

I . 慢性炎症性脱髄性多発根 ニューロパチー

各 論

4. 診断基準

診断の考え方

CIDP は多様な臨床像を特徴とし、今までにも多くの診断基準が提案されてきた(表 1)。そのなかで米国神経学会 (American Academy of Neurology : AAN) のものは長らく国内外における代表的な診断基準として用いられてきた。AAN による診断基準の概要は、2 ヶ月以上にわたる 2 肢以上のびまん性かつ対称性の運動感覚障害の進行と腱反射の全般性消失であり、これは古典型 CIDP と呼ばれる臨床像に相当する。また、診断に必須な検査所見として、電気生理学的検査(神経伝導検査)による脱髄の証明と、脳脊髄液検査による蛋白細胞解離所見が提示されている。また definite CIDP の条件には、神経生検による脱髄の病理所見が求められる。このように、AAN による診断基準は元来、研究的側面が重視された構成であり診断特異度が高いのが特徴といえる。しかし、慢性の経過とともに電気生理学的ないし病理所見で脱髄が疑われる症例であるにもかかわらず、古典的 CIDP とは異なる臨床像が多数報告され、これらを CIDP の亜型とする考え方が形成されるにつれ、AAN 診断基準の臨床的限界が指摘されるようになってきた。この指摘に応えるべく新たに作成されたのが EFNS/PNS (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society) 診断基準であり、これが現在世界の標準的診断基準に位置づけられる。これは CIDP の臨床像を典型的 CIDP と非典型的 CIDP に 2 群化し、典型的 CIDP が従来の古典型 CIDP の概念を継承するのに対し、非典型的 CIDP はそれ以外の亜型群を包含する(CQ 4-1, 4-2 参照)。診断に必須な検査もより簡略化され臨床に則したものとし、

表 1 CIDP の代表的な診断基準

報告者	報告年	報告誌
Dyck ら	1975	Mayo Clinic Proc
Albers ら	1989	Muscle Nerve
Barohn ら	1989	Arch Neurol
AAN	1991	Neurology
Hughes ら (INCAT group)	2001	Ann Neurol
Saperstein ら	2001	Muscle Nerve
Nicolas ら	2002	Muscle Nerve
Thaisetthawatkul ら	2002	Neurology
van den Bergh ら	2004	Muscle Nerve
EFNS/PNS	2005	J Peripher Nerv Syst,
	2010 (改訂)	Eur J Neurol
CL Koski ら	2009	J Neurol Sci

多くの診断基準が提唱されてきたが、このなかで AAN (1991 年) と EFNS/PNS (2005 年, 2010 年 (改訂)) のものが重要であり、特に EFNS/PNS のものを現在の世界的な標準として記述してある。

AAN : Ad Hoc Subcommittee of American Academy of Neurology AIDS Task Force

EFNS/PNS : European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society

表 2 AAN 診断基準と EFNS/PNS 診断基準の感度、特異度の比較

	AAN	EFNS/PNS
診断感度	45.7%	96.7%
診断特異度	100%	79.3%

(Rajabally YA, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009; 80: 1364-1368.)

原則として典型的な電気生理学的検査所見が得られれば definite CIDP と診断可能とする。一方、AAN 診断基準で必須であった脳脊髄液の評価や神経生検は、電気生理学的検査による脱髄の証明が不完全な際の支持的検査として扱われるようになった。このように、EFNS/PNS 診断基準は AAN 診断基準では診断困難な多様な臨床像を包含できる特性から、治療に反応しうる症例のリクルートに利点(診断感度が良好)がある一方、他疾患を CIDP と診断してしまうリスクも高い(診断特異度に劣る)(表 2)。したがって、EFNS/PNS 診断基準に基づく診療では、特に鑑別作業を入念に行うとともに、治療が開始されたあとも鑑別診断の努力は継続すべきである。特に、たとえば MAG (myelin-associated glycoprotein) 抗体陽性の IgM 単クローン血症を伴うニューロパチーは、疾患概念からみても非典型的 CIDP の一型 (distal acquired demyelinating symmetric : DADS) に類似する一方で多くは治療抵抗性であり、EFNS/PNS 診断基準では CIDP の除外基準にあげていることから、単クローン性免疫グロブリン (M 蛋白) 血症の有無による鑑別を行う必要がある。本ガイドラインではその他鑑別診断上、注意を喚起する目的であえていくつかの CQ を設けている。

Clinical Question 4-1

4. 診断基準

CIDP をどのように診断するか

推奨

① CIDP の診断は末梢神経障害としての臨床症状，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，現時点では臨床的に使いやすいものとして EFNS/PNS (European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society) による診断基準があげられる（グレード C1）．

背景・目的

CIDP の診断は，末梢神経障害としての臨床症状と末梢神経の脱髄を示唆する所見の存在によってなされる．CIDP の診断基準の現状について理解する．

解説・エビデンス

CIDP の臨床症状としては多彩な臨床病型が存在するが，左右対称性，近位筋に及ぶ筋力低下を呈する典型的 CIDP の頻度が最も高い（病型については CQ 4-2 参照）．末梢神経脱髄の存在を支持する所見を得るためには神経伝導検査が最も重要であり（電気診断基準については CQ 4-3 参照），加えてその他の補助検査（脳脊髄液検査，末梢神経 MRI：CQ 4-5，4-6 参照）所見を参考にする．臨床病型・電気診断基準・除外診断については提唱されている診断基準を用いる．

CIDP の診断基準はこれまでに 10 以上が提唱されている．代表的な診断基準として 1975 年の Dyck ら¹⁾（エビデンスレベル VI），1991 年の米国神経学会²⁾（エビデンスレベル VI），2010 年の EFNS/PNS^{3,4)}（エビデンスレベル VI）によるものがある．

Dyck らの基準は臨床病型が典型的 CIDP（CQ 4-2 参照）であるもののみを対象とし，電気生理学的検査については神経伝導速度低下とのみ記載し，基準を設定しなかったために特異度が低いという批判があった．それに対し，米国神経学会の診断基準では臨床基準を「2 肢以上の筋力低下と腱反射消失」として非典型病型も包括するとともに，慢性脱髄について非常に厳しい電気診断基準を設定したために，診断感度が低いことが問題であった．これらの問題点を改善するために EFNS/PNS 基準は非典型的 CIDP（亜型）を含めて臨床病型を記載し，電気診断基準を緩めている．これらの観点から現状では EFNS/PNS 基準が臨床的に使いやすいといえる．

CIDP を診断するためには，まず基本病態が脱髄であることを確認することが重要である．脱髄を示唆する所見を得るために，電気診断（神経伝導検査）と病理学的検査（神経生検）が行われてきたが，生検の感度は必ずしも高くなく，侵襲的であることから，どの診断基準においても電気診断基準が最も重視されている．EFNS/PNS 基準では電気診断基準に definite, probable,

表 1 CIDP の診断基準の概要 (EFNS/PNS 診療ガイドラインから抜粋)

1. 臨床病型 (必須項目) :
典型的 CIDP もしくは非典型的 CIDP として定義された臨床病型であること (CQ4-2 参照)
2. 電気診断基準 :
脱髄の基準 (definite, probable, possible) を満たすこと (CQ4-3 参照)
3. 支持基準 :
<ol style="list-style-type: none"> 1. 脳脊髄液における蛋白細胞解離所見 (白血球数 < 10/mm³) 2. MRI による, 馬尾, 神経根, 神経叢の肥厚と/もしくはガドリニウム造影効果 3. 少なくとも 1 感覚神経における, 下記のいずれかの電気生理学的異常所見 <ol style="list-style-type: none"> a. 正中神経 (手根管領域は除く) もしくは橈骨神経における感覚神経活動電位 (sensory nerve action potential : SNAP) 異常と正常の腓腹神経所見を有すること b. 正常下限値の 80%未満の伝導速度を示すこと (SNAP が正常下限値の 70%未満である場合には 70%未満の伝導速度とする) c. 中枢神経系の疾患のない場合に, 体性誘発電位の遅延を示すこと 4. 各種免疫療法に対する客観的な治療反応性を有すること 5. 神経生検による電顕もしくはとぎほぐし標本の解析で明らかな脱髄と/もしくは再髄鞘化所見を有すること
4. カテゴリー* :
下記の基準により definite, probable, possible CIDP に分類される
definite CIDP :
電気診断基準が definite
電気診断基準が probable + 支持基準の 1 項目
電気診断基準が possible + 支持基準の 2 項目
probable CIDP :
電気診断基準が probable
電気診断基準が possible + 支持基準の 1 項目
possible CIDP :
電気診断基準が possible

*: 臨床病型が典型的あるいは非典型的の CIDP であることは必須項目 (文献 3, 4 より, 本ガイドライン作成委員会による和訳)

possible のカテゴリーを設定しており, さらに臨床病型, 除外診断と髄液所見, 末梢神経 MRI 所見を総合して definite, probable, possible CIDP のカテゴリーに分類している (表 1).

EFNS/PNS 診断基準は 2005 年に初版が公表され, 2010 年に第 1 回の改訂が行われた。2 つの学会の合同制作であるため, それぞれの学会誌 (J Peripher Nerv Syst. と Eur J Neurol.) において同じ内容が掲載されている^{3,4)} (エビデンスレベル VI)。また 2010 年の改訂版には電気診断基準に誤植 (erratum) があったために, それぞれ 2010, 2011 年の別号に訂正がなされており留意する必要がある⁵⁾。本ガイドラインには訂正版の診断基準を記載した。

2009 年の欧州の多施設研究で EFNS/PNS 基準は感度 81%, 特異度 97% であることが示されている⁶⁾。CIDP 診断の gold standard が不在の現状においては, 診断基準を満たさなくても CIDP を否定することにはならないが, CIDP は治療可能な疾患であり, その可能性は慢性ニューロパチーにおいて常に考慮されるべきである。たとえば 1 神経のみであっても脱髄が疑われる場合 (EFNS/PNS 基準の possible 例) には免疫学的治療は考慮されるべきである。

文献

- 1) Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, et al. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc.* 1975; **50**: 621-637.
- 2) Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology.* 1991; **41**: 617-618.
- 3) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Peripher Nerv Syst.* 2010; **15**: 79-92.
- 4) Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, et al; European Federation of Neurological Societies; Peripheral Nerve Society. 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.
*3) と 4) は同じ内容が 2 誌に掲載されている
- 5) Erratum in: *J Peripher Nerv Syst.* 2010; **15**: 373 and in *Eur J Neurol.* 2011; **18**: 796.
*3) と 4) における電気診断基準に誤植があり, それを訂正したもの
- 6) 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 11 月 30 日)

(CIDP[JMLA] AND (Diagnosis[MH] OR Diagnosis[SH] OR Diagnos*[TIAB]) AND (Criteri*[TIAB] OR Standards[SH]) AND ("Sensitivity and specificity"[MH] OR Diagnostic errors[MH] OR Sensitivity[TIAB] OR Specificity[TIAB] OR Predictive value* OR Likelihood ratio* OR False negative* OR False positive* OR Controlled clinical trial [PT] OR Randomized controlled trial [PT] OR Double blind method[MH] OR Single blind method[MH] OR Practice guideline[PT] OR Diagnosis, differential[MH] OR Consensus development conference[PT] OR Random*[TIAB] OR Random allocation[MH] OR Single blind* [TIAB] OR Double blind* [TIAB] OR Triple blind* [TIAB] OR Likelihood functions[MH] OR Area under curve[MH] OR Reproducibility of results[MH])) OR (CIDP[JMLA] AND

検索結果 140 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 20 日)

CIDP/JMLA and ((診断/TH or 診断/TA) and 基準/TA) and (PT=会議録除く CK=ヒト)

検索結果 30 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

CIDP の病型にはどのようなものがあるか

回答

- 臨床病型として対称性の運動感覚障害を呈し、近位筋と遠位筋が同様に侵される古典型 CIDP は典型的 CIDP と呼ばれる。
- 非典型的 CIDP として遠位優位型、非対称型、限局型、純粹運動あるいは感覚型がある。

背景・目的

CIDP の臨床病型を理解する。臨床病型により治療反応性が異なる場合があることから、各病型の臨床症状の特徴を理解することは重要である。

解説・エビデンス

CIDP は臨床像、経過、発症年齢などから分類される。最も重要なものは臨床像による病型分類である。初期の報告以来、古典的 CIDP の臨床像は、①対称性の運動感覚障害多発ニューロパチー、②近位筋と遠位筋が同様に侵されること、③四肢腱反射消失を特徴とするとされてきた。このうち最も CIDP を特徴づける所見は、②の近位筋にも筋力低下が及ぶことであり、このパターンを呈するニューロパチーは CIDP と AIDP (脱髄型ギラン・バレー症候群) のみであるとしてよい。これらの特徴を満たすものが典型的 CIDP とされている。

その後、遠位優位型 (DADS)¹⁾ (エビデンスレベル IVb)、多発単ニューロパチー型²⁾ (エビデンスレベル VI)、限局型などの亜型が報告され、CIDP が古典型 CIDP のみを指す場合と、亜型を含めて CIDP と呼ぶ場合が混在し、一時混乱が生じた。EFNS/PNS による診療ガイドラインでは、①～③の特徴を有するものを典型的 CIDP、それ以外の亜型を非典型的 CIDP とし、病型を分類した (表 1)^{3,4)} (エビデンスレベル VI)。

典型的 CIDP は上記の特徴を持つ古典的 CIDP である。非典型的 CIDP のうち DADS は対称性運動感覚症状を呈するが、近位筋は障害されず遠位筋のみの筋力低下をきたす。DADS 型では約 70% でミエリン関連糖蛋白 (myelin-associated glycoprotein : MAG) に対する抗体が陽性になるが¹⁾ (エビデンスレベル IVb)、やや複雑なことに EFNS/PNS ガイドラインでは MAG 抗体陽性の IgM 単クローン血症を伴うニューロパチーは CIDP の除外診断として別の疾患として扱われている。これは主に治療反応性が典型的 CIDP と異なるために MAG 抗体陽性の IgM 単クローン血症を伴うニューロパチーを別枠で扱っているためである。したがって、表中で DADS とされているものは MAG 抗体陽性の IgM 単クローン血症を伴うニューロパチーと似た遠位優位の症状を呈するが、MAG 抗体が陰性のものを指す。

多巣性脱髄性感覚運動型 CIDP は基本的には多発単ニューロパチーであり、進行すると非対

表 1 CIDP の臨床診断基準 (EFNS/PNS 診療ガイドラインによる)

<p>(1) 選択基準</p> <p>A. 典型的 CIDP (typical CIDP)</p> <p>2 ヶ月以上進行する対称性の運動感覚障害を呈し, 近位筋と遠位筋が同様に侵される. 脳神経が障害されることがある. 腱反射は四肢で低下・消失する.</p> <p>B. 非典型的 CIDP (atypical CIDP)</p> <p>* 限局型では障害のない部位の腱反射は正常なことがある.</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 遠位優位型 : (distal acquired demyelinating symmetric : DADS) ・ 多巣性脱髄性感覚運動型 (Lewis-Sumner 症候群と同義) : (multifocal acquired demyelinating sensory and motor : MADSAM) ・ 限局型 (一側の腕神経叢もしくは腰仙神経叢が障害される) : (focal) ・ 純粋運動型 : (pure motor) ・ 純粋感覚型 : (pure sensory) <p>(2) 除外基準</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ボレリア感染症 (ライム病), ジフテリア, 末梢神経障害の原因となる薬物, 毒物への曝露, 遺伝性ニューロパチー ・ 顕著な括約筋 (排尿・排便) 障害 ・ 多巣性運動ニューロパチー (multifocal motor neuropathy : MMN) ・ ミエリン関連糖蛋白 (MAG) 抗体を伴う単クローン性 IgM 血症 ・ その他の脱髄性ニューロパチーをきたす疾患 (クローウ・深瀬症候群 (POEMS 症候群), 骨硬化性骨髄腫, 糖尿病性あるいは非糖尿病性腰仙神経叢障害), なおリンパ腫, アミロイドーシスは脱髄の所見を呈することがある.
--

(文献 3, 4 より, 本ガイドライン作成委員会による和訳)

称性多発ニューロパチーを呈するものである。純粋運動型 CIDP は多巣性運動ニューロパチー (multifocal motor neuropathy : MMN) をイメージさせるが, 治療反応性が典型的 CIDP と異なるため EFNS/PNS ガイドラインでは MMN は CIDP の除外診断として別の疾患として扱われている。

臨床経過は单相性, 再発寛解型, 慢性進行性に分類される。典型的 CIDP は後述のように治療反応性の良好な单相性に寛解するものと, 治療依存性に再発・寛解となる群が存在する。DADS と MADSAM は治療抵抗性のことが多く慢性進行型を呈する。

発症様式は 2 ヶ月以上の亜急性～慢性進行が基本的であるが, ギラン・バレー症候群 (GBS) 様の急性発症の報告例があり注意を要する⁵⁾ (エビデンスレベル V)。発症年齢に関しては 20 歳以下の場合に亜急性に発症し, 運動症状優位であり, 再発寛解型を呈しやすい傾向が指摘されている⁶⁾ (エビデンスレベル IVb)。

文献

- 1) Katz JS, Saperstein DS, Gronseth G, et al. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Neurology*. 2000; **54**: 615–620.
- 2) Lewis RA, Sumner AJ, Brown MJ, et al. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Neurology*. 1982; **32**: 958–964.
- 3) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Peripher Nerv Syst*. 2010; **15**: 79–92.
- 4) Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, et al; European Federation of Neurological Societies; Peripheral Nerve Society. 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.

*3) と 4) は同じ内容が 2 誌に掲載されている

- 5) Mori K, Hattori N, Sugiura M, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting with features of GBS. Neurology. 2002; 58: 979–982.
- 6) Hattori N, Misu K, Koike H, et al. Age of onset influences clinical features of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol Sci. 15; 184: 57–63.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 11 月 30 日)

CIDP[JMLA] AND (Classification[SH] OR Pattern[TIAB]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA])

検索結果 142 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 20 日)

CIDP/JMLA and (病型/TA or 分類/TA or 分類/TH or 種類/TA) and (PT=症例報告除く,会議録除く CK=ヒト)

検索結果 18 件

Clinical Question 4-3

4. 診断基準

脱髄の電気診断基準にはどのようなものがあるか

推奨

①末梢神経脱髄の有無は伝導遅延(伝導速度低下, 遠位潜時延長, F波潜時延長, 時間的分散)と伝導ブロックの存在をもって判断される。1991年の米国神経学会(AAN)による電気診断基準の提唱以来, 複数の診断基準が提唱されたが, 感度・特異度のバランスが良好なEFNS/PNS基準が用いられることが多い(グレードC1)。

背景・目的

CIDPの電気診断基準を理解する。CIDPの診断のためには脱髄を示唆する所見を得ることが中核となる。電気診断は最も重要であり、CIDP診断には必須である。

解説・エビデンス

1991年に米国神経学会のワーキンググループによりCIDPの診断基準が提唱された¹⁾(エビデンスレベルVI)。この診断基準においては電気診断を非常に重要視しており、脱髄の電気診断基準を満たさないとCIDPの診断はできない、というものであった。伝導速度低下、伝導ブロック・時間的分散、遠位潜時延長、F波の消失または潜時延長の4項目のうち3項目を満たすことが必須とされており、非常に厳しい基準であったために、実際に治療反応性も含めてCIDPと考えられる患者の約半数しかこの診断基準を満たさず、感度の低い点が問題であった^{2,3)}(エビデンスレベルIVb)。

CIDPは治療可能な疾患であり、厳しい診断基準を用いて感度が下がると、治療の機会を失う可能性が指摘され、感度を向上させるために、合計3本の神経に伝導ブロック・時間的分散か伝導遅延があればよいとするもの²⁾、被検神経の50%以上に伝導遅延があればよいとするもの³⁾、などが提唱されたが広く普及するには至らなかった(エビデンスレベルIVb)。

以上の問題点を踏まえてEFNS/PNSから新たな診断基準が提唱され、現時点では国際的に最も頻用されている。EFNS/PNS基準は2005年に初版が公表され、2010年に第1回目の改訂が行われた。2つの学会の合同制作であるため、それぞれの学会誌(J Peripher Nerv Syst.とEur J Neurol.)において同じ内容が掲載されている^{4,5)}(エビデンスレベルVI)。また、2010年の際に電気診断基準に誤植(erratum)があったために、同年の別号に訂正が掲載されている⁶⁾。この電気診断基準では、従来からの遠位潜時延長、伝導速度低下、F波潜時延長、伝導ブロック、異常な時間的分散に加えて遠位部刺激による複合筋活動電位の持続時間延長が加わった点が特徴である(表1)。遠位部の複合筋活動電位の持続時間は線維間の伝導速度のばらつきを反映するとともに、典型的CIDPにおける脱髄の好発部位である遠位部神経終末の伝導遅延を鋭敏に検出するものであるとされる⁷⁾(エビデンスレベルVIb)。なお、表1には上記の訂正項目を是正し

表 1 CIDP の電気診断基準 (EFNS/PNS 診療ガイドラインによる)

<p>1. definite : 以下のうち 1 項目以上を満たす</p> <p>a) 2 神経以上で遠位潜時が正常上限値の 50%以上延長</p> <p>b) 2 神経以上で運動神経伝導速度が正常下限値の 70%以下に低下</p> <p>c) 2 神経以上で F 波潜時が正常上限値の 20%以上延長 (複合筋活動電位振幅が正常下限値の 20%以下の場合には 50%以上の延長)</p> <p>d) 2 神経以上で F 波の消失 (複合筋活動電位振幅が正常下限値の 20%以上)</p> <p>e) 伝導ブロック : 2 神経以上遠位部と近位部刺激間で複合筋活動電位振幅が 50%以上低下 (複合筋活動電位振幅正常下限値の 20%以上), または 1 神経で伝導ブロックがみられ他の脱髄性異常が 1 神経以上でみられる</p> <p>f) 異常な時間的分散 : 2 神経以上で遠位部と近位部刺激間で 30%以上の複合筋活動電位持続時間延長</p> <p>g) 遠位部刺激複合筋活動電位の持続時間延長 * を 1 神経以上で満たすのに加え, 上記の a) ~ f) のいずれか 1 項目以上を 1 神経以上で満たす</p> <p>2. probable :</p> <p>脛骨神経以外の複合筋活動電位振幅が正常下限値の 20%以上である 2 神経で, 遠位部と近位部刺激間で 30%以上の振幅低下, あるいは 1 神経でこの基準を満たし, かつ上記の a) ~ g) のいずれか 1 項目以上を満たす</p> <p>3. possible :</p> <p>definite の基準を 1 神経のみで満たす</p>

* : 持続時間延長のカットオフ値は, フィルターが 20Hz ~ 2kHz の場合, 正中神経 6.6ms, 尺骨神経 6.7ms, 腓骨神経 7.6ms, 脛骨神経 8.8ms (文献 4 ~ 6 より, 本ガイドライン作成委員会による和訳)

た診断基準を示す。

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) Nicolas G, Maisonobe T, Le Forestier N, et al. Proposed revised electrophysiological criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*. 2002; **25**: 26-30.
 - 3) Koski CL, Baumgarten M, Magder LS, et al. Derivation and validation of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci*. 2009; **277**: 1-8.
 - 4) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Peripher Nerv Syst*. 2010; **15**: 79-92.
 - 5) Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, et al; European Federation of Neurological Societies; Peripheral Nerve Society. 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.
- *4) と 5) は同じ内容が 2 誌に掲載されている
- 6) Erratum in: *J Peripher Nerv Syst*. 2010; **15**: 373 and in *Eur J Neurol*. 2011; **18**: 796.
 - 7) Iose S, Kuwabara S, Kokubun N, et al; Tokyo Metropolitan Neuromuscular Electrodiagnosis Study Group. Utility of the distal compound muscle action potential duration for diagnosis of demyelinating neuropathies. *J Peripher Nerv Syst*. 2009; **14**: 151-158.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 11 月 30 日)

CIDP[JMLA] AND (("Demyelinating diseases"[MH] OR ("demyelinating"[TIAB] AND "diseases"[TIAB]) OR "demyelinating diseases"[TIAB] OR "demyelination"[TIAB]) OR demyelinated[TIAB] OR demyelinate[TIAB] OR demyelinating[TIAB]) AND (electrodiagnos*[TIAB] OR "Electrodiagnosis"[MH]) Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA])

検索結果 216 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 20 日)

CIDP/JMLA and (脱髄/TA and (電気診断/TA or 電気診断/TH)) and (PT=症例報告除く,会議録除く CK=ヒト)

検索結果 11 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

軸索障害を示す臨床的・電気生理学的所見にはどのようなものがあるか

推奨

- ① CIDP では長期経過中に二次性軸索変性を合併する場合があります，その場合には治療に反応しにくい。軸索障害を示唆する所見として臨床的には筋萎縮が重要である。電気生理学的には遠位部刺激による複合筋活動電位の振幅低下と，筋電図での脱神経所見が軸索変性を示す所見である（グレード C1）。

背景・目的

CIDP において二次性軸索変性が生じると治療反応性が低下する。軸索障害の合併を示唆する所見を認識することは臨床的に重要である。

解説・エビデンス

CIDP は末梢神経髄鞘を標的とする自己免疫性ニューロパチーとされるが，二次性軸索障害を合併する場合がある。わが国の全国調査において筋萎縮と遠位部刺激複合筋活動電位の振幅低下がある場合には免疫グロブリン治療への反応性が不良であることが報告されており¹⁾（エビデンスレベル Ib），軸索障害の合併は CIDP の予後を規定する因子となる。

軸索障害の存在を示す最も重要な臨床的所見は筋萎縮である。脱髄による伝導ブロックではある程度の廃用性筋萎縮をきたす可能性はあるが，基本的には脱神経はないために神経原性筋萎縮は起こらない。したがって，筋萎縮があれば軸索変性を合併したと判断してよい。

電気生理学的には，神経伝導検査における遠位部刺激複合筋活動電位の振幅低下は軸索変性でみられる所見ではあるものの，刺激部位より遠位での伝導ブロックでも同様の所見となるために，厳密な鑑別は難しい。遠位潜時延長あるいは遠位部刺激複合筋活動電位の持続時間延長は刺激より遠位の脱髄を示す所見であり，これらの所見を伴わない複合筋活動電位の振幅低下がみられる場合には軸索変性と判断する。軸索変性が高度な場合には脱髄の判定が困難になるが，通常高度の軸索変性の基準としては正常下限値の 20% 以下の振幅低下が採用されている^{2,3)}（エビデンスレベル VI）。

針筋電図における急性脱神経所見（fibrillation, positive sharp wave）は脱髄のみでは認められず，軸索障害の存在を示す所見であるが，定量が難しいという問題点がある。

文献

- 1) Iijima M, Yamamoto M, Hirayama M, et al. Clinical and electrophysiologic correlates of IVIg responsiveness in CIDP. *Neurology*. 2005; 64: 1471-1475.

I. 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー

- 2) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. J Peripher Nerv Syst. 2010; **15**: 79–92.
- 3) Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, et al; European Federation of Neurological Societies; Peripheral Nerve Society. 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) と 3) は同じ内容が 2 誌に掲載されている

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 11 月 30 日)

CIDP[JMLA] AND (Axons[MH] OR Axon*[TIAB]) AND (Electrodiagnos*[TIAB] OR "Electrodiagnosis"[MH]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA])

検索結果 63 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 20 日)

CIDP/JMLA and (軸索/TH or 軸索/TA) and (電気診断/TH or 電気診断/TA) and (PT=症例報告除く,会議録除く CK=ヒト)

検索結果 3 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

髄液検査の意義はあるか

推奨

- ①多くの診断基準では髄液蛋白の増加を CIDP の診断を支持する所見とし、髄液細胞数の増多を除外規定として採用している。髄液蛋白増加は CIDP に特異的ではないため髄液検査は必須とはいえないが、CIDP に矛盾しない所見といえる(グレード C1)。典型的 CIDP では非典型的 CIDP より髄液蛋白増加がみられやすい。また、神経根肥厚による髄液蛋白の著明増加例が報告されており注意を要する。

背景・目的

CIDP 診断における髄液検査の意義について理解する。

解説・エビデンス

米国神経学会の診断基準では「髄液細胞数が $10/\text{mm}^3$ 以下」を必須基準、「髄液蛋白増加」を、診断を支持する基準としてあげている¹⁾(エビデンスレベル VI)。また EFNS/PNS 診断基準では「髄液細胞数が $10/\text{mm}^3$ 以下で蛋白増加」を、CIDP を支持する所見としている。両者とも髄液細胞数が増加している場合には、他の鑑別疾患を考えることを推奨しているといえる。髄液細胞数が増加している場合にはボレリアなどの感染症やリンパ腫などを考慮する^{2,3)}(エビデンスレベル VI)。髄液蛋白上昇は CIDP に特異的な所見ではなく、髄液検査は CIDP 診断に必須であるとはいえないが、長期の免疫治療を行う可能性がある場合の前評価として、施行することが望ましいと考えられる。

神経根肥厚による髄液還流障害(不完全髄腔ブロック)により髄液蛋白の著明上昇がみられる場合があり注意を要する⁴⁾(エビデンスレベル IVb)。

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) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *J Peripher Nerv Syst*. 2010; 15: 79-92.
- 3) Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, et al; European Federation of Neurological Societies; Peripheral Nerve Society. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force

I. 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー

of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. Eur J Neurol. 2010; 17: 356-363.

