



抗 CD20 モノクローナル抗体治療により高次脳機能障害が改善した 一次性進行型多発性硬化症の 1 例

尾上 祐行¹⁾ 加藤 悠太¹⁾²⁾ 石戸 秀明¹⁾
小川 知宏¹⁾ 赤岩 靖久¹⁾ 宮本 智之^{1)*}

要旨：症例は 44 歳男性。34 歳時から物忘れを自覚し、42 歳時から易怒性が出現した。以後、徐々に社会生活に支障をきたし退職した。頭部 MRI では、両側の側脳室周囲や深部白質、脳梁に病変を認め、脳容積は中等度萎縮していた。精査の結果、10 年にわたり高次脳機能障害のみを呈した一次性進行型多発性硬化症 (primary progressive multiple sclerosis, 以下 PPMS と略記) と診断した。予後不良予測因子を複数有したため、抗 CD20 モノクローナル抗体を導入したところ、高次脳機能障害と脳血流 SPECT 所見は改善し 3 ヶ月後に社会復帰した。PPMS の進行期において抗 CD20 モノクローナル抗体が高次脳機能障害の改善に有効であった。

Key words：一次性進行型多発性硬化症、高次脳機能障害、予後不良予測因子、抗 CD20 モノクローナル抗体

はじめに

一次性進行型多発性硬化症 (primary progressive multiple sclerosis, 以下 PPMS と略記) は痙性対麻痺、小脳性運動失調、高次脳機能障害などの症状が緩徐に進行する¹⁾。PPMS では再発寛解型 MS (relapsing-remitting MS, 以下 RRMS と略記) よりも情報処理速度、注意、ワーキングメモリ、遂行機能、言語的なエピソード記憶、言語流暢性などの高次脳機能障害がめだつ²⁾⁻⁶⁾。そして、PPMS においては従来の disease-modifying drug (DMD) は有意な治療効果を示さなかった。しかし、2017 年に抗 CD20 モノクローナル抗体製剤であるオクレリツマブが PPMS に有効な DMD として報告された⁷⁾。近年、MS では性別、喫煙歴、病変部位、再発の間隔、回復不良、高次脳機能障害、一次性進行型などは予後不良予測因子⁸⁾としてしられ、これら複数に該当する場合には治療効果の高い治療薬の選択が推奨されている⁸⁾⁹⁾。今回我々は予後不良の予測因子に基づき、オクレリツマブと同機序であるオファツマブを使用したところ高次脳機能障害が改善し社会復帰できた症例を経験したので報告する。

症 例

症例：45 歳、男性、右利き、教育歴 12 年

主訴：仕事のミスが多い

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙：18 歳～10 本/日、機会飲酒。

現病歴：35 歳頃から物忘れを自覚し次第に悪化した。40 歳頃から些細なことで家族を怒鳴るようになった。41 歳頃から自動車で交差点に進入した時に方向が分からなくなったり、徒歩でも道に迷ったりして、通勤できなくなった。42 歳頃から仕事で使う物品の名前を思い出せなくなったり、仕事の手順を忘れてたり、仕事中に呆然とし時間内に決められた作業量をこなせなくなったりしたため職場では怠慢な態度と評価されていた。44 歳時に自動車運転事故をおこし会社を退職した。45 歳時の 4 月に近医受診し、頭部 MRI で空間的多発を示す T₂ 高信号病変が認められ当科紹介受診した。

入院時現症：身長 173.8 cm、体重 58 kg、体温 36.7°C、血圧 106/78 mmHg、脈拍 66 回/分、整。神経学的には、長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) 21/30、Mini Mental State Examination (MMSE) 23/30、日本語版 Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J) 23/30 といずれも低下しており、遅延再生と語想起課題で高度の失点がみられた。Frontal Assessment Battery (FAB) は 12/18 であり、概念化、語の流暢性、抑制制御、把握行動で失点がみられた。Symbol Digit Modalities Test (SDMT) 35 点であった (Table 1)。その他の

*Corresponding author: 獨協医科大学埼玉医療センター脳神経内科 [〒 343-8555 埼玉県越谷市南越谷 2-1-50]

¹⁾ 獨協医科大学埼玉医療センター脳神経内科

²⁾ 昭和大学医学部内科学講座脳神経内科部門

(Received May 25, 2022; Accepted December 20, 2022; Published online in J-STAGE on February 25, 2023)

臨床神経 2023;63:152-158

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001779

Table 1 Assessment for the office-based cognitive test score in a patient with PPMS.

