

神経疾患領域

ギラン・バレー症候群

アフェレシスの方法	PE, IAPP			
アフェレシスの目的	GBS の疾患活動性の抑制			
推奨レベル	1A			
カテゴリー	I			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	21	1	NA	NA

疾患概念

ギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome: GBS) は、急性に発症する自己免疫性機序による末梢神経疾患である。下痢・咽頭痛などの先行感染 1~2 週後、四肢の運動麻痺を主症状とし、感覚障害・脳神経障害・自律神経障害などを伴う。末梢神経ミエリンが障害される脱髄型が多いが、軸索が障害される軸索型もある。末梢神経ミエリンの構成成分に対する自己抗体 (抗ガングリオシド抗体など) が標的とする抗原部位に特異的に結合することにより末梢神経障害を生ずるものと考えられている。

最新の治療状況

疾患活動期に免疫調節療法を行う。免疫調節療法として、①アフェレシス療法 (PE, DFPP, IAPP), ② IVIG があり、両者いずれもランダム化比較試験 (RCT) により有効性が認められている。なお、副腎皮質ステロイド治療の単独による治療は有効性エビデンスがない。重症 GBS の急性期に、嚥下障害・呼吸筋麻痺・重篤な自律神経障害 (不整脈・血圧変動など) を認める症例では集中治療室において全身管理を必要とする。病早期より関節拘縮・廃用性筋萎縮・深部静脈血栓・肺梗塞などを予防するためリハビリテーションを開始する。

アフェレシスの根拠

GBS 活動期に病因と関連する自己抗体、補体、炎症性サイトカインなどの液性因子を除去することを目的に行われる。GBS に対する PE の有効性は、北米、フランスでの大規模 RCT が行われ、いずれの試験でも PE 群は対症治療群に比較し優位な臨床的な改善を示したと報告されている。IAPP の有効性は、対症治療群と比較した大規模 RCT はなく、少数の RCT, PE 群あるいは IVIG 群を対照とした比較試験が行われ、PE 群と IAPP 群に明らかな有意差はなかったと報告されている。DFPP の有効性は、少数例の比較試験よりその有効性が認められている。

施行上のポイント

本邦では GBS に対して PE, IAPP, DFPP のいずれも保険適用がされ、これら治療法の有効性を比較した報告はない。治療法の選択は、施設ごとの設備、治療法の熟達度により異なり、施行側の熟達度の最も高い治療法を選択する。GBS では自律神経も障害されるため、治療開始前から起立性低血圧、不整脈、高血圧などを伴う症例ではアフェレシス療法の選択は慎重にし、IVIG を第一選択すべきである。

施行回数・終了のめやす

本邦の保険適用では、急性増悪期の症例で、PE, IAPP, DFPP のいずれかを施行し、一連につき月 7 回まで認められている。PE は、1 回の血漿処理量は 40~50 mL/kg, 2 週間に 4~5 回、置換液は 5% アルブミン液を使用する。PE の至適回数は、発症 2 週間以内において、軽症例 (5 m 歩行可能) では 2 回、中等度症例 (介助なし

では立位不能)及び重症例(人工呼吸器装着)では4回,重症例でも6回以上の必要はない。IAPPは,1回の血漿処理量は1,500~2,000 mL(40~50 mL/kg),2週間以内に隔日4~5回,症状によりさらに翌週に追加する。

保険適用* 有

当該療法の対象となるギラン・バレー症候群については, Hughesの重症度分類で4度以上の場合に限り, 当該療法の実施回数は, 一連につき月7回を限度として, 3月間に限って算定する。

文 献

- 1) Griffin JW, Li CY, Ho TW, et al: Pathology of the motor-sensory axonal Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1996; **39**(1): 17-28
- 2) Willison HJ, Yuki N: Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 2002; **125**: 2591-625
- 3) Hughes RA, Cornblath DR: Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2005; **366**(9497): 1653-66
- 4) Beghi E, Kurland LT, Mulder DW, et al: Guillain-Barré syndrome. Clinicoepidemiologic features and effect of influenza vaccine. *Arch Neurol* 1985; **42**(11): 1053-7
- 5) ギラン・バレー症候群, フィッシャー症候群, 治療ガイドライン 2013, 南江堂, 東京, pp. 82-4
- 6) ギラン・バレー症候群, フィッシャー症候群, 治療ガイドライン 2013, 南江堂, 東京, pp. 122-3
- 7) Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group: Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997; **349**(9047): 225-30
- 8) 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. *神経免疫学* 1999; **7**: 203-9
- 9) The Guillain-Barré Syndrome Study Group: Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1985; **35**(8): 1096-104
- 10) French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome: Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 1987; **22**(6): 753-61
- 11) Haupt WF, Birkmann C, van der Ven C, et al: Apheresis and selective adsorption plus immunoglobulin treatment in Guillain-Barré syndrome. *Ther Apher* 2000; **4**(3): 198-200
- 12) Diener HC, Haupt WF, Kloss TM, et al: A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol* 2001; **46**(2): 107-9
- 13) The French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome: Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1997; **41**(3): 298-306
- 14) 王子聡, 伊崎祥子, 野村恭一, 他: 免疫性神経疾患に対する血液浄化療法による血圧の低下. *日アフェレシス会誌* 2007; **26**(Suppl 3): 109

神経疾患領域

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー

アフェレシスの方法	PE, IAPP			
アフェレシスの目的	CIDP の疾患活動性の抑制			
推奨レベル	1A			
カテゴリー	I			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	5	0	38	NA

疾患概念

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (chronic inflammatory demyelinating poly-radiculoneuropathy: CIDP) は、2か月以上にわたる慢性進行性、あるいは再発性の左右対称性の四肢の遠位・近位筋の筋力低下、感覚障害を主徴した原因不明の末梢性神経疾患である。臨床症候は、四肢の運動障害・感覚障害を認め、ときに脳神経・自律神経も障害される。四肢の腱反射は低下あるいは消失する。脳脊髄液検査ではタンパク細胞解離、電気生理学的検査・神経生検で脱髄所見を認め、画像診断では頸髄・腰髄において Gd 造影効果・神経肥厚を認める。副腎皮質ステロイド治療、アフェレシス療法、IVIG などの免疫療法後に臨床症状は改善する。CIDP の原因は不明であるが、末梢神経ミエリンの構成成分に (neurofascin 155, contactin-1 など) 対する免疫異常による生ずる自己免疫性疾患と考えられている。

最新の治療状況

CIDP の基本治療として、①アフェレシス療法、② IVIG、③副腎皮質ステロイド治療があり、いずれも RCT によりほぼ同程度の治療効果を認めている。初期の治療効果はいずれも 60~80% であるが、長期的な治療効果はない。しばしば再発するため補充療法を必要とし、経口副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、ときに IVIG、アフェレシス療法が行われる。難治例ではシクロスポリン、アザチオプリン、シクロホスファミド、リツキシマブなどの免疫抑制薬を併用する。

アフェレシスの根拠

CIDP 活動期に病因と関連する自己抗体、補体、炎症性サイトカインなどの液性因子を除去することを目的に行われる。2004 年の Cochrane レビュー (2010 年改訂) では、2つのプラセボ (sham) とランダム比較試験対照試験 (RCT) のメタ解析が行われ、PE は 33~66% の CIDP において臨床症状と神経伝導検査の短期的な改善効果が得られたと結論している。Dyck らは CIDP に対して 3 週間、2/週の PE 群 (6 回)、sham 群に分けて比較検討、PE 群において臨床症状ならびに電気生理学的所見の改善を認めたと報告している。Hahn らは CIDP に対して PE 群 (10 回)、sham 群のクロスオーバー比較試験を施行し、PE 群で明らかな臨床症状の改善と電気生理学的所見の改善を認めたと報告している。Dyck らは CIDP に対して PE あるいは IVIG を施行し比較検討、2 群間に有意差はなく、いずれも有効な治療法であると結論している。

施行上のポイント

有効性を示す高いエビデンスのあるアフェレシス療法は PE のみである。PE は CIDP の第一選択治療法として有効である。近年、PE、IAPP のいずれもほぼ同等の治療効果を示したとの報告がある。PE は急速な神経症状の改善が求められる場合では有効性は高いが、再発率が高い。この場合では経口副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬の併用を考慮する。アフェレシス療法は副作用・忍容性の点で IVIG、副腎皮質ステロイド治療に劣る。

施行回数・終了のめやす

CIDP に対する保険適用は、急性増悪期の症例で、PE、IAPP のいずれかを施行し、一連につき月7回まで認められている。一般に、1週間に2回のPEを施行し、神経症候の改善が認められた後、ゆっくりとPEの回数を減ずることが行われる。PE、IAPPの治療効果期間は短いため、維持療法、あるいは繰り返すアフエレス療法、他の免疫療法が必要となる。

保険適用* 有

当該療法の対象となる慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の実施回数は、一連につき月7回を限度として3月間に限って算定する。

文 献

- 1) Gorson KC, Allam G, Ropper AH: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. *Neurology* 1997; **48**(2): 321-8
- 2) Joint Task Force of the EFNS and the PNS: 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. *J Peripher Nerv Syst* 2005; **10**(3): 220-8
- 3) Koski CL: Therapy of CIDP and related immune-mediated neuropathies. *Neurology* 2002; **59**(Suppl 6): S22-7
- 4) Toyka KV, Gold R: The pathogenesis of CIDP: rationale for treatment with immunomodulatory agents. *Neurology* 2003; **60**(Suppl 3): S2-7
- 5) Dyck PJ, Daube J, O'Brien P, et al: Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med* 1986; **314**(8): 461-5
- 6) Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, et al: Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* 1996; **119**: 1055-66
- 7) Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, et al: A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 1994; **36**(6): 838-45
- 8) Lieker I, Slowinski T, Harms L, et al: A prospective study comparing tryptophan immunoadsorption with therapeutic plasma exchange for the treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Clin Apher* 2017; **32**(6): 486-93

神経疾患領域

重症筋無力症

アフェレシスの方法	PE, IAPP, DEPP			
アフェレシスの目的	自己抗体の除去			
推奨レベル	1B			
カテゴリー	I			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	11	16	15	NA

疾患概念

重症筋無力症 (myasthenia gravis: MG) は、骨格筋の神経筋接合部の後シナプス膜に存在する膜タンパクに対する自己抗体によって神経筋接合部でのシナプス伝達が阻害され、筋の易疲労性を生ずる疾患である。この自己抗体の多くは抗アセチルコリン受容体 (acetylcholine receptor: AChR) 抗体であるが、その他に抗筋特異的チロシンキナーゼ (muscle specific kinase: MuSK) 抗体、抗 LDL 受容体関連タンパク質 4 (low-density lipoprotein receptor-related protein 4: Lrp4) 抗体などがある。MG の大半は眼瞼下垂、複視で発症し、そのうち約 70% は四肢の筋力低下、嚥下障害等を伴い全身型に移行することが多い。全経過で眼症状のみの場合を眼筋型という。症状には日内変動があり、運動継続により増悪がみられ、休息により改善する (易疲労性)。感染、ストレスを契機に急速に増悪することがあり (急性増悪)、呼吸管理が必要な状態に至った場合をクリーゼという。

最新の治療状況

MG 治療の基本は、免疫療法で副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬を用いて病勢を抑制し寛解を目指す。急性増悪時にはアフェレシス療法、IVIg、ステロイドパルス療法を用いる。対症療法としては、抗コリンエステラーゼ阻害薬を用いる。50 歳以下の胸腺腫の合併例では早期に胸腺摘除術を施行する。なお、抗 MuSK 抗体、抗 Lrp4 抗体陽性 MG での胸腺摘除術は支持されない。IVIg は免疫グロブリンを 400 mg/kg/日を 5 日間、点滴静注する。静注用メチルプレドニゾロンパルス療法はメチルプレドニゾロンを 500~1,000 mg/日、3~5 日間点滴静注する。急性増悪時のステロイドパルス療法ではクリーゼに陥る可能性があるため、IVIg やアフェレシス療法を組み合わせることが多い。MG 長期管理のため免疫抑制薬が使用され、副腎皮質ステロイド薬、カルシニューリン阻害薬 (シクロスポリン、タクロリムス) などが用いられる。抗 AChR 抗体陽性 MG で IVIg、PE 効果が十分に得られない症例では補体阻害剤 (エクリツマブ) が近年、保険適用となった。また、治療抵抗性の抗 MuSK 抗体陽性 MG では抗 CD20 モノクローナル抗体 (リツキシマブ) の有効性が報告されている (本邦では保険適用外)。

アフェレシスの根拠

アフェレシス療法は、MG の増悪期、胸腺摘除術前、副腎皮質ステロイド薬治療に十分に奏効しない場合に適応となる。アフェレシス療法は長期的な有効性効果はなく、急性増悪時を改善する短期的な治療法である。PE、IAPP、DFPP により血中抗 AChR 抗体を除去し、病勢を改善する。抗 AChR 陽性 MG ではこの三者の治療法別の治療効果の差は認めない。なお、抗 MuSK 抗体の IgG サブクラスは主に IgG4 からなり、抗 AChR 抗体は IgG1、IgG3 であり、イムソバ TR による IAPP では IgG4 の吸着率が低いため、抗 MuSK 抗体陽性 MG では PE または DFPP が適している。

施行上のポイント

MG の発症早期に、強力で速効性のある治療法であるアフェレシス療法、IVIg を用いて短期間に MG の病勢を沈静化し、早期よりカルシニューリン阻害薬を積極的に導入、経口副腎皮質ステロイド薬を少量にとどめる治療法が推奨されている (early fast-active treatment: EFT)。また、急性増悪時にも積極的にアフェレシス療法、

IVIg, ステロイドパルス療法を施行し, 短期間に寛解状態に導くことが重要である. IVIg と PE は重症 MG において同等な効果を示す. なお, 呼吸障害を来す重篤な MG で入院早期に PE を導入した症例ではより効果的であったと報告されている. 治療抵抗性 MG の長期的な治療として PE, IAPP が治療選択肢となる可能性が示されている.

施行回数・終了のめやす

アフェレシス療法の最適なスケジュールはない. PE は副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬を併用下に, 通常, 10~14 日間に循環血漿量 (体重の 4~5% 相当量)/回を 5~6 回行い, その後, 臨床症状の改善と抗 AChR 抗体価の低値を示すまで 2~3 週間に 1 回の PE を繰り返す (intermediate PE). intensive PE 施行後より筋力の改善を認め, 4~6 週間は治療効果が持続する. 近年, MG の発症早期にアフェレシス療法, IVIg, ステロイドパルス療法を積極的に施行, 副腎皮質ステロイド薬を少量にとどめ, カルシニューリン阻害薬を導入する EFT 療法が施行されている. 長期的にわたり高容量の副腎皮質ステロイド薬の投与が必要な症例では 4~6 週ごとにアフェレシス療法を追加して行うが (maintenance PE), これにより神経症状の改善, 副腎皮質ステロイド投与量や副作用を減少させる.

保険適用* 有

当該療法の対象となる重症筋無力症については, 発病後 5 年以内で重篤な症状悪化傾向のある場合, または胸腺摘出術や副腎皮質ホルモン剤に対して十分奏効しない場合に限り, 当該療法の実施回数は, 一連につき月 7 回を限度として 3 月間に限って算定する.

文 献

- 1) 本村政勝: 自己免疫性神経筋接合部疾患の病態と治療. 臨床神経学 2011; **51**: 872-6
- 2) 日本神経学会「重症筋無力症診療ガイドライン」作成委員会: 重症筋無力症診療ガイドライン, 2014, 南江堂, 東京, pp. 5-9
- 3) Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, et al: Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. Ann Neurol 2011; **69**(2): 418-22
- 4) Oosterhuis HJ, Limburg PC, Hummel-Tappel E, et al: Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. Part 2. Clinical and serological follow-up of individual patients. J Neurol Sci 1983; **58**(3): 371-85
- 5) 野村恭一: 神経疾患, アフェレシスマニュアル改訂第 3 版, 日本アフェレシス学会編, 学研メディカル秀潤社, 東京, 2010, pp. 336-62
- 6) Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al: Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. N Engl J Med 2016; **375**(6): 511-22
- 7) Oosterhuis HJ, Limburg PC, Hummel-Tappel E, et al: Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. Part 2. Clinical and serological follow-up of individual patients. J Neurol Sci 1983; **58**(3): 371-85
- 8) Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, et al: Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. Lancet Neurol 2017; **16**: 976-86
- 9) 日本神経学会「重症筋無力症診療ガイドライン」作成委員会: 重症筋無力症診療ガイドライン. 2014, 南江堂, 東京, pp. 26-9
- 10) Gajdos P, Chevret S, Toyka K: Plasma exchange for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev 2002; (4): CD002275
- 11) 野村恭一: 免疫性神経疾患に対するアフェレシス療法の現況 2018. 人工臓器 2018; **47**(3): 196-202
- 12) Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al: International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology 2016; **87**(4): 419-25
- 13) Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, et al: Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. Neurology 2011; **76**(23): 2017-23
- 14) Köhler W, Bucka C, Klingel R: A randomized and controlled study comparing immunoadsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. J Clin Apher 2011; **26**(6): 347-55
- 15) Schneider-Gold C, Krenzer M, Klinker E, et al: Immunoadsorption versus plasma exchange versus combination for treatment of myasthenic deterioration. Ther Adv Neurol Disord 2016; **9**(4): 297-303
- 16) 松尾秀徳: 神経筋疾患, ①重症筋無力症. 血液浄化専門医指導マニュアル初版, 2017, 一般社団法人日本アフェレシス学会, NPO 法人日本急性血液浄化学会, 東京, pp. 113-8

神経疾患領域

パラプロテイン血症性脱髄性多発根ニューロパチー/ 慢性後天性脱髄性多発根ニューロパチー

アフェレシスの方法	PE, IAPP			
アフェレシスの目的	Mタンパクに含まれる自己抗体の除去と免疫調節			
推奨レベル	IgG/IgA 型 : 1B IgM 型 : 1C 抗 MAG 抗体陽性 : 2C			
カテゴリー	IgG/IgA 型 : I IgA 型 : I 抗 MAG 抗体陽性 : III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	1	0	18	NA

疾患概念

パラプロテイン血症（単クローン性免疫グロブリン血症，Mタンパク血症）を伴う末梢神経障害の総称であり，多くの病型がある．背景にはB細胞あるいは形質細胞の単クローン性増殖を認め，臨床的にはMGUS（monoclonal gammopathy of undetermined significance）を伴うことが多いが，多発性骨髄腫，悪性リンパ腫，クリオグロブリン血症，アミロイドーシスやその他の血液疾患などを伴うこともある．MタンパクがIgM型である場合，糖タンパクのミエリン関連糖タンパク質（myelin-associated glycoprotein : MAG），糖脂質の sulfated glucuronyl paragloboside（SGPG）やガングリオシドなどに対する活性を有する自己抗体を含み，Mタンパクが末梢神経障害に直接関与することがある．MAGに対する抗体活性がニューロパチー発症に深く関与する抗MAG抗体陽性例は高齢男性に好発し，緩徐進行性の四肢遠位優位の感覚障害または感覚運動障害を主徴とする．IgG型，IgA型の場合，Mタンパクによる直接的な末梢神経障害は明らかではない．

最新の治療状況

副腎皮質ステロイド薬，IVIg，アフェレシス療法に加え，各種免疫抑制薬や抗CD20モノクローナル抗体製剤が用いられる．IgG型/IgA型の単クローン性免疫グロブリン血症（Mタンパク血症）を伴う脱髄型ニューロパチーでは，慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy : CIDP）に準じて副腎皮質ステロイド薬，IVIg，アフェレシス療法が実施される．背景にある原疾患に対する治療が重要であり，自己末梢血幹細胞移植や化学療法など，血液腫瘍に準じた治療が行われることもある．

アフェレシスの根拠

Mタンパクに含まれる自己抗体，血漿中の補体などの免疫関連物質の除去と免疫調節作用により治療効果を発揮すると考えられる．Mタンパク血症を伴うニューロパチーを対象としたRCTのサブ解析の結果，アフェレシス療法はIgG/IgA型では有効，IgM型では無効であったとの報告がある．しかし，その後はいずれの群でも有効性を認めることが報告されている．したがって，治療効果はIgG型あるいはIgA型のMGUSを伴う場合に最も期待できるが，IgM型MGUSでも治療効果は期待できると考えられる．抗MAG抗体陽性例に対してアフェレシス療法を単独療法として実施した結果を報告した8つのcase seriesでは，48例中24例で改善が認められている．しかし，その効果は一過性で不十分なことが多く，ほとんどの症例で治療中止後に再発したことが報告されている．多巣性運動ニューロパチーでは効果は不定である．

施行上のポイント

留置穿刺部位の感染，施行後は免疫グロブリン値やフィブリノゲン量に注意する。

施行回数・終了のめやす

保険適用外。CIDP の保険適用に準じて一連について月7回を限度として，3月間，多発性骨髄腫・マクログロブリン血症では保険適応に準じて一連について週1回を限度として，3月間，それ以外は保険適用外となる。通常は10～14日間かけて計5～6回施行する。

保険適用* 無

文 献

- 1) Dyck PJ, Low PA, Windebank AJ, et al: Plasma exchange in polyneuropathy associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 1991 ; **325** : 1482-6
- 2) Lunn MP, Nobile-Orazio E: Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 ; CD002827
- 3) Lunn MP, Nobile-Orazio E: Immunotherapy for IgM anti-myelin-associated glycoprotein paraprotein-associated peripheral neuropathies. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 ; **10** : CD002827
- 4) Dalakas MC, Rakocevic G, Salajegheh M, et al: Placebo-controlled trial of rituximab in IgM anti-myelin-associated glycoprotein antibody demyelinating neuropathy. *Ann Neurol* 2009 ; **65** : 286-93
- 5) Nobile-Orazio E, Meucci N, Baldini L, et al : Long-term prognosis of neuropathy associated with anti-MAG IgM M-proteins and its relationship to immune therapies. *Brain* 2000 ; **123**(Pt 4) : 710-7
- 6) Oksenhendler E, Chevret S, Leger JM, et al : Plasma exchange and chlorambucil in polyneuropathy associated with monoclonal IgM gammopathy. IgM-associated Polyneuropathy Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 ; **59** : 243-7
- 7) Vallat JM, Magy L, Ciron J, et al : Therapeutic options and management of polyneuropathy associated with anti-MAG antibodies. *Expert Rev Neurother* 2016 ; **16** : 1111-9
- 8) Gorson KC, Ropper AH, Weinberg DH, Weinstein R : Treatment experience in patients with anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Muscle Nerve* 2001 ; **24**(6) : 778-86
- 9) Allen D, Lunn MP, Niermeijer J, Nobile-Orazio E : Treatment for IgG and IgA paraproteinaemic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; CD005376
- 10) Joint Task Force of the E, the PNS : European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society—first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010 ; **15** : 185-95
- 11) Simmons Z, Albers JW, Bromberg MB, Feldman EL : Long-term follow-up of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, without and with monoclonal gammopathy. *Brain* 1995 ; **118**(Pt 2) : 359-68
- 12) Gorson KC, Allam G, Ropper AH : Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. *Neurology* 1997 ; **48** : 321-8

