

総 説

慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : CIDP) の病態と治療

荻野美恵子

北里大学医学部内科 (神経内科)

Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) : Pathogenesis and Therapy

Mieko Ogino

Kitasato University School of Medicine

Summary Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is chronic or relapsing demyelinating neuropathy, which cause weakness and/or sensory disturbance. The pathogenesis of CIDP is assumed to be immune-mediated, and immunomodulating therapy is effective. Only half of patients can reach a remission state, while the rest of the patients are treatment resistant. The efficacy of each therapy differs from patient to patient: thus it is not easy to make a simple guideline for therapy for CIDP. Corticosteroid therapy, plasmapheresis and high-dose intravenous immunoglobulin therapy (IVIg) are the choice for initial therapy. Almost the same percentage (about 30%) of patients on each therapy can be treated well with single one; thus it is better to try another therapy if the first is not efficacious enough. In plasmapheresis, double-filtration plasmapheresis or immunoadsorption are used in Japan and seems to have the same efficacy compare with plasma exchange. Quicker response is the advantage of plasma exchange, but relapse often occurs, so there is a usually need to use corticosteroid, IVIg or immuno-suppressive agents.

Key words : chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, immune-mediated neuropathy, intravenous immunoglobulin therapy, plasma exchange, immunoadsorption

1. CIDP の疾患概念

CIDP は自己免疫機序により末梢神経の脱髄が2カ月以上にわたり慢性進行性または再発性に生じることにより筋力低下や感覚障害をきたす疾患である^{1,2)}。典型的には四肢近位部・遠位部に左右対称性に筋力低下をきたし、感覚障害は軽度なことが多い。しかし、なかには感覚障害の自覚がない運動障害のみの場合もあれば、逆に筋力低下を伴わず、感覚障害のみの症例もありうる。また、病初期はかならずしも左右対称性ではなく、腱反射も一部保たれている場合もあるので注意が必要である。

2. CIDP の臨床経過

発症年齢は小児から高齢者までみられ、やや男性に多い。臨床経過は発症時期が特定できないような緩徐進行性の場合や、当初ギランバレー症候群と診断されるような急性発症の場合もある。ギランバレー症候群

は通常ピークに達するのは1カ月以内であり、2カ月以上にわたって進行することはないため、2カ月以上の進行がある場合は急性発症であってもCIDPを考える。ギランバレー症候群は一般に副腎皮質ステロイドが無効であるが、CIDPは有効なことが多いため両者の区別は治療戦略をたてる意味で重要である。

その後の経過も緩徐に悪化していく慢性進行性をとる場合もあれば、再発・緩解を繰り返すものもある。発症して10年以上再発なく経過したり、発症当初は数回再発し、その後は再発がみられない症例もある。このようにCIDPは均一の疾患ではなく、障害部位や発症様式、進行様式も症例によってさまざまであり、個々の症例の傾向を捉えたうえで治療を考える必要がある。

発症および再発・増悪の契機としては感染症やワクチン接種、外科手術、などがあげられるが、特別な先行因子が特定できないことの方が多い。発症の原因となったと考えられる感染症について、いくつかの病原

菌の報告があるが、むしろ病原菌が特定されることのほうが珍しい。

神経症状としては四肢の筋力低下や感覚異常の他、脳神経症状を伴うものが約10%にみられ、まれにはうっ血乳頭がみられたとの報告もある。呼吸筋麻痺にいたる症例はほとんどない。四肢腱反射は低下もしくは消失するが、初期には保たれている場合もある。

予後は約6割は治療の継続が必要であり、約1割は日常生活でなんらかの介助が必要である³⁾。

3. CIDP の 診 断

CIDP に特異的なマーカーはなく、現在までにさまざまな診断基準が提唱されているが、最も頻用されているのは Ad Hoc Subcommittee (アメリカ神経学会 1991) による診断基準である²⁾。しかし、この診断基準は治療試験向けにできたものであり、電気生理学的基準や病理所見が必要など厳しいクライテリアとなっており、特異性は高いが感度は低いといわれている⁴⁾。実際の臨床ではなるべく早く適切な治療を行う必要があり、クライテリアをみたままで進行を見守ることはできない。そこで感度をよくするように工夫された診断基準の提唱がなされているが、まだ、一般的に受け入れられているものはない。これは CIDP 自体が非常に不均一の疾患群であり、下記に述べるような亜型が多くみられることにより感度も特異性も高い診断基準を作成しにくいと思われる。そのため、実際の臨床の場では 1991 年の AAN の診断基準に基づき、疑診例であっても他の疾患を鑑別できる場合は CIDP と考え積極的な治療を行っている。

