

CIDP/抗 MAG 抗体関連ニューロパチー/MMN 全国疫学調査

栗山長門¹

青墳佑弥², 三澤園子², 水地智基², 佐藤泰憲³, 中村好一⁴, 福島若葉⁵, 桑原聡²
所属

1. 静岡社会健康医学大学院大学 社会健康医学研究科
2. 千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学
3. 慶應義塾大学大学院医学研究 衛生学公衆衛生学
4. 自治医大大学院医学研究科 公衆衛生学
5. 大阪公立大学大学院医学研究科 公衆衛生学

【研究要旨】

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy:CIDP)、抗 myelin-associated glycoprotein (MAG)抗体関連ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー(multifocal motor neuropathy: MMN)は、稀少かつ難治性の末梢神経疾患である。本邦において CIDP は、2005 年以来、MMN は 2010 年以来、抗 MAG 抗体関連ニューロパチーは初となる全国疫学調査を行い、最新の有病率や治療実態・治療反応性について明らかにすることを目的として、全国疫学調査を実施した。一次調査では、各疾患の有病率、発生率を調査するため、全国の脳神経内科、小児科を有する病院全てを調査票の発送対象とした。2020 年度(2020 年 4 月 1 日～2021 年 3 月 31 日)に当該医療機関にて診療した CIDP、抗 MAG 抗体関連ニューロパチー、MMN 患者の人数、男女比率及び新規診断患者数を調査した。その結果、推定有病者数は CIDP 4180、抗 MAG 抗体関連ニューロパチー 350、MMN 507 であった。人口 10 万人当たりの有病率は、CIDP が 3.31、抗 MAG 抗体関連ニューロパチーが 0.28、MMN が 0.40 であった。一方、10 万人当たりの年間罹患率は、CIDP が 0.36、抗 MAG 抗体関連ニューロパチーが 0.05、MMN が 0.05 であった。CIDP、MMN ともに過去の報告例よりも有病率、罹患率が増加していることが明らかとなった。二次調査の結果からは、初回治療までの罹病期間は CIDP の 7 ヶ月と比較し、MAG、MMN は 20 ヶ月を超えており、緩徐進行であることや診断の難しさが確認された。さらに、各疾患の治療実態・治療反応性・予後関連因子などを明らかにしていく予定である。

A. 研究目的

末梢神経障害は、脊髄神経根・脳神経根と、それより末梢に位置する神経線維及び神経細胞体に主病変が存在する疾患を指す。末梢神経障害には、さまざまな病態によるものが存在するが、自己免疫異常はそのなかでも 1 つの重要な病態である。

近年、自己免疫による末梢神経障害疾患¹⁾である慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(chronic

inflammatory demyelinating polyneuropathy:CIDP)、抗 myelin-associated glycoprotein (MAG)抗体関連ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー(multifocal motor neuropathy: MMN)の病態が明らかとなり、診療ガイドラインも策定されつつあるが、これらは稀少かつ難治性の末梢神経疾患であり、それらに関する全国規模での疫学調査報告は少ない。

近年、自己免疫による末梢神経障害疾患に関して、

新たな治療法も開発されるようになり、正確な患者像の把握が求められている。そこで、神経免疫班と難病疫学研究班が共同で、本邦において CIDP は 2005 年以来、MMN は 2010 年以来、抗 MAG 抗体関連ニューロパチーは本邦初となる全国疫学調査を行い、最新の有病率や治療実態・治療反応性について明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

一次調査では、各疾患の有病率、発生率を調査するため、全国の脳神経内科、小児科を有する病院全てを調査票の発送対象とした。2020 年度(2020 年 4 月 1 日～2021 年 3 月 31 日)に当該医療機関にて診療した CIDP、抗 MAG 抗体関連ニューロパチー、MMN 患者の人数、男女比率及び新規診断患者数などを調査した。

まず、各疾患の特徴を簡潔に列記する。

・慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー(CIDP)

症状・経過

2 ヶ月以上かけてゆっくりと進行する末梢神経障害である。男女比は 3:2 とされる。特異的な抗体は、これまでにみつかっていない上、ギラン・バレー症候群のような先行感染はほとんどない。

