

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

研究分担者 祖父江 元

名古屋大学大学院医学系研究科

研究要旨

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（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。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に高く、我が国における実態把握は喫緊の課題である。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 の全容を把握するには不足している情報が多々指摘されている。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、我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。

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、我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に加え、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。

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3月末までに15/16施設での承認が完了し、109例が登録され、2018年3月末まで前向き解析を行った。保存血清を用いた解析にて自己抗体（抗NF155抗体、抗NF186抗体、抗CNTN1抗体、および抗LM1抗体）の測定を行い、抗NF155抗体陽性を11例（10.1%）、抗LM1抗体陽性を5例（4.6%）で確認した。抗NF155抗体陽性例はDADSの病型（遠位部優位の障害分布）を呈することが多く、経静脈的免疫グロブリン療法よりも副腎皮質ステロイド薬が有効性であることなどの特徴を有していた。抗LM1抗体陽性例は全例が典型的CIDPであり、高齢発症で重症例が多い傾向が見られた。電気生理学的には典型的CIDPで遠位潜時とF波潜時の延長が目立った。抗NF155抗体陽性例ではこの傾向がさらに顕著であり、抗体介在性の病態が血液神経関門の脆弱な部位で強く働いている可

能性が示唆された。病理学的には典型的CIDPと比較して非典型的CIDP（MADSAM、DADS、pure sensory）では局所的なonion bulb形成や有髄線維脱落がみられる傾向があった。マクロファージによる髄鞘の貪食像は典型的CIDP、MADSAM、DADS、pure sensoryの四病型全てにおいて一部の症例で確認され、古典的なマクロファージを介した脱髄が共通の病態として存在することが示唆された。マクロファージによる髄鞘病変は絞輪間部に多い例と、ランビエ絞輪部周辺に多い例があり、症例によって病変が偏在していることが示唆された。免疫組織化学染色で示唆された補体沈着部位はランビエ絞輪部/傍絞輪部と絞輪間部の2パターンがあり、髄鞘病変の偏在とおおむね一致していた。一方、典型的CIDPとDADSのうちの抗NF155抗体および抗CNTN1抗体陽性例ではマクロファージによる脱髄像や補体の沈着はみられず、IgG4抗体の傍絞輪部への沈着による髄鞘終末ループと軸索間の離開が伝導障害を惹起していることが示唆された。

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)

口頭発表 (21) 件

原著論文による発表 (0) 件

それ以外(レビュー等)による発表 (1) 件

そのうち主なもの

発表論文

小池春樹、祖父江元. 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. 日本医師会雑誌. 2019; 148: S86-88.

学会発表

池田昇平、深見祐樹、仁紫了爾、川頭祐一、飯島正博、小池春樹、勝野雅央、祖父江元 .CIDP-J のまとめ .第 30 回日本末梢神経学会学術集会 . 2019 年 8 月 金沢

(2) 海外発表

口頭発表 (8) 件

原著論文による発表 (8) 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

Koike H, Nishi R, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Sobue G. Ultrastructural mechanisms of macrophage-induced demyelination in CIDP.

Neurology. 2018; 91: 1051-60.

学会発表

Koike H, Nishi R, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Sobue G. Ultrastructural mechanisms of macrophage-induced demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. 2018 Peripheral Nerve Society Annual Meeting. July 2018. Genoa, Italy.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし