

## 依頼総説

# CIDP 診療の最前線：EAN/PNS 改定ガイドライン 2021 を踏まえて

桑原 聡\*

千葉大学大学院医学研究院・脳神経内科学

**要旨：**慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, 以下 CIDP と略記）は慢性免疫介在性脱髄性末梢神経障害の総称であり、中心病型は対称性に近位筋・遠位筋が障害される典型的 CIDP である。概念の変遷により類縁疾患が分離された結果、典型的 CIDP と variant（遠位型、多発単ニューロパチー型など）を含んだ病型が定義された。2021 年に欧州神経学会（European Federation of Neurological Society, 以下 EFNS と略記）と国際末梢神経学会（Peripheral Nerve Society, 以下 PNS と略記）による診療ガイドラインが公表された。CIDP 診断は（1）典型的 CIDP または variant の臨床像、（2）電気生理学的な脱髄の存在、（3）除外診断によりなされる。治療の第一選択は免疫グロブリンあるいは副腎皮質ステロイドであり、さらに免疫グロブリン維持療法が推奨され、また免疫抑制薬がオプションとされた。近い将来分子標的薬が加わることが予想される。本稿では EAN/PNS ガイドラインを踏まえた CIDP 診断・治療のアップデートを概説する。

**Key words：**慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、診断基準、電気生理診断、診療ガイドライン、EAN/PNS CIDP ガイドライン 2021

## はじめに

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, 以下 CIDP と略記）は、2 ヶ月以上の経過で進行または再発寛解を呈する四肢の筋力低下と感覚障害を主徴とする免疫介在性脱髄性末梢神経障害である<sup>1)</sup>。CIDP の原点であり、かつ中心をなす臨床病型は、典型的 CIDP と称され、左右対称性多発ニューロパチーで近位筋が遠位筋と同様に侵されるという大きな臨床的特徴を持つ。一般に多発ニューロパチーは遠位優位・下肢優位の臨床症状を呈し、神経長依存性（length-dependent）であるのに対し、初期から近位筋にも脱力を生じる典型的 CIDP の臨床像は非常に特異である。この「近位筋＝遠位筋の脱力」を呈する末梢神経疾患は典型的 CIDP と脱髄型 Guillain-Barré 症候群（GBS）の 2 疾患のみである。この脱力筋の分布パターンは、現在の理解では血液神経関門が解剖学的に欠如している神経終末と神経根に主病態が存在するために非神経長依存性（non-length-dependent）に病変が生じることにより説明されており、免疫学的機序、特に自己抗体介在性機序が存在することを示唆している<sup>1)</sup>。1975 年の Dyck らによる原著論文はこの臨床症状の特徴に注目して「近位筋＝遠位筋の脱力」を呈する原因不明の多発ニューロパチー患者において副腎皮質ステロイドが奏効する症例をまとめて報告したものであり、臨床的観察から治療可能な疾患概念を提唱した画期的な論文と言える<sup>2)</sup>。これが現在の典型的 CIDP である。

その後 CIDP の概念は 1980 年代以降徐々に浸透してきたものを見逃されて治療の機会を失う症例は多かった（under-

diagnosis）。2000 年以降には逆に原因の特定できない四肢麻痺性疾患を CIDP と誤診する over-diagnosis が増加しており、ここで CIDP の正確な診断の必要性が強調された。

国際末梢神経学会（Peripheral Nerve Society, 以下 PNS と略記）は、1990 年代に GBS/CIDP に興味を持つ北米と欧州の研究者により結成された Inflammatory Neuropathy Consortium（INC）が、欧州の Charcot-Marie-Tooth 病 Consortium と合体して末梢神経疾患を包括する国際研究グループとして 1994 年に発足した。一方、欧州神経学会連合（European Federation of Neurological Society, 以下 EFNS と略記）も CIDP 診療ガイドライン作成に賛同したことにより EFNS/PNS 共同によるガイドラインの初版が 2005 年に、第二版が 2010 年に公表された。2014 年に EFNS は欧州全体の単一学会として欧州神経学会（European Academy of Neurology, 以下 EAN と略記）として統合されて 2021 年の CIDP ガイドラインは EAN/PNS として作成された<sup>3)</sup>。さらに今回の改定で作成委員会（task force）をより国際的にするべきとの方針から筆者が日本（アジア）から作成委員として参加した。

