



## 振戦と運動失調を伴い抗 neurofascin-155 抗体陽性であった慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーの 17 歳男性例

板谷 一宏<sup>1)\*</sup> 井上 学<sup>1)</sup> 飯塚奈都子<sup>1)</sup>  
清水 裕樹<sup>1)</sup> 結城 伸泰<sup>2)</sup> 市川 博雄<sup>1)</sup>

**要旨：**症例は 17 歳の男性である。徐々に上下肢の筋力低下を自覚し、走った際にバランスを崩すようになった。加えて姿勢時に手指の振戦が出現した。典型的慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーの病型に加えて、上肢の振戦と下肢の運動失調を認めたことから抗 neurofascin-155 抗体の関与を疑い、陽性であった。同抗体陽性である慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーの詳細な症例報告論文としては本邦初であるが、振戦、免疫グロブリン大量静注療法抵抗性といった、比較的類似した臨床像を持つ一群である可能性が指摘されてきており、同抗体の検討は有効な治療選択の一助となる可能性がある。

(臨床神経 2016;56:633-636)

**Key words：**慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー, 抗 neurofascin-155 抗体, 姿勢時振戦, 運動失調, 副腎皮質ステロイド

### はじめに

Neurofascin は中枢、末梢神経両者の Ranvier 絞輪、傍絞輪部に発現する膜貫通型蛋白であり複数のアイソフォームが存在する。Neurofascin-155 (NF155) は傍絞輪部のグリア側に存在し、軸索側の contactin-1 や caspr-1 と複合体を形成し、傍絞輪部における軸索グリア接合に関与している<sup>1)</sup>。Neurofascin が障害されるとイオンチャネルの再分布が起こり、跳躍伝導が障害されることが報告されている<sup>2)</sup>。今回、臨床経過から抗 NF155 抗体の関与を疑い陽性であった慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; CIDP) の 1 例を経験したので報告する。

### 症 例

症例：17 歳、男性

主訴：四肢筋力低下、手指振戦

既往歴：蕁麻疹。

**現病歴：**生来運動機能に問題はなかった。17 歳時の夏ごろから上下肢の筋力低下を自覚するようになり、走った際にバランスを崩すようになった。筋力低下は徐々に進行し、加えて姿勢時に手指の振戦を自覚するようになった。翌年になり当科を紹介受診し入院した。

**神経学的所見：**意識、高次脳機能に異常はなかった。四肢近位、遠位筋は徒手筋力テストで 4~5 程度の筋力低下を認め、両手指に姿勢時振戦がみられた (Supplemental video)。四肢末梢に軽度の自覚的しびれ感を訴え、振動覚・関節位置覚は両下肢遠位部で低下しており Romberg 徴候は陽性であった。腱反射は全て消失し、下肢に軽度の協調運動障害を認め歩行は開脚歩行であった。

**検査所見：**一般血液検査に異常はなかった。抗核抗体、抗ガングリオシド抗体は陰性であった。抗 NF155 抗体は ELISA 法 (Devaux らによる測定方法)<sup>3)</sup> で 32,000 倍と強陽性でありサブクラスは IgG4 であった。Contactin-1 抗体は陰性であった。脳脊髄液検査では、細胞数は単核球 10/μl、蛋白 409 mg/dl であった。神経伝導検査では、運動神経で遠位潜時の著明な延長と伝導速度の低下がみられ、F 波潜時も著明に延長して

\*Corresponding author: 昭和大学藤が丘病院脳神経内科 [〒 227-8501 神奈川県横浜市青葉区藤が丘 1-30]

<sup>1)</sup> 昭和大学藤が丘病院脳神経内科

<sup>2)</sup> シンガポール国立大学内科学・生理学

(Received December 14, 2015; Accepted July 20, 2016; Published online in J-STAGE on August 31, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneurology.cn-000853



Supplementary material for this article is available in our online journal.  
Official Website <http://www.neurology-jp.org/Journal/cgi-bin/journal.cgi>  
J-STAGE <https://www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneurology>

Table 1 Nerve conduction studies.

