

ミコフェノール酸モフェチルが有効であった intravenous immunoglobulin 依存性純粋運動型 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーの 1 例

荒井 元美^{1)*}

要旨：症例は発症時 75 歳の男性である。四肢の筋力が 2 カ月間徐々に低下した。四肢の近位筋と遠位筋の筋力は徒手筋力試験で 4, 腱反射は消失していた。末梢神経伝導検査で両側正中神経と左尺骨神経に軽度の脱髄性所見がみられた。免疫グロブリン大量静注療法 (intravenous immunoglobulin; IVIg) の終了後 1 週間で筋力低下は消失したが、その後、再発を繰り返しその都度 IVIg を行った。発症 8 年後に純粋運動型慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーの診断基準を満たした。シクロスポリンを使用して IVIg の頻度は有意に減ったが約 8 年後に腎障害が出現した。ミコフェノール酸内服では腎障害は悪化せずに IVIg の頻度が有意に減り、治療依存性再発の抑制効果がみられた。

(臨床神経 2016;56:698-701)

Key words：慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー, 免疫グロブリン大量静注療法, 治療依存性再発, シクロスポリン, ミコフェノール酸モフェチル

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) は免疫介在性末梢神経疾患である。免疫グロブリン大量静注療法 (intravenous immunoglobulin; IVIg) は症例の約 2/3 に有効であるが¹⁾, その約 2/3 では治療を繰り返す必要がある¹⁾。治療開始 5 年で症例の約 5% に治療依存性再発がみられた²⁾。再発を抑制するため免疫抑制剤が試みられてきた。シクロスポリン (CsA) の有効例はあるが³⁾, 副作用のため継続困難になる頻度が高い⁴⁾。タクロリムス (TAC) 有効例の報告は少なく⁵⁾, 腎毒性は CsA と TAC に共通する問題である⁶⁾。ミコフェノール酸モフェチル (MMF) の有効性を示す症例集積研究はあるが⁴⁾⁷⁾, 検索した限り本邦では学会発表例だけである⁸⁾。MMF 内服で治療依存性再発が減少した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：発症時 75 歳, 男性
主訴：四肢の筋力低下
既往歴：2000 年に腎移植のドナーになり単腎。
家族歴：特記事項なし。

現病歴：2004 年 10 月下旬から四肢の筋力低下が現れ徐々に悪化した。立ち上がれなくなり同年 12 月下旬に当科を受診し、入院した。

診察所見：眼球運動と咀嚼筋, 顔面筋, 軟口蓋や舌の動きは正常であった。四肢の近位筋と遠位筋の筋力は徒手筋力試験で 4 程度であった。母指球筋, 骨間筋, 小指外転筋の筋力も 4 で明らかな左右差はなかった。握力は右 5 kg, 左 6 kg であった。腱反射は消失していた。病的反射, 四肢や体幹の筋萎縮や線維束性収縮, 感覚鈍麻, および上肢の姿勢振戦や偽性アテトーゼは認められなかった。

検査所見：クレアチニン, 血糖値, 甲状腺ホルモン, ビタミン B1, ビタミン B12 濃度は正常, M 蛋白と抗 HIV 抗体は陰性であった。脳脊髄液所見は細胞数 2/μl, 蛋白質 84 mg/dl, ブドウ糖 75 mg/dl, ACE 0.5 U/l であった。造影頸椎 MRI で神経根や腕神経叢に異常所見はなかった。末梢神経伝導検査 (Table 1) では両側正中神経と左尺骨神経の遠位潜時が延長し, 両側正中神経の運動神経伝導速度が軽度低下していた。

経過：純粋運動型 CIDP を強く疑った。この病型では副腎皮質ステロイドは無効とされていたので IVIg を行った (総量 2 g/kg)¹⁾⁹⁾。IVIg 終了 1 週間後には握力右 22 kg, 左 21 kg と増加し, 四肢の筋力低下は消失していた。その後も筋力低下のために自力で立ち上がるのが困難になった時に IVIg を行

*Corresponding author: 聖隷三方原病院神経内科 [〒 433-8558 静岡県浜松市北区三方原町 3453]

¹⁾ 聖隷三方原病院神経内科

(Received April 26, 2016; Accepted August 22, 2016; Published online in J-STAGE on September 28, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000904