この EAN/PNS ガイドライン 2021 は CIDP の診断・治療の国際的標準として活用されているが、主に欧米における医療事情を反映している。我が国においては欧米と承認薬が異なるものがあること、神経筋電気診断専門医が少ないこと、国民皆保険であること、指定難病制度・医療費補助制度があることなどの医療事情や社会制度がやや異なっており、日本神経学会による CIDP/MMN 診療ガイドラインが作成中である（2024 年 5 月公表予定）。本稿では日本の状況を考慮した CIDP 診療の最前線を



Table 1 Clinical inclusion criteria.

Dyck et al. 1975	American Academy of Neurology 1991	EAN/PNS 2021
-Symmetric	-Weakness in 2 or more limbs	Typical CIDP
-Proximal=distal muscle		CIDP variant
Weakness		Distal CIDP
-Areflexia		Multifocal CIDP
		Focal CIDP
		Motor CIDP
		Sensory CIDP

概説するとともに、現在開発中の分子標的薬による新規治療についても一部触れる。

### CIDP の概念の変遷と病型

CIDP 診療を実践するにあたって「CIDP とは何か (CIDP の概念の変遷)」を理解しておくこと全体像を理解しやすい、これまでに少なくとも 16 種の CIDP 診断基準が公表されているが、典型的 CIDP のみを含めるものと、慢性免疫介在性脱髄ニューロパチーすべてを包括するものに大別される。Table 1 に代表的な三つの診断基準における clinical inclusion criteria を示す。Dyck らの原著 (1975 年) では、上述のように典型的 CIDP のみを CIDP と定義している<sup>2)</sup>。それに対して米国神経学会基準 (1991 年) では「2 肢以上における筋力低下」のみを臨床症状の定義としたために多くの臨床病型を包括するものであった<sup>4)</sup>。そのために多巣性運動ニューロパチーや抗 MAG (myelin-associated glycoprotein) ニューロパチーを含めたすべての慢性的免疫介在性脱髄性ニューロパチーを CIDP に包括した。これは免疫学的治療により改善が見込まれる疾患を広く含めるという考え方に基づいていたと思われるが、この診断基準により CIDP の概念はかなり拡大され、かつ曖昧なものとなった。すなわち CIDP という疾患名を使用した場合に、典型的 CIDP を指すのか、免疫介在性脱髄性ニューロパチー全体を意味するのが国際的に不明確となり、混乱が生じた。

この問題を解決するために EFNS/PNS ガイドライン 2005 (初版) では、まず CIDP を臨床病型により典型的 CIDP と非典型的 CIDP (遠位型、多巣性型、純粋運動あるいは感覚型) に大別し、多巣性運動ニューロパチーと抗 MAG ニューロパチーを除外した (Table 1)。この 2 疾患の除外には賛否両論があったが、前者は臨床像と治療反応性において CIDP と相違があること、後者は特異抗体の存在により定義され、やはり治療反応性が CIDP とは異なることから同一の診療ガイドラインでは扱えないという便宜的な判断によるものであった。

EAN/PNS ガイドライン 2021 (第 3 版) ではこの EFNS/PNS 2005 の病型分類を踏襲したが、非典型的 CIDP を CIDP variant と改称し、典型的 CIDP とは異なる疾患として捉えた。EFNS/PNS ガイドライン 2005/2010 における遠位型である distal

acquired demyelinating symmetric (DADS) を distal CIDP、多発単ニューロパチー型である multifocal demyelinating sensory and motor (MADSAM あるいは Lewis-Sumner 症候群) を multifocal CIDP と改称した (Table 1)。これは新規に作成委員となった若いメンバーによる原著論文に基づく旧呼称が分かりにくいとの主張に基づくものであり、DADS、MADSAM の用語を使用してきた世代にとってはやや寂しさを感じさせる変更であったが、妥当な判断であるといえる。

