

日本神経治療学会 / 日本神経免疫学会合同
治療ガイドライン (案)

ギラン・バレー症候群 (GBS) / 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP)
治療ガイドライン

はじめに

このガイドラインはギラン・バレー症候群（GBS）および慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）に対して現在施行されている治療法のエビデンスを示すものである。GBS および CIDP は、神経疾患の中でも治療法の有効性に関する多くのエビデンスが明らかにされてきた疾患である。このことは GBS と CIDP が適切な治療法の選択と実施によって、治療効果が十分に期待できる疾患であることを示すものである。両疾患はあらゆる年代に発症しうる疾患であり、その発症様式、症候、病態は個々の症例により多彩であり、治療に対する反応性も症例により異なることが知られている。臨床医は個々の症例に特有な臨床症候に配慮し、最もふさわしい治療法を選択し、治療の効果を上げる必要がある。このガイドラインはそのための指針となるものである。

このガイドラインの基礎になる文献は、The Cochrane database、MEDLINE により検索を行い、選択した。さらに和文誌についても医学中央雑誌から検索し選出した。治療法に関する各々の文献のエビデンスレベルは Agency for Health Care Policy and Reserch (AHCPR) に基づき評価した。

AHCPR スケール

| Level of Evidence | Study Design |
|-------------------|---|
| I a | ランダム化比較試験のメタアナリシスによる (Evidence obtained from meta-analysis of randomized controlled trials) |
| I b | 少なくとも一つのランダム化比較試験による (Evidence obtained from at least one randomized controlled trial) |
| II a | 少なくとも一つがよくデザインされた非ランダム化比較試験による (Evidence obtained from at least one well controlled study without randomization) |
| II b | 少なくとも一つの他のタイプがよくデザインされた準実験的な研究による (Evidence obtained from at least one other type of well designed Quasi-experimental study) |
| III | よくデザインされた非実験的記述的研究による。比較研究、相関研究、ケースコントロール研究など (Evidence obtained from well designed non experimental descriptive studies; such as comparative studies, correlation studies and case control studies) |
| IV | 専門家委員会のレポートや意見 and / or 権威者の臨床試験 (Evidence obtained from expert committee reports or opinions and / or clinical experience of respected authorities) |

(US Department of Health and Human Services: Agency for Health Care Policy and Research, Clinical Practice Guidelines No. 1, Acute pain Management: operation or medical procedures and trauma. AHCPR Publication No. 92-0032, 1993, p107)

ギラン・バレー症候群 (GBS) 治療ガイドライン

1 GBS の概要

- a 歴史と定義
- b 病態
- c 疫学
- d 臨床症状と診断
- e 予後

2 GBS の治療方針

- a 治療法の選択
- b 重症例の管理
- c 疼痛に対する管理
- d 再燃、再発時の治療方針
- e 軸索障害型 GBS の治療方針
- f 小児 GBS の治療方針

3 Fisher 症候群の治療方針

4 GBS の治療法

- a 血液浄化療法
- b 免疫グロブリン静注療法
- c 副腎皮質ステロイド
- d ビタミン剤
- e 保存的療法

5 診断基準

1. GBS の概要

a. 歴史と定義

ギラン・バレー症候群 (GBS) は、1859 年 Landry により最初に記載され(1)、その後 1916 年に Guillain、Barré、Strohl らにより報告されて以来知られるようになった(2)。GBS はその発症様式、臨床症候、脳脊髄液所見ならびに経過に特徴を有する末梢神経疾患である。病理学的には炎症所見を伴う脱髄が主体であり、急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy : AIDP) とほぼ同義語であると考えられてきた(3)。しかし近年、電気生理学的ならびに組織学的検討により、従来の AIDP とは異なり一次的に末梢神経の軸索が障害される軸索障害型 GBS の存在が知られるようになった(4)。現在、GBS は脱髄型 GBS と軸索障害型 GBS の両者を含み、前者は AIDP として、後者は運動神経の軸索が障害される acute motor axonal neuropathy (AMAN) と感覚神経の軸索も障害される acute motor sensory axonal neuropathy (AMSAN) とに分けられている(5)。また、軸索障害型 GBS は *Campylobacter jejuni* 感染の関連が強く示唆されている。

b. 病態

GBS の病態は、ウイルスや細菌感染などが契機となって引き起こされる自己免疫性疾患と考えられている。血清中に各種の抗糖脂質抗体が出現することが報告されており、何らかの感染因子が免疫系を刺激し、抗体産生を促しているのではないかと推察されている。ガングリオシドをはじめとする糖脂質は末梢神経の髄鞘を構成しており、一部の例では抗糖脂質抗体が、標的となる抗原部位に特異的に結合することによって、末梢神経障害を引き起こしているものと考えられている。

c. 疫学

GBS は世界中のあらゆる地域で発症し、人口 10 万人あたりの年間発生率は 0.6～1.9 人前後とされる。本邦の年間発生率は 1998 年の厚生省免疫性神経疾患調査研究班の全国調査では人口 10 万人あたり 1.15 人であった。平均発症年齢は 39 歳で、男女比は 3 : 2 とやや男性に多く認められた(6)。GBS の約 7 割に先行感染症状が認められ、上気道炎症状、次いで胃腸症状が多い。先行感染の主要な病原体は *Campylobacter jejuni*、サイトメガロウイルス、Epstein-Barr ウイルス、*Mycoplasma pneumoniae* である(7)。

d. 臨床症状と診断

GBS の基本的な臨床症状は、四肢の弛緩性麻痺、深部反射消失を主徴とする多発ニューロパチーである。約 7 割で前駆症状として上気道感染、下痢などの先行感染症状を呈する。典型的な例では、前駆症状から数日～数週間後に下肢から筋力低下が始まり、次第に上肢へ拡大する。脳神経障害がみられることが多く、5 割に顔面神経麻痺、3 割に球麻痺、1 割に外眼筋麻痺を伴う。深部反射は消失ないし低下する。また、多くの例で手袋靴下型の異常感覚を認める。発症初期に大腿部、臀部、腰背部に疼痛を伴うことがある。重症例では呼吸筋が侵され、人工呼吸器の装着を必要とする場合がある。不

整脈、高血圧、起立性低血圧など自律神経障害が約半数にみられる。神経症候の進行は急速で、通常4週以内にピークに達する。その後回復が始まり、单相性の経過をたどる。

診断基準は1978年にAsburyらによって提唱された(8)。その後改訂され、現在はAsburyとCornblathによるGBS診断基準が頻用されている(表1)(9)。また、GBSの重症度にはHughesのfunctional gradeが使用されることが多い。(10)

Grade 0 正常

Grade 1 軽微な神経症候を認める

Grade 2 歩行器、またはそれに相当する支持なしで5mの歩行が可能

Grade 3 歩行器、または支持があれば5mの歩行が可能

Grade 4 ベッド上あるいは車椅子に限定(支持があっても5mの歩行が不可能)

Grade 5 補助換気を要する

Grade 6 死亡

GBSにはいくつかの亜型が提唱されている(11)。外眼筋麻痺、運動失調、深部反射消失を主徴とするFisher症候群、感覚障害を欠く純粹運動型GBS、咽頭・頸部・上腕部に筋力低下が限局する咽頭・頸部・上腕型GBS、両下肢に限局した筋力低下を呈する対麻痺型GBSなどである。Fisher症候群ではIgG抗GQ1b抗体が血清に高率に検出されることが知られており(12)、病態と密接に関連している。

e. 予後

GBSは一般に予後良好であり、多くは6か月以内に自然治癒するとされていたが(13)、英国で行われた調査結果では、発症1年後に8%の患者は死亡、9%は神経症候が遷延化して介助なしで歩行不能であり、走ることができるまでに回復した症例は62%にとどまっていた(14)。

GBSの予後不良因子として、①高齢者、②先行感染として下痢症状の存在、③発症時およびピーク時に高度の麻痺があること(特に人工呼吸を必要とする呼吸筋麻痺)④電気生理学的に軸索障害を疑わせる所見を有することなどがある(15、16)。

参考文献

1. Landry O: Note sur la paralysie ascendante aigue. *Gaz Hebd Med Paris* 472: 486, 1859
2. Guillain G, et al: Sur un syndrome de radiculonevrite avec hyperalbuminose du liquide cephalo-rachidien sans reaction cellulaire: remarques sur les caracteres cliniques et graphiques des reflexes tendineux. *Bull Soc Med Hop Paris* 40: 1462, 1916
3. Arnason BGW, et al: Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. In: *Peripheral Neuropathy* (Dyck PJ, Thomas PK, et al. eds) 3rd ed. pp1437-1497, WB Saunders TE. et al: Philadelphia, 1993
4. Feasby TE, et al: An acute axonal form of Guillain-Barré polyneuropathy. *Brain* 109: 1115-1126, 1986
5. Griffin JW, et al: Pathology of the motor-sensory axonal Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 39: 17-28, 1996
6. 斉藤豊和、他：Guillain-Barré 症候群全国疫学調査：第一次アンケート調査の結果報告．厚生省免疫性神経疾患調査研究班平成 10 年度報告書: 59-60, 1999
7. Jacobs BC, et al: The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *Neurology* 51: 1110-1115, 1998
8. Asbury AK, et al: Criteria for diagnosis of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 3: 565-566, 1978
9. Asbury AK, et al: Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 27: S21-24, 1990
10. Hughes RAC, et al: Control trial of prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* ii: 750-753, 1978
11. Ropper AH, et al: Guillain-Barré syndrome, p18-21, 106-121, 128-145, FA Davis Company Philadelphia, 1991
12. Chiba A, et al: Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. *Ann Neurol* 31: 677-679, 1992
13. Beghi E, et al: Guillain-Barré syndrome: clinico-epidemiologic features and effect of influenza vaccine. *Arch Neurol* 42: 1053-1057, 1985
14. Rees JH et al: Epidemiological study of Guillain-Barré syndrome in southeast England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64: 74—77, 1998
15. Winer JB et al: Prognosis in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2 : 1202-1203, 1985
16. The prognosis and main prognostic indicators of Guillain-Barré syndrome. A multicentre prospective study of 297 patients. The Italian Guillain-Barré Study Group. *Brain* 119: 2053-2061, 1996

2. GBS の治療方針

a. 治療法の選択

GBS に対しランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) で有効性が確立されている治療法は単純血漿交換 (plasma exchange : PE) および免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin : IVIg) である(1-4) . PE および IVIg は同等の有効性を示すことが明らかになっている . しかし、現時点では PE と IVIg のいずれを第一選択とすべきかという点に対するエビデンスはない . そのため、それぞれの治療法の長所、短所とともに、患者側の要因 (性、年齢、基礎疾患、合併症など) を考慮して、患者に十分なインフォームドコンセントを得て、治療法を選択する必要がある .

IVIg はヒト免疫グロブリン 400mg/kg/日を 4—6 時間かけてゆっくり点滴静注し、これを 5 日間、連日投与する方法が行われる(5、6) . 患者が①高齢者あるいは小児、②体重 40Kg 未満の患者、③頻脈、不整脈、著明な血圧の変動など心血管系の自律神経障害を有する、④循環不全状態にある、⑤全身感染症を合併する場合には、PE が施行困難であり、IVIg が第一選択となろう . 一方、IVIg は免疫グロブリン製剤に対してショック、過敏症の既往のある患者には禁忌であり、さらに、IgA 欠損症、腎機能障害、脳・心血管障害またはその既往のある患者、血栓・塞栓症の危険性の高い患者の場合、免疫グロブリン製剤は慎重投与である . そのような場合は、PE を選択する必要がある . PE は 1 回につき、40ml/kg 体重の血漿処理を行う . その際副作用としての血圧低下に十分な留意が必要である . また、PE の置換液にはアルブミンを用い、新鮮凍結血漿は使用すべきではない(7) . 発症後 7 日以内のできるだけ早期に治療を開始することが重要であり、予後を決するとされている . また、PE の至適回数については、比較的軽症な 5m 以上歩ける場合には 2 回、5m 以上歩けない中等症以上には合計 4 回が至適であることが欧米の大規模試験で示されている(8) .

PE と IVIg の有効性には有意差はないが、治療法の簡便性や上記に述べたような幅広い適応があることから、IVIg が治療の第一選択とされることが多い .

