脳神経疾患克服に向けた研究推進の提言 2024

2024 年 11 月

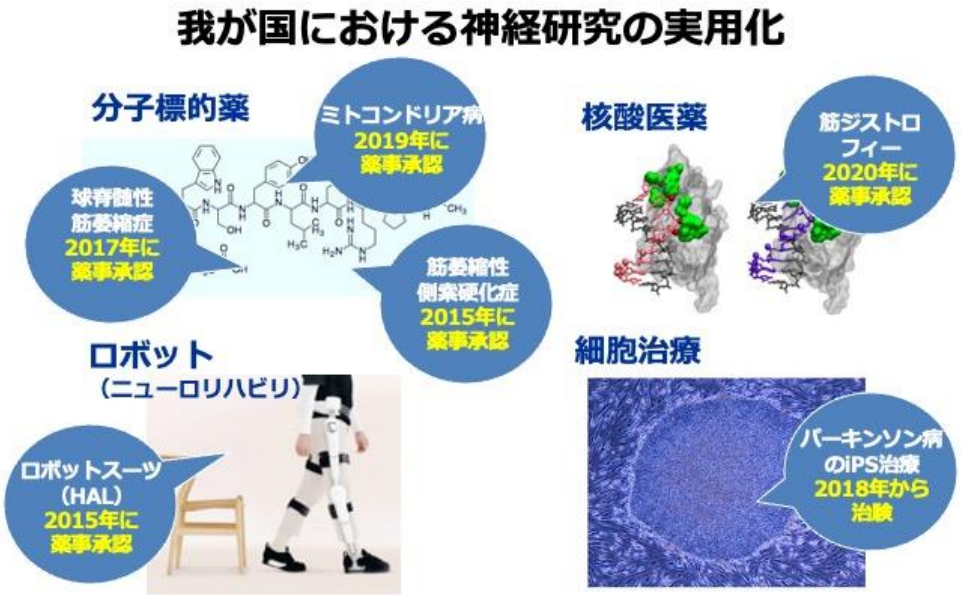
日本神経学会
日本筋学会
日本小児神経学会
日本自律神経学会
日本神経化学会
日本神経科学学会
日本神経感染症学会
日本神経治療学会
日本神経病理学会
日本神経免疫学会
日本頭痛学会
日本てんかん学会
日本認知症学会
日本脳科学関連学会連合
日本脳卒中学会
日本パーキンソン病・運動障害疾患学会
日本末梢神経学会
日本臨床神経生理学会

（1）脳神経疾患克服に向けた研究推進の必要性

- 我が国は 2010 年超高齢社会を迎え、認知症・神経変性疾患・脳血管疾患などの脳神経疾患の有病率が増加し、最近 20 年間でほぼ倍増した。
- 脳神経疾患は難治性のものが多く、様々な神経系の機能障害により人間らしい生活が脅かされる。
- 認知症をはじめとして原因不明だった脳神経疾患の病態が解明されつつあり、分子病態を標的とした疾患修飾療法（DMT）の開発を推進し、研究成果を社会実装する必要性が高まっている。
- 治療法が存在する脳血管疾患や神経免疫疾患などについては、プレシジョン・メディシンによる治療の最適化に加え、機能再生のためのブレイン・マシン・インターフェース（BMI）や再生医療の開発が必要である。

（2）我が国における脳神経疾患研究：最近の成果

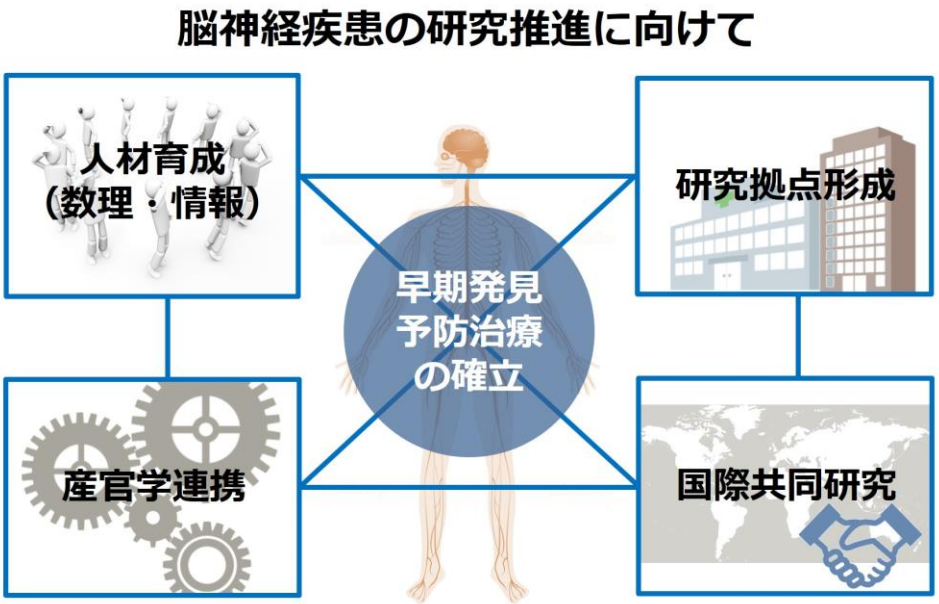
- 最近 10 年間に、我が国の基礎研究と治験成績に基づいて数多くの脳神経疾患・筋疾患の DMT が世界に先駆けて薬事承認された：筋萎縮性側索硬化症（ALS）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）、ミトコンドリア病（MELAS）、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、POEMS 症候群、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）
- モルフォリノを用いた核酸治療が、筋ジストロフィーに対して実用化された。
- 我が国で開発されたロボットスーツ HAL が、医療機器として承認され、普及した。
- パーキンソン病への細胞移植治療など、iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究が進んでいる。
- パーキンソン病の血液バイオマーカーを、世界に先駆けて開発した。
- 多系統萎縮症などの難病に関するゲノム解析により、孤発疾患の遺伝的リスクを同定し、それを応用した治療法開発が進んでいる。



（3）今後の研究推進に向けて

人生 100 年時代における**脳神経疾患の早期発見・治療を確立するとともに、疾患を有する人と共存する社会を実現するため**に、下記の体制整備が必要である。

- バイオインフォマティクス解析技術を用いて、多階層オミックス情報や画像情報をはじめとする各種医療情報を解析する**数理学・計算科学人材の育成**
- トランスレーショナルリサーチや再生医療など、我が国の研究の強みを生かすための**レジストリ・バイオバンク整備および臨床研究推進体制**の強化
- 発症前・早期治療を実現する研究に必要な**遺伝カウンセリングなどの体制整備と人材育成**
- 遺伝子治療など先端技術の臨床応用に向けた**産官学連携体制の強化**
- 他の学術分野との共同研究や連携、人材交流などを通じたオープンニューロサイエンス実現のための**研究環境整備**
- プレシジョン・メディシンの実現に向けたバイオマーカー開発などを促進するための多施設共同研究体制の整備と**国際共同研究の推進**
- 国立大学の独立行政法人化、卒後臨床研修必修化、新専門医制度の導入による、診療・教育の負担の増大による**研究力低下の阻止**
- 施策としての**疾患研究の拠点化推進**



目次

１．はじめに 6

２．総論 8
（１）脳神経疾患とは 8
（２）脳神経疾患克服研究の現状 9
（３）脳神経疾患克服研究の意義・必要性 10
（４）脳神経疾患克服に向けた研究推進体制の強化 11
（５）脳・神経・筋疾患克服へのロードマップ 19

３．各論Ⅰ（方法論別） 20
（１）遺伝子・ゲノム医学 20
（２）疫学研究・臨床研究 22
（３）トランスレーショナルリサーチ 22
（４）バイオリソース 23
（５）動物モデル 24
（６）核酸医薬・遺伝子治療 25
（７）iPS 細胞研究と細胞治療 26
（８）人工知能（AI）・数理モデル 28
（９）根本治療時代の遺伝カウンセリング・ゲノムリテラシー 29
（１０）バイオマーカー 30
（１１）神経病理 33
（１２）脳機能画像研究 34
（１３）ニューロ・リハビリテーション（ニューロモデュレーション） 35
（１４）ブレイン・マシン・インターフェース （BMI） 36
（１５）医療と介護・福祉 37
（１６）脳神経内科研究におけるバイオインフォマティクス 38

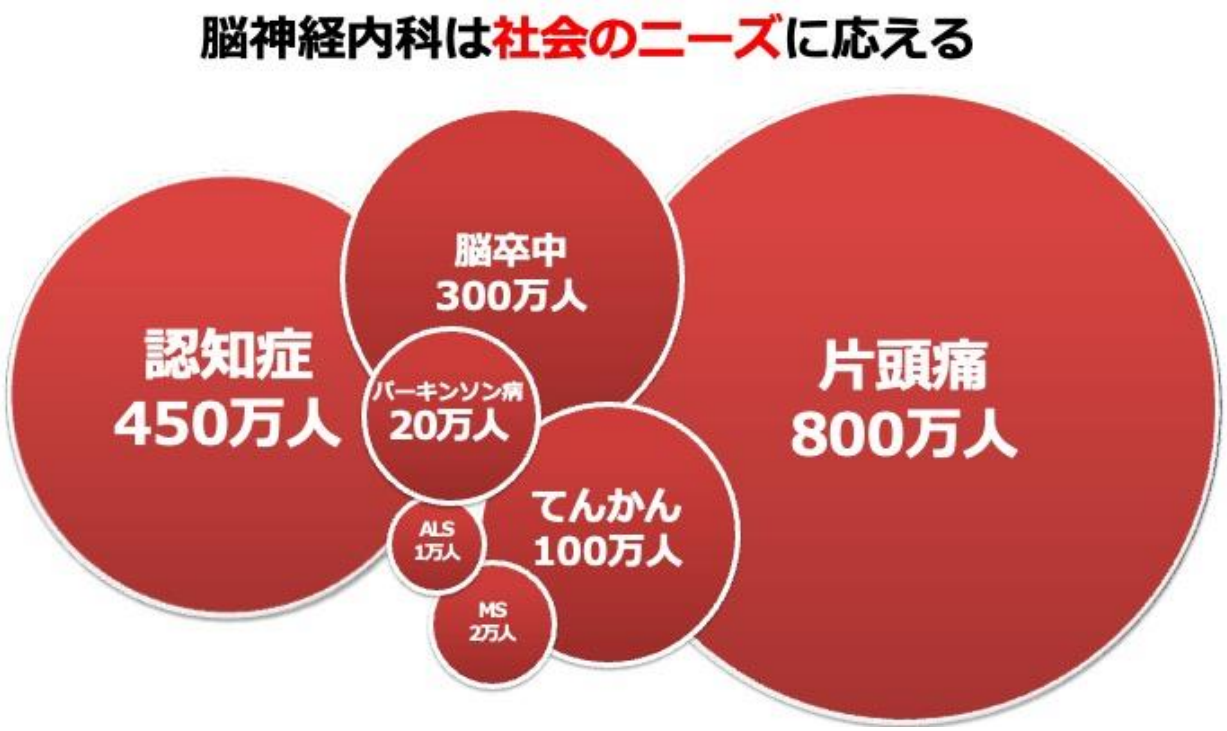
４．各論Ⅱ（疾患群別） 39
（１）脳血管障害 39
（２）神経系腫瘍 42
（３）神経外傷、スポーツ神経学 43
（４）認知症、高次脳機能障害 45
（５）発作性神経疾患（てんかん） 48
（６）発作性神経疾患（頭痛） 50
（７）神経変性疾患 52
（８）神経感染症 56
（９）COVID-19 58
（１０）免疫介在性神経疾患 60
（１１）末梢神経疾患 62
（１２）筋疾患 64

【略語一覧】

AAV	アデノ随伴ウイルス	Adeno-associated virus
ADL	日常生活活動度	Activities of daily living
AI	人工知能	Artificial Intelligence
ALS	筋萎縮性側索硬化症	Amyotrophic lateral sclerosis
ASO	アンチセンス核酸	Antisense oligonucleotides
ATE/CTE	急性／慢性外傷性脳症	Acute/chronic traumatic encephalopathy
BMI	ブレイン・マシン・インターフェース	Brain-machine Interface
CIDP	慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy
COVID-19	新型コロナウイルス感染症	Coronavirus disease 2019
DALY	健康寿命（障害調整生命年）	Disability-adjusted life years
DMT	疾患修飾療法	Disease-modifying therapy
ELSI	倫理的・法的・社会的課題	Ethical, Legal and Social Issues
fMRI	機能的 MRI	Functional magnetic resonance imaging
FXTAS	脆弱 X 関連振戦・失調症候群	Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome
GBS	ギラン・バレー症候群	Guillain-Barré Syndrome
GWAS	ゲノムワイド関連解析	Genome-wide association study
IRUD	未診断疾患イニシアチブ	Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases
NIID	神経核内封入体病	Neuronal intranuclear inclusion disease
NIRS	光トポグラフィ技術	Near-infrared spectroscopy
OPDM	眼咽頭遠位型ミオパチー	Oculopharyngeal muscular dystrophy
OPML	白質脳症を伴う眼咽頭型ミオパチー	Oculopharyngeal myopathy with leukoencephalopathy
PET	ポジトロン断層法	Positron emission tomography
PPI	研究への患者・市民参画	Patient and Public Involvement
QOL	生活の質	Quality of life
SBMA	球脊髄性筋萎縮症	Spinal and bulbar muscular atrophy
SDGs	持続可能な開発目標	Sustainable development goals
SMA	脊髄性筋萎縮症	Spinal muscular atrophy
TTR	トランスサイレチン	Transthyretin

１．はじめに

脳神経内科は、脳と脊髄から成る中枢神経とそこから出て体中に張り巡らされた末梢神経、ならびに末梢神経にコントロールされる骨格筋、平滑筋などをコントロールする自律神経を侵す全ての疾患を対象としている。神経系は単純な臓器ではなくまさに系（システム）であり非常に広汎である。したがって、それらの疾病としての脳神経疾患、筋疾患には極めて多くの疾患が含まれており、驚くほど多彩な症候（自覚症状と他覚的徴候）がみられる。例えば、ヒトの高次機能を構成する記憶力、判断力、遂行力、人格などが障害されてしまう認知症、急性の脳卒中から徐々に進行する血管性認知症まで広汎な病態を有する脳血管障害、動きが鈍くなってしまうパーキンソン病、大脳ニューロンの過剰な発射により反復性の発作を起こすてんかん、呼吸筋も含め全身の筋力低下・筋萎縮が進む筋萎縮性側索硬化症（ALS）、筋ジストロフィー、脳腫瘍などがすぐ挙げられる。すなわち、人々の人間らしい、ごく当たり前の生活をしようとする願いすら脅かすような疾患が多数存在している。さらに、よく知られているように神経組織は再生が難しく、これらの脳神経疾患や筋疾患は難治性で、いまだ本質的治療法のない疾患が非常に多い。このような現状から、人々が人としてごく普通の生活を送るために、これらの脳神経疾患・筋疾患の克服が極めて重要かつ喫緊の課題といえる。そのためには、脳神経疾患・筋疾患に関わる研究者や医師はもとより、政策立案者、行政担当者、患者を含む国民が、脳神経疾患・筋疾患の実態、そしてその克服のための道筋について共通した理解を得ていることが必要である。



注目すべきは、長寿社会を迎え、脳神経疾患の有病率が増加していることである。厚生労働省の患者調査によると、平成 8 年（1996 年）は神経系の疾患の割合は推計外来患者数の 1.6%、推計入院患者数の 4.5%であったが、令和 2 年（2020 年）には推計外来患者数の 2.3%、推計入院患者数の 10.4%に増加している。脳血管疾患を加えると令和 2 年の推計外来患者数の 3.4%、推計入院患者数の 20.6%を占める。さらに令和 4 年（2022 年）国民生活基礎調査によると要介護者となる最多の原因は認知症であり、認知症、脳血管疾患とパーキンソン病を合わせると要介護者となる原因の 46.9%を占める。さらに高齢化が進む我が国において、脳神経疾患が社会に与えるインパクトは甚大であり、正面から向き合う必要がある。

脳神経疾患の克服のためには、基礎・臨床神経学はもとより、生命科学、工学、環境学、統計数理学、情報学、心理学、言語学など幅広い分野のアカデミア・企業研究者が連携してイノベーションを実現する必要があり、その成果は疾患の治療や予防にとどまらず、福祉や経済の向上によるより良い社会の実現に直結する。日本神経学会では、国連サミットで採択された持続可能な開発目標（SDGs）や「国際社会の先駆けとなる健康長寿社会の実現」という我が国の国家目標を踏まえ、全ての脳神経疾患・筋疾患を俯瞰して、その克服への道筋を検討し、連携する他学会と共同でここに提言としてまとめた。この提言が、脳神経疾患・筋疾患の克服を実現するための今後の政策など、産官学の活動方針に活かされることを祈念する。

２．総論

（１）脳神経疾患とは

脳神経内科が対象とする器官が担う機能は人間らしさを保つ機能といっても過言ではない。また、脳死や脳移植の議論を持ち出すまでもなく、脳が人格そのものあるいはその背景となっていることもよく知られている。したがって、それらの疾病としての脳神経疾患、筋疾患には極めて多くの疾患が含まれている。脳神経疾患の代表は認知症であり、記憶力、判断力、遂行力、人格などが障害されてしまう。アルツハイマー病、血管性認知症、レヴィ小体型認知症、前頭側頭葉変性症など多くの疾患が含まれるが、厚生労働省による令和 5 年の報告によれば 2030 年には我が国で 520 万人の人が認知症に罹患していると推計されている。てんかん、片頭痛、神経痛などの発作性疾患も興奮性細胞から構成される脳・神経系に特徴的であり、薬物や外科的治療を行っても難治性の症例は少なくない。髄鞘が障害される多発性硬化症には急性期の免疫治療や DMT が一定の効果はあるものの、治癒させることはできない。神経変性疾患は、徐々に神経細胞死を来す一群で、前述のアルツハイマー病、動きが鈍くなってしまうパーキンソン病、ふらつき・喋りにくいなどの症状が進行する脊髄小脳変性症、呼吸筋も含め全身の筋力低下・筋萎縮が進む ALS、末梢神経が徐々に萎縮するシャルコー・マリー・トゥース病などであり、多くが医療助成の対象となる指定難病である。その他、脳血管障害、脳腫瘍、脳外傷、奇形、炎症・感染症、代謝性神経障害、内科疾患に伴う神経障害、悪性腫瘍に伴う神経障害などが知られ、他臓器と違って大脳皮質から皮膚あるいは筋に至るまでの広汎な神経系のどこが、どのように障害されるかで、症候が異なり多彩である。例えば、脳血管障害でも急激に発症する脳卒中や、徐々に進行する血管性認知症や血管性うつ病などがある。

このような膨大な脳・神経・筋疾患を扱う診療科としては脳神経内科、精神科、脳神経外科、整形外科が挙げられる。脳神経外科と整形外科は、これらの疾患のうち、脳腫瘍、手術、血管内治療を要する脳卒中（くも膜下出血を含む)、脊椎病変、手根管症候群などを扱い、精神科ではいわゆる精神疾患、すなわち統合失調症、うつ病、双極性障害、自閉症スペクトラム障害、神経症（身体表現性障害）などを扱う。心療内科は、主に心理的背景をもつ身体症状を扱う。脳神経内科は、これらの疾患の診断に関わるとともに、認知症、脳血管障害、神経変性疾患、炎症性疾患、感染症、末梢神経疾患、筋疾患など広汎かつ膨大な脳・神経・筋疾患の診断治療を担っている。したがって、関連する他の診療科との連携・協力は極めて重要である。

このように、脳神経疾患は、その種類と患者数の膨大さ、また日常生活活動度（Activities of daily living : ADL）や生活の質（Quality of life：QOL）を障害する度合いの大きさが特徴である。しかし、神経組織の再生し難さにより、国内の患者数が 200 万人以上と思われるアルツハイマー病を含め、ほとんどの疾患で根本的な治療法がなく対症療法にとどまっている。また、わが国では行政的に希少疾患という意味を含めて原因不明で治療法のない疾患を「指定難病」に指定して医療助成の対象とする対策を講じているが、脳神経疾患は、この「指定難病」（欧米では単に「rare disease（希少疾患)」と表現されている）に多くの疾患が指定され、総数では膨大な患者がいる。

（2）脳神経疾患克服研究の現状

神経・筋疾患のスペクトラムは極めて広く、国内の患者数約 450 万人の認知症や約 300 万人に上る脳血管障害をはじめ、超高齢社会を迎えた今、加齢とともに頻度の増加する脳神経疾患の患者数は軒並み急激に上昇しており、治療法や予防法開発の必要性がより一層高まっている。



脳神経疾患のうち、血管障害や炎症に対してはそれぞれ抗血栓・抗凝固療法および免疫抑制剤・免疫調節療法の開発により、多くの患者が救われるようになってきた。多くの治療薬が開発され治療法の選択肢が増える中で、どの患者にどの治療を行うべきかを明らかにすること（プレシジョン・メディシン: precision medicine）が必要となってきている。プレシジョン・メディシンの実現に向けたバイオマーカー研究などを促進するためには、多施設共同研究・国際共同研究を通じてデータ・サンプルを収集し解析することが極めて重要である。また、急性期を乗り切っても高度の後遺症が残る例も少なくなく、後遺症状を軽減あるいは代償させるための、再生医療や、リハビリテーションの標準化、およびその効果に関する科学的検証が必要となっている。さらには、脳と外界とを人工的な回路などによって接続し、失われた機能を補綴する BMI 研究の成果をこうした研究に導入していくことも重要と考えられる。

一方、アルツハイマー病、ALS などの神経変性疾患は、家族性神経変性疾患の原因遺伝子が同定され、発症の分子機構の解析が目覚ましいスピードで展開している。さらに、基礎研究で明らかとなった分子病態を標的とした DMT が開発され、その一部は臨床試験において有効性が認められ保険診療で使用可能となっている。なかでも認知症の代表的疾患であるアルツハイマー型認知症に対する抗体医薬が実用化されたことは、研究・医療の両面で極めて大きなインパクトを有している。神経変性疾患の DMT 開発における我が国の貢献は極めて大きく、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）、ミトコンドリア病（MELAS）、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、POEMS 症候群、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）に対する DMT は我が国で行われた基礎・臨床研究の成果に基づいて世

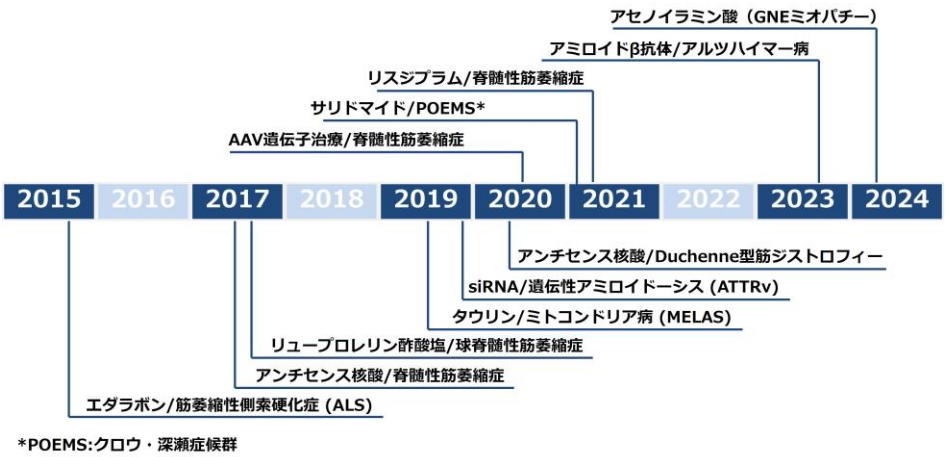
界に先駆けて薬事承認されている。しかし、一方で、いまだに DMT のない多くの脳神経疾患が存在するのも事実である。今後、基礎・臨床両面からのイノベーションにより、両者を橋渡しするトランスレーショナルリサーチを成功させる必要がある。

また、再生医療に関しては、iPS 細胞を軸とした病態研究・治療研究が、現在精力的に進められているが、正常な幹細胞を移植するという方法論だけでは、脳の複雑な神経機能を回復させることは困難ではないかと予想されている。近年、脳神経疾患では疾患の原因となる異常タンパクが神経細胞から分泌されて周囲の神経細胞を障害するというプリオン仮説が提唱されており、事実パーキンソン病などでは移植した神経細胞にも異常タンパクの蓄積が見られる。脳神経疾患に対する細胞治療を臨床応用していくためには、使用する細胞の種類や移植方法および併用する治療法など、今後検討すべき課題が多く残されている。

（3）脳神経疾患克服研究の意義・必要性

脳はヒトが人として生きる「こころ」の源であり、認知、行動、記憶、思考、情動、意志などの全ての高次脳機能を担っている。さらに、脳・脊髄・末梢神経・筋は、運動機能、感覚機能、自律神経機能など、人の持つあらゆる機能をコントロールしている。したがって、これらの神経系と骨格筋のどこがどのような疾患に冒されても、その機能障害は、ヒトが人らしく生きるために必要な認知機能、芸術を鑑賞する、喋るといった機能から、立ち、歩き、走るといった機能まで、また生物として極めて重要な、食べる、呼吸するといった機能までが冒されることとなり、ADL と QOL の大幅な低下に直結する。

脳の研究は、20 世紀の終わり頃から現在に至るまで、米国の「Decade of Brain」や我が国の「脳の世紀」など、様々な努力がなされ、多くの成果が上がっている。特に 2015 年頃から、これまで治療法が全く存在しなかった多くの脳神経疾患に対して治療法が開発・実用化され、「治らない病気」の壁が破られつつある。なかでも脊髄性筋萎縮症（SMA）に対する核酸医薬は、無治療であれば 2 年以内に死亡ないし人工呼吸器装着が必要となる重症患者の運動機能と生命予後とを著明に改善し、さらには新生児スクリーニングに基づく予防的治療が実現しており、脳神経研究の歴史を塗り替える画期的開発となっている。



しかし、前述の研究の現状に明らかなように、脳神経疾患には未だ根本的な治療や DMT が確立されていない疾病も多く残されている。その理由の一つは、神経細胞が、一旦障害されると、極めて再生し難いということが挙げられる。さらに、加齢性疾患が多いことから、認知症やパーキンソン病に代表されるように超高齢社会の進展に伴って、脳神経疾患の患者数が飛躍的に増加している。すなわち、現代社会は、感染症、胃腸疾患、循環器疾患など、多くの疾患を克服し、長寿社会を達成しつつあるが、一方で、豊かで実りある生活を脅かす多くの脳神経疾患に直面している。したがって、多くの脳神経疾患の研究を推進し、これを克服することは、現代社会を質の高い豊かなものとするためには必須である。

脳は推定で 1000 億個以上の神経細胞を包含する小宇宙にたとえられ、脳・神経科学が極めて裾野の広いビッグ・サイエンスであることを考えると、脳神経疾患の克服研究はまさにビッグ・メディシンであり、単なる診療レベルの向上に止まらず、周辺の様々な分野にも波及効果をもたらし、医療・薬品産業はもとより関連産業の発展にも繋がると期待される。このことは、米国のオバマ元大統領が、新しいニューロテクノロジーの創出を含む BRAIN Initiative プロジェクトを公表したことからも明らかである。海外にやや遅れたものの、我が国ではこれまで BMI の開発、マーモセットのモデル動物化、多くの脳神経疾患の原因遺伝子の同定、脳疾患発症における時間軸の解明やトランスレーションを目指した脳科学研究戦略推進プログラムなど、世界に誇る実績を挙げている。この我が国の伝統と特徴を活かしながら、脳神経疾患克服研究を強力に推進し、国際的協調を通じて飛躍的な発展を遂げることは十分可能と思われる。

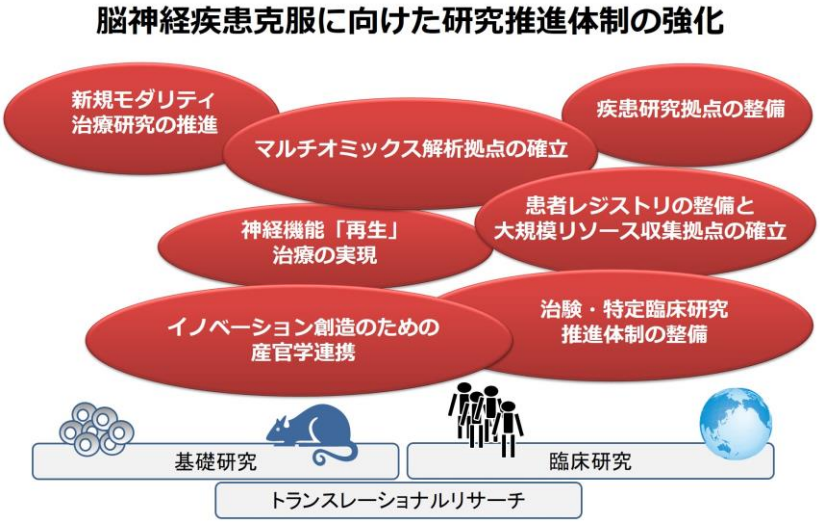
（4）脳神経疾患克服に向けた研究推進体制の強化

脳・神経・筋疾患の克服を実現するためには、①発症機構を分子レベルで解明する、②疾患の進行を抑制する分子標的を同定する、③同定された分子標的に対する候補薬剤・治療法を発見する。④候補薬剤・治療法の効果を臨床試験・治験で確認する、という段階を着実に推進することが必要である。また、①–④で目指す DMT と併せて、⑤リハビリテーション、再生医療を含めた神経症候改善や進行予防を目

的とする対症療法を開発する。さらに、アルツハイマー病やパーキンソン病では病的タンパク質の蓄積や神経細胞脱落が起こっていても神経症状を発現しない発症前の時期（前駆期）が長く、発症段階では既に神経細胞・神経機能喪失が進み治療効果が限定されることへの対策として、⑥時間軸を意識した発症前の病態と自然歴の解明・超早期診断方法の開発・先制治療あるいは予防戦略の開発を行って、生涯にわたる脳の健康をめざす。

この目的の達成の為には、リソースや解析設備などの研究基盤の整備と、それを推進する人材の育成が急務である。技術的革新に伴い得られるデータが巨大化しており、それらを扱う、脳神経疾患に精通した情報・数理学者、また臨床研究を推進できる生物統計学者、さらにそれらの研究基盤を支える支援スタッフの育成ならびに、そのような研究者が活躍できる経済的環境整備が急務である。また、2018 年に施行された「医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する法律（次世代医療基盤法）」により、カルテ情報を含む医療情報を利活用した研究を円滑に行う環境が整備されつつあり、これを生かした脳神経疾患研究を今後推進していく必要がある。

以下に、特に整備すべき基盤を挙げる。各論 II（方法論）とは一部重複するが、画像研究、動物モデルなど方法論についての詳細はそちらを参照していただきたい。



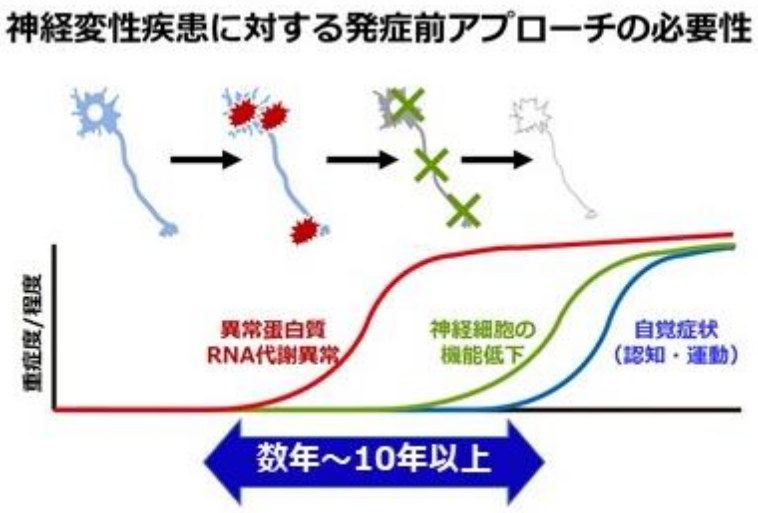
A. 多階層オミックス解析拠点の確立

近年の分析技術の進歩にはめざましいものがあり、ゲノム、RNA、タンパク質、代謝物質など、膨大なデータを対象とするいわゆるオミックス解析技術が進んでおり、これら多階層オミックスを統合・連結したマルチオミックスやトランスオミックスの時代へと進んでいる。こうした解析技術は、脳神経疾患の発症機構の解明において今後ますます重要な役割を果たすと期待される。この解析は、大規模機器を必要とし、情報学、数理学、計算科学、物理学などを駆使することのできる研究者と病態生物学と数理科学の双方に精通してプロジェクトを率いることができる PI の人材養成が必要不可欠である。また、技術革新のスピードも速いため、拠点を整備し、これらをネットワーク化する必要がある。さらに、国際共同研究への対応も十分な議論を踏まえ推進する必要がある。これらのデータの解析には AI、スーパ

ーコンピュータ、量子コンピュータなどの先進技術を用いたバイオインフォマティクス解析技術が不可欠である。現在は腫瘍や遺伝研究でゲノム解析を行うバイオインフォマティシャンの活躍が目立つが、脳神経疾患分野でも、これを扱う人材の育成と導入が急務である。

B. 発症前・早期診断と先制治療の開発

脳神経疾患の病態解明は、1990 年代の「Decade of Brain」に米国をはじめ国際的に研究が進み、多くの遺伝性疾患の原因が同定され、マウスモデルの開発やそれによる分子レベルでの病態解明へとつながった。特にアルツハイマー病を初めとする神経変性疾患については、異常タンパク質の蓄積やその下流で生じる神経細胞障害の病態が明らかとなり、それらに対する DMT のトランスレーショナルリサーチへと展開した。しかし、これまでに神経変性疾患の動物モデルを用いた基礎研究（前臨床試験）で病態を抑止することが示された薬剤の多くが、臨床試験では期待された効果を示さず、遺伝子変異による機能喪失に基づく変性病態に対する遺伝子治療などの補充療法以外に、治療法として確立されたものは現在のところ乏しい。すなわち、基礎研究の成果がそのまま臨床に還元されない状況にあり、治療法開発の過程における基礎と臨床の隔たり（死の谷）が大きな問題となってきている。そのもっとも重要な原因として、神経変性の病態が症状の発症よりもかなり以前から始まっていることが明らかとなっている。すなわち、認知症や運動機能障害といった神経症状が出現した時点ではすでに分子レベルでの病態が進んでおり、その後に DMT を開始しても症状を改善することはできないということである。このため、欧米では遺伝性神経変性疾患（アルツハイマー病やハンチントン病、脊髄小脳変性症など）の遺伝子保有者（発症前キャリア）を対象としたコホート研究が進められており、発症前・早期治療実現に向けた検討が進んでいる。すでに SMA では、未発症乳児にアンチセンス核酸を投与することにより著しい有効性が得られており、新生児スクリーニングに基づく発症前治療が進められている。一方で孤発例に対してはバイオマーカーによる早期診断技術の開発が進んでいる。最も進み、アミロイドβ抗体医薬品が承認されたアルツハイマー病では、病態指標分子であるアミロイドβやタウを PET （ポジトロン断層法）や血液で検出することが可能となっており、こうした技術はαシヌクレイノパチーやタウオパチーなどの他の脳神経疾患にも拡大・普及しつつある。こうした研究を支えるためには、ゲノムやバイオマーカー（画像、血液）に関する研究人材、設備リソースの拡充が必要である。



C. 患者レジストリの整備と大規模リソース収集拠点の確立

オミックス解析技術をヒトの疾患の研究に最大限に生かすためには、詳細な臨床情報に紐付けられた、生体試料、リソースが何よりも重要となる。臨床情報、血液、細胞（iPS 細胞を含む）、ゲノム、脳脊髄液などのバイオリソースの収集が必要である。世界で最も普及している MRI や核医学画像の標準化と、統合的解析に資するデータ取得体制の整備も重要である。また、疾患の進行を推し量るためには、経時的な追跡が重要である。患者数や観察期間などが限られる治験・臨床試験のみで得られるエビデンスは限定的となる可能性がある。また、ロボットリハビリや呼吸、栄養への介入など、ランダム化比較試験が困難な介入の検証も求められる。実臨床下（リアルワールド）での情報収集を、長期追跡が可能な大規模患者レジストリにより行う体制整備が強く求められる。我が国では筋ジストロフィーのレジストリ（Remudy）や ALS のレジストリ（JaCALS）などレジストリ研究が進んでおり、今後も CIN（clinical innovation network）とも連動して推進していくことが重要である。さらに、希少疾患であるため、リソース拠点を整備し、全国から一定の方法で収集する必要がある。提供施設のプロフィットを保証しつつ、リソースの分配の優先度、公平性を担保する仕組みを確立し、研究者が広く活用できるシステムを構築する必要がある。また、難病法の制定に伴い難病政策が実現したが、臨床調査個人票などの診療リソースのデータベース化が進んでいないことが、医療の充実や研究の進展の阻害要因となっている。レセプト情報など同様、National Database（NDB）としての利活用が望まれる。

D. 疾患研究拠点の整備

脳神経疾患は膨大であり、多くの脳神経疾患の研究を一つの研究室で行うことは困難である。また、わが国のアカデミアの課題としては、近年、国立大学の独立行政法人化、卒後臨床研修必修化、新専門医制度の導入など大きな変化があり、さらに 2024 年 4 月から「医師の働き方改革」も開始され、診療・教育の負担の増大による研究力の低下があげられる。実際、過去 10 年間、わが国からの医学研究の論文

発表が先進国の中で例外的に減少している。この状況下で研究力の復活のためには疾患毎の研究拠点を重点的に整備し、十分な人員を配置して、それらをネットワークで結び、各疾患研究で得られた成果を他の類似疾患の研究に積極的に活用し、多くの疾患が遅滞なく研究発展の恩恵を得られるようにすることが必要である。これらの研究拠点が、さらに最近進歩が著しい人間工学や情報学（機械学習）などの分野と連携を深めることで、世界的競争力の高い研究拠点が整備されると考えられる。

日本神経学会では、すでに疾患領域毎にセクションを設け、近年、その整備を充実させ、学術研究や診療向上に寄与する体制を構築している。また、わが国には複数の類似疾患を扱う厚生労働省主体の班研究組織があり、各疾患について研究拠点を決め重点的に整備することで、従来の臨床研究班ならびに疾患基礎研究者などと協力して疾患研究拠点形成に向けた司令塔の役割を果たすことが可能である。さらに、神経変性疾患については、アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、ALS などで疾患研究コホートが形成されつつあり、整備方針が決定されれば、疾患研究拠点の形成に向けた迅速な対応が可能である。

E. 治験・特定臨床研究推進体制の整備

発症機構が分子レベルで解明され、治療の標的分子が同定され、開発候補薬物（シーズ）が発見された後の研究もきわめて重要である。脳神経疾患には認知症、頭痛、脳卒中、てんかんなど頻度の高い疾患が多い一方で、希少疾患も多いが、最近は希少疾患の治療薬開発に対する優遇制度も整備され、企業の関心は高まってきている。これには希少疾患の病態がコモンな疾患と共通している場合がしばしばあり、希少疾患の治療法開発から、より広範な疾患の治療開発に応用可能なブレークスルーが得られる期待があるためである。このような背景から、アカデミアと企業の連携をさらに強化すべきである。しかし「死の谷」と言われるように、実用化に至らない創薬研究が多く存在する。よって、膨大な数のシーズを創薬開発につなぐ仕組みを構築する必要がある。臨床試験・治験などの臨床研究の推進については、わが国でも ARO（academic research organization）など治験の実施体制の強化が進められてきており、かなり改善している。脳神経疾患の中には、SBMA に対するリュープロレリン酢酸塩、ミトコンドリア病（MELAS）に対するタウリン、POEMS 症候群（クロウ・深瀬症候群）に対するサリドマイド、視神経脊髄炎スペクトラム障害に対するリツキシマブ、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）に対するアセノイラミン酸など、医師主導治験により治療の実用化が実現したものが多く、脳神経疾患や認知症性疾患に特化した支援体制のさらなる充実が望まれる。また、2019 年 4 月から臨床研究法が施行され、法規制のもとに特定臨床研究として厳密に遂行することが求められている。アカデミア発の研究を臨床応用するためには、この基準に対応しうる体制を ARO とも連携して整備していく必要がある。

F. 神経機能「再生」治療の実現

各種幹細胞、iPS細胞を活用した、細胞・組織移植再生治療は、様々な脳神経疾患の治療法としてきわめて重要である。これまでの研究で高い障壁であった、免疫原性・拒絶反応と胚性幹細胞に関わる倫

理的問題はiPS細胞の活用で克服が可能となり、移植治療は大きな発展が期待される。例えば、パーキンソン病では、すでにヒトにおいて胎児神経組織などの移植治療の経験があり、一定の成果が得られている。わが国でも軽・中等度症例を対象としてiPS細胞由来ドパミン前駆細胞移植の臨床試験が開始されており、将来の臨床応用が期待されている。また、栄養因子供給・抗炎症作用を有するグリア細胞移植などのアプローチも、選択肢の一つである。さらに、今後、特定の神経回路・ネットワークの再構築方法の確立が必要である。脊髄小脳変性症、ALS、脳梗塞など多くの脳神経疾患がその対象になる。一見不可能にみえる膨大なシナプスのきわめて精緻かつ複雑な再生も微小環境を活用すれば可能になるかもしれない。事実、試験管内での眼球、下垂体など自己組織化技術を用いた神経組織誘導などの成功は、その実現性が十分あることを示唆している。前述の脳神経疾患研究拠点として脳神経疾患の再生治療研究を行う拠点が整備され、iPS細胞研究拠点とネットワークを構成して研究が進められている。国際的にも競争の激しい分野であるからこそ、脳科学研究の伝統と実績のあるわが国で、この最も高度の技術を要する神経組織の再生治療研究を重点的に推進することは、再生医学研究においても世界のトップを維持しさらに前進することに大きく貢献すると思われる。

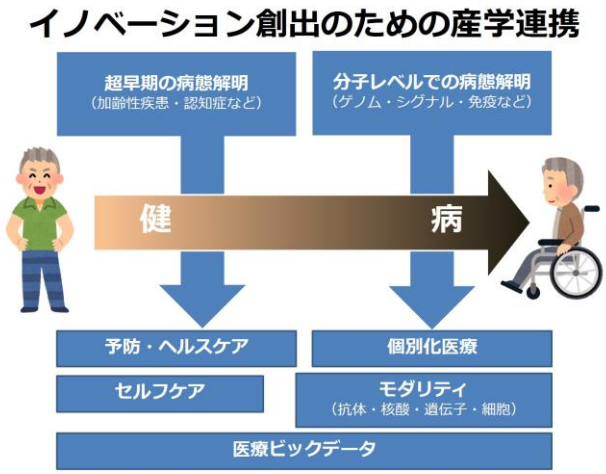
G. 新規モダリティ治療研究の推進

脳神経疾患には、多数の遺伝性疾患が含まれる。変異遺伝子が毒性を獲得する、または機能を喪失することが病態機序として想定される遺伝性疾患では、原因となる変異遺伝子の発現を選択的に介入することができれば、疾患発症の予防や進行を抑制できる可能性が高い。近年、遺伝子発現制御機構の解明が急速に進行し、これを利用した RNA 制御治療（RNA-modulating Therapeutics）は、多くの脳神経疾患で新規の治療法になりうる。これには、アンチセンス核酸（ASO）、siRNA、アプタマーRNA、加えていくつかの新規の核酸医薬が開発されている。2023 年 4 月に米国で，SOD1 遺伝子変異による家族性 ALS に対し，SOD1 mRNA を標的にして分解に導く ASO であるトフェルセンが承認された。ハンチンチン産生を抑制するよう設計された ASO であるトミネルセンを用いたハンチントン病に対する治験も行われた。さらに核酸医薬のデリバリーにも大きな進歩がある。実際に SMA に対する ASO は日米欧の規制当局で承認され、特に小児例では劇的な効果を挙げている。デュシェンヌ型筋ジストロフィーのモルフォリノや家族性アミロイドポリニューロパチーの siRNA も実用され、臨床で使用されるようになった。特に後者は変性疾患の症状を改善させるという前例のない効果が臨床試験で実証されている。ALS、ハンチントン病、筋強直性ジストロフィー、脊髄小脳変性症などに対しても、ASO などの核酸医薬を用いた治験が開始されている。また、アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターなどを用いた遺伝子治療の開発も急速に進んでいる。すでに SMA 小児例に対する AAV を用いた遺伝子治療が米国および日本でも上市されている。なお、SMA では不可逆的な運動ニューロンの喪失や疾患進行の抑制のため早期治療介入が重要とされており、発症例のみならず未発症例であっても遺伝子検査により SMA と診断されれば発症前投与が可能である。わが国ではパーキンソン病の Aromatic l-amino acid decarboxylase（AADC）遺伝子を用いた臨床試験が開始され、ALS や遺伝性脊髄小脳変性症に対する遺伝子治療の臨

