症例報告

血漿交換療法にて抗 MAG 抗体関連ニューロパチーの進行が抑制された 1 例

中島 瑛里子¹ 軽部 美穂¹ 中島 昌典² 下田 佐知子¹
 國友 理恵¹ 李 恵 怜¹ 宮本 彩子¹ 竹 森 愛¹
 小林 知志¹ 久木元 光¹ 内 堀 歩² 市川 弥生子²
 千葉 厚郎² 駒形 嘉紀¹ 要 伸也¹

¹杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科

²杏林大学医学部脳神経内科

キーワード：血漿交換療法，MAG 抗体陽性ニューロパチー，リツキシマブ

〈要旨〉

症例は 75 歳男性で，四肢遠位部のしびれを認めた．myelin-associated glycoprotein 抗体陽性ニューロパチー（MAGN）と診断され，経静脈的免疫グロブリン療法（IVIg）やリツキシマブ，ステロイドパルス療法，アザチオプリンを導入するも改善は認められなかった．血漿交換療法（PE）を導入したところ，症状の改善を認めた．2 か月おきに約 4 年間で PE を計 26 コース施行し，症状の進行を認めなかった．近年 MAGN に対する治療として，リツキシマブに関する randomized controlled trial が散見され，治療の中心となりつつあるが，3 分の 1 で無効ないし悪化するとの報告もある．PE は短期間での有効性を認めた報告例はあるが，本症例のように長期にわたり状態の維持を認めた報告はなく，PE が維持療法として有用である可能性が考えられた．

Plasma exchange therapy inhibited the progression of anti-MAG antibody-associated polyneuropathy

Eriko Nakajima¹, Miho Karube¹, Masanori Nakajima², Sachiko Shimoda¹, Rie Kunitomo¹, Lee Heryong¹, Ayako Miyamoto¹, Ai Takemori¹, Satoshi Kobayashi¹, Hikaru Kukimoto¹, Ayumi Uchibori², Yaeko Ichikawa², Atsuro Chiba², Yoshinori Komagata¹, Shinya Kaname¹

¹Department of Nephrology and Rheumatology, Kyorin University School of Medicine

²Department of Neurology, Kyorin University School of Medicine

Keywords: plasma exchange, anti-MAG antibody-associated polyneuropathy, rituximab

〈Abstract〉

The patient was a 75-year-old male with slowly progressive numbness and weakness in his distal limbs, who had been diagnosed with anti-MAG antibody-associated polyneuropathy (MAGN) at another hospital. Although rituximab, intravenous high-dose immunoglobulins, and methyl prednisolone were administered, the neuropathy progressed. Only plasma exchange alleviated the patient's symptoms. His state was maintained by performing plasma exchange every 2 months for 4 years (total: 26 courses). Based on RCT results, rituximab is becoming the main treatment for MAGN, but in one-third of cases it is ineffective or worse; therefore, alternative treatments are needed. While some studies have found that plasma exchange has short-term effects against MAGN, no previous studies have shown that it has long-term effects against the condition. In our patient, long-term plasma exchange was effective against MAGN, suggesting that plasma exchange suppresses the progression of MAGN and is a useful maintenance therapy for the condition.

中島 瑛里子 杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科 〒181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2

Eriko Nakajima Tel: 0422-47-5511 Fax: 0422-44-0645 E-mail: erico@ks.kyorin-u.ac.jp

〔受付日：2020 年 4 月 26 日，受理日：2020 年 9 月 17 日〕

緒 言

MAG 抗体陽性ニューロパチー (myelin-associated glycoprotein neuropathy: MAGN) は自己免疫性の末梢神経障害であり, 発症 10 年後には 25~30%, 15 年後には 50% で筋力低下や感覚障害などによる中等症以上の障害をきたすといわれている¹⁾. 近年, 寛解導入および寛解維持療法として分子標的薬のリツキシマブが注目されているが, リツキシマブ無効例もあるため, 特に長期的な予後を見据えた標準療法の確立が課題となっている. 今回, 血漿交換療法により長期的に進行抑制を認めた症例を経験したので, 報告する.

I. 症 例

患者: 75 歳, 男性.

主訴: 四肢遠位部のしびれ.

既往歴: 1977 年に A 型肝炎.

家族歴: 特記事項なし.

服薬歴: 酸化マグネシウム 750 mg/日, ベンズプロマロン 25 mg/日.

生活歴: 日本酒 3 合/日×30 年, 喫煙 20 本×40 年. 現在は禁酒禁煙.

現病歴: 2010 年 9 月から両足趾の異常感覚が出現し, 2012 年 8 月からは両下腿や両手指にも異常感覚が拡大した. 同年 9 月に他院で MAGN と診断され, 同年 10 月と 11 月に経静脈的免疫グロブリン療法 (intravenous immunoglobulin: IVIg) を施行されたが症状の改善に乏しかった. 同年 12 月にリツキシマブの導入目的に当院神経内科を紹介受診した.

身体所見: 身長 173.1 cm, 体重 76.1 kg. 一般身体所見には異常なし. 神経学的所見は, 運動系は四肢遠位筋の筋力低下と深部腱反射の消失があり, 感覚系では下肢遠位部の異常感覚と下肢遠位部優位の振動覚の低下を認めた. modified Rankin Scale (mRS) (表 1)²⁾ は mRS3 で, 歩行に関しては何らかの補助具などを必要

とするが自立歩行が可能な状態であった.

血液所見: 一般所見は尿酸 7.9 mg/dL 以外に特記事項なし. 免疫血清学的所見は IgM 816 mg/dL, 遊離 L 鎖 κ 型 132.0 mg/L であり, 免疫電気泳動と合わせて IgM- κ 型の M 蛋白血症を認めた.

脳脊髄液所見: 特記事項なし.

神経伝導検査: 運動神経は上肢の遠位潜時が延長し, 伝導速度は低下しており, 下肢は導出不良だった. 感覚神経は上下肢ともに導出不良だった. 以上から脱髄所見が高度に進行した状態と推定した.

経過 (図 1): 2013 年 1 月に当院血液内科で骨髄穿刺を施行し, 原発性マクログロブリン血症が疑われた. 同年 3 月からリツキシマブ 375 mg/m²/週を 8 回施行したが, 筋力は現状を保持していたものの感覚障害は悪化した. また IgM 値は低下したが BÜHLMAN 社キットで測定した MAG 抗体価は上昇を認めた. 同年 6 月にメチルプレドニゾン大量療法とプレドニゾン内服を導入したが, 感覚障害が進行したため中止し, 同年 7 月からアザチオプリン 50 mg と 25 mg の隔日投与を開始した. その後も感覚障害の改善は乏しく, mRS4 (介助なしでは歩行不可能) に進行した. また IgM 値も上昇傾向であったため, 2014 年 6 月に IVIg を施行した. しかし感覚障害の改善はみられなかった.

2 年間に及ぶ既存治療を行ったが, いずれも MAGN の進行抑制療法において中心的な役割を果たしていないと判断し, 新規治療として, 2015 年 1 月から単純血漿交換療法 (plasma exchange: PE) を導入した. ヘパリンの投与量は初回 2,000 単位, 持続投与量 1,000 単位/時間で, 分離膜はプラズマフロー OP-08W を使用した. また血液流量 (QB) は 120 mL/min, 血漿流量は QB の約 18% とした. 推定循環血漿量は 2.95 L であったため, 5% アルブミン液 3 L で置換し, 表在静脈への直接穿刺により 3 時間ずつ施行した. 導入時は 1 コース 2 週間の入院で, 入院中に PE を計 5 回施行した. 1 回の PE で IgM 除去率は約 80% 台と除去効果が高く, また fibrinogen の著減を防ぐ目的で徐々に PE

表 1 modified Rankin Scale (mRS)

0	まったく症状が無い
1	障害はない. 症状はあっても日常的な仕事や活動は行える
2	軽度の障害: 発症以前の活動のすべてが行えるわけではないが, 自分の身の回りのことは介助なしに遂行できる
3	中等度の障害: 何らかの援助を必要とするが, 歩行は介助なしに可能
4	やや重度の障害: 介助なしでは歩行できず, 身の回りのことも遂行できない
5	重度の障害: 寝たきり, 失禁状態. 常に看護と見守りを必要とする
6	死亡

(文献 2 より引用)

図 1 経過図 (アフエレス導入前~26 コース終了まで)

IgM 値および MAG 抗体の上昇に伴って筋力低下を認めた。リツキシマブの効果は限定的だった。PE の導入により IgM 値、MAG 抗体が低下し、その後の上昇も抑えられた。PE 26 コース終了の時点で運動・感覚障害の悪化は認めていない。

MAG: myelin-associated glycoprotein, PE: plasma exchange, DFPP: double filtration plasmapheresis, IVIG: intravenous immunoglobulin, AZA: azathioprine

図 2 血漿交換療法 1 コースにおける各パラメータの推移

PE 1 コース (2 回/週, 3 時間/回, 5% アルブミン液 3 L 置換) における MAG 抗体, IgM, fibrinogen (FIB) 値の推移. IgM は PE 直後に低下し 3 日後に軽度上昇したが, 週 2 回の PE により IgM 上昇が抑制された. FIB 値は PE 3 日後に正常化 (200 mg/dL 以上) が確認された.

の回数を減らした。2016 年 3 月からは 1 コース 1 週間の入院で PE 2 回を 2 か月ごとに施行するというプロトコルで継続し, 入院 2 日目と 5 日目に PE を施行した。5 日目は fibrinogen 値が正常値の 200 mg/dL 以上に改善していることを確認したうえで実施を判断し

た。IgM 値は PE 前が 300~500 mg/dL 台, PE 後が 100 mg/dL 前後, 除去率は $83.0 \pm 3.7\%$ で推移し, MAG 抗体価は PE の施行により低下を示した (図 2)。感覚障害は明らかな悪化を認めず経過した。

治療が長期化することを想定して, アルブミン使用

量を抑え, なおかつ最大の病因物質と思われる IgM を除去する目的で 23・24 コース目は二重濾過血漿交換 (double filtration plasmapheresis: DFPP) を試行した. 膜型血漿分離器にプラズマフロー OP-08W, 膜型血漿成分分離器にエバフラックス 2A20 を使用し, 置換液は乳酸リンゲル液 350 mL と 20% アルブミン液 250 mL で計 600 mL の置換とした. 23・24 コース目の IgM の推移は, それぞれ 545→75 mg/dL (除去率 86.2%), 551→89 mg/dL (除去率 83.8%) と, PE と同等の効果が得られた. しかしながら DFPP 施行後に両側手指の痺れが増悪し, MAGN の症状を抑える効果は乏しいと判断した. 以上より 25 コース目からは PE に戻し, 2019 年 7 月までの期間で 26 コースを施行した. その後感覚障害の明らかな悪化はなく, mRS も 4 の状態を維持し経過した.

II. 考 察

MAGN は, 末梢神経の髄鞘を構成する糖タンパクの一つである myelin associated glycoprotein (MAG) に対するモノクローナルな IgM 抗体の出現に伴うニューロパチーであり, 良性 M 蛋白血症を背景疾患としていることが多い. モノクローナル IgM に関連したニューロパチーにおいて, MAGN は約 70% を占めるといわれている. 本邦での疫学的調査は報告されていないが, 50 歳以上の男性に多く, 推計有病率は 10 万人当たり 7~10 人とされている. 臨床症状は緩徐進行性・四肢遠位優位型の感覚運動障害を呈し, 四肢遠位部のしびれや脱力・筋力低下を主訴とすることが多い. 神経伝導検査では脱髄性または軸索性を伴う混合性障害を認め, MAG 抗体価と IgM 値の変動は相関するが, 臨床症状とは相関しないとの報告もある. MAGN の神経組織障害機序としては, 抗原抗体反応に続く補体依存性細胞障害と抗体結合による MAG の機能障害と推定されている. また病理所見では皮膚生検による皮内神経への IgM 沈着があり, ミエリン周期線周の開大 (widely spaced myelin: WSM) が特徴的である^{3,4)}.