本邦で高頻度を選択される二重膜濾過血漿交換 (double-filtration plasmapheresis : DFPP)、免疫吸着 (immunoabsorption plasmapheresis : IAPP) はエビデンスを踏まえた治療法としては確立していないが、PE と同等の有効性を示唆する少数例での報告はある(9、10) . PE に準じて、一回につき 40mg/kg 体重の血漿処理を行う . DFPP、IAPP の至適回数は確立していないが、7 回を目安とする .

副腎皮質ステロイドは、RCT により経口、静注療法のいずれも有効性は否定されており、単独での使用は行うべきではない(11、12) .

b. 重症例の管理

呼吸筋麻痺、球麻痺、不整脈や血圧の変動などの自律神経障害はしばしば死因に結びつくことがある . このような重症例の場合では特に全身管理が重要となる . 心電図、血圧、血中酸素飽和度などをモニターできる集中治療室での管理が望ましい(13) . 呼吸筋麻痺に対しては、患者が呼吸苦を自覚したり、喀痰の排出が困難な場合、肺活量や血液ガス分析をくり返し施行する . 努力性肺活量が 20ml / kg 以下の場合、または肺活量の測定が困難な場合でも PaO₂ が 60mmHg 以下、または PaCO₂ が

50mmHg 以上の場合には速やかに気管内挿管を行う。努力性肺活量が 10～15ml / kg 以下となったら、人工呼吸管理を考慮する(14)。呼吸筋麻痺は長期化する場合があります、特に高齢者や呼吸器系の基礎疾患がある場合、人工呼吸管理が 1 か月以上にわたる場合には、気管切開を行う必要がある(15)。呼吸不全に伴う細菌性肺炎や無気肺などの合併に対して、予防や早期治療に努める。嚥下障害が強い場合では経管栄養を行う。心血管系の自律神経障害に対しては、心電図や自動血圧計によるモニタリングを行う。不整脈に対しては一時的なペースメーカーの装着を必要とすることがある(16)。排尿障害に対しては、尿路感染症に留意して導尿などによる管理が必要である。

尿崩症、ADH 分泌異常症が合併することがあるので、尿量、脱水の有無、血清および尿の浸透圧と電解質を随時チェックして必要に応じて速やかに対応する。

運動障害が高度で長期臥床を伴う場合、深部静脈血栓症などを合併することがあるため、弾性ストッキングなどを適宜着用させて予防に努める。また長期臥床による廃用性の筋萎縮、関節拘縮は機能予後に大きく影響するため、時期に応じた適切なリハビリテーションが必要である。

c. 疼痛に対する管理

GBS では、しばしば疼痛が問題となる。発症初期に大腿部、臀部、腰背部などに激痛を訴えることがある(17、18)。非麻薬系鎮痛剤を用いて対処するが、改善されない場合は麻薬系鎮痛剤を用いてコントロールを図る。坐骨神経痛様の激しい痛みに対しては、硬膜外ブロックが効果的なことがある(19、20)。さらに、回復過程においても神経再生に伴って疼痛が生じることがある。これは運動などで増悪するためリハビリへの制限となり、機能予後を低下させる一因となるので、種々の鎮痛剤や抗うつ剤、抗けいれん剤の服用でコントロールを図る。

d. 再燃、再発時の治療方針

治療により筋力低下が改善した後に、症状が再燃する場合がある。初回治療法の差異による再燃頻度に対する見解は一致していないが、再燃した場合には、初回治療にかかわらず再度同様の治療を施行することで改善がみられることがいくつかの報告で示されている(21-25)。

時に、GBS の再燃の診断で再度同様の治療を行ったにもかかわらず、再燃をくり返す場合がある。その中に CIDP が混在している可能性があるため注意が必要である(26、27)。血液浄化療法、IVIg をくり返しても改善傾向がみられない場合や 8 週間以上の進行がみられる場合は GBS の診断を考え直す必要があり、CIDP の診断がつけば速やかに副腎皮質ステロイド治療を含めた適切な治療を開始すべきである。

完全に症状が回復した後、数年を経ておこる再発性 GBS に対しても、初回と同様の免疫治療を行うことで改善がみられる(28)。

e. 軸索障害型 GBS の治療方針

軸索障害型 GBS を対象とした臨床試験は、海外・本邦を含めてまだないが、軸索障害型 GBS との関連が指摘されている抗ガングリオシド抗体陽性 GBS に対する治療の報告は散見される。Yuki らによると、1992 年のオランダでの大規模な RCT にエントリーした 132 例中、25 例(19%)が、抗 GM1b 抗体陽性で *Campylobacter jejuni* などの消化器系先行感染を認めており、また、これらの症例は急速な進行と高度な運動障害を特徴とし、治療に関してはIVIg が有効であったとしている(29)。Kuwabara らは、IgG 抗 GM1 抗体陽性を示す GBS24 例をIVIg 群(10 例)と血液浄化療法群(14 例)とにわけて検討し、IVIg 群で機能改善度および著明改善率が有意に高く、IgG 抗 GM1 抗体陽性を示す GBS では、IVIg は血液浄化療法よりすぐれた治療である可能性が示された(30)。軸索障害型 GBS が欧米より多く存在する本邦では、この病型に対する治療法の開発が望まれる。

f. 小児 GBS の治療方針

小児 GBS を対象とした大規模な RCT はなく、少数例での治療の報告があるのみである。Gurses らは小児 GBS18 例に対し、IVIg (1g/kg/日・2 日間) 投与群 9 例と非投与群 9 例を比較し、IVIg 投与群での速やかな回復を示した(31)。Zafeiriou らは、小児 GBS において歩行機能の回復期間を短縮するために、IVIg (2g/kg) 一回投与が有効であることを報告した(32)。さらに、Singhi らは重症小児 GBS 33 例に対してIVIg (400mg/kg/日・5 日間) を投与し、呼吸筋障害の進行を抑え、気管内挿管や人工呼吸器管理を多くの症例で回避しえたと報告した(33)。以上の臨床試験の結果から、小児 GBS においてもIVIg は有効な治療法であると考えられる。

3. Fisher 症候群の治療方針

多くは単相性の経過で数週間以内に自然回復するため、積極的な治療はあまり行われておらず、大規模な臨床試験はない。少数例の検討では、血液浄化療法やIVIg が回復を迅速化するという報告がなされている(34、35)。本疾患は予後良好であり、数週間で回復するため、治療の必要性については個々の症例にあわせて適宜判断する。

その他の GBS の亜型である咽頭・頸部・上腕型 GBS や対麻痺型 GBS も GBS に準じた治療を行う。

参考文献

1. (Ib) Guillain-Barré Syndrome Study Group: Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 35: 1096-1104, 1985
2. (Ib) French Cooperative Group in plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 22: 753-761, 1987
3. (Ib) van der Meché FGA, et al: A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *New Engl J Med* 326: 1123-1129, 1992
4. (Ib) Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group: Randomized trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 349: 225-230, 1997
5. (IV) Sater RA, et al.: Treatment of Guillain-Barré syndrome with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 51: S9-S15, 1998
6. (IV) 野村恭一: AIDP をめぐる最近の話題 ,免疫グロブリンによる Guillain-Barré 症候群の治療 . *神経免疫* 7 (2): 203-209, 1999
7. (IV) 熊崎正夫: 血液製剤の使用指針 . 血液製剤の使用にあたって . 財団法人血液製剤調査機構編 p16-20, 2000
8. (Ib) French Cooperative Group on plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 41: 298-306, 1997
9. (III) 桑原 聡、他 : ギラン・ バレー症候群における二重濾過法,免疫吸着法によるプラズマフェレーシスの有効性 . *臨床神経* 36: 289-292, 1996
10. (II) Haupt WF, et al: Apheresis and selective adsorption plus immunoglobulin treatment in Guillain-Barré syndrome. *Ther Apher* 4: 198-200, 2000
11. (Ib) Hughes RAC, et al: Control trial of prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* ii: 750-753, 1978
12. (Ib) Guillain-Barré syndrome steroid trial group: Double blind trail of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 341: 586-590, 1993
13. (IV) Hund EF, et al: Intensive management and treatment of severe Guillain-Barré syndrome. *Crit Care Med* 21: 433-446, 1993
14. (IV) Ropper AH, et al: Guillain-Barré syndrome: management of respiratory failure. *Neurology* 35: 1662-1665, 1985
15. (IV) Lawn ND, et al: Tracheostomy in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 8: 1058-1062, 1999
16. (IV) Emmons PR, et al: Cardiac monitoring and demand pacemaker in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 32: 59-61, 1975

17. Ropper AH, et al: Pain in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 41: 511-514, 1984
18. Moulin DE, et al: Pain in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 48: 328-331, 1997
19. (IV) Rosenfeld B, et al: Epidural morphine treatment of pain in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 43: 1194-1196, 1986
20. (IV) Genis D, et al: Epidural morphine analgesia in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 52: 999-1001, 1989
21. Osterman PO, et al: Early relapse of acute inflammatory polyradiculoneuropathy after successful treatment with plasma exchange. *Acta Neurol Scand* 77: 273-277, 1988
22. Ropper AE, et al: Limited relapse in Guillain-Barré syndrome after plasma exchange. *Arch Neurol* 45: 314-315, 1988
23. Kleyweg RP, et al: Treatment related fluctuations in Guillain-Barre syndrome after high-dose immunoglobulins or plasma-exchange. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54: 957-960, 1991
24. Visser LH, et al: Risk factors for treatment related clinical fluctuations in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64: 242-244, 1998
25. Romano LG, et al: Relapses in the Guillain-Barré syndrome after treatment with intravenous immune globulin or plasma exchange. *Muscle Nerve* 21: 1327-1330, 1998
26. (IV) McCombe PA, et al: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy a clinical and electrophysiological study of 92 cases. *Brain* 110: 1617-1630, 1987
27. (IV) Mori K, et al: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting with features of GBS. *Neurology* 58: 979-82, 2002
28. Wijdicks EFM, et al: Acute relapsing Guillain-Barré syndrome after long asymptomatic intervals. *Arch Neurol* 47: 82-84, 1990
29. (III) Yuki N, et al: Clinical features and response to treatment in Guillain-Barré syndrome associated with antibodies to GM1b ganglioside. *Ann Neurol* 47: 314-321, 2000
30. (II) Kuwabara S, et al: Intravenous immunoglobulin therapy for Guillain-Barré syndrome with IgG anti-GM1 antibody. *Muscle Nerve* 24: 54-58, 2001
31. Gurses N, et al: Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barré syndrome. *Scand J Infect Dis* 27: 241-243, 1995
32. (II) Zafeiriou DI, et al: Single dose immunoglobulin therapy for childhood Guillain-Barré syndrome. *Brain Dev* 19: 323-325, 1997
33. (II) Singhi SC, et al: Intravenous immunoglobulin in very severe childhood Guillain-Barré syndrome. *Ann Trop Paediatr* 19: 167-174, 1999
34. (IV) Littlewood R, et al: Successful plasmapheresis in the Miller Fisher syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)* 282: 778, 1981
35. (IV) Arakawa Y, et al: The use of intravenous immunoglobulin in Miller Fisher syndrome. *Brain*

Dev 15: 231-233, 1993

4. GBS の治療法

a. 血液浄化療法

血液浄化療法は、血中から GBS の発症に關与する液性因子を除去することを目的とする治療法である。1978 年、Brettle らが GBS に対する血液浄化療法の有効性を最初に報告して以来(1)、血液浄化療法が相次いで施行されるようになり、現在までに RCT が多数行われている(2、3)。血液浄化療法で用いられるのは、①PE、②DFPP、③IAPP の 3 方法である。欧米ではほとんどが PE であり、現在までに行われている RCT が PE を対象としている。一方、本邦では DFPP、IAPP が高頻度に用いられてきた(4)。

一般的に血液浄化療法では低血圧、発熱、悪心・嘔吐、頭痛、蕁麻疹、呼吸困難、不整脈、出血傾向、血栓症、ショック、感染症などに留意する必要がある。小児、高齢者、体重 40kg 未満の患者、自律神経障害や循環不全、腎障害を認める患者、全身性感染症を合併する患者には適さない。また、ACE 阻害剤を内服している患者では一部の膜で血圧低下などがみられることがあるので注意が必要である。

本邦では、保険診療上、すべての血液浄化療法が月 7 回まで認められている。

(1) 単純血漿交換 (plasma exchange : PE)