床応用が計画されている。また、より多数を占める孤発性・非遺伝性疾患についても、分子機構が明らかとなれば、それを制御する遺伝子治療の可能性がある。遺伝子治療研究は脳神経疾患克服のための重要な分野であり、国際的に競争が激化している核酸医薬産業との連携を含めて、研究拠点の重点整備が必要である。将来的には、CRISPR/Cas9 システムを用いた原因遺伝子変異の修復治療や、子宮内での遺伝子治療なども考えられ、究極の治療法の一つといえる。

H. イノベーション創造のための産官学連携

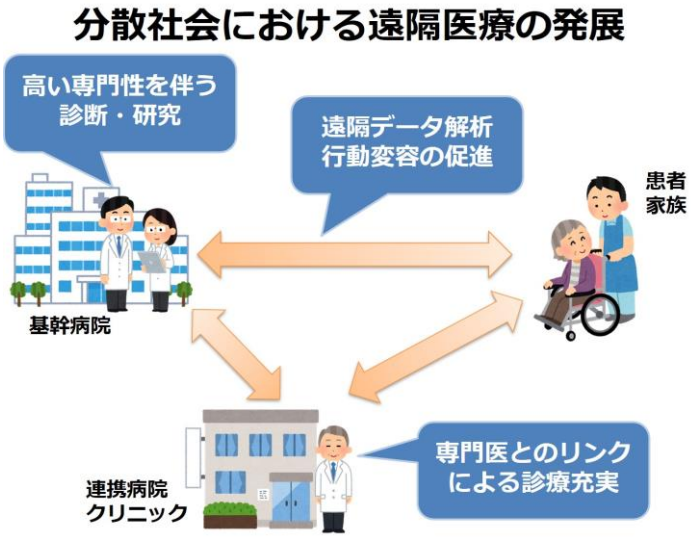
1980 年代までの創薬は糖尿病、高血圧、脂質異常症などの生活習慣病に対するブロックバスターの開発によりその最盛期を迎えたが、その後脳神経疾患に代表される希少・難治性疾患に対する治療法開発へとビジネスモデルが大きくシフトして現在に至っている。さらに、その動きは発症前の段階における予防的治療の開発へと展開しつつある。こうした動きは、電子カルテデータやスマートフォン・ウェアラブルデバイスなどを用いたビッグデータの解析ならびにそれに基づく行動選択への介入へとつながりつつある。アルツハイマー病において認知症発症の 20 年以上前から脳のアミロイド沈着が始まっていることが知られているように、脳神経内科領域はこうした「未病」に対する対策が極めて重要であり、そのためにはバイオマーカー開発や薬物的および非薬物的予防介入法の開発を、産学連携で進めていく必要がある。近年 AMED をはじめとする公的機関がマッチングファンドを積極的に導入しており、アカデミアにおいても産学共同研究の推進、起業（スタートアップ）の活性化、アントレプレナーシップ教育など、産学連携に対する取り組みが加速的に進んでおり、脳神経内科領域でもこうした取り組みを活性化させる必要がある。



I. ポストコロナ社会における脳神経疾患の診療と研究

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックを経験し、社会は大きく変わろうとしている。特に感染予防のために拡大する物理的距離をサイバー空間で埋めることにより、個人、集団、都市の機能分散による「分散社会」の到来が予測されている。こうした分散社会は、内閣府の Society 5.0 に

基づくスマートシティ構想あるいは第 5 次環境基本計画（環境省）の地域循環共生圏とも合致し、5G の整備にともない、今後さらに加速すると思われる。分散社会は感染症対策のみならず、防災、過疎化対策、環境保全、新たな産業創成と既存産業の活性化、ひいては日本社会の国際競争力の向上の面で極めて重要であるが、情報・医療・教育・文化という側面では実現に向けた多くの課題が残されている。COVID-19 対策の一環で一般化しつつある遠隔医療は、分散社会の実現推進のために欠くべからざる社会基盤であり、Society 5.0 構想にもあるように医療情報と AI との連結により、疾患の診断・治療あるいは医学研究を大きく変革する可能性が高い。一方、ソーシャルディスタンスが終わり、対面の診療や研究の重要性も再認識されている。今後メタバースや Web3 の普及による IT 環境の革新も予想され、脳神経疾患に対するバイオマーカー開発などの研究応用、診療連携システムの高度化に向けて、行政との連動によるスマートホスピタルによる対面医療の充実とともにスマート医療の社会実装が必要である。



J. 脳神経疾患の倫理的・法的・社会的課題（Ethical, Legal and Social Issues：ELSI）

他の疾患と同様、脳神経疾患についても医療倫理や研究倫理が重要であることは論を俟たないが、疾患特異的な課題があることを把握する必要がある。神経難病では、胃ろう、人工呼吸、苦痛緩和などを必要とする場合があり、アドバンス・ケア・プランニングの充実、終末期医療における shared decision making や認知症ケアにおける意思決定能力の低下への配慮など、疾患背景を踏まえて対応すべき事例が多く存在する。さらに、遺伝性疾患や認知症の先制治療に伴う発症前診断・リスク評価には遺伝カウンセリングを含む倫理的配慮が不可欠であり、着床前診断など生殖医療への対応も重要である。これらの課題には多職種連携と超学際的対応が必須であるとともに、研究への患者・市民参画（Patient and Public Involvement：PPI）の推進も重要である。

（5）脳・神経・筋疾患克服へのロードマップ

2020－2030	*2030－2040*
孤発性・common disease の克服	**認知・運動障害なき健康寿命 100 歳を達成**
遺伝性神経難病の遺伝子治療法開発	遺伝性神経難病の早期治療実用化
孤発性神経難病の遺伝子寄与の解明	孤発性神経難病の治療法実用化
認知症、運動異常症、ALS などの発症前・早期診断法の開発	認知症、運動異常症、ALS などの治療薬の実用化、先制医療の実用化
神経系悪性腫瘍の分子機構の解明	神経系悪性腫瘍の遺伝子治療・抗体治療
脳卒中の脳血管病変進展機序の解明	脳卒中の血管病変進展抑止候補薬の開発
白質脳症のバイオマーカー・自然歴の同定	白質脳症の発症機序の解明・治療法開発
片頭痛の発症機序の解明・治療法開発	片頭痛のプレシジョン・メディシンの確立
てんかんの発症機序・難治化の解明、抗てんかん原性薬の開発	てんかんのプレシジョン・メディシンの確立
多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害の診断・予後予測バイオマーカー同定・早期治療法開発	多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害のテーラーメイド根本治療・先制医療の法開発
自己免疫性末梢神経障害の発症機序の解明	自己免疫性末梢神経障害の新規治療法開発
単純神経再生治療法の開発（回路再生なし）	神経回路再生技術の開発
主要脳神経疾患におけるニューロモデュレーションの確立	BMI 活用ニューロモデュレーションの開発
脳神経疾患における神経回路異常の解明	神経回路を標的とした脳神経疾患の新規治療法開発

３．各論 I（方法論別）

（１）遺伝子・ゲノム医学

A. 背景

脳神経疾患の克服を実現するためには、疾患の進行を防ぐ治療法の開発が必要で、そのためには、発症機構を解明し、それに対し効果的に介入する治療法の実現が何よりも望まれる。しかし、1980 年代以前は、疫学的所見、臨床症候・経過、病理所見などを記述する研究が中心であり、その本態に迫ることはできていなかった。この壁を突き破ったのは遺伝性の神経変性疾患に対する分子遺伝学によるアプローチである。1983 年にハンチントン病の遺伝子座が解明され、1993 年にその病因遺伝子が解明された。この成功を契機として、ポジショナルクローニングにより多くの遺伝性脳神経疾患の病因遺伝子が解明され、その知見に基づき、*in vitro* 研究、細胞モデルを用いた研究、動物モデルの作出などにより、病態機序の解明が飛躍的に発展した。その成果により、SBMA や遠位型ミオパチーでは、病態機序に直接介入する治療法研究が発展し、医師主導治験が行われ、薬事承認に至っている。現在は、次世代シーケンサーと呼ばれる高スループット・シーケンサーによる解析が実用化され、従来の解析では困難であった小家系でも遺伝子変異が同定されてきている。

一方、孤発性の脳神経疾患は、複数の遺伝的要因と複数の環境要因とが関与して発症すると考えられている。この場合も臨床遺伝学的なエビデンスのある遺伝的要因の解明がまず目標となる。2000 年代になって、DNA マイクロアレイの技術が実用化され、DNA 多型、特に一塩基多型について、網羅的解析が可能となった。当初は、孤発性疾患の疾患感受性遺伝子は、よく見られる多型に関係すると考えられ、健常者集団で 5%以上の頻度で存在する一塩基多型をゲノムワイドに解析するゲノムワイド関連解析（genome-wide association study, GWAS）が行われてきた。しかし、実際、GWAS により見いだされた疾患感受性遺伝子の影響度は小さく、病態機序全体の解明には至っていない。これより、影響度の大きい遺伝子変化（variation）は、実は低頻度のものである（rare variant）と考えられるようになり、次世代シーケンサーによる解析に期待が高まっている。

B. ゲノム医学研究

前述のように、次世代シーケンサーが実用化されたことによって、遺伝性脳神経疾患、孤発性脳神経疾患の発症機構の解明が発展しつつあり、特に多因子疾患である孤発性脳神経疾患においては、それぞれの患者において発症ならびに疾患の進展に関わる分子病態機序は、従来考えられていたより多様であることが解ってきた。オバマ元大統領が 2015 年の年頭教書演説において Precision Medicine Initiative の重要性を述べたことに象徴されるように、個々の病態ごとの治療法の確立ならびに予防医療の提供が、目指すべきものであるという考えが台頭している。このような研究戦略と実用化は、がんとならんで神経難病を含む希少疾患において活発化している。今後、実際の臨床現場においても、ゲノム解析の果たすべき役割は大きくなり、診断や治療法の選択などの飛躍的な質の向上がもたらされることが期待されている。

B1. 遺伝性脳神経疾患のゲノム医学研究の推進

遺伝性疾患の病因遺伝子の解明のための研究パラダイムすなわちポジショナルクローニングは既に十分確立されており、多くの原因遺伝子が発見された。遺伝性脳神経疾患は、臨床症候はもちろん、各疾患に特徴的な封入体（タンパク質凝集体など）を含め神経病理学所見も孤発性脳神経疾患と共通している疾患が存在するため、遺伝性疾患の分子病態の解明は、孤発性疾患の分子病態の解明にも大きく貢献するものと期待されている。遺伝性疾患は、単一遺伝子の変異で病態機序全体が理解できることから、病態機序研究においては非常に有力であり、病態モデルの作出などを通して治療法開発も進展する。

しかし、家系が小さく、また症例が少なく、未だ病因遺伝子が見いだされていない遺伝性脳神経疾患は少なからず存在する。これらの疾患に対しても、次世代シーケンサーの実用化により全ゲノム配列の解析が可能になり、その結果、病因遺伝子の解明が可能となった。この成果として、これまで神経変性疾患でよく知られているタンパク質の異常凝集とは全く異なる病態機序として、非翻訳領域に存在する反復配列の異常伸長が発症原因になっている疾患が数多く見いだされている。我が国においても、希少疾患の調査、集積を行い、本研究を推進する必要がある。この研究を推進するためには、①次世代シーケンサー解析拠点の整備、②希少な遺伝性疾患家系の丹念なリソース集積と臨床情報の解析、③国際共同研究が重要となってくる。

B2. 孤発性脳神経疾患のゲノム医学研究の推進

また、多くの孤発性疾患は、複数の遺伝的要因と複数の環境要因とが関与して発症すると考えられている。この場合も臨床遺伝学的なエビデンスのある遺伝的要因の解明がまず目標となる。孤発性疾患の病因解明には、低頻度の variation に注目して解析することが特に有用であると考えられ、次世代シーケンサーによる解析は極めて有効である。この解析には、膨大な数の孤発性脳神経疾患症例および健常者集団の解析が必要となる。しかし、神経変性疾患においては、生活習慣病などで必要とされる解析規模と比較すると、1,000～10,000 名程度の解析で可能であり、相対的に少ないという利点がある。この理由としては，脳神経疾患の発生頻度が生活習慣病などに比較して少なく、また遺伝的要因の関与が強く示されていることがあげられる。このため、低頻度 variation に着目したゲノム配列解析を適用する疾患群としては、脳神経疾患は最適であると考えられる。パーキンソン病における glucocerebrosidase、多系統萎縮症における coenzyme Q2 の発見はそれを裏付けている。また、環境要因については、その影響を分子レベルで解析する事が必要であり、エピゲノムや体細胞変異を含めた遺伝子発現変化の解析も有用と思われる。これにも次世代シーケンサーによる解析が期待される。

しかし、次世代シーケンサーによる解析費用は依然として高額で、長期間に継続が可能な大型研究として位置づけ、次の点を推進する必要がある。①全国規模で大規模な症例・対照の臨床情報、ゲノムリソースの収集、②大規模ゲノム解析が可能な研究拠点の整備、③国際共同研究が必須となる。このような多額の公的研究資金を必要とする大規模研究に関しては、難病に関するゲノム医療の推進施策と連動して、収集されたリソース・ゲノム情報などを研究者コミュニティーが広く活用できるようにし研究の

活性化を計るとともに、国民や社会の理解を得るようアウトリーチ活動も積極的に行うことが重要である。

（2）疫学研究・臨床研究

脳神経疾患の有病率や実態把握と共に、診断法の確立とバイオマーカー開発、発症や進行に関連する危険因子の解明や治療法の開発、さらに、予防・ケア・介護の展開に向けて、疫学研究・臨床研究は不可欠である。近年、脳神経疾患に限らず医学の広い分野で、UK Biobank に代表される大規模な公開データを用いた研究が世界的に主流となっている。脳神経疾患には、脳卒中、認知症、頭痛などのように頻度が高くて患者数の多い疾患も多く、一方、頻度は比較的低いが介護度の高い、いわゆる神経難病も少なくない。急性期から慢性期までの幅広い脳神経疾患について、それぞれの疾患の特性、症例収集の進め方やその診療状況などに配慮しながら、疫学研究・臨床研究を進めていくことが必要である。我が国においては、認知症、脳卒中などの比較的頻度の高い脳神経疾患に関しては縦断的疫学データベースの構築が行われており、頻度の低い神経難病に関しては難治性疾患政策研究事業による班研究などが成果をあげている。しかし、欧米に比較して高精度の縦断的疫学研究が少ない。縦断的研究により、初めて脳神経疾患の進行や予後に関する危険因子の解明、予防・治療法の開発やその評価や効果の検証などの実施が期待され、遺伝子・画像やバイオリソース研究、さらに、神経病理学的研究などとも関連付けた研究が展開できるようになる。さらに、予防や治療法の開発に向けて発展しつつある基礎研究の臨床展開も行われ、介入試験などの臨床研究の一層の展開も求められている。新たに薬事承認された治療法の長期の有効性・安全性に関するリアルワールドデータの収集も極めて重要である。このためには、それを応用可能なレジストリの構築が必須である。自己抗体や遺伝子検査など、診断に有用な検査が保険収載されて臨床現場に広がっていく事も、幅広いデータ疫学調査の一助となると考える。

また、神経変性疾患では、臨床症状の発症前から生化学的・病理学的変化が進行していると考えられるようになっており、今後は発症早期および発症前も視野に入れた臨床研究を進めていく必要がある。事実、欧米ではハンチントン病や遺伝性アルツハイマー病、遺伝性脊髄小脳変性症などの保因者の大規模レジストリを用いたコホート研究が進んでおり、それに基づいて発症前の先制医療の臨床試験が行われている。我が国でもこのような研究を推進するための研究体制の維持と整備が急務であり、遺伝カウンセリング人材の充実と PPI の推進が必要である。また、コホートから得られるデータやサンプルのシェアリングもこれまで以上に進めていく必要がある。

（3）トランスレーショナルリサーチ

脳神経疾患の研究において解決されていない重要課題の一つは、神経変性疾患などにおける病態過程そのものを抑止しようとする治療法の開発である。従来の神経変性患の治療薬のほとんどは神経伝達物質などの補充を目的としたものであり、こうした治療法は神経症状の緩和には役立つものの、疾患の本質そのものには介入できないという欠点がある。近年様々な脳神経疾患の分子病態が明らかとなり、そ

れをターゲットとした治療薬の開発が急速に進められており、根本的治療として大きな期待を寄せられている。

しかし、現在のところ、動物モデルでは成功しても、治験で成功した事例は多くなく、また治療標的の同定から治療薬の合成、非臨床における安全性・有効性の解析から臨床試験へと、極めて長い時間がかかることもボトルネックとなっている。こうした困難を乗り越えるには、革新的な手法・概念を導入した研究が必要である。例えば、霊長類などよりヒトに近いモデル動物の開発や、患者由来iPS細胞を用いた病態解明と創薬、有効性評価の指標となるバイオマーカーの開発などが必要と考えられる。脳病理やコホートを活用した回路の分子基盤に迫るトランスレーショナルリサーチも重要である。また、短期試験によるバイオマーカー評価と長期試験による臨床指標評価とを組み合わせるなど、従来の悪性腫瘍や生活習慣病などに対する治験とは異なる脳神経疾患に特化した開発・承認のストラテジーを規制当局とも協議して確立していくことが重要である。このためにはわが国全体として規制科学（レギュラトリー・サイエンス）、トランスレーショナルリサーチの拡充を図る必要があり、その一環として脳神経疾患に関わるトランスレーショナルリサーチ研究拠点の整備を行う。

さらに、神経変性の時間的特性、すなわち神経症状の発症に20～30年以上先行して分子レベルでの変化が生じていることを踏まえ、発症前の先制医療を開発する必要がある。すなわち、遺伝性神経難病の未発症保因者や、パーキンソン病におけるREM期睡眠行動異常症のように神経変性疾患のリスク因子を有する者に対し、予防的に介入する治療法を開発・実用化する必要がある。すでにアルツハイマー病やパーキンソン病などの発症前～超早期のコホートが構築されており、これらを先制治療研究に生かしていく試みが始まりつつある。我が国では世界的にもトップレベルの健康診断制度があり、今後はそれを生かした発症前臨床研究を推進することが重要である。

（4）バイオリソース

脳神経疾患の克服には、臨床情報を加味した死後脳を含めたバイオリソースの系統的、統合的、大規模集積拠点の整備と統合ネットワークの構築は不可欠であり、臨床、基礎研究を推進する原動力となる。欧米では国家戦略としてバイオリソースの構築が推進され、英国では UK Brain Bank Network という統合データベースにより 15000 症例の脳組織が登録され、5000 症例がコマーシャルに利活用可能となっている。我が国においても、日本ブレインバンクネット（JBBN：Japan Brain Bank Net）が平成 28 年に日本医療研究開発機構の支援を受けて設立され、国内主要 8 ブレインバンクが連携して共同運用するネットワーク型ブレインバンクが構築されており、2024 年 3 月現在 2171 例の症例が登録されている。このようにリソースネットワークの整備が進んでいる領域がある一方で、多くの領域では依然として個別の脳神経内科学ならびに神経病理学教室の自助努力で、バイオリソースの蓄積が行われているのが実情である。これらのリソースは、臨床情報に信頼性がある、画像情報が充実している、病理情報が確実である、iPS 細胞樹立可能であるなどの国際的優位性を持つ。しかし、収集情報が各組織において統一化されておらず、情報が統合されていない。さらに個別研究の大きな問題点は、研究期間・資金の

終了や研究代表者の異動などの理由により個別研究で収集されたリソースが死蔵され利活用が滞ることである。今後、統一された基準で収集され継続的に利活用可能なバイオリソースネットワークの確立が急務である。これは、今後の疫学研究、病態研究、介入研究の成否に直結する。収集する情報、検体、収集方法、診断方法、保存方法などを共通化し、データベースを構築し、利用者の窓口を一本化し、公平で幅広いリソース活用を推進することが必要であり、これにより貴重なバイオリソースを効率的に活用することが可能となる。学会と公的機関の連携によりオールジャパン体制の構築を計り、既存組織を組織化あるいは新たな組織を構築するなど強力なサポートのもとに発展させる必要がある。さらに近年、剖検取得率の低下という深刻な問題もある。前述の JBBN では剖検の生前登録システムを運用している。神経難病の克服のためには、このようなアプローチが必須であることを啓発し、事前登録を含め、それを維持する仕組みの確立が急務である。これらは短期的な成果の出るものでは無いため、従来型の研究資金とは別に恒久的な研究資金を獲得できる仕組みを確立し行うべきである。バイオリソースは企業における研究開発にとっても必要不可欠であり、今後産学連携の推進による持続可能なバイオバンクシステムを構築していく必要がある。

（5）動物モデル

従来の、線虫、ショウジョウバエ、魚類、齧歯類などを用いたモデルは、各々のモデル動物の利点を生かし、今後も推進する必要がある。例えば、全ライフステージを通じた精神・神経疾患のメカニズムを解明するには、比較的寿命の短い動物モデルが適している。

一方、ヒトの脳神経疾患の治療に応用可能な動物モデルの開発が切望されている。しかし、齧歯類を初めとする今までのモデルは、ヒトの治療への応用に関し、様々な問題の存在が露わになっている。まず精神活動・高次脳機能のみならず、運動系まで、齧歯類とヒトでは大きく異なる。さらに、血管系、免疫系、遺伝子やその制御系まで、その違いは枚挙に暇がない。これらの差異は、治療を考える上で、大きな障害となっている。よって、現在の疾患モデルを用いるにあたっては、これらの相異を念頭に、そのモデルの限界を理解し、目的を絞り解析する必要がある。

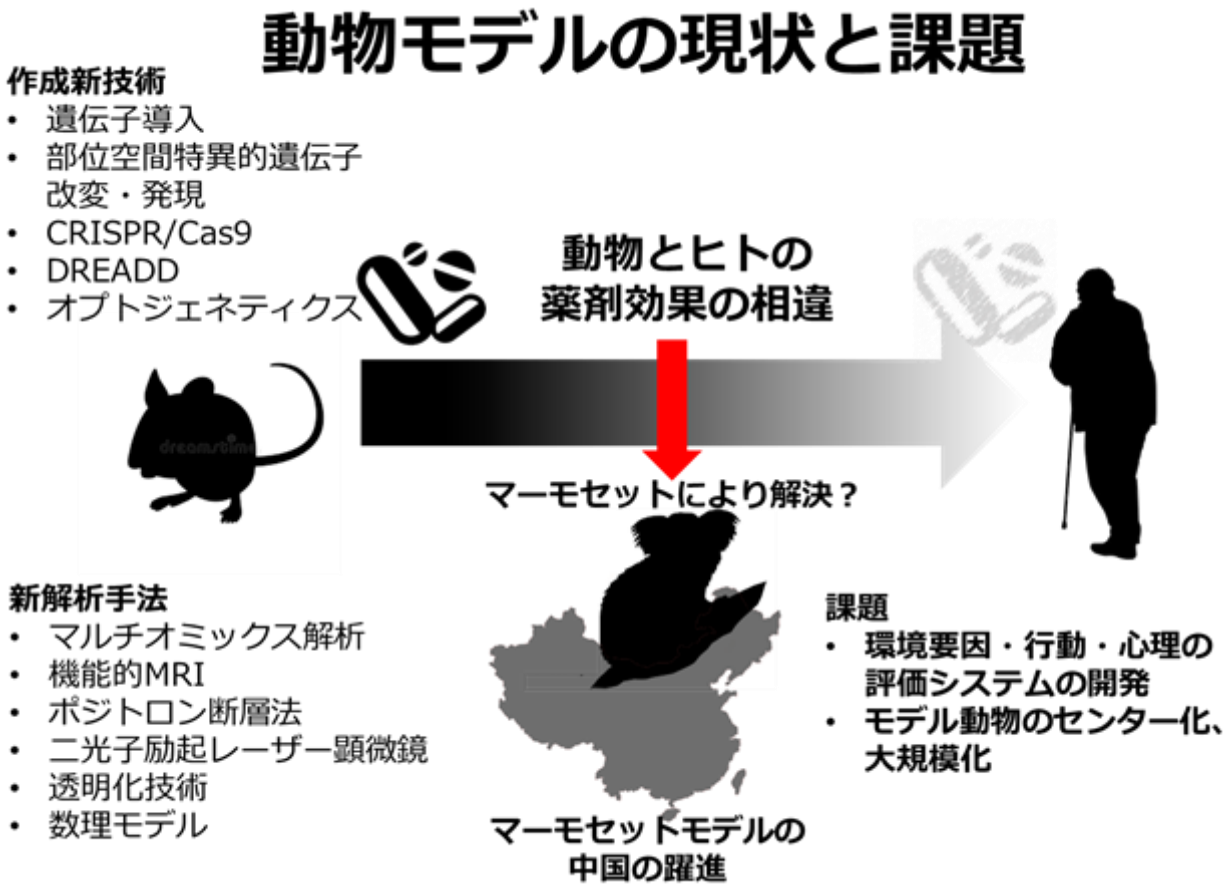
これらのモデルで得られた成果と、実際のヒトの治療研究の間にあるミッシング・リンクを繋げるためには、霊長類を用いた研究が重要である。日本ではコモン・マーモセットを用いた遺伝子改変モデルによる病態・治療研究が推進され、世界に先駆けて脊髄小脳失調症３型の遺伝子改変マーモットセットの樹立に成功した。しかし、霊長類モデルでは、倫理面での規制が厳しい欧米を尻目に、近年、中国が、量的・質的に、その存在感を増している。わが国でも、霊長類の疾患モデルのセンター化の可能性を含み、量・質ともに、危機感をもって整備する必要がある。

また、近年、脳神経系疾患への、環境要因の寄与に注目が集められている。これら環境要因には、腸内細菌叢、日内変動、睡眠、運動などがある。これら環境要因の影響を明らかとするには、まず動物にて、環境要因をコントロールする方法の確立、設備、施設の整備が必要である。

モデル動物の遺伝子改変技術では、遺伝子導入技術、部位空間特異的な遺伝子改変・発現技術、

CRISPR/Cas9 システムを用いたゲノム編集技術、二光子顕微鏡と Ca イメージングによる神経回路解析、DREADD やオプトジェネティクスによる選択的回路活性化方法など、目覚ましい進歩がある。また神経変性疾患領域では、異常タンパク質の伝播仮説に基づくモデル形成が進み、わが国も重要な発信をしている。今後これらの技術を標準化し、利用するため、モデル動物開発・維持・供給研究拠点の整備が必要である。さらに、研究成果産物の、より開かれたバンク化を推進し、広く研究者コミュニティーが利用できる体制整備が重要である。

モデル動物の解析方法としては、マルチオミックス網羅的解析が主流となり、データ量が爆発的に増大している。また、機能的 MRI（fMRI）やポジトロン断層法（positron emission tomography：PET）といった画像解析、二光子励起レーザー顕微鏡、透明化技術などの新技術による解析も目立っている。これらの解析には数理モデル、AI の導入が必要であり、応用数学者の疾患病態研究領域への参入、人材育成を推進する必要がある。さらに、齧歯類、霊長類などの行動・心理学的評価法の確立、その人材育成も必要である。



（6）核酸医薬・遺伝子治療

神経筋疾患の病態における RNA 制御機構の解明に伴い、RNA 制御治療薬としての核酸医薬は、多くの神経筋疾患に対する革新的な治療法として開発が急速に進んでいる。神経変性疾患に対する最初の

DMT が、2017 年に脊髄性筋萎縮症（SMA）を対象としたアンチセンス核酸（ヌシネルセン）によって達成されたことは脳神経内科に大きなブレイクスルーをもたらした。また、ATTRv アミロイドーシスを対象とした siRNA 薬として、2019 年にパティシランが、2022 年にブトリシランが承認された。さらに、デュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象としたスプライシング制御型アンチセンス核酸（ビルトラルセン）が 2020 年に承認され、日本発の初めての核酸医薬となった。2020 年には、アデノ随伴ウイルスベクターによる遺伝子治療薬オナセムノゲンアベパルボベク（ゾルゲンスマ®□）が、遺伝子診断を受けた未発症例を含め SMA に対して承認された。2023 年には、SOD1 遺伝子変異を有する筋萎縮性側索硬化症に対して、アンチセンス核酸（トフェルセン）が米国 FDA に承認された（日本では未承認）。

mRNA ワクチンは、COVID-19 に対する開発が急速に進み、全世界の感染拡大阻止に大きく貢献した。また、アンチセンス核酸、siRNA、mRNA 医薬以外にもマイクロ RNA 関連医薬、アプタマー、デコイ、ベイト、CpG オリゴ、など核酸医薬の新規のモダリティも次々に開発されており、その標的分子制御の様式や応用性は幅広く、神経変性疾患、筋疾患、ウイルス感染症、神経免疫疾患、虚血性疾患、腫瘍性疾患など多様な神経筋疾患を対象とした研究開発が進行している。

核酸医薬は、分子設計から開発品の選定まで他のモダリティと比較して、速やかに進めることが可能であり、COVID-19 に対する mRNA ワクチンが短期間で開発されたことからも証明された。最近注目を浴びた事例として、神経細胞内セロイドリポフスチン症の 6 歳の少女に対して、カスタムメイドのスプライシング制御核酸（milasen）が開発され、2018 年に FDA に承認されたことが挙げられる。究極のカスタムメイド治療薬（N-of-1 治療）である点に加え、遺伝子変異の同定から薬事承認までの期間が約 1 年といった迅速な点も特筆すべき点である。遺伝性の中枢神経疾患の約 10%がこのようなカスタムメイド治療の対象となり得るとされており、日本の未診断疾患イニシアチブ（IRUD）を含めた疾患レジストリと連携した神経遺伝性疾患のゲノム医学研究からカスタムメイド治療には、核酸医薬は適していると言える。また、核酸医薬による脳神経疾患治療には、中枢神経系への移行性が重要となるが、血液脳関門を通過する核酸医薬の開発など、薬剤送達技術も着実に進歩している。

核酸医薬の開発に際しては、新規の人工核酸や化学修飾の開発が、その医薬品としての性能に大きく影響するが、日本の核酸医薬の基礎的な化学技術は世界でトップレベルにあり、2019 年以降の AMED の創薬基盤として最重点分野に挙げられている。今後、日本が核酸医薬の開発で世界のリーダーになるために、医学、薬学、工学、化学などの分野横断的な基礎研究体制の充実、レギュラトリーサイエンスを含めた産官学での創薬基盤の社会的な整備が求められている。また、核酸医薬のヌシネルセンの薬価は 949 万円（3 回/年）、遺伝子治療薬のオナセムノゲンアベパルボベクは 1 億 6707 万円（1 回のみ）と極めて高額であることから、医療経済に与える影響に係る議論も引き続き重要である。

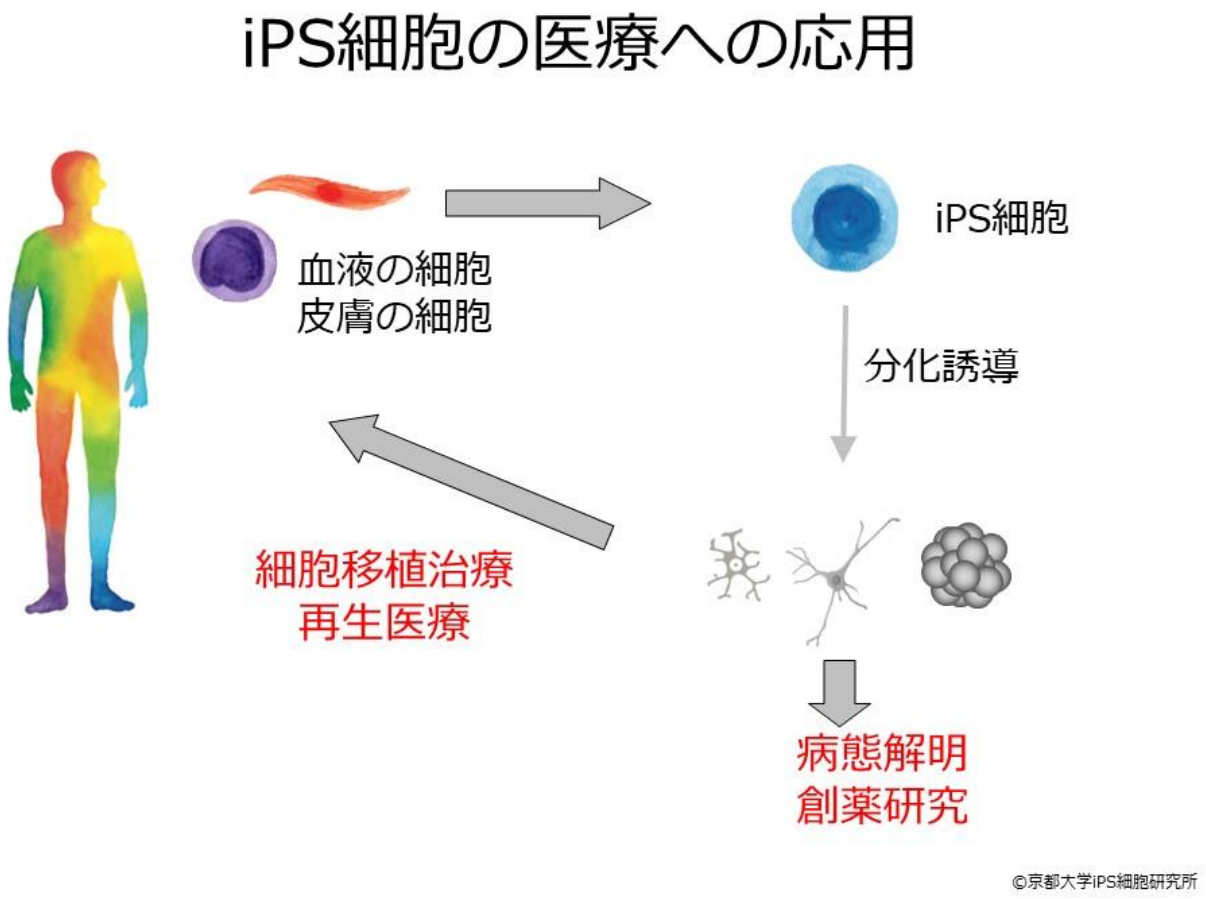
（7）iPS 細胞研究と細胞治療

2007 年に、ヒト iPS 細胞とその作製技術が誕生した。iPS 細胞を用いた医療への応用は２つの方向性がある。iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究と細胞移植治療・再生医療である。脳神経内科領域におけ

る iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究は、 2008 年のハーバード大学からの遺伝性 ALS 患者 iPS 細胞の作製を皮切りに、神経変性疾患を中心として進められてきた。患者 iPS 細胞から病態を再現するモデルを構築、そのモデルを用いた治療薬候補の評価やスクリーニングが実施されるようになった。特に、iPS 細胞モデルを用いて、既存薬を別の疾患の薬に転用する drug repurposing を行うための研究開発が進められている。脳神経内科領域においては、わが国でも、現在、この方法で同定された治療薬候補の臨床試験が、ALS について 2 件、家族性アルツハイマー病について 1 件、実施され、それぞれの試験結果に基づき、次相の試験が準備中である。新たに、前頭側頭葉変性症について 1 件の試験が準備されている。

さらに、iPS 細胞モデルは、これまでの低分子化合物に加えて、核酸医薬、遺伝子治療ベクターなどの新たな治療モダリティの評価に利用されている。iPS 細胞から作製した 3D オルガノイド技術が進展し、動物への移植により周辺の脳組織とのネットワーク形成が報告され、また、大脳と線条体、あるいは大脳と脊髄など、複数の部位のオルガノイドを融合させたアセンブロイドによるヒト神経機能・ネットワーク解析の基盤が構築されている。これらの基盤技術により、ヒト病態解明・創薬研究の新たな展開が期待されている。

iPS 細胞を用いた細胞移植治療・再生医療は、2014 年、世界に先駆けてわが国において、滲出性加齢黄斑変性症患者に対して、iPS 細胞から分化誘導した網膜色素上皮の移植手術から始まった。現時点で、腫瘍化などは報告されていない。脳神経内科領域においては、2018 年に、パーキンソン病患者に対して、iPS 細胞から分化誘導したドパミン神経前駆細胞の移植手術が実施された。2021 年は予定されていた合計 7 名の患者さんへの細胞移植が完了、2023 年末、細胞移植後の検査・観察が終了、2024 年に結果が公表される予定である。2021 年には、亜急性期脊髄損傷患者に対して、iPS 細胞由来神経前駆細胞の移植手術が実施された。iPS 細胞など、幹細胞を用いた医療は、新たなルールが必要とされ、2014 年に、わが国では、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、「医薬品医療機器等法」という法律が施行され、治験を行う際の特定認定再生医療等委員会での審査の義務化、条件および期限付承認の設定などが行われている。これらの法律的な仕組みの中で、わが国においては、現在、神経・筋疾患や脳血管障害などの領域でも、iPS 細胞を用いた細胞移植治療の開発が進められている。



（８）人工知能(AI)・数理モデル

AI は 1956 年に提唱された。AI の概念が包含する領域、意味、内容は非常に多様であるが、大きく分けて 1) 人間のような意識や思考を持つ AI を研究する流れと、2) 特定の目的に特化した AI（画像認識、音声認識、囲碁、将棋など）を研究する流れがある。前者は、ロボット工学の進歩とあいまって身体的負担の大きい神経変性疾患の介護や日常生活の支援に大きな役割を果たす可能性がある。後者については、2000 年代に入り、コンピューターや GPU（画像処理に特化した計算処理を行う演算処理・プロセッサ）の著しい性能向上、ディープラーニング、特に畳み込みニューラルネットワークの発展が相まって、AI を用いた画像認識技術は特に革新的な進歩をとげた。近年、FDA も複数の技術を認可し、脳神経疾患領域では、CT を用いた急性期脳卒中の診療において世界的に重要な成果が上がっている。

ディープラーニングは、データそのもので学習されるため、それまでの AI のように人がデータから特徴的な表現を抽出する膨大な手間がなく、画像のように符号化された大量のデータを取り扱うことができる領域との相性が良く、更なる発展が期待される。しかしながら、データ数の少ない希少疾患への対応や、ディープラーニングを組み立てる層の数、フィルターの数や深さに最適解はなく、例外的なデー

タに対する処理機能にも限界がある。また一般的には二次元のデータが対象となっているなど、脳神経疾患全般で応用されるには解決すべき問題が多い。

脳神経疾患領域では、ゲノム・オミックス情報、モバイルヘルス生命情報、電子カルテの普及による膨大なリアルワールド情報、脳 MRI、脳磁図、脳波など多様なモダリティを用いた脳内神経回路情報など多次元に渡る情報、高感度タンパク質 PET や神経伝達物質に関連する空間的情報など、ビッグデータ解析を必要とする研究や医療が急速に拡がっている。この 2 年の間でも、脳梗塞の再発予測や超早期 MRI 診断最速化、てんかんの診断や病型分類、認知症の早期診断や発症予測、パーキンソン病における AI を用いたモニタリングシステムに基づくリハビリテーションの最適化や自宅における運動状態の評価など、枚挙に暇がない。

今後、実臨床の現場において、モバイルヘルス情報としての自然言語、自宅における動きに関するセンサー情報、スマートウォッチを用いた心拍数や行動状態、eye tracking などのデータを包括的に含有する必要性や、血液、尿、皮膚などのバイオサンプル解析結果から得られる情報、環境や社会状況に関するデータを含有する必要性が高まることは容易に想定される。また、それらを取り入れることが出来る次世代の電子カルテシステムの構築を含めたスマートホスピタル構想の取り組みを加速させることは、脳神経内科領域に因らず、喫緊の課題である。

一方、それぞれの次元、次元と次元の間には、既存の概念にフィットしない非線形で複雑なネットワークや、時系列データが含まれているため、各次元が不適切な仮定に基づく統計手法で検討されると誤った結論となる危険性がある。このため、対象となる現象、データ生成のルール、変数間の関係性などを適切に模擬できるような数理モデルを構築する必要がある。さらに、common disease の手法を rare disease の多い脳神経疾患に当てはめるには、パラメータ数に対してサンプル数が少ない問題（新 NP 問題）をより適切に解決する方略を開発していく必要がある。

また、生成系 AI の普及には目覚ましいものがあるが、特に言語モデルや画像生成 AI の利用に関しては、いくつかの問題点がある。特にデータの質と量に依存する精度、多様な臨床像を呈する神経変性疾患に対する診断や治療計画の複雑さへの対応、医療倫理への適合性、患者のプライバシー保護、そして最終的な臨床決定への AI の統合に関する医師の関与などである。これらの課題は、AI 技術のさらなる発展と共に、適切なガイドラインと規制策の導入により克服される必要がある。

いまだ未解明な課題の多い脳神経疾患領域において、それを解決する糸口となる新しい知見や、精緻医療の実現へ向けた核心は、多次元なビッグデータが織りなす複雑なネットワークの中に存在する可能性がある。本領域に精通した専門家の参入により、数理モデル構築に基づいた AI 研究が定着・発展することは、極めて重要である。

（9）根本治療時代の遺伝カウンセリング・ゲノムリテラシー

神経筋疾患領域では、難病の医療提供体制整備の一環として遺伝学的検査の保険収載が順次進められており、さらには AMED の IRUD 事業による未診断症例の遺伝学的解析でも神経筋疾患がかなりを占め

るなど、ゲノム研究の医療への実装化が進んでいる。また、これまで症状改善薬すらなかった希少遺伝性疾患においてむしろ DMT の開発に成功し承認されていることから、これら疾患の早期発見・診断とそれによる早期治療開始が求められる時代となってきている。また、不可逆な病変が少なく有効性がより高いと思われる、未発症者や遺伝的リスク保有者を対象として、いわゆる先制治療を目指した開発研究、一部では臨床治験が行われている。このような現状を背景に、ゲノム医療の実用化、質の高い臨床遺伝医療の提供を行うための体制を検討する研究に積極的に取り組まねばならない。

遺伝性神経筋疾患の多くは成人期発症であるため、診断時にはすでに子の世代が存在することが多く、血縁者の発症前診断や保因者診断が大きな問題である。これらのアットリスクの血縁者には、認定遺伝カウンセラーや臨床遺伝専門医が中心に対応してきたが、ゲノム医療の発展と伴に発端者の遺伝学的検査に直接携わる脳神経内科医やその他医療職、さらには検査を受ける患者及びその家族のゲノムリテラシー向上のため、臨床遺伝領域の専門家と協力しながら学会として主体的に取り組む必要がある。また、これまでのモデルは、「根治療法のない神経難病」に対する、心理・社会的側面を重視した慎重な遺伝カウンセリングであった。今後、治療開発研究の一部として行うものや, DMT が確立した疾患の発症前診断や保因者診断など、治療法開発時代を見据えた遺伝カウンセリングの方法とその体制整備が必要である。重篤な遺伝性疾患を対象とした着床前遺伝学的検査についても、関係学会・関連職種とはもちろんのこと、心理・倫理・法律の専門家、開発企業、規制当局・保健行政、さらには患者当事者や市民を交え検討を重ね、慎重かつ適切に対応することが求められている。