神経疾患領域

PANDAS/シデナム舞踏病

アフェレシスの方法	PE, IAPP			
アフェレシスの目的	抗神経抗体の除去			
推奨レベル	PANDAS 1B/シデナム舞踏病 : 2B			
カテゴリー	PANDAS II/シデナム舞踏病 : III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	1	0	2	7

疾患概念

A群β溶血性連鎖球菌 (group A β-hemolytic streptococcus: GABHS) 感染に関連して発症する精神神経疾患であり、大脳基底核の神経細胞に対する自己抗体 (抗神経抗体) が関与する自己免疫機序により発症すると考えられ、ほとんどが小児例である。シデナム (Sydenham) 舞踏病は、リウマチ熱の一神経症候であり、筋トーンスの低下、情緒不安定、舞踏運動がみられる。チック様の運動を認めることもある。小児自己免疫性溶連菌感染関連性精神神経障害 (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection: PANDAS) は GABHS 感染後に急性に発症し、以下の5項目の基準により診断される。①強迫性障害もしくはチック障害の存在、②思春期前 (3歳から思春期前) の発症、③突然発症もしくは突然に増悪し、再発寛解を繰り返す、④発症時点で GABHS 感染の関連性、⑤舞踏運動、チックなどの神経学的異常を認める。

最新の治療状況

GABHS 感染に対する抗菌療法のほか、本疾患が自己免疫疾患との立場から、副腎皮質ステロイド薬、IVIG、アフェレシス療法が実施される。

アフェレシスの根拠

自己抗体 (抗神経抗体) を含む免疫関連物質の除去や免疫調節作用を介して治療効果を発揮すると考えられる。18例のシデナム舞踏病を対象とし、アフェレシス療法、IVIG、副腎皮質ステロイド薬の治療効果を検討したRCTの結果、アフェレシス療法の実施1月後に chorea severity score が平均50%低下したことが報告されている。また、30例のPANDAS症例を対象に免疫グロブリン大量静注療法とアフェレシスの有効性を検討したプラセボ対照試験の結果、いずれの治療群でも治療1月後の神経症状はプラセボ群に比較して有意に改善、しかも治療効果が1年間持続したことが報告されている。

施行上のポイント

小児例や不随意運動を呈する例が多いことなどから、留置穿刺部位の確保・固定に注意する。また、留置穿刺部位の感染、施行後は免疫グロブリン値やフィブリノゲン量に注意する。

施行回数・終了のめやす

保険適用外。7~14日間をかけてPEもしくはIAPPを計3~6回施行する。

保険適用* 無

文 献

- 1) Garvey MA, Snider LA, Leitman SF, et al: Treatment of Sydenham's chorea with intravenous immunoglobulin, plasma exchange, or prednisone. *J Child Neurol* 2005; **20**: 424-9
- 2) Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association: Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever, Jones Criteria, 1992 update. *JAMA* 1992; **268**: 2069-73
- 3) Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, et al: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998; **155**: 264-71
- 4) Esposito S, Bianchini S, Baggi E, et al: Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: an overview. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014; **33**: 2105-9
- 5) Murphy ML, Pichichero ME: Prospective identification and treatment of children with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with group A streptococcal infection (PANDAS). *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; **156**: 356-61
- 6) Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, et al: Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood. *Lancet* 1999; **354**: 1153-8
- 7) Cortese I, Chaudhry V, So YT, et al: Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011; **76**: 294-300
- 8) Latimer ME, L'Etoile N, Seidlitz J, Swedo SE: Therapeutic plasma apheresis as a treatment for 35 severely ill children and adolescents with pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2015; **25**: 70-5
- 9) Tucker DM, Leckman JF, Scahill L, et al: A putative poststreptococcal case of OCD with chronic tic disorder, not otherwise specified. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; **35**: 1684-91
- 10) Elia J, Dell ML, Friedman DF, et al: PANDAS with catatonia: a case report. Therapeutic response to lorazepam and plasmapheresis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; **44**: 1145-50
- 11) Snider LA, Lougee L, Slattery M, et al: Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2005; **57**: 788-92
- 12) Teixeira AL Jr, Maia DP, Cardoso F: Treatment of acute Sydenham's chorea with methyl-prednisolone pulse-therapy. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; **11**: 327-30

神経疾患領域

NMDA 受容体抗体脳炎

アフェレシスの方法	PE, IAPP			
アフェレシスの目的	免疫関連物質の除去と免疫調整			
推奨レベル	1C			
カテゴリー	I			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	10	40

疾患概念

イオンチャンネル型グルタミン酸受容体の一つである N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) の NR1 サブユニット上の細胞外立体的エピトープを認識する自己抗体 (抗 NMDAR 抗体) により発症する自己免疫性脳炎である。脳の興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の受容体、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 型グルタミン酸受容体に対する自己抗体による急性型の脳炎を生ずる。本疾患の 5 徴として、①統合失調症様の精神症状、②痙攣発作、③無反応・緊張病性混迷状態、④中枢性低換気、⑤奇異な不随意運動が挙げられる。若年女性に好発し、卵巣奇形腫を高率に合併する。

最新の治療状況

ステロイドパルス療法、アフェレシス療法、IVIG など、自己抗体の産生抑制、除去及び抗炎症を目的とした治療が行われる。腫瘍合併例では腫瘍切除を実施する。第一選択薬は、副腎皮質ステロイド薬であり、単独または IVIG あるいはアフェレシス療法との併用が行われる。難治例では免疫抑制薬、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤による B 細胞除去療法が実施される。不随意運動、けいれん、呼吸管理、感染症などの管理が重要である。

アフェレシスの根拠

自己抗体 (抗 NMDAR 抗体) の除去を介して治療効果を発揮すると考えられる。本抗体は IgG1 と IgG3 サブクラスに属するが、補体介在性に組織障害を来すのではなく、NMDAR の内在化を促進することで NMDAR の機能低下をもたらすと考えられている。したがって、補体を除去する意義は小さいと考えられる。副腎皮質ステロイド薬とアフェレシス療法の治療効果を後方視的に解析した結果、14 例中 10 例で併用療法が実施され、副腎皮質ステロイド薬で改善効果を認めた症例は 3 例であったのに対して、アフェレシス療法では 7 例で改善効果を認めたことが報告されている。また、小児 241 例を解析した結果、副腎皮質ステロイド薬にアフェレシス療法を併用することで 66.7% に治療効果を認めたことが報告されている。しかし、アフェレシス療法の有効性を検討した RCT は実施されておらずエビデンスは十分でない。IAPP も PE と同等な有効性を認めたとする報告もある。

施行上のポイント

不随意運動を呈する例が多いことなどから、留置穿刺部位の固定に注意する。留置穿刺部位の感染、施行後は免疫グロブリン値やフィブリノゲン量に注意する。

施行回数・終了のめやす

保険適用外。隔日で PE もしくは IAPP を合計 4~7 回施行する。

文 献

- 1) DeSena AD, Noland DK, Matevosyan K, et al: Intravenous methylprednisolone versus therapeutic plasma exchange for treatment of anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibody encephalitis: A retrospective review. *J Clin Apher* 2015; **30**: 212-6
- 2) Kohler W, Ehrlich S, Dohmen C, et al: Tryptophan immunoadsorption for the treatment of autoimmune encephalitis. *Eur J Neurol* 2015; **22**: 203-6
- 3) Mann AP, Grebenciucova E, Lukas RV: Anti-N-methyl-D-aspartate-receptor encephalitis: diagnosis, optimal management, and challenges. *Ther Clin Risk Manag* 2014; **10**: 517-25
- 4) Pham HP, Daniel-Johnson JA, Stotler BA, et al: Therapeutic plasma exchange for the treatment of anti-NMDA receptor encephalitis. *J Clin Apher* 2011; **26**: 320-5
- 5) Suleiman J, Dale RC: The recognition and treatment of autoimmune epilepsy in children. *Dev Med Child Neurol* 2015; **57**: 431-40
- 6) Zekeridou A, Karantoni E, Viacoz A, et al: Treatment and outcome of children and adolescents with N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *J Neurol* 2015; **262**: 1859-66
- 7) Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al: Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013; **12**: 157-65
- 8) Dogan Onugoren M, Golombeck KS, Bien C, et al: Immunoadsorption therapy in autoimmune encephalitides. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; **3**: e207
- 9) Suppiej A, Nosadini M, Zuliani L, et al: Plasma exchange in pediatric anti-NMDAR encephalitis: A systematic review. *Brain Dev* 2016; **38**: 613-22
- 10) Fassbender C, Klingel R, Kohler W: Immunoadsorption for autoimmune encephalitis. *Atheroscler Suppl* 2017; **30**: 257-63
- 11) de Montmollin E, Demeret S, Brule N, et al: Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis in adult patients requiring intensive care. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; **195**: 491-9
- 12) Heine J, Ly LT, Lieker I, et al: Immunoadsorption or plasma exchange in the treatment of autoimmune encephalitis: a pilot study. *J Neurol* 2016; **263**: 2395-402
- 13) Nauen DW: Extra-central nervous system target for assessment and treatment in refractory anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis. *J Crit Care* 2017; **37**: 234-6
- 14) Leel N, Thakkar HS, Drake D, Bouhadiba N: Ovarian teratoma associated with anti-NMDA (N-methyl D-aspartate) receptor encephalitis. *BMJ Case Rep* 2018; 2018

神経疾患領域

ナタリズマブ関連進行性多巣性白質脳症

アフェレシスの方法	PE			
アフェレシスの目的	ナタリズマブの除去			
推奨レベル	1C			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	4	NA

疾患概念

進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy : PML) は、JC ウイルスによる中枢神経感染症であり、日本の健常成人の 70% 以上は既感染しているが、宿主の免疫機能が低下すると感染した B 細胞が中枢神経内に侵入し、オリゴデンドロサイト、アストロサイトに感染し脱髄を生じる稀な疾患である。ナタリズマブ (natalizumab : NTZ) は、再発寛解型多発性硬化症に対する病態修飾薬で、 $\alpha 4$ -integrin に対するヒト化モノクローナル抗体 (IgG4) であり、活性化リンパ球の脳実質組織への移行を阻害する。近年、モノクローナル抗体療法の合併症の一つに PML が注目され、一般的な PML 発症率は 0.9/1,000 万人に対し、NTZ 関連 PML (NTZ-PML) では 1.1~28/1,000 人と発症率も高い。

最新の治療状況

一般的に、PML に対する有効な治療は確立していないが、NTZ-PML の場合では、PML の早期発見、一時的または永続的な NTZ の中止、特に最近に NTZ が投与された場合では、NTZ の除去を目的にアフェレシス療法が検討される。しかし、NTZ-PML の場合では PE で NTZ を除去して免疫再構築を行うことで細胞性免疫が増強され、急激な免疫再構築炎症反応症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome : IRIS) を惹起することがある。NTZ-PML は他の薬剤による PML より IRIS 発生が多いとされ、発症すると予後は悪い。

アフェレシスの根拠

NTZ の血中半減期は 365 ± 132 時間と長く、薬剤中止後も血中に長く留まるためアフェレシス療法で除去を行うことが有効な場合もあるが、近年、生命予後や転帰改善には結びつかないとする報告もある。また NTZ は IgG4 サブクラスに属し、IAPP による IgG4 の吸着除去は期待できない。

施行上のポイント

無症候性 PML に対するアフェレシス療法は、その後に発生する IRIS への対応が重要である。重篤な PML-IRIS は生命予後に関係するためステロイドパルス療法も考慮される。NTZ 除去を目的に IAPP は使用しない。

施行回数・終了のめやす

通常、アルブミン置換の PE が行われ、隔日施行で 5 回 1 クールが推奨される。

保険適用 * 無

文 献

- 1) Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al: Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; **17**(366) : 1870-80
- 2) Ho PR, Koendgen H, Campbell N, et al: Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol* 2017; **16** : 925-33
- 3) Wenning W, Haghikia A, Laubenberger J, et al: Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab. *N Engl J Med* 2009; **361** : 1075-80
- 4) Lindå H, von Heijne A, Major EO, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab monotherapy. *N Engl J Med* 2009; **361** : 1081-7
- 5) Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, et al: Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010; **9** : 438-46
- 6) Vermersch P, Kappos L, Gold R, et al: Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 2011; **76** : 1697-704
- 7) Dahlhaus S, Hoepner R, Chan A, et al: Disease course and outcome of 15 monocentrically treated natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; **84** : 1068-74
- 8) <http://www.ms-supportnavi.com/med/tys/products/08.html>
- 9) Landi D, De Rossi N, Zagaglia S, et al: No evidence of beneficial effects of plasmapheresis in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2017; **88** : 1144-52
- 10) https://www.uptodate.com/contents/progressive-multifocal-leukoencephalopathy-treatment-andprognosis?source=see_link§ionName=Natalizumab-associated%20PML&anchor=H56321583#56321583
- 11) Clifford DB: Neurological immune reconstitution inflammatory response: riding the tide of immune recovery. *Curr Opin Neurol* 2015; **28** : 295-301
- 12) N'gbo N'gbo Ikazabo R, Mostosi C, Quivron B, et al: Immune-reconstitution inflammatory syndrome in multiple sclerosis patients treated with natalizumab: A series of 4 cases. *Clin Ther* 2013; **38**(3) : 670-5
- 13) Vennegoor A, Rispens T, Van Oosten BW, et al: Application of serum natalizumab levels during plasma exchange in MS patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. *Mult Scler* 2015; **21**(4) : 481-4
- 14) Takao M: Targeted therapy and progressive multifocal leukoencephalopathy (PML): PML in the era of monoclonal antibody therapies. *Brain Nerve* 2013; **65**(11) : 1363-74
- 15) Wattjes MP, Verhoeff L, Zentjens W, et al: Punctate lesion pattern suggestive of perivascular inflammation in acute natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: productive JC virus infection or preclinical PML-IRIS manifestation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; **84**(10) : 1176-7
- 16) Subramanyam M, Plavina T, Khatri BO, et al: The effect of plasma exchange on serum anti-JC virus antibodies. *Mult Scler* 2013; **19**(7) : 912-9
- 17) Gwathmey K, Balogun RA, Burns T: Neurologic indications for therapeutic plasma exchange: 2011 update. *J Clin Apher* 2012; **27**(3) : 138-45

神経疾患領域

急性散在性脳脊髄炎

アフェレシスの方法	PE, IAPP			
アフェレシスの目的	自己抗体, 炎症性サイトカイン除去			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	II			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	7	29

疾患概念

急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis: ADEM) は、急性に発症する单相性の脱髄性疾患である。典型的にはウイルス・細菌感染や予防接種後に生ずる。発症年齢は全年齢で起こるが、特に小児期が多い。病因としてはミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質 (myeline oligodendrocyte glycoprotein: MOG)、他の神経自己抗原に対する一過性の自己免疫異常により多巣性の炎症・脱髄病巣が起きると考えられている。MRI は診断に有用で、病変は斑状の高信号として深部白質、皮質下白質、基底核、灰白質-白質境界部、脳幹、小脳、脊髄にみられる。予後は良好であり、数週間から数か月での完全回復は 55~95% とされ、死亡例は稀である。

最新の治療状況

ADEM の治療は、診断後に可能な限り早急に治療を行う。治療は副腎皮質ステロイド治療が第一選択として広く行われている (メチルプレドニゾロン 20~30 mg/kg/day maximum 1 g/day 3~5 日間)。成人ではメチルプレドニゾロン 1,000 mg/日, 3~5 日間, 連日点滴静注が行われる。副腎皮質ステロイド治療は、抗炎症作用・免疫調節作用により効果を認める。副腎皮質ステロイド治療による反応が乏しい症例では、IVIg も行われるが、初回治療として行われることは稀である。

アフェレシスの根拠

PE は、液性因子・自己抗体などを取り除くために施行される。PE は、副腎皮質ステロイド治療の反応性が乏しい症例において第二選択治療として用いられる。大規模後方視的研究では 228 例の ADEM のうち 17 症例 (7%) に PE を必要としたとする報告がある。

施行上のポイント

ADEM における PE 法の標準的治療法はない。PE の施行は、発症 15 日以内が推奨され、神経症状の改善は 2~3 回施行した数日後で現れると報告されている。PE は、血漿処理量 1.1~1.4 循環血漿量程度であり、置換液はアルブミン液、FFP が用いられている。

施行回数・終了のめやす

ADEM に対するアフェレシス療法は、主に PE が用いられる。中等症あるいは重症 ADEM に対する PE の症例報告では 40% に改善を認めている。多くの症例報告では PE を 5~7 回治療したと報告している。

保険適用* 無

文 献

- 1) Alper G : Acute disseminated encephalomyelitis. J Child Neurol 2012 ; **27** : 1408-25
- 2) Koelman DL, Mateen FJ : Acute disseminated encephalomyelitis : current controversies in diagnosis and outcome. J Neurol 2015 ; **262** : 2013-24
- 3) Bigi S, Banwell B, Yeh EA : Outcomes after early administration of plasma exchange in pediatric central nervous system inflammatory demyelination. J Child Neurol 2015 ; **30** : 874-80
- 4) Borrás-Novell C, Rey EG, Baena LFP, et al : Therapeutic plasma exchange in acute disseminated encephalomyelitis in children. J Clin Apher 2015 ; **30** : 335-9
- 5) Koerlman DLH, Chabin S, Mar SS, et al : Acute disseminated encephalomyelitis in 228 patients. Neurology 2016 ; **86** : 2085-93
- 6) Keegan M, Pineda AA, McClellan RL, et al : Plasma exchanges for severe attacks of CNS demyelination : predictors of response. Neurology 2002 ; **58** : 143-56
- 7) Khurana DS, Melvin JJ, Kothare SV, et al : Acute disseminated encephalomyelitis in children : discordant neurologic and neuroimaging abnormalities and response to plasmapheresis. Pediatrics 2005 ; **116** : 431-6

神経疾患領域

ランバート・イートン筋無力症候群

アフェレシスの方法	PE			
アフェレシスの目的	自己抗体の除去			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	II			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	7	5

疾患概念

ランバート・イートン筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome: LEMS) は、近位筋の筋力低下、自律神経障害、腱反射低下を 3 徴とする神経筋接合部疾患である。LEMS の 85~90% にシナプス前 P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル (voltage-gated calcium channel: VGCC) に対する自己抗体を認め、神経筋接合部からのアセチルコリン分泌が低下することで発症する。初発症状は、下肢近位筋の筋力低下・歩行障害を 80% に認め、神経所見は、腱反射低下、自律神経障害 (口腔内乾燥、便秘、発汗低下など) その他、小脳失調を認める。診断には、下肢の近位筋優位の筋力低下に加え、P/Q-VGCC 自己抗体の検出、電気生理学的検査で waxing 現象を証明する。小細胞肺癌 (small cell lung cancer: SCLC)、Hodgkin リンパ腫、胸腺癌等の悪性腫瘍を合併しやすく、傍腫瘍性神経症候群としての側面をもつ。SCLC を合併した LEMS は 50~60 歳の男性に多く、非腫瘍性 LEMS は全年齢に認め、好発年齢は 35 歳と 60 歳に 2 峰性のピークがあり、半数が女性である。

最新の治療状況

LEMS の治療は、悪性腫瘍の早期発見とその根治的治療である。悪性腫瘍合併例では、原疾患に対する治療を行う。対症療法として、コリンエステラーゼ阻害薬、3,4-ジアミノピリジン (本邦では保険適用未承認) があり、無作為化二重盲検試験で有効性が確認されている。自己抗体の産生抑制を目的に免疫治療を併用する。脱力が軽度、進行が緩徐な場合では、副腎皮質ステロイド薬、免疫治療薬 (アザチオプリン、シクロスポリンなど) 治療を行う。脱力が高度、進行が速い場合では、副腎皮質ステロイド薬、免疫治療薬に加え、IVIg (2,000 mg/kg, 2~5 日間)・PE が行われる。

アフェレシスの根拠

自己抗体の除去を目的にアフェレシス療法が施行されるが、LEMS に対し多数例で比較検討した報告はない。主に PE が用いられ、IAPP の治療効果に関しては症例報告のみである。PE の治療効果は、比較的早期に出現し、数週にわたり効果を認めるが、一時的である。本邦ではアフェレシス治療の保険適用は認められていないが、複数の症例報告があり臨床的に有効性は確認されている。

施行上のポイント

PE は、3 週間に 5~10 回、あるいは、5~7 日ごとに 5~10 回施行するなど報告があるが、定まった治療方法はない。血漿量減少による低血圧、PE を繰り返すことによる代謝性アルカローシス、感染や血栓、低 Ca 血症 (それによる筋痙攣や不整脈) などがある。

施行回数・終了のめやす

保険適用外。血漿処理は 1~1.5 循環血漿量、LEMS に対しての PE で確立した方法はない。

保険適用*

無

文 献

- 1) O'Neill JH, Murray NMF, Newsom-Davis J : The Lambert-Eaton myasthenic syndrome-a review of 50 cases. *Brain* 1988 ; **111** : 577-96
- 2) Titulaer MJ, Wirtz PW, Kuks JB, et al : The Lambert-Eaton myasthenic syndrome 1988-2008 : a clinical picture in 97 patients. *Neuroimmunology* 2008 ; **201** : 153-8
- 3) Titulaer MJ, Maddison P, Sont JK, et al : Clinical Dutch-English Lambert-Eaton Myasthenic syndrome (LEMS) tumor association prediction score accurately predicts small-cell lung cancer in the LEMS. *J Clin Oncol* 2011 ; **29** : 902-8
- 4) Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al : Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 1995 ; **332** : 1467-74
- 5) Maddison P : Treatment in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2012 ; **1275** : 78-84
- 6) Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al : Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010 ; **17** : 893-902
- 7) Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, et al : Paraneoplastic neurological syndromes. In : Gilhus NE, Barnes MP, Brainin M (eds), *European Handbook of Neurological Management*, 2nd ed, Blackwell Publishing Ltd., Oxford, 2011, pp. 447-57
- 8) Newsom-Davis J, Murray NM : Plasma exchange and immunosuppressive drug treatment in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1984 ; **34** : 480-5

神経疾患領域

多発性硬化症

アフェレシスの方法	PE, IAPP			
アフェレシスの目的	病態の沈静化			
推奨レベル	疾患活動期 (PE) : 1A, 疾患活動期 (IAPP) : 1B			
カテゴリー	RR-MS : II, SP-MS, PP-MS : III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	2	0	29	NA

