

免疫性ニューロパチー診療アップデート*

楠 進**

Key Words : Guillain-Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP), POEMS, anti-MAG antibody, IgM M-protein

(神経治療 32 : 194-196, 2015)

はじめに

免疫性ニューロパチーは、病態に免疫機序が働いて末梢神経障害をきたす疾患群をいう。Guillain-Barré症候群 (Guillain-Barré syndrome : GBS), 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy : CIDP), Crow-Fukase症候群 (POEMS症候群), IgM単クローン血症を伴うニューロパチーなどが含まれる。

GBSとFisher症候群, CIDPと多巣性運動ニューロパチーについては, それぞれ2013年6月に新しい診療ガイドラインが発表された^{1,2)}。本項では, それらの内容も含めて紹介することとする。

I. Guillain-Barré症候群

GBSでは, 多くの症例で経静脈的免疫グロブリン療法 (免疫グロブリン大量療法, IVIg) や血漿浄化療法 (plasmapheresis : PP) が有効であり, 一般的には良好な回復がみられる。PPには, 単純血漿交換法 (plasma exchange : PE), 免疫吸着法 (immunoadsorption plasmapheresis : IAPP), 二重膜濾過法 (double filtration plasmapheresis : DFPP) などがあり, 高いエビデンスが得られているのはPEだが, IAPPやDFPPもほぼ同等の治療効果があるとされている。

一方PPやIVIgを行っても, 人工呼吸器使用が必要となる重症例や回復の不良な難治例が存在し, 後遺症が残る場合もある。それらの重症例や難治例を予測する評価法として, オランダのグループから, EGOS³⁾, mEGOS⁴⁾, EGRIS⁵⁾などの臨床的スコアが報告されている。またIVIg前後のIgGの上昇の程度を表す Δ IgGにより, 治療効果を予測できると

いうことも報告されている⁶⁾。またGBSでGQ1b抗体が陽性の場合には人工呼吸器使用が必要になる率が高いことも報告されている⁷⁾。GBSの難治例や重症例には, 2回目のIVIg施行や, 補体系の阻害薬などの新規治療が考えられているが, そうした治療の適応症例かどうかを判定する際に, 前記の指標は有用と考えられる。

GBSでは副腎皮質ステロイド薬は単独では効果がないことが知られる。一方次に述べるCIDPでは副腎皮質ステロイド薬が有効である。このように治療方針に異なることから, GBSの診断の際に, 急性発症のCIDPの初発をみている可能性は考慮する必要がある。

GBSの亜型であるFisher症候群は, 欧米と比較して日本を含む東アジアでその頻度が高い⁸⁾。Fisher症候群の治療については, 大規模なランダム化比較対照試験は行われておらず, 症例ごとの検討が必要である。

II. CIDP

CIDPでは, IVIg, 副腎皮質ステロイド薬, PPの3つが, ファーストラインの治療として用いられる²⁾。この3つの治療法の間, 短期的な効果の差はないとされている。ただ, 簡便性と忍容性の高さについては, 副腎皮質ステロイド薬とIVIgがPPよりも優れている。

ファーストラインの治療法のうちどれかを施行して十分な効果が得られないときは, 他の2つの治療法のいずれかを行う。そして, ファーストラインの治療法の効果が不十分な場合に, その他の治療 (補足的治療法) を試みることとなる。補足的治療法には, cyclophosphamide, azathioprine, cyclosporinな

* Updates of Treatments for Immune-mediated Neuropathies.

** 近畿大学医学部神経内科 Susumu KUSUNOKI : Department of Neurology, Kinki University School of Medicine

どが使用される。現在CIDPに対するいくつかの新規治療法の治験が施行あるいは計画されている。

関連疾患である多巣性運動ニューロパチーについては、ステロイド薬は無効と報告されており、IVIgが第一選択薬である。IVIgが効果不十分な場合に各種の免疫抑制薬が考慮される。

III. パラプロテイン血症を伴うニューロパチー

Crow-Fukase症候群 (POEMS症候群) では、孤発性の形質細胞腫が存在する場合は、外科的切除や放射線療法が行われる。それ以外の場合は、従来melphalan療法等が行われてきたが、近年自己末梢血幹細胞移植を伴った大量化学療法の有用性が報告された⁹⁾。またthalidomideについて、わが国で医師主導治験が行われた。

それ以外のパラプロテイン血症を伴うニューロパチーでは、単クローン性免疫グロブリン (M蛋白) がIgAやIgGのアイソタイプであり、CIDPの診断基準を満たす場合には通常のCIDPと同様の治療が行われる。

