

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

（課題名）病態から見た CIDP の病型分類に関する検討

研究分担者 小池 春樹 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学 准教授  
共同研究者 古川 宗磨<sup>1</sup>、毛利 尚裕<sup>1</sup>、深見 祐樹<sup>1</sup>、飯島 正博<sup>1</sup>、角谷 真人<sup>2</sup>、  
桑原 基<sup>3</sup>、海田 賢一<sup>4</sup>、楠 進<sup>3</sup>、勝野 雅央<sup>1</sup>

<sup>1</sup>名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学、<sup>2</sup>自衛隊中央病院内科、

<sup>3</sup>近畿大学脳神経内科、<sup>4</sup>埼玉医科大学総合医療センター神経内科

## 研究要旨

EFNS/PNSガイドライン2010年改訂版のCIDP診断基準でdefiniteまたはprobableの条件を満たした117例の臨床症候、末梢神経伝導検査所見、腓腹神経病理所見などを検討した。CIDPにおける四大病型（typical CIDP、DADS、MADSAM、pure sensory）のいずれにも腓腹神経生検でマクロファージが髄鞘を貪食することによって生じる脱髄像を認める患者が含まれていた。抗neurofascin 155抗体および抗contactin 1抗体の免疫グロブリンサブクラスはIgG4であり、マクロファージによる脱髄像はみられず、傍紋輪部の髄鞘終末ループ・軸索膜間の接着不全による解離が伝導障害を惹起していると推測された。抗neurofascin 155/contactin 1抗体陽性例は経静脈的免疫グロブリン療法（IVIg）に対する反応性が不良であり、ステロイド、血漿交換、リツキシマブなどによる治療が行われていた。これに対して、抗LM1抗体陽性例では髄鞘への補体沈着とマクロファージによる脱髄像がみられ、IVIgに対する反応性は良好であった。以上のことから、免疫介在性ニューロパチーにおいてマクロファージは変性をおこした有髄線維の除去だけでなく、脱髄の形成にも直接的な役割を果たしており、脱髄性ニューロパチーにおける伝導障害の病態には少なくとも、マクロファージを介したものと自己抗体による髄鞘の接着不全の2つがあることが明らかになった。

## A. 研究目的

CIDP の診断基準は EFNS/PNS ガイドラインの 2010 年改訂版が頻用されてきたが、2021 年に改訂第 2 版が発表され、ランビエ紋輪部・傍紋輪部に対する IgG4 自己抗体陽性例の位置づけなどに関する変更がみられた。今回、自検例の検討により CIDP の病型分類に関する妥当性を検証する。

## B. 研究方法

EFNS/PNSガイドライン2010年改訂版のCIDP診断基準でdefiniteまたはprobableの条件を満たした117例の臨床症候、末梢神経伝導検査所見、腓腹神経病理所見などを検討した。

### （倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守してデザイン、施行されている。個人情報の保護に関しては個人情報保護法を遵守している。本研究におけるヒト末梢静脈血を用いた抗体の探索と

末梢神経生検に際しては、必要性和意義についての患者および家族の理解と、同意に基づくインフォームドコンセントを文書で得ている。血液サンプルと神経生検の検体については個人情報保護のため、個人情報管理者により連結可能匿名化を行っている。連結可能匿名化を行った際の連結表は、鍵のついた棚に厳重に保管されている。研究への参加については同意をした後でも、患者が研究不参加の意思を表明した場合は同意の撤回を可能とし、同意の撤回により対象者が不利益を被ることはないように配慮している。以上を念頭に作成した末梢神経疾患に関する研究計画書はすでに名古屋大学倫理委員会で審議・承認が完了している。なお、ヒトに対する末梢神経生検については通常の診療行為の一環として海外はもちろん、本邦でも従来から行なわれている。

## C. 研究結果

EFNS/PNSガイドライン2010年改訂版の診断基準に基づいた病型別内訳はtypical CIDP 61例、

distal acquired demyelinating symmetric (DADS) 21例、multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy (MADSAM) 15例、pure sensory 15例、pure motor 4例、foal 1例であった。抗neurofascin 155抗体をtypical CIDP 5例とDADS 4例、抗contactin 1抗体をDADS 1例、抗体LM1抗体をtypical CIDP 2例に認めた。四大病型 (typical CIDP、DADS、MADSAM、pure sensory) のいずれにも腓腹神経生検でマクロファージが髄鞘を貪食することによって生じる脱髄像を認める患者が含まれていた。抗neurofascin 155抗体および抗contactin 1抗体の免疫グロブリンサブクラスはIgG4であり、マクロファージによる脱髄像はみられず、傍絞輪部の髄鞘終末ループ・軸索膜間の接着不全による解離が伝導障害を惹起していると推測された。抗neurofascin 155/contactin 1抗体陽性例は経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) に対する反応性が不良であり、ステロイド、血漿交換、リツキシマブなどによる治療が行われていた。これに対して、抗LM1抗体陽性例では髄鞘への補体沈着とマクロファージによる脱髄像がみられ、IVIgに対する反応性は良好であった。