疾患概念

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) は、中枢神経系の慢性炎症性脱髄疾患で、時間的・空間的に病変が多発する疾患である。原因は不明であるが、中枢神経組織を標的とした細胞性免疫を主体とした自己免疫疾患であると考えられている。典型的な症状には、視神経炎による単眼視力低下、脊髄炎による四肢の脱力感または感覚鈍麻、脳幹病変による複視、小脳病変による運動失調などがあるが、これらに限定されない。臨床経過は、臨床的に初めて神経症候を呈する状態 (clinically isolated syndrome: CIS)、再発寛解 (relapsing-remitting multiple sclerosis: RR-MS)、原発性または続発性の進行型 (primary progressive multiple sclerosis: PP-MS, secondary progressive multiple sclerosis: SP-MS) に分類される。発症 10~20 年後に多くの患者で進行性 (二次性) の経過を示し、神経障害が進行する。MS 病変は中枢神経全体に現れ、脱髄、炎症、グリア反応の焦点領域として白質に認識される。液性及び細胞性自己免疫は、遺伝的及び環境的要因とともに、MS の病態生理において主要な役割を果たす。本邦では人口 10 万人あたりに 8~9 人、男女比は 1 : 3 と女性に多く認められる。

最新の治療状況

近年、RR-MS に対する疾患修飾薬が開発されている。インターフェロン β 製剤、免疫調節モノクローナル抗体、化学療法薬、及び経口薬などがある。これら薬剤により MS の臨床的再発ならびに脳 MRI での新規白質病変の発生は明らかに抑制されている。一方、進行性 MS に対する治療薬の開発は遅れている。従来、アザチオプリン、シクロホスファミドまたは IVIG は使用していない。成人・小児 MS ならびに CIS の急性 MS 発作の標準治療は高用量の副腎皮質ステロイド静脈内投与である。副腎皮質ステロイド静脈内投与で十分な治療効果が得られない症例ではアフェレシス療法、あるいは副腎皮質ステロイド静脈内投与との併用療法が推奨される。

アフェレシスの根拠

Weiner らは、RR-MS を対象に RCT を行い、ACTH、シクロホスファミド併用下に PE 群と sham PE 群とに分け、PE 治療後 4 週で sham PE 群に比較し有意な改善を認めたが、長期的な効果はなく、MS 増悪の病態沈静化と寛解を促進すると報告した。Weinshenker らは、副腎皮質ステロイド静脈内投与が無効であった MS を含む中枢性脱髄性疾患に PE を施行、PE 群の 8/11 例、sham PE 群の 1/11 例で有効性を認め、また無効例に対して cross-over 試験を施行、PE 群では短期では 8/19 例に改善を認めたことから PE は急性増悪期の治療効果が不十分な症例において積極的に用いる治療法であると結論した。さらに、Keegan らは、症例を追加し、59 例の中枢性脱髄性疾患に対して PE を施行し、44% に有効性を認め、中でも視神経脊髄炎関連疾患 (neuromyelitis optica spectrum disorders: NMOSD)、Marburg 型 MS において治療効果が高く、治療反応性は早期治療と相関すると報告した。RR-MS に対する IAPP の治療効果に関する RCT はないが、有効性を示す症例報告があり、これまでの臨床報告 207 例の検討から IAPP は PE と同等の治療効果が示されている。PP-MS に対する PE 治療は、Canadian cooperative MS study group の RCT により有効性は否定され、さらに、SP-MS、PP-MS の慢性期にお

いても効果がないと報告されている。

施行上のポイント

RR-MS の増悪期において副腎皮質ステロイド静脈内投与治療に反応しない MS 症例では、5～7 回の PE または IAPP を推奨する。発症から 14～20 日以内の早期治療開始は、治療反応性の予測因子となる。発症から 60 日以上 の症例では PE の治療効果は推奨されない。また、PP-MS に対するアフエレシス療法の有効性は認められていない。

施行回数・終了のめやす

RR-MS の発症早期に 5～7 回の PE あるいは IAPP を推奨する。これ以上の治療では有効性を証明できていない。SP-MS, PP-MS でのアフエレシス療法は推奨されない。

保険適用*

有

一連につき月 7 回を限度として、3 月間に限って算定する。

文 献

- 1) Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, et al: Multiple sclerosis. N Engl J Med 2000; **343**: 938-52
- 2) 王子聡, 野村恭一: ステロイド・パルス療法と血液浄化療法の適応. 日本臨床 2008; **66**: 1127-32
- 3) Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, et al: Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. Neurology 1989; **39**: 1143-49
- 4) Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al: A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. Ann Neurol 1999; **46**: 878-86
- 5) Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, et al: Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. Neurology 2002; **58**: 143-6
- 6) Heigl F, Hettich R, Arendt R, et al: Immunoabsorption in steroid refractory multiple sclerosis: clinical experience in 60 patients. Atheroscler Suppl 2013; **14**: 167-73
- 7) Schimrigk S, Faiss J, Köhler W, et al: Escalation therapy of steroid refractory multiple sclerosis relapse with tryptophan immunoabsorption-observational multicenter study with 147 patients. Eur Neurol 2016; **75**: 300-6
- 8) The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group: The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. Lancet 1991; **337**: 441-6
- 9) Cortese I, Chaudhry V, So YT, et al: Evidence-based guideline update: plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2011; **76**: 294-300
- 10) Vamvakas EC, Pineda AA, Weinshenker BG: Meta-analysis of clinical studies of the efficacy of plasma exchange in the treatment of chronic progressive multiple sclerosis. J Clin Apher 1995; **10**: 163-70

神経疾患領域

視神経脊髄炎関連疾患

アフェレシスの方法	PE, IAPP			
アフェレシスの目的	自己抗体・補体除去			
推奨レベル	IB			
カテゴリー	II			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	3	20	NA

疾患概念

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica: NMO) は、視神経炎と脊髄炎を中核とし、血清中の抗アクアポリン 4 (aquaporin-4: AQP4) 抗体が病態に関与する自己免疫性炎症性疾患である。近年、抗 AQP4 抗体陽性という特異な自己抗体を生ずる共通の病態を背景とする一群を広く視神経脊髄炎関連疾患 (neuromyelitis optica spectrum disorders: NMOSD) と提唱された。さらに、抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD, 抗 AQP4 抗体陰性あるいは未測定 NMOSD に分類した国際診断基準が提唱されている。NMOSD の視神経炎では失明することもまれではなく、視交叉病変により両眼性視覚障害を起こすこともある。脊髄炎は MRI 矢状断ではしばしば 3 椎体以上に及ぶ長い病変を呈し、軸位断では脊髄の中央部に位置することが多い。血清抗 AQP4 抗体は NMO に特異的な自己抗体であり、約 70% の症例で陽性となる。NMO 症例の 80~90% は再発性で、一部の症例では单相性の経過を示す。男女比は 1 : 9 で女性に多く、平均発症年齢は 39 歳である。近年、抗 AQP4 陰性 NMOSD 症例において myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) に対する自己抗体 (MOG-IgG) が同定され、抗 MOG 抗体陽性神経関連疾患が提唱されている。

最新の治療状況

NMO の治療は、多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) と同様に急性増悪期と寛解期の治療とに分けられる。NMO 急性増悪期では、早期からのステロイドパルス療法が第一選択される。副腎皮質ステロイド治療抵抗性の症例ではアフェレシス療法が選択される。近年、ステロイドパルス療法とアフェレシス療法を併用した早期併用療法 (early combined therapy: ECT) の有効性も報告され、また、NMO の寛解期では、再発抑制を目的に経口副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬 (アザチオプリン、タクロリムス、シクロスポリンなど) が用いられている。その他、ミコフェノール酸モフェチル、ミトキサントロン、リツキシマブ、IVIg、エクリツマブなどがある。

アフェレシスの根拠

Weinshenker らはステロイドパルス療法が無効であった重篤な MS 急性増悪期 12 例、NMO 2 例、再発性脊髄炎 1 例を含む中枢性炎症性脱髄疾患 22 例に対して、PE 11 例、sham PE 11 例の RCT を施行。PE は隔日で 2 週間施行、無効例では cross-over 試験を施行した。その結果、8/19 例 (42.1%) に中等度以上の急速な改善を示し、sham PE に比較し有効性を認めたと報告している。Watanabe らは副腎皮質ステロイド治療が無効であった NMO 6 例に PE を施行、3 例に改善し有効性を認めている。Keegan らは炎症性脱髄性疾患 59 例の後ろ向き試験の検討から、NMO では PE による改善率が高く、中等度以上の改善が 6/10 例 (60%) にみられ、発症早期に PE を施行すべきであると報告している。野村らは NMO に対する IAPP の有効性の検討、副腎皮質ステロイド治療抵抗性 21 例に対して IAPP を施行し、15/21 例 (71%) で臨床症状の改善を認めたことを報告している。また、再発性 NMOSD において維持療法として PE を定期的に繰り返し、再発を抑制した報告もある。

施行上のポイント

NMO 急性増悪期の治療として、ステロイドパルス療法が施行されにもかかわらず治療効果が十分に認められない、あるいは治療中にもかかわらず神経症候がさらに進行する症例がある。このような症例ではアフェレシス療法が第二選択される。最近、急性増悪期に四肢麻痺、呼吸障害を呈する重篤な症例では、早期からアフェレシス療法を施行することが推奨される。王子らは NMO 増悪期に副腎皮質ステロイド治療反応性を予測する QIgG を測定し、QIgG 高値の症例では ECT を推奨している。さらに、重症の視力障害を呈したステロイド治療抵抗性の視神経炎に対しても PE が有効であるとの報告がある。

施行回数・終了のめやす

NMO に対するアフェレシス療法は、MS と同様に、急性増悪期においてステロイドパルス治療の効果が十分に得られない症例に積極的に施行する治療である。施行回数は、一連の病態につき月 7 回までの施行が承認されている。

保険適用* 無

文 献

- 1) Wingerchuk DM, Lennon VA, Luchinetti CF, et al: The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; **6**: 805-15
- 2) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al: Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; **66**(10): 1485-9
- 3) Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al: International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; **85**(2): 177-89
- 4) Jarius S, Kleiter I, Ruprecht K, et al: MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 3: Brainstem involvement-frequency, presentation and outcome. *J Neuroinflammation* 2016; **13**(1): 281
- 5) 野村恭一: NMO の治療戦略 各論 視神経脊髄炎 (NMO) 免疫性神経疾患. *日本臨床* 2013; **71**(5): 829-38
- 6) 野村恭一, 王子聡, 吉田典史, 他: 厚生労働省科学研究費補助金, 難治性疾患克服事業: 免疫性神経疾患に関する調査研究班, 平成 19 年度報告書, 2008, pp. 82-4
- 7) Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al: A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 1999; **46**: 878-86
- 8) Watanabe S, Nakashima I, Misu T, et al: Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007; **13**: 128-32
- 9) Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, et al: Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002; **58**: 143-6
- 10) Sherman E, Han MH: Acute and chronic management of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Curr Treat Options Neurol* 2015; **17**(11): 48
- 11) Miyamoto K, Kusunoki S: Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in neuromyelitis optica. *Ther Apher Dial* 2009; **13**(6): 505-8
- 12) Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al: Apheresis therapies for NMOSD attacks: A retrospective study of 207 therapeutic interventions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2018; **5**(6): e504
- 13) Oji S, Tanaka S, Kojima M, et al: Quotient of cerebrospinal fluid/serum immunoglobulin G as a predictive factor for non-responders to intravenous methylprednisolone therapy in patients with relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder: Implication for early initiation of plasmapheresis. *Clin Exper Neuroimmunol* 2016; **7**: 272-80
- 14) Deschamps R, Gueguen A, Parquet N, et al: Plasma exchange response in 34 patients with severe optic neuritis. *J Neurol* 2016; **263**(5): 883-7

神経疾患領域

橋本脳症

アフェレシスの方法	PE, IAPP			
アフェレシスの目的	免疫関連物質の除去と免疫調整			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	II			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	0	15

疾患概念

橋本脳症 (Hashimoto encephalopathy : HE) は、橋本病 (慢性甲状腺炎・自己免疫性甲状腺炎) に伴う自己免疫機序により発症する精神神経疾患である。臨床症状は多彩で、意識障害、幻覚・妄想や認知機能障害などの精神症状、振戦やミオクローヌスなどの不随意運動、運動麻痺、小脳性運動失調症、痙攣などがみられる。血清の診断マーカーとして N 末端 α -エノラーゼ (NH₂-terminal of α -enolase : NAE) に対する自己抗体 (抗体 NAE 抗体) が報告されている。

最新の治療状況

第一選択薬は副腎皮質ステロイド薬であり、同薬への反応性が良いことが本疾患の特徴の一つである。しかし難治例に対しては、本疾患が自己免疫疾患との立場から、免疫抑制薬、IVIG、アフェレシス、抗 CD20 モノクローナル抗体製剤による B 細胞除去療法が実施される。

アフェレシスの根拠

抗甲状腺抗体を含む免疫関連物質の除去や免疫調節作用を介して治療効果を発揮すると考えられる。橋本脳症患者の約 50% に抗 NAE 抗体が検出されるが、本抗体の病態的意義は明らかではない。アフェレシスによって抗甲状腺ペルオキシダーゼ (thyroid peroxidase : TPO) 抗体が低下するも、神経症状の改善を認めなかった症例報告がある一方で、アフェレシスが有効であった 9 例をまとめた報告もある。

施行上のポイント

不随意運動を呈する例が多いことなどから、留置穿刺部位の固定に注意する。また、留置穿刺部位の感染、施行後は免疫グロブリン値やフィブリノゲン量に注意する。

施行回数・終了のめやす

保険適用外。7~14 日間をかけて計 3~6 回施行する。

保険適用* 無

文献

- 1) Tran MH, Mkhikian H, Sy M, et al : Long-term plasma exchange as maintenance therapy for cerebellar-type Hashimoto's encephalopathy, a case report. Transfus Apher Sci 2018 ; **57** : 418-20
- 2) Drulovic J, Andrejevic S, Bonaci-Nikolic B, Mijailovic V : Hashimoto's encephalopathy : a long-lasting

- remission induced by intravenous immunoglobulins. *Vojnosanit Pregl* 2011 ; **68** : 452-4
- 3) Bektas O, Yilmaz A, Kendirli T, et al : Hashimoto encephalopathy causing drug-resistant status epilepticus treated with plasmapheresis. *Pediatr Neurol* 2012 ; **46** : 132-5
 - 4) Boers PM, Colebatch JG : Hashimoto's encephalopathy responding to plasmapheresis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 ; **70** : 132
 - 5) Cook MK, Malkin M, Karafin MS : The use of plasma exchange in Hashimoto's encephalopathy : A case report and review of the literature. *J Clin Apher* 2015 ; **30** : 188-92
 - 6) Hussain NS, Rumbaugh J, Kerr D, et al : Effects of prednisone and plasma exchange on cognitive impairment in Hashimoto encephalopathy. *Neurology* 2005 ; **64** : 165-6
 - 7) Mijajlovic M, Mirkovic M, Dackovic J, et al : Clinical manifestations, diagnostic criteria and therapy of Hashimoto's encephalopathy : report of two cases. *J Neurol Sci* 2010 ; **288** : 194-6
 - 8) Nieuwenhuis L, Santens P, Vanwalleghem P, Boon P : Subacute Hashimoto's encephalopathy, treated with plasmapheresis. *Acta Neurol Belg* 2004 ; **104** : 80-3
 - 9) Nagpal T, Pande S : Hashimoto's encephalopathy : response to plasma exchange. *Neurol India* 2004 ; **52** : 245-7
 - 10) Pari E, Rinaldi F, Premi E, et al : A follow-up (1) (8) F-FDG brain PET study in a case of Hashimoto's encephalopathy causing drug-resistant status epilepticus treated with plasmapheresis. *J Neurol* 2014 ; **261** : 663-7
 - 11) Olmez I, Moses H, Sriram S, et al : Diagnostic and therapeutic aspects of Hashimoto's encephalopathy. *J Neurol Sci* 2013 ; **331** : 67-71

神経疾患領域

抗 VGKC 抗体関連疾患

アフェレシスの方法	PE, IAPP			
アフェレシスの目的	疾患活動の抑制, 自己抗体除去			
推奨レベル	1B			
カテゴリー	II			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	1	7	31

疾患概念

抗電位依存性カルシウムチャンネル (voltage-gated calcium channel: VGCC) 抗体関連疾患は, 抗電位依存性カリウムチャンネル (voltage-gated potassium channel: VGKC) 複合体抗体に関連した自己免疫性疾患であり, 後天性神経ミオトニー (neuromyotonia: NMT), アイザックス症候群 (Isaacs syndrome: IS), 抗体介在性脳炎 (antibody-mediated encephalitis: AME), Morvan 症候群 (MVS) を含む疾患スペクトラムである。抗 VGKC 複合体抗体は, 神経系に発現する VGKC と複合体を形成する各分子に対する自己抗体の総称である。標的抗原は contactin associated protein (Caspr)-2, leucine-rich glioma-inactivated protein (LGI)-1 である。自己抗体は全身の腫瘍性病変に関連する場合もある。

最新の治療状況

抗 VGKC 抗体関連疾患の治療では, 副腎皮質ステロイド薬, IVIG, アフェレシス療法 (PE, IAPP), 免疫抑制剤, リツキシマブを含む免疫療法が用いられる。抗 VGKC 抗体関連疾患のうち, AME では, アフェレシス療法が第 1 選択治療として用いられ, 副腎皮質ステロイド薬を併用することが多い。一方, NMT/IS, MVS では, 副腎皮質ステロイド薬, または IVIG なが第 1 選択として用いられ, 第 2 選択としてアフェレシス療法が用いられる。慢性期の維持療法としてアフェレシス療法が用いられることもある。

アフェレシスの根拠

アフェレシス療法の単独治療ではなく, 副腎皮質ステロイド薬, IVIG など他の治療と併用し, 有効性が得られる場合が多いが, 抗体価の低下が臨床的な治療効果と関連するという報告があり, アフェレシスにより病因物質である抗 VGKC 複合体抗体を除去することで病態を改善させる。

施行上のポイント

施行に際しては, 血圧低下, 深部静脈血栓症に注意を要する。血清中の免疫グロブリン, フィブリノーゲンなどの凝固因子が非特異的に低下するため, 施行間隔の調整を要する場合がある。本疾患に対するアフェレシス療法は保険適用ではない。

施行回数・終了のめやす

個々の症例によって施行条件を検討する必要があるが, 以下が目安として示されている。急性期治療: 7~14 日に 5~10 回の施行。

慢性期の維持療法: 5 週間に 10 回, または 3 週~3 月に 1 度の施行。

文 献

- 1) Watanabe O: Neuroimmunological diseases associated with VGKC complex antibodies. *Nihon Rinsho* 2016; **71**: 915-20 (in Japanese)
- 2) Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, et al: Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-Evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The eighth special issue. *J Clin Apher* 2019; **34**: 171-354
- 3) Dubey D, Samudra N, Gupta P, et al: Retrospective case series of the clinical features, management and outcomes of patients with autoimmune epilepsy. *Seizure* 2015; **29**: 143-7
- 4) Heine J, Ly LT, Lieker I, et al: Immunoabsorption or plasma exchange in the treatment of autoimmune encephalitis: a pilot study. *J Neurol* 2016; **263**: 2395-402
- 5) Dogan-Onugoren M, Golombeck KS, Bien C, et al: Immunoabsorption therapy in autoimmune encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; **3**: e207
- 6) Irani SR, Gelfand JM, Bettcher BM, et al: Effect of rituximab in patients with leucine-rich, glioma-inactivated 1 antibody-associated encephalopathy. *JAMA Neurol* 2014; **71**: 896-900
- 7) Wong SH, Saunders MD, Lerner AJ, et al: An effective immunotherapy regimen for VGKC antibody positive limbic encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; **81**: 1167-9
- 8) Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al: Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004; **127**: 701-12
- 9) Jaben EA, Winters JL: Plasma exchange as a therapeutic option in patients with neurologic symptoms due to antibodies to voltage-gated potassium channels: a report of five cases and review of the literature. *J Clin Apher* 2012; **27**: 267-73

神経疾患領域

レフサム病

アフェレシスの方法	PE, DFPP			
アフェレシスの目的	血漿フィタン酸の除去			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	II			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	4	12

疾患概念

レフサム (Refsum) 病は無嗅覚症・早期発症の網膜色素変性症に末梢神経障害, 感音性難聴, 小脳失調, 魚鱗癬を特徴とする常染色体劣性遺伝性疾患で, ペルオキシソームに局在する phytyl-CoA hydroxylase (phyH) の欠損により, 代謝されないフィタン酸が血中に増加し, 脂肪組織や肝臓, 腎臓, 髄鞘に蓄積する。骨格異常は先天性に存在し, 視覚障害・難聴・無嗅覚症は緩徐に進行し, 末梢神経障害や小脳失調, 不整脈や魚鱗癬は急速に増悪する。乳幼児期に多いが成人例もあり, 英国や北欧に多く, これまで日本人症例の報告はない。

最新の治療状況

フィタン酸を多く含む乳製品・肉・脂肪を制限する食事療法が基本で, 飢餓やストレスを避け, 高カロリー食に心がける。食事療法のみでは視力障害や聴力障害, 嗅覚障害は改善しにくく, ことに脂肪組織からの再分布による高濃度のフィタン酸による急性の不整脈や筋症状, 末梢神経障害, 小脳失調に対しては血漿交換が有効である。

アフェレシスの根拠

血漿中のフィタン酸は低比重リポタンパク (low-density lipoprotein: LDL), 超低比重リポタンパク (very low-density lipoprotein: VLDL) などのリポタンパクに結合するため分子量が大きく, 透析では除去されないが PE や DFPP, あるいは LDL-A で除去することが可能である (lipapheresis)。不整脈が即時に軽快し, 末梢神経障害や難聴, 失調症状, 掻痒などに対し 1~3 週間で急速に効果がみられることが多く, 歩行障害も数か月で改善する。食事療法のみでは改善しない場合に適応となり, 急性増悪のみならず維持にも有効である。フィタン酸濃度が指標となる。

施行上のポイント

小児患者が多いため, ブラッドアクセスの確保・固定, 穿刺部位の感染や凝固・出血傾向の有無に注意する。

施行回数・終了のめやす

保険適用外。週 1~2 回, 合計 3~4 回 (10~70 日分の摂取量に相当) を目安とし, 病勢に応じて最初の数か月は週 2 回を施行しその後施行頻度を下げ, 最初の半年に 10 回程度施行し, その後, 半年間隔をあげ, さらに半年間追加する場合もある。週 1 回ないし隔週で数年施行する維持療法もある。

