

症例報告

抗 SGPG IgG 抗体陽性, 抗 MAG/SGPG IgM 抗体陰性の
IgM M 蛋白血症にともなう多発ニューロパチーの 1 例

中村 治子¹⁾²⁾* 遠藤 雅直¹⁾ 菅原恵梨子¹⁾ 桑原 基³⁾
楠 進³⁾ 田中 章景²⁾ 高橋 竜哉¹⁾

要旨：症例は 84 歳男性である。左顔面，四肢遠位優位の感覚障害を呈した。神経伝導検査上遠位潜時の延長がめだたないが，CMAP，SNAP の振幅が低下していた。血液検査で IgM 型 M 蛋白血症，抗 SGPG IgG 抗体をみとめ，抗 SGPG 抗体関連ニューロパチーと診断した。抗 MAG IgG，IgM 抗体，抗 SGPG IgM 抗体陰性である点が，既報告の抗 MAG/SGPG IgM 抗体陽性の多発ニューロパチーと異なった。IgM 型 M 蛋白血症における抗 MAG 活性を持たない抗 SGPG IgG 抗体陽性の多発ニューロパチーの報告はなく貴重な症例と考えられた。

(臨床神経 2013;53:799-802)

Key words : IgM M 蛋白血症, 多発ニューロパチー, 抗 SGPG 抗体

はじめに

M 蛋白血症は 70 歳以上で 3%¹⁾，80 歳以上で 10%²⁾ の頻度でみとめられる。その原疾患として，monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)，多発性骨髄腫，Waldenström 型マクログロブリン血症が知られている。日本人における MGUS の頻度は 2.1% と報告されており，比較的高齢者に多い³⁾。近年 MGUS と末梢神経障害の合併についての報告が数多くなされており，IgG 型で 5%，IgA 型で 10～15%，IgM 型で 30～50% と高頻度である⁴⁾。IgM 型 M 蛋白血症の約半数が，糖蛋白や糖脂質糖鎖を標的抗原とするものであり，大部分が糖蛋白の myelin-associated glycoprotein (MAG) と糖脂質の sulfated glucuronyl paragloboside (SGPG) のいずれにも存在するエピトープを認識する⁵⁾。抗 MAG/SGPG 抗体は既報告ではすべて IgM であり IgG の報告はない。今回われわれは，抗 MAG/SGPG 抗体陽性の多発ニューロパチーとことなる表現型を示した抗 MAG IgG，IgM 抗体および抗 SGPG IgM 抗体陰性，抗 SGPG IgG 抗体陽性のステロイド反応性ニューロパチーを経験したので報告する。

症 例

症例：84 歳，男性

主訴：左顔面，両手足のしびれ感

既往歴：75 歳 腎癌（左腎摘出）。84 歳 甲状腺腫（甲状腺左葉切除術後）。

家族歴：母 胃癌。

喫煙歴：20 本/日 × 40 年間（25 年前から禁煙）

飲酒歴：なし。

現病歴：2010 年 5 月上旬から左顔面，両側手掌，足底にしびれ感を自覚し，6 月下旬に当科を受診したところ，採血で IgM が 568 mg/dl と高値を示していた。10 月中旬には徐々に歩行障害が進行したため精査目的で入院した。

一般身体所見：ドライアイ，ドライマウスはなく，明らかな異常はみとめない。

神経学的所見：意識は清明で，脳神経では左顔面にしびれ感をみとめた。運動系では両側上下肢の MMT は 5（MRC スコア）であり，四肢の腱反射は正常で病的反射はみられなかった。感覚系では，両手掌，足底に感覚異常があり，触覚も同部位で中等度低下していた。温痛覚は保たれており感覚過敏はなかった。関節位置覚は保たれ Romberg 徴候も陰性であったが，振動覚は上肢で軽度，下肢で中等度～高度低下していた。歩行は開脚・杖歩行であり，軽度の感覚性運動失調によると考えられた。排尿障害，排便障害，起立性低血圧をふくむ自律神経障害はみられなかった。

入院時検査所見：血液検査では血算生化学：WBC 4,700/μl，RBC 364 × 10⁴/μl，Hb 11.1 g/dl，Plt 25.6 × 10³/μl，CRP 0.05 mg/dl，Na 142 mEq/l，K 4.4 mEq/l，Cl 111 mEq/l，TP 6.6 g/dl，IgG 1,394 mg/dl，IgA 309 mg/dl，IgM が 567 mg/dl と高値で，免疫

*Corresponding author: 横浜市立大学附属病院神経内科〔〒236-0004 横浜市金沢区福浦 3-9〕

¹⁾ 独立行政法人国立病院機構横浜医療センター神経内科

²⁾ 横浜市立大学医学部神経内科・脳卒中科

³⁾ 近畿大学医学部内科学教室神経内科部門

(受付日：2013 年 1 月 18 日)

Table 1 Nerve conduction study results.