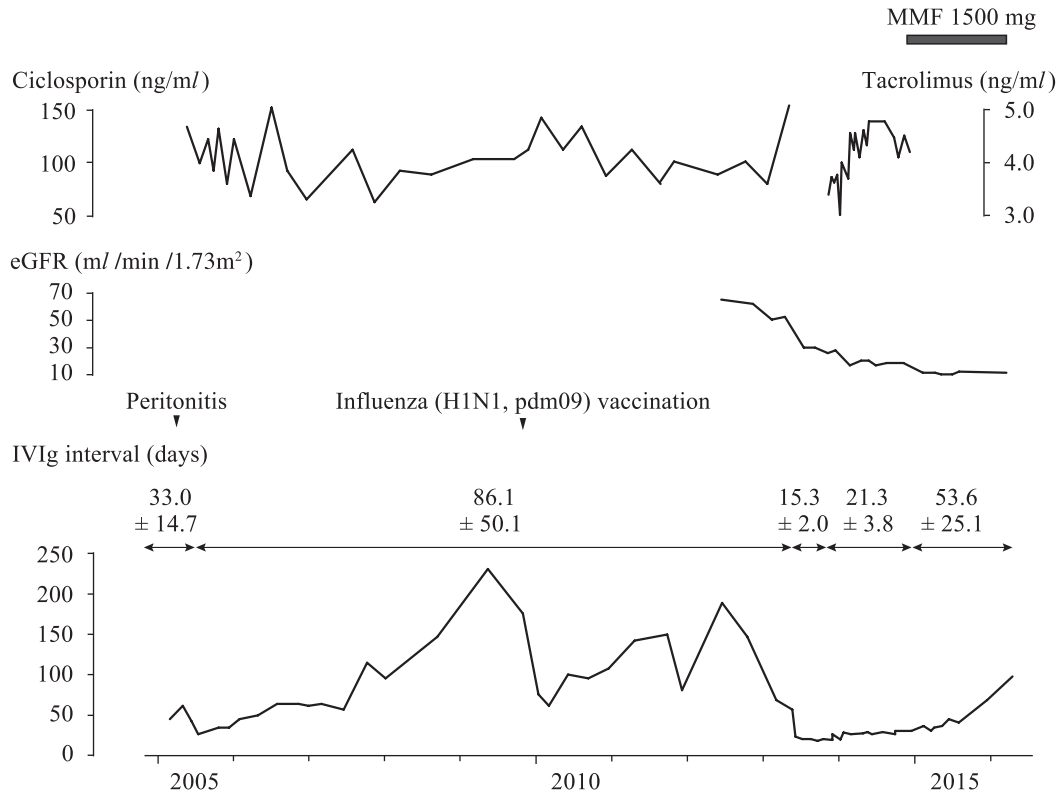


Fig. 1 Clinical course of the patient, showing treatment, renal function (expressed by eGFR), and intervals between infusion.

Intervals of intravenous immunoglobulin (IVIg) infusions during periods with or without the use of different immunosuppressive agents (no medication–oral ciclosporin–no medication–tacrolimus–mycophenolate) are expressed as mean \pm standard deviation. Unpaired Student's *t*-test was performed using a software (JMP 9.0.3, SAS Institute) to compare mean IVIg intervals during and before the immunosuppressant treatment. Intervals between IVIg infusions were prolonged from 33.0 ± 14.7 to 86.1 ± 50.1 days ($P < 0.001$) during oral ciclosporin therapy, and the influenza vaccination attenuated such effects. Tacrolimus treatment was attempted but did not achieve convincing effects (15.3 ± 2.0 vs. 21.3 ± 3.8 days, $P = 0.648$). Treatment with MMF prolonged IVIg intervals from 15.3 ± 2.0 to 53.6 ± 25.1 days ($P = 0.018$) without further deterioration of the renal function. MMF, mycophenolate mofetil; Ciclosporin, plasma trough levels of ciclosporin; Tacrolimus, plasma tacrolimus levels approximately 12 h after ingestion; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

い、同様に著効した。しかし、筋力が回復しても M 波振幅は治療前とほぼ同じであった。2005 年 6 月から CsA マイクロエマルジョン製剤の内服を始め、血中濃度トラフ値を 60~150 ng/ml に保った (Fig. 1)。IVIg の間隔は CsA 使用前の平均 33.0 ± 14.7 日から 86.1 ± 50.1 日に有意に延びた (Student *t*-検定, $P < 0.001$)。2012 年の末梢神経伝導検査 (Table 1) で両側正中神経と左尺骨神経の遠位潜時は正常上限の 1.5 倍以上であったが、伝導ブロックや異常な時間的分散および感覚神経の明らかな障害はなく、欧州神経学連合・国際末梢神経学会の純粋運動型 CIDP の診断基準¹⁰⁾を満たした。

2012 年 11 月の eGFR $62 \text{ ml/分}/1.73 \text{ m}^2$ は単腎としては正常であったが、2013 年 4 月 $36 \text{ ml/分}/1.73 \text{ m}^2$ に低下した。2013 年 5 月下旬に CsA の内服を中止後も eGFR は徐々に低下した。CsA よりも腎障害の頻度が低いとされていた TAC⁶⁾を 2013 年 10 月に開始し、内服後約 12 時間の血中濃度は 3~5 ng/ml であったが eGFR は更に低下した。IVIg 間隔は CsA 中止から TAC 開始までが 15.3 ± 2.0 日、TAC 内服中は 21.3 ± 3.8 日と有意差はなかった ($P = 0.648$)。2014 年 11 月 MMF 500 mg に