保険適用* 無

文 献

- 1) Gibberd FB, Billimoria JD, Goldman JM, et al: Heredopathia atactica polyneuritiformis: Refsum's disease. *Acta Neurol Scand* 1985; **72**(1): 1-17
- 2) Lundberg A, Lilja LG, Lundberg PO, Try K: Heredopathia atactica polyneuritiformis (Refsum's disease). Experiences of dietary treatment and plasmapheresis. *Eur Neurol* 1972; **8**(6): 309-24
- 3) Gibberd FB, Billimoria JD, Page NG, Retsas S: Heredopathia atactica polyneuritiformis (refsum's disease) treated by diet and plasma-exchange. *Lancet* 1979; **17**(1): 575-8
- 4) Hungerbühler JP, Meier C, Rousselle L, et al: Refsum's disease: management by diet and plasmapheresis. *Eur Neurol* 1985; **24**(3): 153-9
- 5) Marroun I, Delèveaux I, André M, et al: Refsum's disease with severe neuropathy: efficiency of the diet and plasmapheresis. *Rev Med Interne* 2005; **26**(6): 523-5
- 6) Gutsche HU, Siegmund JB, Hoppmann I: Lipapheresis: an immunoglobulin-sparing treatment for Refsum's disease. *Acta Neurol Scand* 1996; **94**(3): 190-3
- 7) Straube R, Gäckler D, Thiele A, et al: Membrane differential filtration is safe and effective for the long-term treatment of Refsum syndrome-an update of treatment modalities and pathophysiological cognition. *Transfus Apher Sci* 2003; **29**(1): 85-91
- 8) Zolotov D, Wagner S, Kalb K, et al: Long-term strategies for the treatment of Refsum's disease using therapeutic apheresis. *Clin Apher* 2012; **27**(2): 99-105
- 9) Penovich PE, Hollander J, Nusbacher JA, et al: Note on plasma exchange therapy in Refsum's disease. *Adv Neurol* 1978; **21**: 151-3
- 10) Harari D, Gibberd FB, Dick JP, Sidey MC: Plasma exchange in the treatment of Refsum's disease (heredopathia atactica polyneuritiformis). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; **54**(7): 614-7
- 11) Dickson N, Mortimer JG, Faed JM, et al: A child with Refsum's disease: successful treatment with diet and plasma exchange. *Dev Med Child Neurol* 1989; **31**(1): 92-7
- 12) Gibberd FB: Plasma exchange for Refsum's disease. *Transfus Sci* 1993; **14**(1): 23-6
- 13) Leppert D, Schanz U, Burger J, et al: Long-term plasma exchange in a case of Refsum's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991; **241**(2): 82-4
- 14) Weinstein R: Phytanic acid storage disease (Refsum's disease): clinical characteristics, pathophysiology and the role of therapeutic apheresis in its management. *J Clin Apher* 1999; **14**(4): 181-4
- 15) Moser HW, Braine H, Pyeritz RE, et al: Therapeutic trial of plasmapheresis in Refsum disease and in Fabry disease. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1980; **16**(1): 491-7

神経疾患領域

ラスムッセン脳症

アフェレシスの方法	PE, IAPP			
アフェレシスの目的	自己抗体の除去			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	2	8

疾患概念

ラスムッセン (Rasmussen) 脳症は何らかのウイルスの先行感染やワクチン接種などによる限局した細胞障害性の自己免疫性炎症が片側性に生じ、難治性のでんかん発作が片麻痺・知的障害などを伴い、慢性的に進行し、大脳半球が萎縮する疾患である。幼少時に多い。自己抗体などの液性免疫とともに細胞障害性 T 細胞やグリア細胞などの細胞性免疫の関与が想定されている。

最新の治療状況

対症療法としては抗てんかん薬、疾患活動性の制御に対してはてんかん外科治療（機能的半球切除術）、ステロイドパルス療法、免疫グロブリン療法、内服ステロイド、アザチオプリン、タクロリムスや血液浄化療法を単独または併用で施行するが、最近ではリツキシマブやナタリズマブの報告もある。

アフェレシスの根拠

glutamate receptor 3 (GluR3) 抗体などの自己抗体や補体などを除去することで有効性を発揮する。重篤な痙攣重積や頻回に発作を来す難治性のでんかんに対し、機能的半球切除術、ステロイドパルス療法や免疫グロブリン療法など既存の免疫治療が無効な場合のコントロールに使用する。意識障害や発語障害などが比較的すみやかに回復し、てんかん発作の抑制、脳萎縮の軽減が可能である。

施行上のポイント

小児患者が多いため、ブラッドアクセスの確保・固定、穿刺部位の感染や凝固・出血傾向の有無、ルートの固定（意識障害、不随意運動のある場合）に注意する。

施行回数・終了のめやす

保険適用外。難治性のでんかん症状など病勢に応じて週2~3回施行するが、一過性に留まる場合も少なくなく、連日ないし隔日で3~6回の施行を2~8週間繰り返す。最初の3月は週5回/月、次の3月は週1回/月で維持し、追加治療として週3回/月を半年間継続するという症例もある。

保険適用* 無

文 献

- 1) Bien CG, Granata T, Antozzi C, et al: Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis: a European consensus statement. Brain 2005; 128: 454-71

- 2) Bien CG, Elger CE, Wiendl H: Advances in pathogenic concepts and therapeutic agents in Rasmussen's encephalitis. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; **11**(7): 981-9
- 3) Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, et al: Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances. *Lancet Neurol* 2014; **13**(2): 195-205
- 4) Counce D, Limdi N, Kuzniecky R: Rasmussen's encephalitis. *Curr Treat Options Neurol* 2001; **3**(6): 555-63
- 5) Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, et al: Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994; **265**: 648-51
- 6) Andrews PI, McNamara JO, Lewis DV: Clinical and electroencephalographic correlates in Rasmussen's encephalitis. *Epilepsia* 1997; **38**(2): 189-94
- 7) Antozzi C, Granata T, Aurisano N, et al: Long-term selective IgG immuno-adsorption improves Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 1998; **51**(1): 302-5
- 9) Palcoux JB, Carla H, Tardieu M, et al: Plasma exchange in Rasmussen's encephalitis. *Ther Apher* 1997; **1**(1): 79-82
- 10) Bernasconi P, Antozzi C, Granata T, et al: Rasmussen's encephalitis: update on pathogenesis and treatment. *Expert Rev Neurother* 2003; **3**(6): 835-43
- 11) Kes P, Basić-Kes V, Basić-Jukić N, Demarin V: Therapeutic plasma exchange in the neurologic intensive care setting recommendation for clinical practice. *Acta Clin Croat* 2012; **51**(1): 137-53
- 12) Granata T, Fusco L, Gobbi G, et al: Experience with immunomodulatory treatments in Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 2003; **61**(12): 1807-10
- 13) Andrews PI, Dichter MA, Berkovic SF, et al: Plasmapheresis in Rasmussen's encephalitis. *Neurology* 1996; **46**(1): 242-6
- 14) Andrews PI, Dichter MA, Berkovic SF, et al: Plasmapheresis in Rasmussen's encephalitis. 1996. *Neurology* 2001; **57**(11 Suppl 4): S37-41
- 15) Guimarães CA, Souza EA, Montenegro MA, et al: Rasmussen's encephalitis: the relevance of neuropsychological assessment in patient's treatment and follow up. *Arq Neuropsiquiatr* 2002; **60**(2-B): 378-81
- 16) Sanfilippo C, Giuliano L, Fatuzzo D, et al: Late onset Rasmussen encephalitis: complete remission after one session of plasmapheresis. *Eur J Neurol* 2016; **23**(3): e15-6

神経疾患領域

スティッフパーソン症候群

アフェレシスの方法	PE			
アフェレシスの目的	疾患活動性の抑制			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	6	21

疾患概念

スティッフパーソン症候群 (stiff-person syndrome : SPS) は、持続性の筋硬直と発作性有痛性の筋痙攣を主症状とする稀な自己免疫性神経疾患である。症状は進行性で、音、接触などの体感、不安、恐怖などの感情変化によって誘発される。病態として、筋肉を弛緩するための神経系統 (γ -aminobutyric acid : GABA) 作動性、グリシン作動性) の障害により筋緊張異常を生ずると推測されている。SPS に関わる自己抗体としては、グルタミン酸脱炭酸酵素 (glutamic acid decarboxylase : GAD)、アンフィフィシン、ゲフィリン、グリシン関連物質に対する抗体が報告されている。悪性腫瘍 (乳がん、肺がん、大腸がん、Hodgkin 病など) を合併し、傍腫瘍性症候群として捉えられる一群 (paraneoplastic SPS) も存在する。

最新の治療状況

第一選択治療は、対症療法として抗不安薬 (ジアゼパム、クロナゼパムなどのベンゾジアゼピン系)、筋弛緩薬 (バクロフェン、チザニジン)、抗てんかん薬 (ガバペンチン、バルプロ酸ナトリウム) や鎮痛薬を使用する。免疫治療として、IVIg、免疫抑制剤 (タクロリムス、アザチオプリン、リツキシマブ) が使用される。アフェレシス療法は第一選択治療の反応性が不良であった症例に対する補助療法として施行され、PE が奏効した報告が散見される。

アフェレシスの根拠

アフェレシス療法の有効報告が散見され、いくつかの後方視的研究を認めるが、RCT は存在しない。PE を施行した SPS の 50~60% で何らかの症状改善が得られたと報告されている。抗 GAD 抗体陽性例で、PE を施行する毎に血清の抗 GAD 抗体価が低下し、臨床症状が改善した症例の報告がある。一方、抗 GAD 抗体陰性例も PE、DFPP、IAPP が有効との報告を複数認める。

施行上のポイント

SPS に対するアフェレシス療法は補助療法の位置づけであり、免疫治療としてまずは IVIg などの適応や施行可否について検討し、他の免疫治療の反応性が不十分もしくは無効であった場合に、アフェレシス療法の施行を検討する。起立性低血圧、不整脈などの自律神経障害を合併する症例では、アフェレシス療法の選択は慎重に行うべきである。

施行回数・終了のめやす

PE の 1 回の血漿処理量は、患者の循環血漿量の 1~1.5 倍とし、置換液は 5% アルブミン液を使用する。4~5 回の PE を 1 クールとして 8~14 日間で 1 クールを行い、症状の改善が得られた場合には 2 クール目以降の施行を検討する。維持治療として年単位にわたり定期的な PE を施行し、奏効した症例が報告されている。

文 献

- 1) Albahra S, Yates SG, Joseph D, et al : Role of plasma exchange in stiff person syndrome. *Transfus Apher Sci* 2019 ; **58**(3) : 310-2
- 2) Ballint B, Meinck HM : Pragmatic treatment of Stiff person spectrum disorders. *Mov Disord Clin Pract* 2018 ; **5** : 394-401
- 3) Sarva H, Deik A, Ullah, et al : Clinical spectrum of stiff person syndrome : A review of recent reports. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N.Y.)* 2016 ; **6** : 340
- 4) Batti AB, Gazali ZA : Recent advances review on treatment of stiff person syndrome in adults and pediatric patients. *Cureus* 2015 ; **7**(12) : e427
- 5) Farooqi MS, Lai Y, Lancaster E, et al : Therapeutic plasma exchange and immunosuppressive therapy in a patient with anti-GAD antibody-related epilepsy : quantification of the antibody response. *J Clin Apher* 2015 ; **30**(1) : 8-14
- 6) Pagano MB, Murinson BB, Tobian AA, et al : Efficacy of therapeutic plasma exchange for treatment of stiff-person syndrome. *Transfusion* 2014 ; **54**(7) : 1851-6
- 7) De la Casa-Fages B, Anaya F, Gabriel-Ortemberg M, Grandas F : Treatment of stiff-person syndrome with chronic plasmapheresis. *Mov Disord* 2013 ; **28**(3) : 396-7
- 8) Rakocevic G, Floeter MK : Autoimmune stiff person syndrome and related myelopathies : understanding of electrophysiological and immunological processes. *Muscle Nerve* 2012 ; **45**(5) : 623-34
- 9) Mckeon A, Robinson MT, McEvoy KM, et al : Stiff-man syndrome and variants : Clinical course, treatments and outcomes. *Arch Neurol* 2012 ; **69** : 230-8
- 10) Wessig C, Klein R, Schneidier MF, et al : Neuropathology and binding studies in anti-amphophysin-associated stiff-person syndrome. *Neurology* 2003 ; **61** : 195-8
- 11) Shariatmadar S, Noto TA : Plasma exchange in stiff-man syndrome. *Ther Apher* 2001 ; **5**(1) : 64-7
- 12) Hayashi A, Nakamagoe K, Ohkoshi N, et al : Double filtration plasma exchange and immunoabsorption therapy in a case of stiff-man syndrome with negative anti-GAD antibody. *J Med* 1999 ; **30** : 321-7
- 13) Hao W, Davis C, Hirsh IB, et al : Plasma exchange and immunosuppression in stiff-man syndrome with type 1 diabetes : a 2-year study. *J Neurol* 1999 ; **30** : 321-7
- 14) Barker RA, Revesz T, Thom M, et al : Review of 23 patients affected by the stiff man syndrome : clinical subdivision into stiff trunk (man) syndrome, stiff limb syndrome, and progressive encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 ; **65** : 633-40
- 15) Nakamagoe K, Okoshi N, Hayashi A, et al : Marked clinical improvement by plasmapheresis in a patient with stiff-man syndrome : a case with a negative anti-GAD antibody. *Rinsho Shinkeigaku* 1995 ; **35**(8) : 897-900
- 16) Brashear HR, Phillips LH 2nd : Autoantibodies to GABAergic and response to plasmapheresis in stiff-man syndrome. *Neurology* 1991 ; **41**(10) : 1588-92
- 17) Vicari AM, Folli F, Pozza G, et al : Plasmapheresis in the treatment of stiff-man syndrome. *N Engl J Med* 1989 ; **320**(22) : 1499

神経疾患領域

傍腫瘍性神経症候群

アフェレシスの方法	PE			
アフェレシスの目的	抗神経抗体の除去			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	1	12	19

疾患概念

傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome : PNS) は、腫瘍の遠隔効果によって中枢神経から末梢神経、神経筋接合部及び筋肉に神経症候を呈し、腫瘍細胞の直接浸潤、転移や腫瘍に対する化学療法、放射線療法による副作用・代謝障害・日和見感染によるものではないとされる。EFNS (European Federation of Neurological Societies)/PNS Euronetwork は、PNS に典型的な神経症候群として、脳脊髄炎、辺縁系脳炎、視神経炎、傍腫瘍性網膜症、オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群、亜急性感覚性ニューロノパチー、慢性偽性腸閉塞症、ランバート・イートン筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome : LEMS)、皮膚筋炎を古典型 PNS と定義している。古典型 PNS では、抗神経抗体の有無にかかわらず、高い確率で腫瘍の合併を疑う必要がある。PNS では臨床病型と関連した特徴的な自己抗体 (抗神経抗体) が検出されるため、抗神経抗体は診断の有用なマーカーに加え、治療反応性という点で診療に直結している。

抗神経抗体は、神経細胞内抗原に対する抗体、神経細胞膜表面に対する抗体に分けられる。①神経細胞内抗原に対する抗体は、臨床的意義が確立している抗体 : Hu 抗体, Yo 抗体, Ri 抗体, Ma2 抗体, CV/collapsin response mediator protein 5 (CRMP5) 抗体, amphiphysin 抗体がある。これら抗体が陽性では腫瘍の存在を認めなくとも腫瘍を合併している可能性が高い。肺小細胞癌が併発していることを予測する Zic4 抗体, SRY-related HMG-box gene 1 (SOX-1) 抗体があり、さらに、抗グルタミン酸脱炭酸酵素 (glutamic acid decarboxylase : GAD) 抗体のようにスティッフパーソン症候群 (Stiff-person syndrome)、小脳性運動失調症などで陽性となる抗体がある。②神経細胞膜表面に対する抗体は、必ずしも腫瘍を併発するとはいえない抗体であるが、電位依存性カリウムチャネル (voltage-gated potassium channel : VGKC) 複合体抗体, N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体抗体, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) 受容体抗体, γ -aminobutyric acid B (GABAB) 抗体, glycine 受容体抗体などがある。腫瘍の併発の頻度が高くても 70% 程度のため抗体の存在が PNS を示すものではなく、腫瘍を併発しない自己免疫病態も存在する。神経細胞膜表面、多くはシナプス前膜・後膜にある抗原エピトープに反応する抗体であり、抗体価と神経機能予後が関連すること、免疫治療の効果があることから、抗体自体が病態形成に大きな役割を果たしていると想定されている。ただし、電位依存性カルシウムチャネル (voltage-gated calcium channel : VGCC) 抗体陽性の小脳性運動失調症例は、他の神経細胞膜表面抗原に対応する抗体と異なり、免疫療法に反応しにくいことが知られている。

最新の治療状況

治療の基本は、原因となる腫瘍に対する治療、免疫病態に対する治療に加え、症状に対する支持療法を考慮する。腫瘍に対する治療は抗原刺激を止めるためにも重要で、免疫病態に対する治療とともに迅速に行うことを基本原則とする。治療反応性の面から神経細胞膜表面抗原に対する抗神経抗体陽性 PNS は、免疫療法の効果が高い、一方、神経細胞内抗原に対する抗神経抗体陽性 PNS は、免疫療法の効果に乏しい。免疫療法に確立された治療指針はないが、NMDA 受容体抗体陽性脳炎の治療戦略に準じて行われる。メチルプレドニゾロンのパルス療法、

IVIg, PE, IAPP が第一選択となる。これらの単独あるいは複数の組み合わせを試み、治療反応が悪い、またはステロイド治療を施行しがたい場合には、シクロフォスファミドのパルス療法、リツキシマブ療法、その他の免疫抑制剤を考慮する。

アフェレシスの根拠

PNS 治療としてのアフェレシス療法について、十分なエビデンスを示した報告はない。神経細胞膜表面抗原に対する抗神経抗体は、免疫病態に関与するため、自己抗体を除去することで神経症状の改善が期待できる。VGCC 抗体、NMDAR 抗体、VGKC 抗体、AMPA 抗体は、抗体価と神経学的予後が相関することが知られている。VGKC 抗体、抗 VGCC 抗体陽性 PNS では抗体の除去によって臨床症状は軽快し、NMDAR 抗体陽性 PNS では腫瘍除去と免疫療法の組み合わせによって半数以上が完全寛解するとされている（いずれもアフェレシス単独による成績ではない）。

施行上のポイント

EFNS/PNS Euronetwork タスクフォースがマネジメントガイドラインを発表している。辺縁系脳炎、亜急性感覚性ニューロパチー、亜急性小脳変性症に対する免疫療法（副腎皮質ステロイド剤、PE, IVIG）の治療効果は期待できない。小児オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群では免疫療法が期待できるが、成人では効果が期待できないことがある。LEMS では免疫療法が期待できる。神経細胞膜表面抗原に対する抗神経抗体陽性 PNS では、腫瘍に対する治療及び免疫療法が予後を改善する。

施行回数・終了のめやす

保険適用外。効果判定のために、PE あるいは IAPP を週 2 回、2 週～4 週間の施行を検討する。

保険適用*

無

文 献

- 1) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al: Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; **75**: 1135-40
- 2) 河内泉: 傍腫瘍性神経症候群と自己抗体. *BRAIN and NERVE* 2018; **70**: 329-39
- 3) Solimena M, Folli F, Aparisi R, et al: Autoantibodies to GABA-ergic neurons and paraneoplastic beta cells in stiff-man syndrome. *N Engl J Med* 1990; **322**: 1555-60
- 4) Graus F, Saiz A, Dalmau J: Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *J Neurol* 2010; **257**: 509-17
- 5) 林祐一, 犬塚貴: 傍腫瘍性神経症候群. *BRAIN and NERVE* 2013; **65**: 385-93
- 6) Dalmau J, Lancaster E, Matinez-Hernandez E, et al: Clinical experience and laboratory investigations in patients with antiNMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011; **10**: 63-74
- 7) Antoine JC, Camdessanché JP: Treatment options in paraneoplastic disorders of the peripheral nervous system. *Curr Treat Options Neurol* 2013; **15**: 210-23
- 8) Blyakhman I, Chakravarthy K: Update review and treatment recommendations on paraneoplastic neurologic syndromes and chronic pain. *Pain Physician* 2013; **22**: 433-55
- 9) Grativvol RS, Cavalcante WCP, Castro LHM, et al: Updates in diagnosis and treatment of paraneoplastic neurologic syndromes. *Curr Oncol Rep* 2018; **20**(11): 92
- 10) Dalmau J, Gleichmann AJ, Hughes EG, et al: Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008; **7**: 1091-8
- 11) Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al: Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004; **127**: 701-12
- 12) Lai M, Hughes EG, Peng X, et al: AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009; **65**: 424-34
- 13) Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B, et al: Management of Paraneoplastic neurological syndromes: report of an EFNS task force. *Eur J Neurology* 2006; **13**: 682-90

神経疾患領域

神経ベーチェット病

アフェレシスの方法	PE			
アフェレシスの目的	免疫調節			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	IV			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	0	4

疾患概念

ベーチェット (Behcet's) 病とは、原因不明の全身血管炎に基づく症候群で、神経ベーチェット病はその中で神経組織が侵される疾患群である。末梢神経障害より中枢神経障害が主である。病型は、急性型と慢性進行型の2つに分類される。急性型は、急性・亜急性に発症した髄膜脳炎の形をとり、脳脊髄液細胞数が著増し、時に脳MRI, FLAIR 画像で高信号病変を認める。慢性進行型は、認知症様の精神神経症状、失調性歩行が徐々に進行し、人格荒廃を来す。脳脊髄液中の IL-6 が持続的に異常高値を示すとともに、MRI で脳幹部の萎縮を認める。

最新の治療状況

急性型と慢性進行型で異なる。急性型では、副腎皮質ステロイド内服やステロイドパルス療法を施行する。発作の予防としては、副腎皮質ステロイド内服、コルヒチン内服を行う。慢性進行型では、メトトレキサート (Methotrexate: MTX)、インフリキシマブによる加療を行う。シクロスポリンによって急性神経症候を誘発される可能性があるため発症前に投与を行っている症例では投薬を中止し、治療薬として用いない。

アフェレシスの根拠

神経ベーチェットに対し、アフェレシスの有用性を報告したエビデンスはない。あくまで内服薬、静注薬による治療が基本である。アフェレシスは重篤な機能障害が懸念される際の緊急的な治療選択肢にとどまる。

施行上のポイント

神経ベーチェットに対しアフェレシスの治療有効性を報告したエビデンスはない。

施行回数・終了のめやす

神経ベーチェットに対しアフェレシスの治療有効性を報告したエビデンスはない。

保険適用*

無

文 献

- 1) Hirohata S : ベーチェット病の神経病変. Clin Rheumatol 2015 ; **27** : 288-95
- 2) Borhani-Haghighi A, Kardeh B, Banerjee S, et al : Neuro-Behcet's disease : An update on diagnosis, differential diagnoses, and treatment. Mult Scler Relat Disord 2020 ; **39** : 1-15
- 3) Wechsler B, Le Thi Huong Du, Godeau P, et al : Medical treatment of Behcet's disease. J Mal Vasc 1988 ; **13** (3) : 262-9
- 4) Caruso P, Moretti R : Focus on neuro-Behcet's disease : A review, Neurol Ind 2018 ; **66** : 1619-28
- 5) Kaklamani VG, Kaklamani PG : Treatment of Behcet's disease-An update. Seminars in Arthritis and Rheumatism 2001 ; **30** : 299-312

神経疾患領域

SLE に伴う神経症状

アフェレシスの方法	IAPP, PE, DFPP			
アフェレシスの目的	自己抗体, 免疫複合体の除去			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	II			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	5	11

疾患概念

種々の自己抗体や免疫複合体により皮膚・粘膜, 筋・関節, 腎, 神経, 肺, 心血管, 消化器, 血液など全身に炎症性病変を呈する疾患である全身性エリトマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) の中で, 特に意識障害 (急性錯乱状態), 認知機能障害, 気分障害, 不安障害, 精神病性障害などの瀰漫性精神症状, 頭痛, 痙攣, 不随意運動 (運動障害), 脊髄症, 無菌性髄膜炎, てんかん, 脳血管障害, 脱髄疾患などを呈する中枢神経症状, あるいは単神経炎, 多発単神経炎, 多発性神経炎, 脳神経炎, 神経叢障害, 重症筋無力症などの末梢神経症状を呈するものがある. 従来の中枢神経ループスという呼称から神経精神ループス (neuropsychiatric SLE: NPSLE) と総称されるようになった. ループス腎炎とならぶ SLE 難治性病態の 1 つであり, 予後不良・他臓器病変の合併・QOL 低下と関連している.