GBS の血液浄化療法について、現在までに 2 つの大規模な RCT があり、その有効性が確立している。1985 年の北米における RCT は血漿 200～250ml/kg を 7～14 日間で交換する方法を用いた。重症 GBS 245 例を PE 群 122 例および対症療法群 123 例にわけて比較検討した結果、PE 群では人工呼吸器離脱が平均 24 日、歩行可能までの期間は平均 28 日と対症療法群に比べ早かった。さらに、長期経過の改善度は PE 群で有意に高かった。また 7 日以内に治療を開始した症例はそれ以上経過した時点で治療を開始した症例に比べ、障害の改善に要する日数が短く、結論として、発症 7 日以内に PE を施行することが特に重要であると報告した(2)。1987 年、フランスにおける GBS 220 例による多施設 RCT では、PE 群 109 例、対症療法群 111 例で治療効果を検討した。機能障害の改善までの期間、人工呼吸器使用率、人工呼吸器離脱までの期間、介助による歩行までの期間、自力歩行までの期間、入院期間いずれの評価項目においても PE 群が有意に優れていたと報告した。また、この RCT では PE 群をアルブミン置換群 57 例、新鮮凍結血漿群 (FFP) 52 例に分けて、置換液による治療効果、合併症などを検討しており、治療効果では両群に有意差はなかったが、FFP 群で合併症の頻度が高く、結論として置換液として FFP よりアルブミン液の使用を推奨している(3)。本邦においても、「財団法人血液製剤調査機構の血液製剤使用にあたって」のガイドラインで、GBS の PE 施行の際は、置換液としてアルブミン液を使用するように明記されている(5)。

PE の至適回数については、同じフランスのグループが 556 例の GBS を軽症例 (5m 歩行可能、Hughes の機能尺度 2 から 3 度)、中等度症例 (介助なしでは立位不可)、重症例 (人工呼吸器装着例、Hughes の機能尺度 5 度) の 3 群に分け、軽症例では経過観察あるいは PE 2 回、中等症例では PE 2 あるいは 4 回、重症例では PE 4 あるいは 6 回施行した。軽症例では運動障害の改善までの期間が PE

2回、中等症例では歩行可能までの期間がPE 4回が有効であった。重症例ではPE 4回とPE 6回との治療効果に有意差はなかった。この結果から、軽症例では2回のPE、中等症例および重症例は4回のPEが有効であるとし、重症例に6回以上のPEは必要ないものとしている(6)。

(2) 二重膜濾過血漿交換 (double filtration plasmapheresis : DFPP) および免疫吸着 (immunoadsorption plasmapheresis : IAPP)

PEと比べDFPP、IAPPともに大規模なRCTによる有効性の検討は少ない。Dinerらによる76例の検討では、IVIg、PE、IAPPのRCTを行い、この3群間において治療効果に明らかな有意差を認めなかったことから、IAPPはPEと同等の有効性があると報告し(7)。54例のGBSをPE群、IAPP群、IAPP+IVIg併用群の3群にわけて検討したHauptらの前向きな検討においても、IAPP群とPE群では効果に差異がなかったと報告した(8)。本邦では重症GBS (Hughesの機能尺度4、5度)例においてDFPP群が血液浄化非施行群に対して有意に改善がみられたという報告(9)や、過去のPEの報告例との比較から、IAPPが優れているとする報告(10)などがあり、少数例の検討ながらもDFPPやIAPPの有効性が示唆されている。

b. 免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin : IVIg)

GBSに対してはじめてIVIgを試みたのは1988年のKleywegらで、症例によっては有効な治療法であると報告した(11)。IVIgによる正確な効果発現機序は不明であるが、患者の免疫機構を刺激、抑制、調節することにより免疫応答機構全体を調節し、病態の改善に関与しているものと考えられている(12-14)。

すでにPEがGBSの治療法として確立していたため、PEを対照とした比較試験によってその有効性が論じられており、プラセボ対照の比較試験は行われてはいない。

van der Mechéらは、発症2週間以内の急性期GBS 150例についてIVIgとPEとの比較試験を行い、IVIgでは53%に、PEでは34%に有効性を認め、IVIgはPEと比較して同等以上の治療法であると報告した(15)。BrilらはGBS患者50例においてIVIgとPEの比較試験を行い、治療後1か月における改善度に両群間で差を認めなかったと報告した(16)。さらに、Plasma Exchange / Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Groupによる報告では、発症後2週間以内の成人GBS 383例を対象とした国際的多施設RCTを施行し、IVIg群、PE群、IVIg+PEの併用療法群の3群にわけて比較検討した。その結果、4週後の改善度についてIVIg群、PE群およびIVIg+PEの併用療法群はいずれもほぼ同程度の有効性を示した。以上より、IVIgとPEは同等の治療効果があり、両者を併用しても効果に差がないことが示された(17)。

近年、本邦においても急性期GBS 53例においてIVIgと血液浄化療法との小規模なRCTが行われた(18)。多施設での試験のため、血液浄化療法にはDFPP、IAPPが混在しているが、欧米における比較試験とほぼ同様に、IVIgと血液浄化療法とに同程度の有効性があることが確認された。

副作用では投与初期に頭痛、悪寒、筋肉痛、胸部苦悶感などがみられることがあり、その他、血栓

塞栓症（脳血栓、肺梗塞）、無菌性髄膜炎、皮疹、尿細管壊死などが報告されている。

IVIg は免疫グロブリン製剤に対してショック、過敏症の既往のある患者には禁忌であり、さらに、IgA 欠損症、腎機能障害、脳・心血管障害またはその既往のある患者、血栓・塞栓症の危険性の高い患者の場合、免疫グロブリン製剤は慎重投与である(19、20)。

c. 副腎皮質ステロイド

GBS における副腎皮質ステロイドの最初の使用報告は Shy らによるものである。彼らは 3 例の運動優位の多発神経炎にコルチゾンを投与したところ、無効であったと報告した(21)。しかし、その後 100 余例の報告例をもとに、副腎皮質ステロイドによって回復の促進と死亡率の減少がみられるとした Heller らの報告によりその有効性が強調された(22)。それ以降、効果については賛否両論があったが、現在は RCT によりその有効性は否定されている。

1978 年、Hughes らは GBS に対するはじめての副腎皮質ステロイドの RCT 施行し、副腎皮質ステロイドの有効性を否定した。この報告では、44 例の GBS 患者をプレドニゾン投与群（60mg/日・7 日間、次いで 40mg/日・4 日間、30mg/日・3 日間その後中止）と非投与群とに分け、1、3、12 か月後の神経症状を比較した。その結果、投与群は非投与群よりもむしろ改善が悪いという結果が報告された(23)。その後、1993 年に Guillain-Barré Syndrome Steroid Trial Group が GBS 242 例でメチルプレドニゾンの静注療法（500mg/日、5 日間）の効果を検討した。その結果、副腎皮質ステロイド群とプラセボ対照群では神経機能障害度、肺活量、人工呼吸器を必要とした期間、独歩可能までの期間、副作用、再発、電気生理学的所見のいずれの評価項目においても有意な差は認めなかったと報告した(24)。これらの結果をふまえて、現在では副腎皮質ステロイドの単独療法の有効性は内服療法、静注療法のいずれも否定されている。

血液浄化療法との併用療法に関しては、少数例での報告のみであり一定の見解がない。Mendell ら（1985）は、25 例の GBS で PE + ステロイド療法（経口プレドニゾン）群と対症療法のみでの対照群で治療効果を検討し、併用群は対照群と比べ有意な改善効果は得られなかったと報告した。すでに、PE は GBS に有効であることが確認されていたことをふまえて、プレドニゾンの投与が有害になった可能性を指摘し、経口プレドニゾンは PE と併用すべきでないと結論づけた(25)。

IVIg との併用療法に関しては、オープン試験での検討結果が報告されている(26)。この報告では、IVIg とメチルプレドニゾン（500mg/日、5 日間）の併用療法群 25 例と IVIg 単独治療群 74 例とを比較検討した。その結果、4 週後の改善度は併用療法群でより高く、独歩可能になるまでの平均期間が短縮したことより、併用療法は IVIg 単独治療より効果的であると報告した。今後さらに RCT の結果が待たれる。

d. ビタミン剤

ビタミン B、ビタミン E 製剤を使用することもあるが、効果に対する評価は十分ではない。

e . 保存的療法

呼吸筋麻痺、球麻痺、不整脈や血圧の変動などの自律神経障害がみられるような重症例では全身管理を十分に行い、心電図モニター、呼吸管理、経腸栄養、理学療法など施行できる集中管理室において治療することが望ましい。長期臥床にともなう深部静脈血栓症の合併予防に、弾性ストッキングなどを着用させることもある。尿路感染や誤嚥性肺炎などの感染予防も重要である。廃用性の筋萎縮、関節拘縮などを予防し、病状の早期回復のために、適切なリハビリテーションが必要である。他動的関節可動域訓練では関節や麻痺筋の損傷をおこすことがあるため、過度の伸展を行わないよう注意する必要がある。

参考文献

1. (IV) Brettle RP, et al: Treatment of acute polyneuropathy by plasma exchange. Lancet ii: 1100, 1978
2. (Ib) The Guillain-Barré Syndrome Study Group: Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. Neurology 35: 1096-1104, 1985
3. (Ib) French Cooperative Group in Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome: Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: Role of replacement fluids. Ann Neurol 22: 753-761, 1987
4. (IV) 渋谷統寿、他：ギラン・バレー症候群に対するプラスマフェレーシスの現況：全国実態調査（1990）。日本医事新報 3499: 28-31, 1991
5. (IV) 熊崎正夫：血液製剤の使用指針。血液製剤の使用にあたって。財団法人血液製剤調査機構編 p16-20, 2000
6. (Ib) French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome: Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol 41: 298-306, 1997
7. (Ib) Diener HC, et al.: A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barré syndrome. Eur Neurol 46:107-109, 2001
8. (II) Haupt WF, et al.: Apheresis and selective adsorption plus immunoglobulin treatment in Guillain-Barré syndrome. Ther Apher 4:198-200 2000
9. (III) 桑原 聡、他：ギラン・バレー症候群における二重濾過法,免疫吸着法によるプラスマフェレーシスの有効性。臨床神経 36: 289-292, 1996
10. (III) 荒木俊彦、他：ギラン・バレー症候群のトリプトファンカラムによる免疫吸着療法の検討：抗ガングリオシド抗体の検討も含めて。臨床神経 40: 979-985, 2000
11. (II) Kleyweg RP, et al.: Treatment of Guillain-Barré syndrome with high-dose gammaglobulin. Neurology 38:1639-1641,1988
12. Dwyer JM. Manipulating the immune system with immune globulin. N Engl J Med 326:107-116,

1992

13. Chapel H: Intravenous immunoglobulin therapy. *Q J Med* 89: 641-643, 1996
14. Marinos C, et al: Mechanism of action of intravenous immunoglobulin and therapeutic considerations in the treatment of autoimmune neurologic diseases. *Neurology* 51 (Suppl): S2-S8, 1998
15. (Ib) van der Meché FGA, et al: A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *New Engl J Med* 326: 1123-1129, 1992
16. (Ib) Bril V, et al: Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 46: 100-103, 1996
17. (Ib) Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group: Randomized trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 349: 225-230, 1997
18. (II) 野村恭一、他 : Guillain-Barré 症候群に対する免疫グロブリン療法と血漿交換療法とのランダム割り付け比較試験 . *神経治療* 18: 69-81, 2001
19. Burks AW, et al: Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with hypogammaglobulinemia. *N Engl J Med* 314: 560-564, 1986
20. Ellie E, et al: High-dose intravenous immune globulin and acute renal failure. *N Engl J Med* 327: 1032-1033, 1992
21. Shy GM, et al: Further studies on the effect of cortisone and ACTH in neurologic disorders. *Brain* 74:354, 1951
22. Heller GG, et al: Treatment of the Guillain-Barré syndrome: use of corticotropin and glucocorticoids. *Arch Neurol* 8: 179, 1963
23. (Ib) Hughes RAC, et al: Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* ii: 750-753, 1978
24. (Ib) Guillain-Barré Syndrome Steroid Trial Group: Double-blind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 341: 586-590, 1993
25. (Ib) Mendell JR, et al: Plasma exchange and prednisone in Guillain-Barré syndrome: a controlled randomized trial. *Neurology* 35: 1551-1555, 1985
26. (II) The Dutch Guillain-Barré Study Group: Treatment of Guillain-Barré syndrome with high-dose immune globulins combined with methylprednisolone: A pilot study. *Ann Neurol* 35: 749-752, 1994

5 . GBS の診断基準

I . 診断に必要な特徴

- A. 2 肢以上の進行性の筋力低下 . その程度は軽微な両下肢の筋力低下 (軽度の失調を伴うこともある) から、四肢、体幹、球麻痺、顔面神経麻痺、外転神経麻痺までを含む完全麻痺まで様々である .
- B. 深部反射消失 . 全ての深部反射消失が原則である . しかし、他の所見が矛盾しなければ、上腕二頭筋反射と膝蓋腱反射の明らかな低下と四肢遠位部の腱反射の消失でもよい .

