⁾ や TLS を合併したニューロパチー²⁰⁾²¹⁾ で重篤な自律神経障害が報告されている。しかしその発生機序について、詳細な記述はない。本例においては人工呼吸器管理と膀胱カテーテルを留置していたことに加え、既往症により右瞳孔が変形固定していたことから、膀胱機能検査、ヘッドアップ tilt テスト、点眼試験といった自律神経系の評価を詳細に行うことができなかった。一般に自律神経の節前線維は有髄線維であること、入院初期に末梢神経近位部の障害が示唆されたことや降圧薬や脱水など血圧維持に影響を与える他の持続的な要因が存在しなかったこと、血圧低下時の代償性脈拍増加の欠如や安静時心電図 R-R 間隔変動が低下していたこと、四肢・呼吸筋麻痺と平行して消長を示したことから、本患者の血圧変動は原疾患に由来した自律神経障害であると考えた。

本例の TLS 合併に関して、長期間人工呼吸器管理をしていたことから critical illness polyneuropathy (CIP) の鑑別が必要である。これについて、本例では完全四肢麻痺になったのは敗血症を生じる前であったが、CIP では一般に敗血症の回復後に四肢麻痺に気づかれることが多いこと、CIP では脳神経が比較的保たれるのに対して本例では重篤に障害されていたこと、経過中に多臓器不全を認めなかったこと、CIP では通常抗糖脂質抗体は検出されないが本例では TLS の時期の血清で同抗体が高力価で検出されたことから²²⁾、CIP による可能性は低いと考えた。これまで Guillain-Barré syndrome (GBS) で TLS (様) の所見を呈した報告はあるが^{20) 23)~25)}、CIDP では稀である²¹⁾²⁶⁾。Hantson ら²¹⁾ は acute-onset CIDP を報告し、IVIg 投与、ステロイド療法、血液浄化療法が施行され 7 ヶ月の経過で回復した。市野瀬ら²⁶⁾ は、CyA の定期投与を継続した結果 3 年 2 ヶ月して著明に改善した症例を報告し、治療を継続すべきと述べている。医療経済が叫ばれる現在、重症 CIDP に対して IVIg や血液浄化療法など高額医療をいつまで提供するか、その判断は重要であり、これに関するバイオマーカーの確立が望まれる²⁷⁾。CIDP については臨床的に stable な患者の報告はあるが²⁷⁾²⁸⁾、難治性 CIDP に関する情報は極めて限定的である。この点について本例の検討からは、症状の改善に先行して CSF の蛋白量が低下したこと、また GBS では ΔIgG 値が 3.99 未満だと IVIg の効果が不良と報告されているが¹⁰⁾、本例ではそれより高い値 (6.09 g/dl) であったことは示唆的と考えるが、症例を蓄積して検討する必要がある。