最新の治療状況

副腎皮質ステロイド薬 (経口, パルス療法), 免疫抑制薬 (アザチオプリン, ミコフェノール酸, シクロスポリン A, メトトレキサート (Methotrexate: MTX), シクロフォスファミドなど), リツキシマブ, 免疫グロブリン, アフェレシス療法, さらに自家末梢血幹細胞移植もありうる. 抗リン脂質抗体症候群合併の場合には抗血小板療法や抗凝固療法が使われる. ステロイド剤はグレード 1A/2A/B, シクロフォスファミドパルス以外はグレード 3D.

アフェレシスの根拠

病態として微小血管障害, 神経細胞に対する自己抗体, 髄腔内での炎症性メディエーターの産生などが想定されており, 自己抗体 (抗リボソーム P 抗体, 抗 Ro 抗体, 抗リン脂質抗体, 抗 N-methyl-D-aspartate (NMDA)-NR2 抗体など) の除去, 炎症性サイトカイン (IL-6, TNF α など), 補体・免疫複合体などを低下させることにより効果を示すと考えられている. RCT や CT はループス腎炎のみで施行されているが, 重症例・難治例に対するステロイド剤やシクロフォスファミドパルスとの併用療法として症例報告が散見される. 既存治療で奏功しない重篤な 26 症例に対し単独もしくはシクロフォスファミドとの併用療法を比較した総説によると 74% が改善, 13% が安定し, その多くが数日で反応し, 数例は併用療法に依存したが, 数例はアフェレシス療法単独の定期施行で長期維持が可能であり, また難治症例 10 例の 13 個の再燃に対しステロイド・シクロフォスファミドとの血液浄化療法の併用により全例が平均 3 週間 (1.5~8 週間) で軽快し, 54% が平均 7 週間 (2~22 週間) で完全寛解し残りもすべて部分寛解したという報告もされている. なかにはシクロフォスファミドすら無効な精神症状に対する DFPP の著効例や副作用で使用できない症例への IAPP の有効例も報告されている.

施行上のポイント

穿刺部位の感染や凝固・出血傾向の有無, ルートの固定 (意識障害, 不随意運動のある場合) に注意する.

施行回数・終了のめやす

NPSLEはCNSループスのことであり、保険適用である。文献的には病勢に応じて週1~3回の頻度で、併用療法の場合は4~20回程度施行し、リバウンド防止でシクロフォスファミドを追加する。維持療法の場合は2か月に1回程度を目安に適宜調節する。

保険適用*

有

当該療法の対象となる全身性エリテマトーデスについては、次のいずれにも該当する者に限り、当該療法の実施回数は、月4回を限度として算定する。なお、測定した血清補体価、補体蛋白の値または抗DNA抗体の値を診療録に記載する。

ア 都道府県知事によって特定疾患医療受給者と認められた者

イ 血清補体価(CH50)の値が20単位以下、補体タンパク(C3)の値が40mg/dL以下及び抗DNA抗体の値が著しく高く、ステロイド療法が無効または臨床的に不適当な者

ウ 急速進行性糸球体腎炎(RPGN)または中枢神経性ループス(CNSループス)と診断された者

文 献

- 1) The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999; **42**(4): 599-608
- 2) Piga M, Chessa E, Peltz MT, et al: Demyelinating syndrome in SLE encompasses different subtypes: Do we need new classification criteria? Pooled results from systematic literature review and monocentric cohort analysis. *Autoimmun Rev* 2017; **16**(3): 244-52
- 3) Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, et al, Systemic Lupus International Collaborating Clinics: Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: an international inception cohort study. *Arthritis Rheum* 2007; **56**(1): 265-73
- 4) Magro-Checa C, Zirkzee EJ, Huizinga TW, Steup-Beekman GM: Management of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: Current approaches and future perspectives. *Drugs* 2016; **76**(4): 459-83
- 5) Popescu A, Kao AH: Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Curr Neuropharmacol* 2011; **9**(3): 449-57
- 6) Gokhale YA, Bhide S, Rajadhyaksha S, et al: Plasmapheresis: an adjunct therapy in severe progressive neuropsychiatric lupus. *J Assoc Physicians India* 2001; **49**: 986-9
- 7) Neuwelt CM: The role of plasmapheresis in the treatment of severe central nervous system neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Ther Apher Dial* 2003; **7**(2): 173-82
- 8) Bartolucci P, Bréchnignac S, Cohen P, et al: Adjunctive plasma exchanges to treat neuropsychiatric lupus: a retrospective study on 10 patients. *Lupus* 2007; **16**(10): 817-22
- 9) 高原由樹, 園本格士朗, 木村大作, 他: 二重膜濾過血漿交換療法導入翌日に著明に改善した神経精神全身性ループスエリテマトーデスの一例. 九州リウマチ学会 2017; **37**: 18-22
- 10) 平田育大, 川人豊, 角田聖, 他: 難治性ループス精神病の一例 種々の免疫抑制療法効果と各種疾患活動性マーカーの変動. 臨床リウマチ 2007; **19**(1): 37-4
- 11) 江波戸孝輔, 藤本まゆ, 扇原義人, 他: 難治性頭痛, 痙攣重積を起こしたNP-SLEの10歳の女兒. 日本小児リウマチ学会 (Clin Pediatr Rheumatol) 2018; **9**(1): 40-4
- 12) Sugawara H, Takizawa H, Shimamura Y, et al: Anti-glomerular basement membrane disease accompanied by systemic lupus erythematosus presenting central nervous system involvement) *CEN Case Reports* 2017; **6**: 1-4
- 13) Kelley BP, Corrigan JJ, Patel SC, Griffith BD: Neuropsychiatric lupus with antibody-mediated striatal encephalitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018; **39**(12): 2263-9
- 14) 中屋来哉, 高澤和也, 駒井清暢, 他: ループス腎炎緩解中にゲルストマン症候群, 右半盲で発症した中枢性ループスと考えられた1例. 科学評論社 2003; **30**(3): 290-6

神経疾患領域

シェーグレン症候群

アフェレシスの方法	PE, DFPP			
アフェレシスの目的	自己抗体・凝固因子の除去			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	3	24

疾患概念

シェーグレン (Sjögren) 症候群は慢性唾液腺炎と乾燥性角結膜炎を主徴とし、多彩な自己抗体の出現や高ガンマグロブリン血症を来す自己免疫疾患の一つであり、他の自己免疫疾患を合併することも少なくない。全身の外分泌腺が系統的に障害され、関節・甲状腺・肺・肝・胃・腎・皮膚にも炎症症状を呈す。神経系では血管炎や微小梗塞による、筋炎、末梢神経炎、脊髄炎、後根神経節炎などを生じる。中枢神経症状として髄膜炎、髄膜脳炎、多発性硬化症様病態、亜急性脳炎、痙攣、認知障害、頭痛、精神病、舞蹈病、運動ニューロン疾患、脊髄炎、視神経炎を、末梢神経症状として感覚・感覚運動神経炎、脳神経炎、多発性単神経炎、後根神経節炎、多発性根神経炎、小径線維神経炎、自律神経障害、筋炎などを呈する。血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP)、視神経脊髄炎関連疾患 (neuromyelitis optica spectrum disorders : NMOSD) などの合併が少なくない。

最新の治療状況

乾燥症状及び各臓器の障害に対する対症療法に加え、疾患活動性抑制の目的でペニシラミン、ステロイド療法 (経口、パルス)、免疫抑制薬 (ミゾリピン、アザチオプリン、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、難治例ではメトトレキサート (Methotrexate : MTX)、シクロフォスファミド)、アフェレシス療法、IVIg 療法も症状軽減に使用 (グレード 3D)、無効例ではリツキシマブも使用され、最近ではボルテゾミブも検討される。

アフェレシスの根拠

自己抗体の除去、凝固系の是正により有効である。多発性硬化症・視神経脊髄炎との臨床像が類似することもあり、特に横断性脊髄炎、視神経炎、腫瘍性病変などの急激に悪化する症例ではステロイド治療に追加して施行し、1~2週間で奏功する。病型によって治療反応性が異なり、多発単神経炎や脳神経炎ではステロイド療法が奏功し、感覚神経障害や多発根神経炎では免疫グロブリンが奏功することが多いが、失調性感覚障害は治療抵抗性であり、アフェレシス療法の適応があるとされる。PE のみならず DFPP も有効である。

施行上のポイント

穿刺部位の感染や凝固・出血傾向の有無、ルート固定 (意識障害、不随意運動のある場合) に注意する。

施行回数・終了のめやす

保険適用外。病勢に応じて週 1~3 回、合計 5~9 回を 1 ケールとする。IgG 値やフィブリノーゲン値に応じて適宜調節する。

文 献

- 1) Kampylafka EI, Alexopoulos H, Dalakas MC, Tzioufas AG : Immunotherapies for neurological manifestations in the context of systemic autoimmunity. *Neurotherapeutics* 2016 ; **13** (1) : 163-78
- 2) Lee HJ, Chang SH, Kang EH, et al : A Case of primary Sjögren's syndrome presenting as mass-like encephalitis, with progression to neuromyelitis optica spectrum disorder. *Arch Rheumatol* 2017 ; **32** (4) : 353-7
- 3) Schattner A, Friedman J, Klepfish A : Thrombotic thrombocytopenic purpura as an initial presentation of primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2002 ; **21** (1) : 57-9
- 4) Furukawa T, Matsui N, Tanaka K, et al : A case of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) with Sjögren's syndrome manifested only brain involvement by preceding parotitis. *Rinsho Shinkeigaku* 2017 ; **57** (2) : 77-81
- 5) Xu X, Zhu T, Wu D, Zhang L : Sjögren's syndrome initially presented as thrombotic thrombocytopenic purpura in a male patient : a case report and literature review. *Clin Rheumatol* 2018 ; **37** (5) : 1421-6
- 6) Lalji A, Izbudak I, Birnbaum J : Cortical blindness and not optic neuritis as a cause of vision loss in a Sjogren's syndrome (SS) patient with the neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) : Challenges of ascribing demyelinating syndromes to SS : a case report. *Medicine (Baltimore)* 2017 ; **96**(34) : e7454
- 7) Konttinen YT, Kinnunen E, von Bonsdorff M, et al : Acute transverse myelopathy successfully treated with plasmapheresis and prednisone in a patient with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1987 ; **30** (3) : 339-44
- 8) Yoon KH, Fong KY, Koh DR, Suri R : Central pontine myelinolysis--a rare manifestation of CNS Sjogren's syndrome. *Lupus* 2000 ; **9** (6) : 471-3
- 9) Rogers SJ, Williams CS, Román GC : Myelopathy in Sjögren's syndrome : role of nonsteroidal immunosuppressants. *Drugs* 2004 ; **64** (2) : 123-32
- 10) Bak E, Yang HK, Hwang JM : Optic neuropathy associated with primary Sjögren's syndrome : A case series. *Optom Vis Sci* 2017 ; **94** (4) : 519-26
- 11) Gerraty RP, McKelvie PA, Byrne E : Aseptic meningoencephalitis in primary Sjögren's syndrome. Response to plasmapheresis and absence of CNS vasculitis at autopsy. *Acta Neurol Scand* 1993 ; **88** (4) : 309-11
- 12) Ging K, Mono ML, Sturzenegger M, et al : Peripheral and central nervous system involvement in a patient with primary Sjogren's syndrome : a case report. *J Med Case Rep* 2019 ; **13** (1) : 165
- 13) Takakura Y, Murai H, Furuya H, et al : A case of brachial amyotrophic diplegia accompanied with Sjögren's syndrome presenting good response to immunotherapies in the early course of the disease. *Rinsho Shinkeigaku* 2005 ; **45** (5) : 346-50
- 14) Chen WH, Yeh JH, Chiu HC : Plasmapheresis in the treatment of ataxic sensory neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *Eur Neurol* 2001 ; **45** (4) : 270-4
- 15) Kujawska-Danecka H, Masiak A, Smoleńska Z, Zdrojewski Z : Involvement of the peripheral nervous system in systemic connective tissue diseases : report on clinical cases. *Ann Acad Med Stetin* 2011 ; **57** (3) : 33-8
- 16) Sawamura M, Oishi W, Nakanishi E, et al : Case of ataxic sensory neuronopathy associated with Sjögren's syndrome. *Rinsho Shinkeigaku* 2014 ; **54** (5) : 413-6
- 17) Hebbar M, Hebbar-Savean K, Hachulla E, et al : Participation of cryoglobulinaemia in the severe peripheral neuropathies of primary Sjögren's syndrome. *Ann Med Interne (Paris)* 1995 ; **146** (4) : 235-8
- 18) Mori K, Iijima M, Koike H, et al : The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain* 2005 ; **128**(Pt 11) : 2518-34
- 19) Chiu HC, Chen WH, Yeh JH : Double filtration plasmapheresis in the treatment of inflammatory polyneuropathy. *Ther Apher* 1997 ; **1** (2) : 183-6

神経疾患領域

皮膚筋炎, 多発筋炎

アフェレシスの方法	PE, IAPP, CAP			
アフェレシスの目的	寛解導入・寛解維持			
推奨レベル	2B/2C			
カテゴリー	IV			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	1	2	4	18

疾患概念

急性から亜急性に進行する対称性の四肢近位筋痛, 筋力低下, 筋酵素上昇を伴う炎症性筋疾患である。筋症状のみのものが多発筋炎 (polymyositis: PM), 皮膚症状を合併したものが皮膚筋炎 (dermatomyositis: DM) である。皮膚症状は, 上眼瞼の浮腫性紅斑 (ヘリオトロープ疹) や, 手の小関節背面の角化の強い丘疹 (Gottron 徴候) などが特異的である。間質性肺炎, 心筋障害, 悪性腫瘍の合併がみられることがあり, 間質性肺炎は, 抗ARS抗体陽性例に多い。有病率は10万人あたり2~5人とされ, 女性に多い。確定診断には筋生検で炎症性細胞浸潤と筋線維の壊死を証明する。

最新の治療状況

副腎皮質ステロイド薬が標準的に用いられる。副腎皮質ステロイド抵抗性の難治例に対しては種々の免疫抑制薬 (シクロフォスファミド, アザチオプリン, メトトレキサート (Methotrexate: MTX), シクロスポリンなど) に加え, 免疫グロブリン大量療法が用いられる。アフェレシスは, これらの治療に併用して施行されることがあるが頻度は減っている。

アフェレシスの根拠

病態には免疫応答が関与しており, アフェレシスによる治療効果が期待できる。PMとDMの共通の病理所見として, B細胞とCD4+T細胞が血管周囲や筋周膜に多く分布し, CD8+T細胞が筋内膜及び筋線維内に認める。PMでは, 筋線維周囲にCD8+T細胞浸潤とMHC class Iの発現亢進がみられ, 細胞傷害性T細胞が関与している。DMでは, 筋線維束周囲の血管周囲のCD4+T細胞浸潤を認め免疫複合体などの液性因子による血管炎が関与している。

施行上のポイント

治療抵抗症例に対する多くの報告がある。副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬に対して治療抵抗性の35例に対して, PE, シクロフォスファミドを用いた海外のオープン試験では, 32例で筋力の改善を認めたと報告されている。しかし, 39例をPE, leukapheresis群, 偽治療群の3群に分けて, 1月間に12回の治療を行った二重盲検試験では, 筋力の回復に有意差は認めなかった。以上より, アフェレシスは少数例での検討や症例報告レベルでは有用性が示されているが, 多数例での他の治療法との比較試験では明らかな治療効果は証明されていないため, 種々の治療に対して抵抗性の難治例に限って考慮すべきである。

施行回数・終了のめやす

保険適用外。明確な有効性を示した報告はなく, 適用は限られる。

文 献

- 1) Choy EHS, Isenberg DA : Treatment of dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology* 2002 ; **41** : 7-13
- 2) Arahata K, Engel AG : Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. Quantitation of subsets according to diagnosis and sites of accumulation and demonstration and counts of muscle fibers invaded by T cells. *Ann Neurol* 1986 ; **16** : 193-208
- 3) 長谷麻子, 荒畑喜一 : 多発筋炎・皮膚筋炎の免疫病理と治療. *日内会誌* 1998 ; **87** : 664-9
- 4) Kissel JT, Mendell JR, Rammohan KW : Microvascular deposition of complement membrane attack complex in dermatomyositis. *N Engl J Med* 1986 ; **314** : 329-34
- 5) Dau PC : Plasmapheresis in idiopathic inflammatory myopathy. Experience with 35 patients. *Arch Neurol* 1981 ; **38** : 544-52
- 6) Bennington JL, Dau PC : Patients with polymyositis and dermatomyositis who undergo plasmapheresis therapy. Pathologic findings. *Arch Neurol* 1981 ; **38** : 553-60
- 7) Brewer EJ, Giannini EH, Rossen RD, et al : Plasma exchange therapy of a childhood onset dermatomyositis patient. *Arthritis Rheum* 1980 ; **23** : 509-13
- 8) 吉岡美恵子, 津田英夫, 吉田弥太郎 : Lymphoplasmapheresis による難治性小児多発性筋炎の治療. *臨床神経* 1984 ; **24** : 214-7
- 9) Maruyama T, Koh CS, Inoue A, et al : Successful treatment of "steroid-immunosuppressant resistant" polymyositis with immunoadsorption. *Rinsho Shinkeigaku* 1991 ; **31** : 1208-13
- 10) Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, et al : Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1992 ; **326** : 1380-4

神経疾患領域

間質性肺炎合併の無筋炎型皮膚筋炎，多発筋炎

アフェレシスの方法	PMX-DHP, LCAP			
アフェレシスの目的	寛解導入			
推奨レベル	2B/2C			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	1	1	3	12

疾患概念

polymyositis (PM)/dermatomyositis (DM) は、約 40% で間質性肺炎を合併し、急速に進行悪化することもあるが、ステロイドパルスが有効である。副腎皮質ステロイド抵抗性の症例に対しては、シクロフォスファミドパルスやシクロスポリン等の免疫抑制薬が奏功する。しかし、典型的な皮膚筋炎の皮膚症状を呈しながら、CK の上昇がなく筋炎症状の乏しい症例、あるいは全く筋炎症状のない症例、いわゆる無筋炎型皮膚筋炎では、間質性肺炎が発症すると急速に増悪し、これらの治療に抵抗性であり予後不良である。多くの症例で、抗 melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5) 抗体陽性であった。

最新の治療状況

筋炎症状の乏しい皮膚筋炎に合併する間質性肺炎で、治療抵抗性の症例に対して、シクロスポリンとシクロフォスファミドパルスの併用療法に加えて、PMX-DHP を行うことにより予後が改善することが報告されている。多発性筋炎に伴う間質性肺炎に対する LCAP の有効性は否定的な報告が多いが、一部有効例が報告されている。

アフェレシスの根拠

polymyxin B は、敗血症の際に循環血中に産生されるエンドトキシン（グラム陰性菌の外膜の成分）と高親和性をもつ。PMX-DHP によって、活性化した好中球や単球の除去、サイトカインや自己抗体の除去がその機序として推測され、PMX-DHP 施行後に間質性肺炎が改善することが報告されている。また LCAP は、肺間質に存在する多数の CD8+T リンパ球や形質細胞を除去することで肺炎が改善すると推測され、非対照試験では有効性を示した報告もあるが、二重盲検試験では有効性は認めなかった。

施行上のポイント

アフェレシスは、少数例での検討や症例報告レベルでは有用性が示されているが、多数例での他の治療法との比較試験では明らかな治療効果は証明されていないため、種々の治療に対して抵抗性の難治例に限って考慮すべきである。

施行回数・終了のめやす

保険適用外。PMX-DHP は、ポリミキシン B 固定化ファイバーによるエンドトキシン吸着療法で、1 回につき 2 時間で 2 回（2 日間連続）施行する。LCAP は、患者血液中のリンパ球を含む白血球を体外循環により吸着除去する方法で、方法は保険適用されている薬剤抵抗性関節リウマチや潰瘍性大腸炎に準じて行う。過去の報告例では、 $5\sim 10\times 10^9$ のリンパ球除去を行っている。

文 献

- 1) 米田雅美, 佐中孔, 林光俊, 他: 多発性筋炎に伴う間質性肺炎に対して白血球除去療法が有効であった1例. 呼吸 2009; **28**: 1137-42
- 2) Euwer RL, Sontheimer RD: Amyopathic dermatomyositis: a review. J Invest Dermatol 1993; **100**: 124-7
- 3) Sontheimer RD: Cutaneous features of classic dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. Curr Opin Rheumatol 1999; **11**: 475-82
- 4) Kakugawa T, Mukae H, Saito M, et al: Rapidly progressive interstitial pneumonia associated with clinically amyopathic dermatomyositis successfully treated with polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion. Intern Med 2008; **47**: 785-90
- 5) 佐藤慎二: 皮膚筋炎に合併する間質性肺炎の病態と鑑別. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会シンポジウム5 膠原病の難治性病態 2016
- 6) Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, et al: Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. JAMA 2009; **301**: 2445-52

神経疾患領域

封入体筋炎

アフェレシスの方法	PE, LDL-A			
アフェレシスの目的	寛解導入・寛解維持			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	IV			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	0	2

