様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成 23 年 5 月 2 日現在

機関番号：13901
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2009～2010
課題番号：21790839
研究課題名（和文）
難治性慢性免疫性ニューロパチーへの抗モノクロナール抗体療法の応用
研究課題名（英文）
Molecular-targ eted therapy for refractory immune-mediated neuropat hies
研究代表者
飯島 正博（IIJIMA MASAHIRO）
名古屋大学・医学系研究科・COE 特任助教
研究者番号：40437041

研究成果の概要（和文）：免疫療法に抵抗する難治性免疫性ニューロパチーに対して，rituximab の有効性と安全性を検討した．Rituximab は 375mg/m^2 を週に 1 回，計 4 回点滴静注し，多巣性運動ニューロパチー(MMN)1 例，慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)1 例，シェーグレン症候群に伴うニューロパチー(SN)1 例，抗 MAG 抗体陽性 IgM-MGUS ニューロパチー(IgM-N)4 例の全 7 症例に投与した．MMN では投与から一定期間ではあるが IVIg の投与間隔が延長できる可能性が示唆された．IgM-N は 4 例中 3 例で改善がみられ，新たな治療法として期待できる結果であった．全 7 症例で副作用はみられなかった．

研究成果の概要（英文）：In this study, we demonstrated the effect and safety of rituximab for various refractory immune-mediated neuropathies. Rituximab (375 mg/m^2 intravenously each week for 4 weeks) was administered in an openlabel design to one patient with multifocal motor neuropathy (MMN), one with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), one with neuropathy associated with Sjögren’s syndrome (SN), and four with anti-MAG IgM-MGUS neuropathy (IgM-N). Reduction of total IVIg requirements of a patient with MMN, although the effect was only temporary, were suggested to be responded to rituximab. Improvement of clinical status in three patients with IgM-N suggeted that rituximab was well tolerated and is a promising new drug. No adverse events occurred in all patients.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
2009 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
年度			
年度			
総　計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学
科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学
キーワード：(1) 免疫性ニューロパチー (2) 難治性ニューロパチー (3)　rituximab (4) 新規治療薬
(5) 多巣性運動ニューロパチー　(6)　CIDP　(7) 抗 MAG 抗体陽性 IgM-MGUS ニューロパチー

１．研究開始当初の背景

免疫学的機序が関与して発症する末梢神経障害（免疫性ニューロパチー）の病態解明は，近年急速な進展をみせている．慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)は後天性の脱髄性ニューロパチーを特徴とし，約 50%が慢性進行性であり，残りが再発性の経過をとる．近年，免疫グロブリン療法(IVIg)の登場により治療可能な免疫性ニューロパチーと考えられるようになってきた．IVIg の定期的な施行により寛解状態を維持できるような症例も増えてきている．しかしながらその長期予後については必ずしも明らかではなく，また約 30％の症例では種々の免疫療法に治療抵抗性で，IVIg の反復投与例では治療反応性が乏しい症例も存在する．このように現在の CIDP の治療として，その有効性・医療コスト・安全性の観点から最も頻用されている IVIg 療法にも，治療抵抗性の症例が少なくない．

難治性 CIDP と同様に難治性免疫性ニューロパチーとしては，多巣性運動ニューロパチー(MMN)，抗 MAG 抗体陽性 IgM-MGUS neuropathy(IgM-N)、Sjögren 症候群に伴うニューロパチー(SN)などが挙げられる．MMN は一般にステロイドや血漿交換が無効であり，有効なことが報告されているのは cyclophosphamide と IVIg である．特に IVIg は最も広く用いられており，control study でも有効性が確かめられている．しかしながら多くの症例では，IVIg の効果持続は 1～3 ヶ月程度であり，高価な IVIg 治療を短期間に反復せざるを得ない状況である．SN でも IVIg や血漿交換に反応の乏しいものや，反応はするものの短期間で再発を繰り返すものが存在し，IgM-N ではステロイド，IVIg，血漿交換の有効率は CIDP よりもさらに低いのが現状である．

