

I . 慢性炎症性脱髄性多発根 ニューロパチー

総論

Clinical Question 1-1

1. 疾患概念

CIDP とはどのような疾患か

回答

- CIDP は慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy) の略称で、2 ヶ月以上をかけて徐々に進行する四肢筋力低下と感覚障害を主徴とする病因不明の後天性脱髄性末梢神経障害である。
- わが国では慢性炎症性脱髄性多発根神経炎なる病名も用いられることがある。

解説・エビデンス

CIDP の発症には液性および細胞性の各種免疫機序がかかわると推定されるが、特異的自己抗体や疾患誘発抗原はみつかっていない(詳細は CQ 3-1 参照)。進行様式には階段状に進行するもの、寛解再燃をきたしながら進行するものがある。四肢近位筋と遠位筋が左右対称性に同程度に障害される病型は典型的 CIDP (typical CIDP) と呼ばれる¹⁾ 一方、多発性単神経型の病型や左右非対称性が目立つ病型も存在し²⁾、multifocal acquired demyelinating sensory and motor (MADSAM)³⁾ neuropathy あるいは Lewis-Sumner 症候群 (LLS)⁴⁾ と呼ばれる。また、遠位障害が目立つ病型は distal acquired demyelinating symmetric (DADS)⁵⁾ neuropathy と呼ばれることがある。いずれの病型も、神経伝導検査によって神経伝導ブロックや伝導遅延などの多巣性脱髄所見が末梢神経に散在することで診断される¹⁾。腓腹神経生検で菲薄髄鞘線維や血管周囲のリンパ球浸潤など多巣性の炎症性脱髄を確認することは診断に有用であるが、様々な程度の軸索変性を伴う場合が多く、これは近位側の病変を反映した所見と考えられる⁶⁾。

CIDP は副腎皮質ステロイド薬、経静脈的免疫グロブリン療法 (intravenous immunoglobulin: IVIg)、血漿交換法、および種々の免疫抑制薬による治療が可能な疾患であることから、積極的治療法が確立されていない遺伝性、糖尿病性、その他の各種末梢神経疾患との鑑別が重要である¹⁾。

文献

- 1) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. 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. *J Peripher Nerv Syst.* 2005; **10**: 220–228.
- 2) Lewis RA, Sumner AJ, Brown MJ, et al. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Neurology.* 1982; **32**: 958–964.
- 3) 目崎高弘, 梶 龍兒, 濱野利明ほか: Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block (Lewis-Sumner syndrome). *臨床神経学.* 1990; **30**: 1266–1270.
- 4) Saperstein DS, Amato AA, Wolfe GI, et al. Multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy: the Lewis-Sumner syndrome. *Muscle Nerve.* 1999; **22**: 560–566.

- 5) Katz JS, Saperstein DS, Gronseth G, et al. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Neurology*. 2000; **54**: 615–620.
- 6) Vallat JM, Tabaraud F, Magy L, et al. Diagnostic value of nerve biopsy for atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: evaluation of eight cases. *Muscle Nerve*. 2003; **27**: 478–485.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 1 日)

(CIDP[JMLA] OR MADSAM[TIAB] OR Lewis-Sumner[TIAB] OR DADS[TIAB]) AND (Humans[MH] AND (Review[PT] OR "Historical Article"[PT] OR "Journal Article"[PT] OR overall[PT])) AND (English[LA] OR Japanese[LA])

検索結果 249 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 20 日)

CIDP/JMLA and (PT=会議録除く) and (PT=原著論文) and (CK=ヒト)

検索結果 312 件

Clinical Question 1-2

1. 疾患概念

CIDP の歴史的背景はどうなっているか

解説・エビデンス

遺伝性が認められず、再燃と寛解を繰り返す慢性末梢神経疾患は19世紀から記載があるが、後天性慢性脱髄性末梢神経障害という臨床概念の提唱は1958年のAustinの記載¹⁾に始まる。Austinは自験例2例を含む再燃性慢性神経炎32例をレビューし、自験例に対する副腎皮質ステロイド薬やACTHの治療効果をプラセボと比較して詳細に報告した。彼は筋力低下に比べ筋萎縮が目立たない点にも着目し、髄鞘病変による神経インパルス伝導不全を脱力発生機序と推察し、再発性多発神経障害 (recurrent polyneuropathies) と呼称した。以後、multifocal pseudohypertrophic neuropathy²⁾, slowly progressive Guillain-Barré syndrome³⁾, recurrent chronic Guillain-Barré syndrome⁴⁾, relapsing motor polyneuropathy⁵⁾, relapsing cortico-steroid dependent polyneuritis⁶⁾, recurrent hypertrophic neuritis⁷⁾などの名称のもとに類似症例の報告が世界的に相次ぎ、急性発症を特徴とするGuillain-Barré症候群との比較から、慢性発症を特徴とする本症の臨床的実態が徐々に明らかにされた。

それら慢性進行性ないし再発・再燃性の後天性脱髄性末梢神経障害の一群をCIDPなる名称でまとめ、今日の臨床概念を作り上げたのはDyck(1975年)⁸⁾である。彼はMayo Clinicの53症例での臨床像を分析し、緩徐進行、階段状進行、再発性などの臨床経過、左右対称性で近位と遠位同程度の障害など、典型的CIDPと呼ばれる病型の臨床像を確立した。また、剖検例を含む末梢神経の病理学的検索から、CIDPが多巣性炎症性脱髄を主病変とする後天性末梢神経疾患であることを示した。

CIDPのなかに多発性単神経障害型の著しい非対称性を呈する亜型が存在することに注目したのはLewisら(1982年)⁹⁾で、わが国では馬場ら(1985年)の報告¹⁰⁾が嚆矢である。目崎ら(1990年)¹¹⁾がLewis-Sumner症候群(LSS)なる名称を提唱して以来、わが国ではこの病名が定着したが、世界的にはmultifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy (MADSAM)¹²⁾の名称が頻用される。MADSAM/LSSおよび典型的CIDPは、ともに運動感覚障害であること、副腎皮質ステロイド薬や経静脈的免疫グロブリン療法(IVIg)に対する反応性に違いを認めないこと、発症時に多発性単神経障害型であっても経過中に左右対称的障害像に近づく場合があることなどから、同一スペクトラム上の亜型と考える意見もあるが、これに関してはいまだ議論のあるところである。

文献

- 1) Austin JH. Recurrent polyneuropathies and their corticosteroid treatment: with five-year observation of a placebo-controlled case treated with corticotrophin, cortisone, and prednisone. *Brain*. 1958; **81**: 157-192.
- 2) Adams RD, Asbury AK, Michelsen JJ. Multifocal pseudohypertrophic neuropathy. *Trans Am Neurol Assoc*. 1965; **90**: 30-33.