多因子遺伝病とされる孤発性脳神経疾患についても、ゲノム研究の進捗により単一遺伝子疾患と同様に新たな展開を迎えている。アルツハイマー病における *APOE*、パーキンソン病における glucocerebrosidase、多系統萎縮症における coenzyme Q2、進行性核上性麻痺における filamin-A などのバリアントが疾患の遺伝的要因として明らかにされてきている。これらの成果はハイリスク集団への予防的介入など Precision Medicine 推進につながることが期待される一方で、種々のゲノム検査ビジネスにも利用される危険性もある。アルツハイマー病など頻度の比較的高い疾患では対象者は多く、その影響も大きい。患者・社会のゲノムリテラシー向上、一般の医療機関の医療職のゲノム情報理解と伝達能力の涵養、検査の体制とその質の保証、商用利用の規制など、産官学連携体制をいかに整備するかも重要な課題である。わが国においてゲノム医療を進展させるために 2023 年 6 月 16 日に「良質かる適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための施策の総合的かつ計画的な推進に関する法律（ゲノム医療法)」が公布、施行されたが、日本神経学会においても遺伝医療に関する課題対策委員会を組織し、脳神経内科領域におけるゲノム医療の実用化を図っている。

（１０）バイオマーカー

脳神経疾患の高精度診断および根本治療法の確立は喫緊の課題であるが、実現するためには疾患をバイオロジカルに理解することが重要である。そのためには診断と病理を正確に反映するバイオマーカーの開発が必須である。本提言では最新のバイオマーカー研究の進捗状況について述べる。脳神経疾患の

頻度は高く、一般診療で良く遭遇し、的確な診断及び治療が求められる。そのような状況で、いまだ、脳神経疾患は基本的には神経学的所見の評価に基づいて診断され、脳神経内科専門医以外では診断が困難になる事態がしばしば生じる。また、治療の評価についてもアウトカムの多くは運動機能や認知機能など臨床症状の改善を指標としている。しかし背景病理の重症度とこれらの症状との対応は個々の症例で異なり、また脳神経疾患は症状が多彩で経過にも個人差があることなどから、症状のみでの評価では不十分である。さらに、この多様性は個別化医療の必要性に繋がり、そのためには患者層別化が必要であるが適切な指標は無い。上記の問題点から、客観的に症状を診断し経過観察が行えるようなバイオロジカル診断システムを構築する必要がある。そのためには、疾患の診断及び進行の状況を正確に反映するバイオマーカーの開発が重要である。PMDA より提唱されているバイオマーカーの定義とは「通常の生物学的過程、病理学的過程、もしくは治療的介入に対する薬理学的応答の指標として、客観的に測定され評価される特性」としている。[https://www.pmda.go.jp/files/000155839.pdf, Clin Pharmacol Ther. 2001;69:89-95]

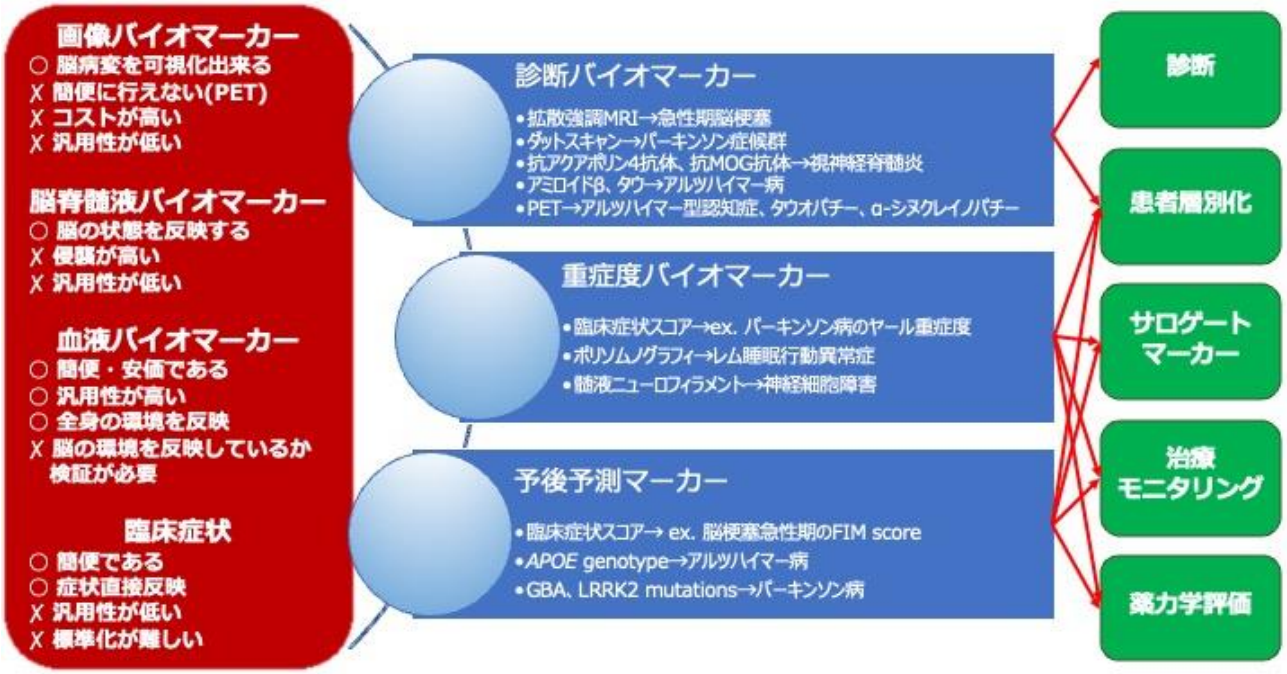
バイオマーカーの用途として、診断、予後予測、薬力学評価、サロゲートマーカー、モニタリングマーカー、患者層別化、安全性や毒性評価などが挙げられる。これらのバイオマーカーには臨床所見、遺伝子、血液/尿/脳脊髄液より得られる代謝産物・蛋白・抗体・ペプチド、MRI、PET、SPECT といった神経画像などが含まれる。また最近では、表情や会話パターンを AI が解析して認知機能を推定するようなデジタルバイオマーカーも新しい領域として活発な研究が行われている。

現在までに開発された脳神経内科領域におけるバイオマーカーは、診断および治療のパラダイムシフトを引き起こしてきた。例えば、脳血管障害における拡散強調 MRI 画像は急性期脳梗塞の診断を革新的に向上させた。神経免疫疾患においては抗アクアポリン 4 抗体やミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白（MOG）抗体の発見は多発性硬化症、視神経脊髄炎スペクトラム障害、MOG 抗体関連疾患を鑑別することを可能とし、新たな層別化診断によって治療方針が異なることを明らかにした。また、自己免疫脳炎に関する各種自己抗体の発見は多くの診断困難な脳炎を一連の疾患群として同定することを可能とした。神経変性疾患領域については、APOE 蛋白によるアルツハイマー病を始めとした認知症の予後予測、ダットスキャンの開発によるパーキンソン症候群の診断向上への寄与、アミロイド PET、タウ PET の開発における認知症疾患の診断、脳脊髄液タウ蛋白や脳脊髄液βアミロイド蛋白の定量による認知症疾患の鑑別、髄液、唾液腺、皮膚、血液におけるαシヌクレイン seed amplification assay (SAA) によるパーキンソン病及び関連疾患の鑑別、血液ニューロフィラメント L の測定による神経変性の把握などが可能となっている。現在、アルツハイマー病では、βアミロイドの検出を「A マーカー」、タウの検出を「T マーカー」、神経変性や神経障害を「N マーカー」として、これらのバイオマーカーにより A/T/N 分類を定め、バイオロジカルに疾患ステージングを行う国際的な診断・層別化の枠組みが、研究領域では標準的なものになっている。また、ハンチントン病では CAG リピートの数と臨床症状の相関を示し、疾患の進行をステージングしている。パーキンソン病に於いても SAA によるαシヌクレインシードの検出、ダットスキャンや神経メラニン画像によるドパミン神経変性の検出、リスク遺伝子の検出を軸にバイオロジ

カルな診断と疾患ステージングが提案されている。しかしながら、脳神経領域の診療向上に寄与する優れたバイオマーカーの多くは診断に関連したものであり、病態の進展予測、治療効果の判定など正確なバイオロジカルステージングを定めることに資するバイオマーカーは未だに不十分である。例えば、脳卒中の発症前予測が簡便に出来るバイオマーカーや、神経免疫疾患の進行を予測するマーカーの開発などが必要である。さらに、神経変性疾患のマネージメントにおいても、診断、治療、重症度、疾患モニタリングバイオマーカーの開発が課題である。今後、統計学および AI の発展により、ビッグデータを層別化し次元削減などを行うことで、マルチモーダルなデータを一元化し数理モデルを作成し、診断、治療選択、予後予測について数値化されたバイオマーカーが開発されれば、未来型のテーラーメイド医療を実現できる可能性がある。

また、高齢化社会を迎えて、マススクリーニングに応用できる簡便かつ非侵襲的なバイオマーカーの開発もニーズが高い。しかし、脳神経疾患領域においては、これまでは画像・脳脊髄液バイオマーカーが主体であり、神経画像はコストが高く、超高齢社会における医療費の高騰に関係し、脳脊髄液は侵襲が大きく、専門医による施行が必要であり汎用性が低い。一般的な診療へ利用可能にする場合、血液や尿などから得られる簡便な体液マーカーの充実が必要である。

今後、これらの問題点を解決できる神経領域のバイオマーカーの開発について強化をしてく必要がある。中でも、他の動物種にも translatable なバイオマーカーの開発およびバイオマーカーによる層別化治療の開発は急務である。



（１１）神経病理

神経病理は脳神経内科、精神科、脳神経外科疾患の正常からの逸脱を評価する。精神科領域の精神病理は脳神経内科では臨床神経症候学がそれにあたる。それに加え、体液バイオマーカー、神経放射線画像、末梢神経・筋、皮膚生検、剖検診断が含まれる。疾患発症の最初から最後まで患者・介護者に寄り添い、QOL を高める努力を行い、死亡時剖検診断で最後の貢献をし、フォローする過程で得られたリソースと、剖検で得られた脳・脊髄・末梢神経・筋・全身臓器リソースにより、疾患の根治療法の開発を目指すことが目的である。日本病理学会との協力の元、全身剖検診断を基盤にしたブレインバンクリソース構築は、国際的に類をみない。欧米においてブレインバンクは死後脳のみのリソース構築であり、主に理学博士が診断でなく所見として記載する点で質が問題となる。しかしパテント獲得のための戦略物資として、国家レベルでの研究費援助とネットワーク構築により、数の点でわが国を凌駕しており、量より質の戦いを余儀なくされている点、改善が必要である。

わが国の神経病理診断は、日本神経学会が日本神経病理学会の協力の下、オールジャパンで取り組んできた、プリオン病サーベイランスが基盤を形成している。臨床診断として、神経症候学、放射線画像、体液バイオマーカー（RT-QuIC を含む）、ゲノム解析が、剖検診断として、免疫組織化学、凍結脳を用いた免疫化学、マウスへの伝播実験が基本となる。アルツハイマー病を含む神経変性疾患は、プリオン病をプロトタイプとする仮説が支持を得ており、神経病理学会ブレインバンク委員会の指導はプリオン病サーベイランス委員会に準じている。

劇的に進歩している画像と臨床の経時変化、最終病理を組み合わせる手法は動的神経病理と呼ばれる。神経放射線学会、神経科学会の協力の下、形態・機能画像、fMRI などとの関連を追及することで、診断のみならず病因追求にも貢献が期待されアルツハイマー病疾患修飾薬の開発と実践で用いられているアミロイド PET は、献脳同意登録者の生前画像と剖検所見の対比による実証研究により実用化されたものである。

蛋白・ゲノム解析と形態病理を結びつける手法は分子病理と総括される。これらは神経化学会、遺伝子治療学会、神経学会、神経病理学会が緊密に協力することで推進している。大規模ゲノムデータベースとの連携では、バイオバンクジャパン参加者を生前献脳同意登録にリクルートし、包括的ゲノム研究を行う試みが最近スタートし、発展が期待される。

ブレインバンク生前献脳同意登録を推進することで、希少疾患を含む難治性脳神経疾患の剖検例の確保と、診断確定によるバイオリソース・ブレインバンクリソースの品質管理が可能となる。疾患の自然歴調査にも貢献しうる。早期診断手法の開発治験、神経治療の薬開発治験へのリクルートと、最終診断による実証研究が出来る点で、極めて重要な位置を占める。自分の世代では無理でも次世代に希望を託す命のバトンを運ぶ運動は、患者・医師・研究者の希望である。また診断の確定した多数のブレインバンク登録例を用いた統計研究は統計神経病理と呼ばれるが、Braak の Alzheimer 型神経原線維変化の進展ステージ分類のように、疾患の全体像を把握し、治療戦略を組み立てる上で大きな役割を果たしている。わが国のブレインバンクでも同様の国際貢献努力を継続している。

小児期発症発達障害・神経筋疾患に関して、米国では小児神経専門医脳神経内科医が密接に協力するかたちで対応しているが、わが国においてはこの部分の構築が未熟である。神経病理はこの全ての経過をみる責任を持つ点で、橋渡しを行うことが使命である。わが国では国立病院機構を中心に努力を継続しており、体制の強化が求められる。

ブレインバンクを維持し継承する次世代若手育成のため、日本神経病理学会は認定医制度を 2020 年度に発足させ、日本病理学会の協力を得て、全国に神経病理教育拠点を構築し、認定医登録を推進している。これは未来への希望であり、維持・発展をしていく必要がある。

（１２）脳機能画像研究

人の脳をシステムとして理解し、どこがどのような関連を持って異常を呈しているかを明らかとするために、ヒトの脳のより詳細な地図を作製しようとするプロジェクトが推進されている。その一環として、解剖学的、機能的な神経回路網を同定する研究「コネクトーム（神経回路の地図）研究」が行われており、疾患の診断や病態把握への応用が検討されているほか、従来とは異なる脳領域の役割も報告されている。さらに、わが国で提唱された「デコーデッドニューロフィードバック」法をはじめとし、ネットワーク情報に基づいて脳の状態を望ましい方向に導く技術の医療応用も提唱されている。

通常使われている 3 テスラをしのぐ超高磁場の MRI 機による、組織学的な脳構造や線維連絡の解析ならびに ^{13}C、^{15}N、^{17}O、^{23}Na などの脳内安定同位元素の画像化も期待されている。現在、日本では 7 テスラ機が数台稼働しているのみで 9.4 テスラ機は稼働しておらず、日本の神経画像研究を世界最先端の水準にするためには、9.4 テスラ機の導入ないしは独自開発がもとめられる。

脳をシステムとして研究するために基盤となるコネクトーム研究は、海外に比して遅れている。この原因の一つに、従来の画像解析とは桁の異なる大容量で顕著な多様性を有するというデータを処理するために重要な情報工学者や MR 物理士など人材が少なく、また医学教育でも十分に取り上げられていないことがあげられる。わが国でも精力的な人材の育成と脳画像研究拠点の整備、ならびにこれらを支える大型予算確保が必要である。また、コネクトーム解析で用いるビッグデータは、AI 技術との相性が良いと期待されるが、AI や数理に精通した神経研究者や脳神経内科医の育成も急務である。

PET は多様な脳内環境変容を定量的に可視化する画像技術である。神経変性疾患においては、病態評価に基づく発症前を含めた超早期診断、客観的な病期評価、予後予測における有用性が示されているほか、疾患修飾薬開発など創薬過程において不可欠な基盤的技術となっている。我が国でもタウに引き続き、シヌクレインを可視化する技術開発が進んでおり、当該分野においては国際的にもトップレベルの高い競争力を持つ研究推進がなされている。さらに神経変性疾患の脳内エピゲノム変化を評価するために、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）を標的とするリガンドや、脳内環境の恒常性を評価するために、オートファジー-リソソーム系を標的としたリガンドの技術開発も萌芽しつつある。また高い空間分解能を有しながら、開発コストと被ばく線量の低減が可能な脳撮像に特化したわが国初の PET 装置も開発され、販売も開始されている。今後、わが国において脳神経疾患克服を目指した研究の推進に資する

脳画像研究を実現するためには、①中枢領域における PET の保険適応拡大、②臨床施設に現存する PET の脳研究への活用、③サイクロトロンや高解像度の PET を備え、多様な PET リガンド開発ならびに解析の技術を有する脳画像研究拠点の老朽化対策を含む緊急整備、④高性能な国産 PET リガンドならびに装置の普及促進などが求められる。

最後に今後わが国への導入ないしは技術開発を検討すべき画像技術としては、①精緻な PET 画像が得られ脳代謝と脳形態の同時撮像も可能な超高磁場 MRI と PET を組み合わせた PET-MRI、②撮像場所を選ばず、集中治療室などにおける持続的な脳機能モニターを可能とする光画像法や音響画像法、③海外で利用可能となった撮像法、製剤、解析技術などをタイムラグなく導入できる仕組みの構築などがあげられる。分子病態研究と先駆的脳画像技術を用いたシステム神経学研究を統合し、世界に伍する脳神経疾患研究を精力的に推進していくことが期待される。

（１３）ニューロ・リハビリテーション（ニューロモデュレーション）

我が国が世界に類を見ない少子化および急激な高齢化を迎えて、健康寿命（障害調整生命年：DALY: Disability-Adjusted Life Years）を延ばし、医療費・介護費用の軽減を図りながら、高齢者の雇用による労働力を確保することは、最優先の課題となりつつある。近年急増している介護保険利用者の最大の原因は脳卒中と認知症である。脳卒中は、昨年死因の第３位から４位になったが、平成 16 年（2004 年）には 169 万人であった患者数が現在推計約 300 万人と急増している。脳卒中は、発症すれば社会復帰できる患者は約 3 分の 1 に限られ、社会や家族の負担になるばかりか、本人の尊厳の喪失など QOL に与える影響は極めて大きい。

このような状態にリハビリテーションが極めて有用である。また近年では、神経変性疾患の治療にも有効であるというエビデンスが揃いつつある。この点から、脳病態・脳神経回路の深い理解に立脚した様々な神経科学的知見・工夫を加味したニューロ・リハビリテーションを行うことで、効果を増強することが可能となってきている。例えば、脳神経内科主導でおこなったボツリヌス毒素による脳卒中後の下肢痙縮に対する臨床試験で、世界で初めて、その安全性・有効性を証明し、世界に先駆けて、本薬剤の下肢痙縮に対する認可を得た。これは、米国から見学者が来るなどの「逆ドラッグラグ」が生じている。また、特殊なリハビリテーションと併用することにより、寝たきりの脳卒中後遺症患者を歩行可能にすることにも成功している。反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）療法は脳卒中をはじめとする脳神経疾患に対する有効性が示されている。脊髄小脳変性症のような有効な薬物治療の乏しい神経難病においても，我が国が主導して集中リハビリテーションの効果を立証し、診療ガイドラインにも掲載されている。さらに、我が国の先端医療技術開発特区で開発され、極めて安全性・有効性の高い新世代ボツリヌス毒素製剤（A2NTX）などの先進バイオテクノロジーを用いた治療薬の開発、我が国の得意とする HAL®（Hybrid-Assisted Limbs）などのパワードスーツ（ロボットスーツ）をリハビリテーションに応用する技術開発などが進んでいる。医療用 HAL®については 2023 年 10 月に HTLV-1 関連脊髄症及び遺伝性痙性対麻痺の 2 疾患の適応追加が承認され、実臨床でも幅広く活用されるようになっている。この先行して

いる利点を生かし、神経細胞の可塑性・脳神経回路の再構成といった最先端の脳神経科学を臨床に応用して、①様々な脳神経疾患における標準的ニューロ・リハビリテーションの構築、②ニューロ・リハビリテーションと新しい技術との統合的活用法の開発、をめざす。それにより我が国での DALY を延ばしながら新しい医療産業の創出をも計る。

（１４）ブレイン・マシン・インターフェース (BMI)

神経筋疾患によって喪失した感覚・運動機能をはじめとする様々な身体機能を人工回路にて補綴・再建・増進する技術である BMI は、脳と様々な情報通信機器との直接的な結合を可能にすることにより、ALS や筋ジストロフィーなどを含めた様々な脳神経疾患における機能障害を飛躍的に改善させることができる画期的な技術である。

BMI には、人工内耳や人工網膜などの感覚機能の補綴を行う感覚型 BMI のほか、脳活動から脳内の意図を解読し、周辺機器への情報伝達をバイパスすることによって運動･コミュニケーション能力の補綴を行う運動制御型 BMI があり、重症 ALS 患者を対象とした臨床研究では脳内埋込型電極を用いたロボットハンドの操作なども可能となっている。運動制御型 BMI 技術の実用化にむけて解決すべき技術的ハードルとしては、①安全で長期的に安定した脳情報測定方法の確立、と②高精度で安定した脳情報解読技術の確立、の 2 点があげられる。①の脳情報測定方法に関しては、脳内電極や硬膜下/硬膜外電極などの侵襲的ではあるが、精度の高い測定方法（侵襲型 BMI）と、脳波、fMRI、NIRS（光トポグラフィ技術）などを用いた精度は低いが非侵襲的な測定方法（非侵襲型 BMI）があり、それぞれの疾患や病態に応じたニーズの違いによって最適化された手法が選択される状況が望まれる。近年、侵襲型 BMI として、米国 Synchron 社が開発した血管ステント型 “Stentrode” の臨床試験が 4 名の患者で実施され成功を収めたと報告されている（Mitchell et al, JAMA Neurol 80:270-278 (2023)）。さらに米国 Neuralink 社が開発した埋め込み型チップ “N1” も臨床試験を開始したと報道されている（2024 年 1 月 30 日付、Elon Musk 氏の X より）。他方、②の脳情報解読技術の確立に関しては、脊髄損傷や筋ジストロフィーなどの脳実質の機能が保たれる疾患と、脳卒中や神経変性疾患などのように病理学的な変化が脳におよぶ疾患とで各々最適化されたアルゴリズムの確立が望ましい。最近では、この脳情報解読技術を用いて脳内の機能異常を視覚・聴覚などの感覚刺激として提示し、被験者が随意的に脳内の機能異常を矯正するニューロフィードバックと呼ばれるアプローチについても検討が進められており、NIRS などの非侵襲的脳機能画像を用いた手法による脳卒中後片麻痺後の機能回復促進効果などが明らかになっており、より安全で安価な補完的治療法としての臨床応用が期待されている。

BMI 研究は、医療工学分野における今後の成長分野のひとつとして注目されており、世界的にも開発競争が激化している。今後わが国において BMI 研究を推進させ、できるだけ早く臨床応用へとつなげていくために、実際に患者に接している脳神経内科をはじめとする臨床医と、基礎研究に携わる神経科学研究者、さらには医療工学分野や AI に関する技術者を含めた横断的な協力体制を構築し、オールジャパン体制で研究推進を進める必要がある。

（１５）医療と介護・福祉

本提言は、脳神経疾患克服のための研究推進に関わるものであり、発症機序の解明に基づく病態修飾治療の開発、遺伝子治療や再生医療を含む根本的治療法の開発、MR ガイド下集束超音波療法など新規対症療法の開発、BMI やロボティクスを含む革新的ニューロ・リハビリテーションの開発などが中心となっている。ただ、それらが達成されるまでにはある程度の時間が掛かると予想され、その間、難治性の脳神経疾患に苦しむ患者を放置することはできない。またそれらが達成されたとしても、医療と介護・福祉の充実は患者の QOL 向上には不可欠である。

脳神経疾患はいわゆる「寝たきり」の最大の原因でもあり、進行性あるいは完治しない疾患を抱えながら、患者とその家族が住み慣れた地域での生活を可能な限り維持していくことができるように、現在利用可能な医療を十分かつ継続的に提供し、介護・福祉との連携による包括的な支援を実現することは極めて重要である。

そのためにまず必要なことは、膨大な種類と患者数の脳神経疾患を担当する診療科としては、約 9,500 名という脳神経内科医数、約 6,000 名という専門医数は絶対的に不足しており、脳神経内科医の充足である。特に、脳神経内科の独立した講座のない医科大学あるいは医学部がまだ 13 カ所存在しており、その地域では脳神経内科の卒前・卒後教育や診療を十分に行うことは困難である。このような、脳神経内科講座がまだ整備されていない大学での同講座の設立が特に必要で、脳神経内科専門医の少ない地域の解消に繋がると期待される。

また、多彩な脳神経疾患についてそれらの適切な診療を全ての患者に供給できるよう、脳神経疾患に関する医療供給体制などについて改善を進める。上述の新規治療の導入で変化する医療連携を速やかに構築することは重要な課題である。さらに、介護・福祉分野との地域性をも考慮した相互の連携についても研究を進めることが、目の前の患者の ADL と QOL の向上には必須である。具体的には、前述の疾患研究拠点を中心とした疫学研究・臨床研究拠点のネットワークを活用すべきであり、その充実が必要である。

加えて新型コロナウイルスパンデミック後の脳神経疾患に対する新しい医療体制の構築に関する研究が必要である。慢性疾患が多い脳神経内科領域では、医療資源不足を補う良質な遠隔診療の導入が求められている。またリハビリテーションを要する患者の診療、嚥下障害を呈する患者の診療、感染予防措置の取れない認知症患者の診療も課題が多い。さらに状況の長期化に伴う患者、家族、医療者の精神的ストレスへの対処も喫緊の課題と言える。新型コロナウイルス感染者の神経後遺症（brain fog などの long COVID）に対する医療体制の構築も必要である。ポストコロナの医療と介護・福祉のあり方についての研究は極めて重要である。

最後に我が国は度重なる水害や地震などの災害に見舞われていることから、難病を含む脳神経疾患患者の災害支援に関する研究がきわめて重要である。災害発生時における難病患者支援に加え、平時からどのように準備し、支援体制を構築するかは喫緊の課題と言える。

（１６）脳神経内科研究におけるバイオインフォマティックス

生命現象はゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム、そして疾患を含むフェノームというレイヤーにより構成される。多レイヤーを“システム“として理解するには手法的限界があった。近年、次世代シーケンサーや質量分析機の登場により、それぞれのレイヤーを網羅的に解析することが可能になり、それと同時に生命現象をシステムとして捉えるバイオインフォマティクス的方法論が確立しようとしている。レイヤーをまたぐ様々なオミクスデータを用いた研究をマルチオミクス解析と呼び、数多くの生命現象、疾患解明に貢献してきた。たとえば、ゲノム情報のみから行われてきた GWAS は近年、エピゲノム情報、トランスクリプトーム情報との統合により大きく解釈性が向上している。さらに、近年開発されたシングルセル解析では複雑なヒト疾患や神経現象を 1 細胞レベルの精度で観察することが可能となっている。これらの技術革新により、脳神経疾患の時空間オミクスなどを通じて病気の進行を予測するシミュレーションを開発することが可能になると考えられる。

近年、学術雑誌や研究資金配分機関により、研究データの共有・公開（オープンデータポリシー）が求められている。そのため、公共オミクスデータベースから多くの公開データを取得して研究に活用できるようになった。オミクス情報が増加するに伴って脳神経内科学領域でも情報解析の実施を行うバイオインフォマティクスの重要性が年々高まっている。オミクス情報解析を取り扱うバイオインフォマティクスには生物学、遺伝学に加え、統計学、計算科学、情報工学の幅広い知識と高度な専門性が要求される。脳神経内科学領域でバイオインフォマティクスを扱える人材は極めて不足している状況であり、人材育成が急がれる。また、複雑な疾患理解や個別化医療の実現のためには、学会主導でブレインバンクをはじめとするバイオリソースを全国規模で収集し、データ化、蓄積し、ライフサイエンスの集合知として機能させる枠組み作りとその維持のための資金確保が必要である。

４．各論Ⅱ（疾患群別）

（１）脳血管障害

トピックス

- 脳梗塞急性期では、脳画像診断などを用いた治療対象の選択方法、tPA静注療法と機械的血栓回収療法の併用や単独治療の選別など、有効性を最大化し危険性を回避する治療戦略確立のための臨床研究が進められている。
- 急性期抗血小板療法や、脳卒中再発予防として新たな抗凝固療法の開発など、最適な薬剤選択、慢性炎症などを標的とした再発予防治療などがさらに進められるべきである。
- 磁気刺激、ボトックス注射併用、ロボット支援リハビリテーション、BMI（ブレイン・マシン・インターフェース)、アプリを用いた遠隔リハビリなど、最新の技術を駆使したニューロ・リハビリテーションの研究が進められている。
- 脳梗塞急性期から亜急性期にかけての細胞治療療法の開発が進んでいる。
- 腫瘍循環器学の一環として、がんと脳卒中の関係について、疫学、診断法、治療介入戦略などの検討が進められている。

脳血管障害（脳卒中）とは脳血管異常に起因する脳障害である。脳動脈閉塞による「脳梗塞」脳内細動脈の破綻による「脳出血」脳動脈瘤破裂などによる「くも膜下出血」に大別される。本疾患は、わが国の死亡原因の第４位（悪性新生物、心疾患、老衰に次ぐ）要介護性疾患の第２位（寝たきり原因の約３割）を占める。総患者数は約280万人と推定されており、高齢化に伴いさらなる患者数増加が予測されている。超高齢化が急速に進行するわが国において、本疾患の効果的な治療と予防の実現は、喫緊の課題である。

脳血管障害は、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、心房細動などの心疾患、喫煙、メタボリックシンドローム､睡眠時無呼吸､慢性腎臓病など多くの危険因子が判明しているが､その関与は個人差が大きく、危険因子間の相互作用も不明な点が多い。最近では、口腔内細菌と脳出血との関連も指摘されている。従来、脳卒中は多因子疾患で遺伝子の関連は薄いとされてきたが、ゲノム解析手法の著しい進歩とともに、HTRA1遺伝子変異と重度の脳小血管病、RNF213遺伝子多型と頭蓋内血管狭窄など、脳卒中発症に関連する遺伝子の特定と治療戦略の探索が進められている。また従来原因不明とされた脳梗塞の大部分は塞栓性梗塞であると考えられ、Embolic Stroke of Undetermined Sources (ESUS)の概念が提唱された。近年、このESUSの概念に関して見解が分かれているが、ESUSの塞栓源である卵円孔開存に対する経皮的卵円孔開存術や心房細動検出の植え込み型心電計が普及している。また、心房細動に対する経皮的左心耳閉鎖術など、新たな医療機器を用いた塞栓源治療が実施可能となってきている。

危険因子の早期発見と治療介入が脳血管障害予防に有効とされるが、一般市民を対象とする生活習慣改善アプローチ」には限界がある。例えば、糖尿病発症後に治療しても脳血管障害発症の予防効果は不十分である。心房細動、脳動脈高度狭窄、一過性脳虚血発作、未破裂脳動脈瘤などは、危険度の特に高い「高リスク群」であるが、適切な治療介入法には課題が多く、一つ一つ丁寧な臨床研究を推進することが必要である。脳卒中危険因子の中では最大のものが高血圧であるが、わが国で実施された脳卒中再発予防のための厳格血圧管理の有用性を検証する RESPECT 研究の結果が発表され、脳卒中再発予防には血圧を 130/80 mmHg 未満に管理する事の有用性が証明された。今後脂質管理をはじめとする他の危険因子管理についても我が国独自のエビデンスを集積していくことが重要と考えられる。非心原性脳梗塞再発予防の抗血小板薬はアスピリン、クロピドグレル、シロスタゾールが従来から使用されてきた。2021年12月、日本人に多いとされるCYP2C19遺伝子多型の影響を受けにくいとされるプラスグレルがアテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞での使用が承認された。今後、更なる再発予防策の臨床開発が必要である。

急性期治療に関しては、発症後 24時間以内の主幹動脈閉塞の脳梗塞急性期症例に対する局所血栓回収療法（脳血管内治療）の有用性に関するエビデンスが確立され、急性期治療の大きな変革期にある。急性期治療における脳血管内治療の重要性が高まることは疑いようがなく、脳神経内科医の中から脳血管内治療に習熟した医師が育成され、その有用性適応拡大などに積極的に貢献することが期待される。また、発症後4.5時間以内の脳梗塞に対してはアルテプラーゼを用いた血栓溶解療法が行われるが、その恩恵をうけるのは全体の５％に過ぎず、その効果は限定的である。有効性、安全性の高い新規血栓溶解薬の開発も重要である。海外で開発中のテネクテプラーゼはアルテプラーゼを上回る血栓溶解効果が報告され、欧米では正式に薬事承認された国も出てきている。わが国でもテネクテプラーゼの導入のための臨床研究が実施中であるが、ドラッグラグを最小化する対策が必要である。また、脳画像診断などを用いた治療対象の選択方法、内科的治療と外科的治療の組み合わせや順序の最適化など、有効性を最大化し危険性を最小化する治療戦略確立のための臨床研究が国内外で進められている。脳卒中診療体制の充実のため脳卒中・循環器病対策基本法が2018年12月に国会で成立し、2023年3月には第２期循環器病対策推進基本計画が閣議決定された。各都道府県で一次脳卒中センターが認定され、また局所血栓回収療法が可能な施設は一次脳卒中センターコア施設に指定され、救急診療体制の充実が急ピッチで進んでいるが、その中で脳神経内科は脳神経外科とともに主要な役割を担ってきている。虚血脳を保護する脳保護薬の開発は国際的にも停滞しているが、神経血管ユニット保護、脳側副血行促進の観点から新規薬剤、新規治療法の開発を進めるべきである。脳出血に対する急性期降圧療法、外科的治療法の効果、くも膜下出血に対する外科的治療法などについては、脳神経外科との共同研究にてエビデンスを明らかにしていく必要がある。さらに、AI(人工知能)を活用した画像診断補助や再発リスクの評価補助、最適治療法選択補助など、脳卒中診療全般における更なる精緻化、最適化の検討が進められるべきである。

脳血管障害に対する早期リハビリテーションは有効であり、急性期リハビリテーションの均てん化と標準化が進められている。また磁気刺激、ボトックス注射併用、ロボット支援リハビリテーション、BMI（ブレイン・マシン・インターフェース)、アプリを用いた遠隔リハビリなど、最新の技術を駆使したニュー

ロ・リハビリテーションの研究が進められている。

神経再生医療は、脳血管障害では血管、グリア、神経細胞が一塊となって損傷を受けるため容易ではないが、現在、脳梗塞患者を対象とした骨髄系細胞移植治療が国内外で注目されている。今後、iPS 細胞を含む再生医療研究の飛躍的進歩が期待されることから、急性期治療やリハビリテーション医療などとの組み合わせを工夫することにより、新しい治療・予防ストラテジーの開発を推進する。

近年、ヒトの脳の細かい血管系（脳小血管）の特殊性が注目されており、その機能障害は、ヒトの脳機能維持や、血管性認知症、血管性パーキンソニズム、脳卒中後てんかんや、アルツハイマー病などの変性疾患の分子病態とも密接に関係すると考えられている。この為、米国脳卒中学会や アメリカ国立衛生研究所（NIH）では脳小血管研究に大きな関心が集められ、研究の推進が提言されている。脳の機能的血管である小血管の異常である、アミロイドアンギオパチーや、脳小血管の変性疾患ともいえる脳小血管病について、その診断、予防方法を解明していく必要があるが、遺伝性脳小血管病である皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症（CADASIL）に対して、アドレノメデュリンや塩酸ロメリジンを用いた臨床研究が進行中である。

以前から、がん関連塞栓症による脳卒中の存在は知られていたが、近年、腫瘍循環器学の一環として、がんと脳卒中に関するレジストリ登録等の研究が進んでいる。日本人の死亡原因の第１位が悪性新生物（がん）、第４位が脳血管疾患であり、両者の合併例も多い。しかし、両者の合併例には、治療介入戦略をはじめとして多くの課題やアンメットニーズがあるため、脳卒中診療とがん診療に関わる多職種による幅広い取り組みと職種間の相互連携が必要である。

（2）神経系腫瘍

トピックス

- 神経膠腫を中心とした悪性脳腫瘍に対する多角的な治療法の開発が進みつつある。
- 光感受性物質を用いた日本発の光線力学的療法や、交流電場腫瘍治療システムが開発されている。
- NovoTTF などの新規医療機器も保険収載された。
- その他の腫瘍では多くの分子標的治療薬の開発が進められている。

神経系腫瘍の診断と治療は、我が国ではこれまで主として脳神経外科と整形外科が担当している。しかし、運動麻痺や感覚障害などの神経症状を呈したときにまず訪れるのは脳神経内科であり、そこで診断され外科的治療が必要になった場合に外科に紹介されるのが一般的であり、効率的である。

また、脳・脊髄・末梢神経腫瘍の診断は、コンピュータ技術と医工学の発展と共に画像検査が急速な技術的進歩を遂げ、海外では脳神経内科医の関与が年々増大してきていて、既に英国や米国では脳神経内科が脳神経外科や患者団体と協力して「脳腫瘍診療ガイドライン」を作成するなど積極的な活動を展開している（英国 NICE: National Institute of Clinical Excellence、米国 NCCN: National Comprehensive Cancer Network）。

さらに、脳・脊髄・末梢神経腫瘍の治療も、全てが手術で治るわけではなく放射線治療や化学療法などの内科的治療も大きな比重を占める。また、2016 年の WHO 脳腫瘍分類は、脳腫瘍にも分子分類が取り入れられ、コンピュータ誘導性サイバーナイフ技術や抗体療法に加え、近年ワクチン療法や癌免疫療法などの新しい内科的治療法が次々と開発されていることと関連し、脳腫瘍にもプレシジョン・メディシンの時代が来たといって過言ではない。今や「内科的に脳腫瘍を治療する」時代に突入しているともいえる。我が国の将来を見据えたとき、不治の病とされてきた神経系腫瘍の治療成績向上のためには、海外と同様に脳神経内科を含むいわゆる「メスによらない」脳・脊髄・末梢神経腫瘍治療の研究の発展が必須である。診療面においても、海外では神経系を専門とする腫瘍内科医（neuro-oncologist）が専ら脳腫瘍の化学療法を行っており、今後我が国でも脳腫瘍を専門とする脳神経内科医を育成していく必要がある。具体的には患者ごとのがんゲノム解析結果をもとにして治療薬を選択する precision medicine、免疫療法に伴う新しい合併症の管理、術後の緩和ケアなど、研究、診療の両面での関与が求められる。

（3）神経外傷、スポーツ神経学

トピックス

- 急性／慢性外傷性脳症（acute/chronic traumatic encephalopathy: ATE/CTE）の研究が進んでいる。
- 今後、それらの病態を明らかにするために PET などを用いた長期的な調査が必要である。

我が国では、急速な高齢化ならびに地域スポーツの普及に伴って、転倒・外傷による脳・脊髄障害が増加してきている。また、交通外傷は依然として頭部外傷の重要な原因である。このようなスポーツや交通事故が関連した脳・脊髄外傷の診断と治療は、これまで主として整形外科や脳神経外科で行われていた。しかし、急性期の骨折や血腫は別として、脳・脊髄自体の障害については必ずしも外科的治療で改善するものばかりではない。また競技を退いて以降に病態が進行し、頭痛、注意障害、記銘力障害、気分障害、行動障害、運動障害（パーキンソニズム、失調、運動麻痺など）、認知症などの臨床症状を呈することもある。米国では退役軍人で同症状の発症率が高いことも知られている。その病態としては頭部外傷の反復に起因する進行性の神経変性で、病理組織学的変化としてはタウオパチーが主体と考えられている。欧米では ATE/CTE として脳神経内科においても発症機序の研究から実際の診療や予防活動まで行われている。最近は PET によるイメージングも進歩しているためタウなどの蓄積の長期的な観察が可能になっている。わが国でも、このような内科的なアプローチを必要とする急性／慢性外傷性脳・脊髄症の病態解明と治療法の開発については脳神経内科の積極的な貢献が必要といえる。

さらにスポーツ神経学について言えば、ANA Sports Neurology Section Strategic Plan にもあるように、スポーツに関係した神経学的損傷についての研究と治療を行うばかりでなく、脳神経疾患を持つ患者のスポーツ参加への安全性を知ることや、神経損傷の神経心理的な後遺症と ADL に及ぼす影響を理解すること、運動のもたらす神経学的な効用を理解することなどは、脳神経内科の大きな役割である。実際にスポーツ神経学で扱う疾患も多岐にわたり、緊急の対応を要する脳震盪、脳挫傷、脳出血、動脈解離ばかりでなく、脳神経内科が扱うべき外傷後片頭痛、ダイビングに伴う脳塞栓症、高山病、熱射病、横紋筋融解症、イップスなど幅広い。このうちイップスは以前には精神的な要因のみ強調されていたが最近では職業性ジストニアとして認識されておりその病態の解明、治療法の開発が望まれている。

また学生スポーツにおける死亡事故も調査されているが、柔道の頻度が高く、柔道の死亡事故は中学・高校の低学年・初心者が多いことがわかった。脳震盪を生じうるラグビー、アメリカンフットボール、柔道などでは競技におけるガイドラインも作成されている。死亡をはじめとする重大事故に対する防止策の構築に神経学会も関連団体とともに関与していくべきである。

日本神経学会スポーツ神経内科セクションでは、現在スポーツに関係した神経学的損傷のうち、慢性期の神経障害（高次機能障害、認知症、運動障害など）を対象として、診断、病態生理、治療について

検討するとともに、脳神経疾患を持つ患者（てんかん、多発性硬化症、片頭痛、ポリオなど）のスポーツ参加の向上や安全性について検討し、できればそれに関するガイドラインを作成する活動を展開しつつある。

（4）認知症、高次脳機能障害

トピックス
- バイオマーカーを用いたアルツハイマー病の生物学的診断基準が提唱された。
- アルツハイマー病の一部の疾患修飾薬がわが国でも承認された。
- トライアル・レディ・コホートの構築が進んでいる。
- 今後、認知症疾患の臨床研究体制の整備が不可欠である。

社会の高齢化に伴い認知症の人の数は急増し、2024 年には国内で 443 万人（65 歳以上の高齢者の 12.3%）と報告された。さらに、認知症の前段階である軽度認知障害を有する人の数も認知症のそれに匹敵する。すなわち、計 800 万人もの認知症性疾患を有する患者が存在し、高齢者の約 3 割は認知症ないし軽度認知障害を有すると推計される。原因の過半数はアルツハイマー病であるが、血管性認知症、レヴィ小体型認知症、前頭側頭型認知症など多数の疾患が含まれる。認知症研究を推進し克服することは、高齢化で世界最先端を走るわが国の使命である。

2000 年代後半から行われてきたアルツハイマー病バイオマーカーの確立を目指した ADNI 研究などの多施設共同研究の結実として、2012 年に NIA-AA によりアルツハイマー病の診断基準が改訂され、バイオマーカーを用いた前臨床期 AD（プレクリニカル AD）の診断が可能となり、さらに 2018 年にはバイオマーカーを用いたアルツハイマー病の生物学的な診断基準（いわゆる AT(N)システム）が提唱された。特に研究においては、分子病態の異同や重複を明確にするため、アミロイドβ、タウ、神経変性の 3 種のバイオマーカーの利用が欠かせなくなった。このようなバイオマーカーを含む臨床研究は、わが国でも J-ADNI などが行われてきたが、欧米と比して総じて規模は小さく、件数も極めて少ない。また、アルツハイマー病以外の認知症疾患に対する取り組みは遅れている。理由として、こうした臨床研究は神経心理検査や脳画像を含め評価項目が多く、それに伴い、評価を行う医師や臨床心理士、コーディネーターなど人的リソースの確保や画像診断部門との密な連携が求められること、かかる費用が大きいことが挙げられる。そのため、いかに強固な研究体制を構築できるかが最大の課題である。また、バイオマーカーとして脳の変性病態をより良く反映する脳脊髄液の有用性はいまだ高い状況ではあるが、侵襲の少ない血漿バイオマーカーの妥当性の検証が進められている。

アルツハイマー病は神経変性疾患の中で最も治療薬開発が盛んであるが、現在に至るまで疾患修飾薬の治験は失敗続きであった。その中で、昨今、複数の抗アミロイドβ抗体薬が第 2/3 相試験で、一部は部分的にだが有望な結果を出している。2021 年アデュカヌマブが最近米食品医薬品局（FDA）で認可されたが、効能実証の不確実、アミロイド関連画像異常（Amyloid-Related Imaging Abnormalities; ARIA）などの懸念事項によりわが国での承認は見送られた。しかし、抗プロトフィブリル抗体薬であるレカネマブが昨年 FDA、そしてわが国で承認され、臨床現場での使用が可能になった。この流れに即応できるような、安全性確保と患者登録、並びに診療連携システムの準備が必要である。薬剤の有効性を最大化す