一般的に免疫性ニューロパチーの治療としてエビデンスがあるのは，ステロイド療法，IVIg 療法，血漿交換療法であるであることが多い．ステロイド療法は安価で投与方法も簡便であるが，長期投与による副作用を考慮しなければならない．血漿交換は高価で治療手技が煩雑なため，実施施設が限られる．さらに治療効果が短期間であり，繰り返すことで効果が減弱することもしばしばみられる．IVIg 療法は医療コストとしては高価であるが，治療手技は容易で繰り返し投与可能なため，長期的な投与には最も適している．これらの治療に反応しない難治例には免疫抑制剤による治療が試みられるが，今のところその効果について確立されたものはない．このような状況の中で，特にステロイドや IVIg などエビデンスのみられる免疫療法に反応の乏しい難治症例に対して，新たな治療法の確立が望まれている．

２．研究の目的

免疫性ニューロパチーには，ギランバレー症候群，CIDP，MMN，IgM-N，SN や血管炎に伴うニューロパチーなど多岐にわたる．一部で IVIg やステロイドをはじめとする免疫療法に反応の乏しい症例群がいずれの疾患にも存在し，治療抵抗性をもたらす病態機序の解明や新規治療法の開発が期待されている．難治性ニューロパチーの病態には細胞性免疫や未知の自己抗体の関与が推定されているが，本研究では主に液性免疫因子への分子標的薬による介入を試みた．CD20 の発現が特徴の B cell 系システムへの選択的モノクローナル抗体である rituximab は，悪性リンパ腫をはじめとする血液疾患への有効性ならびに安全性がすでに確立しており，他の免疫性疾患への応用が期待できる．難治性免疫性ニューロパチー患者に rituximab を投与し，その有効性を検討した．

３．研究の方法

難治性慢性型免疫性ニューロパチー(CIDP, MMN, IgM-N, SN)患者に rituximab を投与し，次にあげる評価項目について経時的にそ

の有効性を検討した．また，再発を繰り返す症例に関しては寛解維持期間についても検討した．

(1) 神経症状

①以下に記した筋の徒手筋力テストを Medical Research Council (MRC) で評価し，その合計点を計測する．

(0～140 points)

deltoid, biceps and triceps brachii, finger extensors,finger flexors, first interosseus, wrist extensors, iliopsoas, hamstrings, quadriceps femoris, anterior tibial, gastrocnemius, peroneal, and extensor hallucis longus muscles

②各感覚 modality について以下の要領で点数化し，合計点を計測する．

(0～56　points)

Touch and pin prick sensation: 4=normal, 3=abnormal distal to wrist/ankle, 2=abnormal distal to half forearm/leg, 1=abnormal distal to knee/elbow, 0=abnormal distal to groin/ axilla.

Vibration sense: 128 Hz tuning fork perception on: 4=middle finger/hallux, 3=ulnar styloid/medial malleolus, 2=elbow/knee, 1=clavicle/iliac crest, 0=absent.

Joint position sensation of middle finger/hallux: 2=normal, 1=diminished, 0=absent.

(2)血清

γグロブリン(IgG/IgA/IgM)，血沈，C3，C4，補体価，抗 SS-A/B 抗体の測定する．

(3)末梢神経伝導検査

正中，尺骨，脛骨，腓腹神経を測定する．

安全性評価委員会は独立した外部委員会として設定し，名古屋大学倫理委員会，IRB の承認のもと文書によるインフォームドコンセントを得た例についてのみ実施した．

４．研究成果

(1) 多巣性運動ニューロパチーの 1 例は rituximab 投与前，IVIg にはよく反応するものの，4 週毎の投与が必須であった．rituximab 治療後も IVIg を継続投与したが，2 ヶ月後からは IVIg の投与間隔を 6～7 週まで延長することができた．しかしながら投与後 7 ヶ月より，再び 4 週毎の IVIg が必要となった．本症例において，rituximab は IVIg に代わる治療とはなり得なかったが，投与後の約半年間は IVIg を投与間隔を延長できる可能性が示唆された．

(2) 難治性 CIDP の 1 例は,本治療により CD20 陽性細胞の消失を確認できたものの，各評価項目に明らかな改善はみられなかった．今後さらなる症例の蓄積が必要である．