	Before treatment (1st)	After treatment (2nd)	Absolute difference (2nd – 1st)
HDS-R total score	21	24	3
Age (1)	1	1	0
Temporal orientation (4)	3	3	0
Spatial orientation (2)	1	2	1
Registration/words (3)	3	3	0
Attention/Calculation (2)	2	2	0
Digit span backward (2)	0	2	2
Delayed recall/words (6)	2	6	4
Registration/objects (5)	4	4	0
Word fluency (5)	5	1	-4
MMSE total score	23	26	3
Orientation to time (5)	4	4	0
Orientation to place (5)	4	4	0
Registration (3)	3	3	0
Attention/Calculation (5)	5	3	-2
Delayed recall (3)	1	3	2
Naming (2)	2	2	0
Repetition (1)	0	1	1
3-step command (3)	1	3	2
Reading and obeying (1)	1	1	0
Writing (1)	1	1	0
Copying (1)	1	1	0
MoCA-J total score	23	23	0
Visuospatial			
Copy cube (1)	1	1	0
Draw clock (3)	3	3	0
Executive			
Trail making B (1)	1	1	0
Phonemic verbal fluency (1)	0	0	0
Verbal abstraction (2)	2	2	0
Attention			
Digit span (2)	2	2	0
Target tapping (1)	1	1	0
Serial 7 subtraction (3)	3	3	0
Memory			
Delayed recall (5)	0	0	0
Language			
Naming (3)	3	3	0
Repeat sentences (2)	0	0	0
Orientation (6)	6	6	0
Education \leq 12y, add 1	1	1	
FAB total score	12	15	3
SDMT	35	38	3
EDSS	4	0	-4

Abbreviations: EDSS, Expanded Disability Status Scale; FAB, Frontal Assessment Battery; HDS-R, Revised Hasegawa's dementia scale; MoCA-J, Japanese version of Montreal Cognitive Assessment; PPMS; primary progressive multiple sclerosis; SDMT, Symbol Digit Modality Test.