- 3) Hinman RC, Magee KR. Guillain-Barré syndrome with slow progressive onset and persistent elevation of spinal fluid protein. *Ann Intern Med.* 1967; **67**: 1007–1012.
- 4) Thomas PK, Lascelles RG, Hallpike JF, et al. Recurrent and chronic relapsing Guillain-Barré polyneuritis. *Brain.* 1968; **92**: 589–606.
- 5) Ashworth B, Smyth GE. Relapsing motor polyneuropathy. *Acta Neurol Scand.* 1969; **45**: 342–350.
- 6) Matthews WB, Howell DA, Hughes RC. Relapsing corticosteroid-dependent polyneuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1970; **33**: 330–337.
- 7) Dolman CL, Allan BM. Relapsing hypertrophic neuritis. *Arch Neurol.* 1973; **28**: 351–353.
- 8) Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, Bastron JA, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc.* 1975; **50**: 621–637.
- 9) Lewis RA, Sumner AJ, Brown MJ, et al. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Neurology.* 1982; **32**: 958–964.
- 10) 馬場正之, 成田祥耕, 武部和夫ほか. 多発性単神経炎型を呈した慢性炎症性脱髄性神経炎. *神経内科* 1985; **23**: 575–580.
- 11) 目崎高弘, 梶 龍兒, 濱野利明ほか. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block (Lewis-Sumner syndrome). *臨床神経学* 1990; **30**: 1266–1270.
- 12) Saperstein DS, Amato AA, Wolfe GI, et al. Multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy: the Lewis-Sumner syndrome. *Muscle Nerve.* 1999; **22**: 560–566.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 1 日)

Lewis-Sumner[TIAB] OR "multifocal acquired demyelinating sensory"[TIAB] OR MADSAM[TIAB] OR (CIDP[JMLA] AND Review[PT]) AND(English[LA] OR Japanese[LA])

検索結果 353 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 20 日)

CIDP/JMLA and (PT=会議録除く) and (PT=原著論文) and (CK=ヒト)

検索結果 312 件

Clinical Question 2-1

2. 疫学など

CIDP のわが国および海外における有病率と発症率ほどの程度か

回答

- わが国における典型的 CIDP の有病率(人口 10 万対)は 0.81~2.24, 発症率(人口 10 万対)は年間 0.48 である。有病率, 発症率ともに年齢依存的に増加する。
- 欧米での CIDP の有病率は 1.0~8.9, 発症率は年間 0.15~1.6 である。なお, 調査方法や調査対象の年齢構成によって, CIDP の有病率, 発症率に変動があることに留意すべきである。
- 平成 21 年 10 月 1 日より厚生労働省特定疾患治療研究事業対象疾患に指定され, 平成 23 年度の特定疾患医療受給者証交付件数は 2,986 名 (MMN を含む) である (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/1356>)。

背景・目的

CIDP の疫学を明らかにすることが本 CQ の目的である。

解説・エビデンス

難治性ニューロパチー研究班による 2004~2005 年の調査では, 日本における CIDP の有病率は, American Academy of Neurology (AAN) 診断基準で 1.61 (男性 2.01, 女性 1.23) であり, 年齢別の有病率は, 15 歳以下で 0.23 (男性 0.22, 女性 0.24), 15~55 歳で 1.50 (男性 1.81, 女性 1.19), 55 歳以上で 2.31 (男性 3.12, 女性 1.64) であった。同調査での年間発症率は 0.48 (男性 0.58, 女性 0.38) であり, 年齢別の年間発症率は, 15 歳以下で 0.06 (男性 0.05, 女性 0.08), 15~55 歳で 0.40 (男性 0.50, 女性 0.30), 55 歳以上で 0.73 (男性 0.93, 女性 0.58) であった。有病率と発症率は, 調査した 8 地域間で有意差はなかった¹⁾ (エビデンスレベル IVb)。1988~1992 年の鳥取県における CIDP の有病率は 0.81²⁾ (エビデンスレベル IVb), 1996 年の青森県における CIDP の有病率は 2.24 であった³⁾ (エビデンスレベル IVb)。

米国ミネソタ州で行われた横断的疫学調査では, CIDP の有病率は 8.9, 発症率は年間 1.6 であり, この CIDP の発症率は acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) の発症率と同様であった。糖尿病は CIDP の主な発症リスクではなかった⁴⁾ (エビデンスレベル IVb)。英国 Leicestershire and Rutland (人口 963,600 人) での CIDP の有病率は, EFNS/PNS 診断基準では 4.77, AAN 診断基準では 1.97 であった⁵⁾ (エビデンスレベル IVb)。英国 South East Thames region (人口 3,717,638 人) での CIDP 有病率は 1.00 であった⁶⁾ (エビデンスレベル IVb)。イタリア Piemonte and Valle d'Aosta (人口 4,334,225 人) の CIDP 有病率 (AAN 診断基準) は 3.58, 発症率は年間 0.36 であり, CIDP 95 例のうち 14 例 (15%) が糖尿病を合併していた。多変量解析による重症化因子は, 60 歳以上, 経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) が無効, 最悪化時

の重症度や慢性経過であった⁷⁾ (エビデンスレベル IVb)。ノルウェーにおける CIDP 有病率は 7.7⁸⁾ (エビデンスレベル IVb)、またオーストラリアの CIDP 有病率は 1.9 で、年齢別では 70~79 歳で最も有病率が高く 6.7 であり、発症率は年間 0.15 で、51% が再発寛解型であった。オーストラリアの CIDP の平均罹病期間は 7.1 年であった⁹⁾ (エビデンスレベル IVb)。

文献

- 1) Iijima M, Koike H, Hattori N, et al. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. Refractory Peripheral Neuropathy Study Group of Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; **79**: 1040–1043.
- 2) Kusumi M, Nakashima K, Nakayama H, et al. Epidemiology of inflammatory neurological and inflammatory neuromuscular diseases in Tottori Prefecture, Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1995; **49**: 169–174.
- 3) 馬場正之, 小川雅也, 尾崎 勇ほか. CIDP の臨床—北奥羽地区 56 症例の解析から—. *神経内科* 1999; **50**: 248–254.
- 4) Laughlin RS, Dyck PJ, Melton LJ 3rd, et al. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. *Neurology*. 2009; **73**: 39–45.
- 5) Rajabally YA, Simpson BS, Beri S, et al. Epidemiologic variability of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with different diagnostic criteria: study of a UK population. *Muscle Nerve*. 2009; **39**: 432–438.
- 6) Lunn MPT, Manji H, Choudhary PP, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a prevalence study in south east England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; **66**: 677–680.
- 7) Chio A, Cocito D, Bottacchi E, et al. Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an epidemiological study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; **78**: 1349–1353.
- 8) Mygland A, Monstad P. Chronic polyneuropathies in Vest-Agder, Norway. *Eur J Neurol*. 2001; **8**: 157–165.
- 9) McLeod JG, Pollard JD, Macaskill P, et al. Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia. *Ann Neurol*. 1999; **46**: 910–913.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 1 日)

CIDP[JMLA] AND ("Epidemiologic factors"[MH] OR (Epidemiology[MH] OR Epidemiology[SH]) OR (Ethnology[MH] OR Ethnology[SH]) OR Morbidity[MH]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA])
 検索結果 127 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 20 日)

CIDP/JMLA and ((発症率/TH or 発症率/AL) or (有病率/TH or 有病率/AL) or 疫学要因/TH or 疫学/TH or ("性因子(疫学)"/TH or 性差/AL) or (地域/AL or 地方/AL or 地区/AL) or 年齢/AL) and (PT=会議録除く CK=ヒト)
 検索結果 19 件

Clinical Question 2-2

2. 疫学など

CIDP に好発年齢，性差はあるか

回答

- CIDP は男性に多く，年齢依存的に増加する。男女比は，わが国では 1.6～3.3 : 1，欧米は 2.3 : 1 である。CIDP の臨床症状は発症年齢で異なっている。若年発症群は病初期に亜急性の進行を示し，その後，再発・寛解の臨床経過を示す例が多い。高齢発症群の大多数は慢性・潜在性の進行を示す。運動神経優位型は若年発症群で多く，感覚運動神経型は高齢発症群で多い傾向が報告されている。

解説・エビデンス

難治性ニューロパチー研究班による 2004～2005 年の調査では，日本における CIDP の男女比は 1.6 : 1，年齢別では，15 歳以下で 0.9 : 1，15～55 歳で 1.5 : 1，55 歳以上で 1.9 : 1 であった¹⁾ (エビデンスレベル IVb)。1996 年の青森県での調査では，CIDP の発症年齢は 30～50 歳代が 63% を占めたが，1～75 歳まで広く分布し，男女比は 3.3 : 1 であった²⁾ (エビデンスレベル IVb)。

