

# 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー， 多巣性運動ニューロパチー 診療ガイドライン

2024

監修 日本神経学会

編集 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー，  
多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン作成委員会



SOCIETAS  
NEUROLOGICA  
JAPONICA  
Founded in 1960

# 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー， 多巣性運動ニューロパチー 診療ガイドライン

2024

監修 日本神経学会

編集 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー，  
多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン作成委員会



SOCIETAS  
NEUROLOGICA  
JAPONICA

Founded in 1960

## 監修

日本神経学会

[協力機関]

日本神経治療学会

日本神経免疫学会

日本末梢神経学会

厚生労働省「神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する  
研究班（神経免疫班：23FC1009）」

## 編集

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー，多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン  
作成委員会

### 委員長

桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学 教授

### 委員

鶴飼 真実 全国 CIDP サポートグループ 理事長  
海田 賢一 埼玉医科大学総合医療センター脳神経内科 教授  
小池 春樹 佐賀大学医学部脳神経内科 教授  
古賀 道明 山口大学大学院医学系研究科保健学専攻 教授  
国分 則人 獨協医科大学脳神経内科 学内教授  
鈴木千恵子 弘前大学大学院医学研究科脳神経内科学 准教授  
高嶋 博 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科脳神経内科・老年病学 教授  
野寺 裕之 天理よろづ相談所病院神経筋疾患センター センター長  
松井 尚子 徳島大学大学院医歯薬学研究部脳神経内科 准教授  
三澤 園子 千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学 准教授  
横田 隆徳 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野（脳神経内科）教授

### 評価・調整委員

楠 進 地域医療機能推進機構（JCHO）理事  
祖父江 元 愛知医科大学 理事長・学長

### 研究協力者

安藤 匡宏 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科脳神経内科・老年病学 助教  
王子 聡 埼玉医科大学総合医療センター脳神経内科 准教授  
澁谷 和幹 千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学 診療講師  
水地 智基 千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学 特任助教  
関口 縁 JR 東京総合病院脳神経内科 主任医長  
中村 圭吾 千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学 特任助教  
中村 友紀 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科脳神経内科・老年病学 医員

濱口 真衣 獨協医科大学脳神経内科 学内助教  
樋口雄二郎 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科脳神経内科・老年病学 講師  
船越 慶 獨協医科大学脳神経内科 学内准教授  
本田 真也 山口大学大学院医学系研究科臨床神経学 助教  
道園久美子 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科脳神経内科・老年病学 特例講師  
八木 洋輔 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野（脳神経内科）助教

外部委員

中山 健夫 京都大学大学院医学研究科健康管理学講座健康情報学分野 教授

(50 音順)

# 神経疾患診療ガイドラインの発行にあたって

日本神経学会では、2001年に柳澤信夫理事長の提唱に基づき、主要な神経疾患について治療ガイドラインを作成することが理事会決定され、2002年に「慢性頭痛」「パーキンソン病」「てんかん」「筋萎縮性側索硬化症」「痴呆性疾患」「脳血管障害」の6疾患についての「治療ガイドライン2002」を発行しました。その後、日本神経学会では「治療ガイドライン2002」の発行から時間が経過し、新しい知見も著しく増加したため、2008年の理事会で改訂を行うことを決定し、さらにそれ以降も関連学会と協力してガイドラインごとに作成委員会を設置して順次改訂や新規作成に取り組んできました。現在では18のガイドラインを出版本やホームページで公表しています。ガイドラインは、当初「治療ガイドライン」として作成されていましたが、2010年に改訂版として公表した「てんかん」「認知症疾患」「多発性硬化症」「パーキンソン病」のガイドラインからは、検査・診断を含めた「診療ガイドライン」として作成・公表されるようになりました。

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（CIDP）/多巣性運動ニューロパチー（MMN）に関するガイドラインとしては、これまで、「慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン2013」が作成・公開されていましたが、2013年公開から10年以上が経過し、治療のみならず診断も含めてCIDP/MMNの診療環境は大きく変わりつつあります。そこで、日本神経学会監修のもと、日本神経治療学会、日本神経免疫学会、日本末梢神経学会、厚生労働省「神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者のQOL向上に資する研究班」の協力をいただきガイドライン作成委員会を構成し、作業を進めて、「慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン2024」として公表するにいたったものです。作成委員会の委員長、委員、評価・調整委員、研究協力者には、毎年日本神経学会代表理事に利益相反自己申告書を提出し、日本神経学会利益相反委員会が審査し、重大な利益相反が生じないようにマネジメントを行うとともに、その申告状況については本誌で公表しています。

本ガイドラインの改訂・作成は従来同様、根拠に基づく医療（evidence-based medicine：EBM）の考え方に従い、日本医療機能評価機構による『診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver3.0』に準拠して作成されました。

診療ガイドラインは、臨床医が適切かつ妥当な診療を行うための臨床的判断を支援する目的で、現時点の医学的知見に基づいて作成されたものです。個々の患者さんの診療はすべての臨床データをもとに、主治医によって個別の決定がなされるべきものであり、診療ガイドラインは医師の裁量を拘束するものではありません。診療ガイドラインはすべての患者に適応される性質のものではなく、患者さんの状態を正確に把握したうえで、それぞれの治療の現場で参考にされるために作成されたものです。

CIDP/MMN の治療も日進月歩で発展しており、今後も定期的な改訂が必要となります。本ガイドラインを各関係学会員の皆様に活用していただき、さらには学会員の皆様からのフィードバックをいただくことにより、診療ガイドラインの内容はよりよいものになっていきます。本ガイドラインが、皆様の日常診療の一助になることを期待しますとともに、次なる改訂に向けてご意見とご評価をお待ちしております。

2024年5月

日本神経学会 代表理事 **西山 和利**

日本神経学会 前代表理事 **戸田 達史**

日本神経学会ガイドライン統括委員会 委員長 **小野寺 理**

日本神経学会ガイドライン統括委員会 前委員長 **青木 正志**

# 序

日本神経学会を中心として関連学会（日本神経治療学会，日本神経免疫学会，日本末梢神経学会）と厚生労働省研究班（神経免疫班）の協力のもとに本邦における慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy：CIDP）・多巣性運動ニューロパチー（multifocal motor neuropathy：MMN）の診療ガイドラインは2013年に初版が出版され，広く利用されてきた．以後の診断・治療法の進歩を受けて，今回，2024年に改訂版（第2版）CIDP・MMN診療ガイドラインが発刊・公表の運びとなった．一方，国際的なCIDP・MMN診療ガイドラインは2005年にEFNS/PNS（European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society）により策定され，以後2010年，2021年に改訂版が公表されている（2021年改訂版はEFNSがEAN [European Academy of Neurology]と改称されたためにEAN/PNSガイドラインと称されている）．本ガイドラインと国際ガイドラインの基本的骨格は同様であるが，欧米各国と日本における医療体制，承認薬，保険医療制度，行政制度（指定難病制度）などには異なる面があり，これらを踏まえて本邦におけるCIDP・MMNの実臨床に即して策定されたものが本ガイドラインである．

CIDP・MMNは代表的な免疫介在性ニューロパチーであるが，末梢神経疾患の診療に関しては各脳神経内科医あるいは施設によって経験・専門性にやや差があることも現実である．本ガイドラインは脳神経内科医全般に対して，実臨床を行ううえで参考となり，ひいては患者の利益に貢献するべく作成されている．CIDP・MMNは適正な治療により確実に症状改善が認められ，しばしば劇的な回復がみられる疾患であり，また寛解維持療法の導入により長期予後も改善している．したがって，CIDP・MMNが見逃されて治療の機会が失われることがあってはならない．一方，原因が特定できないニューロパチーに対して特にCIDPはoverdiagnosisされることもしばしば起こりうるため正確な診断が必要となる．本ガイドラインの作成にあたっては，診断・治療からリハビリテーション，ワクチン接種，手術，妊娠・出産なども含めて最新の知見に基づいた至適診療を促進し，臨床現場で予想される疑問にわかりやすく答えられるよう心がけた．

近年の診療ガイドラインはGRADE（Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation）システムに基づいて作成されていることから，本ガイドラインではCIDPに対して5項目，MMNに対して3項目の診断・治療に関するClinical Question（CQ）を設定し，それぞれGRADEに基づくシステマティックレビューを行い，エビデンスレベルと推奨度について作成委員によるパネル会議での討議により設定した．また，近年のガイドラインにおいて推奨されている患者の価値観・嗜好を取り入れるために，日本神経学会監修のガイドラインとしてははじめて患者会（全国CIDPサポートグループ）から作成委員としての参加をいただいた．

本ガイドラインの作成にかかわる経費は日本神経学会が負担した。また，作成にかかわる委員長以下各委員からは COI 申告書の提出および日本神経学会による承認を得た。膨大な時間を費やしてガイドライン作成にかかわった作成委員，研究協力者，評価・調整委員の方々に深謝したい。本ガイドラインが広く臨床現場における診療の参考になることを期待するとともに，刻々と進歩を続ける医療技術・新規治療に対応して定期的なガイドラインの改訂も継続していく必要性も感じている。

2024年5月

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー，多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン作成委員会 委員長

桑原 聡



# 本ガイドラインの基本理念および概要

## 1. 目的

本ガイドラインは、CIDP・MMN 患者の診療において、患者の身体機能の短期的・長期予後を改善させるために、適切な臨床上の判断を行うための情報や推奨を提供することを目的としている。本ガイドラインでは、現時点で利用可能なエビデンスに基づき、患者の価値観にも配慮したうえで推奨を提供するように努めた。

## 2. 対象

本ガイドラインの利用者は、CIDP・MMN 患者の診療に従事する専門医を想定したが、総合診療医、家庭医、一般医、他領域専門医などの非専門医や看護師、薬剤師、理学療法士、検査技師などの医療従事者、ならびに患者やその家族も利用できるよう配慮した。

## 3. 利用にあたっての注意

本ガイドラインは、あくまで臨床医が適切かつ妥当な診療を行うための臨床的判断を支援するものであり、すべての患者に適応されるものではなく、また医師の裁量を拘束するものでもない。個々の患者の診療は、すべての臨床データをもとに患者の状態を正確に把握し、さらに患者の価値観や診療の実態を踏まえたうえで、主治医によって個別の決定がなされるべきものであり、その過程で参考となるよう作成されたものである。

## 4. 対象患者

CIDP または MMN 患者を対象とする。

## 5. 治療目標

身体機能の長期敵改善を目指す。

### [治療方針]

- 身体機能障害をできるだけ速やかに改善し、改善した状態を長期間維持する。
- 合併症の適切な管理によって QOL の改善に努める。
- 薬剤の適正使用により有害事象の発現を予防あるいは低減し、生じた場合は適切に対応する。
- 治療法の選択には患者と情報を共有し、協働的意思決定（シェアード・ディシジョン・メイキング）を行う。

## 6. 内容

本ガイドラインは CIDP において 4 章、MMN に対して 3 章から構成されている。CIDP では第 1 章・MMN では第 5 章には患者を診療するうえでの基本情報（総論）を掲載し、CIDP では第 2 章・MMN では第 6 章では診断・治療に関する Clinical Question (CQ) を設定しシステムティックレビューによる推奨を掲載した。CIDP では第 3 章・MMN では第 7 章には、エビデン

スが不十分で推奨が作成できないが、重要な臨床課題を Question & Answer (Q&A) 形式で解説した。CIDP に関しては診断および治療に関するフローチャートを第 4 章として掲載した。

## 7. 取り扱う臨床上の課題 (Clinical Question : CQ)

本ガイドラインでは、以下のように CIDP に関して 5 つ、MMN に関して 3 つの Clinical Question (CQ) を設定し、システマティックレビューを行い、推奨とエビデンスレベルを提示した (表 1)。

表 1 Clinical Question (CQ)

[CIDP]	
CQ 1	CIDP の診断において、電気生理学的検査は推奨されるか？
CQ 2	CIDP の治療において、副腎皮質ステロイド薬治療は推奨されるか？
CQ 3	CIDP の治療において、免疫グロブリン療法は推奨されるか？ (導入・維持療法)
CQ 4	CIDP の治療において、血漿浄化療法は推奨されるか？
CQ 5	CIDP の治療において、免疫抑制療法は推奨されるか？
[MMN]	
CQ 1	MMN の診断において、電気生理学的検査は推奨されるか？
CQ 2	MMN の治療において、免疫グロブリン療法は推奨されるか？ (皮下注、維持を含む)
CQ 3	MMN の治療において、免疫抑制療法は推奨されるか？

\* エビデンスが不十分で推奨が作成できない重要臨床課題は、Q&A として取り上げた。

## 8. 患者の価値観

Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) システム) では、ガイドライン作成に際して患者の価値観や希望、重要視する点などに配慮して患者関連アウトカムを検討することが求められている。本ガイドラインでは、患者会代表に作成委員として参加してもらうとともに推奨決定のパネル会議にも参画してもらい、患者・家族の価値観を重視した。

## 9. エビデンスの確実性

エビデンスの確実性は「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020」に従い決定した (表 2)。

表 2 エビデンスの確実性

A (高)	効果の推定値に強く確信がある
B (中)	効果の推定値に中程度の確信がある
C (低)	効果の推定値に対する確信は限定的である
D (とても低い)	効果の推定値がほとんど確信できない

## 10. 推奨度の決定

「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020」に基づき、アウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ、益と害のバランス、患者・市民の価値観や希望および負担、正味の益が費用や資源利用に十分見合うかなどの要因に基づき、診療ガイドライン作成委員で投票および討

議を行い決定した(表 3)。

表 3 推奨度

GRADE 1	強い推奨
GRADE 2	条件付き推奨

## 11. 診療ガイドライン利用促進の工夫

本ガイドラインは書籍として刊行し、日本神経学会および日本医療機能評価機構 Minds の運営するホームページにて公開する予定である。

## 12. 透明性の確保

本ガイドライン作成にあたり、ガイドライン統括委員会、ガイドライン作成グループ、システムティックレビューチームの構成員が、原則として独立してそれぞれの作業を進めることで、作成過程の透明性を確保した。また、推奨決定の過程をガイドライン本文中に記載した。さらに日本神経学会のホームページを通じて本ガイドラインに対するパブリックコメントを募集し、評価の結果を可能な限り反映させた。

## 13. 資金

本ガイドラインは日本神経学会の資金により作成した。本ガイドライン作成委員会の構成員に日当などは支払われなかった。

## 14. 利益相反 (Conflict of Interest : COI)

すべての本ガイドライン作成委員会の構成員は、経済的 COI について、日本神経学会利益相反委員会へ利益相反自己申告書を提出した。日本神経学会では、内科系学会とともに策定した COI に関する共通指針ならびに細則に基づき、COI を適正に管理している(日本神経学会ホームページ <https://www.neurology-jp.org/gaiyo/kaisoku.html> に指針・書式などを掲載している)。本ガイドライン作成委員会のすべての構成員について、システムティックレビュー (SR) 作成・パネリストの担当状況、経済的 COI、学術的 COI の具体的な状況は p.xii に示すとおりである。経済的 COI について日本神経学会の開示基準に該当した委員は 1 名で、推奨決定においては直接の投票には加わらず、参考意見の提供者とした。

## 15. 外部評価

本ガイドラインを、診療の専門家およびガイドラインの専門家の意見を取り入れて、日本神経学会ガイドライン統括委員会による外部評価を受けた。また、本ガイドラインの利用者の意見を取り入れるために、日本神経学会のサイトを通じて、パブリックコメントを募集した。コメントは 3 件であった。発刊後に Minds による評価を予定している。

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン作成委員会

# 利益相反（COI）開示

「慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー，多薬性運動ニューロパチー診療ガイドライン」作成委員会の委員長，委員，評価・調整委員，研究協力者，および外部委員に次の基準でCOIの自己申告を求めた。

- ①顧問料：1つの企業・団体からの報酬額が年間100万円以上
- ②株保有・利益：1つの企業の1年間の利益が100万円以上のもの，あるいは当該株式の5%以上保有
- ③特許権使用料：1つの特許使用料が年間100万円以上
- ④講演料：1つの企業・団体からの講演料が年間合計50万円以上
- ⑤原稿料：1つの企業・団体からの原稿料が年間合計50万円以上
- ⑥研究費：1つの臨床研究（治験，共同研究，受託研究など）に対して総額年間100万円以上
- ⑦奨学寄付金：1つの企業・団体から，所属する講座・分野または研究室に支払われた総額が年間100万円以上
- ⑧寄付講座：実質的に使途を決定し得る寄付金で実際に割り当てられた年間100万円以上
- ⑨旅行・贈答品等：1つの企業・団体から受けた報酬が年間5万円以上

## COI 申告状況（申告年度 2020年1月～2022年12月）（五十音順）

氏名	①顧問料	②株保有・利益	③特許権使用料	④講演料	⑤原稿料	⑥研究費	⑦奨学寄付金	⑧寄付講座	⑨旅行・贈答品等
王子 聡	-	-	-	中外製薬	-	-	-	-	-
海田賢一	-	-	-	CSL ベーリン グ	-	-	-	-	-
楠 進	-	-	-	Argenx	-	-	-	-	-
桑原 聡	-	-	-	CSL ベーリン グ	-	-	大日本住友製 薬	-	-
小池春樹	-	-	-	アルナイラム ジャパン	-	-	-	-	-
古賀道明	-	-	-	CSL ベーリン グ	-	-	大塚製薬	-	-
澁谷和幹	-	-	-	第一三共	-	-	-	-	-
水地智基	-	-	-	第一三共	-	-	-	-	-
高嶋 博	-	-	-	-	-	-	旭化成メディ カル，エー ザイ，新日本 科学，住友 ファーマ	-	-
中山健夫	-	-	-	-	-	I&H，中川調 剤薬局，日本 イーライリ リー，阪神調 剤ホールディ ングス	ユヤマ	-	-
船越 慶	-	-	-	-	-	-	エーザイ	-	-
三澤園子	-	-	-	CSL ベーリン グ，第一三共	-	-	-	-	-
八木洋輔	-	-	-	-	-	-	アステラス製 薬	-	-
横田隆徳	日産化学， ブレイゾン・ セラピュー ティクス， レナセラ ピューティ クス	ブレイゾン・ セラピュー ティクス， レナセラ ピューティ クス	住友ファ ーマ，武田 薬品工業， レナセラ ピューティ クス	-	-	エーザイ，住 友ファーマ， 第一三共， 武田薬品工 業，レナセラ ピューティク ス	-	-	-

法人表記は省略

下記の委員および評価・調整委員については申告事項なし。

○作成委員：鶴飼真実，国分則人，鈴木千恵子，野寺裕之，松井尚子

○評価・調整委員：祖父江 元

○研究協力者：安藤匠宏，関口 縁，中村圭吾，中村友紀，濱口真衣，樋口雄二郎，本田真也，道園久美子

# 目次

## 第1章 CIDPの診療における基本情報

1. 疾患概念	2
1.1. CIDPとはどのような疾患か	2
1.2. 類縁疾患(抗MAGニューロパチー, 自己免疫性ノドパチー)	4
2. 疫学	5
2.1. 疫学(有病率・発症率・好発年齢・性差)	5
3. 病態	6
3.1. 病態	6
4. 診断・評価	7
4.1. 診断プロセス	7
4.2. 診断基準(歴史の変遷を含め)	8
4.3. 臨床病型	12
4.4. 重症度評価(disability scale, impairment scale)	15
4.5. QOL評価	18
5. 検査	20
5.1. 電気生理学的検査(電気診断基準を含む)	20
5.2. 脳脊髄液検査	23
5.3. 画像検査	25
5.3.1. 超音波検査	25
5.3.2. MRI	27
5.4. 神経生検	29
6. 治療	30
6.1. 総論	30
6.2. 副腎皮質ステロイド薬	32
6.3. 免疫グロブリン療法	34
6.4. 血漿浄化療法	37
6.5. 免疫抑制薬など	39
6.6. リハビリテーション	42
7. 公的制度, 患者会情報	44
7.1. 公的制度	44
7.2. 患者会情報	45

## 第2章 CIDPの診療におけるCQと推奨

CQ1	CIDPの診断において, 電気生理学的検査は推奨されるか?	48
CQ2	CIDPの治療において, 副腎皮質ステロイド薬治療は推奨されるか?	52
CQ3	CIDPの治療において, 免疫グロブリン療法は推奨されるか?(導入・維持療法)	55
CQ4	CIDPの治療において, 血漿浄化療法は推奨されるか?	60
CQ5	CIDPの治療において, 免疫抑制療法は推奨されるか?	63

## 第3章 CIDP の診療における Q&A

1. CIDP の病態に関連する Q&A	68
Q&A 1.1 CIDP の発症に関連する因子・疾患はあるか？（糖尿病，先行感染を含む）	68
Q&A 1.2 CIDP の増悪に関連する因子・疾患はあるか？（妊娠，感染症，ワクチン）	73
2. CIDP の診断における Q&A	74
Q&A 2.1 鑑別診断にはどのようなものがあるか？（臨床病型ごと）	74
Q&A 2.2 自己抗体を検査する意義はあるか？	77
Q&A 2.3 単クローン性免疫グロブリン血症を検査する意義はあるか？	79
Q&A 2.4 遺伝子検査の意義はあるか？	81
3. CIDP の診療における Q&A	83
3.1. 治療選択肢	83
Q&A 3.1.1 導入療法として，免疫グロブリン静注療法と副腎皮質ステロイド薬はいずれが有効か？	83
Q&A 3.1.2 維持療法として，免疫グロブリン療法（静注，皮下注）と副腎皮質ステロイド薬はいずれが有効か？	84
Q&A 3.1.3 維持療法として，免疫グロブリン静注療法の用量・間隔をどのように決めるか？	86
Q&A 3.1.4 維持療法として，免疫グロブリン療法の静注と皮下注のいずれが有効か？	89
3.2. マネジメント	91
Q&A 3.2.1 治療効果をどのように判定するか？	91
Q&A 3.2.2 外科手術および麻酔薬は病勢に影響するか？	94
Q&A 3.2.3 予後不良因子は何か？	96
Q&A 3.2.4 高齢患者をどのように治療するか？	98
Q&A 3.2.5 小児患者をどのように治療するか？	100
Q&A 3.2.6 拳児希望の患者，妊娠した患者をどうマネジメントするか？	103
Q&A 3.2.7 疼痛をどう治療するか？	109
Q&A 3.2.8 ワクチン接種は可能か？	110
Q&A 3.2.9 長期例のマネジメントで気をつける点は何か？	112
3.3. 類縁疾患の診断・治療	113
Q&A 3.3.1 パラプロテイン（M 蛋白）陽性のニューロパチーをどのように診断するか？	113
Q&A 3.3.2 抗 MAG 活性を有する IgM 型パラプロテイン陽性のニューロパチーをどのように治療するか？	115
Q&A 3.3.3 自己免疫性ノドパチー（抗 NF155 抗体，抗 CNTN1 抗体，またはランビエ絞輪部・傍絞輪部に対する IgG4 自己抗体陽性のニューロパチー）をどのように診断するか？	118
Q&A 3.3.4 自己免疫性ノドパチー（抗 NF155 抗体，抗 CNTN1 抗体，またはランビエ絞輪部・傍絞輪部に対する IgG4 自己抗体陽性のニューロパチー）をどのように治療するか？	120

## 第4章 フローチャート

4.1. 診断のフローチャート（EAN/PNS ガイドライン 2021 に準じる）	124
4.2. 治療のフローチャート（EAN/PNS ガイドライン 2021 に準じる）	125

## 第5章 MMNの診療における基本情報

1. 疾患概念	128
1.1. MMNとはどのような疾患か	128
2. 疫学	130
2.1. 疫学(有病率・発症率・好発年齢・性差・遺伝的背景)	130
3. 病態	132
3.1. 病態	132
4. 診断・評価	134
4.1. 診断プロセス	134
4.2. 診断基準	135
4.3. 重症度評価	137
5. 検査	138
5.1. 電気生理学的検査(電気診断基準を含む)	138
5.2. 抗ガングリオシド抗体検査	140
5.3. 脳脊髄液検査	141
5.4. 画像検査	142
6. 治療	143
6.1. 免疫グロブリン療法	143
6.2. リハビリテーション	144
6.3. 免疫抑制薬	145

## 第6章 MMNの診療におけるCQと推奨

CQ1	MMNの診断において、電気生理学的検査は推奨されるか?	148
CQ2	MMNの治療において、免疫グロブリン療法は推奨されるか?(皮下注、維持を含む)	151
CQ3	MMNの治療において、免疫抑制療法は推奨されるか?	154

## 第7章 MMNの診療におけるQ&A

Q&A1	MMNの発症や増悪に関連する因子・疾患はあるか?(薬剤、先行感染、ワクチン、悪性腫瘍)	158
Q&A2	鑑別診断にはどのようなものがあるか?	160
Q&A3	難治例をどのように治療するか?	161
Q&A4	補助的な治療にはどのようなものがあるか?	162
Q&A5	治療効果をどのように判定するか?	164
Q&A6	治療の継続・中止をどのように判断するか?	166
Q&A7	挙児希望の患者、妊娠した患者をどうマネジメントするか?	167
Q&A8	ワクチン接種は可能か?	169
Q&A9	長期例のマネジメントで気をつける点は何か?	170

索引	171
----	-----

# 略語一覧

AAEM	American Association of Electrodiagnostic Medicine	アメリカ電気診断医学学会 (アメリカ神経筋電気診断医学学会: AANEM の旧名称)
AAN	American Academy of Neurology	米国神経学会
ADL	activity of daily living	日常生活動作
ALS	amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
CB	conduction block	伝導ブロック
CMAP	compound muscle action potential	複合筋活動電位
CIDP	chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー
CISP	chronic immune sensory polyradiculopathy	慢性免疫性感覚性多発神経根症
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
DADS	distal acquired demyelinating symmetric neuropathy	遠位対称性脱髄型ニューロパチー
DFPP	double filtration plasmapheresis	二重膜濾過法
EAN	European Academy of Neurology	欧州神経学会
EFNS	European Federation of Neurological Societies	欧州神経学連合
FcRn	neonatal Fc receptor	胎児性 Fc 受容体
FFP	fresh frozen plasma	新鮮凍結血漿
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation	—
IAPP	immunoabsorption plasmapheresis	免疫吸着法
IFN	interferon	インターフェロン
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment	—
IVIg	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン静注療法
LSS	Lewis-Sumner syndrome	ルイス・サムナー症候群
MADSAM neuropathy	multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy	多巣性感覚運動型ニューロパチー
MTX	methotrexate	メトトレキサート
FSS	fatigue severity scale	疲労重度尺度
MAG	myelin-associated glycoprotein	ミエリン関連糖タンパク
MGUS	monoclonal gammopathy of undetermined significance	意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症
Minds	Medical information network distribution service	医療情報ネットワーク提供サービス (EBM 普及推進事業) の通称
MMN	multifocal motor neuropathy	多巣性運動ニューロパチー
MMT	manual muscle testing	徒手筋力試験
MRC	Medical Research Council	英国医学研究会議
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
ODSS	Overall Disability Sum Score	総合障害合計スコア
PE	plasma exchange	単純血漿交換*, 血漿交換療法
POEMS syndrome	polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes syndrome	POEMS 症候群
PNS	Peripheral Nerve Society	国際末梢神経学会
QOL	quality of life	生活の質
RCT	randomized control trial	ランダム化比較試験
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	新型コロナウイルス感染症
SCIg	subcutaneous immunoglobulin	免疫グロブリン皮下注療法
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子

本文中にある血漿浄化療法のうち、単純血漿交換、血漿交換療法は plasma exchange を指している

# 第1章

## CIDP の診療における基本情報

## 1. 疾患概念

### 1.1. CIDP とはどのような疾患か

#### 回答

- 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy : CIDP）は、8 週間以上の経過で進行する、あるいは再発・寛解をきたす四肢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。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おかされるという大きな特徴を持つ。その他の病型として遠位型、多巣性（多発性単ニューロパチー型・局所性）、純粋運動または感覚型の病型が CIDP バリエーションとして広義の CIDP に含まれている。

#### 解説

遺伝性がなく原因不明の多発ニューロパチーのなかで副腎皮質ステロイド薬反応性を示す症例の存在は 19 世紀から記載があるが、今日的な CIDP の臨床概念を確立したのは 1975 年の Dyck らの報告である<sup>1)</sup>。慢性進行性の脱髄性多発ニューロパチーのなかで、近位筋と遠位筋が同程度に障害される（神経長に依存しないことを意味している）という特徴を持つ患者において副腎皮質ステロイド薬に反応する患者の一群が存在することを見出し、現在の典型的 CIDP に相当する病態を疾患単位として CIDP の概念を提唱した。“多発根”ニューロパチーという呼称は Dyck らの剖検例において神経根に優位な肥厚・炎症の病理所見により提唱されて現在にいたっているが、電気生理学的所見から遠位部神経終末部にも脱髄病変は好発することがわかっている<sup>2,3)</sup>。遠位筋と近位筋が同様におかされるという所見は、多発ニューロパチーが一般に神経長依存性に遠位優位・下肢優位の症状を呈することと対照的であり、典型的 CIDP を特徴づける所見である。この神経長に依存しない症状分布は神経根と神経終末の病変により説明できるものと考えられている。すなわち polyradiculoneuropathy は radiculopathy + neuropathy として理解される。

その後、慢性進行、脱髄、免疫治療への反応性という共通した特徴を持つものの、臨床症状として遠位優位型や多発性単ニューロパチーの表現型を有する症例が報告され、CIDP バリエーションと呼ばれている（表 1）<sup>4)</sup>。また、多巣性運動ニューロパチー（multifocal motor neuropathy : MMN）、抗 MAG ニューロパチーはかつては広義の CIDP に含まれていたが、MMN は治療反応性が異なること（免疫グロブリン療法のみ反応する）、抗 MAG ニューロパチー、自己免疫性ノドパチーはそれぞれ特異抗体（抗 MAG 抗体：抗ミエリン関連糖蛋白抗体）、傍絞輪部蛋白に対する抗体の存在により定義されることから、現在の国際ガイドラインの方針では便宜的に CIDP から除かれており<sup>3)</sup>、本ガイドラインにおいても CIDP とは独立した類縁疾患として位置づけた。

表 1 CIDP の臨床病型分類

CIDP
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 典型的 CIDP</li> <li>• CIDP バリエーション <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 遠位型 CIDP</li> <li>◦ 多巣性 CIDP</li> <li>◦ 局所性 CIDP</li> <li>◦ 運動型 CIDP</li> <li>◦ 感覚型 CIDP</li> </ul> </li> </ul>
類縁疾患
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 多巣性運動ニューロパチー</li> <li>• 抗 MAG ニューロパチー</li> <li>• 自己免疫性ノドパチー</li> </ul>

(Van den Bergh PYK, et al. Eur J Neurol 2021; 28: 3556-3583. <sup>4)</sup> より作成)

## 文献

- 1) Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, et al. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. Mayo Clin Proc 1975; **50**: 621-637.
- 2) Bunschoten C, Jacobs BC, Van den Bergh PYK, et al. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Lancet Neurol 2019; **18**: 784-794.
- 3) Lehmann HC, Burke D, Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019; **90**: 981-987.
- 4) 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. Eur J Neurol 2021; **28**: 3556-3583.

## 1. 疾患概念

### 1.2. 類縁疾患（抗 MAG ニューロパチー，自己免疫性ノドパチー）

#### 回答

- CIDP の類縁疾患として，特異的自己抗体の存在により定義される免疫介在性脱髄性ニューロパチーである抗 MAG ニューロパチーと自己免疫性ノドパチー（autoimmune nodopathy）があげられる。

#### 解説

多巣性運動ニューロパチーについては純粹運動型の多発性単ニューロパチーであり，約半数の患者で血清抗 GM1 IgM 抗体が陽性であること，治療反応性が CIDP とは異なることから，国際的に CIDP とは異なる独立した疾患として扱われている。本ガイドラインにおいても独立疾患として CIDP と並列の位置づけで別項として記載した。

CIDP における標的抗原は同定されていないため，後天性脱髄性ニューロパチーの総称として CIDP は定義されてきた。ただし，EAN/PNS ガイドライン 2021<sup>1)</sup> では疾患特異的病原性自己抗体が同定された場合には独立疾患として CIDP から分離する方針を決めており，その実例として抗 MAG ニューロパチー，自己免疫性ノドパチーがある。本ガイドラインではそれを踏襲してこれらを CIDP 類縁疾患として定義する。

MAG (myelin-associated glycoprotein：ミエリン関連糖蛋白) は末梢性ミエリンの構成蛋白であり，髄鞘間の接着因子として機能している。MAG に対する自己抗体により起こるのが抗 MAG ニューロパチーである<sup>2)</sup>。また，近年傍絞輪部蛋白である contactin-1, neurofascin-155, 186, Caspr1 などに対する自己抗体を伴う脱髄性ニューロパチーが同定され自己免疫性ノドパチーと命名されている<sup>3)</sup> (第3章 Q&A 3.3.3, 3.3.4 参照)。

これらは遠位優位の多発ニューロパチーを呈することが多く，臨床症状から遠位型 CIDP と鑑別することは困難であり，実際に初期診断は CIDP とされることが多いが，免疫グロブリン静療法に反応しにくい特徴が指摘されている。CIDP が疑われる患者全員においてこれらの抗体測定を行うことは現実的ではなく，本ガイドラインでは遠位型 CIDP の病型をとり，かつ M 蛋白陽性あるいは免疫グロブリン療法の反応性が乏しい場合に抗体測定を行うことを提案している。

#### 文献

- 1) 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. *Eur J Neurol* 2021; **28**: 3556-3583.
- 2) Steck AJ. Anti-MAG neuropathy: From biology to clinical management. *J Neuroimmunol* 2021; **361**: 577725.
- 3) Martín-Aguilar L, Lleixà C, Pascual-Goñi E. Autoimmune nodopathies, an emerging diagnostic category. *Curr Opin Neurol* 2022; **35**: 579-585.

## 2. 疫学

### 2.1. 疫学（有病率・発症率・好発年齢・性差）

#### 回答

- 日本における最新の疫学調査（2021年）では、CIDP推定患者数は約4,180名（有病率3.3：10万人，発症率0.36：10万人），平均発症年齢は52歳（0～90歳），男女比は1.5：1である。

#### 解説

2021年に厚生労働省研究班（難治性疾患政策研究事業「神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者のQOL向上に資する研究版〔神経免疫班〕）により全国疫学調査が日本神経学会、日本小児神経学会の専門医全員を対象として一次調査が行われた<sup>1)</sup>。CIDPの全国推定患者数は約4,180名であり，有病率は3.3：10万人（成人3.6：10万人，小児0.2：10万人），発症率は0.36：10万人であった。平均発症年齢は52歳で範囲は0～90歳であり，男女比は1.5：1であった。これらの結果は海外からの既報告における調査結果とほぼ同様であり，CIDPでは人種差・地域差，環境因子による発症率の差はみられていない。

この本邦全国調査では国際的に広く用いられていたEFNS/PNSガイドライン2010による診断基準が採用されており，同じ診断基準での米国，英国，イタリア，ノルウェーの有病率が2.0～7.7：10万であることから<sup>2)</sup>，明らかな人種差・地域差はないものと考えられる。また，国外の調査は都市レベルのコホートで行われており，全国を対象とした疫学研究は本邦における調査が唯一である。発症のピークは50歳代であり，男性優位の発症はGuillain-Barré症候群，多巣性運動ニューロパチーと同様であり，一般に自己免疫疾患では女性優位の発症であるのに対し，免疫介在性ニューロパチーでは男性の罹患が多い。この理由は不明である<sup>3)</sup>。

本邦全国調査での病型別の頻度は，典型的CIDPが52%，遠位型CIDPが17%，多巣性・局所性CIDPが17%，運動型CIDPが4%，感覚型CIDPが6%であった（病型不明が4%）。この比率はイタリアでのレジストリ調査<sup>2)</sup>の結果とほぼ同様であるが，遠位型CIDP，多巣性・局所性CIDPの比率がやや高い。

#### 文献

- 1) Aotsuka Y, Misawa S, Suichi T, et al. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in Japanese nationwide survey: analyses of 1257 patients. *Neurology* 2024; **102**: e209130.
- 2) 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. *Eur J Neurol* 2021; **28**: 3556-3583.
- 3) Lehmann HC, Burke D, Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; **90**: 981-987.

### 3. 病態

#### 3.1. 病態

##### 回答

- CIDP は末梢神経ミエリンあるいは Schwann 細胞を標的とする自己免疫性疾患であるが、疾患特異的標的抗原はまだ同定されていない。典型的 CIDP においては治療反応性および脱髄病変の分布パターンから液性免疫（抗体介在性機序）が主体であるとの考え方が強い。CIDP バリエントについてはそれぞれの病型において特異的な免疫学的機序を有することが想定されているが、詳細は不明である。

##### 解説

典型的 CIDP は副腎皮質ステロイド薬、免疫グロブリン療法、血漿交換療法の少なくともいずれかに反応する（治療の項参照）。特に血漿交換療法は抗体（IgG）除去が主な有効性の機序であることから抗体介在性脱髄が主病態であることが示唆されている<sup>1)</sup>。電気生理学的検討から末梢神経の遠位部神経終末部の神経伝導異常が目立つこと、末梢神経画像（MRI、超音波検査）では神経根の対称性肥厚が認められることから、血液神経関門が生理的に欠如している神経終末・神経根優位に病変が生じていることが示されている。これらの知見は典型的 CIDP が自己抗体介在性疾患であることを示唆する所見である。今後 IgG を標的とした胎児型 Fc 受容体阻害薬などの分子標的療法の治験結果により、さらにこの仮説が検証されていくことが期待される<sup>2)</sup>。

一方、CIDP バリエントのなかでも多巣性 CIDP は多発単ニューロパチーの表現型であること、電気生理学的・神経画像所見から、末梢神経幹（中間部）に散在性・多巣性の脱髄病変が示されており、細胞性免疫機序により血液神経関門が破綻して局所病変を惹起しているものと思われる。CIDP を多発性硬化症の末梢神経版とする考え方があるが、それはこの多巣性 CIDP においていえることである。遠位型あるいはその他のバリエントにおける病態機序については明らかにされていない。今後、典型的 CIDP、バリエントとも病型を明らかにしたうえでさらなる病態機序の検討が進展することが期待される。

##### 文献

- 1) Bunschoten C, Jacobs BC, Van den Bergh PYK, et al. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Lancet Neurol* 2019; 18: 784-794.
- 2) Lehmann HC, Burke D, Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90: 981-987.

## 4. 診断・評価

### 4.1. 診断プロセス

#### 回答

- CIDPの診断は、①慢性経過の末梢神経障害を示す臨床経過と症候、②脱髄を示唆する電気生理学的、③除外診断からなされる。補助的所見として、脳脊髄液蛋白濃度上昇、神経肥厚の存在を示す画像診断（超音波やMRI）、免疫学的治療への反応性、神経生検所見がある。

#### 解説

CIDPは、1958年にAustinが記載した、慢性末梢神経障害であること、長期経過の筋力低下にもかかわらず筋萎縮が軽微であること（つまり軸索変性に依らない筋力低下であることを示唆する）、および副腎皮質ステロイド薬などの免疫修飾療法に反応すること、といった臨床的特徴を持つ疾患であるということ<sup>1)</sup>が基本的に現在でもあてはまる。

1975年にDyckらが、53例の検討から臨床経過は慢性進行性、階段状進行性、または再発寛解性があること、近位筋と遠位筋が同時に障害されること、神経伝導速度が低下すること、病理学的にマクロファージ関連節性脱髄や神経肥厚がみられることなどの、典型的CIDPの臨床像を確立した<sup>2)</sup>。その後いくつかのCIDPバリエントが加えられたが、今日のCIDPの診断プロセスは、慢性の経過、末梢神経障害に起因する症状、末梢神経障害が脱髄に起因することを示唆する電気生理学的あるいは病理学的所見、免疫介在性の病態であることを示唆する治療反応性を示し、およびその他の疾患を除外することから構成される。今日では脳脊髄液蛋白の上昇は疾患特異性が低い所見であることから重要性が減少している<sup>3)</sup>。一方で、慢性経過の脱髄の存在を示唆する神経肥厚の客観的評価法として、超音波検査やMRI検査が取り入れられつつある<sup>3)</sup>。電気生理学的基準を完全に満たさない場合（possible CIDP）に、脳脊髄液蛋白濃度上昇、神経肥厚の存在を示す画像診断（超音波やMRI）、免疫学的治療への反応性、神経生検所見のいずれかの陽性所見があれば診断カテゴリーは「possible CIDP」から「CIDP」となる。

#### 文献

- 1) Austin JH. Recurrent polyneuropathies and their corticosteroid treatment; with five-year observations of a placebo-controlled case treated with corticotrophin, cortisone, and prednisone. *Brain* 1958; **81**: 157-192.
- 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. 診断・評価

### 4.2. 診断基準（歴史的変遷を含め）

#### 回答

- 1991年の米国神経学会（AAN）基準，欧州神経学連合/国際末梢神経学会（EFNS/PNS）2005基準，その改訂2版であるEFNS/PNS 2010基準，改訂3版であるEAN（欧州神経学会）/PNS 2021基準の診断基準が作成されてきた。

#### 解説

CIDPでは診断のゴールドスタンダードとなるバイオマーカーがないため，現在までに臨床症状と電気生理学的所見に基づく多数の診断基準が提唱されてきた。1991年に発表された米国神経学会（American Academy of Neurology：AAN）による診断基準では<sup>1)</sup>，2ヵ月以上にわたり進行する2肢以上のびまん性かつ対称性の運動感覚障害，四肢深部腱反射消失に加え，電気生理学的脱髄所見，神経生検による病理学的脱髄所見，脳脊髄液蛋白細胞解離などが必要であった。これらを満たす症例は，1975年にDyckらが報告<sup>2)</sup>した臨床像（典型的CIDP）を想定していたが，臨床病型の基準はない。AAN基準はタイトルに「research criteria」とあるように，診断特異度を重視した研究的側面が強く，診断感度が低いという欠点があった。その後，典型的CIDPとは臨床像が異なる非典型例の存在が知られるようになり，CIDPの疾患概念自体が拡大していった。

これらの経緯を踏まえて，感度を上げることを目指し，2005年にEuropean Federation of Neurological Societies（欧州神経学連合）/Peripheral Nerve Society（国際末梢神経学会）によって，EFNS/PNSガイドラインが作成され<sup>3,4)</sup>，2010年に改訂されてEFNS/PNS 2010基準<sup>5,6)</sup>となった。このEFNS/PNS 2010基準では，CIDPの臨床的多様性に対応するため，臨床像から「典型的CIDP」と「非典型的CIDP」に分類した。「典型的CIDP」は左右対称性で，近位も遠位も同様に障害され，従来の古典的CIDPに該当する。一方，非典型的CIDPは遠位優位型（distal acquired demyelinating symmetric：DADS），多巣性感覚運動型（multifocal acquired demyelinating sensory and motor：MADSAM），局在型（focal），純粹運動型（pure motor），純粹感覚型（pure sensory）の5型に分類された。その後10年以上にわたり，EFNS/PNS 2010基準は世界標準として用いられてきた<sup>7)</sup>。本邦においても，この基準をもとに2013年に本書の初版にあたるCIDP/MMN診療ガイドライン2013が作成された<sup>8)</sup>。

EFNS/PNS 2010基準では，典型的あるいは非典型的CIDPの臨床病型（必須），脱髄を示唆する電気診断基準が得られれば，CIDPと診断可能となった。また，電気診断基準を満たさない場合は，支持基準を組み合わせることで，診断できる流れとなった。これにより，AAN基準では診断困難であった群を診断に含めることが可能となり，AAN基準より高感度であることが報告された<sup>9,10)</sup>。一方，EFNS/PNS 2010基準では，各臨床病型および電気診断基準に関して明確な基準の記載がなく，他疾患の不十分な鑑別，電気診断基準の不遵守や拡大解釈，支持基準の過剰

評価などの影響により、誤った診断が下され、過剰な治療が行われ、患者負担および医療経済的損失を生むことが問題視されるようになってきた<sup>11-14)</sup>。特に、非典型的 CIDP が疑われる状況では、EFNS/PNS 2010 基準を満たす症例でも診断精度が低下する問題があり、より誤診が多くなる可能性が指摘された<sup>12)</sup>。このような背景に加えて、免疫グロブリン皮下注製剤による維持療法、画像診断における超音波検査の普及、抗ランビエ絞輪部・傍絞輪部抗体関連ニューロパチーの報告など、最近の知見を踏まえ、CIDP 診断精度をより高めることをひとつの主眼として、2021 年に 11 年ぶりに EFNS/PNS ガイドラインが改訂された<sup>15,16)</sup>。なお、2014 年に European Neurological Society (ENS) として European Federation of Neurological Societies (EFNS) が統合されたことにより、EAN/PNS ガイドラインとして 2 回目の改訂が行われた (以下、EAN/PNS 2021 基準)。

EAN/PNS 2021 基準における診断は、臨床病型分類、各臨床病型に応じた鑑別診断、電気診断基準から構成される (第 1 章 4.1 参照, 第 4 章 4.1 参照)。今回、各臨床病型 (第 1 章 4.3 参照) および臨床病型ごとの電気診断基準 (第 1 章 5.1 参照) が明瞭に記載された。また、診断特異度を上げるために、臨床病型分類ごとに鑑別すべき疾患を示唆する検査異常 (red flag) が記載され (第 3 章 Q&A 2.1 参照)、電気診断に進む前に、鑑別診断を行う流れとなった。

EAN/PNS 2021 基準における変更点としては、まず臨床病型分類のカテゴリー変更がなされた。非典型的 CIDP は臨床像と治療反応性の相違から典型的 CIDP とは異なる病態による臨床的に独立した疾患群と考えられるようになったため、「CIDP バリエント」に呼称が変更された。非典型的 CIDP (EFNS/PNS 2010 基準) の 5 つの病型は、それぞれ遠位型 CIDP、多巣性 CIDP、局所性 CIDP、運動型 CIDP、感覚型 CIDP に変更となり、病型ごとに臨床基準と電気診断基準が設定された。次に、脱髄を支持する電気診断結果による診断の確実性レベルが変更された。EFNS/PNS 2010 基準では 3 段階分類 (definite, probable, possible) であったが、本改訂では 2 段階分類 (CIDP, possible CIDP) に変更となった。これは definite と probable のレベル分類において診断精度に意味のある差を認めなかったためである<sup>9)</sup>。また、現在までにゴールドスタンダードとなる CIDP 診断マーカーが存在しないため、「definite」の用語は避けることとなった。電気診断基準においては、感覚神経伝導検査基準が設けられ、運動神経伝導検査基準にも若干の改訂がなされた (第 1 章 5.1 参照)。電気診断基準までのカテゴリー分類で、possible CIDP に分類された場合、CIDP にアップグレードさせるために適用される支持基準の項目も変更となった (第 1 章 5.2~5.4 参照)。

パラプロテイン陽性ニューロパチー、自己免疫性ノドパチー、慢性免疫性感覚性多発神経根症 (chronic immune sensory polyradiculopathy : CISP) などの CIDP に類似した所見を認める疾患は、CIDP に準じた治療に対する反応性の違いや特徴的な自己抗体の存在などから、本ガイドライン上の CIDP 診断から除外された (第 3 章 3.3 参照)。

EAN/PNS 2021 基準の診断精度の報告<sup>17-19)</sup> では、EFNS/PNS 2010 と比較して、感度は同等～やや低く、特異度は同等～やや高い結果であった (表 1)。今後、国際標準の診断基準として用い

表 1 CIDP 診断基準における診断精度の比較

	EFNS/PNS 2010		EAN/PNS 2021	
	感度	特異度	感度	特異度
Doneddu PE, et al. 2022 <sup>18)</sup>	85%	84%	74%	98%
Rajabally YA, et al. 2022 <sup>19)</sup>	86%	94%	83%	94%

(Kuwabara S, Suichi T. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2022; 93: 1237-1238.<sup>17)</sup> より引用)

られていくと考えられる。

一方で、初期に EAN/PNS 2021 基準を厳密に満たさない分類不能型でも、その後典型的 CIDP に進展する例がある<sup>20)</sup>。初期分類不能群は、典型的 CIDP と比較して、臨床症状がより軽度である一方で、電気診断基準パターンには差がなかった。また、電気診断基準を厳密に満たさなくても、CIDP に準じた治療に反応する例も多い<sup>21, 22)</sup>。現在、CIDP 特異的な診断バイオマーカーが存在しない。EAN/PNS 2021 基準を厳密に満たさない場合でも、CIDP の診断を否定するものではなく、治療反応性や鑑別診断を進めながら、診断再考の余地を残しつつ、判断せざるを得ないこともある。今後、特異度を保ちつつ、感度を上げていくひとつの方法として、神経超音波検査の有用性が示されている<sup>17, 21, 22)</sup>。

## 文献

- 1) 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.
- 2) Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, et al. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc* 1975; **50**: 621-637.
- 3) 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.
- 4) Hughes RA, Bouche P, Cornblath DR, et al. 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. *Eur J Neurol* 2006; **13**: 326-332.
- 5) Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, et al. 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. *Eur J Neurol* 2010; **17**: 356-363. Erratum in: *Eur J Neurol* 2011; **18**: 796.
- 6) 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--First Revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010; **15**: 1-9. Erratum in: *J Peripher Nerv Syst* 2010; **15**: 373.
- 7) Rajabally YA, Fowle AJ, Van den Bergh PY. Which criteria for research in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy? an analysis of current practice. *Muscle Nerve* 2015; **51**: 932-933.
- 8) 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー，多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン作成委員会（編），日本神経学会（監修）. 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー，多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン 2013. 南江堂，2013.
- 9) Rajabally YA, Nicolas G, Piéret F, et al. Validity of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre European study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; **80**: 1364-1368.
- 10) Breiner A, Brannagan TH 3rd. Comparison of sensitivity and specificity among 15 criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2014; **50**: 40-46.
- 11) Allen JA, Lewis RA. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology* 2015; **85**: 498-504.
- 12) Allen JA, Ney J, Lewis RA. Electrodiagnostic errors contribute to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy misdiagnosis. *Muscle Nerve* 2018; **57**: 542-549.
- 13) Allen JA, Gorson KC, Gelin D. Challenges in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain Behav* 2018; **8**: e00932.
- 14) Broers MC, Bunschoten C, Drenthen J, et al. Misdiagnosis and diagnostic pitfalls of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol* 2021; **28**: 2065-2073.
- 15) 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 polyradicu-

- loneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. *J Peripher Nerv Syst* 2021; **26**: 242-268. Erratum in: *J Peripher Nerv Syst* 2022; **27**: 94.
- 16) 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. *Eur J Neurol* 2021; **28**: 3556-3583. Erratum in: *Eur J Neurol* 2022; **29**: 1288.
  - 17) Kuwabara S, Suichi T. Validation of the 2021 EAN/PNS diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022; **93**: 1237-1238.
  - 18) Doneddu PE, De Lorenzo A, Manganelli F, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of the 2021 EAN/PNS and 2010 EFNS/PNS diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022; **93**: 1239-1246.
  - 19) Rajabally YA, Afzal S, Loo LK, et al. Application of the 2021 EAN/PNS criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022; **93**: 1247-1252.
  - 20) Doneddu PE, Akyil H, Manganelli F, et al. Unclassified clinical presentations of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2023; **94**: 614-621.
  - 21) Liberatore G, Manganelli F, Doneddu PE, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: can a diagnosis be made in patients not fulfilling electrodiagnostic criteria? *Eur J Neurol* 2021; **28**: 620-629.
  - 22) Athanasopoulos D, Motte J, Grüter T, et al. Evaluation of the EFNS/PNS diagnostic criteria in a cohort of CIDP patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2021; **8**: 1110-1121.

## 4. 診断・評価

### 4.3. 臨床病型

#### 回答

- 典型的 CIDP と CIDP バリエントに分類される。CIDP バリエントには、遠位型、多巣性、局所性、運動型、感覚型 CIDP が含まれる<sup>1)</sup>。

#### 解説

##### 1) 典型的 CIDP

CIDP の 50% 以上を占める<sup>2)</sup>。

- ①8 週間以上の経過で、進行性あるいは再発性の経過をとる。
- ②症状は対称性で、2 肢以上の筋力低下、感覚障害を呈し、筋力は、近位筋、遠位筋が等しく障害される。
- ③四肢腱反射の減弱あるいは消失。

以上の条件を満たしたものが典型的 CIDP である。近位筋と遠位筋が等しく障害される末梢神経障害は、CIDP と Guillain-Barré 症候群以外になく、典型的 CIDP の重要な特徴である。典型的 CIDP の 13% が急性発症であるといわれ、発症早期に受診した場合に Guillain-Barré 症候群と鑑別が難しい場合がある<sup>3,4)</sup>。

##### 2) CIDP バリエント

###### ①遠位型 CIDP

四肢遠位優位の感覚障害および筋力低下を呈する。症状は上肢より下肢に強いことが多い。多くの末梢神経障害が、遠位優位の症状を呈するため、誤診が生じやすい病型である。この臨床病型を示す症例の 2/3 は、IgM パラプロテインに関連した末梢神経障害であり、多くの場合、ミエリン関連糖鎖に対する抗体 (抗 MAG 抗体) が陽性である<sup>5-7)</sup>。これらの疾患は副腎皮質ステロイド薬や免疫グロブリン療法の反応性が乏しいとされており、遠位型 CIDP の重要な鑑別疾患である。

###### ②多巣性 CIDP

感覚障害と筋力低下が多巣性に生じる。非対称性で上肢優位の場合が多い。動眼神経、三叉神経、顔面神経、迷走神経、舌下神経などの脳神経神経系の障害が起こる頻度が他の病型と比較し高い<sup>5,8-12)</sup>。

Lewis-Sumner 症候群、multifocal acquired demyelinating sensory and motor (MADSAM) neuropathy は、多巣性 CIDP と同義である。

###### ③局所性 CIDP

感覚障害、筋力低下が一肢のみに生じる。CIDP の 1% 程度といわれ<sup>2)</sup>、比較的まれな病型である。通常、腕神経叢または腰仙骨神経叢の病変で起こる。

#### ④運動型 CIDP

運動神経のみが障害され、臨床的かつ電気生理学的に感覚神経に異常がないものをいう。比較的対称性の近位および遠位の脱力を示す<sup>13,14)</sup>。臨床的な運動型 CIDP に、電気生理学的な感覚神経の異常がある場合には、運動優位型 CIDP と診断する。

#### ⑤感覚型 CIDP

感覚障害のみ起こり、脱力などの運動症状は伴わないものをいう。臨床的には、深部感覚障害により失調性歩行や、表在覚の低下が特徴である<sup>15~17)</sup>。臨床的に、筋力低下は伴わないが、電気生理学的に、運動神経の伝導速度の低下や、伝導ブロックが確認された場合には、感覚優位型 CIDP と診断される。感覚型 CIDP の追跡調査では、70%以上の患者で、のちに運動症状が出現する<sup>17,18)</sup>と報告されている。

chronic immune sensory polyradiculopathy (CISP) は、臨床的に感覚型 CIDP が疑われるが、神経伝導検査で異常がないものをいう。後根神経節より近位での障害が疑われる。免疫治療に反応するが、脱髄性というだけの十分な根拠がないため、現在の国際ガイドラインでは、CIDP には含まれていない。

自己免疫性ノドパチー (contactin-1 : CNTN1, neurofascin-155 : NF155, contactin-associated protein1 : Caspr1, neurofascin isoforms : NF140/186 に対する抗体陽性)、抗 MAG ニューロパチーは、特異的抗体の存在によって定義され、また治療反応性の違い (特に免疫グロブリン治療の反応性不良) などから、CIDP の枠組みからは外れて、類縁疾患との位置づけとされている。

## 文献

- 1) 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.
- 2) Bunschoten C, Jacobs BC, Van den Bergh PYK, et al. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Lancet Neurol* 2019; **18**: 784-794.
- 3) Ruts L, van Koningsveld R, van Doorn PA. Distinguishing acute-onset CIDP from Guillain-Barré syndrome with treatment-related fluctuations. *Neurology* 2005; **65**: 138-140.
- 4) Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, et al. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2010; **74**: 1680-1686
- 5) Maisonobe T, Chassande B, Verin M, et al. Chronic dysimmune demyelinating polyneuropathy: a clinical and electrophysiological study of 93 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; **61**: 36-42.
- 6) Larue S, Bombelli F, Viala K, et al. Non-anti-MAG DADS neuropathy as a variant of CIDP: clinical, electrophysiological, laboratory features and response to treatment in 10 cases. *Eur J Neurol* 2011; **18**: 899-905.
- 7) Lunn MP, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **10**: CD00282.
- 8) Oh SJ, Claussen GC, Kim DS. Motor and sensory demyelinating mononeuropathy multiplex (multifocal motor and sensory demyelinating neuropathy): a separate entity or a variant of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 1997; **2**: 362-369.
- 9) Weiss MD, Oakley JC, Meekins GD. Hypoglossal neuropathy in Lewis-Sumner syndrome masquerading as motor neuron disease. *Neurology* 2006; **67**: 175-176.
- 10) Rajabally YA, Chavada G. Lewis-Sumner syndrome of pure upperlimb onset: diagnostic, prognostic, and therapeutic features. *Muscle Nerve* 2009; **39**: 206-220.
- 11) Rabin M, Mutlu G, Stojkovic T, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: search for factors associated with treatment dependence or successful withdrawal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; **85**: 901-906.
- 12) Lucke IM, Wieske L, van der Kooij AJ, et al. Diagnosis and treatment response in the asymmetric variant of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2019; **24**: 174-179.

