

進行性の四肢脱力，呼吸不全を呈した抗ミエリン関連 糖蛋白抗体関連脱髄性ニューロパチーの1例

結城奈津子^{1)*} 吉岡 亮²⁾ 堀尾 玲子¹⁾
大道 卓摩¹⁾ 安田 怜¹⁾ 岡 伸幸³⁾

要旨：症例は79歳の男性である。緩徐進行性の両手握力低下を主訴に当科を受診した。左側優位の四肢脱力，腱反射低下を呈し，表在感覚，深部感覚は正常であった。神経伝導検査で感覚運動神経の脱髄が示唆され，腓腹神経生検で髄鞘周期間線の開大，髄鞘のinfectingがみとめられた。IgM-κ型M蛋白血症，抗myelin-associated glycoprotein (MAG)抗体がみとめられ，抗MAG抗体関連脱髄性ニューロパチー (MAG-N)と診断した。発症から3年後に四肢脱力，呼吸障害を呈した。MAG-Nは感覚優位の障害を特徴とする疾患であるが，本症例では運動障害が主症状であった。

(臨床神経 2014;54:671-674)

Key words：抗ミエリン関連糖蛋白抗体，末梢神経障害，四肢不全麻痺，呼吸不全

はじめに

抗myelin-associated glycoprotein (MAG)抗体関連脱髄性ニューロパチー (MAG-N)は，四肢遠位部優位の対称性感覚障害を特徴とした緩徐進行性の感覚運動性脱髄性ニューロパチーで，深部感覚障害による感覚性運動失調を主症状とし，運動障害は軽度である^{1)~8)}。われわれは，左手の脱力で発症し，3年後に四肢脱力，呼吸筋麻痺を呈したMAG-Nの1例を報告する。

症 例

症例：79歳，右きき男性

主訴：両手の脱力

既往歴：小児期：左横隔膜拳上を指摘された。55歳：右腎癌。77歳：甲状腺癌。79歳：前立腺癌。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2008年1月，左手の脱力を自覚し，2009年1月頃から右手の脱力が出現した。夏頃からペットボトルの蓋が開けられなくなり，2010年7月中旬に当科へ入院した。四肢の異常感覚や温痛覚低下の自覚はなかった。

一般身体所見：身長157cm，体重58kg，血圧100/72mmHg，脈拍70回/分・整，体温36.2℃。胸腹部，四肢に異常なし。

神経学的所見：意識は清明。脳神経に異常なく，構音障害，嚥下障害，舌の萎縮や線維束性収縮はみとめなかった。膀胱直腸障害はみとめなかった。頸部の屈筋群，伸筋群に脱力はみとめず，握力は右10kg，左2kg。上肢筋力は右近位筋でMMT 5/5，遠位筋はMMT 3/5~4/5，左近位筋はMMT 4/5，遠位筋はMMT 1/5~3/5であった。下肢筋力はMMT 5/5であった。四肢末梢に筋萎縮をみとめた。触覚，温痛覚，位置覚，振動覚は正常であった。下顎反射はみとめず，腱反射は左右差なく，四肢で低下していた。歩行は正常でBabinski徴候，四肢の小脳性運動失調はみとめなかった。

検査所見：血算，一般生化学検査に異常はなく，各種自己抗体，リウマチ因子，ACE，可溶性IL-2受容体，補体価，IgG，IgAは正常であった。IgM 585mg/dlと高値で，免疫電気泳動検査でIgM-κ型M蛋白をみとめた。ELISA法で測定した抗MAG抗体価は12,800倍，抗sulfated glucuronyl paragloboside (SGPG)抗体価は204,800倍であった。抗ガングリオシド抗体は陰性であった。脳脊髄液検査では，細胞数4/3μl(すべて単核球)，蛋白94mg/dlであった。神経伝導検査 (NCS)では，運動神経伝導検査で左正中神経の複合筋活動電位 (CMAP)が誘発されず，右正中，両側尺骨，脛骨神経の遠位潜時 (DL)の延長，CMAP，運動神経伝導速度 (MCV)の低下がみとめられた。感覚神経伝導検査では両側腓腹神経の感覚誘発電位 (SNAP)は誘発されず，両側正中，右尺骨神経のSNAP低下と両側正中，尺骨神経の感覚神経伝導速度 (SCV)低下がみ