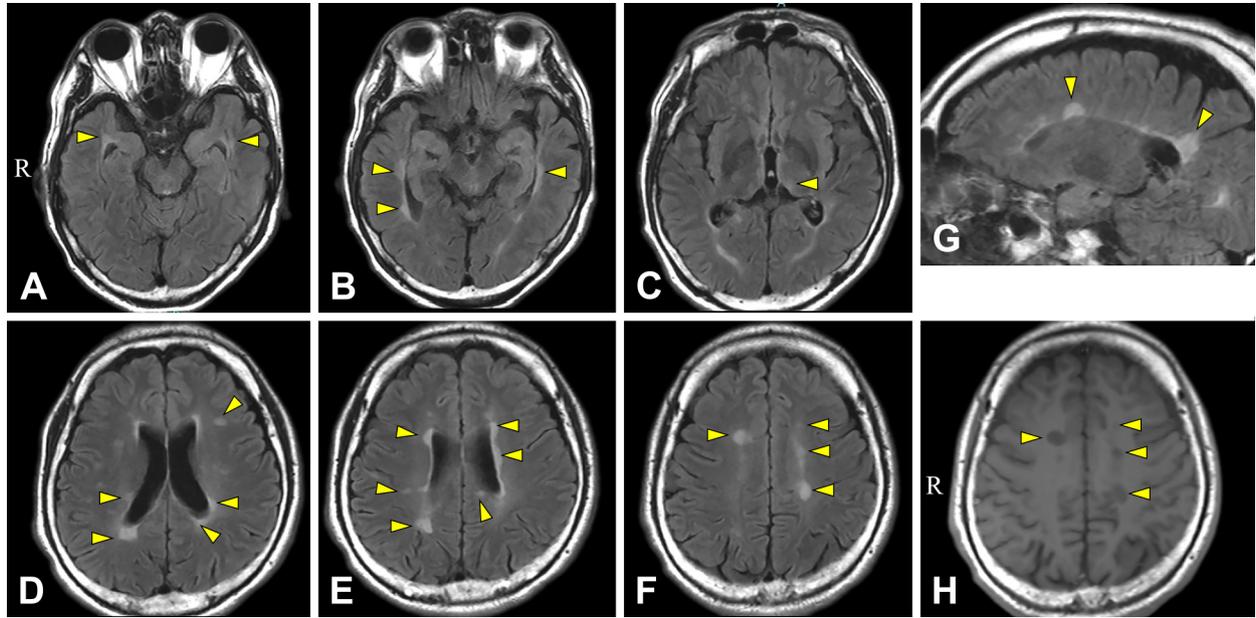


Fig. 1 Brain MRI (axial and sagittal).

FLAIR shows multiple high-signal lesions in the periventricular and deep white matter of the bilateral hemispheres (A, B, C, D, E, F, yellow arrowheads). Sagittal FLAIR brain MRI shows Dawson's finger (G, yellow arrowheads). On MRI T₁WI, areas that are hypointense with respect to normal appearing white matter show T1 black holes (H, yellow arrowheads). (1.5 T; A, B, C, D, E, F, G, H; TR 10,000 ms, TE 115 ms). R, right; TR, repetition time; TE, echo time.

神経学的所見に異常を認めなかった。

検査所見：血算と一般生化学検査には特記事項なく，Free T₄ 1.43 ng/dl (0.90~1.70)，TSH 1.390 μU/ml (0.500~1.500)，ビタミン B1 32 ng/ml (24~66)，ビタミン B12 180 pg/ml (180~914) と正常範囲であった。血清学的検査では抗核抗体，抗 DNA 抗体，ANCA 関連抗体は陰性であった。抗 AQP4 抗体 (ELISA 法) と抗 MOG 抗体 (cell-based assay, CBA 法) はともに陰性であった。

脳脊髄液所見は，外観水様透明，圧 80 mmH₂O，細胞数 8/μl (単核球優位)，蛋白 52.7 mg/dl，髄液糖/血糖比 0.58，IgG index 0.73，ミエリン塩基性蛋白 40 pg/ml 以下，等電点電気泳動法による oligoclonal band (OCB) の測定で複数のバンドが検出された。一般細菌培養，抗酸菌培養は陰性であった。脳脊髄液中の Aβ₁₋₄₂/Aβ₁₋₄₀ は 0.101 (カットオフ値 0.067 以上)，リン酸化タウ (p-tau) 29.5 pg/ml (基準値 21.5~59) と正常範囲であった。

画像検査：頭部 MRI の FLAIR 画像にて右側脳室下角周囲，左右の側脳室周囲，深部白質に高信号を認めた (Fig. 1A~F)。脳幹や小脳には病変を認めなかった。矢状断では脳梁に Dawson's finger の所見を認めた (Fig. 1G)。一部の病変は T1 black hole を示した (Fig. 1H)。造影される病巣は認めなかった。脊髄 MRI では，C4 レベル頸髄内の中心部に小斑状の T₂ 高信号病変を認めたが，明らかな萎縮は認めなかった (Fig. 2)。第 3 脳室幅と corpus callosum index (CCI = (aa' + bb' + cc')/ab) で脳容積を推定した (Fig. 3)。第 3 脳室幅は 6.30 mm であり，軽度萎縮のカットオフ値 5.56 を上回り高度萎縮と判

