

日本神経治療学会 / 日本神経免疫学会合同
治療ガイドライン 縮刷版(案)

ギラン・バレー症候群 (GBS) / 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー
(CIDP)
治療ガイドライン

はじめに

このガイドラインはギラン・バレー症候群 (GBS) および慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) に対して現在施行されている治療法のエビデンスを示すものである。GBS および CIDP は、神経疾患の中でも治療法の有効性に関する多くのエビデンスが明らかにされてきた疾患である。このことは GBS と CIDP が適切な治療法の選択と実施によって、治療効果が十分に期待できる疾患であることを示すものである。両疾患はあらゆる年代に発症しうる疾患であり、その発症様式、症候、病態は個々の症例により多彩であり、治療に対する反応性も症例により異なることが知られている。臨床医は個々の症例に特有な臨床症候に配慮し、最もふさわしい治療法を選択し、治療の効果を上げる必要がある。このガイドラインはそのための指針となるものである。

このガイドラインの基礎になる文献は、The Cochrane database、MEDLINE により検索を行い、選択した。さらに和文誌についても医学中央雑誌から検索し選出した。治療法に関する各々の文献のエビデンスレベルは Agency for Health Care Policy and Reserch (AHCPR) に基づき評価した。

AHCPR スケール

Level of Evidence	Study Design
I a	ランダム化比較試験のメタアナリシスによる (Evidence obtained from meta-analysis of randomized controlled trials)
I b	少なくとも一つのランダム化比較試験による (Evidence obtained from at least one randomized controlled trial)
II a	少なくとも一つのよくデザインされた非ランダム化比較試験による (Evidence obtained from at least one well controlled study without randomization)
II b	少なくとも一つの他のタイプのよくデザインされた準実験的な研究による (Evidence obtained from at least one other type of well designed Quasi-experimental study)
III	よくデザインされた非実験的記述的研究による。比較研究、相関研究、ケースコントロール研究など (Evidence obtained from well designed non experimental descriptive studies; such as comparative studies, correlation studies and case control studies)
IV	専門家委員会のレポートや意見 and / or 権威者の臨床試験 (Evidence obtained from expert committee reports or opinions and / or clinical experience of respected authorities)

(US Department of Health and Human Services: Agency for Health Care Policy and Research, Clinical Practice Guidelines No. 1, Acute pain Management: operation or medical procedures and trauma. AHCPR Publication No. 92-0032, 1993, p107)

ギラン・バレー症候群 (GBS) 治療ガイドライン

- 1 GBS の概要
- 2 GBS の治療方針
 - a 治療法の選択
 - b 重症例の管理
 - c 疼痛に対する管理
 - d 再燃、再発時の治療方針
 - e 軸索障害型 GBS の治療方針
 - f 小児 GBS の治療方針
- 3 Fisher 症候群の治療方針
- 4 GBS の治療法
 - a 血液浄化療法
 - b 免疫グロブリン静注療法
 - c 副腎皮質ステロイド
 - d 保存的療法

1. GBS の概要

ギラン・バレー症候群 (GBS) は、1859 年 Landry により最初に記載され(1)、その後 1916 年に Guillain、Barré、Strohl らにより報告されて以来知られるようになった(2)。GBS はその発症様式、臨床症候、脳脊髄液所見ならびに経過に特徴を有する末梢神経疾患である。病理学的には炎症所見を伴う脱髄が主体であり、急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy : AIDP) とほぼ同義語であると考えられてきた(3)。しかし近年、電気生理学的ならびに組織学的検討により、従来 AIDP とは異なり一次的に末梢神経の軸索が障害される軸索障害型 GBS の存在が知られるようになった(4)。現在、GBS は脱髄型 GBS と軸索障害型 GBS の両者を含み、前者は AIDP として、後者は運動神経の軸索が障害される acute motor axonal neuropathy (AMAN) と感覚神経の軸索も障害される acute motor sensory axonal neuropathy (AMSAN) とに分けられている(5)。また、軸索障害型 GBS は *Campylobacter jejuni* 感染の関連が強く示唆されている。

GBS の病態は、ウイルスや細菌感染などが契機となって引き起こされる自己免疫性疾患と考えられている。血清中に各種の抗糖脂質抗体が出現することが報告されており、何らかの感染因子が免疫系を刺激し、抗体産生を促しているのではないかと推察されている。ガングリオシドをはじめとする糖脂質は末梢神経の髄鞘を構成しており、一部の例では抗糖脂質抗体が、標的となる抗原部位に特異的に結合することによって、末梢神経障害を引き起こしているものと考えられている。

GBS は世界中のあらゆる地域で発症し、人口 10 万人あたりの年間発生率は 0.6~1.9 人前後とされる。本邦の年間発生率は 1998 年の厚生省免疫性神経疾患調査研究班の全国調査では人口 10 万人あたり 1.15 人であった。平均発症年齢は 39 歳で、男女比は 3:2 とやや男性に多く認められた(6)。GBS の約 7 割に先行感染症状が認められ、上気道炎症状、次いで胃腸症状が多い。先行感染の主要な病原体は *Campylobacter jejuni*、サイトメガロウイルス、Epstein-Barr ウイルス、*Mycoplasma pneumoniae* である(7)。

GBS の基本的な臨床症状は、四肢の弛緩性麻痺、深部反射消失を主徴とする多発ニューロパチーである。約 7 割で前駆症状として上気道感染、下痢などの先行感染症状を呈する。典型的な例では、前駆症状から数日~数週間後に下肢から筋力低下が始まり、次第に上肢へ拡大する。脳神経障害がみられることが多く、5 割に顔面神経麻痺、3 割に球麻痺、1 割に外眼筋麻痺を伴う。深部反射は消失ないし低下する。また、多くの例で手袋靴下型の異常感覚を認める。発症初期に大腿部、臀部、腰背部に疼痛を伴うことがある。重症例では呼吸筋が侵され、人工呼吸器の装着を必要とする場合がある。不整脈、高血圧、起立性低血圧など自律神経障害が約半数にみられる。神経症候の進行は急速で、通常 4 週以内にピークに達する。その後回復が始まり、单相性の経過をたどる。

診断基準は 1978 年に Asbury らによって提唱された(8)。その後改訂され、現在は Asbury と Cornblath による GBS 診断基準が頻用されている(表 1)(9)。また、GBS の重症度には Hughes の functional grade が使用されることが多い。(10)

Grade 0 正常

Grade 1 軽微な神経症候を認める

Grade 2 歩行器、またはそれに相当する支持なしで 5m の歩行が可能

Grade 3 歩行器、または支持があれば 5m の歩行が可能

Grade 4 ベッド上あるいは車椅子に限定(支持があっても 5m の歩行が不可能)

Grade 5 補助換気を要する

Grade 6 死亡

GBS の予後は一般に良好であり、多くは 6 か月以内に自然治癒するとされていたが(11)、英国で行われた調査結果では、発症 1 年後に 8%の患者は死亡、9%は神経症候が遷延化して介助なしで歩行不能であり、走ることができるまでに回復した症例は 62%にとどまっていた(12)。

GBS の予後不良因子として、高齢者、先行感染として下痢症状の存在、発症時およびピーク時に高度の麻痺があること(特に人工呼吸を必要とする呼吸筋麻痺) 電気生理学的に軸索障害を疑わせる所見を有することなどがある(13、14)。

GBS にはいくつかの亜型が提唱されている(15)。外眼筋麻痺、運動失調、深部反射消失を主徴とする Fisher 症候群、感覚障害を欠く純粹運動型 GBS、咽頭・頸部・上腕部に筋力低下が限局する咽頭・頸部・上腕型 GBS、両下肢に限局した筋力低下を呈する対麻痺型 GBS などである。Fisher

症候群では IgG 抗 GQ1b 抗体が血清に高率に検出されることが知られており(16)、病態と密接に関連している。

参考文献

1. Landry O: Note sur la paralysie ascendante aigue. *Gaz Hebd Med Paris* 472: 486, 1859
2. Guillain G, et al: Sur un syndrome de radiculonevrite avec hyperalbuminose du liquide cephalo-rachidien sans reaction cellulaire: remarques sur les caracteres cliniques et graphiques des reflexes tendineux. *Bull Soc Med Hop Paris* 40: 1462, 1916
3. Arnason BGW, et al: Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. In: *Peripheral Neuropathy* (Dyck PJ, Thomas PK, et al. eds) 3rd ed. pp1437-1497, WB Saunders TE. et al: Philadelphia, 1993
4. Feasby TE, et al: An acute axonal form of Guillain-Barré polyneuropathy. *Brain* 109: 1115-1126, 1986
5. Griffin JW, et al: Pathology of the motor-sensory axonal Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 39: 17-28, 1996
6. 斉藤豊和、他：Guillain-Barré 症候群全国疫学調査：第一次アンケート調査の結果報告．厚生省免疫性神経疾患調査研究班平成 10 年度報告書: 59-60, 1999
7. Jacobs BC, et al: The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *Neurology* 51: 1110-1115, 1998
8. Asbury AK, et al: Criteria for diagnosis of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 3: 565-566, 1978
9. Asbury AK, et al: Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 27: S21-24, 1990
10. Hughes RAC, et al: Control trial of prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* ii: 750-753, 1978
11. Beghi E, et al: Guillain-Barré syndrome: clinico-epidemiologic features and effect of influenza vaccine. *Arch Neurol* 42: 1053-1057, 1985
12. Rees JH et al: Epidemiological study of Guillain-Barré syndrome in southeast England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64: 74—77, 1998
13. Winer JB et al: Prognosis in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2 : 1202-1203, 1985
14. The prognosis and main prognostic indicators of Guillain-Barré syndrome. A multicentre prospective study of 297 patients. The Italian Guillain-Barré Study Group. *Brain* 119: 2053-2061, 1996
15. Ropper AH, et al: Guillain-Barré syndrome, p18-21, 106-121, 128-145, FA Davis Company Philadelphia, 1991
16. Chiba A, et al: Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. *Ann Neurol* 31: 677-679, 1992