		Pre-treatment	Post-IVIg	Post-PSL	
Motor nerve conduction study (right side)					
Median	Distal latency, ms	7.4	8.2	6.5	
	CMAP, mV	Wrist	8.6	6.4	5.8
		Elbow	7.9	6.0	5.1
	Conduction velocity, m/s	43	42	44	
	F-wave latency, ms	49	50	45	
Ulnar	Distal latency, ms	5.6	6.0	5.4	
	CMAP, mV	Wrist	7.9	3.3	4.7
		Elbow	6.6	2.3	3.6
	Conduction velocity, m/s	39	29	30	
	F-wave latency, ms	53	59	58	
Peroneal	Distal latency, ms	13.5			
	CMAP, mV	Ankle	1.0	N.E.	N.E.
		Knee	0.5		
Conduction velocity, m/s	26.6				
Tibial	Distal latency, ms	9.9			
	CMAP, mV	Ankle	2.2		
		Knee	1.4	N.E.	N.E.
	Conduction velocity, m/s	32.7			
	F-wave latency, ms	87.2			
Sensory nerve conduction study (right side)					
Median	SNAP, $\mu$ V	10	N.E.	N.E.	
	Conduction velocity, m/s	37.3			
Ulnar	SNAP, $\mu$ V	N.E.	N.E.	N.E.	
	Conduction velocity, m/s				
Sural	SNAP, $\mu$ V	5.5	5.4	9.3	
	Conduction velocity, m/s	39.8	39	54.3	

Abbreviations: CMAP = compound motor action potential, SNAP = sensory nerve action potential, N.E. = not evoked, IVIg = intravenous immunoglobulin, PSL = prednisolone.

いた。感覚神経は正中神経と腓腹神経で伝導速度は低下し、尺骨神経の感覚神経活動電位は誘発できなかった (Table 1)。造影 MRI では馬尾の一部に造影効果を認めたが、それ以外の中枢神経領域に異常はなかった。

臨床経過 (Fig. 1) : 典型的 CIDP の病型と、神経伝導検査所見は EFNS/PNS の電気診断基準<sup>4)</sup>の確実を満たした。加えて、振戦や下肢の運動失調を認めたことから抗 NF155 抗体の関与を強く疑った。初回治療は既報告に指摘があるように<sup>3)5)</sup>、有効性が低い可能性が懸念されたが免疫グロブリン大量静注療法 (intravenous immunoglobulin; IVIg) を選択した。しかし、30 日経過時には筋力低下が進行し、深部感覚障害が顕著になるとともに歩行が困難となった。この時点で抗 NF155 抗体が陽性であることが判明し IVIg は無効と判断した。単純血漿交換療法 (plasma exchange; PE) を開始したが、初回から膨疹が出現し 3 回目には呼吸困難が出現したため中止した。次の

で速やかにメチルプレドニゾロン 1 g/日のパルス療法 3 日間を計 2 クール行い、プレドニゾロン (prednisolone; PSL) 30 mg の内服を開始した。その後は徐々に症状の改善を認め感覚障害は消失した。前脛骨筋の筋力低下が残存したため短下肢装具を使用しているが、その他の筋力は改善し平地歩行は自立した。一方、振戦に改善はみられなかった。

## 考 察

CIDP は液性免疫機序と細胞性免疫機序がともに発症に関与していると考えられ、もっとも頻度の高い免疫介在性の慢性炎症性末梢神経疾患である<sup>6)</sup>。しかしその臨床像は多様である。これまで CIDP に対して、様々な抗原に対する抗体が検出されたとの報告があるが病的意義は確立していない<sup>7)~9)</sup>。一方で近年、中枢、末梢あるいはその両者の神経系脱髄疾患