- 13) Donaghy M, Mills KR, Boniface SJ, et al. Pure motor demyelinating neuropathy: deterioration after steroid treatment and improvement with intravenous immunoglobulin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; **57**: 778-783.
- 14) Sabatelli M, Madia F, Mignogna T, et al. Pure motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol* 2001; **248**: 772-777.
- 15) Viala K, Maissonobe T, Stojkovic T, et al. A current view of the diagnosis, clinical variants, response to treatment and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2010; **15**: 50-56.
- 16) Oh SJ, Joy JL, Kuruoglu R. Chronic sensory demyelinating neuropathy: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting as a pure sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; **55**: 677-680.
- 17) Ayrygnac X, Viala K, Koutlidis RM, et al. Sensory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an under-recognized entity? *Muscle Nerve* 2013; **48**: 727-732.
- 18) Doneddu PE, Cocito D, Manganeli F, et al. Italian CIDP Database study group. Atypical CIDP: diagnostic criteria, progression and treatment response. Data from the Italian CIDP Database. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; **90**: 125-132.
- 19) Pineda AA, Ogata K, Osoegawa M, et al. A distinct subgroup of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with CNS demyelination and a favorable response to immunotherapy. *J Neurol Sci* 2007; **255**: 1-6.

## 4. 診断・評価

### 4.4. 重症度評価 (disability scale, impairment scale)

#### 回答

- CIDP 重症度は臨床症状で評価され、複数のスケールが提唱されている。これらの評価法は重症度評価のほかに、治療効果判定にも用いられる。CIDP では、免疫療法による治療後の改善が、診断を支持する補助所見とされている<sup>1)</sup>。客観的な指標で重症度を評価することが重要であり、かつ複数の評価法を用いて重症度を判定することが推奨されている。治療反応性は、能力障害スケール (disability scale)、機能障害スケール (impairment scale) のうち、それぞれ1つ以上の評価法での改善を確認することが望ましい<sup>1,2)</sup>。

#### 解説

##### 1) 能力障害スケール

###### ①Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) disability scale<sup>3)</sup>

INCAT disability scale は、多くの臨床試験のプライマリーアウトカムに設定されている。上肢と下肢の運動機能をそれぞれ0から5点までで評価を行うもので簡便で使いやすい。INCATは順序尺度であり、線形尺度ではないので、INCAT 1→2点の変化と、2→3点の変化とでは臨床的に同等の重みを持つわけではないことに注意が必要である。また、下肢の機能評価については、歩行の微妙な改善は捉えるのが難しい点に注意が必要である。1ポイント以上の改善があれば有意な改善と評価することができる<sup>1)</sup>。

###### ②Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS)<sup>4)</sup>

生活にかかわる24の簡単な質問、たとえば、本を読む、食べる、歯を磨く、走るなどについて、患者自身が、0：できない、1：やや困難であるができる、2：簡単にできる、の3段階で回答する。得られた得点を合計し、ノモグラムを用い100分率に変換して用いる。変換したスコアは、線状変化をするため、スコアの差は、どこでも同じ意味合いを持つ。4%以上の変化があれば臨床的改善としてよい<sup>1)</sup>。

##### 2. 機能障害スケール

###### ①Medical Research Council (MRC) sum score

肩関節外転、肘関節屈曲、手関節背屈、股関節屈曲、膝関節伸展、足関節背屈に関して、両側で筋力テストを行い、0～5点の6段階で評価する。合計点で評価する。正常は60点である。2～4点以上の改善があれば、臨床的に有意な改善としてよい<sup>1)</sup>。

###### ②Modified INCAT Sensory sum scale (mISS)<sup>5)</sup>

上下肢のpin prick、振動覚、示指での2点識別覚をそれぞれ5段階で評価し、合計点を算出する。感覚機能に特化したスケールである。2点以上の変化があれば、臨床的に有意な変化としてよい。

### ③Neuropathy Impairment Score<sup>6)</sup>

脳神経、筋力、反射、感覚といった神経系の診察所見をスコア化し、合計得点で評価する。やや煩雑である。

### ④握力

握力は、INCATと平行に変化し、INCATより早く症状の変化が捉えられると報告されている<sup>7)</sup>。握力は、簡便に測定できるという利点がある。握力計を準備すれば、患者自身で簡単に測定することができる。3日以上連続して測定しその平均を用いれば、信頼度が高まると報告されている<sup>8)</sup>。10%以上の握力の改善があった場合、有意な改善とされる<sup>1)</sup>。下肢の症状が強い場合、握力が高度に低下している場合は評価に適さない。

## 3. その他

### ①歩行機能

- Timed Up and Go test (TUG test)<sup>9)</sup>: 歩行機能の指標として用いられる。患者を椅子に座らせて、3m先まで往復し、椅子に座るまでの時間を計測する。どの程度改善したら、臨床的に有意としてよいかという本症におけるデータはない。
- 10-Meter walk test<sup>10)</sup>: 歩行機能の指標として用いられる。10m歩く時間を計測する。本症における歩行障害の評価に有用であると報告されている<sup>11)</sup>。どの程度改善したら、臨床的に有意としてよいかという本症におけるデータはない。

### ②INCAT Overall Disability Sum Scale (ODSS)<sup>12)</sup>, Overall Neuropathy Limitation Scale (ONLS)<sup>13)</sup>

ODSSは、炎症性ニューロパチーの評価のため最初に作成された評価法である。上肢・下肢の運動機能についての10項目の質問に患者が答える。上肢に関しては0から5、下肢については、0から7で得点をつけて評価する。下肢の機能障害をINCATより細かく評価することができる。ODSSは、階段を昇る、走るということに関する評価項目がなかったので、ODSSを改変して作成したのが、Overall Neuropathy Limitation Scale (ONLS)である<sup>13)</sup>。ODSS、ONLSともに、簡便な評価法であるが、大規模研究では、INCATが使用されることのほうが多い。

---

## 文献

- 1) 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.
- 2) Allen JA, Merkies IS, Lewis RA. Monitoring clinical course and treatment response in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy during routine care. A review of clinical and laboratory assessment measures. *JAMA Neurol* 2020; **77**: 1159-1166.
- 3) Hughes R, Bensa S, Willison H, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001; **50**: 195-201.
- 4) van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, et al. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. *Neurology* 2011; **76**: 337-345.
- 5) Merkies IS, Schmitz PI, van der Meché FG, et al. Psychometric evaluation of a new sensory scale in immune mediated polyneuropathies. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. *Neurology* 2000; **54**: 943-949.
- 6) Dyck PJ, Velosa JA, Davies JL, et al. Electronic case-report forms of symptoms and impairments of peripheral neuropathy. *Can J Neurol Sci* 2002; **29**: 258-266.
- 7) Vanhoutte EK, Latov N, Deng C, et al. Vigorimeter grip strength in CIDP: a responsive tool that rapidly measures the effect of IVIG-the ICE study. *Eur J Neurol* 2013; **20**: 748-755.

- 8) Allen JA, Pasnoor M, Dimachkie MM, et al. Quantifying treatment-related fluctuations in CIDP: results of the GRIPPER study. *Neurology* 2021; **96**: e1876-e1886.
- 9) Podsiadlo D, Richardson S. The timed 'Up & Go': A test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991; **39**: 142-148.
- 10) Peters DM, Fritz SL, Krotish DE. Assessing the reliability and validity of a shorter walk test compared with the 10-Meter Walk Test for measurements of gait speed in healthy, older adults. *J Geriatr Phys Ther* 2013; **36**: 24-30.
- 11) Erdmann PG, van Meeteren NL, Kalmijn S, et al. Functional health status of patients with chronic inflammatory neuropathies. *J Peripher Nerv Syst* 2005; **10**: 181-189.
- 12) Merkies ISJ, Schmitz PIM, van der Meche FG, et al; The Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) group. Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; **72**: 596-601.
- 13) Graham RC, Hughes RA. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; **77**: 973-976.

## 4. 診断・評価

### 4.5. QOL 評価

#### 回答

- CIDP では QOL が低下することが報告されている<sup>1-3)</sup>。QOL の低下は身体機能の低下に大きく影響を受けるが<sup>4)</sup>、それだけではなく、心理的な要因も影響することが報告されている<sup>2,5)</sup>。このため、身体機能とは別に、QOL を評価する必要がある。

#### 解説

QOL の低下に影響する身体機能以外の要素として、易疲労感、痛み、不安、うつなどが報告されている<sup>2,5)</sup>。本症の治療にあたる場合には、身体機能だけではなく、これらの心理的な要因に注意を払い、適切に介入していくことが必要である。

治療法の選択も QOL に影響を与える。免疫グロブリン静注療法と皮下注療法での比較では、複数の論文で皮下注療法のほうが QOL がよく保たれるとされている<sup>6-11)</sup>。

QOL の評価法として、よく使われているスコアは、SF-36 (MOS 36-Item Short-Form Health Survey) と、EuroQOL-5D である (各スコアの実際は第3章 Q&A 3.2.1 参照)。

#### 1) SF-36

SF-36 は、米国で作成され、各国語に翻訳されており、日本語版も作成されている。健康関連 QOL を測定する包括的尺度で、特定の疾患や症状に関して評価するものではない。健康関連 QOL を測定する 8 つの健康概念 (①身体機能、②日常役割機能 (身体)、③体の痛み、④全体的健康感、⑤活力、⑥社会生活機能、⑦日常役割機能 (精神)、⑧心の機能) を測定する質問項目で構成されている。質問項目を減らした、SF-12、SF-8 も開発されている。著作権が設定されており、使用する場合には、使用登録申請、使用料が必要になる (Qualitest 株式会社 <https://www.qualitest.jp/>)。

#### 2) Euro QOL-5D

Euro QOL-5D は、欧州で作成され、こちらも日本語版が作成されている。SF-36 と同様、包括的尺度であり、疾患特異的な尺度ではない。5 つの項目 (①移動の程度、②身の回りの管理、③普段の活動、④痛み・不快感、⑤不安・ふさぎ込み) について、それぞれ、患者自身が回答する記述式評価と、Visual Analog Scale を用いた評価 (EQ VAS) で構成されている。はじめ、記述式質問に、3 段階で回答する EuroQOL-5D-3L が開発されたが、感度などの問題から、5 段階評価の EQ-5D-5L が開発された<sup>12)</sup>。使用にあたっては、登録は必要だが、研究目的に使用する場合は、費用はかからない (<https://euroqol.org>)。

### 3) Chronic Acquired Polyneuropathy Patient-Reported Index (CAP-PR)<sup>13)</sup>

炎症性ニューロパチーに特化したQOLの評価尺度である。主に日常生活に関連した15の質問項目で構成されている。

#### 文献

- 1) Bozovic I, Kacar A, Peric S, et al. Quality of life predictors in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol* 2017; **264**: 2481-2486.
- 2) Kacar A, Bjelica B, Bozovic I, et al. Neuromuscular disease-specific questionnaire to assess quality of life in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2018; **23**: 11-16.
- 3) Rajabally YA, Cavanna AE. Health-related quality of life in chronic inflammatory neuropathies: a systematic review. *J Neurol Sci* 2015; **348**: 18-23.
- 4) Harbo T, Anderson H, Overgaard K, et al. Muscle performance relates to physical function and quality of life in long-term chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2008; **13**: 208-217.
- 5) Merkies IS, Kieseier BC. Fatigue, Pain, Anxiety, and Depression in Guillan Barre Syndrome and Chronic Inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur Neurol* 2016; **75**: 199-206.
- 6) Markvardsen LH, Debost JC, Harbo T, et al. Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol* 2013; **20**: 836-842.
- 7) Hadden RD, Marreno F. Switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: improved tolerability and patient satisfaction. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; **8**: 14-19.
- 8) Coctio D, Meroia A, Romagnolo A, et al. Subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: a different long-term clinical response? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; **87**: 791-793.
- 9) van Schaik IN, Mielke O, Bril V, et al. Long-term safety and efficacy of subcutaneous immunoglobulin IgPro20 in CIDP: PATH extension study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2019; **6**: e590.
- 10) Sala TP, Crave JC, Duracinsky M, et al. Efficacy and patient satisfaction in the use of subcutaneous immunoglobulin immunotherapy for the treatment of autoimmune neuromuscular diseases. *Autoimmun Rev* 2018; **17**: 873-881.
- 11) Vu T, Anthony N, Alsina R, et al. Impact of subcutaneous immunoglobulin on quality of life in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy previously treated with intravenous immunoglobulin. *Muscle Nerve* 2021; **64**: 351-357.
- 12) 池田俊也. 日本語版 EW-5D-5L におけるスコアリング法の開発. *J Natl Inst Public Health* 2015; **64**: 47-55.
- 13) Gwathmey KC, Conaway MR, Sadjadi R, et al. Construction and validation of the chronic acquired polyneuropathy patient-reported index (CAP-PR): a disease-specific, health-related quality-of-life instrument. *Muscle Nerve* 2016; **54**: 9-17.

## 5. 検査

### 5.1. 電気生理学的検査（電気診断基準を含む）

#### 回答

- 本症の診断には、電気生理学的検査（末梢神経伝導検査）で、「脱髄を強く支持する所見」を証明することが必須である。

#### 解説

神経伝導検査は、CIDP の診断に極めて重要な役割を持つ。本症の診断には脱髄で生じる伝導の遅延、停止を電気生理学的に証明することが必要である。遠位潜時の延長、伝導速度の低下、F波の延長・消失、伝導ブロック、時間的分散などがこれにあたる。その判定基準は、診断基準によって異なっている。1991年に米国神経学会（AAN）から発表された診断基準は<sup>1)</sup>、電気生理学的診断基準が厳しく設定されており、診断特異度は100%と高い一方で、感度が45%と低いという問題があった<sup>2)</sup>。2010年に発表されたEFNS/PNS診断基準は、感度、特異度ともに、70~80%以上と報告され<sup>3~5)</sup>、実臨床でも使用しやすい基準となった。しかし、病型ごとの診断基準がないことや、非典型的CIDPでの誤診率が高い傾向にあることなどから<sup>6)</sup>、本診断基準を改訂したEAN/PNS診断基準が2021年に発表され<sup>7)</sup>、現在ではこの基準が用いられることが多い。

EAN/PNS診断基準では、電気生理学的な「脱髄」の基準が示された。運動神経だけでなく感覚神経の基準も示されたことは大きな変更点である。また、臨床病型ごとの診断基準も新たに設定された（表1）。遠位部CMAPの持続時間の項目では、筋電計のlow frequency filterのセッティングごとの基準値が設けられた。EAN/PNS診断基準の感度は74~83%、特異度は94~98%と報告されており<sup>4,5)</sup>、臨床にも研究にも十分に使用に耐えうる基準となっている。

神経伝導検査の誤った解釈は、本症の誤診の大きな要因のひとつとして報告されている<sup>8)</sup>。正確な検査を行うと同時に、検査結果の解釈を正しく行う必要がある。EAN/PNS診断基準には、脱髄を強く支持する所見として、遠位潜時の延長、伝導速度の低下などの基準が細かく記載されている。伝導検査の結果をこの基準に照らし合わせ、脱髄の基準を満たす異常なのかどうかを判定していく必要がある。また、電気診断基準の欄外には注釈が付け加えられている（第2章CQ1参照）。注釈には、伝導検査の結果を解釈するうえで重要な注意点が記載されている。たとえば、伝導ブロックや伝導速度の低下の判定をする場合には、尺骨神経の肘の前後での異常や、腓骨神経の腓骨頭前後での異常は採用しないことや、前腕部での尺骨神経の伝導ブロックがある場合には、Martin-Gruber 吻合を除外する必要があることなどである。伝導検査の結果判定には、これらの項目にも十分注意を払い正確な判定を行う必要がある。また、電気診断基準は「脱髄の基準」であり、「CIDPの基準」ではないことに留意する必要がある。除外診断として重要なCharcot-Marie-Tooth病1型、POEMS症候群は一次性に脱髄をきたすため、当然脱髄の電気診断基準を満たすことになる。

表 1 診断カテゴリー

<b>1. 典型的 CIDP : Typical CIDP</b>
1) 典型的 CIDP : Typical CIDP <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床診断基準 + 2 神経の運動神経の基準を満たす伝導異常 + 2 神経の感覚神経伝導異常</li> <li>Possible 典型的 CIDP + 2 つ以上の支持基準</li> </ul>
2) Possible 典型的 CIDP <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床診断基準 + 1 神経の電気診断基準を満たす運動神経伝導異常 + 2 神経の感覚神経伝導異常</li> <li>臨床診断 + 1 神経での電気診断基準を満たさない運動神経伝導異常 + 2 神経の感覚神経伝導異常 + 治療による客観性のある改善 + その他の 1 つの支持基準</li> </ul>
<b>2. 遠位型 CIDP : Distal CIDP</b>
1) 遠位型 CIDP : Distal CIDP <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床診断基準 + 上肢の 2 つの神経の伝導異常 + 2 神経以上の感覚神経の伝導異常</li> <li>Possible 遠位型 CIDP + 2 つ以上の支持基準</li> </ul>
2) Possible 遠位型 CIDP <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床診断基準 + 上肢の 1 神経の運動神経の基準を満たす伝導異常 + 1 神経の感覚神経伝導異常</li> <li>臨床診断 + 下肢 2 神経のみの運動神経の基準を満たす伝導異常 + 2 神経の感覚神経伝導異常</li> </ul>
<b>3. 多巣性または局所性 CIDP : Multifocal or Focal CIDP</b>
1) 多巣性または局所性 CIDP : Multifocal or Focal CIDP <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床診断 + 2 神経の基準を満たす運動神経伝導異常 + 2 神経の感覚神経伝導異常</li> <li>Possible 多巣性または局所性 CIDP + 2 つ以上の支持基準</li> </ul>
2) Possible 多巣性または局所性 CIDP <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床診断 + 1 神経の基準を満たす運動神経伝導異常 + 2 神経の感覚神経伝導異常</li> <li>局所性 CIDP の臨床診断を満たし、1 神経の基準を満たす運動神経伝導異常 + 1 神経の感覚神経伝導異常</li> </ul>
<b>4. 運動型 CIDP : Motor CIDP</b>
1) 運動型 CIDP : Motor CIDP <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床診断 + 2 神経の基準を満たす運動神経伝導異常 + 4 神経の感覚神経伝導検査が正常</li> <li>Possible 運動型 CIDP + 2 つ以上の支持基準</li> </ul>
2) Possible Motor CIDP <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床診断 + 1 神経の基準を満たす運動神経伝導異常 + 4 神経の感覚神経が正常</li> </ul>
<b>5. 運動優位型 CIDP : Motor-predominant CIDP</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>運動型 CIDP で、2 神経の感覚神経伝導異常がある。</li> </ul>
<b>6. 感覚型 CIDP : Sensory CIDP</b>
1) Possible 感覚型 CIDP <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床診断 + 感覚神経の基準を満たす伝導異常、4 つ以上の運動神経の伝導機能が正常</li> </ul>
<b>7. 感覚優位型 CIDP : Sensory-predominant CIDP</b>
1) Possible 感覚優位型 CIDP <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床診断 + 2 神経の感覚神経伝導異常 + 2 神経の運動神経の伝導異常あるいは、1 神経の基準を満たす運動神経伝導異常。</li> <li>臨床診断 + 2 神経の感覚神経伝導異常 + 2 神経の基準を満たす運動神経伝導異常</li> </ul>
◎支持基準：治療への反応性，画像検査，脳脊髄液検査，神経生検

(Van den Bergh PYK, et al. J Peripher Nerv Syst 2021; 26: 242-268. <sup>7)</sup> [Table 6] より引用)

体性感覚誘発電位は、近位部での感覚神経の伝導異常を検出することが可能である<sup>8)</sup>。臨床的に感覚型 CIDP が疑われるが、神経伝導検査で異常がなかった場合の補助検査として有用とされている<sup>9)</sup>。

## 文献

- 1) Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelination polyneuropathy (CIDP). Neurology 1991; 41: 617-618.
- 2) Rajabally YA, Nicolas G, Pieret F, et al. Validity of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyeli-

- nating polyneuropathy: a multicentre European study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; **80**: 1364-1368.
- 3) Breiner A, Brannagan TH. Comparison of sensitivity and specificity among 15 criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2014; **50**: 40-46.
  - 4) Rajabally YA, Afzal S, Loo LK, et al. Application of the 2021 EAN/PNS criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022; **93**: 1247-1252
  - 5) Doneddu P, De Lorenzo A, Manganelli F. Comparison of the diagnostic accuracy of the 2021 EAN/PNS and 2010 EFNS/PNS diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022; **93**: 1143-1150.
  - 6) Doneddu P, Dentoni M, Nobile-Orazia E. Atypical chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: recent advances on classification, diagnosis, and pathogenesis. *Curr Opin Neurol* 2021; **34**: 613-624.
  - 7) 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.
  - 8) Allen JA, Ney J, Lewis RA. Electrodiagnostic errors contribute to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy misdiagnosis. *Muscle Nerve* 2018; **56**: 542-549.
  - 9) Ayrygnac X, Viala K, Koutlidis RM, et al. Sensory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an under-recognized entity? *Muscle Nerve* 2013; **48**: 727-732.

## 5. 検査

### 5.2. 脳脊髄液検査

#### 回答

- 脳脊髄液検査（髄液検査）は CIDP 診断において必須ではないが、支持項目として位置づけられている。電気生理学的検査などにより診断が確実であれば省略することも可能であるが、感染症・他の炎症性疾患の除外のために施行することが望ましい。

#### 解説

CIDP において髄液検査における蛋白細胞解離（髄液細胞数が正常 [10/mm<sup>3</sup> 未満] で蛋白上昇）は 75～95% の患者において認められる<sup>1-5)</sup>。

髄液細胞数が上昇していた場合、炎症性疾患や悪性疾患の可能性があり、CIDP の鑑別に役立つ。しかし、髄液細胞数の 10/mm<sup>3</sup> 以上の上昇は、CIDP の 6～11% で生じるといわれている<sup>6-8)</sup>。このため、髄液細胞数の上昇を根拠とし、機械的に CIDP を診断から除外してしまうことは、避けなくてはならない<sup>9)</sup>。

髄液蛋白が上昇していた場合の、CIDP の診断における感度は 42～77% と報告されているが特異度については不明である<sup>10,11)</sup>。イタリアの CIDP データベースからの報告によると髄液蛋白の上昇は、68% の患者に認められ、平均値は 106 mg/dL、中央値は 75 mg/dL と報告されており、CIDP では中等度以上の髄液蛋白の上昇が生じることが示されている<sup>12)</sup>。

一方で、髄液蛋白の上昇は、CIDP に特異的な現象でないことに注意が必要である。糖尿病<sup>13)</sup> や Charcot-Marie-Tooth 病<sup>14)</sup>、悪性疾患<sup>15)</sup> などでも髄液蛋白が上昇することが報告されている。特に糖尿病の合併は頻度が高く、結果の解釈に注意が必要である。

髄液蛋白の上昇は年齢の影響を受ける。高齢者では、髄液蛋白は上昇する傾向にあるため、カットオフ値を高く設定したほうがよいとされ、50 歳以上では、髄液蛋白の上限カットオフ値を 60 mg/dL にしたほうがよいと報告されている<sup>12,16)</sup>。

CIDP は、誤診率が高い疾患である<sup>17)</sup>。電気生理学的検査で診断が確定的でない状況で、髄液蛋白の上昇を唯一の支持基準として採用した場合、特に誤診のリスクが高まると報告されている<sup>17,18)</sup>。また、髄液蛋白が正常であっても、CIDP を否定する根拠にはならないことにも注意が必要である<sup>1)</sup>。

#### 文献

- 1) 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.
- 2) Barohn RJ, Kissel JT, Warmolts JR, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria. *Arch Neurol* 1989; **46**: 878-884.

- 3) Tackenberg B, Lunemann JD, Steinbrecher A, et al. Classifications and treatment responses in chronic immune-mediated demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 2007; **68**: 1622-1629.
- 4) Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, et al. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc* 1975; **50**: 621-637.
- 5) Prineas JW, McLeod JG. Chronic relapsing polyneuritis. *J Neurol Sci* 1976; **27**: 427-458.
- 6) van Doorn PA, Vermeulen M, Brand A, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Clinical and laboratory characteristics associated with improvement. *Arch Neurol* 1991; **48**: 217-220.
- 7) Press R, Pashenkov M, Jin JP, et al. Aberrated levels of cerebrospinal fluid chemokines in Guillain-Barre' syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Clin Immunol* 2003; **23**: 259-267.
- 8) Lucke IM, Peric S, van Lieverloo GGA, et al. Elevated leukocyte count in cerebrospinal fluid of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2018; **23**: 49-54.
- 9) Eftimov F, Lucke IM, Querol LA, et al. Diagnostic challenges in chronic inflammatory demyelination polyradiculoneuropathy. *Brain* 2020; **143**: 3214-3224.
- 10) Rajabally YA, Chavada G. Lewis-Sumner syndrome of pure upperlimb onset: diagnostic, prognostic, and therapeutic features. *Muscle Nerve* 2009; **39**: 206-220.
- 11) Rajabally YA, Nicolas G, Pieret F, et al. Validity of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre European study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; **80**: 1364-1368.
- 12) Liberatore L, Manganelli F, Cocito D, et al. Relevance of diagnostic investigations in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: data from the Italian CIDP database. *J Peripher Nerv Syst* 2020; **25**: 152-161.
- 13) Kobbessho H, Oishi K, Hamaguchi H, et al. Elevation of cerebrospinal fluid protein in patients with diabetes mellitus is associated with duration of diabetes. *Eur Neurol* 2008; **60**: 132-136.
- 14) Bouche P, Gherardi R, Cathala HP, et al. Peroneal muscular atrophy. Part I. Clinical and electrophysiological study. *J Neurol Sci* 1983; **61**: 389-399.
- 15) Rajabally YA, Attarian SHA. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and malignancy: a systematic review. *Muscle Nerve* 2018; **57**: 875-883.
- 16) Breiner A, Moher D, Brooks J, et al. Adult CSF total protein upper reference limits should be age-partitioned and significantly higher than 0.45g/L: a systematic review. *J Neurol* 2019; **266**: 616-624.
- 17) Allen JA, Lewis RA. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology* 2015; **85**: 498-504.
- 18) Breiner A, Bourque PR, Allen JA. Updated cerebrospinal fluid total protein reference values improve chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy diagnosis. *Muscle Nerve* 2019; **60**: 180-183.

## 5. 検査 / 5.3. 画像検査

### 5.3.1. 超音波検査

#### 回答

- 末梢神経の超音波検査は非侵襲的に神経肥厚を検出できること、簡便に繰り返し実施できることから、CIDP 補助診断・病態評価に有用である。EAN/PNS ガイドラインにおいて、超音波検査所見は CIDP 診断の支持基準のひとつに採用されている<sup>1,2)</sup>。

#### 解説

EAN/PNS ガイドラインでは、診断基準の possible CIDP を満たすが、CIDP を満たさない成人患者において、超音波を診断のために用いることを提案している。正中神経の断面積が前腕部および上腕部でそれぞれ  $>10\text{mm}^2$ 、 $>13\text{mm}^2$ 、神経幹の断面積（斜角筋間） $>9\text{mm}^2$ 、神経根（C5～7）の断面積  $>12\text{mm}^2$ 、を2ヵ所以上認める際に CIDP の支持基準を満たすとしている<sup>1,2)</sup>。また、超音波所見の判定にあたり、多巣性運動ニューロパチーや脱髄性 Charcot-Marie-Tooth 病など神経肥厚を生じる他疾患を除外することが前提である。なお、本カットオフ値はオランダで作成されたものである。人種差の影響などについては、今後の検討課題である。

2021 年に本邦で行われた全国調査では、CIDP を対象とした画像検査として、MRI が超音波と比較して5倍以上高頻度実施されていたことが示された<sup>3)</sup>。一方、異常検出率は MRI が47%、超音波が86%であった。医療資源、患者負担などの視点からも、超音波検査の実施が適切な可能性がある。

CIDP の超音波検査所見は、頸部神経根から末梢神経遠位部にかけての広範囲な神経肥厚である<sup>4-6)</sup>。特に、頸部神経根や上肢末梢神経近位部の神経肥厚が CIDP の診断に重要であるとされる<sup>7-9)</sup>。MADSAM（多巣性 CIDP）の超音波検査所見は、左右非対称性の多巣性の神経肥厚が特徴的である<sup>10-13)</sup>。神経肥厚は伝導ブロックが生じている部位ないし過去に伝導ブロックが生じていた部位に観察されることが多く<sup>11,12)</sup>、治療により伝導ブロックが消失したのち、神経肥厚も改善したとする報告もある<sup>13)</sup>。

Charcot-Marie-Tooth 病 1 型（CMT1）でも、広範囲な神経腫大が認められ、CIDP との鑑別が問題になることがある<sup>5,6,14)</sup>。CIDP と CMT1 では、神経の肥厚パターンが異なる。CIDP の神経肥厚は CMT1 よりも軽度な場合が多く、程度に神経差がみられやすく、同一神経内でも部位による差が大きい。一方、CMT1 では均一で高度の神経肥厚が認められる<sup>15)</sup>。また、軸索性ニューロパチーや筋萎縮性側索硬化症といった、末梢神経が萎縮する疾患との鑑別にも超音波検査は有用とされる<sup>8)</sup>。

超音波検査ではカラードプラ法による血流評価が可能であり、CIDP において末梢神経周囲の血管増生、末梢神経内の血流速度の上昇が報告されている<sup>16,17)</sup>。

## 文献

- 1) 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. *Eur J Neurol* 2021; **28**: 3556-3583.
- 2) 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.
- 3) Aotsuka Y, Misawa S, Suichi T, et al. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in Japanese nationwide survey: analyses of 1257 patients. *Neurology* 2024; **102**: e209130.
- 4) Matsuoka N, Kohriyama T, Ochi K, et al. Detection of cervical nerve root hypertrophy by ultrasonography in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Sci* 2004; **219**: 15-21.
- 5) Zaidman CM, Harms MB, Pestronk A. Ultrasound of inherited vs. acquired demyelinating polyneuropathies. *J Neurol* 2013; **260**: 3115-3121.
- 6) Sugimoto T, Ochi K, Hosomi N, et al. Ultrasonographic nerve enlargement of the median and ulnar nerves and the cervical nerve roots in patients with demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease: distinction from patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol* 2013; **260**: 2580-2587.
- 7) Goedee HS, Jongbloed BA, van Asseldonk JH, et al. A comparative study of brachial plexus sonography and magnetic resonance imaging in chronic inflammatory demyelinating neuropathy and multifocal motor neuropathy. *Eur J Neurol* 2017; **24**: 1307-1313.
- 8) Goedee HS, van der Pol WL, van Asseldonk JH, et al. Diagnostic value of sonography in treatment-naive chronic inflammatory neuropathies. *Neurology* 2017; **88**: 143-151.
- 9) Grimm A, Rattay TW, Winter N, et al. Peripheral nerve ultrasound scoring systems: benchmarking and comparative analysis. *J Neurol* 2017; **264**: 243-253.
- 10) Neubauer C, Gruber H, Bäuerle J, et al. Ultrasonography of Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor Neuropathy (MADSAM). *Clin Neuroradiol* 2015; **25**: 423-425.
- 11) Simon NG, Kiernan MC. Precise correlation between structural and electrophysiological disturbances in MADSAM neuropathy. *Neuromuscul Disord* 2015; **25**: 904-907.
- 12) Scheidl E, Böhm J, Simó M, et al. Ultrasonography of MADSAM neuropathy: focal nerve enlargements at sites of existing and resolved conduction blocks. *Neuromuscul Disord* 2012; **22**: 627-631.
- 13) Tanaka K, Ota N, Harada Y, et al. Normalization of sonographical multifocal nerve enlargements in a MADSAM patient following a good clinical response to intravenous immunoglobulin. *Neuromuscul Disord* 2016; **26**: 619-623.
- 14) Grimm A, Vittore D, Schubert V, et al. Ultrasound pattern sum score, homogeneity score and regional nerve enlargement index for differentiation of demyelinating inflammatory and hereditary neuropathies. *Clin Neurophysiol* 2016; **127**: 2618-2624.
- 15) Noto Y, Shiga K, Tsuji Y, et al. Nerve ultrasound depicts peripheral nerve enlargement in patients with genetically distinct Charcot-Marie-Tooth disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; **86**: 378-384.
- 16) Goedee HS, Brekelmans GJ, Visser LH. Multifocal enlargement and increased vascularization of peripheral nerves detected by sonography in CIDP: a pilot study. *Clin Neurophysiol* 2104; **125**: 154-159.
- 17) Carandang MAE, Takamatsu N, Nodera H, et al. Velocity of intraneural blood flow is increased in inflammatory neuropathies: sonographic observation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; **88**: 455-457.

## 5. 検査 / 5.3. 画像検査

## 5.3.2. MRI

## 回答

- 末梢神経のMRI検査は神経肥厚の検出に有用であり、EAN/PNSガイドラインにおいてCIDP診断の支持基準のひとつに採用されている。両側神経根を同時に検索できる利点と、肥厚や信号変化に定量性が確立されていない欠点がある。

## 解説

MRIにより描出される神経根や末梢神経の神経肥厚、信号変化、造影増強効果が、CIDP診断に有用であるとの報告が複数なされている<sup>1-13)</sup>。これらの異常は、CIDP患者の約40~80%に認めるとされている<sup>3,6,13-15)</sup>。このようなことから末梢神経MRIは、臨床所見や電気生理学的検査でなされたCIDP診断の補助所見となりうる可能性がある<sup>16)</sup>。一方、CIDPで認められる神経肥厚、信号変化、造影増強効果といった異常所見は、必ずしも疾患特異的なものではない。遺伝性末梢神経障害やリンパ腫、多巣性運動ニューロパチーといった疾患でも認めることがあるため、これらの鑑別には注意が必要である<sup>17-21)</sup>。また、末梢神経MRIの撮像条件や異常所見の判定手法についても研究ごとに一定ではなく、評価手法が未確定であるという問題点も残されている<sup>15)</sup>。今後これらの課題が、研究の進歩とともに解決されていくことが望まれる。

EAN/PNSガイドラインでは、possible CIDPの基準を満たすが、CIDPの診断基準を満たさない患者以外では、診断に末梢神経MRIを用いないことを提案している<sup>22)</sup>。言い換えると、possible CIDPの診断基準を満たしている例における診断補助の選択肢の位置づけにMRIはあるといえる。T2強調MRIシークエンス(DIXON/STIR、冠状断、矢状断)における神経根の腫大および/または信号強度上昇がみられる場合、CIDPの可能性が高まる。脊髄神経根のサイズ評価は定量的または判定的評価が望ましいとされる。定量的評価では神経節の近接部位の神経根の直径を冠状断の高さで評価する(カットオフ値>5mm)。半定量的評価では、正常、異常の可能性、明確な異常で評価する。小児患者における超音波検査を支持するエビデンスはない。MRI検査の推奨度が低い理由として、評価者間での評価の信頼性が低いこと、明確な異常値のカットオフラインが定められないこと、検査費用が高いことがあげられている。

本邦では、人口あたりのMRIの保有台数は欧米の1.5~2倍程度と諸外国と比べてもかなり多い。国民皆保険制度や指定難病患者への医療費助成制度といった医療制度も十分に整備されている<sup>23)</sup>。そのため、諸外国と比較してMRI検査や医療そのものへのアクセスの障壁が本邦では低く、諸外国と医療環境が異なる。一方、安易かつ過大な検査の実施は、国民医療費増大につながる。検査適応について、慎重な検討が求められる。

## 文献

- 1) Goedee HS, van der Pol WL, van Asseldonk JH, et al. Diagnostic value of sonography in treatment-naive

- chronic inflammatory neuropathies. *Neurology* 2017; **88**: 143-151.
- 2) Hiwatashi A, Togao O, Yamashita K, et al. Simultaneous MR neurography and apparent T2 mapping in brachial plexus: Evaluation of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Magn Reson Imaging* 2019; **55**: 112-117.
  - 3) Ishikawa T, Asakura K, Mizutani Y, et al. MR neurography for the evaluation of CIDP. *Muscle Nerve* 2017; **55**: 483-489.
  - 4) Pitarokoili K, Kronlage M, Bäumer P, et al. High-resolution nerve ultrasound and magnetic resonance neurography as complementary neuroimaging tools for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; **11**: 1756286418759974.
  - 5) Kronlage M, Bäumer P, Pitarokoili K, et al. Large coverage MR neurography in CIDP: diagnostic accuracy and electrophysiological correlation. *J Neurol* 2017; **264**: 1434-1443.
  - 6) Kronlage M, Pitarokoili K, Schwarz D, et al. Diffusion Tensor Imaging in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Diagnostic Accuracy and Correlation With Electrophysiology. *Invest Radiol* 2017; **52**: 701-707.
  - 7) Lichtenstein T, Sprenger A, Weiss K, et al. MRI biomarkers of proximal nerve injury in CIDP. *Ann Clin Transl Neurol* 2018; **5**: 19-28.
  - 8) Markvardsen LH, Vaeggemose M, Ringgaard S, et al. Diffusion tensor imaging can be used to detect lesions in peripheral nerves in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy treated with subcutaneous immunoglobulin. *Neuroradiol* 2016; **58**: 745-752.
  - 9) Kakuda T, Fukuda H, Tanitame K, et al. Diffusion tensor imaging of peripheral nerve in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a feasibility study. *Neuroradiol* 2011; **53**: 955-960.
  - 10) Hiwatashi A, Togao O, Yamashita K, et al. Evaluation of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: 3D nerve-sheath signal increased with inked rest-tissue rapid acquisition of relaxation enhancement imaging (3D SHINKEI). *Eur Radiol* 2017; **27**: 447-453.
  - 11) Hiwatashi A, Togao O, Yamashita K, et al. Lumbar plexus in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Evaluation with 3D nerve-sheath signal increased with inked rest-tissue rapid acquisition of relaxation enhancement imaging (3D SHINKEI). *Eur J Radiol* 2017; **93**: 95-99.
  - 12) Bourque PR, Nguyen TB, Zwicker J, et al. Marked enlargement of neck circumference from nerve hypertrophy in CIDP. *Neurology* 2016; **87**: 442.
  - 13) Shibuya K, Sugiyama A, Ito S, et al. Reconstruction magnetic resonance neurography in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol* 2015; **77**: 333-337.
  - 14) Jongbloed BA, Bos JW, Rutgers D, et al. Brachial plexus magnetic resonance imaging differentiates between inflammatory neuropathies and does not predict disease course. *Brain Behav* 2017; **7**: e00632.
  - 15) Lozeron P, Lacour MC, Vandendries C, et al. Contribution of plexus MRI in the diagnosis of atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies. *J Neurol Sci* 2016; **360**: 170-175.
  - 16) Eftimov F, Lucke IM, Querol LA, et al. Diagnostic challenges in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Brain* 2020; **143**: 3214-3224.
  - 17) Miyajima T, Ohigashi H, Yaguchi H, et al. Neurolymphomatosis in Intravascular Large B-cell Lymphoma. *Intern Med* 2023; **62**: 1381-1382.
  - 18) Shibuya K, Misawa S, Hirano S, et al. Acute brachial plexopathy caused by Burkitt's lymphoma infiltration. *Intern Med* 2013; **52**: 931.
  - 19) Foesleitner O, Knop KC, Lindenau M, et al. Quantitative MR Neurography in Multifocal Motor Neuropathy and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Diagnostics* 2023; **13**: 1237.
  - 20) Staff NP, Amrami KK, Howe BM. Magnetic resonance imaging abnormalities of peripheral nerve and muscle are common in amyotrophic lateral sclerosis and share features with multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 2015; **52**: 137-139.
  - 21) Chhabra A, Carrino JA, Farahani SJ, et al. Whole-body MR neurography: Prospective feasibility study in polyneuropathy and Charcot-Marie-Tooth disease. *J Magn Reson Imaging* 2016; **44**: 1513-1521.
  - 22) 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.
  - 23) Chung M, Dahabreh IJ, Hadar N, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Technical Briefs. Emerging MRI Technologies for Imaging Musculoskeletal Disorders Under Loading Stress [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2011.

## 5. 検査

### 5.4. 神経生検

#### 回答

- 神経生検は CIDP 診断のルーチン検査としては施行されない。しかし、臨床・電気診断基準で確定診断にいたらない場合、病理学的に特異的所見がみられる疾患（アミロイドーシス、血管炎、サルコイドーシスなど）と CIDP との鑑別を要する場合に適応となる。

#### 解説

CIDP ではマクロファージによる髄鞘の貪食に伴って生じた脱髄像が特徴であり<sup>1)</sup>、EAN/PNS ガイドラインでは、①髄鞘の菲薄化、②軽度のオニオンバルブ、③ときほぐし標本での菲薄な髄鞘・脱髄、④血管周囲のマクロファージ集簇、⑤電子顕微鏡での脱髄を支持する所見、を CIDP の診断を支持する可能性がある所見としてあげている<sup>2)</sup>。

神経生検では腓腹神経や浅腓骨神経を採取することが多いが、臨床的・電気生理学的に異常所見のみられるものを被検神経として選択することで陽性所見が得られる確率が高くなる。典型的あるいは遠位型 CIDP では神経終末・神経根に優位な病変が生じるため、神経幹中間部である腓腹神経の採取部位では陽性所見が得られないことがあり、また侵襲性を考慮すると CIDP 診断のためルーチン検査とはならない。しかし、CIDP が疑われるが、臨床所見、血液・脳脊髄液検査所見、画像所見および電気生理学的検査所見では診断が確定できない場合、CIDP の標準治療に対する反応性が乏しく、Charcot-Marie-Tooth 病、アミロイドーシス、サルコイドーシス、血管炎、神経鞘腫瘍など、病理学的に特異的所見がみられる疾患が鑑別になる場合には適応となる<sup>2)</sup>。

神経生検は熟練した術者により施行されるべきである。また、検体の一部はときほぐし法、免疫染色、電顕による評価が可能な施設において総合判断がなされることが望ましい。

#### 文献

- 1) Koike H, Nishi R, Ikeda S, et al. Ultrastructural mechanisms of macrophage-induced demyelination in CIDP. *Neurology* 2018; **91**: 1051-1060.
- 2) 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. *Eur J Neurol* 2021; **28**: 3556-3583.

## 6. 治療

### 6.1. 総論

#### 回答

- 免疫グロブリン、副腎皮質ステロイド薬、血漿交換の3者が同等に有効であるとされている。血漿交換療法は体外循環を要するため、第一選択は免疫グロブリンと副腎皮質ステロイド薬であり、第二選択として推奨されている。いずれの治療法にも反応性が不良な場合には免疫抑制薬（シクロホスファミド、シクロスポリン、リツキシマブなど）がオプションとしてあげられる。

#### 解説

EAN/PNS ガイドラインでは、免疫グロブリン、副腎皮質ステロイド薬、血漿交換が強い推奨とされている。このなかで第一選択は免疫グロブリンと副腎皮質ステロイド薬であり、両者ともに反応が十分でない場合に体外循環を要する侵襲性から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よく行われている免疫吸着法、二重濾過法についてのエビデンスはない。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るためである。これは免疫吸着法、二重濾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。

免疫グロブリン、副腎皮質ステロイド薬、血漿交換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、バリエント）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、バリエントである遠位型CIDP、多巣性/局所性CIDPはそれぞれ10～15%、運動型あるいは感覚型CIDPにいたっては数%以下である。したがって、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2021では現時点ではバリエント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、各バリエント病型に対する特異的な適正治療についてはデータはほとんどない。この問題点については、今後各バリエントを対象とした臨床試験を行う必要がある。特に問題なのは多巣性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週間ごとの静注<sup>2)</sup>、皮下注週1回<sup>2)</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、ともに維持療法として推奨されている。患者背景により静注、皮下注療法のいずれを用いてもよい。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。

その他の免疫抑制薬については、メトトレキサート、インターフェロン $\beta$ 1a、フィンゴリモドにおいては臨床試験で有効性が示されなかったことから「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シクロホスファミド、シクロスポリン、リツキシマブがあげられている。本邦においてはシクロホスファミドのみがCIDPの保険診療として認められているが（厚生労働省保険局平成23年9月通知）、その他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受容体阻害薬の第II相試験が終了し主要評価項目に関する topline data が2023年に速報され有効性・安全性が示された。対象患者は主な典型的CIDPと思われるが、IgG（自己抗体）が病態機序の主体であることを支持する結果である<sup>3)</sup>。また、補体阻害薬、抗CD19/20抗体の治験が計画されている。これらの新規分子標的治療薬はCIDPに対する次世代新規治療となりうるとともに、それぞれの薬剤反応性からCIDPおよびCIDPバリエーションの病態機序解明の進展が期待されている。

---

## 文献

- 1) 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. *Eur J Neurol* 2021; **28**: 3556-3583.
- 2) Lehmann HC, Burke D, Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; **90**: 981-987.
- 3) argenx Reports Positive Topline Data from ADHERE Study of VYVGART Hytrulo in Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy  
<https://www.argenx.com/news/argenx-reports-positive-topline-data-adhere-study-vyvgart-hytrulo-patients-chronic> [最終アクセス：2024年4月19日]

## 6. 治療

### 6.2. 副腎皮質ステロイド薬

#### 回答

- CIDP の治療として強く推奨されている。最適な製剤・用量・用法についての十分なエビデンスはないが、メチルプレドニゾロン静注パルス、デキサメタゾン経口パルスが考慮してもよい治療法としてあげられている。

#### 解説

副腎皮質ステロイド薬は、CIDP に対する効果が最初に実証された薬物であり、経口薬、静注パルスともに広く用いられている。EAN/PNS ガイドラインでは経口デキサメタゾンパルス療法あるいは、メチルプレドニゾロンパルス療法は導入療法、維持療法ともに、従来型の経口副腎皮質ステロイド薬の代用となりうるとしている。また、エビデンスレベルは低いものの、ステロイドパルスのほうが、経口薬よりも、即効性が得られやすい可能性を指摘している<sup>1)</sup>。

一般的なステロイド薬の導入療法は 60mg/日または、1mg/kg 体重（小児 1~1.5mg/kg）で、緩徐に漸減する方法がとられている<sup>2,3)</sup>。また、ステロイドパルスを用いた臨床試験では、デキサメタゾン 40mg の 4 日間連続内服あるいはメチルプレドニゾロン 500mg の 4 日間連続点滴を 1 月 1 回、計 6 クールなどの方法がとられている<sup>3,4)</sup>。これらの臨床試験の結果については、第 2 章 CQ2 を参照されたい。

長期間の経口副腎皮質ステロイド薬は副作用に注意する必要がある。副腎皮質ステロイド薬の長期投与による副作用には、骨粗鬆症、骨壊死、白内障、易感染症、創傷治癒遅延、脂肪肝、動脈硬化、小児での低身長などがある。その他、糖尿病、高血圧、消化性潰瘍、瘡瘍、満月様顔貌、食欲増進、多毛、精神病、不眠、発汗、月経異常、低カリウム血症、ステロイド筋症などがみられる。

日本骨代謝学会から 2004 年に提唱された「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン」では、ステロイド薬の使用量がプレドニゾロン換算で 5mg/日以上である場合、予防治療を推奨している<sup>5)</sup>。EFNS/PNS ガイドライン 2021 でも、ビスホスホネート製剤を中心とした、ステロイド性骨粗鬆症に対する予防治療を推奨している<sup>1)</sup>。

プレドニゾロン換算で 20mg/日の連日投与により、感染症のリスクは 2 倍になるといわれている。なかでもニューモシスチス肺炎と結核菌感染は重要な位置を占め、前者については、免疫抑制下の非 HIV 患者では ST 合剤の予防内服が発症を 90% 以上防止しうることが明らかになっている<sup>6)</sup>。このことから、積極的な予防を推奨する総説もあり<sup>7,8)</sup>、ST 合剤の予防内服を 1 日 1 回 1~2 錠、連日または週 3 回投与が推奨されるが、服用に副作用（発疹、発熱など）にも注意が必要である。

なお、EAN/PNS ガイドラインでは運動型 CIDP においてステロイド薬投与で症状増悪が記載されているが、この根拠となった報告<sup>9)</sup> は MMN 患者を対象としており誤引用である。CIDP

におけるステロイド薬による増悪の報告は極めて少ない。

## 文献

- 1) Van den Berg PYK, van Doorn PA, Hadden RDH, 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. *Eur J Neurol* 2021; **28**: 3556-3583.
- 2) Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, et al. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy more than no treatment. *Ann Neurol* 1982; **11**: 136-141.
- 3) 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-blinded, randomized, controlled trial. *Lancet Neurol* 2010; **9**: 245-253.
- 4) Eftimov F, Vermeulen M, van Doorn PA, et al. Long-term remission of CIDP after pulsed dexamethasone or short-term prednisolone treatment. *Neurology* 2012; **78**: 1079-1084.
- 5) Nawata H, Soen S, Takayanagi R, et al. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). *J Bone Miner Metab* 2005; **23**: 105-109.
- 6) Green H, Paul M, Vidal L, et al. Prophylaxis for pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD005590.
- 7) Miller RF. Prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia: too much of a good thing? *Thorax* 2000; **55** (Suppl 1): S15-S22.
- 8) Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2002; **34**: 1098-1107.
- 9) Donaghy M, Mills KR, Boniface SJ, et al. Pure motor demyelinating neuropathy: deterioration after steroid treatment and improvement with intravenous immunoglobulin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; **57**: 778-783.