II . 診断を強く支持する特徴

A. 臨床的特徴 (重要順)

1. 進行 : 筋力低下は急速に出現するが、4 週までには進行は停止する . 約 50% の症例では 2 週までに、80% は 3 週までに、90% 以上の症例では 4 週までに症候はピークに達する .
2. 比較的対称性 : 完全な左右対称性は稀である . しかし、通常 1 肢が障害された場合、対側も障害される .
3. 軽度の感覚障害を認める .
4. 脳神経障害 : 顔面神経麻痺は約 50% にみられ、両側性であることが多い . その他、球麻痺、外眼筋麻痺がみられる . また外眼筋麻痺やその他の脳神経障害で発症することがある . (5% 未満)
5. 回復 : 通常症状の進行が停止した後、2 から 4 週で回復し始めるが、数ヶ月も回復が遅れることがある . ほとんどの症例は機能的に回復する .
6. 自律神経障害 : 頻脈、その他の不整脈・起立性低血圧・高血圧・血管運動症状などの出現は診断を支持する . これらの所見は変動しやすく、肺梗塞などの他の原因によるものを除外する必要がある .
7. 神経症状の発症時に発熱を認めない .

・ 非定形例 (順不同) :

1. 神経症状の発症時に発熱を認める .
2. 痛みを伴う高度の感覚障害
3. 4 週を越えて進行 . 時に 4 週以上数週にわたって進行したり、軽度の再燃がみられる .
4. 症状の進行が停止しても回復を伴わない . または、永続的な重度の後遺症を残す .
5. 括約筋機能 : 通常括約筋機能は障害されない . しかし、症状の進展中に一時的に膀胱麻痺が生じることがある .
6. 中枢神経障害 : GBS は通常末梢神経の障害と考えられている . 中枢神経障害の存在は議

論のあるところである。小脳性と考えられる強い運動失調、構音障害、病的反射、境界不明瞭な髄節性感覚障害などの症状が時にみられるが、その他の所見が典型的であれば診断を除外する必要はない。

B. 診断を強く支持する髄液所見

1. 髄液蛋白：発症から 1 週以降で髄液蛋白が増加しているか、経時的な腰椎穿刺で髄液蛋白の増加がみられる。
2. 髄液細胞：単核球で、 $10/\text{mm}^3$ 以下

・ 亜型

1. 症状の発症後 1-10 週間に髄液蛋白の増加がみられない。(稀)
2. 髄液細胞が $11-50/\text{mm}^3$ の単核球

C. 診断を強く支持する電気生理学的所見

経過中ある時点で症例の 80% に神経伝導速度の遅延あるいは伝導ブロックを認め、伝導速度は通常正常の 60% 以下となる。しかし、症状は散在性であり、全ての神経が障害されるのではない。遠位潜時は正常の 3 倍にまで延長していることがある。伝導速度検査は発症数週間まで異常を示さないことがある。F 波は神経幹や神経根近位での伝導速度の低下をよく反映する。20% の症例では伝導速度検査で正常を示す。伝導速度検査は症数週後まで異常を示さないことがある。

III . 診断に疑いをもたせる特徴

1. 高度で持続性の非対称性の筋力低下
2. 持続性の膀胱直腸障害
3. 発症時の膀胱直腸障害
4. 髄液中の単核球が、 $50/\text{mm}^3$ 以上
5. 髄液中の多核球の存在
6. 明瞭な感覚障害レベル

IV . 診断を除外する特徴

1. ヘキサカーボン乱用の現病歴 (揮発性溶剤：n-ヘキサン、メチル n-ブチルケトンなど)。塗装用ラッカー蒸気や接着剤を吸入して遊ぶことを含む。
2. 急性間欠性ポルフィリン症を示唆するポルフィリン代謝異常。尿中へのポルフィリンゲンや δ -アミノレブリン酸の排泄増加がみられる。
3. 最近の咽頭または創傷へのジフテリア感染の既往または所見。：心筋炎はあってもなくてもよい。
4. 鉛ニューロパチーに合致する臨床所見 (明らかな下垂手を伴った上肢の筋力低下、非対称性のことがある。) および鉛中毒の証拠。
5. 純粋な感覚神経障害のみの臨床像
6. ポリオ、ボツリヌス中毒、ヒステリー性麻痺、中毒性ニューロパチー (例えばニトロフ

ラントイン、ダブソン、有機リン化合物)など。これらはしばしば GBS と混同される。

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）治療ガイドライン

- 1 CIDP の概要
 - a 歴史と定義
 - b 疫学
 - c 臨床症状と診断
 - d CIDP の亜型
- 2 CIDP の治療方針
 - a 初回治療法の選択
 - b 再発時、寛解維持の治療方針
 - c 難治性 / 治療抵抗性 CIDP の治療方針
 - d 疼痛・異常感覚に対する治療方針
- 3 CIDP-MGUS の治療方針
- 4 小児 CIDP の治療方針
- 5 高齢 CIDP の治療方針
- 6 急性型 / 亜急性型 CIDP の治療方針
- 7 MMN の治療方針
- 8 CIDP の治療法
 - a 副腎皮質ステロイド
 - b 血液浄化療法
 - c 免疫グロブリン静注療法
 - d 免疫抑制剤
 - e インターフェロン
 - f 保存的療法
 - g 理学療法
- 9 診断基準

1. CIDP の概要

a. 歴史と定義

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーは、慢性進行性あるいは再発性に末梢神経の散在性脱髄が生じ、筋力低下あるいは感覚障害を示す免疫性神経疾患である。副腎皮質ステロイドに反応する慢性再発性多発ニューロパチーの存在を初めて報告したのは Austin である(1)。その後、慢性再発性多発ニューロパチーや慢性進行性多発ニューロパチーなどさまざまな名称が用いられていたが、1975 年に Dyck らが 53 例の症例を解析し、“chronic inflammatory polyradiculoneuropathy”という独立した疾患単位として報告した(2)。Dyck らが末梢神経病理所見および電気生理所見の検討を加え、最終的に chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy(CIDP)と命名し、今日に至っている(3)。

b. 疫学

小児から高齢者まで幅広く発症し、男女比では 1.3～3.3 : 1 で男性優位である。有病率は 10 万人あたり 1～2.2 人と報告されている(4-6)。CIDP 患者の 13%は日常生活で何らかの介助を必要とし、54%は治療を継続している(5-7)。このように CIDP は長期間にわたり治療を継続する必要性が高いため、治療法の選択にはその有効性のみならず、長期投与による副作用、医療コストの側面にも留意する必要がある。

c. 臨床症状と診断

CIDP の基本的な臨床症状は対称性の多発根神経炎あるいは多発神経炎であり、GBS とは異なり、再発や階段状の悪化または進行性の経過をとる。緩徐進行性であり、症状のピークが初発より 8 週以降に見られる点が GBS の定義との相違である。典型的な臨床症状としては、近位筋・遠位筋ともに見られる対称性の筋力低下、感覚低下および異常感覚である。下肢の脱力のため歩行障害を来し、深部反射は全般性に低下・消失する。高度の深部感覚障害のため失調症状を伴うこともある。異常感覚はしばしば見られるが、疼痛の頻度は高くない。McCombe らによる CIDP92 例の解析では、異常感覚は 64%に対し、疼痛は 20%であった(8)。脳神経障害は 2-32%(2、8)に見られ、外眼筋麻痺、顔面神経麻痺、球麻痺などがある。うつ血乳頭は 7%(2)で見られる。GBS と同様、髄液蛋白はしばしば上昇する。易疲労性は機能障害の要因として最も多い症状の一つである(9)。その他に振戦もしばしば見られる。稀ではあるが、小脳症状、核間性眼筋麻痺などの中枢神経症状を伴うこともある。

診断基準は Ad Hoc Subcommittee (アメリカ神経学会 1991) のものが最も用いられている(3)。この診断基準は①臨床所見、②運動神経伝導検査による脱髄所見、③蛋白細胞解離を特徴とする髄液所見、④神経生検病理による脱髄所見を組み合わせ、(1)definite、(2)probable、(3)possible の 3 つのカテゴリーに分類されている。最近の治療法の有効性に関する臨床試験では、この診断基準あるいはその一部を改変したものが用いられている。アメリカ神経学会の診断基準によると、電気生理学的所見では、2 肢以上において脱髄所見が得られる必要があり、CIDP の診断には四肢の M 波、F 波の検査が必須となる。また definite CIDP には神経生検が必要であるが、腓腹神経領域の感覚障害や電気生理

学的異常がない場合には積極的に腓腹神経生検を施行するのは難しい。したがって、Ad Hoc Subcommittee の診断基準による definite の症例のみを CIDP と規定するとあまりにも厳格すぎるため、少なくとも probable 症例までは含まれるように設定されることが多い。CIDP に特異的かつ簡易な確定診断の方法はなく、このため遺伝性、代謝性、血管性など CIDP 類似の臨床症状を示す疾患を鑑別することがまず必要である。

d. CIDP の亜型

(1) M 蛋白血症に伴う CIDP

CIDP の診断基準では合併しうる病態として、HIV、SLE、単クローン性の蛋白血症、糖尿病、中枢神経病変などが挙げられている。その中で血清 M 蛋白がみられる monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) に関連した CIDP は多くみられる。M 蛋白の免疫グロブリン分画の多くは IgM 分画であり、約半数は myelin-associated-glycoprotein(MAG)に存在する CD57/HNK-1 carbohydrate epitope に反応し、抗 MAG 抗体と呼ばれる(10)。ほかに抗 sulfated glucuronyl paragloboside (SGPG) 抗体がみられる場合がある。高齢の男性に多く、臨床症状は比較的均一であり、緩徐進行性で対称性四肢遠位優位の感覚障害あるいは感覚運動障害を特徴とし (distal acquired demyelinating symmetric (DADS) neuropathy" (11)、しばしば感覚性失調や振戦を伴う(12-14)。電気生理学的には、近位部に比較して遠位部で有意な刺激伝導遅延を特徴とする脱髄所見を示し、"IgM-MGUS neuropathy"とも呼ばれている。診断基準からは CIDP に包括されるが、特徴的な臨床・検査所見および治療反応性から CIDP-MGUS として、独立して扱われることが多い。

(2) 多巣性運動ニューロパチー

慢性進行性、左右非対称性で遠位優位の筋力低下、筋萎縮を特徴とする運動障害主体のニューロパチーであり、感覚障害はみられないか、あっても軽微にとどまる。脳神経障害はみられない。電気生理学的に、運動神経において持続性の伝導ブロックが多巣性にみられ、脱髄性ニューロパチーに分類される。臨床的に CIDP に類似するが、副腎皮質ステロイドが無効で、免疫抑制剤が有効である点 (Pestron, 1988) などから、区別して論じられることが多い。原著論文(15)から、本邦では Lewis-Sumner 症候群と呼ばれることもあるが、最近では多巣性運動ニューロパチー (multifocal motor neuropathy: MMN) とするのが一般的である。血清 IgM 抗 GM1 抗体が陽性になる症例がみられるが、病態との関連は明らかではない。しばしば運動ニューロン病との鑑別が問題になる。CIDP に較べると症例数が少なく、臨床試験も少数例での報告が多い。