*Corresponding author: 国立病院機構舞鶴医療センター神経内科 [〒625-0052 京都府舞鶴市宇 2410 番地]

¹⁾ 国立病院機構舞鶴医療センター神経内科

²⁾ 国立病院機構舞鶴医療センター臨床研究部

³⁾ 国立病院機構京都病院内科

(受付日：2013年10月2日)

Table 1 Results of the motor and sensory nerve conduction studies.

	Nerve	First admission	Post first IVIg therapy	Second admission	Post second IVIg therapy
DL (ms)	Rt. Median	12.3	12.9	16.0	15.4
	Lt. Median	n.e.	—	n.e.	—
	Rt. Ulnar	7.4	6.6	8.0	7.4
	Lt. Ulnar	7.1	—	9.9	—
	Rt. Tibial	14.0	13.3	15.0	15.9
	Lt. Tibial	10.2	—	9.1	—
CMAP (mV)	Rt. Median	0.7	0.5	0.3	0.3
	Lt. Median	n.e.	—	n.e.	—
	Rt. Ulnar	2.9	1.4	3.3	2.7
	Lt. Ulnar	1.4	—	0.8	—
	Rt. Tibial	1.0	1.2	0.5	0.5
	Lt. Tibial	1.4	—	0.7	—
MCV (m/s)	Rt. Median	32.4	35.4	31.6	30.8
	Lt. Median	n.e.	—	n.e.	—
	Rt. Ulnar	41.5	42.7	44.2	46.9
	Lt. Ulnar	41.9	—	39.9	—
	Rt. Tibial	25.8	21.0	22.9	22.2
	Lt. Tibial	27.0	—	27.2	—
SNAP (μV)	Rt. Median	3.2	2.1	4.3	3.5
	Lt. Median	3.3	—	3.4	—
	Rt. Ulnar	8.0	3.4	3.8	3.7
	Lt. Ulnar	3.7	—	2.8	—
	Rt. Sural	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
	Lt. Sural	n.e.	—	n.e.	—
SCV (m/s)	Rt. Median	28.4	31.9	31.0	29.6
	Lt. Median	22.8	—	26.2	—
	Rt. Ulnar	31.0	30.1	30.5	31.0
	Lt. Ulnar	17.7	—	26.7	—
	Rt. Sural	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
	Lt. Sural	n.e.	—	n.e.	—

n.e.: not evoked; —: not examined; DL: distal latency; CMAP: compound muscle action potential; MCV: motor conduction velocity; SNAP: sensory nerve action potential; SCV: sensory conduction velocity.

とめられた (Table 1). 四肢筋電図検査では傍脊柱筋は正常であったが、舌では高振幅、多相性の運動単位電位がみとめられた。左腓腹神経生検では、有髄神経線維密度 3,000~4,200/mm² と低下し、大径線維優位の有髄線維の脱落、オニオンバルブ、ミエリンの菲薄化と軸索変性、髄鞘の infolding がみとめられた (Fig. 1A)。電子顕微鏡所見では髄鞘周期間線、周期線の開大 (Fig. 1B) がみとめられた。

経過: MAG-N と診断し、IVIg 療法をおこなったが、神経症状、NCS 所見は改善せず (Table 1)、9 月、歩行障害、呼吸困難感が出現した。10 月、握力は右 7 kg、左 0 kg で左下肢筋力は MMT 4/5 であった。NCS 所見は増悪し (Table 1)、呼吸機能検査では %VC: 60.7 l, FEV1.0%: 86%, 血液ガス分析 (ABG) では PaCO₂: 54.9 mmHg, PaO₂: 64.4 mmHg であった。リツキシマブは間質性肺炎の副作用を有するため使用せず、IVIg 療法をおこなった。ABG は PaCO₂: 51.7 mmHg, PaO₂:

79.7 mmHg と改善したが、神経症状、NCS 所見は改善しなかった。2011 年 7 月、呼吸障害に対して BIPAP 療法を開始した。2013 年 6 月、左側優位の四肢脱力、左下肢遠位部の触覚、痛覚低下、腱反射低下をみとめた。

考 察

MAG-N は感覚性運動失調を主とした感覚優位の障害を特徴とする感覚運動性ニューロパチーで、一般に運動障害は軽度であるが^{2)6)~8)}、Ellie らは 33 例の MAG-N 患者の 6 例が著明な感覚性運動失調と重度の脱力、筋萎縮を呈したことを報告している⁸⁾。6 例全例が歩行障害を呈し、1 例は脱力と筋萎縮、構音障害、呼吸不全を呈して死亡した。また、Kawagashira らは下肢遠位筋の脱力と著明な筋萎縮を呈し、NCS で四肢の SNAP は誘発されなかったが、感覚障害は軽度の手袋靴下型

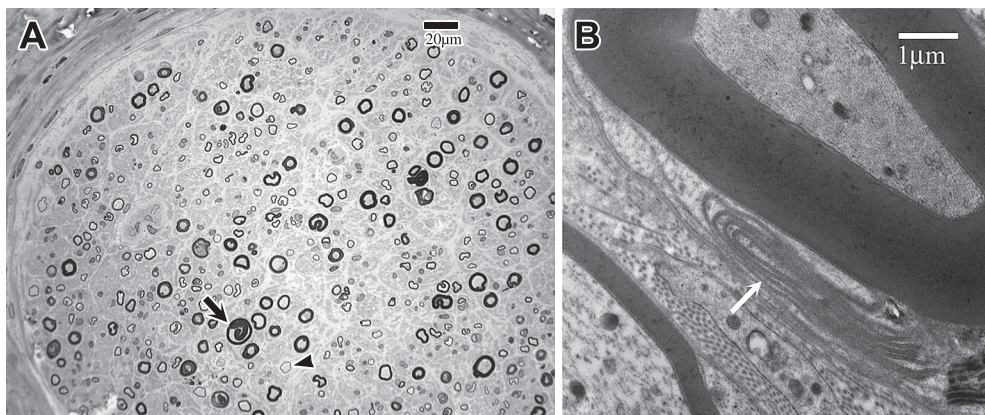


Fig. 1 Histopathological findings of the sural nerve biopsy specimens.

Epon-embedded section stained with toluidine blue shows a loss of myelinated fibers, predominantly larger diameter fibers, infolding of myelin (arrow) and thinly myelinated fibers (arrowhead) (A). Electron microscopic examination shows uncompact myelin (B).

の表在感覚、深部感覚障害であった MAG-N 症例を報告した⁹⁾。このような報告から、MAG-N では著明な運動障害を特徴とするまれな病型が存在することが推察され、本症例では運動障害の左右差や呼吸障害をみとめたこと、感覚障害と NCS 所見が解離していたことが特徴であった。

運動障害の左右差と呼吸筋麻痺をみとめたことから、筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis; ALS) の合併について検討したが、発症から 5 年以上が経過した時点で球症状と上位運動ニューロン障害の所見がなく、呼吸障害にIVIg 療法の有効であったことから、ALS 合併の可能性は低いと考えられた。しかし、Van den Berg らは ALS を合併した抗 MAG 抗体、抗 SGPG 抗体陽性のニューロパチー症例を報告している¹⁰⁾。抗 MAG 抗体、抗 SGPG 抗体の少なくとも一方が陽性の末梢神経障害患者 21 例中 3 例で運動優位の障害をみとめ、そのうち 2 例 (1 例は抗 MAG 抗体と抗 SGPG 抗体が陽性、1 例は抗 SGPG 抗体のみが陽性) では上位運動ニューロン障害をみとめたことから、彼らは ALS 合併例と診断した。本症例は四肢麻痺や呼吸筋麻痺などの運動障害を主症状とする MAG-N と考えているが、ALS の合併については今後も慎重な経過観察が必要と考えられた。感覚障害と NCS 所見が解離していた機序は不明であるが、Kawagashira らの症例でも同様の特徴がみとめられていたことから、共通の病態が関与している可能性が考えられた。