鑑別診断としては膠原病に伴うような主に血管炎による神経障害、内分泌・代謝性疾患に伴うニューロパチー、遺伝性ニューロパチー、ギランバレー症候群、運動ニューロン病などがあげられる。

また、CIDP に特異的ではないが、特徴的な検査所見としては、脱髄主体の神経筋機能検査に加え、髄液蛋白の上昇、MRI での脊髄根部の造影効果などがあげられる。

4. CIDP の発症機序

CIDP は 1) CIDP における末梢神経病理所見で T リンパ球をはじめとした炎症性細胞浸潤がみられる。2) 動物を末梢神経構成成分で免疫することにより CIDP と同様の症状、病理所見を得ることができる。3) 患者血清や精製 IgG を用いて受動免疫すると実験

的に伝導ブロックや脱髄を生じる。4) さまざまな免疫調節治療が奏功する等の理由から、なんらかの免疫学的機序により発症すると考えられている。

しかし、免疫機能を活性化する標的抗原については特定されていない。実験モデルを作成しうる末梢神経構成成分に対する抗体が患者血清中に見出されるという報告もあるが、頻度が少ないことと二次性の上昇の可能性もあり、一定の見解は得られていない。

同様の免疫介在性ニューロパチーであるギランバレー症候群では高頻度に抗グングリオシド抗体が陽性となり、後述する MMN でも半数以上の症例で抗 GM 1 抗体が陽性となるが、一般的には CIDP に特異的なマーカーはみられない。CIDP における抗神経抗体の検索では、後述の抗 MAG 抗体陽性ニューロパチーを除けば陽性率は 10%程度である。末梢神経蛋白では P 0 蛋白や P 2 蛋白に対する抗体が、末梢神経脂質では抗グングリオシド抗体が陽性になることがあるが、われわれの分析では抗 GM 1 抗体は MMN のみならず CIDP においても運動障害と相関していた⁵⁾。

5. CIDP の 亜 型

5.1 MUGS を伴う CIDP

1991 年 AAN 診断基準では、CIDP の合併しうる病態として M 蛋白もあげている。一方、IgM M 蛋白を伴うニューロパチーは脱髄を主体とするため、CIDP の診断基準を満たすことも多い。このため診断基準上は CIDP に合致するが、臨床所見が特徴的であることや治療反応性から独立した疾患概念として扱われることが多い。このうち約半数は抗 MAG (CD 57/HNK-1 carbohydrate epitope) 抗体が陽性であり、高齢男性に多く、緩徐進行性の対称性四肢遠位優位の感覚障害または感覚運動障害を特徴とし、しばしば感覚性失調や振戦を伴い、抗 MAG 抗体関連ニューロパチーと呼ばれる。通常の CIDP に比し、感覚障害が強く、治療抵抗性のことが多い。

5.2 MMN (multifocal motor neuropathy)

多発性、左右非対称に伝導ブロックをきたし、筋力低下、筋萎縮を特徴とする運動障害のみを呈する。検査上は約 60%の症例で血清抗 IgM GM 1 抗体が陽性となる。通常の CIDP と異なり、副腎皮質ステロイド療法が無効で、IVIg に対する治療反応性がよい。当初 Lewis-Summner 症候群と同一疾患として捉えられたが、Lewis-Summner 症候群は運動優位ながら軽度の感覚障害も伴うため、現在ではむしろ後述する

MADSAMとして捉えられている。

5.3 Sensory CIDP

CIDPは通常運動障害をきたすが、まれに臨床症状として感覚障害のみをきたす一群があり、感覚性CIDPと呼ばれる。治療効果については典型的なCIDPと異なるかは明らかでない。

