

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) : 最近の知見

飯島 正博

(臨床神経 2012;52:917-919)

Key words : 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー, 診断基準, 病態, 治療反応性, 軸索—髄鞘間連絡

1. 診断基準

CIDP は多様な臨床像を特徴とする免疫性末梢神経疾患であり、今までもいくつかの診断基準が報告されている。アメリカ神経学会 (AAN) 診断基準は 1991 年の発表以来の代表的な診断基準である。これは診断特異度の高い research criteria としての特性を有し、definite の診断には電気生理学基準で脱髄を支持する 4 つの所見 (伝導速度遅延, 遠位潜時延長, F 波潜時延長, 伝導ブロックもしくは時間的分散) のうち 3 つをクリアするとともに、神経生検による病理所見や脳脊髄液における蛋白細胞分離所見を必須項目とするなど、多面的な検査に基づく厳格性が要求される。しかしその厳格性ゆえ診断基準で網羅できない症例の存在が指摘されるにいたり、最近では臨床的利便性の高い EFNS/PNS 診断基準 (2005 年, 改訂 2010 年) が国内外で主流になりつつある。これは AAN 診断基準ほどの検査上の厳格性は要求せず、治療に反応する可能性のある症例を網羅する意図を反映した診断基準として評価されている。ただし AAN 診断基準を背景に蓄積された神経生検や脳脊髄液からえられた多くの知見は、CIDP における病態の理解に寄与したのは否めず、これからも research criteria としての信頼性はゆるがないといえる。ただし EFNS/PNS 診断基準では、AAN 診断基準ほどではないものの typical CIDP に限定すれば research criteria として利用可能とコンセンサスが得られている。一方で atypical CIDP は病態の裏付けの乏しい未成熟な概念であり、現時点で 5 つの亜型 (遠位優位型 (distal acquired demyelinating symmetric, DADS), 多巣性感覚運動型 (multifocal acquired demyelinating sensory and motor, MADSAM), 局在型 (focal), 純粋運動型 (pure motor), 純粋感覚型 (pure sensory)) が挙げられるが、以下解説するように今後の検討が必要な亜型がふくまれている。

2. Atypical CIDP

DADS は当初 CIDP とは独立して呼称が提案された経緯から、かつては今より広義の病態をふくむ概念であったが、EFNS/PNS 診断基準では (とくに抗 MAG 抗体陽性の) IgM

MGUS を除く遠位優位型ニューロパチーが該当する。ちなみに抗 MAG 抗体 IgM MGUS をともなうニューロパチーは均質な臨床的特徴 (失調をともなう感覚障害優位性, 遠位優位・四肢対称性, 高齢発症など) を有しており, パラプロテイン血症をともなうニューロパチーの代表的疾患として位置づけられる。現時点における atypical CIDP の DADS には, 1) パラプロテインをともなわない遠位優位型ニューロパチーと, パラプロテインをともなう遠位優位型ニューロパチーのうち, 2) IgG もしくは IgA MGUS, 3) 抗 MAG 抗体陽性例を除く IgM MGUS が該当する。IgG もしくは IgA MGUS をともなうニューロパチーは typical CIDP と同様の臨床像と治療反応性が報告されていることから, 現実的には, A) パラプロテインをともなわない遠位優位型ニューロパチーと, B) 抗 MAG 抗体陰性の IgM MGUS が DADS の条件となる。さらに A) のばあい, typical CIDP の罹病期間に関連する二次性の軸索障害をきたした症例, B) のばあい, 抗 MAG 抗体以外の末梢神経障害性の自己抗体を有する症例の可能性 (有するばあいは抗 MAG 抗体と同様別疾患の扱いとなりうる) を排除する必要がある。このように DADS の疾患概念は未整理な部分が存在する。