イタリアの CIDP の男女比は 2.3 : 1 であった³⁾ (エビデンスレベル IVb)。オーストラリアの CIDP の平均発症年齢は 47.6 歳 (中央値 53.5 歳) であった⁴⁾ (エビデンスレベル IVb)。

わが国における CIDP 124 例の調査では，20 歳以下の若年発症群の半数は，病初期に亜急性の進行を示したが，65 歳以上の高齢発症群の大多数は慢性・潜在性の進行を示した ($p < 0.0001$)。運動神経優位型は若年発症群に多く，感覚運動神経型は高齢発症群で有意であった ($p < 0.0001$)。再発寛解の臨床経過は若年群に有意であった ($p = 0.0143$)⁵⁾ (エビデンスレベル IVb)。CIDP の臨床症状は，発症年齢で異なっており，CIDP の診断，治療，予後を考えるうえで考慮すべきである。

文献

- 1) Iijima M, Koike H, Hattori N, et al. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. Refractory Peripheral Neuropathy Study Group of Japan. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008; 79: 1040–1043.
- 2) 馬場正之, 小川雅也, 尾崎 勇ほか. CIDP の臨床—北奥羽地区 56 症例の解析から—. 神経内科 1999; 50: 248–254.
- 3) Chio A, Cocito D, Bottacchi E, et al. Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an epidemiological study in Italy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007; 78: 1349–1353.
- 4) McLeod JG, Pollard JD, Macaskill P, et al. Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia. Ann Neurol. 1999; 46: 910–913.
- 5) Hattori N, Misu K, Koike H, et al. Age of onset influences clinical features of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol Sci. 2001; 184: 57–63.

検索式・参考にした二次資料

CQ2-1 に同じ。

CIDP の遺伝的な背景はどのようなものか

回答

- CIDP の明らかな家族集積性は指摘されていないが、CIDP の兄妹例の報告がある。
- Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) に CIDP が合併した報告例が散見される。CIDP の発症および治療反応性に関連したいくつかの一塩基多型 (single nucleotide polymorphism : SNP) の報告がある。

解説・エビデンス

一般的に CIDP の家族発症例はまれであるが、19 歳と 21 歳の日本人 CIDP の兄妹例の詳細な報告があり、CIDP と HLA タイピング (BW59CW1DR4/A2BW59CW1DR4) との関連が示唆されている¹⁾ (エビデンスレベル V)。遺伝的な背景に関しては、日本人の CIDP では、TAG-1 (transient axonal glycoprotein-1) の宿主 DNA 配列における SNPs と経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) 反応性が有意に関連していると報告されている²⁾ (エビデンスレベル IVb)。一方、イタリアにおいては CIDP と SH2D2A 遺伝子プロモーター領域の GA リピート配列との関連を示す報告がある。この遺伝子型は自己反応性 T 細胞の制御と関連していた。しかしこの研究は少数例での検討であり、より多数例での検討が必要である³⁾ (エビデンスレベル IVb)。オーストラリアの女性 CIDP 患者は、正常対照群と比較して HLA-DR2 遺伝子頻度が有意に高く、HLA-DR2 ホモ接合が男性 CIDP、女性健常者、ギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome : GBS) 患者より多い。以上より、性関連因子が HLA-DR2 保有関連因子と相互作用して CIDP の発症に関与している可能性が示唆されている⁴⁾ (エビデンスレベル IVb)。

CMT1A を代表とする遺伝性ニューロパチーと CIDP との合併例の検討から、CMT 患者 250 人に 1 人が CIDP 様の炎症性ニューロパチーを発症していると推定されている⁵⁾ (エビデンスレベル V)。CMT1 マウスモデルにおいても免疫系の関与が示唆されることから、末梢神経組織への軽微な炎症細胞の浸潤をきたす炎症過程が遺伝的な脱髄を助長している可能性が指摘されている⁶⁾ (エビデンスレベル V)。

文献

- 1) Inaba A, Yokota T, Shiojiri T, et al. Two siblings with nerve conduction abnormalities indicating an acquired type of demyelinating neuropathy. *Muscle Nerve*. 1997; 20: 608-610.
- 2) 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.
- 3) Uncini A, Notturmo F, Pace M, et al. Polymorphism of CD1 and SH2D2A genes in inflammatory neuropathies. *J Peripher Nerv Syst*. 2011; 16 (Suppl 1): 48-51.
- 4) McCombe PA, Csurhes PA, Greer JM. Studies of HLA associations in male and female patients with Guillain-Barré syndrome (GBS) and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). *J*

I. 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー

Neuroimmunol. 2006; **180**: 172–177.

- 5) Ginsberg L, Malik O, Kenton AR, et al. Coexistent hereditary and inflammatory neuropathy. Brain. 2004; **127**: 193–202.
- 6) Martini R, Toyka KV. Immune-mediated components of hereditary demyelinating neuropathies: lessons from animal models and patients. Lancet Neurol. 2004; **3**: 457–465.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 1 日)

CIDP[JMLA] AND (gene[TW] OR genetic*[TW] OR abnormal*[TW]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA])

検索結果 440 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 20 日)

CIDP/JMLA and (遺伝/TH or 遺伝/AL) and (PT=会議録除く CK=ヒト)

検索結果 44 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

CIDP にはどのような病態がかかわっているか

回答

- CIDP は自己免疫性炎症性末梢神経疾患であるが、特異的抗体は見つかっていない。
- 未知の抗原への自己抗体が関与する液性免疫機序と、マクロファージや活性化T細胞、補体などが関与する細胞性免疫機序の両者が発症に関与していると考えられている。
- 最近、ランヴィエ絞輪およびその近傍の paranode, juxtaparanode に発現している接着分子が標的抗原として注目されている。

解説・エビデンス

CIDP は最も頻度の高い免疫介在性の慢性炎症性末梢神経疾患であるが、特異的な自己抗体や特異的な疾患誘発抗原は見つかっていない。液性免疫機序と細胞性免疫機序がともに発症に関与していると考えられている¹⁾ (エビデンスレベル V)。

末梢神経ミエリン蛋白質の P0 と P2 糖蛋白質は膜内在性糖蛋白質で、シュワン細胞に特異的に存在する。P2 蛋白質を動物に接種すると末梢神経に脱髄病巣を生じ、ギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome : GBS) をはじめとする免疫性脱髄性ニューロパチーの動物モデルである実験的自己免疫性神経炎 (experimental autoimmune neuritis : EAN) を誘導することが知られている²⁾ (エビデンスレベル V)。CIDP に関しても、これまでに P0 と P2 蛋白が CIDP の標的抗原であるとする報告がある。Yan らは、CIDP 21 例中の 6 例で血清中の P0 抗体が陽性で、この陽性例の血清をラット坐骨神経に注入したところ 6 例中 4 例の血清で伝導ブロックを引き起こしたと報告している³⁾ (エビデンスレベル IVb)。Inglis らは、GBS 48 例、CIDP 36 例、他の神経疾患 48 例、正常対照者 38 例における P0 と P2 に対する抗体の有無を ELISA で検討した結果、GBS の極期の血清では P2 に対する抗体価が CIDP や正常対照群より高かったが、それ以外の血清では GBS と CIDP における P0, P2 に対する抗体陽性率は正常対照群のそれとは有意差を認めていない⁴⁾ (エビデンスレベル IVb)。Sanvito らは、P0, P2, PMP22 に対する抗体を CIDP 40 例で検討したところ、P2 (80~105 peptides) に対する IgG 抗体が正常対照群よりも有意に頻度が高く、P2 (1~85 peptides) 抗原に対する IL-10 の反応が CIDP で有意に高かったことから、P2 蛋白が CIDP における免疫反応異常に関与している可能性が高いと報告している⁵⁾ (エビデンスレベル IVb)。