*2) と 3) は同じ内容が 2 誌に掲載されている

- 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 11 月 30 日)

CIDP[JMLA] AND ("Cerebrospinal fluid"[TIAB] OR "Cerebrospinal fluid"[MH] OR "Cerebrospinal fluid"[SH]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA])

検索結果 138 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 20 日)

CIDP/JMLA and (髄液検査/TA or 髄液検査/TH or 髄液/TH or 髄液/TA) and (PT=症例報告除く,会議録除く CK=ヒト)

検索結果 31 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

画像検査の意義はあるか

推奨

- ① CIDP における神経根あるいは神経幹の肥厚・ガドリニウム造影効果については MRI、あるいは超音波を用いた多くの報告があり、典型的 CIDP では神経根が、非対称性 CIDP では神経叢～神経幹の肥厚・造影効果が認められ、CIDP の診断を支持する所見である(グレード C1)。ただし Charcot-Marie-Tooth 病(CMT) 1A では、よりびまん性ではあるが同様の肥厚を呈すると報告されており、同一部位の画像検査で両疾患の鑑別が困難なことがある。CIDP では神経根～神経幹において長軸方向における多巣性肥厚が特徴的である。

I
各
論

背景・目的

神経根～神経幹近位部病変が電気生理学的検査で確認できない場合には、画像診断における神経肥厚、造影効果は CIDP の診断を支持する有用な所見である。CIDP における画像診断について理解する。

解説・エビデンス

CIDP における末梢神経に対する画像検査は MRI と超音波を用いた多くの報告がある。EFNS/PNS 診断基準では「MRI による神経根、馬尾、神経叢の肥厚・造影効果」は CIDP 診断を支持する補助検査所見としてあげられている^{1,2)} (エビデンスレベル VI)。

また、10 例以上を対象とした数編の報告があり、神経伝導検査で伝導ブロックがある部位に優位に肥厚と造影効果が認められること³⁾ (エビデンスレベル IVb)、罹病期間と神経肥厚の程度が相関すること⁴⁾ (エビデンスレベル IVb)、拡散強調画像による検出率が T2 強調画像、STIR より高いこと⁵⁾ (エビデンスレベル IVb) などが報告されている。

CIDP の診断に画像検査による神経肥厚・造影効果が有用であることはほぼ確立したといえる。特に神経根や神経叢などの近位部病変の検出は電気生理学的検査では困難な場合があり、そのような症例において補助診断としての意義がある。

CIDP 10 例と CMT1A 10 例において MRI を用いて坐骨神経レベルにおける神経肥厚を比較した報告では、CMT1A において肥厚の程度はより高度であるが、CIDP 症例とかなりの重なりがあり、一部分の肥厚の程度から両者を鑑別することは難しいことが指摘されている⁶⁾ (エビデンスレベル IVb)。CIDP では多巣性の肥厚がみられること、造影効果がみられる点が特徴と思われる。

文献

- 1) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. J Peripher Nerv Syst. 2010; **15**: 79–92.
- 2) Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, et al; European Federation of Neurological Societies; Peripheral Nerve Society. 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.
*1) と 2) は同じ内容が 2 誌に掲載されている
- 3) Kuwabara S, Nakajima M, Matsuda S, et al. Magnetic resonance imaging at the demyelinating foci in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Neurology. 1997; **48**: 874–877.
- 4) Duggins AJ, McLeod JG, Pollard JD, et al. Spinal root and plexus hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Brain. 1999; **122**: 1383–1390.
- 5) Adachi Y, Sato N, Okamoto T, et al. Brachial and lumbar plexuses in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: MRI assessment including apparent diffusion coefficient. Neuroradiology. 2011; **53**: 3–11.
- 6) Sinclair CD, Miranda MA, Cowley P, et al. MRI shows increased sciatic nerve cross sectional area in inherited and inflammatory neuropathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011; **82**: 1283–1286.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 11 月 30 日)

CIDP[JMLA] AND ("Diagnostic Imaging"[MH] OR "Magnetic Resonance Spectroscopy"[MH] OR "Radiography"[MH] OR "radiography" [SH] OR "Radiology"[MH] OR "Radionuclide Imaging"[MH] OR "radionuclide imaging" [SH] OR "Technology, Radiologic"[MH] OR "Thermography"[MH] OR "Tomography, X-Ray Computed"[MH] OR "Ultrasonography"[MH] OR "ultrasonography"[SH] OR "Ultrasonics"[MH] OR MRI[TIAB] OR "Magnetic resonance imaging"[MH]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA])

検索結果 223 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 20 日)

CIDP/JMLA and (画像診断/TH or ((画像/TA or 超音波/TA) and (検査/TA or 診断/TH or 診断/TA)) or MRI/TA) and (PT=症例報告除く,会議録除く CK=ヒト)

検索結果 28 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

神経生検の意義はあるか

推奨

- ① 神経生検でみられる脱髄に関連した所見は CIDP の診断を支持する場合があります，非典型例には施行する価値がある (グレード C1)。
- ② 神経生検は CIDP 以外の疾患の鑑別に有用な場合があります (グレード C1)。

背景・目的

CIDP の診断は主に，経過，臨床所見，電気生理学的検査所見に基づいて行われる場合が多く，神経生検は必須の検査とは位置づけられていない。しかし，他疾患の鑑別に有用な場合もあり，非典型例には施行する価値がある¹⁾ (エビデンスレベル I)。

解説・エビデンス

EFNS/PNS の診断基準では，米国神経学会 (AAN) の診断基準²⁾ (エビデンスレベル VI) を踏襲して，①マクロファージによる髄鞘の貪食像，②onion bulb の形成，③脱髄/再髄鞘化の所見，④神経内鞘の浮腫，⑤神経内鞘への単核球浸潤，⑥神経鞘間の所見の差異，などを神経生検における CIDP の診断を支持する所見としてあげている³⁾ (エビデンスレベル VI)。

脱髄に関連した所見は Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT)，MAG 抗体陽性の IgM 単クローン血症を伴うニューロパチー，クローウ・深瀬症候群 (POEMS 症候群) など，様々な疾患で見られる⁴⁾ (エビデンスレベル VI)。CIDP ではマクロファージによる髄鞘の貪食像がみられる場合がある⁵⁾ (エビデンスレベル IVb)。

免疫組織学的検討では，CIDP において炎症性細胞浸潤を高率に認める⁵⁻⁷⁾ (エビデンスレベル IVb)。マクロファージの浸潤を神経内鞘，特に血管周囲に認めるほか⁶⁾ (エビデンスレベル IVb)，CD8 陽性の T 細胞を神経内鞘および神経上膜に認める⁷⁾ (エビデンスレベル IVb)。

神経生検で採取する神経は，臨床および電気生理学的に異常所見のみられるものが妥当であり，通常は腓腹神経が選択される。腓腹神経以外にも浅腓骨神経，浅橈骨神経などが選択される場合もある³⁾ (エビデンスレベル VI)。

文献

- 1) England JD, Gronseth GS, Franklin G, et al; American Academy of Neurology. Practice Parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review): report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrophysiology Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2009; 72: 177-184.

- 2) Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP): report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology*. 1991; **41**: 617–618.
- 3) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies: report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-first revision. *J Peripher Nerv Syst*. 2010; **15**: 185–195.
- 4) 小池春樹. 病理から見た末梢神経障害. *Peripheral Nerve*. 2008; **19**: 196–204.
- 5) Matsumuro K, Izumo S, Umehara F, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: histological and immunopathological studies on biopsied sural nerves. *J Neurol Sci*. 1994; **127**: 170–178.
- 6) Sommer C, Koch S, Lammens M, et al. Macrophage clustering as a diagnostic marker in sural nerve biopsies of patients with CIDP. *Neurology*. 2005; **65**: 1924–1929.
- 7) Schneider-Hohendorf T, Schwab N, Uçeyler N, et al. CD8+ T-cell immunity in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology*. 2012; **78**: 402–408.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 5 月 15 日)

CIDP[JMLA] AND ("Sural nerve"[MH] OR "Nerves"[TIAB] OR "nerve"[TIAB]) AND (Biopsy[MH] OR biops*[TIAB]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA])

検索結果 280 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 20 日)

CIDP/JMLA and 神経/TA and (生検/TA or 生検/TH) and (LA=日本語,英語 PT=症例報告除く,会議録除く CK=ヒト)

検索結果 28 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

自己抗体を検査する意義はあるか

推奨

- ① CIDP において、特定の抗体の病的意義は確立されていない。自己抗体測定の意義はむしろ MAG 抗体陽性の IgM 単クローン血症を伴うニューロパチーなどを除外することである (グレード C1)。

背景・目的

CIDP の病態には免疫学的機序の関与が示唆されており、その診断的意義を検討する。

解説・エビデンス

CIDP では、P0, PMP22, Cx32, beta-tubulin, LM1, sulfatide など、様々な抗原に対する抗体が検出されたとの報告があるが、陽性例は一部の症例に限られており、これらの抗体の病的意義は確立されていない^{1,2)} (エビデンスレベル IVb)。

MAG 抗体陽性の IgM 単クローン血症を伴うニューロパチーは電気生理学的には脱髄性ニューロパチーの所見を呈するが、EFNS/PNS の診断基準では MAG 抗体高力価を認める場合は CIDP 診断の除外基準となっている³⁾ (エビデンスレベル VI)。MAG 抗体陽性の IgM 単クローン血症を伴うニューロパチーの免疫治療に対する効果は、典型的な CIDP とは異なるため⁴⁾ (エビデンスレベル I)、脱髄性ニューロパチーで MAG 抗体の有無を検査することは、治療方針の策定に役立つ。典型的な MAG 抗体陽性の IgM 単クローン血症を伴うニューロパチーは、緩徐進行性で深部感覚障害に伴う感覚性運動失調を呈し、運動神経伝導速度の遅延に比べて遠位潜時の延長が顕著なのが特徴である⁵⁾ (エビデンスレベル IVb)。このような所見を有する症例では積極的に MAG 抗体の有無を調べる必要がある。

文献

- 1) Meléndez-Vásquez C, Redford J, Choudhary PP, et al. Immunological investigation of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neuroimmunol.* 1997; **73** (1-2): 124-134.
- 2) Kuwahara M, Suzuki S, Takada K, et al. Antibodies to LM1 and LM1-containing ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol.* 2011; **239**: 87-90.
- 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--First Revision. *J Peripher Nerv Syst.* 2010; **15**: 1-9.
- 4) Lunn MP, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006: CD002827.

I. 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー

- 5) Kaku DA, England JD, Sumner AJ. Distal accentuation of conduction slowing in polyneuropathy associated with antibodies to myelin-associated glycoprotein and sulphated glucuronyl paragloboside. *Brain*. 1994; **117**: 941-947.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 5 月 15 日)

CIDP[JMLA] AND ("Autoantibodies"[MH] OR "Autoantibodies"[TIAB] OR "Autoantibody"[TIAB] OR "Autoantigens"[MH] OR Autoantigen*[TIAB]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA])

検索結果 113 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 20 日)

CIDP/JMLA and (自己抗体/TA or 自己抗体/TH) and (PT=症例報告除く,会議録除く CK=ヒト)

検索結果 36 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

M 蛋白を検査する意義はあるか

推奨

① M 蛋白血症に関連したニューロパチーには様々なものがあり，M 蛋白の有無を検査することは，それらの疾患を除外するのに有用である(グレード C1)。

背景・目的

脱髄性ニューロパチーを有する患者に M 蛋白血症を認める場合がある。MAG 抗体陽性例のように，ニューロパチーとも関連が明らかな場合もあるが，病的意義が不明な場合も多い。M 蛋白血症の背景には B 細胞のモノクローナルな増加があると推測されるため，多発性骨髄腫などの血液疾患のスクリーニングを行うことは重要である。

解説・エビデンス

多くの M 蛋白血症を有する脱髄性ニューロパチーは CIDP と同様の病像を呈し，疾患の異同に関してのコンセンサスは得られていない¹⁾ (エビデンスレベル VI)。EFNS/PNS の CIDP 診断基準では MAG 抗体を認める場合は CIDP 診断の除外基準となっている²⁾ (エビデンスレベル VI)。

慢性の脱髄性ニューロパチーと診断された症例の約 3 割が本態性 M 蛋白血症 (monoclonal gammopathy of undetermined significance : MGUS) を有しているとの報告がある³⁾ (エビデンスレベル IVb)。M 蛋白血症には MGUS 以外に，多発性骨髄腫，形質細胞腫，悪性のリンパ増殖性疾患 (Waldenström's macroglobulinemia, 悪性リンパ腫，慢性リンパ性白血病など)，重鎖病 (heavy chain disease)，原発性アミロイドーシスなどが含まれる¹⁾ (エビデンスレベル VI)。このことから，M 蛋白血症を有する患者ではこれらの血液疾患のスクリーニングを行う必要がある。

M 蛋白血症に関連したニューロパチーには，クロウ・深瀬症候群 (POEMS 症候群) と AL アミロイドーシスに伴うニューロパチーも含まれる。クロウ・深瀬症候群は末梢神経障害で発症する例が多く，下肢優位の脱髄性ニューロパチーの所見を呈する^{4,5)} (エビデンスレベル IVb)。このため，当初 CIDP と診断される例が多い⁵⁾ (エビデンスレベル IVb)。M 蛋白の有無以外には，POEMS 症候群では CIDP に比べて，下肢の痛みを有する例が多い点も鑑別に有用となる^{5,6)} (エビデンスレベル IVb)。AL アミロイドーシスに伴うニューロパチーの多くは下肢優位の軸索障害主体のニューロパチーを呈し⁷⁾ (エビデンスレベル IVb)，神経伝導速度の低下を認める例も多く^{7,8)} (エビデンスレベル IVb)，下肢痛や自律神経症状を呈するニューロパチーではその可能性を念頭に置く必要がある^{7,8)} (エビデンスレベル IVb)。

文献

- 1) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies: report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. *J Peripher Nerv Syst.* 2010; **15**: 185-195.
- 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) Bromberg MB, Feldman EL, Albers JW. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: comparison of patients with and without an associated monoclonal gammopathy. *Neurology.* 1992; **42**: 1157-1163.
- 4) Sung JY, Kuwabara S, Ogawara K, et al. Patterns of nerve conduction abnormalities in POEMS syndrome. *Muscle Nerve.* 2002; **26**: 189-193.
- 5) Nasu S, Misawa S, Sekiguchi Y, et al. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012; **83**: 476-479.
- 6) Koike H, Iijima M, Mori K, et al. Neuropathic pain correlates with myelinated fibre loss and cytokine profile in POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; **79**: 1171-1179.
- 7) Matsuda M, Gono T, Morita H, et al. Peripheral nerve involvement in primary systemic AL amyloidosis: a clinical and electrophysiological study. *Eur J Neurol.* 2011; **18**: 604-610.
- 8) Mathis S, Magy L, Diallo L, et al. Amyloid neuropathy mimicking chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2012; **45**: 26-31.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 5 日)

CIDP[JMLA] AND ("M Protein"[TIAB] OR ("Paraproteinemias"[MH] OR "Paraproteinemias"[TIAB] OR "Monoclonal gammopathy"[TIAB] OR "Monoclonal gammopathy of undetermined significance"[MH] OR ("Monoclonal"[TIAB] AND "Gammopathy"[TIAB] AND "Undetermined"[TIAB] AND "Significance"[TIAB]) OR "Monoclonal gammopathy of undetermined significance"[TIAB] OR ("Monoclonal"[TIAB] AND "Gammopathy"[TIAB])) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA])

検索結果 122 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 20 日)

CIDP/JMLA and (Paraproteins/TH or 異常蛋白質血症/TH or M 蛋白/TA or 異常蛋白/TA) and (PT=症例報告除く,会議録除く CK=ヒト)

検索結果 23 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

遺伝子検査の意義はあるか

推奨

① 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。非典型例の場合には、遺伝子検査は遺伝性ニューロパチーの除外に有用である (グレード C1)。

背景・目的

最近の研究では、経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) に対する治療反応性と遺伝子多型との関連が報告されているが、現在までのところ、CIDP の発症にかかわる遺伝子変異は報告されていない。現状では、遺伝子検査の有用性は、むしろ、遺伝性ニューロパチーを除外することにある。

解説・エビデンス

比較的多く遭遇する遺伝性ニューロパチーに、Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT)、家族性アミロイドポリニューロパチーがあげられる。CMT は電気生理学的に脱髄性ニューロパチーの所見を呈するため、なかには CIDP と診断されている例が存在する¹⁾ (エビデンスレベル IVb)。また、CMT 患者のなかでも CIDP 様の病態を合併し、急性または亜急性の増悪を呈するとともに、副腎皮質ステロイド薬や IVIg が有効であった例の報告もある²⁾ (エビデンスレベル V)。

遺伝性圧脆弱性ニューロパチーも電気生理学的には脱髄性ニューロパチーの所見を呈するが、明らかな圧迫麻痺の既往を有さない例もある³⁾ (エビデンスレベル IVb)。また、CIDP 様の再発性、亜急性の経過を呈する症例も報告されている⁴⁾ (エビデンスレベル IVb)。

家族性アミロイドポリニューロパチーは家族歴が明らかでない場合もあり⁵⁾ (エビデンスレベル VI)⁶⁾ (エビデンスレベル IVb)、病初期には CIDP と診断されていた例もあることから⁷⁾ (エビデンスレベル V)、トランスサイレチンの遺伝子解析は非典型例には重要である。

日本人の CIDP 患者 100 例で IVIg に対する治療反応群と非反応群の SNPs とハプロタイプを比較した検討では、TAG-1 (transient axonal glycoprotein-1) との関連が報告されている⁸⁾ (エビデンスレベル IVb)。

文献

- 1) Hattori N, Yamamoto M, Yoshihara T, et al; Study Group for Hereditary Neuropathy in Japan. 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.
- 2) Ginsberg L, Malik O, Kenton AR, et al. Coexistent hereditary and inflammatory neuropathy. *Brain*. 2004; **127**: 193-202.

- 3) Koike H, Hirayama M, Yamamoto M, et al. Age associated axonal features in HNPP with 17p11.2 deletion in Japan. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005; **76**: 1109–1114.
- 4) Mouton P, Tardieu S, Gouider R, et al. Spectrum of clinical and electrophysiologic features in HNPP patients with the 17p11.2 deletion. Neurology. 1999; **52**: 1440–1446.
- 5) Ikeda S, Nakazato M, Ando Y, et al. Familial transthyretin-type amyloid polyneuropathy in Japan: clinical and genetic heterogeneity. Neurology. 2002; **58**: 1001–1007.
- 6) Koike H, Misu K, Ikeda S, et al; Study Group for Hereditary Neuropathy in Japan. Type I (transthyretin Met30) familial amyloid polyneuropathy in Japan: early- vs late-onset form. Arch Neurol. 2002; **59**: 1771–1776.
- 7) Koike H, Hashimoto R, Tomita M, et al. Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: a practical analysis. Amyloid. 2011; **18**: 53–62.
- 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 5 日)

CIDP[JMLA] AND ("Genetic Testing"[Mesh] OR "genetics"[SH] OR "Genetics"[MH]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA])

検索結果 193 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 20 日)

CIDP/JMLA and(遺伝学的検査/TH or (遺伝/TA and (検査/TA or 診断/TH or 診断/TA))) and (PT=症例報告除く,会議録除く CK=ヒト)

検索結果 16 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

CIDP の鑑別診断にはどのようなものがあるか

回答

- 慢性の脱髄性ニューロパチーをきたす疾患には様々なものがある。CIDP の鑑別診断として、種々の免疫介在性ニューロパチーの他に、遺伝性、薬剤性、中毒性、腫瘍性の疾患なども考慮に入れる必要がある。

背景・目的

CIDP と鑑別すべき疾患を表 1 にあげた。

表 1 CIDP との鑑別が必要な主な疾患と鑑別のポイント

1. 免疫介在性ニューロパチー	<ul style="list-style-type: none"> ・ギラン・バレー症候群 (GBS)：急性・单相性の経過を呈し、症状は 4 週間以内にピークを迎えた後に徐々に回復に向かう。
2. M 蛋白血症に関連したニューロパチー	<ul style="list-style-type: none"> ・MAG 抗体陽性ニューロパチー：緩徐進行性、遠位優位・深部感覚障害優位の多発神経炎型ニューロパチーを呈する。MAG 抗体陽性。 ・POEMS 症候群 (クローウ・深瀬症候群)：多発神経炎、臓器肥大 (肝脾腫など)、内分泌異常 (糖尿病、甲状腺機能低下症など)、M 蛋白血症、皮膚の異常 (色素沈着と多毛) を認める。 ・AL アミロイドーシスに伴うニューロパチー：軸索障害優位の多発神経炎型ニューロパチーを呈する。自律神経障害を呈する人が多い。M 蛋白やベンス・ジョーンズ蛋白が陽性となる人が多い。
3. 遺伝性ニューロパチー	<ul style="list-style-type: none"> ・シャルコー・マリー・トゥース (Charcot-Marie-Tooth : CMT) 病：家族歴の有無、幼少時の運動能力の聴取が鑑別に有用であり、遺伝子診断 (PMP22 遺伝子重複の有無など) にて確定するが、既知の遺伝子変異のスクリーニングによっても陽性とならない場合もある。 ・遺伝性圧脆弱性ニューロパチー (hereditary neuropathy with liability to pressure palsies : HNPP)：家族歴の有無、圧迫麻痺の既往の聴取が鑑別に有用であり、遺伝子診断 (PMP22 遺伝子欠失例が多い) にて確定する。 ・家族性アミロイドポリニューロパチー：軸索障害優位の多発神経炎型ニューロパチーを呈する。心アミロイドーシスや自律神経障害の有無が鑑別に有用である。遺伝子診断 (トランスサイレチン遺伝子の変異例が多い) にて確定する。
4. 代謝性疾患	<ul style="list-style-type: none"> ・糖尿病性ニューロパチー：下肢優位で軸索障害優位の多発神経炎型ニューロパチーを呈する。自律神経障害を合併することが多い。
5. 腫瘍性	<ul style="list-style-type: none"> ・傍腫瘍性ニューロパチー：感覚失調を主徴とする軸索障害優位のニューロパチーを呈する人が多い。腫瘍自体の検索や、傍腫瘍症候群に関連した抗体 (Hu 抗体や CV2/CRMP5 抗体など) の検索により鑑別する。 ・悪性リンパ腫に伴うニューロパチー：多発神経炎型ニューロパチーの他に、多発性単神経炎型を呈する場合も多い。
6. 運動ニューロン疾患	<ul style="list-style-type: none"> ・筋萎縮性側索硬化症：感覚障害を認めない。上位運動ニューロン徴候を認める。
7. 薬剤性	<ul style="list-style-type: none"> ・タクロリムス：治療歴の確認。 ・インフリキシマブ：治療歴の確認。曝露中止後もニューロパチーが進行する場合がある。
8. 中毒性	<ul style="list-style-type: none"> ・ノルマルヘキサン (n-hexan)：神経生検にて著明な軸索の膨化を認める点が鑑別に有用である。曝露中止後もニューロパチーが進行する場合がある。

解説・エビデンス

初期にギラン・バレー症候群 (GBS) 様の急性の進行を呈する CIDP が報告されている¹⁾ (エビデンスレベル IVb)。急性発症の CIDP 13 例と初回治療後に増悪を呈した GBS 11 例の前向きと比較検討では、治療後 9 週間以上経過して再発した例や 3 回以上再発した例では CIDP の可能性を考慮する必要があると報告されている²⁾ (エビデンスレベル IVb)。

M 蛋白血症に関連したニューロパチーには、MAG 抗体陽性の IgM 単クローン血症を伴うニューロパチーやクロウ・深瀬症候群 (POEMS 症候群) などが含まれる。典型的な MAG 抗体陽性の IgM 単クローン血症を伴うニューロパチーは、緩徐進行性で深部感覚障害に伴う感覚性運動失調を呈し、運動神経伝導速度の低下に比べて遠位潜時の延長が目立つ³⁾ (エビデンスレベル IVb)。これに対して、POEMS 症候群では遠位潜時の延長に比べて運動神経伝導速度の低下が目立つ⁴⁾。また POEMS 症候群では下肢の痛みを有する例が多い点も特徴である^{5,6)} (エビデンスレベル IVb)。AL アミロイドーシスに伴うニューロパチーでも神経伝導速度の低下を認める場合があり⁷⁾ (エビデンスレベル IVb)、CIDP との鑑別が困難な場合がある⁸⁾ (エビデンスレベル V)。このため、下肢の痛みや自律神経症状を呈するニューロパチーでは同症の可能性を念頭に置く必要がある⁷⁾ (エビデンスレベル IVb)⁸⁾ (エビデンスレベル V)。

遺伝性ニューロパチーの代表的なものとしては、Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT)、遺伝性圧脆弱性ニューロパチー (hereditary neuropathy with liability to pressure palsies : HNPP)、家族性アミロイドポリニューロパチーがあげられる。CMT は電気生理学的に脱髄性ニューロパチーの所見を呈する例が多く、幼少時の症状や家族歴が明らかでない場合もある⁹⁾ (エビデンスレベル IVb)。遺伝性圧脆弱性ニューロパチーも電気生理学的には脱髄性ニューロパチーの所見を呈するが、明らかな圧迫麻痺の既往を有さない例もある¹⁰⁾ (エビデンスレベル IVb)。家族性アミロイドポリニューロパチーは電気生理学的には CMT や HNPP と比較すれば軸索障害主体の所見を呈するが、非集積地の高齢発症例は家族歴が明らかでない場合も多く、高齢者のニューロパチーでは重要な鑑別疾患となる¹¹⁾ (エビデンスレベル V)。

近年の疫学的研究では、糖尿病は CIDP の危険因子ではないとの結果が出ているが¹²⁾ (エビデンスレベル IVb)、糖尿病は有病率の高い疾患であるため、糖尿病患者において CIDP がみられることはまれではない^{13,14)} (エビデンスレベル IVb)。糖尿病性ニューロパチーは電気生理学的にも病理学的にも脱髄を示唆する所見がみられることがあるが^{13,15,16)} (エビデンスレベル IVb)、伝導ブロックや時間的分散の有無が鑑別に有用となる。髄液検査でも蛋白細胞解離を認めることがあるため¹³⁾ (エビデンスレベル IVb)、糖尿病患者における CIDP の診断は困難な場合がある。CIDP に比べて糖尿病性ニューロパチーは運動障害をきたす頻度が少ないため、糖尿病患者における運動優位型のニューロパチーでは CIDP の可能性を考慮する必要がある¹⁶⁾ (エビデンスレベル IVb)。

傍腫瘍性ニューロパチーの典型例は、亜急性に感覚失調をきたす軸索障害主体のいわゆる sub-acute sensory neuronopathy であるが、CIDP 類似の脱髄性ニューロパチーも報告されている¹⁷⁾ (エビデンスレベル VI)。特に、傍腫瘍症候群に関連した自己抗体のひとつである CV2 抗体は脱髄性ニューロパチーと関連して報告されているが¹⁸⁾ (エビデンスレベル IVb)、抗体陰性例の報告もある¹⁷⁾ (エビデンスレベル VI)。

薬剤性の脱髄性ニューロパチーとして、近年、タクロリムスやインフリキシマブ投与に関連したものが報告されている^{19,20)} (エビデンスレベル V)。ノルマルヘキサン (n-hexan) 中毒は、

電気生理学的に多巣性の伝導ブロックなど脱髄性ニューロパチーの所見を呈し、近年でも有機溶媒、接着剤、染み抜きなどの常用により発症した例が報告されている^{21,22} (エビデンスレベル V)。常用者においては正確な病歴の聴取が困難な場合もあるため、CIDP との鑑別に苦慮する場合があるが、ノルマルヘキサン中毒によるニューロパチーでは、神経生検にて著明な軸索の膨化を認める点が鑑別となる^{21,22} (エビデンスレベル V)。

文献

- 1) Mori K, Hattori N, Sugiura M, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting with features of GBS. *Neurology*. 2002; **58**: 979–982.
- 2) Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, et al; Dutch GBS Study Group. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barré syndrome: a prospective study. *Neurology*. 2010; **74**: 1680–1686.
- 3) Kaku DA, England JD, Sumner AJ. Distal accentuation of conduction slowing in polyneuropathy associated with antibodies to myelin-associated glycoprotein and sulphated glucuronyl paragloboside. *Brain*. 1994; **117**: 941–947.
- 4) Sung JY, Kuwabara S, Ogawara K, et al. Patterns of nerve conduction abnormalities in POEMS syndrome. *Muscle Nerve*. 2002; **26**: 189–193.
- 5) Koike H, Iijima M, Mori K, et al. Neuropathic pain correlates with myelinated fibre loss and cytokine profile in POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; **79**: 1171–1179.
- 6) 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.
- 7) Matsuda M, Gono T, Morita H, et al. Peripheral nerve involvement in primary systemic AL amyloidosis: a clinical and electrophysiological study. *Eur J Neurol*. 2011; **18**: 604–610.
- 8) Mathis S, Magy L, Diallo L, et al. Amyloid neuropathy mimicking chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2012; **45**: 26–31.
- 9) Hattori N, Yamamoto M, Yoshihara T, et al; Study Group for Hereditary Neuropathy in Japan. 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.
- 10) Koike H, Hirayama M, Yamamoto M, et al. Age associated axonal features in HNPP with 17p11.2 deletion in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; **76**: 1109–1114.
- 11) Koike H, Hashimoto R, Tomita M, et al. Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: a practical analysis. *Amyloid*. 2011; **18**: 53–62.
- 12) 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.
- 13) Lozeron P, Nahum L, Lacroix C, et al. Symptomatic diabetic and non-diabetic neuropathies in a series of 100 diabetic patients. *J Neurol*. 2002; **249**: 569–575.
- 14) Sharma KR, Cross J, Farronay O, et al. Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus. *Arch Neurol*. 2002; **59**: 758–765.
- 15) Said G, Goulon-Goeau C, Lacroix C, et al. Nerve biopsy findings in different patterns of proximal diabetic neuropathy. *Ann Neurol*. 1994; **35**: 559–569.
- 16) Uncini A, De Angelis MV, Di Muzio A, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in diabetics: motor conduction are important in the differential diagnosis with diabetic polyneuropathy. *Clin Neurophysiol*. 1999; **110**: 705–711.
- 17) Koike H, Tanaka F, Sobue G. Paraneoplastic neuropathy: wide-ranging clinicopathological manifestations. *Curr Opin Neurol*. 2011; **24**: 504–510.
- 18) Antoine JC, Honnorat J, Camdessanché 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.
- 19) Lozeron P, Denier C, Lacroix C, et al. Long-term course of demyelinating neuropathies occurring during tumor necrosis factor-alpha-blocker therapy. *Arch Neurol*. 2009; **66**: 490–497.
- 20) Labate A, Morelli M, Palamara G, et al. Tacrolimus-induced polyneuropathy after heart transplantation. *Clin Neuropharmacol*. 2010; **33**: 161–162.