疾患概念

封入体筋炎 (inclusion body myositis: IBM) は、核内あるいは細胞質内に好酸性の封入体様構造物を認める炎症性筋疾患である。比較的高齢者に多く、治療抵抗性で緩徐に進行する。筋力低下は初期から遠位筋も罹患することもあり、血清CK上昇は軽度である。筋病理像は、炎症細胞浸潤を認めるが軽度であり、縁取り空胞 (rimmed vacuoles) をもつ変性筋線維を認めるのが特徴である。IBM は炎症性変化と同時に筋の変性を認めるため、他の炎症性筋疾患とは異なる病態をもつと考えられている。

最新の治療状況

現時点で有効な治療法は確立されていない。副腎皮質ステロイド薬や免疫グロブリン大量療法の報告があるが有効性は限られる。アフェレシスも一般的には無効と考えられているが、一部の症例で機能改善に至ったという報告がある。

アフェレシスの根拠

アフェレシスを対照試験で行った報告はないが通常では無効である。しかし、IBM の病巣には CD8/MHC-1 complex を認め、細胞性免疫の関与も示唆されるため、免疫治療が奏功する可能性がある。単クローン性高γグロブリン血症を伴った IBM で有効であった症例など、有効性を示す報告も散見されるため、他の治療法に抵抗する難治例に対しては試みる価値が残されている。

施行上のポイント

PE では免疫グロブリンや凝固因子も非選択的に除去されるため、置換液 (アルブミンあるいは FFP) を選択する必要がある。LDL-A では、アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme: ACE) 阻害薬の併用により、過剰にブラジキニンが産生されてショックとなることがあるため、併用禁忌である。

施行回数・終了のめやす

保険適用外。有効性を示した報告は少なく、適応は限られる。確立された方法はないため、PM/DM に準じた手法で、症例毎に検討する。

保険適用* 無

文献

- 1) Yunis EJ, Samaha FJ: Inclusion body myositis. Lab Invest 1971; 25(3):240-8

- 2) Askanas V, Serratrice GS, Engel WK : Inclusionbody myositis and myopathies, 1998. Cambridge Univ Press, Cambridge
- 3) Nonaka I, Sunohara N, Ishiura S, Satoyoshi E : Familial distal myopathy with rimmed vacuole and lamellar (myeloid) body formation. J Neurol Sci 1981 ; **51** (1) : 141-55
- 4) Askanas V, Engel WK, Alvarez RB : Enhanced detection of congo-red-positive amyloid deposits in muscle fibers of inclusion body myositis and brain of Alzheimer's disease using fluorescence technique. Neurology 1993 ; **43** (6) : 1265-7
- 5) Dalakas MC : Inflammatory disorders of muscle : progress in polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis. Curr Opin Neurol 2004 ; **17** : 561-7
- 6) Dalakas MC, Hohlfeld R : Polymyositis and dermatomyositis. Lancet 2003 ; **362** : 971-82
- 7) Mastaglia FL, Garlepp MJ, Phillips BA, Zilko PJ : Inflammatory myopathies : clinical, diagnostic and therapeutic aspects. Muscle Nerve 2003 ; **27** : 407-25
- 8) Engel AG, Hohlfeld R : The polymyositis and dermatomyositis syndrome, Engel AG, et al (eds), McGraw-Hill, New York, 2004, pp. 1321-66
- 9) Dau PC : Immunomodulation during treatment of polymyositis with plasmapheresis and immunosuppressive drugs. J Clin Apher 1994 ; **9** (1) : 21-5
- 10) Kiprov DD, Miller RG : Polymyositis associated with monoclonal gammopathy. Lancet 1984 ; **2**(8413) : 1183-6

神経疾患領域

壊死性筋炎

アフェレシスの方法	PE, IAPP, CAP			
アフェレシスの目的	寛解導入・寛解維持			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	IV			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	1	2

疾患概念

壊死性筋炎は、多発性筋炎と類似した臨床経過であるが、炎症細胞浸潤が殆ど認められず、壊死再生線維が主体となる筋病理所見が特徴である。診断には筋生検を行う。免疫介在性、傍腫瘍性、膠原病、薬剤性などが原因で起こり、免疫介在性では、抗 signal recognition particle (SRP) 抗体、抗 HMGCoA 還元酵素 (hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase : HMGCR) 抗体の関連が知られている。抗 SRP 抗体陽性例は、重篤な筋力低下や嚥下機能障害を呈する。副腎皮質ステロイド抵抗性であることが多く、IVIG や免疫抑制薬などの併用が必要である。抗 HMGCR 抗体陽性例は、スタチン関連ミオパチーであり、治療反応性は比較的良好である。抗体陰性症例では悪性腫瘍合併が多い。

最新の治療状況

スタチン製剤中止、抗ウイルス剤投与、悪性腫瘍に対する治療など背景となるものがあればその治療を行う。比較試験はないが、多発性筋炎や皮膚筋炎と比べて治療抵抗性のことが多く、複数の免疫抑制薬や IVIG を必要とする。アフェレシスについては、エビデンスが乏しく、症例報告も少ない。

アフェレシスの根拠

抗 HMGCR 抗体、抗 SRP 抗体を認める症例では、抗体依存性の補体活性化による障害やマクロファージが筋障害を引き起こしている可能性が高いため、アフェレシスによる治療効果が期待される。

施行上のポイント

アフェレシスは、少数例での検討や症例報告レベルでは有用性が示されているが、多数例での他の治療法との比較試験では明らかな治療効果は証明されていないため、種々の治療に対して抵抗性の難治例に限って考慮すべきである。

施行回数・終了のめやす

保険適用外。明確な有効性を示した報告はなく、適用は限られる。

保険適用* 無

文 献

- 1) Liang C, Needham M : Necrotizing autoimmune myopathy. Curr Opin Rheumatol 2011 ; 23 : 612-9
- 2) Kassardjian CD, Lennon VA, Alfugham NB, et al : Clinical features and treatment outcomes of necrotizing

autoimmune myopathy. *JAMA Neurol* 2015 ; **72** : 996-1003

- 3) Momomura M, Miyamae T, Nozawa T, et al : Serum levels of anti-SRP54 antibodies reflect disease activity of necrotizing myopathy in a child treated effectively with combinatorial methylprednisolone pulses and plasma exchanges followed by intravenous cyclophosphamide. *Mod Rheumatol* 2014 ; **24** : 529-31
- 4) Ramanathan S, Langguth D, Hardy TA, et al : Clinical course and treatment of anti-HMGCR antibody-associated necrotizing autoimmune myopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015 ; **2** : e96

神経疾患領域

POEMS 症候群

アフェレシスの方法	PE			
アフェレシスの目的	寛解導入			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	IV			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	0	24

疾患概念

本症候群は、形質細胞単クローン性増殖が基礎に存在し、多発ニューロパチーを必須とし、多彩な症状を併存する症候群である。POEMS は、臨床的特徴である polyneuropathy (多発神経炎), organomegaly (臓器大), endocrinopathy (内分泌異常), M-protein (M タンパク血症), skin changes (皮膚症状) を示す。血清中の血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) 異常高値がみられ、病態と関連する。

最新の治療状況

標準的治療法は確立されていないが、現状では孤発性の形質細胞腫が存在する場合は、腫瘍に対する外科的切除や局所的な放射線療法が選択される。形質細胞腫の存在が不明な場合、または多発性骨病変が存在する場合は、全身投与の化学療法を行う。化学療法は、本症候群と類似の形質細胞の増殖性疾患である多発性骨髄腫の治療に準じて、古典的なメルファラン+デキサメサゾン療法のほか、自己末梢血幹細胞移植を併用する大量化学療法、サリドマイド、レナリドミド、あるいはボルテゾミブをはじめとする分子標的療法が行われている。IVIg、アフェレシス療法は無効である。

アフェレシスの根拠

メルファランと PE 後にも血清 M タンパク、神経症状がより増悪を示した報告があり、PE は無効であることが示されている。アフェレシスは無効であり、本症候群にアフェレシスは推奨されない。

施行上のポイント

本症候群におけるアフェレシスは無効であり、推奨されない。本疾患に対するアフェレシス療法は保険適用ではない。

施行回数・終了のめやす

アフェレシス療法は推薦しない。

保険適用* 無

文 献

- 1) Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN: Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1980; **59**: 311-22

- 2) Dispenzieri A: POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2017; **92**: 814-29; doi: 10.1002/ajh.24802
- 3) Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, et al: Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome. *Lancet* 1996; **347**: 702
- 4) Li J, Zhang W, Jiao L, et al: Combination of melphalan and dexamethasone for patients with newly diagnosed POEMS syndrome. *Blood* 2011; **117**: 6445-9
- 5) Dispenzieri A, Moreno-Aspitia A, Suarez GA, et al: Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature. *Blood* 2004; **104**: 3400-7
- 6) Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, et al: Thalidomide reduces serum VEGF levels and improves peripheral neuropathy in POEMS syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; **79**: 1255-7
- 7) Royer B, Merlusca L, Abraham J, et al: Efficacy of lenalidomide in POEMS syndrome: a retrospective study of 20 patients. *Am J Hematol* 2013; **88**: 207-12
- 8) Tang X, Shi X, Sun A, et al: Successful bortezomib-based treatment in POEMS syndrome. *Eur J Haematol* 2009; **83**: 609-10
- 9) Dispenzieri A: POEMS syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005; 360-7
- 10) 山口隆広, 佐藤典子, 中山樹一郎, 他: 病状の進行とともに血管腫が増数した POEMS 症候群の 1 例. *臨床皮膚科* 2006; **60**: 1148-51
- 11) 井上健, 太田健介, 大平秀公, 他: 血漿交換療法無効の後メチルプレドニソン大量療法が奏効した若年発症 Crow-Fukase 症候群の 1 例. *臨床血液* 1990; **31**: 448-51

神経疾患領域

筋萎縮性側索硬化症

アフェレシスの方法	PE			
アフェレシスの目的	疾患進行抑制			
推奨レベル	1C			
カテゴリー	IV			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	2	25	23

疾患概念

筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) は、上位運動ニューロン (upper motor neuron: UMN) 細胞体と下位運動ニューロン (lower motor neuron: LMN) 細胞体が散発性・進行性に変性脱落する神経変性疾患である。孤発性 ALS (sporadic ALS) が大半を占め、一部に家族性 ALS (familial ALS) がある。古典的 ALS の臨床症候は、下位運動ニューロン症状、球麻痺症状、及び上位運動ニューロン症状の3つの症状からなる。症状の進行は、一側の脊髄の局所部位から他側へ、解剖学的に連続性をもって節性に水平性に進行することが多い。その後、さらに脊髄内での垂直性進行が生じる。ALS の診断には、神経所見と病歴に電気生理学的基準を取り込んだ改訂 El Escorial 診断基準が提唱され、2008 年に国際臨床神経学会で El Escorial 基準の原則を踏襲しつつ筋電図異常をさらに重視した改訂が提唱された (Awaji 基準) が用いられる。

最新の治療状況

リルゾールの内服は、生存期間を 2~3 週間延長する。しかし、運動機能や筋力の改善あるいは進行抑制効果は認められない。エダラボンは ALS 重症度が 1 度あるいは 2 度で、努力性肺活 80% 以上の比較的軽症の ALS 患者において 24 週の改訂 ALS 機能評価尺度を優位に改善した。国内 ALS 治験としては、高容量メコバラミンの筋肉内投与試験、グルタミン酸 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) 受容体拮抗薬ペランパネル経口投与試験、肝細胞増殖因子 (hepatocyte growth factor: HGF) の脊髄腔内投与試験が医師主導治験として行われ、一部の神経症候の改善を認めた。

アフェレシスの根拠

ALS に対して PE を施行した報告は散見されるが、PE にかかわらず、症状は進行し、進行抑制は認められなかった。

施行上のポイント

現時点でアフェレシスの有効性は支持されない。

施行回数・終了のめやす

現時点でアフェレシスの有効性は支持されない。

保険適用* 無

文 献

- 1) 日本神経学会 (監), 「筋萎縮性側索硬化症診断ガイドライン 2013」作成委員会 (編): 筋萎縮性側索硬化症診療ガイドライン 2013, 南江堂, 東京, 2013
- 2) deCarvalho M, Dengler R, Eisen A, et al: Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol* 2008; **119**: 497-503
- 3) 松尾雄一郎: 筋萎縮性側索硬化症の診断. *Jpn J Rehabil Med* 2018; **55**: 534-8
- 4) 佐藤晶, 酒井直子, 真保淳輔, 他: 著明な筋痙攣・線維束収縮をともない抗 voltage gated potassium channel (VGKC) 複合体抗体が高値であった筋萎縮性側索硬化症の 1 剖検例. *臨床神経* 2014; **54**: 32-7
- 5) Oyama G, Izawa N, Fujishima K, et al: Familial amyotrophic lateral sclerosis with rapid progression. *No To Shinkei* 2005; **57**: 1003-6
- 6) Vannucci P, Castiglioni M, Filidei M, et al: Amyotrophic lateral sclerosis in a patient with Waldenström's macroglobulinemia. *Minerva Med* 1997; **88**: 167-70
- 7) Rudnicki S, Chad DA, Drachman DA, et al: Motor neuron disease and paraproteinemia. *Neurology* 1987; **37**: 335-7
- 8) Vincenzo S, Guglielmo S, Giorgio V: Plasma exchange ineffective in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 1980; **37**: 511-3
- 9) Monstad I, Dale I, Petlund CF, et al: Plasma exchange in motor neuron disease. A controlled study. *J Neurol* 1979; **221**: 59-66

神経疾患領域

アイザックス症候群

アフェレシスの方法	PE, DFPP			
アフェレシスの目的	自己抗体の除去			
推奨レベル	2B			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	0	6

疾患概念

アイザックス症候群 (Isaacs syndrome) は、持続性の四肢・体幹の痛性筋痙攣、筋硬直を示す疾患で、ミオキニア、ニューロミオトニアを認める。筋痙攣、筋硬直は睡眠時にも起こり、運動負荷、寒冷、虚血で増強する。その他、発汗過多、下痢、皮膚色調変化、原因不明の高体温などの自律神経症状を伴う。原因は、電位依存性カリウムチャンネル (voltage-gated potassium channel: VGKC) 複合体抗体により VGKC の機能異常が起こり、末梢神経の過剰興奮が惹起されるものと推察されている。胸腺腫、重症筋無力症、甲状腺機能亢進症、全身性エリテマトーデスの合併を認める。モルバン症候群 (Morvan syndrome) は、上記に加え、不整脈、尿失禁などの多彩な自律神経系の症状と重度の不眠、夜間行動異常、幻覚、記憶力障害などの中枢神経症状を呈する。さらに、抗 VGKC 複合体抗体関連脳炎は、健忘、失見当識障害、てんかん発作など中枢神経症状を呈する。

最新の治療状況

根治療法は確立していない。アイザックス症候群関連疾患はいずれも希な疾患で、RCT 等のエビデンスはない。薬物療法として末梢神経の過剰興奮性の抑制を目的に、Na チャンネル阻害薬 (カルバマゼピン、フェニトイン、ラモトリギンなど) が用いられる。免疫療法としてアフェレシス療法、IVIG、ステロイドパルス療法などがある。胸腺腫、肺癌を合併している場合は、切除により臨床症状の改善がみられる。抗 VGKC 複合体抗体陽性で、自己免疫関連と考えられる症例、難治例、日常生活に著しい支障を来した症例では、PE による抗 VGKC 複合体抗体の除去が有効である。

アフェレシスの根拠

抗 VGKC 複合体抗体陽性症例ではアフェレシス療法により抗 VGKC 抗体の減少とともに臨床症状が改善する。

施行上のポイント

抗 VGKC 複合体抗体は、主に IgG4 あるいは IgG1 に属するため PE が推奨される。症例報告では IAPP による治療効果を認めた報告もある。臨床的に PE の治療効果は治療後直ちに現れず、治療 1~2 週後に現れることがある。

施行回数・終了のめやす

PE の有効性症例の報告があるのみで、至適 PE 回数は不明である。一般に 1 週間に 3 回、翌週も同様に 3 回、行われることが多い。

保険適用* 無

文 献

- 1) Isaacs H : A syndrome of continuous muscle-fibre activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1961 ; **24**(4) : 319-25
- 2) Ahmed A, Simmons Z : Isaacs syndrome : A review. *Muscle Nerve* 2015 ; **52**(1) : 5-12
- 3) Irani SR, Vincent A : Voltage-gated potassium channel-complex autoimmunity and associated clinical syndromes. *Handb Clin Neurol* 2016 ; **133** : 185-97
- 4) Nakatsuji Y, Kaido M, Sugai F, et al : Isaacs' syndrome successfully treated by immunoadsorption plasmapheresis. *Acta Neurol Scand* 2000 ; **102**(4) : 271-3
- 5) Ansell J, Kirby S, Benstead T : A case of Isaacs' syndrome with associated central nervous system findings. *Muscle Nerve* 1997 ; **20**(10) : 1324-7
- 6) Song J, Jing S, Quan C, et al : Isaacs syndrome with CASPR2 antibody : A series of three cases. *J Clin Neurosci* 2017 ; **41** : 63-6
- 7) Bin Waqar SH : Waves in rxtremities : A tare teport of isolated Isaacs' dyndrome. *Cureus* 2019 ; **11**(5) : e4687
- 8) Ishii A, Hayashi A, Ohkoshi N, et al : Clinical evaluation of plasma exchange and high dose intravenous immunoglobulin in a patient with Isaacs' syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994 ; **57**(7) : 840-2
- 9) Jaben EA, Winters JL : Plasma exchange as a therapeutic option in patients with neurologic symptoms due to antibodies to voltage-gated potassium channels : a report of five cases and review of the literature. *J Clin Apher* 2012 ; **27**(5) : 267-73

神経疾患領域

腫瘍様脱髄性病変

アフェレシスの方法	PE			
アフェレシスの目的	臨床症状の改善目的			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	0	4

疾患概念

腫瘍様脱髄性病変 (tumefactive demyelinating disease: TDD) とは、2 cm 以上の脳病巣を呈し、浮腫、mass effect を伴い、しばしば脳 MRI でリング状造影効果を認める腫瘍様脱髄性病変 (tumefactive demyelinating lesion: TDL) を呈する中枢性炎症性脱髄疾患の総称である。これまで Marburg 病、劇症型の多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS)、tumefactive MS など様々な用語で報告されている。TDL の MRI 画像の特徴は、①腫瘍効果、②浮腫、③ T2 強調画像で病変周辺部の低信号所見、④拡散強調画像 (DWI) で病変境界部の peripheral diffusion restriction、⑤リング状、オープンリング状造影効果、⑥拡張静脈の造影所見などがある。TDL の病理学的所見は、脱髄、反応性グリオシス、Creutzfeldt-Peters 細胞、髄鞘を貪食したマクロファージ、リンパ球浸潤、比較的軸索は保持されることを特徴とする。診断には急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis: ADEM)、脳腫瘍、脳膿瘍、神経好中球病などとの鑑別が必要である。

最新の治療状況

TDD では、ステロイド治療、PE、インターフェロンβなどがある。通常、多発性硬化症ガイドラインに準じ、疾患活動期にステロイドパルス療法を施行した後、ステロイド抵抗性の症例に PE を施行する。TDD だけを解析した RCT はなく、ステロイド抵抗性の症例に PE を行い治療効果を認めたという報告は多数認められる。近年、リツキサンの治療報告もある。

アフェレシスの根拠

活動期に炎症性脱髄性病変を呈しているため、血中の炎症性サイトカイン、補体、免疫複合体などの除去、さらに Th1/Th2 バランスの改善目的に PE が行われる。

施行上のポイント

MS ガイドラインに準じ、疾患活動期にステロイドパルス療法を施行後、ステロイド抵抗性の症例に PE を施行する。TDD だけを解析した RCT はなく、ステロイド抵抗性の症例に PE を行い治療効果を認めたという報告が多数認められる。

施行回数・終了のめやす

疾患活動期に、1 週間に 2~3 回、1 日以上間隔を空けて PE を施行する。

保険適用* 無

文 献

- 1) 深浦彦彰, 野村恭一: 急性期治療, 多発性硬化症のパラダイムシフト—病態から治療まで. *Clinical Neuroscience* 2014; **32**: 1271-4
- 2) 清水優子: Tumefactive demyelinating disease. *MS Frontier* 2013; **2**: 45-8
- 3) Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, et al: Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002; **58**: 143-6
- 4) Weinshenker BG: Therapeutic plasma exchange for acute inflammatory demyelinating syndromes of the central nervous system. *J Clin Apher* 1999; **14**: 144-8
- 5) Paus S, Promse A, Schmidt S, et al: Treatment of steroid-unresponsive tumefactive demyelinating disease with plasma exchange. *Neurology* 2003; **61**: 1022
- 6) Ikeda KM, Lee DH, Fraser A, et al: Plasma exchange in a patient with tumefactive, corticosteroid-resistant multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2015; **17**: 231-5

神経疾患領域

特発性肥厚性硬膜炎

アフェレシスの方法	LCAP			
アフェレシスの目的	免疫調節			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	0	1

疾患概念

肥厚性硬膜炎 (hypertrophic pachymeningitis: HP) は、頭蓋や脊椎における硬膜を病変の主座とする炎症による硬膜が著明に肥厚した病態を指し、頭痛、難聴、顔面神経麻痺などの多発脳神経障害、小脳性運動失調、ミエロパチーなどの神経症状が生じる疾患である。HP は続発性と特発性に分類される。続発性 HP の場合では抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) 関連血管炎、ウェゲナー肉芽腫、サルコイドーシスなどの炎症性疾患、細菌、真菌、結核感染、多臓器線維症などが原因として考えられている。近年、特発性 HP と診断されていた生検硬膜組織から IgG4 陽性の形質細胞を認める例があり、特発性 HP においては IgG4 関連疾患との関係が示唆されている。我が国における HP の有病率は 10 万人当たり 0.949 であり、平均年齢 58.3 歳、男女比は 1 : 0.91 であった。

最新の治療状況

特発性 HP の場合、IgG4 関連疾患に準じ副腎皮質ステロイド療法が行われることが多い。ステロイドパルス (メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日, 3 日間) 後に経口維持療法を漸減していく。副腎皮質ステロイド薬の効果が不十分な場合、メトトレキサート (Methotrexate: MTX)、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、シクロフォスファミドなどの免疫抑制薬の併用や、CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブの有効性の報告などが散見される。また、外科的治療としてシャント術や、肥厚硬膜による圧迫の除圧目的に肥厚硬膜の切除が施行されることもある。

アフェレシスの根拠

特発性 HP、特に IgG4 関連肥厚性硬膜炎の機序としては、T・B リンパ球による炎症性浸潤が線維芽細胞を活性化させることによりコラーゲンの沈着を誘導、組織や硬膜の肥厚を促進させることが示されている。前述の副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬による治療と同様に、アフェレシスにより患者免疫状態が是正されることが期待されるが機序は不明である。

施行上のポイント

過去に特発性肥厚性硬膜炎に対するアフェレシスの有効性の報告は 1 報である。Yamamoto らは頭痛、顔面痛、片側性舌萎縮、嚥下障害を来し、特発性 HP と診断した 48 歳男性に LCAP を単回施行し、長期間 (14 月間) にわたり効果が持続したと報告している。なお、本症例はステロイドパルス療法が著効したが、経口内服中にステロイド糖尿病を合併したため、維持療法の代替としてアフェレシスが選択されている。Cellsorba (CS 100; Asahi Medical Co., Tokyo, Japan) を用い、毎分 50 mL の全血を採取して 60 分間、合計 3,000 mL の全血処理を単回施行した。アフェレシス終了より CD4/8 比の低下が持続し、これは 14 月間持続、その間に臨床的な再発は見られなかったと報告している。PE に関する報告はない。

施行回数・終了のめやす

LCAP の適応に関して、今後検討を要する。

保険適用* 無

文 献

- 1) 河内泉, 西澤正豊: 膠原病・類縁疾患に伴う神経・筋障害の診断と治療 肥厚性硬膜炎. 日内会誌 2010; **99**: 1821-9
- 2) <https://www.nanbyou.or.jp/entry/3202>
- 3) De Virgilio A, de Vincentiis M, Inghilleri M, et al: Idiopathic hypertrophic pachymeningitis: an autoimmune IgG4-related disease. Immunol Res 2017; **65** (1) : 386-94; doi: 10.1007/s12026-016-8863-1, Review. PubMed PMID: 27592235
- 4) Yonekawa T, Murai H, Utsuki S, et al: A nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; **85** (7) : 732-9; doi: 10.1136/jnnp-2013-306410, Epub 2013 Nov 22, PubMed PMID: 24273222
- 5) Lu LX, Della-Torre E, Stone JH, Clark SW: IgG4-related hypertrophic pachymeningitis: clinical features, diagnostic criteria, and treatment. JAMA Neurol 2014; **71** (6) : 785-93; doi: 10.1001/jamaneurol.2014.243, Review. PubMed PMID: 24733677
- 6) Yamamoto T, Goto K, Suzuki A, et al: Long-term improvement of idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis by lymphocytapheresis. Ther Apher 2000; **4** (4) : 313-6

神経疾患領域

フィッシャー症候群

アフェレシスの方法	PE, DFPP, IAPP			
アフェレシスの目的	疾患活動の抑制, 自己抗体除去			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	0	58

疾患概念

フィッシャー症候群 (Fisher syndrome: FS) は, 先行感染の後に急性発症する外眼筋麻痺, 運動失調, 腱反射低下あるいは消失を 3 徴とする症候群である. 病態は抗ガングリオシド抗体である抗 GQ1b 抗体が関連し, ギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome: GBS) の亜型として考えられている. 典型的 FS は自然経過による回復が良好であり, 6 か月で症状はほぼ消失する.