2. GBS の治療方針

a. 治療法の選択

GBS に対しランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) で有効性が確立されている治療法は単純血漿交換 (plasma exchange: PE) および免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin: IVIg) である(1-4)。PE および IVIg は同等の有効性を示すことが明らかになっている。しかし、現時点では PE と IVIg のいずれを第一選択とすべきかという点に対するエビデンスはない。そのため、それぞれの治療法の長所、短所とともに、患者側の要因 (性、年齢、基礎疾患、合併症など) を考慮して、患者に十分なインフォームドコンセントを得て、治療法を選択する必要がある。

IVIg はヒト免疫グロブリン 400mg/kg/日 を 4—6 時間かけてゆっくり点滴静注し、これを 5 日間、連日投与する方法が行われる(5、6)。患者が 高齢者あるいは小児、 体重 40Kg 未満の患者、 頻脈、不整脈、著明な血圧の変動など心血管系の自律神経障害を有する、 循環不全状態にある、 全身感染症を合併する場合は、PE が施行困難であり、IVIg が第一選択となろう。一方、IVIg は免疫グロブリン製剤に対してショック、過敏症の既往のある患者には禁忌であり、さらに、IgA 欠損症、腎機能障害、脳・心血管障害またはその既往のある患者、血栓・塞栓症の危険性の高い患者の場合、免疫グロブリン製剤は慎重投与である。そのような場合は、PE を選択する必要がある。PE は 1 回につき、40ml/kg 体重の血漿処理を行う。その際副作用としての血圧低下に十分な留意が必要である。また、PE の置換液にはアルブミンを用い、新鮮凍結血漿は使用すべきではない(7)。発症後 7 日以内のできるだけ早期に治療を開始することが重要であり、予後を決定するとされている。また、PE の至適回数については、比較的軽症な 5m 以上歩ける場合には 2 回、5m 以上歩けない中等症以上には合計 4 回が至適であることが欧米の大規模試験で示されている(8)。

PE と IVIg の有効性には有意差はないが、治療法の簡便性や上記に述べたような幅広い適応があることから、IVIg が治療の第一選択とされることが多い。

本邦で高頻度を選択される二重膜濾過血漿交換 (double-filtration plasmapheresis: DFPP)、免疫吸着 (immunoabsorption plasmapheresis: IAPP) はエビデンスを踏まえた治療法としては確立していないが、PE と同等の有効性を示唆する少数例での報告はある(9、10)。PE に準じて、一回につき 40mg/kg 体重の血漿処理を行う。DFPP、IAPP の至適回数は確立していないが、7 回を目安とする。

副腎皮質ステロイドは、RCT により経口、静注療法のいずれも有効性は否定されており、単独での使用は行うべきではない(11、12)。

b. 重症例の管理

呼吸筋麻痺、球麻痺、不整脈や血圧の変動などの自律神経障害はしばしば死因に結びつくことがある。このような重症例の場合では特に全身管理が重要となる。心電図、血圧、血中酸素飽和

度などをモニターできる集中治療室での管理が望ましい(13)．呼吸筋麻痺に対しては、患者が呼吸苦を自覚したり、喀痰の排出が困難な場合、肺活量や血液ガス分析をくり返し施行する．努力性肺活量が 20ml / kg 以下の場合、または肺活量の測定が困難な場合でも PaO₂ が 60mmHg 以下、または PaCO₂ が 50mmHg 以上の場合には速やかに気管内挿管を行う．努力性肺活量が 10～15ml / kg 以下となったら、人工呼吸管理を考慮する(14)．呼吸筋麻痺は長期化する場合があります、特に高齢者や呼吸器系の基礎疾患がある場合、人工呼吸管理が 1 か月以上にわたる場合には、気管切開を行う必要がある(15)．呼吸不全に伴う細菌性肺炎や無気肺などの合併に対して、予防や早期治療に努める．嚥下障害が強い場合では経管栄養を行う．心血管系の自律神経障害に対しては、心電図や自動血圧計によるモニタリングを行う．不整脈に対しては一時的なペースメーカーの装着を必要とすることがある(16)．排尿障害に対しては、尿路感染症に留意して導尿などによる管理が必要である．

尿崩症、ADH 分泌異常症が合併することがあるので、尿量、脱水の有無、血清および尿の浸透圧と電解質を随時チェックして必要に応じて速やかに対応する．

運動障害が高度で長期臥床を伴う場合、深部静脈血栓症などを合併することがあるため、弾性ストッキングなどを適宜着用させて予防に努める．また長期臥床による廃用性の筋萎縮、関節拘縮は機能予後に大きく影響するため、時期に応じた適切なリハビリテーションが必要である．

c．疼痛に対する管理

GBS では、しばしば疼痛が問題となる．発症初期に大腿部、臀部、腰背部などに激痛を訴えることがある(17、18)．非麻薬系鎮痛剤を用いて対処するが、改善されない場合は麻薬系鎮痛剤を用いてコントロールを図る．坐骨神経痛様の激しい痛みに対しては、硬膜外ブロックが効果的なことがある(19、20)．さらに、回復過程においても神経再生に伴って疼痛が生じることがある．これは運動などで増悪するためリハビリへの制限となり、機能予後を低下させる一因となるので、種々の鎮痛剤や抗うつ剤、抗けいれん剤の服用でコントロールを図る．

d．再燃、再発時の治療方針

治療により筋力低下が改善した後に、症状が再燃する場合がある．初回治療法の差異による再燃頻度に対する見解は一致していないが、再燃した場合には、初回治療にかかわらず再度同様の治療を施行することで改善がみられることがいくつかの報告で示されている(21-25)．

時に、GBS の再燃の診断で再度同様の治療を行ったにもかかわらず、再燃をくり返す場合がある．その中に CIDP が混在している可能性があるため注意が必要である(26、27)．

完全に症状が回復した後、数年を経ておこる再発性 GBS に対しても、初回と同様の免疫治療を行うことで改善がみられる(28)．

e. 軸索障害型 GBS の治療方針

軸索障害型 GBS を対象とした臨床試験は、海外・本邦を含めてまだないが、軸索障害型 GBS との関連が指摘されている抗ガングリオシド抗体陽性 GBS に対する治療の報告は散見される。Yuki らによると、1992 年のオランダでの大規模な RCT にエントリーした 132 例中、25 例(19%)が、抗 GM1b 抗体陽性で *Campylobacter jejuni* などの消化器系先行感染を認めており、また、これらの症例は急速な進行と高度な運動障害を特徴とし、治療に関しては IVIg が有効であったとしている(29)。Kuwabara らは、IgG 抗 GM1 抗体陽性を示す GBS24 例を IVIg 群(10 例)と血液浄化療法群(14 例)とにわけて検討し、IVIg 群で機能改善度および著明改善率が有意に高く、IgG 抗 GM1 抗体陽性を示す GBS では、IVIg は血液浄化療法よりすぐれた治療である可能性が示された(30)。軸索障害型 GBS が欧米より多く存在する本邦では、この病型に対する治療法の開発が望まれる。

f. 小児 GBS の治療方針

小児 GBS を対象とした大規模な RCT はなく、少数例での治療の報告があるのみである。IVIg 400mg~2g/kg/day 1~5 日間にて速やかな改善がみられ、有効な治療法であると考えられる。Gurses らは小児 GBS18 例に対し、IVIg (1g/kg/日・2 日間)投与群 9 例と非投与群 9 例を比較し、IVIg 投与群での速やかな回復を示した(31)。Zafeiriou らは、小児 GBS において歩行機能の回復期間を短縮するために、IVIg (2g/kg) 一回投与が有効であることを報告した(32)。さらに、Singhi らは重症小児 GBS 33 例に対して IVIg (400mg/kg/日・5 日間)を投与し、呼吸筋障害の進行を抑え、気管内挿管や人工呼吸器管理を多くの症例で回避しえたと報告した(33)。以上の臨床試験の結果から、小児 GBS においても IVIg は有効な治療法であると考えられる。

3. Fisher 症候群の治療方針

多くは单相性の経過で数週間以内に自然回復するため、積極的な治療はあまり行われておらず、大規模な臨床試験はない。少数例の検討では、血液浄化療法や IVIg が回復を迅速化するという報告がなされている(34、35)。本疾患は予後良好であり、数週間で回復するため、治療の必要性については個々の症例にあわせて適宜判断する。