MADSAM は神経根—神経叢を中心とした肥厚を特徴とする多巣性感覚運動障害である。肥厚をきたす機序は不明だが, 多巣性あるいは非対称性の障害分布は神経肥厚の分布と程度の両者に関連する可能性がある。MADSAM は Lewis-Sumner 症候群をはじめとする別の呼称が多数存在するため若干の混乱はあるものの, 比較的均一な病態を有するカテゴリーとしては確立していると考えられることから, 今後の知見が期待される。

局在型 (focal) は, 腕神経叢や腰仙部神経叢の肥厚をともなう症例報告に基づいた概念であるが, 前述の MADSAM に分類された臨床像と類似するため, MADSAM に含有すべきとする意見もあり, あえて独立させる意義については議論の余地がある。

純粋運動型は多巣性運動ニューロパチー (multifocal motor neuropathy, MMN) と類似の亜型である。治療反応性に関しても MMN と同様に副腎皮質ステロイド薬が無効であることや IVIg や免疫抑制薬の有効性が報告されており, 抗 GMI IgM 抗体陰性の MMN との鑑別を含め, 今後の知見が求めら

れる亜型である。

純粹感覚型は存在そのものが疑問視されている亜型であり、これはむしろ typical CIDP の初期ないし軽症の可能性が指摘されている。

このように EFNS/PNS 診断基準で示された atypical CIDP は今後とも検証と改訂が必要と考えられる概念であり、CIDP の非典型例をすべて atypical とするのではなく、他疾患の可能性も念頭に入れた慎重かつ継続的な診療が望まれる。

3. 標準的治療と維持療法の概念

治療に関連して最近では dexamethasone 経口パルス療法と prednisolone 連日経口療法の有効性の比較や、IVIg と methylprednisolone 静注パルス療法の有効性の比較が報告されている。前者では月 4 日連続の経口 dexamethasone パルス投与と、経口 prednisolone の 32 週間かけての漸減投与の治療効果について検討され、両者の間に運動機能などの臨床スケールによる差異は否定されている。なお dexamethasone 群では不眠とクッシング顔貌が有意に低い結果が示されたことから、副腎皮質ステロイド薬の新たな投与方法として間欠パルス療法の可能性が示唆される。IVIg と methylprednisolone 静注パルス療法の治療効果の比較では、IVIg 総量 2g (4 日間で分割) の 6 クール群と、methylprednisolone 総量 2g (4 日間で分割) の間の有効性の差異が検討された。その結果 methylprednisolone 群で治療開始短期間における治療反応性が乏しく、脱落症例が IVIg にくらべ多いことが報告された。一方で治療後 6 カ月の無治療観察期間では IVIg 群で再増悪例が多く、methylprednisolone 群では増悪を示した症例はみとめられなかった。これは初期治療としての IVIg の優位性と、治療効果の持続性から維持療法としての methylprednisolone の優位性を示唆しており、IVIg で治療導入した後にステロイド薬で維持するハイブリッド治療の有用性を裏付ける結果といえる。

このように、最近では継続的ないし間欠的な治療により、慢性進行性あるいは再発回数を抑制することを目指した維持療法が注目されつつある。現在検討されている維持療法のひとつに濃縮免疫グロブリン製剤の皮下投与 (subcutaneous immunoglobulin, SCIG) が挙げられる。仮に SCIG の有効性が確立すれば在宅療法を可能にし、免疫グロブリン製剤の有効血中濃度の変動が経静脈的投与 (IVIg) よりおさえられるなど、いくつかの利点が期待される。今後は難治性・治療抵抗性を示す症例に対する新規治療法の開発とともに、維持療法を必要とする再発頻回例に対する治療法の開発が試みられることと思われる。