診断と検査

髄液検査や、神経伝導検査などを行う。MRI などの画像検査で、脊髄から神経根の肥厚をチェックする事も有用である。

治療

- ・副腎皮質ステロイド薬:内服、点滴ステロイドパルス療法
- ・免疫グロブリン大量療法
- ・血漿浄化療法
- ・免疫抑制剤:シクロホスファミドやアザチオプリンなど
- ・リハビリテーションによって運動機能の改善

・MAG 抗体陽性ニューロパチー

CIDP 同様、(中年以降の)男性に多いとされる。

症状・経過

CIDP 同様、緩徐に進行する末梢神経障害で、四肢のしびれ感と筋力低下が出現する。

原因

MAG は末梢神経の髄鞘を構成しており、MAG (myelin associated glycoprotein:ミエリン随伴性糖蛋白質)抗体によって主に髄鞘が障害される。

診断と検査

髄液検査、神経伝導検査、MAG 抗体が診断に有用である。悪性腫瘍を合併している場合があり、画像や血液検査なども定期的に検査する。

治療

CIDP に準じて行うが、治療に反応しにくいことが多い。

- ・免疫グロブリン大量療法
- ・血漿浄化療法(単純血漿交換)
- ・リツキシマブ(免疫抑制剤)(保険適応なし)
- ・リハビリテーション

多巣性運動ニューロパチー(MMN)

CIDP 同様、緩徐に進行する末梢神経障害が主症状である。中年で発症することが多く、男女比は 2~3:1 で男性に多い。

症状・経過

上肢の筋力低下と筋萎縮で発症することが多く、進行すると下肢にも筋力低下が出現する。感覚障害はなく、筋萎縮性側索硬化症(ALS)と鑑別が必要な場合がある。ALS と違い、構音障害や嚥下障害はない。

原因

ガングリオシド抗体のうち、GM1IgM 抗体が検出される。末梢神経の髄が主に障害される。

診断と検査

髄液検査や、神経伝導検査、GM1 IgM 抗体検査などが実施される。その他、MRI などの画像検査も有用である。

治療

免疫グロブリン大量療法が有効であるが、繰り返し治療が必要な場合が多い。リハビリテーションによって運動機能の改善を図る。その他、CIDP に準じた治療を行う。

これらの診断基準として、欧州神経学会連合/末梢神経学会 2010 年ガイドライン基準 definite/probable²⁾、³⁾を用いて、本調査を実施した。

(倫理面への配慮)

倫理審査、プロトコル登録実施計画書は、神経免疫班の事務局がある千葉大学医学部倫理審査委員会の承認を得た(受付番号 M10011)。本研究は通常の医療行為から情報を収集するため、患者からの書面によるインフォームド・コンセントは免除された。

本調査は後方視的調査であるため、臨床試験としては登録されていない。

C. 研究結果

一次調査:

脳神経内科 2375 施設、小児科 2591 施設に一次調査票を送付した。そのうち回答の得られた施設数は、脳神経内科 701 施設 (30%)、小児科 1218 施設 (47%) であった。

これらの施設において、CIDP 2105 人 (男性 1220 人、女性 868 人、性別不明 17 人)、抗 MAG 抗体関連ニューロパチー 194 人 (男性 152 人、女性 38 人、性別不明 4 人)、MMN 257 人 (男性 176 人、女性 81 人) の患者が登録された。このデータと回答率をもとに解析を行い、全国の推定有病者数は CIDP 4180、抗 MAG 抗体関連ニューロパチー 350、MMN 507 人であった。

人口 10 万人当たりの有病率は、CIDP が 3.31 (男性 4.04、女性 2.65)、抗 MAG 抗体関連ニューロパチーが 0.28 (男性 0.46、女性 0.10)、MMN が 0.40 (男性 0.56、女性 0.25) であった。