I. 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー

- 21) Kuwabara S, Kai MR, Nagase H, et al. n-Hexane neuropathy caused by addictive inhalation: clinical and electrophysiological features. *Eur Neurol.* 1999; **41**: 163–167.
- 22) Hashizume A, Koike H, Kawagashira Y, et al. Central nervous system involvement in n-hexane polyneuropathy demonstrated by MRI and proton MR spectroscopy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2011; **113**: 493–495.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 5 日)

CIDP[JMLA] AND "Diagnosis, Differential"[MH] AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA])
検索結果 202 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 20 日)

CIDP/JMLA and 鑑別診断/TH and (PT=症例報告除く,会議録除く CK=ヒト)
検索結果 26 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

CIDP と併存しやすい疾患・病態にはどのようなものがあるか

回答

- CIDP と併存する病態としては、糖尿病、Charcot-Marie-Tooth 病 (CMT)、ウイルス感染 (C 型肝炎や HIV)、悪性リンパ腫、monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)、膠原病、多発性硬化症が報告されている¹⁾ (エビデンスレベル VI)。

解説・エビデンス

糖尿病については CIDP 発症のリスクであるとする意見と²⁾ (エビデンスレベル IVb)、それに否定的な意見がある³⁾ (エビデンスレベル IVb)。一方、CIDP と CMT の関連については、CIDP の有病率が 10 万人に 1 人であるのに対し、CMT の 250 人に 1 人が CIDP を合併するという報告があり⁴⁾ (エビデンスレベル V)、CMT では CIDP の発症率が高い可能性がある。遺伝因子や変異ミエリンに対する異常な免疫応答が推測されているが、詳細は不明である。CMT 患者で病態が急速に進行し末梢神経生検で炎症性変化が証明されれば、CIDP 類似の病態の合併を考え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などの治療を行うことが勧められる (グレード C1)⁵⁾ (エビデンスレベル VI)⁶⁾ (エビデンスレベル V)。

C 型肝炎に合併する CIDP には、インターフェロン治療に続発する症例⁷⁾ (エビデンスレベル V) と、肝炎ウイルス自体が原因と推定される症例⁸⁾ (エビデンスレベル V) がある。HIV 感染には様々な神経症状が出現するが、CIDP 合併の可能性も考慮する⁹⁾ (エビデンスレベル VI)。B 細胞リンパ腫に合併した CIDP では、分子標的薬で CD20 抗体によるリンパ腫の治療が有効であった症例が報告されている¹⁰⁾ (エビデンスレベル V)。monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) に合併する CIDP では筋力低下は目立たないが、失調症状、平衡感覚障害、振動覚低下などがより顕著に現れるという報告がある¹¹⁾ (エビデンスレベル IVb)。SLE の神経系合併症のなかで CIDP 合併例はまれであるが、通常の治療には抵抗性で、免疫抑制薬が有効であったという症例報告がある¹²⁾ (エビデンスレベル V)。

CIDP と多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) 合併例が報告されているが、CIDP に中枢神経症状を合併することはまれではない。CIDP 患者の 30 例中 5 例 (17%) に軽度の中枢神経症状を認め、MRI 精査を受けた 28 例中 14 例 (50%) に中枢神経病変を認めたという報告がある¹³⁾ (エビデンスレベル IVb)。MRI 異常は 50 歳以下に限っても 21 例中 9 例 (43%) に認められ、加齢変化では説明できない。ただし、CIDP 10 例中 5 例で頭部 MRI 異常を認めたが、MS と診断できる例はなく¹⁴⁾ (エビデンスレベル IVb)、CIDP と definite な MS の合併はまれであると考えられる。

CIDP では神経根の肥厚が特徴的所見である。CIDP 患者 14 例の MRI 解析の結果では、頸髄神経根と腕神経叢の肥厚を 8 例 (57%) で認め、うち 6 例は仙髄神経根にも肥厚を認めた。ガドリニウム造影検査では、神経根肥厚のある 6 例中 5 例、肥厚のない症例では 5 例中 1 例に造影

効果を認めた。神経根肥厚のある患者は全員再発寛解型の経過をとり、罹病期間が長い傾向にあった¹⁵⁾ (エビデンスレベル IVb)。頸髄神経根をエコーで測定した報告では、CIDP 13 例中 9 例 (69%) で頸髄神経根肥厚を認め、肥厚の程度は髄液蛋白濃度と関連があったが、臨床症状とは関連なかった¹⁶⁾。

文献

- 1) Dalakas MC. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. *Nat Rev Neurol*. 2011; **16**: 507–517.
- 2) Rotta FT, Sussman AT, Bradley WG, et al. The spectrum of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Sci*. 2000; **173**: 129–139.
- 3) Laughlin RS, Dyck PJ, Melton LJ 3rd, et al. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. *Neurology*. 2009; **73**: 39–45.
- 4) Ginsberg L, Malik O, Kenton AR, et al. Coexistent hereditary and inflammatory neuropathy. *Brain*. 2004; **127**: 193–202.
- 5) Martini R, Toyka KV. Immune-mediated components of hereditary demyelinating neuropathies: lessons from animal models and patients. *Lancet Neurol*. 2004; **3**: 457–465.
- 6) Marques W Jr, Funayama CA, Secchin JB, et al. Coexistence of two chronic neuropathies in a young child: Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2010; **42**: 598–600.
- 7) Meriggioli MN, Rowin J. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy after treatment with interferon-alpha. *Muscle Nerve*. 2000; **23**: 433–435.
- 8) Corcia P, Barbereau D, Guennoc AM, et al. Improvement of a CIDP associated with hepatitis C virus infection using antiviral therapy. *Neurology*. 2004; **63**: 179–180.
- 9) Verma A. Epidemiology and clinical features of HIV-1 associated neuropathies. *J Peripher Nerv Syst*. 2001; **6**: 8–13.
- 10) Briani C, Zara G, Zambello R, et al. Rituximab-responsive CIDP. *Eur J Neurol*. 2004; **11**: 788.
- 11) 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.
- 12) Jasmin R, Sockalingam S, Shahrizaila N, et al. Successful treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) in systemic lupus erythematosus (SLE) with oral cyclophosphamide. *Lupus*. 2012; **21**: 1119–1123.
- 13) Ormerod IE, Waddy HM, Kermodie AG, et al. Involvement of the central nervous system in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a clinical, electrophysiological and magnetic resonance imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990; **53**: 789–793.
- 14) Laura M, Leong W, Murray NM, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: MRI study of brain and spinal cord. *Neurology*. 2005; **64**: 914–916.
- 15) Duggins AJ, McLeod JG, Pollard JD, et al. Spinal root and plexus hypertrophy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain*. 1999; **122**: 1383–1390.
- 16) 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 6 日)

CIDP[JMLA] AND ("complications"[SH] OR complication[TIAB] OR "comorbidity"[MH] OR "comorbidity"[TIAB] OR "associated"[TIAB]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP]
検索結果 835 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 21 日)

CIDP/JMLA and (合併症/TH or 合併症/AL or 共存疾患/TH or 併存/AL or 病態生理/TH or 病態/AL) and (PT=総説,会議録除く CK=ヒト)
検索結果 180 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

治療に関連して発症する CIDP にはどのようなものがあるか

回答

- CIDP は 1 型インターフェロン(インターフェロン- α 、インターフェロン- β)、タクロリムス、tumor necrosis factor (TNF)- α 阻害薬(インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ)などの薬物療法や、臓器移植・造血幹細胞移植、それらに合併する移植片対宿主病に関連して発症することがある。
- 薬剤性 CIDP が疑われる場合には原因薬剤の投与中止を考慮するが、基礎疾患や併用薬剤による CIDP 発症の可能性も考慮した慎重な対応が求められる。

解説・エビデンス

1) 1 型インターフェロン

1 型インターフェロン (IFN) は抗ウイルス、抗腫瘍、免疫修飾作用などを有し、IFN- α はウイルス性肝炎や悪性新生物、IFN- β は多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) の治療に用いられる。慢性 C 型肝炎における IFN- α 療法関連 CIDP は、IFN- α またはペグ化 IFN- α 治療開始後 6 週間～5 ヶ月の間に発症している¹⁻⁴⁾ (エビデンスレベル V)。IFN 療法中止後は、経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg)^{1,3)} (エビデンスレベル V) や血漿交換⁴⁾ による回復傾向を示し、CIDP 発症と IFN 療法の関連が推測されている。MS は CIDP を合併しうる疾患であり、IFN- β を使用中に CIDP を発症したと報告されている例については、IFN- β 療法との関係は必ずしも明確ではない。

2) タクロリムス

タクロリムスは T 細胞刺激伝達経路のカルシニューリン分子を阻害する薬剤で、肝、腎、心臓移植における拒絶反応予防の目的に広く処方されている。心臓移植後のタクロリムス治療開始 2 ヶ月後に発症した CIDP 症例では⁵⁾ (エビデンスレベル V)、カルシニューリン抑制薬をタクロリムスからシクロスポリンに変更したところ、3 ヶ月で劇的な改善がみられ、タクロリムスが原因薬剤として疑われる。また、タクロリムス投与下で肝移植を行った 100 例中 3 例に CIDP 様の末梢神経障害をきたしたという報告がある⁶⁾ (エビデンスレベル V)。

3) TNF- α 阻害薬

tumor necrosis factor- α (TNF- α) は自己免疫疾患の病態に大きな影響を与える炎症性サイトカインで、インフリキシマブやエタネルセプトなどの TNF- α 阻害薬は関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患などでの有効性が示されている。これまで関節リウマチのエタネルセプト^{7,8)} (エビデンスレベル V)、またはインフリキシマブ^{7,8)} (エビデンスレベル V) 治療、乾癬のアダリムマブ⁹⁾ (エビデンスレベル V) 治療の経過中に CIDP を発症した報告がある。TNF- α 阻害薬開始から

CIDP の症状発現までの期間は2週間～17 ヶ月で、TNF- α 阻害薬中止のみで改善した症例⁸⁾ (エビデンスレベル V) があるが、IVIg の長期治療を要するに至った症例も報告されている。

4) 臓器移植・骨髄移植

臓器移植後 CIDP は、これまで肝移植で報告されている。基礎疾患は、肝癌を合併するアルコール性肝硬変¹⁰⁾ (エビデンスレベル V)、C 型肝炎による肝不全¹⁰⁾ (エビデンスレベル V)、B 型肝炎による劇症肝不全¹¹⁾ (エビデンスレベル V) であるが、ウイルス感染や併用薬剤の関与が否定できない症例も含まれている。

大理石骨病および非ホジキンリンパ腫に対する骨髄移植^{12,13)} (エビデンスレベル V) に続発して発症した CIDP では、移植から CIDP 発症までの経過が長く(3 年ないし 5 年)、複雑な免疫病態が想定されている。骨髄腫に対する末梢血幹細胞移植後に CIDP を発症した報告もあるが¹⁴⁾ (エビデンスレベル V)、骨髄腫の診断確定後に化学療法を受けており、薬剤性 CIDP の可能性が否定できない。

5) 移植片対宿主病 (graft-versus-host disease : GVHD)

GVHD に伴う末梢神経障害として、少数ながら CIDP も報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾ (エビデンスレベル V)。いずれも造血幹細胞移植に続発し、慢性 GVHD を経て発症している。IVIg 単独^{15,17)} (エビデンスレベル V) あるいは IVIg と血漿交換¹⁶⁾ (エビデンスレベル V) が有効であったと報告されている。

文献

- 1) Shiga K, Tanaka E, Isayama R, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy due to the administration of pegylated interferon α -2b: a neuropathology case report. *Intern Med.* 2012; **51**: 217-221.
- 2) Ying C, Xue-Mei H, Yao G, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy following treatment with pegylated interferon α -2a for chronic hepatitis C virus infection. *Neurol India.* 2011; **59**: 141-142.
- 3) Hirotani M, Nakano H, Ura S, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy after treatment with interferon-alpha. *Inter Med.* 2009; **48**: 373-375.
- 4) Meriggioli MN, Rowin J. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy after treatment with interferon-alpha. *Muscle Nerve.* 2000; **23**: 433-435.
- 5) Labate A, Morelli M, Palamara G, et al. Tacrolimus-induced polyneuropathy after heart transplantation. *Clin Neuropharm.* 2010; **33**: 161-162.
- 6) Wilson JR, Conwit RA, Eidelman BH, et al. Sensorimotor neuropathy resembling CIDP in patients receiving FK506. *Muscle Nerve.* 1994; **17**: 528-532.
- 7) Alshekhlee A, Basiri K, Miles JD, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Muscle Nerve.* 2010; **41**: 723-727.
- 8) Richez C, Blanco P, Laguëny A, et al. Neuropathy resembling CIDP in patients receiving tumor necrosis factor-alpha blockers. *Neurology.* 2005; **64**: 1468-1470.
- 9) Ahmed Z, Powell R, Llewelyn G, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy complicating anti TNF- α therapy for chronic plaque psoriasis. *BMJ Case Reports.* 2011; doi: 10.1136/bcr.08.2011.4674.
- 10) Echaniz-Laguna A, Battaglia F, Ellero B, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in patients with liver transplantation. *Muscle Nerve.* 2004; **30**: 501-504.
- 11) Taylor BV, Wijdicks EF, Poterucha JJ, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy complicating liver transplantation. *Ann Neurol.* 1995; **38**: 828-831.
- 12) Adams C, August CS, Maguire H, et al. Neuromuscular complications of bone marrow transplantation. *Pediatr Neurol.* 1995; **12**: 58-61.

- 13) Griggs JJ, Commichau CS, Rapoport AP, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Hematol.* 1997; **54**: 332-334.
- 14) Peters G, Lerner AJ. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *J Peripher Nerv Syst.* 2005; **10**: 384-385.
- 15) 和田沙代子ほか. 慢性 GVHD 経過中に慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーと低 Na 血症をみとめた 1 例. *臨床神経.* 2008; **48**: 426-429.
- 16) Lorenzini PJ, Scola RH, Carsten AL, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in chronic graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007; **65**: 700-704.
- 17) 松本英之, 関 尚子, 山本知孝ほか. 慢性 GVHD 経過中にみとめられた左右非対称性の脱髄性末梢神経障害の 1 例. *臨床神経.* 2005; **45**: 748-753.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 6 日)

((CIDP[TIAB] AND ((((((Interferons[MH] OR "interferons"[TIAB] OR "interferon"[TIAB])) OR "Graft vs Host Disease"[MH] OR "graft"[TIAB] AND "vs"[TIAB] AND "host"[TIAB] AND "disease"[TIAB]) OR "graft vs host disease"[TIAB] OR "Organ Transplantation"[MH] OR ("organ"[TIAB] AND "transplantation"[TIAB]) OR "organ transplantation"[TIAB])) OR "Tacrolimus"[MH] OR ("tacrolimus"[MH] OR "tacrolimus"[TIAB])) OR ("Tumor Necrosis Factor-alpha"[MH] OR "Tumor Necrosis Factors"[MH]) OR TNF[TIAB] OR ("tumour necrosis factor"[TIAB] OR "tumor necrosis factor-alpha"[MH] OR ("tumor"[TIAB] AND "necrosis"[TIAB] AND "factor-alpha"[TIAB]) OR "tumor necrosis factor-alpha"[TIAB] OR ("tumor"[TIAB] AND "necrosis"[TIAB] AND "factor"[TIAB]) OR "tumor necrosis factor"[TIAB]) OR ("infliximab"[Supplementary Concept] OR "infliximab"[TIAB] OR "remicade"[TIAB]) OR ("tacrolimus"[MeSH Terms] OR "tacrolimus"[TIAB] OR "prograf"[TIAB]))) OR (CIDP[TIAB] AND ("adverse effects"[SH] OR "complications"[SH] OR ("Risk"[MH] OR "risk"[TIAB]) OR "chemically induced"[SH]))) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP] : "3000"[DP])

検索結果 329 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 6 日)

CIDP/JMLA and and (((Interferons/TH or インターフェロン/AL)) or ((移植片対宿主病/TH or GVHD/AL)) or ("移植片対宿主病"/TH or "Graft vs Host Disease"/AL) or ((臓器移植/TH or 臓器移植/AL)) or ((Tacrolimus/TH or タクロリムス/AL)) or ((Infliximab/TH or レミケード/AL)) or ((腫瘍壊死因子アルファ/TH or TNF/AL) and alpha/AL and 阻害薬/AL) or (抗 TNF/AL))) and (PT=会議録除く and CK=ヒト)

検索結果 28 件

Clinical Question 6-3

6. 合併症

長期経過あるいは重症例で気をつけるべき合併症にはどのようなものがあるか

回答

- 重症 CIDP の長期例では、廃用性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。
- 副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬が長期に投与されている場合には、糖尿病や骨粗鬆症、易感染性に注意する。
- 急性増悪例では、呼吸障害や球麻痺による嚥下障害が合併症としてみられ、特に肺炎などの感染症合併に注意する。

解説・エビデンス

CIDP 重症例では廃用性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。治療が長期にわたる場合には、治療薬〔副腎皮質ステロイド薬、経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg)、免疫抑制薬など〕の副作用 (糖尿病、骨粗鬆症、感染症など) が出現しないように、適切な併用薬剤の選択が重要になる。急性増悪例では、呼吸障害や球麻痺による嚥下障害が合併症として起こりうる。急性発症の CIDP 15 例の検討では、呼吸筋麻痺、球麻痺、それぞれ 3 例にみられた¹⁾ (エビデンスレベル V)。呼吸不全合併 CIDP 症例 20 例の検討²⁾ (エビデンスレベル V) では、人工呼吸器による呼吸管理が必要であった 16 例中で、13 例は IVIG、ステロイド、血漿交換法の単独または組み合わせ治療によって離脱できた。人工呼吸器継続 7 例では 4 例が感染症や心筋梗塞により死亡し、3 例で呼吸不全再発や全身性筋力低下がみられた。また、他のケースシリーズでは CIDP 67 症例のうち 4 例 (6%) で咽頭筋力低下による嚥下障害を認め、6 例 (9%) で人工呼吸器が必要であった³⁾ (エビデンスレベル IVb)。国内の症例については、まとまった報告はない。

文献

- 1) Dionne A, Nicolle MW, Hahn AF. Clinical and electrophysiological parameters distinguishing acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2010; 41: 202-207.
- 2) Zivkovi SA, Peltier AC, Iacob T, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and ventilatory failure: report of seven new cases and review of the literature. *Acta Neurol Scand*. 2011; 124: 59-63.
- 3) 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 6 日)

CIDP[JMLA] AND ("Long-Term Care"[MH] OR "Time Factors"[MH] OR "Follow-Up Studies"[MH] OR "respiratory insufficiency"[TW] OR "respiratory failure"[TIAB] OR "Deglutition Disorders"[MH] OR dysphagia[TW] OR "Critical Illness"[MH] OR consecutive[TIAB]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP]

検索結果 181 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 21 日)

CIDP/JMLA and (随伴/AL or 合併症/TH or 合併症/AL or 共存疾患/TH or 併存/AL or 長期経過/AL or 長期治療/TH or 時間因子/TH or 呼吸障害/TH or 呼吸障害/AL or 呼吸筋麻痺/AL or 嚥下/TH or 嚥下/AL or 咽頭麻痺/AL or 重症度指標/TH or "TISS (重症度指標)"/TH) and (PT=会議録除く CK=ヒト)

検索結果 20 件

7. 治療

治療の考え方

CIDP には3種類のファーストラインの治療[副腎皮質ステロイド薬、経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg)、血漿浄化療法]がランダム化比較対照試験により確立しているが、それぞれのファーストラインの治療間の有効性の優劣は報告されていない。治療効果の特性として副腎皮質ステロイド薬はIVIgや血漿浄化療法に比較して効果の発現が遅いこと、その一方で治療中止後の再発予防効果は副腎皮質ステロイド薬が最も優位であることなど、新たな知見が近年報告されつつある。ただしこれは特定のファーストラインの治療が無効と判断された場合に残る2つのファーストラインの治療効果も同様に無効とする根拠にはならないことを忘れてはならない。このように1つのファーストラインの治療に反応しない症例を経験した際の次の選択肢は、原則として残るファーストラインの治療の導入であり、ファーストラインの治療のすべてが無効もしくは施行が不可能な症例に対して、はじめて補足的治療を検討する根拠が生じる。ファーストラインの治療と補足的治療の間には、有効性を裏づけるエビデンスの質に格段の開きがあり、厳密にはCIDPのセカンドラインの用語に値する治療は存在しないとする専門家も多い。一般にファーストラインの治療が無効な難治性症例に対し有効性を示す可能性のある治療の報告は、より価値があるように映るのは当然であり、エビデンスのプールである文献を探索すると補足的治療が目につくパラドクスはやむを得ない。しかし、本文にも繰り返し記載するように補足的治療の多くはファーストラインの治療より信頼性が必ずしも高くない小規模研究や症例報告などのエビデンスに基づくことを忘れてはならず、読者はこの点をよく理解したうえで補足的治療を試みるべきであり、何より難治性CIDPと結論する前にファーストラインの治療が十分になされているかの検証を怠ってはならない。

また、ファーストラインの治療についても、その使い方に変化がみられるようになってきた。CIDPの症状の寛解導入については、上記の治療の考え方が基本であるが、CIDPの再発をどう予防するか、慢性期の治療をどうするかという点で世界的に考え方の進展がみられつつある。まだ十分なエビデンスのあるものは少ないが、ICE study (Lancet Neurology, 2008年)のように低用量のIVIgを再発予防に使う治療は、今後再発予防あるいは維持療法として発展してくる可能性がある。わが国ではこの使用法については保険適用になったものではないが、今後国内での治験を経て定着する可能性があり、本ガイドラインではこの点の解説も若干行った。今後の展開によっては補足を行う必要があると考えている。

さらに中枢における炎症性脱髄を特徴とする類似の病態が指摘される多発性硬化症の治療の今後の展望から、現在のところ新たな免疫抑制薬や分子標的薬がすでに試みられつつあるが、同様の治療薬が末梢における炎症性脱髄を特徴とするCIDPに対して有効性が期待されている。これらの新規薬剤における知見については、本ガイドラインでも今後の補足・改訂を行っていく予定である。

第1選択の治療法は何か

推奨

① CIDP の治療法には第1選択と補足的治療がある。治療法の第1選択は副腎皮質ステロイド薬、経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg)、血漿浄化療法である (グレード A)。この3つの間に優劣はない (グレード A) が、簡便性と忍容性の高さは副腎皮質ステロイド薬と IVIg が血漿浄化療法より優れる点である。3つの第1選択のいずれかが無効と判断された場合は、後述する補足的治療に安易に移行することなく、他の第1選択治療を施行することが望ましい。

I
各
論

背景・目的

CIDP に対するファーストライン治療は何か、その背景となるエビデンスは何かを明らかにする。

解説・エビデンス

副腎皮質ステロイド薬^{1,2)} (エビデンスレベル II)、IVIg³⁻⁷⁾ (エビデンスレベル II)、血漿浄化療法^{8,9)} (エビデンスレベル II)ともプラセボ対照ランダム化比較対照試験 (RCT) で有効性が示されており、副腎皮質ステロイド薬と IVIg¹⁰⁾ (エビデンスレベル II) の間、IVIg と血漿浄化療法¹¹⁾ (エビデンスレベル II) の間にもそれぞれ有効性に差がないことが示されている。

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) 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.
- 4) Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, et al. Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology*. 2001; **56**: 445-449.
- 5) 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** (Pt 4): 1067-1077.
- 6) 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.

- 7) 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.
- 8) Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med*. 1986; **314**: 461-465.
- 9) 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** (Pt 4): 1055-1066.
- 10) 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.
- 11) 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 4 月 26 日)

CIDP[JMLA] AND ("Immunoglobulins"[MH] OR "Immunoglobulins, Intravenous"[MH] OR "Adrenal Cortex Hormones"[MH] OR "Adrenal Cortex Hormones" [PA] OR "Plasmapheresis"[MH] OR "Plasma exchange"[MH]) AND ("Treatment Outcome"[MH] OR "Clinical Trial"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Comparative Study"[PT]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP]

検索結果 183 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 21 日)

CIDP/JMLA and (免疫グロブリン/TA or ((Immunoglobulins/TH) and (SH=治療の利用)) or IVIg/AL or ((IgG/TH) and (SH=治療の利用)) or (副腎皮質ホルモン/TH or 副腎皮質ホルモン/AL) or ((副腎皮質ホルモン/TH) and (SH=治療の利用)) or (プラズマフェレーシス/TH or Plasmapheresis/AL) or (プラズマフェレーシス/TH or プラズマフェレーシス/AL) or 第一選択/AL or ファーストチョイス/AL or ファーストライン/AL) and (治療成績/TH or 治療成績/AL) and (PT=会議録除く CK=ヒト)

検索結果 9 件

副腎皮質ステロイド薬は有効か

推奨

- ①副腎皮質ステロイド薬は第1選択薬として有効である(グレードA).
- ②純粹運動型 CIDP に対する副腎皮質ステロイド薬の投与は, 悪化例の報告があり注意を要する(グレードなし).

背景・目的

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, 現在も第1選択として広く用いられている. そのエビデンスを明らかにすることと, CIDP の病型による副腎皮質ステロイド薬の有効性の差異を明らかにすることが本 CQ の目的である.

解説・エビデンス

28 例の患者に対する非盲検ランダム化比較対照試験 (RCT) でプレドニゾンが無治療と比較して優れていることが示されている¹⁾ (エビデンスレベル II). デキサメタゾンパルス療法 (デキサメタゾン 40 mg の 4 日間連続内服を 1 月 1 回, 計 6 クール) とプレドニゾン内服療法 (60 mg/日から開始して 5 週間維持してその後 0 まで漸減, 計 32 週間内服) の多施設 RCT (PREDICT study) では, 12 ヶ月後の寛解率で両群間に有意差はなかったが²⁾ (エビデンスレベル II), 同研究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は経口プレドニゾンで 11.0 ヶ月であるのに対し, デキサメタゾンパルス療法では 17.5 ヶ月とより長いことが明らかとなった³⁾ (エビデンスレベル IVb). 効果発現の早さや, 再発や副作用の少なさを含め, Eftimov ら³⁾ (エビデンスレベル IVb) は, プレドニゾン内服よりもデキサメタゾンパルス療法のほうがより適切であると述べている. プレドニゾン内服と経静脈的免疫グロブリン療法 (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⁴⁾ (エビデンスレベル II). 一方, 純粹運動型 CIDP に対してはステロイド内服の 4 例すべてで無効であり⁵⁾ (エビデンスレベル V), CIDP 10 例に対するデキサメタゾンパルス療法で悪化をきたした 1 例は純粹運動型であった⁶⁾ (エビデンスレベル V).

経口副腎皮質ステロイド薬として通常用いられる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 60 mg/日または 1 mg/kg 体重 (小児では 1~1.5 mg/kg 体重) 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, などの点に関してはエビデンスもコンセンサスもない⁷⁾ (エビデンスレベル VI).

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. 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. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol.* 2001; **50**: 195–201.
- 5) Sabatelli M, Madia F, Mignogna T, et al. Pure motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol.* 2001; **248**: 772–777.
- 6) 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.
- 7) 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 4 月 26 日)

((CIDP[JMLA] AND ("adrenal cortex hormones"[MH] OR "adrenal cortex hormones"[tiab] OR "corticosteroid"[tiab] OR "prednisone"[MH] OR "prednisone"[tiab] OR "prednisolone"[MH] OR "prednisolone"[tiab] OR "steroids"[MH] OR "steroids"[tiab] OR "steroid"[tiab]) AND ("adverse effects"[SH] OR "complications"[SH] OR "side effect"[tiab] OR complication[tiab] OR "treatment outcome"[MH] OR "Recurrence" [MH])) OR CIDP[JMLA] AND (Clinical Trial[PT] OR Meta-Analysis[PT])) AND ("humans"[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("1973"[PDAT] : "3000"[PDAT]))

検索結果 187 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 21 日)

CIDP/JMLA and ((副腎皮質ホルモン/TH or 副腎皮質ホルモン/AL) or (副腎皮質ホルモン/TH or 副腎皮質ステロイド/AL) or (Prednisone/TH or prednisone/AL) or (Prednisolone/TH or prednisolone/AL)) and (副作用/AL or (合併症/TH or 合併症/AL) or (治療成績/TH or 治療成績/AL)) and (PT=会議録除く CK=ヒト)

検索結果 50 件

ステロイドパルス療法は有効か

推奨

- ①ステロイドパルス療法は経口ステロイド薬と同等の効果がある(グレードB).
- ②経口ステロイド薬の開始に先立ち、経静脈的メチルプレドニゾンパルス療法を施行してもよい(グレードC1).

背景・目的

ステロイドパルス療法は、経口投与に先立って、あるいは単独でCIDPに広く用いられている。そのエビデンスを明らかにすることと、CIDPの病型によるステロイドパルス療法の有効性の差異を明らかにすることが本CQの目的である。

解説・エビデンス

デキサメタゾンパルス治療群(40mg, 4日間, 計6クール施行)24例と経口プレドニゾン治療群(60mg/日を5週間継続しその後漸減中止)16例を比較したランダム化比較対照試験(RCT)(PREDICT study)では、12ヵ月後の寛解率に両群間の差はなく、不眠とクッシング症状はデキサメタゾン群で多い傾向がみられた¹⁾(エビデンスレベルII)。この研究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は経口プレドニゾンの11.0ヵ月に対し、デキサメタゾンパルス療法で17.5ヵ月とパルス療法群でより長いことが明らかとなった²⁾(エビデンスレベルIVb)。経静脈的メチルプレドニゾン間欠パルス療法(メチルプレドニゾン1gを3~5日連日、続いて週1回の1g静注を4回、その後漸減)16例と経静脈的免疫グロブリン療法(IVIg)群7例、経口ステロイド療法群10例を比較した症例対照研究で、経静脈的メチルプレドニゾン間欠パルス療法は、IVIg、経口ステロイドと同等の有効性を示した³⁾(エビデンスレベルIVb)。CIDP連続10例に対するデキサメタゾンパルス療法⁴⁾(エビデンスレベルV)では有効例は7例(70%)、悪化した1例は純粹運動型であった。有効7例のうち1例はパルス療法終了後の2ヵ月以内に再発をきたしたが、6例は6ヵ月以上無治療で寛解を継続した。IVIg(500mg/kg体重, 4日連続)と経静脈的メチルプレドニゾン間欠パルス療法(500mg, 4日連続)を毎月、6ヵ月間にわたり投与した群の有効性と忍容性を比較した多施設共同RCT⁵⁾(エビデンスレベルII)では、開始後早期の無効による中止はメチルプレドニゾン間欠パルス療法群に多かった。また、6ヵ月間投与完了後の6ヵ月観察期間中の再発はIVIg群では21例中8例にみられたが、メチルプレドニゾン間欠パルス療法群では再発はみられなかった(10例中0例)。

副腎皮質ステロイド薬の内服開始前に経静脈的メチルプレドニゾンパルス療法(メチルプレドニゾン1g, 3~5日連日)はしばしば行われているが、先行パルス療法の有無での治療効果や予後を比較した研究はなされていない。

文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Lopate G, Pestronk A, Al-Lozi M. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with high-dose intermittent intravenous methylprednisolone. *Arch Neurol.* 2005; **62**: 249–254.
- 4) 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.
- 5) 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.

検索式・参考にした二次資料

CQ 7-2 に同じ.

副腎皮質ステロイド薬の副作用にはどのようなものがあるか

回答

- 長期投与による重要な副作用として、骨粗鬆症、無菌性骨壊死、白内障、易感染性、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。
- 投与開始後比較的早期に起こる副作用として、糖尿病、精神病（うつ状態を含む）、高血圧、消化性潰瘍、ステロイド筋症、痤瘡などがみられる。
- その他、満月様顔貌、皮膚線条、多毛、不眠、食欲増進と体重増加、皮下出血や紫斑、月経異常、発汗と顔面紅潮、多尿と多汗、脱毛、浮腫、低カリウム血症などの頻度が高い。
- ステロイド薬の急激な減量・休薬による副腎不全も重要な副作用である。

背景・目的

副腎皮質ステロイド薬の最大の問題点は長期連用による副作用であり、また、服用中に生じうる様々な事態に対処する準備も必要である。副腎皮質ステロイド薬連用に起因する短期的・長期的な副作用の概要を明らかにする。

解説・エビデンス

経口副腎皮質ステロイド薬を長期に使用する際には、起こりうる副作用を常に念頭に置き、副腎皮質ステロイド薬減量を含めた適切な対応をとることが最も大切である。骨粗鬆症と易感染性に関する対策を簡略に述べる。

1) 骨粗鬆症

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」¹⁾ (エビデンスレベル VI) では、①既存骨折あり、②骨密度が80%未満、③今後のステロイド使用量がプレドニゾン換算で5mg/日以上いずれかが認められた場合、日常動作の維持やカルシウムの摂取などの一般指導に加えて、ビスホスホネート製剤を中心とした積極的治療を推奨している。2010年米国リウマチ学会のガイドラインではビスホスホネート製剤と並んでテリパラチドの使用が推奨されている²⁾ (エビデンスレベル VI)。

2) 易感染性

プレドニゾン換算で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合剤の予防的内服が発症を90%以上防止しうることが明らかに

なっている³⁾(エビデンスレベル I)。このことから、積極的な予防を推奨する総説^{4,5)}(エビデンスレベル VI)もあり、たとえば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、服用による副作用(発疹、発熱など)にも注意が必要である。

文献

- 1) 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.
- 2) Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010; 62: 1515-1526.
- 3) Green H, Paul M, Vidal L, et al. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. Cochrane Database Syst Rev. 2007: CD005590.
- 4) Miller RF. Prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia: too much of a good thing? Thorax. 2000; 55 (Suppl 1): S15-S22.
- 5) Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome. Clin Infect Dis. 2002; 34: 1098-1107.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 6 月 30 日)

"Adrenal Cortex Hormones/adverse effects"[MAJR] AND (Systematic Reviews[SB] OR "practice guidelines as topic"[MH]) AND Humans[MH] AND English[LA] and "1973"[DP]: "3000"[DP]

検索結果 177 件

医中誌 (検索 2012 年 6 月 30 日)

副腎皮質ホルモン/MTH and SH=有害作用 and PT=会議録除く and CK=ヒト and PT=症例報告除く and (PT=原著論文,総説)

検索結果 251 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

経静脈的免疫グロブリン療法は有効か

推奨

①経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) は第 1 選択治療法として有効である (グレード A).