その他の GBS の亜型である咽頭・頸部・上腕型 GBS や対麻痺型 GBS も GBS に準じた治療を行う。

4. GBS の治療法

a. 血液浄化療法

血液浄化療法は、血中から GBS の発症に関与する液性因子を除去することを目的とする治療法である。1978 年、Brettle らが GBS に対する血液浄化療法の有効性を最初に報告して以来(36)、血液浄化療法が相次いで施行されるようになり、現在までに RCT が多数行われている(1、2)。血

液浄化療法で用いられるのは、PE、DFPP、IAPPの3方法である。欧米ではほとんどがPEであり、現在までに行われているRCTがPEを対象としている。一方、本邦ではDFPP、IAPPが高頻度に用いられてきた(37)。

一般的に血液浄化療法では低血圧、発熱、悪心・嘔吐、頭痛、蕁麻疹、呼吸困難、不整脈、出血傾向、血栓症、ショック、感染症などに留意する必要がある。小児、高齢者、体重40kg未満の患者、自律神経障害や循環不全、腎障害を認める患者、全身性感染症を合併する患者には適さない。また、ACE阻害剤を内服している患者では一部の膜で血圧低下などがみられることがあるので注意が必要である。

本邦では、保険診療上、すべての血液浄化療法が月7回まで認められている。

(1) 単純血漿交換 (plasma exchange : PE)

GBSの血液浄化療法について、現在までに2つの大規模なRCTがあり、その有効性が確立している。1985年の北米におけるRCTは血漿200~250ml/kgを7~14日間で交換する方法を用いた。重症GBS245例をPE群122例および対症療法群123例にわけて比較検討した結果、PE群では人工呼吸器離脱が平均24日、歩行可能までの期間は平均28日と対症療法群に比べ早かった。さらに、長期経過の改善度はPE群で有意に高かった。また7日以内に治療を開始した症例はそれ以上経過した時点で治療を開始した症例に比べ、障害の改善に要する日数が短く、結論として、発症7日以内にPEを施行することが特に重要であると報告した(1)。1987年、フランスにおけるGBS220例による多施設RCTでは、PE群109例、対症療法群111例で治療効果を検討した。機能障害の改善までの期間、人工呼吸器使用率、人工呼吸器離脱までの期間、介助による歩行までの期間、自力歩行までの期間、入院期間いずれの評価項目においてもPE群が有意に優れていたと報告した。

(2) 二重膜濾過血漿交換 (double filtration plasmapheresis : DFPP) および免疫吸着 (immunoadsorption plasmapheresis : IAPP)

PEと比べDFPP、IAPPともに大規模なRCTによる有効性の検討は少ない。Dinerらによる76例の検討では、IVIg、PE、IAPPのRCTを行い、この3群間において治療効果に明らかな有意差を認めなかったことから、IAPPはPEと同等の有効性があると報告し(38)54例のGBSをPE群、IAPP群、IAPP+IVIg併用群の3群にわけて検討したHauptらの前向きな検討においても、IAPP群とPE群では効果に差異がなかったと報告した(10)。本邦ではDFPP群が血液浄化非施行群に対して有意に改善がみられたという報告(9)や、過去のPEの報告例との比較から、IAPPが優れているとする報告(39)などがあり、少数例の検討ながらもDFPPやIAPPの有効性が示唆されている。

b. 免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin : IVIg)

GBSに対してはじめてIVIgを試みたのは1988年のKleywegらで、症例によっては有効な治療

法であると報告した(40) . IVIg による正確な効果発現機序は不明であるが、患者の免疫機構を刺激、抑制、調節することにより免疫応答機構全体を調節し、病態の改善に關与しているものと考えられている(41-43) .

すでに PE が GBS の治療法として確立していたため、PE を対照とした比較試験によってその有効性が論じられており、プラセボ対照の比較試験は行われてはいない .

van der Meché らは、発症 2 週間以内の急性期 GBS 150 例について IVIg と PE との比較試験を行い、IVIg では 53% に、PE では 34% に有効性を認め、IVIg は PE と比較して同等以上の治療法であると報告した(3) . Bril らは、GBS 患者 50 例において IVIg と PE との比較試験を行い、治療後 1 か月における改善度に両群間で差を認めなかったと報告した(44) . さらに、Plasma Exchange / Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group による報告では、発症後 2 週間以内の成人 GBS 383 例を対象とした国際的多施設 RCT を施行し、IVIg 群、PE 群、IVIg+PE の併用療法群の 3 群にわけて比較検討した . その結果、4 週後の改善度について IVIg 群、PE 群および IVIg+PE の併用療法群はいずれもほぼ同程度の有効性を示した . 以上より、IVIg と PE は同等の治療効果があり、両者を併用しても効果に差がないことが示された(4) .

近年、本邦においても急性期 GBS 53 例において IVIg と血液浄化療法との小規模な RCT が行われた(6) . 多施設での試験のため、血液浄化療法には DFPP、IAPP が混在しているが、欧米における比較試験とほぼ同様に、IVIg と血液浄化療法とに同程度の有効性があることが確認された .

副作用では投与初期に頭痛、悪寒、筋肉痛、胸部苦悶感などがみられることがあり、その他、血栓塞栓症（脳血栓、肺梗塞）、無菌性髄膜炎、皮疹、尿管壊死などが報告されている .

IVIg は免疫グロブリン製剤に対してショック、過敏症の既往のある患者には禁忌であり、さらに、IgA 欠損症、腎機能障害、脳・心血管障害またはその既往のある患者、血栓・塞栓症の危険性の高い患者の場合、免疫グロブリン製剤は慎重投与である(45、46) .

c . 副腎皮質ステロイド

多発神経炎に対して副腎皮質ステロイドの効果が報告されていた時期があるが、現在は経口投与、静注療法ともに有効性は否定されている .

1978 年、Hughes らは GBS に対するはじめての副腎皮質ステロイドの RCT を施行し、副腎皮質ステロイドの有効性を否定した . この報告では、44 例の GBS 患者をプレドニゾン投与群(60mg/日・7 日間、次いで 40mg/日・4 日間、30mg/日・3 日間その後中止) と非投与群とに分け、1、3、12 か月後の神経症状を比較した . その結果、投与群は非投与群よりもむしろ改善が悪いという結果が報告された(11) . その後、1993 年に Guillain-Barré Syndrome Steroid Trial Group が GBS 242 例でメチルプレドニゾンの静注療法（500mg/日、5 日間）の効果を検討した . その結果、副腎皮質ステロイド群とプラセボ対照群では神経機能障害度、肺活量、人工呼吸器を必要とした期間、独歩可能までの期間、副作用、再発、電気生理学的所見のいずれの評価項目においても有意な差は認めなかったと報告した(12) . これらの結果をふまえて、現在では副腎皮質ステロイドの単独

療法の有効性は内服療法、静注療法のいずれも否定されている。

IVIg との併用療法に関しては、オープン試験での検討結果が報告されている(47)。この報告では、IVIg とメチルプレドニゾロン (500mg/日、5日間) の併用療法群 25 例と IVIg 単独治療群 74 例とを比較検討した。その結果、4 週後の改善度は併用療法群でより高く、独歩可能になるまでの平均期間が短縮したことより、併用療法は IVIg 単独治療より効果的であると報告した。今後さらに RCT の結果が待たれる。

f. 保存的療法

呼吸筋麻痺、球麻痺、不整脈や血圧の変動などの自律神経障害がみられるような重症例では全身管理を十分に行い、心電図モニター、呼吸管理、経腸栄養、理学療法など施行できる集中管理室において治療することが望ましい。長期臥床にともなう深部静脈血栓症の合併予防に、弾性ストッキングなどを着用させることもある。尿路感染や誤嚥性肺炎などの感染予防も重要である。廃用性の筋萎縮、関節拘縮などを予防し、病状の早期回復のために、適切なりハビリテーションが必要である。他動的関節可動域訓練では関節や麻痺筋の損傷をおこすことがあるため、過度の伸展を行わないよう注意する必要がある。

参考文献

1. (Ib) Guillain-Barré Syndrome Study Group: Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 35: 1096-1104, 1985
2. (Ib) French Cooperative Group in plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 22: 753-761, 1987
3. (Ib) van der Meché FGA, et al: A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *New Engl J Med* 326: 1123-1129, 1992
4. (Ib) Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group: Randomized trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 349: 225-230, 1997
5. (IV) Sater RA, et al.: Treatment of Guillain-Barré syndrome with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 51: S9-S15, 1998
6. (IV) 野村恭一：AIDP をめぐる最近の話題，免疫グロブリンによる Guillain-Barré 症候群の治療．*神経免疫* 7(2): 203-209, 1999
7. (IV) 熊崎正夫：血液製剤の使用指針．血液製剤の使用にあたって．財団法人血液製剤調査機構編 p16-20, 2000
8. (Ib) French Cooperative Group on plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 41: 298-306, 1997