るため、投与時期を早期化する工夫も行われており、2010 年代前半から行われている A4 study や DIAN-TU に引き続き、いくつかの超早期大規模薬剤介入試験が進行中である。また、生活習慣介入による認知機能低下抑制効果を示した FINGER 研究に倣い、わが国を含め、世界で予防的生活習慣介入研究が進行中である。

このような介入研究の対象の多くはプレクリニカルアルツハイマー病や健常者であり、有症状者とは異なった被験者募集戦略が必要である。そこで、ウェブ経由で効率的に治験や臨床研究に適格である可能性の高い被験者を選択し、プールするトライアル・レディ・コホート（Trial Ready Cohort; TRC）の構築が進んでいる。TRC は、認知症の疫学動態調査、特別な機器を用いない日常生活における早期診断法の開発にも役割を果たすと考えられる。

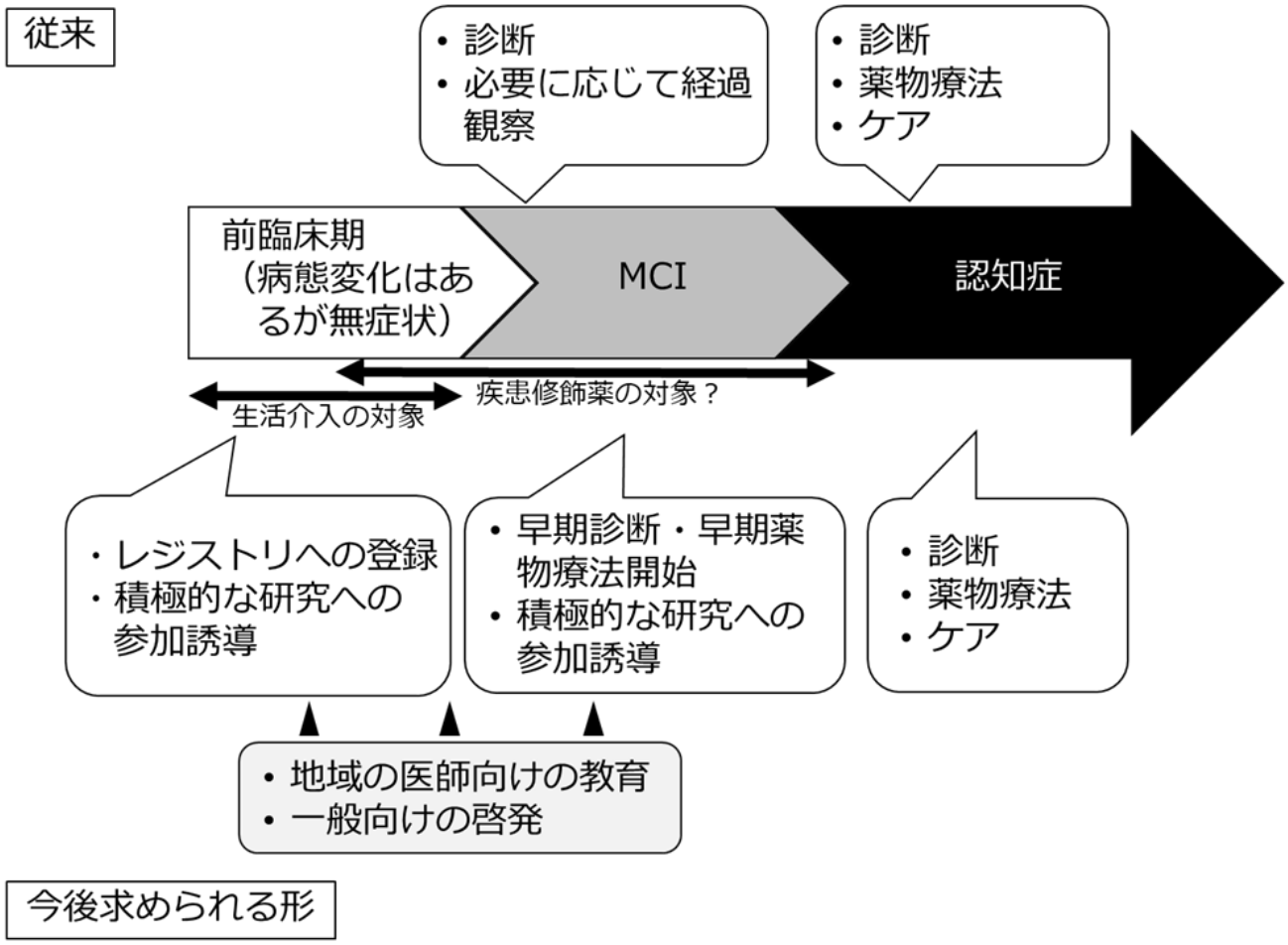
アルツハイマー病は、一部の遺伝性病型を除き原因・発症機構は未だ十分には解明されておらず、研究に使用されてきた実験モデルは、必ずしもヒトにおける病態を正確に再現しているとはいえない。認知症患者由来の臨床情報、画像、脳脊髄液、血液、遺伝子、脳組織、iPS 細胞などの多面的なリソースを統合的に収集し、データやリソースを外部研究者にもシェア可能な枠組みを作って、研究を推進する必要がある。また、認知症疫学・臨床研究拠点と共に病態解明のための疾患研究拠点の整備も必要で、これらの認知症研究拠点ネットワークを構築し、病因・分子病態解明及び治療･予防法開発のための研究を強力に推進する必要がある。

特筆すべきことは、認知症、中でもアルツハイマー病は加齢依存性変性疾患であり生理的加齢変化との共通点も多いことから、その制御すなわち認知症の克服は老化そのものの制御にも連なるものであり、そのインパクトは生物学的にも社会的にもきわめて大きい。

さらに、認知症でもよく見られる高次脳機能障害としての様々な症候、例えば失語、失行、失認、計算障害、見当識障害、判断力障害、遂行力障害、常同行動などの行動異常、幻覚、妄想、うつ状態、無気力、衝動制御障害、睡眠障害などは、様々な精神疾患の症候と共通点が多い。そのため、これらの症候の責任病巣、責任回路・ネットワーク、発現機序を器質的病巣が明確でバイオマーカーが確立している脳神経疾患において解明することは、精神疾患の病態解明にも大きく貢献すると思われる。これには画像研究が特に重要となる。

これらの治療研究に加えて、無症状期から進行期まで認知症を社会で支えるシステムの構築、ケアの体制の確立、そして、それに携わる医療者の育成は、脳神経内科の重要な使命と考える。

認知症に対する研究・治療のパラダイムシフト



（５）発作性神経疾患（てんかん）

トピックス

- 素因性てんかんではイオンチャネル以外の遺伝子変異が明らかになった。
- 三者間シナプスやネットワーク病態のてんかん原性への関与が明らかになった。
- 抗てんかん原性薬や医工連携による診断技術・デバイスの開発が望まれる。
- ネットワーク病態の理解からテーラーメイドのニューロモデュレーション治療の開発が望まれる。
- てんかん診療拠点病院の全国展開による大規模臨床研究体制の構築と包括的診療体制の整備が必要である。

てんかんは 100 万人単位で発症する頻度の高い脳神経疾患である。超高齢社会の到来で発症率・有病率とも小児・青年と高齢者に２峰性の分布となった。生命予後は悪くはないものの誰にでも起こりうる疾患であり、QOL の高い健康・長寿大国を目指すために、我が国としてしっかり取り組むべき疾患であり、正しい予防･治療法を開発し広める事が不可欠と言える。

てんかんは、国民の約 100 人に一人と高頻度に発症する疾患で、完全寛解は未だ困難ではあるが、抗てんかん発作薬の進歩により発作をコントロールすることはかなりできるようになってきた。超高齢社会が進むにつれ、小児・若年発症の患者に加え、脳卒中、認知症や腫瘍などに関連した高齢発症てんかんの増加がさらに見込まれる。治療面では、新規抗てんかん発作薬の登場で合理的多剤併用が可能となり副作用は少なくなってきたものの、未だに約３割は薬剤抵抗性（難治）である。抗発作薬はあるが抗てんかん「原性」薬がない現状を反映している。内科治療に加えて、てんかん焦点摘出術やデバイスによる緩和治療まで治療の選択肢は広いが、適切な治療選択を行わないと難治化し、また社会的影響の大きい疾患である。このような現状を踏まえ、脳神経内科医は成人てんかんの内科治療の担い手としてますます貢献が期待される。同時に、行政・関連診療科・他職種と協働して、てんかん支援拠点病院（現在 29 都道府県に限定）や包括的てんかん専門医療施設の整備を全国で展開し、大規模臨床研究体制の構築と患者の就労支援や社会参加を推進することが重要な課題である。世界的にみても、WHO が 2022 年 5 月からの 10 年間にわたる「領域横断的なてんかんと神経疾患の世界行動指針、Intersectoral global action plan on epilepsy and other neurological disorders (IGAP)」を承認し、てんかんにおいては患者の 90%がてんかんは治療可能な脳の病気であることを理解し、80%が適切な抗発作薬を享受することができ、70%が良好に発作が抑制されていることを目指す、という目標が掲げられている。

てんかん病態に関しては、素因性てんかんではイオンチャネルに加えシナプス間隙の分泌タンパクの遺伝子変異やイントロン領域の繰り返し配列の異常延長が明らかとなった。結節性硬化症で注目された mTOR 経路の遺伝性変異（生殖系・体細胞変異）が限局性皮質異形成でも生じることが明らかとなり（mTORopathies）、mTOR 阻害剤などによる precision medicine の可能性から注目される。臨床神経生理・

病理・数理の融合研究から、てんかん発作（急性症候性発作、慢性てんかん）では、ニューロンだけでなく、アストロサイトの積極的関与が明らかとなってきた。マクロレベルでは、脳波･機能的 MRI 同時計測や頭蓋内電極を用いた機能的結合（皮質律動）や因果的結合（皮質皮質間誘発電位）解析から、てんかんのネットワーク病態が明らかとなってきた。てんかん原性の解明には、このような神経回路やネットワークに注目し、エフェクトサイズの大きな遺伝子変異の iPS 細胞、脳オルガノイドや動物モデルの樹立に加え、様々な原因に共通する難治化（てんかん原性の悪化）プロセスの解明が望まれる。高齢発症てんかんは、疫学研究から脳血管障害やアルツハイマー病など変性性認知症と密な連関があることが明らかとなってきた。病態解明に向けて、シナプス過興奮、異常タンパク蓄積、神経血管ユニット障害の関連に焦点を当てた基礎・臨床研究の推進が望まれる。

治療面では、てんかん原性を抑制する根本治療薬（抗てんかん原性薬）の研究が望まれる。また、医工連携から、神経救急の現場や在宅で簡易に使用できる超小型脳波計の開発、脳波診断における AI の活用、発作予知のウェアラブルデバイスの開発、ビッグデータからの個別化治療の推進が期待される。現在、デバイス治療として迷走神経刺激療法（vagus nerve stimulation: VNS）に加え視床前核の脳深部刺激療法（deep brain stimulation : DBS）が保険収載されている。北米では頭蓋内電極でてんかん焦点から発作発射を検知し高頻度電気刺激で介入する応答性神経刺激療法（responsive neurostimulation：RNS）が上市されている。これらの刺激療法は長期の刺激介入により発作抑制率の増加が報告されるが、その機序は未だ明らかでない。頭蓋内電極からの微小な電気刺激による刺激誘発脳電位（皮質皮質間誘発電位）を用いた因果的結合解析からはてんかんネットワーク病態の関与が推定される。ニューロモデュレーション効果の包括的理解には、分子・神経回路・ネットワークレベルでの学際的研究が望まれる。てんかんネットワーク病態の理解からテーラーメイドのニューロモデュレーション治療が可能となれば、薬剤抵抗性てんかん患者の第 3 の治療として大いに期待される。

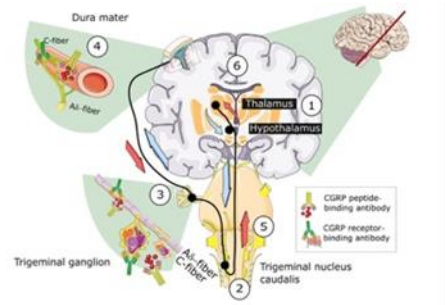


（６）発作性神経疾患（頭痛）

トピックス

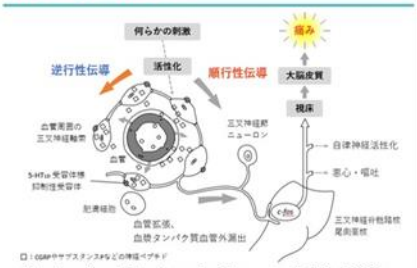
- 抗 CGRP 抗体薬、抗 CGRP 受容体抗体による片頭痛治療がわが国でも承認され成果をあげている。
- 頭痛の診療ガイドライン 2021 が作成公開された。
- 脳機能画像、分子生物学的手法を用いた片頭痛の病態に対する脳科学研究がすすめられており成果をあげている。
- 片頭痛の病態に CGRP や PACAP38 が関与していることが明らかにされ、治療薬開発のターゲットとなっている。

頭痛は、ありふれた症状で大部分の人が経験する。一次性頭痛は頭痛そのものが問題である疾患で片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛を含む三叉神経自律神経性頭痛などに分類されており、未解決の問題が多く残されている。片頭痛は高頻度かつ日常生活の支障が非常に大きい脳神経疾患である。片頭痛の急性期治療は、トリプタンの登場により進展したが対症療法に留まっており、急性期治療薬の使用過多による慢性化が解決すべき課題となっている。トリプタンは血管収縮作用があり虚血性心疾患や脳血管障害のある片頭痛患者には使用できなったが、安全性の高いラスミジタンが開発され使用可能となっている。三叉神経血管系の神経原性炎症に重要な役割を果たすカルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）をターゲットとした薬剤の開発が進められ、抗 CGRP 抗体薬（ガルカネズマブ、フレマネズマブ）、抗 CGRP 受容体抗体薬（エレヌマブ）が片頭痛の予防薬として使用可能となり、片頭痛治療が大きく進展した。さらに低分子の CGRP 拮抗薬（ゲパント）が開発されている。多くの頭痛患者がこれらの新規治療にアクセスでき、その恩恵に浴せる環境を整備する必要がある。研究面では、頭痛の動物モデルの開発、原因遺伝子や関連遺伝子の探索がなされ、原因の一部としてイオンチャネルや神経伝達物質との関連が見いだされている。さらに脳機能画像による痛みの機序に関する研究が進行している。これらを推進し、正確かつ早期の診断を可能とし、より効果的な個別化治療・予防法を開発する必要がある。頭痛性疾患の診断には国際頭痛分類第３版の日本語版が作成されている。また、わが国における頭痛医療の均てん化と標準的治療の普及を推進するために「頭痛の診療ガイドライン 2021」が作成され公開されている。

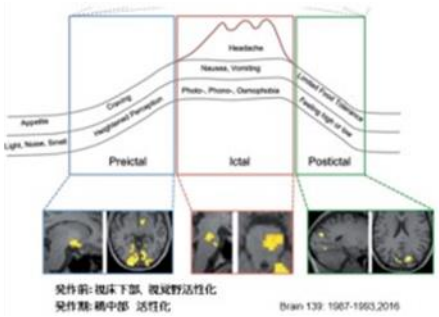


Neurol Clin neurosci 2020;8:120-127

片頭痛の三叉神経血管説

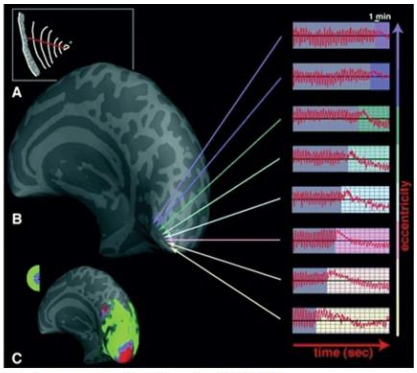


Moskowitz, MA.: Trends Pharmacol Sci. 1992;



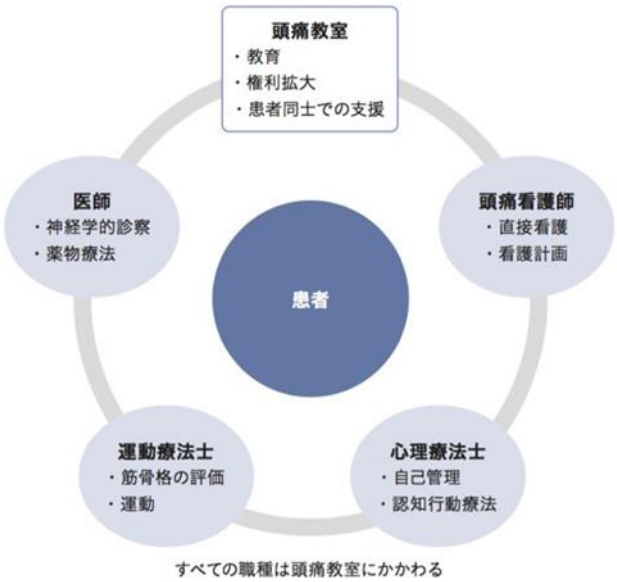
発作前: 視床下部、視覚野活性化
発作期: 橋中部 活性化

Brain 139: 1987-1993,2016



Schott, G. D. Brain 2007





すべての職種は頭痛教室にかかわる

集学的プログラム（頭痛の診療ガイドライン2021、p65）

CGRP関連抗体薬

	ガルカネズマブ	エレヌマブ	フレマネズマブ
標的	CGRP	CGRP受容体	CGRP
抗体の種類	ヒト化抗体	ヒト抗体	ヒト化抗体
投与方法	皮下注	皮下注	皮下注
投与頻度	1ヶ月	4週間	4 or 12週間
初回投与量	240mg	70mg	225 or 675mg
2回目以降	120mg	70mg	225 or 675mg

（7）神経変性疾患

トピックス

- 遺伝性神経筋疾患への核酸医薬・遺伝子治療薬が承認された。
- エクソームシークエンスの実装により、多くの遺伝性疾患の診断が可能となった。
- タウの PET リガンドが開発された。
- 変性疾患の原因タンパク質について、その構造、物理特性が解明された。
- 変性疾患において、プリオン仮説の実証が進んだ。
- 今後、超早期診断と予後予測を見据えた、レジストリ整備と研究が必要である。
- 今後、核酸個別化治療を見据えた制度整備が必要である。

神経変性疾患領域は、根本治療の幕開けの時代にある。まず、脊髄性筋萎縮症（SMA）に対する核酸医薬、遺伝子治療が実現した。これは、遺伝性の神経変性疾患に対し、人類が初めてその予後を目に見える形で変えた事例である。またデュシェンヌ型筋ジストロフィー症、遺伝性 ATTR アミロイドーシス（家族性アミロイドポリニューロパチー）に対しても核酸医薬が実現した。重要なことは、遺伝性の神経変性疾患に対し、核酸医薬や、遺伝子治療による根本治療原理が確立した事である。この戦略は、理論上、全ての遺伝性神経変性疾患に応用可能である。実際、家族性筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病への核酸医薬の治験も開始され、病原タンパク質の減少が報告されている。また、各家系の変異をターゲットとした個別化された核酸医薬の治験も開始され、究極の個別化医療が実現しようとしている。

この流れの中、希少疾患の治験方法、核酸医薬の治験方法について、いままでの治験とは別の視点で整備される必要がある。また、治療の時代であるからこそ、未発症者の遺伝子診断、治療介入開始時期について、ELSI を洗い出し、社会制度を整備する必要がある。さらに、遺伝性神経変性疾患への究極の治療方法として、体細胞レベルでの遺伝子編集治療も視野に入ってきている。この治療方法に対しても、倫理的、制度的な問題点の洗い出しと、社会制度の整備を進める必要がある。同時に、これらの治療に関する知財獲得を積極的に推進する。来たるべき核酸医薬、遺伝子治療の時代に、我が国が国際的なイニシアチブをとるべく、官民が連携し取り組むことが望まれる。

一方、大多数を占める非遺伝性の孤発性神経変性疾患は、その蓄積するタンパク質が同定され、病態の理解が進んだ。まず、蓄積タンパク質には、液–液相分離という物理特性があることが判明した。液 - 液相分離という現象は、アミロイド凝集体を作るようなタンパク質や RNA などが分子的相互作用を持って高濃度に集合する現象のことで、多くの神経変性疾患にみられるタンパク質凝集体ができるきっかけになる可能性が示された。また従来蓄積タンパク質が同じでも、異なる病型を取ることが謎とされてきたが、クライオ電顕により、同じタンパク質でも、病原性をもつ状態の高次構造が、疾患毎に異なることが判明した。また、患者の脳内から抽出した凝集体をマウスの脳に打ち込むと、内在性の同一のタンパク質を巻き込んだ凝集の伝播が引き起こされること、さらにはその凝集体の構造は元の患者脳内の

凝集体と類似する構造であることが示された。これらの知見は、神経変性疾患の、いわゆるプリオン仮説を強く示唆する。構造変化や、その伝播に影響を与える要因の検討から、全く新しい治療方法の開発が試みられている。この分野では、生物物理、先端顕微鏡学など、他の領域の科学者の積極的な参入が革新をもたらしている。我が国でも、大型放射光施設 SPring-8 によるα-シヌクレイン構造の解明など、他分野の知の積極的な融合が成果を上げている。しかし、未だ十分ではなく、今後、応用物理学者、応用数学者などの、神経病態学分野への積極的な参入を可能とする研究の場の整備と、それを担う人材の育成が望まれる。

また、基礎的な研究から、これらのタンパク質の量の動的平衡状態の乱れが、異常な相転換を誘導することが判明しつつある。この仮説から、これらのタンパク質に対する、抗体療法が提案され、アルツハイマー病に対し、抗アミロイドβ抗体医薬であるレカネマブが、我が国で初めての疾患修飾薬として承認された。同様に、タウ、α-シヌクレインに対する抗体療法の治験も開始されている。また、タンパク質の安定化作用を持つアルギニンの脊髄小脳失調症に対する治験も国内で行われた。多系統萎縮症に対しては、関連遺伝子解析から候補となったコエンザイム Q10 の治験が行われ、有効性が実証された。一方、我が国では、孤発性神経変性疾患患者由来の多数の iPS が作成され、これらを用いた薬剤スクリーニングにより、候補薬剤が示され、治験が進められている。この様に、現在、様々な治験が、孤発性神経変性疾患に対し進められる時代となった。

治験の時代に入り、神経変性疾患の早期の診断と、正確な予後予測の重要性が改めて認識されている。脳神経疾患では、現在の医療手技で検出できる“いわゆる発症時”では、治療介入には遅いと考えられる。この時期には、すでに多くの神経が失われ、異常タンパク質も広範囲に広がっている。治験を成功させるためには、より早期の介入が必要である。その為には、発症前、もしくは超早期の診断技術の開発が急務である。この目的で、各蓄積タンパク質に対する特異的なリガンドを用いた PET は、期待できる手法である。この分野では、我が国がリガンドの開発で先行している。また、血液や脳脊髄液を用いて、神経細胞死を反映するバイオマーカー、病的タンパク質を増幅し検出する方法の開発が進められている。我が国では、質量分析法を用い、血清からアルツハイマー病の早期診断を可能とする技術が開発された。さらに、パーキンソン病に対して、血清中のαシヌクレインのシードを検出する技術が開発された。今後、超早期、もしくは発症前の非侵襲的な診断技術、そして、その進行を鋭敏に捉える技術の開発が、精力的に推進されるべきである。疾患進行予測や診断に関しては、AI・数理モデルを積極的に導入し、病態機序の数理モデルをふまえた上での、実用性の高い、疾患進行モデルの作成が望まれる。これにより治験がより効率的に進められることが期待される。

神経変性疾患研究には、疾患レジストリが重要である。我が国では、難病法などにより、これらの疾患の患者さんの、医療アクセスが担保されており、大変優れている。しかし、そのレジストリの作成は、残念なことに、不十分である。我が国ではプリオン病や筋ジストロフィー症、ALS、成人 SMA のレジストリが軌道に乗っている。これらを手本とし、今後、日本人に於ける、神経変性疾患のレジストリの整備が望まれる。一方、発症前の先制医療をめざし、我が国でもパーキンソン病やレヴィ小体病の前駆期

コホート研究が行われており、さらなる拡充が望まれる。さらに、生体試料、剖検組織の、バンク化の推進とデータの集約化が必要である。特に、神経病理の研究の場が少なくなりつつあり、早急な対処が必要である。ヒト神経組織を用いた研究の重要性は、全く失われていない。死後組織の集積は、わが国に優位性があり、量・質共に国際的に牽引してきた分野である。事実、我が国の良質な脳病理検体を用いたクライオ電顕から、疾患タイプ特異的な凝集体構造の違いが見出されている。しかし、近年、この分野での人材育成が困難となっている。この優位性を失わない為に、研究の場の整備と、人材の育成が急務である。

ゲノム解析研究によって、ほぼすべての遺伝性神経変性疾患の遺伝子が単離され、孤発性神経変性疾患の関連遺伝子群も単離された。これらの遺伝子から、各々の疾患の、病態分子ネットワークが明確となった。現在、明らかとなったネットワークの各分子をターゲットとした治療方法の開発が試みられている。また、これらの遺伝情報は、早期診断や病態予測にも寄与すると考えられ、がんゲノム解析の様な情報の集約化が必須である。

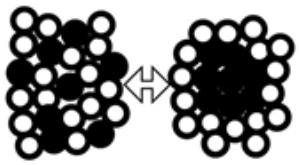
一方、神経変性疾患の病態研究は、グリア細胞、脳小血管、排泄系など、神経以外の組織の寄与が明らかとなった。米国では、神経変性疾患への脳小血管の寄与、免疫系の寄与について、過去 10 年、強く推進を図り、この分野の世界的な研究を牽引している。しかし、我が国では、脳循環系、免疫系の研究者と、変性疾患の研究者との交流が少なく、これらの分野横断型の研究のより一層の拡充が必要である。これらの解析には、一分子解析、マルチオミックス解析、シングルセル解析、二光子励起レーザー顕微鏡、透明化技術、先端画像解析技術などが必須であり、免疫学、循環学、組織学などの知識を総合する必要がある。また生化学解析で得られるデータ量は爆発的に増加しており、データ駆動型の解析には数学的解析が必須である。このように、より多分野の知識が必要とされ、さらに、モデル動物研究と、ヒト研究を融合していく必要がある。今後の病態研究は、より広い視野でこれらの研究を鳥瞰、統合していく必要がある。現在の AMED を中心とした疾患研究支援は非常に狭い成果主導型であり、このような融合型の研究領域の育成にはそぐわない。このような融合領域の形成と育成の為に、探索的であり、かつ融合型の研究支援制度が強く望まれる。

一方、失われた神経機能・神経細胞に対するリハビリテーションや再生医療による治療も重要である。リハビリテーションとしては、我が国で開発されたサイバニクスによる随意運動障害治療の、さらなる普及・研究が期待される。また再生医療に関しては、パーキンソン病に対し、iPS 細胞を用いた細胞移植・再生治療の治験が開始され、その成果が期待される。また MR ガイド下集束超音波療法による回路操作を用いた、運動障害の改善治療方法の研究も進んでいる。

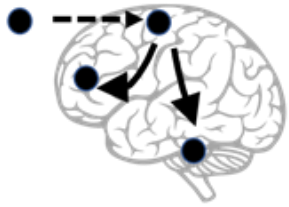
神経変性疾患への治療の扉が開く

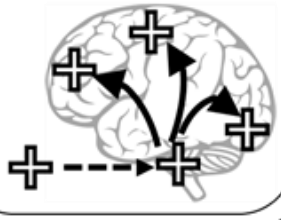
基礎病態研究

液-液相分離



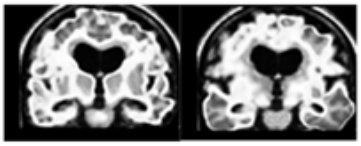
プリオン仮説の実証





診断技術

タウPET



Alzheimer病の血液診断



エクソームシークエンス



治療革新

核酸医薬・遺伝子治療薬



SMA
ATTRv
(FAP)
DMD

DMD：Duchenne muscular dystrophy

治療の時代に必要とされること

- 超早期精緻診断
- レジストリーの整備
- 個別化治療を見据えた制度整備

（8）神経感染症

トピックス

- マルチプレックス PCR である髄膜炎・脳炎パネルが承認され神経感染症の臨床診断に実用化されている。
- ワクチン定期接種化によりインフルエンザ菌髄膜炎症例はほぼなくなったが、肺炎球菌においてはワクチンでカバーされていない血清型感染症が増加しているため、新規ワクチンの導入が準備されている。
- 自己免疫性脳炎に関わる種々の神経細胞表面抗原と臨床スペクトラムが解明されつつあり、国内でも自己免疫性脳炎を対象にした臨床試験が進められている。

髄膜炎・脳炎は、重症化すると恒久的な脳損傷による重篤な後遺症、さらには致死的転帰も招くことがあるため、迅速な診断と早期に的確な治療を開始することが必要な Neurological Emergency の疾患として位置づけられている。髄膜炎・脳炎に対する抗菌薬や抗ウイルス薬の治療が進歩したが、原因は細菌、ウイルス、結核、真菌など感染症のほか自己免疫機序によるものなど多岐にわたるうえ、臨床現場では速やかに原因病原体を同定することが困難な時も少なくなく、必ずしも満足すべき治療成績は得られていない。以上を踏まえて髄膜炎・脳炎の診療では、年齢や基礎疾患などから原因微生物を考え、推定される原因微生物をカバーする初期治療（Empiric Therapy）をできるだけ早期に開始することが最優先であり、原因微生物の同定後に確定的治療（Definitive Therapy）につなげる必要がある。これまで一部の病原体に対する PCR 法が臨床診断に用いられてきたが、2022 年に保険収載された FilmArray 髄膜炎・脳炎パネルは約 1 時間でウイルス、細菌、真菌を含む計 14 種の病原体を検出できるマルチプレックス PCR であり臨床的有用性が高く実用化されている。ただし、結核菌を含めて FilmArray 髄膜炎・脳炎パネルに含まれていない病原体もあるため、従来法との相補的な診断は必要である。また、メタゲノム次世代シークエンシング技術など新たな診断技術の開発にも取り組みを続ける必要がある。

Haemophilus influenzae type b（Hib）ワクチンと 13 価結合型 *S. pneumoniae* ワクチン（PCV13）の定期接種化により Hib 髄膜炎の症例はほぼ消失した。一方、肺炎球菌では PCV13 でカバーできない血清型による感染症が増加し罹患率の減少は約 60%にとどまっている。PCV13 非含有血清型の中には相対的に侵襲性が比較的高く、重篤な臨床転帰との関連を指摘されている血清型も報告されているため、より幅広い血清型の肺炎球菌に有効な新規ワクチン開発が試みられている。その中で 2022 年に PCV15 が国内薬事承認され高齢者または肺炎球菌に罹患するリスクが高いと考えられる成人を対象として任意接種が可能となり、2024 年 4 月からは小児の定期接種に導入されている。また 2024 年 3 月には PCV20 が国内で製造販売承認され使用に向けて準備されており、海外では多価結合型ワクチンの開発も進められている。抗補体モノクローナル抗体製剤の使用は、髄膜炎菌感染症の発生リスクを 1,000～2,000 倍増加させると

され、治療患者には事前の髄膜炎菌ワクチン接種が求められるが、完全予防は難しい。そのため、患者と医療者に対する疾患啓発、早期受診と迅速治療の重要性など髄膜炎菌感染症リスク管理を周知する必要がある。今後も神経疾患、中でも神経免疫疾患に対する分子標的薬の使用が増加することが見込まれるため、感染症リスク対策に一層取り組む必要があると考えられる。

急性脳炎の原因は約 40%が感染性脳炎であり、単純ヘルペスウイルスは全体の約 20%を占めることから、抗ウイルス薬による早期治療の重要性がすでに認識されている。しかし、原因不明例は約半数に上り、最近では原因不明とされてきた脳炎患者の中から、N-methyl-d-aspartate 型グルタミン酸（NMDA）受容体を含む脳神経細胞表面の受容体や膜蛋白に対する抗体群（神経細胞表面抗体群）が関与する自己免疫性脳炎があることが判明している。自己免疫性脳炎は急性脳炎の 20～30%を占める実態も明らかになり、急性脳炎における重要な鑑別疾患となっている。神経細胞膜表面蛋白を標的とする自己抗体群が神経細胞障害を引き起こすメカニズムとして、これらの抗体群が細胞表面標的蛋白の発現を可逆的に低下させることが見いだされており、免疫療法の遅れが重症化や転帰不良につながる。そのため、第 1 選択治療として副腎皮質ステロイドや免疫グロブリン療法を開始し、第 1 選択治療の効果が不十分な場合は、第 2 選択治療としてシクロホスファミドやリツキシマブの免疫抑制薬を使用することが海外の報告をもとに推奨されている。しかし、これらの薬剤はいずれもわが国では保険未承認であり、特に日本の臨床現場でリツキシマブを使用することは難しい状況である。国内では 2024 年 3 月時点で、自己免疫性脳炎に対する免疫グロブリン療法、NMDAR 抗体陽性または LGI1 抗体陽性の自己免疫性脳炎を対象にしたサトラリズマブの臨床試験が進行している。

神経感染症の治療は、単に病原体に対する治療のみでは不十分であり、感染に伴って生じる宿主免疫応答などの生体防御機構に対する治療も必要があることが明らかになってきている。また、単純ヘルペス脳炎などウイルス感染症を契機に神経細胞表面抗体が産生され、自己免疫性脳炎として脳炎が再発することがあることも判明している。今後は、神経感染症と自己免疫性脳炎を統合的に捉えた早期診断法の開発と診療アルゴリズムの構築が求められる。また、治療成績をさらに向上させるためには、病原体に対する新規薬剤の開発に加え、感染と免疫系のクロストークの解明と発症病態に基づいた新たな治療戦略の策定が必要である。

（9）COVID-19

トピックス

- オミクロン株派生型による感染であっても、脳炎・脳症や脳卒中などの神経筋合併症を認め、予後が不良となる。
- 長期間症状が持続する患者（いわゆる long COVID）やワクチン後の副反応においても、神経筋領域の症候や疾患が多い。
- long COVID、ワクチン後副反応に対する病態解明と、診療体制ならびに治療法の確立は総力を上げて取り組むべき課題である。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）では、急性期において頭痛やめまい、筋痛、嗅覚・味覚障害などの神経筋症状をしばしば認める。また脳炎・脳症から脳卒中、運動異常症、末梢神経障害、筋炎に至るまで、きわめて多彩な神経筋合併症をきたしうる。これらの合併症のうち、脳炎・脳症や脳卒中などを認める場合、生命予後は不良となる。オミクロン株派生型による感染であっても、免疫力の低下した高齢者や何らかの併存疾患を有する患者、ワクチン未接種者などでは生じうる。これらの合併症の病態機序としては、SARS-CoV-2 ウイルスの脳や血管への直接感染、血液脳関門の破綻、血栓形成、サイトカイン血症や自己抗体による間接的な神経障害などが関与する可能性が示唆されている。患者の予後を改善するためには、個々の合併症の病態を解明すること、ならびにその病態にあった治療法を確立する臨床試験の推進が我が国でも求められる。

また感染後、長期間症状が持続する患者が存在する。COVID-19 では発症から 4 週までを急性期、4 週から 12 週までを亜急性期、それ以降を慢性期と呼ぶが、このうち亜急性期と慢性期の症状を合わせて long COVID、もしくは急性期後 COVID-19 症候群と呼ぶ。また世界保健機関（WHO）は post COVID-19 condition という名称を提唱している。具体的な症候としては関節痛、咳、呼吸苦、動悸、胸痛、脱毛に加え、brain fog、物忘れ、慢性疲労、頭痛、しびれ・疼痛、嗅覚・味覚障害、筋痛などの神経筋症状を呈する。brain fog は「脳の中に霧がかかったような」状態になる認知機能障害の一種で、記憶障害、知的明晰さの欠如、集中力不足、精神的な疲労などが生じる。慢性疲労は持続性で、日常生活や就業が困難になることもあり、筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群との類似性も指摘されている。感染者数の増加に伴いこれらの後遺症を呈する患者は増加の一途をたどり、社会的な損失も大きいものと推測される。特に COVID-19 の罹患が将来の認知症発症の危険因子となることを示す複数の報告がなされている。推進すべき研究としては、まずこれらの患者に対する診療体制とケアモデルを確立することが挙げられる。かかりつけ医と脳神経内科専門医の役割や連携方法を構築することは喫緊の課題と言える。具体的には適切な問診と検査、そして検査異常を認めた場合と認めない場合の対処法や連携を確立する必要がある。また薬物療法を開発するためには病態機序の解明が不可欠である。これまで long COVID の病態機序として、組織内に残存するウイルス抗原・RNA により引き起こされる慢性炎症、急性ウイルス感染後に誘

発される自己免疫、細菌叢またはウイルス叢の dysbiosis、未修復組織傷害などが指摘されているが、今後の一層の解明が求められる。そのうえで、病態機序に基づく治療の有効性を検証するための臨床試験を推進する必要がある。加えて long COVID の発症を予測する危険因子や、診断や重症度、治療効果を判定するためのバイオマーカーを同定する必要がある。これらを行うためには、海外における研究が示したように、Electronic Health Record（EHR）を用いた大規模な患者登録システムが必要であり、我が国でも速やかな導入・整備が求められる。

ワクチン後の副反応に対する研究も必要である。ワクチンは long COVID の発生を抑制することが明らかにされたが、一方で副反応もきたす。具体的には心筋炎、心膜炎、ギラン・バレー症候群、脳静脈洞血栓症、若年女子に多い機能性運動障害などがある。神経領域の副反応が多く、病態や治療法の開発を進める必要がある。Long COVID と同様に診療体制を確立すること、病態を解明し、治療法や予防法につなげることが求められる。

（１０）免疫介在性神経疾患

トピックス

- 免疫学的な病態（自己抗体など）に基づく診断学が実践されるようになった。
- 長期予後を見据えた病態修飾もできるようになった。
- 特定のリンパ球や補体・サイトカインなどを標的とした分子標的薬剤の開発が進められている。
- 治療リスクを最小化する方法論の確立や、我が国における疾患レジストリの充実とリバース・トランスレーショナルリサーチの促進が必要である。
- モノクローナル抗体などのバイオ医薬品が治療に利用可能となった。
- 大型血管炎の診断に FDG-PET が保険適用となった。
- 研究拠点整備と、他学会との連携を推進する環境を整える必要がある。

多発性硬化症（MS）、重症筋無力症（MG）などの免疫機序を介した神経難病（神経免疫疾患）は、我が国の生活の欧米化などに伴い、急速に増加してきている。神経免疫疾患の診断マーカーとしては、従来からよく知られている MG のアセチルコリン受容体抗体や MuSK 抗体に加えて、ギラン・バレー症候群のガングリオシド抗体、視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）のアクアポリン 4 抗体、免疫介在性脳炎などの NMDA 受容体抗体や LGI1/Caspr2 抗体、封入体筋炎の cN1A 抗体、壊死性ミオパチーの SRP 抗体や HMGCR 抗体、自己免疫性自律神経節障害の gAChR 抗体など、続々と新しい自己抗体が発見され、その分子病態の解明が進むとともに、従来、免疫機序が想定されていなかった脳神経疾患においても、関連する自己抗体が発見されるなど、免疫介在性の脳神経疾患の範囲は拡大しつつある。あるいは MOG 抗体関連疾患のように、自己抗体を基点とした診断名の再編を試みる動きもある。さらに、がん領域における PD-1 抗体に代表される免疫チェックポイント阻害薬の台頭により、治療合併症として生じる免疫介在性の脳神経疾患も増加している。

これら神経免疫疾患の治療は、副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤などの従来の選択肢に加えて、近年、分子標的薬の開発が進み、新たな選択肢が急速に増加している。たとえば MS では α4 インテグリンを標的とするナタリズマブや CD20 を標的とするオファツムマブ、MG や NMOSD では補体 C5 を標的とするエクリズマブ・ラブリズマブが上市され、さらに MG には補体 C5 を標的とするジルコプラン、胎児性 Fc 受容体（FcRn）を標的とするエフガルチギモドやロザノリキシズマブ、NMOSD には IL-6 受容体を標的とするサトラリズマブや CD19 を標的とするイネビリズマブも上市され、CD20 を標的とするリツキシマブの効能にも NMOSD の再発予防が追加された。さらに新たな分子標的薬の臨床開発も進められている。新しい治療薬の確立により、より強力な、あるいは新たな病態修飾効果が得られる一方で、進行性多巣性白質脳症や侵襲性髄膜炎菌感染症などの治療薬特異的な合併症も生じており、治療に伴うリスクマネジメントが求められるようになっている。

神経免疫疾患は、総じてライフスタイルの変化の影響を大きく受けるので、引き続き全国的な疫学的動向を、臨床疫学調査によって絶えず監視していくことが不可欠である。同時に疾病自然史、各治療薬の長期的な病態修飾効果の実態把握やリスク管理のため、従来から実施されている定期的な全国臨床疫学調査に加えて、喫緊に疾患レジストリを構築する必要がある。我が国固有の疾患データを基に、診断、治療反応性、予後予測などのバイオマーカーやアルゴリズムを見出し、個別化医療の実装へ繋げることが重要である。これには、臨床情報と連動した、従来の自己抗体や HLA などの免疫学的分子の系統的な探索、GWAS やエピゲノム解析などの遺伝学的な網羅的解析に加え、一細胞オミクス・空間オミクス解析を展開することにより、基礎的病態研究にとどまらず、創薬などへ臨床応用できる可能性がある。さらに、これら包括的な疾患レジストリを用いて、アジアや欧米の研究機関との共同研究により人種による異同などを解明することが望まれる。特に中枢神経系疾患においては、加えて MRI や PET などの構造ないし機能に関する画像データを同時に対比させていくことが重要である。すでに慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）および NMOSD については疾患レジストリ登録がそれぞれ開始された。これまで同様に基礎研究に根ざしたトランスレーショナルリサーチを推し進めつつ、臨床医学より得られたデータに基づくリバース・トランスレーショナルリサーチを促進し、これらの有機的な連携を通じて、診断・治療の最適化と、unmet medical needs の抽出とそれに対する革新的治療の開発を可能にすることが重要である。

全身的な免疫・炎症病態は同時に神経系を侵すことがある。これらの疾患は近年の分子標的薬の発達により特異的な治療方法が開発される可能性があり、より精力的な疾患の集積が重要である。中枢神経を主として標的とする疾患には、ベーチェット病、全身性エリテマトーデス、橋本脳症、スイート病、末梢神経を標的とする疾患にはシェーグレン症候群、筋を標的とする疾患には多発筋炎・皮膚筋炎がある。サルコイドーシスは、中枢神経、末梢神経、筋のいずれも標的とし得る。血管を侵し、神経障害を来す疾患は、大血管を主座とする高安動脈炎、巨細胞動脈炎、中血管を主座とする結節性多発動脈炎、小血管を主座とする ANCA 関連血管炎（顕微鏡的多発血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、多発血管炎性肉芽腫症）などがある。その他、血栓により中枢神経症状を来す抗リン脂質抗体症候群や、リウマチ性多発筋痛症、RS3PE（Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema）症候群などがある。近年この分野では好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に対する抗 IL-5 抗体などモノクロール抗体を含むバイオ医薬品の開発が急速に進んでおり、治療の選択肢が広がった。一方診断においても 2018 年から高安動脈炎、巨細胞動脈炎に対する FDG-PET 検査が保険適用となった。今後適切な診断・治療により良好な転帰が期待できる症例が増えると予想される。

これらは、全身疾患であるため、多くの臓器別の専門家が参画しているが、脳神経内科医の関与は十分ではない。しかし、神経病変は、ADL と QOL に最も大きく影響を与える。また、脳・神経系の免疫システムは全身のそれとは異なる。これらの点から、臨床面、基礎面で、より多くの脳神経内科医の参加と貢献が必要である。症例、リソースの集積を念頭に置いた、研究拠点整備と、他学会との連携を推進する環境を整える必要がある。

（１１）末梢神経疾患

トピックス

- 遺伝性 ATTR アミロイドーシス（家族性アミロイドニューロパチー）の予後が siRNA 治療薬により改善しつつある。
- 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）、多巣性運動ニューロパチー（MMN）、ギラン・バレー症候群（GBS）の国内ガイドラインが改訂された。
- CIDP、ギラン・バレー症候群における生物学的製剤の開発が進んでいる。
- CIDP のレジストリが構築され登録が進められている。

