

< Symposium 09-4 > 炎症性ニューロパチーの新たな展開

炎症性ニューロパチーの最新治療の動向

桑原 聡¹⁾

要旨：代表的な免疫介在性炎症性ニューロパチーであるギラン・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）、抗 MAG 抗体をともなう脱髄性ニューロパチーなどについて最近の治療の動向について概説する。GBS に対しては免疫グロブリン療法と血液浄化法の有効性が確立されているが、なお一定数の死亡や後遺症が問題となっており、新規治療として補体阻害剤（抗 C5 モノクローナル抗体：eculizumab）による治験が英国で開始されている。CIDP は典型的 CIDP、多発単ニューロパチー型（MADSAM）などの病型に分類され、典型的 CIDP に対する免疫グロブリン療法、血液浄化法、副腎皮質ステロイドの有効性は確立されているが MADSAM 型の治療知見は乏しく、新たな治療ストラテジーが必要である。抗 MAG ニューロパチーに対しては rituximab 療法が期待されている。

（臨床神経 2014;54:1056-1057）

Key words：ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー、補体阻害薬

はじめに

炎症性ニューロパチーは感染、自己免疫に起因する末梢神経障害を包括する広い概念である。代表的な免疫介在性炎症性ニューロパチーとしてギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）、多巣性運動ニューロパチー（MMN）、抗 MAG 抗体陽性脱髄性ニューロパチーなどについて最近の治療の動向について概説する。副腎皮質ステロイド、血漿交換療法、免疫グロブリン療法がこれらの疾患について試みられてきたが、疾患により治療反応性は明らかになることがわかってきた。上記の従来治療に不応なばあいに免疫抑制剤がもちいられてきたが、近年は生物学的製剤による分子標的療法が応用されている。

ギラン・バレー症候群（GBS）

GBS に対しては免疫グロブリン大量静注療法（IVIg）と血液浄化法の有効性が確立され、短期大量ステロイド療法はオプションと位置づけられている。GBS は現在古典的脱髄型と抗ガングリオシド抗体をともなう軸索型の二大病型に分類されており、欧米では脱髄型が多数を占めており、本邦においては両病型の頻度はほぼ同じとされている¹⁾。上記治療法の治験は現時点ですべて欧米でおこなわれたものであり、脱髄型 GBS に対する治療効果を示したものであるが、現実には本邦の GBS 患者に対して同様の治療がおこなわれている。したがって軸索型 GBS に特化した治験は存在しない。

これまで GBS は自然経過で回復する予後良好な疾患と考えられてきたが、複数の報告において GBS 全体で約 5% が死亡、20% が半年後に独歩できないなど重症例の存在が明確に

なり、上記の従来治療を施行しても、長期予後が改善されているとはいえない。脱髄型、軸索型とも抗体異存性免疫反応の最終カスケードにおいて、補体（とくに membrane attack complex：C5b-9）が組織障害の effector であるとの考え方が優勢になって来ており、新規治療として補体阻害剤（とくに C5 に対するモノクローナル抗体である eculizumab）が期待されている。2014 年 6 月から GBS に対する eculizumab の治験がスコットランドで開始されている²⁾。本邦においても同様の多施設共同医師主導治験が計画されている。Eculizumab による重症 GBS に対する効果が期待される。

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）

CIDP は近年典型的 CIDP、多発単ニューロパチー型（MADSAM）などの臨床病型に分類されているが、この中で典型的 CIDP に対する IVIg、血液浄化法、副腎皮質ステロイドの有効性が確立されている³⁾。典型的 CIDP においては血液神経関門が欠如している遠位部神経終末と神経根に優位に病変が生じること、上記治療が奏効することから、液性免疫機序の関与が強くうたがわれる。典型的 CIDP は上記治療のいずれかに必ず反応することから、初回治療法の選択基準がないという問題は存在するものの、長期予後もふくめてかなり病態を抑制することができる段階に入っている。

しかし MADSAM 型についての治療知見は乏しく、治療反応性は典型的 CIDP とはかなりことなる。神経幹に局所性・多巣性の脱髄をきたす病態には細胞性免疫が優位に関与していると考えられ、それに応じた新たな治療ストラテジーが必要である。

¹⁾ 千葉大学大学院医学研究院・神経内科学〔〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1〕
（受付日：2014年5月22日）

多巣性運動ニューロパチー (MMN)

現時点でMMNに対する唯一の治療法はIVIgであり、短期的に著効するが、他に代替療法が存在せずIVIg依存性が問題となる。治療効果を維持させるための反復投与が静脈内、皮下投与でそれぞれ治験中である。すでにrituximab, eculizumabによる臨床試験では効果はみとめられず、次世代の治療が模索されている。

抗MAG抗体陽性脱髄性ニューロパチー

ミエリン関連糖タンパク (MAG) に対する自己抗体をともなう脱髄性ニューロパチーに対してはIVIg, 副腎皮質ステロイドの有効性を示すエビデンスはなく、実際に効果はみられないことが多い。血液浄化法、血液腫瘍に対する化学療法剤の結果も一定しない。Rituximabについて2つのランダム化群間比較試験がおこなわれている。主要評価項目をINCATスコアの改善とした26症例 (13 : 13) の試験ではINCATが1段階以上改善した症例は実薬群 4/13, プラセボ群 0/13 で、 P 値は0.096であった。この治験では実薬群にINCATスコアが0 (改善しようがない) 1例がふくまれており、この1例を除いた解析では $P = 0.036$ であった。INCAT感覚スコアを主要評価項目とした試験では有意差はえられなかったが、多くの運動の二次評価項目では有意な改善がみとめられた。これらの2治験では有効性が示唆されたもののプロトコルの問題点により、有意差にいたらなかった反省点が指摘されている。この疾患は慢性進行の長期経過をとるため、軸索変性が進行

した時点では効果は低いことが予想される。早期のrituximab治療はおそらく有効であると多くの研究者は考えている。

※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) Kuwabara S, Yuki N. Axonal Guillain-Barré syndrome: concepts and controversies. *Lancet Neurol* 2013;12:1180-118.
- 2) ClinicalTrials.gov. Inhibition of Complement Activation (Eculizumab) in Guillain-Barre Syndrome Study (ICA-GBS) [Internet]. USA: U.S. National Institutes of Health; 2014 Sep 22. [cited 2014 Oct 15]. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02029378?term=%22guillain-barre+syndrome%22+AND+and&rank=9>
- 3) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society—first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:185-195.
- 4) Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol* 2009;65:286-293.
- 5) Léger JM, Viala K, Nicolas G, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Neurology* 2013;80:2217-2225.

Abstract

Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis

Satoshi Kuwabara, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University

This review described current status and perspectives of treatment for immune-mediated neuropathies, such as Guillain-Barre syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), multifocal motor neuropathy, and demyelinating neuropathy with anti-MAG neuropathy. corticosteroids, immunoglobulin therapy, and plasmapheresis are conventional treatments for these neuropathies, but the responsiveness to the treatments significantly differ among the disorders. Promising new treatment options include anti-complement monoclonal antibody (Eculizumab, anti-C5) for Guillain-Barre syndrome, and rituximab (anti-CD20) for anti-MAG neuropathy. For CIDP, different treatments would be required according to the clinical subtypes; typical CIDP and asymmetric variant). For multifocal neuropathy, maintenance treatment with immunoglobulin is necessary.

(*Clin Neurol* 2014;54:1056-1057)

Key words: Guillain-Barre syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, multifocal motor neuropathy, complement inhibitor