## 6. 治療

### 6.3. 免疫グロブリン療法

#### 回答

- 免疫グロブリン療法は、CIDP に対する免疫調整作用を持つと考えられており、副腎皮質ステロイド薬とともに第一選択治療である。寛解導入療法として免疫グロブリン静注療法が推奨であり、維持療法としては静注と皮下注療法が同等に有効である。

#### 解説

##### 1) 作用機序

免疫グロブリン製剤は、ヒト血液から分画精製された IgG を主成分とする血液製剤で、元来は液性免疫能を補い感染予防ないし感染病状を軽減する作用が期待される薬剤である。抗生物質との併用下での重症感染症に対する使用、原発性免疫不全症または一部の後天性免疫不全症候群の感染予防に広く用いられてきた。一方、CIDP を含む多くの免疫介在性疾患に対する免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin : IVIg) または免疫グロブリン皮下注療法 (subcutaneous immunoglobulin : SCIg) の目的は免疫調節作用にある。しかしながら、免疫グロブリン療法の作用機序の詳細は不明である。①免疫グロブリン (自己抗体) の異化亢進、②抗イディオタイプ抗体活性による自己抗体の中和、③T 細胞の活性抑制、④サプレッサー T 細胞活性の増強、⑤B 細胞による抗体産生の抑制、⑥サイトカイン産生・放出の調節、⑦活性化補体の沈着抑制、⑧マクロファージの Fc レセプターの飽和、などのメカニズムが想定されている<sup>1,2)</sup>。SCIg は、皮下投与用に開発された免疫グロブリン製剤を用いた免疫グロブリン療法であり、原発性免疫不全症の長期治療に 25 年以上の歴史がある。急激な血中濃度上昇を抑えることができることから、IVIg と比較して頭痛、嘔気、溶血性貧血などの全身性副作用の発生を低く抑えることができる<sup>3)</sup>。

##### 2) 副作用

###### ①重篤な副作用

大規模な前向き研究では、副腎皮質ステロイド薬を必要とするアレルギー反応、静脈血栓症などが重篤な副作用として報告されている<sup>4,5)</sup>。59 例計 84 コースの IVIg を対象とした前向き研究では、重篤な副作用としてアレルギー反応 1 例、頸静脈血栓 1 例、胸骨部の強い圧迫感 1 例が報告された<sup>4)</sup>。117 例 408 コースの IVIg を対象とした前向き研究では、2 例に重篤な副作用 (深部静脈血栓症) がみられた<sup>5)</sup>。これらの結果から、IVIg 1 コースあたりの重篤な副作用の発現率は 0.5~3.6% と考えられる<sup>4,5)</sup>。これらの重篤な副作用は、投与開始後 1 時間以内や投与速度を速めたときに起こりやすい。CIDP 以外の疾患を含む 117 例 287 コースの調査では、8 例 (6.7%) が腎機能の悪化を示し、2 例 (1.7%) はその回復がみられなかったことが報告されており、腎機能の監視も重要である<sup>6)</sup>。

## ②軽微な副作用

頭痛、嘔気、悪寒、発熱、疲労感、筋肉痛・関節痛、血圧上昇、軽度の血圧低下、発疹、汗疱などが比較的高頻度に見られる。最も多い副作用のひとつが頭痛である。頭痛は短期間で改善する。患者が繰り返しIVIgを受けた場合、初回IVIg後の頭痛と2回目以降のIVIg後の頭痛発生とは関連がない<sup>4)</sup>。症状が軽微な場合は投与速度を遅くすることで改善することが期待できる。無菌性髄膜炎は投与開始48～72時間後に発症するものが多い。重篤化する例は少なく、多くは自然寛解する。薬剤投与継続の必要性和リスクを勘案し、IVIg継続が不可欠と判断される場合は、副腎皮質ステロイド薬の併用なども考慮する<sup>7,8)</sup>。

血小板減少、白血球減少、およびAST、ALTなど肝酵素の上昇をきたすことがあるが、これらは臨床症状とは関連しないことが多い。また、赤沈の亢進(赤血球の連鎖形成による)、偽性低ナトリウム血症(高蛋白質血症による)など、IVIgそのものに起因する臨床的意義のない異常も起こりうる。

## ③投与に際し注意を要する症例

過去に同剤に対しショックの既往がある患者は禁忌である。このほか、①IgA欠損症、②腎機能障害、③脳・心臓血管障害またはその既往のある患者、④血栓塞栓症の危険性が高い患者、⑤溶血性・失血性貧血の患者、⑥免疫不全患者・免疫抑制状態の患者(パルボウイルスB19感染の可能性を否定できないため)、⑦心機能の低下している患者、には注意が必要である<sup>9)</sup>。

## 3) 使用法

免疫グロブリン療法、特にIVIgは、副腎皮質ステロイド薬および血漿交換療法とともにCIDPに対する効果が証明されている<sup>10,11)</sup>。IVIgの効果に関しては、第2章CQ3、第3章Q&A 3.1.3、3.1.4を参照のこと。製剤による効果の違いについては明らかなエビデンスはない<sup>12)</sup>。

### ①導入療法

導入療法としてのIVIgの標準的な投与量は0.4g/kg体重/日を5日間連続で投与するものである。IVIgによる導入療法は、プラセボ対照試験でCIDPに対し有意な改善を示し、副腎皮質ステロイド薬や単純血漿交換と同等の効果を示すことが知られている(第2章CQ3、第3章Q&A 3.1.1、3.1.2、3.1.3、3.1.4を参照)。ICE試験では、0.4g/kg体重/日を5日間による導入とその後2回の1g/kg体重の3週間隔の投与により、94%の患者が反応したことが示された<sup>13)</sup>。1回目の治療に明らかな反応を示さない患者でも、数週間後の2回目の投与または3週ごとの1g/kgの投与を2回繰り返すことでIVIgに不応か否かを確認することができると考えられる。導入療法としてSCIgは勧められない(第2章CQ3参照)。

### ②維持療法

IVIgとSCIgの反復投与とともに、CIDPの維持療法として有効であることが示されている(第3章Q&A 3.1.3、3.1.4を参照)。IVIgによる維持療法は、1g/kg体重を3週ごとに行うのが標準的治療である<sup>13,14)</sup>。SCIgによる維持療法は、0.2g/kg体重または0.4g/kg体重を週に一度皮下注射する。次回IVIgまたはSCIg投与前にend-of-dose deteriorationが起きた場合、投与量を増やすか、投与間隔を短くすることを検討する必要がある<sup>11)</sup>。逆に、次回投与前に増悪がない場合、投与間隔を長くするか投与量を減量することを検討できる(第3章Q&A 3.1.3 図1 [p.87] 参照)<sup>15)</sup>。

### ③投与の中止

IVIgの中止に関しては、IVIg維持療法で安定した患者を投与中止群29例と継続群31例の2群に分け比較した検討では、投与中止群の8例(28%)は76週にわたり悪化を示さなかった<sup>16)</sup>。

ICE 試験の延長試験でも、プラセボ群の再発は約 50%であった<sup>11)</sup>。PATH 試験では、IVIg 依存性の確認のために IVIg を中止した。増悪がみられた 207 例に IVIg 再投与を行い再安定化を試みたところ、171 例 (83%) が 13 週以内にベースライン以上の臨床的安定を達成した<sup>17)</sup>。したがって、IVIg 維持療法で症状が安定した患者は、一定割合で投与の中止が可能であり、中止により再燃したとしても再投与により、ベースラインまで回復することが見込まれる。

PATH 試験 (第3章 Q&A 3.1.4 を参照) では、SCIg 0.2g/kg 体重/週投与群と 0.4g/kg 体重/週投与群の 48 週間の非盲検延長試験を行っている<sup>3)</sup>。このなかで、0.4g/kg 体重/週から 0.2g/kg 体重/週へと投与量を減量した 52 例中半数に再発が認められた。再発を認めた例では再び 0.4g/kg 体重/週に戻すことで 92%が回復した。以上より、SCIg 0.4g/kg 体重/週投与で症状が安定している患者のおよ半数は、0.2g/kg 体重/週に減量しても症状が維持でき、再発が認められた場合でも元の投与量に戻すことで回復することが示唆される。

## 文献

- 1) Hartung HP. Advances in the understanding of the mechanism of action of IVIg. *J Neurol* 2008; **255** (Suppl 3): 3-6.
- 2) Lunemann JD, Nimmerjahn F, Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in neurology-mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurol* 2015; **11**: 80-89.
- 3) 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.
- 4) Stangel M, Kiefer R, Pette M, et al. Side effects of intravenous immunoglobulins in neurological autoimmune disorders--a prospective study. *J Neurol* 2003; **250**: 818-821.
- 5) Wittstock M, Benecke R, Zettl UK. Therapy with intravenous immunoglobulins: complications and side-effects. *Eur Neurol* 2003; **50**: 172-175.
- 6) Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 1994; **121**: 259-262.
- 7) Kretowska-Grunwald A, Krawczuk-Rybak M, Sawicka-Zukowska M. Intravenous Immunoglobulin-Induced Aseptic Meningitis-A Narrative Review of the Diagnostic Process, Pathogenesis, Preventative Measures and Treatment. *J Clin Med* 2022; **11**: 3571.
- 8) Levy JB, Pusey CD. Nephrotoxicity of intravenous immunoglobulin. *QJM* 2000; **93**: 751-755.
- 9) Keh R, Kahlil A, Nihoyannopoulos L, et al. Routine blood monitoring in maintenance immunoglobulin treatment of inflammatory neuropathy: Is it clinically relevant? *J Neurol Sci* 2020; **408**: 116527.
- 10) Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **30**: CD001797.
- 11) 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. *Eur J Neurol* 2021; **28**: 3556-3583.
- 12) Kuitwaard K, van den Berg LH, Vermeulen M, et al. Randomised controlled trial comparing two different intravenous immunoglobulins in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; **81**: 1374-1379.
- 13) 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.
- 14) Kuwabara S, Mori M, Misawa S, et al. Intravenous immunoglobulin for maintenance treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre, open-label, 52-week phase III trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; **88**: 832-838.
- 15) Lunn MP, Ellis L, Hadden RD, et al. A proposed dosing algorithm for the individualized dosing of human immunoglobulin in chronic inflammatory neuropathies. *J Peripher Nerv Syst* 2016; **21**: 33-37.
- 16) Adrichem ME, Lucke IM, Vrancken A, et al. Withdrawal of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Brain* 2022; **145**: 1641-1652.
- 17) Mielke O, Bril V, Cornblath DR, et al. Restabilization treatment after intravenous immunoglobulin withdrawal in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Results from the pre-randomization phase of the Polyneuropathy And Treatment with Hizentra study. *J Peripher Nerv Syst* 2019; **24**: 72-79.

## 6. 治療

### 6.4. 血漿浄化療法

#### 回答

- 血漿浄化療法は、免疫グロブリン静注療法 (IVIg)、副腎皮質ステロイド薬と同等の効果を有し強く推奨されている。ただし、体外循環を要することから第二選択の治療に位置づけられている。血漿浄化療法には、単純血漿交換、免疫吸着法、二重膜濾過法があるが、無作為比較対照試験で、有効性が証明されているのは、単純血漿交換のみである。

#### 解説

血漿浄化療法は、IVIg、副腎皮質ステロイド薬と同等の有効性が認められる<sup>1)</sup>。しかし、専用の設備やスタッフが必要であることなどから、他の治療と比較し、簡便性に劣る。このため、最初の治療として選択される頻度は低い。血漿浄化療法は、効果の発現が比較的速いが、治療終了後、急速な悪化を生じる場合があると報告されている<sup>2)</sup>。本法は、IVIg やステロイド薬の効果がない場合や、症状が急速に進行する場合の治療により適応がある。血漿浄化療法には、単純血漿交換、免疫吸着法、二重膜濾過法があり、それぞれ取り除く分子量などが異なる。本邦での保険適用は、一連につき3ヵ月間に限って合計7回まで算定することができる。

単純血漿交換 (plasma exchange : PE) は、分離した血漿をすべて廃棄し、同じ量の置換液で補充する。血漿成分をすべて除去してしまうため、置換液で補充することが必要になる。置換液には、アルブミン製剤や新鮮凍結血漿 (FFP) が用いられる。アルブミン製剤と比較し、FFP は感染症やアナフィラキシーショックのリスクが高いため<sup>3)</sup>、本症の場合は、アルブミン製剤での置換が推奨される<sup>4)</sup>。アルブミン製剤で補充を行う場合、凝固系因子が低下する場合があります。注意が必要である。単純血漿交換は、血漿をすべて廃棄するため、免疫グロブリンだけでなく、補体やサイトカインなども除去することができる。このため、病因物質が特定されていない場合に適応になる。

免疫吸着法 (immunoabsorption plasmapheresis : IAPP) は、血漿分離機で濾過した血漿をさらに血漿吸着器に通過させ血漿中の病因物質を選択的に吸着除去する治療法である<sup>5)</sup>。吸着前後で血液量や血漿量がほとんど変化しないため、血液製剤などの補充液を必要としないという利点がある。使用する血漿吸着器により、吸着物質が異なるため、除去したい物質が明らかである場合がよい適応になる。IAPP は、IgG4 サブクラスの吸着率が低いため、IgG4 が関連した抗体が病態に関与している場合は、効果が期待できない。本症に関しては、IAPP は、IVIg<sup>6)</sup> や単純血漿交換<sup>7)</sup> と同等の効果があると報告されている。

IAPP では、陰性に荷電した吸着剤により、血中キニン系の代謝が亢進し、ブラジキニン産生が増大する。通常はキナーゼ II がこれを分解するが、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (angiotensin converting enzyme inhibitor : ACE-I) は、これを阻害するため、ACE-I 内服中の患者では、血中ブラジキニンの蓄積が生じ、ショックを起こす場合がある<sup>8)</sup>。そのため、IAPP

で使用するイムソーバ TR-350<sup>®</sup>では、ACE-I内服中の患者への使用は禁忌と記載されている。治療1週間前から内服を中止する必要がある<sup>5)</sup>。

二重膜濾過法 (double filtration plasmapheresis : DFPP) は、血漿分離機で分離した血漿をさらに細かい孔径の二次膜で濾過し、分子量が大きな物質のみを選択的に除去する治療法である。特定される病因物質のサイズによって二次膜を選択する。血漿成分のうち主な除去対象になるのは、免疫グロブリンである。単純血漿交換と異なり廃棄する血漿量が少なくなるため大量の置換液は必要としないというメリットがある<sup>3)</sup>。DFPPが本症に有効であるとするケースシリーズの報告がある<sup>9)</sup>。

血漿浄化療法の副作用は、初回の治療で起こることが多い。重篤な副作用は0.4%と報告されており、失神、低血圧の割合が多い。軽い副作用で最も多いものはブラッドアクセスのトラブルと報告されている<sup>10)</sup>。ブラッドアクセスは、末梢血管が推奨されている<sup>1)</sup>。

---

## 文献

- 1) Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy 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.
- 2) Mehndiratta MM, Hughes RA, Pritchard J. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **2015**: CD003906.
- 3) 小倉彰太, 花房規男. 血漿交換療法の適応. *腎と透析* 2020; **89**: 724-726.
- 4) 厚生労働省医薬食品局血液対策課「血液製剤の使用方針」(改訂版). 2007
- 5) 小島 糾, 尾田高志. 免疫吸着療法の適応. *腎と透析* 2020; **89**: 727-729.
- 6) Zinman LH, Sutton D, NG E, et al. A pilot study to compare the use of Excorim staphylococcal protein immunoadsorption system and IVIg in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Transfus Apher Sci* 2005; **33**: 317-324.
- 7) Leiker I, Slowinski T, Harms L, et al. A prospective study comparing tryptophan immunoadsorption with therapeutic plasma exchange for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Clin Apher* 2017; **32**: 486-493.
- 8) Owen HG, Brecher ME. Atypical reactions associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and apheresis. *Transfusion* 1994; **34**: 891-894.
- 9) Kumazawa K, Sobue G, Yamamoto K, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: different beneficial effects and their correlation to the clinical features. *Intern Med* 1995; **50**: 248-254.
- 10) Henriksson M, Newman E, Witt V, et al. Adverse events in apheresis: an update of the WAA registry data. *Transfus Apher Sci* 2016; **54**: 2-15.

## 6. 治療

### 6.5. 免疫抑制薬など

#### 回答

- CIDP に対する第一選択の治療は免疫グロブリン静注療法 (IVIg) と 副腎皮質ステロイド薬、次に血漿交換療法である。これらの標準的治療法で病勢がコントロールできない場合や、何らかの理由で標準的治療法が使用できない場合に追加的治療法あるいは補足的治療法として、免疫抑制薬の使用が考慮されてきた。RCT が行われた免疫抑制薬は少ないため、治療への使用に対しては慎重な対応が求められ、患者および家族に十分な説明が求められる<sup>1,2)</sup>。

#### 解説

##### 1) シクロホスファミド

シクロホスファミドは強い免疫抑制効果を持ち、膠原病における血管炎などの難治性免疫疾患に対して投与されている。本邦ではCIDPに対する治療法として、保険診療で使用が認められている(厚生労働省保険局平成23年9月通知)。13研究を用いたシステマティックレビュー、7研究を用いたメタ解析において、73%の症例で治療効果がみられたものの、症例報告やケースシリーズを対象としておりエビデンスは十分でない<sup>3-6)</sup>。シクロホスファミドは免疫抑制作用や細胞毒性効果があり、骨髄抑制、出血性膀胱炎、嘔吐、性機能障害などの有害事象がある。

##### 2) シクロスポリン

CIDP に対するシクロスポリンの治療効果を検討した研究は少数の観察研究にとどまり、治療効果の評価は困難である<sup>6-10)</sup>。シクロスポリンの副作用発現を予防するためには血中濃度のモニタリングが必須であり、日本人では血中濃度のトラフ値が100~150ng/mLになるように投与量を調節することが勧められる。

##### 3) アザチオプリン

CIDP の 27 症例をステロイド薬単独あるいはアザチオプリン併用に無作為に割り付け、9 ヶ月間観察を行った研究では有意差がみられなかった<sup>11)</sup>。イタリアにおける多施設共同後方視研究では、アザチオプリン使用症例の27%で改善を認めている<sup>6)</sup>。アザチオプリンを併用することで免疫グロブリンやステロイド薬投与量を減らす効果があるかは不明である。

##### 4) ミコフェノール酸モフェチル

CIDP に対するミコフェノール酸モフェチルの効果は観察研究にとどまっている<sup>12-17)</sup>。本ガイドライン作成時点では、ミコフェノール酸モフェチルへのRCTの結果は公表されていない。EFNS/PNS ガイドライン2021では「ミコフェノール酸モフェチルの使用を助言する」とされている。

## 5) メトトレキサート

CIDP 60 症例を対象とした RCT ではメトトレキサート 15mg/週の群はプラセボ群と比較して有意な改善を認めなかった<sup>18)</sup>。催奇形性，肝機能異常，肺線維症などを引き起こす可能性があることも踏まえ，EAN/PNS ガイドラインでは「メトトレキサートを使用しない」よう推奨されている。

## 6) リツキシマブ

CIDP に対するリツキシマブの後方視研究では約 60% の症例で治療効果を認めている<sup>6, 19-23)</sup>。リツキシマブによる治療効果は現時点でエビデンスに乏しいが，各国で複数の RCT が行われており，その結果が待たれる。

## 7) その他の薬剤

EAN/PNS ガイドラインでは CIDP の治療効果に乏しい，またはエビデンスレベルの低い薬物に対し，使用しないように助言ないし推奨している<sup>2)</sup>。項目 5) のメトトレキサートに加え，以下の薬剤が記載されている：インターフェロン  $\beta 1a$ ，インターフェロン  $\alpha$ ，フィンゴリモド，アレムツマブ，ボルテゾミブ，エタネルセプト，ファムプリジン，フルダラビン，アバタセプト，ナタリズマブ，タクロリムス。

## 8) 自家造血幹細胞移植

CIDP の発症機序のひとつとして自己反応性リンパ球が考えられていることから，その除去および自己免疫寛容の成立を目指して，CIDP，重症筋無力症，視神経脊髄炎，stiff-person 症候群などの神経免疫疾患に対して自家造血幹細胞移植が施行されてきた<sup>24)</sup>。CIDP 患者 66 名を対象にした非盲検研究では移植後 2~5 年間経過観察された。治療関連死はなく，移植 2 年後時点で 78% が免疫治療を不要とする寛解状態となり，平均握力は 66% の改善を認めた<sup>25)</sup>。小規模な症例報告を総合した 32 例において，66% が完全寛解と報告され，免疫療法不要あるいは 5mg 以下の副腎皮質ステロイド薬投与でコントロールされており，25% では部分寛解を示した<sup>24)</sup>。

---

## 文献

- 1) Mahdi-Rogers M, Brassington R, Gunn AA, et al. Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 5: CD003280.
- 2) 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. *Eur J Neurol* 2021; 28: 3556-3583.
- 3) Good JL, Chehrena M, Mayer RF, et al. Pulse cyclophosphamide therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1998; 51: 1735-1738.
- 4) Gladstone DE, Prestrud AA, Brannagan TH 3rd. High-dose cyclophosphamide results in long-term disease remission with restoration of a normal quality of life in patients with severe refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2005; 10: 11-16.
- 5) Gladstone DE, Golightly MG, Brannagan TH 3rd. High dose cyclophosphamide preferentially targets naïve T (CD45/CD4/RA+) cells in CIDP and MS patients. *J Neuroimmunol* 2007; 190: 121-126.
- 6) Cocito D, Grimaldi S, Paolasso I, et al. Immunosuppressive treatment in refractory chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A nationwide retrospective analysis. *Eur J Neurol* 2011; 18: 1417-1421.
- 7) Barnett MH, Pollard JD, Davies L, et al. Cyclosporin A in resistant chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 1998; 21: 454-460.

- 8) Matsuda M, Hoshi K, Gono T, et al. Cyclosporin A in treatment of refractory patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Sci* 2004; **224**: 29-35.
- 9) Odaka M, Tatsumoto M, Susuki K, et al. Intractable chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy treated successfully with ciclosporin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; **76**: 1115-1120.
- 10) Mahattanakul W, Crawford TO, Griffin JW, et al. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with cyclosporin-A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; **60**: 185-187.
- 11) Dyck PJ, O'Brien P, Swanson C, et al. Combined azathioprine and prednisone in chronic inflammatory-demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1985; **35**: 1173-1176.
- 12) Gorson KC, Amato AA, Ropper AH. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with chronic immune demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 2004; **63**: 715-717.
- 13) Radziwill AJ, Schweikert K, Kuntzer T, et al. Mycophenolate mofetil for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: An open-label study. *Eur Neurol* 2006; **56**: 37-38.
- 14) Bedi G, Brown A, Tong T, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy responsive to mycophenolate mofetil therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; **81**: 634-636.
- 15) Benedetti L, Grandis M, Nobbio L, et al. Mycophenolate mofetil in dysimmune neuropathies: a preliminary study. *Muscle Nerve* 2004; **29**: 748-749.
- 16) Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, et al. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology* 2001; **56**: 94-96.
- 17) Umaphathi T, Hughes R. Mycophenolate in treatment-resistant inflammatory neuropathies. *Eur J Neurol* 2002; **9**: 683-685.
- 18) RMC Trial Group. Randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (RMC trial): a pilot, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; **8**: 158-164.
- 19) Benedetti L, Briani C, Franciotta D, et al. Rituximab in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a report of 13 cases and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; **82**: 306-308.
- 20) Gorson KC, Natarajan N, Ropper AH, et al. Rituximab treatment in patients with IVIg-dependent immune polyneuropathy: a prospective pilot trial. *Muscle Nerve* 2007; **35**: 66-69.
- 21) Roux T, Debs R, Maisonneuve T, et al. Rituximab in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with associated diseases. *J Peripher Nerv Syst* 2018; **23**: 235-240.
- 22) Fatehi F, Okhovat AA, Panahi A, et al. Retrospective analysis of response to rituximab in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy refractory to first-line therapy. *J Peripher Nerv Syst* 2021; **26**: 469-474.
- 23) Velardo D, Riva N, Del Carro U, et al. Rituximab in refractory chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of four cases. *J Neurol* 2017; **264**: 1011-1014.
- 24) Jaime-Perez JC, Melendez-Flores JD, Ramos-Davila EM, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for uncommon immune-mediated neurological disorders: A literature review. *Cytotherapy* 2022; **24**: 676-685.
- 25) Burt RK, Balabanov R, Tavee J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol* 2020; **267**: 3378-3391.

## 6. 治療

### 6.6. リハビリテーション

#### 回答

- リハビリテーション療法により、運動機能の回復だけでなく、疲労や心理的側面などを含む総合的な身体機能の改善をもたらす可能性があり、有効と考えられる。急性期は関節の屈曲拘縮や過伸展を防ぎ関節可動域を維持するなど、廃用症候群の予防が重要である。慢性期には病型にも留意しながら、廃用と過用の双方に注意して治療を行う。

#### 解説

CIDP のみを対象とした RCT はなく、クロスオーバー試験が 1 編あるのみである。この試験では、維持療法中の CIDP 患者 18 例を対象に、自宅で 12 週間好氣的運動およびレジスタンストレーニングを行い、最大酸素摂取量および等運動性筋収縮の改善を認めた<sup>1)</sup>。自己免疫性のニューロパチーを対象とした RCT は 1 編あり、CIDP 18 例（うち 6 例が M 蛋白血症を伴う）を含む慢性のニューロパチーを対象に 6 週間の自宅での運動を行い、プラセボ群と比較し有意に筋力スコアの改善を認めたが、努力性肺活量、歩行能力や健康尺度（medical outcome study 36 item short-form health status scale：SF-36）には有意な改善は認めなかった<sup>2)</sup>。

疲労は CIDP 患者で高率に認められ<sup>3)</sup>、日常生活における活動制限の一因になる<sup>4)</sup>。強く疲労を訴える Guillain-Barré 症候群 16 名および CIDP 4 名を対象にした観察研究では、医学的管理下に週 3 回、12 週間の自転車をこぐ運動を行い、筋力、疲労度、不安やうつなどの心理的状态や SF-36 の改善を認めた<sup>5)</sup>。これによりリハビリテーション療法自体が、物理的な筋力増強（physical fitness）以外の付加的効果をもたらす可能性が指摘されている<sup>6)</sup>。慢性期の Guillain-Barré 症候群 10 名と CIDP 4 名を対象にした研究でも、自宅などでの週 3 回、12 週間のトレーニングによって身体機能や疲労、心理的状态や SF-36 の改善を認めている<sup>7)</sup>。

このようにエビデンスレベルは高くないものの、急性期のみならず慢性期においても、また厳密な医学的管理下以外の方法でも、リハビリテーション療法は有効と考えられる。また、その効果は運動機能のみならず、慢性期に問題となることが多い疲労感や心理的側面などの症状<sup>8)</sup>にも及び、総合的な身体機能の改善をもたらす可能性がある。

CIDP 急性期に限定した検討はないが、他疾患と同様に、急性期には関節の屈曲拘縮、過伸展を防ぎ、関節可動域を維持するなど廃用症候群の予防が重要となる。治療により病勢コントロールがついて以降の慢性期においては、筋力低下のみでなく前述のような疲労や心理的側面などへの対応も必要である。また、臨床病型によって障害部位や症状が異なるため、病型への考慮も必要である。

CIDP 患者では健常人と比較して活動誘発性脱力（activity-induced weakness）を高率で認め、健常人の約 6 倍のリスクがあるとされる<sup>9)</sup>。リハビリテーションにおける活動誘発性脱力の影響については検討されておらず、今後の検討が待たれる。実臨床では疲労を避け、障害筋の過用

に注意して低負荷・短時間のリハビリテーションを心がけることになるが、一方で低負荷による廃用にも注意が必要である。

## 文献

- 1) Markvardsen LH, Overgaard K, Heje K, et al. Resistance training and aerobic training improve muscle strength and aerobic capacity in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2018; **57**: 70-76.
- 2) Janet L Ruhland RKS. The Effects of a Home Exercise Program on Impairment and Health-Related Quality of Life in Persons With Chronic Peripheral Neuropathies. *Physical Therapy* 1997; **77**: 1026-1039.
- 3) Merkies IS, Kieseier BC. Fatigue, Pain, Anxiety and Depression in Guillain-Barre Syndrome and Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *Eur Neurol* 2016; **75**: 199-206.
- 4) Wonink HA, Kruithof WJ, Goedee HS, Beelen A. Chronic inflammatory neuropathies and their impact on activities and participation. *Eur J Neurol* 2023; **30**: 1928-1936.
- 5) Garssen MP, Bussmann JB, Schmitz PI, et al. Physical training and fatigue, fitness, and quality of life in Guillain-Barre syndrome and CIDP. *Neurology* 2004; **63**: 2393-2395.
- 6) Bussmann JB, Garssen MP, van Doorn PA, et al. Analysing the favourable effects of physical exercise: relationships between physical fitness, fatigue and functioning in Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Rehabil Med* 2007; **39**: 121-125.
- 7) Graham RC, Hughes RA, White CM. A prospective study of physiotherapist prescribed community based exercise in inflammatory peripheral neuropathy. *J Neurol* 2007; **254**: 228-235.
- 8) Oaklander AL, Lunn MP, Hughes RA, et al. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **1**: CD010369.
- 9) Straver DC, van den Berg LH, van Doorn PA, et al. Symptoms of activity-induced weakness in peripheral nervous system disorders. *J Peripher Nerv Syst* 2011; **16**: 108-112.

## 7. 公的制度, 患者会情報

### 7.1. 公的制度

CIDP および MMN は、「難病の患者に対する医療等に関する法律」(難病法)により国の指定難病(指定難病番号 14)に認定されており、医療費助成の対象となる。医師の診断書(臨床調査個人票)を含めた申請書類を各都道府県または政令指定都市の窓口に出し認定されると、「特定疾患医療受給証」が交付され、世帯の所得に応じて医療費助成を受けることができる。なお、指定難病の医療費給付を受けることができるのは、原則として指定医療機関で行われた医療に限られる。詳しくは難病情報センターのホームページに記載されている(<http://www.nanbyou.or.jp/>)。

治療後も症状が固定する場合には、症状の重症度に応じて、身体障害者手帳(肢体不自由)を申請する。障害の等級に応じて、各種行政・福祉サービスを受けることができる。また、介護保険制度の対象となる 65 歳以上では、市区町村に申請し要介護認定を受けると、認定された介護度に応じて様々なサービスを受けることができる。65 歳以下で難病認定を受け医療受給者証を交付されている場合は、障害者総合支援法に基づき、必要と認められたサービスを受けることができる。

## 7. 公的制度, 患者会情報

### 7.2. 患者会情報

#### 回答

- CIDP (バリエントを含む) とその類縁疾患であるMMN, および抗MAGニューロパチー, 自己免疫性ノドパチーの患者会として全国CIDPサポートグループがある.

#### 解説

全国CIDPサポートグループは2006年に患者とその家族により創立し、運営を続けている。創立当時は特定疾患治療研究事業の対象疾患に認定されていなかったため、2007年8月に厚生労働省に「慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)とその周辺疾患を特定疾患治療研究事業の対象疾患に認定することを求める要望書」を提出し、その後も厚生労働省や議員に要望活動をし、2009年10月にCIDPと類縁疾患は特定疾患治療研究事業の対象疾患(現在は指定難病)に認定され、医療費は公費負担となった。

現在の活動としては、年1回、専門医による医療講演会・相談会を開催し、会員限定で動画を配信し、会報に抄録を掲載している。2007年と2017年に患者実態調査を行い、2018年に「全国CIDPサポートグループによる、慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)およびその周辺疾患の患者実態調査報告書」を発刊し、販売もしている。

会報(年3回発行)やメールニュース(月1回発行)には、医療と福祉などについてのトピックスを掲載している。正会員(患者とその家族)の交流はオンライン交流会(年4回)、実地での交流会(不定期)を開催しており、情報交換の場としてLINEオープンチャットがある。

【正会員数】403名(2023年3月31日現在)

【賛助会員数】団体 1団体, 個人20名(2023年3月31日現在)

【全国CIDPサポートグループのサイト】<https://cidpsgi.org/>



---

## 第2章

# CIDP の診療における CQ と推奨

---

## Clinical Question 1

# CIDP の診断において、電気生理学的検査は推奨されるか？

### 推奨

- CIDP が疑われる患者において、神経伝導検査を行うことを強く推奨する。

[GRADE 1C : 推奨の強さ 1「強い推奨」、エビデンスの確実性 C「低」]

### 付帯事項 (条件)

CIDP の診断において、電気生理学的検査、とりわけ広く行われている末梢神経伝導検査を用いた場合と用いない場合を比較した研究はなく、エビデンスの確実性は低いが、末梢神経脱髓の評価法として電気生理学的検査の有用性は広く認められており、これまで使用されてきた多くの診断基準に末梢神経伝導検査が組み込まれている。

### 推奨作成の経過

#### 1) 背景、この問題の優先度

CIDP は、慢性経過の後天性脱髓性多発ニューロパチーとされており、この「脱髓」を証明する方法としては電気生理学的検査と病理学的検査とがある。神経生検は採取可能な神経と部位が限られ、繰り返し検査を行うことができない。電気生理学的検査、なかでも末梢神経伝導検査は手技が簡便で多くの施設で利用でき、侵襲が少なく繰り返し検査が可能なことから広く行われ、多くの診断基準に採用されている。最近では、EFNS/PNS ガイドライン<sup>1)</sup>の電気診断基準を改訂した EAN/PNS ガイドライン<sup>2)</sup>の電気診断基準(表 1)が広く用いられるようになっている。

#### 2) 解説、エビデンスの要約

CIDP の診断において、末梢神経伝導検査を用いた場合と用いない場合を比較した研究はない。しかしながら、海外のデータベースに登録されている CIDP 患者(末梢神経伝導検査も参考にして診断されたと考えられる)における、EFNS/PNS あるいは EAN/PNS の電気診断基準の感度は、おおむね 70~80% 台、特異度は 90% 台と報告されている<sup>3~6)</sup>。つまり、臨床的に CIDP と診断できる患者の 2~3 割は EFNS/PNS あるいは EAN/PNS の電気診断基準を満たさないことが示唆される。また、電気診断の感度は、各臨床病型によっても異なることが示唆されている。460 例のイタリアデータベースの臨床病型(旧称)は、82% が典型的 CIDP、7% が遠位型 CIDP、4% が運動型 CIDP、4% が多巣性 CIDP、3.5% が感覚型 CIDP であった。このうち、典型的 CIDP の 82% は EFNS/PNS の電気診断基準を満たしたが、一方で CIDP バリエントで EFNS/PNS の電気診断基準を満たしたのは 76% (遠位型 CIDP 70.5%、感覚型 CIDP 75%、運動型 CIDP 88%、多巣性 CIDP 76%) と低かった。典型的 CIDP に比べ、CIDP バリエントのほうが既存の電気診

表1 EAN/PNS ガイドラインの電気診断基準

運動神経伝導検査基準
<p>(1) 脱髄を強く支持する所見：少なくとも以下の1項目：</p> <p>(a) 遠位潜時の正常上限の50%以上の延長が、2神経で見られる。(手根管症候群による手根部正中神経障害を除外する)</p> <p>(b) 伝導速度の正常下限の30%以上の低下が、2神経で見られる。</p> <p>(c) F波潜時の正常上限の20%以上の延長(遠位部刺激 CMAP 振幅が正常下限の80%以下の場合には50%以上の延長)が、2神経で見られる。</p> <p>(d) 遠位部刺激 CMAP 振幅が正常下限の20%以上の2神経でF波が消失している。かつ、他の少なくとも1神経以上で他の脱髄パラメータ<sup>a</sup>が1項目以上みられる。</p> <p>(e) 脛骨神経を除く神経で、運動神経伝導ブロック(遠位部刺激 CMAP 陰性振幅が正常下限の20%以上のとき近位部刺激 CMAP 振幅が30%以上低下している)を2神経で認める、または、1神経のみで見られるときは他の1神経以上にF波基準を除く脱髄パラメータ<sup>a</sup>が1項目以上みられる。</p> <p>(f) 異常な時間的分散：近位部刺激 CMAP 陰性持続時間が遠位部刺激に比べ30%以上増加するが2神経以上で見られる。脛骨神経では100%以上とする。</p> <p>(g) 以下の基準の遠位部刺激 CMAP の持続時間(最初の陰性波の立ち上がりから最後の陰性波が基線に戻るまで)延長が1神経以上で見られる。かつ、他の少なくとも1神経以上に他の脱髄パラメータ<sup>a</sup>が1項目以上みられる。</p> <p>LFF 2Hz 時：正中 &gt; 8.4ms, 尺骨 &gt; 9.6ms, 腓骨 &gt; 8.8ms, 脛骨神経 &gt; 9.2ms  LFF 5Hz 時：正中 &gt; 8.0ms, 尺骨 &gt; 8.6ms, 腓骨 &gt; 8.5ms, 脛骨神経 &gt; 8.3ms  LFF 10Hz 時：正中 &gt; 7.8ms, 尺骨 &gt; 8.5ms, 腓骨 &gt; 8.3ms, 脛骨神経 &gt; 9.2ms  LFF 20Hz 時：正中 &gt; 7.4ms, 尺骨 &gt; 7.8ms, 腓骨 &gt; 8.1ms, 脛骨神経 &gt; 8.0ms</p> <p>(2) 脱髄を弱く支持する所見</p> <p>(1) に準ずるが1神経のみ。</p> <p>注釈1：この基準のすべてのパラメータは、遠位部刺激 CMAP 持続時間の項目を除いて、2Hz～10kHzのバンドパスフィルターを使用して作成された。遠位部刺激 CMAP 持続時間は、2, 5, 10, 20HzのLFFを用いて作成された。</p> <p>注釈2：運動神経伝導検査の拡張(検査神経の追加、あるいは近位刺激を追加する)について</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>運動神経伝導基準には一側の正中、尺骨(肘部下まで)、腓骨(腓骨頭下まで)、脛骨神経を用いる。</li> <li>診断基準を満たさないときは、対側の同神経で検査を行うか、正中・尺骨神経で腋窩、Erb点刺激を追加してもよい。</li> <li>運動神経伝導ブロックまたは伝導遅延は、尺骨神経肘部セグメントや腓骨神経腓骨頭部セグメントは採択しない。</li> <li>正中・尺骨神経のErb点-手首刺激間の伝導ブロックの判定には、50%以上のCMAP低下が必要である。また、正中神経-短母指外転筋記録時の近位刺激には、尺骨神経刺激を回避するため、衝突法が必要である。(ただし、橈側手根屈筋記録の場合はこの限りではない)。</li> <li>前腕部尺骨神経伝導ブロックの診断には、Martin-Gruber 吻合の除外が必要である。すなわち小指外転筋に記録電極を置いて肘部で正中神経を刺激する。</li> <li>前腕部正中神経伝導ブロックの診断には、手首刺激時の尺骨神経の共刺激を回避する必要がある。正中神経手首刺激時に、短母指外転筋と小指外転筋に記録電極を置いて刺激すると、尺骨神経共刺激を検出できる。正しい刺激では尺骨神経支配の小指外転筋からはCMAPは記録されない。</li> <li>遠位 CMAP が1mV未満と重度に低下している場合、腓骨、正中、尺骨、橈骨神経ではより近位の支配筋を記録筋として選択する。</li> </ul> <p><sup>a</sup>：どの神経にどのパラメータでも(a～g)。</p>
感覚神経伝導検査基準
<p>(1) CIDP</p> <p>感覚神経伝導異常(遠位潜時の延長, SNAP 振幅の低下, または正常範囲を超える伝導速度の低下)が2神経で見られる。</p> <p>(2) Possible CIDP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) に準ずるが1神経のみ。</li> <li>感覚型CIDP(運動神経伝導正常)は次のa)またはb)を満たす必要がある： <ul style="list-style-type: none"> <li>a) &lt; 80% of LLN (SNAP 振幅 &gt; 80% of LLN のとき) または &lt; 70% of LLN (SNAP 振幅 &lt; 80% of LLN のとき) が正中、尺骨、橈骨、腓腹神経のうち少なくとも2神経に認めるか、または</li> <li>b) “sural sparing pattern” (正中・橈骨神経 SNAP は異常で腓腹神経 SNAP は正常) (手根管症候群を除く)。</li> </ul> </li> </ul> <p>注釈1：これらの基準は正常と感覚神経脱髄とを区別することが証明されていないため、sensory CIDPの診断は臨床的・電気生理学的基準でpossibleまでである。</p> <p>注釈2：腓腹神経のSNAP振幅は年齢とともに低下するので、60歳以上の患者では年齢別の正常値を用いることが賢明である。</p> <p>皮膚温は手掌で33℃、外踝で30℃以上とすること。</p>

CMAP : compound muscle action potential, ULN : upper limit of normal values, LLN : lower limit of normal values, SNAP : sensory nerve action potential, LFF : low frequency filter (Van den Bergh PYK, et al. Eur J Neurol 2021; 28: 3556-3583.<sup>2)</sup> より引用)

断基準を満たしにくい可能性が示唆される<sup>7)</sup>。

末梢神経伝導検査を用いた各電気診断基準間の感度特異度の差については、AAN診断基準、Koskiらの基準、Van den Berghらの基準、EFNS/PNSガイドラインの電気診断基準を比較した報告がある<sup>8)</sup>。AAN診断基準は感度45.7%、特異度100%、Koskiらの基準は感度63%、特異度99.3%、Van den Berghらの基準は感度79.5%、特異度96.9%、EFNS/PNSの電気診断基準「definite/probable」の感度は81.3%、特異度96.2%と、EFNS/PNSの電気診断基準は感度特異度とも優れていることが示された。EFNS/PNSとEAN/PNSの電気診断基準の比較では、EAN/PNS電気診断基準は感度でやや劣るものの特異度でEFNS/PNS電気診断基準に勝ることが示されている<sup>3,4)</sup>。

腓腹神経病理との比較では、典型的CIDP 24例と糖尿病性多発ニューロパチー 12例において、AAN診断基準上の末梢神経伝導検査を用いた電気診断基準、神経線維解きほぐし法(50本中>12%に脱髄所見)、電子顕微鏡基準(5神経以上の脱髄)を検証した報告がある<sup>9)</sup>。AAN診断基準の感度は電気診断基準が33%、神経線維解きほぐし法が50%、電子顕微鏡基準が79%であった。一方で、糖尿病性多発ニューロパチーと比較した特異度は電気診断基準100%、神経線維解きほぐし法83%、電子顕微鏡91%であり、著者らは電気診断基準を満たさない場合に腓腹神経生検を考慮すべきとしている。

### 3) 独立パネル委員会会議

#### ①アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか

脱髄の検出において末梢神経伝導検査の有用性は広く認められているが、CIDPにおいて末梢神経伝導検査を用いた場合と用いない場合を比較した研究はなくエビデンスの確実性は低い。ガイドライン作成委員、CQ独立パネル委員会委員の投票の結果「C」とした。

#### ②利益と害のバランスはどうか

末梢神経伝導検査は広く普及しており、末梢神経脱髄を示唆する所見を侵襲なく得られ、繰り返し施行可能である。本邦におけるコストは高くないと考えられる。

#### ③推奨のグレーディング

ガイドライン作成委員、CQ独立パネル委員会委員の投票の結果、全体一致で「行うことを強く推奨する」ことを決定した。

### 4) 関連するほかのガイドラインの記載

EAN/PNSガイドラインでは、末梢神経伝導検査の施行を強く推奨している。

### 5) 今後の研究課題 (future research question)

末梢神経伝導検査の手技は統一されておらず、また多くの施設では基準値を有していない。さらに、末梢神経伝導検査のパラメータは検査者間による差が大きいことも知られている。誤診の多くが電気生理学的所見の解釈に依存していたとの報告もある<sup>10)</sup>。

---

## 文献

- 1) Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, et al. 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. Eur J Neurol 2010; 17: 356-363.

- 2) 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. *Eur J Neurol* 2021; **28**: 3556-3583.
- 3) Doneddu PE, De Lorenzo A, Manganelli F, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of the 2021 EAN/PNS and 2010 EFNS/PNS diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022; **93**: 1239-1246.
- 4) Rajabally YA, Afzal S, Loo LK, et al. Application of the 2021 EAN/PNS criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022; **93**: 1247-1252.
- 5) Athanasopoulos D, Motte J, Gruter T, et al. Evaluation of the EFNS/PNS diagnostic criteria in a cohort of CIDP patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2021; **8**: 1110-1121.
- 6) Liberatore G, Manganelli F, Doneddu PE, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: can a diagnosis be made in patients not fulfilling electrodiagnostic criteria? *Eur J Neurol* 2021; **28**: 620-629.
- 7) Doneddu PE, Cocito D, Manganelli F, et al. Atypical CIDP: diagnostic criteria, progression and treatment response. Data from the Italian CIDP Database. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; **90**: 125-132.
- 8) Rajabally YA, Nicolas G, Pieret F, et al. Validity of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre European study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; **80**: 1364-1368.
- 9) Haq RU, Fries TJ, Pendlebury WW, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a study of proposed electrodiagnostic and histologic criteria. *Arch Neurol* 2000; **57**: 1745-1750.
- 10) Allen JA, Lewis RA. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology* 2015; **85**: 498-504.

## Clinical Question 2

# CIDP の治療において、副腎皮質ステロイド薬治療は推奨されるか？

### 推奨

- CIDP の治療において、副腎皮質ステロイド薬を使用することを推奨する。

[GRADE 1B : 推奨の強さ 1 「強い推奨」、エビデンスの確実性 B 「中」]

### 付帯事項 (条件)

副腎皮質ステロイド薬は、これまでの報告と臨床経験から有効であることが強く示唆されるが、最適の製剤・用法・用量については十分なエビデンスはない。

デキサメタゾン経口投与またはメチルプレドニゾン静注による高用量パルス療法は、導入療法および維持療法の両者において、連日経口投与の代替として考慮されうる。

長期にわたる副腎皮質ステロイド薬治療は、重大な副作用を引き起こす可能性がある。

### 推奨作成の経過

#### 1) 背景、この問題の優先度

CIDP 患者に対する副腎皮質ステロイド薬は、これまでの報告と臨床経験から有効であることが強く示唆されている。1982年に発表された28例の患者に対する非盲検 RCT では、プレドニゾン投与群 (14例) が無治療群 (14例) と比較して有意な改善が得られたことが示されている<sup>1)</sup>。

#### 2) 解説、エビデンスの要約

現在、経口副腎皮質ステロイド薬として用いられることが多いのはプレドニゾンである。一般的なプレドニゾンの導入量は 60mg/日または 1mg/kg 体重 (小児では 1~1.5mg/kg) であり、月~年の単位でゆっくり減量する方法がとられる。ステロイド薬を連日投与にすべきか隔日投与がよいか、どのステロイド薬が最も適切か、間欠的に静脈内投与 (静注) を加えるべきか経口を継続すべきか、などの点に関する明確なエビデンスやコンセンサスはない。デキサメタゾンパルス療法 (月に1回のデキサメタゾン 40mg の4日間連続内服を1クールとし、計6クール) とプレドニゾン内服療法 (60mg/日から開始して5週間維持してその後0mgまで漸減、計32週間内服) の多施設共同 RCT (PREDICT study) では、12ヵ月後の寛解率が両群間に有意差はなかったが<sup>2)</sup>、その後のフォローアップ研究では、治療中断から再発までの平均期間が経口プレドニゾンで 11.0ヵ月であったのに対し、デキサメタゾンパルス療法では 17.5ヵ月とより長かった<sup>3)</sup>。プレドニゾン内服と免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin : IVIg) の二重盲検クロスオーバー試験では、両群とも有効で有意差は認められなかった<sup>4)</sup>。

2010年のEFNS/PNSガイドライン、2017年のCochrane Review および2021年のEAN/PNSガイドラインは、副腎皮質ステロイド薬が純粋運動型CIDPの症状を悪化させる可能性があるとして警告している<sup>5-7)</sup>。しかしながら、この警告の基盤になっているDonaghyらの報告では、副腎皮質ステロイド薬投与後に増悪した4例は多巣性運動ニューロパチーであり<sup>8)</sup>、これを純粋運動型CIDPとするのは誤引用であると考えられる。10例のCIDPを対象としたデキサメタゾンパルス療法のパイロット試験において、1例の純粋運動型CIDPが症状増悪のために脱落した報告がある。しかし、この試験のエントリー条件は症状が増悪中の患者であるため、増悪の詳細は明らかではない<sup>9)</sup>。運動型CIDPへの副腎皮質ステロイド薬の効果についてはいくつかの報告がある。460例のイタリアのコホートでは、純粋運動型CIDPの7例中4例が無効と判定されている<sup>10)</sup>。また、純粋運動型CIDPのそれぞれ4例全例、2例中1例が副腎皮質ステロイド薬に抵抗性であったとする報告がある<sup>11,12)</sup>。したがって、純粋運動型CIDPに対する副腎皮質ステロイド薬は、効果が乏しい傾向があるものの、投与後症状を増悪させることを支持するエビデンスは乏しい。

### 3) 独立パネル委員会会議

#### ①アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか

副腎皮質ステロイド薬の有効性を無治療と比較した試験は、1982年に発表された28例の患者に対する非盲検RCTのみであり、エビデンスの確実性は高くない<sup>1)</sup>。本CQに対する推奨の作成にあたっては、これまでの観察研究と豊富な臨床経験から、副腎皮質ステロイド薬がCIDPに有効であることが強く示唆されている点を考慮し、推奨の強さは「強い推奨」、エビデンスの確実性はB「中」にて一致した。

#### ②利益と害のバランスはどうか

副腎皮質ステロイド薬はCIDP治療の第一選択薬として用いることができる。しかしながら、副腎皮質ステロイド薬の潜在的な副作用、すなわち易感染性、骨粗鬆症、胃潰瘍、糖尿病、白内障、大腿骨頭壊死、高血圧などが治療による利益を上回る可能性があることを考慮する必要がある。副腎皮質ステロイド薬による治療効果は数週間から数ヶ月かけて現れることが多いので、患者を注意深く観察しながら、減量を定期的に試みる。また、ニューモシスチス肺炎予防のためのST合剤やビスホスホネートなどの骨粗鬆症治療薬の追加も考慮すべきである。

#### ③正味の利益とコストや資源のバランスはどうか

CIDPに対する第一選択治療として位置づけられているIVIg、副腎皮質ステロイド薬および血漿浄化療法はいずれも同等の効果があるとされているが<sup>13)</sup>、本邦では利便性を考慮してIVIgが使用される機会が多い。しかしながらIVIgは血液製剤であることからコストと供給の問題を考慮する必要がある。副腎皮質ステロイド薬は低コストであり、供給も十分である点はIVIgに勝るが、これらの資源、コストおよび費用対効果を検証した研究はない。

#### ④推奨のグレーディング

強い推奨。

### 4) 関連するほかのガイドラインの記載

EAN/PNSガイドラインでは、CIDPの治療において、副腎皮質ステロイド薬を使用することを強く推奨している<sup>7)</sup>。

## 5) 治療モニタリングと評価

別項の第3章 Q&A 3.2.1 を参照のこと。

## 6) 今後の研究課題 (future research question)

副腎皮質ステロイド薬は、これまでの報告と臨床経験から有効であることが強く示唆されるが、最良の副腎皮質ステロイド薬投与法はまだまだ明らかになっておらず、デキサメタゾン経口投与またはメチルプレドニゾン静注による高用量パルス療法は、導入療法および維持療法の両者において、連日経口投与の代替として考慮されうるが<sup>2,3)</sup>、今後の検証が必要である。

---

## 文献

- 1) Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, et al. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol* 1982; **11**: 136-141.
- 2) 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 Neurol* 2010; **9**: 245-253.
- 3) Eftimov F, Vermeulen M, van Doorn PA, et al. PREDICT. Long-term remission of CIDP after pulsed dexamethasone or short-term prednisolone treatment. *Neurology* 2012; **78**: 1079-1084.
- 4) Hughes R, Bensa S, Willison H, et al. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001; **50**: 195-201.
- 5) Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, et al. 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. *Eur J Neurol* 2010; **17**: 356-363.
- 6) Oaklander AL, Lunn MP, Hughes RA, et al. Treatments for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **1**(1)
- 7) 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. *Eur J Neurol* 2021; **28**: 3556-3583.
- 8) Donaghy M, Mills KR, Boniface SJ, et al. Pure motor demyelinating neuropathy: deterioration after steroid treatment and improvement with intravenous immunoglobulin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; **57**: 778-783.
- 9) Molenaar DS, van Doorn PA, Vermeulen M. Pulsed high dose dexamethasone treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; **62**: 388-390.
- 10) Doneddu PE, Cocito D, Manganelli F, et al. Atypical CIDP: diagnostic criteria, progression and treatment response. Data from the Italian CIDP Database. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; **90**: 125-132.
- 11) Sabatelli M, Madia F, Mignogna T, et al. Pure motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol* 2001; **248**: 772-777.
- 12) Pegat A, Boisseau W, Maisonobe T, et al. Motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) in 17 patients: Clinical characteristics, electrophysiological study, and response to treatment. *J Peripher Nerv Syst* 2020; **25**: 162-170.
- 13) Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **12**: CD001797.

## Clinical Question 3

# CIDP の治療において、免疫グロブリン療法は推奨されるか？ (導入・維持療法)

### 推奨

- 導入療法として免疫グロブリン静注療法 (IVIg) を行うことを推奨する。  
[GRADE 1A：推奨の強さ 1「強い推奨」、エビデンスの確実性 A「高」]
- 導入療法として IVIg が有効である場合には、維持療法として免疫グロブリン療法 (IVIg ないし SCIg) を行うことを推奨する。  
[GRADE 2A：推奨の強さ 2「条件付き推奨」、エビデンスの確実性 A「高」]

### 付帯事項 (条件)

なし。

### 推奨作成の経過

#### 1) 背景, この問題の優先度

CIDP に対する免疫治療として、まず導入療法を行い、その有効性を確認したあとに維持療法を行うのが原則である<sup>1)</sup>。免疫グロブリン療法は投与方法により、免疫グロブリン静注療法 (IVIg) と免疫グロブリン皮下注療法 (SCIg) の 2 つがあり、導入療法として IVIg が、維持療法として IVIg と SCIg の両者が欧米・本邦で承認されている。特別な設備を要しなくとも実施可能な免疫グロブリン療法は汎用性が高く、診療上のニーズは高いと考えられる。

#### 2) 解説, エビデンスの要約

##### ① 導入療法

導入療法としての IVIg の有効性を評価した文献は、プラセボを対照としたランダム化対照試験 (RCT) が 5 件あり<sup>2-6)</sup>、この 5 研究を対象にしてメタ解析を行った文献が 1 編<sup>7)</sup>であった。さらに、血漿交換療法を対照にした RCT 1 編<sup>8)</sup>、副腎皮質ステロイド薬の経口投与を対照にした RCT 1 編<sup>9)</sup>、メチルプレドニゾロン静注投与を対照にした RCT 2 編 (2 編とも同一の RCT)<sup>10,11)</sup> であった。また、導入療法としての SCIg の有効性を検討した RCT は 1 編<sup>12)</sup>であった。

プラセボを対照とした RCT 5 編を対象にしたメタ解析 (N=235) では、IVIg 後 1 ヶ月以内に障害度が改善した症例の割合はプラセボ群と比較して有意に高かった<sup>7)</sup>。また、血漿交換療法と比較した観察者盲検・クロスオーバー試験 (RCT) では、血漿交換療法群 (3 週間は週 2 回、その後 3 週間は週 1 回) と比較して IVIg 群 (3 週間は週 1 回 0.4mg/kg、その後 3 週間は週 1 回 0.2mg/kg) は、6 週間後の障害度や筋力低下スコア、複合筋活動電位合計スコアに有意差はなかった (非劣

性)<sup>8)</sup>。プレドニゾロン経口投与（最初の2週間は60mg/日を，以降1週間ごとに40mg/日→30mg/日→20mg/日→10mg/日と漸減）と比較してIVIg（2.0g/kgを1～2日間で投与）では，2週間後の障害度に有意差はみられなかった<sup>9)</sup>。メチルプレドニゾロン（mPSL）の間欠静注療法群（0.5g/日を連続4日間，1ヵ月ごとに反復）と比べIVIg群（0.5g/kg/日を連続4日間，1ヵ月ごとに反復）では，有効性や有害事象，不耐性などの理由により6ヵ月後の時点で治療中止した症例の割合が有意に少なかった（Immunoglobulin Methylprednisolone for CIDP [IMC] study）<sup>10)</sup>。このIMC studyでは，治療中止後の再発の有無に関して長期観察研究がなされており，mPSL間欠静注療法群とIVIg群とでは再発率に有意差はなく両群とも高い再発率を示した一方，再発までの期間はIVIg群で有意に短かった<sup>11)</sup>。これらの結果は，導入療法として，IVIgがプラセボと比べてより有効で，かつ，IVIgは単純血漿交換や副腎皮質ステロイド薬（連日経口ないし間欠静注）と同様の有効性を有することを示している。

導入療法としてのSCIgの有効性を検討した唯一の文献は，IVIgを対照にしたランダム化・一重盲検・クロスオーバー試験（N=20）である<sup>12)</sup>。この研究では，10週間の観察期間で，主要評価項目である複合等速性筋力の改善はSCIg群とIVIg群いずれも同等であったが，最大の改善到達までの期間はSCIg群よりIVIg群がより早かった<sup>12)</sup>。

## ②維持療法

維持療法としてIVIgの有効性を評価したRCTの文献は計6編であった。内訳は，プラセボを対照としたRCTが2編（2編とも同一のRCT）<sup>13,14)</sup>，複数の免疫グロブリン投与量を設定したRCTが1編<sup>15)</sup>，免疫グロブリン製剤のブランドの違いを評価したRCTが1編<sup>16)</sup>，投与プロトコルを比較したRCTが1編<sup>17)</sup>，IVIg維持療法を中断したのちの障害度悪化リスクを評価したRCTが1編<sup>18)</sup>であった。また，維持療法としてSCIgの有効性を評価したRCTの文献は計3編<sup>19～21)</sup>で，そのうちの2編は同一のRCTに関する文献である。

プラセボを対照に，IVIgの維持療法としての有効性を評価した唯一のRCT（IVIg-C CIDP Efficacy study：ICE study）では，IVIg群（最初に2g/kg，その後3週間ごとに1g/kgを静注）はプラセボ群と比べ，障害度が改善した患者の割合が大きく，これは24週間まで維持された<sup>13)</sup>。さらに，IVIgの効果がみられた患者のうち最大の改善に達した患者数は最長24週間まで増加し続け<sup>14)</sup>，IVIgを維持することで延長期間（24週間）に再発する頻度はプラセボ群より低かった<sup>13)</sup>。IVIg維持療法の免疫グロブリン用量を評価したProgress in Chronic Inflammatory Demyelinating polyneuropathy（ProCID）studyでは，免疫グロブリン治療ないし副腎皮質ステロイド薬に依存性の患者に対し，初回のIVIg（2g/kg）に続いて3週ごとにIVIg（1g/kg）を継続することで，ベースライン時と比べ24週間までに80%の症例で障害度の改善がみられた<sup>15)</sup>。この割合は維持療法として低用量（0.5g/kg/3週）群では65%，中等用量（1g/kg/3週）群では80%，高用量（2g/kg/3週）群では92%であり，3群間では低用量群と高用量群との間のみで有意差がみられた<sup>15)</sup>。IVIg維持療法で用いる免疫グロブリン製剤ブランドの違いに関して検討したRCTでは，乾燥5%製剤と液体10%製剤とでは臨床的有用性に違いはみられなかった<sup>16)</sup>。IVIg維持療法のレジメを検討したdose-response RCT in CIDP（DRIP）studyでは，IVIg維持療法中の症例を対象に，少量頻回投与の治療レジメ（各自のIVIg投与量の半分の用量を半分の間隔：たとえば3週ごとに1g/kgを行っている症例では1.5週ごとに0.5g/kgへ）の有効性・安全性に関するクロスオーバー試験が行われたが，IVIgの少量頻回投与は従来の維持療法レジメと比べ優位性は証明されなかった<sup>17)</sup>。IVIg維持療法の中止の可否を検討したRCTでは，IVIg維持療法で安定した症例をIVIg中止群と継続群の2群に分け24週間の神経障害度を両群で比較した<sup>18)</sup>。その結果，

中止群の非劣勢は示されなかった (=IVIg 中止の根拠となる統計学的結果は得られなかった) もの、IVIg 中止群の28%もの症例が76週間にわたり神経障害度の悪化はみられず、IVIg 維持療法中止を定期的に試みるべきことが示唆された。

プラセボを対照にSCIgによる維持療法を検討したRCTは2つあり、うち大規模なRCTであるPolyneuropathy And Treatment with Hizentra (PATH) studyでは、IVIg依存性の症例(N=172)に対して週1回皮下注に関して3群間(0.2g/kg, 0.4g/kg, プラセボ)で有効性を比較した<sup>20)</sup>。その結果、24週間でCIDP再発やその他の理由で離脱した症例の割合は、プラセボ群と比べSCIg群(低用量群, 高用量群のいずれの群)で小さく、因果関係のあると考えられた重篤な有害事象は低用量群の1例(急性アレルギー性皮膚反応)のみであった<sup>20)</sup>。さらにSCIgの有用性は少なくとも48週間まで保持された<sup>21)</sup>。PATH study以外のもうひとつのRCTでは、IVIg反応性が確認されIVIgによる維持療法が実施されている症例(N=30)を対象に、同用量の免疫グロブリンによるSCIg投与群とプラセボ(生理食塩水皮下注)投与群とを比較し、12週間の筋力や障害度がSCIg群で有意に良好であった<sup>19)</sup>。

### 3) 独立パネル委員会会議

導入療法におけるIVIgに関しては、プラセボに対する有効性がメタ解析で示されており、他の治療(血漿交換療法, 副腎皮質ステロイド薬)と同等の有効性が複数RCTで示され、Cochrane ReviewでもこれらのRCTのバイアスリスクは全体として低いと評されている<sup>7)</sup>。IVIgのデメリット(副作用・高コスト)はあるものの、他の治療法のデメリットを重視してIVIg治療を希望する患者が一定数いることが予想され、IVIgに対するニーズは高いと考えられる。以上を踏まえ投票を行い、推奨は「強い推奨」に全10票、エビデンスの確実性も「強」に全10票であった。

維持療法については、IVIgは大規模RCTで48週間にわたる有効性が示され<sup>13,14)</sup>、このRCTはCochrane Reviewでバイアスリスクは低いと評価されている<sup>7)</sup>。さらに、免疫グロブリン治療ないし副腎皮質ステロイド薬に依存性の患者では、用量依存性にIVIgで改善する症例の割合が増すことも別の大規模RCTで示されている<sup>15)</sup>。SCIgに関しては、IVIg依存性の症例においてSCIg維持療法により48週間にわたり有効性が維持されることが大規模RCTで示されている<sup>20,21)</sup>。免疫グロブリン療法(IVIg・SCIg)のデメリット(副作用・高コスト・皮膚反応)はあるものの、他の治療法のデメリットを重視して免疫グロブリン療法を寛解維持療法として希望する患者が一定数いることが予想され、免疫グロブリン療法に対するニーズは高いと考えられる。以上を踏まえ投票を行い、推奨は「条件付き推奨」に全10票、エビデンスの確実性は「強」に全10票であった。

### 4) 関連するほかのガイドラインの記載

EAN/PNSガイドライン<sup>1)</sup>では、導入療法・維持療法いずれにおいてもIVIgを強く推奨している。その根拠として、プラセボと比べIVIgは高い確度で有効で、有害事象はプラセボよりも高頻度にみられるものの(高い確度)、IVIg治療群で重篤な有害事象は3つの臨床試験(N=315)ではみられていない点(中等度の確度)があげられている。

同ガイドライン<sup>1)</sup>で、SCIgについては維持療法として強く推奨しているのに対し(高い確度でプラセボに対し有効)、導入療法としては実施しないことを弱く推奨している(低い確度のエビデンスのみ)。維持療法としてIVIgとSCIgのいずれを選択すべきかに関して推奨は出さず、

患者個別によって選択すべきとしている。

### 5) 治療モニタリングと評価

別項の第3章 Q&A 3.2.1 を参照のこと。

### 6) 今後の研究課題 (future research question)

特に維持療法において、個々の症例で適切な免疫グロブリン用量の決定方法や、維持療法の中止基準、効果不十分例や高用量の免疫グロブリンを必要とする症例への追加治療、IVIgとSCIgのいずれを選択するか判断基準、などが今後の課題である。

---

## 文献

- 1) 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.
- 2) Vermeulen M, van Doorn PA, Brand A, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; **56**: 36-39.
- 3) Thompson N, Choudhary P, Hughes RA, et al. A novel trial design to study the effect of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol* 1996; **243**: 280-285.
- 4) Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain* 1996; **119**: 1067-1077.
- 5) Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, et al. Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 2001; **56**: 445-449.
- 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) Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **12**: CD001797.
- 8) Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994; **36**: 838-845.
- 9) Hughes R, Bensa S, Willison H, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001; **50**: 195-201.
- 10) Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; **11**: 493-502.
- 11) Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al. Frequency and time to relapse after discontinuing 6-month therapy with IVIg or pulsed methylprednisolone in CIDP. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; **86**: 729-734.
- 12) Markvardsen LH, Sindrup SH, Christiansen I, et al. Subcutaneous immunoglobulin as first-line therapy in treatment-naive patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: randomized controlled trial study. *Eur J Neurol* 2017; **24**: 412-418.
- 13) 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.
- 14) Latov N, Deng C, Dalakas MC, et al. Timing and course of clinical response to intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch Neurol* 2010; **67**: 802-807.
- 15) Cornblath DR, van Doorn PA, Hartung HP, et al. Randomized trial of three IVIg doses for treating chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain* 2022; **145**: 887-896.
- 16) Kuitwaard K, van den Berg LH, Vermeulen M, et al. Randomised controlled trial comparing two different intravenous immunoglobulins in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol*

- Neurosurg Psychiatry 2010; **81**: 1374-1379.
- 17) Kuitwaard K, Brusse E, Jacobs BC, et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulin maintenance treatment regimens in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol* 2021; **28**: 286-296.
  - 18) Adrichem ME, Lucke IM, Vrancken AFJE, et al. Withdrawal of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Brain* 2022; **145**: 1641-1652.
  - 19) Markvardsen LH, Debost JC, Harbo T, et al. Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol* 2013; **20**: 836-842.
  - 20) 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.
  - 21) van Schaik IN, Mielke O, Bril V, et al. Long-term safety and efficacy of subcutaneous immunoglobulin IgPro20 in CIDP: PATH extension study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019; **6**: e590.