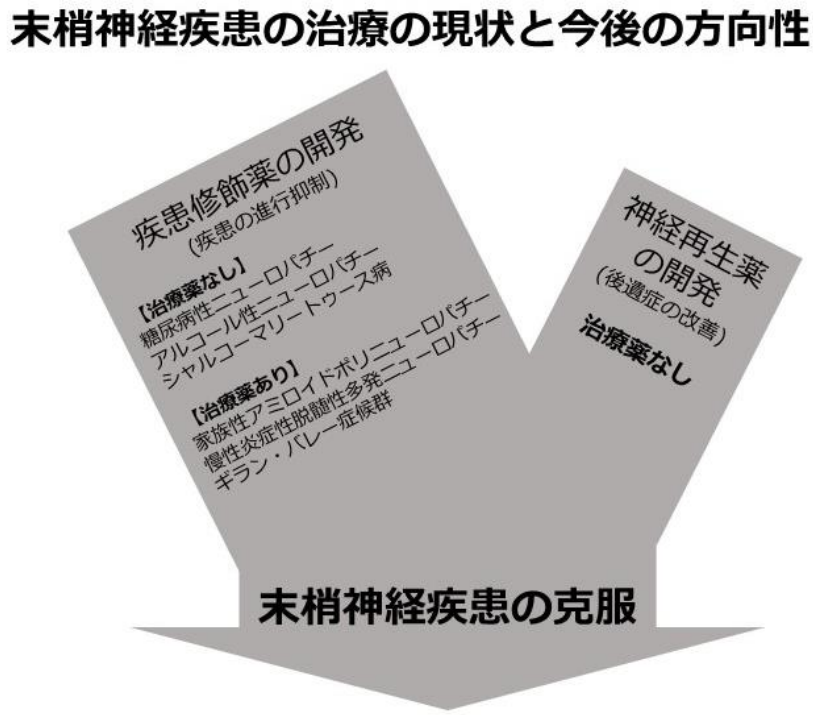
末梢神経は中枢神経系（脳・脊髄）と末梢効果器（筋肉、感覚受容器など）を結ぶ伝導路である。末梢神経の障害（ニューロパチー）は筋萎縮・筋力低下、感覚障害（しびれ感、痛み、無感覚）、自律神経障害（たちくらみ、発汗障害、陰萎など）などの症候としてあらわれる。いずれも患者の ADL と QOL を大きく損ない、また、咽頭・喉頭筋や呼吸筋の麻痺は嚥下障害や呼吸障害をきたし致命的となりうる重要な疾患群である。しかし、患者の治療という観点からは、まだ不十分な現況にあると言わざるを得ない。この原因は、①原因疾患が common disease から希少疾患まで極めて多岐にわたるため、治療の大前提となる正確な診断のためには、現状で大きく不足している脳神経内科専門医による診察・検査が必須であること、②疾患特異的な治療法が確立した疾患がまだ少数にとどまっていること、③重篤な疾患の多くは希少疾患であり、病態解明及び医薬品開発が困難であることの 3 点に集約することができる。

末梢神経障害は脳神経内科外来の初診患者の約 10%強を占め、わが国での患者数は約 1,000 万人と推定される重要な疾患群である。なかでも患者数の多い common disease は糖尿病性ニューロパチー（国内推定患者数 430 万人）とアルコール性ニューロパチー（同 220 万人）の 2 つである。高血糖、大量飲酒などの直接的原因の排除が第一義的な治療法であるが、多くの患者はこの目標が十分に達成できず、ニューロパチーの進行によって足壊疽、足切断などを余儀なくされている。特に有病者数の多い、糖尿病性ニューロパチーについては、疾患修飾薬の開発が急務である。

その他の主要な末梢神経疾患として、シャルコー・マリー・トゥース病、遺伝性 ATTRv アミロイドーシスなどの遺伝性末梢神経疾患、ギラン・バレー症候群（GBS）や CIDP などの炎症性末梢神経疾患などがある。遺伝性末梢神経疾患に対しては、次世代シーケンサーを駆使して、診断できる遺伝子変異のさらなる拡充を図るとともに、分子病態の解明に基づいた疾患修飾薬の開発が必要である。遺伝性 ATTR アミロイドーシス（家族性アミロイドポリニューロパチー）については、主要な原因となっているトランスサイレチン（TTR）の 4 量体の解離及び変性を抑制することでアミロイド形成を阻害するタファミジスメグルミン、変異 TTR mRNA を抑制する siRNA 治療薬が実用化され、予後が大きく改善しつつある。現在、次世代の siRNA やアンチセンス核酸などの核酸医薬やゲノム編集による治験が進行しており、今後の更なる発展が期待される。炎症性末梢神経疾患においては、CIDP、GBS に対する分子標的治療薬

の開発が進められつつある。CIDP に関しては、今後の病態解明、医薬品開発、エビデンス創出を促進するため、オールジャパン体制の症例レジストリが設立され、症例登録が進められている。また、CIDP・MMN のガイドライン、GBS のガイドラインの改定が、日本神経学会主導で行われた。

上記の診断や疾患修飾薬開発の取り組みに加え、進行した神経障害による後遺症の改善には、末梢神経再生を促す治療薬の創薬が必要である。神経栄養因子の創薬や、血液神経関門を越えて同因子を末梢神経実質内へ運搬する技術の開発、末梢神経幹内への神経幹細胞移植による神経再生技術の確立などが必要である。疾患修飾薬による原疾患の進行の抑制と神経再生の促進の両輪の実現により、末梢神経疾患は克服を目指すことが可能となる。



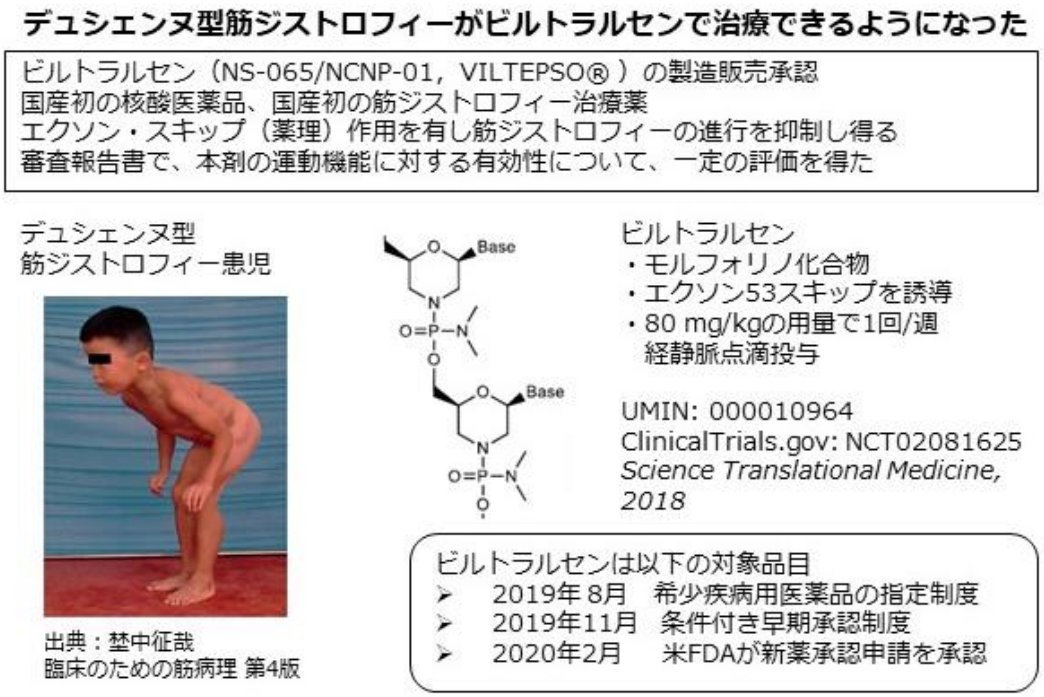
（１２）筋疾患

トピックス

- わが国で見いだされた疾患である眼咽頭遠位型ミオパチーの原因が、3 塩基リピート伸長変異であることが明らかとなった。本研究では、同一モチーフのリピート伸長変異が臨床像の類似した疾患を引き起こすという新規の概念を明らかとし、また既存の疾患概念を大きく変えることとなった。
- 今後さらに神経筋疾患におけるリピート伸長変異の同定が進むと考えられ、ロングリードシーケンスを含めた研究体制の整備が必要である。
- 遠位型ミオパチー治療のためのアセノイラミン酸が、厚生労働省の審査部会を通過し、2024 年 3 月に承認された。
- デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療が、エクソン 53 スキップを誘導する核酸医薬品、ビルトラルセンにより可能となった。加えて、エクソン 44、50、51 などを対象としたエクソン・スキップ治療薬の開発が日本と欧米を中心に行われている。
- 米国では、デュシェンヌ型筋ジストロフィー向けにアデノ随伴ウイルスベクターを使用した遺伝子治療薬 Elevidys が認可された。
- さらに、筋ジストロフィー治療を目指すゲノム編集薬を含む遺伝子治療の研究開発が進展している。
- ビルトラルセンの市販後の安全性および有効性の評価継続に加え、新規遺伝子治療の開発に向けた治験実施体制の整備が必要である。

筋疾患の患者数は末梢神経疾患と比較して少ないが、疾病が多岐にわたる上に特異的な治療法が確立している疾患はほとんどなく、克服研究への期待が最も高い分野の一つである。縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）では、シアル酸の一種であるアセノイラミン酸による新規治療法の開発がアカデミア主導で進められ、2024 年 2 月に厚生労働省の審査部会を通過し、2024 年 3 月に承認された。小児最多のデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）では、ステロイド治療が保健適用されていることに加えて、わが国ではスプライシングを調整してエクソン 53 スキップを誘導する、ビルトラルセンが国産初の核酸医薬品として条件付き早期承認された。ただし、ビルトラルセンによる治療対象は DMD の 8%に限定されるため、わが国では治療対象の拡大のため、エクソン 44、50、51 などを対象としたエクソン・スキップ薬の開発が進められている。日本人に特有の福山型先天性筋ジストロフィーでは、ステロイド治療と核酸医薬品の臨床試験が実施されている。成人に多い筋強直性ジストロフィー・タイプ 1 では、エリスロマイシンの有用性を検証する医師主導治験が成功裏に終了したことに加え、ギャップ

マー型アンチセンス核酸医薬に加えて、筋組織への移行性を付加した siRNA 医薬の開発が進んでいる。また、多発筋炎、皮膚筋炎に代表される炎症性筋疾患では、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬が標準的治療として広く施行されているが、多くの患者は後遺症としての筋力低下を残し、日常生活に制限を余儀なくされている。遺伝性疾患が多いが、病因に基づいた新規治療法開発に加えて、変性・炎症によって失われた筋組織の補填としての筋芽細胞の移植や iPS 細胞を用いた骨格筋再生技術確立が求められる。また、抗炎症効果を企図した間葉系幹細胞の移植などの技術推進も重要である。これは、高齢者にみられるサルコペニアに対する治療としても重要であり、高齢期の豊かな生活の確保のために強力に推進することが必要である。

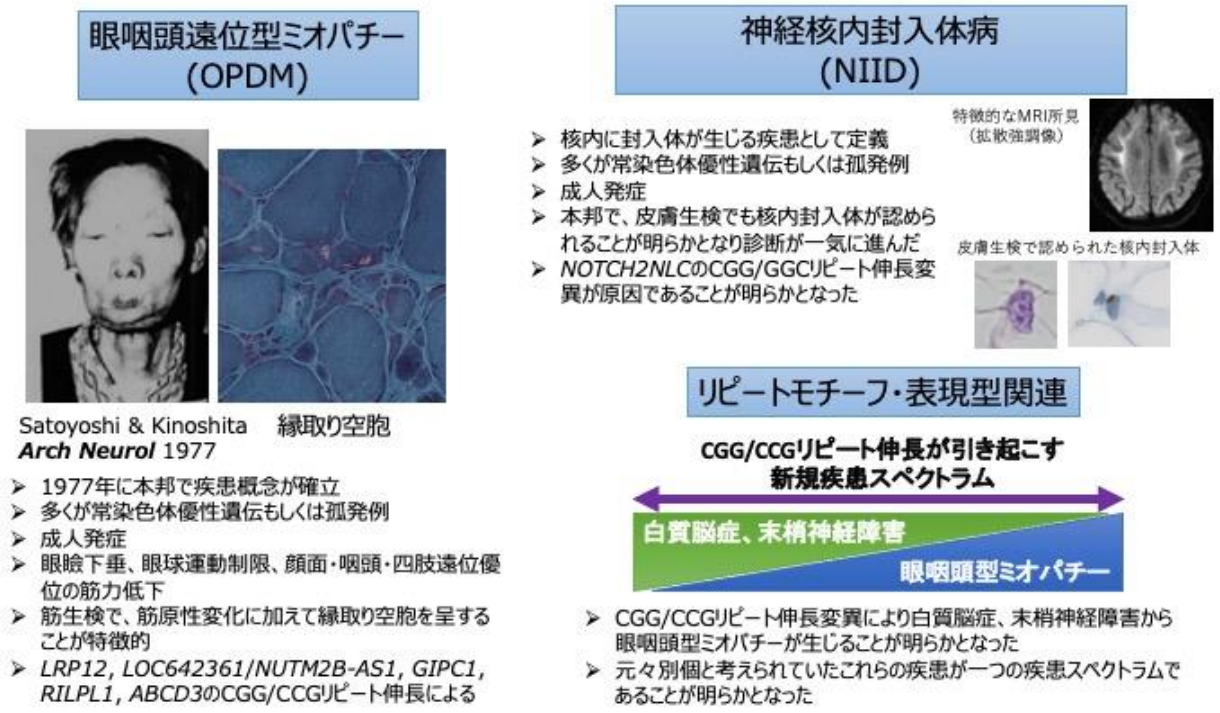


1977 年にわが国で里吉らにより疾患概念が確立された、眼咽頭遠位型ミオパチー（OPDM）について、その原因が *LRP12* の 5'非翻訳領域に存在する CGG リピート伸長変異であることが明らかとなった。CGC リピート伸長が関連する疾患としては、脆弱 X 関連振戦・失調症候群（FXTAS）、神経核内封入体病（NIID）、白質脳症を伴う眼咽頭型ミオパチー（OPML）、眼咽頭遠位型ミオパチーなどが知られている。従来別個の疾患と考えられていたこれらの疾患が、詳細な臨床的な分析によりその臨床像にオーバーラップが存在することに気づかれたことから、それぞれ別の遺伝子上に CGG という同一モチーフのリピート伸長変異が起きることが原因であると発見された。このことから、リピートモチーフと表現型の間に強い関連があるというリピートモチーフ・表現型関連という新規の概念を提唱すると共に、これらの疾患に共通する病態機構の存在が考えられるという意味で疾患概念を大きく変えるものであった。その後も次々に、CGG もしくは CCG リピート伸長変異が同定されており、これらのリピート伸長変異

による毒性獲得の機序が想定されている。

本研究は、非翻訳領域のリピート伸長変異が近年多くの疾患で見いだされ、時には孤発例の発症原因をも説明できることが明らかとなってきていることを背景に、臨床の教室において人材育成、リソースの蓄積から最先端のゲノム研究を行える体制までを整えてきたことが重要であることを示している。

このようなリピート伸長変異は、遺伝性の神経筋疾患のみならず、孤発性神経筋疾患ならびに神経筋疾患以外の頻度の高い疾患（common disease）にも関係している可能性が考えられる。ロングリードシーケンサーの積極的な活用により、リピート伸長変異と疾患との関連がさらに明らかにされると予想される。また、リピート伸長変異による疾患は核酸医薬などによる治療の良い標的になると考えられ、効果的な治療法開発に直結すると期待される。



提言初版作成メンバー　（50 音順）

（日本神経学会会員）

阿部　康二、宇川　義一、梶　龍兒、亀井　聡、神田　隆、吉良　潤一、楠　進、
鈴木　則宏、祖父江　元、高橋　良輔、辻　省次、中島　健二、西澤　正豊、服部　信孝、
福山　秀直、水澤　英洋、峰松　一夫、村山　繁雄、望月　秀樹、山田　正仁

提言 2024 作成メンバー　（50 音順）

（日本神経学会会員）

＜将来構想委員会＞

青木　正志、 磯部　紀子、 井上　治久、 岩坪　威、 上野　祐司、 宇川　義一、
大山　彦光、 岡澤　均、 小野　賢二郎、 小野寺　理、 勝野　雅央、 河内　泉、
桑原　宏哉、 下畑　享良、 髙橋　祐二、 髙橋　良輔、 辻野　彰、 戸田　達史、
永井　義隆、 中原　仁、 波田野　琢、 松本　理器、 三澤　園子、 水澤　英洋、
村山　繁雄、 望月　秀樹、 八木田　佳樹、 山中　宏二、 山本　晴子、横田　隆徳、
渡辺　宏久

＜協力者＞

青木　吉嗣、石浦　浩之、和泉　唯信、小池　春樹、島田　斉、竹島　多賀夫、
徳田　隆彦、中嶋　秀人、矢部一郎、日本神経学会てんかんセクション

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

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

SOCIETAS NEUROLOGICA JAPONICA
Founded in 1960

南江堂

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

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

SOCIETAS NEUROLOGICA JAPONICA
Founded in 1960

南江堂

監修

日本神経学会

［協力機関］

日本神経治療学会

日本神経免疫学会

日本末梢神経学会

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

編集

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

委員長

桑原　聡	千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学 教授

委　員

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

評価・調整委員

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

研究協力者

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

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

外部委員
中山　健夫　　京都大学大学院医学研究科健康管理学講座健康情報学分野 教授

（50 音順）

神経疾患診療ガイドラインの発行にあたって

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

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

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

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

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

2024 年 5 月

日本神経学会 代表理事 **西山　和利**
日本神経学会 前代表理事 **戸田　達史**
日本神経学会ガイドライン統括委員会 委員長 **小野寺　理**
日本神経学会ガイドライン統括委員会 前委員長 **青木　正志**

序

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

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

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

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

2024年5月

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

桑原　聡

本ガイドラインの基本理念および概要

1. 目的

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

2. 対象

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

3. 利用にあたっての注意

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

4. 対象患者

CIDP または MMN 患者を対象とする．

5. 治療目標

身体機能の長期的改善を目指す．

［治療方針］

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

6. 内容

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

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

7. 取り扱う臨床上の課題（Clinical Question：CQ）

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

表 1　Clinical Question（CQ）

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

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

8. 患者の価値観

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

9. エビデンスの確実性

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

表 2　エビデンスの確実性

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

10. 推奨度の決定

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

議を行い決定した（表 3）.

表 3　推奨度

GRADE 1	強い推奨
GRADE 2	条件付き推奨

11. 診療ガイドライン利用促進の工夫

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

12. 透明性の確保

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

13. 資金

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

14. 利益相反（Conflict of Interest：COI）

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

15. 外部評価

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

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

利益相反（COI）開示

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

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

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

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

法人表記は省略

下記の委員および評価・調整委員については申告事項なし．
○作成委員：鵜飼真実，国分則人，鈴木千恵子，野寺裕之，松井尚子
○評価・調整委員：祖父江 元
○研究協力者：安藤匡宏，関口 縁，中村圭吾，中村友紀，濱口眞衣，樋口雄二郎，本田真也，道園久美子

目　次

第 1 章　CIDP の診療における基本情報

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

第 2 章　CIDP の診療における CQ と推奨

CQ 1　CIDP の診断において，電気生理学的検査は推奨されるか？ ……48
CQ 2　CIDP の治療において，副腎皮質ステロイド薬治療は推奨されるか？ ……52
CQ 3　CIDP の治療において，免疫グロブリン療法は推奨されるか？（導入・維持療法）……55
CQ 4　CIDP の治療において，血漿浄化療法は推奨されるか？ ……60
CQ 5　CIDP の治療において，免疫抑制療法は推奨されるか？ ……63

第 3 章　CIDP の診療における Q&A

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

第 4 章　フローチャート

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

第 5 章　MMN の診療における基本情報

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

第 6 章　MMN の診療における CQ と推奨

CQ 1　MMN の診断において，電気生理学的検査は推奨されるか？……148
CQ 2　MMN の治療において，免疫グロブリン療法は推奨されるか？（皮下注，維持を含む）……151
CQ 3　MMN の治療において，免疫抑制療法は推奨されるか？ ……154

第 7 章　MMN の診療における Q&A

Q&A 1　MMN の発症や増悪に関連する因子・疾患はあるか？（薬剤，先行感染，ワクチン，悪性腫瘍）……158
Q&A 2　鑑別診断にはどのようなものがあるか？ ……160
Q&A 3　難治例をどのように治療するか？……161
Q&A 4　補助的な治療にはどのようなものがあるか？ ……162
Q&A 5　治療効果をどのように判定するか？……164
Q&A 6　治療の継続・中止をどのように判断するか？ ……166
Q&A 7　挙児希望の患者，妊娠した患者をどうマネジメントするか？……167
Q&A 8　ワクチン接種は可能か？ ……169
Q&A 9　長期例のマネジメントで気をつける点は何か？ ……170

索引 ……171

略語一覧

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

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

第１章
CIDP の診療における基本情報

1．疾患概念

1.1．CIDP とはどのような疾患か

回答

●慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy：CIDP）は，8 週間以上の経過で進行する，あるいは再発・寛解をきたす四肢筋力低下と感覚障害を主徴とする免疫介在性脱髄性末梢神経障害である．中心をなす臨床病型は，典型的 CIDP と称され，左右対称性多発ニューロパチーで近位筋が遠位筋と同様におかされるという大きな特徴を持つ．その他の病型として遠位型，多巣性（多発性単ニューロパチー型・局所性），純粋運動または感覚型の病型が CIDP バリアントとして広義の CIDP に含まれている．

解説

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

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

表 1　CIDP の臨床病型分類

CIDP
• 典型的 CIDP • CIDP バリアント 　◦ 遠位型 CIDP 　◦ 多巣性 CIDP 　◦ 局所性 CIDP 　◦ 運動型 CIDP 　◦ 感覚型 CIDP
類縁疾患
• 多巣性運動ニューロパチー • 抗 MAG ニューロパチー • 自己免疫性ノドパチー

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

文献

1) Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, et al. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. Mayo Clin Proc 1975; **50**: 621-637.
2) Bunschoten C, Jacobs BC, Van den Bergh PYK, et al. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Lancet Neurol 2019; **18**: 784-794.
3) Lehmann HC, Burke D, Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019; **90:** 981-987.
4) Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. Eur J Neurol 2021; **28**: 3556-3583.

1．疾患概念

1.2．類縁疾患（抗 MAG ニューロパチー，自己免疫性ノドパチー）

回答

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

解説

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

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

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

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

文献

1）Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. Eur J Neurol 2021; **28**: 3556-3583.

2）Steck AJ. Anti-MAG neuropathy: From biology to clinical management. J Neuroimmunol 2021; **361**: 577725.

3）Martín-Aguilar L, Lleixà C, Pascual-Goñi E. Autoimmune nodopathies, an emerging diagnostic category. Curr Opin Neurol 2022; **35**: 579-585.

2. 疫学

2.1. 疫学（有病率・発症率・好発年齢・性差）

回答

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

解説

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

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

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

文献

1） Aotsuka Y, Misawa S, Suichi T, et al. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in Japanese nationwide survey: analyses of 1257 patients. Neurology 2024; **102**: e209130.

2） Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. Eur J Neurol 2021; **28**: 3556-3583.

3） Lehmann HC, Burke D, Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating　polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019; **90**: 981-987.

3. 病態

3.1. 病態

回答

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

解説

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

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

文献

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

4. 診断・評価

4.1. 診断プロセス

回答

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

解説

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

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

文献

1） Austin JH. Recurrent polyneuropathies and their corticosteroid treatment; with five-year observations of a placebo-controlled case treated with corticotrophin, cortisone, and prednisone. Brain 1958; **81**: 157-192.
2） Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, et al. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. Mayo Clin Proc 1975; **50**: 621-637.
3） Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. J Peripher Nerv Syst 2021; **26**: 242-268.

4. 診断・評価

4.2. 診断基準（歴史的変遷を含め）

回答

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

解説

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

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

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

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

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

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

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

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

表 1　CIDP 診断基準における診断精度の比較

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

(Kuwabara S, Suichi T. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2022; 93: 1237-1238. [17] より引用)

られていくと考えられる．

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

文献

1) Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Neurology 1991; **41**: 617-618.
2) Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, et al. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. Mayo Clin Proc 1975; **50**: 621-637.
3) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. J Peripher Nerv Syst 2005; **10**: 220-228.
4) Hughes RA, Bouche P, Cornblath DR, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. Eur J Neurol 2006; **13**: 326-332.
5) Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. Eur J Neurol 2010; 17: 356-363. Erratum in: Eur J Neurol 2011; **18**: 796.
6) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--First Revision. J Peripher Nerv Syst 2010; 15: 1-9. Erratum in: J Peripher Nerv Syst 2010; **15**: 373.
7) Rajabally YA, Fowle AJ, Van den Bergh PY. Which criteria for research in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy? an analysis of current practice. Muscle Nerve 2015; **51**: 932-933.
8) 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー，多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン作成委員会（編），日本神経学会（監修）．慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー，多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン 2013，南江堂，2013.
9) Rajabally YA, Nicolas G, Piéret F, et al. Validity of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre European study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; 80: 1364-1368.
10) Breiner A, Brannagan TH 3rd. Comparison of sensitivity and specificity among 15 criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Muscle Nerve 2014; **50**: 40-46.
11) Allen JA, Lewis RA. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. Neurology 2015; **85**: 498-504.
12) Allen JA, Ney J, Lewis RA. Electrodiagnostic errors contribute to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy misdiagnosis. Muscle Nerve 2018; **57**: 542-549.
13) Allen JA, Gorson KC, Gelinas D. Challenges in the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Brain Behav 2018; **8**: e00932.
14) Broers MC, Bunschoten C, Drenthen J, et al. Misdiagnosis and diagnostic pitfalls of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Eur J Neurol 2021; **28**: 2065-2073.
15) Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradicu-

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

4. 診断・評価

4.3. 臨床病型

回答

●典型的 CIDP と CIDP バリアントに分類される．CIDP バリアントには，遠位型，多巣性，局所性，運動型，感覚型 CIDP が含まれる [1]．

解説

1) 典型的 CIDP

CIDP の 50％以上を占める [2]．

①8 週間以上の経過で，進行性あるいは再発性の経過をとる．

②症状は対称性で，2 肢以上の筋力低下，感覚障害を呈し，筋力は，近位筋，遠位筋が等しく障害される．

③四肢腱反射の減弱あるいは消失．

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

2) CIDP バリアント

①遠位型 CIDP

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

②多巣性 CIDP

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

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

③局所性 CIDP

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

④運動型 CIDP

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

⑤感覚型 CIDP

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

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

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

文献

1) Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. J Peripher Nerv Syst 2021; **26**: 242-268.
2) Bunschoten C, Jacobs BC, Van den Bergh PYK, et al. Progress in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Lancet Neurol 2019; **18**: 784-794.
3) Ruts L, van Koningsveld R, van Doorn PA. Distinguishing acute-onset CIDP from Guillain-Barré syndrome with treatment-related fluctuations. Neurology 2005; **65**: 138-140.
4) Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, et al. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating GuillainBarré syndrome. Neurology 2010; **74**: 1680-1686
5) Maisonobe T, Chassande B, Verin M, et al. Chronic dysimmune demyelinating polyneuropathy: a clinical and electrophysiological study of 93 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; **61**: 36-42.
6) Larue S, Bombelli F, Viala K, et al. Non-anti-MAG DADS neuropathy as a variant of CIDP: clinical, electrophysiological, laboratory features and response to treatment in 10 cases. Eur J Neurol 2011; **18**: 899-905.
7) Lunn MP, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. Cochrane Database Syst Rev 2016; **10**: CD00282.
8) Oh SJ, Claussen GC, Kim DS. Motor and sensory demyelinating mononeuropathy multiplex (multifocal motor and sensory demyelinating neuropathy): a separate entity or a variant of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Peripher Nerv Syst 1997; **2**: 362-369.
9) Weiss MD, Oakley JC, Meekins GD. Hypoglossal neuropathy in Lewis-Sumner syndrome masquerading as motor neuron disease. Neurology 2006; **67**: 175-176.
10) Rajabally YA, Chavada G. Lewis-Sumner syndrome of pure upperlimb onset: diagnostic, prognostic, and therapeutic features. Muscle Nerve 2009; **39**: 206-220.
11) Rabin M, Mutlu G, Stojkovic T, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: search for factors associated with treatment dependence or successful withdrawal. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; **85**: 901-906.
12) Lucke IM, Wieske L, van der Kooi AJ, et al. Diagnosis and treatment response in the asymmetric variant of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Peripher Nerv Syst 2019; **24**: 174-179.

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

4. 診断・評価

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

回答

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

解説

1）能力障害スケール

①Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment（INCAT）disability scale[3]

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

②Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale（I-RODS）[4]

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

2. 機能障害スケール

①Medical Research Council（MRC）sum score

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

②Modified INCAT Sensory sum scale（mISS）[5]

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

③Neuropathy Impairment Score [6]

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

④握力

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

3. その他

①歩行機能

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

②INCAT Overall Disability Sum Scale（ODSS）[12]，Overall Neuropathy Limitation Scale（ONLS）[13]

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

文献

1） Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. J Peripher Nerv Syst 2021; **26**: 242-268.

2） Allen JA, Merkies IS, Lewis RA. Monitoring clinical course and treatment response in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy during routine care. A review of clinical and laboratory assessment measures. JAMA Neurol 2020; **77**: 1159-1166.

3） Hughes R, Bensa S, Willison H, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Ann Neurol 2001; **50**: 195-201.

4） van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, et al. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. Neurology 2011; **76**: 337-345.

5） Merkies IS, Schmitz PI, van der Meché FG, et al. Psychometric evaluation of a new sensory scale in immune mediated polyneuropathies. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. Neurology 2000; **54**: 943-949.

6） Dyck PJ, Velosa JA, Davies JL, et al. Electronic case-report forms of symptoms and impairments of peripheral neuropathy, Can J Neurol Sci 2002; **29**: 258-266.

7） Vanhoutte EK, LatovN, Deng C, et al. Vigorimeter grip strength in CIDP: a responsive tool that rapidly measures the effect of IVIG-the ICE study. Eur J Neurol 2013; **20**: 748-755.

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

4. 診断・評価

4.5. QOL 評価

回答

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

解説

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

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

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

1) SF-36

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

2) Euro QOL-5D

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

3) Chronic Acquired Polyneuropathy Patient-Reported Index (CAP-PRI)[13]

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

文献

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

5. 検査

5.1. 電気生理学的検査（電気診断基準を含む）

回答

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

解説

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

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

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

表 1　診断カテゴリー

1. 典型的 CIDP：Typical CIDP
1）典型的 CIDP：Typical CIDP • 臨床診断基準＋ 2 神経の運動神経の基準を満たす伝導異常＋ 2 神経の感覚神経伝導異常 • Possible 典型的 CIDP ＋ 2 つ以上の支持基準 2）Possible 典型的 CIDP • 臨床診断基準＋ 1 神経の電気診断基準を満たす運動神経伝導異常＋ 2 神経の感覚神経伝導異常 • 臨床診断＋ 1 神経での電気診断基準を満たさない運動神経伝導異常＋ 2 神経の感覚神経伝導異常＋治療による客観性のある改善＋その他の 1 つの支持基準
2. 遠位型 CIDP：Distal CIDP
1）遠位型 CIDP：Disatal CIDP • 臨床診断基準＋上肢の 2 つの神経の伝導異常＋ 2 神経以上の感覚神経の伝導異常 • Possible 遠位型 CIDP ＋ 2 つ以上の支持基準 2）Possible 遠位型 CIDP • 臨床診断基準＋上肢の 1 神経の運動神経の基準を満たす伝導異常＋ 1 神経の感覚神経伝導異常 • 臨床診断＋下肢 2 神経のみの運動神経の基準を満たす伝導異常＋ 2 神経の感覚神経伝導異常
3. 多巣性または局所性 CIDP：Multifocal or Focal CIDP
1）多巣性または局所性 CIDP：Multifocal or Focal CIDP • 臨床診断＋ 2 神経の基準を満たす運動神経伝導異常＋ 2 神経の感覚神経伝導異常 • Possible 多巣性または局所性 CIDP ＋ 2 つ以上の支持基準 2）Possible 多巣性または局所性 CIDP • 臨床診断＋ 1 神経の基準を満たす運動神経伝導異常＋ 2 神経の感覚神経伝導異常 • 局所性 CIDP の臨床診断を満たし，1 神経の基準を満たす運動神経伝導異常＋ 1 神経の感覚神経伝導異常
4. 運動型 CIDP：Motor CIDP
1）運動型 CIDP：Motor CIDP • 臨床診断＋ 2 神経の基準を満たす運動神経伝導異常＋ 4 神経の感覚神経伝導検査が正常 • Possible 運動型 CIDP ＋ 2 つ以上の支持基準 2）Possible Motor CIDP • 臨床診断＋ 1 神経の基準を満たす運動神経伝導異常＋ 4 神経の感覚神経が正常
5. 運動優位型 CIDP：Motor-predominant CIDP
• 運動型 CIDP で，2 神経の感覚神経伝導異常がある．
6. 感覚型 CIDP：Sensory CIDP
1）Possible 感覚型 CIDP • 臨床診断＋感覚神経の基準を満たす伝導異常．4 つ以上の運動神経の伝導機能が正常
7. 感覚優位型 CIDP：Sensory-predominant CIDP
1）Possible 感覚優位型 CIDP • 臨床診断＋ 2 神経の感覚神経伝導異常＋ 2 神経の運動神経の伝導異常あるいは，1 神経の基準を満たす運動神経伝導異常． • 臨床診断＋ 2 神経の感覚神経伝導異常＋ 2 神経の基準を満たす運動神経伝導異常
◎支持基準：治療への反応性，画像検査，脳脊髄液検査，神経生検

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

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

文献

1）Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelination polyneuropathy (CIDP). Neurology 1991; **41**: 617-618.

2）Rajabally YA, Nicolas G, Pieret F, et al. Validity of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyeli-

nating polyneuropathy: a multicentre European study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; **80**: 1364-1368.
3) Breiner A, Brannagan TH. Comparison of sensitivity and specificity among 15 criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Muscle Nerve 2014; **50**: 40-46.
4) Rajabally YA, Afzal S, Loo LK, et al. Application of the 2021 EAN/PNS criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2022; **93**: 1247-1252
5) Doneddu P, De Lorenzo A, Manganelli F. Comparison of the diagnostic accuracy of the 2021 EAN/PNS and 2010 EFNS/PNS diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2022; **93**: 1143-1150.
6) Doneddu P, Dentoni M, Nobile-Orazia E. Atypical chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: recent advances on classification, diagnosis, and pathogenesis. Curr Opin Neurol 2021; **34**: 613-624.
7) Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European academy of neurology/ peripheral nerve society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force-second revision. J Peripher Nerv Syst 2021; **26**: 242-268.
8) Allen JA, Ney J, Lewis RA. Electrodiagnostic errors contribute to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy misdiagnosis. Muscle Nerve 2018; **56**: 542-549.
9) Ayrignac X, Viala K, Koutlidis RM, et al. Sensory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an under-recognized entity? Muscle Nerve 2013; **48**: 727-732.

5. 検査

5.2. 脳脊髄液検査

回答

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

解説

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

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

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

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

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

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

文献

1） Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. J Peripher Nerv Syst 2021; **26**: 242-268.

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

3) Tackenberg B, Lunemann JD, Steinbrecher A, et al. Classifications and treatment responses in chronic immune-mediated demyelinating polyneuropathy. Neurology 2007; **68**: 1622-1629.
4) Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, et al. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. Mayo Clin Proc 1975; **50**: 621-637.
5) Prineas JW, McLeod JG. Chronic relapsing polyneuritis. J Neurol Sci 1976; **27**: 427-458.
6) van Doorn PA, Vermeulen M, Brand A, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Clinical and laboratory characteristics associated with improvement. Arch Neurol 1991; **48**: 217-220.
7) Press R, Pashenkov M, Jin JP, et al. Aberrated levels of cerebrospinal fluid chemokines in Guillain-Barre′ syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Clin Immunol 2003; **23**: 259-267.
8) Lucke IM, Peric S, van Lieverloo GGA, et al. Elevated leukocyte count in cerebrospinal fluid of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Peripher Nerv Syst 2018; **23**: 49-54.
9) Eftimov F, Lucke IM, Querol LA, et al. Diagnostic challenges in chronic inflammatory demyelination polyradiculoneuropathy. Brain 2020; **143**: 3214-3224.
10) Rajabally YA, Chavada G. Lewis-Sumner syndrome of pure upperlimb onset: diagnostic, prognostic, and therapeutic features. Muscle Nerve 2009; **39**: 206-220.
11) Rajabally YA, Nicolas G, Pieret F, et al. Validity of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre European study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009; **80**: 1364-1368.
12) Liberatore L, Manganelli F, Cocito D, et al. Relevance of diagnostic investigations in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: data from the Italian CIDP database. J Peripher Nerv Syst 2020: **25**: 152-161.
13) Kobbessho H, Oishi K, Hamaguchi H, et al. Elevation of cerebrospinal fluid protein in patients with diabetes mellitus is associated with duration of diabetes. Eur Neurol 2008; **60**: 132-136.
14) Bouche P, Gherardi R, Cathala HP, et al. Peroneal muscular atrophy. Part 1. Clinical and electrophysiological study. J Neurol Sci 1983; **61**: 389-399.
15) Rajabally YA, Attarian SHA. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and malignancy: a systematic review. Muscle Nerve 2018; **57**: 875-883.
16) Breiner A, Moher D, Brooks J, et al. Adult CSF total protein upper reference limits should be age-partitioned and significantly higher than 0.45g/L: a systematic review. J Neurol 2019; **266**: 616-624.
17) Allen JA, Lewis RA. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. Neurology 2015; **85**: 498-504.
18) Breiner A, Bourque PR, Allen JA. Updated cerebrospinal fluid total protein reference values improve chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy diagnosis. Muscle Nerve 2019; **60**: 180-183.

5.3.1. 超音波検査

回答

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

解説

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

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

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

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

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

文献

1) Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. Eur J Neurol 2021; **28**: 3556-3583.
2) Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. J Peripher Nerv Syst 2021; **26**: 242-268.
3) Aotsuka Y, Misawa S, Suichi T, et al. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in Japanese nationwide survey: analyses of 1257 patients. Neurology 2024; **102**: e209130.
4) Matsuoka N, Kohriyama T, Ochi K, et al. Detection of cervical nerve root hypertrophy by ultrasonography in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neurol Sci 2004; **219**: 15-21.
5) Zaidman CM, Harms MB, Pestronk A. Ultrasound of inherited vs. acquired demyelinating polyneuropathies. J Neurol 2013; **260**: 3115-3121.
6) Sugimoto T, Ochi K, Hosomi N, et al. Ultrasonographic nerve enlargement of the median and ulnar nerves and the cervical nerve roots in patients with demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease: distinction from patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol 2013; **260**: 2580-2587.
7) Goedee HS, Jongbloed BA, van Asseldonk JH, et al. A comparative study of brachial plexus sonography and magnetic resonance imaging in chronic inflammatory demyelinating neuropathy and multifocal motor neuropathy. Eur J Neurol 2017; **24**: 1307-1313.
8) Goedee HS, van der Pol WL, van Asseldonk JH, et al. Diagnostic value of sonography in treatment-naive chronic inflammatory neuropathies. Neurology 2017; **88**: 143-151.
9) Grimm A, Rattay TW, Winter N, et al. Peripheral nerve ultrasound scoring systems: benchmarking and comparative analysis. J Neurol 2017; **264**: 243-253.
10) Neubauer C, Gruber H, Bäuerle J, et al. Ultrasonography of Multifocal Acquired Demyelinating Sensory and Motor Neuropathy (MADSAM). Clin Neuroradiol 2015; **25**: 423-425.
11) Simon NG, Kiernan MC. Precise correlation between structural and electrophysiological disturbances in MADSAM neuropathy. Neuromuscul Disord 2015; **25**: 904-907.
12) Scheidl E, Böhm J, Simó M, et al. Ultrasonography of MADSAM neuropathy: focal nerve enlargements at sites of existing and resolved conduction blocks. Neuromuscul Disord 2012; **22**: 627-631.
13) Tanaka K, Ota N, Harada Y, et al. Normalization of sonographical multifocal nerve enlargements in a MADSAM patient following a good clinical response to intravenous immunoglobulin. Neuromuscul Disord 2016; **26**: 619-623.
14) Grimm A, Vittore D, Schubert V, et al. Ultrasound pattern sum score, homogeneity score and regional nerve enlargement index for differentiation of demyelinating inflammatory and hereditary neuropathies. Clin Neurophysiol 2016; **127**: 2618-2624.
15) Noto Y, Shiga K, Tsuji Y, et al. Nerve ultrasound depicts peripheral nerve enlargement in patients with genetically distinct Charcot-Marie-Tooth disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015; **86**: 378-384.
16) Goedee HS, Brekelmans GJ, Visser LH. Multifocal enlargement and increased vascularization of peripheral nerves detected by sonography in CIDP: a pilot study. Clin Neurophysiol 2104; **125**: 154-159.
17) Carandang MAE, Takamatsu N, Nodera H, et al. Velocity of intraneural blood flow is increased in inflammatory neuropathies: sonographic observation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017; **88**: 455-457.

5.3.2. MRI

回答

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

解説

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

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

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

文献

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

chronic inflammatory neuropathies. Neurology 2017; **88**: 143-151.
2) Hiwatashi A, Togao O, Yamashita K, et al. Simultaneous MR neurography and apparent T2 mapping in brachial plexus: Evaluation of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Magn Reson Imaging 2019; **55**: 112-117.
3) Ishikawa T, Asakura K, Mizutani Y, et al. MR neurography for the evaluation of CIDP. Muscle Nerve 2017; **55**: 483-489.
4) Pitarokoili K, Kronlage M, Bäumer P, et al. High-resolution nerve ultrasound and magnetic resonance neurography as complementary neuroimaging tools for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Ther Adv Neurol Disord 2018; **11**: 1756286418759974.
5) Kronlage M, Bäumer P, Pitarokoili K, et al. Large coverage MR neurography in CIDP: diagnostic accuracy and electrophysiological correlation. J Neurol 2017; **264**: 1434-1443.
6) Kronlage M, Pitarokoili K, Schwarz D, et al. Diffusion Tensor Imaging in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Diagnostic Accuracy and Correlation With Electrophysiology. Invest Radiol 2017; **52**: 701-707.
7) Lichtenstein T, Sprenger A, Weiss K, et al. MRI biomarkers of proximal nerve injury in CIDP. Ann Clin Transl Neurol 2018; **5:** 19-28.
8) Markvardsen LH, Vaeggemose M, Ringgaard S, et al. Diffusion tensor imaging can be used to detect lesions in peripheral nerves in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy treated with subcutaneous immunoglobulin. Neuroradiol 2016; **58**: 745-752.
9) Kakuda T, Fukuda H, Tanitame K, et al. Diffusion tensor imaging of peripheral nerve in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a feasibility study. Neuroradiol 2011; **53**: 955-960.
10) Hiwatashi A, Togao O, Yamashita K, et al. Evaluation of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: 3D nerve-sheath signal increased with inked rest-tissue rapid acquisition of relaxation enhancement imaging (3D SHINKEI). Eur Radiol 2017; **27**: 447-453.
11) Hiwatashi A, Togao O, Yamashita K, et al. Lumbar plexus in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Evaluation with 3D nerve-sheath signal increased with inked rest-tissue rapid acquisition of relaxation enhancement imaging (3D SHINKEI). Eur J Radiol 2017; **93**: 95-99.
12) Bourque PR, Nguyen TB, Zwicker J, et al. Marked enlargement of neck circumference from nerve hypertrophy in CIDP. Neurology 2016; **87**: 442.
13) Shibuya K, Sugiyama A, Ito S, et al. Reconstruction magnetic resonance neurography in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Ann Neurol 2015; **77**: 333-337.
14) Jongbloed BA, Bos JW, Rutgers D, et al. Brachial plexus magnetic resonance imaging differentiates between inflammatory neuropathies and does not predict disease course. Brain Behav 2017; **7**: e00632.
15) Lozeron P, Lacour MC, Vandendries C, et al. Contribution of plexus MRI in the diagnosis of atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies. J Neurol Sci 2016; **360**: 170-175.
16) Eftimov F, Lucke IM, Querol LA, et al. Diagnostic challenges in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Brain 2020; **143**: 3214-3224.
17) Miyajima T, Ohigashi H, Yaguchi H, et al. Neurolymphomatosis in Intravascular Large B-cell Lymphoma. Intern Med 2023; **62**: 1381-1382.
18) Shibuya K, Misawa S, Hirano S, et al. Acute brachial plexopathy caused by Burkitt's lymphoma infiltration. Intern Med 2013; **52**: 931.
19) Foesleitner O, Knop KC, Lindenau M, et al. Quantitative MR Neurography in Multifocal Motor Neuropathy and Amyotrophic Lateral Sclerosis. Diagnostics 2023; **13**: 1237.
20) Staff NP, Amrami KK, Howe BM. Magnetic resonance imaging abnormalities of peripheral nerve and muscle are common in amyotrophic lateral sclerosis and share features with multifocal motor neuropathy. Muscle Nerve 2015; **52**: 137-139.
21) Chhabra A, Carrino JA, Farahani SJ, et al. Whole-body MR neurography: Prospective feasibility study in polyneuropathy and Charcot-Marie-Tooth disease. J Magn Reson Imaging 2016; **44**: 1513-1521.
22) Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force - Second Revision. J Peripher Nerv Syst 2021; **26**: 242-268.
23) Chung M, Dahabreh IJ, Hadar N, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Technical Briefs. Emerging MRI Technologies for Imaging Musculoskeletal Disorders Under Loading Stress [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2011.