5.4 MADSAM (multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy) (Lewis-Summner 症候群)

MMN類似の脱髄病変を運動神経のみでなく感覚神経にも認めるものをいう。治療効果については典型的なCIDPと異なるかは明らかでない。

5.5 MASAM (multifocal acquired sensory and motor neuropathy)

電気生理学的所見が軸索変性をしめすものをいう。CIDPとは別のエンティティーと捉える考え方もあるが、CIDPにも軸索障害が高頻度に見られることがわかってきており、おそらく発症機序はCIDPと同様と考えられ、CIDPとおなじグループとして捉える考え方もある。

これらの亜型は1991年AAN診断基準を満たさないものも多く、典型的CIDPとの異同も問題となる。あえて区別して考えるのは、病因論的に異なるetiologyを有するか、治療効果が異なる場合である。CIDP自体はさまざまな原因から同じ病態をきたしている可能性もあり、病態がある程度明白になっているものはCIDPから分けて考えた方が、治療戦略も立てやすい。その意味でMUGSを伴うCIDPおよび

MMNは治療効果が異なるため区別する意義があるが、他の亜型については検証が必要である。

6. CIDPの初期治療

前述のごとくCIDPは慢性進行性の疾患であり、進行様式が個々の症例によって異なるため、均一な治療方針を立てにくい。病態機序が自己免疫であるため、免疫調節療法が用いられる。現在免疫調節療法として一般的に用いられている治療はおよそ全て用いられる可能性があるし、今後、新たな免疫調節治療も効果のある可能性がある。また、発症から治療介入が早いほど予後はよいため、早期診断早期治療が重要である。

現在CIDPの治療でRCTが行われ有効性が確立されているのは1) 副腎皮質ステロイド療法(ステロイド療法)、2) 大量免疫グロブリン静注療法(IVIg)、3) 血液浄化療法(PP)の3療法であり保険適応もある⁶⁻⁸⁾。よってこれら3療法のいずれかから治療を開始することが多い。初期治療効果としてこれら3療法に明らかな差があるというエビデンスはなく、いずれの治療も初期治療として用いられるが、全例に有効な治療法はなく、その選択においては個々の症例における各治療法のリスクや各治療法の長所・短所が問題となる。日本神経治療学会/日本神経免疫学会合同ガイドライン(案)でも明確なフローチャートを作成するのをむしろ避けているのは以上の理由からである⁹⁾。

ステロイド療法は安価で経口投与のため簡便であるが、治療効果の発現がおそく、減量に伴い再発がみら

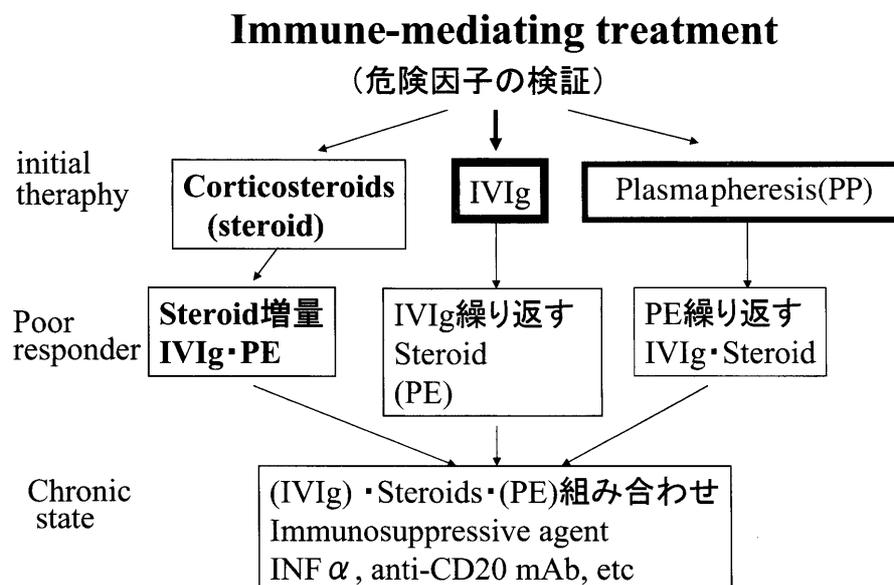


図1 CIDPの治療

れることがある。大量投与から開始することが多いため入院が長期になるという欠点がある。また、易感染性や耐糖能低下、胃潰瘍、骨そしょう等の副作用があり、小児や老人、感染症や胃潰瘍、糖尿病合併例には用いにくい。