## Clinical Question 4

### CIDP の治療において、血漿浄化療法は推奨されるか？

#### 推奨

- CIDP の治療において、血漿浄化療法を行うことを推奨する。

[GRADE 1B : 推奨の強さ 1 [強い推奨], エビデンスの確実性 B [中]]

#### 付帯事項 (条件)

血漿浄化療法として単純血漿交換 (plasma exchange : PE), 二重膜濾過法 (double filtration plasmapheresis : DFPP), 免疫吸着法 (immunoadsorption plasmapheresis : IAPP) のいずれかが行われるが, 無作為化比較対照試験でその有効性が示されているものは PE のみである。経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) や副腎皮質ステロイド薬に抵抗性を示す例, 副作用で IVIg および副腎皮質ステロイド薬を使用できない例, 急速に増悪している例などで使用が考慮される。EAN/PNS ガイドライン 2021 では, 最初の治療として 5 回の血漿浄化療法を 2 週間以上で施行し, その後は症例ごとに計画すること, 可能であれば末梢静脈ルート経由で行うことが推奨されている。血漿浄化療法の施行回数に関しては, 本邦では保険適用上, 一連につき 3 ヶ月間に限って合計 7 回まで施行できる。十分な改善が得られていないなどの理由での 7 回を超える施行は基本的には認められていない。

#### 推奨作成の経過

##### 1) 背景, この問題の優先度

CIDP における導入療法として, IVIg や副腎皮質ステロイド薬と同等の効果を示す治療である。特殊な設備, 専門スタッフを要し, 随時可能ではなく, 静脈アクセスが容易ではないなど施行に伴う困難さがあり, 使用される状況に制限はあるが, IVIg および副腎皮質ステロイド薬が有効ではない症例では次の第一選択の治療として十分考慮しうる治療である。しかしながら, 多巣性 CIDP など一部の CIDP バリエーションでは血漿浄化療法の有効性は低い可能性があることに留意する。

##### 2) 解説, エビデンスの要約

###### ① 有効性の証明

CIDP の血漿浄化療法に関して新たな RCT は行われていないため, 最新の Cochrane Review<sup>1)</sup> でも 2 つのプラセボ (sham) との RCT<sup>2,3)</sup> のメタ解析を行っている。29 例のプラセボ対照試験では, PE 群で電気生理学的所見, 筋力 (握力とピンチ力), neurological disability score (NDS), 腱反射が有意に改善した<sup>2)</sup>。各パラメータは毎週観察され, 1 および 2 週間後には改善はなかった

が、3週後にPE群で有意な改善がみられている。18名のdefinite CIDP患者に対して、4週間で10回のPEまたはshamを施行し、5週間のwash outののちにクロスオーバー試験を行ったRCTでは、主要評価項目であるNDSを含め、電気生理学的所見、握力においてもPEではshamと比べて4週間で有意な改善がみられている<sup>3)</sup>。最終的には80%の症例に有効であったが、改善した12人中8人でPE後2週以内に悪化がみられている。続いて施行されたオープン試験では数ヵ月間のPEを必要とし、長期的には免疫抑制薬の併用を要した。PEに反応しなかった症例は副腎皮質ステロイド薬が有効であった。PEとIVIgを比較した単盲検クロスオーバー試験では、6週間後の評価で両者の有効性に差はみられていない<sup>4)</sup>。Shamと比較したRCTはPEのみであるが、IAPPはIVIgと比較して有効性に差がないとした症例対照研究<sup>5)</sup>や、DFPP<sup>6)</sup>、DFPPまたはIAPPの有効性を記載したケースシリーズ<sup>7)</sup>がある。近年PEとトリプトファンカラムを用いたIAPPを比較した前向きランダム化パイロット試験が行われている<sup>8)</sup>。IVIgまたは副腎皮質ステロイド薬に抵抗性の急速進行性のCIDP例に対して、12日間で6回のPEあるいはIAPPを施行され、施行後4週間のadjusted INCAT、MRC sum scoreにおいてPE群 (typical 4例, atypical 5例) 9例中4例 (44.4%)、IAPP群 (typical 3例, atypical 6例) 9例中6例 (66.7%) が有効性を示している。効果の出現は早く、副作用はIAPP群、PE群とも各1回発生したが重篤なものはない<sup>8)</sup>。症例数は少なくCIDPの亜型ごとの治療反応性は不明であるが、IAPPは有効性、安全性ともPEと同等であることが示されている。

#### ②どのような場合に施行を考慮されるか。

第一選択治療であるIVIgや副腎皮質ステロイド薬に抵抗性の難治性CIDP例、副作用でIVIg、副腎皮質ステロイド薬を使用できない例、急速に増悪している例などで使用が考慮される<sup>9)</sup>。最近の後方視的観察研究において、CIDPバリエーションで多巣性CIDPでは血漿浄化療法の有効性は低い可能性が示されており<sup>10)</sup>、施行においてはCIDPの臨床亜型を考慮する必要がある。

#### ③利益と害のバランスはどうか

血漿浄化療法は身体障害、臨床的機能障害、運動神経伝導速度の有意な改善をもたらすが、その効果は短期的であり、その後に急速な増悪が生じる可能性がある。血漿浄化療法では、静脈アクセスが必要であり、血漿交換療法に使用する薬剤に関する合併症、および血行動態の変化に関連する有害事象が少なくない<sup>1)</sup>。これが、第一選択薬のなかでIVIg、副腎皮質ステロイド薬に一步譲る点であるといえる<sup>9)</sup>。

血漿浄化療法の問題点である治療終了後の急速な悪化に対しては、PEを頻回に行うことと時間をかけて中止すること、免疫抑制薬と併用することが推奨されている<sup>3)</sup>。併用する免疫抑制薬の選択については明確なエビデンスはない(第2章CQ5を参照)。IAPPはIgG4サブクラスの自己抗体に対しては無効であり、傍絞輪部神経蛋白抗原に対する抗IgG4抗体が陽性となるautoimmune neuropathyの鑑別が重要である。

#### ④正味の利益とコストや資源のバランス

IVIgや副腎皮質ステロイド薬に抵抗性を示す例、副作用でIVIg、副腎皮質ステロイド薬を使用できない例に、有効性と有害事象(吐き気、だるさ、めまい感、しびれ、アレルギー反応、低血圧など)のバランスを考慮して血漿浄化療法を施行する。医学的見地以外の、設備の管理・維持に関するコスト、専門的スキルを持つエキスパートの確保などの条件も考慮して行う必要がある。しかしながら、これらの物的資源、人的資源の調達・維持や、治療施行に関するコストおよび費用対効果を検証した研究はない。

### 3) 独立パネル委員会会議

本CQに対する推奨の作成にあたっては、CIDPによる身体障害、機能障害、神経伝導検査所見の改善効果を重視した。血漿浄化療法に伴う、静脈アクセスの困難、血漿浄化療法に使用する薬剤に関する合併症、および血行動態の変化に関連する有害事象にも留意した。加えて、本邦では、単純血漿交換以外に二重膜濾過法、免疫吸着法も汎用される傾向にあることも留意した。推奨の強さは「強い推奨」、エビデンスの確実性はB「中」にて一致した。

### 4) 関連するほかのガイドラインの記載

EAN/PNS ガイドライン 2021 において、IVIg や副腎皮質ステロイド薬に抵抗性を示す例、副作用でIVIg および副腎皮質ステロイド薬を使用できない例、急速に増悪している例での使用が推奨されている<sup>9)</sup>。最初の治療として5回の血漿交換を2週間以上で施行し、その後は症例ごとに計画することが推奨されている<sup>9)</sup>。可能であれば末梢静脈ルート経由で行う。

### 5) 治療モニタリングと評価

別項の第3章 Q&A 3.2.1 を参照のこと。

### 6) 今後の研究課題 (future research question)

CIDP の病型ごとに第一選択の治療としての血漿浄化療法の反応性を明らかにすることが必要である。IVIg あるいは副腎皮質ステロイド薬に抵抗性の症例における多数例での解析が必要である。

---

## 文献

- 1) Mehndiratta MM, Hughes RA, Pritchard J. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2015; CD003906.
- 2) Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. N Engl J Med 1986; 314: 461-465.
- 3) Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. Brain 1996; 119: 1055-1066.
- 4) Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Ann Neurol 1994; 36: 838-845.
- 5) Zinman LH, Sutton D, Ng E, et al. A pilot study to compare the use of the Excorim staphylococcal protein immunoadsorption system and IVIG in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Transfus Apher Sci 2005; 33: 317-324.
- 6) Kumazawa K, Sobue G, Yamamoto K, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; different beneficial effects and their correlation to the clinical features. Intern Med 1995; 34: 537-541.
- 7) 馬場正之, 小川雅也, 尾崎 勇ほか. CIDP の臨床—奥羽地区 56 症例の解析から. 神経内科 1999; 50: 248-254.
- 8) Lieker I, Slowinski T, Harms L, et al. A prospective study comparing tryptophan immunoadsorption with therapeutic plasma exchange for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Clin Apher 2017; 32: 486-493.
- 9) 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.
- 10) Kuwabara S, Isole S, Mori M, et al. Different electrophysiological profiles and treatment response in 'typical' and 'atypical' chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015; 86: 1054-1059.

## Clinical Question 5

# CIDP の治療において、免疫抑制療法は推奨されるか？

### 推奨

- CIDP 患者に対して一部の免疫抑制療法を行うことを条件付きで推奨する。

[GRADE 2C：推奨の強さ 2「条件付き推奨」、エビデンスの確実性 C「低」]

### 付帯事項 (条件)

CIDP に対する第一選択のの治療は免疫グロブリン静注療法 (IVIg)、副腎皮質ステロイド薬、次に血漿交換療法である。これらの治療を用いた導入療法を十分に行い、効果が不十分、あるいは無効と判定した場合に免疫抑制薬の併用が考慮される。

インターフェロン  $\beta$  1a、フィンゴリモド、メトトレキサート (MTX) に関しては RCT で有効性が否定されているため、使用しないことが強く推奨される。

使用が考慮されるべき免疫抑制療法はアザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、リツキシマブである。

### 推奨作成の経過

#### 1) 背景、この問題の優先度

CIDP に対する第一選択の治療は IVIg、血漿交換療法、副腎皮質ステロイド薬である。しかし、これらの治療を用いることができない、もしくは用いても寛解維持できない症例に対して免疫抑制薬の使用が考慮されてきた。これらの免疫抑制薬の治療効果については主に海外において臨床研究が行われてきたが、RCT が行われた免疫抑制薬は少ない。そのため CIDP 患者に対する免疫抑制薬の有効性と安全性を改めて評価する必要性は高いと考えられる。

#### 2) 解説、エビデンスの要約

CIDP に対する治療は IVIg、血漿交換療法、副腎皮質ステロイド薬である。これらの第一選択の治療を用いた寛解導入療法を十分に行い、効果が十分でない、あるいは無効と判定した場合に免疫抑制薬の併用が考慮される。EAN/PNS ガイドラインでは、効果が証明された治療 (IVIg、血漿交換療法、副腎皮質ステロイド薬) が無効であった場合や追加で使用する場合に、一部の免疫抑制薬の使用を助言し、また一部の免疫抑制薬については使用しないように推奨している<sup>1)</sup>。以下にそれぞれの免疫抑制療法について述べる。

##### ①アザチオプリン

EAN/PNS ガイドラインではアザチオプリンの使用が助言されているが、CIDP に対するアザチオプリンのエビデンスは乏しい。CIDP 27 症例をステロイド薬単独あるいはアザチオプリン併

用に無作為に割り付け、9ヵ月間観察を行った研究では有意な変化がみられなかった<sup>2)</sup>。しかし、イタリアにおける多施設共同後方視研究では各種免疫抑制薬のなかでアザチオプリンが最も使用され、27%で改善を認めている(158症例中77症例で使用、21症例で改善)<sup>3)</sup>。免疫グロブリンやステロイド薬投与量を減らす効果は不明である<sup>1)</sup>。

#### ②シクロホスファミド

13研究を用いたシステマティックレビュー、7研究を用いたメタ解析において、73%の症例で治療効果がみられた<sup>4)</sup>。また、シクロホスファミド初回治療までの罹病期間と modified Rankin Scale の改善は負の相関を認めることから<sup>4)</sup>、第一選択の治療にて効果が得られない難治性 CIDP においてはより早い導入が考慮される。しかし、対象となった研究のほとんどが症例報告やケースシリーズであり、エビデンスは十分ではない。シクロホスファミドは免疫抑制作用や細胞毒性効果作用を有し、しばしば骨髄抑制、性腺障害、出血性膀胱炎などの有害事象を引き起こす。感染症や骨髄抑制のある患者、子供を望む生殖可能年齢の患者には検討すべきではない。

#### ③シクロスポリン

CIDP に対するシクロスポリンの治療効果を検討した3つの観察研究(合計25症例)では10症例に治療効果を認めている<sup>5-7)</sup>。しかし、他の免疫抑制療法と同様にエビデンスは十分ではない。シクロスポリンの有害事象発現を予防するためには血中濃度のモニタリングが必要となり、血中濃度のトラフ値が100~150ng/mLになるように投与量を調節することが勧められる<sup>8)</sup>。

#### ④ミコフェノール酸モフェチル

CIDP に対するミコフェノール酸モフェチルの有効性に対する報告は様々である。5つの観察研究(合計32症例)では16症例に治療効果を認めている<sup>3,9-12)</sup>。しかし、別の連続した CIDP のケースシリーズでは4症例に使用し、いずれも治療効果やステロイド薬、その他の免疫抑制療法の減量効果はみられなかったと報告している<sup>13)</sup>。プラセボまたはミコフェノール酸モフェチルを投与された CIDP 患者の IVIg 漸減中および IVIg 中止後の再発割合をもってミコフェノール酸モフェチルの治療効果を評価する RCT (MYCOPIID trial) の結果は本ガイドライン作成時点で公表されていない。

#### ⑤リツキシマブ

2022年に報告された CIDP に対するシステマティックレビュー(いずれも後方視的研究の82症例)では63%の症例で治療効果を認めている<sup>14)</sup>。しかし、CIDP に対するリツキシマブの有効性を示すものは症例報告や後方視的研究に限られており、エビデンスは不明確である。そのため現在複数の RCT が行われている。本邦では IgG4 自己抗体陽性症例と抗体陰性 CIDP 症例に対してリツキシマブの治療効果を検証する RECIPE study が行われているが、結果はガイドライン作成時点で公表されていない。また、イタリアでは CIDP に対してリツキシマブが IVIg 治療中断後の臨床症状悪化予防に有効であるかを評価する CIDPRIT 試験が行われている。

#### ⑥メトトレキサート (MTX)

いくつかの観察研究においては CIDP に対する MTX が有効であることを示唆している報告はある(22症例中4症例で有効)<sup>3,15)</sup>。しかし、CIDP 60症例を対象とした RCT では MTX (15mg/週)群はプラセボ群と比較して有意な改善を認めなかった<sup>16)</sup>。また、MTX の使用は催奇形性、肝機能異常、肺線維症を引き起こす可能性があることも踏まえて使用しないことを推奨する。

#### ⑦インターフェロン $\beta$ 1a

臨床的指標の改善と IVIg 総使用量をアウトカムとした RCT がそれぞれ行われたが、いずれもプラセボとの有意差を認めなかった<sup>17,18)</sup>。67例が参加した後者の RCT では重度の有害事象が

プラセボで認められなかった(0/22)に対してIFN $\beta$ -1a群では4例(4/45)にみられている<sup>18)</sup>。それらを踏まえてインターフェロン $\beta$ 1aは使用しないことを推奨する。

### ⑧フィンゴリモド

CIDPに対するフィンゴリモドの有効性を検討したRCT (FORCIDP trial) では106例のCIDP患者が参加し、54例がフィンゴリモドに、52例がプラセボに割り付けられた<sup>19)</sup>。中間解析では44件の悪化事象が確認された時点で、独立データモニタリング委員会の勧告により、試験は無益であるとして終了となった。そのためフィンゴリモドは使用しないことを推奨する。

以上にCIDPに対する免疫抑制療法について述べた。しかし、第一選択の治療に抵抗性を示すCIDP 37症例の後方視的研究では20症例(54%)が他疾患(筋萎縮性側索硬化症や小径線維ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチーなど)であったことが報告されている<sup>20)</sup>。そのため第一選択の治療にて効果が乏しい場合は免疫抑制薬の使用を考慮するとともに、他疾患の可能性を検証する必要がある。

## 3) 独立パネル委員会会議

### ①アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか

一部の免疫抑制薬はRCTが行われているが、一部の免疫抑制薬は症例集積研究のみであった。本ガイドラインでは免疫抑制薬全体を対象としてエビデンスの評価を行った。ガイドライン作成委員、CQ独立パネル委員会委員の投票結果は「C」6名、「D」2名であった。

### ②推奨のグレーディング

ガイドライン作成委員、CQ独立パネル委員会委員の投票の結果、全体一致で「行うことを条件付きで推奨する」ことを決定した。

## 4) 関連するほかのガイドラインの記載

EAN/PNSガイドラインでは効果が証明された治療(IVIg、血漿交換療法、副腎皮質ステロイド薬)が無効であった場合もしくは追加で使用する場合に、アザチオプリン、シクロホスファミド、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、リツキシマブについては使用を助言している。また、インターフェロン $\beta$ 1aは使用しないことを強く推奨、MTXとフィンゴリモドに関しては使用しないことを弱く推奨している<sup>1)</sup>。

## 5) 治療モニタリングと評価

CIDPに対する免疫抑制薬の有効性は、一部の免疫抑制薬に関して症例集積研究のみで示されている。そのため一貫したアウトカム指標は存在しない。臨床的・電気生理学的改善を指標とし、副作用の出現に対して血液検査によりモニタリングする。一部の免疫抑制薬については薬物血中濃度測定が可能である。また、治療効果判定や有害事象の確認のため必要に応じて画像検査を実施する。治療効果判定には神経超音波検査やMRニューログラフィーなどを、有害事象の確認には胸腹部CTや脳MRIなどを用いる。

## 6) 今後の研究課題 (future research question)

CIDPに対する免疫抑制薬は現在までに行われたRCTではいずれの薬剤も有益性が認められず、症例集積研究のみで有効性が示されている。そのためエビデンスが不足している。現在進

行中の分子標的治療薬を含めたRCTが複数あり、それらの解析結果やその他の免疫抑制薬に関する介入研究の蓄積が望まれる。

---

## 文献

- 1) 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.
- 2) Dyck PJ, O'Brien P, Swanson C, et al. Combined azathioprine and prednisone in chronic inflammatory-demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1985; **35**: 1173-1176.
- 3) Cocito D, Grimaldi S, Paolasso I, et al. Italian Network for CIDP Register. Immunosuppressive treatment in refractory chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A nationwide retrospective analysis. *Eur J Neurol* 2011; **18**: 1417-1421.
- 4) Xiang Q, Cao Y, Song Z, et al. Cyclophosphamide for Treatment of Refractory Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther* 2022; **44**: 1058-1070.
- 5) Barnett MH, Pollard JD, Davies L, et al. Cyclosporin A in resistant chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 1998; **21**: 454-460.
- 6) Mahattanakul W, Crawford TO, Griffin JW, et al. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with cyclosporin-A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; **60**: 185-187.
- 7) Odaka M, Tatsumoto M, Susuki K, et al. Intractable chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy treated successfully with cyclosporin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; **76**: 1115-1120.
- 8) Takeuchi A, Shirai S, Horiuchi K, et al. Successful cyclosporine treatment in 2 patients with refractory CIDP, involving monitoring of both AUC(0-4h) and trough levels. *Rinsho Shinkeigaku* 2012; **52**: 172-177.
- 9) Desai J, Ramos-Platt L, Mitchell WG. Treatment of pediatric chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Challenges, controversies and questions. 2015
- 10) Bedi G, Brown A, Tong T, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy responsive to mycophenolate mofetil therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; **81**: 634-636.
- 11) Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, et al. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology* 2001; **56**: 94-96.
- 12) Mowzoon N, Sussman A, Bradley WG. Mycophenolate (CellCept) treatment of myasthenia gravis, chronic inflammatory polyneuropathy and inclusion body myositis. *J Neurol Sci* 2001; **185**: 119-122.
- 13) Umapathi T, Hughes R. Mycophenolate in treatment-resistant inflammatory neuropathies. *Eur J Neurol* 2002; **9**: 683-685.
- 14) Chaganti S, Hannaford A, Vucic S. Rituximab in chronic immune mediated neuropathies: a systematic review. *Neuromuscul Disord* 2022; **32**: 621-627.
- 15) Fialho D, Chan YC, Allen DC, et al. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with methotrexate. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; **77**: 544-547.
- 16) RMC Trial Group. Randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (RMC trial): a pilot, multicentre study. *Lancet Neurol* 2009; **8**: 158-164.
- 17) Hadden RD, Sharrack B, Bensa S, et al. Randomized trial of interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 1999; **53**: 57-61.
- 18) Hughes RA, Gorson KC, Cros D, et al. Intramuscular interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 2010; **74**: 651-657.
- 19) Hughes R, Dalakas MC, Merkies I, et al. Oral fingolimod for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (FORCIDP Trial): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2018; **17**: 689-698.
- 20) Kaplan A, Brannagan TH 3rd. Evaluation of patients with refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2017; **55**: 476-482.

---

## 第3章

# CIDP の診療における Q&A

---

## Question &amp; Answer 1.1

## 1. CIDP の病態に関連する Q&amp;A

## CIDP の発症に関連する因子・疾患はあるか？（糖尿病，先行感染を含む）

## 回答

- CIDP の発症に関連する因子・疾患として、糖尿病，先行感染，ワクチン接種，悪性腫瘍，移植治療，薬剤，異常蛋白症などが指摘されているが，因果関係は多くの議論があり，確定的結論にはいたっていない。

## 解説

CIDP と糖尿病との関連については多くの調査が行われている<sup>1-6)</sup>。Sharma らは、14 ヶ月間に電気生理学的検査を受けた患者 1,127 例の前向き調査を行い、189 例が糖尿病に罹患しており、そのなかの 32 例 (16.9%) が CIDP の米国神経学会 (AAN) の診断基準を満たす糖尿病合併 CIDP 症例であったことを報告した。一方、非糖尿病患者で CIDP の診断基準を満たした症例は 938 例中 17 例 (1.8%) であり、糖尿病患者における CIDP 発症は非糖尿病患者と比較して 11 倍高かったと報告している<sup>1)</sup>。また、Doneddu らは、質問票を用いた後向き調査にて、イタリア人 CIDP 患者 393 例のうち 56 例 (14%) が糖尿病に罹患しており、この割合はイタリアの一般人口の糖尿病有病率 (8.6%) よりも高いことを示している<sup>2)</sup>。一方で、同じイタリアで行われた Chiò らの疫学調査では、人口 4,334,225 人の地域で CIDP 患者は 155 例であり、そのなかで糖尿病合併例は 14 例であった。調査地区の標準疾病率から予想される糖尿病患者数は 13.03 人であることから、CIDP 患者における糖尿病罹患率は高くないと述べている<sup>3)</sup>。その他、米国ミネソタ州における診療録を用いた調査では、ニューロパチーを有する患者 1,581 例中 23 例が CIDP と診断されており、そのうち糖尿病罹患者は 1 例 (4%) のみであり、性別・年齢を調整した対照群 115 例中糖尿病罹患者は 14 例 (12%) であった。このことから、糖尿病は CIDP の主要な発症リスク因子ではないと述べている<sup>4)</sup>。このように、糖尿病が CIDP 発症の危険因子であるかどうかについては、議論が続いている。

CIDP 発症に関連する因子として、先行感染やワクチン接種などの先行事象については議論のあるデータがあり、その頻度は 10~33% である<sup>7-12)</sup>。これらの報告の一部では、先行事象と CIDP 発症との間に関連がある可能性を示唆しているが、両者の病態生理学的関連はまだ証明されていない。イタリアで行われた CIDP 患者調査<sup>13)</sup> では、411 例中 50 例 (12%) が先行感染 (32 例がインフルエンザ様症状、9 例が上気道感染、9 例が胃腸炎症状) を有していたと報告している。しかし、この頻度は、イタリアの GBS 患者を対象とした症例対照研究<sup>14)</sup> の対照群で観察された先行感染の頻度 (対照群 13.5% : GBS 群 23.7%) とほぼ同じであったことから、先行感染が CIDP の発症リスクに関与する可能性は低いと述べられている。その他、*Campylobacter jejuni*<sup>15)</sup>、Epstein-Barr ウイルス<sup>16)</sup>、サイトメガロウイルス<sup>17)</sup>、マイコプラズマ肺炎<sup>18)</sup> と CIDP 発症の関連が報告されているが、意義づけに関しては不明である。また、SARS-CoV-2 感染後に CIDP を

発症した症例<sup>19)</sup>や感染後に再発した症例<sup>20,21)</sup>も散見されるが、非常にまれである。

CIDPとワクチン接種の関連についても多くの議論がある。COVID-19流行前では、CIDP新規発症患者のワクチン先行接種の頻度は1.2~1.5%と報告されており<sup>13,22)</sup>、そのリスクは極めて低いと考えられている。一方、COVID-19流行後においても、多くの人々にワクチンが投与されたにもかかわらず、SARS-CoV-2ワクチン接種とCIDP発症の関連を示唆する報告は少なく、両者の因果関係は不明である。SARS-CoV-2ワクチン接種後に新規発症したCIDP患者17例をまとめたシステマティックレビュー<sup>23)</sup>では、①mRNAワクチンよりもウイルスベクターワクチンのほうがCIDPを誘発しやすい可能性があること、②全例が急性~亜急性発症のCIDP (acute CIDP)の臨床経過を呈していたこと、③典型的CIDPとは異なり脳神経障害(顔面筋力低下、構音障害、嚥下障害、眼筋麻痺など)を呈する頻度が高かったこと、などの特徴が言及されている<sup>23)</sup>。ワクチン接種後の炎症性ニューロパチーに関与するメカニズムは、末梢神経成分とSARS-CoV-2スパイク蛋白あるいはアデノウイルスベクター構成成分との分子相同性が示唆されている。

その他、悪性腫瘍にCIDP類似の末梢神経障害を伴うことが知られている<sup>24)</sup>。特に、ホジキンリンパ腫<sup>24~26)</sup>、非ホジキンリンパ腫<sup>24~27)</sup>、悪性黒色腫<sup>24,28,29)</sup>での報告が多く、その他、腎細胞癌<sup>30~32)</sup>、肝細胞癌<sup>33,34)</sup>、大腸癌<sup>35~37)</sup>、乳癌<sup>38,39)</sup>、肺癌<sup>40)</sup>などが報告されている。また、1型インターフェロン(INF)製剤(INF- $\alpha$ 、INF- $\beta$ )<sup>41)</sup>、tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ 阻害薬(インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ)<sup>42,43)</sup>、免疫チェックポイント阻害薬(イピリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ)<sup>44~46)</sup>、タクロリムス<sup>47,48)</sup>などの薬剤とCIDP発症の関連も報告されている。肝臓や腎臓、肺などの臓器移植後<sup>49~51)</sup>にCIDPを発症した報告や、骨髄移植後<sup>52~54)</sup>、同種幹細胞移植後<sup>55)</sup>、造血幹細胞移植後<sup>56~58)</sup>の慢性移植片対宿主病(graft versus host disease: GVHD)に伴ってCIDPを発症した報告もある。

M蛋白血症や paraproteinemia (paraproteinemia)などの異常蛋白症とCIDP発症の関連も報告されている<sup>59)</sup>。意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症(monoclonal gammopathy of undetermined significance: MGUS)、POEMS症候群、多発性骨髄腫、Waldenström macroglobulinemia、ALアミロイドーシス(amyloid light chain amyloidosis: AL amyloidosis)、クリオグロブリン血症などを有する患者では、しばしばニューロパチーを伴うことがあり、paraproteinemic neuropathyと称され、paraproteinemiaはCIDPの発症因子のひとつとしても捉えられていた。しかし、paraproteinemic neuropathyは、CIDPに準じた治療に対する反応性の違いや抗MAG抗体などの特徴的な自己抗体の存在などから、EFNS/PNSの診断基準ではCIDP診断の除外基準となっている<sup>60)</sup>。

### 【今後の研究課題】

糖尿病や先行感染、ワクチン接種などの先行事象とその後のCIDP発症との間に関連性がある可能性はあるが、因果関係の決定的な証拠には、より広範で前向きな多国間の縦断的コホート研究が必要である。また、CIDP患者の臨床的および電気生理学的観点からの長期追跡調査も興味深い。先行事象を有する患者の寛解率が高いか、寛解期間が短い、長期治療の必要性が低いかを知ることは、予後や治療の観点から有用であろう。

## 文献

- 1) Sharma KR, Cross J, Farronay O, et al. Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus. *Arch Neurol* 2002; **59**: 758-765.
- 2) Doneddu PE, Cocito D, Manganelli F, et al. Frequency of diabetes and other comorbidities in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and their impact on clinical presentation and response to therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; **91**: 1092-1099.
- 3) 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.
- 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) Bril V, Blanchette CM, Noone JM, et al. The dilemma of diabetes in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Diabetes Complications* 2016; **30**: 1401-1407.
- 6) Rajabally YA, Stettner M, Kieseier BC, et al. CIDP and other inflammatory neuropathies in diabetes - diagnosis and management. *Nat Rev Neurol* 2017; **13**: 599-611.
- 7) Oh SJ. Subacute demyelinating polyneuropathy responding to corticosteroid treatment. *Arch Neurol* 1978; **35**: 509-516.
- 8) McCombe PA, Pollard JD, McLeod JG. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A clinical and electrophysiological study of 92 cases. *Brain* 1987; **110**: 1617-1630.
- 9) Simmons Z, Wald JJ, Albers JW. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children: I. Presentation, electrodiagnostic studies, and initial clinical course, with comparison to adults. *Muscle Nerve* 1997; **20**: 1008-1015.
- 10) Gorson KC, Allam G, Ropper AH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. *Neurology* 1997; **48**: 321-328.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Doneddu PE, Bianchi E, Cocito D, et al. Risk factors for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): antecedent events, lifestyle and dietary habits. Data from the Italian CIDP Database. *Eur J Neurol* 2020; **27**: 136-143.
- 14) Galeotti F, Massari M, D'Alessandro R, et al. Risk of Guillain-Barre syndrome after 2010-2011 influenza vaccination. *Eur J Epidemiol* 2013; **28**: 433-444.
- 15) Melendez-Vasquez C, Redford J, Choudhary PP, et al. Immunological investigation of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neuroimmunol* 1997; **73**: 124-134.
- 16) Lunemann JD, Tackenberg B, Stein A, et al. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in patients with CIDP. *J Neuroimmunol* 2010; **218**: 107-111.
- 17) 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.
- 18) Rajabally YA, Fraser M, Critchley P. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy after *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Eur J Neurol* 2007; **14**: e20-e21.
- 19) Patel D, Mandal G, Chukwueke L, et al. A Rare Case of COVID-19-Induced Chronic Demyelinating Polyneuropathy. *Cureus* 2022; **14**: e25165.
- 20) Abu-Rumeileh S, Garibashvili T, Ruf W, et al. Exacerbation of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in concomitance with COVID-19. *J Neurol Sci* 2020; **418**: 117106.
- 21) Van Looy E, Veenker L, Steyaert A, et al. COVID-19-induced exacerbation of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol* 2021; **268**: 3129-3131.
- 22) Rajabally YA, Peric S, Bozovic I, et al. Antecedent infections and vaccinations in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A European collaborative study. *Muscle Nerve* 2021; **64**: 657-661.
- 23) Ginanneschi F, Vinciguerra C, Volpi N, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy after SARS-CoV2 vaccination: update of the literature and patient characterization. *Immunol Res* 2023 Jul 3. doi: 10.1007/s12026-023-09406-z.
- 24) Rajabally YA, Attarian S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and malignancy: A systematic review. *Muscle Nerve* 2018; **57**: 875-883.
- 25) Viala K, Behin A, Maisonobe T, et al. Neuropathy in lymphoma: a relationship between the pattern of neu-

- ropathy, type of lymphoma and prognosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; **79**: 778-782.
- 26) Briani C, Vitaliani R, Grisold W, et al. Spectrum of paraneoplastic disease associated with lymphoma. *Neurology* 2011; **76**: 705-710.
  - 27) Tomita M, Koike H, Kawagashira Y, et al. Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma. *Brain* 2013; **136**: 2563-2578.
  - 28) Bird SJ, Brown MJ, Shy ME, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with malignant melanoma. *Neurology* 1996; **46**: 822-824.
  - 29) Palma JA, Martin-Algarra S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with metastatic malignant melanoma of unknown primary origin. *J Neurooncol* 2009; **94**: 279-281.
  - 30) Kim JS, Cho JH. Progressive atypical peripheral neuropathy following nephrectomy in a patient with renal cell carcinoma. *J Korean Med Sci* 1992; **7**: 167-169.
  - 31) Allen JA, Yang XJ, Sufit RL. Reversible demyelinating neuropathy associated with renal cell carcinoma. *Neuromuscul Disord* 2011; **21**: 227-231.
  - 32) Nishioka K, Fujimaki M, Kanai K, et al. Demyelinating Peripheral Neuropathy Due to Renal Cell Carcinoma. *Intern Med* 2017; **56**: 101-104.
  - 33) Sugai F, Abe K, Fujimoto T, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy accompanied by hepatocellular carcinoma. *Intern Med* 1997; **36**: 53-55.
  - 34) Abe K, Sugai F. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy accompanied by carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; **65**: 403-404.
  - 35) Antoine JC, Mosnier JF, Lapras J, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with carcinoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; **60**: 188-190.
  - 36) Galassi G, Luppi G. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy associated with colorectal adenocarcinoma: Should it be termed paraneoplastic? *Muscle Nerve* 2016; **53**: 658-659.
  - 37) Ayyappan S, Day T, Kiers L. Distal acquired demyelinating symmetric (DADS) neuropathy associated with colorectal adenocarcinoma. *Muscle Nerve* 2015; **51**: 928-931.
  - 38) Rojas-Marcos I, Rousseau A, Keime-Guibert F, et al. Spectrum of paraneoplastic neurologic disorders in women with breast and gynecologic cancer. *Medicine (Baltimore)* 2003; **82**: 216-223.
  - 39) Samarasekera S, Rajabally YA. Demyelinating neuropathy with anti-CRMP5 antibodies predating diagnosis of breast carcinoma: favorable outcome after cancer therapy. *Muscle Nerve* 2011; **43**: 764-766.
  - 40) 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.
  - 41) Meriggioli MN, Rowin J. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy after treatment with interferon-alpha. *Muscle Nerve* 2000; **23**: 433-435.
  - 42) Yagita M, Hamano T, Hatachi S, et al. Peripheral neuropathies during biologic therapies. *Mod Rheumatol* 2016; **26**: 288-293.
  - 43) Genc HM, Kutlubay B, Surmeli R, et al. Chronic inflammatory demyelinating neuropathy after etanercept therapy in the course of juvenile idiopathic arthritis. *Turk J Pediatr* 2023; **65**: 165-169.
  - 44) Tanaka R, Maruyama H, Tomidokoro Y, et al. Nivolumab-induced chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy mimicking rapid-onset Guillain-Barre syndrome: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 2016; **46**: 875-878.
  - 45) de Maleissye MF, Nicolas G, Saiag P. Pembrolizumab-Induced Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* 2016; **375**: 296-297.
  - 46) Patel AS, Snook RJ, Sehdev A. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy secondary to immune checkpoint inhibitors in melanoma patients. *Discov Med* 2019; **28**: 107-111.
  - 47) De Weerd A, Claeys KG, De Jonghe P, et al. Tacrolimus-related polyneuropathy: case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; **110**: 291-294.
  - 48) Labate A, Morelli M, Palamara G, et al. Tacrolimus-induced polyneuropathy after heart transplantation. *Clin Neuropharmacol* 2010; **33**: 161-162.
  - 49) Echaniz-Laguna A, Battaglia F, Ellero B, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in patients with liver transplantation. *Muscle Nerve* 2004; **30**: 501-504.
  - 50) Taylor BV, Wijdicks EF, Poterucha JJ, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy complicating liver transplantation. *Ann Neurol* 1995; **38**: 828-831.
  - 51) Echaniz-Laguna A, Anheim M, Wolf P, et al. [Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) in patients with solid organ transplantation: a clinical, neurophysiological and neuropathological study of 4 cases]. *Rev Neurol (Paris)* 2005; **161**: 1213-1220.
  - 52) Nagashima T, Sato F, Chuma T, et al. Chronic demyelinating polyneuropathy in graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Neuropathology* 2002; **22**: 1-8.

- 53) Amato AA, Barohn RJ, Sahenk Z, et al. Polyneuropathy complicating bone marrow and solid organ transplantation. *Neurology* 1993; **43**: 1513-1518.
- 54) Sinaei F, Khodabakhsh A, Alimoghaddam K, et al. Delayed-onset inflammatory polyneuropathy without graft versus host disease after bone marrow transplantation. *Muscle Nerve* 2018; **58**: E11-E13.
- 55) Hirano M, Jimbo K, Ogawa M, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in adult T-cell leukemia-lymphoma patients following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2018; **53**: 1470-1473.
- 56) Zhao Y, Chen X, Zhang W, et al. Steroid-responsive chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy post-hematopoietic stem cell transplantation: a case report and literature review. *Neurol Sci* 2021; **42**: 4793-4799.
- 57) Wada S, Kimura T, Ikegame K, et al. [Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and hyponatremia in a patient with chronic graft versus host disease]. *Rinsho shinkeigaku* 2008; **48**: 426-429.
- 58) Cocito D, Romagnolo A, Rosso M, et al. CIDP-like neuropathies in graft versus host disease. *J Peripher Nerv Syst* 2015; **20**: 1-6.
- 59) Joint Task Force of the E, 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.
- 60) Joint Task Force of the E, 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--First Revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010; **15**: 1-9.

## CIDP の増悪に関連する因子・疾患はあるか？（妊娠，感染症，ワクチン）

### 回答

- 妊娠や感染症，ワクチン接種は CIDP の増悪に関連する可能性がある。

### 解説

妊娠中に発症または再発した CIDP 症例に関するシステマティックレビューでは，CIDP 診断後の妊娠 24 例中 17 例（71%）で再発がみられ，CIDP 女性において妊娠期間中は再発リスクが高いことが示された<sup>1)</sup>。また，CIDP 発症・再発の 55% は妊娠第三半期にみられるため，妊娠後期には特に注意を払う必要がある<sup>1)</sup>。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，症例報告にとどまる。インフルエンザ様の症状後に再発を呈した症例や COVID-19 感染後に再発した症例が報告されている<sup>2-4)</sup>。ワクチン接種はインフルエンザワクチン（46 例中 2 例/24 例中 5 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）の接種後に CIDP が悪化した報告がある<sup>5,6)</sup>。SARS-CoV-2 ワクチンでは CIDP 188 例中 10 例（5.3%）が接種後 6 週間以内の症状悪化があり，5 例で維持治療の変更がされている<sup>7)</sup>。

### 【今後の研究課題】

妊娠，感染，ワクチンいずれの因子においても少数例における症例報告が主で，多数例での報告は少ない。さらに大規模な疫学的検討が必要である。

### 文献

- 1) Kohle F, Kuwabara S, Lehmann HC. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and pregnancy: systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021; **92**: 473-478.
- 2) Ueda J, Yoshimura H, Kohara N. Pyrexia-associated Relapse in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *Intern Med* 2018; **57**: 2723-2726.
- 3) Abu-Rumeileh S, Garibashvili T, Ruf W, et al. Exacerbation of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in concomitance with COVID-19. *J Neurol Sci* 2020; **418**: 117106.
- 4) Van Looy E, Veenker L, Steyaert A, et al. COVID-19-induced exacerbation of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol* 2021; **268**: 3129-3131.
- 5) Pritchard J, Mukherjee R, Hughes RA. Risk of relapse of Guillain-Barré syndrome or chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy following immunisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; **73**: 348-349.
- 6) 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.
- 7) Baars AE, Kuitwaard K, de Koning LC, et al. SARS-CoV-2 Vaccination Safety in Guillain-Barré Syndrome, Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy, and Multifocal Motor Neuropathy. *Neurology* 2022; **100**: e182-e191.

## Question &amp; Answer 2.1

## 2. CIDP の診断における Q&amp;A

## 鑑別診断にはどのようなものがあるか？（臨床病型ごと）

## 回答

- CIDP の臨床像は非常に多彩であることから、鑑別疾患も多岐にわたる。臨床病型（典型的 CIDP および CIDP バリエント）ごとに鑑別疾患を設定することが重要である。

## 解説

米国の専門施設で実施された後方視的検討では、CIDP として紹介された患者の約半数は誤診であった<sup>1)</sup>。CIDP 誤診例の原因疾患は、糖尿病性多発ニューロパチーや筋萎縮性側索硬化症、線維筋痛症、特発性小径線維ニューロパチーなど非常に多彩であった。さらに誤診例が CIDP 臨床診断基準<sup>2)</sup>を満たすことは44%と低頻度で（CIDP 正診例では100%）、基準を満たしているのは誤診例すべてで「非典型的 CIDP」(EAN/PNS ガイドライン<sup>3)</sup>では CIDP バリエントに相当)であった。したがって、CIDP では幅広い鑑別疾患をあげるべきであり、臨床型（典型的 CIDP、各 CIDP バリエント）ごとに具体的な鑑別診断を想定して臨床情報を収集すべきである。

主たる鑑別疾患を表 1 に掲げる。EAN/PNS ガイドライン<sup>3)</sup>では、これらの鑑別のために考慮すべき各種検査（表 2）や red flag（図 1）が提示されている。

他疾患を CIDP と誤診するには多くの要因が関与し、脳脊髄液での蛋白細胞解離所見を重視し過ぎてしまうことや、電気生理学検査で軸索障害が主体であるにもかかわらず脱髄性障害と判断してしまう誤り、免疫治療後の自覚的な改善に診断的根拠を置くことなどがあげられる<sup>1)</sup>。

## 【今後の研究課題】

鑑別診断に必要な複数の自己抗体（抗 MAG 抗体、ランビエ絞輪部・傍絞輪部蛋白に対する抗体、抗 GM1 IgM 抗体、傍腫瘍抗体スクリーニング）測定に関して、本邦では健康保険収載されておらず、現在日常診療として実施できない。また、CIDP は過剰に診断されることが多く、CIDP 診療に精通した専門機関へのアクセシビリティの改善によって正診率の向上が期待される。

## 文献

- 1) Allen JA, Lewis RA. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology* 2015; **85**: 498-504.
- 2) 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--First Revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010; **15**: 1-9.
- 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.

表 1 CIDP の鑑別診断

<b>典型的 CIDP</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Guillain-Barré 症候群</li> <li>・ 糖尿病性ニューロパチー</li> <li>・ 自己免疫性ノドパチー</li> <li>・ ミオパチー</li> </ul>
<b>遠位型 CIDP</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ アミロイドーシス (AL アミロイドーシス, ATTRv アミロイドーシス)</li> <li>・ 遺伝性ニューロパチー (CMT1, CMTX1, CMT4, 異染性白質ジストロフィー, Refsum 病, 副腎皮質ミエロニューロパチー, ATTRv アミロイドーシス)</li> <li>・ 血管炎性ニューロパチー</li> <li>・ 糖尿病性ニューロパチー</li> <li>・ 自己免疫性ノドパチー</li> <li>・ 抗 MAG ニューロパチー</li> <li>・ POEMS 症候群</li> <li>・ ノルマルヘキサンによるニューロパチー</li> <li>・ その他: 多発性骨髄腫・尿毒症性ニューロパチー・ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏症・CANOMAD・HIV 関連ニューロパチー</li> </ul>
<b>多巣性・局所性 CIDP</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 遺伝性圧脆弱性ニューロパチー</li> <li>・ 血管炎性ニューロパチー</li> <li>・ 絞扼性ニューロパチー</li> <li>・ サルコイドニューロパチー</li> <li>・ 神経痛性筋萎縮症</li> <li>・ 多巣性運動ニューロパチー</li> <li>・ 糖尿病性神経根症・神経叢症</li> <li>・ 末梢神経腫瘍 (リンパ腫, 神経周膜腫, 神経鞘腫, 神経線維腫)</li> </ul>
<b>運動型 CIDP</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 遺伝性運動ニューロパチー (遺伝性圧脆弱性ニューロパチー, 脊髄性筋萎縮症, ポルフィリン症)</li> <li>・ 運動ニューロン疾患</li> <li>・ 炎症性ミオパチー</li> <li>・ 神経筋接合部疾患 (重症筋無力症, Lambert-Eaton 症候群)</li> <li>・ 多巣性運動ニューロパチー</li> </ul>
<b>感覚型 CIDP</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 遺伝性感覚性ニューロパチー</li> <li>・ 感覚性ニューロノパチー</li> <li>・ 糖尿病性ニューロパチー</li> <li>・ 特発性感覚性軸索型ニューロパチー</li> <li>・ chronic immune sensory polyradiculopathy (CISP)</li> <li>・ 抗 MAG ニューロパチー</li> <li>・ その他: 脊髄後索病変 (梅毒, 傍腫瘍性, 銅欠乏, ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏)・中毒性ニューロパチー (化学療法, ビタミン B<sub>6</sub> 中毒)・CANVAS</li> </ul>

ATTRv: 遺伝性トランスサイレチン, CANOMAD: chronic ataxic neuropathy, ophthalmoplegia, IgM: paraprotein, cold agglutinins, and disialosyl antibodies, HIV: ヒト免疫不全ウイルス, CMT: Charcot-Marie-Tooth 病, MAG: myelin-associated glycoprotein, CANVAS: cerebellar ataxia with neuropathy and vestibular areflexia syndrome (Van den Bergh PYK, et al. J Peripher Nerv Syst 2021; 26: 242-268.<sup>3)</sup> より作成)

表 2 考慮すべき検査

典型的 CIDP と CIDP バリエーションの両者で強く推奨される
電気生理学的検査（運動・感覚神経伝導検査を含む）、血清・尿中 M 蛋白（免疫固定法による）、空腹時血糖、血算、腎機能、肝機能
典型的 CIDP と CIDP バリエーションの両者で、場合によって推奨される
（成人例で）腕神経叢・頸椎神経根の超音波、（成人例で）頸椎・腰仙椎神経根の MRI、脳脊髄液（細胞・蛋白を含む）、神経生検、HbA1c、 <i>Borrelia burgdorferi</i> 血清検査、C 反応性蛋白、抗核抗体、HIV 血清検査、血清 VEGF、(IgM 型 M 蛋白陽性の場合) 抗 MAG 抗体、ランビエ絞輪部・傍絞輪部に対する抗体、骨格筋生検、胸部 X 線、遺伝性ニューロパチーの遺伝子検査
CIDP バリエーションで場合によって追加実施
<ul style="list-style-type: none"> <li>遠位型 CIDP：(IgM 型 M 蛋白陽性の場合) 抗 MAG 抗体</li> <li>多巣性・局所性 CIDP：赤血球沈降速度、抗核抗体・抗好中球細胞質抗体 (ANCA)、抗 GM1 IgM 抗体</li> <li>運動型 CIDP：クレアチンキナーゼ、筋生検、神経筋接合部の評価（反復刺激、抗アセチルコリン受容体抗体、抗 MuSK 抗体、抗シナプス前電位依存性カルシウムチャンネル抗体）</li> <li>感覚型 CIDP：抗 MAG 抗体、抗ガングリオシド抗体、ビタミン B<sub>12</sub>、ビタミン B<sub>6</sub>、傍腫瘍抗体スクリーニング、（神経伝導検査が正常である場合）体性感覚誘発電位</li> </ul>

HIV：ヒト免疫不全ウイルス、VEGF：血管内皮細胞増殖因子、MAG：myelin-associated glycoprotein、MuSK：筋特異的チロシンキナーゼ  
 (Van den Bergh PYK, et al. J Peripher Nerv Syst 2021; 26: 242-268. <sup>3)</sup> より作成)

	典型的	遠位型	多巣性/局所性	運動型	感覚型
臨床的事項		家族歴 ↓ CMT, ATTRv アミロイドーシス? ↓ 自律神経不全、疼痛 ↓ ATTRv アミロイドーシス, 糖尿病性ニューロパチー? ↓ 亜急性進行、低周波の振戦、 著明な失調、遠位優位 ↓ 自己免疫性ノドパチー?	疼痛 ↓ 糖尿病性根・神経叢障害, 神経痛性筋萎縮症 ↓ 感覚正常 ↓ 多巣性運動 ニューロパチー? ↓ 局所性 (1 肢 1 神経のみ) ↓ 絞扼性ニューロパチー・腫瘍? ↓ 家族歴 ↓ 遺伝性片腕弱性ニューロパチー?	呼吸苦、構音障害、 嚥下障害 ↓ 運動ニューロン疾患、 重症筋無力症? ↓ 家族歴 ↓ fALS、dHMN、 SMA? ↓ 発症時より 明確な非対称性 ↓ 多巣性運動 ニューロパチー?	特発性感覚性 軸索ニューロパチー? ↓ 家族歴 ↓ 家族性感覚性ニューロパチー?
検査項目	空腹時血糖・HbA1c 上昇 ↓ 糖尿病性ニューロパチー? ↓ IgM パラプロテイン血症 ↓ 抗 MAG ニューロパチー? ↓ IgA または IgG パラプロテイン血症 ↓ 多発性骨髄腫、AL アミロイドーシス、 POEMS 症候群?	ANA/ANCA ↓ 血管炎性ニューロパチー?	CK 高値 ↓ 炎症性筋疾患?	空腹時血糖・HbA1c 上昇 ↓ 糖尿病性ニューロパチー? ↓ ビタミン B <sub>12</sub> 低値、 化学療法既往 ↓ 感覚性ニューロパチー? ↓ IgM パラプロテイン血症 ↓ 抗 MAG ニューロパチー? ↓ 運動・感覚神経正常 ↓ Chronic immune sensory polyradiculopathy?	