定された¹⁰⁾ (Fig. 3A)。CCI は 0.328 で，高度萎縮のカットオフ値 0.32 を上回ったものの軽度萎縮のカットオフ値 0.385 を下回り，中等度萎縮と判定した¹¹⁾ (Fig. 3B)。¹²³I-IMP 脳血流 SPECT 検査では，平均脳血流量が 27.1 ml/100 g/min と低下していた。3D-SSP 解析では，正常群の標準偏差のマイナス 2.5 (Z スコア 2.5) 以下に血流低下を示す領域の割合 (extent) が右楔前部 47.1%，左上後頭回 77.3% と高かった (Fig. 4)。

入院後経過：頭部 MRI で皮質・皮質近傍と側脳室周囲の 2 領域での T₂ 高信号病変を認め，OCB 陽性から改訂 McDonald 診断基準 2017 年¹²⁾ に従い MS と診断した。本例は 1 年以上にわたって再発がなく高次脳機能障害が進行し，また脳 MRI 画像で脳室周囲に病変を認め脳脊髄液 OCB 陽性であることから PPMS の診断基準¹²⁾ を満たした。総合障害度スケール Expanded Disability Status Scale (EDSS) 4.0，Functional System (FS) スコアの精神機能 4 であった。メチルプレドニゾロンパルス療法 (1,000 mg/日×3 日間) を計 2 コース実施したが高次脳機能障害に明らかな改善はなく退院した。本例は PPMS の男性の喫煙者であり，高次脳機能障害を認め，脳脊髄液 OCB 陽性など複数の予後不良予測因子を有することから治療効果の高い Disease-Modifying Drug (DMD) の治療を考慮した⁸⁾⁹⁾。45 歳時の 9 月からオファツムマブを導入した。3 回投与後から物忘れと易怒性が少なくなり，笑顔がみえはじめた。5 回投与後の 12 月には社会的な日常生活機能が改善し，同じ業務内容の別の会社に再就職した。5 回投与時に¹²³I-IMP 脳血流 SPECT 検査を再検したところ，オファツムマブの治療前後では，平均脳血流量が 27.1 ml/100 g/min から 31.4 ml/100 g/min