一方アイソタイプがIgMの場合、IgM M蛋白が抗myelin-associated glycoprotein (MAG) 活性を持つかどうかを調べる必要がある。抗MAG活性をもつIgM M蛋白を伴うニューロパチーは、一般に治療抵抗性であるが、神経症状が患者の日常生活を妨げている場合は、IVIgあるいはPPは試みられてもよいとされている。またそれらが無効の場合にはrituximabの使用も考慮してよい。ただ免疫抑制薬を使用する際には、リスクとベネフィットを十分に考慮する必要がある。

抗MAG抗体活性をもつIgM M蛋白が標的として結合するのはHNK-1エピトープである。同エピトープをもつ抗原としてはMAGと糖脂質のSGPGがよく知られているが、それ以外にもPMP-22やP0などの糖蛋白や、phosphacanなどのプロテオグリカンもHNK-1エピトープを持つことが知られる。HNK-1エピトープを認識するいくつかのマウスモノクローナル抗体の反応を調べると、HNK-1エピトープが結合する基質が何かによって、各抗体の反応の強さが異なることがわかった。つぎにニューロパチー患者血中のIgM M蛋白の反応を調べたところ、やはり基質により反応の強さに違いがあることが明らかとなった。この違いが臨床的に意義をもつ可能性が考えられたため、phosphacanとMAGに対する反応の強さの比 (P/M比) と治療反応性や臨床経過との関連を検討したところ、P/M比が高い方が治療に抵抗性であり臨床症状の増悪も早いことがわかった¹⁰⁾。今後さらに症例を積み重ねて検討する必要があるが、P/M比は抗MAG抗体陽性ニューロパチーの治療を考える上で有用なマーカーとな

る可能性が考えられる。

おわりに

各種免疫性ニューロパチーの治療について述べ、IgMパラプロテイン血症を伴うニューロパチーにおいてIgM M蛋白の反応特異性の違いが新しい臨床マーカーとなる可能性を紹介した。免疫性ニューロパチーは、欧米とわが国で疾患の内容が多少異なる可能性もあることから、わが国におけるエビデンスを得ていくことがきわめて重要であり、今後のさらなる研究が必要な分野と考えられる。

本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業・組織や団体は以下の通り

講演料：日本血液製剤機構

文 献

- 1) ギラン・バレー症候群, フィッシャー症候群診療ガイドライン作成委員会: ギラン・バレー症候群, フィッシャー症候群診療ガイドライン2013. 南江堂, 東京, 2013
- 2) 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: 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. 南江堂, 東京, 2013
- 3) van Koningsveld R, Steyerber EW, Hughes RAC et al: A clinical prognostic scoring system for Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol* 6: 589-594, 2007
- 4) Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L et al: Early recognition of poor prognosis in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 76: 968-975, 2011
- 5) Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L et al: Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barré Syndrome. *Ann Neurol* 67: 781-787, 2010
- 6) Kuitwaard K, de Gelder J, Tio-Gillen AP et al: Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain-Barré Syndrome. *Ann Neurol* 66: 597-603, 2009
- 7) Kaida K, Kusunoki S, Kanzaki M et al: Anti-GQ1b antibody as a factor predictive of mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 62: 821-824, 2004
- 8) Mitsui Y, Kusunoki S, Arimura K et al: A multicenter prospective study of Guillain-Barré syndrome in Japan: a focus on the incidence of subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86: 110-114, 2015
- 9) Kuwabara S, Misawa S, Kanai K et al: Neurologic improvement after peripheral blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Neurology* 71: 1691-1695, 2008
- 10) Hamada Y, Hirano M, Kuwahara M et al: Binding specificity of anti-HNK-1 IgM M-protein in anti-MAG neuropathy: possible clinical relevance. *Neurosci Res* 91: 63-68, 2015

Updates of Treatments for Immune-mediated Neuropathies

Susumu KUSUNOKI

Department of Neurology, Kinki University School of Medicine

Immune-mediated neuropathies include Guillain-Barré syndrome (GBS), chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), IgM paraproteinemic neuropathy, and Crow-Fukase syndrome (POEMS). Plasmapheresis and intravenous immunoglobulin (IVIg) are useful for GBS in the acute phase. However, there are intractable or severe cases. Several clinical markers and biomarkers of intractable or severe GBS have been reported. For CIDP, IVIg, corticosteroids, and PP are the first-line treatments.

Supplementary treatments are considered when those first-line treatments are not effective. High-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation was reported to be effective for POEMS syndrome. Fine specificity of the IgM M-protein binding to HNK-1 epitope may be related with treatment resistance or progressive clinical courses in IgM paraproteinemic neuropathy.