PP や IVIg は治療効果発現が早く、早期に治療効果判定ができるのは利点であるが、いずれも効果の持続には限りがあり、症例によっては再発を繰り返す。また治療として1クールで100万円以上かかる高額医療であり、保険適応ではあるが高額医療費の還付をうけても、本人負担は通常7~8万円となるため、繰り返し使用しなければならない場合は経済的な面も考慮されるべきである。PP は侵襲があり、通常大腿静脈から血管確保をするため、治療期間のADLが制限されること、特殊な機器が必要で、全ての病院でできる治療ではなく、施行側の手間がかかること、また体外循環をさせるため循環動態の安定している症例でないでできず、そのため、小児や老人では使用しにくいなどの欠点がある。また方法によってはヒト血液由来の置換液が必要となり未知の感染症を完全には否定できない。IVIg は点滴だけですむため、いずれの医療機関でも施行できる簡便さがあるが、頭痛、アレルギー症状、動悸、無菌性髄膜炎、血栓形成傾向など副作用の発現頻度が比較的多いことと血液製剤のため未知の感染症を完全には否定できないという欠点もある。

いずれの治療にも効果のある症例 (responder) とない症例 (non-responder) が存在するが、発症した時点で個々の症例において、どの治療が最も効果が期待できるかを予測することは困難である。そのため、以上のような利点欠点を総合して患者にインフォームドコンセントを行い、治療選択がなされているが、最近では結果的に第一選択として、施行するのに簡便なIVIg が選択されることが多い印象がある。副作用が少なく、早期に治療効果を見たいが、血液製剤の使用には抵抗がある場合は、置換液を必要としない免疫吸着療法が用いられる。

7. CIDP の維持療法

いずれの初期治療も6割~8割の症例で有効であるが、その後の再発が問題となり、ひとつの治療法だけで十分な治療効果を得られるのは約3割である。一般に治療効果発現が最も早いのはPPで直後~2週間、IVIgは直後~1カ月、ステロイド療法は1カ月~2カ月がおおよその目安である。初期治療が有効であると

判断できる場合は次の治療も同じ治療を施行するのが原則だが、効果が十分でない場合や再発が頻回な場合は他の治療を試みるか組み合わせて用いることが多い。どの組み合わせがよいかのRCTはなく、試行錯誤の選択となることが多い。また、初期治療が有効な場合、次の再発まで無治療とするか、予防的に初期治療を繰り返すかの選択も迷うことが多い。初発例ではその後の再発頻度などは不明で予測が困難なためである。筆者は治療困難が予想される亜型の場合は積極的に追加療法を行い、典型的な脱髄主体のCIDPの場合は初期治療効果が顕著であれば再発まで様子を見るようにしているが、初期からしっかり治療した方が緩解導入成績がよいとする報告もあり、一定の見解は得られていない。同じ理由で初回治療から3者を組み合わせて治療する方法を試みている施設もある。このような治療を行った方がよいか判断が困難であるのは、事前にresponderを見分けることができないこと、治療抵抗性CIDPの頻度が数割にとどまることによる。

治療抵抗性のCIDPの場合、および再発を頻回に繰り返す場合は併用療法を行うが、保険適応になっていないが用いられるものとして、免疫抑制剤やインターフェロン α があげられる。最近では日本でもさらに選択的に免疫調節を行う抗CD20抗体 (Rituximab) などのモノクローナル抗体も用いられ難治例に有効であったと報告されている⁹⁾。

8. CIDP のアフェレシス療法

CIDPにおけるアフェレシス療法(血液浄化療法: PP)の位置づけは以上のべてきたとおりで、約80%の症例で有効性が認められているが、各アフェレシス療法を比較検討したRCTは行われていないため、どのアフェレシス療法を選択するかは施設ごとに異なる。