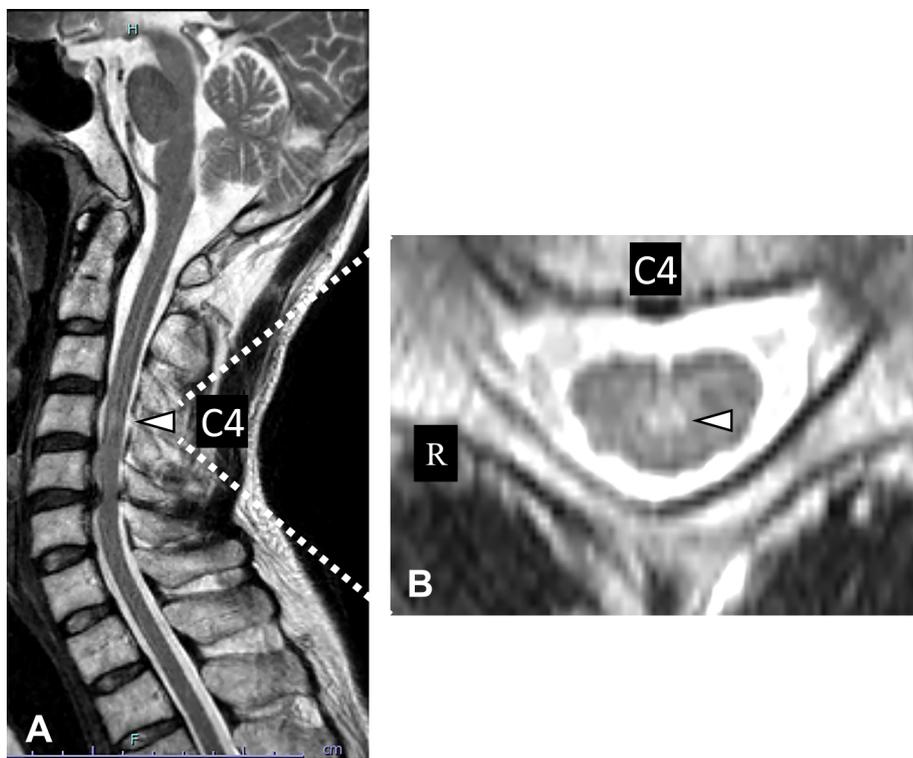


Fig. 2 MRI scans of the cervical cord.

Spinal cord MRI shows one T₂ hyperintense lesion in the center of the cervical spinal cord (C4 level), but no obvious atrophy (arrowheads) (A, sagittal section; B, axial section). T₂WI: (1.5 T; A, B: TR 3,500 ms, TE 103 ms). R, right; TR, repetition time; TE, echo time.

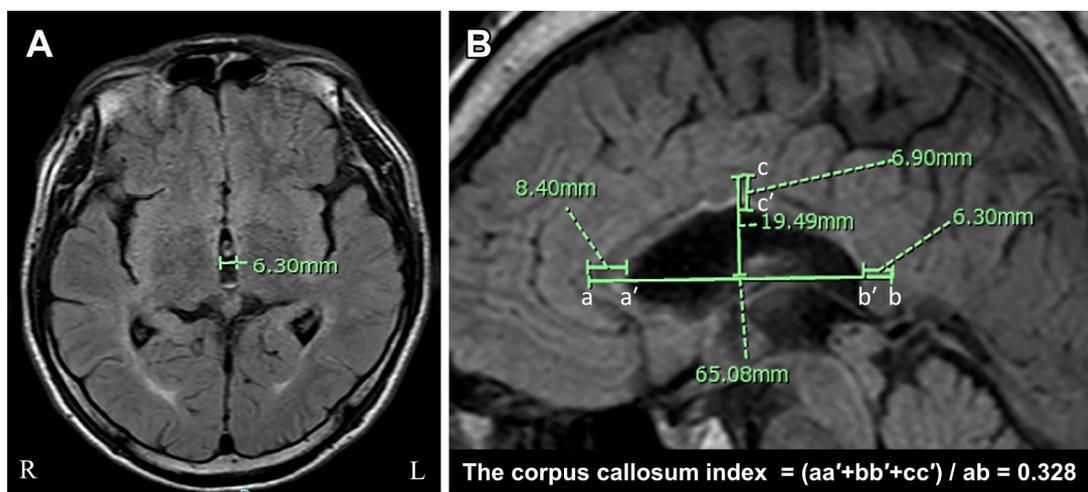


Fig. 3 Brain MRI.

The width of the third ventricle was measured (A). The corpus callosum index was calculated using the measurements shown on the sagittal brain MRI (B). CCI = (aa' + bb' + cc') / ab = 0.328. (1.5 T; A and B; TR 10,000 ms, TE 100 ms). R, right; L, left; TR, repetition time; TE, echo time.

と改善した。3D-SSP 解析では extent が右楔前部において 47.1%から 24.3%，左上後頭回で 77.3%から 0%と改善した (Fig. 4B)。HDS-R 24/30, MMSE 26/30, MoCA-J 23/30, FAB 15/18, SDMT 38 点と治療前と比べて HDS-R, MMSE, FAB, SDMT の総スコアがやや改善し、とくに HDS-R と MMSE の

下位項目での遅延再生の改善と SDMT での処理速度と作業記憶の改善がみられた (Table 1)。EDSS 2.0, FS スコア 2 に改善した。12 回投与後の脳脊髄液 IgG index は 0.66 と治療開始前に比べて改善した。

