

エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断・重症度分類・治療アルゴリズム

ムの確立に向けて：慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー

分担研究者： 祖父江 元

所属施設名： 名古屋大学医学系研究科

研究要旨

CIDP の各臨床病型の頻度や長期罹患後の予後、重症度分布は国内外とも系統的な検討がなされておらず不明な点が多い。一方で特定疾患としての登録数は近年も年間 500 名前後の増加を示しており、他の神経疾患と比較しても顕著な増加傾向であり、我が国における実態把握は喫緊の課題である。過去に国内における疫学調査は行われてきたものの、臨床的多様性をはじめ他疾患の鑑別に有用な臨床的特徴や長期経過後の重症度を事前に把握するためのバイオマーカー開発の必要性は今も強く望まれる。本研究は他施設共同の CIDP 症例登録システムによる効率的な臨床ならびに電気生理学的情報、画像所見等を網羅したデータベースを構築し、わが国における臨床病型の頻度をはじめ、それぞれの病型における治療反応性や治療予後、疾患の臨床像に即した重症度スケールと分布を明らかにする。

A.研究目的

CIDP は免疫介在性の難治性ニューロパチーであり、多様な臨床病型を有するのが特徴とされる。典型例は対称性・びまん性の障害分布を呈するが、非典型例に関しては様々な臨床像を示すことから、背景とする病態においても多様な因子がかかわる可能性が推定されている。とくに各臨床病型が全体に占める割合や長期罹患後の予後、重症度分布は国内外とも系統的な検討はなされておらず不明な点が多い。過去に有病率・発症率に関する全国疫学調査は本邦で行われたものの、当時用いられていた診断基準

(AAN 診断基準) は現行の基準 (EFNS/PNS 診断基準) と比べて診断特異度に優れるものの感度に劣ることが指摘されていること、また多様な臨床病型を有する CIDP の全容の把握には不足した情報があることが指摘されている。そこで、本研究では多施設共同の CIDP 症例登録システムによる効率的な臨床ならびに電気生理学情報、画像所見等を網羅したデータベースを構築し、わが国における臨床病型の

頻度をはじめ、それぞれの病型における治療反応性や長期予後を把握することで、疾患の臨床像に即した重症度スケールと分布を明らかにする。

B.研究方法

免疫性ニューロパチー研究班 (班長近畿大学楠進教授) との共同企画として、2010 年改訂 EFNS/PNS 診断基準により診断した CIDP 患者の臨床所見を記入式調査票により収集した。調査票には発症年齢や罹病期間、臨床病型など基本情報の他に、治療反応性や経過、握力や MRC スコアによる筋力評価、また INCAT スコアや R-ODS による日常生活レベルの評価による重症度把握など、多面的なスケールを用いて経時的に評価した。さらに神経伝導検査所見、筋肉 CT による筋萎縮評価も同様に経時的に行い、重症度や予後を規定する因子の探索を試みた。また、本研究解析に先立ち、名古屋大学にて 2005 年 1 月から 2014 年 12 月に腓腹神経病理評価を行った CIDP 症例の後方視的解析によるパイロット研究

を行った。

C. 研究結果

2014年12月に事務局である名古屋大学における倫理委員会による審査が完了し、漸次各研究参加施設16施設における倫理委員会審査を開始した。2017年2月末までに15/16施設での承認が完了し、同時期までに新規例登録は7例、既存例登録は94例集積されている。登録時の血清を用いた解析にて軸索-髄鞘間相互作用にかかわる分子を標的とする自己抗体(抗NF155抗体、抗NF186抗体、抗CNTN1抗体)の測定を行い、抗NF155抗体陽性例は11例(10.9%)で確認され、臨床的特徴として遠位優位の障害分布、免疫グロブリン療法に対する治療抵抗性、副腎皮質ステロイド薬の有効性などが挙げられた。電気生理学的特徴としてはF波潜時の延長が挙げられた。抗NF186抗体、抗CNTN1抗体は全例で陰性であった。抗NF155抗体陽性例の病変部神経の超微細形態的観察からは、傍絞輪部の終末ループと軸索の離開が目立ち、これはCIDPとしては稀な所見であり、診断的または病態理解の観点からも従来の脱髄機序とは異なる可能性が予想された。現在までの国内症例におけるパイロット解析からは、臨床病型の頻度は典型的CIDPが50%強を占め、残りはMADSAM, DADS, sensory neuropathyがほぼ同等の頻度(約15%)を占めること、またfocal, motor neuropathyは稀な病型であることが示された。このうちMADSAMは多巣性の障害分布とともにpatchyな有髄線維の脱落を認めるなど特徴的な病理像を呈することが示され、典型例とは異なる病態を背景に有する可能性が示唆された。

