トピックス I. 免疫性末梢神経障害

免疫性末梢神経障害

要 旨

Guillain-Barré症候群（Guillain-Barré syndrome：GBS）は先行感染因子と末梢神経成分の分子相同性により発症し、補体の活性化により神経障害が惹起されることが証明されつつある。現在、経静脈的免疫グロブリン療法（IVIg）及び血漿浄化療法が行われているが、近年、重症例を救済することを目的に、補体抑制療法（抗C5モノクローナル抗体（エクリズマブ）の開発が進展し、第II相臨床試験が終了した段階にある。Crow・深瀬（POEMS（P：polyneuropathy/多発神経炎，O：organomegaly/臓器腫大，E：endocrinopathy/内分泌障害，M：M-protein/M蛋白，S：skin changes/皮膚症状）症候群は、形質細胞増殖に伴う血管内皮増殖因子を中心とした高サイトカイン血症により、多発性ニューロパチーと多臓器病変を来す重篤な全身性疾患であるが、2000年以降に形質細胞を標的とした自己末梢血幹細胞移植、免疫調節薬（サリドマイド、レナリドミド）が導入されて以来、治療は大きく進歩し、大幅な生命・機能予後の改善に至っている。本稿では、これらの2疾患を中心に免疫性末梢神経障害の治療の進歩について概説する。

〔日内会誌 107：1457～1461，2018〕

Key words Crow・深瀬症候群，POEMS症候群，Guillain-Barré症候群，自己末梢血幹細胞移植，エクリズマブ

はじめに

免疫性末梢神経障害とは、自己免疫性機序により、末梢神経の髄鞘あるいは軸索の障害を来す疾患群であり、近年、各疾患においてその病態解明は大きく進展し、新規治療の時代に入っている。代表的な免疫介在性神経障害として、Guillain-Barré症候群（Guillain-Barré syndrome：GBS）と慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy：CIDP）が挙げられる。

GBSに対しては、経静脈的免疫グロブリン療法（IVIg）及び血漿浄化療法の有効性が確立しているが、急性期に呼吸筋麻痺・完全四肢麻痺を呈するような重症例では、軸索変性により重篤な後遺症がみられる。同症候群の発症機序及び病態の解明は、1990年代半ばから大きく進展し、最終エフェクターが補体の最終産物であるC5b-9であることを受け、分子標的治療としてエクリズマブによる抗補体療法が注目されている¹⁾。

一方、Crow・深瀬（POEMS（P：polyneurop-

桑原 聡

千葉大学大学院医学研究院神経内科学

Advances in developing therapies for neurological and muscular disorders. Topics：I. Immune-mediated neuropathies.

Satoshi Kuwabara：Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Japan.

athy/多発神経炎, O: organomegaly/臓器腫大, E: endocrinopathy/内分泌障害, M: M-protein/M蛋白, S: skin changes/皮膚症状)) 症候群は, 血清M蛋白を伴うために免疫介在性神経障害に含まれていたが, 正確には自己免疫性機序ではなく, 形質細胞増殖に伴うサイトカインの過剰産生が多臓器障害を惹起する重篤な全身性疾患である. 末梢神経障害の病態機序・発生機序は未だ不明ではあるが, 2000年代から形質細胞を標的とした治療が導入され, 予後は著明に改善している²⁾.

免疫学・分子生物学の進歩に伴い, 各種の免疫介在性あるいは炎症性末梢神経疾患の病態解明は進展しており, その病態に即した分子標的治療が開発されつつある. 本稿では, GBSとCrow・深瀬症候群を中心に, 免疫介在性末梢神経障害に対する新規治療の進歩について概説する.

1. Guillain-Barré症候群

GBSは先行感染後に急性発症する炎症性多発ニューロパチーであり, 先行感染因子と末梢神経の髄鞘あるいは軸索構成成分との分子相同性による発症が推定されている¹⁾. 現在, GBSは脱髄型と軸索型の二大病型に分類されている. 軸索型GBS(急性運動軸索型ニューロパチー(acute motor axonal neuropathy: AMAN))の標的分子はガングリオシドGM1, GD1aであることが確立し, これらに対する自己抗体が主病態をなしていることが明らかになっている¹⁾. 脱髄型GBS(急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(acute inflammatory demyelinating polyneuropathy: AIDP))の標的分子は未だ明らかにされていないが, 病理学的にはSchwann細胞膜に免疫グロブリン・補体の沈着が示されていること¹⁾, 軸索型と同様に, 免疫グロブリン療法及び血漿浄化療法の治療効果が認められることから, 恐らくは自己抗体を介して補体の活性化が起こっていることが推定される.