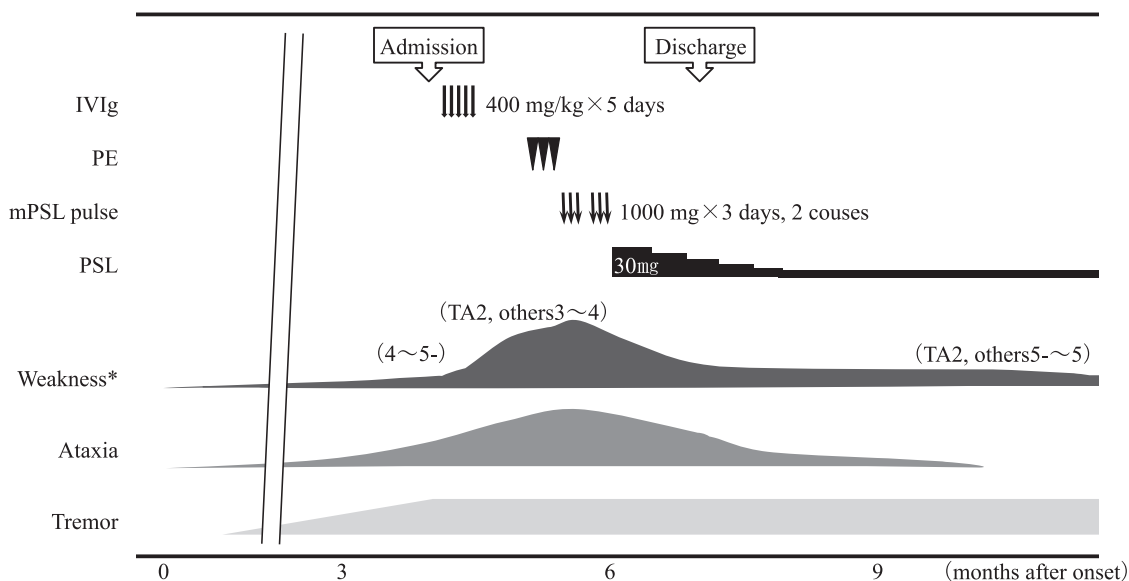


Fig. 1 The patient's clinical course.

Clinical symptoms progressed slowly over two months. Initial intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy showed no effect. Plasma exchange (PE) was then used, but was discontinued due to side effects. Subsequently, corticosteroids were administered as initial pulse therapy with methylprednisolone (mPSL) followed by oral administration prednisolone (PSL), and this produced improvement of symptoms, except for weakness of the tibialis anterior (TA) muscles and hand tremors. \*Manual muscle testing (MMT) levels of limb muscles are shown in the parentheses.

と抗 NF155 抗体との関連が注目されてきている。CIDP と抗 NF155 抗体においては、Devaux ら<sup>3)</sup>が 533 例の CIDP 患者を検討し 38 例 (7%) で同抗体が陽性であった。陽性群は陰性群と比較して、20 歳未満の若年発症が 8 例 (21%) と有意に多く、28 例 (74%) に感覚性運動失調、16 例 (42%) に振戦、5 例 (13%) に眼振を伴う小脳性運動失調、3 例 (8%) に中枢神経の脱髄を伴い、IVIg が行われた 25 例中 20 例 (80%) は改善がみられなかったという臨床的特徴を指摘している。また Querol ら<sup>5)</sup>は抗 NF155 抗体陽性の CIDP 患者 4 例中 3 例に特徴的な振戦がみられたとし、それは姿勢時に高振幅で遅い周波数であったと報告している。加えてこれらの症例では頭部 MRI に異常はなかったが、患者の抗体はラット末梢神経の Ranvier 絞輪部だけでなく、小脳、大脳、脳幹の神経線維へ結合がみられ、本症の病態に中枢神経が関与している可能性も示唆している。

CIDP の第一選択治療法は、副腎皮質ステロイド、IVIg、PE ともに有効性に差はなく、いずれの治療法を選択しても有効である確率は 50% 程度とされているが<sup>10)</sup>、現実には治療安全面から IVIg を選択する場面が多い。しかし、抗 NF155 抗体陽性 CIDP では IVIg が有効でない可能性が指摘されている<sup>3)5)</sup>。実際本例でも、まず IVIg を選択したが改善はみられなかった。次いで PE を選択したが副作用のため 3 回目で断念せざるを得ず PE の効果判定には至らなかった。最後に、メチルプレドニゾロンのパルス療法から PSL の継続内服を開始したところ、徐々に症状の改善を認めており有効であったと考えられる。

