

図1 BBBの基本構造
(神田隆：血液脳関門・血液神経関門. 内科
105：846-851, 2010より引用)

の制御も BBB を抜きにして語ることはできない。本稿の目的は、近年急速に知見が集積されている BBB の分子メカニズムを、とくに神経疾患の発症・増悪プロセス、治療という面にスポットをあてて概説することにある。

1 BBBの構造

BBBの基本構造を図1に示す。BBBは脳の毛細血管に存在し、管腔に面した内層から順に血管内皮細胞(青色)、血管周細胞(赤色)、神経膠細胞(黄色)の3つの細胞からなる。実際のバリアーとしての機能をもち、バリアーの本体としてはたらくのは最内層で血液成分と直接接触する血管内皮細胞であるが、同細胞のバリアー機能維持には血管周細胞と神経膠細胞から放出される液性因子が必須であり、とくに近年、血管周細胞の神経系バリアーシステムでの役割¹⁾²⁾に注目が集まっている。血管周細胞は血管内皮細胞と非常に近接した位置に存在し、両者は共通の基底膜(水色)に覆われている。その外側にもう一枚基底膜があり(黄緑色)、そこに神経膠細胞の足突起(黄色)が接する。

2 BBB構成内皮細胞の特性

一般臓器内皮細胞との対比で脳微小血管内皮細胞の特性をまとめると、次の4つに集約できる。

1. Fenestrationがない(無窓である)
2. Pinocytotic activityがきわめて低い
3. 複雑でかつ連続性のある tight junction を有し

ている

4. 膜上に多彩なトランスポーター、受容体が発現している

上記1~3によって、多くの物質の内皮細胞間(paracellular)、内皮細胞内(transcellular)を経由する輸送が阻止される。また、4による脳への栄養物質の運搬と不要物質の排泄も、BBBの重要な機能の1つである。

1, 2の背景となる分子機構については残念ながら大きな進展はないが、3, 4に関してはこの10年あまりのあいだに長足の進歩がある。次に述べるバリアーの“破綻”と関係するのは3を構成する分子である。

3 BBBの“破綻”には2つのメカニズムがある

①paracellular pathway(内皮細胞間の間隙)を通る液性因子の中樞神経内漏出

②BBBを乗り越える炎症細胞の中樞神経実質内浸潤の2つである。造影MRIでのガドリニウム造影効果は①を可視化したものである。②が起これば内皮細胞に反応性の変化をきたして①が誘導される結果になり、①②は多くの病態で同時に動くと考えてよい。しかし、このまったく分子メカニズムの異なる2つの過程を区別せずに“BBBの破綻”と一括りにしていることが、BBBに関する議論が混乱している最大の原因であろうと筆者は考える。以下、2つのメカニズムの背景となる分子機構を概説する。

●1. paracellular pathway(内皮細胞間の間隙)を通る液性因子の中樞神経内漏出

BBBでparacellular pathwayを遮るものの実体はいうまでもなくtight junctionであり、tight junctionの破綻はtight junctionを構成する分子の機能不全と密接に関連している。Tight junction構成分子の実態が明らかになったのはこの10年余りのことであり、ここにはわが国の研究者が多数貢献していることを強調しておきたい。BBBを構成する分子としては、zonula occludens(ZO)-1, ZO-2, ZO-3, cingulin, 7H6などの細胞質に存在する蛋白やjunctional adhesion molecules(JAMs), endothelial selective adhesion molecule(ESAM)などの免疫グロブリンスーパーファミリーに属する膜蛋白がよく知られていた

が、現時点では claudin family³⁾と occludin⁴⁾とよばれる 2 つの膜蛋白が tight junction の強度を決定する因子として最も重要と考えられている。

Claudin family と occludin はともに 4 回の膜貫通ドメインをもつ膜蛋白である。両者のあいだにアミノ酸配列の近似はない。いずれも現在では tight junction の分子指標として重用されているが、occludin についてはノックアウトマウスを作製しても tight junction 構造は保たれることが明らかにされており⁵⁾、現在では claudin family がバリアー機能の中心的役割を担う蛋白群と位置づけられている。BBB 構成内皮細胞には claudin-1, claudin-5, claudin-12 の 3 種が確実に存在するものと考えられており、なかでも最重要視されているのが claudin-5 である。この claudin-5 は BBB 構成血管のみならず全身の血管内皮細胞に発現している蛋白であるが、claudin-5 ノックアウトマウスでは BBB での tight junction 構造は正常に保たれているものの 800Da 未満の小分子量物質の透過性が選択的に増加する所見が得られており⁶⁾、また、claudin-5 を非発現内皮細胞株に強制発現させることによりバリアー機能の強化がみられる⁷⁾など、この物質のバリアー機能への強い関与を示唆する実験結果が多く得られている。

筆者はウシ、げっ歯類の BBB/BNB 由来内皮細胞の一次培養系を用いて、各種炎症性サイトカインや患者血清、抗ガングリオン抗体などのバリアー機能に与える影響を観察してきた^{1)8)~10)}が、最近、ヒトおよびげっ歯類の BBB 由来不死化内皮細胞株の樹立に成功し、バリアー機能の変化を分子レベルで追跡可能な実験系を確立した。このヒト BBB 由来不死化内皮細胞株 (TY08 株¹¹⁾、TY09 株) は隣接する内皮細胞/内皮細胞境界に claudin-5 を発現し、高い TEER (transendothelial electrical resistance) 値と低い¹⁴C-inulin 透過性をあわせもったすぐれたバリアー由来細胞であり、今後の広範な利用が見込まれる。Neuromyelitis optica 患者血清などを TY08 細胞に添加することでバリアー機能の生理的低下と並行して claudin-5 の downregulation が観察されており (投稿準備中)、claudin-5 は paracellular pathway にかかわる BBB 機能の生理学的指標になりうるものとする。EAE 動物を用いた *in vivo* の実験でも、神経膠細胞に由来する vascular endothelial growth factor (VEGF)-A が中枢神経微小血管内皮細胞の claudin-5 と occludin の発現を低下させ、

BBB 破綻に導く¹²⁾という知見が最近示されている。

● 2. BBB を乗り越える炎症細胞の中中枢神経実質内浸潤

白血球の中中枢神経系浸潤は、

- ① BBB 構成内皮細胞表面への緩やかな接着 (rolling) →
- ② 強固な接着 (attachment) →
- ③ 接着後のゆっくりした移動 (crawling) →
- ④ 内皮下への遊出 (diapedesis/migration)

の 4 つの連続した過程である (図 2)。この 4 段階のプロセスとそれぞれに関与する分子は、まず一般臓器での炎症につき詳しく調べられ、少し遅れて中枢神経系での浸潤過程が明らかになったという経緯がある。①②については詳細まで非常によく解析されているが、③④の分子過程はいまだよくわかっていない部分が多い。一般臓器での分子プロセスと中枢神経系のそれはほぼ同一と考えてよいが、いくつか異なるところがあり注意を要する¹³⁾。

①は、急速に血管内を移動している白血球が、内皮細胞側へ足を出して一過性に接触 (tether) しつつ、ちょうど毛足の長い絨毯の上を転がるように内皮細胞表面でスピードを緩める過程である。一般臓器の血管系ではセレクチンファミリー (内皮細胞に発現する E-セレクチンと P-セレクチン、白血球側に発現する P-セレクチンの 3 者) とその糖リガンドが主役をなすと考えられている。一方、中枢神経血管での白血球 rolling におけるセレクチンの意義については議論があり、内皮細胞側の重要なセレクチンである P-セレクチンの欠損、機能的ブロックのいずれも EAE 発症には影響しない¹⁴⁾というデータが提出されている。また、活性化 T 細胞による非炎症中枢神経系への最初の接着はセレクチンを必要とせず、VLA-4/VCAM システムを介していきなり血管系に capture されるが、炎症が進行すると PSGL-1/P-セレクチンを介した rolling の過程が主役になるという説もある。

Rolling を起こしている白血球表面の G 蛋白共役的受容体には、内皮細胞表面に発現しているケモカインが結合する。この結果、白血球表面のインテグリン (たとえば VLA-4: $\alpha 4\beta 1$ -integrin, LFA-1: $\alpha L\beta 2$ -integrin) はクラスタリングとコンフォメーション変化を起こし、②以

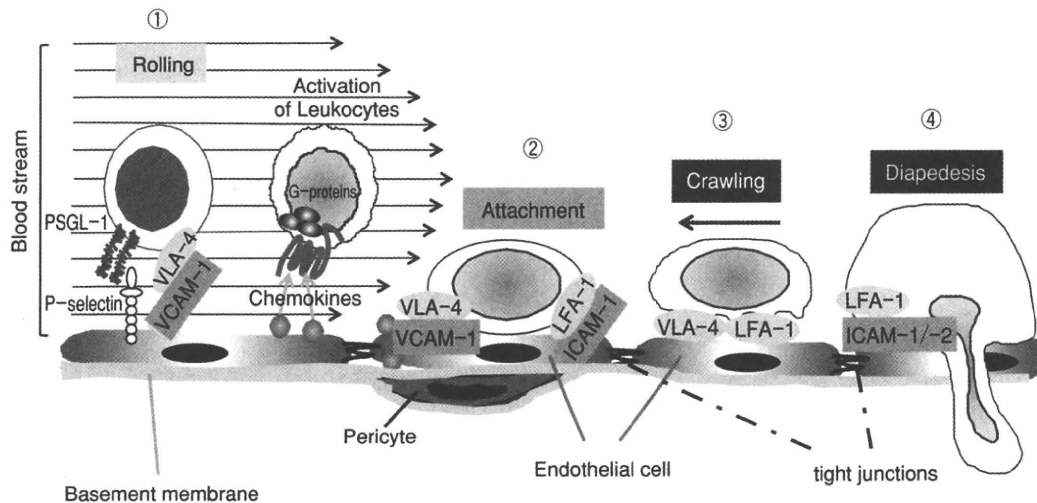


図2 BBBでの白血球の接着→浸潤に至る過程

流血中を勢いよく流れる白血球は①rollingの過程によって減速するとともに内皮細胞からのケモカインによって活性化され、つづいて、VLA-4/VCAM-1, LFA-1/ICAM-1の2つのシステムを介して②強固な接着 (attachment) をきたす。その後、③血流と反対方向にゆっくりと内皮細胞上を這って (crawling)、④内皮細胞の中を突っ切る形で浸潤 (diapedesis) する。