#### D. 考察

古典的なマクロファージによる脱髄は従来のEFNS/PNS診断基準で規定された四大病型 (typical CIDP、DADS、MADSAM、pure sensory) に共通した病態であった。Typical CIDPとDADSには自己抗体陽性例が含まれており、このうち抗neurofascin 155/contactin 1抗体陽性例は特徴的な病態を有することから独立した疾患単位として位置づけられると考えられた。これに対して抗LM1抗体陽性例は従来型のCIDPとして矛盾のない特徴を有しており、従来型のCIDPの範疇に入ると考えられた。

#### E. 結論

今後も新たなCIDPの自己抗体が同定される可能性があり、自己抗体陽性例のCIDPにおける位置づけは病態に基づいて行う必要があることが示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Koike H, Nishi R, Furukawa S, Mouri N, Fukami Y, Iijima M, Katsuno M. In vivo visualization of eosinophil secretion in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an ultrastructural study. *Allergol Int*, in press.

- 2) Koike H, Katsuno M. Emerging infectious diseases, vaccines and Guillain-Barré syndrome. *Clin Exp Neuroimmunol*, in press.
- 3) Koike H, Nishi R, Ohya K, Morozumi S, Kawagashira Y, Furukawa S, Mouri N, Fukami Y, Iijima M, Sobue G, Katsuno M. ANCA-associated vasculitic neuropathies: a review. *Neurol Ther* 2022 Mar;11(1):21-38.
- 4) Koike H, Katsuno M. Paraproteinemia and neuropathy. *Neurol Sci* 2021; 42: 4489-4501.
- 5) Koike H, Iguchi Y, Sahashi K, Katsuno M. Significance of Oligomeric and Fibrillar Species in Amyloidosis: Insights into Pathophysiology and Treatment. *Molecules* 2021; 26: 5091.
- 6) Koike H, Katsuno M. The Ultrastructure of Tissue Damage by Amyloid Fibrils. *Molecules* 2021; 26: 4611.
- 7) Koike H, Katsuno M. The role of macrophages in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurol Clin Neurosci* 2021; 9: 203-210.
- 8) Koike H, Okumura T, Murohara T, Katsuno M. Multidisciplinary Approaches for Transthyretin Amyloidosis. *Cardiol Ther* 2021; 10: 289-311.
- 9) Koike H, Chiba A, Katsuno M. Emerging Infection, Vaccination, and Guillain-Barré Syndrome: A Review. *Neurol Ther* 2021; 10: 523-537.
- 10) Koike H, Katsuno M. Macrophages and Autoantibodies in Demyelinating Diseases. *Cells* 2021; 10: 844.
- 11) Koike H, Mouri N, Fukami Y, Iijima M, Matsuo K, Yagi N, Saito A, Nakamura H, Takahashi K, Nakae Y, Okada Y, Tanaka F, Sobue G, Katsuno M. Two distinct mechanisms of neuropathy in immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis. *J Neurol Sci* 2021; 421: 117305.
- 12) Hsueh HW, Chao CC, Chang K, Jeng YM, Katsuno M, Koike H, Hsieh ST. Unique Phenotypes With Corresponding Pathology in Late-Onset Hereditary Transthyretin Amyloidosis of A97S vs. V30M. *Front Aging Neurosci*. 2022 Jan 26;13:786322.
- 13) Jozuka R, Kimura H, Uematsu T, Fujigaki H, Yamamoto Y, Kobayashi M, Kawabata K, Koike H, Inada T, Saito K, Katsuno M, Ozaki N. Severe and long-lasting neuropsychiatric symptoms after mild respiratory symptoms caused by COVID-19: A case report. *Neuropsychopharmacol Rep* 2022 Mar;42(1):114-119.
- 14) Ando T, Nakamura R, Kuru S, Yokoi D, Atsuta N, Koike H, Suzuki M, Hara K, Iguchi Y, Harada Y, Yoshida Y, Hattori M, Murakami A, Noda S, Kimura S, Sone J, Nakamura T, Goto Y, Mano K, Okada H, Okuda S, Nishino I, Ogi T, Sobue G, Katsuno M. The wide-ranging clinical and genetic features in Japanese families with