図 1 他疾患を示唆する red flag

(Van den Bergh PYK, et al. J Peripher Nerv Syst 2021; 26: 242-268. <sup>3)</sup> より作成)

## 自己抗体を検査する意義はあるか？

### 回答

- 現在、CIDPにおける標的抗原は明らかになっていない。したがって、CIDPの診断を裏づけるための自己抗体は存在しない。しかしながら、抗MAGニューロパチーや自己免疫性ノドパチーは、自己抗体の検索以外にCIDPとの区別が難しい症例があり、現在のCIDPに対する自己抗体検索は他疾患との鑑別診断が主目的となる。

### 解説

これまでに報告されてきた髄鞘蛋白P0, P2, PMP22, Connexin32に対する自己抗体は、CIDPの表現型との関連は見出されていない<sup>1-3)</sup>。糖脂質に対する自己抗体としては、GM1またはGD1a ガングリオシドに対する、主に抗IgM抗体がCIDP患者の2割程度にみられることが報告されている<sup>4,5)</sup>。しかし、これらの抗体も表現型との間に関連は見出されていない。LM1に対する自己抗体がGuillain-Barré症候群およびCIDPで報告されている<sup>6,7)</sup>。Kuwaharaらは、LM1, GM1/LM1 およびGD1b/LM1複合体に対する抗IgG抗体を、CIDP 40例とGBS 40例の血清で検討し、抗LM1抗体をGBS 5例、CIDP 7例に、抗GM1/LM1抗体をGBS 3例、CIDP 1例に、抗GD1b/LM1抗体をCIDP 2例に認めた。CIDPにおいてはこれらの抗体の陽性例では脳神経症状が少ない、運動失調を伴うことが多いことが示された<sup>8)</sup>。また、抗LM1抗体陽性CIDPの病理学的検索において、髄鞘への補体沈着とマクロファージ関連脱髄とが示されており<sup>9)</sup>、病因との関連が示唆されている。

抗MAGニューロパチー(第3章Q&A 3.3.1参照)は、髄鞘上の糖蛋白であるMAGと糖脂質であるSGPGに共通するHNK-1エピトープを認識する抗IgM抗体によって引き起こされると考えられている。患者の多くにIgMパラプロテイン血症がみられるが、IgMパラプロテイン血症を伴わない抗MAG抗体陽性例が報告されている<sup>10)</sup>。これらの患者はCIDPと診断されていた患者の約6%を占めた。4例中2例は数年以内にIgMパラプロテイン血症を発症した。

近年、これまでCIDPに含まれていた脱髄性ニューロパチー患者のなかに、ランビエ絞輪または傍絞輪部分分子に対する自己抗体を持つ群があり、それぞれに特徴的な臨床像を示すことが明らかになってきた(第3章Q&A 3.3.4参照)。傍絞輪部蛋白であるcontactin-1, neurofascin-155に対する自己抗体は、電気生理学的な脱髄所見と特徴的な臨床像を呈する<sup>11,12)</sup>。絞輪部蛋白であるneurofascin-186もCIDP様の電気生理学的な脱髄所見を呈することがあるが、軸索障害所見を呈するものも報告されている<sup>13)</sup>。これらの症例は、免疫グロブリン静注療法への反応性がCIDPに比べ悪いことが知られており<sup>14,15)</sup>、今日ではこれらの自己抗体を持つ疾患群は自己免疫性ノドパチーとしてCIDPから分離された<sup>16)</sup>。

臨床経過・症状・一般検査所見のみからCIDPと抗MAGニューロパチーや自己免疫性ノドパチーとを鑑別することが難しい症例が存在することが示されており、今日のCIDPにおける

自己抗体検索の位置づけは、これら治療法が異なる他疾患の診断または除外が主目的となる。

### 【今後の研究課題】

CIDPの病態は主に液性免疫であると考えられており、標的抗原の発見が望まれる。病態解析は各臨床病型において行われる必要がある。

---

## 文献

- 1) Kwa MS, van Schaik IN, Brand A, et al. Investigation of serum response to PMP22, connexin 32 and P(0) in inflammatory neuropathies. *J Neuroimmunol* 2001; **116**: 220-225.
- 2) Csurhes PA, Sullivan AA, Green K, et al. T cell reactivity to P0, P2, PMP-22, and myelin basic protein in patients with Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; **76**: 1431-1439.
- 3) Inglis HR, Csurhes PA, McCombe PA. Antibody responses to peptides of peripheral nerve myelin proteins Inglis with inflammatory demyelinating neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; **78**: 419-422.
- 4) 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-Barre syndrome patients. *J Neurol* 2011; **258**: 1958-1964.
- 5) Querol L, Siles AM, Alba-Rovira R, et al. Antibodies against peripheral nerve antigens in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Sci Rep* 2017; **7**: 14411.
- 6) Ilyas AA, Willison HJ, Quarles RH, et al. Serum antibodies to gangliosides in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 1988; **23**: 440-447.
- 7) Melendez-Vasquez C, Redford J, Choudhary PP, et al. Immunological investigation of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neuroimmunol* 1997; **73**: 124-134.
- 8) Kuwahara M, Suzuki S, Takada K, et al. Antibodies to LMI and LMI-containing ganglioside complexes in Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol* 2011; **239**: 87-90.
- 9) Koike H, Ikeda S, Fukami Y, et al. Complement deposition and macrophage-induced demyelination in CIDP with anti-LMI antibodies. *J Neurol Sci* 2020; **408**: 116509.
- 10) Pascual-Goni E, Martin-Aguilar L, Lleixa C, et al. Clinical and laboratory features of anti-MAG neuropathy without monoclonal gammopathy. *Sci Rep* 2019; **9**: 6155.
- 11) Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, et al. Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol* 2013; **73**: 370-380.
- 12) Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, et al. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. *Neurology* 2014; **82**: 879-886.
- 13) Delmont E, Manso C, Querol L, et al. Autoantibodies to nodal isoforms of neurofascin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain* 2017; **140**: 1851-1858.
- 14) Miura Y, Devaux JJ, Fukami Y, et al. Contactin 1 IgG4 associates to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with sensory ataxia. *Brain* 2015; **138**: 1484-1491.
- 15) Devaux JJ, Miura Y, Fukami Y, et al. Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 2016; **86**: 800-807.
- 16) 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.

## 単クローン性免疫グロブリン血症を検査する意義はあるか？

### 回答

- CIDP が疑われる患者では、単クローン性免疫グロブリン (M 蛋白) 血症を検査するべきである。

### 解説

CIDP と鑑別が問題となる単クローン性免疫グロブリン (M 蛋白) 血症を伴う末梢神経障害には、AL アミロイドーシス、POEMS 症候群、抗 MAG ニューロパチーなどが含まれる。これらの疾患は CIDP と治療法が異なるため、早期に正しく診断することが重要である。

単クローン性免疫グロブリン血症を調べるためには、血液の電気泳動法、免疫固定法、を行う。免疫固定法のほうが感度が高い。また、尿中免疫固定法も有用である<sup>1)</sup>。

IgM 単クローン性免疫グロブリン血症であった場合、高率にミエリン関連糖鎖に対する抗体 (抗 MAG 抗体) が陽性になる。特に IgM κ 型では陽性率は 50% と報告されている<sup>2)</sup>。臨床的に遠位型 CIDP の 2/3 の患者は、IgM パラプロテインに関連した末梢神経障害であり、多くの場合、抗 MAG 抗体が陽性である<sup>3-5)</sup>。このため、遠位型 CIDP の患者で、IgM パラプロテインが検出された場合には、抗 MAG 抗体は必須の検査である。一度の検査で陽性でない場合には、繰り返し検査を行うことも重要である<sup>1)</sup>。抗 MAG ニューロパチーは、CIDP とは異なり、ステロイド薬、免疫グロブリン、血漿交換の効果に乏しいと報告されている。メタ解析でリツキシマブの有用性が報告されている<sup>5)</sup>。

IgG あるいは IgA 単クローン性免疫グロブリン血症の場合は、POEMS 症候群、AL アミロイドーシスなどの可能性を考える<sup>6)</sup>。POEMS 症候群は、骨髄腫に先行して末梢神経障害が生じることが多く、伝導速度も低下することから、CIDP と誤診されやすい。POEMS 症候群の電気生理学的特徴は、神経中間部の伝導速度が低下するが、伝導ブロックや時間的分散がまれであるとされている<sup>7)</sup>。また、痛みの頻度が高いことが特徴のひとつで、POEMS 症候群の患者の 76% に痛みが生じるといわれている<sup>8)</sup>。これらの所見から POEMS 症候群が疑われれば、血管内皮細胞増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) を測定する必要がある。AL アミロイドーシス・多発性骨髄腫では、AL アミロイドーシスが臓器に沈着し、心不全や肝脾腫などの臓器障害をきたす。末梢神経障害は 15~20% に合併するといわれている<sup>9)</sup>。通常は、多臓器症状が先行するが、末梢神経障害が先行する例もある<sup>10)</sup>。下肢遠位の痛みやしびれなどの感覚障害で発症し、次第に脱力が生じる。自律神経障害は診断のきっかけとなり、起立性低血圧の頻度が高い<sup>11)</sup>。電気生理学的には軸索変性が主体であるが、CIDP と鑑別が難しい症例の報告もある<sup>12)</sup>。診断には生検が必要である。

**【今後の研究課題】**

単クローン性免疫グロブリン血症を伴う末梢神経障害には CIDP と異なる疾患が含まれ、治療法も異なるために厳密に鑑別する必要がある。また、POEMS 症候群など治療の進歩が著しい疾患もあるが、十分な治療がない疾患も含まれており、新規治療の開発が望まれる。

---

**文献**

- 1) 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.
- 2) Maurer ML. Paraproteinemic neuropathies. *Cintinum(Minneap Minn)* 2014; **20**: 1307-1322.
- 3) Maisonobe T, Chassande B, Verin M, et al. Chronic dysimmune demyelinating polyneuropathy: a clinical and electrophysiological study of 93 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; **61**: 36-42.
- 4) Larue S, Bombelli F, Viala K, et al. Non-anti-MAG DADS neuropathy as a variant of CIDP: clinical, electrophysiological, laboratory features and response to treatment in 10 cases. *Eur J Neurol* 2011; **18**: 899-905.
- 5) Lunn MP, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **10**: CD00282
- 6) Latov N. Diagnosis and treatment of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Nat. Rev Neurol* 2014; **10**: 435-466.
- 7) Sung JY, Kuwabara S, Ogawara K, et al. Patterns of nerve conduction abnormalities in POEMS syndrome. *Muscle Nerve* 2002; **26**: 189-193.
- 8) 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.
- 9) Lunn MP. Neuropathies and paraproteins. *Curr Opin Neurol* 2019; **32**: 658-665.
- 10) Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA. Prognosis of patients with primary systemic amyloidosis who present with dominant neuropathy. *Am J Med* 1998; **104**: 232-237.
- 11) Kelly JJ Jr, Kyle RA, O'Brien PC, et al. The natural history of peripheral neuropathy in primary systemic amyloidosis. *Ann Neurol* 1979; **6**: 1-7.
- 12) Mathis S, Magy L, Diallo L, et al. Amyloid neuropathy mimicking chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2012; **45**: 26-31.

## 遺伝子検査の意義はあるか？

### 回答

- CIDP の罹患に特定の遺伝子変異が関与しているという報告はない。遺伝性ニューロパチーのなかには CIDP 様の経過を呈する症例もあるため、両者の鑑別は重要である。遺伝子検査は、非典型例、治療抵抗性、家族歴を有する症例に対しては遺伝性ニューロパチーとの鑑別に有用である。

### 解説

CIDP の罹患に特定の遺伝子変異が関与しているという報告はないが、遺伝性ニューロパチー (inherited polyneuropathy : IPN) のなかには、CIDP の発症経過や神経所見、電気生理学的所見を模倣する症例も存在するため、両者の鑑別には遺伝子検査は有用である<sup>1-6)</sup>。IPN には、Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) や遺伝性運動性ニューロパチー、遺伝性感覚性ニューロパチー、遺伝性圧脆弱性ニューロパチー (hereditary neuropathy with liability to pressure palsies : HNPP)、ATTRv アミロイドーシスなどの多くの病型があり、遺伝学的にも臨床的にも多様な疾患である。IPN 患者のなかには、家族歴のない孤発例も少なくなく、CIDP と類似する臨床経過、電気生理学的所見、脳脊髄液蛋白上昇を呈し、CIDP と誤診されている例が存在する<sup>1,2)</sup>。また、IPN は通常は緩徐進行性の経過をたどるが、急性または亜急性の発症で CIDP 様の経過を呈する非典型的 CMT1 症例 (CIDP-like variants of CMT1) も報告されており、その一部では副腎皮質ステロイド薬や免疫グロブリン静注療法 (IVIg) などの免疫療法が有効であった例も報告されている<sup>1,3)</sup>。特に CMT1A では PMP22 蛋白の過剰発現により引き起こされた脱髄が免疫応答の契機になり、二次的に炎症が惹起される機序が想定されている<sup>4)</sup>。TTR-FAP 患者でも CIDP と類似した臨床的・電気生理学的所見を呈することがあり、CIDP と誤診される報告が多数ある<sup>5,6)</sup>。近年、TTR-FAP は siRNA 製剤などの有効な治療法が確立してきているため、早期診断および CIDP との正確な鑑別のために遺伝子検査の重要性は高まってきている<sup>6)</sup>。

一方、CIDP 患者における IVIg に対する治療反応に関連する遺伝学的研究では、perforin 1 (PRF1) と Fc Gamma Receptor II b (FCGR2B) のプロモーター領域のバリエーション<sup>7)</sup> や transient axonal glycoprotein-1 (TAG-1) のバリエーション<sup>8)</sup> との関連が報告されている。

### 【今後の研究課題】

IPN は未知の原因遺伝子が多数存在すると考えられ、今後も IPN 新規原因遺伝子が明らかになれば、IPN と CIDP の鑑別診断に遺伝子検査はさらに有用なツールになると思われる。また、CIDP 患者の個々の発症および再発リスクや表現型、重症度、治療反応性、予後などに関連する遺伝学的背景が明らかになれば、患者一人一人に合わせた病状説明、治療法選択、ケアを提供できるようになり、個別化医療への応用が可能となるであろう。

## 文献

- 1) Rajabally YA, Adams D, Latour P, et al. Hereditary and inflammatory neuropathies: a review of reported associations, mimics and misdiagnoses. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; **87**: 1051-1060.
- 2) Hattori N, Yamamoto M, Yoshihara T, et al. Demyelinating and axonal features of Charcot-Marie-Tooth disease with mutations of myelin-related proteins (PMP22, MPZ and Cx32): a clinicopathological study of 205 Japanese patients. *Brain* 2003; **126**: 134-151.
- 3) Ginsberg L, Malik O, Kenton AR, et al. Coexistent hereditary and inflammatory neuropathy. *Brain* 2004; **127**: 193-202.
- 4) Gabriel CM, Gregson NA, Wood NW, et al. Immunological study of hereditary motor and sensory neuropathy type 1a (HMSN1a). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; **72**: 230-235.
- 5) Plante-Bordeneuve V, Ferreira A, Lalu T, et al. Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP). *Neurology* 2007; **69**: 693-698.
- 6) Taniguchi T, Ando M, Okamoto Y, et al. Elderly patients with suspected Charcot-Marie-Tooth disease should be tested for the TTR gene for effective treatments. *J Hum Genet* 2022; **67**: 353-362.
- 7) Kuitwaard K, van Doorn PA, Bengrine T, et al. Genetic biomarkers for intravenous immunoglobulin response in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol* 2021; **28**: 1677-1683.
- 8) 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.

## 導入療法として、免疫グロブリン静注療法と副腎皮質ステロイド薬はいずれが有効か？

### 回答

- 免疫グロブリン静注療法 (IVIg) と副腎皮質ステロイド薬は同等に有効であり、ともに第一選択薬であるが、患者背景・併存症に応じてどちらを選択すべきか判断すべきである。しかしながら、早期改善を期待する場合、あるいはステロイド薬に対する禁忌事項がある場合は、IVIg が導入療法として望ましい。

### 解説

IVIg と副腎皮質ステロイド薬との間には短期的効果には差がないことが示されている<sup>1,2)</sup>。IVIg とプレドニゾン内服 (60mg/日、連続2週間、以降1週ごとに10mg ずつ漸減) とIVIg (2g/kg 体重、1日または2日間) の二重盲検クロスオーバー試験では両群とも有効で、6週後の障害度に差がないことが示されている<sup>3)</sup>。IVIg (500mg/kg 体重、連続4日間) と経静脈的メチルプレドニゾン間欠パルス療法 (500mg、連続4日間) を毎月、6ヵ月間投与した群のRCTでは、無効や副作用で脱落する例はIVIg 群で有意に少なく、効果と認容性において、IVIg が優れていたことを報告している<sup>4)</sup>。

どちらを初回治療として用いるかは患者背景・併存症による。それぞれの副作用 (ステロイド薬：高血圧、糖尿病、骨粗鬆症など。IVIg：血漿製剤アレルギーの既往、血栓傾向) を考慮のうえで選択を行う。

### 【今後の研究課題】

副腎皮質ステロイド薬とIVIg、それぞれの治療反応性を予測する因子は何か？ CIDPの長期予後や副作用の影響も加味した際の生命予後に両者での差はあるか？ 治療を受けることの社会的負担、原疾患だけでなく副作用の治療コストまでも考慮した際の、両者の益と害のバランスはどうか？ などが今後の課題である。

### 文献

- 1) Van den Berg PYK, van Doorn PA, Hadden RDH, 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. *Eur J Neurol* 2021; **28**: 3556-3583.
- 2) Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, et al. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy more than no treatment. *Ann Neurol* 1982; **11**: 136-141.
- 3) Hughes R, Bensa S, Willison H, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001; **50**: 195-201.
- 4) Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; **11**: 493-502.

## Question &amp; Answer 3.1.2

## 3. CIDP の診療における Q&amp;A / 3.1. 治療選択肢

**維持療法として、免疫グロブリン療法（静注、皮下注）と副腎皮質ステロイド薬はいずれが有効か？****回答**

- 維持療法として免疫グロブリン療法は、免疫グロブリン静注療法 (IVIg) と免疫グロブリン皮下注療法 (SCIg) とともに同等に推奨される。副腎皮質ステロイド薬も初期治療から減量するが長期的効果は期待できる。いずれも寛解導入に用いられた治療を維持療法としても使用する。

**解説**

小規模の RCT により、IVIg と副腎皮質ステロイド薬との間には短期的効果に差がないことが示されているが、IVIg (500 mg/kg 体重、連続 4 日間) と経静脈的メチルプレドニゾロン間欠パルス療法 (500 mg、連続 4 日間) を毎月、6 ヶ月間投与した RCT では、投与終了後にこの 2 群を無治療で 6 ヶ月観察したところ、経静脈的メチルプレドニゾロン間欠パルス療法では再発がみられなかった (10 例中 0 例) もの、IVIg 群では、21 例中 8 例に再発がみられ、追加治療を必要としたことから、一定期間のパルス療法は効果が持続する可能性がある<sup>1-3)</sup>。

Hughes らのプラセボ群と IVIg 群の RCT (ICE study) のサブ解析では、IVIg 維持療法 (1 g/kg 体重、3 週間ごと) を行った結果、再発までの期間の有意な延長がみられ、握力、障害度、QOL の面から 24 週以上にわたって、患者の改善に寄与している<sup>4,5)</sup>。

また、IVIg に反応のあった CIDP 患者を対象に、プラセボ、低用量 SCIg (0.2 g/体重、毎週)、高用量 SCIg (0.4 g/体重、毎週) を 6 ヶ月間投与した RCT (PATH 試験) では、SCIg 維持療法は有効で、その後のオープン試験でも長期効果が確認されている<sup>6,7)</sup>。

これらの RCT の結果を踏まえて、EAN/PNS ガイドラインでも維持療法として、IVIg もしくは SCIg を同等に推奨している<sup>1)</sup>。

**【今後の研究課題】**

寛解導入において免疫グロブリン静注療法が有効な患者において IVIg、SCIg による維持療法はいずれも有効であるが、減量・中止の時期・方法については今後の見当が必要である。3～6 ヶ月間良好な寛解が継続すれば減量～中止に向かうとの有識者の意見があるが検証が必要である。副腎皮質ステロイド薬の減量～中止後に長期寛解が得られる患者は典型的 CIDP において 20～30% 存在する。この経過に関連する因子の検索が必要である。

**文献**

- 1) Van den Berg PYK, van Doorn PA, Hadden RDH, 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. *Eur J Neurol* 2021; **28**: 3556-3583.
- 2) Oaklander AL, Lunn MP, Hughes RA, et al. Treatments for chronic inflammatory demyelinating

polyradiculopathy (CIDP): an overview of systematic reviews (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD010369.

- 3) Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 493-502.
- 4) Hughes RA, Donofrio P, Bril V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy (ICE study): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 136-144.
- 5) Merkies IS, Bril V, Dalakas MC, et al. Health-related quality-of-life improvements in CIDP with immune globulin IV 10%: the ICE Study. *Neurology* 2009; 72: 1337-1344.
- 6) van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, et al. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PATH): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2018; 6: 35-46.
- 7) van Schaik IN, Mielke O, Bril V, et al. Long-term safety and efficacy of subcutaneous immunoglobulin IgPro20 in CIDP: PATH extension study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019; 6: e590.

## Question &amp; Answer 3.1.3

## 3. CIDP の診療における Q&amp;A / 3.1. 治療選択肢

**維持療法として、免疫グロブリン静注療法の用量・間隔をどのように決めるか？**

## 回答

- 初回の免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin : IVIg) に反応する CIDP 患者のなかには、追加治療をせずとも単相性経過を示す患者が 1~3 割存在する。一方、改善が不十分あるいは再燃がみられる患者では、何らかの維持療法を検討する。1 g/kg を 3 週ごとに行う IVIg の維持療法は選択肢のひとつである。しかし、すべての患者に長期維持療法は必要ではなく、6 カ月の寛解持続がみられた場合、減量~中止を検討する。

## 解説

初回の IVIg に反応した CIDP 患者の一部は 1 ケールの治療で寛解する。イタリアのコホートでは 12.3%<sup>1)</sup>、Gorson らは約 30% の患者が単相性経過を示したとされている<sup>2)</sup>。van Doorn らの 52 例の観察研究では、2 g/kg 体重の初回治療の結果、20 例 (38%) が無反応、9 例 (17%) は完全寛解に達し、26 例には何らかの改善がみられた。改善がみられた 21 例 (初回治療 responder の 66%) には反復投与が必要だった<sup>3)</sup>。

IVIg の維持療法として、1 g/kg 体重を 3 週間ごとに反復投与する方法の効果が確かめられている<sup>4,5)</sup>。この方法を用いた、117 例の患者が参加した RCT (ICE 試験) では、再発までの期間に有意な延長がみられ、握力、障害度、QOL の改善に寄与した<sup>4)</sup>。本邦で行われた 49 例のオープンラベル試験では、52 週の観察期間中 34 例 (69.4%) が改善状態を維持し、再発は 4 例 (10.8%) にみられた<sup>5)</sup>。

IVIg 維持療法の免疫グロブリン用量を評価した Progress in Chronic Inflammatory Demyelinating polyneuropathy (ProCID) 試験では、24 週時点の改善は、低用量 (0.5 g/kg/3 週) 群で 65%、中等用量 (1 g/kg/3 週) 群で 80%、高用量 (2 g/kg/3 週) 群で 92% であり、3 群間では低用量群と高用量群との間のみで有意差がみられた<sup>6)</sup>。

IVIg 維持療法の (総量は同量で) 少量頻回投与の有効性・安全性を検討した dose-response RCT in CIDP (DRIP) 試験では、少量頻回投与は従来の維持療法投与方法と比較しメリットは認められなかった<sup>7)</sup>。

症状の維持に必要な免疫グロブリン用量および間隔は個々の患者で異なる可能性がある。Lunn らは、1 回または 2 回の 2 g/kg 体重の IVIg で最大の効果を得たあとに、増悪に要する間隔を測定し、この間隔で 2 g/kg 体重の IVIg を 2 回行ったあと、間隔は変えないままで 20% ずつ投与量を減量していく IVIg 投与量・間隔の最適化法を提案した (図 1)。CIDP と多巣性運動ニューロパチー 71 例に対しこの方法を用いて用量調整を行ったところ、投与間隔は平均 4.3 週、用量は平均 1.4 g/kg 体重とすることができたとしている<sup>8)</sup>。

IVIg 維持療法で安定した患者を、投与中止群と継続群の 2 群に分け 24 週間比較した検討で

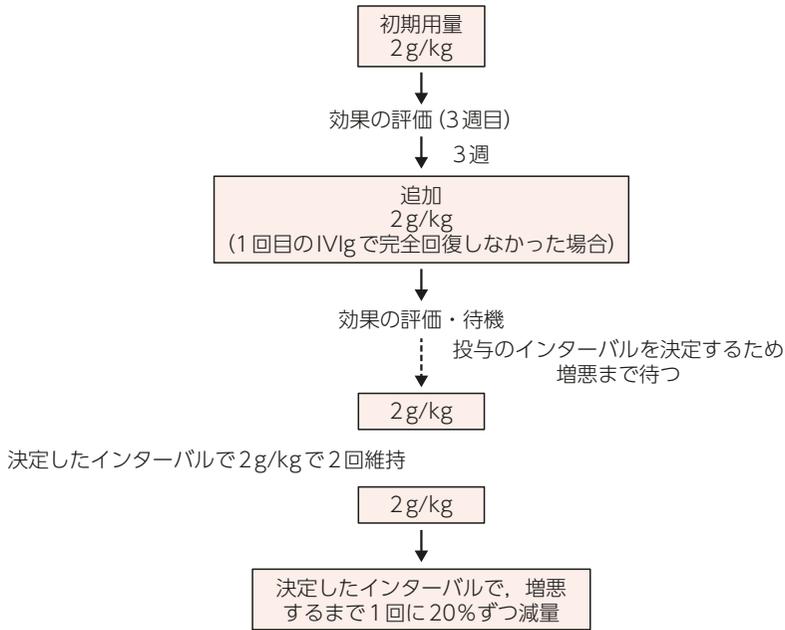


図1 IVIgの用量調節のためのアルゴリズム  
(Lunn MP, et al. J Peripher Nerv Syst 2016; 21: 33-37. <sup>8)</sup> より引用)

は、中止群の神経障害度に非劣勢は示されず、さらにIVIg中止群の28%の患者は76週にわたり神経障害度の悪化を示さなかった<sup>9)</sup>。ICE試験の延長試験でも、プラセボ群の再発は約50%であった<sup>4)</sup>。

まとめると、IVIgに反応する患者には、単相性経過の患者も1~3割認められるが、改善が不十分あるいは再燃がみられる患者では、何らかの維持療法を必要とする。一方で、IVIgの維持療法を選択する場合、すべての患者が常に維持療法を必要とするわけではなく、寛解がみられた場合、一定数の患者ではIVIgの減量または投与の中止が可能である。

### 【今後の研究課題】

現状ではCIDPの病勢評価は無治療時の増悪と治療への反応性に重きが置かれている。治療中で寛解が持続している症例の治療中止を判断するためのバイオマーカーの開発が望まれる。

## 文献

- 1) 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.
- 2) Gorson KC, Allam G, Ropper AH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. Neurology 1997; 48: 321-328.
- 3) van Doorn PA, Vermeulen M, Brand A, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Clinical and laboratory characteristics associated with improvement. Arch Neurol 1991; 48: 217-220.

- 4) 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.
- 5) Kuwabara S, Mori M, Misawa S, et al. Intravenous immunoglobulin for maintenance treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre, open-label, 52-week phase III trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; **88**: 832-838.
- 6) Cornblath DR, van Doorn PA, Hartung HP, et al. Randomized trial of three IVIg doses for treating chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain* 2022; **145**: 887-896.
- 7) Kuitwaard K, Brusse E, Jacobs BC, et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulin maintenance treatment regimens in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Eur J Neurol* 2021; **28**: 286-296.
- 8) Lunn MP, Ellis L, Hadden RD, et al. A proposed dosing algorithm for the individualized dosing of human immunoglobulin in chronic inflammatory neuropathies. *J Peripher Nerv Syst* 2016; **21**: 33-37.
- 9) Adrichem ME, Lucke IM, Vrancken A, et al. Withdrawal of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Brain* 2022; **145**: 1641-1652.

## 維持療法として、免疫グロブリン療法の静注と皮下注のいずれが有効か？

### 回答

- CIDPの維持療法におけるIVIgとSCIgはいずれも有効であるが、優劣を直接比較した試験はない。選択は個々の患者の状況に応じて検討されるべきである。

### 解説

CIDPに対する維持療法として免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin : IVIg) の効果は複数の試験で確認されている (第2章 CQ3, 第3章 Q&A 3.1.3 参照)。一方で、維持療法として免疫グロブリン皮下注療法 (subcutaneous immunoglobulin : SCIg) の効果を検討した PATH 試験では、IVIg 依存性が確認され、かつ IVIg (1 g/kg 体重/3 週) で症状を安定化させた 172 例を対象に、SCIg 0.2 g/kg/週 (57 例)、SCIg 0.4 g/kg/週 (57 例) およびプラセボの皮下注 (57 例) へ切り替えた。再発またはその他の理由による試験中止の割合は、SCIg 0.2 g/kg/W 群で 38.6%、SCIg 0.4 g/kg/週群で 32.8%、プラセボ群で 63.2% と、プラセボ群に対して SCIg 群は再発または試験中止の割合が有意に少なく、SCIg が IVIg の代替療法になりうることを示された<sup>1)</sup>。

しかしながら、一方では現在行われている標準的用量の IVIg 維持療法から SCIg への切り替えにより、24 週以内に 0.2 g/kg/週群で 33%、0.4 g/kg/週群で 19% の患者が再発していた (プラセボ群は 56%)。このことは、IVIg と SCIg の直接比較は行っていないものの、IVIg から SCIg への切り替え時に一定数の患者に再発が起こる可能性も示唆している<sup>1-3)</sup>。

SCIg に対する IVIg の利点は、血液中の免疫グロブリン濃度を速やかに上昇させるために即効性が期待できること、投与間隔は原則として 3 週に一度で済むこと、静注の手技は医療者が行うため患者が手技を獲得する必要はないこと、1 回の投与で静脈穿刺が 1 回で済むこと、などがある。欠点は、血中濃度の急激な上昇と関連すると考えられる副作用 (頭痛、嘔気、インフルエンザ様症状など) が出現しやすいこと、投与時に通院が必要で、多くの場合にその時間が自由に決められないこと、治療が長期に渡ると血管アクセスが困難になる症例が多いことなどがある。一方で、SCIg の利点は、免疫グロブリンの最高血中濃度が IVIg に比べて低く抑えられることから濃度依存性の副作用 (血栓塞栓症など) を回避できる可能性があること、週 1 回の投与が必要だが、自己注射が可能で通院の回数が少なく済み、患者が投与時間を自由に選択できることから仕事などの日常生活に影響を与えにくいこと、などがある。欠点は、自己注射の手技を獲得する必要があること (訪問看護などを利用すれば回避できる)、投与回数と穿刺部位が増えること、皮下注に起因する注射部位反応が多いことがあげられる<sup>3,4)</sup>。

CIDP に対する維持療法としての IVIg と SCIg の効果は両者とも確立しているが、現在のところ、両者の優劣は明らかではない。IVIg による維持療法を行っている患者の多くが SCIg に切り替え可能である。再発や副作用の問題がない患者では、上述のそれぞれの治療の利点と欠点

とを患者ごとに勘案して、状況に合わせて選択することになる。

**【今後の研究課題】**

CIDP の維持療法としての IVIg と SCIg の長期予後を比較する臨床研究が必要である。

---

**文献**

- 1) van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, et al. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2018; **17**: 35-46.
- 2) Uniyal R, Garg RK, Malhotra HS, et al. Intravenous versus subcutaneous immunoglobulin. *Lancet Neurol* 2018; **17**: 393.
- 3) Allen JA, Gelinas DF, Freimer M, et al. Immunoglobulin administration for the treatment of CIDP: IVIG or SCIG? *J Neurol Sci* 2020; **408**: 116497.
- 4) Goyal NA, Karam C, Sheikh KA, et al. Subcutaneous immunoglobulin treatment for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2021; **64**: 243-254.

## 治療効果をどのように判定するか？

### 回答

- 治療効果は、客観的な指標として能力低下 (disability) と機能障害 (impairment) の両者での改善を確認する必要がある。
- 電気生理学的検査での評価も有用である。

### 解説

EAN/PNS ガイドラインでの CIDP 診断基準<sup>1)</sup>では、免疫治療 (免疫グロブリン静注療法、血漿交換、副腎皮質ステロイド薬) への反応性は CIDP の診断を支持する項目とされた。一方で、免疫治療へ反応性があることは CIDP に特異的な所見ではなく他疾患でもみられること、および、免疫治療への反応性の欠如は CIDP を除外することにならないことに留意すべきである。

EAN/PNS ガイドラインでは、免疫治療への反応性の確認には、客観的な指標として能力低下 (disability) と機能障害 (impairment) の両者での改善を確認する必要があるとしている<sup>1)</sup>。能力低下 (disability) としては、Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS) (表 1)<sup>2)</sup> や Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) disability scale (表 2)<sup>3,4)</sup> で評価できる。機能障害 (impairment) は、Medical Research Council (MRC) sum score<sup>5)</sup> (0~60 : 左右の肩外転、肘屈曲、手根伸展、股関節屈曲、膝伸展、足関節背屈の MRC スコアの合計)、Modified INCAT Sensory sum score (mISS)<sup>6)</sup>、Neuropathy Impairment Score<sup>7)</sup>、ハンドヘルド

表 1 Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS)

患者回答方式		
以下の 24 項目に関して、それぞれ実施不可 (0 ポイント)、困難さはあるが実施可能 (1 ポイント)、容易に実施可能 (2 ポイント) のいずれであるか回答し、合計点 (I-RODS 合計スコア : 0~48 ポイント) を計算表に従って、百分率指標スコアに変換する (0 から 100 まで : 0 は最も高度の活動・社会参加制限、100 は活動・社会参加制限なし)		
評価項目 (24 項目)		
新聞 / 本を読む	食べる	自分の歯を磨く
上半身を洗う	トイレに座る	サンドイッチを作る
上半身の着衣	下半身を洗う	椅子を移動させる
錠のなかの鍵を回す	かかりつけ医へ通院	シャワーを浴びる
皿を洗う	ショッピングする	物をつかむ (ボールなど)
体をかがめて物をつかむ	階段一段を歩く	公共交通機関で移動する
歩いて障害物を避ける	1 km 未満の屋外歩行	重たい物を運び、かつ、降ろせる
ダンス	数時間の起立	走る

日本語訳版については validation されていない点に留意する。  
(van Nes SI, et al. Neurology 2011; 76: 337-345.<sup>2)</sup> より和訳)

表 2 Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) disability scale

上肢の障害
0：障害はない
1：片側ないし両側の上肢の障害があるが、以下のいずれの上肢機能も損なわれていない <ul style="list-style-type: none"> <li>・ジッパーの開閉とボタンかけ</li> <li>・洗髪と整髪</li> <li>・ナイフとフォークの使用（ナイフとフォークの習慣がない場合は、スプーンの使用）</li> <li>・小さな硬貨を扱う</li> </ul>
2：片側ないし両側の上肢の障害があり、上記の4つのいずれかに影響があるが遂行できないものはない
3：片側ないし両側の上肢の障害があり、上記の4つのうち1つないし2つが遂行できない
4：片側ないし両側の上肢の障害があり、上記の4つのうち3つないしすべてが遂行できない
5：いずれの上肢でも目的を持った動きが不可能
下肢の障害
0：歩行障害はない
1：歩行障害がある。しかし戸外で独歩可能
2：戸外の歩行に日常的に片側のサポート（杖、松葉杖、1本の腕）を必要とする
3：戸外の歩行に日常的に両側のサポート（2本杖、2本の松葉杖、歩行補助器、2本の腕の支持）を必要とする
4：戸外の移動には日常的に車椅子が必要。しかし、助けがあれば立位や数歩の歩行が可能
5：移動は車椅子に限定され、助けがあっても立位や数歩の歩行は不可能

Overall disability = 上肢 + 下肢の障害  
 (Hughes R, et al. Ann Neurol 2001; 50: 195-201. <sup>3)</sup> より引用)

表 3 治療反応性の目安となる評価パラメータの変化

<ul style="list-style-type: none"> <li>・ I-RODS : 4%ポイント以上の上昇</li> <li>・ INCAT disability scale : 1 ポイント以上の低下*</li> <li>・ mISS : 2 ポイント以上の低下</li> <li>・ MRC sum score (0~60) : 2~4 ポイント以上の上昇**</li> <li>・ 握力                      Martin 型握力系 : 8~14 kPa 以上の上昇**                      Jamar 型握力計 : 10%以上の上昇***</li> </ul>
---

I-RODS : Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale, INCAT : Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, mISS : Modified INCAT Sensory sum score  
 \*:ただし調整INCAT disability scale <sup>4)</sup>では上肢スケールで0と1との間の変化は有意としない点に注意する。  
 \*\*:高い基準が診断特異性を高めると考えられる  
 \*\*\*:連続3日間の平均値にすることで診断特異性を高める  
 (Van den Bergh PYK, et al. J Peripher Nerv Syst 2021; 26: 242-268. <sup>1)</sup> より作成)

ダイナモメーターを持った握力測定で評価できる。

どの程度の変化があれば治療反応性があると定義できるのか、十分な検証はされていないが、過去の臨床試験で用いられた基準が参考になる (表 3)。

経静脈的免疫グロブリン療法に関するランダム化対照比較試験のサブ解析では、臨床症状と電気生理学的検査 (複合筋活動電位 [compound muscle action potential : CMAP], 伝導ブロック, 運動神経伝導速度 [motor conduction velocity : MCV]) の改善度は有意な相関を示している<sup>8)</sup>。一方, CIDP 31 例の臨床症状と電気生理学的検査の検討では, 筋力低下と CMAP 低下, MCV 低下は相関したが, 伝導ブロックの有無と遠位潜時の延長は相関がなかった。多変量解析では CMAP 低下のみが筋力低下の規定因子であるが, 同時に MCV や遠位潜時データの改善, 伝導ブロック解除も予後規定因子として適切であると結論づけた<sup>9)</sup>。

### 【今後の研究課題】

CIDP での治療反応性に最も適した評価スケール・基準はいまだに明らかではなく、系統的な解析が必要である。

---

## 文献

- 1) 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.
- 2) van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, et al. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. *Neurology* 2011; **76**: 337-345.
- 3) Hughes R, Bensa S, Willison H, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001; **50**: 195-201.
- 4) 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 randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; **7**: 136-144.
- 5) Kleyweg RP, van der Meché FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 1991; **14**: 1103-1109.
- 6) Merkies IS, Schmitz PI, van der Meché FG, et al. Psychometric evaluation of a new sensory scale in immune-mediated polyneuropathies. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. *Neurology* 2000; **54**: 943-949.
- 7) Dyck PJ, Boes CJ, Mulder D, et al. History of standard scoring, notation, and summation of neuromuscular signs. a current survey and recommendation. *J Peripher Nerv Syst* 2005; **10**: 158-173.
- 8) Bril V, Banach M, Dalakas MC, et al. Electrophysiologic correlations with clinical outcomes in CIDP. *Muscle Nerve* 2010; **42**: 492-497.
- 9) Rajabally YA, Narasimhan M. Distribution, clinical correlates and significance of axonal loss and demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J Neurol* 2011; **18**: 293-299.

## Question &amp; Answer 3.2.2 3. CIDP の診療における Q&amp;A/3.2. マネジメント

## 外科手術および麻酔薬は病勢に影響するか？

## 回答

- CIDP での全身麻酔下手術はおそらく安全である。
- 筋弛緩薬，特に脱分極性筋弛緩薬の投与は慎重に行う。

## 解説

CIDP における全身麻酔下手術の安全性に関して，米国の 1 施設における後方視的解析が行われた<sup>1)</sup>。CIDP 17 例が全身麻酔を受け，5 例が脱分極性筋弛緩薬を，12 例が非脱分極性筋弛緩薬を使用されていた。術後に CIDP 症状が悪化したのは 3 例で，うち 1 例は術前の時点ですでに全身状態不良で術後 46 日後に栄養不良で死亡した。他の 2 例のうち 1 例は術後直ちに CIDP 症状が悪化した。術後 3 日以内に筋力は元の状態にまで改善した。もう 1 例では，CIDP 症状の悪化は術後数ヶ月で出現し，プレドニゾンの増量が必要となった。この検討に含まれた CIDP 患者は，筋弛緩薬に忍容性があると考えられた。

一方，筋弛緩薬の使用には懸念点も指摘されている。Guillain-Barré 症候群では，脱分極性筋弛緩薬による高カリウム血症から心停止にいたった症例があり<sup>2-4)</sup>，類縁疾患である CIDP でも投与は控えたほうがよいと考えられる。一方，非分極性筋弛緩薬の効果が遷延化した CIDP の報告があり<sup>5)</sup>，非分極性筋弛緩薬も必要最少量投与にとどめ，筋弛緩モニターの併用や，術後速やかに筋弛緩回復薬（スガマデクスなど）を投与するなどが実施されている<sup>1,6,7)</sup>。

脊髄くも膜下麻酔（脊髄麻酔），硬膜外麻酔の安全性に関するエビデンスはない<sup>8-11)</sup>。したがって，術後に神経症候が増悪した場合，原疾患の増悪か麻酔薬の副作用かの判断が困難となる場合がある。

CIDP バリエーション（多巣性 CIDP + 遠位型 CIDP）や多巣性運動ニューロパチーに対する全身麻酔・非分極性筋弛緩薬投与は，安全であったとの症例報告がある<sup>12-14)</sup>。

## 【今後の研究課題】

全身麻酔や筋弛緩薬，脊髄くも膜下麻酔，硬膜外麻酔いずれも，CIDP への安全性が確立しているとはいえ，より多数例を対象にした解析で検証が必要である。

## 文献

- 1) Mortenson AR, Sprung J, Watson JC, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and anesthesia: a case series. *Acta Neurol Belg* 2017; **117**: 895-901.
- 2) Feldman JM. Cardiac arrest after succinylcholine administration in a pregnant patient recovered from Guillain-Barré syndrome. *Anesthesiology* 1990; **72**: 942-944.
- 3) Dalman JE, Verhagen WI. Cardiac arrest in Guillain-Barré syndrome and the use of suxamethonium. *Acta Neurol Belg* 1994; **94**: 259-261.

- 4) Hor JY. Cardiac arrhythmia after succinylcholine administration in a patient with Guillain-Barré syndrome—a case report. *Middle East J Anaesthesiol* 2010; **20**: 881-883.
- 5) Hara K, Minami K, Takamoto K, et al. The prolonged effect of a muscle relaxant in a patient with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Anesth Analg* 2000; **90**: 224-226.
- 6) 丸山直子, 脇本麻由子, 稲森紀子ほか. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎合併患者3症例に対する全身麻酔経験. *麻酔* 2015; **64**: 852-855.
- 7) 箕田直治, 川人伸次, 里見志帆ほか. *麻酔* 2019; **68**: 409-412.
- 8) Schabel JE. Subarachnoid block for a patient with progressive chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Anesth Analg* 2001; **93**: 1304-1306.
- 9) Velickovic IA, Leicht CH. Patient-controlled epidural analgesia for labor and delivery in a parturient with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Reg Anesth Pain Med* 2002; **27**: 217-219.
- 10) Gupta B, Agrawal P, D'souza N, et al. Anaesthetic management and implications of a case of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Indian J Anaesth* 2011; **55**: 277-279.
- 11) Richter T, Langer KA, Koch T. Spinal anesthesia for cesarean section in a patient with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Anesth* 2012; **26**: 280-282.
- 12) Sales F, Cruz ARS, Maldonado F, et al. Perioperative management of Lewis-Sumner syndrome. *Cureus* 2023; **15**: e36297.
- 13) Roth SP, Gemma T, Dovich T, et al. Anesthetic management of a patient with distal acquired demyelinating symmetric (DADS) neuropathy under general anesthesia. *Cureus* 2022; **14**: e27417.
- 14) 日比野有輝, 山田忠則, 粕谷由子. 多巣性運動ニューロパチー患者において筋弛緩薬の作用が遅延した1症例. *岐阜赤十字病院医学雑誌* 2015; **26**: 29-32.

## 予後不良因子は何か？

### 回答

- 非若年での発症，男性であること，免疫治療に対する反応性を欠くこと，軸索障害を示唆する電気生理学的所見が予後不良因子である。

### 解説

予後不良因子に関する今までの研究成果の多くは，1施設での後方視的解析に基づいたものであり，症例数が比較的少数であるという限界がある。イタリアの1施設で実施された，CIDP 60例を対象にした後方視的解析では，女性であること，若年発症（45歳未満），再燃寛解型の臨床経過に加えて電気生理学的検査で軸索障害の所見を欠くことが modified Rankin Scale (mRS) での障害度の予後良好の予測因子として抽出された<sup>1)</sup>。また，別のイタリアの1施設で実施された，CIDP 60例を対象にした後方視的解析では，診断時に重症度 (mRS) が高度であることと，高齢発症が予後不良因子であった<sup>2)</sup>。本邦では，名古屋大学と千葉大学でそれぞれ実施された後方視的解析結果が報告されている。名古屋大学病院とその関連病院での CIDP 124名を対象にした解析では，高齢（65歳以上）での発症者では，若年発症（20歳未満）者や成人発症（20～64歳まで）者と比べて長期的な重症度 (mRS) が有意に高かった<sup>3)</sup>。千葉大学病院を受診した CIDP 38例を対象にした解析では，免疫治療後に完全寛解を達成した患者の特徴として，亜急性の発症や症状が左右対称性であること，副腎皮質ステロイド薬に反応すること，末梢神経伝導検査で遠位部優位の障害であることをあげている<sup>4)</sup>。治療反応性と長期予後との関連については，免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin : IVIg) 治療後の寛解状態の達成は，IVIg 開始後最初の6ヵ月間の良好な治療反応性が関連するとスペインから報告された<sup>5)</sup>。また，IVIg 維持療法中の患者で，免疫グロブリン投与後，次の投与までに臨床症候が変動する治療関連変動 (treatment related fluctuation : TRF) の頻度は，長期的な障害度とは関連がないとの後方視的検討結果が報告されている<sup>6)</sup>。

予後予測のバイオマーカーの検討も複数報告されている。軸索障害の指標とされる血清中ニューロフィラメント軽鎖 (neurofilament light chain : NfL) 濃度の上昇が，1年後の Medical Research Council (MRC) sum score 低下のリスク因子であった<sup>7)</sup>。一方，NfL は血清・脳脊髄液いずれにおいても長期的予後予測には有用でないとする報告もある<sup>8)</sup>。神経伝導検査では，軸索障害の存在が長期予後の不良因子であるとする複数の観察研究が報告されている<sup>1,9)</sup>。韓国の1施設での解析では，F波潜時や遠位複合筋活動電位 (compound muscle action potential : CMAP) 時間が長期転帰不良因子として抽出された<sup>10)</sup>。針筋電図で安静時自発電気が診断時に存在することは，長期的予後の不良因子との報告がある<sup>11)</sup>。超音波検査で神経肥厚の評価することは予後予測としての意義は限定的とされた<sup>12)</sup>。末梢神経生検標本を用いた病理像と予後との関連については，脱髄像を示す神経線維の割合が高いことと軸索消失の両者が長期予後不良と関連し

ていた<sup>13)</sup>。

### 【今後の研究課題】

予後予測因子を明らかにすることなどを目的に、少なくとも1,000例以上のCIDPを対象にした、前方視的多施設共同コホート試験であるInternational CIDP Outcome Study (ICOS)が実施中であり<sup>14,15)</sup>、その結果が注目される。

## 文献

- 1) Sghirlanzoni A, Solari A, Ciano C, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: long-term course and treatment of 60 patients. *Neurol Sci* 2000; **21**: 31-37.
- 2) Spina E, Topa A, Iodice R, et al. Early predictive factors of disability in CIDP. *J Neurol* 2017; **264**: 1939-1944.
- 3) 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.
- 4) Kuwabara S, Misawa S, Mori M, et al. Long term prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a five year follow up of 38 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; **77**: 66-70.
- 5) Querol L, Rojas-Garcia R, Casanovas C, et al. Long-term outcome in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy patients treated with intravenous immunoglobulin: a retrospective study. *Muscle Nerve* 2013; **48**: 870-876.
- 6) Cook M, Pasnoor M, Ajroud-Driss S, et al. CIDP prognosis in patients with IVIG treatment-related fluctuations. *Muscle Nerve* 2023; **67**: 69-73.
- 7) Godelaine J, De Schaepdryver M, Bossuyt X, et al. Prognostic value of neurofilament light chain in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain Commun* 2021; **3**: fcab018.
- 8) Kmezic I, Samuelsson K, Finn A, et al. Neurofilament light chain and total tau in the differential diagnosis and prognostic evaluation of acute and chronic inflammatory polyneuropathies. *Eur J Neurol* 2022; **29**: 2810-2822.
- 9) Al-Zuhairy A, Jakobsen J, Moldovan M, et al. Axonal loss at time of diagnosis as biomarker for long-term disability in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2022; **66**: 715-722.
- 10) Baek SH, Hong YH, Choi SJ, et al. Electrodiagnostic data-driven clustering identifies a prognostically different subgroup of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; **90**: 674-680.
- 11) Grüter T, Motte J, Fisse AL, et al. Pathological spontaneous activity as a prognostic marker in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Eur J Neurol* 2020; **27**: 2595-2603.
- 12) Telleman JA, Herraets IJT, Goedee HS, et al. Prognostic value of nerve ultrasonography: a prospective multicenter study on the natural history of chronic inflammatory neuropathies. *Eur J Neurol* 2021; **28**: 2327-2338.
- 13) Bouchard C, Lacroix C, Planté V, et al. Clinicopathologic findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1999; **52**: 498-503.
- 14) Bunschoten C, Eftimov F, van der Pol WL, et al. International chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy outcome study (ICOS): Protocol of a prospective observational cohort study on clinical and biological predictors of disease course and outcome. *J Peripher Nerv Syst* 2019; **24**: 34-38.
- 15) Bus SRM, Broers MC, Lucke IM, et al. Clinical outcome of CIDP one year after start of treatment: a prospective cohort study. *J Neurol* 2022; **269**: 945-955.

## Question &amp; Answer 3.2.4 3. CIDP の診療における Q&amp;A/3.2. マネジメント

## 高齢患者をどのように治療するか？

## 回答

- 高齢患者においても免疫治療として免疫グロブリン静注療法あるいは副腎皮質ステロイド薬、次いで血漿浄化療法が治療選択である。
- 高齢者では併存症を有することが多く、かつ、免疫治療で有害事象が生じやすい可能性があり、個々の症例の背景を考慮した治療法選択・治療実施が特に重要である。

## 解説

高齢の CIDP 患者を対象にした RCT や分析疫学的研究はなく、CIDP に対する 3 つの第一選択の治療法（免疫グロブリン静注療法 [IVIg]、副腎皮質ステロイド薬、血漿浄化療法）のいずれが高齢者に最も有効であるかということと比較した検討はない。したがって、高齢者に推奨される治療法の選定には、主として副作用の観点から判断される。併存症を有することの多い高齢者では、併存症の状態や多剤併用に伴う薬物相合作用などを考慮して、治療法を選択することが必要である<sup>1)</sup>。

本邦での免疫グロブリン製剤の市販後調査では、IVIg を反復投与した際の CIDP（多巣性運動ニューロパチー [MMN] 症例を含む解析）への有効性は、高齢者（65 歳以上）では非高齢者よりも低かった<sup>2)</sup>。一方、CIDP（MMN 症例を含む解析）での IVIg による副作用の頻度について、高齢者（65 歳以上）では非高齢者と比べ高くないと複数報告されている<sup>3-5)</sup>。しかし、高齢者での IVIg 実施は、血栓塞栓症や急性腎不全などの副作用の高リスクと一般的に考えられている<sup>6)</sup>。本邦で実施された IVIg 維持療法の臨床試験で、登録された CIDP 49 例中 2 例で脳梗塞を発症し、2 例いずれも高齢（66 歳、76 歳）かつ血管障害リスク（高血圧ないし糖尿病）を有する症例であった<sup>7)</sup>。

血漿交換療法を実施した慢性自己免疫性末梢神経障害 30 例（CIDP 11 例を含む）に関する、フランスの 1 施設での後方視的解析では、血漿交換療法は高齢（65 歳以上）か否かにかかわらず有効と考えられた<sup>8)</sup>。同じく、血漿交換療法を実施した高齢者（65 歳以上）50 例（CIDP 症例を含む）が記載なし；多くは Guillain-Barré 症候群や重症筋無力症、血液疾患）に関する、クロアチアの 1 施設での後方視的解析では、有害事象が 11% の症例でみられており、非高齢者（=64 歳以下）3.9% と比べて高頻度であった<sup>9)</sup>。副作用は、血液凝固や血管アクセス障害、軽度から中等度のアレルギー反応、筋肉痛、低血圧、前胸部圧迫感などであり、致命的な副作用はみられなかった。

副腎皮質ステロイド薬は、特に長期の投与により、多くの副作用（骨粗鬆症や糖尿病、高血圧など）を生じやすく、併存症を有することの多い高齢者では特に慎重に使用するべきである。日本老年医学会によって編集・発表された「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015」<sup>10)</sup> では、慢性安定期慢性閉塞性肺疾患の高齢患者に対して経口ステロイド薬は「特に慎重な投与を要する薬

剤」としてあげられているが、CIDPをはじめとした神経筋疾患の高齢患者には言及がなく、実際には多くの高齢CIDP患者へ副腎皮質ステロイド薬が使用されている。

### 【今後の研究課題】

3つの免疫治療法 (IVIg, 副腎皮質ステロイド薬, 血漿浄化療法) の間で有効性と安全性に差があるか、高齢者を対象にした比較したデータが必要である。

---

## 文献

- 1) Granger A, Zakin E. Immunotherapy for peripheral nerve disorders. *Clin Geriatr Med* 2021; **37**: 347-359.
- 2) 塚田 稔, 浦田智弘, 井原 悟ほか. ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン (献血ヴェノグロブリン IH5% 静注) の慢性炎症性脱髄性多発根神経炎, 多巣性運動ニューロパチーに対する使用成績調査結果 (第2報) 有効性に関する検討結果. *新薬と臨牀* 2017; **66**: 875-893.
- 3) 木村 淳. CIDP, MMN に対する献血グロベニン-I の使用成績調査結果. *診療と新薬* 2010; **47**: 764-797.
- 4) Lozeron P, Not A, Theaudin M, et al. Safety of intravenous immunoglobulin in the elderly treated for a dysimmune neuromuscular disease. *Muscle Nerve* 2016; **53**: 683-689.
- 5) 塚田 稔, 小笠原 篤, 浦田智弘ほか. ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン (献血ヴェノグロブリン IH5% 静注) の慢性炎症性脱髄性多発根神経炎, 多巣性運動ニューロパチーに対する使用成績調査結果 (第1報) 安全性に関する検討結果. *新薬と臨牀* 2017; **66**: 753-768.
- 6) Katz U, Achiron A, Sherer Y, et al. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy. *Autoimmun Rev* 2007; **6**: 257-259.
- 7) Kuwabara S, Mori M, Misawa S, et al. Intravenous immunoglobulin for maintenance treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre, open-label, 52-week phase III trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; **88**: 832-838.
- 8) Codron P, Cousin M, Subra JF, et al. Therapeutic plasma exchange in chronic dysimmune peripheral neuropathies: A 10-year retrospective study. *J Clin Apher* 2017; **32**: 413-422.
- 9) Basic-Jukic N, Brunetta B, Kes P. Plasma exchange in elderly patients. *Ther Apher Dial* 2010; **14**: 161-165.
- 10) 日本老年医学会 (編). 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015. メジカルビュー社, 東京, 2015.