9. (III) 桑原 聡、他：ギラン・バレー症候群における二重濾過法,免疫吸着法によるプラズマフェレーシスの有効性．臨床神経 36: 289-292, 1996
10. (II) Haupt WF, et al: Apheresis and selective adsorption plus immunoglobulin treatment in Guillain-Barré syndrome. Ther Apher 4: 198-200, 2000
11. (Ib) Hughes RAC, et al: Control trial of prednisolone in acute polyneuropathy. Lancet ii: 750-753, 1978
12. (Ib) Guillain-Barré syndrome steroid trial group: Double blind trail of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. Lancet 341: 586-590, 1993
13. (IV) Hund EF, et al: Intensive management and treatment of severe Guillain-Barré syndrome. Crit Care Med 21: 433-446, 1993
14. (IV) Ropper AH, et al: Guillain-Barré syndrome: management of respiratory failure. Neurology 35: 1662-1665, 1985
15. (IV) Lawn ND, et al: Tracheostomy in Guillain-Barré syndrome. Muscle Nerve 8: 1058-1062, 1999
16. (IV) Emmons PR, et al: Cardiac monitoring and demand pacemaker in Guillain-Barré syndrome. Arch Neurol 32: 59-61, 1975
17. Ropper AH, et al: Pain in Guillain-Barré syndrome. Arch Neurol 41: 511-514, 1984
18. Moulin DE, et al: Pain in Guillain-Barré syndrome. Neurology 48: 328-331, 1997
19. (IV) Rosenfeld B, et al: Epidural morphine treatment of pain in Guillain-Barré syndrome. Arch Neurol 43: 1194-1196, 1986
20. (IV) Genis D, et al: Epidural morphine analgesia in Guillain-Barré syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 52: 999-1001, 1989
21. Osterman PO, et al: Early relapse of acute inflammatory polyradiculoneuropathy after successful treatment with plasma exchange. Acta Neurol Scand 77: 273-277, 1988
22. Ropper AE, et al: Limited relapse in Guillain-Barré syndrome after plasma exchange. Arch Neurol 45: 314-315, 1988
23. Kleyweg RP, et al: Treatment related fluctuations in Guillain-Barre syndrome after high-dose immunoglobulins or plasma-exchange. J Neurol Neurosurg Psychiatry 54: 957-960, 1991
24. Visser LH, et al: Risk factors for treatment related clinical fluctuations in Guillain-Barré syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 64: 242-244, 1998
25. Romano LG, et al: Relapses in the Guillain-Barré syndrome after treatment with intravenous immune globulin or plasma exchange. Muscle Nerve 21: 1327-1330, 1998
26. (IV) McCombe PA, et al: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy a clinical and electrophysiological study of 92 cases. Brain 110: 1617-1630, 1987
27. (IV) Mori K, et al: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting with features of GBS. Neurology 58: 979-82, 2002

28. Wijdicks EFM, et al: Acute relapsing Guillain-Barré syndrome after long asymptomatic intervals. Arch Neurol 47: 82-84, 1990
29. (III) Yuki N, et al: Clinical features and response to treatment in Guillain-Barré syndrome associated with antibodies to GM1b ganglioside. Ann Neurol 47: 314-321, 2000
30. (II) Kuwabara S, et al: Intravenous immunoglobulin therapy for Guillain-Barré syndrome with IgG anti-GM1 antibody. Muscle Nerve 24: 54-58, 2001
31. Gurses N, et al: Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barré syndrome. Scand J Infect Dis 27: 241-243, 1995
32. (II) Zafeiriou DI, et al: Single dose immunoglobulin therapy for childhood Guillain-Barré syndrome. Brain Dev 19: 323-325, 1997
33. (II) Singhi SC, et al: Intravenous immunoglobulin in very severe childhood Guillain-Barré syndrome. Ann Trop Paediatr 19: 167-174, 1999
34. (IV) Littlewood R, et al: Successful plasmapheresis in the Miller Fisher syndrome. Br Med J (Clin Res Ed) 282: 778, 1981
35. (IV) Arakawa Y, et al: The use of intravenous immunoglobulin in Miller Fisher syndrome. Brain Dev 15: 231-233, 1993
36. (IV) Brettle RP, et al: Treatment of acute polyneuropathy by plasma exchange. Lancet ii: 1100, 1978
37. (IV) 渋谷統寿、他：ギラン・バレー症候群に対するプラスマフェレーシスの現況：全国実態調査（1990）。日本医事新報 3499: 28-31, 1991
38. (Ib) Diener HC, et al.: A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barré syndrome. Eur Neurol 46:107-109, 2001
39. (III) 荒木俊彦、他：ギラン・バレー症候群のトリプトファンカラムによる免疫吸着療法の検討：抗ガングリオシド抗体の検討も含めて。臨床神経 40: 979-985, 2000
40. (II) Kleyweg RP, et al.: Treatment of Guillain-Barré syndrome with high-dose gammaglobulin. Neurology 38:1639-1641,1988
41. Dwyer JM. Manipulating the immune system with immune globulin. N Engl J Med 326:107-116, 1992
42. Chapel H: Intravenous immunoglobulin therapy. Q J Med 89: 641-643, 1996
43. Marinos C, et al: Mechanism of action of intravenous immunoglobulin and therapeutic considerations in the treatment of autoimmune neurologic diseases. Neurology 51 (Suppl): S2-S8, 1998
44. (Ib) Brill V, et al: Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome. Neurology 46:100-103, 1996
45. Burks AW, et al: Anaphylactic reactions after gamma globulin administration in patients with

hypogammaglobulinemia. N Engl J Med 314: 560-564, 1986

46. Ellie E, et al: High-dose intravenous immune globulin and acute renal failure. N Engl J Med 327: 1032-1033, 1992
47. (II) The Dutch Guillain-Barré Study Group: Treatment of Guillain-Barré syndrome with high-dose immune globulins combined with methylprednisolone: A pilot study. Ann Neurol 35: 749-752, 1994

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）治療ガイドライン

- 1 CIDP の概要
- 2 CIDP の治療方針
 - a 初回治療法の選択
 - b 再発時、寛解維持の治療方針
 - c 難治性 / 治療抵抗性 CIDP の治療方針
 - d 疼痛・異常感覚に対する治療方針
- 3 CIDP-MGUS の治療方針
- 4 小児 CIDP の治療方針
- 5 高齢 CIDP の治療方針
- 6 急性型 / 亜急性型 CIDP の治療方針
- 7 MMN の治療方針
- 8 CIDP の治療法
 - a 副腎皮質ステロイド
 - b 血液浄化療法
 - c 免疫グロブリン静注療法
 - d 免疫抑制剤
 - e インターフェロン

1. CIDP の概要

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーは、慢性進行性あるいは再発性に末梢神経の散在性脱髄が生じ、筋力低下あるいは感覚障害を示す免疫性神経疾患である。副腎皮質ステロイドに反応する慢性再発性多発ニューロパチーの存在を初めて報告したのは Austin である(1)。その後、1975年に Dyck らによる臨床病理学的検討から、最終的に chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) と命名され、今日に至っている(2、3)。

小児から高齢者まで幅広く発症し、男女比では 1.3～3.3：1 で男性優位である。有病率は 10 万人あたり 1～2.2 人と報告されている(4-6)。CIDP 患者の 13%は日常生活で何らかの介助を必要とし、54%は治療を継続している(5-7)。このように CIDP は長期間にわたり治療を継続する必要性が高いため、治療法の選択にはその有効性のみならず、長期投与による副作用、医療コストの側面にも留意する必要がある。

CIDP の基本的な臨床症状は対称性の多発根神経炎あるいは多発神経炎であり、GBS とは異なり、再発や階段状の悪化または進行性の経過をとる。緩徐進行性であり、症状のピークが初発より 8 週以降に見られる点が GBS の定義との相違である。典型的な臨床症状としては、近位筋・遠位筋ともに見られる対称性の筋力低下、感覚低下および異常感覚である。下肢の脱力のため歩行障害を来し、深部反射は全般性に低下・消失する。高度の深部感覚障害のため失調症状を伴うこともある。異常感覚はしばしば見られるが、疼痛の頻度は高くない(8)。脳神経障害は 2-32%(2、8)に見られ、外眼筋麻痺、顔面神経麻痺、球麻痺などがある。うっ血乳頭は 7%(2)で見られる。GBS と同様、髄液蛋白はしばしば上昇する。易疲労性は機能障害の要因として最も多い症状の一つである(9)。その他に振戦もしばしば見られる。稀ではあるが、小脳症状、核間性眼筋麻痺などの中樞神経症状を伴うこともある。

診断基準は Ad Hoc Subcommittee (アメリカ神経学会 1991) のものが最も用いられている(3)。この診断基準は 臨床所見、運動神経伝導検査による脱髄所見、蛋白細胞解離を特徴とする髄液所見、神経生検病理による脱髄所見を組み合わせ、(1)definite、(2)probable、(3)possible の 3 つのカテゴリーに分類されている。最近の治療法の有効性に関する臨床試験では、この診断基準あるいはその一部を改変したものが用いられている。CIDP に特異的かつ簡易な確定診断の方法はなく、このため遺伝性、代謝性、血管性など CIDP 類似の臨床症状を示す疾患を鑑別することがまず必要である。

CIDP の診断基準では合併しうる病態として、HIV、SLE、単クローン性の蛋白血症、糖尿病、中枢神経病変などが挙げられている。その中で血清 M 蛋白がみられる monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) に関連した CIDP は多くみられる。M 蛋白の免疫グロブリン分画の多くは IgM 分画であり、抗 MAG (myelin-associated-glycoprotein) 抗体や抗 SGPG (sulfated glucuronyl paragloboside) 抗体がみられる場合がある(10)。高齢の男性に多く、臨床症状は比較的均一であり、緩徐進行性で対称性四肢遠位優位の感覚障害あるいは感覚運動障害を特徴とし(11)、

しばしば感覚性失調や振戦を伴う(12-14)．電気生理学的には、近位部に比較して遠位部で有意な刺激伝導遅延を特徴とする脱髄所見を示し、”IgM-MGUS neuropathy”とも呼ばれている。診断基準からは CIDP に包括されるが、特徴的な臨床・検査所見および治療反応性から CIDP-MGUS として、独立して扱われることが多い．

多巣性運動性ニューロパチーは慢性進行性、左右非対称性で遠位優位の筋力低下、筋萎縮を特徴とする運動障害主体のニューロパチーであり、感覚障害はみられないか、あっても軽微にとどまる．脳神経障害はみられない．電気生理学的に、運動神経において持続性の伝導ブロックが多巣性にみられ、脱髄性ニューロパチーに分類される．臨床的に CIDP に類似するが、副腎皮質ステロイドが無効で、免疫抑制剤が有効である点などから、区別して論じられることが多い．血清 IgM 抗 GM1 抗体が陽性になる症例がみられるが、病態との関連は明らかではない．しばしば運動ニューロン病との鑑別が問題になる．CIDP に較べると症例数が少なく、臨床試験も少数例での報告が多い．

参考文献

1. Austin JH: Recurrent polyneuropathies and their corticosteroid treatment. With five-year observation of placebo-controlled case treated with corticotrophin, cortisone, and prednisone. *Brain* 81:159-193, 1958
2. Dyck PJ, et al: chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc* 50:621-652, 197
3. Cornblath DR, et al: Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American academy of Neurology AIDS Task Force. Research criteria for the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 42:617-618, 1991
4. 馬場正之、他：CIDP の臨床—北奥羽地区 56 症例の解析から— *神経内科* 50:248-254,1999
5. Lunn MPT, et al: Chronic demyelinating polyradiculoneuropathy: a prevalence study in south east England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66:677-680,1999
6. McLeod JG, et al: Prevalence of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in New South Wales, Australia. 46:910-913,1999
7. Barohn RJ, et al: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria. *Arch Neurol* 46:878-884, 1989
8. McCombe PA, et al: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A clinical and electrophysiological study of 92 cases. *Brain* 110: 1617-1630, 1987.
9. Merkies IS, et al: Fatigue in immune-mediated polyneuropathies. European Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. *Neurology*53:1648-1654,1999
10. Pestronk A, et al: Polyneuropathy syndromes associated with serum antibodies to sulfatide and myelin associated glycoprotein. *Neurology* 41: 357-362, 1991

11. Kelly JJ, et al: Prevalence of monoclonal protein in peripheral neuropathy. *Neurology* 31:1480-1483, 1981
12. Yeung KB, et al: The clinical spectrum of peripheral neuropathies associated with benign monoclonal IgM, IgG and IgA paraproteinemia. Comparative clinical, immunological and nerve biopsy findings. *J Neurol* 238:383-391, 1991
13. Notermans NC, et al: Diagnostic criteria for demyelinating polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Muscle & Nerve*. 23(1):73-79, 2000
14. Katz JS, et al: Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Neurology* 54:615-620,2000

2.CIDP の治療方針

a. 初回治療法の選択

現在、CIDP の治療法として、RCT により有効性が確立され、エビデンスが強いとされているものは (1) 副腎皮質ステロイド (本邦ではプレドニゾロン/欧米では主にプレドニゾン) (2) 免疫グロブリン静注療法 (intravenous immunoglobulin : IVIg) (3) 血液浄化療法 (単純血漿交換 : PE) の 3 療法である . これらはいずれも本邦において保険承認されており、初回治療法として一般的になっている . 治療の際、問題になるのは、第一選択としてどのような治療法を用いるかという点である .

(1) 初回治療法 (副腎皮質ステロイド、血液浄化療法、IVIg) の比較

Dyck らによる単盲検クロスオーバー試験(1)では、PE と IVIg とは同等の有効性が認められた . 長期経過をみた IVIg と PE との比較臨床試験(2)では、有効性とコストは両者ほぼ同等であったが、副作用は PE で多くみられた . 副腎皮質ステロイド、PE、IVIg の比較試験(3)では、3 群で有意差を認めなかったが、機能改善度では PE が最良であった . Hughes らによる副腎皮質ステロイドと IVIg との多施設二重盲検 RCT(4)では、両者とも有効であったが、運動障害の改善には IVIg がやや優れていた . 以上の比較臨床試験の結果から、初回治療の効果としてはいずれもほぼ同等であると考えられる .

(2) 何を第一選択にするか

副腎皮質ステロイドは経口投与のため治療法としては簡便であるが、治療効果の発現は血液浄化療法や IVIg に比べて遅い . 投与量を漸減していく段階で再発の可能性は高くなるが、投与量と再発との関連を検証した報告はない . 長期投与になることが多く、入院期間の長期化や易感染性、耐糖能低下、胃潰瘍、中心性肥満、精神症状、骨変化といった一般的な副作用に留意すべきである . 成長期にある小児や免疫能の低下した高齢者に対しては副腎皮質ステロイドの投与は躊躇される . 感染症や糖尿病の合併症例に対しては、第一選択となりえない .

血液浄化療法は侵襲性があり、手技に熟練した医療チームによる管理が必要である . 一方、治療期間は短く、治療効果は比較的早期にみられる . 症例によっては再発をくりかえし、長期間の維持療法が必要となる(5-7) . PE は置換液として血液製剤であるアルブミンが必要とされる点や血圧低下などの問題がある . RCT はないものの、IAPP および DFPP を PE に準ずる治療法としてよい . IAPP、DFPP とともに CIDP に対する保険適用がある .

IVIg は短期間の静脈投与であり、簡便性や入院期間などの面から副腎皮質ステロイド、血液浄化療法に比べて優れている . 治療効果は早期にあらわれるが、血液浄化療法と同じく症例によって再発が問題となる(8) . IVIg の再発率を検討した臨床試験はないが、一部の CIDP 患者には長期にわたる維持療法が必要である . IVIg の副作用としては動悸、頭痛、アレルギー症状のほか、無菌性髄膜炎、急性腎不全、脳梗塞、皮疹、中心網膜静脈血栓症などがある . また、血液製剤であ

り、未知の感染症のリスクは完全には回避していないことを認識する必要がある。

(3) 第一選択療法後の治療方針

第一選択療法を施行したのち、最も重要なのは治療効果の判定である。効果判定をどのように行うか、そしていつ判定を下すべきかはその後の治療方針の決定に大きな影響を及ぼす。判定の方法に関しては握力、四肢筋力 (medical research council)、機能レベル (Hughes grade、modified Rankin scale) など用いてできるだけ定量化を行うことに心掛ける。また、運動神経伝導検査を経時的に行う。第一選択療法により、ある程度 of 治療効果はみられるが、十分な効果ではない場合、再度同じ治療を行う。第一選択療法が無効な場合は他の治療法を考慮する。

第一選択療法 of 治療効果判定をどの時期に行うかは明らかではない。短期間で治療が終了する血液浄化療法と IVIg は比較的早期に効果判定を下すことが可能である。Midroni らは CIDP が慢性疾患であることを再認識し、短期的な治療方針だけでなく、長期的な治療計画とその効果判定が重要であると指摘している(9)。

b. 再発時、寛解維持の治療方針

初回治療が有効であった場合、再発時も同じ治療法を行うのが原則である。しかし血液浄化療法や IVIg では再発が何度もみられることがあり、長期にわたる血液浄化療法や IVIg の寛解維持療法が必要となる。Moleenaar らの前向き試験ではデキサメタゾン 40mg/日を 4 日間を 28 日ごとに 6 クール施行したところ、10 例中 6 例において 15-23 か月の寛解期を維持できたとしており、副腎皮質ステロイドにおける寛解維持の有効性を示している(10)。プレドニンでは 10-20mg/日の維持量が必要であったとする報告(11)がある一方で、副腎皮質ステロイドを中止しても長期間再発がみられない症例があるのも事実であり、寛解維持に関する一定の見解は得られていない。免疫抑制剤により、血液浄化療法や IVIg の寛解維持療法を減少、あるいは中止できたとする症例報告がある。

現時点で再発抑止や寛解維持に有効な治療法は確立していないが、副腎皮質ステロイドの維持投与はある程度 of 効果が想定される。投与量・投与期間については明らかではないが、少量でも再発抑止になりうる場合がある。副腎皮質ステロイドが無効である場合、免疫抑制剤の投与を考慮する。

c. 難治性 / 治療抵抗性 CIDP の治療方針

副腎皮質ステロイド、血液浄化療法、IVIg いずれ of 治療法に対しても反応しない、いわゆる無効例がみられる。この無効例が CIDP の中でどのくらい占めるかについての検討はないが、これらの症例は難治性あるいは治療抵抗性 CIDP と呼ばれ、その後の治療方針として免疫抑制剤あるいはインターフェロンを選択する。しかし、難治性 / 治療抵抗性 CIDP の定義は必ずしも合意が得られておらず、これらの判定を慎重に行った上で、治療方針を決定する。