CIDP の神経生検では T 細胞の浸潤は軽度であり、神経内膜に浸潤している主な細胞はマクロファージである。マクロファージは CIDP における脱髄機序に関係している最終的なエフェクター細胞であり⁶⁾ (エビデンスレベル V)。Vital らは神経生検を行った CIDP 42 例中 17 例でシュワン細胞の基底膜に侵入し脱髄を引き起こす macrophage-mediated demyelination を認めている⁷⁾ (エビデンスレベル IVb)。さらに、軸索障害を主病変とする CIDP は再発しやすい傾向

にあることを指摘している。

マクロファージとシュワン細胞は、B7-1/CD80とB7-2/CD86の発現を介して局所における抗原呈示の役割をしている⁸⁾ (エビデンスレベル IVb)。一方、B7-1/CD80とB7-2/CD86の受容体であるCTLA-4とCD28は、神経内膜にわずかにみられるCD4陽性T細胞に発現している⁹⁾ (エビデンスレベル IVb)。そしてB7-2/CD86の発現が欠損している non-obese diabetic (NOD) マウスはCIDP類似の症状を呈することが報告されている¹⁰⁾ (エビデンスレベル IVb)。Kimらは、B7-2欠損NODマウスの実験からCIDP類似の所見を示す自然発症自己免疫性ニューロパチーの発症にP0(180~199 peptides)反応性T細胞が関与し、P0が標的抗原である可能性を報告している¹¹⁾ (エビデンスレベル IVb)。さらにB7-1/B7-2:CD28/CTLA-4経路によるT細胞の制御機構がCIDPの発症に関与する可能性が示唆されている¹²⁾ (エビデンスレベル IVb)。

なお、CIDPではガングリオシドGM1とGM3に対するT細胞の反応性は正常対照群と比較して亢進しているものの、GBSほどの亢進は認められないと報告されている¹³⁾ (エビデンスレベル IVb)。

CIDPの末梢血や髄液中ではTh17細胞が増加し、Th17から産生されるIL17も増加している¹⁴⁾ (エビデンスレベル IVb)。また、局所での炎症持続に関与する免疫制御T細胞(CD4+CD25(high) Foxp3+ T cells)の機能障害も知られている¹⁵⁾ (エビデンスレベル IVb)。可溶性接着因子、ケモカイン、サイトカイン、メタロプロテナーゼがCIDP患者の血清、内皮細胞、髄液で増加しており、リンパ球の血管脳関門の通過を誘導している可能性がある^{16~19)} (エビデンスレベル IVb)。

CIDPの神経生検で発現の亢進が確認されている免疫細胞や炎症に関係している5遺伝子²⁰⁾ (エビデンスレベル IVb)；AIF-1(allograft inflammatory factor 1)、LYVE-1/XLKD1(lymphatic hyaluronan receptor)、FYB(FYN binding protein)、P2RY1(purinergic receptor P2Y, G-protein-coupled, 1)、MLLT3(myeloid/lymphoid or mixed-lineage leukemia translocated to 3)は、皮膚を対象にしたマイクロアレイを用いた検討で、正常対照群、CMT病患者と比較して、CIDPでは発現が亢進していた²¹⁾ (エビデンスレベル IVb)。この結果は、全身的な炎症機転がCIDPの病態にかかわることを示唆する。

最近では、ランヴィエ絞輪およびその近傍の paranode、juxtaparanode に特異的に発現する接着分子(neurofascins, gliomedin, contactin-2(TAG1), Caspr1, connexin, neural cell adhesion molecule, cadherin, ankyrin など)に着目し、CIDPを含む自己免疫性脱髄性ニューロパチーの標的抗原の可能性を検討した報告がみられる。これらの接着分子が障害された結果、ランヴィエ絞輪に分布するNaチャンネルの集積障害をきたしニューロパチーをきたすものと推察されている^{22,23)} (エビデンスレベル IVb)。CIDP 12例のランヴィエ絞輪近傍の形態学的検討では、nodeとparanodeにおけるparanodin/Casprの免疫染色性の異常が確認され、電位依存性NaチャンネルとKCNQ2カリウムチャンネルの分布にも異常が指摘されている²⁴⁾ (エビデンスレベル IVb)。Devauxらは、GBS 100例、CIDP 50例、他の神経疾患 80例、正常対照群 50例の血清のマウス sciatic nerve としばぐし標本に対する反応性を免疫組織学的に検討した結果、GBS 43例、CIDP 15例にparanodeもしくはランヴィエ絞輪に対するIgGクラス抗体の沈着を認めたと報告している²⁵⁾ (エビデンスレベル IVb)。

文献

- 1) Dalakas MC. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. *Nat Rev Neurol*. 2011; **7**: 507–517.
- 2) Milner P, Lovelidge CA, Taylor WA, et al. P0 myelin protein produces experimental allergic neuritis in Lewis rats. *J Neurol Sci*. 1987; **79**: 275–285.
- 3) Yan WX, Archelos JJ, Hartung HP, et al. P0 protein is a target antigen in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol*. 2001; **50**: 286–292.
- 4) Inglis HR, Csurhes PA, McCombe PA. Antibody responses to peptides of peripheral nerve myelin proteins P0 and P2 in patients with inflammatory demyelinating neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; **78**: 419–422.
- 5) Sanvito L, Makowska A, Mahdi-Rogers M, et al. Humoral and cellular immune responses to myelin protein peptides in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; **80**: 333–338.
- 6) Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, et al. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc*. 1975; **50**: 621–637.
- 7) Vital C, Vital A, Lagueny A, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: immunopathological and ultrastructural study of peripheral nerve biopsy in 42 cases. *Ultrastruct Pathol*. 2000; **24**: 363–369.
- 8) Kiefer R, Dangond F, Mueller M, et al. Enhanced B7 costimulatory molecule expression in inflammatory human sural nerve biopsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; **69**: 362–368.
- 9) Hu W, Janke A, Ortler S, et al. Expression of CD28-related costimulatory molecule and its ligand in inflammatory neuropathies. *Neurology*. 2007; **68**: 277–282.
- 10) Salomon B, Rhee L, Bour-Jordan H, et al. Development of spontaneous autoimmune peripheral polyneuropathy in B7 2 deficient NOD mice. *J Exp Med*. 2001; **194**: 677–684.
- 11) Kim HJ, Jung CG, Jensen MA, et al. Targeting of myelin protein zero in a spontaneous autoimmune polyneuropathy. *J Immunol*. 2008; **181**: 8753–8760.
- 12) Soliven B. Immune mechanisms in spontaneously occurring CIDP in NOD mice. *J Peripher Nerv Syst*. 2011; **16** (Suppl): 56–59.
- 13) Csurhes PA, Sullivan AA, Green K, et al. Increased circulating T cell reactivity to GM1 ganglioside in patients with Guillain-Barré syndrome. *J Clin Neurosci*. 2005; **12**: 409–415.
- 14) Chi LJ, Xu WH, Zhang ZW, et al. Distribution of Th17 cells and Th1 cells in peripheral blood and cerebrospinal fluid in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2010; **15**: 345–356.
- 15) Sanvito L, Makowska A, Gregson N, et al. Circulating subsets and CD4+CD25+ regulatory T cell function in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Autoimmunity*. 2009; **42**: 667–677.
- 16) Kieseier BC, Tani M, Mahad D, et al. Chemokines and chemokine receptors in inflammatory demyelinating neuropathies: a central role for IP 10. *Brain*. 2002; **125**: 823–834.
- 17) Mahad DJ, Howell SJ, Woodroffe MN. Expression of chemokines in cerebrospinal fluid and serum of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; **73**: 320–323.
- 18) Maimone D, Annunziata P, Simone IL, et al. Interleukin 6 levels in the cerebrospinal fluid and serum of patients with Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neuroimmunol*. 1993; **47**: 55–61.
- 19) Oka N, Akiguchi I, Nagao M, et al. Expression of endothelial leukocyte adhesion molecule 1 (ELAM 1) in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 1994; **44**: 946–950.
- 20) Renaud S, Hays AP, Brannagan TH III, et al. Gene expression profiling in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol*. 2005; **159**: 203–214.
- 21) Lee G, Xiang Z, Brannagan TH 3rd, et al. Differential gene expression in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) skin biopsies. *J Neurol Sci*. 2010; **290**: 115–122.
- 22) 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.
- 23) Pollard JD, Armati PJ. CIDP: the relevance of recent advances in Schwann cell/axonal neurobiology. *J Peripher Nerv Syst*. 2011; **16**: 15–23.
- 24) Cifuentes-Diaz C, Dubourg O, Irinopoulou T, et al. Nodes of Ranvier and paranodes in chronic acquired neuropathies. *PLoS ONE*. 2011; **6**: e14533.