	Nerve	2010/6	2011/5
MCV (m/s)	L. Median	47.0 (59.1 ± 4.8)*	50.9
	L. Ulnar	50.3 (61.7 ± 6.2)*	53.7
	L. Tibial	35.1 (49.1 ± 5.2)*	34.1
	L. Peroneal	32.8 (50.5 ± 7.4)*	40.9
DL (ms)	L. Median	3.1 (<4.0)*	4.4
	L. Ulnar	2.3 (<3.1)*	3.5
	L. Tibial	5.0 (<5.7)*	5.8
	L. Peroneal	5.1 (<5.5)*	5.3
CMAP amplitude (mV)	L. Median	9.3 (>3.95)*	9.4
	L. Ulnar	4.9 (>4.22)*	7.1
	L. Tibial	0.42 (>7.28)*	12.8
	L. Peroneal	0.56 (>0.60)*	0.66
SCV (m/s)	L. Median	48.9 (65.0 ± 6.8)*	47.9
	L. Ulnar	48.1 (66.7 ± 7.8)*	44.8
	L. Sural	48.5 (52.3 ± 8.8)*	NE
SNAP amplitude (μV)	L. Median	3.6 (>13.86)*	17.7
	L. Ulnar	6.1 (>10.77)*	10.0
	L. Sural	2.0 (>7.71)*	NE

DL: distal latency. CMAP: compound muscle action potential. MCV: motor conduction velocity. SCV: sensory conduction velocity. SNAP: sensory nerve action potential. NE: not evoked.

* 岡 知珠, 高田和男, 前川 清ら. 末梢神経伝導検査: 近畿大学医学部付属病院における参考基準値の設定と病態診断への貢献. 近畿大医誌 2010;35:117-124.

電気泳動にて IgM λ 型の M 蛋白血症をみとめた. 脳脊髄液検査では, 細胞数 $1/\text{mm}^3$ (単核球), 糖 56 mg/dl (同時血糖 96 mg/dl), 蛋白 36 mg/dl, IgG index 0.55, IgM 0.13 mg/dl, oligoclonal IgG band (-), MBP < 31.3 pg/ml と異常はなかった. 各種自己抗体は抗 SGPG IgG 抗体が陽性 (400 倍希釈での OD 値は正常対照者 16 例で $m + 3SD$ が 0.1 以下であったのに対し本症例では 0.464 と明らかな上昇をみとめた.), 抗 GM1IgM 抗体も弱陽性であった. その他の自己抗体は抗 MAG 抗体, 抗 SSA 抗体, 抗 Hu 抗体をふくめ陰性だった. また, 血漿 VEGF は 32.9 pg/ml と有意な上昇はみられなかった. 腫瘍マーカーでは total PSA 13.4 ng/ml (< 4.0 ng/ml), SCC 4.7 ng/ml (< 1.5 ng/ml) が高値を示した. 骨シンチグラフィで左側頭部に軽度の集積がみられたが, 頭部レントゲン, 脳 MRI, 全身単純 CT, 前立腺生検では異常はなかった. 神経伝導検査 (Table 1) では, 運動神経における脛骨神経, 腓骨神経の複合筋活動電位 (CMAP) 振幅の低下, 正中神経, 尺骨神経, 脛骨神経, 腓骨神経の運動神経伝導速度 (MCV) の低下をみとめた. 遠位潜時は正常範囲内だった. 感覚神経においては, 正中神経, 尺骨神経, 腓腹神経で軽度の感覚神経伝導速度の低下があり, 感覚神経活動電位 (SNAP) 振幅も低下していた. 末梢神経生検については, 同意がえられず施行できなかった.

入院後経過: 入院後ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1,000 mg/day) を 3 クール施行した. 1 クール 2 日目より足底の感覚は, 砂利の上を歩く感覚から砂の上を歩く感覚へ, 3 クール 3 日目 (治療開始から 17 日目) にはコンクリートの上を歩く感覚へと改善し, 両手掌の感覚異常も入

院時の 50% 程度まで軽快した. 感覚障害の軽減にともない歩行も改善し, Hughes functional grade⁶⁾ は 3 から 1 となった. 脳脊髄液 IgM は 0.13 mg/dl から 0.12 mg/dl への変化にとどまったが, 血清 IgM は 567 mg/dl から 481 mg/dl に低下した. ステロイドパルス療法後の抗体検査では, 抗 SGPG IgG 抗体は依然として陽性であったが, 400 倍希釈での OD 値は 0.279 へと低下し, 抗 GM1 IgM 抗体は陰性化していた. 入院から 1 年後の神経伝導検査では伝導速度の変化はみられなかったが, CMAP と SNAP の振幅は腓腹神経以外において改善がみられた (Table 1).