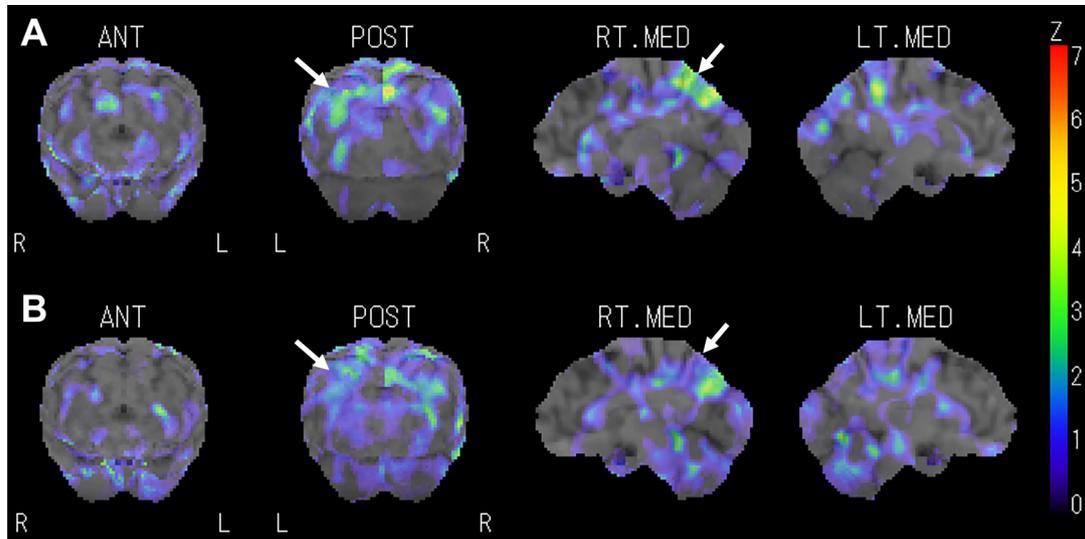


Fig. 4 ^{123}I -IMP single photon emission computed tomography (SPECT).

^{123}I -IMP SPECT shows hypoperfusion in the left superior occipital gyrus or right precuneus (A, white arrows). After anti-CD20 monoclonal antibody therapy, cerebral hypoperfusion is improved (B, white arrows). R, right; L, left; ANT, anterior; POST, posterior; RT-MED, right medial view; LT-MED, left medial view.

考 察

本例は10年にわたり、記銘力障害や社会生活障害が緩徐に進行し、脳血流検査で楔前部と上後頭回近傍の頭頂連合皮質の血流低下を呈し、抗CD20モノクローナル抗体によって高次脳機能障害が改善したPPMS症例であった。また、痙性対麻痺あるいは小脳性運動失調は認められなかった。MRIでもテント下病変をとまわず、脊髄病変が1箇所のみであった。高次脳機能障害が前景にたつPPMSの過去の報告例は、軽度の失調性歩行のみで前向き健忘、注意障害あるいは前頭葉機能障害などを呈した山下らの報告¹³⁾ だけであった。

MSの高次脳機能障害の有病率は43~70%で、生活の質、仕事、社会的機能に影響を与えるが、とくに影響を受けやすい認知機能領域は、注意、情報処理効率・速度、遂行機能、長期記憶である¹⁴⁾。本例では、注意障害、遂行障害、遅延再生障害、言語流暢性障害が顕著であり、PPMSの高次脳機能障害に一致していた。

PPMSの脳血流低下部位は前頭葉¹³⁾、側頭葉¹³⁾¹⁴⁾、深部灰白質¹⁾と報告されている。本例と類似する山下ら¹³⁾の症例では前頭葉、側頭葉、前部帯状回、頭頂葉で血流低下を示した。本例はその報告とは異なり楔前部と頭頂連合皮質に血流低下を認めた。これらの血流部位をきたす代表的な疾患としてアルツハイマー病 (Alzheimer's disease, 以下ADと略記) の合併が鑑別診断としてあげられる。MS自体が高次脳機能低下あるいは脳萎縮を引き起こす可能性があることを考えると、MSとADの合併例におけるADの診断は病理診断が主であるが¹⁵⁾、剖検が実施されず脳脊髄液中のp-tau/Aβ1-42 indexなどの生物学的バイオマーカーあるいは18FDG-PET検査が診断

