

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

クロウ・深瀬症候群、CIDP の全国レジストリ拡充、診断基準と重症度分類の妥当性を検証し、診療ガイドラインの作成

研究分担者 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

研究要旨

CIDPおよびクロウ・深瀬（POEMS）症候群における、診療ガイドラインの更新または新規作成を行う。また、両疾患の症例レジストリを構築し、将来的には複数の神経免疫疾患の登録へと拡大していく。これらの取り組みにより、国内の神経免疫疾患の治療の標準化、リアルワールドデータの蓄積、およびそれに基づくエビデンスの創出と新規治療開発の促進を目指す。今年度は、CIDPの診療ガイドライン作成委員会を組織し、症例レジストリの構築体制を難病プラットフォームと連携し進めた。

A. 研究目的

（ガイドライン作成）

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: CIDP）、クロウ・深瀬（POEMS）症候群は稀少かつ難治性の末梢神経疾患である。近年、両疾患とも診断基準、治療選択肢が変化している。本研究では、CIDPについては診療ガイドラインの更新が、クロウ・深瀬症候群については診療ガイドラインの新規作成を目的とする。

（症例レジストリ）

CIDP、クロウ・深瀬症候群の症例レジストリを構築し、リアルワールドデータをタイムリーに収集しエビデンスを創出すること、新規治療開発の促進に活用することを目的とする。

B. 研究方法

（ガイドライン作成）

CIDPの診療ガイドラインについては、2013年に、多単性運動性ニューロパチー（multiple motor neuropathy: MMN）とともに、日本神経学会監修で作成された。当研究班の班員、研究協力者を中心としたガイドライン委員会を組織し、2013年版の更新を行う。クロウ・深瀬症候群については、これまで診療ガイドラインはなく、新規に作成する。

（症例レジストリ）

当研究班が中心となり、日本神経免疫学会、日本神経治療学会の後援を受け、日本医療研究開発機構事業である難病プラットフォームと連携して、症例レジストリの構築を進める。レジストリデータの帰属は日本神経免疫学会とする。分担研究者が登録データの活用や新規研究の実施を希望する際には、研究計画を申請し、同学会の承認を得た後に実施する体制を検討してい

る。CIDP、クロウ・深瀬症候群でレジストリの体制を整備した後は、他の免疫性神経疾患へも拡大する。

（倫理面への配慮）

ガイドラインについては、公表された文献のみを扱い、患者のデータや試料は扱わない。症例レジストリについては、計画書完成後に京都大学の中央倫理委員会に申請し、承認後に研究を開始する。

C. 研究結果

（ガイドライン作成）

CIDPは日本神経学会との共同の下で、ガイドライン委員会が組織され、活動が開始された。クロウ・深瀬症候群は、国際的なガイドラインの位置づけにあるCochrane Reviewの改訂時期が先行したため、海外研究者と共同のreview teamを編成した。また、2021年2月に本症候群に対する初の治療薬としてサリドマイドが、診断や治療効果の判定に必須である体外診断薬（血清VEGF）が承認された。国内における本症候群の診療体制が劇的に変化する可能性がある。現場が混乱せずに、標準的な診療が提供できる体制を構築するために、ガイドラインの作成に向けて遅滞なく進める。

（症例レジストリ）

CIDPについては、難病プラットフォームと連携し、研究計画書作成及びデータベース構築を進めている。

D. 考察

（診療ガイドライン）

CIDP、クロウ・深瀬症候群とも病態解明が進むとともに、診療が劇的に変わりつつ

ある。現場に則した各クリニカルクエスチョンに対してエビデンスに基づいた診療ガイドラインを遅滞なく公表することが、診断および治療の標準化と予後の向上につながると考えられる。

(症例レジストリ)

神経免疫疾患の症例レジストリシステムの構築は本邦における新規治療開発の促進と臨床研究の活性化を目標とする。公共性が高く次世代へつなげるシステムを構築し、リアルワールドのデータを収集する仕組みへと育てられるよう、当研究班の班員の意見を取り入れながら進める。

E. 結論

(ガイドライン作成)

CIDP、クロー・深瀬症候群の診療ガイドライン作成について進めた。

(症例レジストリ)

CIDP の症例レジストリの構築に向けて、難病プラットフォームと連携して進めた。

F. 研究発表

- 1) Shibuya K, Tsuneyama A, Misawa S, Suichi T, Suzuki Y, Kojima Y, Nakamura K, Kano H, Prado M, Kuwabara S. Cranial nerve involvement in typical and atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies. *Eur J Neurol.* 27(12):2658-61, 2020
- 2) Shibamiya A, Ohwada C, Ishii A, Mishina T, Nagai Y, Hino Y, Kayamori K, Oshima-Hasegawa N, Muto T, Tsukamoto S, Takeda Y, Mitsukawa S, Mimura N, Iseki T, Misawa S, Kuwabara S, Nakaseko C, Sakaida E. Successful second autologous stem-cell transplantation for patients with relapsed and refractory POEMS syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 56(2):517-520, 2021
- 3) Suichi T, Misawa S, Sekiguchi Y, Shibuya K, Tsuneyama A, Suzuki YI, Nakamura K, Kano H, Kuwabara S. Treatment response and prognosis of POEMS syndrome coexisting with Castleman disease. *J Neurol Sci.* 413:116771, 2020
- 4) Suichi T, Misawa S, Nagashima K, Sato Y, Iwai Y, Katayama K, Sekiguchi Y, Shibuya K, Amino H, Suzuki YI, Tsuneyama A, Nakamura K, Kuwabara S. Lenalidomide Treatment for Thalidomide-refractory POEMS Syndrome: A Prospective Single-arm Clinical Trial. *Intern Med.* 59(9):1149-1153, 2020
- 5) Shibuya K, Tsuneyama A, Misawa S, Sekiguchi Y, Beppu M, Suichi T, Suzuki YI, Nakamura K, Kano H, Kuwabara S. Different distribution of demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy subtypes. *J Neuroimmunol.* 2021 in press

6) Amino H, Shibuya K, Misawa S, Sekiguchi Y, Beppu M, Suichi T, Suzuki YI, Tsuneyama A, Kuwabara S. Membrane property changes in most distal motor axons in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 61(2):2020

2. 学会発表

- 1) 三澤園子. 稀少末梢神経疾患に対するドラッグ・リポジショニングによる新規治療開発. 第61回日本神経学会総会. 2020年8月.岡山
- 2) 水地智基, 三澤園子, 関口縁, 澁谷和幹, 常山篤子, 鈴木陽一, 中村圭吾, 狩野裕樹, 桑原聡. POEMS症候群における寛解導入療法: サリドマイド, レナリドミド, ボルテゾミブの比較. 第61回日本神経学会総会. 2020年8月.岡山

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得: 該当なし
2. 実用新案登録: 該当なし
3. その他: 該当なし