参考文献

1. Austin JH: Recurrent polyneuropathies and their corticosteroid treatment. With five-year observation of placebo-controlled case treated with corticotrophin, cortisone, and prednisone. *Brain* 81:159-193, 1958
2. Dyck PJ, et al: chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc* 50:621-652, 197
3. Cornblath DR, et al: Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American academy of Neurology AIDS Task Force. Research criteria for the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 42:617-618, 1991
4. 馬場正之、他 : CIDP の臨床—北奥羽地区 56 症例の解析から— *神経内科* 50:248-254,1999
5. Lunn MPT, et al: Chronic demyelinating polyradiculoneuropathy: a prevalence study in south east England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:677-680,1999
6. McLeod JG, et al: Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia. 46:910-913,1999
7. Barohn RJ, et al: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria. *Arch Neurol* 46:878-884, 1989
8. McCombe PA, et al: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A clinical and electrophysiological studt of 92 cases. *Brain* 110: 1617-1630, 1987.
9. Merkies IS, et al: Fatigue in immune-mediated polyneuropathies. European Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. *Neurology*53:1648-1654,1999
10. Pestronk A, et al: Polyneuropathy syndromes associated with serum antibodies to sulfatide and myelin associated glycoprotein. *Neurology* 41: 357-362, 1991
11. Kelly JJ, et al: Prevalence of monoclonal protein in peripheral neuropathy. *Neurology* 31:1480-1483, 1981
12. Yeung KB, et al: The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG and IgA paraproteinemia. Comparative clinical, immunological and nerve biopsy findings. *J Neurol* 238:383-391, 1991
13. Notermans NC, et al: Diagnostic criteria for demyelinating polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Muscle & Nerve*. 23(1):73-79, 2000
14. Katz JS, et al: Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Neurology* 54:615-620,2000
15. Lewis RA, et al: Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Neurology* 32:958-964, 1982

2.CIDP の治療方針

a. 初回治療法の選択

現在、CIDP の治療法として、RCT により有効性が確立され、エビデンスが強いとされているものは (1) 副腎皮質ステロイド (本邦ではプレドニゾン/欧米では主にプレドニゾン)、(2) 免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin : IVIg)、(3) 血液浄化療法 (単純血漿交換) の 3 療法である。これらはいずれも本邦において保険承認されており、初回治療法として一般的になっている。治療の際、問題になるのは、第一選択としてどのような治療法を用いるかという点である。

(1) 初回治療法 (副腎皮質ステロイド、血液浄化療法、IVIg) の比較

Dyck らが単盲検クロスオーバー試験において PE と IVIg との比較を行い、PE と IVIg とは同等の有効性が認められた(1)。Choudhary らは 105 例の CIDP 患者に対する比較臨床試験を行い、50-60 か月の長期経過を PE と IVIg とで比較したところ、有効性とコストは両群ほぼ同等であったが、副作用は PE で多くみられた(2)。Gorson らは 67 例の CIDP 患者に対して、副腎皮質ステロイド、PE、IVIg の比較を試み、治療に対する反応は 3 群で有意差を認めなかったが、機能改善度では PE が最良であったとしている(3)。Hughes らは、副腎皮質ステロイドと IVIg との多施設二重盲検 RCT を 24 例の CIDP 患者に行い、両群とも有効であったが、IVIg 群で有意差はないものの運動障害のより高い改善が見られた(4)。以上の比較臨床試験の結果から、初回治療の効果としてはいずれもほぼ同等であると考えられる。

(2) 何を第一選択にするか

有効性の面では副腎皮質ステロイド、血液浄化療法、IVIg に有意差はない。したがって、各治療法の長所・短所の把握とともに、患者側の要因 (性、年齢、基礎疾患、合併症など) を十分に考慮して、第一選択療法を決めなければならない。また、担当医はこれらの情報を患者に提示し、その上で治療法の同意を得ることが重要である。

副腎皮質ステロイドは経口投与のため治療法としては簡便である。治療効果の発現は血液浄化療法や IVIg に比べて遅い。投与量を漸減していく段階で再発の可能性は高くなるが、投与量と再発との関連を検証した報告はない。長期投与になることが多く、入院期間の長期化や易感染性、耐糖能低下、胃潰瘍、中心性肥満、精神症状、骨変化といった一般的な副作用に留意すべきである。成長期にある小児や免疫能の低下した高齢者に対しては副腎皮質ステロイドの投与は躊躇される。感染症や糖尿病の合併症例に対しては、第一選択となりえない。

血液浄化療法は侵襲性がある。しかし、治療期間は短く、治療効果は比較的早期にみられる。症例によっては再発をくりかえし、長期間の維持療法が必要である(5-7)。血液浄化療法は手技に熟練した医療チームによる管理が必要である。国際的に採用される PE は置換液としてアルブミンが必要とされる点や血漿交換後の血圧低下などの問題がある。IAPP や DFPP に関する RCT はないものの、本邦では IAPP や DFPP が保険治療として採用されており、IAPP および DFPP を PE に準ずる治療法とし

てよい。

IVIg は短期間の静脈投与であり、簡便性や入院期間などの面から副腎皮質ステロイド、血液浄化療法に比べて優れている。治療効果は早期にあらわれるが、血液浄化療法と同じく症例によって再発が問題となる(8)。IVIg の再発率を検討した臨床試験はないが、一部の CIDP 患者には長期にわたる維持療法が必要である。IVIg の副作用としては動悸、頭痛、アレルギー症状のほか、無菌性髄膜炎、急性腎不全、脳梗塞、皮疹、中心網膜静脈血栓症などがある。また、血液製剤であり、未知の感染症のリスクは完全には回避していないことを認識する必要がある。

(3) 第一選択療法後の治療方針

第一選択療法を施行したのち、最も重要なのは治療効果の判定である。効果判定をどのように行うか、そしていつ判定を下すべきかはその後の治療方針の決定に大きな影響を及ぼす。判定の方法に関しては握力、四肢筋力(medical research council)、機能レベル(Hughes grade、modified Rankin scale) など用いてできるだけ定量化を行うことに心掛ける。また、運動神経伝導検査を径時的に行う。第一選択療法により、ある程度の治療効果はみられるが、十分な効果ではない場合、再度同じ治療を行う。第一選択療法が無効な場合は他の治療法を考慮する。具体的には、IVIg を第一選択とした場合、無効であれば、血液浄化療法あるいは副腎皮質ステロイドを、血液浄化療法あるいは副腎皮質ステロイドを第一選択とした場合、無効であれば IVIg を考慮する。

第一選択療法の治療効果判定をどの時期に行うかは明らかではない。短期間で治療が終了する血液浄化療法と IVIg は比較的早期に効果判定を下すことが可能であり、治療反応(responder) 群と治療不応(non-responder) 群に分類しやすい。Midroni らは CIDP が慢性疾患であることを再認識し、短期的な治療方針だけでなく、長期的な治療計画とその効果判定が重要であると指摘している(9)。ちなみに彼らは効果判定には 8 週間待つべきであるとしている。

併用に関する臨床試験はなく、どの治療法の組み合わせが良いか明らかではない。Briellmann らは副腎皮質ステロイド、PE、IVIg の 3 療法の組み合わせの有効性を指摘しているが、RCT ではない(10)。

b. 再発時、寛解維持の治療方針

初回治療が有効であった場合、再発時も同じ治療法を行うのが原則である。しかし血液浄化療法や IVIg では再発が何度もみられることがあり、長期にわたる血液浄化療法や IVIg の寛解維持療法が必要となる。Moleenaar らの前向き試験ではデキサメタゾン 40mg/日を 4 日間を 28 日ごとに 6 クール施行したところ、10 例中 6 例において 15-23 か月の寛解期を維持できたとしており、副腎皮質ステロイドにおける寛解維持の有効性を示している(11)。プレドニンでは 10-20mg/日の維持量が必要であったとする報告(12)がある一方で、副腎皮質ステロイドを中止しても長期間再発がみられない症例があるのも事実であり、寛解維持に関する一定の見解は得られていない。免疫抑制剤により、血液浄化療法や IVIg の寛解維持療法を減少、あるいは中止できたとする症例報告がある。

現時点で再発抑止や寛解維持に有効な治療法は確立していないが、副腎皮質ステロイドの維持投与

はある程度の効果が想定される。投与量・投与期間については明らかではないが、少量でも再発抑止になりうる場合がある。副腎皮質ステロイドが無効である場合、免疫抑制剤の投与を考慮する。

c. 難治性 / 治療抵抗性 CIDP の治療方針

副腎皮質ステロイド、血液浄化療法、IVIg いずれの治療法に対しても反応しない、いわゆる無効例がみられる。この無効例が CIDP の中でどのくらい占めるかについての検討はないが、これらの症例は難治性あるいは治療抵抗性 CIDP と呼ばれ、その後の治療方針として免疫抑制剤あるいはインターフェロンを選択する。しかし、難治性 / 治療抵抗性 CIDP の定義は必ずしも合意が得られておらず、これらの判定を慎重に行った上で、治療方針を決定する。

難治性 / 治療抵抗性 CIDP に対してはまず免疫抑制剤を投与する。投与は十分なインフォームドコンセントに基づく必要がある。また、免疫抑制剤はエビデンスの強い RCT がないため、満足のいく治療効果が期待できない可能性が高いことを伝えておくべきである。いくつかの免疫抑制剤が CIDP に対し用いられているが、シクロスポリンに対する臨床試験が最も多く、次いで、サイクロフォスファミドが用いられる。Dyck らによる RCT でアザチオプリンの有効性は否定されているが(13)、難治性 / 治療抵抗性 CIDP に対する投与を否定するものではない。なお、本邦では CIDP に対して、免疫抑制剤の保険適用は認められていない。

インターフェロンは海外では RCT が行われており、インターフェロン α の有効性は免疫抑制剤より強いが、本邦では一般的でなく、症例報告がみられるのみである。今後、難治性 / 治療抵抗性 CIDP に対するインターフェロンの本邦での臨床試験が望まれる。

d. 疼痛・異常感覚に対する治療方針

疼痛や異常感覚に対する治療で CIDP に対する特異的なものはない。疼痛は GBS に比べて少ないため、臨床上問題になることはあまりないが、疼痛出現の場合は GBS に準じて対症療法を行う。しびれや異常感覚はしばしば臨床的にみられ、高齢者や M 蛋白血症を伴う場合には頻度が高い。

3 . CIDP-MGUS の治療方針

CIDP-MGUS は治療抵抗性であることが知られている。その治療法は免疫療法他に M タンパク量を減少させることが中心となる。

副腎皮質ステロイドが単独で有効であったとする報告は少ない。また副腎皮質ステロイドの有効性を検証した前向き臨床試験はないため、多くの報告は副腎皮質ステロイドにメルファラン、クロラムブチルなどの抗腫瘍薬やサイクロフォスファミドなどの免疫抑制剤を併用している。CIDP-MGUS、特に IgM 型では副腎皮質ステロイド単独では効果が期待できないとするのが一般的な見解である。Dyck は CIDP-MGUS 患者 39 例で PE の有効性について、疑似 PE との二重盲検 RCT で、IgG および IgA 型では有意な改善が見られるものの、IgM 型では有効性が認められないと報告している(14)。Siciliano らは比較臨床研究で選択的な抗体除去を二重膜濾過で行い、電気生理学的所見の改善を報告

しているが、神経学所見の改善については言及していない(15) .OksenhendlerらはIgM型CIDP-MGUS患者にクロラムブチル単独投与群とクロラムブチル+PE併用群とでRCTを行い、両群とも感覚障害の改善がみられたものの、運動改善に有意差はなかったとしている(16) .現在のところ、CIDP-MGUS、特にIgM型CIDP-MGUSにはPEが有効であるというエビデンスは得られていない .

CIDP-MGUSに対し、IVIgの有効性を確認したのは1990年のCookらの報告が最初であり、一時的な症状の改善がみられている . DalakasらはIgM型CIDP-MGUS患者11例についてIVIgのRCTを行ったが、18%の症例にのみ軽度の有効性しか見られなかったとしている(17) . 比較臨床研究ではCIDP-MGUSに対するIVIgの有効性を報告(18)しているものがあるが、いずれも強いエビデンスとは言いがたい .

Marietteら(19)は20例のCIDP-MGUSを対象に、IVIgとインターフェロン α とのRCTを行い、IVIgは無効で、インターフェロン α は8/10例で有効であったと報告している .しかし、その後同じMarietteらは2000年、24例のCIDP-MGUS患者に対し、プラセボ対照二重盲検RCTで再検討したところ、インターフェロン α およびIVIgは無効であったとしている(20) .

抗MAG抗体陽性のニューロパチーに対してPEとサイクロフォスファミド静注が有効であった比較臨床研究があるが(21)、免疫抑制剤の有効性を強く示すものではない . CIDP-MGUSに対してメルファラン、アドリアマイシン、クロラムブチルなどの抗腫瘍剤などが投与され、一部の症例で有効であったとする比較臨床研究がみられる(22)がエビデンスとしては弱い .Nobile-Orazioらによる抗MAG抗体陽性のIgM型CIDP-MGUS患者25例の長期フォローアップの報告では、免疫療法は約半数で一時的に有効であるものの、その副作用のため継続は困難であり、その有効性も限定されるため、進行期に用いるべきであるとしている(23) .