D. 考察

本研究により多数例の臨床像が集積されることで、本邦における臨床病型の頻度やいままでに報告されていない特徴的な臨床像を有する症例の存在が明らかになる可能性がある。さらに前向きコホートによる有利な点として、臨床像に対応した重症度、治療

内容と反応性、予後も明らかになることが期待される。また長期の経過観察により診断基準の妥当性の検証も可能となると期待される。

E. 結論

CIDPの各臨床病型の頻度や重症度分布、予後把握のためのコンソーシアム構築が完了した。抗NF155抗体陽性例の頻度や臨床的特徴、病理学的特徴が明らかとなり、また臨床病型に特異的な病態背景の可能性が示唆され、本研究の重要性が確認された。

F. 研究発表

(1) 国内

- | | |
|------------------|--------|
| 口頭発表 | (30) 件 |
| 原著論文による発表 | (1) 件 |
| それ以外(レビュー等)による発表 | (3) 件 |

そのうち主なもの

発表論文

1. 川頭 祐一, 池田 昇平, 高橋 美江, 飯島 正博, 小池 春樹, 勝野 雅央, 祖父江 元: IgM Mタンパク血症を伴うニューロパチー, 末梢神経 Peripheral Nerve 2016;27(1):74-80.
2. 大山 健, 小池 春樹, 高橋 美江, 川頭 祐一, 飯島 正博, 祖父江 元: 炎症性ニューロパチーの新たな展開 IgG4 関連ニューロパチーの臨床と病理. 臨床神経学 2015;54(12):1047-9.

学会発表

1. 飯島 正博, 池田 昇平, 高橋 美江, 川頭 祐一, 小池 春樹, 勝野 雅央, 祖父江 元: CIDP モデルマウスの臨床病理学的特徴と免疫療法に対する有効性の検討. 日本神経学会学術大会, 神戸, 2016
2. 池田昇平, 川頭祐一, 飯島正博, 小池春樹, 勝野雅央, 祖父江元: CIDP の病型別臨床病理学的特徴. 日本神経学会学術大会, 神戸, 2016
3. 小池春樹, 池田昇平, 川頭祐一, 飯島正博, 角谷真人, 海田賢一, 勝野雅央, 祖父江元: 抗neurofascin抗体陽性CIDPの超微形態学的検討. 日本末梢神経学会学術集会, 大阪, 2016

(2) 海外発表

- | | |
|-----------|--------|
| 口頭発表 | (6) 件 |
| 原著論文による発表 | (19) 件 |

それ以外(レビュー等)による発表 (0) 件

そのうち主なもの

発表論文

論文発表

1. Koike H, Kadoya M, Kaida K, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Kato D, Ogata H, Yamasaki R, Matsukawa N, Kira J, Katsuno M, Sobue G: Paranodal dissection in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-neurofascin-155 and anti-contactin-1 antibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017
2. Ohyama K, Koike H, Takahashi M, Kawagashira Y, Iijima M, Watanabe H, Sobue G: Immunoglobulin G4-related pathologic features in inflammatory neuropathies. Neurology. 2015;85(16):1400-7.
3. Ohyama K, Koike H, Katsuno M, Takahashi M, Hashimoto R, Kawagashira Y, Iijima M, Adachi H, Watanabe H, Sobue G: Muscle atrophy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a computed tomography assessment. Eur J Neurol. 2014;21: 1002-10

学会発表

1. Koike H, Takahashi M, Ohyama K, Kawagashira Y, Iijima M, Sobue G: Morphology of nonmyelinating Schwann cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. PNS/Inflammatory Neuropathy Consortium Meeting. Düsseldorf, Germany, 2014.
2. Ohyama K, Koike H, Katsuno M, Takahashi M, Hashimoto R, Kawagashira Y, Iijima M, Adachi H, Watanabe H, Sobue G: Muscle Atrophy in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: A Computed Tomography Assessment. PNS/Inflammatory Neuropathy Consortium Meeting. Düsseldorf, Germany, 2014.

G.知的所有権の取得状況

該当するものなし