I. 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー

- 25) Devaux JJ, Odaka M, Yuki N. Nodal proteins are target antigens in Guillain-Barré syndrome. J Peripher Nerv Syst. 2012; 17: 62-71.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 11 月 30 日)

CIDP[JMLA] AND ("Polyneuropathies/enzymology"[MH] OR "Polyneuropathies/immunology"[MH] OR "Polyneuropathies/metabolism"[MH] OR "Polyneuropathies/physiopathology"[MH]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA])

検索結果 583 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 20 日)

CIDP/JMLA and (免疫/TH or 抗原/TH or 抗体/TH or 病態生理/TH) and (PT=会議録除く CK=ヒト)

検索結果 106 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

CIDP にガングリオシド抗体の関与はあるか

回答

- CIDP に特異的なガングリオシド抗体は特定されていない。

解説・エビデンス

CIDP は、末梢神経ミエリンの構成成分に対する免疫異常により生ずる自己免疫性疾患と考えられているが、現時点で CIDP に特異的な自己抗体は発見されていない¹⁾ (エビデンスレベル V)。

Caudie らは、GM1 ガングリオシドに対する IgM または IgG 抗体がギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome : GBS) 306 例の 43.8%、CIDP 51 例の 19%、ALS 74 例の 15%、正常対照者 21 例の 9% に検出されたと報告している²⁾ (エビデンスレベル IVb)。Meléndez-Vásquez らは、CIDP 40 例を検討し、LM1 IgM 抗体を 2 例 (5%) に、LM1 IgG 抗体を 4 例 (10%) に認めているが、対照群との間に有意差を認めていない³⁾ (エビデンスレベル V)。Kuwahara らは、LM1 ガングリオシド、GM1/LM1 および GD1b/LM1 ガングリオシド複合体に対する IgG 抗体について、CIDP 40 例と GBS 40 例の血清で検討し、LM1 抗体を GBS 5 例、CIDP 7 例に、GM1/LM1 抗体を GBS 3 例、CIDP 1 例に、GD1b/LM1 抗体を CIDP 2 例に認めた。これらは、LM1 または LM1 を含むガングリオシド複合体が CIDP や GBS における自己免疫の標的になっている可能性を示唆している⁴⁾ (エビデンスレベル IVb)。

CIDP ではガングリオシド GM1 と GM3 に対する T 細胞反応性が正常対照群と比較して亢進しているが、GBS における T 細胞反応性ほどは亢進していないとの報告がある⁵⁾ (エビデンスレベル IVb)。

文献

- 1) Dalakas MC. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. *Nat Rev Neurol*. 2011; 7: 507-517.
- 2) Caudie C, Quittard Pinon A, Taravel D, et al. Preceding infections and anti-ganglioside antibody profiles assessed by a dot immunoassay in 306 French Guillain-Barré syndrome patients. *J Neurol*. 2011; 258: 1958-1964.
- 3) Meléndez-Vásquez C, Redford J, Choudhary PP, et al. Immunological investigation of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neuroimmunol*. 1997; 73: 124-134.
- 4) Kuwahara M, Suzuki S, Takada K, et al. Antibodies to LM1 and LM1-containing ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol*. 2011; 239: 87-90.
- 5) Csurhes PA, Sullivan AA, Green K, et al. Increased circulating T cell reactivity to GM1 ganglioside in patients with Guillain-Barré syndrome. *J Clin Neurosci*. 2005; 12: 409-415.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 11 月 30 日)

CIDP[JMLA] AND (Antiganglioside[TIAB] OR "Anti ganglioside"[TIAB] OR (Anti[TIAB] AND Gangliosides[MH]) AND Antibodies[MH] OR Antibody[TIAB] OR Antibodies[TIAB]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA])

検索結果 256 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 20 日)

CIDP/JMLA and (抗体/TH or 抗体/AL) and (Gangliosides/TH or ガングリオシド/AL) and (PT=会議録除く CK=ヒト)

検索結果 35 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

CIDP の発症を誘発する可能性のある疾患にはどのようなものがあるか

回答

- CIDP と糖尿病，C 型肝炎，悪性リンパ腫，MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance)，感染症，HIV 感染症，臓器移植，膠原病，多発性硬化症との関連が指摘されている。

解説・エビデンス

CIDP と糖尿病 (diabetes mellitus : DM) との関連については多くの論議がある。Sharma らは、14 ヶ月間に電気生理学的検査を受けた患者の前向き調査を行い、1,127 例中 189 例が DM を合併しており、そのなかの 32 例 (16.9%) が CIDP の診断基準を満たしていたことを報告した。一方、DM 罹患のない残り 938 例中 17 例 (1.8%) が CIDP と診断された。以上より、DM 患者における CIDP 発症のオッズ比は、非 DM 患者と比較して 11.04 であると報告している¹⁾ (エビデンスレベル IVb)。Chiò らは、人口 4,334,225 人の地域を対象としたイタリアでの疫学調査を行い、CIDP 患者は 155 例でその中の 14 例が糖尿病を合併していた。調査地区の標準疾病率から予測される糖尿病患者数は 13.03 人であり、CIDP 患者での糖尿病の罹患は高くないと報告している²⁾ (エビデンスレベル IVb)。2000 年時点での米国ミネソタ州における調査では、1,581 例の医療記録の調査例中 23 例 (男性 13 例、女性 10 例) が CIDP と診断された。そのなかで DM 患者は 4 例 (4%) であり、性年齢を調整した対照群 115 例中では DM 14 例 (12%) であった。したがって、DM は CIDP 発症の主要なリスクではないと報告している³⁾ (エビデンスレベル IVb)。しかし、CIDP と DM との関連性は未解決であるとする報告もある⁴⁾ (エビデンスレベル V)。

CIDP の中枢神経病変と多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) との関連については、いくつかの報告がある。Ormerod らは、CIDP 30 例中 5 例に Babinski 反射などの臨床的に中枢神経障害を示唆する所見を認めている。その 30 例中 28 例に頭部 MRI を行い、50 歳未満の 9 例と 50 歳以上の 5 例に脱髄を疑わせる異常所見が認められた。さらに中枢運動神経伝導速度を 18 例で測定したところ、6 例に異常を認められた。以上より、臨床症状を示さない程度の中枢神経障害が CIDP に認められることを指摘している。しかし、多発性硬化症に類似の症状を示す CIDP はまれであると報告している⁵⁾ (エビデンスレベル V)。Laura らは CIDP 10 例の頭部 MRI を検討し、中枢神経病変は認められなかったが、正常対照群と比較して CIDP では脊髄が萎縮傾向であったと報告している⁶⁾ (エビデンスレベル V)。