以上から、CIDP-MGUSに対してエビデンスの強い治療法はない .従って治療抵抗性と考えられるので、患者への十分なインフォームドコンセントを行った上で治療にあたる必要がある .

4 . 小児CIDPの治療方針

小児CIDPは少数例の検討で副腎皮質ステロイドの有効性が報告されている(24-27) .小児CIDPでは先行感染の頻度が大人より高いが、先行感染を有し、亜急性の経過をとる症例での副腎皮質ステロイドの有効性が報告されている(25、27) .小児CIDPでは再発が多いが、回復も成人に比し良好とされている(26) .投与量では成人と同じく1mg/kg/日開始からの漸減が一般的だが、海外では1.5mg/kg/日を開始量とする報告もある(28) .小児に副腎皮質ステロイドの投与は躊躇される場合があり、特に成長期にある小児CIDPでは、治療法の選択は問題になるが、慎重に症例を選択して使用すれば副腎皮質ステロイドが有効な場合がある .

5 . 高齢CIDPの治療方針

CIDPは幅広い年齢層での発症がみられるため高齢者CIDPに接することもしばしばある .治療方針は基本的には変わらないが、高齢者CIDPには合併症が多く、特に耐糖能低下、糖尿病の合併率が

高いので治療選択に影響を及ぼす(29)。

6. 急性進行型 / 亜急性進行型 CIDP の治療方針

a. 急性進行型 CIDP

CIDP は慢性進行性の発症を示すのが一般的であるが、一部の症例では、急性発症を示し、臨床象は GBS に類似する(30)。このため、初期の段階で GBS と鑑別するのは困難であるが、4 週以降も症状の進行がみられたり、単相性の経過がみられない時は CIDP を念頭に入れて、診療にあたる必要がある。このような症例では、初期に GBS と診断されると、その後、機能予後不良な GBS として放置され、治療の機会を逸することがあるので、留意が必要である。

b. 亜急性進行型 CIDP

CIDP の約 20% は発症初期、亜急性に進行する。特に、小児 CIDP ではしばしば亜急性に進行することが多い。Prineas らは 3 週間以上にわたって進行し、単相性の経過をみるニューロパチーを亜急性特発性ニューロパチーとし(31)、Oh らは 5 週間以上の症状進行があり、副腎皮質ステロイドが有効な亜急性脱髄性ニューロパチーを報告した(32)。Hughes は発症からピークまでが 4 週間以上 8 週間以内で、診断基準上 GBS にも CIDP にも含まれない脱髄性ニューロパチーを亜急性特発性脱髄性ニューロパチー (subacute idiopathic demyelinating polyneuropathy : SIDP) と呼ぶことを提唱した(33)。これらの多くは単相性の経過をたどるが、再発がしばしばみられ、副腎皮質ステロイド反応性が良好である。電気生理学的には脱髄性である。これらの亜急性型の脱髄性ニューロパチーは独立した疾患というよりも、症候群であり、その臨床特徴から CIDP が多く含まれている可能性が高い。SIDP を含め、亜急性進行型の CIDP は副腎皮質ステロイド反応性が良好であると考えられる。

7. MMN の治療方針

CIDP に較べると症例数が少なく、一般的な診断基準にも乏しいため、少数例の報告が多い。MMN において副腎皮質ステロイドは無効であるとされている。副腎皮質ステロイドでむしろ症状が悪化したという報告(34)がある一方、低用量の副腎皮質ステロイドが再発性の MMN に有効であった 1 例が報告(35)されている。しかし、副腎皮質ステロイドに関する検討は小規模な臨床研究にとどまっておき、GBS のように RCT によって有効性が否定されたわけではない。

治療法として、IVIg が有効であるとの報告は、1989 年、本田らの 1 例報告がもっとも早く(36)、その後 2 例の報告が同じグループから出された(37)。Azulay らは、初めて RCT を行い、明らかな伝導ブロックを示した 5 例で筋力の改善を認めた(38)。Bouche らは、MMN 患者 24 名において IVIg 治療のオープン試験を行い、筋萎縮の少ない例でとくに有効であると報告した(39)。Azulay らは 18 例での平均 25.3 か月にわたる IVIg 治療による長期経過を報告し、臨床的には 67% の症例で有効であるとしている(40)。ただ 2 例を除き、全例で反復投与を要した。Van der Berg らは RCT により IVIg の

長期機能予後に対する有効性を示した(41) . Leger らは 19 例の MMN 患者を IVIg 非投与群 (10 例) と IVIg 投与群 (9 例) に分けた RCT を行い、IVIg の有効性を確認した(42) . 日本では久堀らが CIDP と同様用量設定試験(20 例)を行っており、0.4g/kg/日の有効性を示している(43) . 以上の報告から MMN に対する IVIg の有効性は強いエビデンスがあり、MMN の第一選択としてよい(44) .

Pestronk らの報告以来、MMN に対してサイクロフォスファミドが有効として知られている(45) . Feldman ら(46)は副腎皮質ステロイドに反応しない 13 例の抗 GM1 抗体陽性の MMN 症例のうち 9 例がサイクロフォスファミドで治療され、8 例で改善し抗体価も平行して低下し、治療を中止した 3 例で再発し抗体が上昇したことを報告した . Meucci らは IVIg とサイクロフォスファミドとの併用療法により再発までの期間が延長すると報告した(47) . これらの MMN に対するサイクロフォスファミドの有効性に関する検討はいずれも症例報告レベルで、RCT によるものはないため、初回治療法としてのエビデンスはない . MMN の第一選択として IVIg を用い、IVIg 無効例や再発症例に対してサイクロフォスファミドを考慮すべきである . CIDP 同様に MMN にも IVIg 無効例があり、これら 3 例の MMN 患者にインターフェロンβ 1a の前向き試験(48)が行われており、機能障害が有意に改善したと報告されている . RCT での報告はまだ行われておらず、エビデンスレベルとしては低い .

参考文献

1. (Ib) Dyck PJ, et al: A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 36: 838-845, 1994
2. (III) Choudhary PP, et al: Long-term treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with plasma exchange or intravenous immunoglobulin. *QJM* 88:493-502, 1995
3. (III) Gorson KC, et al: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. *Neurology* 48: 321-328, 1997
4. (Ib) Hughes R, et al: Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisone in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol* 50:195-201, 2001
5. (Ib) Dyck PJ, et al: Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* 314:461-465, 1986
6. (III) Pollard JD, et al: Prediction of response to plasma exchange in chronic relapsing polyneuropathy. *J Neurol Sci* 58: 269-287, 1987
7. (Ib) Hahn AF, et al: Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* 119: 1055-1066, 1996
8. (Ib) Hahn AF, et al: Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain* 119: 1067-1077, 1996
9. (III) Midroni G, et al: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: unusual clinical features and therapeutic responses. *Neurology* 46:1206-1212, 1996
10. (III) Briellmann RS, et al: Long-term treatment of chronic relapsing inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: combination of corticosteroids, plasma exchange, and intravenous immunoglobulins. *European Neurology*. 39:190-191, 1998.
11. (II) Moleenaar DS, et al: Pulsed high dose dexamethasone treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62: 388-390, 1997
12. (III) Dalakas MC, et al: Chronic relapsing polyneuropathy: prognosis and treatment. *Ann Neurol* 9 S134-145, 1981
13. (Ib) Dyck PJ, et al : Combined azathioprine and prednisone in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 35:1173-1176,1985
14. (Ib) Dyck PJ, et al: Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 325:1482-1486, 1991
15. Siciliano G, et al: Selective techniques of apheresis in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Acta Neurol Scand* 89:117-122, 1994

16. (IIb) Oksenhendler E, et al: Plasma exchange and chlorambucil in polyneuropathy associated with monoclonal IgM gammopathy. IgM-associated Polyneuropathy Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59:243-247, 1995
17. (Ib) Dalakas MC, et al: A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. *Ann Neurol* 40:792-795, 1996
18. (III) Gorson KC, et al : Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. *Neurology* 48:321-328, 1997
19. (Ib) Mariette X, et al: A randomised clinical trial comparing interferon-alpha and intravenous immunoglobulin in polyneuropathy associated with monoclonal IgM. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63:28-34, 1997
20. (Ib) Mariette X, et al: A randomized double-blind trial versus placebo dose not confirm the benefit of alpha-interferon in polyneuropathy associated with monoclonal IgM. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:279-280, 2000
21. (III) Blume G, et al: Anti-MAG antibody-associated polyneuropathies: improvement following immunotherapy with monthly plasma exchange and IV cyclophosphamide. *Neurology* 45:1577-1580, 1995
22. Nobike-Orazio E, et al: Treatment of patients with neuropathy and anti-MAG IgM M-proteins. *Ann Neurol* 43:1304-1308, 1988
23. (III) Nobile-Orazio E, et al: Long-term prognosis of neuropathy associated with anti-MAG IgM M-proteins and its relationship to immune therapies. *Brain* 123 :710-717, 2000
24. (III) Sladky JT, et al: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy of infancy: a corticosteroid responsive disorder. *Ann Neurol* 20:76-81, 1986
25. Nevo Y, et al: Childhood chronic inflammatory demyelinating neuropathies. *Neurology* 47:98-102, 1996
26. Simmons Z, et al: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children: II. Long-term follow-up, with comparison to adults. *Muscle Nerve* 20:1569-1575, 1997
27. (III) Hattori N, et al: Clinicopathological features of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in childhood. *J Neurol Sci* 154:66-71, 1998
28. (III) Dalakas MC, et al: Chronic relapsing polyneuropathy: prognosis and treatment. *Ann Neurol* 9 (suppl) 134-145, 1981
29. 馬場正之、他 : CIDP の臨床—北奥羽地区 56 症例の解析から— *神経内科* 50:248-254, 1999
30. Mori K, et al: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting with features of GBS. *Neurology* 58:979-982, 2002.
31. Prineas JW: Polyneuritis of undetermined cause. *Acta Neuro Scand (suppl44)*:31-41, 1970

32. Oh S: Subacute demyelinating polyneuropathy responding to corticosteroid treatment. Arch Neurol 35: 509-516, 1978
33. Hughes RAC, et al: Subacute chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Arch Neurol 49:612-616, 1992
34. (III) Donaghy M, et al: Pure motor demyelinating neuropathy: deterioration after steroid treatment and improvement with intravenous immunoglobulin. J Neurol Neurosurg Psychiatry 57:778-783,1994
35. (III) de Carvalho M, et al: Relapsing chronic low-dose-responsive multifocal motor neuropathy with conduction block. Electromyography Clin Neurophysiol 37 37:95-97, 1997
36. (III) 本田学, 他: 運動ニューロン病との鑑別が困難な Lewis-Sumner 症候群の 1 例. 臨床神経 29:1446,1989
37. (III) Kaji R. et al: Multifocal demyelinating motor neuropathy: cranial nerve involvement and immunoglobulin therapy. Neurology. 42:506-509, 1992
38. (Ib) Azulay JP, et al: Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: a double-blind, placebo-controlled study. Neurology 44: 429-432, 1994
39. (III) Bouche P, et al: Multifocal motor neuropathy with conduction block: a study of 24 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 59: 38-44, 1995
40. (III) Azulay JP, et al: Long term follow up of multifocal motor neuropathy with conduction block under treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 62: 391-394, 1997
41. (Ib) Van der Berg, et al : Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 59:248-252, 1995
42. (Ib) Leger JM, et al: Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. Brain 124: 145-153, 2001
43. (II) 久堀保, 他: 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神経炎における治療効果—第 II 相多施設共同試験. 脳神経 51:127-135, 1999
44. (IV) Dalakas MC, Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: present status and practical therapeutic guidelines. Muscle Nerve 22:1479-1497, 1999
45. (III) Pestronk A: A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. Ann Neurol 24:73-78,1988
46. (III) Feldman EL, et al: Immunosuppressive treatment in multifocal motor neuropathy. Ann Neurol 30:397-401,1991
47. (III) Meucci N, et al: Long term effect of intravenous immunoglobulins and oral cyclophosphamide in multifocal motor neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 63:765-769, 1997

48. (III) Martina ISJ, et al: Chronic motor neuropathies: response to interferon- β 1a after failure of conventional therapies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 66: 197-201, 1999

