

## 症例報告

## シクロスポリンが奏効した抗 neurofascin-155 抗体陽性の慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーの 1 例

佐藤 大祐<sup>1)</sup> 緒方 英紀<sup>2)</sup> 桑原 基<sup>3)</sup>  
吉良 潤一<sup>2)</sup> 楠 進<sup>3)</sup> 鈴木 義広<sup>1)\*</sup>

要旨：症例は 41 歳の男性である。手指や足趾のしびれで発症し、四肢筋力低下や感覚障害が徐々に進行した。典型的な慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーと診断されたが、経過中に四肢や体幹の失調、手指振戦が顕著となり、抗 neurofascin-155 抗体陽性が確認された。ステロイドパルス療法、大量ガンマグロブリン療法、血液浄化療法の効果は限定的であり、十分に進行を抑制できなかったが、シクロスポリンが導入され、筋力や失調が著明に改善され維持されている。同抗体陽性例ではリツキシマブの効果が期待されているが、シクロスポリンが有用な例も存在する可能性が考えられた。

(臨床神経 2020;60:533-537)

Key words：慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー, neurofascin-155, first line therapy, 大量ガンマグロブリン療法, Cyclosporine A

## はじめに

## 症 例

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; CIDP) は最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り、液性免疫と細胞性免疫の関与が疑われていたが、特異的な自己抗体は指摘されてなかった<sup>1)</sup>。近年、有髄神経のランビエ絞輪部とその周辺の分子機構が明らかとなり、それらを構成する接着分子である neurofascin-155 (NF155) や contactin-1 (CNTN1), contactin-associated protein 1 (CASPR1) が標的抗原として認識されてきた。NF155 はランビエ絞輪および傍絞輪部に存在する 150~160 kDa の膜蛋白であり、軸索側より発現する CNTN1 や CASPR1 と結合して septate-like junction を形成し、軸索と髄鞘形成細胞を結合する。また、絞輪部の電位依存性 Na チャネルと juxta 傍絞輪部の電位依存性 K チャネルを隔てており、跳躍伝導にかかわるとされている<sup>2)</sup>。CIDP と診断されたものの中でも、抗 NF155 抗体陽性例が報告されており、特徴的な症候・検査所見を呈するサブグループとして確立されつつある<sup>3)</sup>。今回、急性発症し、経過中に四肢・体幹失調と振戦が優位となり、抗 NF155 抗体陽性 CIDP と診断された難治性の症例にシクロスポリン (Cyclosporine A; CyA) が奏効したため報告する。

症例：41 歳、男性  
主訴：両手指、足趾のしびれ、感覚が鈍い、物をつかみにくい  
既往歴：痛風 (35 歳～)、小児喘息 (小学生期)、右耳下腺腫瘍術後。

先行感染：なし。

現病歴：X 年 5 月初旬に両足、両手の指先のしびれ、脱力が出現した。近医を受診しメコバラミン、プレガバリンを投薬されたが、徐々に悪化していった。5 月末に当院を受診し、神経学的には四肢遠位筋優位の筋力低下、glove and stocking 型の感覚障害、振動覚低下、体幹失調、軽度左下肢失調、反射消失があった。神経伝導検査で脱髄の所見があり、髄液検査で蛋白細胞解離もあったことから、免疫介在性ニューロパチーとして 6 月に入院した。

初診時現症：意識清明、脳神経系に異常なし。運動系については徒手筋力テスト (manual muscle testing; MMT) (右/左の順で記載) で胸鎖乳突筋 5/5、僧帽筋 5/5、三角筋 5/5、上腕二頭筋 5/5、上腕三頭筋 5/5、手関節掌屈 4/4、手関節背屈 4/4、腸腰筋 4/4、大腿四頭筋 5/5、大腿屈筋群 4+/4+、前脛骨筋 4+/4+、腓腹筋 5/5 と遠位筋優位で 4~4+ の筋力低下があり、近位筋である腸腰筋も MMT 4 と低下していた。握力

\*Corresponding author: 日本海総合病院神経内科 [〒 998-8501 山形県酒田市あきほ町 30 番地]

<sup>1)</sup> 日本海総合病院神経内科

<sup>2)</sup> 九州大学大学院医学研究院神経内科学

<sup>3)</sup> 近畿大学医学部脳神経内科

(Received December 17, 2019; Accepted March 17, 2020; Published online in J-STAGE on July 7, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneuro.60.cn-001403

Table 1 Nerve conduction studies.