(3) シェーグレン症候群に伴うニューロパチーの 1 例は，初回投与からおよそ 3 ヶ月で各評価項目を収集しつつある段階であるが，現時点での治療効果は良好である．

(4) 液性因子の関与が強い抗 MAG 抗体陽性 IgM-N は，4 例中 3 例でいずれかの評価項目の改善がみられた．以下に各評価項目の推移を図 1 から図 6 で示す．

徒手筋力(図 1)は 2 例で改善し, 1 例は軽度悪化した．残りの 1 例は投与前から筋力低下はみられず，治療後もその状態を維持できた．感覚障害(図 2)は 3 例で四肢末梢の自覚的なしびれ軽減と範囲の縮小がみられた．1 例は治療前と比べて軽度悪化した．また，modified Rankin Scale の推移(図 3)は 2 例で改善，1 例は不変で残りの 1 例は 1 段階悪化した．血清 IgM 値(図 4)は全例で低下がみられ，末梢神経伝導検査では，正中神経 MCV(図 5)の緩やかな改善と CMAP(図 6)の改善がみられた．CMAP の改善は特に有効であった症例で顕著であった．

図 1 徒手筋力テストの推移

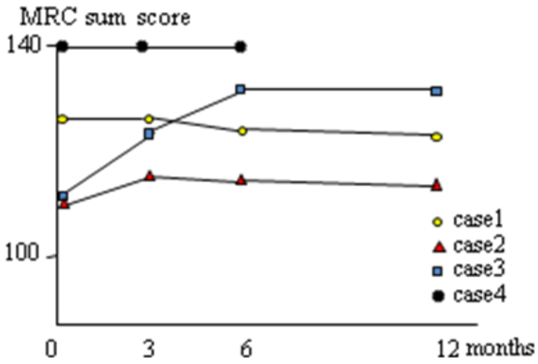


図 2 感覚障害の推移

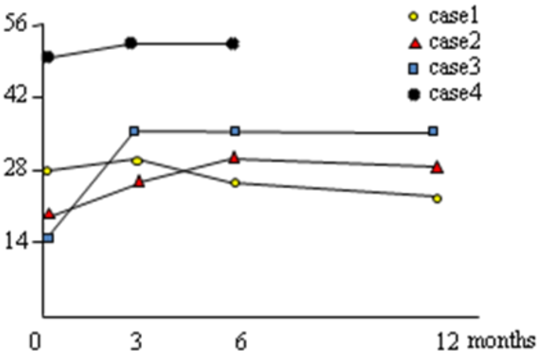


図 3 modified Rankin Score の推移

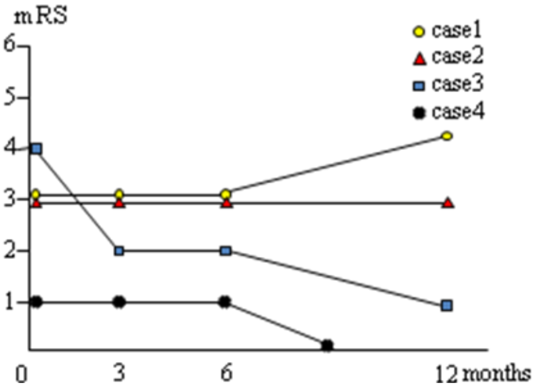


図 4 血清 IgM の推移

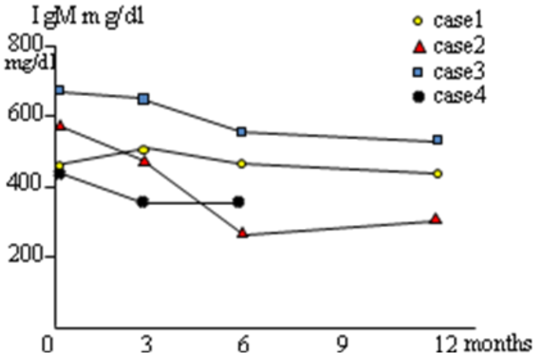


図 5 正中神経伝導速度の推移

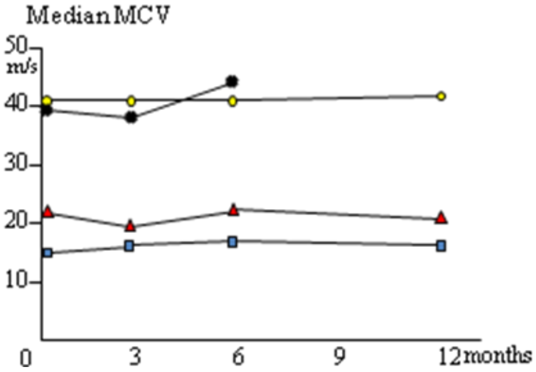
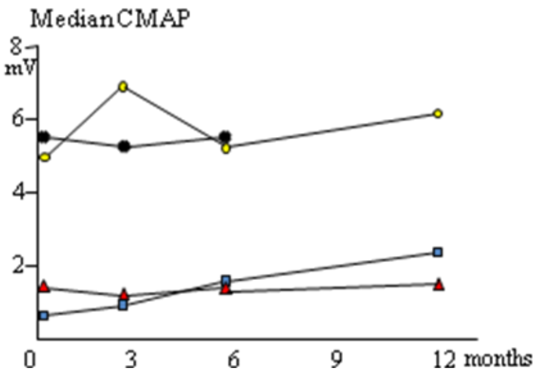


図 6 正中神経複合筋活動電位の推移



全７症例(MMN1 例,CIDP1 例,SN1 例,IgM-N4 例)への投与で副作用は全くみられなかった．MMN では投与から一定期間ではあるものの，IVIg の投与間隔が延長できる可能性が示唆された．IgM-N は４例中３例で改善がみられた．大半の症例が種々の免疫療法に抵抗性を示すなかで，新たな治療法として期待できる結果であった．IgM-N のうち，全体を通して臨床的評価項目の改善が他の症例に比べて乏しかった症例(case1)は,発症から 10 年と,改善がみられた他の３症例に比べて極めて長い経過であった．IgM-N では rituximab により神経症状の改善が期待できるが，より早期からの投与を考慮する必要があると考えられた．

５．主な発表論文等
（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 ９ 件）

① 飯島正博, 小池春樹，祖父江元
末梢神経障害 CIDP の遺伝子多型と治療反応性
Annual Review 神経　2011；Page300-309
査読無