下の強固な接着の準備がなされる。

②は白血球の中核神経浸潤の中核をなすステップである。(1) VLA-4 (白血球側)/VCAM-1 (内皮細胞側) と (2) LFA-1, Mac-1 (いずれも白血球側)/intercellular adhesion molecule (ICAM)-1, ICAM-2 (内皮細胞側) の2つの接着系が関与して、白血球は内皮細胞表面にしっかりと捕えられ静止する。BBBではVLA-4/VCAM-1がより重要と考えられており、このシステムの阻害は、病的白血球のBBB侵入を抑制してマウスのEAE, ヒトのMSの双方ともに発症抑制・軽症化につながる¹⁵⁾。一方、LFA-1またはICAM-1の欠損ないし機能喪失がEAEモデルに与える影響については一定の見解が得られていない。

③強固に内皮細胞表面に接着した白血球は、内皮細胞表面で“這って (crawl)” 血流方向に逆らって遊走可能な場所まで移動する¹⁶⁾。このcrawlingのあいだ、白血球は血流によるshear forceに耐えて剥がれ落ちないようにしなければならず、ここでの白血球/内皮細胞の接着にはVLA-4/VCAM-1, LFA-1/ICAM-1, ICAM-2の双方のシステムが関与していると考えられている。

④の主役はLFA-1/ICAM-1, ICAM-2と推定されているがいまだよくわかっていない。その他、このプロセスにはplatelet endothelial cell adhesion molecule (PECAM),

インターロイキン (IL)-8, CD99, monocyte chemoattractant protein (MCP)-1, matrix metalloproteinase (MMP)-9などの多数の分子が関与していると考えられている。IL-1 β , tumor necrosis factor (TNF)- α , インターフェロン (IFN) γ などの炎症性サイトカインは、いずれも①~④に至るこれらの接着因子の発現に参画して炎症細胞浸潤に寄与する¹⁷⁾。

いったん侵入した炎症細胞は再び局所で炎症性サイトカインをパラクラインに放出し、更なる接着因子発現の増強を引き起こす。しかし、内皮細胞上あるいは白血球上に表現された接着因子はいつまでも膜上にとどまるわけではなく、蛋白質分解酵素の作用で切離 (shedding) され、血中に可溶性接着因子として放出される。この可溶成分はリガンドと結合し、本来の接着を阻害するネガティブフィードバック機構の一端を担う。

接着因子の操作でBBB破壊を食い止めるとすると、接着因子の発現そのものを抑制する方法と、可溶性接着因子の放出を促進する方法の2つの戦術が考えられる。rolling, attachment, crawling/migrationのいずれのプロセスをブロックしても白血球の浸潤は抑制可能である¹⁸⁾が、現在MSに対し広く使用されているnatalizumab (わが国では未認可) は、VLA-4の構成成分である $\alpha 4$ -integrinに対する抗体製剤であり、上に述べたように細胞接着カ

スケードのなかで最も強力な接着過程と考えられている VLA-4/VCAM-1 の接着を強力に阻害する。本剤は MS の病因そのものである中枢神経系ミエリンに対する自己免疫現象の抑制ではなく、BBB での細胞侵入をターゲットとするだけで MS の増悪が抑制できるということを証明した画期的な薬剤といえる。しかし、病的 T 細胞だけでなく immunosurveillance に関与するであろう T 細胞なども含めすべての白血球の中枢神経内へのアクセスをブロックするゆえ、2010 年 1 月末の時点で全世界で 31 人の進行性多巣性白質脳症患者¹⁹⁾が発生し、この数は月ごとに増えている事実は看過できない。natalizumab が難治性 MS に対するきわめて有用な薬物であることは認めたくえ、今後はよりきめ細かく、たとえば病的 T 細胞のみを BBB レベルでブロック可能な薬物の開発が待たれる。

● 3. 液性因子の脳内流入は必ずしも白血球による BBB 破綻の二次的現象ではない

サイトカインは大部分が 8~26 kDa のサイズをもつポリペプチドであり、健全な BBB が、単純拡散の形でサイトカインを通過させるとは考えにくい。このため、かつてはサイトカインの流入は白血球浸潤によって破壊された BBB の隙間から二次的に起きると考えられていた。現在では、T 細胞を含む白血球の大部分は内皮細胞をすり抜ける際に細胞間 (paracellular) ではなく、内皮細胞細胞体の真ん中を突っ切る形 (transcellular) で入っていくとする考えが有力で²⁰⁾、したがって、白血球浸潤と液性因子の漏れは必ずしも並行しない。しかし、白血球が多量に中枢神経内へ浸潤している状態では、内皮細胞、ミクログリアなどの活性化が起こっており、そこで産生されたいくつかの炎症性サイトカインは、BBB 構成内皮細胞に直接的にはたらいってその透過性を増し、自らを含む多数の液性因子の中枢神経内流入を促す。BBB の透過性を増加させるサイトカインは、TNF- α 、IFN γ 、IL-1 β などの炎症性サイトカインと上述の vascular endothelial growth factor (VEGF) が代表的なものである。

● 4. BBB 内皮細胞上の transporter, receptor

BBB には脳に必要な物質を血液から効率よく取り込み、また、不要物をすみやかに血中へ排泄するはたらきがあることはすでに述べた。この機構の主役をなすのは、

血管内皮細胞の脳側、または管腔側の細胞膜に局在する各種トランスポーターである²¹⁾が、最近、ABC トランスポーターとよばれる、管腔側細胞膜に局在する排出系のトランスポーターが注目されている。なかでも臨床的に重要と考えられるのは MRP 1~3/ABCC 1~3、P-glycoprotein/ABCB 1、BCRP/ABCG 2 の 3 者で、それぞれ、メトトレキサート、ミトキサントロンなど重要な薬物の神経系への流入を妨げている。近年、進行性の MS 患者脳の脳軟膜に異所性の B-cell follicle が形成されることが話題になっているが²²⁾²³⁾、secondary progressive MS (SPMS) や primary progressive MS (PPMS) など、BBB が閉じてしまっている患者で BBB の向こう側に活動性の自己免疫現象が起きているとすれば、ABC トランスポーターによる免疫抑制薬の脳外への強制排泄は今後、克服しなければならぬ重要な課題になるものと思われる。また、BBB 構成内皮細胞に発現する receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) は血液から脳へ β アミロイド引き込みに、LRP-1 は脳から血管へのアミロイドくみ出しにそれぞれ関与する受容体であると考えられている²⁴⁾。アルツハイマー病の病態解明・新規治療法開発にも、BBB 構成内皮細胞に関する知識は今後ますます重要になっていくものと思われる。

おわりに

近年の分子生物学的・細胞生物学的手法の発展により、BBB に関する基礎的知識は飛躍的に増加した。本稿の記載は内皮細胞にとどめているが、BBB のその他の構成成分、すなわち血管周細胞、神経膠細胞、基底膜も、それぞれが独自の分子メカニズムを介して BBB 機能の維持に重要な役割を果たしていることは銘記されたい。BBB は単なる神経系と全身循環系を隔てる障壁ではなく、難治性神経疾患の治療法開発の key となる臓器であり、BBB 構成内皮細胞はその主役であると位置づけることができる。今後の一層の研究の発展と新たな若手研究者の参入を望みたい。

● 文 献 ●

- 1) Sano Y *et al*: Endothelial cells constituting blood-nerve barrier have highly specialized characteristics as barrier-forming cells. *Cell Struct Funct* 32: 139-147, 2007

- 2) Shimizu F *et al* : Peripheral nerve pericytes originating from the blood-nerve barrier expresses tight junctional molecules and transporters as barrier-forming cells. *J Cell Physiol* **217** : 388-399, 2008
- 3) Morita K *et al* : Claudin multigene family encoding four-transmembrane domain protein components of tight junction strands. *Proc Natl Acad Sci USA* **96** : 511-516, 1999
- 4) Furuse M *et al* : Occludin : a novel integral membrane protein localizing at tight junctions. *J Cell Biol* **123** (6 Pt 2) : 1777-1788, 1993
- 5) Saitou M *et al* : Complex phenotype of mice lacking occludin, a component of tight junction strands. *Mol Biol Cell* **11** : 4131-4142, 2000
- 6) Nitta T *et al* : Size-selective loosening of the blood-brain barrier in claudin-5-deficient mice. *J Cell Biol* **161** : 653-660, 2003
- 7) Ohtsuki S *et al* : Exogenous expression of claudin-5 induces barrier properties in cultured rat brain capillary endothelial cells. *J Cell Physiol* **210** : 81-86, 2007
- 8) Kanda T *et al* : Isolation and culture of bovine endothelial cells of endoneurial origin. *J Neurosci Res* **49** : 769-777, 1997
- 9) Kanda T *et al* : Anti-GM1 antibody facilitates leakage in an *in vitro* blood-nerve barrier model. *Neurology* **55** : 585-587, 2000
- 10) Kanda T *et al* : Sera from Guillain-Barre patients enhance leakage in blood-nerve barrier model. *Neurology* **60** : 301-306, 2003
- 11) Sano Y *et al* : Establishment of a new conditionally immortalized human brain microvascular endothelial cell line retaining an *in vivo* blood-brain barrier function. *J Cell Physiol* 2010 [Epub ahead of print]
- 12) Argaw AT *et al* : VEGF-mediated disruption of endothelial CLN-5 promotes blood-brain barrier breakdown. *Proc Natl Acad Sci USA* **106** : 1977-1982, 2009
- 13) Engelhardt B : T cell migration into the CNS during health and disease : Different molecular keys allow access to different CNS compartments. *Clin Exp Neuroimmunol* **1** : 79-93, 2010
- 14) Döring A *et al* : E- and P-selectin are not required for the development of experimental autoimmune encephalomyelitis in C57BL/6 and SJL mice. *J Immunol* **179** : 8470-8479, 2007
- 15) Engelhardt B *et al* : The development of experimental autoimmune encephalomyelitis in the mouse requires alpha4-integrin but not alpha4beta7-integrin. *J Clin Invest* **102** : 2096-2105, 1998
- 16) Ley K *et al* : Getting to the site of inflammation : the leukocyte adhesion cascade updated. *Nat Rev Immunol* **7** : 678-689, 2007
- 17) Engelhardt B : Immune cell entry into the central nervous system : involvement of adhesion molecules and chemokines. *J Neurol Sci* **274** : 23-26, 2008
- 18) Kanda T *et al* : Interleukin 1 β up-regulates the expression of sulfoglucuronosyl paragloboside, a ligand for L-selectin, in brain microvascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* **92** : 7897-7901, 1995
- 19) Clifford DB *et al* : Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis : lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* **9** : 438-446, 2010
- 20) Wong D *et al* : *In vitro* adhesion and migration of T lymphocytes across monolayers of human brain microvessel endothelial cells : regulation by ICAM-1, VCAM-1, E-selectin and PECAM-1. *J Neuropathol Exp Neurol* **58** : 138-152, 1999
- 21) Girardin F : Membrane transporter proteins : a challenge for CNS drug development. *Dialogues Clin Neurosci* **8** : 311-321, 2006
- 22) Magliozzi R *et al* : Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* **130** (Pt 4) : 1089-1104, 2007
- 23) Lassmann H : What drives disease in multiple sclerosis : inflammation or neurodegeneration? *Clin Exp Neuroimmunol* **1** : 2-11, 2010
- 24) Bell RD *et al* : Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* **118** : 103-113, 2009