の手掛かりとなった症例も存在する。本例では脳脊髄液Aβ1-42/Aβ1-40は基準値を上回り、p-tauの上昇がない点と免疫治療によって臨床症状と画像所見が改善したことから、臨床的にはADを合併した可能性は低いと考えられた。本例の脳血流低下を呈した楔前部は視空間イメージやエピソード記憶の責任部位であり、MSでも障害されやすい^{16)~18)}。本例は治療後、道に迷わなくなり仕事の手際が改善したがこれは楔前部の血流改善を反映した結果と考えられた。

RRMSの高次脳機能障害に対するDMDのメタ解析¹⁹⁾によると、その改善の機序として抗炎症作用²⁰⁾、と脳萎縮の改善²¹⁾などが示唆されている。脳萎縮は経年的な認知機能低下の予測因子として注目され、皮質灰白質の容積減少、前視床放線あるいは上縦束病変によるネットワークの破綻、あるいは側頭葉萎縮²²⁾、海馬あるいは帯状回、楔前部容積¹⁸⁾²³⁾が重要とされている。今回、オフアツムマブ治療によって比較的短時間で脳血流と高次脳機能障害が改善した病態機序として、脳血流が低下している部位でのリンパ球の集簇やリンパ濾胞形成は確認できないが、オフアツムマブの抗炎症効果が髄膜血管に集簇するB細胞あるいは活性化したCD20陽性T細胞へ持続的に作用して、リンパ球集簇からなる炎症が緩徐に拡大する影響を緩和した可能性を推察した²³⁾。PPMSにおける灰白質萎縮率は脳全体で同一ではなく、とくに後部帯状回や楔前部などの代謝的に活発な領域では、炎症から神経変性へ進展する影響を受けやすい部位の一つとされる²⁴⁾。さらに、PPMSの発症あるいは病理学的特徴は年齢に依存しており²⁵⁾、加齢の変化に脆弱である部位との関連も示唆される。