			pre-treatment	peak of symptoms	post CyA
motor nerve conduction study (right side)					
Median	Distal latency, ms	wrist	10	16.8	11.5
	CMAP, mV		4.92	0.1	5.02
	Conduction velocity, m/s		39	14.2	21
	F-wave latency (mean), ms		39.9	54	N.E.
Ulnar	Distal latency, ms	wrist	4.4	7.5	7.4
	CMAP, mV		8.63	1.07	7.43
	Conduction velocity, m/s		48.6	25.5	30.2
	F-wave latency (mean), ms		41	52.6	56.2
Tibial	Distal latency, ms	Ankle	7.4	N.E.	N.E.
	CMAP, mV		2.995	N.E.	N.E.
	Conduction velocity, m/s		37.3	N.E.	N.E.
	F-wave latency (mean), ms		104.7	N.E.	N.E.
sensory nerve conduction study (right side)					
Median	SNAP, $\mu$ V		N.E.	N.E.	N.E.
	Conduction velocity, m/s		N.E.	N.E.	N.E.
Ulnar	SNAP, $\mu$ V		N.E.	N.E.	9.1
	Conduction velocity, m/s		N.E.	N.E.	31.3
Sural	SNAP, $\mu$ V		7.2	N.E.	N.E.
	Conduction velocity, m/s		37.2	N.E.	N.E.

Abbreviations: CMAP = compound motor action potential; SNAP = sensory nerve action potential; N.E. = not evoked; CyA = Cyclosporine A.\*The peak of symptoms was just before apheresis and treatment with CyA.

は右が 50 kg, 左が 59 kg であった。感覚系については、上肢は両手指遠位指節間関節より末梢掌側で触覚・痛覚ともに鈍麻あり、下肢は両側大転子より末梢で触覚鈍麻、両側足首付近で痛覚過敏、それより末梢では痛覚鈍麻していた。両下肢にピリピリとした異常感覚があった。振動覚は両側内頰で 10 秒であった。左下肢の膝踵試験でわずかに運動分解があり、Romberg 試験は開閉眼にかかわらず不安定であり、Mann 肢位は左右差なく不可能であった。腱反射は上腕二頭筋と膝蓋腱では正常であったが、上腕三頭筋、腕橈骨筋、アキレス腱では消失しており、異常反射はなかった。安静時や姿勢時に振戦はなかった。膀胱直腸障害はなかった。

検査所見：一般血液所見では脂質異常症以外に異常はなかった。抗核抗体は 80 倍だが、各種自己抗体や M 蛋白は陰性、網羅的に解析された抗ガングリオシド抗体は陰性であった。抗 CNTN1 抗体は陰性であった。脳脊髄液検査では細胞数 31/3 (個/ $\mu$ l, 単核球:多核球 = 29:2)、蛋白 190.5 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、特に脛骨神経では時間的分散

の増大がみられた。また、F 波最小潜時の延長あり、脛骨神経で F 波出現頻度の減少があった。感覚神経では正中神経、尺骨神経では導出不可であり、腓腹神経では sensory nerve action potential (SNAP) 振幅の低下と伝導速度の低下がみられた (Table 1)。電気生理学的には脱髄性ニューロパチーであり、CIDP の電気診断基準 (FENS/PNS 基準) で definite に相当した。

臨床経過 (Fig. 1) : 6 月に反射はすべて消失していた。6 月下旬に大量ガンマグロブリン療法 (intravenous immunoglobulin; IVIg) が 1 クール (400 mg/kg/day  $\times$  5 days) 施行された。MMT は全部位で 5 となり、両大腿より遠位の感覚障害が一部改善した。経過観察されたが、徐々に失調が悪化し、自力歩行困難となった。8 月に IVIg を 1 クール、ステロイドパルス療法 (methylprednisolone, 1,000 mg/day  $\times$  3 days) を 2 クール施行された。失調性歩行は改善し、自力歩行も可能となった。進行抑制目的に免疫グロブリン療法による維持療法 (1,000 mg/kg/day, 3 週間に 1 回) が導入されたが、2 回目の維持療法前に筋力と感覚性運動失調が悪化し、