CIDPのアフェレシス療法としてRCTが行われているのは単純血漿交換のみ^{10,11)}で欧米では“アフェレシス療法”といえば単純血漿交換をさす場合が多い。これは補充液である血漿が手に入りやすいこと、日本に比べ日本製品である免疫吸着カラムが高額で普及しにくいことによる。単純血漿交換(PE)にしても二重膜濾過法(DFPP)にしても補充液を必要とするが、DFPPの方は補充液が少なくすむ。従来は献血血漿を用いていたが、感染症の問題から近年ではアルブミンを希釈して用いることが多い。免疫吸着療法(IAPP)はヒト由来の補充液を必要としない点で感

染症に対するリスクが少なく、体外循環量が少量ですむことから副作用の発現率で PE や DFPP よりも優っている。有効性について比較した RCT はないものの、retrospective-study は行われており、DFPP についても有効性が確認されている¹²⁾。また DFPP や IAPP が有効であったとする症例報告も散見する。当施設では同じ免疫介在性ニューロパチーであるギランバレー症候群において3者を比較検討したところ、有効性に差はなく、副作用の発現頻度の少なさからは IAP が推奨された¹³⁾ こともあり、まず IAPP から治療を開始している。日本においては PE, DFPP, IAPP いずれも保険適応となっており、1カ月に7回まで3カ月を限度に用いることができる。

いずれの PP においても効果発現は非常に早く、判定しやすいが、再発もまた多いのが欠点である。PP のみで再発を繰り返す場合はステロイド療法や免疫抑制剤を併用することで治療効果の得られることがある。

また、PP は初期治療として他の治療法を選択したときにも、無効例に対して次なる治療として選択されたり、再発を繰り返す場合の組み合わせとしても用いられる。病状が急激に増悪する場合などにも速やかな改善効果を期待して適応となりやすい。

しかし、慢性の経過をたどる場合には長期に反復することになり、血液透析のような動静脈シャントが必要になる場合もある。このため慢性進行例では長期的に PP の単独療法を行うことは少ない。

CIDP は 10 万に 1~2 人とまれな疾患であるため、単独施設では RCT が組みにくく、日本におけるエビデンスが少ない理由となっている。診断基準や各アフェレシス間での比較検討をはじめとして治療効果についても多施設間での共同研究による RCT が必要であるととも、各治療における responder と non-responder を見分ける指標を見出す努力が必要である。

文 献

- 1) Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, et al: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc* **50**: 621-652, 1975
- 2) Comblath DR, Feasby TE, Hahn AF, et al: Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Research criteria for the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* **42**: 617-618, 1991
- 3) ギラン・バレー症候群 (GBS)/慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) 治療ガイドライン 日本神経治療学会/日本神経免疫学会合同治療ガイドライン (案)
- 4) Latov N: Diagnosis of CIDP. *Neurology* **59** (suppl 6): S 2-6, 2002
- 5) 斉藤豊和, 入江幸子: 抗ガングリオシド抗体と CIDP および類縁疾患. *臨床神経* **35**: 1376, 1995
- 6) Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, et al: A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* **36**: 838-845, 1994
- 7) Choudhary PP, Hughes RA: Long-term treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with plasma exchange or intravenous immunoglobulin. *QJM* **88**: 493-502, 1995
- 8) Gorson KC, Allam G, Ropper AH, et al: 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
- 9) Renaud S, Gregor M, Fuhr P, et al: Rituximab in the treatment of polyneuropathy associated with anti-MAG antibodies. *Muscle Nerve* **27**: 611-615, 2003
- 10) Dyck PJ, Daube J, O'Brien, et al: Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* **314**: 461-465, 1986
- 11) Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, et al: Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* **119**: 1055-1066, 1996
- 12) 熊沢和彦, 他: 慢性炎症性脱髄性多発神経炎における二重膜濾過療法—有効群と無効群の比較—. *臨床神経* **38**: 719-723, 1998
- 13) Okamiya S, Ogino M, Ogino Y, et al: Tryptophan-immobilized column-based immunoabsorption as the choice method for plasmapheresis in Guillain-Barre syndrome. *Ther Apheresis Dialysis* **8**: 248-253, 2004