8.CIDP の治療法

a. 副腎皮質ステロイド

(1) 経口投与

Austin は再発性多発ニューロパチーに対し、プラセボ対照の比較臨床試験を行い、副腎皮質ステロイドの有効性を最初に報告している(1)。RCTとして有効性を検証できるものは Dyck らの報告のみである(2)。この報告では、40 例の症例が 58 か月間でエントリーし、最終的には 28 例(治療群 14 例、対照群 14 例)で検討された。治療群ではプレドニゾンの投与量は 120mg の隔日投与から開始し、一週間ごとに減量し 13 週目に 0mg とし、対照群は未治療とし、placebo は用いていない。3 か月後の評価では、未治療群(改善 5、悪化 8、不変 1)、治療群(改善 12、悪化 2)であり、NDS(neurological disability score)、触圧覚閾値、握力、正中神経伝導速度、正中神経複合筋活動電位、腓骨神経伝導速度は治療群において有意な改善を認めた。この結果により、短期間(3 か月以内)の副腎皮質ステロイドの有効性が示されたが、Cochrane group が除外された症例を含めて再検討した結果では、治療群での改善が依然として認められるものの、有意ではないとしている。副作用は高血糖が 1 例で見られた。そのほかの比較臨床試験では、Oh らが 10 例の CIDP 患者を対象にプレドニゾンの有効性を 1-6 年経過観察し、全例に有効で、減量とともに 5 例で症状の増悪が見られたものの、再投与で反応を示したことを報告した(3)。Dalakas らは、25 例でプレドニゾン(100mg 連日、小児では 1.5mg/kg で投与開始)の効果を検討し、有効であるとした(4)。効果発現までの期間は 1-4 週間で、時に 3-5 か月を要することがあり、また再発を防ぐため少量(10-20mg/日)の隔日投与を継続する必要があった。McCombe らは、92 例の比較臨床試験を長期にわたり検討した。その中の 76 例に副腎皮質ステロイドを投与し、49 例(65%)で有効であったが、一部の症例では減量により再発し、継続投与が必要であった。12 例は副腎皮質ステロイドが無効であり、他の治療法が有効であった(5)。Barohn らは 10 年間、60 例の経過(平均追跡期間 35 か月)を検討し、32 例(53.3%)は単相性で、そのうち 19 例は寛解し、治療の必要がなくなった。28 例(46.6%)は再発し、寛解したのは 5 例であった。すなわち初回治療に対する高い反応性にもかかわらず、寛解を示したのは 24 例(40%)のみであった(6)。

以上の結果から、CIDP に対し、副腎皮質ステロイドは有効であると結論できる。しかし Dyck らの報告は 3 ヶ月という短期間の検討であり、長期間の効果については検討されていない。長期投与による有効性を考える場合、副腎皮質ステロイドによる副作用、医療コストも考慮する必要がある。また他の治療法との比較が必要である。

(2) 経静脈投与(ステロイドパルス療法)

大量のメチルプレドニゾンの経静脈投与(1000mg/日・3-5 日)、いわゆるステロイドパルスはしばしば免疫性神経疾患の急性増悪期に行われており、一般的にはその後ひきつづき通常量の経口プレドニゾン療法を行う。CIDP においても経験的にステロイドパルスが行われることがある。しかし、CIDP に対するメチルプレドニゾンの有効性に関する前向き試験は世界的には行われておらず、症例報告が散見されるのみであり、明らかなエビデンスはない。馬場らにより、5 例の CIDP に対し初

回治療としてステロイドパルス療法が行われ、4例で迅速かつ著明な臨床効果が得られ、全例に共通して複合筋活動電位の増大が認められたことが報告されているが、対照コントロールはない(7)。本邦においてCIDPに対するメチルプレドニゾロンの保険適用はないため、投与の妥当性を十分認識した上で使用する。

b. 血液浄化療法

血液浄化療法は1978年、Serverらの報告が最初で、PEの有効性が報告された(8)。CIDPに対する血液浄化療法の有効性を検討したRCTは2つである。Dyckらは二重盲検RCTで、29例のCIDP患者を無作為にPE15例と疑似PE14例とに割り付けし、それぞれを3週間施行した。初回のPE(週に2回、3週間)で改善がみられた場合はそれで治療を終了した。初回のPEで効果がなかった場合、その後の3週間は週に2回、さらに週1回の割合で3週間治療を継続し、その後1～3週間に1回の維持療法を施行した。その結果、PE群で有意に電気生理学的所見と筋力の改善を認め、PEはCIDPに有効であると結論づけている。ただしこれは短期間での評価であり、再発例がみられたり、効果持続時間が短いなどの問題点が述べられている(9)。Hahn(1996)らは二重盲検RCTを行い、18例の未治療のCIDP患者を対象に、4週間で10回のPEまたは疑似PEを施行し、5週間のwash out後あるいは治療前の神経症候スコアにまで改善した段階で、それぞれ代替治療を施行し、検討した。運動障害度、機能分類度、握力、電気生理学的所見のすべての評価でPE群が有意な改善を認めた。最終的には約80%に有効であると報告しているが、PE終了後2週間以内に66%が再発しており、オープン試験となってもひきつづき数か月のPEが必要であり、長期的には免疫抑制剤の併用が必要だったとしている。またPEに反応しなかった症例は副腎皮質ステロイドによって改善した。このことから、PEは短期的な効果は期待できるが、長期的には副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤などの併用が必要となることが多く、補助的な治療と結論付けられた(10)。なお、最適回数についてはPEは改善がみられるまで1週間に2—3回施行し、その後、数カ月わたって漸減されるべきであるとしている。欧米ではPEが標準治療であり、IAPP、DFPPに関するRCTは行われていない。本邦では、IAPPおよびDFPPが経験的に広く施行されており、その有効性を示す報告が散見される。熊沢らはDFPPを施行したCIDP患者14例に対し、の比較臨床試験を行っており、DFPPによって機能障害度(modified Rankin score)が2以上の改善を示した有効群(7例)と無効群(7例)とで比較を行い、DFPP有効群では長期にわたる寛解が得られるの一方、DFPP無効群ではDFPPによる長期コントロールが必要であったと報告している(11)。なお、アメリカ神経学会は各神経疾患に対するPEの評価を行い、CIDPはGBS同様、PEに関する臨床試験のデザインおよびその結果がともに最良であるとして推奨している(12)。

以上の結果より、CIDPに対する血液浄化療法(中でもPE)は有効であると結論できる。しかし、効果が短期間で、再発が多く見られるという点を考慮する必要がある。また、他の治療法との比較が必要である。保険診療上のCIDPに対する血液浄化療法の実施回数はPE、IAPP、DFPPいずれも一連につき月7回を限度として3月間に限って算定できる。

c. 免疫グロブリン静注療法 (IVIg)

1985年に Vermeulen らがオープン試験で CIDP 患者に新鮮凍結血漿またはガンマグロブリンを大量に静注投与し、症状の改善が見られることを初めて報告して以来(13)、IVIg が CIDP に対して多く用いられるようになった。1990年、van Doorn らが7例の CIDP 患者に対し、IVIg のプラセボ対照二重盲検 RCT を行い、IVIg 投与により全例で筋力・機能レベルの改善がみられ、IVIg の有効性を報告し(14)、さらに1991年には52例の CIDP の臨床経過を観察し、全例でIVIg が有効であったとしている(15)。1993年、Vermulen らが28例の CIDP 患者でIVIg のプラセボ対照二重盲検 RCT を行い、IVIg 投与群において臨床所見・電気生理学的所見の改善に有意差がみられなかったと報告したが(16)、エントリーの基準に問題がある可能性がある。Hahn らはプラセボ対照二重盲検 RCT を30例の CIDP 患者で行い、IVIg は慢性進行型では63%、再発型では71%に有効で、特に罹病期間1年以内か急性再発の症例に有効だったとしている(17)。しかし、多くの症例でIVIg の反復投与を必要としたと報告している。2001年、Mendell らは53例の未治療 CIDP 患者に対し、IVIg の多施設プラセボ対照二重盲検 RCT を行い、IVIg 投与群(30例：3g/kg/日を3回；第1、2、21日目)において筋力の有意な改善を認めており、効果はIVIg 投与後10日までにあらわれ、42日後も持続していた。この結果からIVIg を第一選択療法として推奨している(18)。Hahn らおよび Mendell らの RCT により、CIDP に対するIVIg の有効性に関しては高いエビデンスレベルであると断定できる。

IVIg 投与量については特発性血小板減少性紫斑病に準じて、400mg/kg/日の5日間連続投与が国際的に一般的であるが、海外の臨床試験では1g/kg/日の連続2日間投与の場合もある。1999年、本邦で、臨床試験が行われ、CIDP 患者59名を低用量(50mg/kg/日・5日間)、中用量(200mg/kg/日・5日間)、高用量(400mg/kg/日・5日間)の3群間で比較し、高用量において運動障害の有意な改善が認められた(19)。この結果をふまえて、1999年、IVIg は CIDP (MMN を含む) に対する保険承認を得た。

d. 免疫抑制剤

CIDP に対する免疫抑制剤の初回治療としての有効性に関するエビデンスはない。唯一の RCT は Dyck らによる併用療法としてのアザチオプリンの有効性の検討のみである(20)。一般的には副腎皮質ステロイド、血液浄化療法、IVIg の併用療法として投与されるかあるいはこれらのいずれも無効の場合、つまり難治性 / 治療抵抗性の CIDP に対して投与される。

(1) シクロスポリン (cyclosporine)

難治性 / 治療抵抗性 CIDP に対する免疫抑制剤として、欧米では近年最も臨床試験で用いられている。Hodgkinson らは8例の CIDP 患者にシクロスポリン (初期投与 10mg/kg/日、維持量 5mg/kg/日) を投与し、2例で完全寛解、1例で PE の施行回数が減少、1例でシクロスポリン投与後1年間は PE が不要で、4例で副腎皮質ステロイドの投与量が減量でき、PE の施行回数が減少したと報告している(21)。Mahattanakul らは、8例の CIDP 患者に対し副腎皮質ステロイドとの併用治療を行い (シクロスポリン : 3-5mg/Kg/d)、3例で有効であったが、メチルプレドニゾンとの併用で両者の血中濃度の上

昇や痙攣を生じる可能性がある」と報告している(22) . Barnett らは、19 例の難治性 / 治療抵抗性 CIDP 患者にシクロスポリン(初期投与量 3-11mg/kg、維持量 1-5mg/kg、投与期間 0.5-8 年)を投与し、運動スコアの改善に有効であったとしている(23) . ただし、用量依存性の腎機能障害が最も重大な合併症であった . CIDP に対するシクロスポリンは症例数の少ない検討にとどまっており、エビデンスは弱い、免疫抑制剤の中では今後最も期待される .

(2) サイクロフォスファミド (cyclophosphamide)

サイクロフォスファミドが CIDP に対して試みられるようになったのは 1990 年代の後半からである . ただし、多数例での論文は 1 つのみで、本邦からは症例報告があるのみである . Good らは難治性 / 治療抵抗性 CIDP 患者 15 例 (男 4 : 女 11、26-64 歳 : 平均 45 歳) に対し、1-1.25mg/m²・体表面積のサイクロフォスファミドの月 1 回点滴静注療法を行い、12 例が改善、2 例が変化なく、1 例が悪化したと報告しているが(24)、全例が IVIg、PE、副腎皮質ステロイドなどの前治療を受けており、サイクロフォスファミドそのものの効果か、他の治療法と併用した結果かは判然としない .

(3) アザチオプリン (azathioprine)

免疫抑制剤の中で唯一の RCT がある . Dyck らが 1985 年、6 ヶ月以上症状の続く 27 例の CIDP 患者を副腎皮質ステロイド単独投与群(プレドニゾン ; 120mg 隔日投与)13 例とアザチオプリン(2mg/kg/日) を加えた併用療法との 14 例の 2 群に分け、運動機能などを追跡したところ、両群に有意差はみられなかったとしている(20) . 症例が少ない点、アザチオプリン単独ではない点、用量が妥当かなど論文中で考察されている . この臨床試験はアザチオプリンを初回治療として、かつ副腎皮質ステロイドとの併用療法として用いており、難治性 / 治療抵抗性 CIDP に対する投与方法とは異なる .