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー, 多巣性運動ニューロパチー診療ガイドラインでは MAGN に対する治療は, リツキシマブがグレード B, IVIg または PE はグレード C1 として推奨されているが⁵⁾, 現時点では長期的に有効性の確立した治療法は存在していない. リツキシマブにおいては, 近年 2 つの RCT が報告され, さらにシステマティック・レビュー⁶⁾で有効とされたことで治療の中核となりつつある. しかしな

がら, その RCT の結果は, 有効, 僅かに有効, 無効または悪化が 1/3 ずつであり, 有効性は 6 割程度にとどまっている⁷⁾. またリツキシマブの治療反応性は, 近位筋の筋力低下, 亜急性の経過である例には良好である一方で, 神経伝導検査で軸索障害の所見がみられるものは不良であった^{8,9)}. さらに, リツキシマブ 375 mg/m²/週を 4 回投与した場合, 80% に 2 年の改善期間が得られるも, 3 年は 60%, 3.5 年になると 30% と維持期間が減っていた^{10,11)}. このように, 治療反応性, 効果持続期間も含めて総合的に判断すると, その効果は限定的と考えられる.

一方, 本例に使用した PE はグレード C1 の治療推奨である. MAGN のみを対象とした RCT はないが, PE 単独治療にて 2/5 例に運動機能の改善が得られたなどの既報告を統合すると, PE の短期的な治療効果は約 50% とされる¹²⁾. 効果持続期間に関して, Hass らは約 13 か月間にわたり寛解を維持した 1 例を報告した¹³⁾. この症例は推定循環血漿量 3.116 L, 5% アルブミン製剤で約 2 L 置換し, 導入時は 3~4 日間連日, 維持では 7 日毎に PE を施行したものであるが, 間隔を 8~12 日毎として 6 回施行したところ, 筋力低下・IgM 値の上昇を認めたと述べており, 悪化した原因としては本症例より置換液量, 回数ともに少ないことが推察される.

本症例はまず初めにリツキシマブ 375 mg/m²/週を 8 回施行したが, 筋力低下の悪化はなかったものの感覚障害の進行を認めた. 神経伝導検査では明らかな軸索障害を認めないものの, 慢性の遠位筋優位筋力低下を呈しており, 既報告の治療反応性が良好である条件に該当せず, 効果は限定的と考えられた. 一方で, その後に施行した PE 単独治療においては 4 年以上にわたって進行抑制効果が得られており, PE は短期的だけではなく維持療法としても有用であると考えられた.

リツキシマブの治療反応性が不良である予測因子として, 血中の BAFF (B cell activating factor of TNF family) 濃度の高値が報告されている¹⁴⁾. BAFF は TNF ファミリーに属する II 型膜貫通蛋白であり, B 細胞から形質細胞までの増殖, 分化, 生存に関与する^{15,16)}. リツキシマブは CD20 陽性の形質細胞に分化する前の B 細胞は抑制するが, 骨髄中の形質細胞には作用しない. このため血中 BAFF 高値例では, リツキシマブで抑制されなかった形質細胞の分化, 増殖がさらに促進され生存期間も延長することにより抗体産生を助長すると考えられる. 本症例では BAFF は測定していないが, PE により免疫グロブリンとともに BAFF を含む広範囲な血漿成分の除去が可能となり, このことが MAGN の進行抑制効果の一因になっている