かんだ・たかし

神田 隆 山口大学大学院医学系研究科神経内科学教授

1956年、大阪生まれ。

1981年、東京医科歯科大学医学部卒業。1985年、同大学院修了(医学博士)。1990年、米国・南カリフォルニア大学神経学教室。1992年、米国・ヴァージニア医科大学分子生物学教室。1999年、東京医科歯科大学医学部附属病院講師。2000年、同大学院助教授。2004年より現職。専門は、臨床神経学、神経免疫学。研究テーマは、血液脳関門、血液神経関門の分子生物学。自己免疫性神経疾患の発症メカニズム、末梢神経の病理学。趣味は、半分寝ながらクラシックを聴くこと。鼻唄の作曲家はドビュッシー、プッチーニ、ブラームス。

CIDPの治療選択

神田 隆 (山口大学大学院医学系研究科神経内科学教授)

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパシー (CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy) の治療で第1選択 (ファースト・ライン) になりうる治療法は3つ、副腎皮質ステロイド療法、大量ガンマグロブリン静注療法 (IVIg)、血液浄化療法である。

この3つの治療法のそれぞれの位置づけと選択、各治療法の実際、維持療法、治療抵抗例、無効例への対処などについて概説する。



〈文献〉

- 1) Hughes R, Bensa S, Willison H et al: Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group: Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 50: 195-201, 2001
- 2) Mehndiratta MM, Hughes RA and Agarwal P: Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. CD003906, 2004
- 3) Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF et al: Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol* 11: 136-141, 1982
- 4) Mehndiratta MM and Hughes RA: Corticosteroids for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. CD002062, 2002
- 5) Gorson KC, Alam G and Ropper AH: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. *Neurology* 48: 321-328, 1997

ファースト・ラインの治療法の位置づけ

IVIgと血液浄化療法にはそれぞれ複数のランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) があり、class Iのエビデンスを有する治療法である^{1,2)}。一方、副腎皮質ステロイド療法には有用性を示したRCTは1つしかなく³⁾、この論文もブラインドがかかっていないなど現在の水準からみると問題が多い。CIDPでのプレドニゾロン (PSL) 使用は、客観的なグレードの高いエビデンスに支えられているというよりもこの薬が長きにわたって使われてきたという実績に基づくものと考えてよい⁴⁾。しかし、このことはCIDPを治療するにあたって副腎皮質ステロイド療法が他の2者より劣るということを意味するものではない。

この3つの治療法の短期的な効果については差がないとする研究が多い。どれを最初に施行するかは、それぞれの副作用 (表1) や医療環境を勘案して決定する。2009年10月からCIDPが厚生労働省の指定する特定疾患 (45疾患から56疾患に増加) に含まれることになり、患者負担が大幅に軽減されるようになった。患者さんの経済状態 (副腎皮質ステロイドは安価な薬であり、IVIgと血液浄化療法は高額医療に属する) によって治療選択が左右されることがほとんどなく

表1 CIDPのファースト・ラインの治療法の主要な副作用

IVIg	アナフィラキシー (IgA欠損症患者で特に注意が必要)、血栓症 (脳梗塞、心筋梗塞、網膜中心静脈閉塞症、深部静脈血栓症、肺梗塞など)、可逆性の血管攣縮 (可逆性脳症)、無菌性髄膜炎、急性腎不全、発疹、好中球減少症
副腎皮質ステロイド療法	高血糖、高血圧、骨粗鬆症、大腿骨頭壊死、骨折、胃炎と消化管出血、緑内障、白内障、創傷治癒の遅延、易感染性、ステロイドミオパチー、低カリウム血症、小児での成長抑制、うつ状態、多幸症、不眠、視床下部-下垂体-副腎系の抑制
血液浄化療法	カテーテル感染、気胸、血管穿孔、低血圧、クエン酸による低カルシウム血症、血栓症、出血

なったのは大変望ましいことである。また、副腎皮質ステロイド、IVIgは診療所を含むどの医療施設でも実施できるが、血液浄化療法は施行可能な病院が限定されることも判断材料となる。

ファースト・ラインのうちどれを選ぶか

3つの治療法は短期的には同等に有用であるが、単独療法を行った場合、血液浄化療法での再発率はIVIgよりも高いという報告がある。施行できる施設の問題なども含めると、血液浄化療法は他の2つより1歩下がった位置にあると考えてよいと思われる。

副腎皮質ステロイド療法とIVIgの間には臨床効果の上での優劣はないと考えてよい。双方ともどのような医療施設でも施行できるとはいえ、IVIgは連日 (基本的には5日間) 点滴のために拘束される時間が生じるわけで、簡便性の点ではステロイドに勝る治療法はない。しかし、CIDPは基本的に長期にわたる慢性疾患である (完全寛解して薬物投与が不要になる例は30%に満たない) ことを勘案すると、長期連用による副作用は無視できず、この点はステロイドが不利な点である。一方、IVIgは使用経験が蓄積され、長期にわたって使用しても有効性の持続する症例が多数存在することも徐々に明らか

かになってきている。長期連用による副作用は明らかにIVIgの方が少ないこともIVIg第一選択の根拠になり得、現在ではIVIgをファーストチョイスとして使われる先生方が多いと思う。筆者自身も以前と比べるとIVIgを最初に行う患者さんの比率が増えているが、ステロイド療法を最初に用

表2 CIDPのファースト・ライン以外の主要な治療法

免疫抑制薬	・ミコフェノール酸モフェチル	わが国での使用経験は少ないが、欧米では副作用の少なさが評価されてよく使われている。
	・タクロリムス	少数の有効例が報告されているがRCTなし。タクロリムス使用患者でCIDP類似の病態を発症したという論文があり、積極的には勧められない。
	・シクロスポリン	現在、わが国で医師主導型試験が進行中。
	・シクロホスファミド	経口2mg/体重kg、または月1回の1~3g/m ² 静注療法。最近、幹細胞移植を伴わない高用量シクロホスファミド200mg/体重kgの効果が報告されている。
	・アザチオプリン	古くから使われていて効果は示されているが、RCTなし。
生物学的製剤	・エタネルセプト	生物学的製剤は新薬としての期待が大きく、パイロット的に用いられているが、まだ十分な臨床経験に乏しい。
	・リツキシマブ	
	・alemtuzumab	
その他	・インターフェロン α 、 β	RCTでは効果は否定的。
	・造血幹細胞移植	有効例、再発例ともに報告されている。

ファースト・ラインの治療も徐々に効かなくなる。したがって、維持療法にあたっては、筋力低下や

いる患者さんも決して少なくはない。IVIg選択の際は、これが3,000~10,000人のドナーから得られた血液製剤であること、ほとんどの既存の感染症に対しては適切な対策が講じられているが、それでも既知・未知の感染症の可能性はゼロにはできないものである旨の説明は必須であることを強調しておきたい。

各治療法の実際

1) IVIg

乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン製剤である献血グロベニン-I® (CIDPで保険適応があるのはこの製剤のみである)を400mg/体重kg/日、5日間連続で点滴静注を行う。1クールのみで寛解する症例もあるが、多くの場合定期的な反復投与が必要である。1回目の治療は入院で慎重な観察のもと施行するのが望ましいが、投与時の明らかな副作用が観察されなければ2回目以降は外来でも可能である。

2) 副腎皮質ステロイド療法

PSL1.0mg/体重kg/日の連日投与から開始する。最低4~8週間はこの量を継続し、効果が確認されたら徐々に(2.5mg~5mg/週のスピードで)減量を試みる。1日量が20mg以下になったらさらに減量のスピードをゆっくりとし、1日5~10mg(隔日投与なら10~20mg)を維持量の目安とする。H₂ブロッカー、ビスホスホネート製剤を併せて服用する。内服前にステロイド・パルス療法から入ることも推奨される。メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム1,000mg/日を1週間のうち3日間連続投与して1クールとし、1~2クール施行後に経口療法(上記)に切り替える。

3) 血液浄化療法

隔日2~3回を1クールとし、3クールを目安に施行する。現行の保険制度では月7回までの施行が認められている。RCTが存在するのは単純血漿交換のみであるが、わが国では血液製剤による置換を必要としない免疫吸着療法が多く用いられる傾向がある。副作用の面では免疫吸着療法が当然優位に立つが、IgGなどの除去効率は単純血漿交換がすぐれており、筆者は単純血漿交換を行っている。

4) 無効の判断

最初に行った治療が無効であった場合は、残りの2つのいずれかを実施する。ある方法が無効であるかどうかの判定は慎重である必要があり、IVIgと副腎皮質ステロイド療法では最低3カ月、血液浄化療法では2カ月待って判断を下すべきである。軸索変性の進んだ患者では治療効果が遅れて出てくることはしばしば経験する。拙速な治療無効の判断は、患者さんの治療選択の幅を狭める愚であることを肝に銘じたい。全患者の大体2/3、70%弱がこの3つの治療法のどれかに有効性を示すといわれる⁹⁾。

維持療法の考え方

初期治療が奏功して無治療の寛解に持ち込める患者さんは全体の1/3以下に過ぎない。したがって、維持療法は多くの場合必須となる。初期治療は効果が最大となるまで続けるべきであり、一旦症状がプラトーに達したら、PSLは減量、IVIgは投与間隔の延長を試みる。CIDPは末梢神経系の炎症であるということを常に念頭に置くことが大切。炎症が進行して軸索変性や前角細胞、後根神経節細胞の破壊が進行すれば当初有効であった

感覚障害が増悪したのを確認して(つまり、火が燃え上がるのを待って)から逐次IVIgやステロイド増量を行って火を消す、という方法よりも、再発を防止する定期的なメンテナンス(防火活動を常日頃からしっかり続ける)、という立場で行うのが長期予後の点からベストであろうと考える。

治療抵抗例、無効例にどのように対処するか

ファースト・ラインのいずれにも反応しない患者さんが一定数いることは厳然たる事実である。CIDPはおそらく、一様な単一の疾患ではない。CIDPの診断基準を満たしていても炎症が本態ではない症例もあるかもしれないし、治療開始時には軸索変性がすでに進行してしまっている症例が無効例のなかに存在することも無視できない。しかし、神経内科の臨床家としては、CIDPと診断した以上できる限りの治療のオプションを探ることが責務であると筆者は考える。現在試みられている治療法を表2に列挙する。IVIgや血液浄化療法と免疫抑制薬の併用(IVIg、血液浄化療法の回数を減らす効果がある)もよく用いられている。