最新の治療状況

免疫グロブリン療法, アフェレシス療法の有効性を示す症例報告が散見されるが, 一方でこれらの治療が回復を促進するというエビデンスはない. 典型的 FS では, 神経症状は自然経過で回復することが多いため, IVIG, アフェレシス療法は軽症から中等症での必要性は乏しいが, 高齢, 急激な発症, 完全外眼筋麻痺など回復不良となる可能性がある場合には考慮しても良い.

アフェレシスの根拠

FS 15 例を対象とした PE, IAPP 及び IVIG の FS 3 徴候に対する効果についての比較検討では, PE, IAPP では他の治療法や未治療の場合と比較して症状の極期期間の短縮など短期効果が示されており, PE, IAPP はいずれも短期効果が期待される. FS 神経症状は自然経過で改善するため, 施行は重症例で考慮される. FS の病態に抗ガングリオシド抗体である抗 GQ1b 抗体が関連するとされており, 自己抗体の除去が関連することが推定される. GQ1b 抗体は IgG1, 3 クラスに属するため, PE で除去されると考えられる.

施行上のポイント

施行に際しては, 血圧低下, 深部静脈血栓症に注意を要する. アフェレシス療法に伴い血清中の免疫グロブリン, フィブリノーゲンなどの凝固因子が非特異的に低下するため, 施行間隔の調整を要する場合がある. 本疾患に対するアフェレシス療法は保険適用ではない.

施行回数・終了のめやす

FS の一部において経過中に四肢脱力が加わり GBS の病像を呈することがある. この場合では GBS と同様の免疫療法を施行する. また, 意識障害を伴うビッカースタッフ型脳幹脳炎 (Bickerstaff brainstem encephalitis: BBE) に進展する症例では積極的に免疫治療を行う. GBS の治療に準じ, 個々の症例の臨床経過をみながら週 3~4 回を目安に施行する. (GBS の保険適用: Hughes 重症度分類で 4 度以上の場合に限る. 実施回数は一連につき月 7 回を限度として, 3 月間に限って算定される.)

文 献

- 1) Chiba A, Kusunoki S, Obata H, et al : Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome : clinical and immunohistochemical studies. *Neurology* 1993 ; **43** : 1911-7
- 2) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al : Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2001 ; **56** : 1104-6
- 3) 矢崎俊二, 塚本祐子, 湯浅直樹, 他 : IVIg が著効した再発性 Miller Fisher 症候群の 1 例. *神経内科* 2014 ; **80** : 600-63
- 4) 小山主夫, 出井ふみ, 児矢野繁, 他 : Fisher 症候群の治療法についての検討. *脳と神経* 2005 ; **57** : 149-52
- 5) 川崎史朗, 児玉俊夫, 溝上志朗, 他 : 血漿交換療法が奏効した Fisher 症候群の 1 例. *日本眼科学会雑誌* 2005 ; **109** : 148-52
- 6) 西本幸弘, 結城伸泰, 小鷹昌明, 他 : 小児におけるギラン・バレー症候群, フィッシャー症候群の治療選択. *日本医事新報* 2000 ; **3997** : 8-12
- 7) 松下正人, 藤岡龍哉, 清水義文, 他 : 早期の血漿交換療法の導入が奏効した Miller Fisher Syndrome の 1 症例. *日生病院医学雑誌* 1998 ; **26** : 43-7
- 8) 高松和弘, 大田泰正 : 急速に増悪する呼吸障害, 球麻痺に血漿交換療法が有効であった Fisher 症候群の 1 例. *神経治療学* 1994 ; **11** : 609-13
- 9) 筒井洋, 橋本隆男, 高昌星, 他 : 免疫吸着療法が奏効した球麻痺を伴った Fisher 症候群の 1 例. *神経治療学* 1994 ; **11** : 603-7
- 10) 三田浩司, 小西慎吾, 秋岡寿, 他 : 外眼筋及び内眼筋麻痺に対し血漿交換療法が有効と思われた Fisher 症候群の 1 例. *日生病院医学雑誌* 1993 ; **21** : 209-15
- 11) Ejma M, Waliszewska-Prosoł M, Hofman A, et al : Progressive subacute Miller-Fisher syndrome successfully treated with plasmapheresis. *Neurol Neurochir Pol* 2015 ; **49** : 137-8
- 12) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al : Intravenous immunoglobulin therapy for Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2007 ; **68** : 1144-6
- 13) Mori M, Kuwabara S : Fisher syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 2011 ; **13** : 71-8

神経疾患領域

ビッカースタッフ型脳幹脳炎

アフェレシスの方法	PE, IAPP			
アフェレシスの目的	疾患活動性の抑制, 自己抗体除去			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	0	9

疾患概念

ビッカースタッフ型脳幹脳炎 (Bickerstaff brainstem encephalitis: BBE) は、眼球運動障害、運動失調、意識障害を3主徴とする自己免疫性疾患である。75%の症例で抗GQ1b抗体が陽性であり、フィッシャー症候群の類縁疾患と捉えられている。

最新の治療状況

BBEに対する治療に一定の指針は示されていない。アフェレシス療法、IVIGなどの免疫療法の有効性が報告されている。我が国で行われたBBE 62症例を対象とした治療内容の検討では、急性期治療内容の内訳は、副腎皮質ステロイド薬とアフェレシス療法の併用療法: 26%, アフェレシス療法のみ: 23%, 副腎皮質ステロイド薬単独: 21%, 副腎皮質ステロイド薬とIVIGの併用療法: 8%, 副腎皮質ステロイド薬+アフェレシス療法を施行後IVIG併用: 5%, アフェレシス療法を施行後IVIG: 3%, IVIG単独: 3%, 免疫療法の施行なし: 11%であったと報告されている。

アフェレシスの根拠

副腎皮質ステロイド治療を含む免疫療法に抵抗性を示したBBE症例において、アフェレシス療法が有効であり、神経症状が完全に消失した報告例がある。BBEの病態に抗ガングリオシド抗体である抗GQ1b抗体が関連し、自己抗体の除去が関連することが推定される。

施行上のポイント

意識障害や口咽頭筋麻痺、四肢筋力低下、自律神経障害など重篤な臨床症状を呈し、人工呼吸器装着や循環動態などの全身管理を要する。アフェレシス療法に際して循環動態の変動に注意が必要である。本疾患に対するアフェレシス療法は保険適用ではない。

施行回数・終了のめやす

保険適用外。臨床経過をみながら週3~4回を目安に施行する。フィブリノーゲンを含めた凝固因子の低下に注意を要する。

保険適用* 無

文献

- 1) Bickerstaff ER: Brain-stem encephalitis: further observations on a grave syndrome with benign prognosis. Br

Med J 1957; **1**(5032) : 1384-7

- 2) Susuki K, Yuki N, Hirata K : Fine specificity of anti-GQ1b IgG and clinical features. J Neurol Sci 2001 ; **185** : 5-9
- 3) 西川徹, 小川加奈, 高野智子, 他 : 経静脈的ガンマグロブリン大量療法が奏効した Bickerstaff 型脳幹脳炎の 10 歳女児例. 大阪府立急性期・総合医療センター医学雑誌 2017 ; **39** : 59-62
- 4) 荒井元美 : Bickerstaff 型脳幹脳炎と Guillain-Barre 症候群のオーバーラップ 免疫グロブリン大量静注療法が著効した 2 症例. 聖隷三方原病院雑誌 2009 ; **13** : 23-27
- 5) 土居充, 中安弘幸 : 早期の単独免疫グロブリン大量静注療法が奏功した Bickerstaff 型脳幹脳炎の一例. 鳥取臨床科学研究会誌 2008 ; **1** : 114-9
- 6) 坂井利行, 本田卓, 葛原茂樹 : 免疫グロブリン大量静注療法が奏効した Bickerstaff 型脳幹脳炎の 1 例. 神経内科 2002 ; **56** : 365-8
- 7) 長尾毅彦, 平林久吾, 横地正之, 他 : Bickerstaff 型脳幹脳炎の診断と急性期治療 早期の血液浄化療法の重要性を裏づけた 1 例. 日本神経救急研究会雑誌 1998 ; **11** : 99-102
- 8) 山下賢, 古賀道明, 結城伸泰, 他 : 免疫吸着療法が有効であった Bickerstaff 型脳幹脳炎 従来型トリプトファンカラムによる免疫吸着療法と肝機能障害について. 神経治療学 1998 ; **15** : 617-21
- 9) 小出玲爾, 野田恒彦, 堀川楊, 他 : 血漿交換が奏効した Bickerstaff 型脳幹脳炎. 神経内科 1995 ; **43** : 139-43
- 10) Shimokawa M, Shinoda T, Takahashi M, Watabiki S : Successful plasmapheresis in the not-so-benign Bickerstaff's brain stem encephalitis associated with anti-GQ1b antibody. Ther Apher 1998 ; **2** : 240-2
- 11) Koga M, Kusunoki S, Kaida K, et al : Nationwide survey of patients in Japan with Bickerstaff brainstem encephalitis : epidemiological and clinical characteristics. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012 ; **83** : 1210-5

神経疾患領域

多巣性運動性ニューロパチー

アフェレシスの方法	PE			
アフェレシスの目的	自己抗体除去			
推奨レベル	1C			
カテゴリー	IV			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	1	0	0	8

疾患概念

多巣性運動性ニューロパチー (multifocal motor neuropathy : MMN) は、感覚障害を伴わない左右非対称性、上肢遠位優位の筋力低下、筋萎縮を主徴とする後天性の慢性脱髄性末梢神経疾患である。病態は明らかではないが、MMN 症例の約半数に抗ガングリオシド IgM 型 GM1 抗体が検出され、何らかの自己免疫性の機序が想定されている。

最新の治療状況

治療の第1選択は、IVIG である。MMN に対する IVIG は、二重盲検ランダム化比較対象試験により治療効果が確認されており、80% の症例で有効性が認められている。一方、副腎皮質ステロイド薬、アフェレシス療法は、むしろ病状を増悪させることがあるため、MMN に対する治療としては推奨されない。アザチオプリン、シクロフォスファミドなどの免疫抑制薬、リツキシマブ、エクリツマブなどの分子標的薬による治療効果にエビデンスが示されたものはない。

アフェレシスの根拠

PE により神経症状、伝導ブロックが著明に増悪した MMN 例が報告されており、MMN にアフェレシスは無効である。

施行上のポイント

本疾患におけるアフェレシス有効性は示されておらず、推奨されない。本疾患に対するアフェレシス療法の保険適用は認められていない。

施行回数・終了のめやす

アフェレシス療法は推奨されない。

保険適用* 無

文 献

- 1) Parry GJ, Clarke S: Multifocal acquired demyelinating neuropathy masquerading as motor neuron disease. Muscle Nerve 1988; **11**: 103-7
- 2) Delmont E, Halstead S, Galban-Horcajo F, et al: Improving the detection of IgM antibodies against glycolipids complexes of GM1 and galactocerebroside in multifocal motor neuropathy using glycoarray and ELISA assays. J Neuroimmunol 2015; **278**: 159-61

- 3) Umapathi T, Hughes RA, Nobile-Orazio E, Léger JM: Immunosuppressant and immunomodulatory treatments for multifocal motor neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **3**: CD003217; doi: 10.1002/14651858.CD003217.pub5
- 4) Van den Berg LH, Lokhorst H, Wokke JH: Pulsed high-dose dexamethasone is not effective in patients with multifocal motor neuropathy. *Neurology* 1997; **48**: 1135
- 5) Carpo M, Cappellari A, Mora G, et al: Deterioration of multifocal motor neuropathy after plasma exchange. *Neurology* 1998; **50**: 1480-2
- 6) Claus D, Specht S, Zieschang M: Plasmapheresis in multifocal motor neuropathy: a case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; **68**: 533-5
- 7) Lehmann HC, Hoffmann FR, Fuschhoeller A, et al: The clinical value of therapeutic plasma exchange in multifocal motor neuropathy. *J Neurol Sci* 2008; **271**: 34-9
- 8) Joint Task Force of the EFNS and the PNS: European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-first revision. *J Peripher Nerv Syst* 2010; **15**: 295-301; doi: 10.1111/j.1529-8027.2010.00290.x

神経疾患領域

自己免疫性自律神経節障害

アフェレシスの方法	PE			
アフェレシスの目的	自己抗体除去			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	0	19

疾患概念

自己免疫性自律神経節障害 (autoimmune autonomic ganglionopathy : AAG) は一次性自律神経性ニューロパチーである。臨床症状は、起立性低血圧、発汗障害、排尿障害、便秘などの自律神経症状を呈する。体位性頻脈症候群 (postural orthostatic tachycardia syndrome : POTS) の症例の一部が本症候群であるとされる。病態は自律神経節におけるアセチルコリン受容体 (ganglionic acetylcholine receptor : gAChR) に対する抗 gAChR 抗体による自己免疫機序が関与すると推察される。

最新の治療状況

治療方針に一定の見解は示されていないが、治療の第1選択治療は、IVIg、アフェレシス療法、ステロイドパルス療法が用いられる。第1選択治療が無効である場合には、第2選択治療としてリツキシマブ、ミコフェノール酸モフェチルの有効性が報告されている。また第1選択治療が無効である場合に、併用療法が有効性を示す場合もある。

アフェレシスの根拠

アフェレシスの有効性が報告されている。抗 gAChR 抗体の抗体価が高い例ほど広汎で重篤な自律神経障害を呈する傾向があり、抗体価の推移と臨床症状は相関する。PEにより、抗体価も著明に低下した起立性低血圧の程度、腹痛などの自律神経症状が改善した症例報告がなされている。そのため、抗体価を減少させるアフェレシスが有効性を示すことが考えられる。

施行上のポイント

自律神経障害としての血圧、心拍数の循環動態の変動に注意を要する。本疾患に対するアフェレシス療法は保険適用ではない。

施行回数・終了のめやす

個々の症例の臨床経過をみながら週3~4回を目安に施行する。

保険適用* 無

文献

- 1) Vernino S, Adamski J, Kryzer TJ, et al: Neuronal nicotinic ACh receptor antibody in subacute autonomic neuropathy and cancer-related syndromes. Neurology 1998 ; 50 : 1806-13

- 2) Vernino S, Low PA, Fealey RD, et al: Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *N Engl J Med* 2000 ; **343** : 847-55
- 3) Iodice V, Kimpinski K, Vernino S, et al: Efficacy of immunotherapy in seropositive and seronegative putative autoimmune autonomic ganglionopathy. *Neurology* 2009 ; **72** : 2002-8
- 4) Iodice V, Sandroni P: Autonomic neuropathies. *Continuum (Minneapolis, Minn)* 2004 ; **20** : 1373-97
- 5) Schroeder C, Vernino S, Birkenfeld AL, et al: Plasma exchange for primary autoimmune autonomic failure. *N Engl J Med* 2005 ; **353** : 1585-90
- 6) Imrich R, Vernino S, Eldadah BA, et al: Autoimmune autonomic ganglionopathy: treatment by plasma exchanges and rituximab. *Clin Auton Res* 2009 ; **19** : 259-62
- 7) Gibbons CH, Vernino SA, Freeman R: Combined immunomodulatory therapy in autoimmune autonomic ganglionopathy. *Arch Neurol* 2008 ; **65** : 213-7
- 8) Iodice V, Kimpinski K, Vernino S, et al: Immunotherapy for autoimmune autonomic ganglionopathy. *Auton Neurosci* 2009 ; **146** : 22-5
- 9) Bouxin M, Schwartz B, Mestrallet S, et al: Rituximab treatment in seronegative autoimmune autonomic neuropathy and autoimmune autonomic ganglionopathy : case-report and literature review. *J Neuroimmunol* 2019 ; **326** : 28-32
- 10) Gupta A, Harris S, Vernino S, et al: Rituximab-based therapy and long-term control of autoimmune autonomic ganglionopathy. *Clin Auton Res* 2015 ; **25** : 255-8
- 11) Hollenbeck R, Black BK, Peltier AC, et al: Long-term treatment with rituximab of autoimmune autonomic ganglionopathy in a patient with lymphoma. *Arch Neurol* 2011 ; **68** : 372-5
- 12) Benizri S, Agmon-Levin N, Kitrey ND, et al: Clinical problem solving : a tobacco merchant who can't spit. *Isr Med Assoc J* 2017 ; **19** : 786-91
- 13) Dumitrascu OM, McKeon A, Zuniga L, et al: Opsoclonus-myoclonus syndrome during rituximab treatment for autoimmune autonomic ganglionopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017 ; **4** : e376
- 14) Gibbons CH, Vernino SA, Freeman R: Combined immunomodulatory therapy in autoimmune autonomic ganglionopathy. *Arch Neurol* 2008 ; **65** : 213-7
- 15) Iodice V, Kimpinski K, Vernino S, et al: Immunotherapy for autoimmune autonomic ganglionopathy. *Auton Neurosci* 2009 ; **146** : 22-5
- 16) Klein CM, Vernino S, Lennon VA, et al: The spectrum of autoimmune autonomic neuropathies. *Ann Neurol* 2003 ; **53** : 752-8
- 17) Sandroni P, Vernino S, Klein CM, et al: Idiopathic autonomic neuropathy : comparison of cases seropositive and seronegative for ganglionic acetylcholine receptor antibody. *Arch Neurol* 2004 ; **61** : 44-8

神経疾患領域

急性自律性感覚性ニューロパチー

アフェレシスの方法	PE			
アフェレシスの目的	免疫関連物質の除去, 病態の改善			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	0	6

疾患概念

急性自律性感覚性ニューロパチー (acute autonomic and sensory neuropathy : AASN) は, 急性発症の重度な自律神経障害と感覚障害を呈するニューロパチーで, 運動障害は伴わない. AASN は上気道炎などの先行感染を契機に発症する例が多いことから, ギラン・バレー症候群類似の何らかの自己免疫性の機序の関与が推定されているが, 病態に関連した自己抗体は特定されていない.

最新の治療状況

IVIg, PE, 副腎皮質ステロイド療法などの有効例が報告されているが, 有効性について一定の見解は示されていない.

アフェレシスの根拠

ギラン・バレー症候群類似の何らかの自己免疫性の機序の関与が推定されており, PE により起立性低血圧を含む自律神経症状が著明に安定し, PE の有効性に関する症例報告が散見される.

施行上のポイント

自律神経障害としての血圧変動に注意を要する. 本疾患に対するアフェレシス療法は保険適用ではない.

施行回数・終了のめやす

臨床経過をみながら週3~4回を目安に施行する.