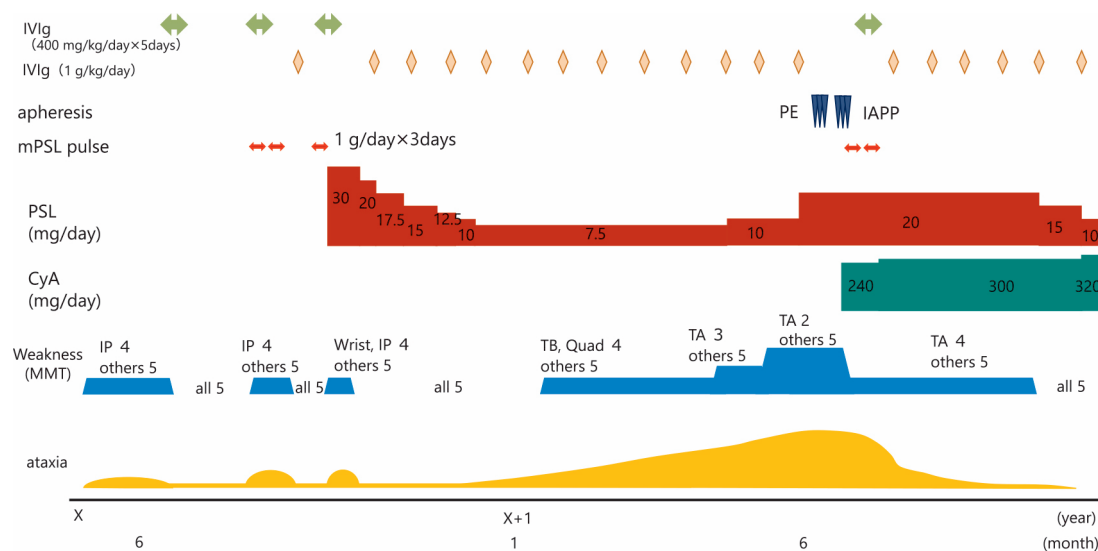


Fig. 1 The patient's clinical course.

The patient presented with three acute exacerbations of disease related weakness and ataxia and received intravenous immunoglobulin (IVIg), methylprednisolone (mPSL) pulse, and plasma apheresis treatment. However, first line therapy showed a little effect. Oral prednisolone was reduced gradually but the disease continued to progress slowly. Oral cyclosporine A improved symptoms drastically and succeeded in reducing prednisolone. Abbreviation: TB (Triceps brachialis), Wrist (wrist flexor and extensor), IP (Iliopos), Quad (Quadricep), TA (Tibialis anterior).

9月にIVIgを通常量で1クール、ステロイドパルス療法を1クール施行された。治療後は筋力と失調は改善し、独歩が可能となった。9月よりプレドニゾロン (prednisolone; PSL) 30 mg/dayを開始した。10月時点では筋力低下よりも四肢・体幹失調が優位であり、typical CIDPからataxic form CIDPに変化していると考えられた。その後、約3ヶ月間でPSL内服を30 mg/dayから漸減され、PSL 10 mg~5 mgの隔日投与(平均7.5 mg/day)で維持量とされた。X+1年4月より前脛骨筋のMMTが3に低下し、5月にはMMT 2と下垂足となった。同時期より感覚性運動失調は悪化し、姿勢時振戦や動作時振戦が顕著となり、PSL 20 mg/dayまで漸増されたが改善しなかった。6月の神経伝導検査で正中神経のcompound motor action potential (CMAP) 振幅は1 mV以下に低下しており、脛骨神経は導出不能であった。6月に単純血漿交換 (plasma exchange; PE) を3回施行し、握力と振動覚が軽度改善した。免疫吸着療法 (immunoadsorption plasmapheresis; IAPP) を3回施行された段階では著変はなかった。続いて、ステロイドパルス療法を2クールとIVIgを1クール施行された。前脛骨筋のMMTは4に改善し、四肢の失調は改善したが、Romberg試験は陽性と感覚性運動失調が持続していた。6月からCyA 240 mg/dayの併用を開始した。ガイドライン<sup>4)</sup>に準拠し、血中濃度のトラフ値が100~150 ng/mlの範囲にあることを確認しつつ、320 mg/dayまで漸増された。なお、シクロスポリンは適応外使用となるため、当院の倫理審査委員会の承認のもと、本人に十分なインフォームドコンセントを行った後に導入した。8月にはRomberg試験は陰性となった。また、失調や振戦が顕著であった点から、9月の血清を用いてFlow