難治性 / 治療抵抗性 CIDP に対してはまず免疫抑制剤を投与する。投与は十分なインフォームドコンセントに基づく必要がある。また、免疫抑制剤はエビデンスの強い RCT がないため、満足のいく治療効果が期待できない可能性が高いことを伝えておくべきである。いくつかの免疫抑制剤が CIDP に対し用いられているが、シクロスポリンに対する臨床試験が最も多く、次いで、サイクロフォスファミドが用いられる。Dyck らによる RCT でアザチオプリンの有効性は否定されているが(12)、難治性 / 治療抵抗性 CIDP に対する投与を否定するものではない。なお、本邦では CIDP に対して、免疫抑制剤の保険適用は認められていない。

インターフェロンは海外では RCT が行われており、インターフェロン α の有効性は免疫抑制剤より強いが、本邦では一般的でなく、症例報告がみられるのみである。今後、難治性 / 治療抵抗性 CIDP に対するインターフェロンの本邦での臨床試験が望まれる。

3 . CIDP-MGUS の治療方針

CIDP-MGUS は治療抵抗性であることが知られている。その治療法は免疫療法の外に M タンパク量を減少させることが中心となる。

副腎皮質ステロイド単独による有効性は認められていないため、多くの報告は副腎皮質ステロイドにメルファラン、クロラムブチルなどの抗腫瘍薬やサイクロフォスファミドなどの免疫抑制剤を併用している。しかし、いずれも明らかな効果はみられていない。PE は IgG 型および IgA 型 MGUS には有効だが、最も多い IgM 型に対しては無効とされている(13、14)。現在のところ、CIDP-MGUS、特に IgM 型 CIDP-MGUS には PE が有効であるというエビデンスは得られていない。Dalakas らの RCT (15) によれば、IVIg には IgM 型 MGUS の約 2 割に有効とされたが、その後の RCT (16) では有効性は否定された。CIDP に対しては初回治療法として確立している副腎皮質ステロイド、PE、IVIg のいずれも CIDP-MGUS に対しては有効な治療法とはいえない。難治性 CIDP に対してと同様、インターフェロン α の臨床試験も行われているが、効果は得られていない(17)。

4 . 小児 CIDP の治療方針

小児 CIDP は少数例の検討で副腎皮質ステロイドの有効性が報告されている(18-21)。小児 CIDP では先行感染の頻度が大人より高いが、先行感染を有し、亜急性の経過をとる症例での副腎皮質ステロイドの有効性が報告されている(19、21)。小児 CIDP では再発が多いが、回復も成人に比し良好とされている(20)。投与量では成人と同じく 1mg/kg/日開始からの漸減が一般的だが、海外では 1.5mg/kg/日を開始量とする報告もある(22)。小児に副腎皮質ステロイドの投与は躊躇される場合があり、特に成長期にある小児 CIDP では、治療法の選択は問題になるが、慎重に症例を選択して使用すれば副腎皮質ステロイドが有効な場合がある。

5 . 高齢 CIDP の治療方針

CIDP は幅広い年齢層での発症がみられるため高齢者 CIDP に接することもしばしばある。治療方針は基本的には変わらないが、高齢者 CIDP には合併症が多く、特に耐糖能低下、糖尿病の合併率が高いので治療選択に影響を及ぼす(23)。

6. 急性進行型 / 亜急性進行型 CIDP の治療方針

a. 急性進行型 CIDP

CIDP は慢性進行性の発症を示すのが一般的であるが、一部の症例では、急性発症を示し、臨床象は GBS に類似する(24)。このため、初期の段階で GBS と鑑別するのは困難であるが、4 週以降も症状の進行がみられたり、単相性の経過がみられない時は CIDP を念頭に入れて、診療にあたる必要がある。このような症例では、初期に GBS と診断されると、その後、機能予後不良な GBS として放置され、治療の機会を逸することがあるので、留意が必要である。

b. 亜急性進行型 CIDP

CIDP の約 20%は発症初期、亜急性に進行する。特に、小児 CIDP ではしばしば亜急性に進行することが多い。Prineas は 3 週間以上にわたって進行し、単相性の経過をみるニューロパチーを亜急性特発性ニューロパチーとし(25)、Oh は 5 週間以上の症状進行があり、副腎皮質ステロイドが有効な亜急性脱髄性ニューロパチーを報告した(26)。Hughes らは発症からピークまでが 4 週間以上 8 週間以内で、診断基準上 GBS にも CIDP にも含まれない脱髄性ニューロパチーを亜急性特発性脱髄性ニューロパチー (subacute idiopathic demyelinating polyneuropathy : SIDP) と呼ぶことを提唱した(27)。これらの多くは単相性の経過をたどるが、再発がしばしばみられ、副腎皮質ステロイド反応性が良好である。電気生理学的には脱髄性である。これらの亜急性型の脱髄性ニューロパチーは独立した疾患というよりも、症候群であり、その臨床特徴から CIDP が多く含まれている可能性が高い。SIDP を含め、亜急性進行型の CIDP は副腎皮質ステロイド反応性が良好であると考えられる。

7. MMN の治療方針

本邦において IVIg の有効性が相次いで報告(28、29)されて以降、多くの RCT(30、31)が行われており、IVIg の有効性が確立している。長期機能予後の有効性が報告(32)されている一方、易再発性のため、長期にわたり IVIg の反復投与が必要となることもある(33)。日本では CIDP と同様用量設定試験(20 例)が行われ、0.4g/kg/日の有効性が示された(34)。以上の報告から MMN に対する IVIg の有効性は強いエビデンスがあり、MMN の第一選択としてよい(35)。

Pestronk らの報告(36)以来、MMN に対してサイクロフォスファミドの有効性が報告されている(37、38)。しかし、これらの検討はいずれも症例報告レベルで、RCT によるものはないため、初回治療法としてのエビデンスはない。副腎皮質ステロイド、PE の有効性は確立されておらず、MMN に対して使用されることはない。MMN の第一選択として IVIg を用い、IVIg 無効例

や再発症例に対してサイクロフォスファミドを考慮すべきである。CIDP 同様に MMN にも IVIg 無効例があり、これらに対するインターフェロン β 1a の前向き試験(39)では、機能障害が有意に改善したと報告されているが、RCT はまだ行われておらず、エビデンスレベルとしては低い。

8.CIDP の治療法

a. 副腎皮質ステロイド

(1) 経口投与

Austin は再発性多発ニューロパチーに対し、プラセボ対照の比較臨床試験を行い、副腎皮質ステロイドの有効性を最初に報告している(40)。RCT として有効性を検証できるものは Dyck らの報告のみである(41)。この報告では、治療群ではプレドニゾンの投与量は 120mg の隔日投与から開始し、一週間ごとに減量し 13 週目に 0mg とし、対照群は未治療とし、placebo は用いていない。3 か月後の評価では、未治療群（改善 5、悪化 8、不変 1）、治療群（改善 12、悪化 2）であり、NDS（neurological disability score）、触圧覚閾値、握力、正中神経伝導速度、正中神経複合筋活動電位、腓骨神経伝導速度は治療群において有意な改善を認めた。この結果により、短期間（3 か月以内）の副腎皮質ステロイドの有効性が示されたが、Cochrane group が除外された症例を含めて再検討した結果では、治療群での改善が依然として認められるものの、有意ではないとしている。Dalakas らは、25 例でプレドニゾン（100mg 連日、小児では 1.5mg/kg で投与開始）の効果を検討し、有効であるとした(11)。効果発現までの期間は 1-4 週間で、時に 3-5 か月を要することがあり、また再発を防ぐため少量（10-20mg/日）の隔日投与を継続する必要がある。McCombe らは、92 例の比較臨床試験を長期にわたり検討した。その中の 76 例に副腎皮質ステロイドを投与し、49 例（65%）で有効であったが、一部の症例では減量により再発し、継続投与が必要であった。12 例は副腎皮質ステロイドが無効であり、他の治療法が有効であった(42)。Barohn らは 10 年間、60 例の経過（平均追跡期間 35 か月）を検討し、32 例（53.3%）は単相性で、そのうち 19 例は寛解し、治療の必要がなくなった。28 例（46.6%）は再発し、寛解したのは 5 例であった。すなわち初回治療に対する高い反応性にもかかわらず、寛解を示したのは 24 例（40%）のみであった(43)。

以上の結果から、CIDP に対し、副腎皮質ステロイドは有効であると結論できる。しかし Dyck らの報告は 3 ヶ月という短期間の検討であり、長期間の効果については検討されていない。長期投与による有効性を考える場合、副腎皮質ステロイドによる副作用、医療コストも考慮する必要がある。また他の治療法との比較が必要である。