4. 病因・病態

CIDP の臨床的多様性は atypical CIDP に代表されるようにコンセンサスが得られているが、肥厚をきたす一群の臨床

像と病態の解明はあまり注目されていないものの、CIDP 全般に関連して重要である。CIDP における神経肥厚は疾患概念が確立した当初より指摘されており、最近の診断基準でも支持基準として強調されている。とくに atypical CIDP (MADSAM, focal) では神経根から神経叢における肥厚が報告されているが、自験例では両側四肢におけるびまん性障害を示唆するポリニューロパチーの障害分布を示す症例を経験している。生検神経では onion-bulb をともなう顕著な神経肥厚がみとめられ、臨床的にも肥厚に関連する脳神経障害や痛みなど通常の CIDP ではまれな所見を有することが多い。これらはいずれも生検神経の免疫組織学的解析から CD68 陽性、すなわちマクロファージをはじめとする細胞性免疫の介在が示唆され、炎症性ニューロパチーとしての CIDP の病態を支持する。したがって臨床的障害分布に対応する atypical CIDP の概念より hypertrophic CIDP の方がより病態に則した呼称といえる。

それ以外の最近の知見として、IVIg による軸索膜や軸索電位の安定性への寄与や、一塩基多型をはじめとする遺伝子背景が治療反応性に関連する可能性などが挙げられる。一塩基多型については追試が報告され、特定の SNP 軸索機能を反映すると CMAP 低下に関連する可能性が示唆されている。このことから軸索機能の維持に関与する分子や、髄鞘と軸索を連絡する axon-myelin interaction にかかわる分子や機能の解明は、これからの CIDP の病態を理解する上で重要なキーワードであると考えられる。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, et al. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic 1975;50:621-637. Epub 1975/11/01.
- 2) Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Neurology 1991;41:617-618. Epub 1991/05/01.
- 3) European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. Journal of the peripheral nervous system: JPNS 2005;10:220-228. Epub 2005/10/14.
- 4) European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society—First Revision. Journal of the peripheral nervous

- system: JPNS 2010;15:1-9. Epub 2010/05/04.
- 5) van Schaik IN, Eftimov F, van Doorn PA, et al. Pulsed high-dose dexamethasone versus standard prednisolone treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PREDICT study): a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet neurology* 2010; 9:245-253. Epub 2010/02/06.
 - 6) Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet neurology* 2012;11:493-502. Epub 2012/05/15.
 - 7) Iijima M, Tomita M, Morozumi S, et al. Single nucleotide polymorphism of TAG-1 influences IVIg responsiveness of Japanese patients with CIDP. *Neurology* 2009;73:1348-1352. Epub 2009/09/25.
 - 8) Lin CS, Krishnan AV, Park SB. Modulatory effects on axonal function after intravenous immunoglobulin therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Archives of neurology* 2011;68:862-869. Epub 2011/07/13.

Abstract

Recent topics of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

Masahiro Iijima

Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) is an acquired, immune-mediated polyradiculoneuropathy. The American Academy of Neurology criteria has been used widely in diagnoses, and has generated clinical and pathological information. Recently, the EFNS/PNS criteria revised the concept of conventional "typical CIDP" and "atypical CIDP", with atypical CIDP including five phenotypes: DADS (distal acquired demyelinating symmetric), MADSAM (multifocal acquired demyelinating sensory and motor), focal, pure motor, and pure sensory neuropathy. However, the concepts of pure sensory, pure motor, and "idiopathic" DADS neuropathy do not have sufficient pathogenic support. MADSAM neuropathy shows significant hypertrophic nerve roots and/or plexuses. Since the characteristic multifocal distribution should correspond to the hypertrophic distribution, MADSAM or "hypertrophic CIDP" may be the promising phenotype of atypical CIDP.

Clinical trials indicate that IVIg is more effective in a short time than corticosteroids for the treatment of CIDP, although corticosteroids maintain a longer immune suppression than IVIg. These results suggest that "hybrid therapies", IVIg induction and corticosteroid maintenance, may be effective. A recent study showed that IVIg stabilizes axonal potentials and axonal membranes, and our group showed that juxtaparanodal TAG-1 may be associated with IVIg responsiveness. Although CIDP is a demyelinating disease, the involvement of axon or axon-myelin interactions should be considered.

(*Clin Neurol* 2012;52:917-919)

Key words: CIDP, diagnose criteria, pathogenesis, therapeutic responsiveness, axon-myelin interaction