

## 単純血漿交換療法が奏功した 抗 neurofascin 155 抗体陽性中枢末梢連合脱髄症の 1 例

清水 幹人<sup>1)</sup> 甲田 亨<sup>2)</sup> 中辻 裕司<sup>1)</sup>  
緒方 英紀<sup>3)</sup> 吉良 潤一<sup>3)</sup> 望月 秀樹<sup>1)\*</sup>

要旨：症例は 21 歳男性である。2015 年 4 月頃両側足趾のしびれで初発し、6 月下旬に歩行障害が出現、8 月には高度な姿勢時振戦を認めた。電気生理検査では脱髄性末梢神経障害を認めた。また頭部 MRI で複数の小病変を認め、抗 neurofascin 155 (NF155) 抗体が陽性であったため中枢末梢連合脱髄症と診断した。免疫グロブリン大量静注療法、ステロイドパルス療法の効果は軽微であったが、単純血漿交換療法では症状の改善と抗体価の低下を認めた。近年、中枢末梢連合脱髄症と抗 NF155 抗体との関連が報告されており文献的考察を加えて報告する。

(臨床神経 2017;57:41-44)

Key words：中枢末梢連合脱髄症、抗 neurofascin 155 抗体、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、単純血漿交換療法

### はじめに

以前より慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CIDP) に中枢神経系病変を伴う症例が報告されており<sup>1)</sup>、その一部で抗 neurofascin 155 (NF155) 抗体が陽性となることが知られている。最近では同抗体陽性の CIDP 患者は臨床的特徴が異なることが徐々に明らかになってきている<sup>2)</sup>。今回は NF155 抗体が陽性で、単純血漿交換療法により抗体価の著明な低下と症状の改善を認めた症例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

症例：21 歳、男性

主訴：四肢の異常感覚、感覚鈍麻、歩行障害

既往歴：特記事項無し。

現病歴：2015 年 4 月頃に両足趾の異常感覚・感覚鈍麻が出現し、5 月頃から両上肢にも広がった。また 6 月下旬からは歩行障害も出現し 7 月に精査入院となった。

入院時現症：脳神経所見に異常なく、四肢筋力はほぼ正常であった。腱反射は四肢で低下しており、病的反射は認められなかった。また両上肢に姿勢時を中心とする 3 Hz 程度の振

戦を認めた。両側下腿後面から足部、両手指の異常感覚と触覚・温痛覚鈍麻を認めた。四肢位置覚は正常であったが、振動覚は低下していた。協調運動障害は認めなかった。立位・歩行に関しては Romberg 徴候が陽性で継足歩行は困難であった。

入院時検査所見：一般血液検査に異常を認めず、免疫電気泳動で M 蛋白を認めなかった。抗核抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、PR3-ANCA、MPO-ANCA、抗ガングリオシド抗体のいずれも陰性であった。脳脊髄液検査では細胞数 11/μl (多核球 5/μl、単球 6/μl)、蛋白 542 mg/dl、と著明な蛋白増加を認めた。IgG index 0.68 (正常値 < 0.6) と軽度の増加を認め、オリゴクローナルバンドやミエリン塩基性蛋白は陰性であった。頭部造影 MRI (Fig. 1a) で数箇所右前頭葉白質に造影されない T<sub>2</sub> 高信号を示す小病変を認め、腰部造影 MRI (Fig. 1b) では神経根の著明な肥厚と造影効果を認めた。また神経伝導検査 (NCS) で、脛骨神経遠位潜時において右側 7.1 ms、左側 8.9 ms (上限値：5.5 ms) と延長を認め、F 波潜時において左尺骨神経 48.4 ms (上限値：32 ms)、左正中神経 44.6 ms (上限値：31 ms) と延長を認めた。その他、四肢で 30 m/s 台への運動神経伝導速度の低下と時間的分散を認めた。また四肢で感覚神経活動電位の中程度振幅低下を認めた。視覚誘発電位や眼科的検査では異常を認めなかった。

入院後経過：EFNS/PNS の電気診断基準で確実の基準を満

\*Corresponding author: 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 [〒 565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2]