5. 検査

5.4. 神経生検

回答

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

解説

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

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

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

文献

1) Koike H, Nishi R, Ikeda S, et al. Ultrastructural mechanisms of macrophage-induced demyelination in CIDP. Neurology 2018; **91**: 1051-1060.
2) Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. Eur J Neurol 2021; **28**: 3556-3583.

6. 治療

6.1. 総論

回答

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

解説

EAN/PNS ガイドラインでは，免疫グロブリン，副腎皮質ステロイド薬，血漿交換が強い推奨とされている．このなかで第一選択は免疫グロブリンと副腎皮質ステロイド薬であり，両者ともに反応が十分でない場合に体外循環を要する侵襲性から第二選択として血漿交換療法が推奨されている．血漿交換は単純血漿交換を意味しており，血漿浄化療法として本邦でよく行われている免疫吸着法，二重濾過法についてのエビデンスはない．これは二次フィルターによる血漿浄化療法は日本，ドイツ，イタリアなど限られた国のみで行われており，その他の国では単純血漿交換が標準であるためである．これは免疫吸着法，二重濾過法の選択を否定するものではなく理論的には同様の効果が見込まれることから，これらを選択することは許容されると思われる．

免疫グロブリン，副腎皮質ステロイド薬，血漿交換については複数のランダム化群間比較試験が行われており，エビデンスレベルは高い．しかし，注意を要する点は，これまでの治験において CIDP の病型（典型的 CIDP，バリアント）を考慮したものは存在しない点である．CIDP の 60～70％は典型的 CIDP であり，バリアントである遠位型 CIDP，多巣性/局所性 CIDP はそれぞれ 10～15％，運動型あるいは感覚型 CIDP にいたっては数％以下である．したがって，これまでの CIDP 治験の対象のほとんどは典型的 CIDP であったものと思われる．EAN/PNS ガイドライン 2021 では現時点ではバリアントに対する治療は典型的 CIDP の治療に準ずるとの立場をとっているが，各バリアント病型に対する特異的な適正治療についてはデータはほとんどない．この問題点については，今後各バリアントを対象とした臨床試験を行う必要がある．特に問題なのは多巣性 CIDP であり，末梢神経幹に多巣性局所性病変をきたすことからは多発性硬化症類似の細胞性免疫主体の病態を想定した治療が必要であり，液性免疫（自己抗体）を想定した典型的 CIDP の治療とは効果が異なる可能性がある [1]．

免疫グロブリンによる維持療法については 3 週間ごとの静注 [2]，皮下注週 1 回 [2] によるランダム化群間比較試験により 24 週までの寛解維持効果が示されており，ともに維持療法として推奨されている．患者背景により静注，皮下注療法のいずれを用いてもよい．ただし，免疫グロブリン皮下注療法を寛解導入療法としては用いないことが推奨されている．

その他の免疫抑制薬については，メトトレキサート，インターフェロンβ1a，フィンゴリモドにおいては臨床試験で有効性が示されなかったことから「使用しないこと」が推奨されている．標準療法で効果不十分な場合のオプションとしてシクロホスファミド，シクロスポリン，リツキシマブがあげられている．本邦においてはシクロホスファミドのみがCIDPの保険診療として認められているが（厚生労働省保険局平成23年9月通知），その他は承認されていない．

新規の分子標的治療として，胎児型Fc受容体阻害薬の第Ⅱ相試験が終了し主要評価項目に関するtopline dataが2023年に速報され有効性・安全性が示された．対象患者は主な典型的CIDPと思われるが，IgG（自己抗体）が病態機序の主体であることを支持する結果である[3]．また，補体阻害薬，抗CD19/20抗体の治験が計画されている．これらの新規分子標的治療薬はCIDPに対する次世代新規治療となりうるとともに，それぞれの薬剤反応性からCIDPおよびCIDPバリアントの病態機序解明の進展が期待されている．

文献

1） Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. Eur J Neurol 2021; **28**: 3556-3583.

2） Lehmann HC, Burke D, Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019; **90**: 981-987.

3） argenx Reports Positive Topline Data from ADHERE Study of VYVGART Hytrulo in Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy
https://www.argenx.com/news/argenx-reports-positive-topline-data-adhere-study-vyvgart-hytrulo-patients-chronic［最終アクセス：2024年4月19日］

6. 治療

6.2. 副腎皮質ステロイド薬

回答

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

解説

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

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

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

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

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

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

におけるステロイド薬による増悪の報告は極めて少ない.

文献

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

6. 治療

6.3. 免疫グロブリン療法

回答

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

解説

1）作用機序

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

2）副作用

①重篤な副作用

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

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．最も多い副作用のひとつが頭痛である．頭痛は短期間で改善する．患者が繰り返しIVIgを受けた場合，初回IVIg後の頭痛と2回目以降のIVIg後の頭痛発生とは関連がない[4]．症状が軽微な場合は投与速度を遅くすることで改善することが期待できる．無菌性髄膜炎は投与開始48〜72時間後に発症するものが多い．重篤化する例は少なく，多くは自然寛解する．薬剤投与継続の必要性とリスクを勘案し，IVIg継続が不可欠と判断される場合は，副腎皮質ステロイド薬の併用なども考慮する[7,8]．

血小板減少，白血球減少，およびAST，ALTなど肝酵素の上昇をきたすことがあるが，これらは臨床症状とは関連しないことが多い．また，赤沈の亢進（赤血球の連銭形成による），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起こりうる．

③投与に際し注意を要する症例

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

3) 使用法

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

①導入療法

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

②維持療法

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

③投与の中止

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

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

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

文献

1） Hartung HP. Advances in the understanding of the mechanism of action of IVIg. J Neurol 2008; **255** (Suppl 3): 3-6.
2） Lunemann JD, Nimmerjahn F, Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in neurology-mode of action and clinical efficacy. Nat Rev Neurol 2015; **11**: 80-89.
3） van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, et al. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol 2018; **17**: 35-46.
4） Stangel M, Kiefer R, Pette M, et al. Side effects of intravenous immunoglobulins in neurological autoimmune disorders--a prospective study. J Neurol 2003; **250**: 818-821.
5） Wittstock M, Benecke R, Zettl UK. Therapy with intravenous immunoglobulins: complications and side-effects. Eur Neurol 2003; **50**: 172-175.
6） Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high-dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. Ann Intern Med 1994; **121**: 259-262.
7） Kretowska-Grunwald A, Krawczuk-Rybak M, Sawicka-Zukowska M. Intravenous Immunoglobulin-Induced Aseptic Meningitis-A Narrative Review of the Diagnostic Process, Pathogenesis, Preventative Measures and Treatment. J Clin Med 2022; **11**: 3571.
8） Levy JB, Pusey CD. Nephrotoxicity of intravenous immunoglobulin. QJM 2000; **93**: 751-755.
9） Keh R, Kahlil A, Nihoyannopoulos L, et al. Routine blood monitoring in maintenance immunoglobulin treatment of inflammatory neuropathy: Is it clinically relevant? J Neurol Sci 2020; **408**: 116527.
10） Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2013; **30**: CD001797.
11） Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. Eur J Neurol 2021; **28**: 3556-3583.
12） Kuitwaard K, van den Berg LH, Vermeulen M, et al. Randomised controlled trial comparing two different intravenous immunoglobulins in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; **81**: 1374-1379.
13） Hughes RA, Donofrio P, Bril V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2008; **7**: 136-144.
14） Kuwabara S, Mori M, Misawa S, et al. Intravenous immunoglobulin for maintenance treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre, open-label, 52-week phase III trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017; **88**: 832-838.
15） Lunn MP, Ellis L, Hadden RD, et al. A proposed dosing algorithm for the individualized dosing of human immunoglobulin in chronic inflammatory neuropathies. J Peripher Nerv Syst 2016; **21**: 33-37.
16） Adrichem ME, Lucke IM, Vrancken A, et al. Withdrawal of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Brain 2022; **145**: 1641-1652.
17） Mielke O, Bril V, Cornblath DR, et al. Restabilization treatment after intravenous immunoglobulin withdrawal in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Results from the pre-randomization phase of the Polyneuropathy And Treatment with Hizentra study. J Peripher Nerv Syst 2019; **24**: 72-79.

6. 治療

6.4. 血漿浄化療法

回答

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

解説

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

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

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

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

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

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

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

文献

1） Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a join Task Force-Second revision. J Peripher Nerv Syst 2021; **26**: 242-268.
2） Mehndiratta MM, Hughes RA, Pritchard J. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2015; **2015**: CD003906.
3） 小倉彰太，花房規男．血漿交換療法の適応．腎と透析 2020; **89**: 724-726.
4） 厚生労働省医薬食品局血液対策課「血液製剤の使用方針」（改訂版），2007
5） 小島　糾，尾田高志．免疫吸着療法の適応．腎と透析 2020; **89**: 727-729.
6） Zinman LH, Sutton D, NG E, et al. A pilot study to compare the use of Excorim staphylococcal protein immunoadsorption system and IVIg in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Transfus Apher Sci 2005; **33**: 317-324.
7） Leiker I, Slowinski T, Harms L, et al. A prospective study comparing tryptophan immunoadsorption with therapeutic plasma exchange for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Clin Apher 2017; **32**: 486-493.
8） Owen HG, Brecher ME. Atypical reactions associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and apheresis. Transfusion 1994; **34**: 891-894.
9） Kumazawa K, Sobue G, Yamamoto K, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: different beneficial effects and their correlation to the clinical features. Intern Med 1995; **50**: 248-254.
10） Henriksson M, Newman E, Witt V, et al. Adverse events in apheresis: an update of the WAA registry data. Transfus Apher Sci 2016; **54**: 2-15.

6. 治療

6.5. 免疫抑制薬など

回答

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

解説

1) シクロホスファミド

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

2) シクロスポリン

CIDP に対するシクロスポリンの治療効果を検討した研究は少数の観察研究にとどまり，治療効果の評価は困難である[6~10]．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 100～150 ng/mL になるように投与量を調節することが勧められる．

3) アザチオプリン

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

4) ミコフェノール酸モフェチル

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

5) メトトレキサート

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

6) リツキシマブ

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

7) その他の薬剤

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

8) 自家造血幹細胞移植

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

文献

1) Mahdi-Rogers M, Brassington R, Gunn AA, et al. Immunomodulatory treatment other than corticosteroids, immunoglobulin and plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2017; **5**: CD003280.
2) Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. Eur J Neurol 2021; **28**: 3556-3583.
3) Good JL, 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) Gladstone DE, Golightly MG, Brannagan TH 3rd. High dose cyclophosphamide preferentially targets naïve T (CD45/CD4/RA+) cells in CIDP and MS patients. J Neuroimmunol 2007; **190**: 121-126.
6) Cocito D, Grimaldi S, Paolasso I, et al. Immunosuppressive treatment in refractory chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A nationwide retrospective analysis. Eur J Neurol 2011; **18**: 1417-1421.
7) Barnett MH, Pollard JD, Davies L, et al. Cyclosporin A in resistant chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Muscle Nerve 1998; **21**: 454-460.

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

6. 治療

6.6. リハビリテーション

回答

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

解説

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

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

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

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

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

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

文献

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

7. 公的制度，患者会情報

7.1. 公的制度

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

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

7.2. 患者会情報

回答

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

解説

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

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

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

【正会員数】403 名（2023 年 3 月 31 日現在）

【賛助会員数】団体　1 団体，個人 20 名（2023 年 3 月 31 日現在）

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

第 2 章
CIDP の診療における CQ と推奨

Clinical Question 1

CIDP の診断において，電気生理学的検査は推奨されるか？

推奨

●CIDP が疑われる患者において，神経伝導検査を行うことを強く推奨する．
［GRADE 1C：推奨の強さ 1「強い推奨」，エビデンスの確実性 C「低」］

付帯事項（条件）

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

推奨作成の経過

1）背景，この問題の優先度

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

2）解説，エビデンスの要約

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

表 1　EAN/PNS ガイドラインの電気診断基準

運動神経伝導検査基準
(1) 脱髄を強く支持する所見：少なくとも以下の 1 項目： (a) 遠位潜時の正常上限の 50%以上の延長が，2 神経でみられる．(手根管症候群による手根部正中神経障害を除外する) (b) 伝導速度の正常下限の 30%以上の低下が，2 神経でみられる． (c) F 波潜時の正常上限の 20%以上の延長（遠位部刺激 CMAP 振幅が正常下限の 80%以下の場合には 50%以上の延長）が，2 神経でみられる． (d) 遠位部刺激 CMAP 振幅が正常下限の 20%以上の 2 神経で F 波が消失している．かつ，他の少なくとも 1 神経以上で他の脱髄パラメータ[a] が 1 項目以上みられる． (e) 脛骨神経を除く神経で，運動神経伝導ブロック（遠位部刺激 CMAP 陰性振幅が正常下限の 20%以上のとき近位部刺激 CMAP 振幅が 30%以上低下している）を 2 神経で認める，または，1 神経のみでみられるときは他の 1 神経以上に F 波基準を除く脱髄パラメータ[a] が 1 項目以上みられる． (f) 異常な時間的分散：近位部刺激 CMAP 陰性持続時間が遠位部刺激に較べ 30%以上増加するが 2 神経以上でみられる．脛骨神経では 100%以上とする． (g) 以下の基準の遠位部刺激 CMAP の持続時間（最初の陰性波の立ち上がりから最後の陰性波が基線に戻るまで）延長が 1 神経以上でみられる．かつ，他の少なくとも 1 神経以上に他の脱髄パラメータ[a] が 1 項目以上みられる． LFF 2Hz 時：正中＞ 8.4ms，尺骨＞ 9.6ms，腓骨＞ 8.8ms，脛骨神経＞ 9.2ms LFF 5Hz 時：正中＞ 8.0ms，尺骨＞ 8.6ms，腓骨＞ 8.5ms，脛骨神経＞ 8.3ms LFF 10Hz 時：正中＞ 7.8ms，尺骨＞ 8.5ms，腓骨＞ 8.3ms，脛骨神経＞ 9.2ms LFF 20Hz 時：正中＞ 7.4ms，尺骨＞ 7.8ms，腓骨＞ 8.1ms，脛骨神経＞ 8.0ms (2) 脱髄を弱く支持する所見 (1) に準ずるが 1 神経のみ． 注釈 1：この基準のすべてのパラメータは，遠位部刺激 CMAP 持続時間の項目を除いて，2Hz ～ 10kHz のバンドパスフィルターを使用して作成された．遠位部刺激 CMAP 持続時間は，2，5，10，20Hz の LFF を用いて作成された． 注釈 2：運動神経伝導検査の拡張（検査神経の追加，あるいは近位刺激を追加する）について ・運動神経伝導基準には一側の正中，尺骨（肘部下部まで），腓骨（腓骨頭下部まで），脛骨神経を用いる． ・診断基準を満たさないときは，対側の同神経で検査を行うか，正中・尺骨神経で腋窩，Erb 点刺激を追加してもよい． ・運動神経伝導ブロックまたは伝導遅延は，尺骨神経肘部セグメントや腓骨神経腓骨頭部セグメントは採択しない． ・正中・尺骨神経の Erb 点 – 手首刺激間の伝導ブロックの判定には，50%以上の CMAP 低下が必要である．また，正中神経 – 短母指外転筋記録時の近位刺激には，尺骨神経刺激を回避するため，衝突法が必要である．(ただし，橈側手根屈筋記録の場合はこの限りではない)． ・前腕部尺骨神経伝導ブロックの診断には，Martin-Gruber 吻合の除外が必要である．すなわち小指外転筋に記録電極を置いて肘部で正中神経を刺激する． ・前腕部正中神経伝導ブロックの診断には，手首刺激時の尺骨神経の共刺激を回避する必要がある．正中神経手首刺激時に，短母指外転筋と小指外転筋に記録電極を置いて刺激すると，尺骨神経共刺激を検出できる．正しい刺激では尺骨神経支配の小指外転筋からは CMAP は記録されない． ・遠位 CMAP が 1mV 未満と重度に低下している場合，腓骨，正中，尺骨，橈骨神経ではより近位の支配筋を記録筋として選択する． [a]：どの神経にどのパラメータでも (a ～ g)．
感覚神経伝導検査基準
(1) CIDP 感覚神経伝導異常（遠位潜時の延長，SNAP 振幅の低下，または正常範囲を超える伝導速度の低下）が 2 神経にみられる． (2) Possible CIDP ・(1) に準ずるが 1 神経のみ． ・感覚型 CIDP（運動神経伝導正常）は次の a) または b) を満たす必要がある： a) ＜ 80% of LLN (SNAP 振幅＞ 80% of LLN のとき) または＜ 70% of LLN (SNAP 振幅＜ 80% of LLN のとき) が正中，尺骨，橈骨，腓腹神経のうち少なくとも 2 神経に認めるか，または b) “sural sparing pattern”（正中・橈骨神経 SNAP は異常で腓腹神経 SNAP は正常）(手根管症候群を除く)． 注釈 1：これらの基準は正常と感覚神経脱髄とを区別することが証明されていないため，sensory CIDP の診断は臨床的・電気生理学的基準で possible までである． 注釈 2：腓腹神経の SNAP 振幅は年齢とともに低下するので，60 歳以上の患者では年齢別の正常値を用いることが賢明である． 皮膚温は手掌で 33℃，外踝で 30℃以上とすること．

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

断基準を満たしにくい可能性が示唆される [7].

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

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

3) 独立パネル委員会会議

①アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか

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

②利益と害のバランスはどうか

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

③推奨のグレーディング

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

4) 関連するほかのガイドラインの記載

EAN/PNS ガイドラインでは，末梢神経伝導検査の施行を強く推奨している．

5) 今後の研究課題 (future research question)

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

文献

1) Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. Eur J Neurol 2010; **17**: 356-363.

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

Clinical Question 2

CIDP の治療において，副腎皮質ステロイド薬治療は推奨されるか？

推奨

●CIDP の治療において，副腎皮質ステロイド薬を使用することを推奨する．
［GRADE 1B：推奨の強さ 1「強い推奨」，エビデンスの確実性 B「中」］

付帯事項（条件）

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

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

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

推奨作成の経過

1）背景，この問題の優先度

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

2）解説，エビデンスの要約

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

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

3) 独立パネル委員会会議

①アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか

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

②利益と害のバランスはどうか

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

③正味の利益とコストや資源のバランスはどうか

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

④推奨のグレーディング

強い推奨．

4) 関連するほかのガイドラインの記載

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

5) 治療モニタリングと評価

別項の第 3 章 Q&A 3.2.1 を参照のこと．

6) 今後の研究課題 (future research question)

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

文献

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

Clinical Question 3

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

推奨

●導入療法として免疫グロブリン静注療法（IVIg）を行うことを推奨する．
［GRADE 1A：推奨の強さ 1「強い推奨」，エビデンスの確実性 A「高」］

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

付帯事項（条件）

なし．

推奨作成の経過

1）背景，この問題の優先度

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

2）解説，エビデンスの要約

①導入療法

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

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

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

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

②維持療法

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

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

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

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

3）独立パネル委員会会議

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

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

4）関連するほかのガイドラインの記載

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

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

患者個別によって選択すべきとしている．

5) 治療モニタリングと評価

別項の第 3 章 Q&A 3.2.1 を参照のこと．

6) 今後の研究課題 (future research question)

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

文献

1) Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. J Peripher Nerv Syst 2021; **26**: 242-268.
2) Vermeulen M, van Doorn PA, Brand A, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double blind, placebo controlled study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; **56**: 36-39.
3) Thompson N, Choudhary P, Hughes RA, et al. A novel trial design to study the effect of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neurol 1996; **243**: 280-285.
4) Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Brain 1996; **119**: 1067-1077.
5) Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, et al. Randomized controlled trial of IVIg in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Neurology 2001; **56**: 445-449.
6) Hughes RA, Donofrio P, Bril V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2008; **7**: 136-144.
7) Eftimov F, Winer JB, Vermeulen M, et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2013; **12**: CD001797.
8) Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Ann Neurol 1994; **36**: 838-845.
9) Hughes R, Bensa S, Willison H, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Ann Neurol 2001; **50**: 195-201.
10) Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomised controlled trial. Lancet Neurol 2012; **11**: 493-502.
11) Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al. Frequency and time to relapse after discontinuing 6-month therapy with IVIg or pulsed methylprednisolone in CIDP. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015; **86**: 729-734.
12) Markvardsen LH, Sindrup SH, Christiansen I, et al. Subcutaneous immunoglobulin as first-line therapy in treatment-naive patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: randomized controlled trial study. Eur J Neurol 2017; **24**: 412-418.
13) Hughes RA, Donofrio P, Bril V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2008; **7**: 136-144.
14) Latov N, Deng C, Dalakas MC, et al. Timing and course of clinical response to intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Arch Neurol 2010; **67**: 802-807.
15) Cornblath DR, van Doorn PA, Hartung HP, et al. Randomized trial of three IVIg doses for treating chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Brain 2022; **145**: 887-896.
16) Kuitwaard K, van den Berg LH, Vermeulen M, et al. Randomised controlled trial comparing two different intravenous immunoglobulins in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neurol

Neurosurg Psychiatry 2010; **81**: 1374-1379.
17) Kuitwaard K, Brusse E, Jacobs BC, et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulin maintenance treatment regimens in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Eur J Neurol 2021; **28**: 286-296.
18) Adrichem ME, Lucke IM, Vrancken AFJE, et al. Withdrawal of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Brain 2022; **145**: 1641-1652.
19) Markvardsen LH, Debost JC, Harbo T, et al. Subcutaneous immunoglobulin in responders to intravenous therapy with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Eur J Neurol 2013; **20**: 836-842.
20) van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, et al. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol 2018; **17**: 35-46.
21) van Schaik IN, Mielke O, Bril V, et al. Long-term safety and efficacy of subcutaneous immunoglobulin IgPro20 in CIDP: PATH extension study. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2019; **6**: e590.

Clinical Question 4

CIDP の治療において，血漿浄化療法は推奨されるか？

推奨

●CIDP の治療において，血漿浄化療法を行うことを推奨する．
［GRADE 1B：推奨の強さ 1「強い推奨」，エビデンスの確実性 B「中」］

付帯事項（条件）

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

推奨作成の経過

1）背景，この問題の優先度

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

2）解説，エビデンスの要約

①有効性の証明

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

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

②どのような場合に施行を考慮されるか．

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

③利益と害のバランスはどうか

血漿浄化療法は身体障害，臨床的機能障害，運動神経伝導速度の有意な改善をもたらすが，その効果は短期的であり，その後に急速な増悪が生じる可能性がある．血漿浄化療法では，静脈アクセスが必要であり，血漿交換療法に使用する薬剤に関する合併症，および血行動態の変化に関連する有害事象が少なくない[1]．これが，第一選択薬のなかで IVIg，副腎皮質ステロイド薬に一歩譲る点であるといえる[9]．

血漿浄化療法の問題点である治療終了後の急速な悪化に対しては，PE を頻回に行うことと時間をかけて中止すること，免疫抑制薬と併用することが推奨されている[3]．併用する免疫抑制薬の選択については明確なエビデンスはない（第 2 章 CQ 5 を参照）．IAPP は IgG4 サブクラスの自己抗体に対しては無効であり，傍絞輪部神経蛋白抗原に対する抗 IgG4 抗体が陽性となる autoimmune nodopathy の鑑別が重要である．

④正味の利益とコストや資源のバランス

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

3) 独立パネル委員会会議

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

4) 関連するほかのガイドラインの記載

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

5) 治療モニタリングと評価

別項の第 3 章 Q&A 3.2.1 を参照のこと．

6) 今後の研究課題 (future research question)

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

文献

1) Mehndiratta MM, Hughes RA, Pritchard J. Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2015: CD003906.
2) Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. N Engl J Med 1986; **314**: 461-465.
3) Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, et al. Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. Brain 1996; **119**: 1055-1066.
4) Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, et al. A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Ann Neurol 1994; **36**: 838-845.
5) Zinman LH, Sutton D, Ng E, et al. A pilot study to compare the use of the Excorim staphylococcal protein immunoadsorption system and IVIG in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Transfus Apher Sci 2005; **33**: 317-324.
6) Kumazawa K, Sobue G, Yamamoto K, et al. Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; different beneficial effects and their correlation to the clinical features. Intern Med 1995; 34: 537-541.
7) 馬場正之，小川雅也，尾崎　勇ほか．CIDP の臨床―奥羽地区 56 症例の解析から．神経内科 1999; **50**: 248-254.
8) Lieker I, Slowinski T, Harms L, et al. A prospective study comparing tryptophan immunoadsorption with therapeutic plasma exchange for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Clin Apher 2017; **32**: 486-493.
9) Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. J Peripher Nerv Syst 2021; **26**: 242-268.
10) Kuwabara S, Isose S, Mori M, et al. Different electrophysiological profiles and treatment response in 'typical' and 'atypical' chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015; **86**: 1054-1059.

Clinical Question 5

CIDP の治療において，免疫抑制療法は推奨されるか？

推奨

●CIDP 患者に対して一部の免疫抑制療法を行うことを条件付きで推奨する．
［GRADE 2C：推奨の強さ 2「条件付き推奨」，エビデンスの確実性 C「低」］

付帯事項（条件）

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

インターフェロン β1a，フィンゴリモド，メトトレキサート（MTX）に関しては RCT で有効性が否定されているため，使用しないことが強く推奨される．

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

推奨作成の経過

1）背景，この問題の優先度

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

2）解説，エビデンスの要約

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

①アザチオプリン

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

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

②シクロホスファミド

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

③シクロスポリン

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

④ミコフェノール酸モフェチル

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

⑤リツキシマブ

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

⑥メトトレキサート（MTX）

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

⑦インターフェロン β1a

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

プラセボで認められなかった（0/22）に対して IFN β-1a 群では 4 例（4/45）にみられている[18]．それらを踏まえてインターフェロン β1a は使用しないことを推奨する．

⑧フィンゴリモド

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

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

3) 独立パネル委員会会議

①アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか

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

②推奨のグレーディング

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

4) 関連するほかのガイドラインの記載

EAN/PNS ガイドラインでは効果が証明された治療（IVIg，血漿交換療法，副腎皮質ステロイド薬）が無効であった場合もしくは追加で使用する場合に，アザチオプリン，シクロホスファミド，シクロスポリン，ミコフェノール酸モフェチル，リツキシマブについては使用を助言している．また，インターフェロン β1a は使用しないことを強く推奨，MTX とフィンゴリモドに関しては使用しないことを弱く推奨している[1]．

5) 治療モニタリングと評価

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

6) 今後の研究課題（future research question）

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

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

文献

1) Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. J Peripher Nerv Syst 2021; **26**: 242-268.
2) Dyck PJ, O'Brien P, Swanson C, et al. Combined azathioprine and prednisone in chronic inflammatory-demyelinating polyneuropathy. Neurology 1985; **35**: 1173-1176.
3) Cocito D, Grimaldi S, Paolasso I, et al. Italian Network for CIDP Register. Immunosuppressive treatment in refractory chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A nationwide retrospective analysis. Eur J Neurol 2011; **18**: 1417-1421.
4) Xiang Q, Cao Y, Song Z, et al. Cyclophosphamide for Treatment of Refractory Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Ther 2022; **44**: 1058-1070.
5) Barnett MH, Pollard JD, Davies L, et al. Cyclosporin A in resistant chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Muscle Nerve 1998; **21**: 454-460.
6) Mahattanakul W, Crawford TO, Griffin JW, et al. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with cyclosporin-A. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; **60**: 185-187.
7) Odaka M, Tatsumoto M, Susuki K, et al. Intractable chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy treated successfully with ciclosporin. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; **76**: 1115-1120.
8) Takeuchi A, Shirai S, Horiuchi K, et al. Successful cyclosporine treatment in 2 patients with refractory CIDP, involving monitoring of both AUC(0-4h) and trough levels. Rinsho Shinkeigaku 2012; **52**: 172-177.
9) Desai J, Ramos-Platt L,Mitchell WG. Treatment of pediatric chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: Challenges, controversies and questions. 2015
10) Bedi G, Brown A, Tong T, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy responsive to mycophenolate mofetil therapy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; **81**: 634-636.
11) Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, et al. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. Neurology 2001; **56**: 94-96.
12) Mowzoon N, Sussman A, Bradley WG. Mycophenolate (CellCept) treatment of myasthenia gravis, chronic inflammatory polyneuropathy and inclusion body myositis. J Neurol Sci 2001; **185**: 119-122.
13) Umapathi T, Hughes R. Mycophenolate in treatment-resistant inflammatory neuropathies. Eur J Neurol 2002; **9**: 683-685.
14) Chaganti S, Hannaford A, Vucic S. Rituximab in chronic immune mediated neuropathies: a systematic review. Neuromuscul Disord 2022; **32**: 621-627.
15) Fialho D, Chan YC, Allen DC, et al. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with methotrexate. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; **77**: 544-547.
16) RMC Trial Group. Randomised controlled trial of methotrexate for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (RMC trial): a pilot, multicentre study. Lancet Neurol 2009; **8**: 158-164.
17) Hadden RD, Sharrack B, Bensa S, et al. Randomized trial of interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Neurology 1999; **53**: 57-61.
18) Hughes RA, Gorson KC, Cros D, et al. Intramuscular interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Neurology 2010; **74**: 651-657.
19) Hughes R, Dalakas MC, Merkies I, et al. Oral fingolimod for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (FORCIDP Trial): a double-blind, multicentre, randomised controlled trial. Lancet Neurol 2018; **17**: 689-698.
20) Kaplan A, Brannagan TH 3rd. Evaluation of patients with refractory chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Muscle Nerve 2017; **55**: 476-482.

第 3 章
CIDP の診療における Q&A

Question & Answer 1.1　1．CIDP の病態に関連する Q&A

CIDP の発症に関連する因子・疾患はあるか？（糖尿病，先行感染を含む）

回答

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

解説

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

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

発症した症例[19]や感染後に再発した症例[20,21]も散見されるが，非常にまれである．

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

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

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

【今後の研究課題】

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

文献

1) Sharma KR, Cross J, Farronay O, et al. Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus. Arch Neurol 2002; **59**: 758-765.
2) Doneddu PE, Cocito D, Manganelli F, et al. Frequency of diabetes and other comorbidities in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and their impact on clinical presentation and response to therapy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020; **91**: 1092-1099.
3) Chiò A, Plano F, Calvo A, et al. Comorbidity between CIDP and diabetes mellitus: only a matter of chance? Eur J Neurol 2009; **16**: 752-754.
4) Laughlin RS, Dyck PJ, Melton LJ, 3rd, et al. Incidence and prevalence of CIDP and the association of diabetes mellitus. Neurology 2009; **73**: 39-45.
5) Bril V, Blanchette CM, Noone JM, et al. The dilemma of diabetes in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Diabetes Complications 2016; **30**: 1401-1407.
6) Rajabally YA, Stettner M, Kieseier BC, et al. CIDP and other inflammatory neuropathies in diabetes - diagnosis and management. Nat Rev Neurol 2017; **13**: 599-611.
7) Oh SJ. Subacute demyelinating polyneuropathy responding to corticosteroid treatment. Arch Neurol 1978; **35**: 509-516.
8) McCombe PA, Pollard JD, McLeod JG. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A clinical and electrophysiological study of 92 cases. Brain 1987; **110**: 1617-1630.
9) Simmons Z, Wald JJ, Albers JW. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children: I. Presentation, electrodiagnostic studies, and initial clinical course, with comparison to adults. Muscle Nerve 1997; **20**: 1008-1015.
10) Gorson KC, Allam G, Ropper AH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. Neurology 1997; **48**: 321-328.
11) Kuitwaard K, Bos-Eyssen ME, Blomkwist-Markens PH, et al. Recurrences, vaccinations and long-term symptoms in GBS and CIDP. J Peripher Nerv Syst 2009; **14**: 310-315.
12) Chio A, Cocito D, Bottacchi E, et al. Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an epidemiological study in Italy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; **78**: 1349-1353.
13) Doneddu PE, Bianchi E, Cocito D, et al. Risk factors for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP): antecedent events, lifestyle and dietary habits. Data from the Italian CIDP Database. Eur J Neurol 2020; **27**: 136-143.
14) Galeotti F, Massari M, D'Alessandro R, et al. Risk of Guillain-Barre syndrome after 2010-2011 influenza vaccination. Eur J Epidemiol 2013; **28**: 433-444.
15) Melendez-Vasquez C, Redford J, Choudhary PP, et al. Immunological investigation of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neuroimmunol 1997; **73**: 124-134.
16) Lunemann JD, Tackenberg B, Stein A, et al. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in patients with CIDP. J Neuroimmunol 2010; **218**: 107-111.
17) Mori M, Kuwabara S, Nemoto Y, et al. Concomitant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and myasthenia gravis following cytomegalovirus infection. J Neurol Sci 2006; **240**: 103-106.
18) Rajabally YA, Fraser M, Critchley P. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy after Mycoplasma pneumoniae infection. Eur J Neurol 2007; **14**: e20-e21.
19) Patel D, Mandal G, Chukwueke L, et al. A Rare Case of COVID-19-Induced Chronic Demyelinating Polyneuropathy. Cureus 2022; **14**: e25165.
20) Abu-Rumeileh S, Garibashvili T, Ruf W, et al. Exacerbation of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in concomitance with COVID-19. J Neurol Sci 2020; **418**: 117106.
21) Van Looy E, Veenker L, Steyaert A, et al. COVID-19-induced exacerbation of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol 2021; **268**: 3129-3131.
22) Rajabally YA, Peric S, Bozovic I, et al. Antecedent infections and vaccinations in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: A European collaborative study. Muscle Nerve 2021; **64**: 657-661.
23) Ginanneschi F, Vinciguerra C, Volpi N, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy after SARS-CoV2 vaccination: update of the literature and patient characterization. Immunol Res 2023 Jul 3. doi: 10.1007/s12026-023-09406-z.
24) Rajabally YA, Attarian S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and malignancy: A systematic review. Muscle Nerve 2018; **57**: 875-883.
25) Viala K, Behin A, Maisonobe T, et al. Neuropathy in lymphoma: a relationship between the pattern of neu-

ropathy, type of lymphoma and prognosis? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; **79**: 778-782.
26) Briani C, Vitaliani R, Grisold W, et al. Spectrum of paraneoplastic disease associated with lymphoma. Neurology 2011; **76**: 705-710.
27) Tomita M, Koike H, Kawagashira Y, et al. Clinicopathological features of neuropathy associated with lymphoma. Brain 2013; **136**: 2563-2578.
28) Bird SJ, Brown MJ, Shy ME, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with malignant melanoma. Neurology 1996; **46**: 822-824.
29) Palma JA, Martin-Algarra S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with metastatic malignant melanoma of unknown primary origin. J Neurooncol 2009; **94**: 279-281.
30) Kim JS, Cho JH. Progressive atypical peripheral neuropathy following nephrectomy in a patient with renal cell carcinoma. J Korean Med Sci 1992; **7**: 167-169.
31) Allen JA, Yang XJ, Sufit RL. Reversible demyelinating neuropathy associated with renal cell carcinoma. Neuromuscul Disord 2011; **21**: 227-231.
32) Nishioka K, Fujimaki M, Kanai K, et al. Demyelinating Peripheral Neuropathy Due to Renal Cell Carcinoma. Intern Med 2017; **56**: 101-104.
33) Sugai F, Abe K, Fujimoto T, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy accompanied by hepatocellular carcinoma. Intern Med 1997; **36**: 53-55.
34) Abe K, Sugai F. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy accompanied by carcinoma. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; **65**: 403-404.
35) Antoine JC, Mosnier JF, Lapras J, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy associated with carcinoma. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; **60**: 188-190.
36) Galassi G, Luppi G. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy associated with colorectal adenocarcinoma: Should it be termed paraneoplastic? Muscle Nerve 2016; **53**: 658-659.
37) Ayyappan S, Day T, Kiers L. Distal acquired demyelinating symmetric (DADS) neuropathy associated with colorectal adenocarcinoma. Muscle Nerve 2015; **51**: 928-931.
38) Rojas-Marcos I, Rousseau A, Keime-Guibert F, et al. Spectrum of paraneoplastic neurologic disorders in women with breast and gynecologic cancer. Medicine (Baltimore) 2003; **82**: 216-223.
39) Samarasekera S, Rajabally YA. Demyelinating neuropathy with anti-CRMP5 antibodies predating diagnosis of breast carcinoma: favorable outcome after cancer therapy. Muscle Nerve 2011; **43**: 764-766.
40) Antoine JC, Honnorat J, Camdessanche JP, et al. Paraneoplastic anti-CV2 antibodies react with peripheral nerve and are associated with a mixed axonal and demyelinating peripheral neuropathy. Ann Neurol 2001; **49**: 214-221.
41) Meriggioli MN, Rowin J. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy after treatment with interferon-alpha. Muscle Nerve 2000; **23**: 433-435.
42) Yagita M, Hamano T, Hatachi S, et al. Peripheral neuropathies during biologic therapies. Mod Rheumatol 2016; **26**: 288-293.
43) Genc HM, Kutlubay B, Surmeli R, et al. Chronic inflammatory demyelinating neuropathy after etanercept therapy in the course of juvenile idiopathic arthritis. Turk J Pediatr 2023; **65**: 165-169.
44) Tanaka R, Maruyama H, Tomidokoro Y, et al. Nivolumab-induced chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy mimicking rapid-onset Guillain-Barre syndrome: a case report. Jpn J Clin Oncol 2016; **46**: 875-878.
45) de Maleissye MF, Nicolas G, Saiag P. Pembrolizumab-Induced Demyelinating Polyradiculoneuropathy. N Engl J Med 2016; **375**: 296-297.
46) Patel AS, Snook RJ, Sehdev A. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy secondary to immune checkpoint inhibitors in melanoma patients. Discov Med 2019; **28**: 107-111.
47) De Weerdt A, Claeys KG, De Jonghe P, et al. Tacrolimus-related polyneuropathy: case report and review of the literature. Clin Neurol Neurosurg 2008; **110**: 291-294.
48) Labate A, Morelli M, Palamara G, et al. Tacrolimus-induced polyneuropathy after heart transplantation. Clin Neuropharmacol 2010; **33**: 161-162.
49) Echaniz-Laguna A, Battaglia F, Ellero B, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in patients with liver transplantation. Muscle Nerve 2004; **30**: 501-504.
50) Taylor BV, Wijdicks EF, Poterucha JJ, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy complicating liver transplantation. Ann Neurol 1995; **38**: 828-831.
51) Echaniz-Laguna A, Anheim M, Wolf P, et al. [Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) in patients with solid organ transplantation: a clinical, neurophysiological and neuropathological study of 4 cases]. Rev Neurol (Paris) 2005; **161**: 1213-1220.
52) Nagashima T, Sato F, Chuma T, et al. Chronic demyelinating polyneuropathy in graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. Neuropathology 2002; **22**: 1-8.

53）Amato AA, Barohn RJ, Sahenk Z, et al. Polyneuropathy complicating bone marrow and solid organ transplantation. Neurology 1993; **43**: 1513-1518.
54）Sinaei F, Khodabakhsh A, Alimoghaddam K, et al. Delayed-onset inflammatory polyneuropathy without graft versus host disease after bone marrow transplantation. Muscle Nerve 2018; **58**: E11-E13.
55）Hirano M, Jimbo K, Ogawa M, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in adult T-cell leukemia-lymphoma patients following allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2018; **53**: 1470-1473.
56）Zhao Y, Chen X, Zhang W, et al. Steroid-responsive chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy post-hematopoietic stem cell transplantation: a case report and literature review. Neurol Sci 2021; **42**: 4793-4799.
57）Wada S, Kimura T, Ikegame K, et al. [Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and hyponatremia in a patient with chronic graft versus host disease]. Rinsho shinkeigaku 2008; **48**: 426-429.
58）Cocito D, Romagnolo A, Rosso M, et al. CIDP-like neuropathies in graft versus host disease. J Peripher Nerv Syst 2015; **20**: 1-6.
59）Joint Task Force of the E, the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. J Peripher Nerv Syst 2010; **15**: 185-195.
60）Joint Task Force of the E, the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--First Revision. J Peripher Nerv Syst 2010; **15**: 1-9.

CIDP の増悪に関連する因子・疾患はあるか？（妊娠，感染症，ワクチン）

回答

●妊娠や感染症，ワクチン接種は CIDP の増悪に関連する可能性がある．

解説

妊娠中に発症または再発した CIDP 症例に関するシステマティックレビューでは，CIDP 診断後の妊娠 24 例中 17 例（71%）で再発がみられ，CIDP 女性において妊娠期間中は再発リスクが高いことが示された[1]．また，CIDP 発症・再発の 55%は妊娠第三半期にみられるため，妊娠後期には特に注意を払う必要がある[1]．一般的に，感染症や発熱が CIDP の症状を悪化させるといわれているが，症例報告にとどまる．インフルエンザ様の症状後に再発を呈した症例や COVID-19 感染後に再発した症例が報告されている[2~4]．ワクチン接種はインフルエンザワクチン（46 例中 2 例/24 例中 5 例），破傷風ワクチン（23 例中 2 例），肺炎球菌ワクチン（6 例中 2 例）の接種後に CIDP が悪化した報告がある[5,6]．SARS-CoV-2 ワクチンでは CIDP 188 例中 10 例（5.3%）が接種後 6 週間以内の症状悪化があり，5 例で維持治療の変更がされている[7]．

【今後の研究課題】

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

文献

1）Kohle F, Kuwabara S, Lehmann HC. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and pregnancy: systematic review. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2021; **92**: 473-478.
2）Ueda J, Yoshimura H, Kohara N. Pyrexia-associated Relapse in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. Intern Med 2018; **57**: 2723-2726.
3）Abu-Rumeileh S, Garibashvili T, Ruf W, et al. Exacerbation of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in concomitance with COVID-19. J Neurol Sci 2020; **418**: 117106.
4）Van Looy E, Veenker L, Steyaert A, et al. COVID-19-induced exacerbation of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol 2021; **268**: 3129-3131.
5）Pritchard J, Mukherjee R, Hughes RA. Risk of relapse of Guillain-Barré syndrome or chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy following immunisation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; **73**: 348-349.
6）Kuitwaard K, Bos-Eyssen ME, Blomkwist-Markens PH, et al. Recurrences, vaccinations and long-term symptoms in GBS and CIDP. J Peripher Nerv Syst 2009; **14**: 310-315.
7）Baars AE, Kuitwaard K, de Koning LC, et al. SARS-CoV-2 Vaccination Safety in Guillain-Barré Syndrome, Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy, and Multifocal Motor Neuropathy. Neurology 2022; **100**: e182-e191.