背景・目的

経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) は、現在最も汎用されている CIDP のファーストライン治療法である。その有効性に関するエビデンスを検証する。

解説・エビデンス

Eftimov らによる Cochrane レビュー¹⁾ では、1985～2010 年に発表された CIDP に対する IVIg の効果を検討した 7 件、総計 284 例の患者を対象としたランダム化比較対照試験 (RCT)²⁻⁸⁾ のうち、プラセボを対照とした 5 件 (総計 232 の患者が対象)²⁻⁶⁾ のメタ解析がなされている。IVIg 投与群 (総量 2,000mg/kg 体重、2～5 日かけて投与) はプラセボと比較して有意に 6 週後の Rankin disability scale を改善した。IVIg には 2～6 週間にわたる障害改善効果がある (エビデンスレベル I)。小規模のそれぞれ 1 つの RCT により、IVIg と血漿浄化療法⁸⁾、IVIg と副腎皮質ステロイド薬⁷⁾ との間には短期的効果に差がないことが示されている (エビデンスレベル II)。わが国で行われた 60 例の患者 (CIDP 40 例と MMN 20 例が混在) を対象としたランダム化比較対照試験 (RCT)⁹⁾ では、IVIg 低用量群 (50mg/kg 体重、5 日間)、中用量群 (200mg/kg 体重、5 日間)、高用量群 (400mg/kg 体重、5 日間) の 3 者間での比較が行われ、高用量群で運動障害の有意な改善が認められた (エビデンスレベル II)。

IVIg の長期効果については 2 つの RCT がある。Hughes らの 117 例を対象とした RCT (ICE trial) では、2,000mg/kg 体重の初期治療に引き続き 3 週間毎に 1,000mg/kg 体重を追加し、24 週間後の有意な症状改善と再発率の減少がみられた²⁾ (エビデンスレベル II)。IVIg (500mg/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 (500mg、連続 4 日間) を毎月、6 ヶ月間投与した群の有効性と忍容性を比較した多施設共同 RCT¹⁰⁾ (エビデンスレベル II) では、無効、副作用、不耐性による中止は IVIg 群で有意に少なかった。6 ヶ月投与終了後にこの 2 群を無治療で 6 ヶ月間観察した結果では、経静脈的メチルプレドニゾロン間欠パルス療法群では再発はみられなかった (10 例中 0 例) が、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。

注)：わが国で CIDP に対して保険適用がある IVIg 製剤は、献血グロベニン®-I 静注用 (日本製薬株式会社) と 献血ヴェノグロブリン®IH 5% 静注 (日本血液製剤機構) の 2 つのみである。

文献

- 1) Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; CD001797.
- 2) 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.
- 3) Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, et al. Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology*. 2001; 56: 445–449.
- 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 (Pt 4): 1067–1077.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 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) 久堀 保, 目崎高広, 梶 龍兒ほか. NI-08 (乾燥ポリエチレングリコール処理ヒト免疫グロブリン) の慢性炎症性脱髄性多発性神経炎における治療効果—第Ⅱ相多施設共同試験—. *脳と神経*. 1999; 51: 127–135.
- 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 4 月 26 日)

((CIDP[JMLA] AND ("immunoglobulins, intravenous"[MH] OR "immunoglobulins"[MH] OR ((immunoglobulins[TIAB] OR immunoglobulin[TIAB]) AND intravenous[TIAB]) OR "intravenous immunoglobulins"[TIAB] OR "intravenous immunoglobulin"[TIAB] OR ivig[TIAB]) AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT])) OR (CIDP[JMLA] AND ("immunoglobulins, intravenous"[MH] OR "immunoglobulins"[MH] OR ((immunoglobulins[TIAB] OR immunoglobulin[TIAB]) AND intravenous[TIAB]) OR "intravenous immunoglobulins"[TIAB] OR "intravenous immunoglobulin"[TIAB] OR ivig[TIAB]) AND ("adverse effects"[SH] OR complications[SH] OR (side[TIAB] AND effect[TIAB]) OR complication[TIAB] OR "treatment outcome"[MH]))) AND (Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND"1973"[DP]: "3000"[DP])

検索結果 284 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 21 日)

CIDP/JMLA and (免疫グロブリン/TA or ((Immunoglobulins/TH) and (SH=治療的利用)) or IVIg/AL or ((IgG/TH) and (SH=治療的利用))) and (副作用/AL or (合併症/TH or 合併症/AL) or (治療成績/TH or 治療成績/AL)) and (PT=会議録除く CK=ヒト)

検索結果 88 件

経静脈的免疫グロブリン療法とはどのようなものか

回答

- ヒト血液から分画精製された免疫グロブリン クラス G (IgG) を主成分とする血液製剤の持つ免疫調節 (immunomodulation) 作用を期待して行う免疫グロブリン大量静注療法である。

背景・目的

免疫グロブリン製剤の特徴、治療薬としての作用機序、経静脈的投与に際しての用量ならびに用法を提示する。

解説・エビデンス

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は、5,000 人～10,000 人から採血された血液成分がプールされ、1つのロットを形成している。元来は病原体に対する液性免疫能を高めて、感染予防、ないし病状を軽減する作用が期待されている薬剤であり、重症感染症での抗生物質との併用や、原発性免疫不全症・一部の後天性免疫不全症候群（慢性リンパ性白血病、小児 HIV 感染症、骨髄移植など）の感染予防に広く用いられている。一方、CIDP の治療を含めて神経内科領域で施行される経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) の目的は感染予防ではなく、その免疫調節 (immunomodulation) 作用にある¹⁾ (エビデンスレベル VI)。

経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) による免疫調節の正確な作用機序・薬理作用は不明であるが、①免疫グロブリン (自己抗体) の異化亢進、②抗イデ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^{2,3)} (エビデンスレベル VI)。

<用量と用法>

免疫グロブリン 400mg/kg 体重の 5 日間連続点滴静注を行う。免疫グロブリン濃度は 5% の溶液を使用し、凍結乾燥製剤の場合は添付の注射溶液に溶解して 5% 濃度として用いる。この 1 クール投与量 (計 2,000mg/kg 体重) は特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP) における治療経験から適切とされた値であり、科学的な根拠は明らかではない。なお、欧米では 10% 濃度の免疫グロブリン製剤が一般に用いられている。わが国での 60 例の患者 (CIDP 40 例と MMN 20 例が混在) を対象としたランダム化比較対照試験 (RCT)⁴⁾ では、IVIg 低用量群 (50mg/kg 体重/日、5 日間)、中用量群 (200mg/kg 体重/日、5 日間)、高用量群 (400mg/kg 体重/日、5 日間) の 3 者間での比較が行われ、高用量群 (総量 2,000mg/kg 体重) で

運動障害の有意な改善が認められた(エビデンスレベル II)。CIDPでの1クール2,000mg/kg体重を超える高用量IVIgの効果を検討した報告はない。

急速な投与は血圧降下を起こす可能性があり、また、ショックなどの副作用は初日の投与開始後1時間以内に起こることが多いため、1日目は投与開始から1時間は0.01mL/kg体重/分の速度(体重50kgの患者では、最初の1時間で30mL点滴)でゆっくり投与する。副作用がなければ0.03mL/kg体重/分に速度を上げる。2日目以降は最大速度(0.03mL/kg体重/分)での投与開始が可能である。欧米では2日間の投与(1回1,000mg/kg体重、1日1回点滴静注)も一般的に行われている。

<IVIg施行にあたっての注意>

高齢者に対して投与する際の注意点は、血栓塞栓症に十分留意すること、腎機能・肝機能を含めた全身モニターを怠らないことである。血栓・塞栓症の防止のためには、投与量を通常量より少なくする(1/2~2/3)、投与速度を遅くする、十分なhydrationを行うなどの対策を立てる。小児のCIDPに対しても成人と同様に使用可能である。妊産婦に対する安全性は確立されていない。

ヒト血液を原材料とした血液製剤であることの説明は必須である。HBV、HCV、HIV、HTLV-1、梅毒などを含む多岐にわたる感染症対策は十分に施されているが、未知の病原体(異型クローンフェルト・ヤコブ病(vCJD)もこれに含まれる)など、本剤を介した感染の可能性は完全には否定できないことについて、前もって十分に説明しておく必要がある。2009年10月からCIDP、MMNも特定疾患治療研究事業の対象疾患となっており、患者負担は大幅に軽減されているが、極めて高価な薬剤であることも併せて説明する。

免疫グロブリン製剤には多種の抗原に反応する抗体成分が含まれるため、非経口生ワクチン(麻疹、風疹、水痘、ムンプスなど)を接種しても効果が現れない可能性がある。非経口生ワクチンの投与はIVIg後6ヵ月以上(麻疹感染の可能性が低い場合の麻疹ワクチン接種は11ヵ月以上)経過したあとに行う。

抗A血液型、抗B血液型抗体を含んでいるため、血液型がO型以外の患者に大量投与をした場合、まれに溶血性貧血をきたすことがある。

文献

- 1) Lehmann HC, Hartung HP. Plasma exchange and intravenous immunoglobulins: mechanism of action in immune-mediated neuropathies. *J Neuroimmunol.* 2011; **231**: 61-69.
- 2) Hartung HP. Advances in the understanding of the mechanism of action of IVIg. *J Neurol.* 2008; **255** (Suppl 3): 3-6.
- 3) Dalakas MC. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. *Nat Rev Neurol.* 2011; **7**: 507-517.
- 4) 久堀 保, 目崎高広, 梶 龍児ほか. NI-08(乾燥ポリエチレングリコール処理ヒト免疫グロブリン)の慢性炎症性脱髄性多発性神経炎における治療効果—第 II 相多施設共同試験—. *脳と神経.* 1999; **51**: 127-135.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 6 月 30 日)

CIDP[JMLA] AND "Immunoglobulins/therapeutic use"[MAJR] AND Review[PT] AND Humans[MH] AND English[LA] and "1973"[DP]: "3000"[DP]

検索結果 58 件

医中誌 (検索 2012 年 6 月 30 日)

CIDP/JMLA and (Immunoglobulins/TH or Immunoglobulin/AL or IVIG/AL) and (RD=メタアナリシス,ランダム化比較対照試験,準ランダム化比較対照試験,比較研究,診療ガイドライン)

検索結果 15 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

Clinical Question 7-7

7. 治療

経静脈的免疫グロブリン療法の副作用にはどのようなものがあるか

回答

- 経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) による重篤な副作用の頻度は低いが、軽微なものを含めると副作用の頻度は高く、各種神経疾患を対象とした2つの前向き研究では30%以上¹⁾、42.7%²⁾と報告されている。以下に列挙する点に注意する。

背景・目的

献血由来の生物学的製剤である免疫グロブリン製剤の副作用と使用に際しての注意点を提示する。

解説・エビデンス

1) 重篤な副作用

Stangelらによる59例の患者(計84コースの治療, 341回の静注)を対象とした前向き研究¹⁾(エビデンスレベルIVa)では, 3例の患者に重篤な副作用(ステロイド薬投与を必要とするアレルギー反応1例, 頸静脈血栓1例, 胸骨部の強い圧迫感1例)が報告されている。Wittstockらによる117例の患者(計408コースの治療, 1,361回の静注)を対象とした前向き研究²⁾(エビデンスレベルIVa)では, 2人の患者に重篤な副作用(深部静脈血栓症)がみられた。

① ショック, アナフィラキシー様症状

頻度は低いが常に留意すべき副作用である。投与後1時間以内や投与速度を速めたときに起こりやすい。呼吸困難, 喘鳴, 喘息様症状, 胸内苦悶, 頻脈, 血圧低下, チアノーゼなどがみられた場合, 直ちに投与を中止し, 昇圧薬やステロイド薬の静注などを含む適切な救急処置を行う。先天性IgA欠損症患者では過敏反応が起こりやすいので特に注意が必要である。

② 急性腎不全

高齢者, 糖尿病患者, 腎機能障害患者で特に注意が必要な副作用である。血清BUN, クレアチニン値などの厳密な経過観察に加えて, 脱水の補正を行う。

③ 血栓塞栓症

免疫グロブリンの大量投与により血液粘稠度が亢進するため, 血栓・塞栓症(脳梗塞, 心筋梗塞, 深部静脈血栓症など)のリスクが高くなる。高齢者や血栓症の既往のある患者では特に注意が必要であり, 投与量を通常量より少なくする(1/2~2/3), 投与速度を遅くする, 十分なhydrationを行うなどの対策を立てる。

④ 無菌性髄膜炎

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。

⑤肝機能障害

まれに著しい ALT, AST, LDH, ALP などの上昇と黄疸を伴う肝障害をきたすことがある。肝機能の厳密な経過観察を行う。

⑥その他

血小板減少症, 白血球減少症, 肺水腫, 心不全などが知られている。

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みられる。薬剤投与中止が原則であるが, 投与速度を遅くすることで改善することがしばしばみられる。薬剤投与継続のベネフィットとリスクを勘案し, どうしても経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) 継続が必要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。軽微な検査値異常は高頻度にみられるが, 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多い³⁾ (エビデンスレベル VI)。

3) 投与に際し, 注意を要する症例

製剤の添付文書には, 慎重に投与を要する患者として, ①IgA 欠損症, ②腎障害, 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, ⑦心機能の低下している患者, があげられている。

文献

- 1) 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.
- 2) Wittstock M, Benecke R, Zettl UK. Therapy with intravenous immunoglobulins: complications and side-effects. *Eur Neurol.* 2003; **50**: 172–175.
- 3) Wittstock M, Zettl UK. Adverse effects of treatment with intravenous immunoglobulins for neurological diseases. *J Neurol.* 2006; **253** (Suppl 5): V75–V79.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 6 月 30 日)

"Immunoglobulins/adverse effects"[MAJR] AND "Nervous System Diseases/drug therapy"[MH] AND Humans[MH] AND English[LA] and "1973"[DP]: "3000"[DP]
検索結果 270 件

医中誌 (検索 2012 年 6 月 30 日)

Immunoglobulins/MTH and SH=毒性・副作用 and (PT=会議録除く CK=ヒト) and PT=症例報告除く and (PT=原著論文,総説) and (IVIg/AL or 静脈/AL)
検索結果 98 件

Clinical Question 7-8

7. 治療

経静脈的免疫グロブリン療法を行う間隔はどのように決定するか

推奨

① 経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) 維持投与の間隔は 2~6 週間毎が多く用いられているが、1 回の治療量とともに個々の患者で決定すべき事項である。臨床症状の悪化がみられず、かつ最長の投与間隔を設定するのが望ましい (グレード C1)。

背景・目的

経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) 維持投与間隔の設定は CIDP 長期治療での重要な課題のひとつである。維持投与間隔設定に関するエビデンスを明らかにする。

解説・エビデンス

IVIg 初回治療に反応する CIDP 患者の一部は 1 クールの治療で寛解するが、大多数は反復投与が必要となる。van Doorn らの 52 例の CIDP による観察研究では、2,000 mg/kg 体重の初回治療で 20 例が無反応で 9 例は寛解、21 例 (初回治療 responder の 66%) に反復投与が必要であった¹⁾ (エビデンスレベル V)。IVIg 反復投与の適正間隔を検討した分析疫学的研究はなく、いくつかの記述研究がみられるのみである。Hughes らの 117 例の患者が参加したランダム化比較対照試験 (ICE study) のサブ解析では、維持療法として 1,000 mg/kg 体重を 3 週間毎に投与した結果、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 週間以上にわたって患者の改善に寄与している^{2,3)} (エビデンスレベル II)。上述の van Doorn らの報告では症状に応じて維持療法として 1,000 mg/kg 体重を 2 週毎または 250 mg/kg 体重を 2 週毎で行い、21 例中 9 例では減量した維持療法を行ったとしている¹⁾ (エビデンスレベル V)。荻田らの 2 例の CIDP 患者では 7~10 日毎の 400 mg/kg 体重投与が寛解維持に有効であった⁴⁾ (エビデンスレベル V)。しかし、実際の IVIg 維持量や投与間隔は個々の患者ベースで決定される必要がある。投与間隔は悪化がみられないように設定すべきであるが⁵⁾ (エビデンスレベル VI)、初回 IVIg で効果がみられた患者に関しては、2 回目以降の治療に着手する前に最初の投与に対する効果持続時間を明らかにする必要がある⁶⁾ (エビデンスレベル VI)。具体的には、400 から 1,200 mg/kg 体重、2~6 週毎⁷⁾ (エビデンスレベル VI)、2,000 mg/kg 体重を 4~6 週毎、症状をみながら 1,000 mg/kg 体重に減量⁸⁾ (エビデンスレベル VI)、400 mg/kg 体重、3 週間毎⁹⁾ (エビデンスレベル VI) などの提案がなされている。

文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Kanda F, Sekiguchi K, Oishi K, et al. [Intermittent intravenous immunoglobulin infusion prevented relapses in patients with remission-exacerbation type chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy]. Rinsho Shinkeigaku. 2006; **46**: 236–238.
- 5) Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. Eur J Neurol. 2008; **15**: 893–908.
- 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.
- 7) Kuitwaard K, van Doorn PA. Newer therapeutic options for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Drugs. 2009; **69**: 987–1001.
- 8) Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: present status and practical therapeutic guidelines. Muscle Nerve. 1999; **22**: 1479–1497.
- 9) van Doorn PA. Treatment of Guillain-Barré syndrome and CIDP. J Peripher Nerv Syst. 2005; **10**: 113–127.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 4 月 24 日)

((CIDP[JMLA] AND ("immunoglobulins, intravenous"[MH] OR "immunoglobulins"[MH] OR ("immunoglobulins"[TIAB] OR "immunoglobulin"[TIAB]) AND "intravenous"[TIAB]) OR "intravenous immunoglobulins"[TIAB] OR "intravenous immunoglobulin"[TIAB] OR "ivig"[TIAB]) AND ("Practice Guideline"[PT] OR Review[PT])) OR (CIDP[JMLA] AND ("immunoglobulins, intravenous"[MH] OR "immunoglobulins"[MH] OR ("immunoglobulins"[TIAB] OR "immunoglobulin"[TIAB]) AND "intravenous"[TIAB]) OR "intravenous immunoglobulins"[TIAB] OR "intravenous immunoglobulin"[TIAB] OR "ivig"[TIAB]) AND ("Clinical Protocols"[MH] OR "Drug Administration Schedule"[MH] OR ("interval"[TIAB] OR "frequency"[TIAB] OR "schedule"[TIAB] OR "term"[TIAB] OR "period"[TIAB] OR "intermittent"[TIAB]))) AND (Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP])

検索結果 244 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 21 日)

CIDP/JMLA and (免疫グロブリン/TA or ((Immunoglobulins/TH) and (SH=治療的利用)) or IVIg/AL or (IgG/TH) and (SH=治療的利用))) and (投薬計画/TH or 臨床プロトコル/TH or スケジュール/TA or インターバル/TA or 間隔/TA or 頻度/TA) and (PT=会議録除く CK=ヒト)

検索結果 76 件

Clinical Question 7-9

7. 治療

経静脈的免疫グロブリン療法の1回の最適量は

推奨

- ①初回治療として400mg/kg体重/日、5日間連日投与が推奨される(グレードB)。
- ②経静脈的免疫グロブリン療法(IVIg)の維持投与量は1クールあたり250mg/kg体重(1日で投与)から2,000mg/kg体重(400mg/kgを5日間連続投与)まで様々であるが、至適投与間隔とともに個々の患者で決定すべき事項である。臨床症状の改善を維持し、かつ最も低い投与量を設定するのが望ましい(グレードC1)。

背景・目的

CIDP治療におけるIVIg投与量に関して、1回分および1日分の最適量を、エビデンスをもとに明らかにする。

解説・エビデンス

本ガイドラインでの1回治療量は、混乱を避けるため1日投与、複数日投与を問わず1回分の総量を記載している。本CQに関しては、①1回分の最適量、②1日分の最適量、の2つに分けて記載する。

①1回分の最適量

初回治療の最適量に関しては、わが国での60例の患者(CIDP40例とMMN20例が混在)を対象としたRCTでIVIg低用量群(50mg/kg体重/日、5日間)、中用量群(200mg/kg体重/日、5日間)、高用量群(400mg/kg体重/日、5日間)の3者間での比較が行われ、高用量群で運動障害の有意な改善が認められた¹⁾(エビデンスレベルII)。ここでの高用量群で用いられたグロブリン量は現在の初回治療の標準量(総量2,000mg/kg体重)であるが、2,000mg/kg体重を超える高用量の効果を検討した報告はない。維持療法の最適量については、前項(CQ7-8)と同様に適正量を検討した分析疫学的研究はなく、いくつかの記述研究がみられるのみである。Hughesらの117例の患者が参加したランダム化比較対照試験(ICE study)では、維持療法として1,000mg/kg体重を3週間毎に投与した結果、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週間以上にわたって患者の改善に寄与している^{2,3)}(エビデンスレベルII)。van Doornらは症状に応じて維持療法を1,000mg/kg体重を2週毎または250mg/kg体重を2週毎で行い、21例中9例では減量した維持療法を行ったとしている⁴⁾(エビデンスレベルV)。荻田らの2例のCIDP患者では7~10日毎の400mg/kg体重投与が寛解維持に有効であった⁵⁾(エビデンスレベルV)。実際のIVIg維持量、投与間隔は個々の患者ベースで決定される必要がある。投与間隔と投与量は悪化がみられないように設定すべきであり⁶⁾(エビデンスレベルVI)、有効な最も低い維持量を見出す努力が望ましい⁷⁾(エビデンスレベルVI)。400mgから1,200mg/kg体重を2~6週毎⁸⁾(エビデンスレベルVI)、2,000mg/kg体重を4~6週毎、症状を

みながら 1,000 mg/kg 体重に減量⁹⁾ (エビデンスレベル VI), 400 mg/kg 体重, 3 週間毎¹⁰⁾ (エビデンスレベル VI) などの提案がなされている。

②1 日の最適量

初回標準量である 2,000 mg/kg 体重はわが国では 5 日間の連続静注 (1 日量 400 mg/kg 体重) で投与されるのが一般的であるが, 2 日間で投与する方法 (1 日量 1,000 mg/kg 体重) も欧米では一般的である。最も適切な分割回数 (投与日数) に関する研究はない。

文献

- 1) 久堀 保, 目崎高広, 梶 龍児ほか. NI-08 (乾燥ポリエチレングリコール処理ヒト免疫グロブリン) の慢性炎症性脱髄性多発性神経炎における治療効果—第 II 相多施設共同試験—。脳と神経. 1999; **51**: 127-135.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Kanda F, Sekiguchi K, Oishi K, et al. [Intermittent intravenous immunoglobulin infusion prevented relapses in patients with remission-exacerbation type chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy]. *Rinsho Shinkeigaku.* 2006; **46**: 236-238.
- 6) Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol.* 2008; **15**: 893-908.
- 7) 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.
- 8) Kuitwaard K, van Doorn PA. Newer therapeutic options for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Drugs.* 2009; **69**: 987-1001.
- 9) Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: present status and practical therapeutic guidelines. *Muscle Nerve.* 1999; **22**: 1479-1497.
- 10) van Doorn PA. Treatment of Guillain-Barré syndrome and CIDP. *J Peripher Nerv Syst.* 2005; **10**: 113-127.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 4 月 24 日)

((CIDP[JMLA] AND ("immunoglobulins, intravenous"[MH] OR "immunoglobulins"[MH] OR ("immunoglobulins"[TIAB] OR "immunoglobulin"[TIAB]) AND "intravenous"[TIAB]) OR "intravenous immunoglobulins"[TIAB] OR "intravenous immunoglobulin"[TIAB] OR "ivig"[TIAB]) AND ("Dose-Response Relationship, Drug"[MH] OR "Drug Dosage Calculations"[MH] OR "Overdose"[MH] OR "Drug Administration Schedule"[MH] OR "dosage"[TIAB] OR "dose"[TIAB] OR "intermittent"[MH] OR ("guideline"[PT] OR "guidelines as topic"[MH] OR "guidelines"[TIAB])) OR (CIDP[JMLA] AND ("Immunoglobulins, Intravenous/therapeutic use"[MAJR] OR "Immunoglobulins/therapeutic use"[MAJR]))) AND (Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP])

検索結果 244 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 21 日)

CIDP/JMLA and (免疫グロブリン/TA or ((Immunoglobulins/TH) and (SH=治療の利用)) or IVIg/AL or (IgG/TH) and (SH=治療の利用)) and (薬物用量反応関係/TH or 薬物投与量算出/TH or 不適切な処方/TH or 過量投与/AL or 容量/AL or 投与量/AL) and (PT=会議録除く CK=ヒト)

検索結果 9 件

Clinical Question 7-10

7. 治療

経静脈的免疫グロブリン療法で1回目の治療が無効であった場合、2回目以降を試みる価値があるか

推奨

- ① 1回の経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) のみでは改善しない例があり、2回目のIVIgは考慮されてよい(グレードC1).
- ② 2回目以降の投与に関しては、標準量に引き続いて3週間毎に標準量の半量を追加し、8週間待つて効果を判定する方法がある(グレードなし).

背景・目的

経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) は速効性があるが、一部の患者では1回目の投与で効果が認められない場合がある。この場合、IVIgは無効と考えるか、あるいは2回目の投与を考慮すべきであるかの判断の根拠となるエビデンスを提供する。

解説・エビデンス

1回目の治療で non-responder と判定された患者に対して、時間をおいて再度IVIgを試みた分析疫学的研究はなく、2回目以降の投与の有効性の検証は、1回目投与から連続した投与でのみ行われている。

LatovらはHughesらのRCTからIVIg治療反応性のあるCIDP患者30例を抽出してサブ解析した¹⁾(エビデンスレベルII)。初回治療は2,000mg/kg体重でその後3週間毎に1,000mg/kg体重を投与した結果、初回IVIg後に3週までに回復した症例は14例(47%)にすぎず、残り16例(53%)は3週から6週の間回復がみられた。2回目投与以降に回復する症例は少ないとの結論が得られた²⁾(エビデンスレベルV)。わが国での60例の患者(CIDP40例とMMN20例が混在)を対象としたRCTでIVIg低用量群(50mg/kg体重/日、5日間)、中用量群(200mg/kg体重/日、5日間)、高用量群(400mg/kg体重/日、5日間)の3者間での比較が行われ、低用量群の無効例に対しては200mg/kg体重、5日間、中用量群の無効例に対しては400mg/kg体重/日、5日間のそれぞれ追加投与が行われた。第1回投与での有効以上の割合は低用量群15%、中用量群22%、高用量群65%であったが、第2回投与で低用量→中用量群47%、中用量→高用量群40%と効果がみられた。何らかの理由で通常量による初回治療ができなかった場合、初回が無効でも2回目の増量により効果が望めることが示されたが、初回がすでに標準量で開始されている場合の増量は施行されていない³⁾(エビデンスレベルII)。

文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 久堀 保, 目崎高広, 梶 龍兒ほか. NI-08 (乾燥ポリエチレングリコール処理ヒト免疫グロブリン) の慢性炎症性脱髄性多発性神経炎における治療効果—第 II 相多施設共同試験—. *脳と神経.* 1999; 51: 127-135.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 4 月 27 日)

(CIDP[JMLA] AND("immunoglobulins, intravenous"[MH] OR "immunoglobulins"[MH] OR ("immunoglobulins"[TIAB] OR "immunoglobulin"[TIAB]) AND "intravenous"[TIAB]) OR "intravenous immunoglobulins"[TIAB] OR "intravenous immunoglobulin"[TIAB] OR "ivig"[TIAB]) AND ("retreatment"[MH] OR "retreatment"[TIAB]) OR ("second"[TIAB] OR "first"[TIAB]) AND ("therapy"[SH] OR "therapy"[TIAB] OR "treatment"[TIAB] OR "therapeutics"[MH] OR "therapeutics"[TIAB])) OR ("retreatment"[MH] OR "retreatment"[TIAB] OR "readministration"[TIAB]) OR "Treatment Failure"[MH]) AND (Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP])

検索結果 86 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 21 日)

CIDP/JMLA and (免疫グロブリン/TA or ((Immunoglobulins/TH) and (SH=治療的利用)) or IVIg/AL or ((IgG/TH) and (SH=治療的利用))) and ((治療の失敗/TH or 治療の失敗/AL) or 再投与/AL or 再処置/AL or 無効/AL) and (PT=会議録除く CK=ヒト)

検索結果 9 件

Clinical Question 7-11

7. 治療

経静脈的免疫グロブリン療法が有効であるが、再発を回復し症状の安定した状態を期待できない症例をどのように治療するか

推奨

- ①副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬の併用を試みる(グレードC1)。しかし特定の免疫抑制薬を推奨するエビデンスはない。
- ②血漿浄化療法への切り替えを考慮してもよい(グレードなし)。

背景・目的

経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) が有効であるが、効果を示す期間が短く、臨床症状の改善の維持に高用量・頻回の IVIg を必要とする CIDP 患者はまれではない。この場合に併用療法を行うべきか、併用療法としてエビデンスのある治療法は何であるかを明らかにする。

解説・エビデンス

Hughes らは 67 例の IVIg で維持療法を行っている CIDP 患者に対して IFN β -1a を併用したプラセボ対照ランダム化比較対照試験 (RCT) を行い、IFN β -1a による IVIg の減量効果を検討した。フォロー率は 80% 以下で RCT の質は高くなく、IFN β -1a 投与群とプラセボとの間に有意差はなかったが、高用量 IVIg 使用群および筋力低下の強い群では有意に IVIg 量が減少した¹⁾ (エビデンスレベル II)。IVIg もしくは副腎皮質ステロイド薬で治療中の 60 例の CIDP に対するメトトレキサートの効果を検討したプラセボ対照 RCT では、メトトレキサート投与群とプラセボとの間に IVIg、副腎皮質ステロイドいずれも減量効果の有意差はなかった²⁾ (エビデンスレベル II)。この研究では、約半数の患者の IVIg 投与量は 40 週間のうちに臨床的増悪を伴うことなく 20% 以上減量させることが併せて示されている。7 例の IVIg 依存性のある CIDP に alemtuzumab を 9 コース投与したケースシリーズでは、IVIg 量が 26% 減量して投与間隔が 22 日から 136 日に延長、2 例は寛解、2 例は一部改善、3 例は無効であった。発症年齢が若く、発症後の経過が短い症例が responder の特徴であった³⁾ (エビデンスレベル V)。EFNS/PNS のガイドラインでは、もし高用量の IVIg が必要であれば副腎皮質ステロイド薬または免疫抑制薬の併用を推奨しているが、併せて、現時点では特定の免疫抑制薬を推奨するエビデンスはないと言及している⁴⁾ (エビデンスレベル VI)。その他、長期にわたって IVIg の効果があり、のちに IVIg 抵抗性となった患者で、少数回の単純血漿交換法 (plasma exchange : PE) により回復したとのケースシリーズがある⁵⁾ (エビデンスレベル V)。

文献

- 1) Hughes RA, Gorson KC, Cros D, et al. Intramuscular interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology*. 2010; **74**: 651–657.
- 2) Randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (RMC trial): a pilot, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2009; **8**: 158–164.
- 3) Marsh EA, Hirst CL, Llewelyn JG, et al. Alemtuzumab in the treatment of IVIG-dependent chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol*. 2010; **257**: 913–919.
- 4) 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.
- 5) Berger AR, Herskovitz S, Scelsa S. The restoration of IVIg efficacy by plasma exchange in CIDP. *Neurology*. 1995; **45**: 1628–1629.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 4 月 27 日)

(CIDP[JMLA] AND("immunoglobulins, intravenous"[MH] OR "immunoglobulins"[MH] OR ("immunoglobulins"[TIAB] OR "immunoglobulin"[TIAB]) AND "intravenous"[TIAB]) OR "intravenous immunoglobulins"[TIAB] OR "intravenous immunoglobulin"[TIAB] OR "ivig"[TIAB]) AND ("recurrence"[MH] OR "recurrence"[TIAB] OR recurrent[TIAB] OR iterative[TIAB] OR repetitive[TIAB] OR "treatment outcome"[MH]) AND (Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP])

検索結果 142 件

Clinical Question 7-12

7. 治療

血漿浄化療法の有用性は

推奨

- ①血漿浄化療法の第1選択治療法として有効である(単純血漿交換法のみグレードA)が、副作用・忍容性の点で経静脈的免疫グロブリン療法(IVIg)、副腎皮質ステロイド薬に劣る。
- ②急速な臨床症状の改善が求められる場合は特に有効性が高い(グレードB)が、血漿浄化療法単独では再発率が高く、副腎皮質ステロイド薬および免疫抑制薬などの併用を考慮する(グレードC1)。

背景・目的

血漿浄化療法はCIDPのファーストライン治療法のひとつであるが、現時点では最初の治療法として選択される機会は少なくなっている。その背景となるエビデンスを明らかにするとともに、どのような症例に血漿浄化療法が推奨されるか、血漿浄化療法の短所を補填するにはどのような手段があるかを明らかにする。

解説・エビデンス

Mehndirattaらによる2004年のCochraneレビュー¹⁾(2010年に改訂、エビデンスレベルI)では、2つのプラセボ(sham)とのランダム化比較対照試験(RCT)²⁾(エビデンスレベルII)³⁾(エビデンスレベルII)のメタ解析が行われ、単純血漿交換法(plasma exchange: PE)は33~66%のCIDP患者において臨床症状と神経伝導検査の有意な短期的改善効果が認められると結論された。ここで採用されたDyckらの29例のプラセボ対照RCTでは、PE群で電気生理学的所見、筋力(握力とピンチ力)、neurologic-disability score(NDS)、腱反射が有意に改善した²⁾(エビデンスレベルII)。各パラメーターは毎週観察され、1および2週間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た。もうひとつのRCTであるHahnらの研究では、18例のCIDP患者に対して4週間で10回のPEまたはsham pheresisを施行、5週間のwash outののちにクロスオーバー試験を行っている³⁾(エビデンスレベルII)。電気生理学的所見、握力、NDSを含む複数の評価項目でPE群に有意な改善を認めた。最終的には80%の症例に有効であったが、PE終了後2週間以内に有効例の66%で再発がみられた。続いてオープン試験が施行されたが、引き続き数ヶ月間のPEが必要であり、長期的には免疫抑制薬の併用を必要とした。PEに反応しなかった症例は副腎皮質ステロイド薬によって改善した。PEと経静脈的免疫グロブリン療法(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なかった⁴⁾(エビデンスレベルII)。Sham pheresisと比較したRCTが存在するのはPEのみであるが、免疫吸着法(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⁵⁾(エビデンスレベ