M 蛋白血症は人口の約 1% で検出されると報告され、末梢神経障害を合併することがある。M 蛋白血症に関連したニューロパチーは、monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) を伴う場合が多いが、多発性骨髄腫、アミロイドーシス、クリオグロブリン血症、他の血液疾患などにも合併することがある。また M 蛋白血症に関連したニューロパチーの中に、GM1 IgM 抗体を伴う場合には、多巣性運動ニューロパチー (multifocal motor neuropathy)

thy:MMN)を疑う根拠になる⁷⁾(「II. 多巣性運動ニューロパチー」参照)(エビデンスレベル V)。

同所性肝移植を受けたアルコール性肝硬変の62歳男性とC型肝炎の55歳男性の2例にCIDPを発症した報告がある。1例はシクロスポリンとプレドニゾロン, 1例はタクロリムスによる免疫抑制療法を受けていたが, 2例とも経静脈的免疫グロブリン療法(IVIg)で改善を認めている⁸⁾(エビデンスレベル V)。

HIV(HIV-1)感染における末梢神経障害は10~15%にみられるとされる。HIV-1感染者における末梢神経障害のうち, CIDPの発症頻度は正確にはわかっていないが, 比較的まれと推察されている⁹⁾(エビデンスレベル V)。

自己免疫性多腺性内分泌不全症・カンジダ症・外胚葉ジストロフィー(autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy: APECED)にCIDPを合併した16歳と17歳の男性例の報告がある。神経生検で, CD4, CD8, CD68陽性T細胞の浸潤を認めている。APECEDは, 臓器特異的自己免疫疾患と皮膚粘膜カンジダ症を主徴とする常染色体劣性疾患であり, その責任遺伝子は自己免疫調節遺伝子AIREである。AIREは胸腺上皮および末梢リンパ組織に発現し, 中枢性および末梢性の免疫応答制御にかかわると推測されていることから, T細胞の制御障害の関与が示唆される¹⁰⁾(エビデンスレベル V)。

Lünemannらは, 未治療CIDP患者34例と対照者86例を後方視的に, 未治療CIDP患者23例と対照者39例を前方視的に検討し, CIDP患者血清ではEBウイルス特異的IgG陽性率が高く, EBウイルス発現B細胞に対する反応性の亢進と, EBウイルスコピー数がCIDPで対照群の3倍に増加していることを報告している。一方で他のヘルペスウイルス科(サイトメガロウイルスや単純ヘルペスウイルス)に対する液性免疫反応にCIDPと対照群との間に差はなかったことから, 未治療のCIDP患者では, 慢性的なEBウイルス感染状態から宿主-病原体の相互作用機序に障害が生じていることが示唆される¹¹⁾(エビデンスレベル IVb)。

文献

- 1) Sharma KR, Cross J, Farronay O, et al. Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus. Arch Neurol. 2002; 59: 758-765.
- 2) Chiò A, Plano F, Calvo A, et al. Comorbidity between CIDP and diabetes mellitus: only a matter of chance? Eur J Neurol. 2009; 16: 752-754.
- 3) Laughlin RS, Dyck PJ, Melton LJ 3rd, et al. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. Neurology. 2009; 73: 39-45.
- 4) Dalakas MC. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. Nat Rev Neurol. 2011; 7: 507-517.
- 5) Ormerod IE, Waddy HM, Kermode AG, et al. Involvement of the central nervous system in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a clinical, electrophysiological and magnetic resonance imaging study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1990; 53: 789-793.
- 6) Laura M, Leong W, Murray NM, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: MRI study of brain and spinal cord. Neurology. 2005; 64: 914-916.
- 7) Zivkovi SA, Lacomis D, Lentzsch S. Paraproteinemic neuropathy. Leuk Lymphoma. 2009; 50: 1422-1433.
- 8) Echaniz-Laguna A, Battaglia F, Ellero B, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in patients with liver transplantation. Muscle Nerve. 2004; 30: 501-504.
- 9) Verma A. Epidemiology and clinical features of HIV-1 associated neuropathies. J Peripher Nerv Syst. 2001; 6: 8-13.
- 10) Valenzise M, Meloni A, Betterle C, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy as a possible novel component of autoimmune poly-endocrine- candidiasis-ectodermal dystrophy. Eur J Pediatr.

2009; **168**: 237-240.

- 11) Lünemann JD, Tackenberg B, Stein A, et al. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in patients with CIDP. *J Neuroimmunol.* 2010; **218**: 107-111.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (2011年11月30日)

CIDP[JMLA] AND "Polyneuropathies/etiology"[Majr] AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA])
検索結果 472件

医中誌 (検索2011年12月20日)

CIDP/JMLA and (SH=化学的誘発,合併症,転移性,有害作用) and (PT=会議録除く CK=ヒト)
検索結果 89件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

Clinical Question 3-4

3. 病態など

CIDP を悪化させる因子にはどのようなものがあるか

回答

- ワクチン接種，妊娠，感染症などにより CIDP の症状が悪化・再燃する場合がある。

解説・エビデンス

インフルエンザワクチン (46 例中 2 例)，破傷風ワクチン (23 例中 2 例)，肺炎球菌ワクチン (6 例中 2 例) などの接種後に CIDP が悪化した報告がある¹⁾ (エビデンスレベル V)。CIDP 61 例中，9 例が妊娠し 5 例が妊娠中に再燃したため，妊娠が CIDP 再燃のリスクであるとの報告がある²⁾ (エビデンスレベル V)。一般的に，感染症や発熱が CIDP の症状を悪化させるといわれているが十分なエビデンスはない³⁾ (エビデンスレベル V)。

文献

- 1) Pritchard J, Mukherjee R, Hughes RA. Risk of relapse of Guillain-Barré syndrome or chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy following immunization. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73: 348–349.
- 2) McCombe PA, McManis PG, Frith JA, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy associated with pregnancy. *Ann Neurol*. 1987; 21: 102–104.
- 3) Koller H, Kieseier BC, Jander S, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1343–1356.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 11 月 30 日)
CIDP[JMLA] AND (exacerbat*[TW] OR Vaccinations[MH] OR Pregnancy[MH] OR "Communicable Diseases"[MH] OR Fever[MH] OR "Risk Factors"[MH]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA])
検索結果 472 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 20 日)
CIDP/JMLA and (病勢悪化/TH or 増悪/AL or 悪化/AL) and (PT=会議録除く CK=ヒト)
検索結果 61 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

CIDP の発症と薬剤との関連はあるか

回答

- インターフェロン (IFN)- α 製剤, タクロリムス, 腫瘍壊死因子- α [tumor necrosis factor (TNF)- α] 阻害薬, セツキシマブ治療中に CIDP を発症した症例報告がある.

解説・エビデンス

C 型肝炎に対する IFN- α 製剤治療中や, メラノーマに対する免疫治療中に CIDP を発症した症例報告が散見される. IFN- α , ペグインターフェロン α -2a, ペグインターフェロン α -2b など, 製剤の種類にかかわらず IFN- α 製剤での CIDP 発症例が報告されている¹⁾ (エビデンスレベル V). IFN 投与中の C 型肝炎での治療関連ニューロパチーと判断された症例は, 11,241 人中 3 人と報告されており, ニューロパチー自体の発症は比較的まれであると考えられる²⁾ (エビデンスレベル V). 悪性黒色腫に対して IFN α -2b 治療を行ったが副作用のため 40 週で中断した 66 歳男性に CIDP が発症したとの報告されている. この例では経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) が著効している³⁾ (エビデンスレベル V).