一方、2020 年 4 月から 2021 年 3 月までの 1 年間に新たに診断された患者数は CIDP 458 人 (男性 289 人、女性 169 人)、抗 MAG 抗体関連ニューロパチー 60 人 (男性 52 人、女性 8 人)、MMN 59 人 (男性 25 人、女性 34 人) であった。10 万人当たりの年間罹患率は、CIDP が 0.36 (男性 0.47、女性 0.26)、抗 MAG 抗体関連ニューロパチーが 0.05 (男性 0.08、女性 0.01)、MMN が 0.05 (男性 0.04、女性 0.05) であった。

二次調査:

二次調査は 2021 年 12 月に実施した。調査対象は一次調査で当該疾患患者を治療していると回答した施設に二次アンケートを送付して行った。

一次調査において診察患者有りとは回答された脳神経内科 314 施設、小児科 40 施設に対し、調査票を送付し、回答のあった症例データを用いた。回答率はいずれもほぼ 60% であった。

発症年齢の中央値は CIDP が 51 歳、MAG が 66 歳、MMN が 42 歳であり、CIDP の 15 歳未満発症例は 5.2% という結果であった。初回治療までの罹病期間は CIDP の 7 ヶ月と比較し、MAG、MMN は 20 ヶ月を超えており、緩徐進行であることや診断の難しさが

確認された。

続いて治療反応性について調べたところ、CIDP に対してはステロイドより IVIg が選択されている症例が多く、その反応性はいずれも 8 割と高い結果であった。

また、1st line 抵抗性、つまり IVIg、ステロイド、Plasma pheresis 以外の治療薬を導入されている難治例とも言える群は 13% 存在していた。MAG ニューロチーは免疫グロブリンで加療されているケースが多かった。なお、RTX (CD20 陽性細胞に対するモノクローナル抗体; リツキシマブ (rituximab: RTX) の反応性は良好なケースが多かった。MMN ではほとんどが IVIg 治療を行われており、その有効性は高かった。

次に、CIDP の治療に用いられていた治療薬のうち、有害事象によって治療薬の変更や投与量の変更を余儀なくされた頻度を比較した。グロブリンと比較して、ステロイドやシクロスポリン、アザチオプリンなどでは有害事象により十分な治療継続が難しくなる可能性が高いことがわかった。

D. 考察

本研究により、日本における CIDP/抗 MAG 抗体関連ニューロパチー/MMN の疫学および臨床のプロファイルが明らかになった。また、現在の治療で十分な効果が得られない難治性症例の割合と特徴を明らかにした。この全国調査研究の結果は、疾患登録からのプロスペクティブなデータと組み合わせることで、今後、診療ガイドラインに明示できるとともに、新しい治療戦略を考えるための重要な疫学的な基礎データとなると考えられる。

E. 結論

CIDP、抗 MAG 抗体関連ニューロパチー、MMN における有病者数、有病率、罹患率について報告した。CIDP、MMN ともに過去の報告例よりも有病率、罹患率が増加していることが明らかとなった。今後、さらに二次調査の結果を集計し、各疾患の治療実態・治療反応性・長期予後・予後関連因子を明らかにしていく。

F. 参考文献

1. Cornblath DR, Asbury AK, Albers JW, Feasby TE. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating

- polyneuropathy (CIDP). *Neurology*. 1991;41:617-618.
2. 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. *Eur J Neurol*. 2010;17:356-363.
 3. Rajabally YA, Nicolas G, Piéret F, Bouche P, Van den Bergh PYK. Validity of diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a multicentre European study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:1364-1368.

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Aotsuka Y, Misawa S, Suichi T, Shibuya K, Nakamura K, Kano H, Otani R, Morooka M, Ogushi M, Nagashima K, Sato Y, Kuriyama N, Kuwabara S. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of CIDP in Japanese nationwide survey: analyses of 1257 diagnosis-confirmed patients. *Neurology* 2024, 102:e209130. Online ahead of print
2. 学会発表
 - 1) 青墳佑弥、三澤園子、水地智基、佐藤泰憲、栗山長門、桑原聡. CIDP/抗 MAG 抗体関連ニューロパチー/MMN 全国疫学調査. 第 64 回日本神経学会学術大会 2023 年 6 月 3 日、千葉

H. 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