GBSに対する治療法として, 免疫グロブリン, 血漿交換が回復のスピードを速めることが複数のランダム化群間比較試験で証明されている. ただし, これらの治療を行っても死亡率は5%, 1年後に独立歩行不能例が20%存在することが問題点であり, 特に呼吸筋麻痺や四肢完全麻痺を呈する重症例において, より効果の大きい治療が探査されてきた.

ガングリオシドGM1で能動免疫した軸索型GBSの動物モデルにおいて, 運動神経軸索のRanvier絞輪にIgG, 補体の沈着が示されたことから³⁾, 補体の抑制が次の治療標的として有力な候補となる. エクリズマブは補体C5に対するモノクローナル抗体製剤であり, 発作性夜間ヘモグロビン尿症, 非典型溶血性尿毒症症候群に対して承認されている. 2015年から本邦及び英国(スコットランド)において, 独歩不能以上の重症GBSに対するエクリズマブの第II相臨床試験が開始された. 残念ながら, 英国試験は登録症例を達成できず中断したが, 本邦の医師主導治験(Japanese eculizumab trial for GBS: JET-GBS)は34例を登録し, 終了した³⁾. 免疫グロブリンを基礎治療としてエクリズマブ(23例)あるいはプラセボ(11例)をadd-onした二重盲検試験であり, エクリズマブが軸索変性を軽減し, 後遺症を減らすことを示唆する結果が得られた. 4週間後に独立歩行まで回復した患者割合はエクリズマブ群で多く(61%vs 45%), 24週後に走行可能まで回復した患者割合もエクリズマブ群で高かった(74%vs 18%). 重篤副作用として懸念された髄膜炎菌感染は起こらなかった. 本治験は第II相であり, 薬事法承認を目指して第III相治験が計画されている. 近い将来, エクリズマブによって重症GBS患者を救済できる日が来ることが強く期待される.

2. Crow・深瀬(POEMS)症候群

Crow・深瀬症候群は形質細胞の単クローン性

図1 POEMS症候群に対する自己末梢血幹細胞移植後の血清VEGF値、神経伝導速度の変化

(文献4より追加改変)

点線は正常値を示す

増殖に伴い、多発ニューロパチー、浮腫・胸腹水、臓器腫大、内分泌障害、皮膚症状（色素沈着、血管腫、剛毛）、M蛋白血症等を呈する全身性疾患である⁴⁾。本邦では、報告者の名前をとってCrow・深瀬症候群と呼ばれるが、国際的には、主要症状の頭文字をとってPOEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) 症候群と称されている⁴⁾。患者血清中では血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) の著明高値がみられ、VEGFが有する強力な血管透過性亢進、血管新生作用により、多彩な臓器病変を来すことが推定されている。しかし、本症ではVEGF以外にもTNF (tumor necrosis factor)- α 、IL (interleukin)-6、IL-12等の多数の炎症性サイトカインの上昇が認められ、抗VEGF抗体投与によるVEGF単独の抑制の効果は疑問視されていることから、形質細胞増殖を標的とした治療、すなわち、多発性骨髄腫の治療法が応用され、良好な治療成績を残している。

1990年頃までは本症に対して副腎皮質ステロイドを中心とした治療が行われていたが、平均生存期間は約3年と治療効果は非常に限定さ

れていた。1990年代に入り、経口メルファラン療法が行われるようになり、部分的な寛解を認める症例が報告されたが、効果は不十分であり、同剤による骨髄異形成症候群が問題となることも多かった。2000年代に入り、自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法、サリドマイド療法等の新規治療が導入されて以来、本症候群の機能・生命予後は飛躍的に改善した。

1) 自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法

2004年に本邦初となる自己末梢血幹細胞移植を伴う大量メルファラン化学療法が千葉大学医学部附属病院において4症例に施行された。移植後の浮腫・胸水等の臨床症状の回復と血清VEGF値の低下は劇的であり（図1）、神経症状（多発ニューロパチーによる四肢麻痺）もやや遅れて約1年後には良好な回復を示した^{4,5)}。以後、65歳以下で移植の非適応基準となる多臓器病変がない場合には、自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法が行われる症例が増えており、現在（2018年3月）までに千葉大学病院では35症例に移植療法を施行した。他施設も含め、国内では約70症例の移植例があると推定さ