(2) 経静脈投与（ステロイドパルス療法）

大量のメチルプレドニゾンの経静脈投与（1000mg/日・3-5 日）いわゆるステロイドパルスはしばしば免疫性神経疾患の急性増悪期に行われており、一般的にはその後ひきつづき通常量の経口プレドニゾン療法を行う。CIDP においても経験的にステロイドパルスが行われることがある。しかし、CIDP に対するメチルプレドニゾンの有効性に関する前向き試験は世界的には行われておらず、症例報告が散見されるのみであり、明らかなエビデンスはない。本邦において CIDP に対するメチルプレドニゾンの保険適用はないため、投与の妥当性を十分認識した上で使用する。

b. 血液浄化療法

血液浄化療法は1978年、Serverらの報告が最初で、PEの有効性が報告された(44)。CIDPに対する血液浄化療法の有効性を検討したRCTは2つである。Dyckらは二重盲検RCTで、29例のCIDP患者を無作為にPE15例と疑似PE14例とに割り付けし、PE群で有意に電気生理学的所見と筋力の改善を認め、PEはCIDPに有効であると結論づけている。ただしこれは短期間（3週間）での評価であり、再発例がみられたり、効果持続時間が短いなどの問題点が述べられている(5)。Hahnらは二重盲検RCTを行い、運動障害度、機能分類度、握力、電気生理学的所見のすべての評価でPE群が有意な改善を認めた。最終的には約80%に有効であると報告しているが、PE終了後2週間以内に66%が再発しており、オープン試験となってもひきつづき数か月のPEが必要であり、長期的には免疫抑制剤の併用が必要だったとしている。またPEに反応しなかった症例は副腎皮質ステロイドによって改善した。このことから、PEは短期的な効果は期待できるが、長期的には副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤などの併用が必要となることが多く、補助的な治療と結論付けられた(7)。なお、最適回数についてはPEは改善がみられるまで1週間に2—3回施行し、その後、数カ月にわたって漸減されるべきであるとしている。欧米ではPEが標準治療であり、IAPP、DFPPに関するRCTは行われていない。本邦では、IAPPおよびDFPPの有効性を示す報告が散見される(45)。なお、アメリカ神経学会は各神経疾患に対するPEの評価を行い、CIDPはGBS同様、PEに関する臨床試験のデザインおよびその結果がともに最良であるとして推奨している(46)。

以上の結果より、CIDPにする血液浄化療法（中でもPE）は有効であると結論できる。しかし、効果が短期間で、再発が多く見られるという点を考慮する必要がある。また、他の治療法との比較が必要である。保険診療上のCIDPに対する血液浄化療法の実施回数はPE、IAPP、DFPPいずれも一連につき月7回を限度として3月間に限って算定できる。

c. 免疫グロブリン静注療法（IVIg）

1985年にVermeulenらがオープン試験でCIDP患者に新鮮凍結血漿またはガンマグロブリンを大量に静注投与し、症状の改善が見られることを初めて報告して以来(47)、IVIgがCIDPに対して多く用いられるようになった。1990年、van Doornらが7例のCIDP患者に対し、IVIgのプラセボ対照二重盲検RCTを行い、IVIg投与により全例で筋力・機能レベルの改善がみられ、IVIgの有効性を報告し(48)、さらに1991年には52例のCIDPの臨床経過を観察し、全例でIVIgが有効であったとしている(49)。1993年、Vermulenらが28例のCIDP患者でIVIgのプラセボ対照二重盲検RCTを行い、IVIg投与群において臨床所見・電気生理学的所見の改善に有意差がみられなかったと報告したが(50)、エントリーの基準に問題がある可能性がある。Hahnらはプラセボ対照二重盲検RCTを30例のCIDP患者で行い、IVIgは慢性進行型では63%、再発型では71%に有効で、特に罹病期間1年以内か急性再発の症例に有効だったとしている(8)。しかし、多くの症例でIVIgの反復投与を必要としたと報告している。2001年、Mendellらは53例の未治療CIDP患

者に対し、IVIg の多施設プラセボ対照二重盲検 RCT を行い、IVIg 投与群(30 例 : 3g/kg/日を 3 回 ; 第 1、2、21 日目)において筋力の有意な改善を認めており、効果は IVIg 投与後 10 日までにあらわれ、42 日後も持続していた . この結果から IVIg を第一選択療法として推奨している(51) . Hahn らおよび Mendell らの RCT により、CIDP に対する IVIg の有効性に関しては高いエビデンスレベルであると断定できる .

IVIg 投与量については特発性血小板減少性紫斑病に準じて、400mg/kg/日の 5 日間連続投与が国際的に一般的であるが、海外の臨床試験では 1g/kg/日の連続 2 日間投与の場合もある . 1999 年、本邦で、臨床試験が行われ、CIDP 患者 59 名を低用量(50mg/kg/日・5 日間)、中用量(200mg/kg/日・5 日間)、高用量(400mg/kg/日・5 日間)の 3 群間で比較し、高用量において運動障害の有意な改善が認められた(34) . この結果をふまえて、1999 年、IVIg は CIDP (MMN を含む) に対する保険承認を得た .

d. 免疫抑制剤

CIDP に対する免疫抑制剤の初回治療としての有効性に関するエビデンスはない . 唯一の RCT は Dyck らによる併用療法としてのアザチオプリンの有効性の検討のみである(12) . 一般的には副腎皮質ステロイド、血液浄化療法、IVIg の併用療法として投与されるかあるいはこれらのいずれも無効の場合、つまり難治性 / 治療抵抗性の CIDP に対して投与される .

(1) シクロスポリン (cyclosporine)

難治性 / 治療抵抗性 CIDP に対する免疫抑制剤として、欧米では近年最も臨床試験で用いられている . Hodgkinson らは 8 例の CIDP 患者にシクロスポリン(初期投与 10mg/kg/日、維持量 5mg/kg/日) を投与し、2 例で完全寛解、1 例で PE の施行回数が減少、1 例でシクロスポリン投与後 1 年間は PE が不要で、4 例で副腎皮質ステロイドの投与量が減量でき、PE の施行回数が減少したと報告している(52) . Mahattanakul らは、8 例の CIDP 患者に対し副腎皮質ステロイドとの併用治療を行い (シクロスポリン : 3-5mg/Kg/d)、3 例で有効であったが、メチルプレドニゾロンとの併用で両者の血中濃度の上昇や痙攣を生じる可能性があるとして報告している(53) . Barnett らは、19 例の難治性 / 治療抵抗性 CIDP 患者にシクロスポリン(初期投与量 3-11mg/kg、維持量 1-5mg/kg、投与期間 0.5-8 年)を投与し、運動スコアの改善に有効であったとしている(54) . ただし、用量依存性の腎機能障害が最も重大な合併症であった . CIDP に対するシクロスポリンは症例数の少ない検討にとどまっており、エビデンスは弱い、免疫抑制剤の中では今後最も期待される .

(2) サイクロフォスファミド (cyclophosphamide)

サイクロフォスファミドが CIDP に対して試みられるようになったのは 1990 年代の後半からである . ただし、多数例での論文は 1 つのみで、本邦からは症例報告があるのみである . Good らは難治性 / 治療抵抗性 CIDP 患者 15 例 (男 4 : 女 11、26-64 歳 : 平均 45 歳) に対し、1-1.25mg/m²・

体表面積のサイクロフォスファミドの月 1 回点滴静注療法を行い、12 例が改善、2 例が変化なく、1 例が悪化したと報告しているが(55)、全例が IVIg、PE、副腎皮質ステロイドなどの前治療を受けており、サイクロフォスファミドそのものの効果か、他の治療法と併用した結果かは判然としない。

(3) アザチオプリン (azathioprine)

免疫抑制剤の中で唯一の RCT がある。Dyck らが 1985 年、6 ヶ月以上症状の続く 27 例の CIDP 患者を副腎皮質ステロイド単独投与群 (プレドニゾン ; 120mg 隔日投与) 13 例とアザチオプリン (2mg/kg/日) を加えた併用療法との 14 例の 2 群に分け、運動機能などを追跡したところ、両群に有意差はみられなかったとしている(12)。症例が少ない点、アザチオプリン単独ではない点、用量が妥当かなど論文中で考察されている。この臨床試験はアザチオプリンを初回治療として、かつ副腎皮質ステロイドとの併用療法として用いており、難治性 / 治療抵抗性 CIDP に対する投与方法とは異なる。

(4) その他の免疫抑制剤

難治性 / 治療抵抗性 CIDP に対しタクロリムス (tacrolimus) あるいはミコフェノレート (mycophenolate) により運動障害が改善したという症例報告がある一方で(56)、タクロリムスでニューロパチーがみられたとする副作用報告がある(57)。長期 IAPP の維持療法が必要であった CIDP 患者にミゾリピン (mizoribine) を加え、寛解が得られたとする報告がある(58)。有効性に関するこれらの報告はいずれも単独例あるいはごく小数例で、エビデンスレベルは低い。

e. インターフェロン

免疫抑制剤から数年ほど遅れて、難治性 / 治療抵抗性 CIDP に対するインターフェロンの臨床試験が海外でみられるようになった。難治性 / 治療抵抗性という点に関しても、第一選択療法の副腎皮質ステロイド、PE、IVIg がいずれも無効であったと論文に明記されている。本邦では症例報告のみである。なお、インターフェロンによりニューロパチーが惹起された症例が報告されている。

(1) インターフェロン α (IFN α)

Gorson らは 16 例の難治性 / 治療抵抗性 CIDP に対して、IFN α 2a の (300 万 IU 皮下注、週 3 回 \times 6 週間) 前向き試験を行い、筋力スコア (MRC) と感覚スコアの有意な改善が 9 例でみられたとしている(59、60)。本邦においては Harada らが初期治療として投与し、有効であったとする症例報告がある(61)。IFN α に関する RCT はなく、エビデンスレベルとしては低いが、今後難治性 / 治療抵抗性 CIDP に対し、IFN α によるデザインのよい臨床試験が進められる必要がある。

(2)インターフェロンβ (IFNβ)

Hadden らは IFNβ1a は 10 例に対し、無作為比較対照試験で臨床的に有意な改善はみられないため難治性 / 治療抵抗性 CIDP には効果がないと判断している(62) . Kuntzer らは 4 例の難治性 / 治療抵抗性 CIDP に対し 6 ヶ月間の前向き試験を施行し、有効性はなかったとしている(63) . 以上からインターフェロンβ は難治性 / 治療抵抗性 CIDP に対して強いエビデンスレベルで無効としてよい .