ると推察される。またBAFFのほかに種々のサイトカインもMAGNの病勢に関与していると考えられる。末梢神経の髄鞘構成タンパクであるmyelin protein zero (P0)はMAGと共通抗原を持っており抗MAG抗体と交差反応を示すことが知られているが、IgM-MGUS患者由来のIgM産生B細胞の検討で、P0タンパクを取り込んでヘルパーT細胞に抗原提示を行い、IL-2分泌が促進されることが示されており¹⁷⁾、IL-2によりB細胞の増殖と抗体産生がさらに促進されることが想定されている。また、IgMのモノクローナルな増加に伴うニューロパチーでは血中のIL-6の濃度が上昇し、特にMAGNではIL-6のほかにIL-10の血中濃度が高値であったとの報告がある¹⁸⁾。IL-6は形質細胞の生存にも関与し、またIL-10はB細胞の活性化と抗体産生の促進に関与する^{18,19)}。これらのことからPEにより免疫グロブリンだけでなく、サイトカインなどを含む分画も除去することは、MAGNの進行抑制において重要であると考えられる。

一般的に本邦における自己免疫疾患に対するアフェレシス療法には、PE、DFPP、免疫吸着療法 (immunoadsorption plasmapheresis: IAPP)、選択的血漿交換療法 (selective plasma exchange: SePE) が存在する。PEでは血漿分離器の膜の細工 (径約 $0.3\mu\text{m}^2$) ²⁰⁾ より小さい血漿成分を透過させ、細孔より大きい血球成分などの透過を阻止することにより、血球成分と血漿成分の分離を行う。したがって分子量150~200万程度²¹⁾までの物質が分離可能であり、液性因子全般を除去することができる。一方で、アルブミン (分子量66,500) やグロブリン (IgG分子量150,000)、フィブリノーゲン (分子量340,000) などの篩係数は理論的に1.0であり分離した血漿とともに破棄されてしまう²²⁾。ゆえに破棄した血漿と等量の置換液が必要であり、デメリットとしては、大量の血漿製剤の置換液を必要とするため感染症のリスクや医療資源の問題、凝固因子の低下などがあげられる。DFPPは血漿分離により得られた分離血漿からさらに病因蛋白を含むグロブリン分画などの大分子量物質を選択的に濃縮除去し、他の血清タンパクに比し分子量の小さいアルブミンなどの有用成分を体内へ戻す治療法である²²⁾。DFPPでは免疫グロブリンはPEと同等に分離・除去できるが²³⁾、BAFFを含めたサイトカインなどの物質 (分子量: BAFF 17,000, IL-2 15,000, IL-6 21,000, IL-10 35,000~40,000) は、アルブミンより小さい血漿分画に含まれ体内に戻されるため除去に適していない。またSePEは孔径の小さい分離膜を用いて凝固因子であるフィブリノーゲンなどの高分子量物質を保持しながら

IgG除去できる方法であり、分子量の大きいIgM (分子量900,000) は除去できない。したがって本症例では主な病因であるIgMとともに、広範囲な血漿分画を分離・除去できるPEを繰返し施行することで症状の進行抑制をもたらしていると推測される。

今後のPEの課題として、症例ごとで期間や回数を検討する必要がある。さらに症状の再燃や、本例のようにIgM値やMAG抗体価の上昇傾向がみられた場合、リツキシマブの再投与や投与量の検討ならびに、PEとリツキシマブの併用療法といった治療内容の検討が必要と考える。

結 論

維持的単純血漿交換療法により進行抑制を認めたMAGNの75歳男性例を経験した。リツキシマブ無効あるいは反復投与不可例に、安全性が確立しているPEが維持療法として有効な可能性がある。