cytometry法により抗NF155抗体を測定したところMFI (Mean fluorescence Intensity) ratio 9.87 (Healthy control MFI ratio 平均0.99, Healthy control MFI ratio SD 0.12), ΔMFI 14.42 (Healthy control ΔMFI 平均-0.02, Healthy control ΔMFI SD 0.31)であった。治療に際して抗体価が低下している可能性もあったため、X年6月とX+1年9月の血清でEnzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)法により測定したところ、whole IgGでX年6月の血清で平均optical density (OD) 値1.25 (正常値<0.2), X+1年9月の血清で平均OD値0.39であった。また、サブクラス解析ではIgG4優位であった。10月には四肢のMMTは5、握力は初診時を除けば全経過で最高値の右32.9 kg/左41.2 kgであり、振動覚は13~15秒と改善し、四肢の協調運動はおおむね正常となった。消失していた反射も、上肢で低下しているものの出現しており、PSL 10 mg/dayまで漸減されたが、再燃なく経過している。

## 考 察

CIDPと抗NF155抗体について、抗体陽性例は若年発症であり、深部感覚性失調 ( $P < 0.001$ ; OR = 14.7; 95% CI = 5.9~36.1) や振戦 ( $P < 0.001$ ; OR = 8.6; 95% CI = 3.1~23.7) を伴うとされる<sup>5)</sup>。また、髄液蛋白濃度が高値である<sup>6)</sup>。加えて、急性発症の経過をとり、男性に多い傾向がある<sup>5)</sup>。ELISAでの抗体陽性率は低い(2.5~3.8%)が、flow cytometryを用いた方法では22%とより鋭敏であり<sup>6)</sup>、サブクラス解析では通常IgG4優位である<sup>3)</sup>。抗体陰性例で54~63%に効果があるIVIgは、抗体陽性例では20%(5人/25人)にのみが効果が

あったという報告もあり, IVIg に抵抗性である ( $P < 0.001$ ; OR = 5.74; 95% CI = 1.9~17.5)<sup>5)</sup>. また, リツキシマブが奏効した報告もある<sup>7)</sup>. 臨床症状と抗体価, 神経伝導検査の所見は相関するとされ<sup>7,8)</sup>, 特に F 波最小潜時が最も抗体価と相関するという報告もあるが, 一部例外もある<sup>7)</sup>. 本例は初期に亜急性の経過をとり, 経過が慢性化するとともに typical CIDP と考えられたが, 経過中に振戦と感覚性運動失調が顕在化し, 抗 NF155 抗体陽性と判明している. 同抗体陽性例の平均発症年齢である 25~32 歳<sup>3)</sup> より高齢発症であり, 初期には明瞭でなかった振戦や感覚運動性失調が経過中に明瞭化する点は非典型的と考えられた. また, 本例では ELISA 法で経時的に抗体価が低下しており, 治療後の抗体価の推移と考えられた. 一方で神経伝導検査の所見は CMAP 振幅や伝導速度で改善, 腓腹神経の SCS も導出可能となるなど改善はみられているものの, 現時点では F 波最小潜時が延長している点は臨床症状や抗体価と相関せず, 今後の慎重な観察を要すると考えられた. また, 遠位潜時や伝導速度に比べて CMAP 振幅は最も改善が著しく, Koike らの報告と同様に伝導ブロックは他の電気生理学的所見よりも早期に改善する可能性がある<sup>9)</sup>. 本例で症状増悪時にみられた CMAP 振幅低下は時間的分散の増大を伴わず, ギラン・バレー症候群における可逆的な伝導ブロックに類似の経過であると考えられた<sup>9)10)</sup>. 治療については, 症状増悪期のステロイドパルス療法, 大量ガンマグロブリン療法, 単純血漿交換は一定の治療効果があった. 維持療法については, 免疫グロブリン単独では十分な進行抑制は困難であり, さらにステロイド内服も併用されたが, PSL 10 mg/day 以下の低用量では十分な進行抑制は困難であった. PSL 10 mg/day 以上の量では進行抑制効果については判断が難しいが, 今後も半永続的に維持療法を要するために合併症の観点からは推奨されないと判断した. また, 血液浄化療法については, 当時同抗体陽性と判明していなかったために, 単純血漿交換を 3 回施行したのちに, 凝固因子の低下を理由に免疫吸着療法へと変更した. 単純血漿交換の施行直後より握力と振動覚は軽度改善したが, その他の所見は著変なかった. 免疫吸着療法については明らかな効果は確認できなかったが, これは抗 NF155 抗体が IgG4 サブタイプを主体とすることに一因があると考えられた. 結果として, 血液浄化療法は本人に負担が大きいと判断されたために, 維持療法として継続不可能であった. CyA は長期の継続で握力や振動覚, 感覚性運動失調が最も改善しており, 症状の進行抑制が達成されているという点で, 効果的と考えられた. 過去に抗 NF155 抗体陽性例における CyA の使用報告はあったが, 反応例と悪化例がそれぞれ存在した<sup>8)</sup>. CyA がカルシニューリンを阻害することで IL-2 やその他のサイトカインの発現が低下し, 主としてヘルパー T 細胞が抑制され, その結果として抗体産生 B 細胞も抑制される. 抗 NF155 抗体陽性例の病態はいまだ不明な点が多く, 本例では first line therapy では十分な進行抑制効果が得られなかったが, CyA が選択的にヘルパー T 細胞を