このような概念・呼称の変遷を経て、現在は Table 1 の EAN/PNS 基準による病型分類が標準として使用されている。また傍絞輪部蛋白に対する自己抗体 (neuropfascin155・contactin1・Cspr1 抗体) 陽性例は自己免疫性ノドパチーとして独立疾患の扱いで CIDP からは除外されることとなった。

### EAN/PNS ガイドライン 2021 のポイント

2021 ガイドラインは現代のトレンドに従って Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) システムを採用し、clinical question (CQ) として Table 2 に示す 12 項目の PICO (patient/intervention/comparison/outcome) から構成されている。ガイドライン作成専門家として Cochrane ベルギーから 2 名の専門研究員が、そして患者団体である GBS/CIDP Foundation の代表者 1 名が作成委員 (task force) として参加した。それぞれの CQ に対する task force 200D の結論 (推奨) を併せて Table 2 に示す。回答は task force メンバーの全員一致を原則とし、エビデンスあるものは “recommend” (推奨)、十分なエビデンスがないものは good practice point (有識者の意見) として “suggest”, “advise”, “consider” の用語が使われているがこれらの用語は明確な定義に基づいて使い分けられてはいない。またエビデンスレベルについては記載されていない。以下 Table 2 の PICO の順に診断・治療の推奨について概説する。

### 診断

CIDP 診断の基本骨格は (1) 臨床病型が典型的 CIDP または variant であること、(2) 電気診断基準において脱髄基準を満たす所見が 2 神経で認められること、(3) 除外診断、によってな

**Table 2** PICO and recommendation by the task force in EAN/PNS CIDP guideline.

Diagnostic PICO	Answer
1. Electrodiagnosis	Strongly recommended
2. Response to treatment	Considered*
3. MRI or ultrasound	MRI, not suggested; ultrasound, suggested to use*
4. CSF	Suggested not to perform, if diagnostic criteria are met*
5. Antibodies	Suggested to consider*
6. Nerve biopsy	Suggested not to perform as a routine procedure*
7. Monoclonal gammopathy	Strongly advised*
Treatment PICO	
8. Corticosteroids	Strongly recommended
9. Immunoglobulin	Strongly recommended
10. Plasma exchange	Strongly recommended
11. Other immune treatments	Recommended against using for methotrexate, interferon, and fingolimod*
12. Pain treatment	Advised; assessment and treatment*

\*Good practice point

される。電気診断基準を部分的に（1 神経のみ）しか満たさない場合には支持基準として神経画像、脳脊髄液検査、治療反応性、神経生検で CIDP を支持する所見のいずれかが満たされれば CIDP として診断され、満たされない場合に possible CIDP（疑い例）となる。治験や臨床研究の組み入れ基準としては CIDP の基準を満たすことを奨励しているが、実臨床においては possible CIDP 症例に対して診断的治療を行い、症状改善が見られれば支持基準である「治療反応性」により CIDP の診断になり得る。

電気診断基準では脱髄を示唆する運動神経伝導遅延（遠位潜時延長、伝導速度低下、F 波潜時延長、複合筋活動電位持続時間の延長）あるいは伝導ブロックが 2 神経で認められればよい。また感覚神経伝導検査で 2 神経での異常（伝導速度あるいは振幅の低下）が今回の改定により必須となった。感覚神経伝導検査には脱髄の基準が存在しないため（容易に導出不能となるため）単に「異常」が要件とされた。ここで重要なことは除外診断となっている Charcot-Marie-Tooth 病 1 型、抗 MAG ニューロパチー、POEMS 症候群などはもともと一次性脱髄性ニューロパチーであるために当然脱髄の電気診断基準は満たすことになる。電気診断基準は脱髄の基準であって、CIDP の基準ではないことを認識すべきである。実際に本邦における POEMS 症候群患者の 70% において初回診断は CIDP であり、免疫グロブリン治療が行われて無効であった時点で診断が再考されている<sup>5)</sup>。POEMS 症候群では必ず下肢優位・遠位優位の多発ニューロパチーがみられるが、CIDP の 60~70% は典型的 CIDP である<sup>1)</sup>。Distal CIDP は CIDP 全体の 10~15% であり、この臨床像を見た時点で CIDP の確率は低下する。CIDP 誤診のほとんどは遠位優位多発ニューロパチーでみられることに留意すべきである。