**Question & Answer 3.2.5** 3. CIDP の診療における Q&A / 3.2. マネジメント**小児患者をどのように治療するか？****回答**

- 小児 CIDP の治療として成人患者と同様に副腎皮質ステロイド薬、免疫グロブリン製剤のいずれかを選択する。血漿浄化療法の有効性は期待されるが体外循環を要することから第二選択となる、
- 維持療法として免疫グロブリン静注・皮下注療法はおそらく有効である。
- 副腎皮質ステロイド薬の減量困難な難治症例には、免疫抑制薬の併用が有効である可能性がある。

**背景・目的**

CIDP は小児期では比較的まれな疾患であり、小児を対象とした RCT は存在しないため成人例に比較して治療に関する情報は限られている。成人 CIDP に有効な治療は小児 CIDP にも有効であるが、小児 CIDP では第一選択の治療に対する反応性が良好であることが多く、特に副腎皮質ステロイド薬に対する反応性は成人例よりも良好であるとされている。一方で再発を繰り返す難治例も存在する<sup>1-3)</sup>。

**解説**

CIDP の本邦での有病率は 10 万人あたり 3.3 人 (男女比, 1.5) とされ、高齢化に伴い有病率が増すとされている<sup>4)</sup>。15 歳未満の有病率は 10 万人あたり 0.23 人 (男性 0.22 人, 女性 0.24 人) との報告があり、小児期では比較的まれな疾患である<sup>5)</sup>。小児 CIDP では Charcot-Marie-Tooth 病などの遺伝性ニューロパチー類似の症候がみられることがあり、診断上注意が必要である<sup>1,6)</sup>。小児 CIDP は予後がよく、副腎皮質ステロイド薬に対する反応がよいという報告がある。しかし、小児 CIDP の治療に関するデザインされた RCT の報告はなく、小児 CIDP の治療に関する知見は、比較的少数の症例を対象とした症例集積研究または専門家の意見を中心としたレビューに基づいている<sup>6-12)</sup>。最も多く用いられている治療法は免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin : IVIg) と副腎皮質ステロイド薬、血漿浄化療法があるが、小児での治療効果の優劣を検討した研究は行われていない。

**1) 免疫グロブリン療法**

免疫グロブリン静注療法 (IVIg) は急性期には 0.4g/kg を 5 日間投与する。初回投与のみで治療を終了できる場合もあるが、再発のために定期的な反復投与を要することがある。寛解維持療法としては「1g/kg を 1 日投与」または「0.5g/kg を 2 日間連日投与」を 3 週間ごとに投与する。

免疫グロブリン皮下注療法 (SCIg) の使用については18歳未満の患者は臨床試験では除外されている。小児CIDP患者における静注製剤と皮下注製剤の有効性の差異に関するエビデンスのある報告はなく、症例報告レベルにとどまる<sup>13)</sup>。小児CIDP患者の維持療法に関する治験によるエビデンスはないが、おそらく静注・皮下注療法とも有効である。

## 2) 副腎皮質ステロイド薬

副腎皮質ステロイド薬のなかではプレドニゾロン (PSL) が最も多く用いられている。具体的な投与方法が記載されていない報告が多いが、プレドニゾロンを1mg/kg/日経口投与で開始し、4~5週使用したあとに漸減するプロトコルが多く用いられている。多数例で少なくとも一時的に有効であるが、減量によりしばしば再発が認められ、長期投与となる場合がある。メチルプレドニゾロンによるパルス療法は症例報告にとどまる。

副腎皮質ステロイド薬の長期投与には、成長障害や肥満、Cushing症候群などの副作用が問題となる場合があり、小児の年齢や成長への影響を考慮した対応が必要になる<sup>8,9)</sup>。

## 3) 血漿浄化療法

血漿浄化療法は比較的少数の症例で実施され、その多くの例では有効であった。具体的な実施スケジュールが記載されていない報告がほとんどである。小児CIDPではブラッドアクセスの確保や鎮静の必要性などから、実施が困難な場合も多い。そのため副腎皮質ステロイド薬やIVIgに続く選択肢として位置づけられる。

## 4) 免疫抑制薬

免疫抑制薬としてはアザチオプリン (AZA)、シクロホスファミド (CPA)、メトトレキサート (MTX)、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムスの使用報告がある。AZAは副腎皮質ステロイド薬の代替治療あるいは併用療法として使用され、一部の報告ではその有効性を指摘している<sup>14)</sup>。CPAの使用例は症例報告レベルにとどまっている<sup>8,10)</sup>。

## 5) 生物学的製剤

小児CIDPの難治症例に対して、リツキシマブ (RTX) が使用され有効であったとする報告がある<sup>15,16)</sup>。

### 【今後の研究課題】

小児CIDPを対象とした治験はなく、おそらく今後も実施は困難であるが、長期のリアルワールドデータを蓄積して最適治療法を確立する必要がある。

## 文献

- 1) 馬場正之, 高田博仁, 富山誠彦ほか. 小児の慢性炎症性脱髄性多発神経炎. 脳神経 1993; 45: 233-240.
- 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) Connolly A. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in childhood. *Pediatr Neurol* 2001; 24: 177-183.
- 4) Aotsuka Y, Misawa S, Suichi T, et al. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in Japanese nationwide survey: analyses of 1257 patients. *Neurology* 2024; 102: e209130.

- 5) Iijima M, Koike H, Hattori N, et al; Refractory Peripheral Neuropathy Study Group of Japan. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; **79**: 1040-1043.
- 6) Hattori N, Ichimura M, Aoki S, Nagamatsu M, Yasuda T, Kumazawa K, et al. Clinicopathological features of chronic inflammatory polyradiculoneuropathy in childhood. *J Neurol Sci* 1998; **154**: 66-71.
- 7) Nevo Y, Pestronk A, Kornberg A, Connolly A, Yee W, Iqbal I, et al. Childhood chronic inflammatory demyelinating neuropathies: clinical course and long-term follow-up. *Neurology* 1996; **47**: 98-102.
- 8) Ryan M, Grattan-Smith P, Procopis P, Morgan G, Ouvrier R. Childhood chronic inflammatory polyneuropathy: clinical course and long-term outcome. *Neuromuscul Disord* 2000; **10**: 398-406.
- 9) Simmons Z, Wald J, Albers J. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children: long-term followup, with comparison to adults. *Muscle Nerve* 1997; **20**: 1569-1575.
- 10) Harada Y, Herrmann DN, Logigian EL. Pediatric CIDP: Clinical features and response to treatment. *J Clin Neuromusc Dis* 2017; **19**: 57-65.
- 11) 住友典子, 石山昭彦, 竹下絵里ほか. 小児慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーの多様性. *脳と発達* 2019; **51**: 303-308.
- 12) McMillan HJ, Kang PB, Jones HR, Darras BT. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: combined analysis of a large cohort and eleven published series. *Neuromuscul Disord* 2013; **23**: 103-111.
- 13) 松林朋子, 玉利明信, 村上智美ほか. 小児慢性炎症性脱髄性多発神経炎に対する皮下注用免疫グロブリン製剤の使用経験. *脳と発達* 2022; **54**: 132-134.
- 14) Cabasson S, Tardieu M, Meunier A, Rouanet-Larriviere MF, Boulay C, Pedespan JM. Childhood CIDP: study of 31 patients and comparison between slow and rapid-onset groups. *Brain Dev* 2015; **37**: 943-951
- 15) Łukawska M, Potulska-Chromik A, Kostera-Pruszczyk A et al; Pediatric CIDP: Diagnosis and Management. A Single-Center Experience. *Front Neurol* 2021; **12**: 667378.
- 16) Kim W, Shim YK, Choi SA, Kim SY, Kim H, Lim BC, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: plasmapheresis or cyclosporine can be good treatment options in refractory cases. *Neuromuscul Disord* 2019; **29**: 684-692.

## 拳児希望の患者、妊娠した患者をどうマネジメントするか？

### 回答

- 拳児希望の CIDP 患者では、妊娠準備期より症状の安定化を図り、妊娠自体が CIDP に与える影響、妊娠中の治療方針、授乳への対応など十分な情報提供を行い、治療計画を立てておく。
- CIDP は妊娠中に発症あるいは再発しやすく、特に妊娠第 3 期でリスクが高い。
- 妊娠中の症状増悪時は、副腎皮質ステロイド薬、免疫グロブリン製剤、血漿浄化療法のいずれかを選択し、それぞれの治療法に伴う副作用を軽減する対策を講じる。
- 妊娠前より免疫抑制薬を使用している場合は、妊婦禁忌の薬剤は中止し、他の治療へ変更する。
- 妊婦および授乳に関する情報は、絶えずアップデートされており、薬剤添付文書や米国 FDA 分類、豪州 ADEC 基準などを参考にする。

### 解説

CIDP は 40～60 歳代の男性優位に好発するが、妊娠可能年齢の女性においても CIDP は発症しうる。CIDP が妊娠に及ぼす影響に関して、十分なエビデンスを示す大規模研究はなく、単一施設からの少数の症例報告にとどまる<sup>1-8)</sup>が、妊娠中は CIDP が発症あるいは増悪しやすいことを示唆する報告がある。妊娠可能年齢の女性 CIDP 患者 16 例における後方視的調査<sup>1)</sup>において、17～50 歳の女性 CIDP 患者 9 例（合計 15 件の妊娠）が妊娠し、妊娠中の年間再発率は 0.53 と有意に高かった（妊娠歴のない 7 例の年間再発率：0.13； $p=0.01$ 、妊娠歴のある 9 例の非妊娠時年間再発率：0.17； $p=0.02$ ）。CIDP に対する妊娠の影響に関する 1969～2020 年までの文献を検討したシステマティックレビューでは、妊娠中に CIDP を発症あるいは再発した 24 例（合計 34 件の妊娠）を検討している<sup>9)</sup>。このうち 71%（17/24 例）は初回妊娠中に CIDP を発症した。妊娠中の再発は 71%（17/24 件の妊娠）であった。54%（14/26 件の妊娠）は、妊娠後期に発症あるいは再発しており、特に妊娠第 3 期に生じやすいことが示されている。妊娠回数を経るたびに妊娠中の再発時期が早くなった例が報告されており<sup>2)</sup>、第 2 子以降の妊娠では妊娠中再発がより早期に起こる可能性がある。出産前後には、一時的に CIDP 症状が自然改善したり、逆に悪化したりする報告<sup>4-6)</sup>があり、症状が変動する可能性がある。出産に伴う血中コルチゾール値や性ホルモンの変化の影響が示唆されるが、詳細な機序は不明である<sup>7,8)</sup>。

妊娠中の CIDP 発症または再発、増悪に対して経口副腎皮質ステロイド薬、ステロイドパルス療法、血漿浄化療法、免疫グロブリン療法を施行した場合に分娩、胎児に重大な影響を与えたという報告はない。

また、妊娠中の電気生理学的検査は安全に施行できる。妊娠末期の検査が長時間を要する場合、妊娠子宮の下大静脈圧迫による仰臥位低血圧症候群に注意が必要である。

## 1) 妊娠前の対応

CIDP 自体の胎児への直接的な悪影響はないと考えられる。妊娠前より、挙児希望患者には妊娠・出産が CIDP の症状・治療に及ぼす影響について十分に説明し、理解を得て、出産に望めるように配慮する。可能であれば妊娠前より症状の安定化を図り、妊娠準備を進めておく。

経口避妊薬服用後に再発を認めた CIDP 例の報告があり、性ホルモンが CIDP 再発に影響した可能性が示唆されている<sup>2)</sup>。経口避妊薬の服用を避けるエビデンスはないが、注意は必要である。

CIDP の維持治療として、副腎皮質ステロイド薬、免疫グロブリン維持療法を継続している場合は、症状が安定していればそのまま継続する。副腎皮質ステロイド薬を使用している場合は、妊娠糖尿病、糖尿病合併妊娠に関する情報提供を行う。催奇形性のある免疫抑制薬を使用している場合は中止し、他の治療への変更が必要である。また、自己判断で内服を中断しないように指導する。メトトレキサートは添付文書上、投与中および投与終了後少なくとも 1 月経周期は妊娠を避け、また男性患者においても、投与中および投与終了後少なくとも 3 ヶ月間は配偶者が妊娠を避けるように記載されている。

## 2) 妊娠期間中

妊娠が判明した時点で、維持療法として免疫抑制薬を使用している場合、妊婦および胎児への影響を十分に再確認し、適切に対処することが重要である。妊婦に投与禁忌でない免疫抑制薬の使用は必ずしも制限されないが、薬剤情報、投与の必要性、有効性、既知のリスクについて、十分な説明と承諾を得たうえで、投与の有益性が危険性を上回ると考えられる場合において、できるだけ胎児へのリスクが少ないものを選択する。基本的には妊娠中の免疫抑制薬新規開始は避けたほうがよい。

CIDP の妊娠期間中および産褥期の再発に対するエビデンスのある治療の報告はない。CIDP の第一選択治療法である経静脈的免疫グロブリン療法、副腎皮質ステロイド薬の経口あるいはパルス療法、血漿浄化療法は、有効かつ安全に施行できる。個々のリスク評価と起こりえる副作用への対応は必要である。妊婦は深部静脈血栓症のリスクが高く、副腎皮質ステロイド薬や免疫グロブリン製剤を使用する際は、血栓リスクを軽減する対策を検討する。

周産期において、硬膜外麻酔や脊椎麻酔の安全性に関するエビデンスはないが、安全に施行できたとの症例報告がある<sup>7,9)</sup>(第3章 Q&A 3.2.2 参照)。全身麻酔下手術時に使用した筋弛緩薬の効果が遷延した報告がある<sup>10,11)</sup>。鉗子・吸引分娩・帝王切開などは、純粋に産科的適応に基づいて施行されるべきである。出産前後で症状が変動しやすいことが報告されており、CIDP 自体の悪化なのか、出産に伴う他の要因の影響なのか判断するためには、定期的な神経学的評価が必要である。

## 3) 産褥期

治療薬の乳汁を介した乳児への移行に関する情報提供が必要である。CIDP 自体による母乳育児制限は必要ない。

授乳に関する情報は、薬剤添付文書やインタビューフォーム、国立成育医療研究センターホームページ (<https://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>) 内の「妊娠と薬情報センター」にある薬剤リストなどを参考にする。また、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) の薬剤胎児危険度分類基準 (2015 年 6 月にカテゴリ分類記載は廃止) (表 1)、豪州医薬品評価

表1 米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) 薬剤胎児危険度分類基準

A	適切で対照のある研究で、妊娠第一期の胎児に対するリスクが証明されておらず、かつそれ以降についてもリスクの証拠がない。
B	動物実験では胎児に対するリスクが確認されていないが、妊婦に対する適切で対照のある研究が存在しないもの。または、動物実験で有害な作用が確認されているが、妊婦における適切で対照のある研究では胎児へのリスクが確認されていない。
C	動物実験では胎児への有害作用が確認されているが、妊婦に対する適切で対照のある研究が存在しないもの。しかしながら、その薬物の潜在的利益のため、潜在的リスクがあっても妊婦への使用が正当化される場合がありうる。
D	使用・市販後調査あるいはヒトにおける研究において、胎児への有害作用によるリスクを示す明確なエビデンスがあるが、その薬物の潜在的利益のため、潜在的リスクがあっても妊婦への使用が正当化される場合がありうる。
X	動物およびヒトにおける研究で明らかに胎児異常を発生させる、かつ/または使用・市販後調査で胎児への有害作用によるリスクを示す明確なエビデンスがあり、その薬剤の妊婦への使用に関連する潜在的リスクが潜在的利益よりも明らかに大きい。(事実上の禁忌)

FDAは2015年6月30日をもってカテゴリー分類の記載を廃止している。

表2 豪州医薬品評価委員会 (Australian Drug Evaluation Committee : ADEC) 基準

A	多数の妊婦および妊娠可能年齢の女性に使用されていた薬だが、奇形や胎児に対する直接・間接の有害作用の頻度が増大するといういかなる証拠も観察されていない。
B1	妊娠および妊娠可能年齢の女性への使用経験はまだ限られているが、奇形やヒト胎児への直接・間接的有害作用の発生頻度の増加は観察されていない。動物を用いた研究では、胎児への障害の発生が増加したという証拠は示されていない。
B2	妊娠および妊娠可能年齢の女性への使用経験はまだ限られているが、奇形やヒト胎児への直接・間接的有害作用の発生頻度の増加は観察されていない。動物を用いた研究は不十分又は欠如しているが、利用可能なデータでは胎児への障害の発生が増加したという証拠は示されていない。
B3	妊娠および妊娠可能年齢の女性への使用経験はまだ限られているが、奇形やヒト胎児への直接・間接的有害作用の発生頻度の増加は観察されていない。動物を用いた研究では、胎児への障害の発生が増えるという証拠が得られている。しかし、このことについて、ヒトに関しての意義ははっきりしていない。
C	薬理効果によって、奇形を引き起こすことなく、胎児や新生児に有害作用を引き起こすか、又は、有害作用を引き起こす可能性が疑われる薬。これらの効果は可逆的なこともある。
D	ヒト胎児の奇形や不可逆的な障害の発生頻度を増すと疑われる。又はその原因と推測される薬。これらの薬にはまた、有害な薬理作用があるかもしれない。
X	胎児に永久的な障害を引き起こすリスクの高い薬であり、妊娠中あるいは妊娠の可能性がある場合は使用すべきでない。

委員会 (Australian Drug Evaluation Committee : ADEC) 基準 (表2)、書籍 Hale's Medications & Mothers' Milk の Lactation Risk Categories (LRC) (表3) などの胎児および授乳リスク分類を参考にする<sup>12)</sup>。表4にCIDDPで用いる可能性の薬剤の妊婦・胎児および授乳に与える影響をまとめた。

#### 4) 副腎皮質ステロイド薬

副腎皮質ステロイド薬を服用中でも授乳は比較的安全である。ただし、妊娠第1期の高用量使用は胎児の口蓋裂の頻度を3倍以上上昇させることが報告されており<sup>13)</sup>、この時期の高用量

表3 Lactation Risk Categories (LRC)

	分類	評価	
L1	Compatible 適合	Safest 最も安全	多くの授乳婦が使用するが、児への有害報告なし。対照試験でも児に対するリスクは示されず。乳児に害を与える可能性はほとんどない、又は経口摂取しても吸収されない。
L2	Probably Compatible 概ね適合	Safer 比較的安全	少数例の研究に限られるが、乳児への有害報告なし。リスクの可能性はある根拠はほとんどない。
L3	Probably Compatible 概ね適合	Moderately safe やや安全	授乳婦の対照試験はないが、児に不都合な影響が出る可能性がある。又は対照試験でごく軽微で危険性のない有害作用しか示されていない。潜在的な有益性が児の潜在的なリスクを凌駕する場合のみ投与（論文データがない新薬は安全と考えられても自動的にL3）
L4	Potentially Hazardous 悪影響を与える可能性あり	Possibly hazardous やや危険	児や乳汁産生にリスクがあるという明らかな証拠があるが、授乳婦の有益性が児へのリスクを上回る場合は許容。
L5	Hazardous 危険	Contraindicated 禁忌	授乳婦の研究で児に重大で明らかなリスクがヒトでの使用経験を基に示されている。よって児に重大な障害を引き起こすリスクが高い。母乳育児の女性には禁忌。

(Medication and Mothers' Milk 2022 より抜粋作成)

使用は避けたほうがよい。また、副腎皮質ステロイド薬の長期投与は、糖尿病、高血圧などの妊娠合併症が増加することで、胎児成長に影響する可能性があり、十分な情報提供が重要である。プレドニゾロンの母乳中への移行は、母体プレドニゾロン投与量の0.1%以下であり、乳児への影響は少ないと考えられることから、通常の経口投与量では母乳を制限する必要はない<sup>14)</sup>。

### 5) 免疫グロブリン製剤

妊娠時のCIDPにおける免疫グロブリン療法の有効性、安全性に関してエビデンスのある報告はないが、母体への有害事象も少なく、胎児の発達への重篤な作用や催奇形性を認めたという報告もない。したがって、免疫グロブリン療法は妊娠期間中、分娩後の増悪時には、第一選択の治療となる。また、免疫グロブリン維持療法も継続して支障はないと考えられる。ただし、血液製剤である免疫グロブリンは、ヒトパルボウイルスB19感染のリスクがあるため、妊娠中の投与に関しては、十分な情報提供が必要で、慎重に検討する。治療上の有益性が危険性を上回ると判断した場合に、感染リスクを患者に説明したうえで投与するべきである。妊娠CIDP患者における静注製剤と皮下注製剤の有効性の差異に関するエビデンスのある報告はない。

### 6) 血漿浄化療法

妊娠中CIDPに対する血漿浄化療法の有効性、安全性に関してエビデンスの高い報告はないが、症例報告レベルでは、比較的安全に施行可能である。循環動態への影響を考慮し、十分な情報提供と承諾を得たうえで、施行を検討する。

### 7) アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス

妊娠および胎児に対する安全性、有害事象に関してアザチオプリン、シクロスポリン、タク

表4 CIPDP で用いる可能性のある薬剤の妊婦・胎児および授乳に与える影響

	妊婦・胎児への影響	授乳への影響
副腎皮質ステロイド	治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。 高用量で、成長発達への影響、口蓋裂・口唇裂、副腎不全 催奇形性あり（動物実験のみ） （参考）米国FDA分類：C、豪州ADEC基準：A	治療上の有益性および母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。乳汁への移行あり。 （参考）LRC：L2（デキサメタゾン）はL3）
免疫グロブリン製剤	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 ヒトパルボウイルスB19感染の可能性を否定できない。感染した場合には胎児への障害（流産、胎児水腫、胎児死亡）が起こる可能性がある。 （参考）米国FDA分類：C、豪州ADEC基準：A	記載なし （参考）LRC：L2
アザチオプリン	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 妊娠する可能性のある女性には、本剤が有するリスクを説明すること。可能な限り、投与期間中の妊娠を避けさせることが望ましい。 リンパ球染色体異常、先天性奇形、血球減少、低出生体重児、流産。 催奇形性あり（ヒトおよび動物実験） （参考）米国FDA分類：D、豪州ADEC基準：D	授乳を中止させること。 （参考）LRC：L3
シクロスポリン	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 早産、低出生体重児、先天奇形。催奇形性あり（動物実験のみ） （参考）米国FDA分類：C、豪州ADEC基準：C	授乳しないことが望ましい。乳汁への移行あり。 （参考）LRC：L3
タクロリムス	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 早産、低出生体重児、先天奇形、高カリウム血症、腎機能障害。 催奇形性あり（動物実験のみ） （参考）米国FDA分類：C、豪州ADEC基準：C	授乳しないことが望ましい。乳汁への移行あり。 （参考）LRC：L3
リツキシマブ	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 末梢血リンパ球減少。 （参考）米国FDA分類：C、豪州ADEC基準：C	治療上の有益性および母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。乳汁への移行あり （参考）LRC：L3
シクロホスファミド	投与禁忌。催奇形性あり（ヒトおよび動物実験） （参考）米国FDA分類：D、豪州ADEC基準：D	授乳を避けさせること。乳汁への移行あり （参考）LRC：L5
ミゾリピン	投与禁忌。催奇形性あり（ヒトおよび動物実験） （参考）米国FDA分類：記載なし、豪州ADEC基準：記載なし	授乳中の投与に関する安全性は確立していないので、授乳中に投与する場合には授乳を中止させること。 （参考）LRC：記載なし
ミコフェノール酸モフェチル	投与禁忌。先天奇形（> 25%）、流産（45～49%）。 催奇形性あり（ヒトおよび動物実験） （参考）米国FDA分類：D、豪州ADEC基準：D	治療上の有益性および母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトでの乳汁への移行は不明。 （参考）LRC：L5
メトトレキサート	投与禁忌。催奇形性あり（ヒトおよび動物実験） （参考）米国FDA分類：X、豪州ADEC基準：D	授乳しないことが望ましい。乳汁への移行あり。 （参考）LRC：L4

ロリムスと副腎皮質ステロイド薬を比較した報告はない。本邦薬剤添付文書上、3剤とも妊婦に対しては有益性投与の扱いとなっている。アザチオプリンは、妊娠早期の投与により早産や低出生体重児、心室中隔欠損症・心房中隔欠損症が増える危険性がある<sup>15)</sup>。妊娠前から内服しており、薬剤変更が困難な場合、胎児への影響、母体への有益性・必要性を十分に説明し、理解を得たうえで、継続する。可能な限り、投与中の妊娠は避け、授乳も中止する。シクロスポリン、タクロリムスの妊婦への使用で有意な催奇形性の報告はないが、早産や低出生体重児が

増加する傾向があり、注意を要する<sup>16)</sup>。なお、授乳しないことが望ましい。

## 8) リツキシマブ

リツキシマブも催奇形性の報告はなく、本邦薬剤添付文書上、妊婦・授乳に対しては有益性投与および有益性授乳の扱いである。新生児 B 細胞に影響する可能性があり、妊娠中に使用した場合は、注意が必要である。

## 9) 妊婦使用禁忌の薬剤

シクロホスファミド、ミゾリピン、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサートは、いずれもヒトでの催奇形性が知られており、妊娠または妊娠している可能性のある女性には禁忌である。

### 【今後の研究課題】

妊娠中の CIDP 発症や再発に関して、多数例での報告は少ない。妊娠中の CIDP 発症および再発に関する病態機序を明らかにするためには、今後の更なる大規模検討が必要である。

---

## 文献

- 1) McCombe PA, McManis PG, Frith JA, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy associated with pregnancy. *Ann Neurol* 1987; **21**: 102-104.
- 2) Calderón-González R, González-Cantu N, Rizzi-Hernandez H. Recurrent polyneuropathy with pregnancy and oral contraceptives. *N Engl J Med* 1970; **282**: 1307-1308.
- 3) 岩井正純, 井上真理, 近藤一郎ほか. 慢性炎症性脱髄性多発性神経根炎 (CIDP) 合併妊娠の 1 例. *産科と婦人科* 1988; **55**: 1243-1246.
- 4) 川田憲一, 中山茂穂, 内藤 寛ほか. 妊娠に伴って発症し, 分娩後に急速な自然寛解をみた慢性炎症性脱髄性多発性神経根炎の 1 例. *臨床神経学* 1992; **32**: 78-80.
- 5) 白田明子, 山根清美, 小林道子ほか. 妊娠中に発症した慢性炎症性脱髄性多発性神経根炎の 1 例. *運動障害* 1996; **6**: 53-58.
- 6) 和泉唯信, 澤田秀幸, 宇高不可思ほか. 産褥期に著明に増悪した慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーの 1 例. *神経治療学* 2000; **17**: 19-23.
- 7) 山田衣璃, 芝 順太郎, 堀田訓久ほか. 妊娠を契機に慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーを発症した妊婦の帝王切開の麻酔経験. *分娩と麻酔* 2016; **98**: 144-146.
- 8) 白石直之, 木下 允, 清水幹人ほか. 妊娠の度に再発を繰り返した慢性炎症性脱髄性多発性神経根ニューロパチーの 1 例. *臨床神経* 2018; **58**: 127-130.
- 9) Kohle F, Kuwabara S, Lehmann HC. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and pregnancy: systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021; **92**: 473-478.
- 10) 久保古寿江, 村尾浩平, 宮本悦子ほか. ロクロニウムの作用発現時間が遅延し, 拮抗が困難であった慢性炎症性脱髄性多発性神経根炎患者の 1 症例. *麻酔* 2019; **68**: 1219-1230.
- 11) Hara K, Minami K, Takamoto K, et al. The prolonged effect of a muscle relaxant in a patient with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Anesth Analg* 2000; **90**: 224-226.
- 12) Thomas W. Hale, PhD, Kaytlin Krutsch, PharmD, MBA, BCPS. Hale's Medications & Mothers' Milk 2023: A Manual of Lactational Pharmacology, Springer Publishing Company, 2022.
- 13) Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; **62**: 385-392.
- 14) Ost L, Wettrell G, Björkhem I, et al. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr* 1985; **106**: 1008-1011.
- 15) Cleary BJ, Källén B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; **85**: 647-654.
- 16) Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, et al. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001; **71**: 1051-1055.

## 疼痛をどう治療するか？

### 回答

- CIDP で疼痛を主訴とする患者は少ないことから、疼痛が高度な場合には CIDP 以外の疾患の鑑別が必要である。疼痛に対しては神経障害性疼痛のガイドラインに従った治療を考慮する。

### 解説

CIDP の経過中の疼痛の有病率は、システマティックレビューでは 46% と推定され<sup>1)</sup>、Thakur らがレビューした異なる研究では 7~72% の間で幅があった<sup>2)</sup>。Bjelica らの研究では、79 人の CIDP 患者のうち 20% に神経障害性疼痛がみられ、さらに 20% が以前に神経障害性疼痛の治療薬を服用していた<sup>3)</sup>。また、肥大した脊髄根の圧迫による疼痛が CIDP でまれに報告されている<sup>4)</sup>。しかしながら、CIDP で疼痛を主訴とする患者は少ないことから、痛みを主訴とする患者では糖尿病性ニューロパチー、アミロイドーシス、POEMS 症候群、血管炎性ニューロパチー、悪性リンパ腫などの鑑別が必要である<sup>5,6)</sup>。

CIDP における疼痛の治療に関する研究は少なく、一般的な神経障害性疼痛のガイドラインに従った治療を考慮する<sup>7,8)</sup>。これらのガイドラインでは、三環系抗うつ薬、プレガバリン、ガバペンチン、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（デュロキセチンまたはベンラファキシン）を第一選択薬として推奨している。

### 【今後の研究課題】

CIDP における疼痛の特徴やメカニズムについてのさらなる検討が必要である。

### 文献

- 1) Michaelides A, Hadden RDM, Sarrigiannis PG, et al. Pain in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Ther* 2019; **8**: 177-185.
- 2) Thakur S, Dworkin RH, Freeman R, et al. Pain in acquired inflammatory demyelinating polyneuropathies. *Pain* 2016; **157**: 1887-1894.
- 3) Bjelica B, Peric S, Bozovic I, et al. One-year follow-up study of neuropathic pain in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2019; **24**: 180-186.
- 4) Kitakule MM, McNeal A. Massive nerve root hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Assoc Acad Minor Phys* 1997; **8**: 55-57.
- 5) Tomita M, Koike H, Kawagashira Y, et al. Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma. *Brain* 2013; **136**: 2563-2578.
- 6) 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. *Eur J Neurol* 2021; **28**: 3556-3583.
- 7) Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; **14**: 162-173.
- 8) Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; **17**: 1113-1188.

## Question &amp; Answer 3.2.8 3. CIDP の診療における Q&amp;A/3.2. マネジメント

## ワクチン接種は可能か？

## 回答

- 一部のワクチン接種後に CIDP 発症や再発の報告がある。ワクチン接種は禁忌ではないが、個々のワクチンに応じてリスクとベネフィットを考慮すべきである。

## 解説

ワクチンは国によって製剤が異なり、海外ではアジュバント入りの製剤もある。そのため、本邦においては、世界からのワクチンの影響の報告をそのままの形で適応することはできない。さらに、CIDP とワクチン接種を論じた報告が極めて少ないため、ワクチンの是非についての明確な指針を述べることは難しい。近年、本邦では COVID-19 に対する mRNA ワクチンの接種が多く行われるようになり、ワクチン接種後に CIDP を発症したとする患者が報告されている<sup>1,2)</sup>。しかしながら、CIDP のような希少疾患であっても予防接種の件数が多くなれば、接種後の一定期間中に偶然に発症または再発しうることを考慮に入れる必要があり、現時点で COVID-19 に対する mRNA ワクチンの接種が CIDP 発症のリスクを高めるという十分な根拠はない。オランダでの COVID-19 に対するワクチン接種を受けた CIDP 患者の前向き研究では、188 例中 10 例 (5%) で接種後 6 週間以内に症状の増悪がみられたが、程度はいずれも軽度であった<sup>3)</sup>。

COVID-19 流行以前に多く接種されていたのはインフルエンザワクチンである。Kuitwaard らの報告では、CIDP 患者 76 例中 8 例 (11%) で発症前 8 週間以内にワクチン接種歴があり、その多くはインフルエンザワクチンであった<sup>4)</sup>。また、1~17 回のインフルエンザワクチン接種を行った CIDP 患者 24 例中 5 例 (21%) で症状の増悪があったと報告されているが<sup>4)</sup>、少数例での検討であり、免疫抑制状態やワクチン接種による利益も考慮したうえで接種の是非を決めるべきである。肺炎球菌ワクチンに関しては、6 例中 2 例 (33%) で再発が報告されているが<sup>5)</sup>、こちらも少数での検討であり、インフルエンザワクチン同様、免疫抑制状態やワクチン接種による利益も考慮したうえで接種の是非を決めるべきである。破傷風ワクチンに関しては、23 例中 2 例 (9%) で再発が報告されており、他にも症状増悪の症例報告があることから、CIDP においては症状安定期でも、ルーチンでの積極的な接種は控えるべきかもしれない<sup>5,6)</sup>。

## 【今後の研究課題】

ワクチン接種は CIDP の患者管理においても問題になることが少なくない。日常的に接種されるワクチンに関しては、対照群のある多数例での前向きの検討が望ましい。

## 文献

- 1) Katada E, Toyoda T, Yamada G, et al. A case of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy following COVID-19 vaccine. *Neurol Clin Neurosci* 2022; 10.1111/ncn3.12604.

- 2) Kubota T, Shijo T, Ikeda K, et al. Distal Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy Following COVID-19 Vaccination in a Patient with Solitary Plasmacytoma: A Case Report and Literature Review. *Intern Med* 2023; **62**: 2419-2425.
- 3) Baars AE, Kuitwaard K, de Koning LC, et al. SARS-CoV-2 Vaccination Safety in Guillain-Barré Syndrome, Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy, and Multifocal Motor Neuropathy. *Neurology* 2023; **100**: e182-e191.
- 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.
- 5) Pritchard J, Mukherjee R, Hughes RA. Risk of relapse of Guillain-Barré syndrome or chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy following immunisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; **73**: 348-349.
- 6) Barišić N, Turudić D, Marić LS, et al. Vaccination in pediatric acquired inflammatory immune-mediated neuromuscular disorders. *Eur J Paediatr Neurol* 2022; **36**: 159-176.

**Question & Answer 3.2.9** 3. CIDP の診療における Q&A/3.2. マネジメント**長期例のマネジメントで気をつける点は何か？****回答**

- 副腎皮質ステロイド薬の長期投与患者では糖尿病、骨粗鬆症、易感染性に注意する。また、日常生活に制限のある患者では罹病期間の長期化に伴い、廃用症候群を認めることがあり、発症早期からのリハビリテーションが重要である。

**解説**

CIDP 患者では副腎皮質ステロイド薬が第一選択薬のひとつとして位置づけられているが、生じうる副作用について考慮する必要がある。代表的な副作用としては、骨粗鬆症、胃潰瘍、糖尿病、白内障、大腿骨頭壊死、高血圧などがあり、長期的な副腎皮質ステロイド薬の投与が相対的に禁忌である患者では、免疫グロブリン静注療法 (IVIg) や皮下注療法 (SCIg) などが望ましい治療となる<sup>1)</sup>。一般的に副腎皮質ステロイド薬の効果が明らかになるには数週間から数ヵ月かかるので、患者の状態を注意深く観察しながら副腎皮質ステロイド薬の減量を注意深く試み、現在の投与量の妥当性を検討する必要がある<sup>1)</sup>。骨粗鬆症の予防のためのカルシウム・ビタミン D やビスホスホネートの追加<sup>2)</sup>、プレドニゾン換算で 20mg/日以上を 1ヵ月以上内服している患者ではスルファメトキサゾール・トリメトプリム (ST) 合剤の追加も考慮すべきである<sup>3)</sup>。また、特に日常生活に制限のある患者では廃用症候群を予防するために、早期のリハビリテーション開始が推奨される<sup>4)</sup>。

**【今後の研究課題】**

維持治療の選択肢が増えつつある。長期治療例における各治療選択肢のリスク・ベネフィットバランス、QOL や治療満足度などの patient reported outcome などについての検討が必要である。

**文献**

- 1) 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. *Eur J Neurol* 2021; **28**: 3556-3583.
- 2) Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheumatol* 2017; **69**: 1521-1537.
- 3) Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. American Thoracic Society Fungal Working Group. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; **183**: 96-128.
- 4) Wonink HA, Kruijthof WJ, Goedee HS, et al. Chronic inflammatory neuropathies and their impact on activities and participation. *Eur J Neurol* 2023; **30**: 1928-1936.

## パラプロテイン (M 蛋白) 陽性のニューロパチーをどのように診断するか？

### 回答

- パラプロテイン陽性を示すニューロパチーには様々な病態があり、M 蛋白の isotype, 血液疾患の有無, 電気生理学的所見を踏まえて鑑別を進める。

### 解説

パラプロテイン血症とは B 細胞の異常により単クローン性の免疫グロブリンやその構成成分である L 鎖が血中, 尿中に増加する状態である。M 蛋白血症を検出する方法として免疫電気泳動法 (immuno electrophoresis : IEP) と免疫固定法 (immunofixation electrophoresis : IFE) がある。前者は定量的な測定法であるが感度が低く, M 蛋白の isotype を判別できない。後者の免疫固定法のほうが感度が高い<sup>1)</sup>。そのため, ニューロパチーの鑑別の一環でパラプロテイン血症を検索する際には, 免疫固定法が適している。

明らかな原因が不明なニューロパチーで M 蛋白が検出される場合にパラプロテイン陽性ニューロパチーの鑑別を要する。報告により割合は異なるが, そのなかでおよそ 5% が IgG パラプロテイン, 10~15% が IgA パラプロテイン, 残りが IgM パラプロテインとされている<sup>2)</sup>。脱髄性ニューロパチーおよび IgM 型 M 蛋白を有する患者の 72% で抗 MAG 抗体が検出されたとの報告がある。

抗 MAG ニューロパチーは CIDP から独立した疾患概念として確立しており, EAN/PNS ガイドラインではその特徴的な電気生理学的所見および治療反応性から, IgM 型パラプロテインが検出された場合には抗 MAG 抗体を調べるべきであると述べている<sup>3)</sup>。その他のパラプロテイン血症の背景として, Waldenström macroglobulinemia, AL アミロイドーシス, POEMS 症候群もしくは Castleman 病など血液疾患のスクリーニングを行うことは重要である<sup>2)</sup>。これらの疾患を除外しても M 蛋白陽性の CIDP 症例は存在することも知られている。

### 【今後の研究課題】

CIDP が疑われる患者においてパラプロテイン血症を伴うニューロパチー (特に AL アミロイドーシス, POEMS 症候群) を鑑別するために M 蛋白の検索は行うべきである。

## 文献

- 1) Pretorius CJ. Screening immunofixation should replace protein electrophoresis as the initial investigation of monoclonal gammopathy: Point. Clin Chem Lab Med 2016; **54**: 963-966.
- 2) Vallat JM, Duchesne M, Corcia P, et al. The Wide Spectrum of Pathophysiologic Mechanisms of Paraproteinemic Neuropathy. Neurology 2021; **96**: 214-225.
- 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. Eur J Neurol 2021; **28**: 3556-3583.

## 抗 MAG 活性を有する IgM 型パラプロテイン陽性のニューロパチーをどのように治療するか？

### 回答

- 血漿浄化療法，免疫グロブリン静注療法 (IVIg)，副腎皮質ステロイド薬が試みられてきたが有効性は低い。
- 上記が無効の場合，リツキシマブの使用を考慮する（保険適用外）。

### 解説

myelin-associated glycoprotein (MAG) は末梢神経のミエリン構成蛋白のひとつである。抗 MAG 活性を有する IgM 型パラプロテイン陽性のニューロパチー（抗 MAG ニューロパチー）の発症にはこの抗体が関連するとされている。抗 MAG ニューロパチーは高齢男性に多く、緩徐進行性の四肢遠位優位の感覚障害優位の臨床症状を特徴とする比較的均一な疾患と考えられている<sup>1)</sup>。

抗 MAG ニューロパチーの治療として抗 MAG 抗体活性の低下を目的とした免疫治療（単純血漿交換，免疫グロブリン静注療法，副腎ステロイド薬，インターフェロン  $\alpha$  など）が行われてきたが，効果に乏しかった。抗 MAG ニューロパチーの病態と過去の RCT などの結果（後述）を踏まえると，リツキシマブが有効である可能性がある。

#### 1) 血漿交換およびアフェレーシス

抗 MAG ニューロパチーを対象としたランダム化群間比較試験 (RCT) はない。パラプロテイン陽性 (IgG, IgA, IgM) のニューロパチー 39 名における血漿交換についての RCT が報告されている。21 名は IgM パラプロテイン陽性で，11 例が血漿交換へ，10 例が対照群に割り付けられた。全体における検討では，neuropathy disability score の改善傾向を認めたが，有意ではなかった。IgM パラプロテイン陽性の一群でのサブグループ解析でも，血漿交換群で改善の傾向であったが，やはり有意な変化ではなかった<sup>2)</sup>。

#### 2) 免疫グロブリン静注療法 (IVIg)

Dalakas らによる 11 例の IgM M 蛋白血症を伴うニューロパチー（抗 MAG 抗体陽性 9 例）に対する二重盲検クロスオーバー RCT では 3 ヶ月後の評価でプラセボと比較し有意な改善はみられなかった<sup>3)</sup>。

Comi らによる 22 例の IgM パラプロテイン血症を伴うニューロパチーに対するランダム化二重盲検クロスオーバー試験が報告されている。主要評価項目である 2 週時点では，IVIg 群とプラセボ群の両群間で overall disability scale の有意差はなかった。しかし，4 週時点では IVIg 群で有意な神経症状の改善を認めた。19 例で抗 MAG 抗体活性が調べられており，11 例で陽性で

あった。症例数が限られており、抗 MAG 抗体の有無で IVIg への反応性の差は検出できなかった。IVIg の治療期間中に感覚症状が軽減する可能性は示唆された<sup>4)</sup>。

### 3) 副腎皮質ステロイド薬

抗 MAG ニューロパチーを対象とした RCT はない。ステロイド薬への治療反応性に関する報告は少ない。経口プレドニゾロンの単独投与を行った症例報告に基づく、30 例中 3 例のみで改善が認められた<sup>5)</sup>。アザチオプリン、シクロホスファミド、クロラムブシル、血漿交換などとステロイド薬を併用した小規模の研究で、14~54 週の経過観察期間中に、改善または症状安定を認めたのは 0~100%であった<sup>5)</sup>。

### 4) リツキシマブ

これまで米国、フランスで 2 つの RCT が行われている。Dalakas らによる 26 例の抗 MAG ニューロパチーに対するプラセボ対照 RCT では各 13 例を実薬とプラセボに割り付け、投与後 8 ヶ月後の INCAT score が実薬群の 4 例で改善を認めたが統計的な有意差は認めなかった。リツキシマブ投与群で、登録時の INCAT スコアが 0 であったために、改善がみられなかった 1 例の患者を除くと、実薬群に有意な改善が認められたが、これは後解析の結果である。副次項目である 10m 歩行に要する時間は実薬群で有意な短縮を認めた<sup>6)</sup>。すなわち、この治験では INCAT スコアが 0 (改善の余地がない) の患者を組み入れたという失敗により主要評価項目の有意差にいたらなかったものであり、同剤の有効性を否定するものではない。2 つ目の RCT である Léger らによる 54 例のプラセボ対照 RCT では 26 例が実薬、28 例がプラセボに割り付けられた。主要評価項目であった 12 ヶ月後の感覚スコアの変化は両群間に差は認めなかった。しかし、INCAT スコアで 2 以上の改善を示した症例数は実薬群で有意に多かった<sup>7)</sup>。主要評価項目の設定の問題で有効性検証にいたらなかった可能性は残る。2016 年の Lunn らによるこれら 2 つの RCT を使用したメタ解析では、データの質は低いものの、リツキシマブは投与後 8~12 ヶ月における INCAT score の改善に有益であったと述べている<sup>5)</sup>。しかし、試験の 1 つは被験者が少数でバイアスリスクが高いため、リツキシマブを含めた既存または新規の治療法を評価するために適切に設計された大規模な無作為化試験を、少なくとも 12 ヶ月間は実施する必要があると述べている。2 件の治験が失敗に終わったことにより、リツキシマブは海外でも承認されていない。したがって、本邦での公知申請も困難な状況となっており、大きな問題点である。

Gazzola らによる 4 週間のリツキシマブ投与を受けた抗 MAG ニューロパチー 33 例を対象とした後ろ向き研究では、リツキシマブ投与 6 ヶ月後に 10 例の患者 (30%) が改善し、最終の調査時点 (平均 42 ヶ月) でも 20 例中 6 例 (30%) に改善を認めた。リツキシマブに対する反応性には、亜急性進行および発症時の下肢近位有意の筋力低下が有意に関連していたと述べられている<sup>8)</sup>。

### 【今後の研究課題】

リツキシマブの RCT は治験デザインが適切でなかったために有効性が検証されなかった可能性があり、有効性のエビデンスとはなり得なかった。有効性の検証と承認のためには新規 RCT が必要である。

---

## 文献

- 1) Dalakas MC. Pathogenesis and Treatment of Anti-MAG Neuropathy. *Curr Treat Options Neurol* 2010; **12**: 71-83.
- 2) Dyck PJ, Low PA, Windebank AJ, et al. Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 1991; **325**: 1482-1486.
- 3) Dalakas MC, Quarles RH, Farrer RG, et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. *Ann Neurol* 1996; **40**: 792-795.
- 4) Comi G, Roveri L, Swan A, et al. A randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy. *J Neurol* 2002; **249**: 1370-1377.
- 5) Lunn MP, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **10**: CD002827.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Gazzola S, Delmont E, Franques J, et al. Predictive factors of efficacy of rituximab in patients with anti-MAG neuropathy. *J Neurol Sci* 2017; **377**: 144-148.

**Question & Answer 3.3.3** 3. CIDP の診療における Q&A / 3.3. 類縁疾患の診断・治療**自己免疫性ノドパチー（抗 NF155 抗体，抗 CNTN1 抗体，またはランビエ絞輪部・傍絞輪部に対する IgG4 自己抗体陽性のニューロパチー）をどのように診断するか？****回答**

- 自己免疫性ノドパチーに特徴的な臨床徴候を有する場合，標準治療に抵抗性の場合に抗体測定を検討する。

**解説**

EAN/PNS ガイドラインで自己免疫性ノドパチーが CIDP から分離される以前の検討において，CIDP 患者の 4～20%<sup>1-12)</sup> に抗 NF155 抗体が，1～8%<sup>13-17)</sup> に抗 CNTN1 抗体が陽性であったとされる。

抗 NF155 抗体陽性ニューロパチーの臨床的特徴としては，若年発症，振戦，四肢遠位優位の脱力，感覚性運動失調があげられる<sup>18,19)</sup>。神経伝導検査では，遠位潜時や F 波潜時延長が目立つ。MRI では神経根の肥厚が目立つとされる<sup>2)</sup>。免疫グロブリン静注療法 (IVIg) に治療抵抗性を示す例が多い。これは，抗 NF155 抗体が補体非介在性の IgG4 のサブクラスが多いことと関連していると推察されている<sup>18-20)</sup>。

抗 CNTN1 抗体陽性ニューロパチーの臨床的特徴としては，高齢発症，感覚性運動失調，病初期からの軸索障害，振戦，ネフローゼの合併があげられる<sup>18,20)</sup>。抗 CNTN1 抗体も抗 NF155 抗体と同様に IVIg に治療抵抗性を示す症例が多く報告されている<sup>18-20)</sup>。やはり抗 CNTN1 抗体も，IgG4 のサブクラスが多いことが関連すると推察されている<sup>20)</sup>。

以上のように抗 NF155 抗体，抗 CNTN1 抗体陽性ニューロパチーは，特徴的な症候を呈し，IVIg に治療抵抗性を示す症例が多い。治療方針の検討に大きく影響するため，自己免疫性ノドパチーに特徴的な症候を呈する場合，IVIg に抵抗性を示す場合は，抗体の測定を検討する。

一方，抗体の測定は保険適用となっていない。検査を受託する外注検査会社もない。そのため，抗体の測定は大学・研究施設へ依頼する必要があるとあり，診療上の支障となっている。

**【今後の研究課題】**

CIDP 患者において抗 NF155 抗体や抗 CNTN1 抗体が検出される割合は，研究によりかなり幅がある。この測定感度の差異は主に，測定方法の差異により生じていると考えられている<sup>21)</sup>。特にマウスの NF155 抗原を用いた測定系では，非特異的に抗原抗体反応を生じることが指摘されている。今後これらの差異を最小化するために，抗体測定系の統一化・標準化が望まれる。

## 文献

- 1) Mathey EK, Garg N, Park SB, et al. Autoantibody responses to nodal and paranodal antigens in chronic inflammatory neuropathies. *J Neuroimmunol* 2017; **309**: 41-46.
- 2) Ogata H, Yamasaki R, Hiwatashi A, et al. Characterization of IgG4 anti-neurofascin 155 antibody-positive polyneuropathy. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; **2**: 960-971.
- 3) Kadoya M, Kaida K, Koike H, et al. IgG4 anti-neurofascin155 antibodies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Clinical significance and diagnostic utility of a conventional assay. *J Neuroimmunol* 2016; **301**: 16-22.
- 4) Burnor E, Yang L, Zhou H, et al. Neurofascin antibodies in autoimmune, genetic, and idiopathic neuropathies. *Neurology* 2018; **90**: e31-e38.
- 5) Ng JK, Malotka J, Kawakami N, et al. Neurofascin as a target for autoantibodies in peripheral neuropathies. *Neurology* 2012; **79**: 2241-2248.
- 6) Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, et al. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. *Neurology* 2014; **82**: 879-886.
- 7) Devaux JJ, Miura Y, Fukami Y, et al. Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 2016; **86**: 800-807.
- 8) Garg N, Park SB, Yiannikas C, et al. Neurofascin-155 IGG4 Neuropathy: Pathophysiological Insights, Spectrum of Clinical Severity and Response To treatment. *Muscle Nerve* 2018; **57**: 848-851.
- 9) Dong M, Tai H, Yang S, et al. Characterization of the patients with antibodies against nodal-paranodal junction proteins in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2022; **223**: 107521.
- 10) Wang W, Liu C, Li W, et al. Clinical and diagnostic features of anti-neurofascin-155 antibody-positive neuropathy in Han Chinese. *Ann Clin Transl Neurol* 2022; **9**: 695-706.
- 11) Shelly S, Klein CJ, Dyck PJB, et al. Neurofascin-155 Immunoglobulin Subtypes: Clinicopathologic Associations and Neurologic Outcomes. *Neurology* 2021; **97**: e2392-e2403.
- 12) Zhang X, Zheng P, Devaux JJ, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-NF155 IgG4 in China. *J Neuroimmunol* 2019; **337**: 577074.
- 13) Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, et al. Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol* 2013; **73**: 370-380.
- 14) Delmont E, Manso C, Querol L, et al. Autoantibodies to nodal isoforms of neurofascin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain* 2017; **140**: 1851-1858.
- 15) Miura Y, Devaux JJ, Fukami Y, et al. Contactin 1 IgG4 associates to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with sensory ataxia. *Brain* 2015; **138**: 1484-1491.
- 16) Doppler K, Appeltshauer L, Wilhelmi K, et al. Destruction of paranodal architecture in inflammatory neuropathy with anti-contactin-1 autoantibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; **86**: 720-728.
- 17) Koike H, Kadoya M, Kaida KI, et al. Paranodal dissection in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-neurofascin-155 and anti-contactin-1 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; **88**: 465-473.
- 18) Lehmann HC, Burke D, Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; **90**: 981-987.
- 19) Kira JI. Anti-Neurofascin 155 Antibody-Positive Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy/Combined Central and Peripheral Demyelination: Strategies for Diagnosis and Treatment Based on the Disease Mechanism. *Front Neurol* 2021; **12**: 665136.
- 20) Tang L, Huang Q, Qin Z, Tang X. Distinguish CIDP with autoantibody from that without autoantibody: pathogenesis, histopathology, and clinical features. *J Neurol* 2021; **268**: 2757-2768.
- 21) Cortese A, Devaux JJ, Zardini E, et al. Neurofascin-155 as a putative antigen in combined central and peripheral demyelination. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; **3**: e238.

**Question & Answer 3.3.4** 3. CIDP の診療における Q&A / 3.3. 類縁疾患の診断・治療**自己免疫性ノドパチー（抗 NF155 抗体，抗 CNTN1 抗体，またはランビエ絞輪部・傍絞輪部に対する IgG4 自己抗体陽性のニューロパチー）をどのように治療するか？****回答**

- 抗 NF155 抗体や抗 CNTN1 抗体陽性ニューロパチーに対する標準的治療は確立されていない。少数例を対象とした検討では、リツキシマブ治療の有効性が示唆されている。CIDP の標準的治療（特に免疫グロブリン療法）が無効であった場合には、リツキシマブ治療を考慮する（保険適用外）。

**解説**

抗 NF155 抗体や抗 CNTN1 抗体陽性ニューロパチーは近年確立された疾患概念であり、稀少性も高く、標準的な治療は確立されていない。一方、抗 NF155 抗体や抗 CNTN1 抗体は IgG4 サブクラスが多く、IVIg 治療に治療抵抗性を示す症例が多いとされる<sup>1-3)</sup>。しかし、CIDP の標準治療への反応例も存在する。保険適用の問題もあり、副腎皮質ステロイド薬や免疫グロブリン静注療法 (IVIg)、血漿交換療法といった治療をまず検討する。治療抵抗の場合、B 細胞抑制療法が有効な可能性があり、今後の検討課題である。

これまで検討されている治療薬としては、抗 CD20 モノクローナル抗体のリツキシマブがある<sup>4)</sup>。ヒト CD20 抗原は、Pro-B 細胞、形質細胞を除く、ほとんどすべての正常および腫瘍化した B リンパ球に発現している。抗 NF155 抗体、抗 CNTN1 抗体陽性ニューロパチー患者において、リツキシマブが補体依存性細胞傷害作用を介して B リンパ球を溶解し、抗体産生を抑制することが期待されている。少数例の抗 NF155 抗体や抗 CNTN1 抗体陽性ニューロパチー患者を対象とした、リツキシマブあるいは少量リツキシマブの有効性を検討した単群試験では、臨床症状の改善などが報告されている<sup>5-7)</sup>。

本邦においては、ランビエ絞輪部・傍絞輪部に対する IgG4 自己抗体を有する CIDP 患者を対象とした、リツキシマブの安全性および有効性を検証する二重盲検試験が実施されている（結果公表未<sup>8)</sup>）。この試験の結果により、これら自己抗体を有する CIDP 患者に対するリツキシマブの安全性および有効性が示されることが期待される。

現時点でのリツキシマブの適応疾患は、リンパ腫や多発血管炎性肉芽腫症、ネフローゼ症候群などで、自己免疫性ノドパチー、CIDP は保険適用外である。自己免疫性ノドパチー患者を対象として使用する場合にも当該施設での適用外使用の承認を受ける必要がある。

**【今後の研究課題】**

自己免疫性ノドパチーが CIDP から区別され、その病態が明らかになりつつある。病態に基

づいた新規治療の開発が望まれる。

---

## 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) Kira JI. Anti-Neurofascin 155 Antibody-Positive Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy/ Combined Central and Peripheral Demyelination: Strategies for Diagnosis and Treatment Based on the Disease Mechanism. *Front Neurol* 2021; **12**: 665136.
- 3) Tang L, Huang Q, Qin Z, Tang X. Distinguish CIDP with autoantibody from that without autoantibody: pathogenesis, histopathology, and clinical features. *J Neurol* 2021; **268**: 2757-2768.
- 4) Onrust SV, Lamb HM, Balfour JA. Rituximab. *Drugs*. 1999; **58**: 79-88; discussion 89-90.
- 5) Querol L, Rojas-García R, Diaz-Manera J, et al. Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015; **2**: e149.
- 6) Jiao L, Xiang Y, Li S, et al. Efficacy of low dose rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against NF-155. *J Neuroimmunol* 2020; **345**: 577280.
- 7) Hou Y, Zhang C, Yu X, et al. Effect of low-dose rituximab treatment on autoimmune nodopathy with anti-contactin 1 antibody. *Front Immunol* 2022; **13**: 939062.
- 8) Shimizu S, Iijima M, Fukami Y, et al. Efficacy and Safety of Rituximab in Refractory CIDP With or Without IgG4 Autoantibodies (RECIPE): Protocol for a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *JMIR Res Protoc*. 2020; **9**: e17117.