最後に一言。的確な診断こそが治療の前提条件である。治療が無効である場合、この患者さんの診断が確実であるか否かについても一度よく再検討されることをお勧めする。CIDPの診断は診断基準を満たすことで完結するわけではなく、あくまでも病態の主体が末梢神経系の脱髄性炎症であることを証明するところにあることを強調しておきたい。

Thalidomide 単独投与が奏効し，血中M蛋白が消失した POEMS 症候群の 55 歳男性例

柏村 陽子* 川井 元晴* 小笠原淳一*
古賀 道明* 根来 清* 神田 隆*

〔要約〕 Thalidomide 単独投与が奏効し，血中M蛋白が消失した POEMS 症候群の 55 歳男性例を報告する。48 歳時に多発神経障害と下腿浮腫を発症。胸腹水，肝脾腫，皮膚色素沈着，女性化乳房に加えて IgGλ 型の M 蛋白血症，血清 vascular endothelial growth factor (VEGF) 高値があり POEMS 症候群と診断した。計 11 クールの melphalan + prednisolone (MP) 療法で臨床症状は軽快し，血清 VEGF 値も正常化した。しかし，53 歳時に皮膚色素沈着と下腿浮腫が増悪，貧血と腎障害も出現し，血清 VEGF 値も再び高値となった。自己末梢血幹細胞移植を考慮したが，十分量の幹細胞が採取できず断念し，thalidomide 100mg/日の単独投与を開始した。投与後早期より下腿浮腫，血管腫は消退し，血清 VEGF 値，貧血および腎障害も改善し，血中 M 蛋白も消失した。Thalidomide 単独投与は自己末梢血幹細胞移植が困難な例にも有効であり，有用な治療選択肢になりうると考えた。

(神経治療 27 : 585-590, 2010)

Key Words : POEMS syndrome, thalidomide, M protein, vascular endothelial growth factor

はじめに

POEMS 症候群は多発神経炎，臓器腫大，内分泌異常，M 蛋白血症，皮膚色素沈着を主徴とする症候群である¹⁾。近年，POEMS 症候群の治療法として自己末梢血幹細胞移植や thalidomide 内服が報告されているが，依然として治療に難渋する例が多い。われわれは，melphalan + prednisolone (MP) 療法で長期治療ののち再燃し，自己末梢血幹細胞移植が困難であった POEMS 症候群に対し，thalidomide 単独投与を行った。投与後，臨床症状と血清 vascular endothelial growth factor (VEGF) 値の改善に加え，血中 M 蛋白も消失するという良好な経過

を得たので報告する。

症 例

患 者 : 55 歳 男性

主 訴 : 両下腿浮腫とじんじん感。

既往歴 : 特記すべき事なし。家族歴・生活歴 : 特記事項なし。

現病歴 : 2000 年 4 月頃 (48 歳時) から両下肢の浮腫とじんじん感を自覚。症状は急速に進行し，自力歩行が不可能となり，当科を受診。多発神経炎に加え，剛毛や皮膚色素沈着・女性化乳房・肝脾腫があり，IgGλ 型の M 蛋白血症がみられた。血清 VEGF も 6,650pg/ml (正常値 220pg/ml 以下) と高値であり POEMS 症候群と診断した。2001 年 2 月入院し，methylprednisolone パルス療法，単純血漿交換療法を施行したが，腎機能障害お

* 山口大学大学院医学系研究科神経内科学
(2009 年 11 月 26 日受付 / 2010 年 3 月 8 日受理)

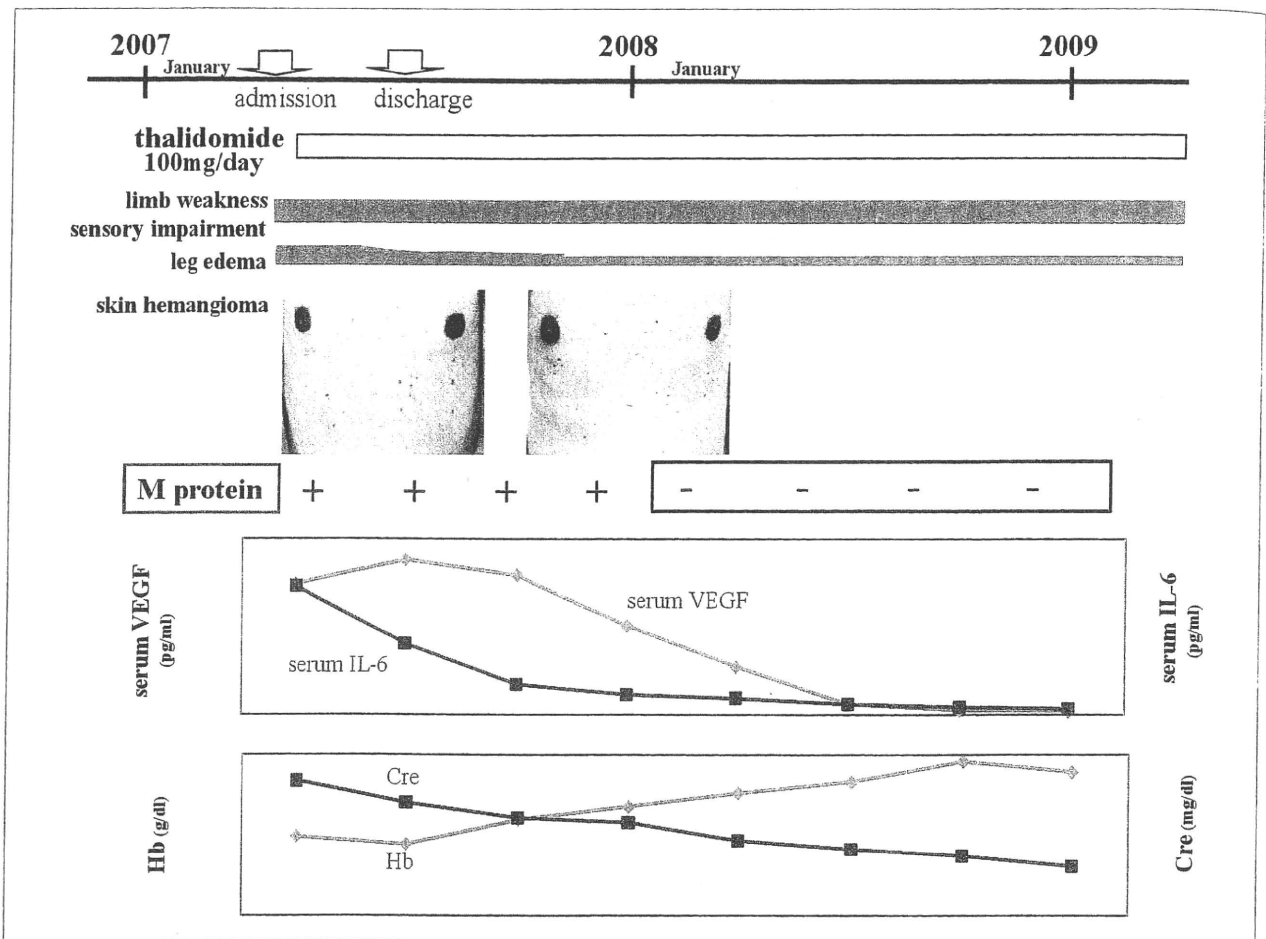


Fig. 1 Clinical course

His anemia, edema and skin change (hemangioma) dramatically improved after the administration of thalidomide 100mg/day. One year later, serum level of vascular endothelial growth factor (VEGF) and interleukin-6 (IL-6) were normalized, and M protein disappeared.

Hb : hemoglobin, Cre : creatine

よび出血性食道潰瘍を発症し、いずれも中止した。同年3月からはprednisolone (PSL) 内服 (60mg/日)を開始したが、Japan Coma Scale (JCS) I -2の意識障害と構音障害が出現し、頭部computer tomography (CT)検査で左レンズ核に低吸収像を認め、脳梗塞と診断した。その後、胸腹水も貯留し、人工呼吸管理となった。MP療法 (melphalan 12mg/日×4日, PSL 60mg/日×7日)を行い、胸腹水は激減し、血清VEGF値も260pg/mlと速やかに低下した。以降、2004年6月までに計11クール (melphalan総投与量528mg)を行った。MP療法開始4ヵ月後より四肢筋力低下の進行は停止し、初診時消失していた腱反射が出現するようになった。血清M蛋白は残存したが、血清VEGF値は改善し、MP療法は一旦中止した。2006年3月頃より貧血 (Hb 6.8mg/dl)と腎機能障害 (Cre 1.73mg/dl)が出現、皮膚色素沈着や血管腫、下腿浮腫・胸腹水が増悪した。血清VEGF値の再

上昇を伴い、POEMS症候群の再燃と考えた。

同年7月、自己末梢血幹細胞移植 (autologous peripheral blood stem cell transplantation : Auto-PB-SCT)を試みたが、cyclophosphamide (1g/m²/日×2日)投与後に採取できたCD34陽性細胞は0.18×10⁶/kgと必要量 (2×10⁶/kg)に満たず、断念した。2007年1月、thalidomide投与目的で当科に再入院した。

入院時現症：一般身体的所見は身長175cm、体重62kg、体温36.8℃、脈拍60/分・整、血圧108/59mmHgであり、顔面・体幹・四肢に色素沈着があり、径5mm大の血管腫が多発していた (Fig. 1)。剛毛と女性化乳房、両下腿浮腫も認めた。神経学的所見では、意識清明、脳神経に異常なし。上肢は遠位筋に徒手筋力検査 (manual muscle testing : MMT) 4程度の筋力低下があった。下肢近位筋はMMT 4程度であったが、遠位筋はMMT 0であり、起立は不可能であった。腱反射は

Table 1 Nerve conduction studies on admission

MCS		DL (msec)	CMAP (mV) (elbow/wrist)	MCV (m/sec)
median	rt.	5.06	0.65/0.56	29.6
	lt.	4.84	1.90/2.06	34.5
ulnar	rt.	3.16	2.52/2.58	35.4
	lt.	3.58	2.36/2.72	34.7
tibial	rt.	NE	NE	NE
	lt.			

SCS		SNAP (μ V)	SCV (m/sec)
median	rt.	7.90	40.9
	lt.	7.80	41.9
ulnar	rt.	7.30	39.8
	lt.	7.40	40.7
sural	rt.	NE	NE
	lt.		

Motor nerve and sensory nerve conduction velocities (MCVs and SCVs) were diffusely decreased without conduction block. Distal letencies prolonged. Amplitude of compound muscle action potentials (CMAPs) and sensory nerve action potentials (SNAPs) were decreased in upper limbs studies. Motor responses and SNAPs in lower limb nerve studies were not evoked.