ル IVa) や、二重膜濾過法 (DFPP)⁶⁾ (エビデンスレベル V)、DFPP または IAPP⁷⁾ (エビデンスレベル V) の有効性を記載したケースシリーズもみられる。

PE に代表される血漿浄化療法の問題点のひとつは治療終了後の急速な悪化であり、Hahn らは 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を推奨している³⁾ (エビデンスレベル II)。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がない⁸⁾ (エビデンスレベル I)。血漿浄化療法のもうひとつの問題点は、静脈アクセスが必要であること、クエン酸の使用や血行力学的変化による有害イベントが少なくないことである。これが、第 1 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⁹⁾ (エビデンスレベル VI)。

文献

- 1) Mehndiratta MM, Hughes RA, Agarwal P. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2004; 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** (Pt 4): 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—北奥羽地区 56 症例の解析から—. 神経内科. 1999; **50**: 248–254.
- 8) Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Cytotoxic drugs and interferons for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2004; CD003280.
- 9) 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 4 月 27 日)

((CIDP[JMLA] AND ("Plasmapheresis"[MH] OR "Plasma Exchange"[MH]) AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT])) OR (CIDP[JMLA] AND ("Plasma Exchange"[MAJR] OR "Plasmapheresis"[MAJR]))) AND (Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]:"3000"[DP])
検索結果 83 件

医中誌 (検索 2012 年 5 月 2 日)

((CIDP/JMLA and (血液浄化法/TH or 血液浄化療法/TA or 吸着解毒/TH or 血液透析/TH or 血液濾過/TH or 持続的外来腹膜透析/TH or 血液透析濾過/TH or プラズマフェレーシス/TH or プラズマフェレーシス/TA or プラズマフェレーシス/TA or 二重濾過血漿交換/TH or 二重膜濾過血漿交換/TA or 二重濾過血漿交換/TA or DFPP/TA or 血漿交換/TH or 血漿交換/TA or 血漿吸着/TA) and (SH=毒性・副作用,有害作用)) or CIDP/JMLA and (有効/TA or 効果/TA or 安全性/TH or 安全/TA or 推奨/TA or 治療成績/TH or 治療効果/TA or 副作用/TA or 治療成績/TH or 治療効果/TA or 副作用/TA)) and (LA=日本語,英語 PT=会議録除く CK=ヒト)
検索結果 96 件

Clinical Question 7-13

7. 治療

血漿浄化療法とはどのようなものか

回答

- 血漿浄化療法とは、血液を体外に導き、血漿に何らかの浄化処理を行った後に体内に戻すことにより、疾病の治療や予防を行う診療であると定義される¹⁾(エビデンスレベル VI)。
- CIDP に対する血漿浄化療法としては、わが国では単純血漿交換法 (plasma exchange : PE), 免疫吸着法 (IAPP) が主に用いられ、時に二重膜濾過法 (DFPP) も選択される。

解説・エビデンス

1) 血漿浄化療法の種類

CIDP で用いられる血漿浄化療法は、血漿交換法 (plasma exchange : PE) と血漿吸着法 (plasma adsorption : PA) の2つに大きく分けられる。PE はさらに、単純血漿交換法 (単に plasma exchange : PE, または single filtration plasmapheresis : SFPP) と二重膜濾過法 (double filtration plasmapheresis : DFPP) の2つに分けられる。神経・筋疾患領域での PA は抗体除去が主目的となることから、一般的に免疫吸着法 (immunoadsorption plasmapheresis : IAPP) と呼ばれることが多い。

2) 血漿浄化療法の特徴²⁾ (エビデンスレベル VI)

① 単純血漿交換法 (PE)

単純血漿交換法 (PE) とは、患者から全血を採取し、血漿分離器を用いて血球成分と血漿成分に分け、血球成分は生体に戻し、病因物質が含まれる血漿成分を取り除いてヒトアルブミン製剤または新鮮凍結血漿 (FFP) で置換する治療法である。血漿分離には遠心分離法と膜分離法があり、最近では主に膜分離法が用いられている。

② 二重膜濾過法 (DFPP)

二重膜濾過法 (DFPP) は、免疫グロブリンなどの高分子の病因物質を選択的に除去する目的に開発された治療法で、アルブミンなどの低分子成分を体内に戻すことを可能とし、大量の置換液を必要としないのが特徴である。患者から全血を採取し、血漿分離膜 (一次膜) を用いて血球成分と血漿成分に分け、さらに、孔径の小さな血漿分離膜 (二次膜) に通して分子量数十万~百万程度の免疫グロブリンを中心とした高分子分画を選択的に破棄し、アルブミンを可能な限り回収しようとするものである。

③ 血漿吸着法 (PA)

血漿吸着法 (PA) は、患者から全血を採取し、血漿分離器で分離した血漿を、さらに血漿アフィニティ吸着剤を用いて自己抗体などの病因物質を吸着させて除去する治療法である。免疫吸着

法 (IAPP) はほぼ同義語として用いられる。吸着後の抗体を含まない血漿は体内に戻すため、献血由来の血漿アルブミン製剤の補充の必要性がなく、未知の病原体に感染する可能性はない。吸着法として生物学的吸着法と物理学的吸着法があり、主に物理学的吸着が用いられる。これは、トリプトファン (TR)、フェニールアラニン (PH) などの疎水性アミノ酸の疎水基を活性基として結合させるもので、活性基の持つ疎水結合・静電結合によって自己抗体などの免疫グロブリンが比較的選択的に吸着される。自己抗体の除去能にも優れ、アルブミンの損失が少なく、置換液を必要としない。わが国では免疫吸着器としてイムソーバ TR350[®]、イムソーバ PH350[®] (旭化成クラレメディカル)、セレスープ[®] (カネカ) があるが、神経疾患ではイムソーバ TR350[®] が広く用いられている。

3) 血漿浄化療法はなぜ CIDP に有効か

血漿浄化療法は免疫性神経疾患の治療法として広く用いられているが、CIDP での効果を含めその治療メカニズムは十分に解明されていない。従来、血漿浄化療法は血中の自己抗体を除去する目的で施行され、主に抗体介在性神経疾患の治療法として重要な役割を演じてきた。しかし、近年では抗体介在性疾患のみならず T 細胞介在性神経疾患においてもその適応が広がっている。

CIDP での血漿浄化療法の主な作用機序は、①病因物質の除去、ならびに②体外免疫調節機構であると考えられている³⁾ (エビデンスレベル VI)⁴⁾ (エビデンスレベル VI)。

- ①血漿中の病因物質の除去：血漿中の主に大分子量の病因物質である自己抗体、各種サイトカイン・ケモカイン、補体、免疫複合体などの免疫関連物質を除去する。
- ②体外免疫調節機構：血清サイトカインを除去することにより生体内でのサイトカイン産生を調節し、活性化 T 細胞の抑制、NK 細胞の増加、Th1/Th2 バランスの改善、抑制性 T 細胞の活性化⁵⁾ (エビデンスレベル IVb) による抗体産生の抑制、などによる体外免疫調節作用を有することが知られている。

4) 血漿浄化療法の実際

実際の運用に際しては、専門家による施行が望ましい。1クール 3～6 回の連続施行 (隔日ないし週 3 回) が一般的である。現行の保険医療では月 7 回までの施行が認められている。

①単純血漿交換法 (PE)

わが国では膜型血漿分離器を使用することが多い。1 回の血漿処理量 (PV) は 2,000～4,000 mL (40～50 mL/kg) で、多くは 3,000 mL 前後を目標に行われる。通常、補填液として抗凝固薬加生理食塩水、置換液として 5% ヒトアルブミン製剤または FFP を用いる。両者の有効性に有意差はないが、FFP 使用では副作用の発現が多いため、5% ヒトアルブミン製剤の使用を勧める。

②二重膜濾過法 (DFPP)

一次膜に血漿分離器、二次膜に血漿分画器を設置する。1 回の PV は血清 IgG の約 70% 除去を目標とする。血漿分離器により廃棄される濃縮血漿量に応じた血漿成分を補充する。置換液はヒトアルブミン製剤を用いるが、置換量は PE の 1/3～1/5 量で十分である。

③免疫吸着法 (IAPP)

血漿分離器、吸着カラムを使用する。病原性自己抗体の IgG サブクラスによって PV は変化し、IgG3 であれば 2,000 mL、IgG1 であれば 1,500 mL を目標とする。PA による IgG2、IgG4 の除去効率は不良である。置換液は必要としない。

5) 血漿浄化療法の禁忌

血漿浄化療法の絶対的禁忌はない。体外循環を使用するため、以下の場合には相対的禁忌となる。

- ①出血症状：脳出血，肺出血，消化管出血，止血困難な部位の出血など
- ②循環不全状態：心不全，致命的な不整脈の合併など
- ③感染症：重篤な感染症など
- ④低体重：小児，高齢者などで体重が20kg以下など（最近では高性能の血漿分離器が開発され，低体重児でも対応可能となっている）。
- ⑤ACE阻害薬を服用中の患者では血漿吸着法は禁忌である（ブラジキニンによるショックをきたすことがある）

文献

- 1) 秋葉 隆. 血液浄化療法の概念と分類. 日本臨床 [増刊号 血液浄化療法(上)] 2004; 62: 7-12.
- 2) 篠田俊雄. 血漿浄化療法. 血液浄化療法ハンドブック, 第3版, 透析療法合同専門委員会(編), 協同医書出版社, 東京, 2004: 174-185.
- 3) Mehndiratta MM, Singh AC. Plasmapheresis for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2007; 7: 274-279.
- 4) Schröder A, Linker RA, Gold R. Plasmapheresis for neuroinflammatory disorders. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2010; 1: 95-102.
- 5) De Luca G, Lugaresi A, Iarlori C, et al. Prednisone and plasma exchange improve suppressor cell function in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol.* 1999; 95: 190-194.

検索式・参考にした二次資料

CQ 7-12 に同じ。ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

血漿浄化療法の副作用にはどのようなものがあるか

回答

- 頻度の高い副作用として、①有効循環血漿量低下による低血圧、②蕁麻疹・アレルギー、③悪心・嘔吐、④低Ca血症、⑤発熱、悪寒戦慄、ショック、アナフィラキシー様反応、溶血などがあげられる。
- その他軽微な副作用として、頭痛、貧血、気分不快、顔色不良、ほてり、胸痛、腹痛、下痢、血圧上昇、咳、眼瞼浮腫、心悸亢進、頻脈、徐脈、不整脈、めまい、異常発汗、知覚異常、振戦、耳鳴り、発疹、痒みなどが一過性にみられる。

I
各
論

解説・エビデンス

血漿浄化療法に伴う副作用は、①体外循環に起因するもの（血漿分離器装置など、あるいは操作する手技的な問題）、②補充液・置換液に起因する副作用、③血漿成分の置換に起因する副作用、に分けられる¹⁾（エビデンスレベルVI）。免疫吸着法（IAPP）では置換・補充液を使用しないため単純血漿交換法（PE）に比較して副作用の出現は少ない。

1) 体外循環に起因する副作用

循環器系の自律神経障害がある患者での血漿浄化療法の施行には注意が必要である。

①ブラッドアクセス

血液流量は50~100mL/分程度を目標とするため、血管確保は正中静脈、大腿静脈への穿刺法が用いられる。長期治療の必要性がある場合では鎖骨下静脈、内頸静脈にカテーテルを留置する方法が選択される。比較的頻度の高い副作用としては、穿刺部位の血腫、気胸、後腹膜出血、カテーテル内血栓、接続部位の漏れ・外れなどがあげられる。

②抗凝固薬

抗凝固薬の過量により出血傾向をきたす。過少使用では回路や膜が凝固し、血漿分離効果の低下が起こる。遠心分離用抗凝固薬であるACD液（クエン酸ナトリウムが主成分）により低Ca血症、代謝性アルカローシスをきたすことがある²⁾（エビデンスレベルVI）。

③血漿分離膜・回路などの機材

血漿分離膜の素材によって補体が活性化し、IL-1を産生して発熱、血管拡張、血圧低下をきたすことがある。

④有効循環血漿量の低下

体外循環回路に血液が引き込まれ、回路内の生理食塩液が血管内に入り血中アルブミン濃度が低下し、浸透圧が低下して血管内の水分が血管外に移動、血管内濃縮が起こり有効循環血漿量が低下する。

⑤その他

空気塞栓、低体温、溶血など。

2) 置換液・補充液に起因する副作用

①感染症

置換液として用いられるアルブミン製剤はヒト由来血液製剤である。HBV, HCV, HIV, HTLV-1, 梅毒などを含む多岐にわたる感染症対策は十分に施されているが、未知の病原体(異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)もこれに含まれる), HTLV-I, EBウイルス, ヒトパルボウイルス B19などに感染する危険性は完全に否定できない。

②クエン酸反応

新鮮凍結血漿 (FFP) 中には抗凝固薬である CPD 液あるいは ACD 液が含まれるため、多量に投与すると血中 Ca イオンがキレートされ低 Ca 血症に陥ることがある。また、クエン酸は代謝されて重炭酸となり代謝性アルカローシスをきたすことがある。クエン酸中毒では、初期に口・四肢末梢のしびれ感、こわばり、悪心、嘔吐が起り、さらに重症化すると痙攣や意識障害を発症する。

③ショック・過敏症

まれにショック症状や呼吸困難、胸内苦悶、皮膚紅潮、血管浮腫、喘鳴などのアナフィラキシー反応を生ずる。

④浸透圧不均衡

循環血漿量の増加・低下などのバランス破綻が生じた場合、置換液蛋白濃度と患者血漿蛋白濃度との差異が生じた場合では、膠質浸透圧の変動が顕著となり、循環血漿量の急激な増加・減少により血圧上昇、低下、肺水腫、心不全を生ずることがある。

⑤その他

FFP の蛋白変性、輸血に関連した急性肺障害、輸血後紫斑病など。

3) 血漿成分の置換に起因する副作用

頻回の血漿交換法により、フィブリノーゲン、血中の各種ホルモン、ビタミン B₁₂, B₆, A, C, E, さらに服薬中の薬剤などが喪失する。

文献

- 1) 平山浩一, 小山哲夫. 血漿交換療法に伴う副作用. 日本臨床(増刊号) 2004; 62: 319-322.
- 2) Mehndiratta MM, Singh AC. Plasmapheresis for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Curr Allergy Asthma Rep. 2007; 7: 274-279.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 4 月 26 日)

CIDP[MLA] AND (Plasmapheresis[Majr] OR "Plasma Exchange"[Majr]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]:"3000"[DP]

検索結果 74 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 19 日)

(血液浄化法/TH or 吸着解毒/TH or 血液透析/TH or 血液濾過/TH or 持続的外来腹膜透析/TH or 血液透析濾過/TH or プラスマフェレーシス/TH or 二重濾過血漿交換/TH or 血漿交換/TH) and 副作用/TI and (PT=会議録除く CK=ヒト)

検索結果 70 件

推奨される血漿浄化療法はどれか

推奨

- ①有効性を示す高いエビデンスのある血漿浄化療法は単純血漿交換法 (PE) のみであるが、より安全な免疫吸着法 (IAPP) または二重膜濾過法 (DFPP) もほぼ同等の効果のある血漿浄化療法として考慮してよい (グレード C1)。

背景・目的

3種類の血漿浄化療法のうち、わが国では免疫吸着法 (IAPP) が広く行われている。3種類の血漿浄化療法の間に効果の優劣があるか、CIDP に対してどの方法が推奨されるかについてのエビデンスを明らかにする。

解説・エビデンス

CIDP に対してランダム化比較対照試験 (RCT) のある血漿浄化療法は単純血漿交換法 (PE) のみである^{1,2)} (エビデンスレベル II)。一方、わが国では置換液を用いる必要がなくより安全性の高い免疫吸着法 (IAPP) が広く行われており、二重膜濾過法 (DFPP) とともに保険適用となっている。IAPP, DFPP とも RCT による検討はなく、PE と IAPP または DFPP の効果を直接比較した研究もないが、わが国では IAPP, DFPP は PE に準じる CIDP 治療法として受け入れられている³⁾ (エビデンスレベル VI)。IAPP と DFPP の間には、短期的⁴⁾ (エビデンスレベル IVb) にも長期的⁵⁾ (エビデンスレベル V) にも効果・副作用にも差がないという結果がわが国から発表されているが、3つの方法に優劣をつけうるほどの大規模な試験はない。IAPP は経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) と比較して有効性に差がないとした症例対照研究⁶⁾ (エビデンスレベル IVa) や、DFPP⁷⁾ (エビデンスレベル V)、DFPP または IAPP⁸⁾ (エビデンスレベル V) の有効性を記載したケースシリーズがみられる。

文献

- 1) Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med.* 1986; **314**: 461–465.
- 2) 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** (Pt 4): 1055–1066.
- 3) 神経免疫疾患治療ガイドライン委員会 (編) : 神経免疫疾患治療ガイドライン, 協和企画, 東京, 2004.
- 4) Hanaoka N, Hanyu N, Yanagisawa N. [Steroid therapy and plasmapheresis in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a long-term follow-up study]. *Rinsho Shinkeigaku.* 1998; **38**: 208–212.
- 5) Iose S, Mori M, Misawa S, et al. Long-term regular plasmapheresis as a maintenance treatment for chron-

I. 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー

- ic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Peripher Nerv Syst. 2010; 15: 147-149.
- 6) 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.
 - 7) 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.
 - 8) 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 4 月 26 日)

CIDP[JMLA] AND (Plasmapheresis[Majr] OR "Plasma Exchange"[Majr]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]:"3000"[DP]

検索結果 74 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 19 日)

CIDP/JMLA and(血液浄化法/TH or 血液浄化療法/AL or 吸着解毒/TH or 血液透析/TH or 血液濾過/TH or 持続的外来腹膜透析/TH or 血液透析濾過/TH or プラズマフェレーシス/TH or プラズマフェレーシス/AL or プラズマフェレーシス/AL or 二重濾過血漿交換/TH or 二重膜濾過血漿交換/AL or DFPP/AL or 血漿吸着/A or 血漿交換/TH or 血漿交換/AL) and ((SH=毒性・副作用,有害作用) or 有効/AL or 効果/AL or 安全性/TH or 安全/AL or 推奨/AL or 治療成績/TH or 治療効果/AL) and (PT=会議録除く CK=ヒト)

検索結果 45 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

どのような症例にどの第1選択治療法を選択するか

推奨

①3種類の第1選択治療法[副腎皮質ステロイド薬, 経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg), 血漿浄化療法]の間に短期的な効果の差はなく(グレードA), 患者の合併症や医療環境を勘案して治療法を選択する。ただし, 純粋運動型 CIDP に対する副腎皮質ステロイド薬投与には注意を要する(グレードなし)。

背景・目的

どのような症例にどの第1選択治療法を選択するかについての判断基準となるエビデンスを明らかにする。

解説・エビデンス

第1選択治療法[副腎皮質ステロイド薬, 経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg), 血漿浄化療法]の間に短期的な治療効果の優劣はない。これら3種類の治療法を短期的に比較したランダム化比較対照試験 (RCT) には, IVIg と血漿浄化療法 (PE)¹⁾ (エビデンスレベル II), IVIg と副腎皮質ステロイド薬²⁾ (エビデンスレベル II) の2つがあり, いずれも同等の有効性があるという結論が得られている。IVIg (500mg/kg 体重/日, 4日連続) と経静脈的メチルプレドニゾロン間欠パルス療法 (500mg, 4日連続) を毎月1クールずつ, 計6ヵ月間投与した群の有効性と忍容性を比較した多施設共同 RCT では, 無効, 副作用, 不耐性による中止は IVIg 群で有意に少なかった³⁾ (エビデンスレベル II)。6ヵ月投与完了後にこの2群を無治療で6ヵ月観察した結果では, 経静脈的メチルプレドニゾロン間欠パルス療法群では再発はみられなかった (10例中0例) のに対し, IVIg 群で21例中8例に再発がみられ, 追加治療を必要とした。6ヵ月の加療期間では IVIg は経静脈的メチルプレドニゾロン間欠パルス療法より効果的であるが, 中止後の再発が多いと結論づけられた。この他, 105例の CIDP 患者を最長60ヵ月近く観察した PE と IVIg の比較研究では, 有効性とコストは両者で同等であった。ただし IVIg にほとんど副作用がなかったのに対し, PE では低血圧, ブラッドアクセス不良などの副作用が多数みられたとしている⁴⁾ (エビデンスレベル V)。MGUS (monoclonal gammopathy of undetermined significance) を伴わない CIDP 44例を検討した Gorson らのケースシリーズ研究では, 2ヵ月後の評価で17例 (39%) に第1選択の3治療法のいずれかに反応を示し, 残りの不応例の治療を他の第1選択療法に2ヵ月毎に切り替えることで, 最終的には66%が3療法のいずれかに効果が認められたことから, 3つの間の有効性には差がないとの結論が示されている⁵⁾ (エビデンスレベル V)。

したがって, どのような症例にどの第1選択治療法を選択するかは, 各患者の合併症, 医療環境などを総合的に判断して決定するべきである。血漿浄化療法はブラッドアクセスの確保が

必要なため侵襲性が避けられないうえ、施行のための施設や人的資源の確保が必須となる。PEではさらに置換液に大量のアルブミン溶液を要するため、3種類の第1選択療法のなかでは最も選択頻度が低い状況にある。しかし、効果発現が非常に早い点は大きなメリットであり、急速進行例で早い時期の回復を期待したい例ではよい適応となる。

副腎皮質ステロイド薬は簡便、安価で短期的な副作用がほとんどないという大きなメリットがあるが、IVIgや血漿浄化療法と比べて効果発現が遅い傾向があることと、長期連用による副作用が問題となる。消化性潰瘍、精神症状(ステロイド精神病)、易感染性、高血圧症、耐糖能低下、骨粗鬆症、無菌性骨壊死など一般的な副作用に注意する。また、糖尿病合併例、感染症の合併の明らかな患者などでは第1選択から外れることになる。

IVIgは効果発現が早いうえ、医療施設を選ばず簡便に施行できることから、近年は第1選択療法として選択されることが多い。IVIgの重篤な副作用は少ないものの、ショックやアナフィラキシー様症状をきたしうることには注意が必要である。これらの重篤な副作用は、投与後1時間以内や投与速度を速めたときに起こりやすいとされる。また、IgA欠損症患者では、免疫グロブリン製剤中に含まれる微量のIgAに対して高度のアレルギー反応をきたしうることから使用は原則禁忌である。この他、急性腎不全、血栓・塞栓症(高齢者や血栓症の既往のある患者では特に注意が必要)、肝機能障害なども知られている。免疫グロブリン製剤は血液製剤であることから、未知の感染症の可能性を100%否定できないことに対しては、患者や関係者によく説明する必要がある。

第1選択治療法の選択にあたり、非典型的CIDPに分類される純粋運動型に対しては配慮が必要である。文献上、純粋運動型CIDPに対して経口副腎皮質ステロイド薬で治療を行った4例すべてで無効であったとする報告があり⁶⁾(エビデンスレベルV)、またCIDP10例に対するデキサメタゾンパルス療法で悪化をきたした1例は純粋運動型であった⁷⁾(エビデンスレベルV)。一方で、純粋運動型を除くCIDPの亜型に関しては、治療法選択上の考慮は必要ないとされている⁸⁾(エビデンスレベルVI)。TAG-1(transient axonal glycoprotein-1)遺伝子のハプロタイプ(GATはresponderと、GGTはnon-responderと相関あり)によってIVIgに対する反応性が異なるという報告が最近なされており⁹⁾(エビデンスレベルV)、第1選択治療法の選択にかかわる有用な情報として今後の更なる検討が期待される。

文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Choudhary PP, Hughes RA. Long-term treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with plasma exchange or intravenous immunoglobulin. *QJM.* 1995; **88**: 493–502.
- 5) 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.
- 6) Sabatelli M, Madia F, Mignogna T, et al. Pure motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol.* 2001; **248**: 772–777.

- 7) 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.
- 8) Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol*. 2008; **15**: 893–908.
- 9) 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 5 日)

((((CIDP[JMLA])) AND (first*[TIAB] OR second*[TIAB] OR select*[TIAB] OR "drug administration schedule"[MH] OR effective[TIAB])) AND (((plasma exchange[TIAB] OR "plasma exchange"[MH])) OR ("immunoglobulins, intravenous"[MH] OR ("immunoglobulins"[TIAB] OR "immunoglobulin"[TIAB]) AND "intravenous"[TIAB]) OR "intravenous immunoglobulins"[TIAB] OR "intravenous immunoglobulin"[TIAB] OR "ivig"[TIAB] OR "Immunoglobulins"[MeSH])) OR ("Adrenal Cortex Hormones/administration and dosage"[MH] OR "Adrenal Cortex Hormones/adverse effects"[MH] OR "Adrenal Cortex Hormones/therapeutic use"[MH] OR "Adrenal Cortex Hormones/therapy"[MH])) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP] : "3000"[DP]

検索結果 240 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 20 日)

CIDP/JMLA and (免疫グロブリン療法/AL or 免疫グロブリン大量療法/AL or 免疫グロブリン大量静注療法/AL or (intravenous/AL and (Immunoglobulins/TH or immunoglobulin/AL)) or ivig/AL or Immunoglobulins/TH or 免疫グロブリン/AL or 血漿交換/TH or 血漿交換/AL or 第一選択/AL or 第1選択/AL or 治療選択/AL or 治療法選択/AL or 選択基準/AL) and (患者管理/TH or 患者管理/AL or 合併症/TH or 合併症/AL or 疫学要因/TH) and (PT=会議録除く CK=ヒト)

検索結果 78 件

Clinical Question 7-17

7. 治療

第1 選択治療法が無効であると判断する基準は

推奨

- ① 選択した第1 選択治療法が無効であるという判断は慎重を要する。単純血漿交換法 (PE) と経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) では8 週間、副腎皮質ステロイド薬では12 週間継続しても治療効果がみられない場合を無効例とし、治療法を変更する判断の基準となる (グレードC1)。
- ② 併用療法や免疫抑制薬または免疫調整薬の追加を行う前に、第1 選択療法のみでの治療法の変更を試みる (グレードB)。

背景・目的

ファーストラインの治療法が奏効せず、以降の治療計画の立案に難渋する患者はまれではない。選択した治療法が無効であると判定するために必要となる期間などの根拠となるエビデンスを明らかにし、次の治療法選択の指針を明らかにする。

解説・エビデンス

施行した第1 選択治療法が有効になるために要する最長の期間を超えても改善がみられない場合、無効の判断を下すことができる。各々の治療法を無効と判断する基準を設定する目的で施行されたランダム化比較対照試験 (RCT) はない。

第1 選択治療法のうち単純血漿交換法 (PE) は最も効果発現が早いと考えられている。Dyck らによる29 例のCIDP を対象としたPE のRCT では、施行1 週間、2 週間後には有意な改善はなく、3 週間後にはじめてPE 群はsham 群と比較して有意な改善を認めた¹⁾ (エビデンスレベルII)。Mehndiratta らによる2004 年のPE に関するCochrane レビュー²⁾ (2010 年に改訂, エビデンスレベルI) に含まれる2つのプラセボ (sham) 対照RCT¹⁾ (エビデンスレベルII) 研究では、いずれもPE 開始後4 週間に効果の判定が行われている。しかし、個別の症例レベルでは、最初の効果発現までに頻回のPE 反復が必要な例も報告されており、Midroni らは週2 回のPE を3 週間、続いて週1 回を3 週間施行し、8 週間までに効果のない症例に対してはじめてPE 無効の判断をすべきであると述べている³⁾ (エビデンスレベルV)。

経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) の効果発現に関しては、Hughes らのRCT⁴⁾ (エビデンスレベルII) からIVIg responder 30 例を抽出した研究⁵⁾ (エビデンスレベルV) がある。14 例 (47%) が初回IVIg から3 週間までに、16 例 (53%) が3~6 週間の間に改善し、2 回目のIVIg (3 週後に施行) 以降にはじめて改善する例は少なくないと結論づけられている。治療に対する反応性を検討したケースシリーズ研究では、多くは2 ヶ月を治療無効性の判断時期に設定している。MGUS を伴わないCIDP 44 例を検討したGorson らのケースシリーズ研究では、2 ヶ月後の評価で17 例 (39%) が第1 選択の3 療法のいずれかに反応し、最初の治療法で反応性のなかった26

例で、別の治療法に切り替えた2ヵ月後に9例(35%)が改善し、さらに2ヵ月後に第3の治療法に切り替えた11例中3例(27%)が改善した⁶⁾(エビデンスレベルV)。Vialaらの146例を検討したケースシリーズ研究でも2ヵ月後を初期治療効果の判定の目安とし、IVIgの66%、副腎皮質ステロイド薬の59%、PEの62%に改善がみられている⁷⁾(エビデンスレベルV)。

一方、CIDPに対する副腎皮質ステロイド薬の効果発現は、IVIgやPEと比較すると遅く、1~3ヵ月を要する⁸⁾(エビデンスレベルII)⁹⁾(エビデンスレベルIVa)ため、EFNS/PNSによるCIDP治療ガイドラインには、副腎皮質ステロイド薬による治療が無効と判断するためには、最長12週間まで開始量で観察する必要があると記載されている¹⁰⁾(エビデンスレベルVI)。

文献

- 1) Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med*. 1986; **314**: 461-465.
- 2) Mehndiratta MM, Hughes RA, Agarwal P. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; CD003906.
- 3) Midroni G, Dyck PJ. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: unusual clinical features and therapeutic responses. *Neurology*. 1996; **46**: 1206-1212.
- 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) 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.
- 6) 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.
- 7) Viala K, Maisonobe 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 4 月 27 日)

((((CIDP[JMLA])) AND (Refractory[TIAB] OR Respons*[TIAB] OR Intractable[TIAB] OR Worsening[TIAB])) AND (((("Plasma Exchange"[TIAB] OR "Plasma Exchange"[MH])) OR ("Immunoglobulins, Intravenous"[MH] OR (Immunoglobulins[TIAB] OR Immunoglobulin[TIAB]) AND Intravenous[TIAB]) OR "Intravenous Immunoglobulins"[TIAB] OR "Intravenous Immunoglobulin"[TIAB] OR Ivig[TIAB] OR Immunoglobulins[MH] OR "immunosuppression"[MH])) OR ((Prednisolone[MH] OR Prednisolone[TIAB]) OR (prednisone[MH] OR prednisone[TIAB]))) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP] : "3000"[DP])
 検索結果 212 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 16 日)

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

検索結果 39 件ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

Clinical Question 7-18

7. 治療

補足的治療法にはどのようなものがあるか

回答

- 難治例に対する補足的治療法として、免疫抑制薬（シクロホスファミドなど）の適用外使用を考慮すべきであるが、特定の免疫抑制薬の優越性は示されていない。また長期治療に関する情報は乏しいので、その適用については十分な検討を要する。

背景・目的

標準的な治療で十分な治療効果が得られない症例において、T細胞やB細胞に作用する免疫抑制薬の有効性を示唆する報告がある。

解説・エビデンス

標準的治療で病勢がコントロールできない場合に、追加的治療（add-on 治療）として免疫抑制薬を使用する。また、何らかの理由で標準的治療が使用できない場合にも、補足的治療法として免疫抑制薬の使用を考慮する。免疫抑制薬投与中に懸念される感染症対策として、リンパ球数、CRPなどを定期的にモニターし、必要に応じて薬剤投薬中止、減量、抗生剤投与などの決定が速やかに行えるようにする。add-on 治療の場合には特に慎重な対応が求められ、患者および家族に十分な説明を行う。