Question & Answer 2.1　2．CIDP の診断における Q&A

鑑別診断にはどのようなものがあるか？（臨床病型ごと）

回答

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

解説

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

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

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

【今後の研究課題】

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

文献

1）Allen JA, Lewis RA. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. Neurology 2015; **85**: 498-504.
2）Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--First Revision. J Peripher Nerv Syst 2010; **15**: 1-9.
3）Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. J Peripher Nerv Syst 2021; **26**: 242-268.

表 1　CIDP の鑑別診断

典型的 CIDP
・Guillain-Barré 症候群 ・糖尿病性ニューロパチー ・自己免疫性ノドパチー ・ミオパチー
遠位型 CIDP
• アミロイドーシス（AL アミロイドーシス，ATTRv アミロイドーシス） • 遺伝性ニューロパチー（CMT1，CMTX1，CMT4，異染性白質ジストロフィー，Refsum 病，副腎皮質ミエロニューロパチー，ATTRv アミロイドーシス） • 血管炎性ニューロパチー • 糖尿病性ニューロパチー • 自己免疫性ノドパチー • 抗 MAG ニューロパチー • POEMS 症候群 • ノルマルヘキサンによるニューロパチー • その他：多発性骨髄腫・尿毒症性ニューロパチー・ビタミン B_{12} 欠乏症・CANOMAD・HIV 関連ニューロパチー
多巣性・局所性 CIDP
• 遺伝性圧脆弱性ニューロパチー • 血管炎性ニューロパチー • 絞扼性ニューロパチー • サルコイドニューロパチー • 神経痛性筋萎縮症 • 多巣性運動ニューロパチー • 糖尿病性神経根症・神経叢症 • 末梢神経腫瘍（リンパ腫，神経周膜腫，神経鞘腫，神経線維腫）
運動型 CIDP
• 遺伝性運動ニューロパチー（遺伝性圧脆弱性ニューロパチー，脊髄性筋萎縮症，ポルフィリン症） • 運動ニューロン疾患 • 炎症性ミオパチー • 神経筋接合部疾患（重症筋無力症，Lambert-Eaton 症候群） • 多巣性運動ニューロパチー
感覚型 CIDP
• 遺伝性感覚性ニューロパチー • 感覚性ニューロノパチー • 糖尿病性ニューロパチー • 特発性感覚性軸索型ニューロパチー • chronic immune sensory polyradiculopathy（CISP） • 抗 MAG ニューロパチー • その他：脊髄後索病変（梅毒，傍腫瘍性，銅欠乏，ビタミン B_{12} 欠乏）・中毒性ニューロパチー（化学療法，ビタミン B_6 中毒）・CANVAS

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

表 2　考慮すべき検査

典型的 CIDP と CIDP バリアントの両者で強く推奨される
電気生理学的検査（運動・感覚神経伝導検査を含む），血清・尿中 M 蛋白（免疫固定法による），空腹時血糖，血算，腎機能，肝機能
典型的 CIDP と CIDP バリアントの両者で，場合によって推奨される
（成人例で）腕神経叢・頸椎神経根の超音波，（成人例で）頸椎・腰仙椎神経根の MRI，脳脊髄液（細胞・蛋白を含む），神経生検，HbA1c，*Borrelia burgdorferi* 血清検査，C 反応性蛋白，抗核抗体，HIV 血清検査，血清 VEGF，（IgM 型 M 蛋白陽性の場合）抗 MAG 抗体，ランビエ絞輪部・傍絞輪部に対する抗体，骨格筋生検，胸部 X 線，遺伝性ニューロパチーの遺伝子検査
CIDP バリアントで場合によって追加実施
• 遠位型 CIDP：（IgM 型 M 蛋白陽性の場合）抗 MAG 抗体 • 多巣性・局所性 CIDP：赤血球沈降速度，抗核抗体・抗好中球細胞質抗体（ANCA），抗 GM1 IgM 抗体 • 運動型 CIDP：クレアチンキナーゼ，筋生検，神経筋接合部の評価（反復刺激，抗アセチルコリン受容体抗体，抗 MuSK 抗体，抗シナプス前電位依存性カルシウムチャネル抗体） • 感覚型 CIDP：抗 MAG 抗体，抗ガングリオシド抗体，ビタミン B_{12}，ビタミン B_6，傍腫瘍抗体スクリーニング，（神経伝導検査が正常である場合）体性感覚誘発電位

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

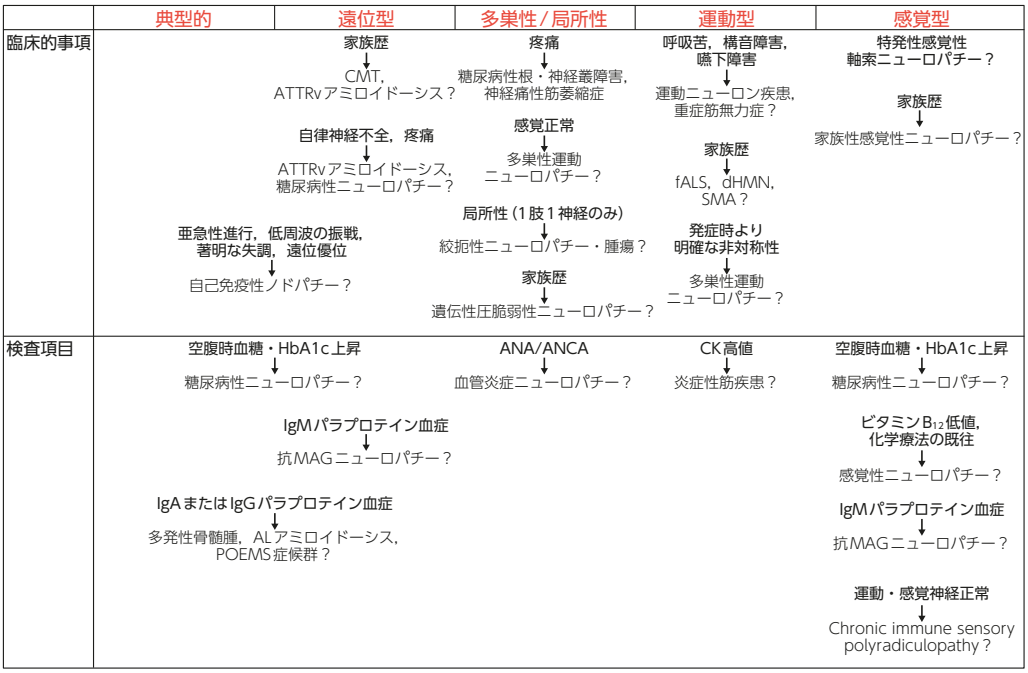


図 1　他疾患を示唆する red flag

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

自己抗体を検査する意義はあるか？

回答

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

解説

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

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

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

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

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

【今後の研究課題】

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

文献

1) Kwa MS, van Schaik IN, Brand A, et al. Investigation of serum response to PMP22, connexin 32 and P(0) in inflammatory neuropathies. J Neuroimmunol 2001; **116**: 220-225.
2) Csurhes PA, Sullivan AA, Green K, et al. T cell reactivity to P0, P2, PMP-22, and myelin basic protein in patients with Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; **76**: 1431-1439.
3) Inglis HR, Csurhes PA, McCombe PA. Antibody responses to peptides of peripheral nerve myelin proteins Inglis with inflammatory demyelinating neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; **78**: 419-422.
4) Caudie C, Quittard Pinon A, Taravel D, et al. Preceding infections and anti-ganglioside antibody profiles assessed by a dot immunoassay in 306 French Guillain-Barre syndrome patients. J Neurol 2011; **258**: 1958-1964.
5) Querol L, Siles AM, Alba-Rovira R, et al. Antibodies against peripheral nerve antigens in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Sci Rep 2017; **7**: 14411.
6) Ilyas AA, Willison HJ, Quarles RH, et al. Serum antibodies to gangliosides in Guillain-Barre syndrome. Ann Neurol 1988; **23**: 440-447.
7) Melendez-Vasquez C, Redford J, Choudhary PP, et al. Immunological investigation of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neuroimmunol 1997; **73**: 124-134.
8) Kuwahara M, Suzuki S, Takada K, et al. Antibodies to LM1 and LM1-containing ganglioside complexes in Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neuroimmunol 2011; **239**: 87-90.
9) Koike H, Ikeda S, Fukami Y, et al. Complement deposition and macrophage-induced demyelination in CIDP with anti-LM1 antibodies. J Neurol Sci 2020; **408**: 116509.
10) Pascual-Goni E, Martin-Aguilar L, Lleixa C, et al. Clinical and laboratory features of anti-MAG neuropathy without monoclonal gammopathy. Sci Rep 2019; **9**: 6155.
11) Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, et al. Antibodies to contactin-1 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Ann Neurol 2013; **73**: 370-380.
12) Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, et al. Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. Neurology 2014; **82**: 879-886.
13) Delmont E, Manso C, Querol L, et al. Autoantibodies to nodal isoforms of neurofascin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Brain 2017; **140**: 1851-1858.
14) Miura Y, Devaux JJ, Fukami Y, et al. Contactin 1 IgG4 associates to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with sensory ataxia. Brain 2015; **138**: 1484-1491.
15) Devaux JJ, Miura Y, Fukami Y, et al. Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Neurology 2016; **86**: 800-807.
16) Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. J Peripher Nerv Syst 2021; **26**: 242-268.

単クローン性免疫グロブリン血症を検査する意義はあるか？

回答

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

解説

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

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

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

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

【今後の研究課題】

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

文献

1) Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. J Peripher Nerv Syst 2021; **26**: 242-268.
2) Maurermann ML. Paraproteinemic neuropathies. Cintinuum(Minneap Minn) 2014; **20**: 1307-1322.
3) Maisonobe T, Chassande B, Verin M, et al. Chronic dysimmune demyelinating polyneuropathy: a clinical and electrophysiological study of 93 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; **61**: 36-42.
4) Larue S, Bombelli F, Viala K, et al. Non-anti-MAG DADS neuropathy as a variant of CIDP: clinical, electrophysiological, laboratory features and response to treatment in 10 cases. Eur J Neurol 2011; **18**: 899-905.
5) Lunn MP, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. Cochrane Database Syst Rev 2016; **10**: CD00282
6) Latov N. Diagnosis and treatment of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. Nat. Rev Neurol 2014; **10**: 435-466.
7) Sung JY, Kuwabara S, Ogawara K, et al. Patterns of nerve conduction abnormalities in POEMS syndrome. Muscle Nerve 2002; **26**: 189-193.
8) Nasu S, Misawa S, Sekiguchi Y, et al. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; **83**: 476-479.
9) Lunn MP. Neuropathies and paraproteins. Curr Opin Neurol 2019; **32**: 658-665.
10) Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA. Prognosis of patients with primary systemic amyloidosis who present with dominant neuropathy. Am J Med 1998; **104**: 232-237.
11) Kelly JJ Jr, Kyle RA, O'Brien PC, et al. The natural history of peripheral neuropathy in primary systemic amyloidosis. Ann Neurol 1979; **6**: 1-7.
12) Mathis S, Magy L, Diallo L, et al. Amyloid neuropathy mimicking chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Muscle Nerve 2012; **45**: 26-31.

遺伝子検査の意義はあるか？

回答

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

解説

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

一方，CIDP 患者における IVIg に対する治療反応に関連する遺伝学的研究では，perforin 1（PRF1）と Fc Gamma Receptor Ⅱb（FCGR2B）のプロモーター領域のバリアント[7] や transient axonal glycoprotein-1（TAG-1）のバリアント[8] との関連が報告されている．

【今後の研究課題】

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

文献

1) Rajabally YA, Adams D, Latour P, et al. Hereditary and inflammatory neuropathies: a review of reported associations, mimics and misdiagnoses. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016; **87**: 1051-1060.
2) Hattori N, Yamamoto M, Yoshihara T, et al. Demyelinating and axonal features of Charcot-Marie-Tooth disease with mutations of myelin-related proteins (PMP22, MPZ and Cx32): a clinicopathological study of 205 Japanese patients. Brain 2003; **126**: 134-151.
3) Ginsberg L, Malik O, Kenton AR, et al. Coexistent hereditary and inflammatory neuropathy. Brain 2004; **127**: 193-202.
4) Gabriel CM, Gregson NA, Wood NW, et al. Immunological study of hereditary motor and sensory neuropathy type 1a (HMSN1a). J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; **72**: 230-235.
5) Plante-Bordeneuve V, Ferreira A, Lalu T, et al. Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP). Neurology 2007; **69**: 693-698.
6) Taniguchi T, Ando M, Okamoto Y, et al. Elderly patients with suspected Charcot-Marie-Tooth disease should be tested for the TTR gene for effective treatments. J Hum Genet 2022; **67**: 353-362.
7) Kuitwaard K, van Doorn PA, Bengrine T, et al. Genetic biomarkers for intravenous immunoglobulin response in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Eur J Neurol 2021; **28**: 1677-1683.
8) Iijima M, Tomita M, Morozumi S, et al. Single nucleotide polymorphism of TAG-1 influences IVIg responsiveness of Japanese patients with CIDP. Neurology 2009; **73**: 1348-1352.

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

回答

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

解説

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

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

【今後の研究課題】

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

文献

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

Question & Answer 3.1.2　3. CIDP の診療における Q&A／3.1. 治療選択肢

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

回答

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

解説

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

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

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

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

【今後の研究課題】

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

文献

1）Van den Berg PYK, van Doorn PA, Hadden RDH, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. Eur J Neurol 2021; **28**: 3556-3583.
2）Oaklander AL, Lunn MP, Hughes RA, et al. Treatments for chronic inflammatory demyelinating

polyradiculopathy (CIDP): an overview of systematic reviews (Review). Cochrane Database Syst Rev 2017; **1**: CD010369.
3) Nobile-Orazio E, Cocito D, Jann S, et al. Intravenous immunoglobulin versus intravenous methylprednisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a randomized controlled trial. Lancet Neurol 2012; **11**: 493-502.
4) Hughes RA, Donofrio P, Bril V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy (ICE study): a randomized placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2008; **7**: 136-144.
5) Merkies IS, Bril V, Dalakas MC, et al. Health-related quality-of-life improvements in CIDP with immune globulin IV 10%: the ICE Study. Neurology 2009; **72**: 1337-1344.
6) van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, et al. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (PATH): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol 2018; **6**: 35-46.
7) van Schaik IN, Mielke O, Bril V, et al. Long-term safety and efficacy of subcutaneous immunoglobulin IgPro20 in CIDP: PATH extension study. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2019; **6**: e590.

Question & Answer 3.1.3

維持療法として，免疫グロブリン静注療法の用量・間隔をどのように決めるか？

回答

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

解説

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

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

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

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

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

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

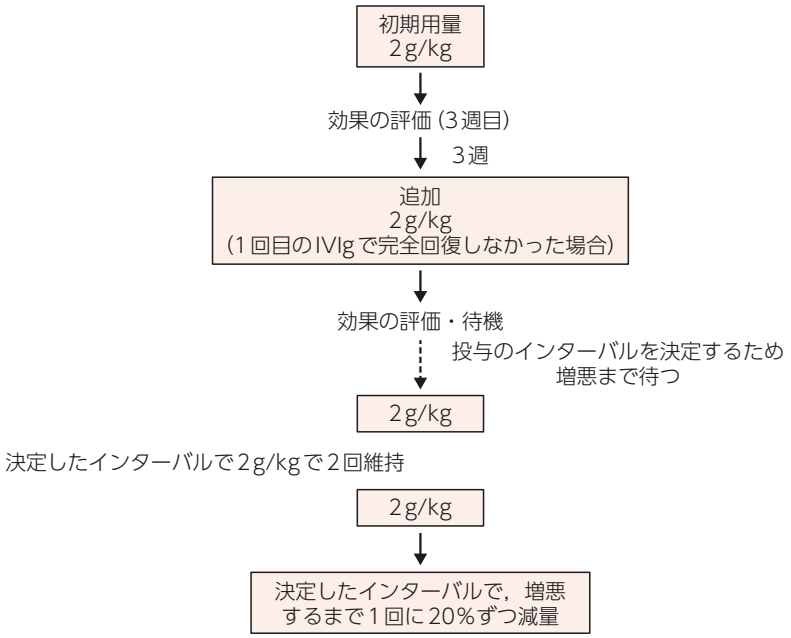


図1　IVIgの用量調節のためのアルゴリズム
（Lunn MP, et al. J Peripher Nerv Syst 2016; 21: 33-37.[8] より引用）

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

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

【今後の研究課題】

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

文献

1）Chio A, Cocito D, Bottacchi E, et al. Idiopathic chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: an epidemiological study in Italy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007; **78**: 1349-1353.
2）Gorson KC, Allam G, Ropper AH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. Neurology 1997; **48**: 321-328.
3）van Doorn PA, Vermeulen M, Brand A, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Clinical and laboratory characteristics associated with improvement. Arch Neurol 1991; **48**: 217-220.

4) Hughes RA, Donofrio P, Bril V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2008; **7**: 136-144.
5) Kuwabara S, Mori M, Misawa S, et al. Intravenous immunoglobulin for maintenance treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre, open-label, 52-week phase III trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017; **88**: 832-838.
6) Cornblath DR, van Doorn PA, Hartung HP, et al. Randomized trial of three IVIg doses for treating chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Brain 2022; **145**: 887-896.
7) Kuitwaard K, Brusse E, Jacobs BC, et al. Randomized trial of intravenous immunoglobulin maintenance treatment regimens in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Eur J Neurol 2021; **28**: 286-296.
8) Lunn MP, Ellis L, Hadden RD, et al. A proposed dosing algorithm for the individualized dosing of human immunoglobulin in chronic inflammatory neuropathies. J Peripher Nerv Syst 2016; **21**: 33-37.
9) Adrichem ME, Lucke IM, Vrancken A, et al. Withdrawal of intravenous immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Brain 2022; **145**: 1641-1652.

維持療法として，免疫グロブリン療法の静注と皮下注のいずれが有効か？

回答

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

解説

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

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

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

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

とを患者ごとに勘案して，状況に合わせて選択することになる．

【今後の研究課題】

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

文献

1）van Schaik IN, Bril V, van Geloven N, et al. Subcutaneous immunoglobulin for maintenance treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (PATH): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol 2018; **17**: 35-46.

2）Uniyal R, Garg RK, Malhotra HS, et al. Intravenous versus subcutaneous immunoglobulin. Lancet Neurol 2018; **17**: 393.

3）Allen JA, Gelinas DF, Freimer M, et al. Immunoglobulin administration for the treatment of CIDP: IVIG or SCIG? J Neurol Sci 2020; **408**: 116497.

4）Goyal NA, Karam C, Sheikh KA, et al. Subcutaneous immunoglobulin treatment for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Muscle Nerve 2021; **64**: 243-254.

治療効果をどのように判定するか？

回答

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

解説

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

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

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

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

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

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

上肢の障害
0：障害はない 1：片側ないし両側の上肢の障害があるが，以下のいずれの上肢機能も損なわれていない ・ジッパーの開閉とボタンがけ ・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できない 5：いずれの上肢でも目的を持った動きが不可能
下肢の障害
0：歩行障害はない 1：歩行障害がある．しかし戸外で独歩可能 2：戸外の歩行に日常的に片側のサポート（杖，松葉杖，1 本の腕）を必要とする 3：戸外の歩行に日常的に両側のサポート（2 本杖，2 本の松葉杖，歩行補助器，2 本の腕の支持）を必要とする 4：戸外の移動には日常的に車椅子が必要．しかし，助けがあれば立位や数歩の歩行が可能 5：移動は車椅子に限定され，助けがあっても立位や数歩の歩行は不可能

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

表 3　治療反応性の目安となる評価パラメータの変化

・I-RODS：4%ポイント以上の上昇 ・INCAT disability scale：1 ポイント以上の低下 * ・mISS：2 ポイント以上の低下 ・MRC sum score（0〜60）：2〜4 ポイント以上の上昇 ** ・握力 Martin 型握力系：8〜14 kPA 以上の上昇 ** Jamar 型握力計：10%以上の上昇 ***

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

ダイナモメーターを持った握力測定で評価できる．

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

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

【今後の研究課題】

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

文献

1) Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. J Peripher Nerv Syst 2021; **26**: 242-268.
2) van Nes SI, Vanhoutte EK, van Doorn PA, et al. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. Neurology 2011; **76**: 337-345.
3) Hughes R, Bensa S, Willison H, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Ann Neurol 2001; **50**: 195-201.
4) Hughes RA, Donofrio P, Bril V, et al. Intravenous immune globulin (10% caprylate-chromatography purified) for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ICE study): a randomised placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2008; **7:** 136-144.
5) Kleyweg RP, van der Meché FG, Schmitz PI. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. Muscle Nerve 1991; **14:** 1103-1109.
6) Merkies IS, Schmitz PI, van der Meché FG, et al. Psychometric evaluation of a new sensory scale in immune-mediated polyneuropathies. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. Neurology 2000; **54**: 943-949.
7) Dyck PJ, Boes CJ, Mulder D, et al. History of standard scoring, notation, and summation of neuromuscular signs. a current survey and recommendation. J Peripher Nerv Syst 2005; **10**: 158-173.
8) Bril V, Banach M, Dalakas MC, et al. Electrophysiologic correlations with clinical outcomes in CIDP. Muscle Nerve 2010; **42**: 492-497.
9) Rajabally YA, Narasimhan M. Distribution, clinical correlates and significance of axonal loss and demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Eur J Neurol 2011; **18**: 293-299.

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

外科手術および麻酔薬は病勢に影響するか？

回答

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

解説

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

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

脊髄くも膜下麻酔（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[8~11]．したがって，術後に神経症候が増悪した場合，原疾患の増悪か麻酔薬の副作用かの判断が困難となる場合がある.

CIDP バリアント（多巣性 CIDP＋遠位型 CIDP）や多巣性運動ニューロパチーに対する全身麻酔・非分極性筋弛緩薬投与は，安全であったとの症例報告がある[12~14].

【今後の研究課題】

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

文献

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

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

Question & Answer 3.2.3　3．CIDP の診療における Q&A／3.2．マネジメント

予後不良因子は何か？

回答

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

解説

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

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

ていた[13]．

【今後の研究課題】

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

文献

1) Sghirlanzoni A, Solari A, Ciano C, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: long-term course and treatment of 60 patients. Neurol Sci 2000; **21**: 31-37.
2) Spina E, Topa A, Iodice R, et al. Early predictive factors of disability in CIDP. J Neurol 2017; **264**: 1939-1944.
3) Hattori N, Misu K, Koike H, et al. Age of onset influences clinical features of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol Sci 2001; **184**: 57-63.
4) Kuwabara S, Misawa S, Mori M, et al. Long term prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a five year follow up of 38 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; **77**: 66-70.
5) Querol L, Rojas-Garcia R, Casasnovas C, et al. Long-term outcome in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy patients treated with intravenous immunoglobulin: a retrospective study. Muscle Nerve 2013; **48**: 870-876.
6) Cook M, Pasnoor M, Ajroud-Driss S, et al. CIDP prognosis in patients with IVIG treatment-related fluctuations. Muscle Nerve 2023; **67**: 69-73.
7) Godelaine J, De Schaepdryver M, Bossuyt X, et al. Prognostic value of neurofilament light chain in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Brain Commun 2021; **3**: fcab018.
8) Kmezic I, Samuelsson K, Finn A, et al. Neurofilament light chain and total tau in the differential diagnosis and prognostic evaluation of acute and chronic inflammatory polyneuropathies. Eur J Neurol 2022; **29**: 2810-2822.
9) Al-Zuhairy A, Jakobsen J, Moldovan M, et al. Axonal loss at time of diagnosis as biomarker for long-term disability in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Muscle Nerve 2022; **66**: 715-722.
10) Baek SH, Hong YH, Choi SJ, et al. Electrodiagnostic data-driven clustering identifies a prognostically different subgroup of patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019; **90**: 674-680.
11) Grüter T, Motte J, Fisse AL, et al. Pathological spontaneous activity as a prognostic marker in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Eur J Neurol 2020; **27**: 2595-2603.
12) Telleman JA, Herraets IJT, Goedee HS, et al. Prognostic value of nerve ultrasonography: a prospective multicenter study on the natural history of chronic inflammatory neuropathies. Eur J Neurol 2021; **28**: 2327-2338.
13) Bouchard C, Lacroix C, Planté V, et al. Clinicopathologic findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Neurology 1999; **52**: 498-503.
14) Bunschoten C, Eftimov F, van der Pol WL, et al. International chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy outcome study (ICOS): Protocol of a prospective observational cohort study on clinical and biological predictors of disease course and outcome. J Peripher Nerv Syst 2019; **24**: 34-38.
15) Bus SRM, Broers MC, Lucke IM, et al. Clinical outcome of CIDP one year after start of treatment: a prospective cohort study. J Neurol 2022; **269**: 945-955.

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

高齢患者をどのように治療するか？

回答

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

解説

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

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

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

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

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

【今後の研究課題】

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

文献

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

Question & Answer 3.2.5　3. CIDP の診療における Q&A／3.2. マネジメント

小児患者をどのように治療するか？

回答

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

背景・目的

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

解説

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

1) 免疫グロブリン療法

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

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

2）副腎皮質ステロイド薬

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

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

3）血漿浄化療法

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

4）免疫抑制薬

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

5）生物学的製剤

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

【今後の研究課題】

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

文献

1） 馬場正之，高田博仁，富山誠彦ほか．小児の慢性炎症性脱髄性多発神経炎．脳神経 1993; **45**: 233-240.
2） 馬場正之，小川雅也，尾崎　勇ほか．CIDP の臨床―北奥羽地区 56 症例の解析から．神経内科 1999; **50**: 248-254.
3） Connolly A. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in childhood. Pediatr Neurol 2001; **24**: 177-183.
4） Aotsuka Y, Misawa S, Suichi T, et al. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in Japanese nationwide survey: analyses of 1257 patients. Neurology 2024; **102**: e209130.

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

挙児希望の患者，妊娠した患者をどうマネジメントするか？

回答

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

解説

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

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

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

1）妊娠前の対応

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

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

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

2）妊娠期間中

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

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

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

3）産褥期

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

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

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

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

FDA は 2015 年 6 月 30 日をもってカテゴリー分類の記載を廃止している.

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

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

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

4) 副腎皮質ステロイド薬

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

表 3　Lactation Risk Categories（LRC）

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

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

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

5）免疫グロブリン製剤

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

6）血漿浄化療法

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

7）アザチオプリン，シクロスポリン，タクロリムス

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

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

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

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

増加する傾向があり，注意を要する[16]．なお，授乳しないことが望ましい．

8) リツキシマブ

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

9) 妊婦使用禁忌の薬剤

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

【今後の研究課題】

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

文献

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

疼痛をどう治療するか？

回答

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

解説

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

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

【今後の研究課題】

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

文献

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

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

ワクチン接種は可能か？

回答

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

解説

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

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

【今後の研究課題】

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

文献

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

2) Kubota T, Shijo T, Ikeda K, et al. Distal Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy Following COVID-19 Vaccination in a Patient with Solitary Plasmacytoma: A Case Report and Literature Review. Intern Med 2023; **62**: 2419-2425.
3) Baars AE, Kuitwaard K, de Koning LC, et al. SARS-CoV-2 Vaccination Safety in Guillain-Barré Syndrome, Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy, and Multifocal Motor Neuropathy. Neurology 2023; **100**: e182-e191.
4) Kuitwaard K, Bos-Eyssen ME, Blomkwist-Markens PH, et al. Recurrences, vaccinations and long-term symptoms in GBS and CIDP. J Peripher Nerv Syst 2009; **14**: 310-315.
5) Pritchard J, Mukherjee R, Hughes RA. Risk of relapse of Guillain-Barré syndrome or chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy following immunisation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; **73**: 348-349.
6) Barišić N, Turudić D, Marić LS, et al. Vaccination in pediatric acquired inflammatory immune-mediated neuromuscular disorders. Eur J Paediatr Neurol 2022; **36**: 159-176.

Question & Answer 3.2.9　3. CIDP の診療における Q&A／3.2. マネジメント

長期例のマネジメントで気をつける点は何か？

回答

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

解説

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

【今後の研究課題】

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

文献

1) Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. Eur J Neurol 2021; **28**: 3556-3583.
2) Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Arthritis Rheumatol 2017; **69**: 1521-1537.
3) Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. American Thoracic Society Fungal Working Group. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. Am J Respir Crit Care Med 2011; **183**: 96-128.
4) Wonink HA, Kruithof WJ, Goedee HS, et al. Chronic inflammatory neuropathies and their impact on activities and participation. Eur J Neurol 2023; **30**: 1928-1936.

パラプロテイン（M 蛋白）陽性のニューロパチーをどのように診断するか？

回答

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

解説

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

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

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

【今後の研究課題】

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

文献

1）Pretorius CJ. Screening immunofixation should replace protein electrophoresis as the initial investigation of monoclonal gammopathy: Point. Clin Chem Lab Med 2016; **54**: 963-966.
2）Vallat JM, Duchesne M, Corcia P, et al. The Wide Spectrum of Pathophysiologic Mechanisms of Paraproteinemic Neuropathy. Neurology 2021; **96**: 214-225.
3）Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. Eur J Neurol 2021; **28**: 3556-3583.

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

回答

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

解説

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

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

1）血漿交換およびアフェレーシス

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

2）免疫グロブリン静注療法（IVIg）

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

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

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

3) 副腎皮質ステロイド薬

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

4) リツキシマブ

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

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

【今後の研究課題】

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

文献

1) Dalakas MC. Pathogenesis and Treatment of Anti-MAG Neuropathy. Curr Treat Options Neurol 2010; **12**: 71-83.
2) Dyck PJ, Low PA, Windebank AJ, et al. Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 1991; **325**: 1482-1486.
3) Dalakas MC, Quarles RH, Farrer RG, et al. A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. Ann Neurol 1996; **40**: 792-795.
4) Comi G, Roveri L, Swan A, et al. A randomised controlled trial of intravenous immunoglobulin in IgM paraprotein associated demyelinating neuropathy. J Neurol 2002; **249**: 1370-1377.
5) Lunn MP, Nobile-Orazio E. Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. Cochrane Database Syst Rev 2016; **10**: CD002827.
6) Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. Ann Neurol 2009; **65**: 286-293.
7) Léger JM, Viala K, Nicolas G, et al. Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. Neurology 2013; **80**: 2217-2225.
8) Gazzola S, Delmont E, Franques J, et al. Predictive factors of efficacy of rituximab in patients with anti-MAG neuropathy. J Neurol Sci 2017; **377**: 144-148.

Question & Answer 3.3.3　3. CIDP の診療における Q&A／3.3. 類縁疾患の診断・治療

自己免疫性ノドパチー（抗 NF155 抗体，抗 CNTN1 抗体，またはランビエ絞輪部・傍絞輪部に対する IgG4 自己抗体陽性のニューロパチー）をどのように診断するか？

回答

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

解説

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

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

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

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

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

【今後の研究課題】

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

文献

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

Question & Answer 3.3.4　3. CIDP の診療における Q&A／3.3. 類縁疾患の診断・治療

自己免疫性ノドパチー（抗 NF155 抗体，抗 CNTN1 抗体，またはランビエ絞輪部・傍絞輪部に対する IgG4 自己抗体陽性のニューロパチー）をどのように治療するか？

回答

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

解説

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

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

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

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

【今後の研究課題】

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

づいた新規治療の開発が望まれる.

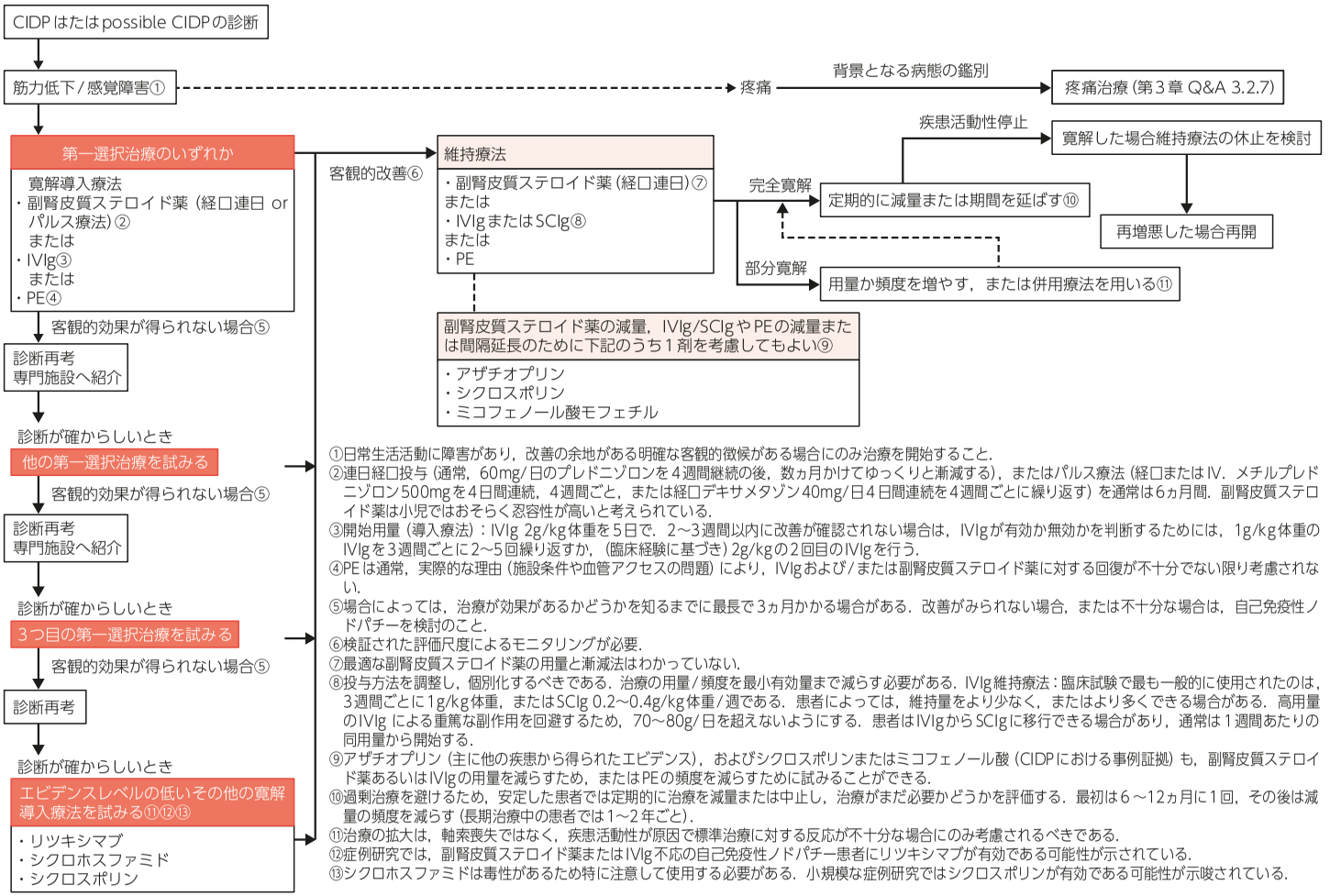
文献

1) Lehmann HC, Burke D, Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019; **90**: 981-987.
2) Kira JI. Anti-Neurofascin 155 Antibody-Positive Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy/Combined Central and Peripheral Demyelination: Strategies for Diagnosis and Treatment Based on the Disease Mechanism. Front Neurol 2021; **12**: 665136.
3) Tang L, Huang Q, Qin Z, Tang X. Distinguish CIDP with autoantibody from that without autoantibody: pathogenesis, histopathology, and clinical features. J Neurol 2021; **268**: 2757-2768.
4) Onrust SV, Lamb HM, Balfour JA. Rituximab. Drugs. 1999; **58**: 79-88; discussion 89-90.
5) Querol L, Rojas-García R, Diaz-Manera J, et al. Rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against paranodal proteins. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2015; **2**: e149.
6) Jiao L, Xiang Y, Li S, et al. Efficacy of low dose rituximab in treatment-resistant CIDP with antibodies against NF-155. J Neuroimmunol 2020; **345**: 577280.
7) Hou Y, Zhang C, Yu X, et al. Effect of low-dose rituximab treatment on autoimmune nodopathy with anti-contactin 1 antibody. Front Immunol 2022; **13**: 939062.
8) Shimizu S, Iijima M, Fukami Y, et al. Efficacy and Safety of Rituximab in Refractory CIDP With or Without IgG4 Autoantibodies (RECIPE): Protocol for a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. JMIR Res Protoc. 2020; **9**: e17117.

第４章
フローチャート

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

臨床基準					
	典型的CIDP	遠位型CIDP	多巣性/局所性CIDP	運動型CIDP	感覚型CIDP
・筋力低下	四肢対称性，近位および遠位	下肢優位，遠位部	2肢以上の多巣性分布，または1肢のみ（局所性）	四肢対称性，近位および遠位	なし
・感覚障害	2肢以上	2肢以上	障害された神経の領域	なし	四肢対称性
↓ red flagを確認（第3章 Q&A 2.1 参照）					
電気診断基準（第2章 CQ 1 参照）					
・運動神経伝導基準 ・感覚神経伝導異常 ・感覚型CIDPの感覚伝導基準	＋ ＋ －	＋ ＋ －	＋ ＋ －	＋ －感覚神経伝導検査正常 －	運動神経伝導検査正常 ＋
↓					
診断カテゴリー					
	典型的CIDP	遠位型CIDP	多巣性/局所性CIDP	運動型CIDP	感覚型CIDP
CIDP ・臨床基準 ・運動神経伝導基準（2神経） ・感覚神経伝導異常（2神経）	＋ ＋ ＋	＋ ＋（上肢） ＋	＋ ＋ ＋	＋ ＋ 4神経で感覚神経伝導検査正常 運動優位型CIDP 2神経以上で感覚神経伝導検査が異常の場合	感覚優位型CIDP ＋ ＋ ＋
アップグレード ↑ Possible CIDPに加えて2つの支持基準（脳脊髄液検査，神経超音波・MRI，治療反応性，神経生検）を満たせばCIDPとする ↑					
Possible CIDP ・臨床基準 ・運動神経伝導基準（1神経） ・感覚神経伝導異常（2神経）	＋ ＋ ＋	＋ ＋（上肢） ＋	＋ ＋ ＋	＋ ＋ 4神経で感覚神経伝導検査が正常 運動優位型CIDP 2神経以上で感覚神経伝導検査が異常の場合	感覚優位型CIDP ＋ ＋ ＋
Possible CIDP （支持基準でアップグレードできないもの）	・臨床基準 ・基準を満たさない運動神経伝導異常（1神経）＋感覚神経伝導異常（2神経） ・客観的な治療反応性に加えもうひとつの支持基準	・臨床基準 ・下肢のみの運動神経伝導異常（2神経） ・感覚神経伝導異常（2神経）	局所性：臨床基準＋運動神経伝導基準（1神経）＋感覚神経伝導異常（1神経）		・臨床基準 ・感覚型CIDPの感覚神経基準 ・4神経で運動神経伝導検査正常（※感覚型CIDPはpossibleまで）



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

IVIg：免疫グロブリン静注療法，PE：単純血漿交換，SCIg：免疫グロブリン皮下注療法

第 5 章
MMN の診療における基本情報

1．疾患概念

1.1．MMN とはどのような疾患か

回答

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

解説

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

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

文献

1）Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revis. J Peripher Nerv Syst 2010; **15**: 295-301.

2）Pestronk A, Cornblath DR, Ilyas AA, et al. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. Ann Neurol 1988; **24**: 73-78.

3）Taylor B V, Gross L, Windebank AJ. The sensitivity and specificity of anti-GM1 antibody testing. Neurology 1996; **47**: 951-955.

4）Kaji R, Shibasaki H, Kimura J. Multifocal demyelinating motor neuropathy: cranial nerve involvement and immunoglobulin therapy. Neurology 1992; **42**: 506-509.

5）Van den Bergh PYK, Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve

Society Guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force — Second Revision. J Peripher Nerv Syst 2021; **26**: 242-268.
6) Chad DA, Hammer K, Sargent J. Slow resolution of multifocal weakness and fasciculation: a reversible motor neuron syndrome. Neurology 1986; **36**: 1260-1263.
7) Roth G, Rohr J, Magistris MR, et al. Motor neuropathy with proximal multifocal persistent conduction block, fasciculations and myokymia. Evolution to tetraplegia. Eur Neurol 1986; **25**: 416-423.
8) Parry GJ, Clarke S. Multifocal acquired demyelinating neuropathy masquerading as motor neuron disease. Muscle Nerve 1988; **11**: 103-107.

2. 疫学

2.1. 疫学（有病率・発症率・好発年齢・性差・遺伝的背景）

回答

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

●本邦での，MMN の有病率（人口 10 万人対）は 0.29 と推定されている．

解説

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

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

HLA クラス Ⅰ，Ⅱ抗原との関連について，MMN 74 例とコントロール 700 例の比較検討を行ったオランダからの報告では，MMN で HLA-DRB1*15 がコントロール群よりも有意（41 vs. 24%，$p=0.0017$）に頻度が高いとされている [8]．MMN 126 例とコントロール 1,305 例の比較検討を行ったオランダからの報告では，DRB1*15:01-DQB1*06:02 ハプロタイプ（OR 1.6［95%CI 1.1～2.2］，$p<0.05$）および DRB1*12:01-DQB1*03:01 ハプロタイプ（OR 2.7［95%CI 1.2～5.5］，$p<0.05$）が MMN でコントロール群よりも有意に頻度が高かった [9]．

文献

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

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

3. 病態

3.1. 病態

回答

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

解説

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

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

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

文献

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

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

4. 診断・評価

4.1. 診断プロセス

回答

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

解説

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

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

文献

1) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. J Peripher Nerv Syst 2010; **15**: 295-301.
2) Lawson VH, Arnold WD. Multifocal motor neuropathy: a review of pathogenesis, diagnosis, and treatment. Neuropsychiatr Dis Treat 2014; **10**: 567-576.

4.2. 診断基準

回答

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

解説

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

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

表 1　EFNS/PNS の MMN 診断基準の概要

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

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

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

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

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

基準では神経エコーの有用性に関する記載がない．

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

文献

1）Olney RK, Lewis RA, Putnam TD, Campellone JV Jr; American Association of Electrodiagnostic Medicine. Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy. Muscle Nerve 2003; **27**: 117-121.

2）Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. J Peripher Nerv Syst 2010; **15**: 295-301.

3）難病情報センター（診断・治療指針（医療従事者向け）
https://www.nanbyou.or.jp/entry/4090［最終アクセス：2024 年 4 月 19 日］

4.3. 重症度評価

回答

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

解説

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

文献

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

5. 検査

5.1. 電気生理学的検査（電気診断基準を含む）

回答

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

解説

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

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

表 1　伝導ブロックの電気生理学的基準

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

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

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

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

文献

1） Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. J Peripher Nerv Syst 2010; **15**: 295-301.
2） Cats EA, van der Pol WL, Piepers S, et al. Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. Neurology 2010; **75**: 818-825.
3） Slee M, Selvan A, Donaghy M. Multifocal motor neuropathy: the diagnostic spectrum and response to treatment. Neurology 2007; **69**: 1680-1687.
4） Nodera H, Bostock H, Izumi Y, et al. Activity-dependent conduction block in multifocal motor neuropathy: magnetic fatigue test. Neurology 2006; **67**: 280-287.
5） Akaza M, Kanouchi T, Inaba A, et al. Motor nerve conduction study in cauda equina with high-voltage electrical stimulation in multifocal motor neuropathy and amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve 2011; **43**: 274-282.
6） Li Y, Niu J, Liu T, et al. Motor conduction block and conduction velocity in Lewis-Sumner syndrome and multifocal motor neuropathy. J Clin Neurosci 2019; **67**: 10-13.
7） Garg N, Park SB, Howells J, et al. Conduction block in immune-mediated neuropathy: paranodopathy versus axonopathy. Eur J Neurol 2019; **26**: 1121-1129.
8） Luigetti M, Giovannini S, Romano A, et al. Small Fiber Involvement in Multifocal Motor Neuropathy Explored with Sudoscan: A Single-Centre Experience. Diagnostics 2020; **10**: 755.