---

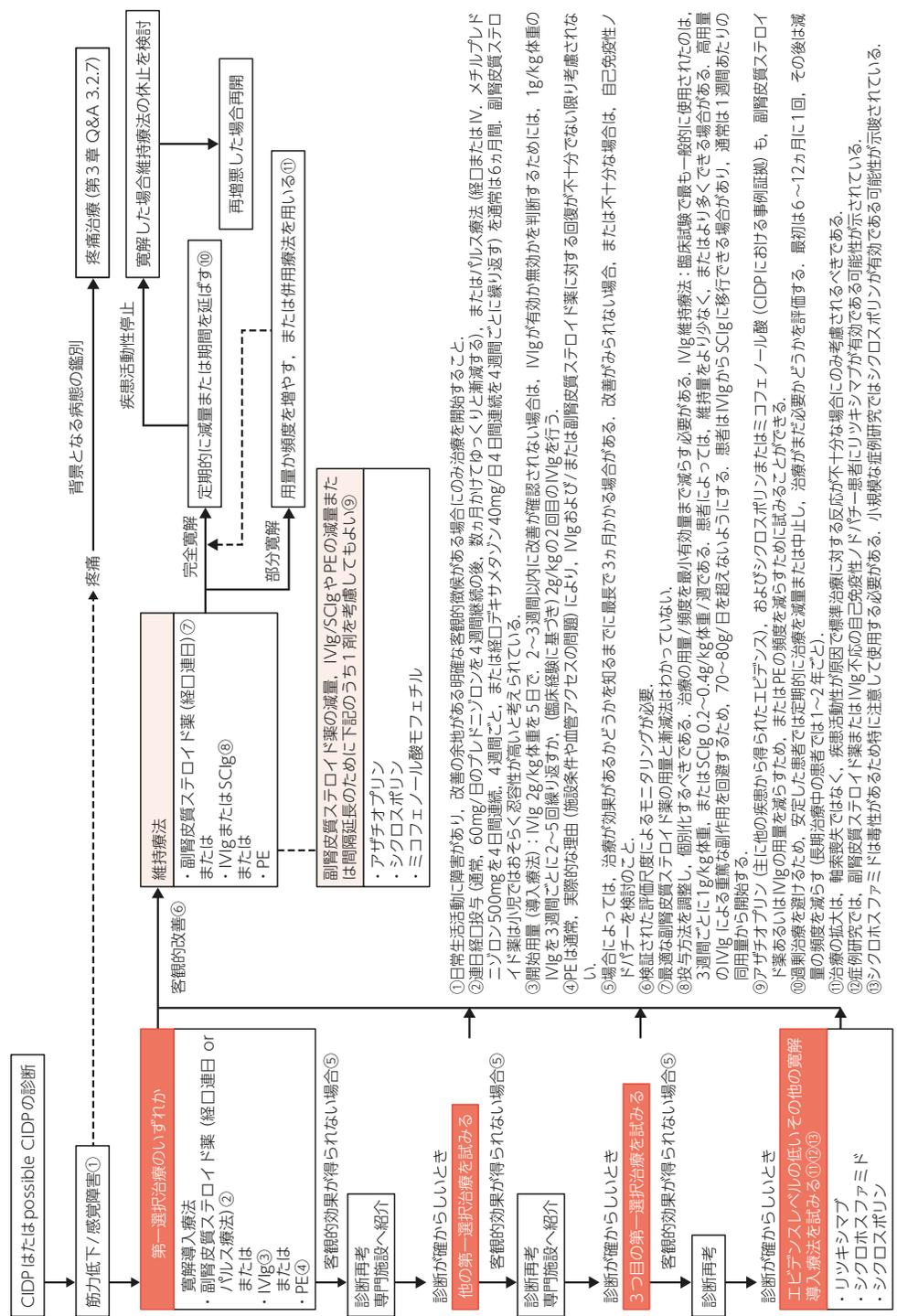
# 第4章

## フローチャート

---



## 4.2. 治療のフローチャート (EAN/PNS ガイドライン 2021 に準じる)



- ①日常生活活動に障害があり、改善の余地がある明確な客観的徴候がある場合にのみ治療を開始すること。
- ②連日経口投与 (通常、60mg/日のプレドニゾンを4週間継続の後、数か月かけてゆっくりと漸減する)、またはパルス療法 (経口またはIV、メチルプレドニゾロン500mgを4日間連続、4週間ごと、または経口アキサメタゾン40mg/日4日間連続を4週間ごとに繰り返す) を通常は6か月間、副腎皮質ステロイド薬は小児ではおそらく容許性が高いと考えられている。
- ③開始用量：IVIG 2g/kg体重を5日で、2~3週間以内に改善が確認されない場合は、IVIGが有効か無効かを判断するために、1g/kg体重のIVIGを3週間ごとに2~5回繰り返すか、(臨床経験に基づき)2g/kgの2回目のIVIGを行う。
- ④PEは通常、実際的な理由 (施設条件や血管アクセスの問題)により、IVIGおよび/または副腎皮質ステロイド薬に対する回復が不十分でない限り考慮されない。
- ⑤場合によっては、治療が効果があるかどうかを知るまでに最長で3か月かかる場合がある。改善がみられない場合、または不十分な場合は、自己免疫性ノドパチーを検討のこと。
- ⑥検証された評価尺度によるモニタリングが必要。
- ⑦最適な副腎皮質ステロイド薬の用量と漸減法はわからない。
- ⑧投与方法を調整し、個別化するべきである。治療の用量/頻度を最小有効量まで減らす必要がある。IVIG維持療法：臨床試験で最も一般的に使用されたのは、3週間ごとに1g/kg体重、またはSCIG 0.2~0.4g/kg体重/週である。患者によっては、維持量をより少なく、またはより多くできる場合がある。高用量のIVIGによる重篤な副作用を回避するため、70~80g/日を超えないようにする。患者はIVIGからSCIGに移行できる場合があり、通常は1週間あたりの回用量から開始する。
- ⑨アザチオプリン (主に他の疾患から得られたエビデンス)、およびシクロスポリンまたはミコフェノール酸 (CIDPにおける事例証拠)も、副腎皮質ステロイド薬あるいはIVIGの用量を減らすため、またはPEの頻度を減らすために試みることもできる。
- ⑩過剰治療を避けるため、安定した患者では定期的な治療を減量または中止し、治療がまだ必要かどうかを評価する。最初は6~12か月に1回、その後は減量の頻度を減らす (長期治療中の患者では1~2年ごと)。
- ⑪治療の拡大は、軸索喪失ではなく、疾患活動性が原因で標準治療に対する反応が不十分な場合にのみ考慮されるべきである。
- ⑫症例研究では、副腎皮質ステロイド薬またはIVIG不応の自己免疫性ノドパチー患者にリツキシマブが有効である可能性が示されている。
- ⑬シクロホスファミドは毒性があるため特に注意して使用する必要があり、小規模な症例研究ではシクロスポリンが有効である可能性が示されている。

IVIG：免疫グロブリン静注療法、PE：単体血漿交換、SCIG：免疫グロブリン皮下注療法



---

# 第5章

## MMNの診療における基本情報

---

## 1. 疾患概念

### 1.1. MMN とはどのような疾患か

#### 回答

- 多巣性運動ニューロパチー (multifocal motor neuropathy : MMN) は、感覚障害を伴わない左右非対称性の上肢遠位優位筋力低下と筋萎縮を主徴とする後天性の慢性脱髄性末梢神経疾患である。

#### 解説

発症に免疫学的機序が推察され、免疫グロブリン静注療法 (IVIg) による治療が可能な疾患である<sup>1)</sup>。診断は臨床症状および神経伝導検査で運動神経伝導ブロックを確認することで行われる。約半数の患者で GM1 ガングリオシドに対する抗 IgM 抗体が陽性である<sup>2,3)</sup>。病変部の運動神経生検では多巣性炎症性脱髄が証明されるが、CIDP と異なり、同部位の感覚神経伝導にはまったく異常はない<sup>4)</sup>。しばしば著明な線維束収縮やミオキミア、筋痙攣がみられるため、筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) との鑑別が重要である。筋萎縮のない筋にも筋力低下がみられること、球麻痺がないこと、上位運動ニューロン徴候のないことが ALS との臨床的鑑別点になる。

CIDP の亜型である MADSAM (multifocal acquired demyelinating sensory and motor)/LSS (Lewis-Sumner syndrome) の発見は、CIDP 臨床像の幅を大きく広げた (MADSAM/LSS は EAN/PNS ガイドライン 2021 では CIDP バリエントの多巣性 CIDP と改称された<sup>5)</sup>)。それら左右非対称病型のなかに、遠位筋萎縮が目立ち、感覚障害を欠く脱髄性ニューロパチーの存在することが Chad ら<sup>6)</sup>、Roth ら<sup>7)</sup>、Parry ら<sup>8)</sup> によって相次いで報告された。MMN なる疾患概念は、抗 GM1 ガングリオシド抗体との関連性に注目した Pestronk ら<sup>2)</sup> によって提唱された。以後、MMN と多巣性 CIDP との異同が議論に上ったが、MMN は純粹運動型 (電気生理学的にも感覚神経障害がない) であること IVIg のみが効果を示す MMN の治療反応性は特異であることから、多巣性 CIDP とはまったく異なる疾患であり厳密に鑑別するべきである<sup>1)</sup>。

#### 文献

- 1) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revis. J Peripher Nerv Syst 2010; 15: 295-301.
- 2) Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, et al. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. Ann Neurol 1988; 24: 73-78.
- 3) Taylor B V, Gross L, Windebank AJ. The sensitivity and specificity of anti-GM1 antibody testing. Neurology 1996; 47: 951-955.
- 4) Kaji R, Shibasaki H, Kimura J. Multifocal demyelinating motor neuropathy: cranial nerve involvement and immunoglobulin therapy. Neurology 1992; 42: 506-509.
- 5) Van den Bergh PYK, 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.

- 6) Chad DA, Hammer K, Sargent J. Slow resolution of multifocal weakness and fasciculation: a reversible motor neuron syndrome. Neurology 1986; **36**: 1260-1263.
- 7) Roth G, Rohr J, Magistris MR, et al. Motor neuropathy with proximal multifocal persistent conduction block, fasciculations and myokymia. Evolution to tetraplegia. Eur Neurol 1986; **25**: 416-423.
- 8) Parry GJ, Clarke S. Multifocal acquired demyelinating neuropathy masquerading as motor neuron disease. Muscle Nerve 1988; **11**: 103-107.

## 2. 疫学

### 2.1. 疫学（有病率・発症率・好発年齢・性差・遺伝的背景）

#### 回答

- 2021年に行われた本邦における全国調査では、MMNの全国推定患者数は507名、有病率は人口10万人あたり0.4人、男女比は2:1、平均発症年齢は42歳であった。男性のほうが女性より発症年齢が若い。上肢遠位部に初発することが多い。MMNでは健常者群と比較して、HLA-DRB1\*15の頻度が高いとの報告がある。
- 本邦での、MMNの有病率（人口10万人対）は0.29と推定されている。

#### 解説

2021年に行われた本邦における全国調査では、MMNの全国推定患者数は507名、有病率（人口10万人あたり0.4）、男女比は2:1、平均発症年齢は42歳であった<sup>1)</sup>。

海外からの集団研究ではMMNの有病率（人口10万人対）は、1,640万人を対象としたオランダの研究<sup>2)</sup>で0.60、3,557,352人を対象とした南東イングランドの研究<sup>3)</sup>で0.53、4,588,252人を対象としたアイルランドの研究<sup>4)</sup>で0.70、979,186人を対象としたオーストラリアの2地域の研究<sup>5)</sup>で1.33と報告されている。男女比については、アメリカからの報告<sup>6)</sup>で1.7:1、イギリスからの報告<sup>7)</sup>で1.9:1、上述のオランダからの報告<sup>2)</sup>で2.7:1、本邦からの報告<sup>1)</sup>では2:1とされている。発症年齢は平均40歳（22～66歳）で上肢遠位部に初発することが多く、男性のほうが女性より発症年齢が若い<sup>2)</sup>とされる。他の報告では平均42歳（22～74歳）<sup>7)</sup>、本邦からの報告では平均42.5歳（16～74歳）<sup>1)</sup>と報告されている。

HLAクラスI、II抗原との関連について、MMN74例とコントロール700例の比較検討を行ったオランダからの報告では、MMNでHLA-DRB1\*15がコントロール群よりも有意（41 vs. 24%、 $p=0.0017$ ）に頻度が高いとされている<sup>8)</sup>。MMN126例とコントロール1,305例の比較検討を行ったオランダからの報告では、DRB1\*15:01-DQB1\*06:02ハプロタイプ（OR 1.6 [95%CI 1.1～2.2]、 $p<0.05$ ）およびDRB1\*12:01-DQB1\*03:01ハプロタイプ（OR 2.7 [95%CI 1.2～5.5]、 $p<0.05$ ）がMMNでコントロール群よりも有意に頻度が高かった<sup>9)</sup>。

#### 文献

- 1) Aotsuka Y, Misawa S, Suichi T, et al. Multifocal Motor Neuropathy in Japan: Study Group. a nation-wide survey on the prevalence, clinical profiles, and treatment. Muscle Nerve (in submission).
- 2) Cats EA, van der Pol WL, Piepers S, et al. Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. Neurology 2010; **75**: 818-825.
- 3) Mahdi-Rogers M, Hughes RAC. Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast England. Eur J Neurol 2014; **21**: 28-33.
- 4) Lefter S, Hardiman O, Ryan AM. A population-based epidemiologic study of adult neuromuscular disease in the Republic of Ireland. Neurology 2017; **88**: 304-313.
- 5) Park SB, Li T, Kiernan MC, et al. Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and

- multifocal motor neuropathy in two regions of Australia. *Muscle Nerve* 2022; **66**: 576-582.
- 6) Taylor B V, Gross L, Windebank AJ. The sensitivity and specificity of anti-GM1 antibody testing. *Neurology* 1996; **47**: 951-955.
  - 7) Slee M, Selvan A, Donaghy M. Multifocal motor neuropathy: the diagnostic spectrum and response to treatment. *Neurology* 2007; **69**: 1680-1687.
  - 8) Sutedja NA, Otten HG, Cats EA, et al. Increased frequency of HLA-DRB1\*15 in patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology* 2010; **74**: 828-832.
  - 9) Bos JW, Otten HG, Herraets IJT, et al. High-resolution mapping identifies HLA class II associations with multifocal motor neuropathy. *Neurobiol Aging* 2021; **101**: 79-84.

### 3. 病態

#### 3.1. 病態

##### 回答

- MMNは、運動神経の障害を主体とする免疫介在性末梢神経疾患である。病態メカニズムは不明であるが、伝導ブロック (conduction block : CB) の病態生理はランビエ絞輪における機能障害によると推定されている。MMN患者の約半数にガングリオシド GM1 に対する IgM 自己抗体が見出されている。抗 GM1 IgM 抗体を有する MMN 患者は抗体陰性の患者より重症である。

##### 解説

MMNは免疫介在性末梢神経障害である。伝導ブロック (CB) の病態生理は当初局所的な脱髄によるものと考えられていたが、近年はランビエ絞輪における機能障害によるとする考え方が主流となっている<sup>1,2)</sup>。Unciniら<sup>3)</sup>は“nodopathy-paranodopathy”という用語を提唱し、これらの部位における障害がCBを引き起こす病態を強調している。CBはparanodeにおけるミエリンの剥離、ランビエ絞輪の伸長、電位依存性ナトリウムチャネルの障害、イオン・ホメオスターシスの変化、あるいは軸索鞘の不活化により生じる可能性がある<sup>4,5)</sup>。神経興奮性の研究では、MMNでは過分極が認められ、CBの部位から離れた部位でも神経軸索のsuperexcitabilityがみられる<sup>6)</sup>。MMNでのCBは活動依存的であることが報告されている<sup>7,8)</sup>。

CatsらによるMMN 88例の血清のELISAによる検討では、抗IgM抗体、抗IgG抗体、抗GM1 IgA抗体をそれぞれ43%、1%、5%で検出している<sup>9)</sup>。抗GM1 IgM抗体を有するMMN患者は、有しない患者より重症であり、抗GM1 IgM抗体価は重症度スコアと相関していた<sup>10)</sup>。GM1/galactocerebroside (GM1/GalC) 複合体に対する抗IgM抗体は最大70%で陽性となる<sup>11,12)</sup>。

抗GM1抗体は直接的あるいは間接的に病原性を持つことが示唆されている<sup>2)</sup>。抗GM1 IgM抗体陰性のMMN患者では、未知の抗原に対する抗体を有していることが想定される。

##### 文献

- 1) Beadon K, Guimarães-Costa R, Léger JM. Multifocal motor neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2018; **31**: 559-564.
- 2) Yeh WZ, Dyck PJ, Van Den Berg LH, et al. Multifocal motor neuropathy: controversies and priorities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; **91**: 140-148.
- 3) Uncini A, Susuki K, Yuki N. Nodopathy-paranodopathy: Beyond the demyelinating and axonal classification in anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. *Clin Neurophysiol* 2013; **24**: 1928-1934.
- 4) Uncini A, Kuwabara S. Nodopathies of the peripheral nerve: An emerging concept. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; **86**: 1186-1195.
- 5) Franssen H. The node of ranvier in multifocal motor neuropathy. *J Clin Immunol* 2014; **34** Suppl 1: S105-S111.
- 6) Kiernan MC, Guglielmi JM, Kaji R, et al. Evidence for axonal membrane hyperpolarization in multifocal motor neuropathy with conduction block. *Brain* 2002; **125**: 664-675.

- 7) Kaji R, Bostock H, Kohara N, et al. Activity-dependent conduction block in multifocal motor neuropathy. *Brain* 2000; **123**: 1602-1611.
- 8) Nodera H, Bostock H, Izumi Y, et al. Activity-dependent conduction block in multifocal motor neuropathy: Magnetic fatigue test. *Neurology* 2006; **67**: 280-287.
- 9) Cats EA, van der Pol WL, Piepers S, et al. Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology* 2010; **75**: 818-825.
- 10) van Schaik IN, Bossuyt PMM, Brand A, et al. Diagnostic value of GM1 antibodies in motor neuron disorders and neuropathies: A meta-analysis. *Neurology* 1995; **45**: 1570-1577.
- 11) Delmont E, Halstead S, Galban-Horcajo F, et al. Improving the detection of IgM antibodies against glycolipids complexes of GM1 and Galactocerebroside in Multifocal Motor Neuropathy using glycoarray and ELISA assays. *J Neuroimmunol* 2015; **278**: 159-161.
- 12) Nobile-Orazio E, Giannotta C, Musset L, et al. Sensitivity and predictive value of anti-GM1/galactocerebroside IgM antibodies in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; **85**: 754-758.

## 4. 診断・評価

### 4.1. 診断プロセス

#### 回答

- MMNに特徴的な臨床所見があれば、伝導ブロック所見の確認のため神経伝導検査を行う。抗GM1 IgM抗体、神経画像による末梢神経肥厚は診断を支持する。疑い例に診断的治療として免疫グロブリン静注療法への反応性をみることもしばしば行われる。

#### 解説

MMNを疑う臨床所見は、緩徐または階段状に進行する局所的かつ左右非対称の上下肢の脱力である<sup>1,2)</sup>。2本以上の運動神経に支配される筋群の脱力が1ヵ月以上続き、客観的な感覚障害は下肢の振動覚低下を除けば認めない。MMNを支持する臨床所見として、症状が上肢優位であること、腱反射の低下または消失、脳神経症状の欠如、罹患部での筋痙攣や線維束収縮、免疫治療による改善がある。MMNでみられにくい症候として上位運動ニューロン徴候、著明な咽頭機能障害や感覚障害、急速に進行する著明で左右対称の脱力、がある。

臨床的にMMNを示唆する症候を示した場合、神経伝導検査を行い、伝導ブロックや異常な時間的分散などの脱髄を示唆する所見が認められるか確認する。電気生理学的検査で脱髄の所見が明らかでなければ、血液・脳脊髄液・神経画像検査や免疫グロブリン静注療法への反応性を評価する。

#### 文献

- 1) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. 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: 295-301.
- 2) Lawson VH, Arnold WD. Multifocal motor neuropathy: a review of pathogenesis, diagnosis, and treatment. Neuropsychiatr Dis Treat 2014; 10: 567-576.

## 4. 診断・評価

### 4.2. 診断基準

#### 回答

- MMN の診断は、臨床症状、脱髄を示唆する電気生理学的所見、および除外診断によってなされる。電気生理学的所見、補助検査（脳脊髄液、末梢神経 MRI）所見、除外基準について診断基準が提唱されており、現時点で臨的に使いやすいものとして European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) による診断基準があげられる。

#### 解説

MMN の診断は臨床症状を診断基準に照合し、また電気生理学的所見を加味して総合的に行う。複数の診断基準が提唱されてきたが、代表的な診断基準として、AAEM (2003 年)<sup>1)</sup> と EFNS/PNS (2010 年)<sup>2)</sup> の作成したものがあり、本項ではより最近の知見を含む後者を中心に述べる (表 1)。

EFNS/PNS が 2006 年に作成した MMN のガイドラインは 2010 年に改訂され、診断基準は以下の 4 部から構成される (臨床基準、伝導ブロックの電気診断基準、支持基準、診断分類)。軽微な感覚障害や腱反射亢進例は除外されないのが特徴である。この診断基準では、臨床徴候が 2 神経以上で確認された場合には、伝導ブロックの電気診断基準を 1 神経で満たせば definite～probable MMN としてよい。また、1 神経にしか臨床徴候のない例は、電気生理学的に伝導ブロックの所見を欠く例を含め possible MMN として扱っている。CIDP と異なり EFNS/PNS 診断

表 1 EFNS/PNS の MMN 診断基準の概要

<b>必須項目 (項目 1 と 2 を満たす)</b>
1 緩徐進行性または階段状に進行する局所性の左右非対称の四肢脱力を認めること。罹病期間は 1 ヶ月以上で、運動障害の分布は 2 神経以上にわたる。1 神経の分布にとどまる場合は「MMN の可能性あり」のカテゴリにとどまる。
2 客観的な感覚障害を認めないこと。ただし、下肢で軽度の振動覚障害はあってもよい。
<b>臨床的支持基準</b>
3 上肢中心の症状分布
4 罹患肢の腱反射が低下または消失
5 脳神経障害を認めないこと
6 罹患肢での筋痙攣や線維束性収縮
7 免疫療法による臨床的改善
<b>除外基準</b>
8 上位運動ニューロン徴候
9 著明な球麻痺
10 必須項目 2 で規定される以上の感覚障害
11 罹患初期からの広範で左右対称性の脱力

(Joint Task Force of the EFNS and the PNS. J Peripher Nerv Syst 2010; 15: 295-301. <sup>2)</sup> より引用)

表2 多巣性運動ニューロパチー（指定難病14）の診断基準（平成27年1月1日概要・診断基準等 厚生労働省作成）（CIDPに関連する項目は省略）

＜診断基準＞
<p>1. 主要項目</p> <p>(1) 発症と経過</p> <p>① 2ヵ月以上の経過の、寛解・増悪を繰り返すか、慢性進行性の経過をとる多発ニューロパチーである。</p> <p>② 当該患者の多発ニューロパチーを説明できる明らかな基礎疾患、薬物使用、毒物への曝露がなく、類似疾患の遺伝歴がない。</p> <p>(2) 検査所見</p> <p>① 末梢神経伝導検査で、2本以上の運動神経において、脱髄を示唆する所見を示す。<sup>※注</sup></p> <p>② 脳脊髄液検査で、蛋白増加を認め、細胞数は10/mm<sup>3</sup>未満である。</p> <p>③ ステロイド療法、血漿浄化療法、免疫グロブリン静注療法、その他の免疫療法などにより改善を示した病歴がある。</p> <p>④ MRIで神経根あるいは馬尾の肥厚または造影所見がある。</p> <p>⑤ 末梢神経生検で脱髄を示唆する所見がある。</p> <p>(3) 支持的診断所見 (a. 慢性炎症性脱髄性多発神経炎は略)</p> <p>b. 多巣性運動ニューロパチー</p> <p>1. 球麻痺を含む脳神経症状・上位運動ニューロン徴候がない</p> <p>2. 血清における抗GM1 IgM抗体が陽性</p> <p>3. 免疫療法（免疫グロブリン静注療法）により改善を示した病歴</p>
<p>2. 鑑別診断</p> <p>(1) 以下の疾患に伴う末梢神経障害 糖尿病、アミロイドーシス、膠原病、血管炎、固形癌、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、POEMS症候群、HIV感染症、サルコイドーシスなど</p> <p>(2) 薬物・毒物への曝露による末梢神経障害</p> <p>(3) ビタミンなどの栄養障害による末梢神経障害</p> <p>(4) 末梢神経障害を起こす遺伝性疾患</p>
<p>3. 診断のカテゴリー</p> <p>1. 主要項目の(1)①②および(2)①のすべてを認め、(2)②から⑤のうちいずれか1つを満たし、(3)で疾患を区別できる。</p>
<p><sup>※注</sup> 2本以上の運動神経で、脱髄を示唆する所見（①伝導速度の低下、②伝導ブロックまたは時間的分散の存在、③遠位潜時の延長、④F波欠如または最短潜時の延長の少なくとも1つ）がみられることを記載した神経伝導検査レポートまたはそれと同内容の文書の写し（判読医の氏名の記載されたもの）を添付すること。</p>
＜重症度分類＞
<p>機能的評価：Barthel Index 85点以下を対象とする。</p>

（難病情報センター（診断・治療指針（医療従事者向け） <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4090> <sup>3)</sup> より引用）

基準では神経エコーの有用性に関する記載がない。

本邦では慢性炎症性脱髄性多発神経炎/多巣性運動ニューロパチーとして共通項目（指定難病14）に指定されていることから、診断基準にはCIDPと共通するものが多い<sup>3)</sup>（表2）。

## 文献

- 1) Olney RK, Lewis RA, Putnam TD, Campellone JV Jr; American Association of Electrodiagnostic Medicine. Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy. Muscle Nerve 2003; 27: 117-121.
- 2) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. 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: 295-301.
- 3) 難病情報センター（診断・治療指針（医療従事者向け） <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4090> [最終アクセス：2024年4月19日]

## 4. 診断・評価

### 4.3. 重症度評価

#### 回答

- 通常診療の場面では、各筋での徒手筋力試験で重症度を評価することが多い。汎用評価法が用いられてきたが、MMNの特徴を配慮した障害スケールが提唱されている。

#### 解説

通常診療では徒手筋力試験 (MMT) を行って重症度を評価することが多い。検者間の再現性は高いとはいえ軽度の筋力変化を捉えることは困難であるため、定量化の試みが行われてきた。上下肢での徒手筋力試験スケールの合計点を用いて、両上下肢の各5筋、合計20筋における5点法により100点満点での全身筋力評価を行うことがある<sup>1)</sup>。また、汎用スケールであるGuy's Neurological Disability Scale (GNDS)<sup>2)</sup>が障害度の評価に用いられてきた。治療に対する経時的变化を多施設で評価した研究では以下のスケールで評価を行っている<sup>3)</sup>：総合障害合計スコア (Overall Disability Sum Score：ODSS：0～12 points)、MRC sum score (0～180 points)、自己評価尺度 (Self-Evaluation Scale：SES：0～25 points)、疲労重度尺度 (Fatigue Severity Scale：FSS：0～63 points)、振動覚 (異常肢の数：0～4)、上肢腱反射 (4腱のうち消失した数：0～4)、下肢腱反射 (4腱のうち消失した数：0～4)、握力、異常な筋群数。2015年にはMMNの特徴を配慮したMMN-RODS<sup>®</sup> (Rasch-built Overall Disability Scale) が提唱された<sup>4)</sup>。その内容として、日常生活で行う作業25種類に対し、0 (不可能)、1 (可能だが困難)、2 (容易に可能) のスコアを合計するものである。日本との文化の違いを考慮し、作業を適宜改変する必要がある。

#### 文献

- 1) Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Visser J, et al. Disease severity in multifocal motor neuropathy and its association with the response to immunoglobulin treatment. *J Neurol* 2002; **249**: 330-336.
- 2) Sharrack B, Hughes RA. The Guy's Neurological Disability Scale (GNDS): a new disability measure for multiple sclerosis. *Mult Scler* 1999; **5**: 223-233.
- 3) Herraets I, van Rosmalen M, Bos J, et al. Clinical outcomes in multifocal motor neuropathy: A combined cross-sectional and follow-up study. *Neurology* 2020; **95**: e1979-e1987.
- 4) Vanhoutte EK, Faber CG, van Nes SI, et al. Rasch-built Overall Disability Scale for Multifocal motor neuropathy (MMN-RODS<sup>®</sup>). *J Peripher Nerv Syst* 2015; **20**: 296-305.

## 5. 検査

### 5.1. 電気生理学的検査（電気診断基準を含む）

#### 回答

- MMN を示唆する臨床所見があり，神経伝導検査にて伝導ブロックを検出すれば MMN を強く示唆する．通常行われる神経伝導検査で伝導ブロックを認めなくても，臨床症状およびその他の検査所見が MMN に矛盾しない場合，免疫グロブリン静注療法 (IVIg) による診断的治療を行うことがある．

#### 解説

MMN を示唆する臨床所見があり，神経伝導検査で伝導ブロックを検出した場合 MMN を強く示唆する<sup>1)</sup>(表 1)．88 人の MMN 患者で行われた神経伝導検査によると，伝導ブロックを認めた部位としては多い順に尺骨神経，正中神経，橈骨神経，脛骨神経，筋皮神経，腓骨神経の順だった<sup>2)</sup>．

しかし，伝導ブロックを欠きながらその他の臨床および検査所見が MMN に矛盾しない症例では，IVIg による治療反応性が典型的 MMN と変わらないという報告がある<sup>3)</sup>．神経根や神経叢での伝導ブロックは通常の神経伝導検査で検出が困難であることがその理由のひとつとして考えられている．限られた施設での研究であるが，運動負荷を与えたあとに頸部神経根を磁気刺激すると伝導ブロックや時間的分散の増大を認めたり<sup>4)</sup>，馬尾に高電圧電気刺激を行うことで神経近位部の伝導時間を評価する試みがなされてきた<sup>5)</sup>．伝導ブロック部の神経伝導検査所見を

表 1 伝導ブロックの電気生理学的基準

<b>伝導ブロック確定</b>
神経区間長（正中，尺骨，腓骨神経）に関係なく，近位刺激と遠位刺激で少なくとも 50% の CMAP 陰性成分面積の減少を認める．遠位部刺激によって CMAP 陰性成分の振幅は正常の下限の 20% 以上かつ 1mV 以上である必要があり，さらに近位部刺激での CMAP 陰性成分の持続時間は遠位部刺激での 130% 以下を満たすこと．
<b>伝導ブロックの疑い（条件 1 または 2 を満たすこと）</b>
条件 1：上肢神経の長い区間（例：手首から肘，または肘から腋窩）にわたる CMAP 陰性成分面積の少なくとも 30% の減少と，近位部刺激での CMAP 陰性成分の持続時間は遠位部刺激での 130% 以下を満たすこと．
条件 2：確定基準と同じ近位刺激と遠位刺激で少なくとも 50% の CMAP 陰性成分面積の減少を認め，かつ近位部刺激での CMAP 陰性成分の持続時間は遠位部刺激での 130% 以上を満たす．
伝導ブロック確定または疑いのいずれも，CB を伴う上肢セグメントで感覚神経伝導検査が正常であること

CB：伝導ブロック，CMAP：複合筋活動電位  
(Joint Task Force of the EFNS and the PNS. J Peripher Nerv Syst 2010; 15: 295-301. <sup>1)</sup>より引用)

CIDPと比較すると、MMNでは伝導ブロック部での伝導速度は軽度の低下にとどまる特徴がある<sup>6)</sup>。CIDPとMMNで伝導ブロック部に異なるメカニズムが存在する可能性があり、CIDPでは傍絞輪部の伝導機能障害と関連し、MMNではイオンチャネルと関連する可能性がある<sup>7)</sup>。

感覚神経伝導検査は正常であることが多いが、振幅の軽度低下を認めることがある<sup>8)</sup>。Sudoscanと呼ばれる発汗評価で3/7のMMN患者で軽度の異常を認めることから、有髄および無髄感覚神経の異常を伴う可能性がある。

---

## 文献

- 1) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. 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**: 295-301.
- 2) Cats EA, van der Pol WL, Piepers S, et al. Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology* 2010; **75**: 818-825.
- 3) Slee M, Selvan A, Donaghy M. Multifocal motor neuropathy: the diagnostic spectrum and response to treatment. *Neurology* 2007; **69**: 1680-1687.
- 4) Nodera H, Bostock H, Izumi Y, et al. Activity-dependent conduction block in multifocal motor neuropathy: magnetic fatigue test. *Neurology* 2006; **67**: 280-287.
- 5) Akaza M, Kanouchi T, Inaba A, et al. Motor nerve conduction study in cauda equina with high-voltage electrical stimulation in multifocal motor neuropathy and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2011; **43**: 274-282.
- 6) Li Y, Niu J, Liu T, et al. Motor conduction block and conduction velocity in Lewis-Sumner syndrome and multifocal motor neuropathy. *J Clin Neurosci* 2019; **67**: 10-13.
- 7) Garg N, Park SB, Howells J, et al. Conduction block in immune-mediated neuropathy: paranodopathy versus axonopathy. *Eur J Neurol* 2019; **26**: 1121-1129.
- 8) Luigetti M, Giovannini S, Romano A, et al. Small Fiber Involvement in Multifocal Motor Neuropathy Explored with Sudoscan: A Single-Centre Experience. *Diagnostics* 2020; **10**: 755.

## 5. 検査

### 5.2. 抗ガングリオシド抗体検査

#### 回答

- 血清中の抗 GM1 IgM 抗体の存在は本疾患を示唆する所見である。

#### 解説

GM1 ガングリオシドは運動神経軸索のランビエ絞輪部と髄鞘に多く存在する。抗 GM1 IgM 抗体は本症の 40~60% で検出される<sup>1)</sup>、抗 GM1/ガラクトセブレロシド複合体を追加することで検査感度が増加する可能性があり、抗 GM2 IgM 抗体や抗 GD1b IgM 抗体も少数例で陽性になる<sup>1)</sup>。抗 GM1 抗体の抗体価が上昇した患者からの血清をラット神経に注入したところ脱髄がみられたために、抗 GM1 抗体と脱髄との因果関係が示唆された。

しかし、MMN 患者においては抗体陰性や低力価にとどまる例が多く、免疫グロブリン静注療法 (IVIg) による治療効果は抗 GM1 抗体価の変化を伴わないことから、抗 GM1 抗体の病的意義について結論が出ていない<sup>2)</sup>。iPS 細胞より作成された運動ニューロンへ抗 GM1 IgM 抗体が結合することが示され、細胞内カルシウム恒常性の異常や補体活性化を通じて軸索障害を生じる可能性がある<sup>3,4)</sup>。免疫グロブリン軽鎖解析より MMN では抗 GM1 IgM 抗体はごく少数の B 細胞クローンより生成されていることが示唆された<sup>5)</sup>。MMN 患者 79 例を追跡した症例で IVIg に対する治療効果は抗体陽性例のほうが陰性例と比べ有意に高かったことから、治療反応性への指標となる可能性がある<sup>6)</sup>。

抗 GM1/ガラクトセブレロシド複合体を追加することで検査感度が増加する可能性があり、抗 GM2 IgM 抗体や抗 GD1b IgM 抗体も少数例で陽性になる<sup>1)</sup>。別のシリーズでは抗 GM1 IgM 抗体に加え、抗 GalNAc-GD1a IgM 抗体も約 1/3 の症例で陽性だった<sup>7)</sup>。

#### 文献

- 1) Nobile-Orazio E, Giannotta C, Musset L, et al. Sensitivity and predictive value of anti-GM1/galactocerebroside IgM antibodies in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; **85**: 754-758.
- 2) Parry GJ. Antiganglioside antibodies do not necessarily play a role in multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 1994; **17**: 97-99.
- 3) Harschnitz O, van den Berg LH, Johansen LE, et al. Autoantibody pathogenicity in a multifocal motor neuropathy induced pluripotent stem cell-derived model. *Ann Neurol* 2016; **80**: 71-88.
- 4) Budding K, Johansen LE, Van de Walle I, et al. Anti-C2 Antibody ARGX-117 Inhibits Complement in a Disease Model for Multifocal Motor Neuropathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; **9**: e1107.
- 5) Cats EA, van der Pol WL, Tio-Gillen AP, et al. Clonality of anti-GM1 IgM antibodies in multifocal motor neuropathy and the Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; **86**: 502-504.
- 6) Martinez-Thompson JM, Snyder MR, Ettore M, et al. Composite ganglioside autoantibodies and immune treatment response in MMN and MADSAM. *Muscle Nerve* 2018; **57**: 1000-1005.
- 7) Morikawa M, Kuwahara M, Ueno R, et al. Serological study using glycoarray for detecting antibodies to glycolipids and glycolipid complexes in immune-mediated neuropathies. *J Neuroimmunol* 2016; **301**: 35-40.

## 5. 検査

### 5.3. 脳脊髄液検査

#### 回答

- 軽度の脳脊髄液蛋白上昇（100 mg/dL 以下）は MMN を示唆する所見であるが、特異的な所見ではない。

#### 解説

MMN では約 90%の患者で脳脊髄液蛋白が正常であるが、軽度の脳脊髄液蛋白増加を示す場合もある<sup>1)</sup>。EFNS/PNS の診断基準では、「100 mg/dL を超えない脳脊髄液蛋白増加」が支持基準にあげられている。軽度の脳脊髄液蛋白増加は MMN の診断を支持する所見と考えられるが、特異的な所見ではない<sup>2)</sup>。また、高度の脳脊髄液蛋白増加は本症に合致しない所見の可能性があり、脳脊髄液中のサイトカインプロファイルを検討した研究によると、MMN では髄腔内でのサイトカイン産生に乏しく、運動ニューロン疾患との鑑別に有用な可能性がある<sup>3)</sup>。

#### 文献

- 1) Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 60: 599-603.
- 2) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. 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: 295-301.
- 3) Furukawa T, Matsui N, Fujita K, et al. CSF cytokine profile distinguishes multifocal motor neuropathy from progressive muscular atrophy. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2015; 2: e138.

## 5. 検査

### 5.4. 画像検査

#### 回答

- MRI と超音波検査で末梢神経・腕神経叢の腫大・異常信号は MMN の診断を支持する。

#### 解説

MMN では末梢神経の脱髄、炎症、神経再生などのプロセスが混在しているが、全体として神経を腫大させる方向に働く。肉眼および画像検査で末梢神経肥厚は観察することが可能であり、脱髄性神経障害を示唆する重要な所見となる。

MMN と CIDP 患者の末梢神経を超音波検査で観察し、神経機能障害との相関をみた研究では両疾患に以下の共通した傾向を示した<sup>1)</sup>。神経断面積が比較的大きい患者は中等度の神経機能障害を示すことが多く、軽度または高度の神経機能障害を示すことは少なかった。MMN では神経肥厚の左右差が著明であり、神経肥厚の程度は CIDP のほうが MMN より高度だった。MMN では神経肥厚と神経伝導検査での伝導ブロックは必ずしも部位が一致しない。

MRI でも同様に MMN で信号強度の増大を伴う神経肥厚を示すことがあるが、超音波検査所見と比較すると他疾患との判別力に劣る可能性がある<sup>2)</sup>。

MMN、CIDP、運動ニューロン病患者に対して腕神経叢の MRI ニューログラフィーを行った研究によると、異方性度、放射拡散率、T2 緩和時間、脂肪分画などのパラメータを組み合わせることで各グループを判別することが可能だった<sup>3)</sup>。

#### 文献

- 1) Merola A, Rosso M, Romagnolo A, et al. Peripheral Nerve Ultrasonography in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy and Multifocal Motor Neuropathy: Correlations with Clinical and Neurophysiological Data. *Neurol Res Int* 2016; **2016**: 9478593.
- 2) Oudeman J, Eftimov F, Strijkers GJ, et al. Diagnostic accuracy of MRI and ultrasound in chronic immune-mediated neuropathies. *Neurology* 2020; **94**: e62-e74.
- 3) van Rosmalen MHJ, Goedee HS, Derks R, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of the brachial plexus shows specific changes in nerve architecture in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, multifocal motor neuropathy and motor neuron disease. *Eur J Neurol* 2021; **28**: 2716-2726.

## 6. 治療

### 6.1. 免疫グロブリン療法

#### 回答

- 免疫グロブリン静注療法 (IVIg) は MMN で最もコンセンサスが得られている治療法である。免疫グロブリン皮下注療法 (SCIg) でも IVIg と同程度の効果が示されている (本邦保険適用外)。

#### 解説

本邦では、IVIg の導入療法 (筋力低下の改善療法) と維持療法 (運動機能低下の進行抑制) が保険適用となっている。導入療法は、献血グロベニン®I もしくは、献血ヴェノグロブリン®IH、もしくは献血ベニロンの 400 mg/kg/日の 5 日間連日投与を行う。維持療法は、献血グロベニン®I もしくは、献血ヴェノグロブリン®IH の 1,000 mg/kg 日の 1 日または、500 mg/kg/日の 2 日間を 3 週間隔で行う<sup>1)</sup>。

維持療法については、導入療法前後での治療経過から、適応となるかどうかを判断する。また、維持療法開始後、1 年程度を目処に、治療経過から、継続するかどうかを判断する。

IVIg の副作用としては、ショック、アナフィラキシー、肝機能障害、発熱、頭痛、無菌性髄膜炎、腎機能障害、血小板減少、肺水腫、血栓塞栓症、心不全、水疱などに留意する<sup>2,3)</sup>。

#### 文献

- 1) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. 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**: 295-301.
- 2) NIH consensus conference. Intravenous immunoglobulin. Prevention and treatment of disease. JAMA 1990; **264**: 3189-3193.
- 3) Casteels-Van Daele M, Wijndaele L, Hanninck K, Gillis P. Intravenous immune globulin and acute aseptic meningitis. N Engl J Med 1990; **323**: 614-615.

## 6. 治療

### 6.2. リハビリテーション

#### 回答

- MMN を対象としたリハビリテーションに関するエビデンスのある報告はない。慢性的な末梢神経障害をきたす MMN において、日常生活活動度 (activity of daily living : ADL) および生活の質 (quality of life : QOL) を可能な限り上げるためには、薬物療法に加えてリハビリテーションも重要である。

#### 解説

MMN 患者のみを対象にリハビリテーションの有効性を評価した報告はない。ニューロパチー全般における運動療法に関するメタ解析では、その効果に関して強いエビデンスは示されていない<sup>1)</sup>。MMN においても高度の易疲労性が指摘されており<sup>2)</sup>、障害筋の過用に注意し、疲労を避けることを心がける。また、MMN 50 例の検討で、主観的な評価であるが、83%の寒冷時の運動麻痺 (cold paresis) の増悪がみられ、CIDP や進行性脊髄性筋萎縮症と比較して、寒冷時増悪に対して4~6倍高いリスクを有するとされる<sup>3)</sup>。したがって、リハビリテーションの施行に際しても、寒冷の曝露に注意する必要がある。

免疫グロブリン静注療法 (IVIg) 後の筋力改善のパターンを検討した研究では、近位筋と遠位筋ともに継続的に筋力は改善するが、下肢筋は上肢筋よりも遅れて改善しやすいことが報告されている<sup>4)</sup>。したがって、早期には、疲労を避けつつ、障害の強い筋に対して、低負荷、短時間のリハビリテーションを心がける必要がある。しかしながら、IVIg の効果が得られれば、日常生活、社会参加などの観点で継続的に運動負荷を行っていくことが重要であると考えられる。

#### 文献

- 1) White CM, Pritchard J, Turner-Stokes L. Exercise for people with peripheral neuropathy (review). The Cochrane Collaboration 2004; 4: CD003904.
- 2) Cats EA, van der Pol WL, Piepers S, et al. Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology* 2010; 75: 818-825.
- 3) Straver DC, van Asseldonk JT, Notermans NC, et al. Cold paresis in multifocal motor neuropathy. *J Neurol* 2011; 258: 212-217.
- 4) Bakers JNE, van Eijk RPA, van den Berg LH, et al. Pattern of muscle strength improvement after intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 2021; 63: 678-682.

## 6. 治療

### 6.3. 免疫抑制薬

#### 回答

- 免疫グロブリン静注療法 (IVIg) が第一選択薬である。無効・効果不十分の場合は免疫抑制薬を考慮する。シクロホスファミド、アザチオプリン、インターフェロン $\beta$ 、ミコフェノール酸モフェチル、リツキシマブ、エクリズマブが使用されてきたが、これらに明確なエビデンスはない。MMN 患者の一部は副腎皮質ステロイド薬の投与で症状が悪化することがある。

#### 解説

##### 1) シクロホスファミド

アルキル化薬で DNA の合成を抑制することで免疫抑制効果を発揮する。古くからステロイド薬が無効であった症例で効果があったと報告されているが、効果を否定する報告もあり、明確なエビデンスを示した報告は存在しない<sup>1-6)</sup>。

IVIg 維持療法が行われている 6 例の MMN 患者に対して、経口のシクロホスファミドを追加したところ、筋力や神経障害スコアが改善し、IVIg の間隔を延長することができたとする報告がある<sup>7)</sup>。しかしながら、骨髄抑制や出血性膀胱炎など重篤な副作用を引き起こすこともあり、患者に十分なインフォームドコンセントを行い、治療モニタリングを行う必要がある。

##### 2) アザチオプリン

生体内で 6-メルカプトプリンに変換され核内に取り込まれ、プリン合成を阻害して、細胞増殖を抑え、免疫抑制効果を発揮する。報告が少なく、かつ症例報告レベルである<sup>8)</sup>。

##### 3) ミコフェノール酸モフェチル

細胞の核酸 (プリン体) 合成を阻害する薬で、抗ウイルス作用、免疫抑制作用、抗腫瘍作用を有する。若干有効であったとする報告があるも<sup>9)</sup>、2007 年の RCT では効果が否定されている<sup>10)</sup>。

##### 4) 副腎皮質ステロイド薬

副腎皮質ステロイド薬が MMN の症状を悪化させる可能性が報告されている。Feldman らは、13 例の MMN に副腎皮質ステロイド薬を投与し、不変が 10 例、悪化が 3 例だったと報告した<sup>11)</sup>。Donaghy らは、副腎皮質ステロイド薬を投与した 4 例全例が顕著な増悪を示したと報告した<sup>12)</sup>。Slee らの報告では、47 例の MMN のうち 9 例が副腎皮質ステロイド薬治療既往があり、6 例が明らかな増悪を示していた。また、2 例は他疾患の治療のために使用された副腎皮質ステロイド薬投与の後に発症していた<sup>13)</sup>。一方で、副腎皮質ステロイド薬が有効だったとする報告はほとんどなく、MMN に対する副腎皮質ステロイド薬の投与は、避けるべきと考えられる。

インターフェロン $\beta$ 、リツキシマブ、エクリズマブについては、第7章Q&A4を参照にされたい。

---

## 文献

- 1) Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, et al. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Ann Neurol* 1988; **24**: 73-78.
- 2) Krarup C, Stewart JD, Sumner AJ, et al. A syndrome of asymmetric limb weakness with motor conduction block. *Neurology* 1990; **40**: 118-127.
- 3) Feldman EL, Bromberg MB, James W, et al. Immunosuppressive treatment in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol* 1991; **30**: 397-401.
- 4) Thomas H, Brannagan III, Armin A, et al. High-dose cyclophosphamide without stem cell rescue for refractory multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 2006; **34**: 246-250.
- 5) Axelson HW, Oberg G, Askmark H, et al. No benefit of treatment with cyclophosphamide and autologous blood stem cell transplantation in multifocal motor neuropathy. *Acta Neurol Scand.* 2008; **117**: 432-434.
- 6) Hughes RA. 79th ENMC International Workshop: multifocal motor neuropathy. *Neuromuscul Disord* 2001; **11**: 309-314.
- 7) Meucci N, Cappellari A, Barbieri S, et al. Long term effect of intravenous immunoglobulins and oral cyclophosphamide in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; **63**: 765-769.
- 8) Hausmanowa-Petrusewicz I, Rowińska-Marcińska K, Kopec A. Chronic acquired demyelinating motor neuropathy. *Acta Neurol Scand.* 1991; **84**: 40-45.
- 9) Umpathi T, Hughes R. Mycophenolate in treatment-resistant inflammatory neuropathies. *Eur J Neurol* 2002; **9**: 683-685.
- 10) Piepers S, Van den Berg-Vos R, Van der Pol WL, et al. Mycophenolate mofetil as adjunctive therapy for MMN patients: a randomized, controlled trial. *Brain* 2007; **130**: 2004-2010.
- 11) Feldman EL, Bromberg MB, Albers JW, et al. Immunosuppressive treatment in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol* 1991; **30**: 397-401.
- 12) Donaghy M, Mills KR, Boniface SJ, et al. Pure motor demyelinating neuropathy: deterioration after steroid treatment and improvement with intravenous immunoglobulin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; **57**: 778-783.
- 13) Slee M, Selvan A, Donaghy M. Multifocal motor neuropathy: the diagnostic spectrum and response to treatment. *Neurology* 2007; **69**: 1680-1687.

---

## 第6章

# MMN の診療における CQ と推奨

---

## Clinical Question 1

## MMNの診断において、電気生理学的検査は推奨されるか？

## 推奨

- MMNの診断において、電気生理学的検査を行うことを推奨する。

[GRADE 2C：推奨の強さ2「弱い推奨」、エビデンスの確実性C「低」]

## 付帯事項（条件）

MMNの診断において、電気生理学的所見は診断基準にも採用されており、診断に必須の検査である。一方、多数例の検討が非常に少なくエビデンスレベルとしては弱い。伝導ブロックがあれば診断を強く支持するが、必須ではない。伝導ブロックが非常に近位の場合、軸索変性が進行している場合には、伝導ブロックが検出できないことがあり、電気生理学的検査の有用性を制限する。伝導ブロックが検出されないために、治療機会を逸することがないことに配慮するとともに、MMNでない疾患がMMNとして漫然と治療されないことへの配慮も必要である。

## 推奨作成の経過

## 1) 背景、この問題の優先度

1980年代後半に、緩徐進行性に下位運動ニューロンを選択的かつ左右非対称に障害し、神経伝導検査にて伝導ブロックを認める症例が複数施設より報告され、MMNという疾患概念が確立された<sup>1-3)</sup>。徴候が類似する他疾患との鑑別に最も有用な指標として絞扼部位以外に存在する多発性伝導ブロックの存在が指摘され<sup>4-8)</sup>、診断基準に取り入れられた。伝導ブロックとは複合筋活動電位（CMAP）の振幅および陰性成分面積が神経遠位部刺激時に比較して近位部刺激で減少することであるが、伝導ブロックの定義としての遠位部/近位部比率については研究者によって異なる見解がある<sup>9)</sup>。

伝導ブロックはMMNを示唆する所見ではあるが、筋萎縮性側索硬化症など神経軸索障害が主体の疾患であっても伝導ブロック様の所見を示すことがあるため、特異度は高くない。また、神経根や神経叢などの近位部では伝導ブロックの検出ができないこともある。あるいは進行期で運動軸索障害が高度の場合、CMAP振幅低下が著明となり伝導ブロックの検出が困難となる<sup>10)</sup>。伝導ブロックを認めないながら、それ以外の臨床徴候や電気生理学的検査所見がMMNを示唆する場合のIVIgへの治療反応性は、伝導ブロックありの症例に劣らないとの報告もあり<sup>11)</sup>、伝導ブロックが証明されなくてもIVIgなどの治療を妨げるものではない。

## 2) 解説, エビデンスの要約

88例のMMN患者で行われた神経伝導検査によると、伝導ブロックを認めた部位としては多い順に尺骨神経、正中神経、橈骨神経、脛骨神経、筋皮神経、腓骨神経の順だった<sup>12)</sup>。

しかし、伝導ブロックを欠きながらその他の臨床および検査所見がMMNに矛盾しない症例では、免疫グロブリン静注療法 (IVIg) による治療反応性が典型的MMNと変わらないという報告がある<sup>11)</sup>。神経根や神経叢での伝導ブロックは通常の神経伝導検査で検出が困難であることがその理由のひとつとして考えられている。限られた施設での研究であるが、運動負荷を与えたあとに頸部神経根を磁気刺激すると伝導ブロックや時間的分散の増大を認めたり、馬尾に高電圧の電気刺激を行うことで神経近位部の伝導時間を評価する試みがなされてきた<sup>13,14)</sup>。伝導ブロック部の神経伝導検査所見をCIDPと比較すると、MMNでは伝導ブロック部での伝導速度は軽度の低下にとどまる特徴がある<sup>15)</sup>。

## 3) 独立パネル委員会会議

### ①アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか

エビデンスの評価を行った。ガイドライン作成委員、CQ独立パネル委員会委員の投票結果は「C」8名、「D」3名であったため、Cと決定した。

### ②利益と害のバランスはどうか

末梢神経伝導検査は広く普及している検査である。末梢神経の脱髄を示唆する所見が侵襲なく得られ、繰り返し施行可能である。また、本邦における検査コストは高くないと考えられる。

### ③推奨のグレーディング

ガイドライン作成委員、CQ独立パネル委員会委員の投票の結果、全体一致で「行うことを条件付きで推奨する」ことを決定した。

## 4) 関連するほかのガイドラインの記載

EFNS/PNSによるMMNガイドラインでは電気生理学的検査は必須であると記載されている<sup>16)</sup>。

## 5) 今後の研究課題 (future research question)

末梢神経の活動電位を磁場として計測する試みが進められている。従来の神経伝導検査との検査感度の比較が期待されるが、実施施設が少ないことから検査データの蓄積が課題となる。

## 文献

- 1) Chad DA, Hammer K, Sargent J. Slow resolution of multifocal weakness and fasciculation: a reversible motor neuron syndrome. *Neurology* 1986; **36**: 1260-1263.
- 2) Roth G, Rohr J, Magistris MR, Ochsner F. Motor neuropathy with proximal multifocal persistent conduction block, fasciculations and myokymia. Evolution to tetraplegia. *Eur Neurol* 1986; **25**: 416-423.
- 3) Parry GJ, Clarke S. Multifocal acquired demyelinating neuropathy masquerading as motor neuron disease. *Muscle Nerve* 1988; **11**: 103-107.
- 4) Cornblath DR, Sumner AJ, Daube J, Gililat RW, et al. Conduction block in clinical practice. *Muscle Nerve* 1991; **14**: 869-871.
- 5) Kaji R, Kimura J. Nerve conduction block. *Curr Opin Neurol Neurosurg*. 1991; **4**: 744-748.
- 6) Parry GJ, Sumner AJ. Multifocal motor neuropathy. In: *Neurologic Clinics. Peripheral Neuropathy: New concepts and Treatments*. Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW (Eds). WB Saunders Company, Philadelphia, 1992, p671-684.
- 7) Parry GJ. Motor neuropathy with multifocal conduction block. *Sem Neurol* 1993; **13**: 269-275.