MCS : motor nerve conduction study, DL: distal latency, CMAP : compound muscle action potential, MCV : motor nerve conduction velocity, SCS : sensory nerve conduction study, SNAP : sensory nerve action potential, SCV : sensory nerve conduction velocity, NE : not evoked

両上肢で低下，両下肢で消失しており，病的反射はなかった。四肢遠位優位の触覚低下と痛覚過敏があり，振動覚は両足内果で右0秒，左5秒と高度に低下していた。

入院時検査所見：末梢血はRBC 310万/ μ l, Hb 8.3g/dlと正球性正色素性貧血を認めた。WBC 5,400/ μ lで，異型細胞は存在せず，Plt 27.1万/ μ lと正常値であった。血液生化学的検査ではAST 13 IU/l, ALT 7 IU/l, γ -GTP 7 IU/lと正常，BUN 42mg/dl, Cre 1.85mg/dlと腎機能障害があった。血清IL-6 27.2pg/ml（正常：4.0pg/ml以下），血清VEGF 3,770pg/ml（正常：220pg/ml以下）と高値であった。血清免疫電気泳動検査ではIgG λ 型のM蛋白を認めた。尿中Bence Jones蛋白は検出されなかった。HbA_{1c} 4.1%，甲状腺機能も正常であった。電気生理学的検査では両側正中神経・尺骨神経で，ブロックを伴わない運動神経伝導速度および感覚神経伝導速度の様な遅延と活動電位の低下があり（Table 1），脱髄と軸索障害の混在が示唆された。両側脛骨・腓骨神経と腓腹神経では，いずれも活動電位は導出できなかった。胸腹

部CTで両側胸水と肝脾腫を認めた。心エコーでは心嚢液の貯留はなかった。X線上，硬化を伴った骨融解や破壊像は明らかではなかったが，CTでは仙骨右側に溶骨性変化と一部硬化性変化を認めた。骨髄穿刺では，形質細胞が2.4%（正常0～1.5%）と軽度増加し，骨髄は正～低形成であった。

入院後経過：Thalidomide 100mg/日の内服を開始した。開始後1週間で，血管腫と両下腿浮腫は軽減しはじめ，血清IL-6値も改善した。貧血と腎機能障害，胸水も次第に軽減し，血清VEGF値も徐々に改善した。仙骨部の硬化性変化は残存していた。四肢遠位優位の自覚的じんじん感や下肢筋力の軽快はなく，神経伝導検査でも改善はみられなかったが，内服開始1年後には，血中M蛋白が消失した。Thalidomide 100mg/日の内服で眠気は出現したが，感覚障害や神経伝導検査所見の悪化はみられず，1年3ヵ月後には，血清IL-6 1.8pg/ml，血清VEGF 138pg/mlと正常化した（Fig. 1）。以後，内服開始後2年となる現在まで重篤な副作用の出現はなく，外

Table 2 The reported cases of administration of thalidomide in POEMS syndrome

case	age (mean)	sex	treatment	N	Treatment		After treatment		
					duration (months)	M-protein	Serum VEGF	Clinical course	reference
1	62	F	thalidomide 200mg	1	24	ND	ND	improved	7 (2004)
2	43	F	thalidomide 200mg + dexamethasone	1	8	ND	ND	improved	6 (2006)
3	43 ~ 85 (65)	M7 F2	thalidomide 100 ~ 300mg + dexamethasone	9	8 ~ 23	disappeared in one	decreased in all	improved	11 (2008)

M : male, F : female, N : number of patients, ND : not described

来で経過観察中である。

考 察

本例はMP療法で一旦小康状態となっていたが、その後再燃し、Auto-PBSCTを施行した症例である。しかし、十分量の幹細胞が採取できず、thalidomide単独投与を行い、奏効した。これまでthalidomide単独投与で臨床症状や血清VEGF値の改善に加え、血中M蛋白が消失した報告はない。

POEMS症候群は、しばしばM蛋白血症や形質細胞腫を認めるため、多発性骨髄腫の類縁疾患として位置づけられている。本症候群では血清VEGF値が病態に大きく関連していることが示唆されているが²⁾、多発神経炎発現の病態は解明されていない。そのため、確立された標準的治療法はなく、多発性骨髄腫の治療に準じ、放射線治療やステロイド治療、血漿交換療法や免疫グロブリン療法など様々な治療が行われてきた。MP療法は本症候群において有効な治療法のひとつであるが、再発することが多い³⁾。また、melphalanは骨髄抑制作用が強く、総投与量が1,100mgを超えると骨髄異型性症候群や二次性白血病の合併率が急激に増加するため⁴⁾、長期的効果・副作用の面で限界がある。2004年以降、POEMS症候群に対してもAuto-PBSCT⁵⁾やthalidomide^{6,7)}などの新しい治療法の有効性が報告され始めた。Kuwabaraら⁸⁾はPOEMS症候群12例にAuto-PBSCTを行い、11例で移植後3～6ヵ月には臨床症状と血清VEGF値が改善し、6～48ヵ月経過しても再発はなかったとしている。一方、三澤ら⁹⁾はM蛋白を有した7例中6例で、Auto-PBSCT後もM蛋白が残存したことを報告しており、「骨髄破壊的」とされる高用量の化学療法を行ったとしても、異常形質細胞のクローンを根絶できないことが考えられる⁸⁾。2007年にはAuto-PBSCT施行6年後に再発した症例も報告されており¹⁰⁾、Auto-PBSCTで根治を得るのは困難な症例もあることが示唆される。また、本例のよう

にMP療法の長期治療による骨髄抑制のため、十分な幹細胞を採取することができず、Auto-PBSCTを施行できない症例も報告されている。

本疾患に対するthalidomideの有効性については、まだ報告例が少なく^{6,7,9)}、これまで、thalidomide単独投与の有効性を報告したものが1例⁷⁾、thalidomideとdexamethasone併用療法の報告が2報告10症例^{6,11)}記載されているのみである(**Table 2**)。Sinisaloら⁷⁾は、MP療法に抵抗性のPOEMS症候群に対し、thalidomide 200mg/日の単独投与を行い、2年間で貧血・腎機能障害・末梢神経障害が劇的に改善したとしている。また、Kimら⁶⁾は、Auto-PBSCTの導入療法中に全身状態が悪化したため、移植を断念し、thalidomide 200mg/日とdexamethasone併用療法を施行した1例を報告している。いずれもthalidomideを使用し、臨床症状は著明に改善しているが、血清VEGF値や血中M蛋白についての記載はない。血中M蛋白の動向について述べているのは、Kuwabaraら¹¹⁾の報告のみである。高齢、多臓器障害、幹細胞採取不能などのために移植療法の適応とならなかったPOEMS症候群9例に、thalidomideとdexamethasone併用療法を行っている。治療後、浮腫や胸腹水、末梢神経障害の改善または進行停止がみられ、血清VEGF値も改善したが、血中M蛋白が消失したのは1例のみであったとしている。Thalidomideには骨髄腫細胞および骨髄支持細胞への直接作用や増殖を促進するサイトカインの分泌抑制作用、骨髄腫細胞からのVEGF分泌を抑制し、骨髄の血管新生の阻害作用などがあると考えられている。多発性骨髄腫では、thalidomideの有効性が報告されており、単独投与では30%の改善¹²⁾、dexamethasone併用効果による検討¹³⁾では64%が治療に反応し、約50%以上の症例でM蛋白が減少したとされている。Thalidomideの副作用には、末梢神経障害、便秘や眠気、催奇形性などのほかに、重篤な副作用として、深部静脈血栓症(DVT)がある。骨髄腫におけるthalidomide投

与例ではDVTや脳梗塞も報告されている¹⁴⁻¹⁵⁾。血栓形成傾向の機序は不明であるが、thalidomideによる凝固因子の変化が原因と推察されている。DVT発症頻度はthalidomide単独投与よりdexamethasone併用例で多く、総合的な生命予後はthalidomide単独療法の方がよいと考えられている¹⁶⁾。本例は、過去に脳梗塞の既往があったためdexamethasoneは使用せず、thalidomide単独投与を行った。

POEMS症候群におけるthalidomide単独投与で、本例のように臨床症状の改善と血清VEGF値の正常化に加え、血中M蛋白が消失した報告はこれまでなく、極めて貴重な症例である。VEGFは骨硬化性病変に存在する形質細胞が主な起源と考えられており¹⁷⁾、本例ではthalidomideがVEGFの産生、分泌もしくは働きに直接作用しただけではなく、VEGFを産生する異常形質細胞自体にも強く作用し、M蛋白の消失をもたらしたと考える。VEGFは血管系の増殖・再生を強く促進すると共に血管透過性を増強させる作用を持つサイトカインであり¹⁸⁾、POEMS症候群でみられる血管腫や胸腹水をはじめとする全身諸臓器症状のかなりの部分はVEGF高値で説明可能である。本例ではthalidomide投与により血清VEGF値の改善と並行して血管腫や下肢の浮腫、胸腹水は著明に改善したが、末梢神経障害には変化はなかった。本症では、VEGFによる血液神経閥門(BNB)の障害に基づく末梢神経内部環境の改変が末梢神経障害発症と関連する可能性などが想定される。しかし、BNB構成細胞は常に高濃度のVEGFに曝露されているわけではないこと、VEGF強発現動物では末梢神経障害が見られないことなど、未だ疑問点が多数残っている¹⁹⁾。Thalidomide単独投与の効果がVEGFのdownregulationを介したものであるのか、また末梢神経障害には本当に効果を示さないのか、という疑問に答えるためには、更なる症例の蓄積に加えて本例の長期フォローアップが必要である。今後、本症の治療選択肢の1つに加わる可能性のある抗VEGF抗体²⁰⁾の有効性・作用機序を考察する上でも、本例は大きな示唆を与えるものと思われる。

ThalidomideはAuto-PBSCTが困難なPOEMS症候群例にも有効であり、単独投与は治療選択肢になりうると考えた。Thalidomide投与開始から2年が経過したが、重篤な副作用の出現はなく、再発も認めていない。しかし、蓄積毒性として出現する末梢神経障害については、本疾患の障害をさらに増悪するため、今後も長期的な観察が必要と考える。

結 論

Thalidomideは自己血末梢血幹細胞移植が困難な

POEMS症候群例にも非常に有用であり、単独投与は治療選択肢になりうると考えた。

〔註〕

(一般名)	(商品名)
thalidomide	サレド
methylprednisolone	ソル・メドロール
prednisolone	プレドニン
melphalan	アルケラン
cyclophosphamide	エンドキサン
dexamethasone	デカドロン