保険適用* 無

文 献

- 1) Koike H, Atsuta N, Adachi H, et al : Clinicopathological features of acute autonomic and sensory neuropathy. Brain 2010 ; **133** : 2881-96
- 2) Koike H, Watanabe H, Sobue G : The spectrum of immunemediated autonomic neuropathies : insights from the clinicopathological features. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013 ; **84** : 98-106
- 3) Koike H, Sobue G : The wide range of clinicopathological features in immune-mediated autonomic neuropathies. Clin Exp Neuroimmunol 2013 ; **4** : 46-59
- 4) 三枝園子, 松下聡, 向井栄一郎, 他 : 妊娠後期に重症 acute autonomic and sensory neuropathy を発症した1例. 東海産科婦人科学会雑誌 2000 ; **37** : 145-9
- 5) Gibbons CH, Vernino SA, Freeman R : Combined immunomodulatory therapy in autoimmune autonomic ganglionopathy. Arch Neurol 2008 ; **65** : 213-7

神経疾患領域

HTLV-1 関連脊髄症

アフェレシスの方法	PE, IAPP, LCAP			
アフェレシスの目的	寛解導入・寛解維持			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	2	2

疾患概念

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1) キャリアにみられる慢性進行性の痙性脊髄麻痺を示す疾患である。痙性対麻痺による歩行障害が主徴であり、通常は緩徐進行性で慢性に経過する。HTLV-1 キャリアの約 0.3% に発症すると推測され、全国の数患者数は推定約 3,000 名である。発症は中年以降の成人が多く、女性に多い。

最新の治療状況

急速進行例に対する治療は、過剰な免疫応答を調整する目的で免疫療法・抗ウイルス療法を行う。一般的には、ステロイドパルス療法後に副腎皮質ステロイド内服維持療法を行う。緩徐進行例には、副腎皮質ステロイド内服、または IFN- α を投与する。HTLV-1 がケモカイン受容体 CCR4 発現 T 細胞に主に感染し病態形成に重要であることから、難治例に対してヒト化抗 CCR4 抗体の医師主導治験が行われている。

アフェレシスの根拠

HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy: HAM) に対するアフェレシスの有効性を示す報告がある。PE と副腎皮質ステロイド治療の比較研究では、PE を受けた 18 名中 11 名、副腎皮質ステロイド治療を受けた 20 名中 14 名で治療効果がみられ、いずれの治療も同等の効果があった。特に PE が有効だった 11 名中 5 名は迅速かつ著明に改善したと報告されている。

施行上のポイント

HAM に対するアフェレシスは、急速進行例、緩徐進行例、難治例のいずれの症例に対しても有効性が期待できるが、ステロイドパルス療法後や副腎皮質ステロイド内服療法に比べて侵襲的な治療であるため、適用について慎重に検討すべきである。

施行回数・終了のめやす

保険適用外。これまでの報告では、PE を 2 週間の間に 4 回、または 6 回施行している。

保険適用* 無

文献

- 1) Matsuo H, Nakamura T, Tsujihata M, et al: Plasmapheresis in treatment of human T-lymphotropic virus type-I associated myelopathy. Lancet 1988; 2(8620): 1109-13

- 2) Itoyama Y, Minato S, Kira J, et al: Spontaneous proliferation of peripheral blood lymphocytes increased in patients with HTLV-I-associated myelopathy. *Neurology* 1988; **38**: 1302-7
- 3) Matsuo H, Nakamura T, Tsujihata M, et al: Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) associated myelopathy in Nagasaki: clinical features and treatment of 21 cases. *Jpn J Med* 1989; **28**: 328-34
- 4) Oishi M, Mochizuki Y, Hara M, et al: Human T-lymphotropic virus type I associated myelopathy treated effectively with lymphocytapheresis using a leukocyte removal filter. *Intern Med* 1995; **34**: 1215-9
- 5) Nakagawa M, Nakahara K, Maruyama Y, et al: Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol* 1996; **2**: 345-55
- 6) Osame M, Nakagawa M, Umehara F, et al: Recent studies on the epidemiology, clinical features and pathogenic mechanisms of HTLV-I associated myelopathy (HAM/TSP) and other diseases associated to HTLV. *J Neurovirol* 1997; **3**: S50-1
- 7) Gessain A, Mahieux R: Tropical spastic paraparesis and HTLV-1 associated myelopathy: clinical, epidemiological, virological and therapeutic aspects. *Rev Neurol (Paris)* 2012; **168**: 257-69
- 8) Narukawa N, Shiizaki K, Kitabata Y, et al: Plasma exchange for the treatment of human T-cell lymphotropic virus type 1 associated myelopathy. *Ther Apher* 2001; **5**: 491-3

神経疾患領域

自己免疫性脳炎

アフェレシスの方法	PE, IAPP, CAP			
アフェレシスの目的	寛解導入・寛解維持			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	1	6

疾患概念

自己免疫機序による脳炎であり、標的となる抗原によって特徴は異なる。抗 leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGII) 抗体は、辺縁系脳炎を呈し、高齢者に多く、ADH 不適切分泌症候群 (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: SIADH) や胸腺腫の合併がある。抗 contactin-associated protein-like 2 (Caspr2) 抗体は、アイザックス症候群 (Isaacs syndrome) やモルバン症候群 (Morvan syndrome) が知られており、胸腺腫の合併がある。抗 γ -aminobutyric acid B receptor (GABA_BR) 抗体は、しばしば重度の痙攣を伴った辺縁系脳炎を認め、肺小細胞癌の合併がある。抗 α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-isoxazolepropionic acid receptor (AMPA) 抗体は、精神症状や認知症を伴う辺縁系脳炎を呈し、肺癌、乳癌、胸腺腫などを合併する。抗 glycine receptor (GlyR) 抗体は、stiff-person 症候群を引き起こし、ホジキン病の合併がある。抗 glutamic acid decarboxylase (GAD) 抗体は、女性に多く、小脳変性症や stiff-person 症候群などを呈する。抗 NH₂-terminal of alpha-enolase (NAE) 抗体は、慢性甲状腺炎に伴う橋本脳症を引き起こす。

最新の治療状況

精神症状、けいれん、意識障害、不随意運動などの症状に対する対症療法とともに、原因である自己抗体に対する治療を行う。本項の抗原は神経細胞表面あるいは細胞内シナプス関連の抗原であり、傍腫瘍性の頻度は少ないが、腫瘍検索は必要である。ステロイドパルス、IVIg、アフェレシスなどの免疫療法に奏功することが多いので、腫瘍の問題がなければ免疫療法を行う。

アフェレシスの根拠

症例報告しかないが、これらの自己抗体 (LGII/Caspr2/GABA_BR/AMPA/GAD/GlyR/NAE) が脳炎の病態に関与していると考えられるため、アフェレシスによる治療効果が期待できる。

施行上のポイント

IAPP や CAP の有効性を示す症例報告はあるが、最大の治療効果が期待できる PE が望ましい。

施行回数・終了のめやす

保険適用外。これまでの報告では、PE を 2 週間の間に 4 回、または 6 回施行している。

保険適用*

無

文 献

- 1) Lancaster E: Paraneoplastic disorders. Continuum (Minneapolis Minn) 2015; **21**: 452-75
- 2) Dalmau J, Rosenfeld MR: Autoimmune encephalitis update. Neuro Oncol 2014; **16**: 771-8
- 3) Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al: Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. Lancet Neurol 2011; **10**: 63-74
- 4) Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P: Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. Lancet Neurol 2011; **10**: 759-72
- 5) Lancaster E, Huijbers MG, Bar V, et al: Investigations of Caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. Ann Neurol 2011; **69**: 303-11
- 6) Lai M, Hughes EG, Peng X, et al: AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. Ann Neurol 2009; **65**: 424-34
- 7) Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, et al: Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. Lancet Neurol 2010; **9**: 776-85
- 8) Hutchinson M, Waters P, McHugh J, et al: Progressive encephalomyelitis, rigidity, and myoclonus: a novel glycine receptor antibody. Neurology 2008; **71**: 1291-2
- 9) Saiz A, Blanco Y, Sabater L, et al: Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. Brain 2008; **131**: 2553-63

神経疾患領域

中枢末梢連合脱髄症

アフェレシスの方法	PE			
アフェレシスの目的	寛解導入			
推奨レベル	1D			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0		

疾患概念

中枢末梢連合脱髄症 (combined central and peripheral demyelination: CCPD) は、中枢神経と末梢神経の両者に同時に脱髄性病変を来す疾患であり、これまでは様々な病名で報告されていた。病態は両神経系に共通する抗原が想定され、ミエリン関連糖タンパク (myelin-associated glycoprotein: MAG), neurofascin が報告されている。neurofascin は、両神経系の Ranvier 絞輪及び近傍に存在する接着分子であり、Kawamura らは CCPD と診断された 7 例のうち 6 例 (86%) で血清抗 neurofascin 155 (NF155) 抗体が陽性であったと報告した。しかし、その後の症例蓄積において抗 NF155 抗体は末梢神経脱髄により強い関連があることが示唆された。

最新の治療状況

抗 NF155 抗体陽性症例では、ステロイド薬の治療効果は乏しく、IVIg, PE が奏功する傾向がある。全国臨床調査では 38 例の CCPD が報告され、治療は副腎皮質ステロイド薬, IVIg が中心に行われていたが、効果を認めた症例は少数であった。一方、PE は、8 例で施行され、7 例 (88%) に有効性を認めた。症例報告レベルでは、PE が有効であった CCPD の症例が散見される。

アフェレシスの根拠

抗 NF155 抗体陽性症例では、ステロイドパルス療法が無効で、PE が著効した症例を認めることから、中枢神経と末梢神経に共通して存在する分子に対する自己抗体等の液性因子の関与が示唆される。血中自己抗体の除去が改善に重要であると考えられているが、IVIg の治療反応性は悪いため、アフェレシスを優先して行う。

施行上のポイント

抗 NF155 抗体は、IgG4 分画であるため、IAPP では効果が乏しい可能性がある。抗 NF155 抗体陽性症例に対しては PE を選択すべきである。

施行回数・終了のめやす

多発性硬化症、慢性炎症性脱髄性根神経炎に準じた治療を行う。報告例では、PE を 4~6 回/2 週間、施行している。

保険適用* 無

文献

- 1) Kamm C, Zettl UK: Autoimmune disorders affecting both the central and peripheral nervous system.

Autoimmun Rev 2012; **11**: 196-202

- 2) Zéphir H, Stojkovic T, Lacour A, et al: Relapsing demyelinating disease affecting both the central and peripheral nervous systems. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; **79**: 1032-9
- 3) Rubin M, Karpati G, Carpenter S: Combined central and peripheral myelinopathy. *Neurology* 1987; **37**: 1287-90
- 4) Pareyson D, Ciano C, Flacchino F, et al: Combined central and peripheral acute demyelination. *Ital J Neurol Sci* 1993; **14**: 83-6
- 5) Butzkueven H, O'Brien TJ, Sedal L: Combined peripheral nerve and central nervous system demyelination in a patient with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Clin Neurosci* 1999; **6**: 358-60
- 6) Waxman SG: Peripheral nerve abnormalities in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 1993; **16**: 1-5
- 7) 中根俊成, 古屋孝文, 調漸, 他: 抗 IgM-MAG 抗体陽性ニューロパチーを合併した多発性硬化症の 1 例. *臨床神経* 1998; **38**: 1042-8
- 8) Kriebel M, Wuchter J, Trinks S, et al: Neurofascin: a switch between neuronal plasticity and stability. *Int J Biochem Cell Biol* 2012; **44**: 694-7
- 9) Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, et al: Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. *Neurology* 2014; **82**: 879-86
- 10) Kawamura N, Yamasaki R, Yonekawa T, et al: Anti-neurofascin antibody in patients with combined central and peripheral demyelination. *Neurology* 2013; **81**(8): 1714-22
- 11) Ogata H, Yamasaki R, Hiwatashi A, et al: Characterization of IgG4 anti-neurofascin 155 antibody-positive polyneuropathy. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; **2**(10): 960-71
- 12) Ogata H, Matsuse D, Yamasaki R, et al: A nationwide survey of combined central and peripheral demyelination in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; **87**(1): 29-36
- 14) Kuwahara M, Suzuki H, Oka N, et al: Electron microscopic abnormality and therapeutic efficacy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-neurofascin155 immunoglobulin G4 antibody. *Muscle Nerve* 2018; **57**(3): 498-502
- 15) 阿部弘基, 坂本崇, 林幼偉, 他: 発症早期の単純血漿交換療法が著効した中枢末梢連合脱髄症の 51 歳女性例. *臨床神経学* 2018; **58**(8): 525
- 16) 渡邊一樹, 黒田龍, 河野智, 他: ステロイド抵抗性の視神経炎に対し血漿交換療法が有効であった中枢末梢連合脱髄症の一例. *臨床神経学* 2017; **57**(10): 606
- 17) 柳本諭志, 山名正樹, 岡崎真央, 他: 抗 NF155 抗体陽性慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (CIDP) の 1 例. *臨床神経学* 2017; **57**(6): 344
- 18) 清水幹人, 甲田亨, 中辻裕司, 他: 単純血漿交換療法が奏功した抗 neurofascin 155 抗体陽性中枢末梢連合脱髄症の 1 例. *臨床神経学* 2017; **57**(1): 41-4

神経疾患領域

クリオグロブリン血症

アフェレシスの方法	PE			
アフェレシスの目的	クリオグロブリンを除去			
推奨レベル	2A			
カテゴリー	II			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	1	0	24	NA

疾患概念

クリオグロブリン (cryoglobulin) 血症とは、血中にクリオグロブリンが存在する状態をいう。クリオグロブリンは、37℃より低い温度で沈殿し、加熱して37℃以上になると溶解するという特徴を有する免疫グロブリンと定義される。クリオグロブリン血症は、免疫グロブリンの組成から3つに分類される。I型は単クローン性の免疫グロブリンによるもので、主に多発性骨髄腫やワンデンストレームマクログロブリン血症でみられる。II型及びIII型はIgG, IgMを含むため混合型とも呼ばれる。II型は多クローン性IgGと単クローン性IgMによるもので、多くはC型肝炎(HCV)患者でみられる。III型は多クローン性IgGと多クローン性IgMによるもので、炎症性疾患、免疫疾患、感染症(HCVを含む)などでみられる。クリオグロブリン血症全体の80~90%が混合型であり、その多くがHCV感染を合併している。クリオグロブリン血症の基本病態は、免疫グロブリンにより形成された免疫複合体が全身の細血管壁に沈着し、補体の活性化、免疫反応を惹起することにより引き起こされる全身性血管炎であり、主として皮膚(紫斑病, 壊死性潰瘍)、関節、末梢神経、腎臓などが侵される。診断は病歴、身体所見、血清補体値の低下、クリオグロブリンの検出などによって行う。

最新の治療状況

治療は、重症度や基礎疾患の治療に基づいて行われる。特に混合型の場合は感染症のスクリーニングが重要である。無症候の場合は特に治療を要さず、軽症例では防寒と保温が症状緩和に有効であり、鎮痛薬の使用で対応が可能である。重症例では免疫抑制治療(ステロイド, シクロフォスファミド, リツキシマブ)を使用する。リツキシマブは抗CD20モノクローナル抗体製剤であり、B細胞のモノクローナルな増殖とクリオグロブリンの産生を抑制する効果を有する。リツキシマブは多施設RCT, 大規模調査において従来の治療法(ステロイドパルス療法, アザチオプリン, シクロフォスファミド, PE)と比較して良好な治療成績が示されている。HCV関連のクリオグロブリン血症では、HCVに対する抗ウイルス療法が行われる。従来のインターフェロンを用いた治療ではウイルス学的持続陰性化率は60%程度と低かったが、近年登場した直接作用型ウイルス治療薬(direct acting antivirals: DAAs)では、持続陰性化率が95%以上と報告されるなど良好な治療成績が得られるようになり、クリオグロブリン血管炎に対する治療法としても期待されている。PEは病態の急激な増悪に対して、速やかにクリオグロブリンの除去を図ることで症状の改善が得られる。しかし、効果は一時的であるため免疫治療、原因疾患に対する治療に繋げる補助療法として位置づけられている。

アフェレシスの根拠

PEは、効率的にクリオグロブリンを除去し、CRsや大規模調査において治療患者の70~80%で改善がみられている。PEは主に腎障害、神経障害、関節炎、潰瘍性紫斑を伴う活動期の中等度から重度のクリオグロブリン血症の症例で行われてきた。PEは、単独または免疫抑制治療との併用で、短期的または長期的なマネージメントを目的として施行される。DFPPまたはカスケード濾過法は、いずれも最初のフィルターで全血から血漿を分

離し、さらに2番目のフィルターで高分子量タンパク質 (IgM など) を除去するため、クリオグロブリン血症の治療として使用されてきた。その他のアフェレシスモダリティとしては、クリオフィльтраーション、クリオグロブリンアフェレシスがある。これらは、体外循環路で血漿を連続的または2段階手順で冷却しクリオグロブリンを除去する。残された血漿は体温まで温められてから患者に戻される。クリオフィльтраーションは、DFPP よりもクリオグロブリンの除去効率は低いとされている。また、PA がクリオグロブリンの低下に有効であると示した RCT は1つのみである。

施行上のポイント

血管内でのクリオグロブリン沈殿を防ぐことを目的に PE が行われる。室内、点滴ライン、置換液を温めることが大切である。体外循環回路内でクリオグロブリンが沈殿した報告もある。一方、DFPP の変法であるクリオフィльтраーションでは、効率よくクリオグロブリンを除去するため、あえて血漿を冷却しクリオグロブリンを形成させる。

施行回数・終了のめやす

急性期治療としては、2~3週間程度の期間、計3~8回程度の治療を行い、臨床的に治療効果判定を行うことが考慮される。

保険適用* 無

文 献

- 1) Terri B, Krastinova E, Marie I, et al : Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis : data from 242 cases included in the CryoVas survey. *Blood* 2012 ; **119** : 5996-6004
- 2) Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO) : KDIGO clinical practice guideline for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2008 ; **109** : S1-99
- 3) 川村明夫 : 冷却濾過. 阿岸鉄三編, 血液浄化療法, 医学書院, 東京, 1996, pp. 33-9
- 4) Terri B, Marie I, Lacraz A, et al : Non HCV-related infection cryoglobulinemia vasculitis : results from the French nationwide CryoVas survey and systematic review of the literature. *J Autoimmun* 2015 ; **65** : 74-81
- 5) Stefanutti C, Vivensio A, DiGiamcomo S, et al : Immunoabsorption apheresis and immunosuppressive drug therapy in the treatment of complicated HCV-related cryoglobulinemia. *J Clin Apher* 2009 ; **24** : 241-6
- 6) 南康範, 工藤正俊 : C型肝炎ウイルス関連クリオグロブリン血管炎. *BRAIN and NERVE* 2018 ; **70** : 133-7
- 7) Montero N, Fava A, Rodriguez, et al : Treatment for hepatitis C virus associated mixed cryoglobulinaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 ; **5** : CD011403
- 8) Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, et al : Cryoglobulinaemia. *Nat Rev Dis Primers* 2018 ; **4** (1) : 11
- 9) Desbois AC, Cacoub P, Saadoun D : Cryoglobulinemia : An update in 2019. *Joint Bone Spine* 2019 ; **86** : 707-13
- 10) Bhattarai M, Woytowicz DV, Kaldash H, et al : Recurrent mixed cryoglobulinemia (MCS) : a case report and literature review. *R I Med J* 2015 ; **98** : 33-7
- 11) Dammacco F, Sansonno D : Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. *N Engl J Med* 2013 ; **369** : 1035-45
- 12) 上田恭典 : クリオグロブリン血症へのアフェレシス療法. *腎と透析* 2015 ; **78** : 257-62
- 13) De Vita S, Quartuccio L, Isola M, et al : A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012 ; **64** : 843-53
- 14) Auzevie V, Chiali A, Bussel A, et al : Leg ulcers associated with cryoglobulinemia : clinical study of 15 patients and response to treatment. *Arch Dermatol* 2003 ; **13** : 391-3
- 15) 長谷川みどり, 稲熊大城, 湯澤由紀夫 : 血管炎症候群に対する血漿交換療法. *日本急性血液浄化化学会雑誌* 2017 ; **8** : 21-6

神経疾患領域

複合性局所疼痛症候群

アフェレシスの方法	PE			
アフェレシスの目的	CRPS の疼痛コントロール			
推奨レベル	2C			
カテゴリー	III			
文献的報告数	RCT	CT	CS	CR
	0	0	2	2

疾患概念

複合性局所疼痛症候群 (complex regional pain syndrome: CRPS) は、軟部組織・骨損傷後 (I型)、神経損傷後 (II型) に、組織損傷から予想されるより重度で長時間持続する慢性の神経障害性疼痛を主訴とし、自律神経症状 (発汗、血管運動異常など)、運動症状 (筋力低下、ジストニアなど)、萎縮性症候 (皮膚・骨萎縮、脱毛、関節拘縮) などがみられる疾患である。CRPS の発症メカニズムについては、神経ペプチド (サブスタンス P、カルシトニン遺伝子関連ペプチド (calcitonin gene-related peptide: CGRP)) の関与する神経炎症、末梢及び中枢神経における交感神経障害、皮質再編成のプロセスなどが挙げられ、最近では、自己抗体の関与する免疫学的機序などが推測をされている。

最新の治療状況

予防的にはビタミン C の経口投与が有用である。治療としては、NSAIDs、ビスフォスフォネート製剤、抗痙攣薬、抗うつ薬、オピオイド、ケタミン静脈投与、カルシトニン、フリーラジカルスカベンジャー、脊髄電気刺激、髄腔内バクロフェン投与などが行われる。免疫治療として、副腎皮質ステロイド、IVIg、リツキシマブが使用されている。アフェレシス療法は、PE と免疫抑制薬や補助療法の併用、あるいは定期的な PE を継続することで症状の改善を維持できたとする報告がある。

アフェレシスの根拠

アフェレシス療法の有効報告が散見され、いくつかの後方視的研究を認めるが、RCT は存在しない。PE を施行した CRPS 患者の 90% で疼痛ならびに他の症状についても改善が得られたと報告されている。PE により β_2 アドレナリン、 α_1 アドレナリン、ムスカリン M2 受容体に対する自己抗体を除去することで、症状の緩和につながる可能性がある。

施行上のポイント

CRPS に対するアフェレシス療法は、初回治療のみでは症状の再燃を認めるために、IVIg を含む他の免疫療法の併用、あるいは維持療法としての定期的なアフェレシス療法が必要となる。

施行回数・終了のめやす

PE の 1 回の血漿処理量は、患者の循環血漿量の 1.5 倍とし、置換液は 5% アルブミン液を使用する。7 回の PE を 1 クールとして、2~3 週間かけて 1 クールを行う。1 クール使用後は、他の免疫療法を併用するか、維持療法としての PE を週 2 回、4 週間継続することで平均 5.4 か月間の疼痛緩和を維持できたとする報告がある。

保険適用*

無

文 献

- 1) Aradillas E, Schwartzman RJ, Grothusen JR, et al: Plasma exchange therapy in patients with complex regional pain syndrome. *Pain Physician* 2015; **18**: 383-94
- 2) Blaes F, Dharmalingam B, Tschernatsch M, et al: Improvement of complex regional pain syndrome after plasmapheresis. *Eur J Pain* 2015; **19**: 503-7
- 3) Bruehl S: Complex regional pain syndrome. *BMJ* 2015; **351**: h2730
- 4) Dawes JM, Vincent A: Autoantibodies and pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2016; **10**: 137-42
- 5) Dubuis E, Thompson V, Leite MI, et al: Longstanding complex regional pain syndrome is associated with activating autoantibodies against alpha-1a adrenoceptors. *Pain* 2014; **155**: 2408-17
- 6) 境徹也: CRPS 総論. *ペインクリニック* 2017; **38**(4): 439-43
- 7) 木村浩彰: 複合性局所疼痛症候群の診断と治療. *Jpn J Rehabil Med* 2016; **53**(8): 610-4
- 8) 住谷昌彦, 大住倫弘: CRPS のメカニズムと今後の展望. *慢性疼痛* 2017; **36**(1): 15-9
- 9) Hendrickson JE, Hendrickson ET, Gehrie EA, et al: Complex regional pain syndrome and dysautonomia in a 14-year-old girl responsive to therapeutic plasma exchange. *J Clin Apher* 2016; **31**(4): 368-74