本例は抗 NF155 抗体陽性 CIDP の症例報告であるが、同症は比較的類似した臨床像を持つ可能性が指摘されており、治療においては現在頻用される IVIg よりも PE や副腎皮質ステロイドが有効である可能性があり、CIDP を構成するサブグループとしての位置づけについて検討していく必要がある。

#### Supplemental video

Hand tremors were seen from the beginning of the disease. The tremors had high amplitude and low frequency feature, and also observed exclusively in postural and intentional positions. Immune therapy improved the patient's muscle weakness and sensory disturbance, but the tremors remained unchanged.

謝辞：ガングリオシド抗体測定につきご高配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、団体はいずれも有りません。

#### 文 献

- 1) Sherman DL, Tait S, Melrose S, et al. Neurofascins are required to establish axonal domains for salutatory conditions. *Neuron* 2005;48:737-742.
- 2) Thaxton C, Pillai AM, Pribisko AL, et al. In vivo deletion of

- immunoglobulin domains 5 and 6 in neurofascin reveals domain-specific requirements in myelinated axons. *J Neuroscience* 2010;30:4868-4876.
- 3) Devaux JJ, Miura Y, Fukami Y, et al. Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 2016;86:800-807.
  - 4) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. 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;4:295-301.
  - 5) Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, et al. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. *Neurology* 2014;82:879-886.
  - 6) Dalakas MC, Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. *Nat Rev Neurol* 2011;7:507-517.
  - 7) Meléndez-Vásquez C, Redford J, Choudhary PP, et al. Immunological investigation of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neuroimmunol* 1997;73:124-134.
  - 8) Yan WX, Archelos JJ, Hartung HP, et al. P0 protein is a target antigen in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001;50:286-292.
  - 9) Kwa MS, van Schaik IN, Brand A, et al. Investigation of serum response to PMP22, connexin 32 and P(0) in inflammatory neuropathies. *J Neuroimmunol* 2001;116:220-225.
  - 10) Viala K, Maisonobe T, Stojkovic T, et al. A current view of the diagnosis, clinical variants, response to treatment and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:50-56.

### Abstract

#### A case of a 17-year-old male with neurofascin-155 antibody-positive chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy presenting with tremor and ataxia

Kazuhiro Itaya, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Manabu Inoue, M.D., Ph.D., F.A.H.A.<sup>1)</sup>, Natsuko Iizuka, M.D.<sup>1)</sup>, Yuki Shimizu, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Nobuhiro Yuki, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup> and Hiroo Ichikawa, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Showa University Fujigaoka Hospital

<sup>2)</sup>Departments of Medicine and Physiology, National University of Singapore

A 17-year-old male with no medical history noticed weakness of his limbs with imbalance and subsequent finger tremors. Physical examination revealed features of polyneuropathy, including diffuse weakness, distal symmetrical numbness with impaired deep sensation and areflexia in all limbs. Postural tremor was present in fingers. Ataxia was apparent in both lower limbs, causing a wide-based gait with a positive Romberg sign. Cerebrospinal fluid contained elevated total protein without pleocytosis. A nerve conduction study disclosed demyelinating features with prolonged terminal latencies, slow velocities with delayed F-wave latencies, and prominent temporal dispersion. These findings led to diagnosis of typical chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) with notable feature of postural finger tremor and ataxia of unknown cause. These atypical features prompted us to examine neurofascin-155 (NF155) antibodies, which were positive. No significant improvement occurred after initial administration of intravenous immunoglobulin and subsequent plasma exchange. However, corticosteroids with intravenous pulse therapy followed by oral prednisolone significantly improved the symptoms. Patients with CIDP with anti-NF155 antibodies may have similar clinical features and constitute a CIDP subgroup. In such patients, corticosteroids may be more effective than intravenous immunoglobulin. Further studies are needed to define the features of this subgroup and determine effective therapy for CIDP.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2016;56:633-636)

**Key words:** chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, anti-neurofascin-155 antibody, posture tremor, ataxia, corticosteroid