再発寛解型多発性硬化症 (MS) に対する IFN β -1b 治療開始 2 ヶ月後に, CIDP を発症した 23 歳女性例の報告がある. この例では IFN 治療前から MCV の低下と F 波潜時の延長を示していたが, 末梢神経障害を示す臨床所見はなかった. IFN 治療開始 2 ヶ月後に CIDP を発症し, さらに IFN 治療前は陰性であったサイログロブリン抗体が陽性となり, 検査上甲状腺機能亢進症が認められた. 以上のことから, この例では IFN 投与によって脱髄性末梢神経障害が悪化し, CIDP の診断基準を満たしたと考えられた. 以上より, IFN 治療は CIDP を合併した若年発症 MS のリスク要因となりうることが示唆される⁴⁾ (エビデンスレベル V).

1990~1991 年にタクロリムスが投与された肝移植 1,000 例中 3 例で投与開始 2~10 週後に CIDP 類似の末梢神経障害が発症したとの報告がある. 3 例ともに血漿浄化療法または IVIg 療法で改善している⁵⁾ (エビデンスレベル V). また, 心臓移植のためにタクロリムスを使用し CIDP を発症したが, タクロリムス中止後に急速に改善した 56 歳女性例の報告がある⁶⁾ (エビデンスレベル V).

TNF- α 阻害薬 (インフリキシマブ, エタネルセプトなど) はリウマチや炎症性腸疾患の治療に使われるが, これらの薬剤は中枢神経系, 末梢神経系を障害する自己免疫疾患を誘発する可能性がある. これまでに, TNF- α 治療とギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome : GBS), Miller Fisher 症候群 (Fisher 症候群), CIDP, MMN などとの関連が報告されている⁷⁾ (エビデンスレベル V). 関節リウマチに対して TNF- α 阻害薬を投与し, 開始後 2 週間と 12 ヶ月後に CIDP を発症した 45 歳女性例 (インフリキシマブ使用) と 49 歳男性例 (エタネルセプト使用) の報告がある. 2 例ともに TNF- α 阻害薬の中止, 副腎皮質ステロイド薬投与では改善せず,

IVIg 投与で臨床的にも電気生理学的にも改善をみている⁸⁾ (エビデンスレベル V)。TNF- α 関連ニューロパチーの病態には、T 細胞系と体液性免疫系の末梢神経ミエリンに対する反応、血管炎による神経系の虚血、軸索のシグナル伝達の障害などが関与しており、多くの神経障害は TNF- α の中止後数ヶ月で、追加的な免疫学的治療の有無にかかわらず改善することが多いといわれている⁷⁾ (エビデンスレベル V)。

56 歳男性の舌癌患者でセツキシマブ [上皮成長因子受容体 (EGFR) 抗体] 治療開始後に CIDP が発症した例が報告されている⁹⁾ (エビデンスレベル V)。

文献

- 1) Shiga K, Tanaka E, Isayama R, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy due to the administration of pegylated interferon α -2b: a neuropathology case report. *Intern Med.* 2012; **51**: 217–221.
- 2) Fattovich G, Giustina G, Favarato S, et al. A survey of adverse events in 11,241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol.* 1996; **24**: 38–47.
- 3) Palma JA, Martín-Algarra S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with metastatic malignant melanoma of unknown primary origin. *J Neurooncol.* 2009; **94**: 279–281.
- 4) Matsuse D, Ochi H, Tashiro K, et al. Exacerbation of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy during interferonbeta-1b therapy in a patient with childhood-onset multiple sclerosis. *Intern Med.* 2005; **44**: 68–72.
- 5) Wilson JR, Conwit RA, Eidelman BH, et al. Sensorimotor neuropathy resembling CIDP in patients receiving FK506. *Muscle Nerve.* 1994; **17**: 528–532.
- 6) Labate A, Morelli M, Palamara G, et al. Tacrolimus-induced polyneuropathy after heart transplantation. *Clin Neuropharmacol.* 2010; **33**: 161–162.
- 7) Stübgen JP. Tumor necrosis factor-alpha antagonists and neuropathy. *Muscle Nerve.* 2008; **37**: 281–292
- 8) Alshekhlee A, Basiri K, Miles JD, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Muscle Nerve.* 2010; **41**: 723–727.
- 9) Beydoun SR, Shatzmiller RA. Chronic immune-mediated demyelinating polyneuropathy in the setting of cetuximab treatment. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010; **112**: 900–902.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 11 月 30 日)

CIDP[JMLA] "chemically induced"[SH] AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA])

検索結果 48 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 20 日)

CIDP/JMLA and (SH=化学的誘発)

検索結果 12 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

CIDP の発症と先行感染との関連はあるか

回答

- ギラン・バレー症候群 (GBS) と比較して CIDP では先行感染の頻度は低い。
- 少数の CIDP 患者で、血清学的に *Campylobacter jejuni* の新規の感染が証明されることがある。
- サイトメガロウイルス、*Mycoplasma pneumoniae* 感染と CIDP との関係が示唆される症例報告がある。

解説・エビデンス

1975 年の Dyck らの CIDP 53 例の報告以来、CIDP と先行感染との関係が指摘されている¹⁾ (エビデンスレベル V)。

CIDP 40 例の検討では 4 例 (10%) に血清学的に *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) の新規感染がみられているが²⁾ (エビデンスレベル IVb)。その後、*C. jejuni* と CIDP に関する報告はなく、その意義づけに関しては不明である。

CIDP 57 例 (後方視患者 34 例、前方視患者 23 例) と正常対照群 125 例 (後方視群 86 例、前方視群 39 例) におけるヘルペスウイルス感染を検討した研究がある。その結果、CIDP では EB ウイルス特異的 IgG が高く、EB ウイルスコピー数も 3 倍多かったと報告している。サイトメガロウイルス、単純ヘルペスウイルスに対する免疫反応性には対照群と差を認めていない。以上より、未治療の CIDP 患者では、EB ウイルスの制御異常があることが示唆されている³⁾ (エビデンスレベル IVb)。

サイトメガロウイルス (CMV) 感染後に CIDP と重症筋無力症 (MG) を発症した 53 歳の女性例の報告がある。この例はコントロール不良の糖尿病に以前より罹患している。CMV に対する IgM 抗体が陽性であり、治療経過に伴って抗体価が低下している。これまでに CIDP と MG を合併した例が数例報告されているが、両疾患は免疫学的には病態が異なる疾患であり偶然の合併と考えられるが、CMV 感染が両疾患の発症を誘発した可能性は否定できない⁴⁾ (エビデンスレベル V)。

Mycoplasma pneumoniae による肺炎の 6 週間後に CIDP を発症した 33 歳女性例の報告がある⁵⁾ (エビデンスレベル V)。この例は GM1 抗体が陽性で、経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) で症状が改善している。

文献

1) Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, et al. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. Mayo Clin Proc. 1975; 50: 621-637.