② Kawagashira Y, Koike H, Tomita M, Morozumi S, Iijima M, Nakamura T, Katsuno M, Tanaka F, Sobue G Morphological progression of myelin abnormalities in IgM-monoclonal gammopathy of undetermined significance anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. J Neuropathol Exp Neurol. 2010;69:1143-57. 査読あり

③ Koike H, Kiuchi T, Iijima M, Ueda M, Ando Y, Morozumi S, Tomita M, Kawagashira Y, Watanabe H, Katsuno M, Shimoyama Y, Okazaki Y, Kamei H, Sobue G. Systemic but asymptomatic transthyretin amyloidosis 8 years after domino liver transplantation. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010; Epub ahead of print 査読あり

④ Koike H, Atsuta N, Adachi H, Iijima M, Katsuno M, Yasuda T, Fukada Y, Yasui K, Nakashima K, Horiuchi M, Shiomi K, Fukui K, Takashima S, Morita Y, Kuniyoshi K, Hasegawa Y, Toribe Y, Kajiura M, Takeshita S, Mukai E, Sobue G. Clinicopathological features of acute autonomic and sensory neuropathy. Brain. 2010;133:2881-96. 査読あり

⑤ Kawagashira Y, Kondo N, Atsuta N, Iijima M, Koike H, Katsuno M, Tanaka F, Kusunoki S, Sobue G. IgM MGUS anti-MAG neuropathy with predominant muscle weakness and extensive muscle atrophy. Muscle Nerve. 2010;42:433-5. 査読あり

⑥ Kawagashira Y, Watanabe H, Morozumi S, Iijima M, Koike H, Hattori N, Sobue G. Differential response to intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy among multifocal and polyneuropathy types of painful diabetic neuropathy. J Clin Neurosci. 2010;17:1003-8. 査読あり