切り替え、漸増して 12 月下旬から 1,500 mg で継続した。eGFR は横ばいであった。MMF 開始後の IVIg 間隔は 53.6 ± 25.1 日で、TAC 内服前 ($P = 0.018$)あるいは TAC 内服中 ($P = 0.022$)と比べ有意に延びた。2016 年 4 月の末梢神経伝導検査ではすべての被検神経で遠位部刺激による M 波振幅は 2012 年に比べ軽度低下していた (Table 1)。

なお、CsA、TAC、MMF はいずれも本邦では CIDP に対する保険適用がない。当院の規則では抗悪性腫瘍剤以外の市販薬の保険適用外使用については倫理委員会の承認は不要である。規則にしたがって診療部長の責任で書面により説明し、患者本人の同意を得た。

考 察

本例の経過中に自覚的および他覚的な感覚障害はみられなかった。筋力低下は左右対称で四肢の近位筋と遠位筋に同程度であり、発症から 8 年後には末梢神経伝導検査所見も definite CIDP の診断基準¹⁰⁾を満たした。

Table 1 Nerve conduction measurements at baseline and follow-up.

Nerve	Year	Side	Distal motor latency (ms)	dCMAP amplitude (p-p) (mV)	p/d Ratio of CMAP		Conduction velocity		SNAP amplitude (p-p) (μ V)	
					Amplitude (%)	Duration (%)	Motor (m/s)	Sensory (m/s)		
Median	2004	R	4.9	8.4	78	105	40.7	47.5	ND	
		L	6.4	4.5	88	114	41.7	46.3	ND	
	2012	R	6.6	10.2	87	110	40.1	47.6	23.9	
		L	7.3	6.8	93	106	44.4	45.3	15.7	
	2016	R	6.7	8.4	79	110	40.0	31.3	24.2	
		L	8.0	5.8	63	125	42.4	44.3	23.9	
	Ulnar	2004	R	3.8	12.9	75	107	54.8	48.7	ND
			L	4.9	11.1	99	89	50.6	48.9	ND
2012		R	5.6	4.8	99	106	51.5	44.9	0.9	
		L	6.7	12.9	90	112	42.6	42.9	2.2	
2016		R	5.4	11.2	72	116	42.3	40.3	16.2	
		L	6.2	16.3	84	112	38.3	43.1	21.9	
Tibial		2004	R	5.9	6.9	99	109	43.8	—	—
			L	4.0	19.3	74	101	42.7	—	—
	2012	R	6.0	14.9	79	120	39.3	—	—	
		L	6.6	15.6	65	112	37.3	—	—	
	2016	R	5.1	12.7	68	125	35.0	—	—	
		L	6.5	12.5	56	118	32.4	—	—	
	Sural	2004	R	—	—	—	—	—	43.2	ND
			L	—	—	—	—	—	43.8	ND
2012		R	—	—	—	—	—	44.8	7.0	
		L	—	—	—	—	—	42.9	3.8	
2016		R	—	—	—	—	—	44.4	3.8	
		L	—	—	—	—	—	39.7	4.0	

dCMAP amplitude (p-p), peak-to-peak amplitude of compound muscle action potential on distal stimulation; p/d Ratio of CMAP, peak-to-peak CMAP amplitude or duration ratio on proximal vs. distal stimulation; SNAP amplitude (p-p), peak-to-peak amplitude of sensory nerve action potential; ND, not determined.

左正中神経以外の神経では、遠位部刺激による M 波振幅はほぼ正常範囲内で、しかも IVIg 後に筋力が回復しても増大しなかったことから近位部に伝導ブロックがあったと推測される。経過を通じて左正中神経遠位部刺激による M 波振幅は対側の 6 割前後であったが、短母指外転筋の筋力に明らかな左右差はなかったので左正中神経では遠位部に伝導障害が存在したと推測される。手根管症候群を疑わせる他の診察所見は認められなかったが、絞扼性神経障害が加わった可能性を否定できない。両側腓腹神経の感覚神経活動電位振幅がやや低かったが、刺激強度が不十分であった可能性がある。Sabatelli らが報告した純粹運動型 CIDP 例では前腕内での伝導ブロックがみられたが感覚神経活動電位振幅が軽度低値であり⁹⁾、軽微な感覚神経障害があっても純粹運動型 CIDP を否定するものではない。本例の臨床的特徴や末梢神経伝導検査所見、IVIg に対する反応などは Sabatelli らの報告例⁹⁾に一致する点が多いことから、多巣性運動ニューロパチーではなく純粹運動型 CIDP と診断した。この病型ではステロイドは無効で IVIg が第一選択とされており¹⁾⁹⁾¹⁰⁾、本例でも IVIg が著効した。治療依存性再発を繰り返したが血管確保が困難で高齢