今回の限界として第一に詳細な高次脳機能評価法を用いる必要があった。第二に抗AQP4抗体測定はCBA法でなかつ

た。第三に 1.5 T の脊髄 MRI 検査法では PPMS の脊髄病変を検出する点²⁶⁾では限界があったことがあげられる。

今後も本例の高次脳機能障害に対するオフアツムマブの進行抑制効果について経過観察をしていく必要がある。

謝辞: 本例の診療情報をご提供くださった川口市立医療センター脳神経内科 塩田宏嗣先生に深謝申し上げます

※著者全員に本論文に関連し、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) Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2007;6:903-912.
- 2) Brochet B, Ruet A. Cognitive impairment in multiple sclerosis with regards to disease duration and clinical phenotypes. *Front Neurol* 2019;10:261.
- 3) Planche V, Gibelin M, Cregut D, et al. Cognitive impairment in a population-based study of patients with multiple sclerosis: differences between late relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2016;23:282-289.
- 4) Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008;7:1139-1151.
- 5) Camp SJ, Stevenson V, Thompson AJ, et al. Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: a controlled study with MRI correlates. *Brain* 1999;122:1341-1348.
- 6) De Meo E, Portaccio E, Giorgio A, et al. Identifying the distinct cognitive phenotypes in multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2021;78:414-425.
- 7) Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:209-220.
- 8) Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2019;15:287-300.
- 9) Harding K, Williams O, Willis M, et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2019;76:536-541.
- 10) Nishizawa K, Fujimori J, Nakashima I. Two-dimensional measurements with cut-off values are useful for assessing brain volume, physical disability, and processing speed in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2022;59:103543.
- 11) Fujimori J, Uryu K, Fujihara K, et al. Measurements of the corpus callosum index and fractional anisotropy of the corpus callosum and their cutoff values are useful to assess global brain volume loss in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2020;45:102388.
- 12) Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17:162-173.
- 13) 山下謙一郎, 野村拓夫, 大八木保政ら. 記憶力低下にて発症した一次性慢性進行型多発性硬化症の一例. *臨床神経* 2005; 45:351-356.
- 14) Pozzilli C, Passafiume D, Bernardi S, et al. SPECT, MRI and cognitive functions in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:110-115.
- 15) Luczynski P, Laule C, Hsiung GR, et al. Coexistence of multiple sclerosis and Alzheimer's disease: a review. *Mult Scler Relat Disord* 2019;27:232-238.
- 16) Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol* 2020;19:860-871.
- 17) 船山道隆. 頭頂一後頭葉内側部の機能と損傷例. *神経心理学* 2010;26:65-76.
- 18) Aladro Y, López-Alvarez L, Sánchez-Reyes JM, et al. Relationship between episodic memory and volume of the brain regions of two functional cortical memory systems in multiple sclerosis. *J Neurol* 2018;265:2182-2189.
- 19) Landmeyer NC, Bürkner PC, Wiendl H, et al. Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurology* 2020;94:e2373-e2383.
- 20) Patti F, Morra VB, Amato MP, et al. Subcutaneous interferon β -1a may protect against cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 5-year follow-up of the COGIMUS study. *PLoS One* 2013;8:e74111.
- 21) Mattioli F, Stampatori C, Bellomi F, et al. Natalizumab significantly improves cognitive impairment over three years in MS: pattern of disability progression and preliminary MRI findings. *PLoS One* 2015;10:e0131803.
- 22) Eijlers AJC, van Geest Q, Dekker I, et al. Predicting cognitive decline in multiple sclerosis: a 5-year follow-up study. *Brain* 2018;141:2605-2618.
- 23) Giovannoni G, Popescu V, Wuerfel J, et al. Smouldering multiple sclerosis: the 'real MS'. *Ther Adv Neurol Disord* 2022;15:17562864211066751.
- 24) Eshaghi A, Bodini B, Ridgway GR, et al. Temporal and spatial evolution of grey matter atrophy in primary progressive multiple sclerosis. *Neuroimage* 2014;86:257-264.
- 25) Zeydan B, Kantarci OH. Progressive forms of multiple sclerosis: distinct entity or age-dependent phenomena. *Neurol Clin* 2018;36:163-171.
- 26) Abdel-Aziz K, Schneider T, Solanky BS, et al. Evidence for early neurodegeneration in the cervical cord of patients with primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2015;138: 1568-1582.

Abstract**A case of primary progressive multiple sclerosis with improvement in cognitive impairment by anti-CD20 monoclonal antibody therapy**

Hiroyuki Onoue, M.D., Ph.D.¹⁾, Yuta Kato, M.D.¹⁾²⁾, Hideaki Ishido, M.D.¹⁾, Tomohiro Ogawa, M.D., Ph.D.¹⁾, Yasuhisa Akaiwa, M.D., Ph.D.¹⁾ and Tomoyuki Miyamoto, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Dokkyo Medical University Saitama Medical Center

²⁾ Department of Neurology, Showa University

The patient was a 44-year-old man who developed cognitive impairment beginning at the age of 35 years that gradually worsened. The cognitive impairment led to a difficult social life, and he retired from his company. After hospitalization and workup, he was diagnosed with primary progressive multiple sclerosis (PPMS) that presented only with cognitive impairment for 10 years. Since he had multiple predictive factors for poor prognosis, anti-CD20 monoclonal antibody therapy was implemented. Cognitive impairment and cerebral blood flow SPECT findings improved, and he returned to a social life 3 months later. Anti-CD20 monoclonal antibody therapy was effective in improving cognitive impairment in a case of an advanced stage of PPMS.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2023;63:152-158)

Key words: primary progressive multiple sclerosis, cognitive impairment, poor prognosis predictors, anti-CD20 monoclonal antibody