⑦ Koike H, Koyano S, Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Hattori N, Vernino S, Sobue G. Slowly progressive autonomic neuropathy with antiganglionic acetylcholine receptor antibody. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010;81:586-7. 査読あり

⑧ Tomita M, Watanabe H, Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Nakamura T, Katsuno M, Koike H, Hattori N, Hirayama M, Kusunoki S, Sobue G. Pyramidal tract involvement in Guillain-Barré syndrome associated with anti-GM1 antibody. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010;81:583-5. 査読あり

⑨ 飯島正博，小池春樹，祖父江元
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー(CIDP)の多様性 CIDP の臨床像と予後規定因子
神経内科 2010；72 Page275-283　査読無

〔学会発表〕（計 14 件）

① 飯島正博 他
CIDP の生検末梢神経における遺伝子発現解析
第 21 回日本末梢神経学会学術集会
2010 年９月 3-4 日　仙台

② 冨田稔，飯島正博 他
悪性リンパ腫に関連したニューロパチーの臨床病理学的特徴
第 21 回日本末梢神経学会学術集会
2010 年 9 月 3-4 日　仙台
③ 小池春樹、飯島正博 他
FAP 患者からの生体ドミノ肝移植症例の剖検病理所見
第 21 回日本末梢神経学会学術集会
2010 年 9 月 3-4 日　仙台
④ 小池春樹，飯島正博 他
家族歴を認めない FAP ATTR Val30 Met の臨床病理の検討
第 21 回日本末梢神経学会学術集会
2010 年 9 月 3-4 日　仙台
⑤ 川頭祐一，飯島正博 他
シェーグレン症候群に伴うニューロパチー　Ataxic form と Painful form の病理学的特
第 21 回日本末梢神経学会学術集会
2010 年 9 月 3-4 日　仙台
⑥ 橋本里奈，飯島正博 他
Crow-Fukase 症候群における臨床的特徴およびミエリン形態異常と脱髄の関係
第 21 回日本末梢神経学会学術集会
2010 年 9 月 3-4 日　仙台
⑦ 両角佐織，飯島正博 他
Microscopic polyangiitis における末梢神経障害と血管炎の三次元的分布
第 21 回日本末梢神経学会学術集会
2010 年 9 月 3-4 日　仙台
⑧ 藤岡祐介，飯島正博 他
Rituximab が著効した IgM M 蛋白血症に伴う抗 MAG 抗体関連ニューロパチーの 1 例
第 28 回日本神経治療学会
2010 年 7 月 15-16 日　横浜
⑨ 原敬史，飯島正博 他
特発性後天性全身無汗症の 1 例
第 28 回日本神経治療学会
2010 年 7 月 15-16 日　横浜
⑩ 飯島正博 他
CIDP における軸索関連分子 TAG-1 の治療反応性への関与
第 51 回日本神経学会総会
2010 年 5 月 20-22 日　東京
⑪ 冨田稔、飯島正博 他
悪性リンパ腫に関連したニューロパチーの臨床病理学的特徴
第 51 回日本神経学会総会
2010 年 5 月 20-22 日　東京
⑫ 小池春樹、飯島正博 他
家族歴を認めない FAP ATTR Val30 Met の臨床病理の検討
第 51 回日本神経学会総会
2010 年 5 月 20-22 日　東京
⑬ 川頭祐一、飯島正博 他
シェーグレン症候群に伴うニューロパチー　Ataxic form と Painful form の病理学的特徴第 51 回日本神経学会総会
2010 年 5 月 20-22 日　東京
⑭ 両角佐織、飯島正博 他
Microscolic polyangiitis 剖検例における末梢神経と一般臓器の血管炎の比較
第 51 回日本神経学会総会
2010 年 5 月 20-22 日　東京

〔図書〕(計 1 件)
飯島 正博
中外医学社 Clinical Neuroscience 2010 p130

６．研究組織
(1)研究代表者
飯島 正博 (IIJIMA MASAHIRO)
名古屋大学・医学系研究科・COE 特任助教
研究者番号：40437041

(2)研究分担者 なし
(　　)

研究者番号：

(3)連携研究者 なし
(　　)

研究者番号：