神経画像検査は超音波検査と末梢神経 MRI を含むが、EAN/PNS ガイドラインでは超音波検査による神経肥厚の検出が奨励されており、MRI は推奨されていない。この理由は MRI には正常対照による基準値がないこと、高額である（米国では約 20 万円）ことであるが、日本の MRI 機器保有台数は米国の 2.5 倍であり人口比を考えると、7.5 倍の機器があり、診療報酬は 1,620 点（自己負担 3 割で約 5,000 円）と許容範囲と思われる。典型例では MRI により神経根~神経叢肥厚は明瞭に認められ診断の確定につながることから、本邦のガイドラインでは末梢神経 MRI を推奨する予定である。

自己抗体は全例で検索する必要はない。傍後輪部蛋白 (neuropascin155・contactin1・Cspr1) 抗体は IVIg 不応例、急性発症例、振戦・運動失調がめだつ例において測定することが望ましい。MAG 抗体は遠位型の臨床像で IgM M 蛋白陽性の場合に検索する。

**治療**

治療法に関する推奨はほぼ前版 (EFNS/PNS CIDP ガイドライン 2010) と同様であるが、免疫グロブリンによる維持療法、その他の免疫抑制剤、神経障害性疼痛の項目が追加された。免疫グロブリン、副腎皮質ステロイド、血漿交換が強い推奨とされている。この中で第一選択は免疫グロブリンと副腎皮質ステロイドであり、両者ともに反応が十分でない場合に第二選択として血漿交換療法が推奨されている。血漿交換は単純血漿交換を意味しており、血漿浄化療法として本邦で良く行われている免疫吸着法、二重ろ過法については「行わないことを助言する」と記載されている。これは二次フィルターによる血漿浄化療法は日本、ドイツ、イタリアなど限られた国のみで行われており、その他の国では単純血漿交換が標準であり英文文献に基づくエ

ビデンスがないためである。これは免疫吸着法、二重過法の選択を否定するものではなく理論的には同様の効果が見込まれることから、これらを選択することは許容されると思われる。

この三つの治療法については複数のランダム化群間比較試験が行われており、エビデンスレベルは高い。しかし注意を要する点は、これまでの治験において CIDP の病型（典型的 CIDP, variant）を考慮したものは存在しない点である。CIDP の 60~70% は典型的 CIDP であり, variant である distal CIDP, multifocal/focal CIDP はそれぞれ 10~15%, motor/sensory CIDP に至っては数%以下である<sup>1)</sup>。従ってこれまでの CIDP 治験の対象のほとんどは典型的 CIDP であったものと思われる。EAN/PNS ガイドラインでは現時点では variant に対する治療は典型的 CIDP の治療に準ずるとの立場をとっているが、各 variant 病型に対する適正治療については不明と言わざるを得ない。この問題点については、今後各 variant を対象とした臨床試験を行うか、あるいはサブグループ解析として各 variant 集団に対する効果・安全性を検証する治験が必要である。筆者の個人的見解であるが特に問題なのは multifocal CIDP であり、末梢神経幹に多巣性局所性病変をきたすことからは多発性硬化症類似の細胞性免疫主体の病態を想定した治療が必要であり、液性免疫（自己抗体）を想定した典型的 CIDP の治療とは効果が異なる可能性がある<sup>1)</sup>。

免疫グロブリンによる維持療法については 3 週間毎の静注<sup>6)</sup>、皮下注週 1 回<sup>7)</sup> によるランダム化群間比較試験により 24 週までの寛解維持効果が示されており共に維持療法として推奨されている。患者背景により静注、皮下注両方のいずれを用いても良い。ただし、免疫グロブリン皮下注療法を寛解導入療法としては用いないことが推奨されている。

その他の免疫抑制剤については、methotrexate, interferon- $\alpha$ , fingolimod においては臨床試験で効果がないことが示されており、「使用しないこと」が推奨されている。標準療法で効果不十分な場合のオプションとして cyclophosphamide, cyclosporin, rituximab が挙げられている。これらは本邦においては承認されていない。