本論文の要旨は、第26回日本神経治療学会総会(2008年6月27日、横浜)において発表した。

文 献

- 1) Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y et al : The Crow-Fukase syndrome : a study of 102 cases in Japan. *Neurology* 34 : 712-720, 1984
- 2) 有村仁志, 渡邊 修, 有村公良ほか : Vascular endothelial growth factor (VEGF) の上昇を認めたPOEMS症候群の2症例. *臨床神経* 37 : 817-823, 1997
- 3) 桑原 聡ほか : Crow-Fukase 症候群に対する自己末梢血幹細胞移植 (会). 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 免疫性神経疾患に関する調査研究班 平成16年度班会議抄録集2005, p106-107
- 4) Kuwabara S, Hattori T, Shimoe Y et al : Long term melphalan-prednisolone chemotherapy for POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63 : 385-387, 1997
- 5) Kuwabara S, Misawa S, Kanai K et al : Autologous peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome. *Neurology* 66 : 105-107, 2006
- 6) Kim SY, Lee SA, Ryoo HM et al : Thalidomide for POEMS syndrome. *Ann Hematol* 85 : 545-546, 2006
- 7) Sinisalo M, Hietaharju A, Sauranen J et al : Thalidomide in POEMS syndrome : case report. *Am J Haematol* 76 : 66-68, 2004
- 8) 桑原 聡 : Crow-深瀬症候群の新規治療 : 末梢血幹細胞移植とサリドマイド療法. *脳神経* 60 : 627-633, 2008
- 9) 三澤園子ほか : POEMS 症候群に対する新規治療法の開発 : 末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法とサリドマイド療法 (会). 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 免疫性神経疾患に関する調査研究班 平成19年度班会議抄録集2007, p138-139
- 10) Giglia F, Chiapparini L, Fariselli L et al : POEMS

- syndrome : relapse after successful autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Neuromuscul Disord* 17 : 980-982, 2007
- 11) Kuwabara S, Misawa S, Kanai K et al : Thalidomide reduces serum VEGF level and improve peripheral neuropathy in POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79 : 1255-1257, 2008
 - 12) Singhal S, Mehta J, Desikan R et al : Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 341 : 1565-1571, 1999
 - 13) Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA et al : Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 20 : 4319-4323, 2002
 - 14) Ortín X, Rodríguez-Luaces M, Calabuig M et al : Stroke in a multiple myeloma patient treated with thalidomide. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 15 : 283-285, 2006
 - 15) 伊藤康幸, 森 麗, 米村公伸ほか : サリドマイド単独療法中に発症した脳梗塞の1例. *臨床神経* 47 : 593-596, 2007
 - 16) Dimopolous MA, Anagnostopoulous A, Weber D : Treatment of plasma cell dyscrasias with thalidomide and its derivatives. *J Clin Oncol* 21 : 4444-4454, 2003
 - 17) Nakajima H, Ishida S, Furutama D et al : Expression of vascular endothelial growth factor by plasma cell in the sclerotic bone lesion of a patient with POEMS syndrome. *J Neurol* 254 : 531-533, 2007
 - 18) Weis SM, Cheresch DA : Pathophysiological consequences of VEGF-induced vascular permeability. *Nature* 437 : 497-504, 2005
 - 19) 神田 隆 : Crow-深瀬症候群の末梢神経病理. *脳神経* 60 : 603-610, 2008
 - 20) Badros A, Porter N, Zimrin A : Bevacizumab therapy for POEMS syndrome. *Blood* 106 : 1135, 2005

Efficiency of Thalidomide Monotherapy in POEMS Syndrome Leading to the Disappearance of Serum M Protein

Yoko KASHIWAMURA, Motoharu KAWAI, Jun-ichi OGASAWARA,
Michiaki KOGA, Kiyoshi NEGORO, Takashi KANDA

Department of Neurology and Clinical Neuroscience,
Yamaguchi University Graduate School of Medicine

We report a man with POEMS syndrome who first presented with peripheral polyneuropathy, edema, skin change and IgG- λ type M proteinemia at age of 48. Chemotherapy with melphalan and prednisolone was effective against polyneuropathy and massive pleural effusion. We repeated for total 11 courses, resulting in improvement of his clinical symptoms and serum concentration of vascular endothelial growth factor (VEGF). Two years later, however, anemia, edema, skin change deteriorated and serum level of VEGF rose again. Autologous peripheral blood stem cell transplantation (Auto-PBSCT) could

not be a therapy of choice because only small amount of stem cells was harvested. We therefore initiated administration of thalidomide 100mg/day. The non-neurological symptoms including of anemia, edema and skin change dramatically began to improve within one week. His neuropathic symptoms and nerve conduction abnormalities were unchanged. One year later, serum level of VEGF was normalized, and M protein disappeared. These findings suggest that thalidomide monotherapy is an important choice in POEMS patients who cannot choose Auto-PBSCT.

極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症の 22 歳女性例に対する食事療法の試み

春木 明代 川井 元晴 小笠原淳一
古賀 道明 根来 清 神田 隆*

要旨: 15 歳時から横紋筋融解症をくりかえした極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症の 22 歳女性に対し、再発予防目的で炭水化物の頻回摂取、および中鎖・短鎖脂肪酸を主体とした脂質摂取による食事療法を開始した。約 3 年が経過し、再発は消失した。本症の脂肪酸代謝障害に対する根本的治療はないが、飢餓状態、疲労などの誘発因子の除去に関する生活指導とともに、食事療法が再発予防に対し重要と思われた。

(臨床神経 2010;50:172-174)

Key words: very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) 欠損症, 食事療法, medium chain triglyceride (MCT) オイル, 横紋筋融解症

はじめに

極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD: very long-chain acyl-CoA dehydrogenase) は、ミトコンドリアに局在し、脂肪酸β酸化系の中で長鎖脂肪酸を基質とする酵素である。VLCAD 欠損症は 1993 年にはじめて報告され¹⁾、思春期以降に発症し、激しい運動や過労を契機に横紋筋融解症状が出現する骨格筋型は生命予後が良いとされ、横紋筋融解症の再発予防として誘発因子(長時間の絶食、疲労、運動負荷など)の除去と食事療法が重要とされている。しかし、長鎖脂肪酸代謝障害に対する根本的治療はもとより、標準的な食事療法は未だ確立されていない。われわれは、骨格筋型 VLCAD 欠損症の 22 歳女性例に対し、中鎖脂肪酸である MCT (medium chain triglyceride) オイルを主体とした短鎖・中鎖脂肪酸の摂取および炭水化物の頻回摂取を指導し、横紋筋融解症の再発を防止することができた。本疾患に対する食事療法の有効性につき報告する。

症 例

患者: 22 歳, 女性, 大学生

主訴: 再発性の四肢・体幹の筋痛

既往歴: 特記事項なし。

家族歴: 近親婚なし。姉 (27 歳) が再発性横紋筋融解症 (本例診断後に VLCAD 欠損症と確定診断した)。他の血縁者には横紋筋融解症の既往なし。

内服薬: L-カルニチン 1,500mg/日。

現病歴: 乳幼児期に精神運動発達の異常はなかった。15 歳頃から四肢・体幹の筋痛をとまなう高 CK 血症が度々出現した。再発性横紋筋融解症の診断で左三角筋より筋生検を施行し、VLCAD 欠損症の骨格筋型と診断した²⁾。以降 8 回の再発があり、発症要因として疲労、食事摂取不良、月経が考えられた。22 歳時、四肢・体幹の筋痛が再発し当科に入院した。

入院時現症: 身長 160cm, 体重 49kg, 血圧 113/71mmHg, 脈拍 62 回/分, 体温 37.1℃。四肢近位筋および傍脊柱筋に筋痛・熱感・腫脹をみとめた。神経学的所見は、意識清明で脳神経に異常はなく、疼痛のため筋トーマス、MMT は評価できず、立位不可能だった。小脳系、感覚系、自律神経系に異常はなかった。

検査所見: 血液生化学的検査では ALT 473IU/L, AST 130 IU/L, LDH 542IU/L, CK 28,449IU/L, 血中ミオグロビン 3,000 ng/ml, アルドラーゼ 89.2U/L と筋逸脱酵素の著明な上昇をみとめた。尿は暗赤色調で、尿中ミオグロビンは 52ng/ml と高値であった。

入院後経過: 補液と安静により第 9 病日には筋痛は消失、CK は 292IU/L と改善し、その後正常化した。再発予防策として、食事で 1,300kcal/日 (炭水化物 660kcal, 蛋白質 240kcal, 脂質 400kcal (中鎖脂肪酸 280kcal, 長鎖脂肪酸 120kcal)), 間食で中鎖脂肪酸から生成された MCT パウダー 200kcal, 炭水化物 200kcal を摂取する合計 1,700kcal を検討した (Table 1)。しかし、中鎖脂肪酸オイル (MCT オイル) や MCT パウダーは調理法が限られるために摂取量に限界があり、実際には摂取カロリーが 1,100kcal/日 (炭水化物 650kcal, 蛋白質 180

*Corresponding author: 山口大学大学院医学系研究科神経内科学 [〒755-8505 山口県宇部市南小串 1-1-1]

山口大学大学院医学系研究科神経内科学

(受付日: 2009 年 9 月 10 日)

Table 1 Menu (an example of daily value).

食事: エネルギー 1,300 kcal (炭水化物 660 kcal, 蛋白質 240 kcal, 脂質 400kcal (長鎖脂肪酸 120kcal, 中鎖脂肪酸 280kcal))
(例)・炭水化物: ごはん 3 杯 計 300g, イモ類など 100g ・蛋白質: 魚 80g, 脂身のない肉 80g, 豆腐 1/4 丁 100g ・野菜: 淡色野菜 200 g, 緑黄色野菜 100 g ・果物: りんご 1/2 個 ・きのこ・海草・こんにゃく 制限無し
間食: エネルギー 400 kcal (炭水化物 200 kcal および中鎖脂肪酸 200 kcal)
(例)・MCT パウダー 13g×2 包 ・炭水化物 (でんぶんボーロ, でんぶんせんべい)

Table 2 Menu (an example of daily value).