※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) Hadden RDM, Nobile-Orazio E, Sommer C, et al. European Federation of 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.
- 2) Bromberg MB, Feldman EL, Albers JW. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: comparison of patients with and without an associated monoclonal gammopathy. *Neurology* 1992;42:1157-1163.
 - 3) Simmons Z, Albers JW, Bromberg MB, et al. Presentation and initial clinical course in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: comparison of patients without and with monoclonal gammopathy. *Neurology* 1993; 43:2202-2209.
 - 4) Mehndiratta MM, Sen K, Tatke M, et al. IgA monoclonal gammopathy of undetermined significance with peripheral neuropathy. *J Neurol Sci* 2004;221:99-104.
 - 5) Bailey RO, Ritaccio AL, Bishop MB, et al. Benign monoclonal IgAK gammopathy associated with polyneuropathy and dysautonomia. *Acta Neurol Scand* 1986;73:574-580.
 - 6) Nemni R, Mamoli A, Fazio R, et al. Polyneuropathy associated with IgA monoclonal gammopathy: a hypothesis of its pathogenesis. *Acta Neuropathol* 1991;81:371-376.
 - 7) Hayashi H, Kato S. Total manifestations of amyotrophic lateral sclerosis. ALS in the totally locked-in state. *J Neurol Sci* 1989; 93:19-35.
 - 8) Willison HJ, O'Leary CP, Veitch J, et al. The clinical and laboratory features of chronic sensory ataxic neuropathy with anti-disialosyl IgM antibodies. *Brain* 2001;124:1968-1977.
 - 9) Viala K, Maisonobe T, Stojkovic T, et al. A current view of the diagnosis, clinical variants, response to treatment and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:50-56.
 - 10) Kuitwaard K, De Gelder J, Tio-Gillen AP, et al. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 2009;66:597-603.
 - 11) Kyle RA, Robinson RA, Katzmann JA. The clinical aspects of biclonal gammopathies. Review of 57 cases. *Am J Med* 1981; 71:999-1008.
 - 12) Bast EJ, Slaper-Cortenbach CM, Verdonck LF, et al. Transient expression of a second monoclonal component in two forms of biclonal gammopathy. *Br J Haematol* 1985;60:91-97.
 - 13) Chazot G, Berger B, Carrier H, et al. Manifestations neurologiques des gammopathies monoclonales. *Rev Neurol (Paris)* 1976;132: 195-212.
 - 14) Bosch EP, Ansbacher LE, Goeken JA, et al. Peripheral neuropathy associated with monoclonal gammopathy. Studies of intraneural injections of monoclonal immunoglobulin sera. *J Neuropathol Exp Neurol* 1982;41:446-459.
 - 15) Magy L, Chassande B, Maisonobe T, et al. Polyneuropathy associated with IgG/IgA monoclonal gammopathy: a clinical and electrophysiological study of 15 cases. *Eur J Neurol* 2003;10: 677-685.
 - 16) 齊藤万有, 林信太郎, 鎌田崇嗣ら. 多発性単神経炎を呈し緩徐進行性の運動障害を主徴とした原発性シェーグレン症候群の1例. *臨床神経* 2015;55:753-758.
 - 17) Kusunoki S, Shimizu J, Chiba A, et al. Experimental sensory neuropathy induced by sensitization with ganglioside GD1b. *Ann Neurol* 1996;39:424-431.
 - 18) 海田賢一, 楠 進. 抗ガングリオシド抗体—ギラン・バレー症候群とその関連疾患における病態への関与. *Jpn J Clin Immunol* 2011;34:29-39.
 - 19) Figueroa JJ, Dyck PJB, Laughlin RS, et al. Autonomic dysfunction in chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy. *Neurology* 2012;78:702-708.
 - 20) Vargas F, Hilbert G, Gruson D, et al. Fulminant Guillain-Barré syndrome mimicking cerebral death: case report and literature review. *Intensive Care Med* 2000;26:623-627.
 - 21) Hantson P, Kevers L, Fabien N, et al. Acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with cranial nerve involvement, dysautonomia, respiratory failure, and autoantibodies. *Muscle Nerve* 2010;41:423-426.
 - 22) 園生雅弘, 畑中裕己. Critical illness polyneuropathy の診断と治療. *日内会誌* 2006;95:158-164.
 - 23) Martí-Massó JF, Suárez J, López de Munain A, et al. Clinical signs of brain death simulated by Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci* 1993;120:115-117.
 - 24) Rigamonti A, Basso F, Stanzani L, et al. Guillain-Barré syndrome mimicking brain death. *J Peripher Nerv Syst* 2009;14:316-319.
 - 25) Bernard V, Van Pesch V, Hantson P. Guillain-Barré syndrome mimicking brain death pattern: poorly reversible condition. *Acta Neurol Belg* 2010;110:93-96.
 - 26) 市野瀬慶子, 大久保卓哉, 吾妻玲欧ら. 治療抵抗性の全身性のほぼ完全麻痺が3年2ヶ月間の長期経過後に著明な改善を示したCIDPの38歳女性例(会). *Neuroimmunology* 2013;18:104.
 - 27) Rajabally YA, Wong SL, Kearney DA. Immunoglobulin G level variations in treated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clues for future treatment regimens? *J Neurol* 2013;260:2052-2056.
 - 28) Kuitwaard K, Doorn PA, Vermeulen M, et al. Serum IgG levels in IV immunoglobulin treated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:859-861.

Abstract

A case of severe chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with monoclonal gammopathy of undetermined significance with alternating immunoglobulin class to IgM from IgA

Shintaro Hayashi, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾, Shun Nagamine, M.D., Ph.D.¹⁾, Kouki Makioka, M.D., Ph.D.¹⁾,
Susumu Kusunoki, M.D., Ph.D.³⁾ and Koichi Okamoto, M.D., Ph.D.⁴⁾

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

²⁾Gunma Rehabilitation Hospital

³⁾Department of Neurology, Kinki University School of Medicine

⁴⁾Geriatrics Research Institute and Hospital

A 71-year-old woman with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) with IgA- λ monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) showed the acute development of tetraplegia, respiratory failure, and a marked fluctuation of the blood pressure. Intravenous (IV) high-dose steroid therapy (methylprednisolone: 1 g/day \times 3 days), followed by oral prednisolone (PSL) (40 mg/day), and IV immunoglobulin (IVIg, 0.4 g/kg/day \times 5 days) administrations resulted in the amelioration of these symptoms. However, they soon relapsed, which eventually led to complete tetraplegia and the need for mechanical ventilation. At this time, serum components of IgA- λ and IgM- λ were biconally positive. Seven courses of plasma exchange and the alternative administration of dexamethasone (12 mg/day) and methotrexate (15 mg/week) were conducted, but with no significant improvement. Nine months after admission, she showed totally-locked in syndrome. Cryo-preserved serum obtained at this time showed high titers of IgM class antibodies against ganglioside (GD3 ++++, GT1a +++++, GT1b ++, GQ1b +++, and GD1b +++), which had been negative on admission. Biopsy of the left sural nerve showed moderate reductions of large and small myelinated fibers with no inflammation, no depositions of amyloid, IgG, IgA, or IgM, and teased fiber findings revealed neither myelin ovoids nor segmental demyelination. Alternatively, melphalan at 5 mg and PSL at 32 mg were administered, with no amelioration, while serum IgA- λ monoclonal protein diminished, and IgM- λ M protein positivity was continuously observed. She frequently developed sepsis; therefore, we could no longer continue any immunosuppressive therapies, but monthly IVIg administrations were given. Twelve months after admission, her neurological symptoms gradually improved and she was weaned off of mechanical ventilation. Eighteen months after admission, her muscle strength corresponded to 2 on manual muscle testing, and wheelchair transfer became possible. To the best of our knowledge, the present case is the first report of CIDP with MGUS showing an alternating immunoglobulin class.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:593-599)

Key words: chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, monoclonal gammopathy of undetermined significance, biconal gammopathy, anti-ganglioside antibodies