- valosin-containing protein proteinopathy. *Neurobiol Aging* 2021; 100: 120.e1-120.e6.
- 15) Yamada S, Hashizume A, Hijikata Y, Ito D, Kishimoto Y, Iida M, Koike H, Hirakawa A, Katsuno M. Ratio of urinary N-terminal titin fragment to urinary creatinine is a novel biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021; 92: 1072-1079.
  - 16) Fukami Y, Iijima M, Koike H, Yamada S, Hashizume A, Katsuno M. Association of serum neurofilament light chain levels with clinicopathology of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, including NF155 reactive patients. *J Neurol* 2021; 268: 3835-3844.
  - 17) Oishi M, Mukaino A, Kunii M, Saito A, Arita Y, Koike H, Higuchi O, Maeda Y, Abiru N, Yamaguchi N, Kawano H, Tsuiki E, Tanaka T, Matsuo H, Katsuno M, Tanaka F, Tsujino A, Nakane S. Association between neurosarcoidosis with autonomic dysfunction and anti-ganglionic acetylcholine receptor antibodies. *J Neurol*. 2021; 268: 4265-4279.
  - 18) Sommer C, Carroll AS, Koike H, Katsuno M, Ort N, Sobue G, Vucic S, Spies JM, Doppler K, Kiernan MC. Nerve biopsy in acquired neuropathies. *J Peripher Nerv Syst* 2021; 26 Suppl 2: S21-S41.
  - 19) Nishi R, Koike H, Ohyama K, Fukami Y, Iijima M, Sobue G, Katsuno M. Association Between IL-5 Levels and the Clinicopathologic Features of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Neurology* 2021; 96: 226-229.
  - 20) 小池春樹, その他のニューロパチー (糖尿病性, 傍腫瘍性, 薬剤性ニューロパチー). In: 永田栄一郎, 伊藤義彰, editor. *脳神経内科学レビュー 2022-23*, 総合医学社, 東京, 235-240, 2022.
  - 21) 小池春樹, 多発ニューロパチー. In: 福井次矢, 高木誠, 小室一成, editor. *今日の治療指針 2022年版*, 医学書院, 東京, 1009, 2022.
  - 22) 小池春樹, 免疫介在性ニューロパチーの超微形態学. In: 鈴木則宏, 荒木信夫, 宇川義一, 桑原聡, 塩川芳昭, edotor. *Annual Review 神経 2021*, 中外医学社 294-301, 2021.
  - 23) 小池春樹, 限局性血管炎に伴う神経障害. In: 下畑享良, editor. *脳神経内科診断ハンドブック*, 中外医学社 559-562, 2021.
  - 24) 小池春樹, 自律神経障害 (多系統萎縮症を含む). In: 福井次矢, 高木誠, 小室一成, editor. *今日の治療指針 2021年版*, 医学書院 990-991, 2021.
  - 25) 小池春樹, 自己免疫性自律神経障害. In: 園生雅弘, 北川一夫, 青木正志, editor. *脳神経疾患最新の治療 2021-2023*, 南江堂, 東京, 254-255, 2021.
  - 26) 小池春樹, ANCA関連血管炎における末梢神経病変. *リウマチ科* 66:608-614, 2021.
  - 27) 小池春樹, 神経疾患研究の現状の課題と展望 全身性疾患における神経障害. *Clinical Neuroscience* 39:1286-1290, 2021.
  - 28) 小池春樹, 自己免疫性自律神経ニューロパチーの臨床像と治療法. *脳神経内科* 95:172-176, 2021.
  - 29) 小池春樹, 純粋自律神経不全症型のレビー小体病と免疫介在性自律神経ニューロパチー. *自律神経* 58:199-203, 2021.
  - 30) 仁紫了爾, 小池春樹, 勝野雅央, 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に伴う末梢神経障害 ANCAとIL-5の意義も含めて. *末梢神経* 32:68-74, 2021.
  - 31) 望月秀樹, 青木正志, 池中建介, 井上治久, 岩坪威, 宇川義一, 岡澤均, 小野賢二郎, 小野寺理, 北川一夫, 齊藤祐子, 下畑享良, 高橋良輔, 戸田達史, 中原仁, 松本理器, 水澤英洋, 三井純, 村山繁雄, 勝野雅央, 青木吉嗣, 石浦浩之, 和泉唯信, 小池春樹, 島田斉, 高橋祐二, 徳田隆彦, 中嶋秀人, 波田野琢, 三澤園子, 渡辺宏久, 水澤英洋, 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, 峰松一夫, 村山繁雄, 望月秀樹, 山田正仁, 日本神経学会将来構想委員会, 脳神経疾患克服に向けた研究推進の提言2020、総論. *臨床神経学* 61:709-721, 2021.
- ## 2. 学会発表
- 1) Koike H. Pathophysiology of CIDP: Insights into classification and therapeutic strategy. 2022 TNS-PNS Winter Symposium. 2022年2月20日. Taipei, Taiwan.
  - 2) Koike H. Pathology of nodal complex in CIDP. 16th International Congress on Neuromuscular Diseases. 2021年5月21-22, 28-29日. オンライン開催.
  - 3) 小池春樹. Case/ATTR アミロイドーシス: 手足のしびれ、下痢/便秘、手根管症候群. 第24回病院総合診療医学会 学術総会. 2022年2月26日. オンライン開催.
  - 4) 小池春樹. 末梢神経疾患の診断と治療 update. 第62回日本神経学会学術大会. 2021年5月19-22日. 京都.

5) 小池 春 樹 . Reassemble polyneuropathy according to the ultrastructural characteristics. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2021 年 5 月 19-22 日. 京都.

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)

1. 特許取得  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
なし。