I. 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー

- 2) Meléndez-Vásquez C, Redford J, Choudhary PP, et al. Immunological investigation of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neuroimmunol.* 1997; **73**: 124–134.
- 3) Lünemann JD, Tackenberg B, Stein A, et al. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in patients with CIDP. *J Neuroimmunol.* 2010; **218**: 107–111.
- 4) Mori M, Kuwabara S, Nemoto Y, et al. Concomitant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and myasthenia gravis following cytomegalovirus infection. *J Neurol Sci.* 2006; **240**: 103–106.
- 5) Rajabally YA, Fraser M, Critchley P. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy after *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Eur J Neurol.* 2007; **14**: e20–e21.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 11 月 30 日)

CIDP[JMLA] AND (infection*[TW] OR infectious[TW]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA])
検索結果 114 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 20 日)

CIDP/JMLA and (感染/TH or 感染/AL)
検索結果 30 件

CIDP の発症と予防接種との関連はあるか

回
答

- CIDP の発症と予防接種との明らかな関連は報告されていない。
- インフルエンザワクチン，風疹ワクチンの接種後に発症した CIDP の症例報告がある。
- インフルエンザワクチン接種後に CIDP が再発・増悪した報告がある。

解説・エビデンス

インフルエンザワクチン接種後 3 日目に顔面の違和感，構音障害，四肢筋力低下を示した 74 歳男性例の報告がある。インフルエンザワクチン接種がこの例の CIDP 発症の誘因になった可能性が指摘されている¹⁾ (エビデンスレベル V)。風疹ワクチン接種後 4 ヶ月で CIDP を発症した 28 歳女性例の報告がある。この例は経過中 SLE を発症し，血漿交換法，副腎皮質ステロイド薬，経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) による改善は不十分であったが，リツキシマブが著効したと報告されている²⁾ (エビデンスレベル V)。少数例での検討であるが，インフルエンザワクチン接種後の神経症状悪化が 4.3～20.8% の CIDP 患者に認められている^{3,4)} (エビデンスレベル IVa)。

海外ではワクチン接種後に発症した脱髄性ニューロパチーの報告が散見される⁵⁾ (エビデンスレベル V)。国内のインフルエンザ HA ワクチン，はしか・風疹混合ワクチン，はしか生ワクチン，乾燥弱毒性風しんワクチン，おたふくかぜ生ワクチン，沈降精製百日咳・ジフテリア破傷風混合ワクチン，沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド，沈降破傷風トキソイドなどのワクチン接種で CIDP が発症または悪化した学会報告が 3 例あるが，ワクチン製造メーカーは不明である。各メーカーの製品添付書に「その他の副反応。末梢性ニューロパチーがあらわれることがある」との記載がある (CQ 10-1 参照)。

文献

- 1) Brostoff JM, Beitverda Y, Birns J. Post-influenza vaccine chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Age Ageing*. 2008; 37: 229–230.
- 2) Sanz PG, García Méndez CV, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in a patient with systemic lupus erythematosus and good outcome with rituximab treatment. *Rheumatol Int*. 2012; 32: 4061–4063
- 3) Pritchard J, Mukherjee R, Hughes RA. Risk of relapse of Guillain-Barré syndrome or chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy following immunization. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73: 348–349.
- 4) Kuitwaard K, Bos-Eyssen ME, Blomkwist-Markens PH, et al. Recurrences, vaccinations and long-term symptoms in GBS and CIDP. *J Peripher Nerv Syst*. 2009; 14: 310–315.

I. 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー

- 5) Schattner A. Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. *Vaccine*. 2005; **23**: 3876–3886.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 11 月 30 日)

CIDP*[JMLA] AND vaccin*[TW] AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA])

検索結果 10 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 20 日)

CIDP/JMLA and (予防接種/TH or 予防接種/AL or ワクチン/TH or ワクチン/AL)

検索結果 3 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

CIDP の発症と悪性腫瘍との関連はあるか

回答

- 消化器癌，悪性黒色腫，悪性リンパ腫，腎細胞癌などと CIDP の関連が報告されている。

解説・エビデンス

悪性腫瘍に傍腫瘍症候群として CIDP 類似の末梢神経障害を伴うことが知られている。経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg)，副腎皮質ステロイド薬が有効である場合が多いが，悪性腫瘍の摘出後に神経症状が改善する場合があります。悪性腫瘍の早期発見，早期治療が重要である。

CIDP 連続症例 33 例中，3 例 (膀胱癌，S 状結腸癌，胆管癌) に消化器系の悪性腫瘍が合併した報告があり，悪性腫瘍によって誘導された自己免疫反応が CIDP の発症に関与している可能性は否定できないとされている¹⁾ (エビデンスレベル V)。

Briani らは，ホジキンリンパ腫 (Hodgkin lymphoma : HL) 24 例，非ホジキンリンパ腫 (non-Hodgkin lymphoma : NHL) 29 例について検討し，HL の 2 例 (8%)，NHL の 7 例 (24%) に CIDP がみられたと報告している²⁾ (エビデンスレベル V)。

悪性黒色腫を合併した CIDP 3 例の報告があり，2 例はニューロパチーの精査中に悪性黒色腫が発見されている³⁾ (エビデンスレベル V)。この 2 例は尋常性白斑も合併している。黒色腫細胞とシュワン細胞はいずれも神経外胚葉性由来の細胞で共通した表面抗原を有しており，この 2 疾患の合併と関連している可能性が指摘されている。CIDP と悪性黒色腫を合併した症例の血清中に，IgM 分画の GM2，SGGLs，スルファチド抗体が検出されている。この患者血清が黒色腫組織を強染色したことから，シュワン細胞と黒色腫細胞の表面抗原の分子相同性が指摘されている⁴⁾ (エビデンスレベル V)。

腎細胞癌と CIDP の合併例は淡明細胞型腎細胞癌が多いが⁵⁾ (エビデンスレベル V)，まれに乳頭状腎細胞癌で CIDP 類似の末梢神経障害を示す例が報告されている⁶⁾ (エビデンスレベル V)。

傍腫瘍症候群では抗 Hu 抗体陽性の重急性感覚性ニューロパチーがよく知られている。一方，CV2 抗体は 66kd の脳蛋白と反応し，Ulip/CRMP 蛋白ファミリーに属する。CV2 抗体陽性 9 例 (3 例は Hu 抗体陽性) の検討では，CV2 抗体陽性例は軸索と髄鞘の障害が混在している例が多いと報告されている⁷⁾ (エビデンスレベル V)。

悪性腫瘍などにより，重篤な病態 (critical illness syndrome) となった場合，特に未成年患者では，高度の末梢神経障害をきたす場合があります。GBS，CIDP などとの鑑別に苦慮する場合もある⁸⁾ (エビデンスレベル V)。

文献

- 1) Antoine JC, Mosnier JF, Lapras J, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996; **60**: 188-190.
- 2) Briani C, Vitaliani R, Grisold W, et al. Spectrum of paraneoplastic disease associated with lymphoma. *Neurology*. 2011; **76**: 705-710.
- 3) Bird SJ, Brown MJ, Shy ME, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with malignant melanoma. *Neurology*. 1996; **46**: 822-824.
- 4) Weiss MD, Luciano CA, Semino-Mora C, et al. Molecular mimicry in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and melanoma. *Neurology*. 1998; **51**: 1738-1741.
- 5) Roy MJ, May EF, Jabbari B. Life-threatening polyneuropathy heralding renal cell carcinoma. *Mil Med*. 2002; **167**: 986-989.
- 6) Allen JA, Yang XJ, Sufit RL. Reversible demyelinating neuropathy associated with renal cell carcinoma. *Neuromuscul Disord*. 2011; **21**: 227-231.
- 7) Antoine JC, Honnorat J, Camdessanche JP, et al. Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. *Ann Neurol*. 2001; **49**: 214-221.
- 8) Charisius J, Stiefel M, Merkel N, et al. Critical illness polyneuropathy: a rare but serious adverse event in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; **54**: 161-165.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 11 月 30 日)

CIDP[JMLA] AND "Neoplasms"[MH] AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA])

検索結果 93 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 20 日)

CIDP/JMLA and (腫瘍/TH or 癌/AL or 腫瘍/AL) and (PT=会議録除く CK=ヒト)

検索結果 98 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。