図2 POEMS 症候群に対するサリドマイド医師主導治験における VEGF 減少率
(文献 6 より改変)

れている。2004年の初症例から14年を経過し、移植療法の絶大な効果が確認されるとともに、問題点も次第に明らかとなってきた。移植関連死が1/35例（3%）に生じ、また、移植5年後の再発が40%にも及んでいた。これらの問題点を克服するため、我々は移植適応例に対し、次項に述べるサリドマイド療法による前処置を行うことでより安全に移植を行い、より長期の寛解を得られないか検討している。

2) 免疫調節薬・プロテアソーム阻害薬

高齢（66歳以上）や臓器病変（特に大量の胸腹水、腎不全）のために移植療法が施行できない症例は約半数存在する。また、発症初期で症状が軽度の場合、上記の移植の問題点を考慮すると、薬物療法を開始する選択肢も考えられる。本邦において、サリドマイド療法のランダム化群間比較試験が行われた（この希少疾患に

対する実施は初めて；医師主導治験，治験調整事務局：千葉大学神経内科）⁶⁾。2010年から2014年にかけて全国から24症例が登録され、実薬13例、プラセボ11例での6カ月のランダム化試験のデザインで、血清VEGF低下率、四肢筋力はサリドマイド群で有意に改善が認められた（図2）。サリドマイドは多発性骨髄腫の治療薬であるとともに、サイトカイン調整作用（過剰産生されるサイトカインの抑制）があることから、本症候群の治療薬として適していると判断されたためである。2018年3月現在、承認申請に向けた準備を進めている。危惧されたサリドマイドによる末梢神経障害の悪化は認められず、治療効果が勝ったものと考えている。この治験後、参加者全員に実薬が投与されており、約60%の症例がサリドマイド継続投与で長期寛解に入っている。2014年以降に報告された症例においては、他の骨髄腫治療薬であるレナリ

ドミドあるいはプロテアソーム阻害薬であるボルテゾミブで改善したとの報告があり、我々もサリドマイドの反応が不良な症例に対し、これらを試みている。

本症候群は治療可能な疾患であり、一般内科及び各内科サブスペシャリティにおいて見逃してはならない疾患として認識されるべきである。特に原因不明の浮腫、胸腹水、腎機能障害、内分泌異常（女性化乳房等）、皮膚血管腫・色素沈着、うっ血乳頭、骨硬化性病変等で初発し、循環器内科、呼吸器内科、腎臓内科、内分泌内科、皮膚科、眼科、整形外科を受診する患者のなかに本症の患者が存在しており、早期診断により治療効果が向上することを強調したい。

について解説した。GBSは单相性疾患であり、自然経過で回復するとの教科書的な記載は誤りである。歩行障害がある中等症以上の患者では、適切な治療により軸索変性による後遺症を防ぐべきである。エクリズマブの適応に関しては、今後検討すべき問題であるが、急性期に立位維持不能以上の場合には投与を行う時代が来るものと思われる。POEMS症候群は、新規治療により、21世紀に入って最も予後が改善した疾患の1つであり、適切な治療により、長期寛解を達成できる疾患であることを認識すべきと思われる。免疫介在性あるいは炎症性末梢神経障害全般に対し、病態研究及びその病態に即した治療が進歩している。克服が近い疾患群であり、さらなる治療の進歩が望まれる。

おわりに

GBS、POEMS症候群に対する新規治療の現状

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：桑原 聡；講演料（日本製薬）

文献

- 1) Willison HJ, et al : Guillain-Barré syndrome. Lancet 388 : 717–727, 2016.
- 2) Susuki K, et al : Anti-GM1 antibodies cause complement-mediated disruption of sodium channel clusters in peripheral motor nerve fibers. J Neurosci 27 : 3956–3967, 2007.
- 3) Misawa S, et al : Safety and efficacy of eculizumab in Guillain-Barré syndrome : a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial. Lancet Neurol, 2018. doi : 10.1016/S1474-4422 (18) 30114-5.
- 4) Kuwabara S, et al : Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. Cochrane Database Syst Rev (6) : CD006828, 2012.
- 5) Kuwabara S, et al : Neurologic improvement after peripheral blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. Neurology 71 : 1691–1695, 2008.
- 6) Misawa S, et al : Safety and efficacy of thalidomide in patients with POEMS syndrome : a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 15 : 1129–1137, 2016.