参考文献

1. (Ib) Dyck PJ, et al: A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 36: 838-845, 1994
2. (III) Choudhary PP, et al: Long-term treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with plasma exchange or intravenous immunoglobulin. *QJM* 88:493-502, 1995
3. (III) Gorson KC, et al: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. *Neurology* 48: 321-328, 1997
4. (Ib) Hughes R, et al: Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisone in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol* 50:195-201, 2001
5. (Ib) Dyck PJ, et al: Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* 314:461-465, 1986
6. (III) Pollard JD, et al: Prediction of response to plasma exchange in chronic relapsing polyneuropathy. *J Neurol Sci* 58: 269-287, 1987
7. (Ib) Hahn AF, et al: Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* 119: 1055-1066, 1996
8. (Ib) Hahn AF, et al: Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain* 119: 1067-1077, 1996
9. (III) Midroni G, et al: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: unusual clinical features and therapeutic responses. *Neurology* 46:1206-1212, 1996
10. (II) Moleenaar DS, et al: Pulsed high dose dexamethasone treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62: 388-390, 1997
11. (III) Dalakas MC, et al: Chronic relapsing polyneuropathy: prognosis and treatment. *Ann Neurol* 9 S134-145, 1981
12. (Ib) Dyck PJ, et al: Combined azathioprine and prednisone in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 35:1173-1176, 1985
13. (Ib) Dyck PJ, et al: Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 325:1482-1486, 1991
14. (II) Oksenhendler E, et al: Plasma exchange and chlorambucil in polyneuropathy associated with monoclonal IgM gammopathy. IgM-associated Polyneuropathy Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59:243-247, 1995
15. (Ib) Dalakas MC, et al: A controlled study of intravenous immunoglobulin in demyelinating neuropathy with IgM gammopathy. *Ann Neurol* 40:792-795, 1996

16. (Ib) Mariette X, et al: A randomised clinical trial comparing interferon-alpha and intravenous immunoglobulin in polyneuropathy associated with monoclonal IgM. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63:28-34, 1997
17. (Ib) Mariette X, et al: A randomized double-blind trial versus placebo dose not confirm the benefit of alpha-interferon in polyneuropathy associated with monoclonal IgM. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 69:279-280, 2000
18. (III) Sladky JT, et al: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy of infancy: a corticosteroid responsive disorder. *Ann Neurol* 20:76-81, 1986
19. Nevo Y, et al: Childhood chronic inflammatory demyelinating neuropathies. *Neurology* 47:98-102, 1996
20. Simmons Z, et al: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in children: II. Long-term follow-up, with comparison to adults. *Muscle Nerve* 20:1569-1575, 1997
21. (III) Hattori N, et al: Clinicopathological features of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy in childhood. *J Neurol Sci* 154:66-71, 1998
22. (III) Dalakas MC, et al: Chronic relapsing polyneuropathy: prognosis and treatment. *Ann Neurol* 9 (suppl) 134-145, 1981
23. 馬場正之、他：CIDPの臨床—北奥羽地区 56 症例の解析から— *神経内科* 50:248-254, 1999
24. Mori K, et al: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting with features of GBS. *Neurology* 58:979-982, 2002.
25. Prineas JW: Polyneuritis of undetermined cause. *Acta Neuro Scand* (suppl44):31-41, 1970
26. Oh S: Subacute demyelinating polyneuropathy responding to corticosteroid treatment. *Arch Neurol* 35: 509-516, 1978
27. Hughes RAC, et al: Subacute chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Arch Neurol* 49:612-616, 1992
28. (III) 本田学, 他：運動ニューロン病との鑑別が困難な Lewis-Sumner 症候群の 1 例 . *臨床神経* 29:1446, 1989
29. (III) Kaji R. et al: Multifocal demyelinating motor neuropathy: cranial nerve involvement and immunoglobulin therapy. *Neurology*. 42:506-509, 1992
30. (Ib) Azulay JP, et al: Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 44: 429-432, 1994
31. (Ib) Leger JM, et al: Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain* 124: 145-153, 2001
32. (Ib) Van der Berg, et al : Treatment of multifocal motor neuropathy with high dose intravenous immunoglobulins: a double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*

- 59:248-252, 1995
33. (III) Azulay JP, et al: Long term follow up of multifocal motor neuropathy with conduction block under treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62: 391-394, 1997
 34. (II) 久堀保, 他: NI-08 (乾燥ポリエチレングリコール処理ヒト免疫グロブリン) の慢性炎症性脱髄性多発神経炎における治療効果—第 II 相多施設共同試験. *脳神経* 51:127-135, 1999
 35. (IV) Dalakas MC: Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: present status and practical therapeutic guidelines. *Muscle Nerve* 22:1479-1497, 1999
 36. (III) Pestronk A, et al: A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. *Ann Neurol* 24:73-78, 1988
 37. (III) Feldman EL, et al: Immunosuppressive treatment in multifocal motor neuropathy. *Ann Neurol* 30:397-401, 1991
 38. (III) Meucci N, et al: Long term effect of intravenous immunoglobulins and oral cyclophosphamide in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63:765-769, 1997
 39. (III) Martina ISJ, et al: Chronic motor neuropathies: response to interferon- β 1a after failure of conventional therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66: 197-201, 1999
 40. (III) Austin JH: Recurrent polyneuropathies and their corticosteroid treatment. With five -year observation of a placebo-controlled case treated with corticotrophin, cortisone, and prednisolone. *Brain* 81:159-193. 1958
 41. (Ib) Dyck PJ, et al: Prednisone improved chronic inflammatory demyelinating polyradiculopathy more than no treatment. *Ann Neurol* 11:136-141, 1982
 42. (III) McCombe PA, et al: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A clinical and electrophysiological study of 92 cases. *Brain* 110:1617-1630, 1987
 43. (III) Barohn RJ, et al: Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria. *Arch Neurol* 46:878-884, 1989
 44. (III) Server AC, et al: Treatment of chronic relapsing inflammatory polyradiculoneuropathy by plasma exchange. *Ann Neurol* 6:258-261, 1978
 45. (II) 熊沢和彦, 他: 慢性炎症性脱髄性多発神経炎における二重膜濾過療法. —有効群と無効群の比較— *臨床神経* 38:719-723, 1998
 46. (III) Assessment of plasmapheresis. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 47:840-843, 1996
 47. (III) Vermeulen M, et al: Plasma and gamma-globulin infusion in chronic inflammatory polyneuropathy. *J Neurol Sci* 70: 317-326, 1985
 48. (II) Van Doorn PA, et al: High-dose intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 40:209-212, 1990

49. (III) Van Doorn PA, et al : Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Clinical and laboratory characteristics associated with improvement. Arch Neurol 48:217-220, 1991
50. (II) Vermeulen M, et al: Intravenous immunoglobulin treatment in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a double blind, placebo controlled study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 56: 36-39, 1993
51. (Ib) Mendell JR, et al: Randomized controlled trial of IVIg in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Neurology 56: 445-449, 2001
52. (III) Hodgkinson SJ, et al: Cyclosporin A in the treatment of chronic demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 53:327-330, 1990
53. (III) Mahattanakul W, et al: Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with cyclosporin-A. J Neurol Neurosurg Psychiatry 60:185-187, 1996
54. (III) Barnett MH, et al. Cyclosporin A in resistant chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Muscle Nerve 21:454-460, 1998
55. (III) Good JL, et al: Pulse cyclophosphamide therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Neurology 51: 1735-1738, 1998
56. (III) Ahlmen J, et al: Positive effects of tacrolimus un a case of CIDP. Transplant Proc 30:4194, 1998
57. (III) Wilson JR, et al: Sensorimotor neuropathy resembling CIDP in patients receiving FK 506. Muscle Nerve 17:528-532, 1994.
58. (III) 兼重裕、他：免疫吸着療法による血漿交換中に伝導速度が改善し、ミゾリピン内服によって長期寛解を得ることのできた CIDP の 1 例 . 臨床脳波 40: 745-748, 1998
59. (II) Gorson KC, et al: Improvement following interferon-alpha 2a in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Neurology 48:777-780, 1997
60. (II) Gorson KC, et al: Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with interferon-alpha 2a. Neurology. 50:84-87, 1998
61. (III) Harada H, et al: Clinical improvement following interferon-alpha alone as an initial treatment in CIDP. Muscle Nerve 23:295-296, 2000
62. (Ib) Hadden RD, et al: Randomized trial of interferon beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Neurology 53:57-61, 1999
63. (Ib) Kuntzer T, et al: Interferon-beta1a in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Neurology 53:1364-1365, 1999