投稿に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはない。

文献

- 1) 古賀道明. 抗MAG抗体陽性脱髄性ニューロパチー. *Peripheral Nerve* 2018; 29: 17-23.
- 2) 篠原幸人, 峰松一夫, 天野隆弘, 大橋靖雄. modified Rankin Scaleの信頼性に関する研究—日本語版判定基準書および問診票の紹介—. *脳卒中* 2007; 29: 6-13.
- 3) 千葉厚郎. MAG抗体陽性ニューロパチー. 別冊日本臨牀 神経症候群 (第2版) II. 東京: 日本臨牀社, 2014; 851-5.
- 4) 加藤知也, 荻野美恵子, 荻野裕, 金澤直美, 斎藤豊和, 坂井文彦. MAG抗体関連ニューロパチーにおける臨床経過と抗MAG抗体価の変動. *北里医学* 2002; 32: 37-43.
- 5) 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー, 多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン2013. 東京: 南江堂, 2013; 118-20.
- 6) Lunn MP, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10: CD002827.
- 7) Nobile-Orazio E, Bianco M, Nozza A. Advances in the Treatment of Paraproteinemic Neuropathy. *Curr Treat Options Neurol* 2017; 19: 43.
- 8) Gazzola S, Delmont E, Franques J, et al. Predictive factors of efficacy of rituximab in patients with anti-MAG neuropathy. *J Neurol Sci* 2017; 377: 144-8.
- 9) Kawagashira Y, Koike H, Ohyama K, et al. Axonal

- loss influences the response to rituximab treatment in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy with antimyelin-associated glycoprotein antibody. *J Neurol Sci* 2015; 348: 67-73.
- 10) Benedetti L, Briani C, Franciotta D, et al. Long-term effect of rituximab in anti-mag polyneuropathy. *Neurology* 2008; 71: 1742-44.
 - 11) Iancu Ferfoglita R, Guimarães-Costa R, Viala K. Long-term efficacy of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy: RIMAG follow-up study. *J Peripher Nerv Syst* 2016; 21: 10-4.
 - 12) Nobile-Orazio E, Meucci N, Baldini L, Troia D, Scarlato G. Long-term prognosis of neuropathy associated with anti-MAG IgM M-proteins and its relationship to immune therapies. *Brain* 2000; 123: 713-7.
 - 13) Hass DC, Tatum AH. Plasmapheresis alleviates neuropathy accompanying IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraproteinemia. *Ann Neurol* 1988; 23: 394-6.
 - 14) Benedetti L, Zardini E, Briani C, et al. B cell activating factor in rituximab treated patients with anti-MAG polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 1291-4.
 - 15) Tardivel A, Tinel A, Lens S, et al. The anti-apoptotic factor Bcl-2 can functionally substitute for the B cell survival but not for the marginal zone B cell differentiation activity for BAFF. *Eur J Immunol* 2004; 34: 509-18.
 - 16) Dalakas MC. Inhibition of B cell functions. *Neurology* 2008; 70: 2252-60.
 - 17) Hellqvist E, Kvarnström M, Söderberg A, Vrethem M, Ernerudh J, Rosén A. Myelin protein zero is naturally processed in the B cells of monoclonal gammopathy of undetermined significance of immunoglobulin M isotype: aberrant triggering of a patient's T cells. *Haematologica* 2010; 95: 627-36.
 - 18) Strok ACJ, Rijkers GT, Vlam L, et al. Serum cytokine patterns in immunoglobulin M monoclonal gammopathy-associated polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2019; 59: 694-8.
 - 19) Tian G, Li JL, Wang DG, Zhou D. Targeting IL-10 in auto-immune diseases. *Cell Biochem Biophys* 2014; 70: 37-49.
 - 20) Hirata N, Shizume Y, Shirokaze J, Suemitsu J, Yoshida H, Yamawaki N. Plasma separator Plasmaflo OP. *Ther Apher Dial* 2003; 7: 64-8.
 - 21) 岩本ひとみ. 血漿分離器・血漿成分分画器の性能評価. 腎と透析 2008; 65 増刊号 血液浄化療法 2009, 北岡建樹監修, 2009; 212.
 - 22) 市村理. 膜分離. アフェレシス療法ポケットマニュアル第2版. 野入英世, 花房規男編著, 東京: 医歯薬出版, 2012; 16-7.
 - 23) 大久保淳, 倉島直樹, 前田卓馬, 他. アルブミン溶液を用いた血漿交換療法 (PE) と二重濾過膜血漿交換療法 (DFPP) の溶質除去について. 日急血浄化会誌 2014; 5: 45-50.