CIDP 難治例に対する免疫抑制薬の投与は内外で一定の評価を受けており、シクロホスファミドについては、保険診療で処方することが可能である（厚生労働省保険局平成23年9月通知）。なお、イタリアでアザチオプリン、リツキシマブ、シクロホスファミド、メトトレキサートなどの免疫抑制薬を処方されている難治性のCIDP患者に対する横断研究が実施されたが¹⁾、いずれの薬剤についても、処方された患者の約4分の1の症例でしか有効性は認められず、特定の免疫抑制薬の優越性は示されなかった。

1) シクロホスファミド

アルキル化剤系抗癌薬であるシクロホスファミド（エンドキサン®）は強い免疫抑制効果を有し、膠原病における血管炎などの難治性免疫疾患に対して処方されている。わが国ではCIDP 難治例に対する第2選択薬として、保険診療で処方することが認められている（グレードC1）。ただし、まとまった比較試験は少なく、他の免疫抑制薬に対する優越性を示唆するエビデンスはない。また、シクロホスファミド内服治療（2mg/kg 体重/日×6～12ヵ月）の有効性については明確なエビデンスはない²⁾。しかし、パルス療法（1,000mg/m² 体表面積/月×6ヵ月³⁾ または 200mg/kg 体重/日×4日間⁴⁾）によって臨床的および電気生理学的所見において改善が得られたという報告がある。副作用としては、嘔吐、脱毛、骨髄抑制、出血性膀胱炎などがある。

2) アザチオプリン

1985年に実施されたランダム化比較対照試験(RCT)では、CIDP患者27例を経口副腎皮質ステロイド薬単独投与群13例とアザチオプリン(2mg/kg体重)併用群14例の2群に分け、障害スケールおよび神経伝導検査で有効性を比較している⁵⁾。両群に有意差はみられなかったが、併用群では二次評価項目である障害スケールに改善傾向があった。

3) シクロスポリン

カルシニューリン阻害薬であるシクロスポリンは標準的治療に抵抗性のCIDPにおける有効性が示唆されている(グレードC1)。日本人患者を対象にした2つのケースシリーズでは^{6,7)}、それぞれ5例中4例、7例中全例で改善が認められ、重篤な副作用は認められていない。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になるように初期投与量を調節することが勧められる(グレードC1)。

4) メトトレキサート

免疫抑制・調整薬を処方された難治性CIDP患者110例の横断研究では、メトトレキサート(7.5~15mg/週)は約4分の1の患者で効果を示し、他の薬剤に比べて最も副作用が少なかった¹⁾。一方、経静脈的免疫グロブリン療法(IVIg)または副腎皮質ステロイド薬継続中の患者60例を対象としたRCTでは、プラセボ群に対して有意な治療効果を示せなかった⁸⁾。

5) リツキシマブ

リツキシマブはCD20陽性B細胞を高度に減少させる抗体医薬で、標準的治療抵抗性の難治CIDP症例や血液疾患合併例に対する効果が報告されている(グレードC1)。投与方法としては、静脈注射による375mg/m²の週1回、連続4週間投与が一般的である^{9,10)}。症状の改善効果は期待できるが、IVIgや血漿浄化療法への依存性が解消しうる症例は比較的低率にとどまる^{9,10)}。B細胞減少は一過性であるが、反復投与、および併用治療の必要性については今後の検討を要する。

6) インターフェロンβ

Haddenらは10例のCIDP症例に対してRCTクロスオーバー試験を行い、インターフェロンβには有意な改善はなかったとしている¹¹⁾。2010年Hughesらは、67例をIFN-βとプラセボ投与の組み合わせから5群に分け、症状増悪時のIVIg投与総量を比較したところ、有意差がなかったと報告した。しかし、障害度の高い群(Medical Research Council sum score<51)やベースライン治療で0.95g/kg/月以上の高用量IVIgを必要とした群ではIFN-βが有効である可能性を示唆している¹²⁾。

7) インターフェロンα

1998年Gorsonらは、治療抵抗性CIDP患者16例に対し、IFN-α2a(3MIU皮下注、週3回、6週間)投与を行い、9例で筋力、感覚所見ともに改善がみられたとしている¹³⁾。一方で、慢性C型肝炎に対するIFN-α治療後にCIDPを発症した報告が散見される。

文献

- 1) 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.
- 2) Bouchard C, Lacroix C, Planté V, et al. Clinicopathologic findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 1999; **52**: 498–503.
- 3) Good JL, Chehrenama 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) Dyck PJ, O'Brien P, Swanson C, et al. Combined azathioprine and prednisone in chronic inflammatory-demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 1985; **35**: 1173–1176.
- 6) Odaka M, Tatsumoto M, Susuki K, et al. Intractable chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy treated successfully with ciclosporin. *J Neurol Neurosurg Psych*. 2005; **76**: 1115–1120.
- 7) 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.
- 8) RMC Trial Group. Randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (RMC trial): a pilot, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2009; **8**: 128–129.
- 9) 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.
- 10) Gorson KC, Natarajan N, Ropper AH, et al. Rituximab treatment in patients with IVIg-dependent immune polyneuropathy: A prospective trial. *Muscle Nerve*. 2007; **35**: 66–69.
- 11) Hadden RD, Sharrack B, Bensa S, et al. Randomized trial of interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology*. 1999; **53**: 57–61.
- 12) Hughes RA, Gorson KC, Cros D, et al. Intramuscular interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology*. 2010; **74**: 651–657.
- 13) Gorson KC, Ropper AH, Clark BD, et al. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with interferon- α 2a. *Neurology*. 1998; **50**: 84–87.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 7 日)

((((CIDP[TIAB])) AND (((((((("Cyclophosphamide"[MH] OR "cyclophosphamide"[TIAB] OR "endoxan"[TIAB])) OR ("Azathioprine"[MH] OR "azathioprine"[TIAB])) OR ("Cyclosporine"[MH] OR "cyclosporine"[TIAB] OR "cyclosporin"[TIAB] OR "ciclosporin"[TIAB])) OR ("Methotrexate"[MH] OR "methotrexate"[TIAB])) OR ("rituximab"[NM] OR "rituximab"[TIAB])) OR ("Immunosuppressive Agents"[MH] OR ("immunosuppressive"[TIAB] AND "agents"[TIAB]) OR "immunosuppressive agents"[TIAB] OR ("immunosuppressive"[TIAB] AND "agent"[TIAB]) OR "immunosuppressive agent"[TIAB] OR "immunosuppressive agents"[PA])) OR ("Interferon-alpha"[MH] OR "interferon-alpha"[TIAB])) OR ("Interferon-beta"[MH] OR "interferon-beta"[TIAB])) OR ("second-line"[TIAB] OR (second[TIAB] AND line[TIAB]) OR (second[TIAB] AND ("choice behavior"[TIAB] OR ("choice"[TIAB] AND "behavior"[TIAB]) OR "choice behavior"[TIAB] OR "choice"[TIAB]))) AND (("therapy"[SH] OR "therapy"[TIAB] OR "Therapeutics"[MH] OR "therapeutics"[TIAB] OR "treatment"[TIAB] OR "Treatment outcome"[MH]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP])

検索結果 205 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 19 日)

CIDP/JMLA and (Azathioprine/TH or アザチオプリン/AL or Azathioprine/AL or Ciclosporin/TH or シクロスポリン/AL or Ciclosporin/AL or Methotrexate/TH or メトトレキサート/AL or Methotrexate/AL or Rituximab/TH or リツキシマブ/AL or Rituximab/AL or 免疫抑制剤/TH or 免疫抑制薬/AL or 免疫抑制/AL or 第 2 選択/AL or 第二選択/AL) and (PT=会議録除く CK=ヒト)

検索結果 75 件

治療効果の判定には何が有用か

推奨

- ①経時的な臨床評価が重要である。臨床評価の指標としては、握力、modified Rankin scale (表 1)、INCAT Overall Disability Sum Scale (ODSS) (表 2)、Overall Neuropathy Limitation Scale (ONLS) (表 3) などがある (グレード B)。
- ②経時的な電気生理学的検査も有用である (グレード B)。その指標としては、複合筋活動電位 (compound muscle action potential : CMAP)、運動神経伝導速度 (motor conduction velocity : MCV)、遠位潜時 (distal latency)、伝導ブロック (conduction block) などがある。

背景・目的

CIDP に対する治療効果判定の指標として有用なものを明らかにする。

解説・エビデンス

治療効果の判定は、その後の治療方針の決定に大きな影響を及ぼす。2004年にわが国で発行された神経免疫疾患治療ガイドラインでは、握力、四肢筋力 (Medical Research Council)、機能評価スケール (Hughes grade, modified Rankin Scale¹⁾) などを用い、可能な限り定量化に基づく治療効果の判定を行うこと、そして運動神経伝導検査を経時的に行うことを推奨している²⁾ (エビデンスレベル VI)。van Nesらは、1976～2008年に発表されたCIDPに対するランダム化比較対照試験 (RCT) 9件で使用された評価スケールを比較検討している³⁾ (エビデンスレベル I)。そのなかでODSSが下肢のみならず上肢の機能障害を網羅することから総合的な機能予後

表 1 modified Rankin Scale (mRS)

0	まったく症状がない
1	障害はない。症状があっても日常的な仕事や活動は行える
2	軽度の障害：発症以前の活動のすべてが行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに遂行できる
3	中等度の障害：何らかの援助を必要とするが、歩行は介助なしに可能
4	やや重度の障害：介助なしでは歩行できず、身の回りのことも遂行できない
5	重度の障害：寝たきり、失禁状態。常に看護と見守りを必要とする
6	死亡

(文献 1 より)

表 2 (INCAT) Overall Disability Sum 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 ・ジッパーの開閉とボタンかけ ・洗髪と整髪 ・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） ・小さな硬貨を扱う
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不可能。しかし上肢の何らかの目的を持った動きが可能
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本の腕の支持）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	戸外で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：上肢の障害+下肢の障害
(文献10より)

を反映していると評価している。上下肢の機能評価を可能とするスケールとして最近では ONLS もあげられている。広範に使用されている neuropathy impairment score に関しては、評価者間の信頼性の担保や、点数の変化から患者の状態を推測することが困難であると指摘されている。ODSS^{4,5)} または ONLS⁶⁾ の有用性についてはいくつかのケースシリーズ研究で言及されているが、これらはいずれも CIDP のみを対象にした研究ではなく、GBS を含む種々の末梢神経障害が混在している (エビデンスレベル V)。2008 年の Brill らによる経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) に関する RCT⁷⁾ のサブ解析では、臨床症状と電気生理学的検査 (CMAP, conduction block, MCV) の改善度は有意な相関を示している⁸⁾ (エビデンスレベル V)。一方、Rajabally らによる 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、conduction block 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、conduction block の解除も予後規定因子として適切であると結論づけた⁹⁾ (エビデンスレベル V)。

文献

- 1) Farrell B, Godwin J, Richards S, et al. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991; **54**: 1044-1054.
- 2) 神経免疫疾患治療ガイドライン委員会 (編)：神経免疫疾患治療ガイドライン，協和企画，東京，2004.

表 3 Overall Neuropathy Limitation Scale (ONLS)

Arm Scale	
手または腕に自覚症状（しびれ・感覚鈍麻・筋力低下など）がある ⇒ はい・いいえ （「いいえ」の場合は Leg Scale へ）	
以下の動作が可能か：	
洗髪・髪をとかす	可能・障害はあるが可能・不可能
鍵を差し込んでまわす	可能・障害はあるが可能・不可能
ナイフとフォークを一緒に使う （ナイフとフォークを使用しない場合はスプーン）	可能・障害はあるが可能・不可能
ボタンをかける・外す／チャックをあげる・さげる	可能・障害はあるが可能・不可能
上半身の着替えができる （ボタン・チャックの使用は問わない）	可能・障害はあるが可能・不可能
上記の動作がすべてできない場合：	
手または腕で目的のある動作ができる	可能・実用的でない・不可能
Arm Grade	
0 = 正常	
1 = 一側または両側の upper limb に軽度の症状はあるが上記の動作は可能	
2 = 一側または両側の upper limb に障害はあるが上記の動作すべては「可能」か「障害はあるが可能」	
3 = 一側または両側の upper limb に障害があり、上記の動作が少なくとも 1 つ不可能	
4 = 両側 upper limb に障害があり、上記の動作がすべて不能だが目的のある動作は可能	
5 = 両側 upper limb に障害があり目的のある動作はまったく不能	
Score =	
Leg Scale	
走ること、階段を昇ることに制限があるか	可能・実用的でない・不可能
歩くことに制限があるか	可能・実用的でない・不可能
歩く姿に問題があるか	ある・実用的でない・ない
10m 歩行	
補助具なし	可能・実用的でない・不可能
一本杖・松葉杖使用／他人の腕	可能・実用的でない・不可能
二本杖／両松葉杖使用／杖・松葉杖と他人の腕・手すり	可能・実用的でない・不可能
車椅子	可能・実用的でない・不可能
車椅子使用の場合、起立、介助で 1m の歩行	可能・実用的でない・不可能
上記の歩行ができない場合、下肢で目的のある動作が可能か（例：寝返りなど）	可能・実用的でない・不可能
器具を使用しているか	いない・いる（⇒右・左）
Leg Grade	
0 = 歩行・階段昇降・走行に支障なし	
1 = 歩行・階段昇降・走行に支障はあるが、歩く姿は異常ではない	
2 = 歩行は自立しているが、歩く姿は正常ではない	
3 = 一側の介助で 10m 歩行可能（杖、松葉杖、他人の腕）	
4 = 両側の介助で 10m 歩行可能（二本杖、両松葉杖、松葉杖と他人の腕・手すり）	
5 = 10m の移動には車椅子が必要だが介助なしに起立・1m の歩行が可能	
6 = 車椅子使用で介助なしに起立・1m の歩行は不可能だが、下肢で目的のある動作が可能	
7 = 車椅子使用または 1 日のほとんどは寝たきりで、下肢の目的のある動作も不能	
Score =	
Total Score (0 ~ 12)	
末梢神経疾患以外に上記動作に影響する疾患があるか	なし・あり（内容：）

* なお日本語版での validation は未検討である。
（文献 6 より）

- van Nes SI, Faber CG, Merkies IS. Outcome measures in immune-mediated neuropathies: the need to standardize their use and to understand the clinimetric essentials. J Peripher Nerv Syst. 2008; 13: 136-147.
- Merkies IS, Schmitz PI, van der Meche FG, et al. Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002; 72: 596-601.
- Merkies IS, Schmitz PI. Getting closer to patients: the INCAT Overall Disability Sum Score relates better to patients' own clinical judgement in immune-mediated polyneuropathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry.

- 2006; 77: 970–972.
- 6) Graham RC, Hughes RA. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77: 973–976.
 - 7) 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.
 - 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.
 - 10) 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 4 月 27 日)

((CIDP[JMLA] AND (scale*[TIAB]) OR score*[TIAB] OR measure*[TIAB]) OR evaluat*[TIAB]) AND (Classification[Subheading] OR Correlation*[TIAB] OR "Endpoint determination" [MH])) OR "Overall Neuropathy limitations scale" [TIAB]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP]
検索結果 60 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 20 日)

CIDP/JMLA and (治療成績/TH or 治療効果/AL or 治療判定/AL or 生物学的マーカー/TH or 生物学的マーカー/AL or マーカー/AL or 髄液/TH or 脳脊髄液/AL) and (伝導ブロック/TH or 伝導ブロック/AL or 神経伝導速度/TH or 神経興奮伝導/TH) and (PT=会議録除く CK=ヒト)
検索結果 27 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

治療開始が遅れても回復は望めるか

推奨

①治療開始の遅れは治療反応性不良と予後不良の重要な因子のひとつであるが、CIDPの診断が確実であれば通常の症例と同様の積極的な治療が望ましい(グレードC1)。

背景・目的

CIDPは一般に広く認識されている疾患とは言い難く、神経内科専門医の受診までに長期間を要し、治療開始が遅延している例をまれならず経験する。このような症例での治療効果に関するエビデンスを明らかにする。

解説・エビデンス

第1選択治療法である経静脈的免疫グロブリン療法(IVIg)および副腎皮質ステロイド薬に対する反応性は、発症早期に治療を開始したもののほど良好である¹⁾(エビデンスレベルVI)。HahnらによるCIDP 30例に対するIVIgのクロスオーバーランダム化比較対照試験(RCT)では、急性に再発した症例や罹病期間が1年未満の症例がIVIgへの良好な反応性を有するとされた²⁾(エビデンスレベルII)。Iijimaらは2002~2004年に日本の難治性ニューロパチーに関する多施設研究グループにおけるCIDP患者のうち、IVIg療法を行った312例を対象としてresponderとnon-responderに分け、後方視的に解析を行った。発症からIVIg開始までの期間が、responder(7.8±4.0ヵ月)ではnon-responder(9.8±3.5ヵ月)より有意に短かった³⁾(エビデンスレベルV)。WertmanらのCIDP 14例に高用量の副腎皮質ステロイド薬(プレドニゾン1~1.5mg/kg)を投与したケースシリーズでも、治療開始までの罹病期間が短い群(6ヵ月以内)が副腎皮質ステロイド薬への反応性が良好であると結論づけている⁴⁾(エビデンスレベルV)。これらの記載は発症から治療開始まで長期間を経た患者の治療にまったく希望が持てないことを意味するものではない。黒川らは発症後15年を経過した65歳男性で、12年来Charcot-Marie-Tooth病(CMT)と診断されていたがIVIgで著明な筋力の改善が得られた症例を報告している⁵⁾(エビデンスレベルV)。しかし、CIDPでどの程度の治療の遅延が治療可能性を示しうる許容範囲かを検討した研究はない。

文献

- 1) Vallat JM, Sommer C, Magy L. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: diagnostic and therapeutic challenges for a treatable condition. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 402-412.
- 2) Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory

I. 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー

- demyelinating polyneuropathy: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Brain. 1996; **119** (Pt 4): 1067-1077.
- 3) Iijima M, Yamamoto M, Hirayama M, et al. Clinical and electrophysiologic correlates of IVIg responsiveness in CIDP. Neurology. 2005; **64**: 1471-475.
 - 4) Wertman E, Argov Z, Abrmasky O. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: features and prognostic factors with corticosteroid therapy. Eur Neurol. 1988; **28**: 199-204.
 - 5) 黒川勝己, 宮崎裕子, 大沢 裕ほか. 発症15年で免疫グロブリン療法が奏効した慢性炎症性脱髄性多発神経炎の1例. 神経治療学. 2002; **19**: 153-157.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 4 月 26 日)

((CIDP[JMLA] AND (therapy[SH] OR therapy[TIAB] OR Therapeutics[MH] OR therapeutics[TIAB] OR treatment[TIAB]) AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trial"[PT])) OR (CIDP[JMLA] AND ("Prognosis" [MH] OR "Treatment Outcome" [MH] OR "Follow-Up-Studies"[MH]) AND (Recurrence [MH] OR "Disease Progression" [MH])) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP])
検索結果 112 件

医中誌 (検索 2012 年 5 月 1 日)

CIDP/JMLA and (治療/TH or 治療/TA or (SH=診断,治療,薬物療法,予後)) and (遅延診断/TH or 鑑別診断/TH or 遅れ/TA) and (PT=会議録除く CK=ヒト)
検索結果 32 件

治療効果の予測には何が有用か

回答

- ①典型的 CIDP (EFNS/PNS 診断基準) であること, ②急性・亜急性または再発寛解性の経過, 罹病期間が短いこと, ③若年であること, ④女性であること, が治療反応良好であることを予測できる因子である。軸索障害を示唆する電気生理学的所見は治療効果不良と関連する。

背景・目的

CIDP 治療前に治療効果の予測が可能か, 治療効果良好, あるいは不良を予測しうる因子は何かについてのエビデンスを明らかにする。

解説・エビデンス

Hahn らによる 30 例の CIDP 患者に対する経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) のクロスオーバーランダム化比較対照試験 (RCT) では, 急性の再発や 1 年未満の罹病期間が IVIg への良好な反応性と, 感覚障害が主体であることが反応不良とそれぞれ関連する因子であるとされた¹⁾ (エビデンスレベル II)。この報告を含め, 第 1 選択治療法の有用性を示した論文の多くは典型的 CIDP²⁾ を対象としている。Iijima らは 2002~2004 年に日本の難治性ニューロパチーに関する多施設研究グループにおける CIDP 患者のうち, IVIg 療法を行った 312 例を対象として responder と non-responder に分け, 後方視的に解析を行った。発症から IVIg 開始までの期間が, responder (7.8±4.0 ヶ月) では non-responder (9.8±3.5 ヶ月) より有意に短かった。responder と non-responder での各種臨床因子について罹病期間をマッチさせて解析した結果, 男性であること, 3 ヶ月以上進行する慢性進行性の臨床経過, 四肢遠位優位の運動障害, 筋萎縮の存在, 電気生理学的検査での複合筋活動電位 (CMAP) 低下などが non-responder を規定する因子であることが明らかになった³⁾ (エビデンスレベル IVb)。Mygland ら⁴⁾ (エビデンスレベル IVb) は 40 例の患者を後方視的に観察し, 発症様式が急性ないし亜急性 (8 週間以内で進行) であること, 筋力低下が四肢近位筋優位であることが治療反応良好であることの指標となることを示した。Sghirlanzoni らによる 60 例の患者の後方視的観察⁵⁾ (エビデンスレベル IVb) では, 女性であること, 若年発症, 再発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予後良好を占う因子であるとされている。Kuwabara らは, 末梢神経伝導検査所見をもとに CIDP 患者を distal 群, intermediate 群, diffuse 群, 分類不能群の 4 群に分け, 治療効果を後方視的に検討した。distal 群では intermediate 群, diffuse 群と比べて有意に副腎皮質ステロイド薬による治療効果が高かったが, 血漿浄化療法と IVIg では差がなかった⁶⁾ (エビデンスレベル IVb)。また, Kuwabara らは 38 例の CIDP 患者の初診時と 5 年後の Hughes grade を指標とし,

治療による完全寛解群の特徴としては、亜急性の発症、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 distal 型を呈することをあげた⁷⁾(エピソード IVb)。このように治療効果良好群と不良群を分ける因子は施行された研究ごとに異なるが、いずれの研究においても脳脊髄液蛋白値が治療効果の予測に資するというデータはなく、また予後を予測できる血液マーカーも存在していない。

文献

- 1) 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** (Pt 4): 1067–1077.
- 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) Iijima M, Yamamoto M, Hirayama M, et al. Clinical and electrophysiologic correlates of IVIg responsiveness in CIDP. *Neurology*. 2005; **64**: 1471–1475.
- 4) Mygland A, Monstad P, Vedeler C. Onset and course of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2005; **31**: 589–593.
- 5) 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.
- 6) Kuwabara S, Ogawara K, Misawa S, et al. Distribution patterns of demyelination correlate with clinical profiles in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; **72**: 37–42.
- 7) 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 4 月 28 日)

CIDP[TIAB] AND (("biological markers"[MH] OR ("biological"[TIAB] AND "markers"[TIAB]) OR "biological markers"[TIAB] OR "biomarker"[TIAB]) OR ("clinical outcome"[TIAB] OR "Prognosis"[MH])) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP] : "3000"[DP]

検索結果 289 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 20 日)

CIDP/JMLA and ((治療成績/TH or 治療効果/AL) or (生物学的マーカー/TH or 生物学的マーカー/AL or マーカー/AL)) and (PT=会議録除く CK=ヒト)

検索結果 37 件

維持療法とはどのようなものか

回答

- 臨床症状の改善の維持と末梢神経の保護を主目的とした継続的な治療法を指す。単一治療法（第1選択治療法ないし第2選択治療法）の反復継続や、第1選択治療法と第2選択治療法の中から複数の治療法を組み合わせる方法が用いられる。

背景・目的

CIDPの一部の患者は第1選択治療法を用いた初回治療で完全寛解するが、多くの患者は臨床症状の改善を維持するために長期にわたる治療継続を必要とする。CIDPでの維持療法とは何か、維持療法が必要とされる理由は何かを明らかにする。

解説・エビデンス

CIDPの長期経過例は治療反応性が乏しくなることが多い¹⁾（エビデンスレベルⅣb）。これは、長期にわたる炎症の反復・持続という負荷により、末梢神経組織が不可逆性の変性に陥ることによるものと理解されている。CIDPでの筋力の低下や感覚障害の増悪は、末梢神経実質内での炎症の増悪を直接的に反映していると考えられるため、患者の長期的な機能予後を考慮すると、症状の増悪を待つて対処するのではなく、炎症を未然に防いで末梢神経を保護する治療戦略が望ましい²⁾（エビデンスレベルⅡ）。本項で述べる維持療法はこのような考えに立脚したものである。しかし、無用な過剰投与を避けることも同様に重要であり、個々の患者で経静脈的免疫グロブリン療法（IVIg）反復投与の適正間隔・量を決定する努力が必要である。

文献

- 1) Iijima M, Yamamoto M, Hirayama M, et al. Clinical and electrophysiologic correlates of IVIg responsiveness in CIDP. *Neurology*. 2005; 64: 1471-1475.
- 2) 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed（検索 2012 年 4 月 26 日）

CIDP[MLA] AND (maintenance therapy[AL] OR ("Clinical Trial"[PT] OR Systematic[SB]) AND AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP]

検索結果 152 件

Clinical Question 7-23

7. 治療

維持療法はどのように行うか

推奨

- ①維持療法が必要な CIDP 患者では、経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) の定期的な復投与を基本とした維持療法が推奨される (グレード C1)。
- ②血漿浄化療法の反復を基本とした維持療法を選択してもよい (グレード C1)。
- ③治療効果不十分な例では副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬の併用が考慮される (グレード C1) が、特定の免疫抑制薬の併用を推奨するエビデンスはない。

背景・目的

維持療法の実際と、施行にあたっての注意点を明らかにする。

解説・エビデンス

IVIg または血漿浄化療法単独による維持療法は長期間にわたる反復治療が必要であり、また、副腎皮質ステロイド薬の長期投与に起因する重大な副作用は見逃すことができない。長期にこれらの第1選択治療法を継続することによって治療不応例が増加することも考慮すると、第1選択治療法に各種免疫抑制薬を併用し、IVIg・ステロイド薬の減量、血漿浄化療法の回数減少を図ることは理にかなった治療法である。

いくつかの観察研究で各種免疫抑制薬の併用効果が示されている¹⁾ (エビデンスレベル IVb) が、免疫抑制薬 (または免疫調整薬) の併用効果に関するランダム化比較対照試験 (RCT) は次に述べる2つのみであり、いずれも否定的な結果が示されている。IVIg または経口副腎皮質ステロイド薬使用中の患者に経口メトトレキサートを併用した RCT²⁾ (エビデンスレベル II) では、メトトレキサート群とプラセボ群との間に、IVIg・副腎皮質ステロイド薬の減量効果の差はなかった。IVIg 維持療法を行っている67例のCIDP患者にインターフェロン β -1aを併用した RCT³⁾ (エビデンスレベル II) でも、同様にIVIg減量効果はインターフェロン β -1a群とプラセボ群で同等であった。上記2つのRCTでは、どちらもプラセボ群で40%を超える患者が減薬可能となっている。このことから、Nobile-Orazioら⁴⁾ (エビデンスレベル VI) は、現行のIVIgまたは副腎皮質ステロイド薬による維持療法を受けている患者の一部は過剰投与である可能性があること、オープン試験での免疫抑制薬の上乗せ効果に対しては、慎重に結果を解釈する必要があることなどを述べている。

1) IVIgによる維持療法

1クルルのIVIgが有効性を維持できる期間は患者ごとに異なる。したがって、維持療法でのIVIg投与間隔は、個々の患者に即して決定すべき問題である。一般的には1,000mg/kg体重または2,000mg/kg体重(1クルルあたり)を4~8週毎に静注する方法がとられる⁵⁾。欧米では1

日で1,000 mg/kg 体重を静注する方法がしばしば採用されているが、心血管系や腎への負担、血液濃縮による血栓症の危険などを考慮すると、400 mg/kg 体重/日を数日かけて投与する従来の標準治療法が推奨される。この他、7~10 日毎の400 mg/kg 体重投与が寛解維持に有効であったとする報告⁶⁾ (エビデンスレベル V) がみられる。EFNS/PNS のガイドラインでは、もし高用量のIVIg が維持療法に必要であれば副腎皮質ステロイド薬または免疫抑制薬の併用を推奨しているが、現時点では特定の免疫抑制薬を推奨するエビデンスはないと言及している⁷⁾ (エビデンスレベル VI)。

2) 血漿浄化療法による維持療法

IVIg と比較して、血漿浄化療法による維持療法に言及した論文は少なく、分析疫学的研究もない。1 回の血漿浄化療法が有効性を維持しうる期間は患者によって異なり、適切な治療頻度は個々の患者に即して決定する必要がある点はIVIg と同様である。Iose らは5 例の副腎皮質ステロイド薬を含む複数の治療法に抵抗性を示す患者 (Hughes grade 4~5) に週2 回 (のちに漸減) の血漿浄化療法 (IAPP または DFPP) を行い、全員が Hughes grade 1 にまで改善し、うち3 例は血漿浄化療法中止後も2~3 年の間寛解を継続したと報告した⁸⁾ (エビデンスレベル V)。Dyck らは、第1 回の単純血漿交換法 (PE) 後に最初の再発が出現した患者に対して、週2 回のPE を3 週間、続いて週1 回を3 週間継続し、その後1~3 週に1 回の頻度に減らして間欠的PE を維持する方法を標準的なプロトコールとして呈示した。またPE のみでのコントロールが困難な場合にはプレドニゾロンまたはアザチオプリンの追加投与を推奨している⁹⁾ (エビデンスレベル VI)。

文献

- 1) Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Cytotoxic drugs and interferons for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; CD003280.
- 2) Randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (RMC trial): a pilot, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 158-164.
- 3) Hughes RA, Gorson KC, Cros D, et al. Intramuscular interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology.* 2010; 74: 651-657.
- 4) Nobile-Orazio E, Gallia F, Tuccillo F, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and multifocal motor neuropathy: treatment update. *Curr Opin Neurol.* 2010; 23: 519-523.
- 5) Dalakas MC. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. *Nat Rev Neurol.* 2011; 7: 507-517.
- 6) Kanda F, Sekiguchi K, Oishi K, et al. [Intermittent intravenous immunoglobulin infusion prevented relapses in patients with remission-exacerbation type chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy]. *Rinsho Shinkeigaku.* 2006; 46: 236-238.
- 7) 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.
- 8) Iose S, Mori M, Misawa S, et al. Long-term regular plasmapheresis as a maintenance treatment for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst.* 2010; 15: 147-149.
- 9) Dyck PJ, Prineas J, Pollard J. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Peripheral Neuropathy, 3rd Ed.* Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF (eds), Philadelphia, Saunders, 1993: 1437-1497.

検索式・参考にした二次資料

CQ 7-22 に同じ。

Clinical Question 7-24

7. 治療

抗 MAG 活性を有する IgM 単クローン血症を伴うニューロパチーはどのように治療するか

推奨

① 神経症状が患者の ADL を妨げている場合は経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) または血漿浄化療法は試みられてもよく (グレード C1), 同療法が無効の場合はリツキシマブの使用が考慮されてよい (グレード B). 免疫抑制薬を使用する際は, ベネフィットと悪性転化を含めたリスクに関する配慮が必要である.

背景・目的

抗 MAG (myelin-associated glycoprotein) 活性を持つ IgM 型単クローン血症を伴うニューロパチーは, 比較的均一な臨床像を有する一群の疾患と捉えることができ, CIDP と比較して治療抵抗性であることが知られている. EFNS/PNS の診断基準では, MAG 抗体陽性の IgM 単クローン血症を伴うニューロパチーは CIDP の除外基準に該当している. 本症の治療は一般の CIDP と同様でよいのか, もし分けて考えるのが適切であるならば, どのような治療法が選択されるかに関するエビデンスを明らかにする.