介する免疫反応を抑制し, 疾患自体の進行抑制および抗体価の低下に関与した可能性が考えられた. 初期には typical CIDP とされた症例でも, 経過中に振戦や感覚性運動失調が明瞭化することがあり<sup>9)</sup>, そのような場合には抗 NF155 抗体の測定や治療法の再検討を要すると考えられる. また, 血液浄化療法やリツキシマブは効果の面で有用と考えられる一方で, 免疫抑制剤の内服は費用や利便性の観点でより選択, 継続しやすいという側面があり, 今後のさらなる報告が期待される.

※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  
○開示すべき COI 状態がある者

楠 進: 講演料: CSL ベーリング, 帝人

○開示すべき COI 状態がない者

佐藤大祐, 緒方英紀, 桑原 基, 吉良潤一, 鈴木義広

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) Dalakas MC. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. *Nat Rev Neurol* 2011;7:507-517.
- 2) Sherman DL, Tait S, Melrose S, et al. Neurofascins are required to establish axonal domains for saltatory conduction. *Neuron* 2005;48:737-742.
- 3) Ogata H, Yamasaki R. Anti-neurofascin 155 antibody-positive chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Peripheral Nerve* 2018;29:9-16.
- 4) 「慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー, 多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン」作成委員会編. 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー, 多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン 2013. 東京: 南江堂; 2013. p. 104-105.
- 5) Devaux JJ, Miura Y, Fukami Y, et al. Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 2016;86:800-807.
- 6) Kira JI, Yamasaki R, Ogata H. Anti-neurofascin autoantibody and demyelination. *Neurochem Int* 2019;130:104360.
- 7) Querol L, Rojas-Garcia R, Diaz-Manera J, et al. Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e149.
- 8) Fujita A, Ogata H, Yamasaki R, et al. Parallel fluctuation of anti-neurofascin 155 antibody levels with clinico-electrophysiological findings in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Sci* 2018;384:107-112.
- 9) Koike H, Nishi R, Ikeda S, et al. Restoration of a conduction block after the long-term treatment of CIDP with anti-neurofascin 155 antibodies: follow-up of a case over 23 years. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)* 2018;57:2061-2066.
- 10) Kuwabara S, Yuki N, Koga M, et al. IgG anti-GM1 antibody is associated with reversible conduction failure and axonal degeneration in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1998;44:202-208.

**Abstract****A case of neurofascin-155 antibody-positive chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy successfully treated with Cyclosporine A**

Daisuke Sato, M.D.<sup>1)</sup>, Hidenori Ogata, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>, Motoi Kuwahara, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup>,  
Junichi Kira, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>, Susumu Kusunoki, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup> and Yoshihiro Suzuki, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Neurology, Nihonkai General Hospital

<sup>2)</sup> Department of Neurology, Kyushu University Graduate School of Medicine

<sup>3)</sup> Department of Neurology, Kindai University Faculty of Medicine

A 41-year-old man noticed numbness of the fingers and toes, and gradually developed limb weakness and sensory impairment. The patient was diagnosed with typical chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Over the course of clinical diagnosis, the limb and trunk ataxia, and finger tremor became prominent, and the presence anti-neurofascin-155 antibody was examined and confirmed positive. The effects of corticosteroids, intravenous immunoglobulin, and plasma apheresis were limited, and the disease progressed slowly and noticeably. Therefore, cyclosporine was introduced as treatment, and the patient's weakness and ataxia significantly improved. Rituximab treatment is expected to be effective in patients with the same antibody and immunosuppressant treatment may be useful in intractable cases.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:533-537)

**Key words:** chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, neurofascin-155, first line therapy, intravenous immunoglobulin, Cyclosporine A

---