- 8) Van Asseldonk JTH, Van den Berg LH, Van den Berg-Vos RM, et al. Demyelination and axonal loss in multifocal motor neuropathy: distribution and relation to weakness. *Brain* 2003; **126**: 186-198.
- 9) Cappellari A, Nobile-Orazio E, Meucci N, et al. Criteria for early detection of conduction block in multifocal motor neuropathy (MMN): a study based on control populations and follow-up of MMN patients. *J Neurol* 1997; **244**: 625-630.
- 10) Taylor BV, Wright RA, Harper CM, et al. Natural history of 46 patients with multifocal motor neuropathy with conduction block. *Muscle Nerve* 2000; **23**: 900-908.
- 11) Slee M, Selvan A, Donaghy M. Multifocal motor neuropathy: the diagnostic spectrum and response to treatment. *Neurology* 2007; **69**: 1680-1687.
- 12) Cats EA, van der Pol WL, Piepers S, et al. Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology* 2010; **75**: 818-825.
- 13) Nodera H, Bostock H, Izumi Y, et al. Activity-dependent conduction block in multifocal motor neuropathy: magnetic fatigue test. *Neurology* 2006; **67**: 280-287.
- 14) Akaza M, Kanouchi T, Inaba A, et al. Motor nerve conduction study in cauda equina with high-voltage electrical stimulation in multifocal motor neuropathy and amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2011; **43**: 274-282.
- 15) Li Y, Niu J, Liu T, et al. Motor conduction block and conduction velocity in Lewis-Sumner syndrome and multifocal motor neuropathy. *J Clin Neurosci* 2019; **67**: 10-13.
- 16) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. 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**: 295-301.

## Clinical Question 2

# MMN の治療において、免疫グロブリン療法は推奨されるか？ (皮下注、維持を含む)

### 推奨

- MMN の治療において、免疫グロブリン静注療法による寛解導入療法を行うことを強く推奨する。

[GRADE 1C：推奨の強さ 1「強い推奨」、エビデンスの確実性 C「低」]

- MMN の治療において、免疫グロブリン静注療法による維持療法を行うことを強く推奨する。

[GRADE 1B：推奨の強さ 1「強い推奨」、エビデンスの確実性 B「中」]

- MMN の治療において、免疫グロブリン皮下注療法による維持療法を行うことを条件付きで推奨する。

[GRADE 2C：推奨の強さ 2「弱い推奨」、エビデンスの確実性 C「低」]

### 付帯事項 (条件)

免疫グロブリン皮下注療法については、現時点で承認薬はない。しかし、有効性を示す海外臨床試験があり、その他に在宅で実施できる治療選択肢がないことから、条件付き推奨とした。

### 推奨作成の経過

#### 1) 背景、この問題の優先度

Kaji らが免疫グロブリン静注療法 (IVIg) の有効性をはじめて報告して以降、5つの二重盲検 RCT で改善効果が確認されている<sup>1,2)</sup>。免疫グロブリン皮下注療法 (SCIg) については、1つの RCT で維持療法としての有効性が確認されている<sup>2)</sup>。

#### 2) 解説、エビデンスの要約

5つのうち、4つの RCT はエントリー時点で IVIg 未治療の患者を対象に行った、プラセボと IVIg 群の比較試験であるが、すべての患者で IVIg 治療歴のないものは、Azulay と Federico らの2つの試験のみである<sup>3,4)</sup>。Van den Berg らの試験は、二重盲検の前に非盲検を1クール行う試験デザインとなっている<sup>5)</sup>。Leger らの試験には IVIg 治療歴のある患者と IVIg 治療歴のない患者が含まれている。いずれの試験においても IVIg 治療群で筋力の有意な改善を認めている<sup>3~6)</sup>。

5つ目の RCT は IVIg 反応性の患者をリクルートした試験である。この試験で Hahn らは、MMN 44 例 (31~72 歳、American Association of Electrodiagnostic Medicine (AAEM) の診断基準で Probable もしくは Definite、3 ヶ月以上の IVIg 療法で安定している患者) を IVIg 群とプ

ラセボ群に分け、オープンラベル試験と盲検試験をクロスオーバーさせる試験を行った。プラセボ期間では握力は31.38%低下し、IVIg治療期間では、握力は3.75%増加した。プラセボ期間に35.7%の患者にGuy's Neurological Disability Scale (GNDS)の悪化がみられたが、クロスオーバー後は進行がみられなかった。最終的にプラセボ期間中の増悪により69%の患者がプラセボからオープンラベル試験への切り替えを行っており、IVIg維持療法は筋力と機能障害の改善に有効であると改めて結論づけている<sup>7)</sup>。

6つ目のRCTもIVIgに反応性のある9例のMMN患者をエントリーした試験である。SCIgとIVIgをクロスオーバーさせ、両治療とも筋力の変化に効果があったとしている<sup>8)</sup>。また、IVIgに反応性のある6例のMMN患者で、SCIg維持療法を2年間行い、長期間においても効果がみられたことを報告している<sup>9)</sup>。SCIgは、患者の利便性や安定した血清のIgGレベルが得られるといった点から、IVIgを上回る利点もある<sup>10)</sup>。

Cochraneライブラリーによるシステマティックレビューでは、SCIgはIVIgの代替療法となりうるが、エビデンスに乏しく、さらなる臨床試験は必要であると結論づけている<sup>2)</sup>。

### 3) 独立パネル委員会会議

ガイドライン作成委員、CQ独立パネル委員会委員により、推奨の作成にあたっては、これまでのRCTの規模と試験デザイン、身体障害、機能障害、神経伝導検査所見の改善効果を重視した。その結果、IVIgの導入療法もしくは維持療法とSCIgの維持療法の推奨の強さとエビデンスの確実性を分けて評価することで一致した。

### 4) 関連するほかのガイドラインの記載

EFNS/PNSガイドラインでは、IVIgは第一選択薬として推奨されている。また、導入療法で反応がある場合、IVIgの維持療法を推奨している。

### 5) 今後の研究課題 (future research question)

導入療法に関するこれまでのRCTは小規模であり、より規模の大きいRCTが必要である。また、SCIgはIVIgの代替療法となりうると思われるが、維持療法のエビデンスを示すために臨床試験の蓄積が必要である。

---

## 文献

- 1) Kaji R, Shibasaki H, Kimura J. Multifocal demyelinating motor neuropathy: cranial nerve involvement and immunoglobulin therapy. *Neurology* 1992; **42**: 506-509.
- 2) Keddie S, Eftimov F, van den Berg LH, et al. Immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; **1**: CD004429.
- 3) Azulay JP, Blin O, Pouget J, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: A double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1994; **44**: 429-432.
- 4) Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, et al. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2000; **55**: 1256-1262.
- 5) Van den Berg LH, Kerkhoff H, Oey PL, et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; **59**: 248-252.
- 6) Léger JM, Chassande B, Musset L, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: A double-blind, placebo-controlled study. *Brain* 2001; **124**: 145-153.
- 7) Hahn AF, Beydoun SR, Lawson V, et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin for multifocal

- motor neuropathy. J Peripher Nerv Syst 2013; **18**: 321-330.
- 8) Harbo T, Anderson H, Hess A, et al. Subcutaneous versus intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy: a randomized, single-blinded cross-over trial. Eur J Neurol 2009; **16**: 631-638.
  - 9) Harbo T, Anderson H, Jakobsen J. Long-term therapy with high doses of subcutaneous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. Neurology 2010; **75**: 1377-1380.
  - 10) Yeh WZ, Dyck PJ, van den Berg LH, et al. Multifocal motor neuropathy: controversies and priorities. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020; **91**: 140-148.

## Clinical Question 3

# MMNの治療において、免疫抑制療法は推奨されるか？

### 推奨

- MMNの診断において、免疫抑制療法を行わないことを推奨する。

[GRADE 1B：推奨の強さ1「行わないことを強く推奨」、エビデンスの確実性B「中」]

### 付帯事項（条件）

MMNの免疫抑制療法に関するエビデンスは非常に乏しい。RCTは1報のみであり、有効性は検出されなかった<sup>1,2)</sup>。現時点において、MMNの治療において行うことを推奨できる治療はない。

### 推奨作成の経過

#### 1) 背景、この問題の優先度

MMN患者で抗ガングリオシド抗体が検出されることから、MMNは免疫介在性疾患であると考えられてきた。種々の免疫抑制療法が試みられてきたが、副腎皮質ステロイド薬治療で増悪することが報告されてきた。その他の免疫抑制薬に対する治療効果は、少数の観察研究にとどまるものが多いため判定が困難である<sup>3-9)</sup>。

#### 2) 解説、エビデンスの要約

RCTはミコフェノール酸モフェチルを用いた1報のみである。治療群と対照群各14例で12ヶ月の投与期間終了時の免疫グロブリン静注療法（intravenous immunoglobulin：IVIg）投与量に有意差を認めなかった。投与3ヶ月後の徒手筋力試験や機能評価でも有意差を認めなかった<sup>1)</sup>。

#### 3) 独立パネル委員会会議

##### ①アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか

本ガイドラインでは免疫抑制薬を全体としてエビデンスの評価を行った。ガイドライン作成委員、CQ独立パネル委員会委員の投票結果は「B」8名、「C」3名であった。

##### ②推奨のグレーディング

ガイドライン作成委員、CQ独立パネル委員会委員の投票の結果、全体一致で「行わないことを強く推奨する」ことを決定した。

#### 4) 関連するほかのガイドラインの記載

EFNS/PNSガイドラインでは副腎皮質ステロイド薬の使用は推奨されず、毒性が強いシクロ

ホスファミドは，使用に慎重であるべきとの記載がある<sup>10)</sup>。

## 5) 今後の研究課題 (future research question)

胎児性 Fc 受容体 (FcRn) に結合することで自己抗体性 IgG のリサイクリングを抑制する薬剤や補体阻害薬は種々の自己免疫疾患への応用が試みられている。MMN における効果は未知数であり，臨床試験が期待される。

---

## 文献

- 1) Piepers S, Van den Berg-Vos R, Van der Pol WL, et al. Mycophenolate mofetil as adjunctive therapy for MMN patients: a randomized, controlled trial. *Brain* 2007; **130**: 2004-2010.
- 2) Umaphathi T, Hughes RA, Nobile-Orazio E, et al. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **3**: CD0032.
- 3) Fitzpatrick AM, Mann CA, Barry S, et al. An open label clinical trial of complement inhibition in multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2011; **16**: 84-91.
- 4) Nobile-Orazio E, Terenghi F, Cocito D, et al. Oral methotrexate as adjunctive therapy in patients with multifocal motor neuropathy on chronic IVIg therapy. *J Peripher Nerv Syst* 2009; **14**: 203-205.
- 5) Meucci N, Cappellari A, Barbieri S, et al. Long term effect of intravenous immunoglobulins and oral cyclophosphamide in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; **63**: 765-769.
- 6) Stieglbauer K, Topakian R, Hinterberger G, et al. Beneficial effect of rituximab monotherapy in multifocal motor neuropathy. *Neuromuscul Disord* 2009; **19**: 473-475.
- 7) Feldman EL, Bromberg MB, Albers JW, et al. Immunosuppressive treatment in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol* 1991; **30**: 397-401.
- 8) Van den Berg LH, Lokhorst H, Wokke JH. Pulsed highdose dexamethasone is not effective in patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology* 1997; **48**: 1135.
- 9) Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. *J Neuroimmunol* 2001; **115**: 4-18.
- 10) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. 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**: 295-301.



---

# 第7章

## MMNの診療におけるQ&A

---

## Question & Answer 1

### MMNの発症や増悪に関連する因子・疾患はあるか？（薬剤、先行感染、ワクチン、悪性腫瘍）

#### 回答

- MMNの発症と明らかな関連が指摘されている薬剤の報告はない。しかし、TNF- $\alpha$ 阻害薬（インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ）使用中にMMNを発症した報告がある。
- MMNの発症と先行感染との関連や予防接種との関連は明らかではない。
- MMNの発症と悪性腫瘍との関連については、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、胃癌、肺癌などの合併例の報告がある。

#### 解説

TNF- $\alpha$ 阻害薬（インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ）は関節リウマチや炎症性腸疾患の治療に用いられるが、これらの薬剤は中枢神経系、末梢神経系を傷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- $\alpha$ 治療と Guillain-Barré 症候群、Fisher 症候群、CIDP、MMN などとの関連が報告されている<sup>1)</sup>。

TNF- $\alpha$ 関連ニューロパチーの病態には、T細胞系と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障害などが関与している。多くの神経障害は、TNF- $\alpha$ の中止後数ヵ月で、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<sup>1)</sup>。

MMNの発症と先行感染との関連は明らかではないが、ボレリア感染後<sup>2)</sup>、マイコプラズマ感染後<sup>3)</sup>、*Campylobacter jejuni*感染後<sup>4,5)</sup>にMMNを発症したとの症例報告はある。

MMNの発症と予防接種との関連は明らかではないが、COVID-19ワクチン<sup>6)</sup>あるいはインフルエンザワクチン<sup>7)</sup>接種後にMMNを発症したとの症例報告はある。ただし、因果関係は不明である。

傍腫瘍症候群としてのMMNの報告例はCIDPと比して少ない。血清抗GMI IgM $\kappa$ 抗体陽性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫とMMNを合併した報告<sup>8)</sup>、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の中枢神経転移の再発をきたし、MMNを合併した報告<sup>9)</sup>、胃癌および肺癌にMMNを合併した報告<sup>10)</sup>がある。

#### 【今後の研究課題】

MMNは超稀少疾患であり、発症のリスク因子を疫学的に同定するのは恐らく困難である。増悪因子の同定は、患者のマネジメントのうえで重要な課題である。症例レジストリなどの前向き研究での検討が望ましい。

---

## 文献

- 1) Stübgen JP. Tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists and neuropathy. *Muscle Nerve* 2008; **37**: 281-292.
- 2) Rupprecht TA, Elstner M, Weil S, et al. Autoimmune-mediated polyneuropathy triggered by borreliat infection? *Muscle Nerve* 2008; **37**: 781-785.
- 3) Nakashima D, Noto Y, Tsuji Y, et al. A case of acute-onset multifocal motor neuropathy after Mycoplasma infection. *Muscle Nerve* 2018; **58**: E18-E20.
- 4) White JR, Sachs GM, Gilchrist JM. Multifocal motor neuropathy with conduction block and Campylobacter jejuni. *Neurology* 1996; **46**: 562-563.
- 5) Abbruzzese M, Reni L, Schenone A, et al. Multifocal motor neuropathy with conduction block after campylobacter jejuni enteritis. *Neurology* 1997; **48**: 544.
- 6) Eren F, Aygul R, Tenekeci S, et al. Multifocal motor neuropathy after SARS-CoV-2 vaccination: a causal or coincidental association? *J Int Med Res.* 2022; **50**: 3000605221110709.
- 7) Suresh K, Mereddy P, Lanciano N, et al. Anti-ganglioside Complex IgM Antibodies in Multifocal Motor Neuropathy Post-influenza Vaccination. *Cureus.* 2022; **14**: e22918.
- 8) Noguchi M, Mori K, Yamazaki S, et al. Multifocal motor neuropathy caused by a B-cell lymphoma producing a monoclonal IgM autoantibody against peripheral nerve myelin glycolipids GM1 and GD1b. *Br J Haematol.* 2003; **123**: 600-605.
- 9) Stern B V., Baehring JM, Kleopa KA, et al. Multifocal motor neuropathy with conduction block associated with metastatic lymphoma of the nervous system. *J Neurooncol* 2006; **78**: 81-84.
- 10) Rigamonti A, Lauria G, Stanzani L, et al. A case of multifocal motor neuropathy with conduction block associated with gastric and lung adenocarcinoma. *Journal of the Peripheral Nervous System.* 2012; **17**: 226-228.

## Question &amp; Answer 2

## 鑑別診断にはどのようなものがあるか？

## 回答

●運動ニューロン疾患、脊椎疾患、遺伝性疾患など様々な疾患が鑑別診断の対象になりうる。

## 解説

MMNと鑑別が最も問題になることが多い疾患は運動ニューロン疾患、特に筋萎縮性側索硬化症(ALS)である。ALSを示唆する所見として脳神経麻痺や呼吸筋麻痺、広範な線維束収縮などがあるが、MMNでもまれに認められる。ALSの初期では免疫グロブリン静注療法(IVIg)などの免疫療法が一過性の改善を示すことがあり、MMNと誤診されやすい。MMNでは電気生理学的検査で伝導ブロックを示すことが特徴的であるが<sup>1)</sup>、伝導ブロックが検出されない症例もある<sup>1-3)</sup>。逆に、ALSをはじめとする軸索障害性疾患においても高度の軸索変性により一見脱髄を思わせる伝導遅延や伝導ブロックを示すことがある。ALSなどの運動ニューロン病では反復刺激試験で漸減現象を認めることが多いのに対し、MMNで認めることはまれである<sup>4)</sup>。

MMNの画像検査では腕神経叢周辺の神経でMRIのT2高信号やMRIと神経エコーでの神経腫大を認めることがあり、ALSとの鑑別に有用とする報告がある<sup>1, 2)</sup>。

感覚障害を伴わない上肢の筋萎縮は頸椎症性筋萎縮症でもみられるが、MRIでの頸髄前角のT2高信号を認めることが鑑別に有用である<sup>3)</sup>。

遺伝性疾患のうち、遺伝性圧脆弱性ニューロパチーが前骨間神経、後骨間神経、副神経など運動神経優位の末梢神経をおかした場合、MMNとの鑑別が困難なことがある。神経伝導検査で全般的な脱髄所見を併発しうるものがMMNとの鑑別に有用である。

## 【今後の研究課題】

血液・髄液バイオマーカーやニューログラフィーなどの画像診断の進歩により早期から鑑別診断が可能になることが期待される。

## 文献

- 1) Yeh WZ, Dyck PJ, van den Berg LH, et al. Multifocal motor neuropathy: controversies and priorities. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020; **91**: 140-148.
- 2) Kronlage M, Knop KC, Schwarz D, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis versus Multifocal Motor Neuropathy: Utility of MR Neurography. Radiology 2019; **292**: 149-156.
- 3) Siller S, Kasem R, Witt TN, et al. Painless motor radiculopathy of the cervical spine: clinical and radiological characteristics and long-term outcomes after operative decompression. J Neurosurg Spine 2018; **28**: 621-629.
- 4) Watanabe S, Sekiguchi K, Noda Y, et al. Clinical Utility of Repetitive Nerve Stimulation Test in Differentiating Multifocal Motor Neuropathy From Progressive Muscular Atrophy. J Clin Neuromuscul Dis 2022; **23**: 175-182.

## Question & Answer 3

### 難治例をどのように治療するか？

#### 回答

- 免疫グロブリン静注療法 (IVIg) の維持療法で効果が減弱する場合は、IVIg の投与間隔を短くする、もしくは保険適用内で投与量を増量する。

#### 解説

症状の悪化を認める場合は、まずはIVIg か免疫グロブリン皮下療法 (SCIg) を行う。症状が改善もしくは進行がストップする場合、その後IVIg もしくはSCIg 維持療法を考慮する (本邦ではMMN に対するSCIg 維持療法は現在保険適用外)。難治例においては、EFNS/PNS ガイドラインの範囲内で、投与間隔の短縮や投与量の増量を検討する<sup>1,2)</sup>。

IVIg に反応しない場合は、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) などの運動ニューロン疾患と鑑別が困難な例が存在するため、注意が必要である<sup>3-5)</sup>。

また、IVIg を反復するうちに、軸索変性によって効果が減弱する例が少なからず存在することは念頭に置く必要がある。

2010年EFNS/PNSのガイドラインでは、IVIgが第一選択薬であり、無効のある場合は免疫抑制薬を考慮することが記載されているが、明確なエビデンスを示したものではない<sup>1)</sup>。

#### 【今後の研究課題】

現状ではMMNの治療はIVIgによる対症療法にとどまる。MMNの病態は複雑であることから、その解明と病態に即した治療の開発が望まれる。

#### 文献

- 1) Yeh WZ, Dyck PJ, van den Berg LH, et al. Multifocal motor neuropathy: controversies and priorities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; **91**: 140-148.
- 2) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies /Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. 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**: 295-301.
- 3) Adams D, Kuntzer T, Steck AJ, et al. Motor conduction block and high titres of anti-GM1 ganglioside antibodies: pathological evidence of a motor neuropathy in a patient with lower motor neuron syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; **569**: 982-987.
- 4) Veugelers B, Theys P, Lammens M, et al. Pathological findings in a patient with amyotrophic lateral sclerosis and multifocal motor neuropathy with conduction block. *J Neurol Sci* 1996; **136**: 64-70.
- 5) Galassi G, Girolami F, Ariatti A, et al. Fulminant multifocal motor neuropathy: a report of two cases. *Int J Neurosci*.2012; **122**: 395-400.

## Question & Answer 4

### 補助的な治療にはどのようなものがあるか？

#### 回答

- 免疫抑制薬をオプションとして考慮する。副腎皮質ステロイド薬は増悪例の報告があり推奨されない。

#### 解説

2010年EFNS/PNSガイドラインでは、IVIgが第一選択薬であり、無効の場合は免疫抑制薬を考慮することが記載されているが、明確なエビデンスを示したものではない<sup>1)</sup>。免疫抑制薬の報告については、第5章6.3を参照されたい。インターフェロンや分子標的治療の選択の余地もあり、これまでの報告について以下に解説する。これらの治療の使用にあたっては、副作用に注意する。また、いずれも本邦では保険適用外である。

副腎皮質ステロイド薬や血漿浄化療法は、MMNに対して無効とされている<sup>2,3)</sup>。ステロイド薬投与後に症状増悪の報告があり、使用は推奨されない。

感覚障害を伴う多巣性CIDP (MADSAM, Lewis-Sumner症候群と同義) や伝導ブロックよりも軸索変性が目立つタイプ、すなわち、病態がCIDPに近いタイプではステロイド薬に有効を示す報告があるが、これらの症例は多巣性CIDPと考えるべきであろう<sup>4,5)</sup>。

#### 1) インターフェロンβ

多発性硬化症の再発予防として、国内ではIFNβ-1b (ベタフェロン) とIFNβ-1a (アボネックス) が使用可能となっている。治療抵抗性のMMN患者3例の前向き試験で、IFNβ-1a (レビーフ) 週3回皮下注射を6ヵ月間施行し、有効であったとの報告がある<sup>6)</sup>。また、MMN患者9例を維持療法群と非維持療法群に分けて、IFNβ-1a (レビーフ) を同様の方法で併用した前向き試験では、効果がなかったとされている<sup>7)</sup>。

#### 2) リツキシマブ

抗ヒトCD20ヒト・マウスキメラ抗体からなるモノクローナル抗体で、近年本邦では視神経脊髄炎スペクトラム障害に対して保険適用となっているが、他の自己免疫疾患への期待も高まっている。効果ありとする報告と効果なしとする報告に分かれ、効果なしとした報告では、IVIgが併用されたものが多い<sup>8~13)</sup>。IVIgとリツキシマブの間に何らかの拮抗的な作用がある可能性があるが、多数例でのRCTによる検証が待たれる。

#### 3) エクリズマブ

遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体でC5に結合し、補体活性を抑制し、補体による細胞障害性膜攻撃を予防する効果を有する。MMN患者13例に対するオープン試験では、少数例で

筋力などに効果を認めたものの、大半の患者でその後もIVIg維持療法を必要としている<sup>14)</sup>。今後、RCTによる長期的な検証が待たれる。

### 【今後の研究課題】

MMNは稀少疾患であるため、既存の免疫抑制薬の有効性・安全性を多数例で前向きに検討することには困難がある。病態の同定と病態特異的な新規治療の開発が望まれる。

## 文献

- 1) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies /Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. 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**: 295-301.
- 2) Azulay JP, Rihet P, Pouget J, et al. Long term follow up of multifocal motor neuropathy with conduction block under treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; **62**: 391-394.
- 3) Claus D, Specht S, Zieschang M. Plasmapheresis in multifocal motor neuropathy: a case report. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; **68**: 533-535.
- 4) Delmont E, Azulay JP, Giorgi R, et al. Multifocal motor neuropathy with and without conduction block: a single entity? Neurology 2006; **67**: 592-596.
- 5) Katz JS, Barohn RJ, Kojan S, et al. Axonal multifocal motor neuropathy without conduction block or other features of demyelination. Neurology 2002; **58**: 615-620.
- 6) Martina IS, van Doorn PA, Schmitz PI, et al. Chronic motor neuropathies: response to interferon- $\beta$  1a after failure of conventional therapies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; **66**: 197-201.
- 7) Van den Berg-Vos RM, Van den Berg LH, Franssen H, et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with interferon-beta1A. Neurology 2000; **54**: 1518-1521.
- 8) Pestronk A, Florence J, Miller T, et al. Treatment of IgM antibody associated polyneuropathies using rituximab. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; **74**: 485-489.
- 9) Rüegg SJ, Fuhr P, Steck AJ. Rituximab stabilizes multifocal motor neuropathy increasingly less responsive to IVIg. Neurology 2004; **63**: 2178-2179.
- 10) Stieglbauer K, Topakian R, Hinterberger G, et al. Beneficial effect of rituximab monotherapy in multifocal motor neuropathy. Neuromuscul Disord 2009; **19**: 473-475.
- 11) Rojas-Garcia R, Gallardo E, de Andrés I, et al. Chronic neuropathy with IgM anti-ganglioside antibodies: Lack of long term response to rituximab. Neurology 2003; **61**: 1814-1816.
- 12) Gorsen KC, Natarajan N, Ropper AH, et al. Rituximab treatment in patients with IVIg-dependent immune polyneuropathy: A prospective pilot trial. Muscle nerve. 2007; **35**: 66-69.
- 13) Chaudhry V, Cornblath DR. An open-label trial of rituximab in multifocal motor neuropathy. J Peripher Nerv Syst 2010; **15**: 196-201.
- 14) Fitzpatrick AM, Mann CA, Barry S, et al. An open label clinical trial of complement inhibition in multifocal motor neuropathy. J Peripher Nerv Syst 2011; **16**: 84-91.

## Question &amp; Answer 5

## 治療効果をどのように判定するか？

## 回答

- MMNにおいて、各種の指標が治療効果判定に用いられているが、いまだ標準化されたスコアリング方法は確立していない。MMNの症状は上肢遠位優位であることから握力測定が主に行われてきた。

## 解説

MMNの治療効果判定には、握力<sup>1-5)</sup>、Medical Research Council (MRC) sum scaleによる筋力評価<sup>1, 2, 6-11)</sup>、modified Rankin Scale (mRS)<sup>7)</sup>、Guy's Neurological Disability Scale (GNDS)<sup>2, 3, 8)</sup>、Overall Disability Sum Score (ODSS)<sup>1, 3, 12)</sup>、MMN-RODS<sup>®</sup> (Rasch-built Overall Disability Scale)<sup>1, 12)</sup>などの指標が用いられてきた。

MMNについて治療効果を検討した32の研究(うち8はrandomized trials, 24はopen-labeled studies)を解析した検討では、治療後3ヵ月の時点で、36%の患者で握力に臨床的に有意な改善がみられ、MMN-RODS<sup>®</sup>では10%の患者のみ改善がみられ、その他の指標では臨床的改善を捉えることは困難であったとされる<sup>13)</sup>。Motor unit number index (MUNIX)がMMNの治療効果判定に有用とする報告もある<sup>14)</sup>。

## 【今後の研究課題】

MMNには好発神経はあるものの、症例により臨床症状は異なる。また、握力を含む臨床評価は、検者間差、検査間差の課題もある。すべての症例で治療効果などを鋭敏に検出する、病態に即したバイオマーカーの開発が望ましい。

## 文献

- 1) Herraets I, Van Rosmalen M, Bos J, et al. Clinical outcomes in multifocal motor neuropathy: A combined cross-sectional and follow-up study. *Neurology* 2020; **95**: e1979-e1987.
- 2) Kuwabara S, Misawa S, Mori M, et al. Intravenous immunoglobulin for maintenance treatment of multifocal motor neuropathy: A multi-center, open-label, 52-week phase 3 trial. *J Peripher Nerv Syst* 2018; **23**: 115-119.
- 3) Hahn AF, Beydoun SR, Lawson V, et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2013; **18**: 321-330.
- 4) Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, et al. Multifocal motor neuropathy improved by IVIg: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2000; **55**: 1256-1262.
- 5) Bakers JNE, van Eijk RPA, van den Berg LH, et al. Pattern of muscle strength improvement after intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve* 2021; **63**: 678-682.
- 6) Delmont E, Azulay JP, Giorgi R, et al. Multifocal motor neuropathy with and without conduction block: a single entity? *Neurology* 2006; **67**: 592-596.
- 7) Vucic S, Black KR, Chong PST, et al. Multifocal motor neuropathy: decrease in conduction blocks and reinnervation with long-term IVIg. *Neurology* 2004; **63**: 1264-1269.

- 8) Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JHJ, et al. Multifocal motor neuropathy: long-term clinical and electrophysiological assessment of intravenous immunoglobulin maintenance treatment. *Brain* 2002; **125**: 1875-1886.
- 9) Nobile-Orazio E, Cappellari A, Meucci N, et al. Multifocal motor neuropathy: Clinical and immunological features and response to IVIg in relation to the presence and degree of motor conduction block. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; **72**: 761-766.
- 10) Léger JM, Viala K, Cancalon F, et al. Intravenous immunoglobulin as short- and long-term therapy of multifocal motor neuropathy: A retrospective study of response to IVIg and of its predictive criteria in 40 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; **79**: 93-96.
- 11) Léger JM, Chassande B, Musset L, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy A double-blind, placebo-controlled study. *Brain* 2001; **124**: 145-153.
- 12) Vanhoutte EK, Faber CG, Van Nes SI, et al. Rasch-built Overall Disability Scale for Multifocal motor neuropathy (MMN-RODS©). *J Peripher Nerv Syst* 2015; **20**: 296-305.
- 13) Pruppers MHJ, Draak THP, Vanhoutte EK, et al. Outcome measures in MMN revisited: Further improvement needed. *J Peripher Nerv Syst* 2015; **20**: 306-318.
- 14) Philibert M, Grapperon AM, Delmont E, et al. Monitoring the short-term effect of intravenous immunoglobulins in multifocal motor neuropathy using motor unit number index. *Clin Neurophysiol* 2017; **128**: 235-240.

## Question & Answer 6

### 治療の継続・中止をどのように判断するか？

#### 回答

- IVIg治療の減量や中止についてコンセンサスはなく、多くの症例では長期投与を要する。

#### 解説

免疫グロブリン静注療法 (IVIg) の有効性は症例によって異なり、効果が一時的である場合は、維持療法を行うことが望ましい。多くの症例では治療中止により再発し長期投与を要する。長期経過に関する報告では、軸索変性が生じ、IVIgの効果が減弱する可能性が指摘されている<sup>1-3)</sup>。治療の減量や中止については、IVIgの投与間隔を長くしたり、投与量を減量するなどの工夫を凝らしたうえで、筋力などの症状に悪化がないことを長期間確認したうえで、判断する必要がある。

#### 【今後の研究課題】

MMNの自然歴、長期予後には不明の点が多い。多数例での前向き研究により、長期の機能予後、予後不良もしくは良好因子などを明らかにし、治療中止の判断基準を作成することが望ましい。

#### 文献

- 1) Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke JHJ, et al. Multifocal motor neuropathy: long-term clinical and electrophysiological assessment of intravenous immunoglobulin maintenance treatment. *Brain* 2002; **125**: 1875-1886.
- 2) Terenghi F, Cappellari A, Bersano A, et al. How long is IVIg effective in multifocal motor neuropathy? *Neurology* 2004; **62**: 666-668.
- 3) Léger JM, Viala K, Cancalon F, et al. Intravenous immunoglobulin as short-and long-term therapy of multifocal motor neuropathy: a retrospective study of response to IVIg and of its predictive criteria in 40 patients. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 2008; **79**: 93-96.

## Question &amp; Answer 7

## 拳児希望の患者、妊娠した患者をどうマネジメントするか？

## 回答

- 妊娠とともにMMNは増悪、再燃する可能性はあるが、エビデンスのある報告はない。増悪時には免疫グロブリン静注療法 (IVIg) が可能であり、妊娠中にIVIgを行った症例では改善が得られている。

## 解説

MMNは有病率が人口10万人あたり約0.29~1.33人とまれな疾患であり、男女比が1.7~2.7:1と男性に多く、また患者の平均発症年齢は40歳代である<sup>1-7)</sup>。したがって、MMNを罹患中に、妊娠、出産を経験する女性は極めて少数であると考えられる。

実際MMNにおける妊娠、出産に関してエビデンスのある報告はない。MMNに罹患している、3例の女性において妊娠中にMMNが増悪した報告がある<sup>8)</sup>。そのうち2例は初回妊娠であり、妊娠初期3ヵ月以内にMMNが急速に増悪している。3例目は妊娠の4ヵ月前に下肢筋力低下が出現し、妊娠初期3ヵ月の間に急速に増悪している。3例とも妊娠期間中にIVIgを投与され、そのうち2例は症状改善に有効であった。他の1例は、妊娠前すでに4週ごとにIVIgを投与されており、妊娠期間中は3週ごとに間隔を短くしたが、その効果は限定的であった。3例とも分娩後さらに症状が改善し、分娩後2ヵ月には妊娠前の状態にまで回復している。IVIg投与に伴う重篤な副作用は3例ともみられていない。

また、近年、妊娠中にMMNを発症した症例報告もある<sup>9)</sup>。この患者は第一子妊娠中期に脱力が出現、IVIgを開始し、その後維持療法を継続することで、筋力の改善を得ている。また、第二子妊娠中にも、妊娠中期に脱力が増悪したため、IVIgの間隔を短くし、その後、無事に出産を終えている。

少数例の報告ではあるが、妊娠がMMN増悪の誘因となる可能性があることは留意しておくべきである。MMN増悪時にIVIgは有効であり、分娩によってさらに改善する可能性がある。

妊娠したMMN患者への投与については、CIDPの場合とほぼ同じと考えてよく、病態の安定のために妊娠期間中もIVIgの定期的投与は考慮されてよい。また、妊娠における免疫抑制薬は近年安全性が確立されているものもあるが、免疫抑制薬の効果そのものがMMNに対するエビデンスに乏しく、基本的に使用は回避すべきである。

## 【今後の研究課題】

超稀少疾患で、男性に好発かつ平均発症年齢も40歳代であることから、MMNにおける妊娠・出産・授乳に関する質の高いエビデンスを作成することは困難である。しかし、レジストリによる縦断研究でのデータ集積が望まれる。

## 文献

- 1) Miyashiro A, Matsui N, Shimatani Y, et al. Are multifocal motor neuropathy patients underdiagnosed? An epidemiological survey in Japan. *Muscle Nerve* 2014; **49**: 357-361.
- 2) Cats EA, van der Pol WL, Piepers S, et al. Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology* 2010; **75**: 818-825
- 3) Mahdi-Rogers M, Hughes RAC. Epidemiology of chronic inflammatory neuropathies in southeast England. *Eur J Neurol* 2014; **21**: 28-33.
- 4) Lefter S, Hardiman O, Ryan AM. A population-based epidemiologic study of adult neuromuscular disease in the Republic of Ireland. *Neurology* 2017; **88**: 304-313.
- 5) Park SB, Li T, Kiernan MC, et al. Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and multifocal motor neuropathy in two regions of Australia. *Muscle Nerve* 2022; **66**: 576-582.
- 6) Taylor B V, Gross L, Windebank AJ. The sensitivity and specificity of anti-GM1 antibody testing. *Neurology* 1996; **47**: 951-955.
- 7) Slee M, Selvan A, Donaghy M. Multifocal motor neuropathy: the diagnostic spectrum and response to treatment. *Neurology* 2007; **69**: 1680-1687.
- 8) Chaudhry V, Escolar DM, Cornblath DR. Worsening of multifocal motor neuropathy during pregnancy. *Neurology* 2002; **59**: 139-141
- 9) Ioannides ZA, Airey C, Fagermo N, et al. Susac syndrome and multifocal motor neuropathy first manifesting in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2013; **53**: 314-317.

## Question & Answer 8

### ワクチン接種は可能か？

#### 回答

- MMNの発症・悪化と予防接種との関連は明らかではない(第7章 Q&A 1 参照)。

#### 解説

MMNの発症と予防接種との関連は明らかではないが、COVID-19 ワクチン<sup>1)</sup>あるいはインフルエンザワクチン<sup>2)</sup>接種後にMMNを発症したとの症例報告はある。ただし、因果関係は不明である。

COVID-19 ワクチンに関する日本神経学会の見解(第4版)(2021年8月27日掲載)では、「CIDPまたはMMNでのワクチンの長期的な副反応に関する科学的声明を出すには時期尚早と考えられています。長期的なデータはまだありませんが、現時点ではCOVID-19 ワクチンがCIDPまたはMMNの病態を悪化させることを示す知見はありません。」とされている<sup>3)</sup>。海外からもMMN患者におけるCOVID-19 ワクチンの安全性に問題があるとの報告はなされていない<sup>4,5)</sup>。

#### 【今後の研究課題】

ワクチン接種はMMNの患者管理において問題になるため、今後レジストリによる縦断研究などによるデータの集積が必要である。

#### 文献

- 1) Eren F, Aygul R, Tenekeci S, et al. Multifocal motor neuropathy after SARS-CoV-2 vaccination: a causal or coincidental association? J Int Med Res 2022; 50: 3000605221110709.
- 2) Suresh K, Mereddy P, Lanciano N, et al. Anti-ganglioside Complex IgM Antibodies in Multifocal Motor Neuropathy Post-influenza Vaccination. Cureus 2022; 14: e22918.
- 3) 一般社団法人日本神経学会. COVID-19 ワクチンに関する日本神経学会の見解 第4版(2021年8月26日).
- 4) Doneddu PE, Briani C, Cocito D, et al. Risk of disease relapse, safety and tolerability of SARS-CoV-2 vaccination in patients with chronic inflammatory neuropathies. Eur J Neurol 2023; 30: 1907-1918.
- 5) Baars AE, Kuitwaard K, De Koning LC, et al. SARS-CoV-2 Vaccination Safety in Guillain-Barré Syndrome, Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy, and Multifocal Motor Neuropathy. Neurology 2023; 100: e182-e191.

## Question & Answer 9

### 長期例のマネジメントで気をつける点は何か？

#### 回答

- MMN患者の多くは長期にわたる免疫グロブリン静注療法 (IVIg) 治療を要するが、経過中の二次的軸索変性 (筋萎縮) の進行に留意する。

#### 解説

MMN患者の多くは長期にわたるIVIg治療を必要とする<sup>1)</sup>。SCIgが長期的に有効とする報告もある<sup>2,3)</sup>が、本邦では未承認である。IVIgの効果は徐々に減弱する傾向にあり、軸索変性の進行のために機能障害は緩徐に進行していくが、下肢近位筋にまで障害が及ぶことはほとんどなく、脳神経障害や呼吸障害もまれとされる<sup>4)</sup>。

#### 【今後の研究課題】

MMNにおける長期予後についての詳細な検討が必要である。また、神経学的重症度だけでなく、QOLや治療満足度などのpatient reported outcomeなどについても検討が必要である。

#### 文献

- 1) Beadon K, Guimarães-Costa R, Léger JM. Multifocal motor neuropathy. *Curr Opin Neurol* 2018; **31**: 559-564.
- 2) Gentile L, Russo M, Rodolico C, et al. Long-term treatment with subcutaneous immunoglobulin in multifocal motor neuropathy. *Sci Rep* 202; **11**: 9216.
- 3) Al-Zuhairy A, Sindrup SH, Jakobsen J. Long-term follow-up of facilitated subcutaneous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Sci* 2021; **427**: 117495.
- 4) Yamamoto Y, Matsui N, Kaji R. Multifocal Motor Neuropathy (MMN). *Peripheral Nerve* 2018; **29**: 24-27.

# 索引

## 欧文索引

### A

AAN 診断基準 48  
activity of daily living (ADL) 144  
activity-induced weakness 42  
AL アミロイドーシス 69, 79, 113  
amyotrophic lateral sclerosis (ALS) 128, 160  
angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE-I)  
37  
ATTRv アミロイドーシス 81  
autoimmune nodopathy 4

### B

*Borrelia burgdorferi* 血清検査 76

### C

*Campylobacter jejuni* 感染 158  
Caspr1 4, 13  
Castleman 病 113  
Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT) 20, 23, 25, 29, 81  
Charcot-Marie-Tooth 病 1 型 (CMT1) 25  
Chronic Acquired Polyneuropathy Patient-Reported  
Index (CAP-PRI) 19  
chronic immune sensory polyradiculopathy (CISP)  
9, 13  
CIDP バリエーション 2, 3, 6, 9, 12  
CIDP 類縁疾患 4  
conduction block (CB) 132  
connexin32 77  
contactin-1 4, 13  
COVID-19 110, 169

### D

disability 91  
double filtration plasmapheresis (DFPP) 38, 60

### E

EAN/PNS ガイドライン 4, 9, 20, 25, 27, 29, 30, 48,  
52, 55, 60  
EFNS/PNS ガイドライン 5, 8, 20, 48, 52, 135

Euro QOL-5D 18

### F

Fatigue Severity Scale (FSS) 137  
Fc Gamma Receptor II b (FCGR2B) 81  
F 波 20

### G

GD1a ガングリオシド 77  
Guillain-Barré 症候群 5, 75  
Guy's Neurological Disability Scale (GNDS) 137,  
152, 164

### H

hereditary neuropathy with liability to pressure  
palsies (HNPP) 81  
HIV 血清検査 76  
HLA-DRB1\*15 130

### I

IgA 欠損症 35, 83  
IgG4 サブクラス 118  
IgM 型パラプロテイン陽性ニューロパチー 115  
IgM パラプロテイン 12  
IgM パラプロテイン血症 77  
immuno electrophoresis (IEP) 113  
immunoadsorption plasmapheresis (IAPP) 37, 60  
immunofixation electrophoresis (IFE) 113  
impairment 91  
INCAT Overall Disability Sum Scale (ODSS) 16  
Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment  
(INCAT) disability scale 15, 91

Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-  
RODS) 15, 91  
inherited polyneuropathy (IPN) 81  
intravenous immunoglobulin (IVIg) 34, 55, 83, 84,  
86, 89, 96, 143, 151, 161

### L

Lactation Risk Categories (LRC) 106  
Lambert-Eaton 症候群 75

Lewis-Sumner 症候群 12, 128

## M

Medical Research Council (MRC) sum score 15, 91, 96, 137, 164

MMN-RODS (Rasch-built Overall Disability Scale) 137, 164

Modified INCAT Sensory sum scale (mISS) 15, 91

modified Rankin Scale (mRS) 96, 164

monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) 69

Motor unit number index (MUNIX) 164

MRI 7, 27, 142

mRNA ワクチン 110

multifocal acquired demyelinating sensory and motor (MADSAM) neuropathy 12, 128

multifocal motor neuropathy (MMN) 2, 128

myelin-associated glycoprotein (MAG) 4, 115

M 蛋白 113

M 蛋白血症 69

## N

neurofascin-155 4, 13

neurofascin-186 4

neurofilament light chain (NfL) 96

Neuropathy Impairment Score 16, 91

nodopathy-paranodopathy 132

## O

Overall Disability Sum Score (ODSS) 137, 164

Overall Neuropathy Limitation Scale (ONLS) 16

## P

paraproteinemia 69

paraproteinemic neuropathy 69

perforin 1 (PRF1) 81

plasma exchange (PE) 37, 60

PMP22 77, 81

POEMS 症候群 20, 69, 75, 79, 109, 113

possible CIDP 7, 9

## Q

quality of life (QOL) 18, 144

## S

SARS-CoV-2 ワクチン 73

Schwann 細胞 6

Self-Evaluation Scale (SES) 137

SF-36 18, 42

subcutaneous immunoglobulin (SCIg) 34, 55, 84, 89, 143, 151

Sudoscan 139

## T

Timed Up and Go test (TUG test) 16

TNF- $\alpha$  阻害薬 158

treatment related fluctuation (TRF) 96

## V

vascular endothelial growth factor (VEGF) 79

## W

Waldenström macroglobulinemia 69, 113

---

## 和文索引

### あ

悪性腫瘍 69, 158

握力 16, 164

アザチオプリン 39, 63, 145

アジュバント 110

アナフィラキシー 143

アミロイドーシス 29, 75, 109

アルブミン製剤 37

アンジオテンシン変換酵素阻害薬 37

### い

易感染性 112

異常蛋白症 69

維持療法 84, 86, 143, 151

痛み 18

遺伝子検査 81

遺伝性圧脆弱性ニューロパチー 75, 81

遺伝性運動性ニューロパチー 81

遺伝性感覚性ニューロパチー 81

遺伝性ニューロパチー 75, 81

遺伝性ニューロパチーの遺伝子検査 76

遺伝性末梢神経障害 27

遺伝的背景 130

易疲労性 18, 144

インターフェロン  $\beta$  64, 162

咽頭機能障害 134  
インフルエンザワクチン 73, 110, 169

## う

うつ 18  
運動型 CIDP 3, 5, 13, 21  
運動ニューロン疾患 75, 160

## え

液性免疫 6  
エクリズマブ 162  
遠位型 CIDP 3, 5, 12, 21, 48  
遠位潜時 20

## お

欧州神経学連合 (EFNS) 8

## か

活動誘発性脱力 42  
ガバペンチン 109  
寛解導入療法 84, 151  
感覚型 CIDP 3, 5, 13, 21  
肝機能障害 143  
患者会情報 45  
感染症 73  
鑑別診断 74, 160  
寒冷時運動麻痺 144

## き

機能障害 91  
機能障害スケール 15  
急性腎不全 98  
胸部 X 線 76  
局所性 CIDP 3, 5, 12, 21  
拳児希望 103, 167  
起立性低血圧 79  
筋萎縮性側索硬化症 25, 128, 160, 161  
筋痙攣 134  
筋弛緩薬 94

## く

クリオグロブリン血症 69

## け

経口避妊薬 104  
頸椎症性筋萎縮症 160  
外科手術 94

血管炎 29  
血管炎性ニューロパチー 75, 109  
血管内皮細胞増殖因子 79  
血漿交換療法 6, 30  
血漿浄化療法 37, 60  
血栓塞栓症 35, 89, 98, 143

## こ

抗 CD20 モノクローナル抗体 120  
抗 CNTN1 抗体 118, 120  
抗 GD1b IgM 抗体 140  
抗 GM1 IgM 抗体 4, 132, 140  
抗 GM1/ガラクトセレブロシド複合体 140  
抗 GM1 ガングリオシド抗体 77, 140  
抗 GM2 IgM 抗体 140  
抗 IgG4 自己抗体 120  
抗 LM1 抗体 77  
抗 MAG ニューロパチー 2, 4, 13, 75, 77, 79, 113, 115  
抗 NF155 抗体 118, 120  
抗核抗体 76  
高カリウム血症 94  
抗ガングリオシド抗体検査 140  
高血圧 83, 98  
抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 76  
抗体介在性機序 6  
抗体介在性脱髄 6  
高電圧電気刺激 138  
好発年齢 5, 130  
硬膜外麻酔 94  
公的制度 44  
絞扼性ニューロパチー 75  
高齢患者 98  
呼吸筋麻痺 160  
国際末梢神経学会 (PNS) 8  
骨壊死 32  
骨格筋生検 76  
骨粗鬆症 32, 83, 112

## さ

催奇形性 104  
最大酸素摂取量 42  
サルコイドーシス 29  
サルコイドニューロパチー 75  
三環系抗うつ薬 109

## し

自家造血幹細胞移植 40

軸索障害 96  
軸索性ニューロパチー 25  
シクロスポリン 30, 39, 64  
シクロホスファミド 30, 39, 64, 145  
自己注射 89  
自己免疫性ノドパチー 2, 4, 9, 13, 75, 77, 118, 120  
失血性貧血 35  
自転車をごく運動 42  
重症筋無力症 75  
重症度評価 15, 137  
腫大 142  
出産 167  
授乳 103  
上位運動ニューロン徴候 134  
小児患者 100  
ショック 143  
腎機能障害 35, 143  
神経幹 25  
神経根 25  
神経障害性疼痛 109  
神経生検 7, 8, 29, 76  
神経線維ときほぐし法 50  
神経断面積 142  
神経痛性筋萎縮症 75  
神経肥厚 27  
新鮮凍結血漿 (FFP) 37  
身体機能 18  
診断 7, 134  
診断基準 8, 135  
心理的要因 18

**す**

髄液細胞数 23  
髄液蛋白 7, 23  
髄鞘蛋白 P0 77  
髄鞘蛋白 P2 77  
スガマデクス 94

**せ**

生活の質 144  
性差 5, 130  
脊髄くも膜下麻酔 (脊椎麻酔) 94  
赤血球沈降速度 76  
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬  
109  
線維束収縮 134, 160  
先行感染 68, 158

全身麻酔下手術 94  
浅腓骨神経 29

## そ

造影増強効果 27  
臓器移植 69  
総合障害合計スコア 137

## た

胎児型 Fc 受容体阻害薬 31  
体性感覚誘発電位 20  
多巣性 CIDP 3, 5, 12, 21, 25, 48  
多巣性運動ニューロパチー 2, 4, 27, 53, 75, 128  
脱髄 20  
脱髄性ニューロパチー 4  
脱髄像 29  
脱分極性筋弛緩薬 94  
多発性硬化症 30  
多発性骨髄腫 69, 75  
単クローン性免疫グロブリン血症 69, 79  
単純血漿交換 37, 60  
単相性経過 86  
蛋白細胞解離 8, 23

## ち

注射部位反応 89  
超音波検査 7, 25, 142  
長期例マネジメント 112, 170  
治療関連変動 96  
治療抵抗性 118

## て

デキサメタゾン 32, 52  
デキサメタゾン経口パルス 32  
電位依存性ナトリウムチャンネル 132  
電気生理学的検査 20, 48, 138, 148  
典型的 CIDP 2, 5, 8, 12, 21  
伝導速度 20  
伝導ブロック 20, 132, 134, 135, 138, 148

## と

等運動性筋収縮 42  
疼痛 109  
導入療法 143  
糖尿病 23, 32, 68, 83, 112  
糖尿病性神経根症・神経叢症 75  
糖尿病性多発ニューロパチー 50

糖尿病性ニューロパチー 75, 109  
動脈硬化 32  
徒手筋力試験 (MMT) 137

## な

難治例 161

## に

二重膜濾過法 38, 60  
日常生活活動度 144  
ニューロフィラメント軽鎖 96  
妊娠 73, 103, 167

## の

脳梗塞 98  
脳神経麻痺 160  
脳脊髄液検査 23, 141  
能力障害スケール 15  
能力低下 91  
ノルマルヘキサミンによるニューロパチー 75

## は

肺炎球菌ワクチン 73, 110  
廃用症候群 42, 112  
白内障 32  
破傷風ワクチン 73, 110  
発症率 5, 130  
馬尾 138  
パラプロテイン血症 69, 113  
パラプロテイン陽性ニューロパチー 9, 113

## ひ

ビスホスホネート製剤 32  
非脱分極性筋弛緩薬 94  
非典型的 CIDP 8  
腓腹神経 29  
病態 6, 132  
疲労重度尺度 137

## ふ

不安 18  
フィンゴリモド 65  
副腎皮質ステロイド薬 2, 6, 30, 32, 52, 83, 84, 145  
ブラジキニン 37  
プレガバリン 109  
プレドニゾロン 32, 52, 83, 84

## へ

米国神経学会 (AAN) 8

## ほ

傍絞輪部蛋白 2  
歩行機能 16  
ボレリア感染 158

## ま

マイコプラズマ感染 158  
麻酔薬 94  
末梢神経伝導検査 48  
末梢神経ミエリン 6  
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー 2  
慢性免疫性感覚性多発神経根症 9

## み

ミエリン関連糖蛋白 4  
ミオパチー 75  
ミコフェノール酸モフェチル 39, 64, 145, 154

## む

無菌性髄膜炎 35, 143

## め

メチルプレドニゾロン 32, 52, 83, 84  
メチルプレドニゾロン静注パルス 32  
メトトレキサート 40, 64, 104, 145  
免疫吸着法 37, 60  
免疫グロブリン静注療法 34, 55, 83, 84, 86, 89, 96,  
143, 151, 161  
免疫グロブリン皮下注療法 34, 55, 84, 89, 143, 151  
免疫グロブリン療法 6, 30, 34, 55, 89, 143, 151  
免疫固定法 79  
免疫電気泳動法 113  
免疫抑制薬 30, 39, 63, 145, 162  
免疫抑制療法 63, 154  
免疫固定法 113

## も

モノクローナル抗体 162

## ゆ

有病率 5, 130

## よ

溶血性貧血 35  
予後不良因子 96

## ら

ランビエ絞輪部 132, 140  
ランビエ絞輪部・傍絞輪部 118, 120  
ランビエ絞輪部・傍絞輪部蛋白 77  
ランビエ絞輪部・傍絞輪部に対する抗体 76

## り

リツキシマブ 30, 40, 64, 116, 120, 145, 162

リハビリテーション 42, 112, 144  
臨床病型 12  
リンパ腫 27, 109

## れ

レジスタンストレーニング 42

## わ

ワクチン接種 69, 73, 110, 158, 169

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー，多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン 2024

2024年6月15日 発行

監修者 日本神経学会

発行者 小立健太

発行所 株式会社 南江堂

〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42番6号

☎(出版)03-3811-7189 (営業)03-3811-7239

ホームページ <https://www.nankodo.co.jp/>

印刷・製本 真興社

装丁 葛巻知世 (Amazing Cloud Inc.)

Practical Guideline for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP)  
and Multifocal Motor Neuropathy (MMN) 2024

© Societas Neurologica Japonica, 2024

定価は表紙に表示してあります。

落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。

ご意見・お問い合わせはホームページまでお寄せください。

Printed and Bound in Japan

ISBN978-4-524-21528-7

本書の無断複製を禁じます。

**JCOPY** 〈出版者著作権管理機構 委託出版物〉

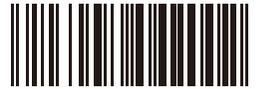
本書の無断複製は、著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつど事前に、出版者著作権管理機構 (TEL 03-5244-5088, FAX 03-5244-5089, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

本書の複製 (複写, スキャン, デジタルデータ化等) を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」等) を除き禁じられています。大学, 病院, 企業等の内部において、業務上使用する目的で上記の行為を行うことは私的使用には該当せず違法です。また私的使用であっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法です。





9784524215287



1923047042002

ISBN978-4-524-21528-7  
C3047 ¥4200E



NANKODO

定価4,620円(本体4,200円+税10%)