解説・エビデンス

MAG は末梢神経ミエリンを構成する主要な糖蛋白のひとつで抗原性を有する. 抗 MAG 活性を持つ IgM 単クローン血症を伴うニューロパチー (以下 MAG ニューロパチーと略) は高齢の男性に多く, 緩徐進行性の四肢遠位優位の感覚障害または感覚運動障害を特徴とする比較的均一な臨床症状を呈する傾向がある. MAG に対する抗体活性はニューロパチーの発症と関連しているものと推定されるため, 治療は MAG 抗体活性の低下 [除去 (単純血漿交換法: PE), 阻害 (経静脈的免疫グロブリン療法: IVIg), 合成の阻害 (副腎皮質ステロイド薬, インターフェロン α , リツキシマブ, 免疫抑制薬)] に向けられる. 2006 年の Cochrane レビューでは, MAG ニューロパチーに対してエビデンスをもって推奨できる免疫療法は存在しないと結論づけられている¹⁾が, 2009 年に出版されたランダム化比較対照試験 (RCT) でリツキシマブの有用性が示されている²⁾ (エビデンスレベル II).

単クローンの存在は B 細胞のモノクローナルな増加を意味しており, ニューロパチーの有無, 重症度にかかわらず, 併せて悪性の plasma cell dyscrasia の検索が必要である. また, 悪性転化を見逃さないために定期的な血液学的評価を行う.

1) 単純血漿交換法 (PE)

MAG ニューロパチーのみを対象とした RCT はない. PE 単独, あるいは PE とクロラムブシルとの組み合わせで, 7 例中 4 例の MAG ニューロパチー患者で, 少なくとも短期的には有効で

あるというケースシリーズ³⁾ (エビデンスレベル V)がある。一方で Oksenhendler らによる IgM 単クローン血症を伴うニューロパチー 44 例 (うち抗 MAG 陽性 33 例) に対する PE+クロラムブシルと PE 単独の比較 RCT では両群に差はないという結論が得られた⁴⁾ (エビデンスレベル II)。Dyck らは単クローン血症を伴うニューロパチー 39 例 (うち IgM 型は 21 例) を対象とした RCT で、PE は sham 群に比べ有意な改善を示したが、サブグループ解析では IgG, IgA 型では有効、IgM 型では無効との結論を得た⁵⁾ (エビデンスレベル II)。両 RCT ともに MAG ニューロパチーに関する解析は行っていない。

2) 経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg)

Dalakas らによる IgM 単クローン血症を伴うニューロパチー 11 例 (うち MAG 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て有意な改善はなかった⁶⁾ (エビデンスレベル II)。Comi らによる 22 例の IgM 単クローン血症を伴うニューロパチー (うち MAG 抗体陽性 11 例) に対する RCT では 1 ヶ月後の IVIg 治療群に有意な改善があり、MAG 抗体の有無は IVIg 反応性に影響しないという結論が得られている⁷⁾ (エビデンスレベル II)。しかし、この研究におけるフォローアップ期間が短いことから IVIg が臨床的に有用か否かの結論は出せない、との意見⁸⁾ (エビデンスレベル VI) もある。

3) 副腎皮質ステロイド薬

MAG 抗体陽性のニューロパチーを対象とした RCT はない。多くは他の治療との併用で用いられている。Nobile-Orazio らの各治療法を比較したケースシリーズでは、プレドニゾロン単独治療を施行した 6 例全例が無効であった³⁾ (エビデンスレベル V)。

4) インターフェロン α

MAG 抗体陽性のニューロパチー 24 例に対するプラセボ対照 RCT では 6 ヶ月後の検討で有意な効果は得られなかった⁹⁾ (エビデンスレベル II)。

5) リツキシマブ

現在のところわが国では CIDP に対する保険適用はない。26 例の MAG 抗体陽性のニューロパチー患者が参加し、各 13 例を実薬とプラセボに割り付けた唯一のプラセボ対照 RCT²⁾ (エビデンスレベル II) では、投与 8 ヶ月後の INCAT スコアがリツキシマブ群の 4 例で改善、プラセボでの改善例はなかった。実薬に割り付けられ、投与前の INCAT スコアが満点でこれ以上の改善の余地のない 1 例を除外することで、リツキシマブのプラセボに対する有効性に対して有意差 ($p=0.042$) が得られた。IgM アイソタイプの自己抗体を伴うニューロパチー (うち MAG 抗体陽性 7 例、残りは何らかのガングリオシド抗体) を対象とし、投与 2 年後に評価を行った前向きオープン試験では、リツキシマブ投与群で未治療群と比較して筋力が改善し、IgM 濃度と IgM 自己抗体価は有意に低下した。MAG 抗体陽性例と陰性例では筋力改善に有意差はなかった¹⁰⁾ (エビデンスレベル IVb)。MAG 抗体陽性例、陰性例を合わせた患者群を対象としたケースシリーズでは、リツキシマブは有効とした研究、無効とした研究の双方がみられる。

6) 免疫抑制薬

シクロホスファミド経口パルス (500mg/日を連続 4 日間で 1 クール、毎月反復し 6 ヶ月間投

与)にプレドニゾロン経口投与を併用し、35例の患者が参加したRCT(うちMAG抗体陽性17例)では、2年後のMRC(Medical Research Council)スコア、感覚障害・失調などのスコアで有意な改善がみられた¹¹⁾(エビデンスレベルⅡ)。この研究では投与後5年間で9%の患者が悪性転化をきたしたが、これが自然経過によるものと有意に異なるか否かは明確にされていない。M蛋白血症に伴うニューロパチー16例(IgM型11例、IgG型5例)に対し、シクロホスファミド静注とプレドニゾロン経口の併用で3年間評価した研究では、8例で症状改善、6例で症状進行が停止、2例が増悪した。この研究ではIgM型とIgG型、MAG陽性例と陰性例の間に差を認めていない¹²⁾(エビデンスレベルⅤ)。このほか、クロラムブシル¹⁾(エビデンスレベルⅤ)、フルダラビン(MAGニューロパチー6例中5例に有効であった)¹³⁾(エビデンスレベルⅤ)などの有効性が報告されている。

文献

- 1) Lunn MP, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; CD002827.
- 2) 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.
- 3) Nobile-Orazio E, Meucci N, Baldini L, et al. Long-term prognosis of neuropathy associated with anti-MAG IgM M-proteins and its relationship to immune therapies. *Brain*. 2000; **123** (Pt 4): 710–717.
- 4) Oksenhendler E, Chevret S, Leger JM, et al. Plasma exchange and chlorambucil in polyneuropathy associated with monoclonal IgM gammopathy. IgM-associated Polyneuropathy Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995; **59**: 243–247.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Mariette X, Brouet JC, Chevret S, et al. A randomised double blind trial versus placebo does not confirm the benefit of alpha-interferon in polyneuropathy associated with monoclonal IgM. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; **69**: 279–280.
- 10) Pestronk A, Florence J, Miller T, et al. Treatment of IgM antibody associated polyneuropathies using rituximab. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; **74**: 485–489.
- 11) Niermeijer JM, Eurelings M, van der Linden MW, et al. Intermittent cyclophosphamide with prednisone versus placebo for polyneuropathy with IgM monoclonal gammopathy. *Neurology*. 2007; **69**: 50–59.
- 12) Notermans NC, Lokhorst HM, Franssen H, et al. Intermittent cyclophosphamide and prednisone treatment of polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Neurology*. 1996; **47**: 1227–1233.
- 13) Niermeijer JM, Eurelings M, Lokhorst H, et al. Neurologic and hematologic response to fludarabine treatment in IgM MGUS polyneuropathy. *Neurology*. 2006; **67**: 2076–2079.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 4 月 26 日)

("paraproteinemic neuropathy"[TIAB] OR (Paraproteinemias[MH] AND Polyneuropathies[MH]) OR "monoclonal gammopathy of undetermined significance"[MH] OR (monoclonal[TIAB] AND gammopathy[TIAB] AND undetermined[TIAB] AND significance[TIAB]) OR "monoclonal gammopathy of undetermined significance"[TIAB] OR mgus[TIAB] AND neuropathy[TIAB]) AND Humans[MH] AND ("Clinical Trial"[PT] OR Meta-Analysis[PT] OR Review[PT] OR Guideline[PT]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP]

検索結果 205 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 20 日)

CIDP/JMLA and (骨髄腫-多発性/TH or 多発性骨髄腫/AL or 異常蛋白質血症/TH or モノクローナルガンマグロブリン血症/AL or 単クローン性ガンマグロブリン血症/AL or 単クローン性免疫グロブリン血症-良性/TH or mgus/AL or "Myelin-Associated Glycoprotein"/TH or ミエリン関連糖タンパク質/AL or Gamma-Globulins/TH or ガンマグロブリン/AL or 抗 mag/AL or M 蛋白/AL) and (治療/TH or 治療/TA or (SH=治療, 薬物療法, 外科的療法, 移植, 食事療法, 精神療法, 放射線療法)) and (PT=会議録除く CK=ヒト)

検索結果 51 件

Clinical Question 7-25

7. 治療

単クローン性免疫グロブリン血症を伴うニューロパチー
(MAG 抗体陽性例を除く) はどのように治療するか

推奨

- ① IgA や IgG のアイソタイプによる単クローン血症を有し、CIDP の診断基準を満たすニューロパチーに対しては、通常の CIDP と同様の治療を行う(グレード C1)。
- ② IgM 単クローン血症を伴うニューロパチーで、神経症状が患者の ADL を妨げている場合は経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) または血漿浄化療法は試みられてもよいが(グレード C1)、これらが無効の場合にはリツキシマブの使用が考慮されてよい(ただし現在のところ、わが国では保険適用はない)(グレード C1)。免疫抑制薬を使用する際は、悪性転化を含めたリスクとベネフィットに関する配慮が必要である。

背景・目的

単クローン血症を有し、CIDP の診断基準を満たすニューロパチーの治療は通常の CIDP と同様でよいか、あるいは特別な対応が必要であるかに関して、IgG、IgA、IgM のそれぞれのアイソタイプによる単クローン血症についてのエビデンスを検証する。

解説・エビデンス

単クローン性免疫グロブリン血症がニューロパチーの原因とする可能性が高くなるのは、① IgM であること、② 抗神経抗体活性を有すること、③ 慢性の感覚神経優位の障害であること、の3条件を満たしたときである。前項の MAG 抗体陽性のニューロパチーはこの3項を満たしており、MAG 抗体以外の IgM 単クローン血症を有する CIDP 症例でも IgM 単クローン血症が神経障害にかかわっている可能性が想定されている。ただし EFNS/PNS による CIDP の診断基準では、MAG 抗体陽性の IgM 単クローン血症を伴うニューロパチーは CIDP の除外基準に該当する。IgG、IgA に関しては単クローン血症そのものの直接的な神経障害性は証明されていない。単クローン性免疫グロブリン血症の存在は B 細胞のモノクローナルな増加を意味しており、ニューロパチーの有無、重症度にかかわらず悪性の plasma cell dyscrasia の検索が必要である。また、悪性転化の可能性を考慮して定期的な血液学的評価を行う。

IgG および IgA MGUS ニューロパチーに対して 1996 年～2005 年にかけて行われた治療の効果に関して検討したシステムティックレビュー¹⁾(エビデンスレベル I)では、単純血漿交換法(PE)群が sham 群と比較し有意な改善をみた Dyck らによる唯一のランダム化比較対照試験(RCT)²⁾(エビデンスレベル II)をとりあげている。ここでは、PE、IVIg、副腎皮質ステロイド薬、シクロホスファミド+副腎皮質ステロイド薬などの有効性を示したオープン試験や観察研究にもふれられているが、IgG および IgA 型 MGUS を伴うニューロパチーの治療に関しては、規模の大きな更なる RCT が必要であることが指摘されている。EFNS/PNS による paraproteine-mic neuropathy の診療ガイドライン(2010 年)³⁾では、IgA あるいは IgG 単クローン血症を有す

る脱髄性ニューロパチーの治療は、単クローン性免疫グロブリン血症を伴わないCIDPの治療に準ずるべきであると記載されている。

抗MAG活性を持たないIgM単クローン血症を伴うニューロパチーに限定した治療に関するRCTや分析疫学的研究はない。多くの論文はMAG抗体陽性群と陰性群を併せて扱っているか、またはMAG抗体についての言及のないものである。前項にもあげたComiらによる22例のIgM単クローン血症を伴うニューロパチー（うちMAG抗体陽性11例）では、1ヵ月後のIVIg治療群の有意な改善があり、MAG抗体の有無はIVIg反応性に影響しないという結論が得られている⁴⁾。Dyckらの単クローン性免疫グロブリン血症を伴うニューロパチー39例（うちIgMアイソタイプは21例）を対象としたRCTでは、PEはsham群に比べIgMアイソタイプ例では無効とのサブ解析結果を得た²⁾。シクロホスファミド経口パルス療法（500mg/日を連続4日間で1クール、毎月反復し6ヵ月間投与）にプレドニゾン経口投与を併用し、35例が参加したRCT（うち17例がMAG抗体陽性）では、2年後のMRC（Medical Research Council）スコア、感覚障害・失調症状などのスコアで有意な改善がみられた⁵⁾（エビデンスレベルⅡ）。この研究では投与後5年間で9%の患者が悪性転化を起こしているが、これが投与薬剤によるものか自然経過によるものかは明確にされていない。単クローン性免疫グロブリン血症を伴うニューロパチー16例（IgMアイソタイプ11例、IgGアイソタイプ5例）に対し、シクロホスファミド静注とプレドニゾン経口の併用で3年間評価した研究では、8例で症状改善、6例で症状進行が停止、2例が増悪した。この研究ではIgMとIgGによるアイソタイプ間、MAG抗体の有無の間に差を認めていない⁶⁾（エビデンスレベルⅤ）。リツキシマブに関してはPestronkらのIgM型自己抗体陽性ニューロパチー21例（IgMクラスガングリオシド抗体陽性14例、MAG抗体陽性7例）を対象とした症例対照研究があり、未治療群と比較して2年後の筋力が回復し、IgM濃度・自己抗体価とも有意に低下していた。MAG陽性例・陰性例での筋力改善に有意差はないと記載されている⁷⁾（エビデンスレベルⅣb）。

文献

- 1) Allen D, Lunn MP, Niermeijer J, et al. Treatment for IgG and IgA paraproteinaemic neuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2007; CD005376.
- 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) European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society—first revision. J Peripher Nerv Syst. 2010; 15: 185–195.
- 4) 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) Niermeijer JM, Eurelings M, van der Linden MW, et al. Intermittent cyclophosphamide with prednisone versus placebo for polyneuropathy with IgM monoclonal gammopathy. Neurology. 2007; 69: 50–59.
- 6) Notermans NC, Lokhorst HM, Franssen H, et al. Intermittent cyclophosphamide and prednisone treatment of polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. Neurology. 1996; 47: 1227–1233.
- 7) Pestronk A, Florence J, Miller T, et al. Treatment of IgM antibody associated polyneuropathies using rituximab. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003; 74: 485–489.

検索式・参考にした二次資料

CQ 7–24 に同じ。

Clinical Question 7-26

7. 治療

疼痛の顕著な症例の治療はどうか

推奨

- ① CIDP に対する治療が奏効することにより、疼痛の軽減が期待できる (グレード C1).
- ② 疼痛そのものに対する治療薬としては、プレガバリン、ガバペンチン、三環系抗うつ薬、オピオイド系薬物などが推奨される (グレード B).

背景・目的

疼痛を主訴のひとつとする CIDP 患者の頻度は高くないが、時に遭遇しうる。CIDP の疼痛治療に関するエビデンスを明らかにし、また、一般の有痛性ニューロパチーと同様の治療方針を援用しうるかについてのエビデンスを明らかにする。

解説・エビデンス

CIDP で疼痛を主訴とする患者は比較的少ない。痛みを主症状とし、CIDP 類似の臨床徴候を呈する患者では、アミロイドーシス、クローウ・深瀬症候群 (POEMS 症候群)、糖尿病性ニューロパチー、サルコイドニューロパチー、血管炎性ニューロパチーなどの鑑別が重要である。

CIDP の疼痛を対象とした分析疫学的研究はない。Boukhris らは、疼痛に対し抗うつ薬・抗てんかん薬が無効な 5 例の CIDP のうち、副腎皮質ステロイド薬を用いた 3 例中 2 例、経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) を施行した 1 例中 1 例に疼痛の有意な軽減がみられたと記載した。このケースシリーズ研究での疼痛評価は VAS (visual analogue scale) を用いている¹⁾ (エビデンスレベル V)。ニューロパチーに起因する痛みに対する対策として複数のガイドラインが提唱されており、内容は神経因性疼痛全般に対するもの²⁾ (エビデンスレベル VI)、有痛性糖尿病性ニューロパチーを対象としたもの³⁾ (エビデンスレベル VI)、有痛性 (painful) ニューロパチーに対するものなど様々である。神経因性疼痛には種々の原因があるが、その原因によって治療法を変えなければならない根拠には乏しいとされており⁴⁾ (エビデンスレベル VI)、痛みの強い CIDP に対する治療は一般的な神経因性疼痛に対する治療法を援用してよいものと考えられる。神経因性疼痛に対する欧州神経学会の 2010 年改訂ガイドラインでは、レベル A の推奨薬物として三環系抗うつ薬⁵⁾ (エビデンスレベル I)、プレガバリン⁶⁾ (エビデンスレベル I)、ガバペンチン⁷⁾ (エビデンスレベル I)、トラマドール⁸⁾ (エビデンスレベル I)、オピオイド系薬物⁹⁾ (エビデンスレベル I)、デュロキセチン¹⁰⁾ (エビデンスレベル I)、ベンラファキシン¹¹⁾ (エビデンスレベル II) などの内服薬に加えてリドカインの局所使用¹²⁾ (エビデンスレベル I)、カプサイシン (貼付薬またはクリーム)¹³⁾ (エビデンスレベル I) などをあげている。三環系抗うつ薬とガバペンチン、ガバペンチンとオピオイド系薬物のそれぞれ併用も推奨されている²⁾ (エビ

デンスレベル VI)。米国神経学会などが中心になって提唱している有痛性糖尿病性ニューロパチーの治療ガイドラインでは、レベル A の推奨薬物としてプレガバリンがあげられ、レベル B としてベンラファキシン、デュロキセチン、アミトリプチリン、ガバペンチン、バルプロ酸、オピオイド系薬物、カプサイシンが記載されている³⁾ (エビデンスレベル VI)。

文献

- 1) Boukhris S, Magy L, Khalil M, et al. Pain as the presenting symptom of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). *J Neurol Sci.* 2007; **254**: 33–38.
- 2) Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010; **17**: 1113–e88.
- 3) Bril V, England J, Franklin GM, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology.* 2011; **76**: 1758–1765.
- 4) Hansson PT, Dickenson AH. Pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain conditions based on shared commonalities despite multiple etiologies. *Pain.* 2005; **113**: 251–254.
- 5) Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007: CD005454.
- 6) Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care.* 2008; **31**: 1448–1454.
- 7) Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011: CD007938.
- 8) Hollingshead J, Duhmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; **3**: CD003726.
- 9) Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; **3**: CD006146.
- 10) Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009: CD007115.
- 11) Kadiroglu AK, Sit D, Kayabasi H, et al. The effect of venlafaxine HCl on painful peripheral diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2008; **22**: 241–245.
- 12) Khaliq W, Alam S, Puri N. Topical lidocaine for the treatment of postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007: CD004846.
- 13) Derry S, Lloyd R, Moore RA, et al. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009: CD007393.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 5 月 2 日)

((((CIDP[JMLA])) AND (("therapy"[SH] OR therapy[TIAB] OR "therapeutics"[MH] OR therapeutics[TIAB]) OR ("therapy"[SH] OR therapy[TIAB] OR treatment[TIAB]) OR "treatment outcome"[MH])) AND ("pain"[MeSH Terms] OR "pain"[tiab] OR "painful"[tiab])) OR (((neuropath*[TIAB] AND (pain[TW] OR painful[TIAB])) AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Practice Guideline"[PT] OR "Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Systematic"[Filter])) AND ((Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP] : "3000"[DP]))

検索結果 982 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 18 日)

CIDP/JMLA and (疼痛/TH or 痛み/AL or 有痛/AL) and (治療/TH or 治療/TA or (SH=治療,薬物療法,外科の療法,移植,食事療法,精神療法,放射線療法)) and (PT=会議録除く CK=ヒト)

検索結果 18 件

Clinical Question 7-27

7. 治療

筋萎縮の著明な症例の治療はどうするか

推奨

①筋萎縮の著明な症例は治療に難渋することが予想されるが、一般的な治療と同じく、第1選択薬からの治療が推奨される(グレードC1)。

背景・目的

CIDPでの著明な筋萎縮は予後不良因子にあげられている。筋萎縮が高度である症例に対する治療方針に関するエビデンスを明らかにする。

解説・エビデンス

筋萎縮をきたしたCIDPを対象とした分析疫学的研究はない。Iijimaらによる経静脈的免疫グロブリン療法(IVIg)を行った日本人CIDP 312例を対象とした後方視的解析では、筋萎縮の存在のほか、筋萎縮と関連するものと考えられる3ヵ月以上進行する慢性進行性の臨床経過、電気生理学的検査での複合筋活動電位(CMAP)低下、治療開始の遅延などがnon-responderを規定する因子であることが明らかとなっており¹⁾(エビデンスレベルIVb)、筋萎縮の著明な例の治療は困難であるものと想定される。四肢遠位筋の筋萎縮が著明なCIDP症例に対する治療として、IVIg²⁾(エビデンスレベルV、ただし舌萎縮の合併もあり)、副腎皮質ステロイド薬³⁾(エビデンスレベルV)、副腎皮質ステロイド薬+シクロホスファミド³⁾(エビデンスレベルV)が奏効した症例の報告がある。

文献

- 1) Iijima M, Yamamoto M, Hirayama M, et al. Clinical and electrophysiologic correlates of IVIg responsiveness in CIDP. *Neurology*. 2005; **64**: 1471-1475.
- 2) Hemmi S, Kutoku Y, Inoue K, et al. Tongue fasciculations in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*. 2008; **38**: 1341-1343.
- 3) Mizuno K, Nagamatsu M, Hattori N, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with diffuse and massive peripheral nerve hypertrophy: distinctive clinical and magnetic resonance imaging features. *Muscle Nerve*. 1998; **21**: 805-808.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 7 日)

CIDP[JMLA] AND ("MuscularAatrophy"[MH] OR (("muscular"[TIAB] OR muscle[TIAB]) AND (atrophy[TIAB] OR atrophic[TIAB])) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP])
検索結果 43 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 18 日)

CIDP/JMLA and (筋萎縮症/TH or 筋萎縮/AL) and (治療/TH or 治療/TA or (SH=治療,薬物療法,外科の療法,移植,食事療法,精神療法,放射線療法)) and (PT=会議録除く CK=ヒト)
検索結果 24 件

Clinical Question 7-28

7. 治療

運動失調が著明な症例の治療をどうするか

推奨

①一般的な治療と同じく、第1選択薬からの治療が推奨される（グレードC1）。

背景・目的

CIDPは大径線維が優位に障害されるため、重度の深部感覚障害に基づく運動失調を呈する症例がまれでない。運動失調が著明な症例に対する治療選択のエビデンスを明らかにする。

解説・エビデンス

運動失調をきたしたCIDPの治療に関する分析疫学的研究はない。Hahnらによる30例のCIDP患者に対する経静脈的免疫グロブリン療法(IVIg)のクロスオーバーランダム化比較対照試験(RCT)では、感覚障害が主体であることが反応不良と関連する因子であるとされた¹⁾(エビデンスレベルII)が、この論文以外では感覚障害と予後不良、または運動失調が著明な症例に対する特殊な治療戦略の必要性に言及した研究はみられなかった。Ohkoshiらによる失調が顕著な(ataxic form)CIDP5例のケースシリーズでは、3例に経口副腎ステロイド薬、1例にステロイドパルスに続く経口副腎皮質ステロイド薬、1例にDFPPに続く経口副腎皮質ステロイド薬投与が行われ、全例に症状の改善がみられた²⁾(エビデンスレベルV)。その他は一例報告が数件みられるのみである。副腎皮質ステロイド薬の静注パルス後の経口副腎皮質ステロイド薬³⁾(エビデンスレベルV)、経口副腎皮質ステロイド薬とIVIgの併用^{4,5)}(エビデンスレベルV)、IVIg後にIFNβ-1aを追加⁶⁾(エビデンスレベルV)し、それぞれ感覚障害に奏効したという一例報告がある。一方、横隔神経麻痺による呼吸筋麻痺と感覚失調が合併した66歳症例で、副腎皮質ステロイド薬により呼吸筋麻痺のみ中等度改善、感覚失調は不変であったとする報告⁷⁾(エビデンスレベルV)がある。

文献

- 1) 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** (Pt 4): 1067-1077.
- 2) Ohkoshi N, Harada K, Nagata H, et al. Ataxic form of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: clinical features and pathological study of the sural nerves. *Eur Neurol*. 2001; **45**: 241-248.
- 3) Yato M, Ohkoshi N, Sato A, et al. Ataxic form of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP). *Eur J Neurol*. 2000; **7**: 227-230.
- 4) Stockdale RC, Biswas CK. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with ataxia. *J R Soc Med*. 2004; **97**: 338-339.

- 5) Mazzucco S, Ferrari S, Mezzina C, et al. Hyperpyrexia-triggered relapses in an unusual case of ataxic chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurol Sci.* 2006; **27**: 176–179.
- 6) Villa AM, Garcea O, Di Egidio M, et al. Interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: case report. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004; **62**: 892–894.
- 7) Tataroglu C, Ozkul A, Sair A. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and respiratory failure due to phrenic nerve involvement. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2010; **12**: 42–46.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 7 日)

CIDP[JMLA] AND ("ataxia"[MH] OR "ataxia"[TIAB] OR "ataxic"[TIAB]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP]

検索結果 59 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 18 日)

CIDP/JMLA and (運動失調症/TH or 運動失調/AL) and (治療/TH or 治療/TA or (SH=治療,薬物療法,外科的療法,移植,食事療法,精神療法,放射線療法)) and (PT=会議録除く CK=ヒト)

検索結果 3 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

Clinical Question 7-29

7. 治療

小児の CIDP の治療はどうか

推奨

- ①副腎皮質ステロイド薬は小児 CIDP に有効である可能性がある(グレード C1).
- ②経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) は小児 CIDP に有効である可能性がある(グレード C1).
- ③血漿交換法は小児 CIDP に有効である可能性がある(グレード C1)

背景・目的

小児期発症の CIDP は症例数が少なく、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 では治療に対する反応性が良好であり、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²⁾。

解説・エビデンス

小児 CIDP では遺伝性ニューロパチー類似の症候(凹足、末梢神経肥厚など)がみられることがあり、診断上注意が必要である¹⁾(エビデンスレベル VI)。小児の 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意見がある。しかし、小児 CIDP の治療に関するデザインされたランダム化比較対照試験の報告はなく、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。最も多く用いられている治療法は経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) と副腎皮質ステロイド薬であるが、両者の優劣を検討した研究は行われていない。単純血漿交換法がこれに次ぐ頻度で行われており、一部の報告では免疫抑制薬が試みられている。

馬場らによる CIDP 56 例(うち小児 12 例)の治療経験によれば、副腎皮質ステロイド薬、血漿浄化療法、IVIg のいずれにも反応しない 12 例のうち小児は 1 例のみであった。また長期間再発のない完全寛解の 2 例はいずれも小児で、小児 CIDP の予後が比較的良好であることを示している²⁾(エビデンスレベル V)。

1) 経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg)

IVIg は総量として 2,000 mg/kg 体重を 1~5 日間で投与するという方法が主に用いられている。多くの例で少なくとも一時的に有効であり、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しばしばある。

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、記載されているものでは初期量として1~2mg/kg 体重から開始し、4~6週使用したあとに漸減するプロトコー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、長期投与を余儀なくされる。メチルプレドニゾロンによるパルス療法例は症例報告レベルにとどまる。なお副腎皮質ステロイド薬の長期投与には、成長障害の副作用があるので、小児の年齢や身長を参考に状況に応じた対応が必要になる。

3) 単純血漿交換法 (PE)

単純血漿交換法 (PE) 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。小児ではその実施の困難さから、エキスパートレビューでは副腎皮質ステロイド薬やIVIgに続く第2選択として位置づけられていることが多い。

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) の報告がある。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が、一方で副作用のため中止された症例もある。CPAの使用例は症例報告レベルにとどまっている。

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. 45: 233-240, 1993
- 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 7 日)
CIDP[JMLA] AND ("therapy"[SH] OR "therapeutics"[MH]) AND ("infant"[MH] OR "child"[MH] OR "adolescent"[MH]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP]
検索結果 183 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 19 日)
(CIDP/JMLA and ((治療/TH or 治療/TA) or (SH=治療,薬物療法,外科的療法,移植,食事療法,精神療法,放射線療法) and ((小児/TH or 小児/TA or 児童/TA or 幼児/TH or 幼児/TA) or (CK=胎児,新生児,乳児(1~23 ヶ月),幼児(2~5),小児(6~2),青年期(13~18))) and (LA=日本語,英語 and PT=会議録除く and CK=ヒト))
検索結果 47 件

Clinical Question 8-1 8. リハビリテーション

リハビリテーションは CIDP に有効か

推奨

①運動機能に対するリハビリテーションにより、筋力の改善だけでなく、疲労感の改善、心理的側面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(グレードC1)。急性期において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性症候群の予防が重要である。

背景・目的

慢性的な末梢神経障害をきたす CIDP 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・エビデンス

CIDP のみを対象にしたランダム化比較対照試験の報告はない。ニューロパチー全般における運動療法に関するメタアナリシスでは、その効果に関して強いエビデンスは示されていない¹⁾ (エビデンスレベル I)。CIDP 患者 18 例 (うち 8 例は M 蛋白血症を伴う) を含む慢性ニューロパチー患者 28 例を対象とした研究で機能予後に対してリハビリテーションの有効性を示唆する報告がある。自転車をごく運動を 1 日 20 分以内で 6 週間行い、筋力スコアが有意に改善した²⁾ (エビデンスレベル III)。しかし、努力性肺活量、歩行能力、健康尺度 (Medical Outcome Study 36-item short-form health status scale : SF-36) に有意な改善はみられなかった。GBS (ギラン・バレー症候群) 16 例と CIDP 4 例を対象とした研究では、医学的管理下で週に 3 回、12 週間の運動トレーニングを施行し、筋力、疲労度、不安・うつなどの心理的状態、SF-36 の身体機能項目が有意に改善し³⁾ (エビデンスレベル V)、筋力増強作用以外の付加的効果を持つ可能性が指摘されている⁴⁾ (エビデンスレベル V)。CIDP においてしばしば疲労感が問題になり⁵⁾ (エビデンスレベル V)、QOL を下げる原因となる。CIDP 20 例と MGUS を伴うニューロパチー 8 例を対象とした疲労度に関する調査でも、その疲労は肉体的機能低下と有意に相関し、寛解期においても主要な症状となることが示され⁶⁾ (エビデンスレベル IVb) ていることから、疲労感を改善することは重要である。

CIDP では、活動誘発性脱力 (activity-induced weakness) を生じることが知られている。CIDP 52 例の検討では、その 58% の症例に活動誘発性脱力を認め、CIDP では活動誘発性脱力に関して健常者の約 6 倍のリスクを有することが指摘されている⁷⁾ (エビデンスレベル IVb)。しかし、リハビリテーションにおける活動誘発性脱力の影響は検討されていない。実際のリハビリテーションでは疲労を避け、障害筋の過用に注意し、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。急性期では関節の屈曲拘縮、過伸展を防ぎ、関節可動域を維持するなど廃用性症候群の予防が重要となる⁸⁾ (エビデンスレベル VI)。CIDP における感覚神経障害に対するリハビリテーションの報告はない。