<sup>1)</sup> 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学

<sup>2)</sup> 大阪府立急性期・総合医療センター神経内科

<sup>3)</sup> 九州大学大学院医学研究科神経内科学

(Received September 15, 2016; Accepted December 2, 2016; Published online in J-STAGE on December 23, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.000964

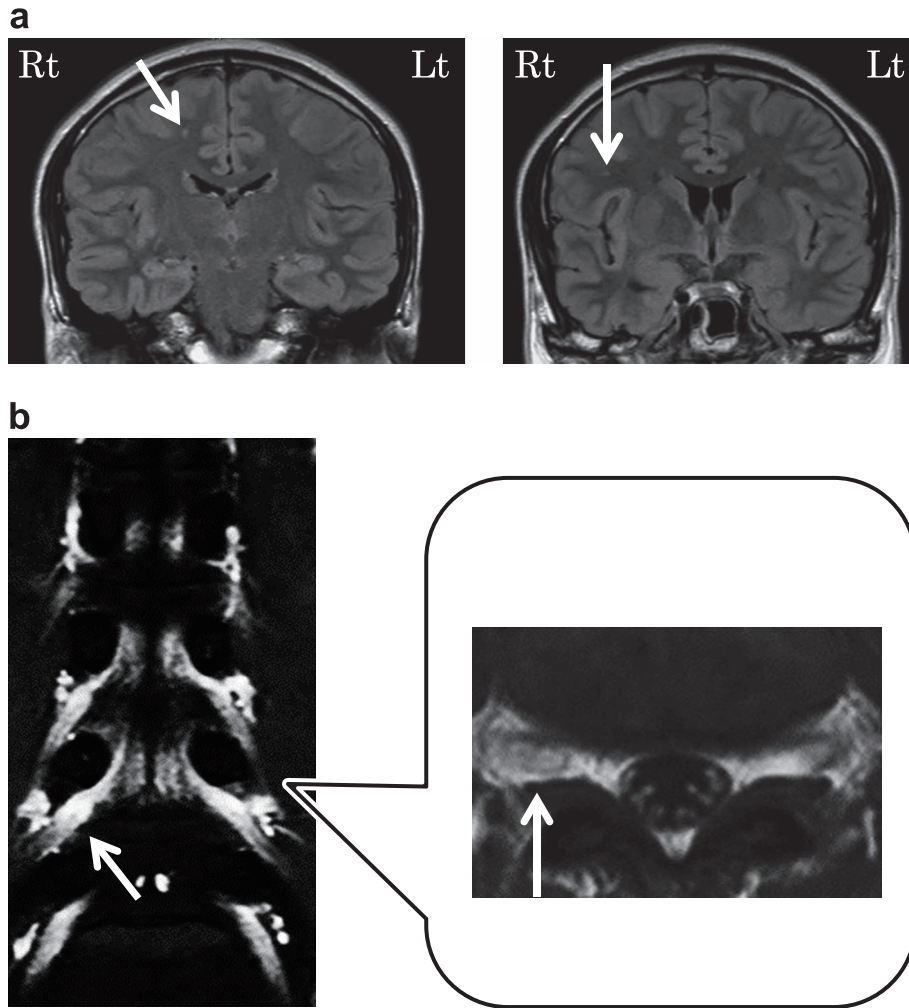


Fig. 1 Magnetic resonance imaging scan of the subject's brain and spinal cord in July 2015.

(a) Brain coronal fluid-attenuated inversion recovery image (TR, 11,000 ms; TE 125 ms) showed a few high-intensity signals in subcortical white matter. These lesions were not enhanced in contrast T<sub>1</sub>-weighted imaging. (b) Spinal coronal T<sub>1</sub>-weighted imaging sequence (TR, 532 ms; TE, 10 ms), and axial T<sub>1</sub>-weighted imaging sequence (TR, 621 ms; TE, 8 ms) revealed marked hypertrophy with Gd-enhancement of nerve root.