考 察

本症例は, 5 ヶ月の間に亜急性に進行した IgM λ 型 M 蛋白血症をとまなう感覚障害優位, 軸索障害優位の多発ニューロパチーでステロイドパルス療法が有効であった. 感覚障害が主体である点からは, Sjögren 症候群, 傍腫瘍症候群が重要な鑑別疾患として挙げられる^{7,8)}. Sjögren 症候群の sensory ataxic neuropathy type では三叉神経を含んだ症状を呈することがあり, ステロイドへの反応性も報告されているため⁷⁾, 本症例との共通点も存在する. しかし sicca complex は呈しておらず, 抗体も陰性である点から原因疾患である可能性は低いと考えられる. 一方, MGUS の追跡調査をおこなうと, 悪性腫瘍を発症する確率は 1 年で約 1% であると報告されている⁹⁾. 本症例では全身単純 CT, 前立腺生検で悪性腫瘍を示唆する所見はえられなかったが, 骨シンチグラフィにおける左側頭部の集積がみとめられている. 入院後 2 年半経過

した現在でも悪性腫瘍の存在は否定的であるが、本人の同意がえられず造影 CT, PET が施行できないため、今後も慎重なフォローアップが必要である。

IgM λ 型 M 蛋白血症をともなっている本症例の病因を考える上で、抗 MAG 活性を持たない IgG 型 SGPG 抗体が陽性で、抗 MAG/SGPG IgM 抗体が陰性であった点がかつとも特徴的な点であり、このようなパターンでの多発ニューロパチーの報告はこれまでなされていない。ミエリンの糖蛋白である MAG や糖脂質の SGPG は、periaxonal membrane, Schmidt-Lanterman 切痕、切痕付近の Ranvier's node のループに存在し、いずれもグルクロン酸基をふくむ HNK-1 エピトープを有している。これらに対する IgM 型抗体は、HNK-1 エピトープを認識するため、両者に対して陽性となる。そして抗 MAG/SGPG IgM 抗体陽性の多発ニューロパチーでは感覚障害（とくに深部感覚障害）優位の症状を呈し、腓腹神経病理では、脱髄、widely spaced myelin が特徴的である¹⁰⁾¹¹⁾。遠位優位の脱髄を反映して運動神経の遠位潜時の延長が特徴とされ、TLI (terminal latency index: distal conduction distance/ {foramen motor conduction velocity × distal motor latency}) が 0.25 以下であることが多く、伝導速度の低下は軽度にとどまることが多い¹²⁾。治療に関しては、50% に血漿交換が有効とする報告や¹³⁾、免疫グロブリン大量静注療法が有効であったとする報告がみられる¹⁴⁾。また、最近では rituximab の有効性も注目されている¹⁵⁾¹⁶⁾。しかし、ステロイド療法については免疫抑制剤との併用では有効例が報告されているものの¹³⁾、単独での有効性は示されていない。

これに対して本症例では、TLI が左正中神経、尺骨神経でそれぞれ 0.34 (>0.31)¹⁷⁾、0.43 (>0.4)¹⁷⁾ と遠位潜時は正常であった。伝導速度の遅延も軽度であり、CMAP, SNAP の振幅低下がめだち軸索優位の障害を示した。また、ステロイドパルス療法で臨床症状の明らかな改善がみられ、神経伝導検査上も CMAP と SNAP の振幅が改善した。さらに、正常値とまでいかないまでも、表現型改善とともに抗 SGPG IgG 抗体の 400 倍希釈 OD 値が 0.464 から 0.279 へ低下したことは、本抗体の病態への関与を間接的に示唆するものである。腓腹神経生検所見はえられなかったが、このように本症例は抗 MAG/SGPG IgM 抗体陽性の多発ニューロパチーとはことなる表現型、病理、病態を示していると考えられる。とくに、軸索優位の障害を示したことは抗 MAG 活性がみられなかったことと関係している可能性があるかと推定された。抗 SGPG IgG 抗体がポリクローナルである点をふくめ、本抗体の病態への直接的関与の証明にはいたっていないが、抗 MAG 活性を持たない抗 SGPG IgG 抗体陽性多発ニューロパチーの臨床症状、病理、病態、治療反応性の特徴をさらに明らかにしていくために今後の症例の蓄積が重要と考えられる。