食事: エネルギー 1,500 kcal (炭水化物 820 kcal, 蛋白質 280 kcal, 脂質 400 kcal (長鎖脂肪酸 300 kcal, 中鎖脂肪酸 100 kcal))
(例)・炭水化物: ごはん 3 杯 計 450 g, イモ類など 200 g ・蛋白質: 魚 60 g, 脂身のない肉 60 g, 卵 1 個 50g, 豆腐 1/4 丁 100g ・野菜: 淡色野菜 200 g, 緑黄色野菜 100 g ・果物: りんご 1/2 個, パナナ 1 本 ・きのこ・海草・こんにゃく 制限無し
間食: エネルギー 200 kcal (炭水化物 200 kcal または中鎖脂肪酸 200 kcal)
(例)・MCT 商品 (マクトンビスケット, マクトンゼリー, マクトンアイスクリーム) ・炭水化物 (でんぶんボーロ, でんぶんせんべい)

kcal, 脂質 270kcal) と不足し, 摂取した脂質の約半量を長鎖・極長鎖脂肪酸が占めていた. このため, 長時間絶食などの飢餓を回避するために, 空腹時や眠前に積極的に食事や炭水化物を摂取し, 長鎖脂肪酸摂取量を見直し, 実現可能な栄養指導を検討した.

その後の栄養指導では食事摂取の総カロリーを 1,500kcal/日 (炭水化物 820kcal, 蛋白質 280kcal, 脂質摂取量 400kcal (中鎖脂肪酸 100kcal, 長鎖脂肪酸 300kcal)), 間食で MCT オイルを使用したゼリー, クッキー, アイスや炭水化物摂取を 200kcal 追加摂取することとし (Table 2), 第 18 病日に退院した. 治療前後で体重や栄養状態に変化はなかった. この食事療法の試み以前は 7 年間に 9 回の再発をみとめたが, 指導開始後 3 年経過後も, 臨床的に明らかな再発はみられていない.

考 察

VLCAD 欠損症の骨格筋型は, 食事療法が唯一の有効な予防的治療法であるが, 標準的方法が確立されていないため横紋筋融解症の再発予防は困難である.

VLCAD 欠損症の食事療法として重要な点は, ①炭水化物食品の頻回摂取をすすめ, ミトコンドリア β 酸化代謝回路を可能なかぎり使用しないこと, ②長鎖脂肪酸の β 酸化代謝回路に依存せずに, 中鎖・短鎖脂肪酸を利用することの 2 点である. まず, 炭水化物摂取に関しては, Solis ら³⁾が頻回の食事や, 炭水化物摂取を眼前, 運動負荷前に摂取することを勧めており, 本例でも β 酸化代謝回路を利用しない同様の食事療法を試みた.

次に短鎖・中鎖脂肪酸に関しては, 摂取脂肪酸をすべて中鎖脂肪酸で代用すると, 網膜色素変性症を来すリスクがあることを Ruiz-Sanz ら⁴⁾が報告しており, 少量の長鎖脂肪酸は必須と考えられる. Ogilvie ら⁵⁾は, 運動負荷が誘因となり横紋筋融解症をくりかえす VLCAD 欠損症の 21 歳男性例において, 食事で 1,600kcal (炭水化物 700kcal, 蛋白質 500kcal, 脂質 400kcal (長鎖脂肪酸 250kcal)), 運動負荷中には炭水化物 1,000kcal を追加摂取する方法 (合計 2,600kcal) でコントロ-

ール良好であったと報告しているが, 総脂質のうち長鎖脂肪酸の占める割合は 62.5% と高率であった. 本例は, VLCAD 活性が完全欠損ではないため少量の長鎖脂肪酸は代謝されると考えられ, また, 網膜色素変性症発症の回避と継続可能な食事療法を日指す意味もふくめ, 長鎖脂肪酸摂取量は従来の報告⁵⁾よりも高めに設定した. また, 間食で摂取する炭水化物, 中鎖脂肪酸のいずれも消化吸収が速く, すぐに消費されてしまうために頻回摂取をすすめることで良好なコントロールができた.

本症の根本的治療が見当たらない現状では予防的治療を確立することが重要であり, 今回提示した誘発因子の除去に関する生活指導および, 継続可能な食事療法は標準的治療法となりうると考えた.

文 献

- 1) 内山 温, 田草雄一, 山口清次. 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症. 別冊日本臨牀. 骨格筋症候群 (下). 大阪: 日本臨牀社; 2001. p. 65-67.
- 2) 坂田尚広, 川井元晴, 森松光紀ら. 再発性横紋筋融解症を呈し, 生検筋の免疫染色により診断しえた骨格筋型極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症の 1 例. 臨床神経 2003;43:568-570.
- 3) Solis JO, Singh RH. Management of fatty acid oxidation disorders: a survey of current treatment strategies. Diet Assoc 2002;102:1800-1806.
- 4) Ruiz-Sanz JI, Aldamiz-Echevarria L, Arrizabalaga J, et al. Polyunsaturated fatty acid deficiency during dietary treatment of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. Rescue with soybean oil. J Inherit Metab Dis 2001;24:493-503.
- 5) Ogilvie I, Pourfarzani M, Jackson S, et al. Very long-chain acyl coenzyme A dehydrogenase deficiency presenting with exercise-induced myoglobinuria. Neurology 1994;44: 467-473.

Abstract**A novel nutritional management regimen for very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency**

Hiroyo Haruki, M.D., Motoharu Kawai, M.D., Ph.D., Jun-ichi Ogasawara, M.D., Ph.D.,
Michiaki Koga, M.D., Ph.D., Kiyoshi Negoro, M.D., Ph.D. and Takashi Kanda, M.D., Ph.D.
Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

We report a novel regimen of nutritional management in 22-year-old woman with myopathic form of very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency. This regimen is based on avoidance of fasting by frequent intake of carbohydrates and substitution of medium chain triglyceride for long- and very long-chain fatty acids. Oral intake of medium amount of long-chain fatty acid (300 kcal daily) was allowed, to facilitate compliance and to escape pigmentary retinopathy. After this nutritional management and lifestyle guidance about prevention of fatigue and starvation, the patient was free from severe rhabdomyolysis for more than three years, which had forced her to hospital management nine times in seven years.

(Clin Neurol 2010;50:172-174)

Key words: very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD) deficiency, nutritional management, medium chain triglyceride (MCT) oil, recurrent rhabdomyolysis

特 集 薬剤性神経疾患

薬剤性ニューロパチー*

● 古賀道明** / 神田 隆**

Key Words : neuronopathy, platinum compounds, vinca alkaloid, phenytoin, tacrolimus

はじめに

薬剤性ニューロパチーは医原病であり、臨床医は常にその可能性を想定して診療すべきである。特異的な治療法が見込めない現在では、原因薬剤を中止することがもっとも重要である。しかし、実際にはそんなに単純ではない。つまり、ニューロパチーの原因が薬剤であるか、それ以外のetiologyに起因するのか、迷うことも多い。また、複数の薬剤を使用している場合にはどの薬剤から中止するかの判断を迫られる。そのため、神経内科医はニューロパチーをきたしやすい薬剤を把握しておくことはいまでもなく、原因薬剤ごとにニューロパチーの特徴を理解しておくことが求められる。薬剤を投与しているから薬剤性であると安易に決めつけるようなことはせず、ニューロパチーの特徴をしっかりと捉え、原因として疑っている薬剤によるニューロパチーとして矛盾がないかという検証作業が神経内科医には必要である。さらに、抗癌剤や抗HIV薬の中にはニューロパチーが容量規定因子である薬剤もあり、薬剤性ニューロパチーと診断できても、中止や減量が原疾患の悪化に直結するような薬剤は、ニューロパチーの悪化に注

意しながら使用をせざるをえないことも多い。

ニューロパチーの原因となりうる薬剤は100種類を超え、また、新しい薬剤(とくに抗癌剤や抗生剤)が次々に市場に出てくる現状では、すべての薬剤を網羅的に理解することは困難である。個々の薬剤性ニューロパチーに関しては優れた書籍・総説が多数あり^{1)~4)}、特定の薬剤によるニューロパチーを疑う際にはそちらを参照されたい。本稿では、神経内科医が日常診療を行うにあたり理解しておくべき事項に関して概説する。薬剤性ニューロパチーの一般的な臨床像を知った上で、特徴的な臨床像を呈する薬剤性ニューロパチーを個別に記憶しておくのが効率的である。

臨床像・診断

ニューロパチーをきたしうる主な薬剤を表1に示す⁵⁾。1回投与量や総投与量が発症の重要な規定因子であるが、個人差が非常に大きい。糖尿病や(未発症の)遺伝性ニューロパチー、多飲酒者などでは発症しやすい可能性がある。薬剤投与から数週間から数カ月後に発症する感覚障害型、ないし感覚運動障害型のポリニューロパチーを呈する。神経伝導検査で伝導障害があることを確認するだけでなく、軸索障害型か脱髄型のどちらが主体の病態であるのかを判断し、原因として想定している薬剤に矛盾がないことを検証する。多くの薬剤性ニューロパチーは軸

* Drug-induced neuropathy.

** Michiaki KOGA, M.D., Ph.D. & Takashi KANDA, M.D., Ph.D.: 山口大学大学院医学系研究科神経内科学(〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1); Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan.

表1 ニューロパチーをきたしうる薬剤

<ul style="list-style-type: none"> ・抗癌剤：ビンカアルカロイド系(ビンクリスチン*, ビンブラスチンなど), 白金製剤(シスプラチン, オキサリプラチン*など), タキサン類(パクリタキセル*) ・抗生物質：クロラムフェニコール, メトロニダゾール, ニトロフラントイン, タブソン, スラミン* ・抗結核薬：イソニアジド, エサンブトール, チオナマイド ・抗HIV薬：逆転写酵素阻害剤(ザルシタビンなど) ・抗不整脈薬・降圧剤：アミオダロン, ヒドララジン, プロパフェノン, プロカインアミド ・その他：サリドマイド*, ピリドキシリン, フェニトイン, スタチン系薬剤, インターフェロン-α, ジスルフィラム, リチウム, クロロキン, タクロリムス, コルヒチン

文献²⁾を一部改変。*ニューロパチーが容量規定因子である薬剤。

索障害を示すが、巣状の障害が電気生理学的に特徴的な炎症性ニューロパチーとは異なり、左右差の乏しさと遠位部優位性を捉えることが重要である。軸索障害の機序として、微細管障害作用などによる軸索輸送障害が想定されており、神経細胞体と軸索の障害によりdying-back現象がみられ、原因薬剤を減量・中止しなければ経過とともに病変は遠位部から近位部に拡大する。症状出現早期に原因薬剤を中止することで軽快するのが原則であり、これは薬剤性ニューロパチーの診断の根拠ともなる。ニューロパチーをきたしやすい薬剤を使用する際には、腱反射の減弱・消失や感覚障害の出現に注意するとともに、神経伝導検査で早期にニューロパチーの存在を捉えることが望まれる。ピリドキシリン(=ビタミンB₆; アデロキシリン[®])の補充がニューロパチーの発症予防に有効なイソニアジド(抗結核薬: イスコチン[®])やヒドララジン(降圧剤: アプレゾリン[®])によるニューロパチー以外には有効な予防法はない。