謝辞：抗ガングリオシド抗体、抗 MAG 抗体、抗 SGPG 抗体を測定していただいた近畿大学神経内科・楠進先生に深謝いたします。

※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) Latov N, Hays AP, Sherman WH. Peripheral neuropathy and anti-MAG antibodies. *Crit Rev Neurobiol* 1988;3:301-332.
- 2) Nobile-Orazio E, Manfredini E, Carpo M, et al. Frequency and clinical correlates of anti-neural IgM antibodies in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy. *Ann Neurol* 1994;36:416-424.
- 3) 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.
- 4) Lopate G, Kornberg AJ, Yue J, et al. Anti-myelin associated glycoprotein antibodies: variability in patterns of IgM binding to peripheral nerve. *J Neurol Sci* 2001;188:67-72.
- 5) 楠 進. 免疫介在性ニューロパチー. *臨床神経* 2009;49: 956-958.
- 6) Pestronk A, Lopate G. Polyneuropathies and antibodies to nerve components. In: Dyck PJ, Thomas PK, eds. *Peripheral neuropathy*. 4th ed, vol 2. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 2177-2196.
- 7) Chassande B, Léger JM, Younes-Chennoufi AB, et al. Peripheral neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy: correlations between M-protein antibody activity and clinical/electrophysiological features in 40 cases. *Muscle Nerve* 1998; 21:55-62.
- 8) Ellie E, Vital A, Steck A, et al. Neuropathy associated with "benign" anti-myelin-associated glycoprotein IgM gammopathy: clinical, immunological, neurophysiological pathological findings and response to treatment in 33 cases. *J Neurol* 1996;243:34-43.
- 9) Kawagashira Y, Kondo N, Atsuta N, et al. IgM MGUS anti-MAG neuropathy with predominant muscle weakness and extensive muscle atrophy. *Muscle Nerve* 2010;42:433-435.
- 10) Van den Berg L, Hays AP, Nobile-Orazio E, et al. Anti-MAG and anti-SGPG antibodies in neuropathy. *Muscle Nerve* 1996;19: 637-643.

Abstract

A case of demyelinating polyneuropathy associated with anti-myelin-associated glycoprotein antibodies with progressive quadriparesis and respiratory failure

Natsuko Yuki, M.D.¹⁾, Akira Yoshioka, M.D., Ph.D.²⁾, Reiko Horio, M.D.¹⁾,
Takuma Ohmichi, M.D.¹⁾, Rei Yasuda, M.D.¹⁾ and Nobuyuki Oka, M.D., Ph.D.³⁾

¹⁾Department of Neurology, NHO Maizuru Medical Center

²⁾Clinical Research, NHO Maizuru Medical Center

³⁾Department of Neurology, NHO Minami Kyoto Hospital

A 79-year-old man was admitted due to progressive weakness of both hands for two and a half years. Neurologically, he presented with weakness of the upper limbs, predominantly in the left distal portion, and hypoactive deep tendon reflexes. Nerve conduction studies were consistent with a motor and sensory demyelinating neuropathy. Sural nerve biopsy revealed a decrease of myelinated fibers with a predominance of larger diameter fibers. Widening of myelin lamellae and uncompacted myelin were detected on electron microscopy. Laboratory examinations showed IgM-kappa-type M-protein and anti-myelin-associated glycoprotein (MAG) antibody. He was diagnosed as having anti-MAG-associated demyelinating neuropathy based on the laboratory, electrophysiological, and pathological findings. While no bulbar symptoms or upper motor neuron signs were shown, the patient developed quadriparesis and respiratory failure after three years. Although anti-MAG-associated demyelinating neuropathy is usually characterized by sensory symptoms, particularly sensory ataxia, the present case indicates that motor symptoms such as quadriparesis and respiratory failure can be among the clinical manifestations of anti-MAG-associated demyelinating neuropathy.

(Clin Neurol 2014;54:671-674)

Key words: anti-myelin-associated glycoprotein antibody, neuropathy, quadriparesis, respiratory failure