5. 検査

5.2. 抗ガングリオシド抗体検査

回答

●血清中の抗 GM1 IgM 抗体の存在は本疾患を示唆する所見である.

解説

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

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

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

文献

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

5.3. 脳脊髄液検査

回答

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

解説

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

文献

1） Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; **60**: 599-603.
2） Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. J Peripher Nerv Syst 2010; **15**: 295-301.
3） Furukawa T, Matsui N, Fujita K, et al. CSF cytokine profile distinguishes multifocal motor neuropathy from progressive muscular atrophy. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2015; **2**: e138.

5. 検査

5.4. 画像検査

回答

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

解説

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

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

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

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

文献

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

6. 治療

6.1. 免疫グロブリン療法

回答

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

解説

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

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

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

文献

1） Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. J Peripher Nerv Syst 2010; **15**: 295-301.

2） NIH consensus conference. Intravenous immunoglobulin. Prevention and treatment of disease. JAMA 1990; **264**: 3189-3193.

3） Casteels-Van Daele M, Wijndaele L, Hanninck K, Gillis P. Intravenous immune globulin and acute aseptic meningitis. N Engl J Med 1990; **323**: 614-615.

6. 治療

6.2. リハビリテーション

回答

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

解説

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

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

文献

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

6.3. 免疫抑制薬

回答

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

解説

1) シクロホスファミド

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

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

2) アザチオプリン

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

3) ミコフェノール酸モフェチル

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

4) 副腎皮質ステロイド薬

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

インターフェロン β，リツキシマブ，エクリズマブについては，第 7 章 Q&A 4 を参照にされたい．

文献

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

第 6 章
MMN の診療における CQ と推奨

Clinical Question 1

MMN の診断において，電気生理学的検査は推奨されるか？

推奨

●MMN の診断において，電気生理学的検査を行うことを推奨する．
［GRADE 2C：推奨の強さ 2「弱い推奨」，エビデンスの確実性 C「低」］

付帯事項（条件）

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

推奨作成の経過

1）背景，この問題の優先度

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

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

2) 解説，エビデンスの要約

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

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

3) 独立パネル委員会会議

①アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか

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

②利益と害のバランスはどうか

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

③推奨のグレーディング

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

4) 関連するほかのガイドラインの記載

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

5) 今後の研究課題（future research question）

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

文献

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

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

Clinical Question 2

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

推奨

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

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

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

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

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

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

付帯事項（条件）

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

推奨作成の経過

1）背景，この問題の優先度

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

2）解説，エビデンスの要約

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

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

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

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

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

3) 独立パネル委員会会議

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

4) 関連するほかのガイドラインの記載

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

5) 今後の研究課題 (future research question)

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

文献

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

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

Clinical Question 3

MMN の治療において，免疫抑制療法は推奨されるか？

推奨

●MMN の診断において，免疫抑制療法を行わないことを推奨する．
［GRADE 1B：推奨の強さ 1「行わないことを強く推奨」，エビデンスの確実性 B「中」］

付帯事項（条件）

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

推奨作成の経過

1）背景，この問題の優先度

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

2）解説，エビデンスの要約

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

3）独立パネル委員会会議

①アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか

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

②推奨のグレーディング

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

4）関連するほかのガイドラインの記載

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

ホスファミドは，使用に慎重であるべきとの記載がある[10]．

5) 今後の研究課題 (future research question)

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

文献

1) Piepers S, Van den Berg-Vos R, Van der Pol WL, et al. Mycophenolate mofetil as adjunctive therapy for MMN patients: a randomized, controlled trial. Brain 2007; **130**: 2004-2010.
2) Umapathi T, Hughes RA, Nobile-Orazio E, et al. Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2015; **3**: CD0032.
3) Fitzpatrick AM, Mann CA, Barry S, et al. An open label clinical trial of complement inhibition in multifocal motor neuropathy. J Peripher Nerv Syst 2011; **16**: 84-91.
4) Nobile-Orazio E, Terenghi F, Cocito D, et al. Oral methotrexate as adjunctive therapy in patients with multifocal motor neuropathy on chronic IVIg therapy. J Peripher Nerv Syst 2009; **14**: 203-205.
5) Meucci N, Cappellari A, Barbieri S, et al. Long term effect of intravenous immunoglobulins and oral cyclophosphamide in multifocal motor neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; **63**: 765-769.
6) Stieglbauer K, Topakian R, Hinterberger G, et al. Beneficial effect of rituximab monotherapy in multifocal motor neuropathy. Neuromuscul Disord 2009; **19**: 473-475.
7) Feldman EL, Bromberg MB, Albers JW, et al. Immunosuppressive treatment in multifocal motor neuropathy. Ann Neurol 1991; **30**: 397-401.
8) Van den Berg LH, Lokhorst H, Wokke JH. Pulsed highdose dexamethasone is not effective in patients with multifocal motor neuropathy. Neurology 1997; **48**: 1135.
9) Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. J Neuroimmunol 2001; **115**: 4-18.
10) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society--first revision. J Peripher Nerv Syst 2010; **15**: 295-301.

第 7 章
MMN の診療における Q&A

Question & Answer 1

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

回答

●MMN の発症と明らかな関連が指摘されている薬剤の報告はない．しかし，TNF-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）使用中に MMN を発症した報告がある．
●MMN の発症と先行感染との関連や予防接種との関連は明らかではない．
●MMN の発症と悪性腫瘍との関連については，びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫，胃癌，肺癌などの合併例の報告がある．

解説

TNF-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）は関節リウマチや炎症性腸疾患の治療に用いられるが，これらの薬剤は中枢神経系，末梢神経系を傷害する自己免疫疾患を誘発する可能性がある．これまでに，TNF-α治療と Guillain-Barré 症候群，Fisher 症候群，CIDP，MMN などとの関連が報告されている [1]．

TNF-α関連ニューロパチーの病態には，T 細胞系と液性免疫系の末梢神経ミエリンに対する反応，血管炎による神経系の虚血，軸索のシグナル伝達障害などが関与している．多くの神経障害は，TNF-α の中止後数ヵ月で，追加的な免疫学的治療の有無にかかわらず改善することが多い [1]．

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

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

傍腫瘍症候群としての MMN の報告例は CIDP と比して少ない．血清抗 GM1 IgM κ 抗体陽性のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫と MMN を合併した報告 [8]，びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の中枢神経転移の再発をきたし，MMN を合併した報告 [9]，胃癌および肺癌に MMN を合併した報告 [10] がある．

【今後の研究課題】

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

文献

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

Question & Answer 2

鑑別診断にはどのようなものがあるか？

回答

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

解説

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

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

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

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

【今後の研究課題】

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

文献

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

Question & Answer 3

難治例をどのように治療するか？

回答

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

解説

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

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

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

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

【今後の研究課題】

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

文献

1) Yeh WZ, Dyck PJ, van den Berg LH, et al. Multifocal motor neuropathy: controversies and priorities. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020; **91**: 140-148.
2) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies /Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint Task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. J Peripher Nerv Syst 2010; **15**: 295-301.
3) Adams D, Kuntzer T, Steck AJ, et al. Motor conduction block and high titres of anti-GM1 ganglioside antibodies: pathological evidence of a motor neuropathy in a patient with lower motor neuron syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1993; **569**: 982-987.
4) Veugelers B, Theys P, LammensM, et al. Pathological findings in a patient with amyotrophic lateral sclerosis and multifocal motor neuropathy with conduction block. J Neurol Sci 1996; **136**: 64-70.
5) Galassi G, Girolami F, Ariatti A, et al. Fulminant multifocal motor neuropathy: a report of two cases. Int J Neurosci.2012; **122**: 395-400.

Question & Answer 4

補助的な治療にはどのようなものがあるか？

回答

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

解説

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

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

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

1) インターフェロン β

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

2) リツキシマブ

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

3) エクリズマブ

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

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

【今後の研究課題】

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

文献

1) Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies /Peripheral Nerve Society Guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint Task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. J Peripher Nerv Syst 2010; **15**: 295-301.
2) Azulay JP, Rihet P, Pouget J, et al. Long term follow up of multifocal motor neuropathy with conduction block under treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; **62**: 391-394.
3) Claus D, Specht S, Zieschang M. Plasmapheresis in multifocal motor neuropathy: a case report. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; **68**: 533-535.
4) Delmont E, Azulay JP, Giorgi R, et al. Multifocal motor neuropathy with and without conduction block: a single entity? Neurology 2006; **67**: 592-596.
5) Katz JS, Barohn RJ, Kojan S, et al. Axonal multifocal motor neuropathy without conduction block or other features of demyelination. Neurology 2002; **58**: 615-620.
6) Martina IS, van Doorn PA, Schmitz PI, et al. Chronic motor neuropathies: response to interferon-β1a after failure of conventional therapies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; **66**: 197-201.
7) Van den Berg-Vos RM, Van den Berg LH, Franssen H, et al. Treatment of multifocal motor neuropathy with interferon-beta1A. Neurology 2000; **54**: 1518-1521.
8) Pestronk A, Florence J, Miller T, et al. Treatment of IgM antibody associated polyneuropathies using rituximab. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; **74**: 485-489.
9) Rüegg SJ, Fuhr P, Steck AJ. Rituximab stabilizes multifocal motor neuropathy increasingly less responsive to IVIg. Neurology 2004; **63**: 2178-2179.
10) Stieglbauer K, Topakian R, Hinterberger G, et al. Beneficial effect of rituximab monotherapy in multifocal motor neuropathy. Neuromuscul Disord 2009; **19**: 473-475.
11) Rojas-Garcia R, Gallardo E, de Andrés I, et al. Chronic neuropathy with IgM anti-ganglioside antibodies: Lack of long term response to rituximab. Neurology 2003; **61**: 1814-1816.
12) Gorsen KC, Natarajan N, Ropper AH, et al. Rituximab treatment in patients with IVIg-dependent immune polyneropathy: A prospective pilot trial. Muscle nerve. 2007; **35**: 66-69.
13) Chaudhry V, Cornblath DR. An open-label trial of rituximab in multifocal motor neuropathy. J Peripher Nerv Syst 2010; **15**: 196-201.
14) Fitzpatrick AM, Mann CA, Barry S, et al. An open label clinical trial of complement inhibition in multifocal motor neuropathy. J Peripher Nerv Syst 2011; **16**: 84-91.

Question & Answer 5

治療効果をどのように判定するか？

回答

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

解説

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

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

【今後の研究課題】

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

文献

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

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

Question & Answer 6

治療の継続・中止をどのように判断するか？

回答

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

解説

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

【今後の研究課題】

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

文献

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

Question & Answer 7

挙児希望の患者，妊娠した患者をどうマネジメントするか？

回答

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

解説

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

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

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

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

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

【今後の研究課題】

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

文献

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

Question & Answer 8

ワクチン接種は可能か？

回答

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

解説

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

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

【今後の研究課題】

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

文献

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

Question & Answer 9

長期例のマネジメントで気をつける点は何か？

回答

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

解説

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

【今後の研究課題】

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

文献

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

索　引

欧文索引

A

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

B

Borrelia burgdorferi 血清検査　76

C

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

D

disability　91
double filtration plasmapheresis（DFPP）　38, 60

E

EAN/PNS ガイドライン　4, 9, 20, 25, 27, 29, 30, 48, 52, 55, 60
EFNS/PNS ガイドライン　5, 8, 20, 48, 52, 135
Euro QOL-5D　18

F

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

G

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

H

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

I

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

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

L

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

Lewis-Sumner 症候群　12, 128

M
Medical Research Council（MRC）sum score　15, 91, 96, 137, 164
MMN-RODS（Rasch-built Overall Disability Scale）137, 164
Modified INCAT Sensory sum scale（mISS）　15, 91
modified Rankin Scale（mRS）　96, 164
monoclonal gammopathy of undetermined significance（MGUS）　69
Motor unit number index（MUNIX）　164
MRI　7, 27, 142
mRNA ワクチン　110
multifocal acquired demyelinating sensory and motor（MADSAM）neuropathy　12, 128
multifocal motor neuropathy（MMN）　2, 128
myelin-associated glycoprotein（MAG）　4, 115
M 蛋白　113
M 蛋白血症　69

N
neurofascin-155　4, 13
neurofascin-186　4
neurofilament light chain（NfL）　96
Neuropathy Impairment Score　16, 91
nodopathy-paranodopathy　132

O
Overall Disability Sum Score（ODSS）　137, 164
Overall Neuropathy Limitation Scale（ONLS）　16

P
paraproteinemia　69
paraproteinemic neuropathy　69
perforin 1（PRF1）　81
plasma exchange（PE）　37, 60
PMP22　77, 81
POEMS 症候群　20, 69, 75, 79, 109, 113
possible CIDP　7, 9

Q
quality of life（QOL）　18, 144

S
SARS-CoV-2 ワクチン　73
Schwann 細胞　6
Self-Evaluation Scale（SES）　137
SF-36　18, 42
subcutaneous immunoglobulin（SCIg）　34, 55, 84, 89, 143, 151
Sudoscan　139

T
Timed Up and Go test（TUG test）　16
TNF-α 阻害薬　158
treatment related fluctuation（TRF）　96

V
vascular endothelial growth factor（VEGF）　79

W
Waldenström macroglobulinemia　69, 113

和文索引

あ
悪性腫瘍　69, 158
握力　16, 164
アザチオプリン　39, 63, 145
アジュバント　110
アナフィラキシー　143
アミロイドーシス　29, 75, 109
アルブミン製剤　37
アンジオテンシン変換酵素阻害薬　37

い
易感染性　112
異常蛋白症　69
維持療法　84, 86, 143, 151
痛み　18
遺伝子検査　81
遺伝性圧脆弱性ニューロパチー　75, 81
遺伝性運動性ニューロパチー　81
遺伝性感覚性ニューロパチー　81
遺伝性ニューロパチー　75, 81
遺伝性ニューロパチーの遺伝子検査　76
遺伝性末梢神経障害　27
遺伝的背景　130
易疲労性　18, 144
インターフェロン β　64, 162

咽頭機能障害　134
インフルエンザワクチン　73, 110, 169

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

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

お
欧州神経学連合（EFNS）　8

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

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

く
クリオグロブリン血症　69

け
経口避妊薬　104
頸椎症性筋萎縮症　160
外科手術　94
血管炎　29
血管炎性ニューロパチー　75, 109
血管内皮細胞増殖因子　79
血漿交換療法　6, 30
血漿浄化療法　37, 60
血栓塞栓症　35, 89, 98, 143

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

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

し
自家造血幹細胞移植　40

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

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

せ
生活の質　144
性差　5, 130
脊髄くも膜下麻酔（脊椎麻酔）　94
赤血球沈降速度　76
セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬　109
線維束収縮　134, 160
先行感染　68, 158
全身麻酔下手術　94
浅腓骨神経　29

そ
造影増強効果　27
臓器移植　69
総合障害合計スコア　137

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

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

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

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

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

な
難治例　161

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

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

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

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

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

へ
米国神経学会（AAN）　8

ほ
傍絞輪部蛋白　2
歩行機能　16
ボレリア感染　158

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

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

む
無菌性髄膜炎　35, 143

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

も
モノクローナル抗体　162

ゆ
有病率　5, 130

よ
溶血性貧血　35
予後不良因子　96

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

り
リツキシマブ　30, 40, 64, 116, 120, 145, 162
リハビリテーション　42, 112, 144
臨床病型　12
リンパ腫　27, 109

れ
レジスタンストレーニング　42

わ
ワクチン接種　69, 73, 110, 158, 169

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

2024 年 6 月 15 日　発行

監修者 日本神経学会
発行者 小立健太
発行所 株式会社 南 江 堂
〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目 42 番 6 号
☎（出版）03-3811-7189（営業）03-3811-7239
ホームページ https://www.nankodo.co.jp/
印刷・製本 真興社
装丁 葛巻知世（Amazing Cloud Inc.）

Practical Guideline for Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy (CIDP) and Multifocal Motor Neuropathy (MMN) 2024
© Societas Neurologica Japonica, 2024

定価は表紙に表示してあります．
落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします．
ご意見・お問い合わせはホームページまでお寄せください．

Printed and Bound in Japan
ISBN978-4-524-21528-7

本書の無断複製を禁じます．

JCOPY〈出版者著作権管理機構 委託出版物〉

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

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

9784524215287

1923047042002

ISBN978-4-524-21528-7
C3047 ¥4200E

NANKODO

定価4,620円（本体4,200円＋税10%）

CIDP

CQ1　　CIDPの診断において、電気生理学的検査は推奨されるか？

PubMed

検索日：2022年12月4日(日)

Search No	Search Strategy	Result
#01	"Polyradiculoneuropathy, Chronic Inflammatory Demyelinating/diagnosis"[Mesh]	819
#02	"Electrodiagnosis"[Mesh]	502,601
#03	"Neural Conduction/physiology"[Mesh]	10,572
#04	#1 AND (#2 OR #3)	229
#05	("Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropath*"[TI] OR CIDP[TI] OR "Chronic Inflammatory Polyradiculoneuropath*"[TI] OR "Chronic Inflammatory Polyneuropath*"[TI] OR "chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy"[TI]) AND (electrodiagnos*[TIAB] OR "nerve conduction study"[TIAB] OR (diagnos*[TI] AND (criteria[TI] OR guideline[TI])))	176
#06	#4 OR #5	348
#07	#6 AND 1980:2022[DP]	348
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	0
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	0
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	11
#11	#7 AND "Review"[PT]	45
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	53
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	5
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	22
#15	(#13 OR #14) NOT #12	20

#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	157
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	133

Cochrane

検索日：2022年12月4日(日)

Search No	Search Strategy	Result
#01	"Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy":ti OR CIDP:ti OR "Chronic Inflammatory Polyradiculoneuropathy":ti OR "Chronic Inflammatory Polyneuropathy":ti OR "chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy":ti	284
#02	electrodiagnos*:ti,ab,kw OR "nerve conduction study":ti,ab,kw OR (diagnos*:ti AND (criteria:ti OR guideline:ti))	844
#03	#1 and #2	6
#04	#3 Publication Year from Jan 1980 to August 2022	6
#05	#4 CDSR	0
#06	#4 CCRCT	6

医中誌

検索日：2022年12月4日(日)

No.	検索式	検索件数
#01	多発根ニューロパチー-慢性炎症性脱髄性/TH	2,590
#02	電気診断/TH	140,099
#03	神経伝導速度/TH or 神経興奮伝導/TH	9,132
#04	#1 and (#2 or #3)	400
#05	(慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー/TI or 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー/TI or 慢性炎症性脱髄性多発性根神経障害/TI or CIDP/TI) and (電気診断/TA or 電位図/TA or 電気曲線/TA or 神経伝導/TA or 神経興奮伝導/TA)	108
#06	#4 or #5	443
#07	#6 and (DT=1980:2022)	443
#08	#7 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	13
#09	#7 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	1
#10	#7 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	2
#11	#8 or #9 or #10	14
#12	#7 and ランダム化比較試験/TH	0
#13	#7 and (RD=ランダム化比較試験)	0

#14	#7 and (ランダム化/TA or 無作為化/TA)	0
#15	#7 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	11
#16	#7 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	10
#17	#7 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 介入研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or クロスオーバー研究/TA)	0
#18	(#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17) not #11	17
#19	#7 and (PT=原著論文,総説 CK=ヒト)	138
#20	#19 not (#11 or #18)	126

CIDP

CQ2　　CIDPの治療において、副腎皮質ステロイド薬治療は推奨されるか？

PubMed

検索日：2022年12月4日(日)

Search No	Search Strategy	Result
#01	"Polyradiculoneuropathy, Chronic Inflammatory Demyelinating/therapy"[Mesh]	867
#02	"Steroids"[Mesh] OR "Adrenal Cortex Hormones"[Mesh] OR "Glucocorticoids"[PA]	996,743
#03	#1 AND #2	227
#04	("Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropath*"[TI] OR CIDP[TI] OR "Chronic Inflammatory Polyradiculoneuropath*"[TI] OR "Chronic Inflammatory Polyneuropath*"[TI] OR "chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy"[TI]) AND (steroid*[TIAB] OR glucocorticoid*[TIAB] OR corticosteroid*[TIAB] OR prednisone*[TIAB] OR prednisolone*[TIAB] OR methylprednisolone*[TIAB] OR decadron*[TIAB] OR dexamethasone*[TIAB])	409
#05	#3 OR #4	496
#06	#5 AND 1980:2022[DP]	494
#07	#6 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	11
#08	#6 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	20
#09	#6 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	13
#10	#7 OR #8 OR #9	34
#11	#6 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	53
#12	#6 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	75
#13	(#11 OR #12) NOT #10	63

#14	#6 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	166
#15	#14 NOT (#10 OR #13)	99

Cochrane

検索日：2022年12月4日(日)

Search No	Search Strategy	Result
#01	"Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy":ti OR CIDP:ti OR "Chronic Inflammatory Polyradiculoneuropathy":ti OR "Chronic Inflammatory Polyneuropathy":ti OR "chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy":ti	284
#02	steroid*:ti,ab,kw OR glucocorticoid*:ti,ab,kw OR corticosteroid*:ti,ab,kw OR prednisone*:ti,ab,kw OR prednisolone*:ti,ab,kw OR methylprednisolone*:ti,ab,kw OR decadron*:ti,ab,kw OR dexamethasone*:ti,ab,kw	81,810
#03	#1 and #2	94
#04	#3 Publication Year from Jan 1980 to August 2022	93
#05	#4 CDSR	4
#06	#4 CCRCT	89

医中誌

検索日：2022年12月4日(日)

No.	検索式	検索件数
#01	多発根ニューロパチー-慢性炎症性脱髄性/TH	2,590
#02	Steroids/TH or 副腎皮質ホルモン/TH or	94,951
#03	#1 and #2	99
#04	(慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー/TI or 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー/TI or 慢性炎症性脱髄性多発性根神経障害/TI or CIDP/TI) and (Steroid/TA or コルチコイド/TA or ステロイド/TA or 副腎皮質ホルモン/TA or Glucocorticoid/TA)	136
#05	#3 or #4	214
#06	#5 and (DT=1980:2022)	214
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	5
#08	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	0
#10	#7 or #8 or #9	5

#11	#6 and ランダム化比較試験/TH	3
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	1
#13	#6 and (ランダム化/TA or 無作為化/TA)	0
#14	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	8
#15	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	5
#16	#6 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 介入研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or クロスオーバー研究/TA)	3
#17	(#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16) not #10	11
#18	#6 and (PT=原著論文,総説 CK=ヒト)	100
#19	#18 not (#10 or #17)	93

CIDP

CQ3　　CIDPの治療において、免疫グロブリン療法は推奨されるか？（導入・維持療法）

PubMed

検索日：2022年12月4日(日)

Search No	Search Strategy	Result
#01	"Polyradiculoneuropathy, Chronic Inflammatory Demyelinating/therapy"[Mesh]	867
#02	"Immunoglobulins, Intravenous"[Mesh]	15,207
#03	"Immunoglobulins"[Mesh] AND ("Infusions, Subcutaneous"[Mesh] OR "Injections, Subcutaneous"[Mesh])	5,878
#04	#1 AND (#2 OR #3)	466
#05	("Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropath*"[TI] OR CIDP[TI] OR "Chronic Inflammatory Polyradiculoneuropath*"[TI] OR "Chronic Inflammatory Polyneuropath*"[TI] OR "chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy"[TI]) AND (IVIg[TIAB] OR "intravenous immunoglobulin*"[TIAB] OR SCIg[TIAB] OR "subcutaneous immunoglobulin*"[TIAB])	499
#06	#4 OR #5	715
#07	#6 AND 1980:2022[DP]	715
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	15
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	21
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	14
#11	#8 OR #9 OR #10	38
#12	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	94
#13	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	131
#14	(#12 OR #13) NOT #11	121

#15	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	289
#16	#15 NOT (#11 OR #14)	164

Cochrane

検索日：2022年12月4日(日)

Search No	Search Strategy	Result
#01	"Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy":ti OR CIDP:ti OR "Chronic Inflammatory Polyradiculoneuropathy":ti OR "Chronic Inflammatory Polyneuropathy":ti OR "chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy":ti	284
#02	IVIg:ti,ab,kw OR "intravenous immunoglobulin":ti,ab,kw OR SCIg:ti,ab,kw OR "subcutaneous immunoglobulin":ti,ab,kw	2,065
#03	#1 and #2	188
#04	#3 Publication Year from Jan 1980 to August 2022	188
#05	#4 CDSR	4
#06	#4 CCRCT	183

医中誌

検索日：2022年12月4日(日)

No.	検索式	検索件数
#01	多発根ニューロパチー-慢性炎症性脱髄性/TH	2,590
#02	Immunoglobulins/TH and (皮下注入/TH or 皮下注射/TH)	1,701
#03	#1 and #2	29
#04	(慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー/TI or 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー/TI or 慢性炎症性脱髄性多発性根神経障害/TI or CIDP/TI) and (IVIg/TA or Immunoglobulin/TA or 免疫グロブリン/TA) and (経静脈的/TA or 大量静注/TA or 皮下注入/TA or 皮下投与/TA or 皮下注射/TA)	47
#05	#3 or #4	73
#06	#5 and (DT=1980:2022)	73
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	3
#08	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	0
#10	#7 or #8 or #9	3
#11	#6 and ランダム化比較試験/TH	0
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	0

#13	#6 and (ランダム化/TA or 無作為化/TA)	0
#14	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	4
#15	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	1
#16	#6 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 介入研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or クロスオーバー研究/TA)	0
#17	(#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16) not #10	4
#18	#6 and (PT=原著論文 CK=ヒト)	27
#19	#18 not (#10 or #17)	26

CIDP

CQ4　　CIDPの治療において、血漿浄化療法は推奨されるか？

PubMed

検索日：2022年12月4日(日)

Search No	Search Strategy	Result
#01	"Polyradiculoneuropathy, Chronic Inflammatory Demyelinating/therapy"[Mesh]	867
#02	"Plasmapheresis"[Mesh]	15,497
#03	#1 AND #2	149
#04	("Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropath*"[TI] OR CIDP[TI] OR "Chronic Inflammatory Polyradiculoneuropath*"[TI] OR "Chronic Inflammatory Polyneuropath*"[TI] OR "chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy"[TI]) AND (plasmapheresis[TIAB] OR "plasma exchange"[TIAB] OR immunoadsorption[TIAB] OR "double filtration"[TIAB])	232
#05	#3 OR #4	303
#06	#5 AND 1980:2022[DP]	303
#07	#6 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	10
#08	#6 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	15
#09	#6 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	12
#10	#7 OR #8 OR #9	28
#11	#6 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	38
#12	#6 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	54
#13	(#11 OR #12) NOT #10	45
#14	#6 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	105

#15	#14 NOT (#10 OR #13)	57

Cochrane

検索日：2022年12月4日(日)

Search No	Search Strategy	Result
#01	"Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy":ti OR CIDP:ti OR "Chronic Inflammatory Polyradiculoneuropathy":ti OR "Chronic Inflammatory Polyneuropathy":ti OR "chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy":ti	284
#02	plasmapheresis:ti,ab,kw OR "plasma exchange":ti,ab,kw OR immunoadsorption:ti,ab,kw OR "double filtration":ti,ab,kw	1,623
#03	#1 and #2	37
#04	#3 Publication Year from Jan 1980 to August 2022	36
#05	#4 CDSR	4
#06	#4 CCRCT	32

医中誌

検索日：2022年12月4日(日)

No.	検索式	検索件数
#01	多発根ニューロパチー-慢性炎症性脱髄性/TH	2,590
#02	プラスマフェレーシス/TH	4,417
#03	#1 and #2	84
#04	(慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー/TI or 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー/TI or 慢性炎症性脱髄性多発性根神経障害/TI or CIDP/TI) and (血漿浄化/TA or 血漿交換/TA or プラスマフェレーシス/TA or プラズマフェーレシス/TA or 免疫吸着/TA or 二重ろ過/TA or 血漿除去/TA)	81
#05	#3 or #4	158
#06	#5 and (DT=1980:2022)	158
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	3
#08	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	0
#10	#7 or #8 or #9	3
#11	#6 and ランダム化比較試験/TH	2
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	0
#13	#6 and (ランダム化/TA or 無作為化/TA)	1
#14	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	5
#15	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	1

#16	#6 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 介入研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or クロスオーバー研究/TA)	1
#17	(#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16) not #10	7
#18	#6 and (PT=原著論文,総説 CK=ヒト)	39
#19	#18 not (#10 or #17)	34

CIDP

CQ5　　CIDPの治療において、免疫抑制療法は推奨されるか？

PubMed

検索日：2022年12月4日(日)

Search No	Search Strategy	Result
#01	"Polyradiculoneuropathy, Chronic Inflammatory Demyelinating/therapy"[Mesh]	867
#02	"Immunosuppressive Agents"[Mesh] OR "Immunosuppressive Agents"[PA] OR "Mycophenolic Acid"[Mesh] OR "Rituximab"[Mesh]	371,650
#03	#1 AND #2	143
#04	("Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropath*"[TI] OR CIDP[TI] OR "Chronic Inflammatory Polyradiculoneuropath*"[TI] OR "Chronic Inflammatory Polyneuropath*"[TI] OR "chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy"[TI]) AND (azathioprine*[TIAB] OR "mycophenolate mofetil"[TIAB] OR ciclosporin*[TIAB] OR cyclophosphamide*[TIAB] OR rituxima*[TIAB] OR Methotrexate*[TIAB] OR tacroliums*[TIAB])	130
#05	#3 OR #4	215
#06	#5 AND 1980:2022[DP]	215
#07	#6 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	5
#08	#6 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	10
#09	#6 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	4
#10	#7 OR #8 OR #9	14
#11	#6 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	27
#12	#6 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	40

#13	#6 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	75
#14	(#11 OR #12 OR #13) NOT #10	75
#15	#6 NOT (#10 OR #14)	126

Cochrane

検索日：2022年12月4日(日)

Search No	Search Strategy	Result
#01	"Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy":ti OR CIDP:ti OR "Chronic Inflammatory Polyradiculoneuropathy":ti OR "Chronic Inflammatory Polyneuropathy":ti OR "chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy":ti	284
#02	azathioprine*:ti,ab,kw OR "mycophenolate mofetil":ti,ab,kw OR ciclosporin*:ti,ab,kw OR cyclophosphamide*:ti,ab,kw OR rituxima*:ti,ab,kw OR Methotrexate*:ti,ab,kw OR tacroliums*:ti,ab,kw	31,766
#03	#1 and #2	24
#04	#3 Publication Year from Jan 1980 to August 2022	24
#05	#4 CDSR	2
#06	#4 CCRCT	22

医中誌

検索日：2022年12月4日(日)

No.	検索式	検索件数
#01	多発根ニューロパチー-慢性炎症性脱髄性/TH	2,590
#02	免疫抑制剤/TH or Rituximab/TH	175,541
#03	#1 and #2	207
#04	(慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー/TI or 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー/TI or 慢性炎症性脱髄性多発性根神経障害/TI or CIDP/TI) and (免疫抑制/TA or アザチオプリン/TA or ミコフェノール酸モフェチル/TA or シクロスポリン/TA or シクロフォスファミド/TA or シクロフォスファマイド/TA or リツキシマブ/TA or メトトレキサート/TA or タクロリムス/TA or azathioprine/TA or "mycophenolate mofetil"/TA or ciclosporin/TA or cyclophosphamide/TA or rituximab/TA or Methotrexate/TA or tacroliums/TA)	70
#05	#3 or #4	223
#06	#5 and (DT=1980:2022)	223
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	12

#08	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	1
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	1
#10	#7 or #8 or #9	12
#11	#6 and ランダム化比較試験/TH	1
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	0
#13	#6 and (ランダム化/TA or 無作為化/TA)	0
#14	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	8
#15	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	2
#16	#6 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 介入研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or クロスオーバー研究/TA)	1
#17	(#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16) not #10	7
#18	#6 and (PT=原著論文,総説 CK=ヒト)	52
#19	#18 not (#10 or #17)	49

MMN

CQ1　　MMNの診断において、電気生理学的検査は推奨されるか？

PubMed

検索日：2022年12月4日(日)

Search No	Search Strategy	Result
#01	"Polyneuropathies/diagnosis"[Mesh]	8,552
#02	"Electrodiagnosis"[Mesh]	502,601
#03	"Neural Conduction/physiology"[Mesh]	10,572
#04	#1 AND #2 AND #3	228
#05	("multifocal motor neuropath*"[TIAB] OR MMN[TI]) AND (electrodiagnos*[TIAB] OR "nerve conduction study"[TIAB] OR electromyograph*[TIAB] OR "needle EMG"[TIAB] OR NCS[TIAB] OR ultrasound[TIAB] OR "neuromuscular US"[TIAB] OR echosonograph*[TIAB] OR fasciculation[TIAB] OR "conduction block"[TIAB] OR "temporal dispersion"[TIAB])	306
#06	#4 OR #5	525
#07	#6 AND 1980:2022[DP]	525
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	1
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	5
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	9
#11	#7 AND "Review"[PT]	92
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	96
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	10
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	32
#15	(#13 OR #14) NOT #12	27

#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	224
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	195

Cochrane

検索日：2022年12月4日(日)

Search No	Search Strategy	Result
#01	"multifocal motor neuropath*":ti,ab,kw OR MMN:ti,ab,kw	463
#02	electrodiagnos*:ti,ab,kw OR "nerve conduction study":ti,ab,kw OR electromyograph*:ti,ab,kw OR "needle EMG":ti,ab,kw OR NCS:ti,ab,kw OR ultrasound:ti,ab,kw OR "neuromuscular US":ti,ab,kw OR echosonograph*:ti,ab,kw OR fasciculation:ti,ab,kw OR "conduction block":ti,ab,kw OR "temporal dispersion":ti,ab,kw	47,030
#03	#1 and #2	16
#04	#3 Publication Year from Jan 1980 to August 2022	16
#05	#4 CDSR	1
#06	#4 CCRCT	15

医中誌

検索日：2022年12月4日(日)

No.	検索式	検索件数
#01	多巣性運動性ニューロパチー/TH	373
#02	電気診断/TH	140,099
#03	神経伝導速度/TH or 神経興奮伝導/TH	9,132
#04	#1 and (#2 or #3)	84
#05	(多巣性運動性ニューロパチー/TI or 多巣性運動ニューロパシー/TI or 多巣性運動ニューロパチー/TI or 多巣性運動神経障害/TI or 多巣性運動性ニューロパシー/TI or MMN/TI or "Multifocal Motor Neuropathy"/TI) and (電気診断/AL or 電位図/TA or 電気曲線/TA or 神経伝導/AL or 神経興奮伝導/AL or 筋電図/AL or NCS/TA or 神経筋エコー/TA or エコー検査/TA or エコー図/AL or 神経筋超音波検査/TA or 線維束自発電位/TA or 線維束性収縮/TA or 伝導ブロック/TA or 時間的分散/TA)	104
#06	#4 or #5	141
#07	#6 and (DT=1980:2022)	141
#08	#7 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	2
#09	#7 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0

#10	#7 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	0
#11	#8 or #9 or #10	2
#12	#7 and ランダム化比較試験/TH	1
#13	#7 and (RD=ランダム化比較試験)	0
#14	#7 and (ランダム化/TA or 無作為化/TA)	1
#15	#7 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	5
#16	#7 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	5
#17	#7 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 介入研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or クロスオーバー研究/TA)	2
#18	(#12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17) not #11	10
#19	#7 and (PT=原著論文,総説 CK=ヒト)	35
#20	#19 not (#11 or #18)	29

MMN

CQ2　　MMNの治療において、免疫グロブリン療法は推奨されるか？（皮下注、維持を含む）

PubMed

検索日：2022年12月4日(日)

Search No	Search Strategy	Result
#01	"Polyneuropathies/drug therapy"[Mesh]	2,509
#02	"Immunoglobulins, Intravenous/therapeutic use"[Mesh]	12,956
#03	"Immunoglobulins"[Mesh] AND ("Infusions, Subcutaneous"[Mesh] OR "Injections, Subcutaneous"[Mesh])	5,878
#04	#1 AND (#2 OR #3)	694
#05	("multifocal motor neuropath*"[TI] OR MMN[TI]) AND (IVIg[TIAB] OR "intravenous immunoglobulin*"[TIAB] OR SCIg[TIAB] OR "subcutaneous immunoglobulin*"[TIAB] OR (improvement[TIAB] AND "muscle strength"[TIAB]) OR IgM[TIAB] OR (guideline[TI] AND management[TI]))	229
#06	#4 OR #5	879
#07	#6 AND 1980:2022[DP]	879
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	6
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	15
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	11
#11	#7 AND "Review"[PT]	153
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	164
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	86
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	142
#15	(#13 OR #14) NOT #12	114

#16	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	334
#17	#16 NOT (#12 OR #15)	191

Cochrane

検索日：2022年12月4日(日)

Search No	Search Strategy	Result
#01	"multifocal motor neuropath*":ti,ab,kw OR MMN:ti,ab,kw	463
#02	IVIg:ti,ab,kw OR "intravenous immunoglobulin*":ti,ab,kw OR SCIg:ti,ab,kw OR "subcutaneous immunoglobulin*":ti,ab,kw OR (improvement:ti,ab,kw AND "muscle strength":ti,ab,kw) OR IgM:ti,ab,kw	7,443
#03	#1 and #2	52
#04	#3 Publication Year from Jan 1980 to August 2022	50
#05	#4 CDSR	3
#06	#4 CCRCT	47

医中誌

検索日：2022年12月4日(日)

No.	検索式	検索件数
#01	多巣性運動性ニューロパチー/TH	373
#02	Immunoglobulins/TH and (皮下注入/TH or 皮下注射/TH)	1,701
#03	#1 and #2	5
#04	(多巣性運動性ニューロパチー/TI or 多巣性運動ニューロパシー/TI or 多巣性運動ニューロパチー/TI or 多巣性運動神経障害/TI or 多巣性運動性ニューロパシー/TI or MMN/TI or "Multifocal Motor Neuropathy"/TI) and (IVIg/AL or Immunoglobulin/AL or 免疫グロブリン/AL) and (静注療法/AL or 皮下注療法/TA or 皮下注入/AL or 皮下投与/TA or 皮下注射/AL or 筋力の改善/TA or 維持療法/TA)	19
#05	#3 or #4	23
#06	#5 and (DT=1980:2022)	23
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	1
#08	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	0
#10	#7 or #8 or #9	1
#11	#6 and ランダム化比較試験/TH	0

#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	0
#13	#6 and (ランダム化/TA or 無作為化/TA)	0
#14	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	1
#15	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	0
#16	#6 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 介入研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or クロスオーバー研究/TA)	0
#17	(#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16) not #10	1
#18	#6 and (PT=原著論文,総説 CK=ヒト)	7
#19	#18 not (#10 or #17)	7

MMN

CQ3　　MMNの治療において、免疫抑制療法は推奨されるか？

PubMed

検索日：2022年12月4日(日)

Search No	Search Strategy	Result
#01	"Polyneuropathies/drug therapy"[Mesh]	2,509
#02	"Motor Neuron Disease/drug therapy"[Majr]	2,201
#03	"Immunosuppressive Agents"[Mesh] OR "Immunosuppressive Agents"[PA] OR "Steroids"[Mesh] OR "Adrenal Cortex Hormones"[Mesh]	1,289,770
#04	(#1 OR #2) AND #3	988
#05	("multifocal motor neuropath*"[TI] OR MMN[TI]) AND (immunosuppressant*[TIAB] OR "immunosuppressive drug"[TIAB] OR "immunomodulatory treatment"[TIAB] OR "immunosuppressive therapy"[TIAB] OR "immunosuppressive treatment"[TIAB] OR steroid*[TIAB] OR corticosteroid*[TIAB])	40
#06	#4 OR #5	1,016
#07	#6 AND 1980:2022[DP]	893
#08	#7 AND ("Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "meta-analysis"[TIAB])	16
#09	#7 AND ("Cochrane Database Syst Rev"[TA] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[Mesh] OR "systematic review"[TIAB])	32
#10	#7 AND ("Practice Guideline"[PT] OR "Practice Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conference"[PT] OR guideline*[TI] OR consensus[TI])	3
#11	#7 AND "Review"[PT]	132
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	137
#13	#7 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR (random*[TIAB] NOT medline[SB]))	97
#14	#7 AND ("Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Observational Study"[PT] OR "Observational Studies as Topic"[Mesh] OR ((clinical trial*[TIAB] OR case control*[TIAB] OR case comparison*[TIAB]) NOT medline[SB]))	145
#15	#7 AND ("Epidemiologic Methods"[Mesh] OR "Comparative Study"[PT] OR "Multicenter Study"[PT] OR "Validation Study"[PT] OR (("survival analysis"[TIAB] OR cohort*[TIAB] OR comparative stud*[TIAB] OR follow-up stud*[TIAB] OR prospective stud*[TIAB] OR Retrospective study*[TIAB]) NOT medline[SB]))	287

#16	(#13 OR #14 OR #15) NOT #12	258
#17	#7 NOT (#12 OR #16)	498

Cochrane

検索日：2022年12月4日(日)

Search No	Search Strategy	Result
#01	"multifocal motor neuropath*":ti,ab,kw OR MMN:ti,ab,kw	463
#02	immunosuppressant*:ti,ab,kw OR "immunosuppressive drug":ti,ab,kw OR "immunomodulatory treatment":ti,ab,kw OR "immunosuppressive therapy":ti,ab,kw OR "immunosuppressive treatment":ti,ab,kw OR steroid*:ti,ab,kw OR corticosteroid*:ti,ab,kw	58,262
#03	#1 and #2	6
#04	#3 Publication Year from Jan 1980 to August 2022	6
#05	#4 CDSR	3
#06	#4 CCRCT	3

医中誌

検索日：2022年12月4日(日)

No.	検索式	検索件数
#01	多巣性運動性ニューロパチー/TH	373
#02	免疫抑制剤/TH or Steroids/TH or 副腎皮質ホルモン/TH	429,994
#03	#1 and #2	54
#04	(多巣性運動性ニューロパチー/TI or 多巣性運動ニューロパシー/TI or 多巣性運動ニューロパチー/TI or 多巣性運動神経障害/TI or 多巣性運動性ニューロパシー/TI or MMN/TI or "Multifocal Motor Neuropathy"/TI) and (免疫抑制/AL or 免疫調節/AL or Steroid/AL or コルチコイド/AL or ステロイド/AL or 副腎皮質ホルモン/AL)	23
#05	#3 or #4	61
#06	#5 and (DT=1980:2022)	61
#07	#6 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH or 診療ガイドライン/TH)	8
#08	#6 and (RD=メタアナリシス,診療ガイドライン)	0
#09	#6 and (メタアナリシス/TA or システマティックレビュー/TA or 診療ガイドライン/TA)	2
#10	#7 or #8 or #9	8
#11	#6 and ランダム化比較試験/TH	2
#12	#6 and (RD=ランダム化比較試験)	0
#13	#6 and (ランダム化/TA or 無作為化/TA)	1
#14	#6 and (疫学研究特性/TH or 疫学的研究デザイン/TH)	3
#15	#6 and (RD=準ランダム化比較試験,比較研究)	0

#16	#6 and (疫学研究/TA or 疫学的研究/TA or 観察研究/TA or 縦断研究/TA or 後向き研究/TA or 症例対照研究/TA or 前向き研究/TA or コホート研究/TA or 追跡研究/TA or 断面研究/TA or 介入研究/TA or 実現可能性研究/TA or 双生児研究/TA or 多施設共同研究/TA or パイロットプロジェクト/TA or 標本調査/TA or 臨床試験/TA or 第I相試験/TA or 第II相試験/TA or 第III相試験/TA or 第IV相試験/TA or クロスオーバー研究/TA)	1
#17	(#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16) not #10	4
#18	#6 and (PT=原著論文,総説 CK=ヒト)	14
#19	#18 not (#10 or #17)	12

正　誤　表

『慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー，多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン 2024』
（初版・第 1 刷）

下記の箇所に誤りがございました。謹んでお詫びし訂正いたします。

頁	該当箇所	誤	正
Ix	「5. 治療目標」1 行目	身体機能の長期敵改善	身体機能の長期的改善
63	推奨　GRADE	GRADE 2B	GRADE 2C

2026 年 2 月 24 日
株式会社 南江堂