だったため血液浄化療法は試みなかった。発症から 11 年以上経っても遠位部刺激に対する M 波振幅の低下は軽度で、二次性軸索障害は軽度であったと考えられる。

CsA 内服で再発は有意に減少したが 7 年 10 カ月後から腎障害が急速に進行した。CsA は血管内皮細胞からのエンドセリン放出や血管拡張性プロスタグランジンの産生抑制などにより輸入細動脈を収縮させ、糸球体濾過量を低下させる。こうして生じた急性腎毒性は可逆的である⁶⁾。一方、CsA の慢性腎毒性は輸入細動脈の硝子変性、糸球体硬化症、慢性尿細管間質性腎炎などの変化を伴い、不可逆的である。CIDP の治療で推奨された血中濃度トラフ値 100~150 ng/ml³⁾を保っても防止できるとは限らない⁶⁾。TAC 腎障害の機序も同様である⁶⁾。

体内で MMF から生成されるミコフェノール酸は T および B リンパ球の細胞分裂を選択的に阻害する。腎毒性はないが、約 90% がグルクロン酸抱合されて尿に排泄されるので腎障害のある患者では 2,000 mg/日以下に抑える。CIDP に対する有効率は CsA と同程度であるが、重篤な副作用は少なかった⁴⁾。

本論文では免疫抑制剤による治療期間内とその直近の非治療期間内の IVIg 間隔を比較して、CsA と MMF が治療依存性

再発を抑制することを示したが、両者の効果を比較することはできなかった。今後の検討が望まれる。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Hadden RD, Hughes RA. Management of inflammatory neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(Suppl II): ii9-ii14.
- 2) Kuwabara S, Misawa S, Mori M, et al. Long term prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a five year follow up of 38 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77: 66-70.
- 3) Odaka M, Tatsumoto M, Susuki K, et al. Intractable chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy treated successfully with ciclosporin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1115-1120.
- 4) Cocito D, Grimaldi S, Paolasso I, et al. Immunosuppressive treatment in refractory chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A nationwide retrospective analysis. *Eur J Neurol* 2011;18:1417-1421.
- 5) 近藤公一, 竹内壯介, 渡辺雅人ら. タクロリムスが有効であった慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーの1例. *神経内科* 2003;59:425-428.
- 6) Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:481-508.
- 7) Bedi G, Brown A, Tong T, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy responsive to mycophenolate mofetil therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:634-636.
- 8) 大野貴子, 前垣義弘, 大野耕策. ミコフェノール酸(セルセプト)が有効であったCIDPの1例(会). *臨床神経* 2004;44: 309.
- 9) Sabatelli M, Madia F, Mignogna T, et al. Pure motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol* 2001;248: 772-777.
- 10) 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 — first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:1-9.

Abstract

A case of intravenous immunoglobulin-dependent chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy of pure motor form responsive to mycophenolate mofetil therapy

Motomi Arai, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Seirei Mikatahara General Hospital

This report concerns a case of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) with frequent treatment-dependent relapses. A 75-year-old male presented with a 2-month history of progressive weakness of the limbs with no sensory symptoms. Neurological examination revealed normal cranial nerves, MRC grade 4 power in the proximal and distal muscles of the limbs, and generalized areflexia. However, the sensory examination results, serum immunoelectrophoresis, anti-HIV antibody, and vitamins B1 and B12 levels were normal. Cervical MR imaging was unremarkable. Cerebrospinal fluid showed albuminocytologic dissociation. Nerve conduction studies demonstrated prolonged distal latencies in the bilateral median nerves and left ulnar nerve. Treatment with intravenous immunoglobulin (IVIg) infusion resulted in a marked improvement. Thereafter, the patient had been treated with repeated IVIg to maintain motor function. Subsequently, the patient fulfilled the EFNS/PNS diagnostic criteria for pure motor form of definite CIDP. Treatment with ciclosporin with the plasma trough level of 60–150 ng/ml reduced the frequency of IVIg. However, renal function began to deteriorate 94 months after the initiation of ciclosporin. The calcineurin inhibitor was replaced with mycophenolate mofetil 1,500 mg, which significantly increased the interval between infusions without further renal impairment. Therefore, mycophenolate may represent an effective alternative treatment for some IVIg-dependent CIDP patients.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2016;56:698-701)

Key words: chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, intravenous immunoglobulin, treatment dependent relapse, ciclosporin, mycophenolate mofetil