たし、definite CIDP と診断した。頭部造影 MRI で白質に小病変を認め、若年であることから中枢性脱髄の合併の可能性が考えられた。中枢末梢連合脱髄症 (combined central and peripheral demyelination; CCPD) を念頭に、flow cytometric assay 法にて抗 NF155 抗体を測定したところ、mean fluorescence intensity (MFI) ratio 137.05 (基準値  $1.22 \pm 0.15$ )、 $\Delta$ MFI 1,080.79 (基準値  $0.497 \pm 0.59$ ) と著明高値であった。免疫グロブリン大量静注療法 (intravenous immunoglobulin; IVIg) を 1 クール (400 mg/kg/日  $\times$  5 日間) 施行したが改善は軽度にとどまり、ステロイドパルス療法 (1,000 mg/日  $\times$  3 日間) を 2 クール追加したところ、Mann 肢位の安定性増大と、髄液細胞数  $8/\mu\text{l}$ 、蛋白  $472 \text{ mg/dl}$  と改善を認めた。プレドニゾロン 20 mg/日の内服を開始し一旦退院となったが、症状の改善は不十分であったため、2 ヶ月後に単純血漿交換療法 (plasma exchange; PE) を目的に再度入院となった。PE (一回血漿処理量: 3,840 ml, 置換液: 新鮮凍結血漿 32 単位) を 7 回施行したところ、それまででき

なかった片足立ちが 10 秒可能となり、髄液細胞数  $6/\mu\text{l}$ 、蛋白  $318 \text{ mg/dl}$  と低下した。NCS 上も両側上肢の遠位潜時、伝導速度、F 波潜時の改善を認めた。また抗 NF155 抗体価も PE により MFI ratio 1.07、 $\Delta$ MFI 0.59 まで著明に低下した。上肢振戦や頭部 MRI での病変の改善は得られなかった。その後 2 ヶ月の経過で歩行障害が再度増悪傾向となり、脳脊髄液検査と抗 NF155 抗体価を再検したところ、髄液蛋白と抗体価の再増加を認めた (Fig. 2)。NCS 上も両上肢遠位潜時、F 波潜時の延長を認めたため再発と判断し、血液浄化療法を施行した後、シクロスポリン (100 mg/日) を導入した。

## 考 察

脱髄性末梢神経障害に中枢神経系の障害を合併する CCPD には、近年抗 NF155 抗体が認められることが報告されている<sup>3)</sup>。NF155 は末梢・中枢双方の傍紋輪部に存在して tight

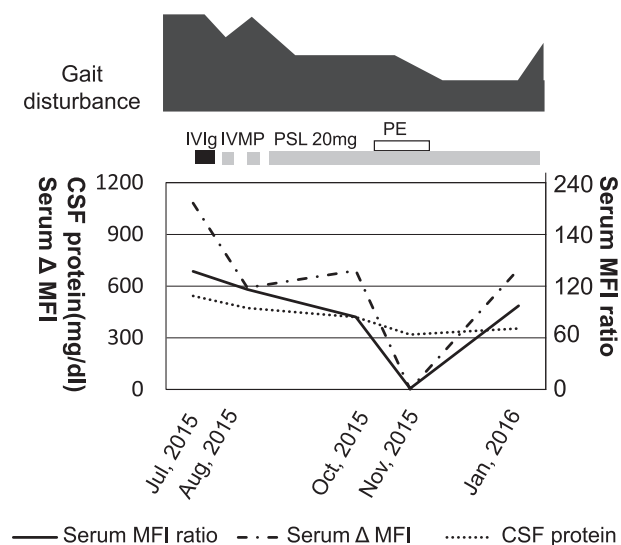


Fig. 2 Clinical course of the subject.

Although the mild improvement was observed by the treatment with intravenous immunoglobulin (IVIg) and intravenous methylprednisolone (IVMP), significant amelioration was achieved by the treatment with plasma exchange (PE) therapy. CSF: cerebrospinal fluid, MFI: mean fluorescence intensity of anti-neurofascin 155 antibody

junctionを形成しており<sup>4)5)</sup>, 障害されると電位の再分布が起こり, 神経伝導速度の低下が引き起こされることがわかっている<sup>6)</sup>.