特徴的な臨床像を呈する 薬剤性ニューロパチー

1. 脱髄型ニューロパチー

前述の通り薬剤性ニューロパチーの多くは軸索障害型であり、脱髄型を示す薬剤は少ない。脱髄型ニューロパチーをきたす薬剤として、アミオダロン(抗不整脈剤, アンカロン[®])やインターフェロン- α (ペガシス[®], ペグイントロン[®], スミフェロン[®]), タクロリムス(免疫抑制剤, プログラフ[®]), クロロキン(抗マラリア剤)が代表的である。運動障害が目立つ場合が多く、神経伝導検査では伝導速度の遅延に加え多巣性に伝導ブ

ロックをきたすことがあり、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーや脱髄型Guillain-Barré症候群と類似するため注意が必要である。二次性に軸索障害が生じると回復は遅くなる。

2. 神経細胞体障害型(neuronopathy)

既述の軸索や髄鞘を病変の主座とするニューロパチーと異なり、神経細胞、とくに後根神経節細胞が主として障害されるニューロパチーである²⁾⁶⁾。後根神経節細胞はblood-nerve barrierにより保護されていないため薬剤が容易に到達し、障害を受けやすい。後根神経節細胞の障害に続いて二次的に脱髄や軸索障害をきたす。細胞体そのものが障害されるため髄鞘や軸索の再生能に乏しく、細胞死をきたした場合には不可逆性の感覚障害を呈する。また、ポリニューロパチーでみられる手袋・靴下型感覚障害と異なり、脳神経領域や体幹部にも感覚障害がみられる点が重要であり、これは軸索の長短にかかわらず後根神経節細胞が障害されることによる。白金製剤(抗癌剤: シスプラチン[マルコ[®], ランダ[®]], オキサリプラチリン[エルプラット[®]])が神経細胞体障害型をきたす代表的な薬剤である。とくにオキサリプラチリンはニューロパチーが容量規定因子であり、後に述べる特徴的な臨床像と合わせて理解しておきたい。

3. 急性ないし亜急性ニューロパチー

一般に薬剤性ニューロパチーでは慢性の経過をたどるのが典型的であるが、短期間に大量の薬剤曝露があった場合や一部の薬剤では急性ないし亜急性の経過を示すことが知られている。以下に急性ニューロパチーの臨床像を呈しうるオキサリプラチリンとアミオダロン, スラミンを紹介する。

オキサリプラチリン(エルプラット[®])は進行・再

発の結腸・直腸癌に対し用いられる第三世代の白金製剤であり、腎毒性や骨髄抑制、消化器症状は比較的軽く、ニューロパチーが主たる副作用である。本剤によるニューロパチーは急性障害と慢性障害とに分けられ、特徴的なのは急性障害である。初回投与数時間から数日後に出現する四肢末梢部のジンジン感や下腿部のクランプなどを大部分の患者が経験し、冷たいものにふれることで誘発されるのが一般的である。咽頭部のしめつけ感や嚥下困難が出現することもあるが、他覚的には感覚や筋力に異常はみられない。チャンネルの障害が原因と考えられ可逆的で、数時間から数日以内に完全に回復する。そのため投与間隔を十分にとることで化学療法の継続は可能であるが、投与開始前に急性障害について説明しておくことで余計な不安を患者に抱かせないようにする配慮が必要である。慢性障害としては、他の白金製剤と同様に、運動失調を伴う慢性の感覚性ニューロパチーをきたす。後根神経節細胞へ白金が蓄積しアポトーシスを生じることによるという機序が想定され、薬剤中止しても回復に時間を要することが一般的である。

アミオダロン(アンカロン®)は強力な抗不整脈薬で、他の薬が無効な致命的不整脈に使用される。1日投与量が多い例や長期投与下でのニューロパチー発症例が多いが、少量でかつ短期間の投与例でもみられる。臨床像は亜急性から慢性の経過を示す左右対称性の感覚運動性ニューロパチーが典型的であるが、運動優位の急性ニューロパチーを呈することがあり、Guillain-Barré症候群との鑑別で注意が必要である。本剤による他の神経障害としては、本態性振戦に似た動作時振戦や体幹失調の頻度が高く、少数例ながらミオパチーの報告例もある。神経伝導検査では脱髄性変化主体の所見を示す。時に脱髄所見は多巣性で、炎症性ニューロパチーとよく似た電気生理学的所見がみられる。

スラミンはアフリカトリパノソーマ症に用いられる抗寄生虫薬であり、転移性前立腺癌にも有効である。国内では未承認であるが、急性脱髄性ニューロパチーをきたす薬剤として知られ、ニューロパチーが容量規定因子である。

4. 感覚障害以外の神経症状が目立つニューロパチー

運動優位の神経症状を呈しうるニューロパチーの原因薬剤として、アミオダロンやスラミンは既述の通りであるが、加えてタクロリムスは運動障害が、ビンカアルカロイド系薬剤は運動・自律神経障害が目立つニューロパチーの原因薬剤として理解しておきたい。ビンカアルカロイド系にはビンクリスチン(オンコビン®)やビンブラスチン(エクザール®)などが含まれ、なかでもビンクリスチンではニューロパチーが容量規定因子である。CHOP療法などとして他の抗癌剤と併用して白血病や悪性リンパ腫などに使用される。通常は投与開始2カ月以内に異常感覚で発症し、手の使いづらさや運動後の下肢のクランプとして運動障害が加わる。筋力低下はしばしば急速(数日)で進行し、歩行不能となる例もある。筋力低下に続き、麻痺性イレウスや排尿障害などの自律神経障害がみられるようになる(麻痺性イレウスは頻発)。原因薬剤を早期に中止することで回復は速やかであり、薬剤量を減量した上で再投与することも可能である。

タクロリムスについては後述する。

神経内科医で使用頻度の高い薬剤

1. フェニトイン(アレビアチン®, ヒダントール®)

局在関連性てんかんをはじめ多くのてんかん発作に有効で、神経内科医にとり馴染みのある薬剤である。てんかんの特性として数年から数十年と長期間にわたり服用されることが多く、長期服用による副作用として歯肉増殖や多毛、小脳失調・萎縮などはよく知られているが、ニューロパチーの認知度は低い。本剤によるニューロパチーは感覚障害が主体の慢性軸索障害である。多くの場合は無症状であり、アキレス腱反射の低下・消失、振動覚低下で存在を確認できる。症候性の場合には、下肢の異常感覚や不安定歩行、遠位部の軽微な筋力低下などを生じ、このような症状がみられれば他剤への変更を検討すべきである。10年以上の服薬歴や総投与量、高血中濃度(20 $\mu\text{g}/\text{ml}$)がニューロパチー発症と関連している。本剤は痛みを伴うニューロパチーに

対する対症療法としても以前は使用されていたが、副作用としてニューロパチーを生じる薬剤であり、その使用に関して妥当性は乏しい。ニューロパチーの発症機序はわかっていない。

2. タクロリムス(プログラフ®)

各種臓器移植後の拒絶反応防止に使用される免疫抑制剤である。重症筋無力症の治療薬としても使用され、他の免疫抑制剤と比べて副作用が少なく、血中濃度の管理がしやすいことから、神経内科領域でも近年処方する機会が増えている。本剤の神経障害作用としては、可逆性白質脳症などの中枢神経障害の方が高頻度で、末梢神経の障害は稀である。しかし、本剤によるニューロパチーは比較的急速に弛緩性四肢麻痺をきたし、神経伝導検査では多巣性の脱髄所見を示すことが多く、免疫グロブリン大量静注療法や血漿交換が有効であるとの特徴が指摘されている。これらの特徴は、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(一部はGuillain-Barré症候群)と類似し、発症に自己免疫機序が関与していることが予想される。逆に、本剤は稀ながら慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーを惹起する、ないし発症リスクを上昇させる薬剤とも捉えることが可能かもしれない。現時点では慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーの治療薬として本剤は避けた方が無難である。

3. イソニアジド(イスコチン®)、ピリドキシリン(アデロキシリン®)

イソニアジドは髄液移行率の高い抗結核薬で、結核性髄膜炎の治療の中核となる薬剤である。古くからニューロパチーを生じやすいことが知られ、感覚運動型の軸索障害の臨床像を呈する。ビタミンB₆と構造が似ており、ビタミンB₆に拮抗してピリドキシリン(=ビタミンB₆の一つ)を枯渇させることによりニューロパチーをきたすため、本剤投与時にはビタミンB₆製剤を併用することで予防可能である。なお、ピリドキシリンも過剰投与で失調性ニューロパチーの原因となりえるが、通常投与量の50~100mg/日であればそのリスクはない。

4. スタチン系薬剤(HMG-CoA還元酵素阻害薬)

脂質異常症治療薬の中心的薬剤であり、複数の薬剤が本邦でも使用されている。本剤の副作

用として横紋筋融解症が有名であり、ニューロパチーは非常に稀である。症例報告レベルでは感覚障害を主とする慢性の軸索障害をきたしたとするものが多く、すべてのスタチン系薬剤で報告されており、薬剤間の違いはないと考えられる。本剤がニューロパチー発症のリスクを高めるか否かは確定されていないが、心血管障害や脳血管障害の予防効果と比べるとそのリスクの意義は小さいと考えられる。ニューロパチーは可逆性であり、本剤使用中にニューロパチーの存在が疑われたらスタチン系以外の薬剤への変更を検討すべきである。ただし、フィブレート系薬剤(ベザフィブレート[ベザトール®]など)をはじめ他の脂質異常症治療薬でも同様にニューロパチーを生じるリスクがある。ニューロパチーの発症に、血中コエンザイムQ10濃度低下の関与が疑われているが、スタチン系薬剤投与時にコエンザイムQ10を併用することを推奨するだけの証拠は現時点では示されていない。

治 療

対症療法が基本である。疼痛やジンジン感など陽性症状が強い症例では、ガバペンチンやカルバマゼピン、トリプタノールなどを試してみる。抗癌剤によるニューロパチーに対する治療効果について各種薬剤の臨床試験の知見が蓄積されつつあり、アミフォスチン(放射線防護剤)やグルタミン(アミノ酸)、ビタミンE、マグネシウム・カルシウムなどについて治療効果を有する可能性が示唆されている⁷⁾。しかし、報告されている臨床試験は症例数が比較的少なく、かつプラセボを対照としていないものが多く、さらに治療効果の判定が標準化されていないなどの理由からメタアナリシスによる効果の判定が困難であり、現時点では確立した治療法はない。

ま と め

以上のように、非常に多くの薬剤でニューロパチーを生じることが示されており、ニューロパチーの鑑別では常に薬剤性を想定しておくべきである。しかし、ニューロパチーの正確な評価をなくして薬剤性ニューロパチーの診断はありえず、単にニューロパチーをきたしうる薬