文献

- 1) White CM, Pritchard J, Turner-Stokes L. Exercise for people with peripheral neuropathy (review). The Cochrane Collaboration 2004; 4: CD003904. (注: メタアナリシスでありエビデンスレベル I であるが, 対象は CIDP/MMN に限局したものではなく様々なニューロパチーを包含した分析である)
- 2) Ruhland J, Shields R. The effects of a home exercise programme on impairment and health related quality of life in persons with chronic peripheral neuropathies. Phys Ther. 1997; 77: 1026-1039. (注: CIDP 患者 18 名を含む慢性ニューロパチー 28 名を対象とした研究)
- 3) Garssen MP, Bussmann JB, Schmitz PI, et al. Physical training and fatigue, fitness, and quality of life in Guillain-Barré syndrome and CIDP. Neurology. 2004; 63: 2393-2395. (注: GBS 16 例と CIDP 4 例を対象とした研究)
- 4) 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-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Rehabil Med. 2007; 39: 121-125. (注: GBS 16 例と CIDP 4 例を対象とした研究)
- 5) Westblad ME, Forsberg A, Press R. Disability and health status in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Disabil Rehabil. 2009; 31: 720-725.
- 6) Merckies ISJ, Schmitz PIM, Samijn JPA, et al. Fatigue in immune-mediated polyneuropathies. Neurology. 1999; 53: 1648-1654.
- 7) Straver DCG, van den Berg LH, van Doorn PA, et al. Symptoms of activity-induced weakness in peripheral nervous system disorders. J Peripheral Nerv Syst. 2011; 16: 108-112.
- 8) 斎藤豊和, 吉井文均, 野村恭一. ギラン・バレー症候群. 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー, 多巣性運動ニューロパチー, 一般向き(患者・家族)・医療従事者への手引き書, 日本製薬株式会社, 2010: 27-33, 50-51.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索日 2011 年 12 月 1 日)

CIDP[JMLA] AND (rehabilitation[MH] OR rehabilitation OR "exercise therapy"[MH] OR "exercise therapy" OR "Physical Therapy Modalities"[MH] OR Physiotherap*[TIAB] OR "Physical therapeutic"[TIAB] OR "Physical therapy"[TIAB] OR "Physical therapies"[TIAB] OR "Physical Therapy Techniques"[MH]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP]

検索結果 37 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 19 日)

CIDP/JMLA AND (リハビリテーション/TH or リハビリテーション/AL) AND (LA=日本語 PT=会議録除く CK=ヒト)

検索結果 14 件

ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

Clinical Question 9-1

9. 妊娠・出産

妊娠を望む CIDP 患者にはどのように対応すべきか

回答

- 妊娠中、特に妊娠第 3 期に再発、増悪を生じる可能性が高く注意深い観察が必要である。
- 妊娠中に増悪した場合は、副腎皮質ステロイド薬の経口あるいはパルス療法、経静脈的免疫グロブリン療法、血漿浄化療法(単純血漿交換法、二重膜濾過法、免疫吸着法)の施行が可能である。ただし副腎皮質ステロイド薬の使用は妊娠第 1 期では催奇形性を示す報告があり注意を要する。また妊娠中の同薬の長期投与は早産、新生児・乳児の低体重を示す傾向があり慎重に投与すべきである。
- 免疫抑制薬は妊婦および妊娠している可能性がある場合には原則禁忌である。

背景・目的

CIDP の患者が妊娠を望む際には、妊娠が CIDP の状態に及ぼす影響、妊娠中の治療法選択における注意すべき点を理解しておくことが重要である。

解説・エビデンス

1) 妊娠・出産が CIDP に与える影響

妊娠可能な年齢の女性において、CIDP の発症はまれであり、妊娠が CIDP に及ぼす影響に関して十分な根拠を示す研究はない。しかしながら妊娠が CIDP の発症あるいは増悪を引き起こすことを示唆する研究がある¹⁾ (エビデンスレベル IVb)。CIDP に罹患した 17~50 歳の 16 例の女性を対象とし妊娠歴のある 9 例の女性における 15 回の妊娠を後方視的に調べた。非妊娠時の年間再発率 (0.17) は妊娠歴のない 7 名の年間再発率 (0.13) とほぼ同じであったが、妊娠歴のある 9 名の妊娠期間中の年間再発率は 0.53 と有意に高かった (0.53 vs 0.17, $p=0.02$; 0.53 vs 0.13, $p=0.01$)¹⁾。症例報告でも妊娠中~後期に CIDP の発症、再発を示す例が多く^{2~6)} (エビデンスレベル V)、特に妊娠後期で CIDP の発症・再燃のリスクが高いとされる。また妊娠を経るたびに妊娠期間中での再燃時期が早くなった例が報告されている²⁾ (エビデンスレベル V)。妊娠期間中に治療を控えたため再発が増加した報告はない。分娩直後に症状が改善した報告があり^{4,5)} (エビデンスレベル V)、分娩時に血中コルチゾール値がピークとなることから (非妊娠時の 7~8 倍)⁷⁾ (エビデンスレベル IVa)、内因性コルチゾールの急激な増加が神経症状改善に関連している可能性がある^{4,5)} (エビデンスレベル V)。しかしながらこれらの症例ではその後 (分娩後 7~9 日) に CIDP の再燃、増悪がみられている^{4~6)} (エビデンスレベル V)。分娩後は急速に糖質コルチコイド合成が低下し、分娩後 6 日目以降は非妊娠時に戻ると考えられており⁷⁾ (エビデンスレベル IVa)⁸⁾ (エビデンスレベル IVb)、内因性コルチゾールの減少が分娩後の CIDP の増悪に

関与している可能性が指摘されている。したがって、分娩直後に CIDP の症状が改善しても、その後 1 週間前後で再発、増悪する可能性を考慮した観察が必要となる。

妊娠中および分娩後の CIDP 再発、増悪に対する治療に関してエビデンスのある報告はないが、副腎皮質ステロイド薬経口投与によく反応するという症例報告がある³⁻⁶⁾ (**エビデンスレベル V**)。妊娠中および分娩後の増悪、発症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、血漿交換法、経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) を施行した場合も分娩、胎児に重大な影響を与えたという報告はない。CIDP 自体が胎児、妊娠に悪影響を及ぼしたという報告はない。

2) 妊娠期間における治療法の選択 (CQ 9-2 の解説 2 参照)

CIDP の妊娠、分娩、産褥期における治療に関してエビデンスのある報告はないが、CIDP で使用される薬剤の妊娠に及ぼす影響を十分に認識しておくことが重要である。妊娠時の薬剤投与に関する注意は多発性硬化症で検討されており、参考になる⁹⁾ (**エビデンスレベル VI**)。妊娠を望む場合は治療薬の妊娠、胎児に与える影響を十分に理解して治療法を選択する必要がある (CQ 9-2 の解説 2 参照)。

3) 経口避妊薬の服用に関して

経口避妊薬を使用する場合、CIDP が増悪する可能性を示唆する症例報告がある。妊娠に関連して発症、再発した CIDP 例で経口避妊薬服用後も再発がみられている²⁾ (**エビデンスレベル V**)。妊娠中再発したエピソードを持つ多発性根神経炎例で経口避妊薬の服用に関連して再発を生じた報告がある¹⁰⁾ (**エビデンスレベル V**)。経口避妊薬の服用を避けるエビデンスはないが、使用する場合は注意深い観察が必要である。

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根神経炎 (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根神経炎の 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根神経炎の 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) 高橋宏明, 丸尾 猛, 米田嘉次ほか. 母児相関における corticosteroids の動態とその臨床的意義. *日産婦会誌*. 1984; **36**: 805-814.
- 8) Friedman M, Beard RW. Plasma 11-hydroxycorticosteroids in pregnancy and the puerperium. *J Obstet Gynaecol Brit Cwlth*. 1966; **73**: 123-130.
- 9) 「多発性硬化症治療ガイドライン」作成委員会 (編), 日本神経学会, 日本神経免疫学会, 日本神経治療学会 (監修). 多発性硬化症治療ガイドライン, 2010: 135-141.
- 10) d'Ambrosio G, de Angelis G. Guillain-Barré syndrome in pregnancy. *Rev Neurol*. 1985; **141**: 33-37.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索日 2011 年 12 月 1 日)

CIDP[JMLA] AND (anomaly OR teratogenic OR peripartal[TIAB]) OR perinatal [TIAB] OR "breast feeding"[TIAB] OR "lactation"[TIAB] OR Pregnancy OR pregnancies OR pregnant OR Gestation OR Parturition* OR Birth OR Births OR Childbirth OR Childbirths OR parturient) AND "1973"[DP]: "3000"[DP]

検索結果 28 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 19 日)

CIDP/JMLA and (妊娠/TH or 妊娠/AL or 周産期/TH or 周産期/AL or 妊産婦/TH or 妊婦/AL or 授乳/TH or 授乳/AL or 産褥/TH or 産褥/AL or 妊娠管理/TH or 妊娠管理/AL) and (LA=日本語 PT=会議録除く CK=ヒト)

検索結果 8 件

ほかにハンドサーチによる重要文献を追加，製薬会社添付文書，ガイドライン，単行書および，それらの引用文献も参考とした。

CIDP の治療中に妊娠した場合はどのように対応すべきか

回答

- 妊娠の継続，分娩は可能である。妊娠第 3 期に再発・増悪する可能性が高く，注意深い観察が必要である。
- 副腎皮質ステロイド薬は継続して差し支えないが，妊娠第 1 期における同薬の投与は催奇形性を示す報告があり注意を要する。妊娠中の同薬の長期投与は早産，新生児・乳児の低体重を示す傾向があり慎重に投与すべきである。
- 妊娠中に増悪した場合は副腎皮質ステロイド薬の経口あるいはステロイドパルス療法，経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg)，血漿浄化療法 (単純血漿交換法，二重膜濾過法，免疫吸着法) が可能である。
- 免疫抑制薬は原則禁忌である。

背景・目的

CIDP は免疫修飾療法を継続している場合が多く，妊娠した際には治療の妊娠・胎児への影響を考慮し適切に対処する必要がある。CIDP は妊娠第 3 期に再発しやすく，再発・増悪した場合にどのように対処すべきかを理解しておく必要がある。

解説・エビデンス

1) 妊娠・出産が CIDP に与える影響 (CQ 9-1 の解説 1 参照)

妊娠期間中は CIDP の発症・増悪の頻度が有意に高いことが後方視的研究で示されている¹⁾ (エビデンスレベル IVb)。妊娠中に CIDP の発症，再発を示す症例報告も多く²⁻⁶⁾ (エビデンスレベル V)，特に妊娠第 3 期で発症・再燃のリスクが高い。妊娠を経るたびに妊娠期間中の再燃の時期が早くなった例も報告されており²⁾，第 1 子以降の妊娠では妊娠中の再発・増悪はより早期に起こる可能性がある。

2) 妊娠期間における治療法の選択

CIDP の妊娠，分娩，産褥期における治療に関してエビデンスのある報告はないが，CIDP で使用しうる薬剤の，妊娠に与える影響を十分に認識しておくことが重要である。妊娠時の薬剤投与に関する注意は多発性硬化症における場合が母集団も多く参考になる⁷⁾ (エビデンスレベル VI)。

アザチオプリン，ミトキサントロン，メトトレキサートなどの免疫抑制薬は米国食品医薬局 (FDA) の薬剤胎児危険度分類でカテゴリー D または X に属し，妊婦または妊娠している可能性のある女性には原則禁忌である (表 1)。したがって，妊娠が判明した場合は，これらの薬剤を

表 1 米国 FDA 胎児危険度分類

カテゴリー A	Controlled studies show no risk : 適切で対照のある研究において妊娠第 1 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。
カテゴリー B	No evidence of risk in humans : 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、妊婦における適切で対照のある研究は存在しない。あるいは動物実験で有害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。
カテゴリー C	Risk cannot be ruled out : 動物実験では胎児への有害作用が確認されているが、妊婦における適切で対照のある研究が存在しない。そ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認められる場合がある。 プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、シクロスポリン、タクロリムス、免疫グロブリン、リツキシマブ
カテゴリー D	Positive evidence of risk : 使用・市販後の調査、あるいは人における研究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る。その潜在的利益が潜在的リスクを上回り妊婦への使用が認められる場合がある。 アザチオプリン
カテゴリー X	Contraindicated in pregnancy : 動物および人における研究で明らかに胎児異常が示されている、あるいは使用・市販後の調査で有害作用による胎児へのリスクを示す明確なエビデンスがある。また、妊婦に対する使用に関連したリスクが潜在的な利益よりも明らかに大きい。(事実上の禁忌) メトトレキサート

中止して副腎皮質ステロイド薬を含む他の免疫療法に切り替えて妊娠に備える必要があり、場合によっては副腎皮質ステロイド薬の用量を増やすこともある。アザチオプリンに関しては、妊娠早期の投与により早産や低体重児が増える危険性(各オッズ比 2.40, 2.07)、心室中隔欠損症/心房中隔欠損症も増える危険性がある(オッズ比 2.82)が、その増加は軽度であり⁸⁾(エビデンスレベル IVa)、授乳による児への影響も少ないため、疾患活動性の高い妊婦においては使用を考慮されてもよいとする意見がある⁸⁾(エビデンスレベル IVa)⁹⁾(エビデンスレベル VI)。シクロスポリンは FDA 薬剤胎児危険度分類でカテゴリー C であり、妊婦への使用で有意な催奇形性の増加はない¹⁰⁾(エビデンスレベル I)が、早産が増える傾向があることから注意が必要となる¹⁰⁾(エビデンスレベル I)。妊娠および胎児に対する安全性、副作用に関してアザチオプリン、シクロスポリンと副腎皮質ステロイド薬を比較した報告はない。

副腎皮質ステロイド薬も上述の FDA の分類でカテゴリー C であり、また胎盤通過性があることから妊娠第 1 期には高用量の副腎皮質ステロイド薬を投与しないほうがよい^{11,12)}(エビデンスレベル VI)。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を発症、増悪させるだけでなく、第 1 期に投与された場合には胎児の口蓋裂の頻度を 3 倍以上上昇させることが知られている¹³⁾(エビデンスレベル IVa)。この前向きコホート研究では副腎皮質ステロイド薬の曝露群(27±29mg/日)で有意に在胎週数は短く(38±3 週, $p=0.0001$)、早産児(<37 週)が多く(17%, $p=0.0001$)、低体重であった¹³⁾。副腎皮質ステロイド薬を服用中の場合はこれらの危険性を認識して妊娠に望む必要があり、主治医はそのことを十分に説明する必要がある。

副腎皮質ステロイド薬を服用中でも授乳は比較的安全と考えられている。母乳中のプレドニ

ズロン (PSL) 濃度は母体への PSL 投与量の 0.1% 以下である。80 mg/日を服用しても母乳からの PSL 摂取量は乳児の内因性コルチゾール分泌量 (2 mg/日以上) の 10% 未満となり、母乳を介しての乳児への影響は少ない¹⁴⁾ (エビデンスレベル IVb)。通常の経口投与量では授乳を止める必要はない¹⁵⁾ (エビデンスレベル VI)。

CIDP の急激な増悪、重症化に対しては、血漿浄化療法、IVIg も有効である。血漿浄化療法は妊婦への安全性、有効性は確立されていないが、症例報告レベルでは重篤な合併症もなく、比較的安全で有効な治療法と考えられる^{16~19)} (エビデンスレベル V)。二重膜濾過法、免疫吸着法を選択すれば未知の病原体に汚染される可能性を低減できるが、CIDP に対する有効性が単純血漿交換法と同等か否かについてエビデンスのある報告はない。IVIg は FDA の薬剤胎児危険度分類でカテゴリー C であるが、母体への副作用も低く、胎児の発達に重篤な作用を及ぼしたという報告はない。妊娠時の CIDP における IVIg の有効性、安全性に関してエビデンスのある報告はない。しかし安全性に関しては、再発寛解型の多発性硬化症罹患の妊婦に妊娠時から分娩後の期間に IVIg を投与した後方視的研究があり、妊婦、胎児に重篤な副作用は認められていない²⁰⁾ (エビデンスレベル III)。再発寛解型多発性硬化症 14 例の妊婦を対象に分娩後に IVIg を投与し 3 ヶ月以上観察した研究では、授乳は可能であり母体および児への悪影響もみられなかった²¹⁾ (エビデンスレベル V)。したがって、妊娠期間中、分娩後の増悪に対して IVIg は治療のひとつのオプションとなる。ただし免疫グロブリン製剤は血液製剤であり、その添付文書にも記載があるようにヒトパルボウイルス B19 の感染の可能性は否定できないため、妊娠中の使用に関しては慎重に検討する必要がある²²⁾ (エビデンスレベル VI)。治療上の有益性が危険性を上回ると判断した場合に、先に述べた感染のリスクを患者に説明したうえで投与すべきである。

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根神経炎 (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根神経炎の 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根神経炎の 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) 「多発性硬化症治療ガイドライン」作成委員会 (編), 日本神経学会, 日本神経免疫学会, 日本神経治療学会 (監修). 多発性硬化症治療ガイドライン, 2010: 135-141.
- 8) Cleary BJ, Källén B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009; **85**: 647-654.
- 9) Elliot AB, Chakravarty EF. Immunosuppressive medications during pregnancy and lactation in women with autoimmune disease. *Women's health* 2010; **6**: 431-442.
- 10) Bar Oz B, Hackman R, Einaron T, et al. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation*. 2001; **71**: 1051-1055.
- 11) Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, et al.; EFNS Task Force on Treatment of Multiple Sclerosis Relapses. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol*. 2005; **12**: 939-946.
- 12) Ferrero S, Pretta S, Ragni N. Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet*

I. 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー

- Gynecol Reprod Biol. 2004; **115**: 3–9.
- 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, Rane A. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr*. 1985; **106**: 1008–1011.
 - 15) Kitridou RC, Goodwin TM. The fetus in Systemic Lupus Erythematosus. *Dubois' Lupus Erythematosus*, 7th Ed, Wallace DJ, Hahn BH (eds), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2006; 1039–1057.
 - 16) Hanafusa N, Noiri E, Yamashita T, et al. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2006; **10**: 498–503.
 - 17) Micheloud D, Nuño L, Rodríguez-Mahou M, et al. Efficacy and safety of Etanercept, high-dose intravenous gammaglobulin and plasmapheresis combined therapy for lupus diffuse proliferative nephritis complicating pregnancy. *Lupus*. 2006; **15**: 881–885.
 - 18) Novak DJ, Tyler LN, Reddy RL, Barsoom MJ. Plasmapheresis and intravenous immune globulin for the treatment of D alloimmunization in pregnancy. *J Clin Apher*. 2008; **23**: 183–185.
 - 19) 神崎昭浩, 本村政勝. 抗 MuSK 抗体陽性の重症筋無力症の妊婦例と新生児一過性重症筋無力症児例. *臨床神経学*. 2011; **51**: 188–191.
 - 20) Achiron A, Kishner I, Dolev M, et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2004; **251**: 1133–1137.
 - 21) Orvieto R, Achiron R, Rotstein Z, et al. Pregnancy and multiple sclerosis: a 2-year experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999; **82**: 191–194.
 - 22) 帝人ファーマ(株). 静注用人免疫グロブリン 献血ベニコロン-I 添付文書, 2007年1月.

検索式・参考にした二次資料

CQ 9-1 に同じ。ほかに重要文献をハンドサーチで追加した。

ワクチン接種は CIDP 再発に影響するか、またワクチン接種は可能か

回答

- CIDP 患者において一部のワクチン接種後の再発の報告がある。
- ワクチン接種は禁忌ではないが、リスクとベネフィットを考慮すべきである。

背景・目的

新型インフルエンザの流行や、肺炎球菌ワクチンの普及に伴って、CIDP 患者においてもワクチン接種の機会が増加している。ワクチン接種の CIDP への影響について、これまでの報告を検討する。

解説・エビデンス

ワクチンは国ごとに製剤が少しずつ異なり、海外ではアジュバント入りの製剤もある。そのため、わが国においては、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。そのなかで報告がやや多いのはインフルエンザワクチンである。インフルエンザワクチン接種による CIDP の再発リスクの影響を検討した無作為比較試験はないが、インフルエンザワクチン接種後の神経症状増悪は、4.3~20.8%で認められている^{1,2)} (エビデンスレベル IVa)。しかしながら、サンプルサイズが小さく限定的な結果であり、年齢や免疫抑制状態を考慮したうえで接種の是非を決めるべきである。また、インフルエンザワクチン³⁾ (エビデンスレベル V)あるいは風疹ワクチン⁴⁾ (エビデンスレベル V)接種後に CIDP を新規発症した報告がある。

肺炎球菌ワクチン接種による CIDP 再発への影響を検討した無作為比較試験はない。Pritchard らは 33.3% (2/6 例) で症状増悪を報告しているが¹⁾ (エビデンスレベル VI)、少数での検討であり、インフルエンザワクチン同様、年齢や免疫抑制状態を考慮したうえで接種の是非を決めるべきである。また破傷風ワクチン接種でも 8.7% (2/23 例) で症状増悪が認められており¹⁾ (エビデンスレベル IVa)、他にも症状増悪の症例報告がある⁵⁾ (エビデンスレベル IVa)。そのため 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。

脳卒中や多発性硬化症などと異なり、CIDP の再発は経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) などの治療薬の効果の減弱よりは自然に発生しうるものであり、一度の再発が不可逆的な後遺症を残すものでもないため、CIDP 再発率の増加があるという理由によって、すべてのワクチン接種を否定するものではない。それぞれのワクチンのベネフィットが多ければ、接種は考慮される。

文献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Brostoff JM, Beitverda Y, Birns J. Post-influenza vaccine chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Age Ageing*. 2008; **37**: 229–230.
- 4) Sanz PG, García Méndez CV, Cueto AL, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in a patient with systemic lupus erythematosus and good outcome with rituximab treatment. *Rheumatol Int*. 2011 Sep 16. [Epub ahead of print]
- 5) Hughes RA, Choudhary PP, Osborn M, et al. Immunization and risk of relapse of Guillain-Barré syndrome or chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*. 1996; **19**: 1230–1231.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 2 日)

CIDP[JMLA] AND ("Immunization"[Mesh] OR vaccin*[TW]) AND Humans[MH] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND "1973"[DP]: "3000"[DP]

検索結果 37 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 19 日)

CIDP/JMLA AND(ワクチン/TH or ワクチン/AL)

検索結果 2 件

患者，家族にどのようなアドバイス（精神的・社会的配慮）が必要か

推奨

- ①CIDP・MMN 患者（およびその家族）には以下の事項について情報を提供する，もしくは情報を得る方法を指導する（**グレードC1**）．すなわち，①CIDP・MMN についての一般的な知識，②治療とリハビリの重要性，③治療薬の種類と効果，④副作用，情報を得られる団体や組織，⑤利用できる公的援助，などがあげられる．

背景・目的

CIDP（および MMN）患者・家族に配慮すべきアドバイスについては，個々の患者の必要性に応じて上記内容について説明する．

解説・エビデンス

CIDP における各種の身体障害は，日常生活と社会参加を制限し，QOL を低下させる．専門的な知識を有する神経内科医のもとでの継続した治療が推奨される．

また，慢性経過で再発・寛解を繰り返すという CIDP の特性上，経済的問題や精神的問題などへの配慮も必要である．学生の場合，学業への影響も懸念される．できる限り負担を軽減するため，各種支援制度や団体など（CQ 10-4 参照）を利用したうえでの相互連携が重要となる．

全国 CIDP サポートグループは，CIDP（MMN を含む）の患者会であり，CIDP 関連情報の発信・支援を行っている．

〈全国 CIDP サポートグループ〉

〒170-8470 東京都豊島区西巢鴨 3-20-1 大正大学 青木研究室内

TEL&FAX：050-2200-5803 E-Mail：cidp_ofc@yahoo.co.jp

ホームページ：http://www.cidp-sgj.org/

文献

- 1) Merkies IS, Hughes RA, Donofrio P, et al; ICE Study Group. Understanding the consequences of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy from impairments to activity and participation restrictions and reduced quality of life: the ICE study. J Peripher Nerv Syst. 2010; 15: 208-215.
- 2) 小鷹昌明, 青木 聡, 釘宮明美ほか. 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーの実態—全国 CIDP サポートグループによるアンケート調査—. 神経内科. 2008; 69: 266-273
- 3) 小鷹昌明. 各種難病の最新治療情報—慢性炎症性脱髄性多発神経炎の臨床像—その具体的事例と治療—. 難病と在宅ケア. 2009; 15: 41-46

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 2 日)

((((mental OR family OR psychological) AND (support* OR consideration* or help)) OR "home care")

検索結果 40 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 19 日)

CIDP/JMLA AND(家族看護/TH or 家族支援/AL or 精神の援助/TH or 精神の支援/AL or 精神の負担/TH or 精神の負担/AL or 心理的負担/AL or 心理的支援/TA)

検索結果 1 件

CIDP に罹患している場合、外科手術および麻酔は可能か

推奨

- ① CIDP での全身麻酔下手術はおそらく安全である (グレード C1)。
- ② 筋弛緩薬、特に脱分極性筋弛緩薬の投与は慎重に行う (グレード C1)。

背景・目的

一般的に、神経疾患における外科手術・麻酔においては、術後の神経症状増悪が懸念される。CIDP における手術経験の報告および麻酔薬の選択について検討する。

解説・エビデンス

CIDP における全身麻酔下手術の安全性に関しては症例報告にとどまるが、術中・術後ともに問題なかったとの報告が多い^{1~4)} (エビデンスレベル V)。

ギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome : GBS) では、脱分極性筋弛緩薬による高カリウム血症から、心停止に至った報告がある。同様の脱髄疾患である CIDP でも投与は控えたほうがよい^{5~7)} (エビデンスレベル V)。一方、非脱分極性筋弛緩薬の効果が遷延した CIDP 1 例の報告があり、非脱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が望ましい⁸⁾ (エビデンスレベル VI)。

脊髄硬膜下麻酔 (脊椎麻酔)、硬膜外麻酔の安全性に関するエビデンスはない^{9~11)} (エビデンスレベル V)。したがって、術後に神経症状が増悪した場合、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。

文献

- 1) 相良光正, 具志堅隆, 入部玄太郎ほか. 慢性炎症性脱髄性多発神経根ニューロパチーの麻酔経験. 臨床麻酔. 1993; 17: 256
- 2) 柏木里恵子, 西村祥一, 西川晴子ほか. 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー合併透析患者の全身麻酔経験. 麻酔. 2009; 58: 442-444
- 3) 遠藤友規, 山崎正志, 大河昭彦ほか. 慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) と頸椎症性脊髄症の合併例に対する手術経験. 日本脊髄障害医学会雑誌. 2008; 21: 154-155
- 4) 丸山大介, 一宮尚裕, 飛世史則. 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー合併患者に対する気腹手術の麻酔経験. 臨床麻酔. 2010; 34: 1925-1926
- 5) Feldman JM. Cardiac arrest after succinylcholine administration in a pregnant patient recovered from Guillain-Barré syndrome. Anesthesiology. 1990; 72: 942-944.
- 6) Dalman JE, Verhagen WI. Cardiac arrest in Guillain-Barré syndrome and the use of suxamethonium. Acta Neurol Belg. 1994; 94: 259-261.
- 7) Hor JY. Cardiac arrhythmia after succinylcholine administration in a patient with Guillain-Barré syn-

I. 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー

- drome—a case report. *Middle East J Anesthesiol.* 2010; **20**: 881–883.
- 8) 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
 - 9) Schabel JE. Subarachnoid block for a patient with progressive chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Anesth Analg.* 2001; **93**: 1304–1306
 - 10) 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.
 - 11) 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.

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 2 日)

CIDP[JMLA] AND ("Surgical Procedures, Operative"[mh] OR "surgical operation" OR "surgery" OR "anesthesia")

検索結果 234 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 19 日)

CIDP/JMLA AND ((SH=外科的療法) OR (麻酔/TH or 麻酔/AL))

検索結果 9 件

CIDP・MMN 患者をサポートする制度、団体にはどのようなものがあるか

回答

- CIDP 患者の医療費助成としては、特定疾患研究事業の難病医療費支援制度がある。
- 患者会として、全国 CIDP サポートグループがあり、CIDP 関連情報の発信・支援を行っている。

背景・目的

CIDP・MMN は、慢性の経過であるという疾患特性上、経済的・精神的問題を抱えることが多く、各種医療サービス機関との連携が重要である。

解説・エビデンス

CIDP は、特定疾患治療研究事業の難病医療費支援制度の対象疾患となっており、都道府県に申請し認定されると、「特定疾患医療受給証」が交付される。収入に応じて一部負担金がある。一方、MMN は、難治性疾患克服研究事業の対象疾患ではあるが、医療費助成の対象疾患には含まれない。CIDP も一般の神経筋疾患と同様に、症状の重症度に合わせて、身体障害者手帳の交付を受けることができる。各都道府県の都道府県難病相談・支援センターでも相談を受け付けている (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/1361>)。

CIDP・MMN に関する難病支援関連制度についての情報は、難病情報センターのホームページに詳しく記載されている (<http://www.nanbyou.or.jp/>)。

また、全国 CIDP サポートグループは、CIDP の患者会であり、CIDP 関連情報の発信・支援を行っている (<http://www.cidp-sgj.org/>)。

患者が孤立しないように、ソーシャルワーカー、訪問看護ステーション、デイ・ケアなどの関連職種と連携をとりあうことも重要である。

検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2011 年 12 月 2 日)

CIDP[JMLA] AND ("home care services"[MH] OR social support[MHH] OR ((Psychosocial OR Social) AND (support OR Network*)) OR "Patient-Centered Care"[MH] OR "support system" OR "support group" OR "health system"[MH])

検索結果 2 件

医中誌 (検索 2011 年 12 月 19 日)

CIDP/JMLA AND ((保健医療サービス/TH or 保健医療サービス/AL) or (自助グループ/TH or 自助グループ/AL) or (難病/TH or 難病/AL))

検索結果 29 件

付録：検索式について

1. PubMed

CIDP[JMLA]は以下の式を表す

```
(((((("chronic inflammatory demyelinating polyneuritis"[TIAB] OR "chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies"[TIAB] OR "chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy"[TIAB] OR "chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated"[TIAB] OR "chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy diagnosis"[TIAB] OR "chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting"[TIAB] OR "chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuritis"[TIAB] OR "chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathies"[TIAB] OR "chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy"[TIAB] OR "chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy cidp"[TIAB] OR "chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy"[TIAB]) OR ("Chronic Inflammatory"[TIAB] AND ((polyradiculopathies[TIAB] OR polyradiculopathy[TIAB]) OR (polyradiculoneuropathies[TIAB] OR polyradiculoneuropathy[TIAB] OR polyradiculoneuropathy[TIAB]))) OR (chronic[TIAB] AND "inflammatory polyradiculopathy"[TIAB])) OR "Polyradiculoneuropathy, Chronic Inflammatory Demyelinating"[MH] AND ("1973"[DP] : "3000"[DP])) OR (((("Polyradiculoneuropathy"[MH] AND "Demyelinating Diseases"[MH] AND ("1979"[DP] : "2000"[DP])) OR ("Demyelinating Diseases"[MH] AND "Polyneuropathies"[MH] AND ("1973"[DP] : "1978"[DP]))) AND "chronic inflammatory"[TIAB]) OR ((((((("Polyradiculoneuropathy"[MH] AND "Demyelinating diseases"[MH] AND ("1979"[DP] : "2000"[DP])) OR ("demyelinating diseases"[MH] AND "polyneuropathies"[MH] AND ("1973"[DP] : "1978"[DP]))) AND (DADS[TIAB] OR MADSAM[TIAB] OR motor[TIAB] OR sensory[TIAB] OR Sensorimotor[TIAB])) OR ("Lewis sumner syndrome"[TIAB] OR (neuropathy[TIAB] AND MADSAM[TIAB])) OR (neuropathy[TIAB] AND DADS[TIAB])) AND ("1973"[DP] : "3000"[DP])) NOT (Guillain-Barre[TIAB] OR "Guillain-Barre Syndrome"[MH]))
```

2. 医中誌

CIDP/JMLA は以下の式を表す

(多発性根神経障害-慢性炎症性脱髄性/TH or CIDP/TA or "chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy"/TA or 慢性炎症性脱髄性多発神経/TA or 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー/TA or MADSAM/TA or Lewis-Sumner/TA) or (((神経根症/TH or 神経根炎/AL or 多発性神経根障害/TH) and (脱髄疾患/TH or 脱髄疾患/AL) and 慢性/AL) or ((多発ニューロパチー/TH or 多発ニューロパシー/AL) and 慢性炎症性脱髄性/AL))

3. Cochrane Library

CIDP

((chronic AND inflammatory AND demyelinat* AND (polyneur* OR polyradiculoneuropath*)) OR CIDP

2011年12月10日にこの式で検索を行い72件であったためCQ毎の検索はせずすべてのCQでこの結果を用いた。