本報告の要旨は、第 197 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※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) Saleun JP, Vicariot M, Deroff P, et al. Monoclonal gammopathies in the adult population of Finistère, France. *J Clin Pathol* 1982; 35:63-68.
- 2) Crawford J, Eye MK, Cohen HJ. Evaluation of monoclonal gammopathies in the "well" elderly. *Am J Med* 1987;82:39-45.
- 3) Iwanaga M, Tagawa M, Tsukasaki K, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance: study of 52,802 persons in Nagasaki City, Japan. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1474-1479.
- 4) Nobile-Orazio E, Barbieri S, Baldini L, et al. Peripheral neuropathy in monoclonal gammopathy of undetermined significance: prevalence and immunopathogenic studies. *Acta Neurol Scand* 1992;85:383-390.
- 5) 楠 進. 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (CIDP) の多様性. CIDP と抗ガングリオシド抗体. *神経内科* 2010; 72:284-289.
- 6) Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkin GD, et al. Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* 1978;2:750-753.
- 7) Mori K, Iijima M, Koike H, et al. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain* 2005;128:2518-2534.
- 8) Koike H, Tanaka F, Sobue G. Paraneoplastic neuropathy: wide-ranging clinicopathological manifestations. *Curr Opin Neurol* 2011;24:504-510.
- 9) Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Eng J Med* 2002;346 564-569.
- 10) Rajabally YA. Neuropathy and paraproteins:review of a complex association. *Eur J Neurol* 2011;18:1291-1298.
- 11) Kawagashira Y, Koike H, Tomita M, et al. Morphological progression of myelin abnormalities in IgM-monoclonal gammopathy of undetermined significance anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2010;69: 1143-1157.
- 12) Kaku DA, England JD, Sumner AJ. Distal accentuation of conduction slowing in polyneuropathy associated with antibodies to myelin-associated glycoprotein and sulphated glucuronyl paragloboside. *Brain* 1994;117:941-947.
- 13) Nobile-Orazio E, Meucci N, Baldini L, et al. Long-term prognosis of neuropathy associated with anti-MAG IgM M-proteins and its relationship to immune therapies. *Brain* 2000;123:710-717.
- 14) 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.
- 15) Benedetti L, Briani C, Franciotta D, et al. Long term effect of rituximab in anti-MAG polyneuropathy. *Neurology* 2008;71: 1742-1744.
- 16) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. 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;3:185-195.
- 17) Ramchandren S, Lewis RA. Monoclonal gammopathy and neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2009;22:480-485.

Abstract**A case of IgM paraproteinemic neuropathy associated with anti-sulfated glucuronic paragloboside (SGPG) IgG antibody without anti-myelin-associated glycoprotein (MAG) activity**

Haruko Nakamura, M.D.¹⁾²⁾, Masanao Endo, M.D.¹⁾, Eriko Sugawara, M.D.¹⁾, Motoi Kuwahara, M.D.³⁾,
Susumu Kusunoki, M.D.³⁾, Fumiaki Tanaka, M.D.²⁾ and Tatsuya Takahashi, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Yokohama Medical Center

²⁾Department of Neurology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

³⁾Department of Neurology, Kinki University School of Medicine

We report a case of IgM paraproteinemic neuropathy associated with anti-sulfated glucuronic paragloboside (SGPG) IgG antibody. An 84-year old man complained of numbness on the left side of the face and in the distal portions of the limbs. Neurological examination showed mild sensory ataxia. The laboratory tests revealed the presence of IgM lambda paraproteinemia and anti-SGPG IgG antibody without anti-myelin-associated glycoprotein (MAG) activity and anti-MAG/SGPG IgM antibody. Results of nerve conduction study showed decreased sensory nerve action potential (SNAP) amplitude, indicating the presence of sensory-dominant axonal polyneuropathy, and the prolongation of distal latency was not observed. Treatment with corticosteroids resulted in a rapid improvement in neurological abnormalities. In IgM paraproteinemic neuropathy associated with anti-MAG/SGPG antibody, distal acquired demyelinating sensory neuropathy and resistance to immunological treatments are the characteristic pathologic and clinical features, respectively. On the other hand our rare case of IgM paraproteinemic neuropathy positive for anti-SGPG IgG antibody presented with axonal sensory polyneuropathy and a good responsiveness to corticosteroids.

(Clin Neurol 2013;53:799-802)

Key words: IgM paraproteinemia, polyneuropathy, anti SGPG antibody