(4) その他の免疫抑制剤

難治性 / 治療抵抗性 CIDP に対しタクロリムス (tacrolimus) あるいはミコフェノレート (mycophenolate) により運動障害が改善したという症例報告がある一方で(25)、タクロリムスでニューロパチーがみられたとする副作用報告がある(26) . 長期 IAPP の維持療法が必要であった CIDP 患者にミゾリビン (mizoribine) を加え、寛解が得られたとする報告がある(27) . 有効性に関するこれらの報告はいずれも単独例あるいはごく小数例で、エビデンスレベルは低い .

e . インターフェロン

免疫抑制剤から数年ほど遅れて、難治性 / 治療抵抗性 CIDP に対するインターフェロンの臨床試験が海外でみられるようになった . 難治性 / 治療抵抗性という点に関しても、第一選択療法の副腎皮質ステロイド、PE、IVIg がいずれも無効であったと論文に明記されている . 本邦では症例報告のみである . なお、インターフェロンによりニューロパチーが惹起された症例が報告されている .

(1)インターフェロンα (IFNα)

Gorson らは 16 例の難治性 / 治療抵抗性 CIDP に対して、IFNα 2a の (300 万 IU 皮下注、週 3 回× 6 週間) 前向き試験を行い、筋力スコア (MRC) と感覚スコアの有意な改善が 9 例でみられたとしている(28、29) . 本邦においては Harada らが初期治療として投与し、有効であったとする症例報告がある(30) . IFNα に関する RCT はなく、エビデンスレベルとしては低いが、今後難治性 / 治療抵抗性 CIDP に対し、IFNα によるデザインのよい臨床試験が進められる必要がある .

(2)インターフェロンβ (IFNβ)

Hadden らは IFNβ 1a は 10 例に対し、無作為比較対照試験で臨床的に有意な改善はみられないため難治性 / 治療抵抗性 CIDP には効果がないと判断している(31) .Kuntzer らは 4 例の難治性 / 治療抵抗性 CIDP に対し 6 ヶ月間の前向き試験を施行し、有効性はみられなかったとしている(34) . 以上からインターフェロンβ は難治性 / 治療抵抗性 CIDP に対して強いエビデンスレベルで無効としてよい .

f. 保存療法

CIDP に対するビタミン剤療法、しびれ・異常感覚、疼痛の治療において、エビデンスの明らかな治療法はない . これらの治療法は他の神経疾患、とくに末梢神経障害と同様、対症療法として行うのが原則である . 異常感覚、疼痛は患者の QOL を著しく悪化させる場合があり、薬物療法をはじめとする対症療法は重要である . とくに難治性 / 治療抵抗性 CIDP では対症療法が重要な位置を占める .

g. 理学療法

治療による運動障害の改善が、必ずしも早期に期待できないため、廃用性の筋力低下や関節拘縮を防止する立場から、発症初期からの可動域訓練は必要である .

参考文献

1. (III) Austin JH: Recurrent polyneuropathies and their corticosteroid treatment. With five -year observation of a placebo-controlled case treated with corticotrophin, cortisone, and prednisolone. Brain 81:159-193. 1958
2. (Ib) Dyck PJ, et al: Prednisone improved chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy more than no treatment. Ann Neurol 11:136-141, 1982
3. (III) Oh SJ: Subacute demyelinating polyneuropathy responding to corticosteroid treatment. Arch Neurol. 35:509-516, 1978
4. (III) Dalakas MC, et al: Chronic relapsing (dysimmune) polyneuropathy: prognosis and treatment. Ann Neurol 9(suppl):134-145, 1981
5. (III) McCombe PA, et al: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A clinical and electrophysiological study of 92 cases. Brain 110:1617-1630, 1987
6. (III) Barohn RJ, et al: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria. Arch Neurol 46:878-884, 1989
7. (III) 馬場正之、他：慢性炎症性脱髄性神経炎（CIDP）に対するステロイド・パルス療法。筋力回復に伴う末梢神経伝導性変化。厚生省精神・神経疾患研究平成2年度研究報告書。ニューロパチーの臨床と病態に関する研究 111-114, 1991
8. (III) Server AC, et al: Treatment of chronic relapsing inflammatory polyradiculoneuropathy by plasma exchange. Ann Neurol 6:258-261, 1978
9. (Ib) Dyck PJ, et al: Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. N Engl J Med 314:461-465, 1986
10. (Ib) Hahn AF, et al: Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. Brain 119: 1055-66, 1996
11. (II) 熊沢和彦, 他：慢性炎症性脱髄性多発神経炎における二重膜濾過療法。—有効群と無効群の比較— 臨床神経 38:719-723, 1998
12. (III) Assessment of plasmapheresis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 47:840-843, 1996
13. (III) Vermeulen M, et al: Plasma and gamma-globulin infusion in chronic inflammatory polyneuropathy. J Neurol Sci 70: 317-326, 1985
14. (II) Van Doorn PA, et al: High-dose intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, crossover study. Neurology 40:209-212, 1990
15. (III) Van Doorn PA, et al : Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Clinical and laboratory characteristics

- associated with improvement. Arch Neurol 48:217-220, 1991
16. (II) Vermeulen M, et al: Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a double blind, placebo controlled study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 56: 36-39, 1993
 17. (Ib) Hahn AF, et al: Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Brain 119: 1067-1077, 1996
 18. (Ib) Mendell JR, et al: Randomized controlled trial of IVIg in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Neurology 56: 445-449, 2001
 19. (II) 久堀保, 他 : 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神経炎における治療効果—第 II 相多施設共同試験 . 脳神経 51:127-135, 1999
 20. (Ib) Dyck PJ, et al: Combined azathioprine and prednisone in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Neurology 35:1173-1176,1985
 21. (III) Hodgkinson SJ, et al: Cyclosporin A in the treatment of chronic demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 53:327-330, 1990
 22. (III) Mahattanakul W, et al: Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with cyclosporin-A. J Neurol Neurosurg Psychiatry 60:185-187, 1996
 23. (III) Barnett MH, et al. Cyclosporin A in resistant chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Muscle Nerve 21:454-460, 1998
 24. (III) Good JL, et al: Pulse cyclophosphamide therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Neurology 51: 1735-1738, 1998
 25. (III) Ahlmen J, et al: Positive effects of tacrolimus un a case of CIDP. Transplant Proc 30:4194, 1998
 26. (III) Wilson JR, et al: Sensorimotor neuropathy resembling CIDP in patients receiving FK 506. Muscle Nerve 17:528-532, 1994.
 27. (III) 兼重裕, 他 : 免疫吸着療法による血漿交換中に伝導速度が改善し、ミゾリビン内服によって長期寛解を得ることのできた CIDP の 1 例 . 臨床脳波 40: 745-748, 1998
 28. (II) Gorson KC, et al: Improvement following interferon-alpha 2a in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Neurology 48:777-780, 1997
 29. (II) Gorson KC, et al: Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with interferon-alpha 2a. Neurology. 50:84-87, 1998
 30. (III) Harada H, et al: Clinical improvement following interferon-alpha alone as an initial treatment in CIDP. Muscle Nerve 23:295-296, 2000
 31. (Ib) Hadden RD, et al: Randomized trial of interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Neurology 53:57-61, 1999

32. (Ib) Kuntzer T, et al: Interferon-beta1a in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 53:1364-1365, 1999

9 . CIDP の診断基準

I. 臨床 (Clinical)

A. 必須項目 (Mandatory)

1. 2 カ月以上にわたって進行する 2 肢以上の、末梢神経障害による進行性または再発性の運動感覚障害 (稀に運動のみ、または感覚のみの障害)
2. 腱反射低下、消失 (通常は四肢すべて)

B. 支持項目 (Supportive)

1. 大径線維障害による感覚低下が小径線維障害による感覚低下より強い。

C. 除外項目 (Exclusion)

1. 手または足の断節 (mutilation : 離断性損傷)、色素性網膜炎、魚鱗癬、同様の末梢神経障害を起こす薬物または毒物曝露歴、遺伝性末梢神経障害の家族歴
2. 感覚レベル (sensory level) の存在
3. 明らかな活約筋障害 (sphincter disturbance)

II. 生理検査所見 (physiologic studies)

A. 必須項目 (Mandatory)

神経近位部を含む神経伝導検査で、主病態が脱髄であることを示す次の 4 項目のうち 3 項目を満たす。

1. 2 本以上の運動神経で伝導速度の低下
2. 次のいずれかの運動神経に不完全伝導ブロックまたは異常な時間的分散 : 腓骨神経の足首と腓骨頭の間、正中神経の手首と肘の間、尺骨神経の手首と肘下の間
不完全伝導ブロック (partial conduction block) を支持する基準
遠位 ~ 近位間で持続時間延長 < 15%、かつ陰性部分の面積または頂点間振幅の減少 > 20%
異常な時間的分散 (abnormal temporal dispersion) および伝導ブロックの可能性 (possible conduction block) の基準
遠位 ~ 近位間で持続時間延長 > 15%、かつ陰性部分の面積または頂点間振幅の減少 > 20%。なお、これらの基準は正常者の所見に基づいて不完全伝導ブロックを示唆するにすぎない。確認のために刺激点間距離を短くして記録、または個々の運動単位電位を記録する必要がある。
3. 2 本以上の運動神経で遠位潜時の延長 :
 - a. 振幅が正常下限値の > 80% の時、正常上限値の > 125%
 - b. 振幅が正常下限値の < 80% の時、正常上限値の > 150%
4. 2 本以上の運動神経で、F 波の欠如または最短潜時の延長 (10 ~ 15 回の刺激で) :
 - a. 振幅が正常下限値の > 80% の時、正常上限値の > 120%
 - b. 振幅が正常下限値の < 80% の時、正常上限値の > 150%

- B. 支持項目 (Supportive)
 - 1. 感覚神経伝導速度が正常下限値の<80%
 - 2. H 波の欠如
- III. 病理所見 (Pathologic features)
 - A. 必須項目 (Mandatory)

神経生検で明らかな脱髄 (demyelination) と再髄鞘化 (remyelination) の所見がある

 - 1. 電子顕微鏡による脱髄所見 (5 本以上の神経線維)、あるいはときほぐし標本による脱髄所見 (50 本のうち、少なくとも 4 髓節間にわたる脱髄/再髄鞘化が 12% 以上)
 - B. 支持項目 (Supportive)
 - 1. 神経周膜下または神経内鞘の浮腫
 - 2. 単核球浸潤
 - 3. “onion bulb”形成
 - 4. 神経線維束による脱髄の程度の著しいばらつき
 - C. 除外項目 (Exclusion)
 - 1. 血管炎、ニューロフィラメントによる軸索腫大、アミロイド沈着、Schwann 細胞またはマクロファージ内の細胞質内封入体 (副腎白質ジストロフィー、metachromatic leukodystrophy、globoid cell leukodystrophy を示唆)、その他の特異的な病理所見
- IV. 脳脊髄液所見 (CSF studies)
 - A. 必須項目 (Mandatory)
 - 1. 細胞数<10/mm³ (血清 HIV 陰性の時)、<50/mm³ (血清 HIV 陽性の時)
 - 2. 梅毒反応 (VDRL) 陰性
 - B. 支持項目 (Supportive)
 - 1. 蛋白増加

研究目的のための診断基準

DEFINITE : 臨床 A と C、生理検査所見 A、病理所見 A と C、および脳脊髄液所見 A

PROBABLE : 臨床 A と C、生理検査所見 A、および脳脊髄液所見 A

POSSIBLE : 臨床 A と C、および生理検査所見 A

検査所見 (Laboratory studies)

検査所見の結果に基づいて上記の基準を満たした患者は以下にあげるグループに分類される。

望ましい検査 : 末血、血沈、一般生化学検査、creatin kinase、抗核抗体、甲状腺機能、血清および尿中免疫グロブリン (immunofixation electrophoresis または免疫電気泳動を含む)、HIV および肝炎の血清検査

症状に応じて必要な検査 : フィタン酸、長鎖脂肪酸、ポルフィリン、尿中重金属、α リポ蛋白、β リ

ポ蛋白、耐糖能検査、中枢神経系画像検査、リンパ節または骨髄生検

検査所見に基づく分類

- A. 特発性 CIDP (Idiopathic CIDP): 併発疾患なし
- B. CIDP に併在する疾患 (臨床検査または他の臨床所見による)
 - 1. 全身性エリテマトーデス
 - 2. HIV 感染症
 - 3. monoclonal or biconal gammopathy
(マクログロブリン血症、POEMS 症候群、骨硬化性骨髄腫)
 - 4. Castleman 病
 - 5. monoclonal gammopathies of undetermined significance
 - 6. 糖尿病
 - 7. 中枢神経系脱髄疾患