

主論文の要約

**Clinicopathological characteristics of subtypes of
chronic inflammatory demyelinating
polyradiculoneuropathy**

〔慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーの病型別臨床病理学的特徴〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
脳神経病態制御学講座 神経内科学分野

(指導：勝野 雅央 教授)

池田 昇平

【緒言】

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (CIDP)は後天性の免疫介在性ニューロパチーであり、多様な臨床病型を呈する。現在頻用されている EFNS/PNS 診断基準では臨床病型を典型的 CIDP と非典型的 CIDP に分け、更に非典型的 CIDP を multifocal acquired demyelinating sensory and motor (MADSAM)、distal acquired demyelinating symmetric (DADS)、純粹感覚型 (pure sensory)、純粹運動型 (pure motor)、限局型 (focal) に分類している。経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg)、副腎皮質ステロイド薬、血漿浄化療法が CIDP の第一選択の治療法だが、一部の症例はこれらの免疫治療に抵抗性を示し、この臨床的特徴と治療反応性の多様性は CIDP の病因が均一ではないことを示唆している。今回の研究では CIDP の病型別臨床病理学的特徴を明らかにすることを目的とした。

【対象および方法】

2001 年から 2016 年までの間に腓腹神経生検を施行し、EFNS/PNS 診断基準の definite もしくは probable に該当した CIDP 連続 106 例を後方視的に解析した。腓腹神経生検前に神経学的所見の評価、血液検査、電気生理学的検査、脳脊髄液評価を実施した。腓腹神経生検時点での臨床症状を元に、EFNS/PNS 診断基準に基づいた病型分類を行った。

腓腹神経生検標本の病理学的評価における有髄線維脱落の程度や神経束ごとのばらつきの評価については、光学顕微鏡で撮像した上で全有髄線維を手動で測定した。画像解析ソフトで各神経束の面積を計測し、それぞれの線維密度を計算した。有髄線維密度の標準偏差÷平均有髄線維密度×100 (%)の式を用いて、各症例での神経束ごとの有髄線維密度の変動係数を評価した。

【結果】

106 例の内訳は典型的 CIDP 55 例 (52%)、MADSAM 15 例 (14%)、DADS 16 例 (15%)、pure sensory 15 例 (14%)、pure motor 4 例 (4%)、focal 1 例 (1%)であった (表 1)。

電気生理学的所見の病型間の相違は特に上肢でみられた (表 2)。典型的 CIDP では神経幹病変を示唆する運動神経伝導速度 (MCV)の低下が目立ったのに加え、遠位潜時 (DML)の延長や感覚神経伝導速度 (SCV)の低下など遠位側の病変を示唆する異常も認めた。MADSAM ではこれら MCV、SCV の低下や DML 延長、F 波潜時延長の所見は他の病型に比べ軽度であり、神経幹中間部の障害がより示唆された。DADS では全病型の中で MCV が最も低値であったが、DML 延長が典型的 CIDP や pure sensory と同様に認められ、遠位優位の障害を示す傾向にあることを裏付けた。

腓腹神経病理所見は多様だが、CIDP 全体として対照群と比べ有髄線維密度が有意に低値 ($p=0.005$ 、表 3)である一方で、標本全体での有髄線維数に有意差は認めなかった。神経ときほぐし線維標本では CIDP において節性脱髄が高頻度であった ($p=0.04$)。典型的 CIDP では有髄線維が比較的保たれ、軸索再生像や onion-bulb が少ないなど

均一な病理像を呈する傾向が見られた (図 1A)。有髄線維密度の変動係数は 10.9%±3.6%で高値ではなく、神経束内の密度のばらつきも目立たなかった。活動性脱髄を示唆する naked axon を認め、電子顕微鏡においてはマクロファージが関与する脱髄の所見であった (それぞれ図 1B、1C)。血管炎所見のない小血管周囲のリンパ球浸潤は 14 例 (26%)に見られ、特にそのうちの 1 例では高度な浸潤であり、この症例は 18.9%と高い変動係数を示した (図 1D)。

MADSAM において、数例で局所的な有髄線維脱落を伴う高度な変動係数の上昇が見られた (図 2A-C)。軸索再生像を他の病型より高頻度に認め ($p=0.002$)、小径線維/大径線維比は典型的 CIDP と比べ高値であった ($p=0.002$)。有髄線維密度の神経束間差異を認める症例では神経束内での有髄線維密度の差異も目立った (図 2D)。いくつかの症例では典型的 CIDP と同様のマクロファージが関与する脱髄の所見が得られた (図 2E)。神経上膜のリンパ球浸潤は 5 例で認め、そのうち 1 例は高度な細胞浸潤および神経内鞘への浸潤を伴い、変動係数も高値であった (42.2%)。

DADS でも MADSAM 同様、高度な有髄線維密度の変動係数を示す症例が一部に確認された。これらは MADSAM のように有髄線維脱落ではなく、onion-bulb 形成や神経内鞘の浮腫による影響が主体であった (図 3A、3B)。変動係数が 32%と高値であった 1 例のみ MADSAM 同様の有髄線維脱落の所見が見られた。マクロファージが関与する脱髄所見を同様に認め (図 3C)、リンパ球浸潤は 6 例で軽度みられた。

Pure sensory では MADSAM や DADS 同様に有髄線維脱落の変動係数の上昇を認めた (図 4)。DADS と同様にその多くは onion-bulb 形成によるものであったが、1 例のみ MADSAM と同様の有髄線維脱落を呈していた。マクロファージによる脱髄はこの群でも認められ、節性脱髄の頻度も高かった。リンパ球浸潤は 6 例で見られ、そのうち 2 例で高度でうち 1 例は変動係数の上昇を認めた。

【考察】

CIDP の病型別割合について、非典型的 CIDP において MADSAM、DADS、pure sensory が主要病型であり、それぞれ 15%前後であった。典型的 CIDP の電気生理学的検査で遠位側と近位側の異常を認めたことは、血液神経関門の欠如した神経根と神経筋接合部の部位に自己抗体などの液性免疫が病態に関与している可能性が示唆される。腓腹神経病理に特記すべき点がなく均質なこともこの見解を支持する。MADSAM の腓腹神経病理では特に大径有髄線維を中心とした有髄線維密度の局所的な低下を認め、腓腹神経より近位側の神経幹で起きた局所的な脱髄によるミエリン・軸索相互作用の障害の結果、二次的に起きた変化である可能性が推察される。DADS と pure sensory の一部においても MADSAM と同様の局所的有髄線維脱落を認め、病態の重なりが示唆される。

【結語】

EFNS/PNS 診断基準に準拠した、病態生理学的観点からの CIDP 病型別臨床病理学

的特徴を検討した。典型的 CIDP では近位側および遠位側の病変を認め、腓腹神経病理に特記所見が得られなかった点は血液神経関門での液性免疫の関与が想定された。一方で、MADSAM では神経幹における局所病変の存在から血液神経関門を障害する因子の存在が示唆された。DADS と pure sensory で同様の局所病変を認める症例があり、MADSAM との病態の重なりが考えられる。これら各病型内のそれぞれの病態について、特異的な新たなメカニズムが明らかになることが望まれる。