新規の分子標的治療として、胎児型 Fc 受容体阻害剤の第 2 相試験が終了し主要評価項目に関する topline data が速報され有効性・安全性が示されている<sup>8)</sup>。また補体阻害剤、CD19/20 抗体の治験が計画されている。これらの生物学的製剤は抗体介在性疾患である重症筋無力症、視神経脊髄炎で既に承認されているものがあり、CIDP に対する新規治療となり得るとともに、それぞれの薬剤反応性から CIDP および CIDP variant の病態機序解明の進展に寄与することが期待されている。

## おわりに

EAN/PNS ガイドライン 2021 を中心に CIDP の診断・治療の最新の指針について概説した。このガイドラインに対する批判として、論文が長すぎる（27 ページ）、診断および治療の flow-

chart が複雑で分かりにくい、作成委員（task force）が PNS の主要メンバーに偏向している、などの意見があるが、CIDP の概念を明確に規定しており、初めて GRADE システムを導入して現状における診療指針の全体を網羅していることから、実臨床に有用であると自負している。新規の生物学的製剤についての記載はないがそれらを含めるために 5 年後の改定が予定されている。さらに CIDP variant に対する個別の治療が加わり、より有用な改定が行われることが期待される。本邦の医療事情を考慮した日本神経学会の CIDP ガイドラインが 2024 年 5 月に公表予定である。ガイドラインの目指すものは至適治療による疾患の克服であり、長期完全寛解を達成する患者が増加していくことが期待される。

## 文 献

- 1) Lehmann HC, Burke D, Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:981-987.
- 2) Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, et al. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc* 1975;50:621-637.
- 3) Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint Task Force-Second revision. *J Peripher Nerv Syst* 2021;26:242-268.
- 4) 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.
- 5) Nasu S, Misawa S, Sekiguchi Y, et al. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:476-479.
- 6) Hughes RA, Donofrio P, Bril V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:136-144.
- 7) van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, et al. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2018;17:35-46.
- 8) Argenx Reports Positive Topline Data from ADHERE Study of VYVGART Hytrulo in Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy [Internet]. argenx; 2023 July 17. [cited 2023 Oct 15]. Available from: <https://www.argenx.com/news/argenx-reports-positive-topline-data-adhere-study-vyvgart-hytrulo-patients-chronic>.

COI : 著者に本論文に関連し、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。

\*Corresponding author : 桑原聡

千葉大学大学院医学研究院・脳神経内科学（〒260-8670 千葉市中央区亥鼻 1-8-1）

## Cutting edge of diagnosis and treatment for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) based on the EAN/PNS guideline 2021

Satoshi Kuwabara, M.D.

Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University

**Abstract:** Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) is a most common chronic immune-mediated demyelinating neuropathy, and includes a number of clinical subtypes. The major phenotype is “typical CIDP”, which is characterized by symmetric polyneuropathy and “proximal and distal” muscle weakness. During the historical changes in the concept of CIDP, multifocal motor neuropathy, anti-myelin-associated glycoprotein (MAG) neuropathy, and autoimmune nodopathy have been excluded. Currently CIDP is considered as a syndrome including typical CIDP and CIDP variant such as distal CIDP and multifocal CIDP. In 2021, the international guideline of diagnosis and treatment for CIDP, European Academy of Neurology (EAN)/Peripheral Nerve Society (PNS) Guideline, was published. This review article introduces the putline of the guideline with medical-social situation in Japan. The diagnosis of CIDP is based on (1) phenotype of typical CIDP or variant, (2) electrophysiologic evidence of peripheral nerve demyelination, and (3) exclusion criteria. The first-line treatments are corticosteroids or immunoglobulin therapy, and plasma exchange should be considered if the 2 treatments were not effective sufficiently. This guideline recommends intravenous or subcutaneous immunoglobulin as a maintenance therapy, and suggests other immune-suppressive agents. In the near future, new treatment with biologics, such as monoclonal antibodies against neonatal Fc receptors, complements, and CD19/20 will be approved.

**Key words:** chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, diagnostic criteria, electrodiagnosis, treatment, guideline, EAN/PNS Guideline 2021

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:321-325

doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001937