Ogataらは50人のCIDPの患者の18%に抗NF155抗体を認め, 陽性者と陰性者では臨床の特徴が異なることを報告している. 陽性者では陰性者と比較して若年で, 臨床症状として振戦を伴うことが多く, 髄液蛋白が高いとされおり<sup>7)</sup>, 本症例とよく相関した.

治療はCIDPに準じて行われるが, 抗NF155抗体が陽性のCIDPではIVIgや<sup>2)7)</sup>ステロイド治療<sup>3)</sup>による効果が限定的であると報告されており, 本症例の経過とも合致する. 血液浄化療法は比較的效果があるとされるもの<sup>8)</sup>, 抗NF155抗体はIgG4分画であり<sup>2)</sup>, トリプトファンカラムによる免疫吸着

では効果が薄い可能性が考えられる. このことから本症例においても単純血漿交換を選択し治療効果が得られた.

抗NF155抗体の病原性はまだ証明されていないが, 病型や治療効果の把握に有用である可能性があり中枢病変を伴う末梢神経障害では抗NF155抗体の測定を行う必要があると考えられる.

※本論文に関連し, 開示すべきCOI状態にある企業・組織や団体  
研究費・助成金: AMED

## 文 献

- 1) Mendell JR, Kolkin S, Kissel JT, et al. Evidence for central nervous system demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 1987;37:1291-1294.
- 2) 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.
- 3) Kawamura N, Yamasaki R, Yonekawa T, et al. Anti-neurofascin antibody in patients with combined central and peripheral demyelination. *Neurology* 2013;81:714-722.
- 4) Sherman DL, Tait S, Melrose S, et al. Neurofascin are required to establish axonal domains for saltatory conduction. *Neuron* 2005;48:737-742.
- 5) 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 axon. *J Neurosci* 2010;30:4868-4876.
- 6) Matthew NR, Elier P, James ST, et al. Dependence of nodal sodium channel clustering on paranodal axoglial contact in the developing CNS. *J Neurosci* 1999;19:7516-7528.
- 7) Ogata H, Yamasaki R, Hiwatashi A, et al. Characterization of IgG4 anti-neurofascin 155 antibody-positive polyneuropathy. *Ann Clin Transl Neurol* 2015;2:960-971.
- 8) Ng JK, Malotka J, Kawakami N, et al. Neurofascin as a target for autoantibodies in peripheral neuropathies. *Neurology* 2012;79:2241-2248.

## Abstract

**A case of anti-neurofascin 155 antibody-positive combined central and peripheral demyelination successfully treated with plasma exchange**

Mikito Shimizu, M.D.<sup>1)</sup>, Tohru Koda, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>, Yuji Nakatsuji, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>,  
Hidenori Ogata, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup>, Jun-ichi Kira, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup> and Hideki Mochizuki, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Osaka General Medical Center

<sup>3)</sup>Department of Neurology, Kyushu University Graduate School of Medicine

A 21-year-old man was admitted to our hospital in June 2015. He felt paresthesia of toes in April 2015, which had been spreading upward, and he became difficult to walk in June. Nerve conduction study showed peripheral demyelinating neuropathy that met the diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), and the cerebrospinal fluid (CSF) examination revealed the remarkably increased protein level. In addition, magnetic resonance imaging of his brain showed a few plaques in white matter, so he was finally diagnosed with combined central and peripheral demyelination (CCPD). Moreover, anti-neurofascin155 (NF155) antibodies assayed in his serum and CSF turned out to be positive. Although he was treated with intravenous immunoglobulin and intravenous methylprednisolone, his symptoms were not ameliorated. However, plasma exchange therapy was apparently effective, and the titer of anti-NF155 antibody was reduced. Recently, the number of case reports of CIDP with CNS lesions has gradually been increasing, while the information about the diagnosis and the treatment responses are not enough. Thus, we reported our case with CCPD who was successfully treated with plasma exchange.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:41-44)

**Key words:** combined central and peripheral demyelination, anti-neurofascin155 antibody, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, simple plasma exchange

---