

③ CIDPでの免疫グロブリン療法

東京女子医科大学 脳神経内科 清水優子

(座長:藤田先生)

それでは最後の演者の「CIDPでの免疫グロブリン療法」、東京女子医科大学脳神経内科の清水優子先生、お願いします。

【スライド1】

皆さま、こんばんは。東京女子医科大学の清水です。それでは早速、始めさせていただきます。

第22回 東京都輸血療法研究会
2023年11月27日
都庁第一本庁舎5F大会場

3. 輸血療法シンポジウム
「血漿分画製剤の使用実態」
CIDPでの免疫グロブリン療法

東京女子医科大学 医療安全科・脳神経内科兼務
清水優子

【スライド2】

COIです。

COI 開示
筆頭発表者名： 清水優子

発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業
なし

【スライド3】

本日の内容はこちらにお示しさせていただきました。まず1が、ヒト免疫グロブリン製剤の限定出荷、その次にCIDPの概要についてお話ししたいと思います。

本日の内容

1. ヒト免疫グロブリン製剤の限定出荷
2. CIDPの概要
3. CIDPの治療：免疫グロブリンの位置付け
EAN/PNS guideline
4. 人免疫グロブリンの現状
5. まとめ

【スライド4】

こちらが10月の末にわれわれ脳神経内科のほうに送られてきた文書です。慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、CIDP、そして重症筋無力症、多発性筋炎などの使用量が増加傾向であり、免疫グロブリン製剤が非常に足りなくなっているということになってます。この2番目に、免疫グロブリン製剤は神経内科で最も多く使用されているということで、われわれの領域で免疫グロブリン製剤をととてもよく使っています。



- 免疫グロブリン製剤の使用量は年々増加。大規模医療機関を中心に1病床当たりの使用量増加
- 免疫グロブリン製剤は神経内科で最も多く使用され（41.8%；全免疫グロブリン製剤の中の割合）、次に小児科、血液内科が続き、この3診療科で全体の70%以上を占めている。
- 疾患：免疫性血小板減少症（ITP）、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）、重症筋無力症、多発性筋炎などで使用量が増加傾向。
- 免疫グロブリン製剤の適応が拡大されたことに伴い、更に使用量が増加する可能性があり、10%製剤及び皮下注射製剤の外來又は在宅投与を含めて、使用状況について把握する必要がある
- 「血液製剤の適正使用について」より引用

【スライド5】

なぜそんなに使っているのかその理由ですが、まずCIDPという疾患について説明させていただきたいと思えます。こちらのイラストにお描きしましたように、神経には中枢神経、細胞があって、末梢神経が筋につながってます。その間に髄鞘という部分があり、ここに脱髄が起き、神経を覆っているちょうどフィルムのようなものが剥がれてくると、結局ランビエをすごい勢いでジャンプしていく神経の伝達が遅くなる、そのために症状が出てきます。

CIDPの概要

- 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーは、近位筋および遠位筋の左右対称性筋力低下と2カ月以上持続する病勢の進行を特徴とする免疫介在性の多発神経障害
- 平均発症年齢は53.9±19.4歳
- 令和2年度医療受給者証保持者数は約5,100人
- 国内0.81~2.24人/10万人男女比2:1
- 症状はギラン・バレー症候群に似ている。
- 2カ月を超える病勢の進行はCIDPとギラン・バレー症候群との鑑別点。
- GBSは単相性で自然治癒する。
- ギラン・バレー症候群と診断された患者の2~5%でCIDPが発生する

自己の末梢神経、とくに髄鞘を標的に攻撃してしまう免疫異常

好発年齢が大体50歳ぐらいで、患者さん自体は非常に増えてきております。そしてギラン・バレー症候群っていうのをお聞きになったことがあると思えます。再発はほとんどありません。ギラン・バレー症候群は急性の末梢神経の脱髄です。一方CIDPは慢性ということで、再発、寛解を繰り返すということになっております。

【スライド6】

ここに代表的なことをお示しました。CIDPはちょうど多発性硬化症に似ていて、再発と寛解を繰り返す、そしてその後慢性に進行するということになります。脱髄により髄液中のミエリンがこわれることによってミエリン塩基性タン白とタンパクがすごく高くなってしまいうのが特徴で、患者さんの症状としては筋力低下とか感覚障害で筋肉の力が落ちてしまう、そして末梢神経障害なので深部腱反射が出なくなるというのが大きな特徴になります。

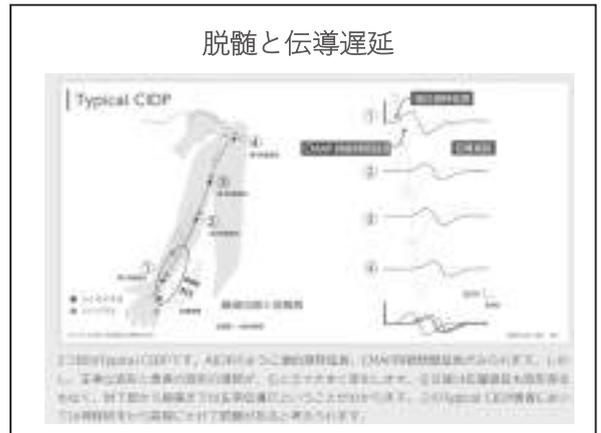
症状・髄液検査および電気診断検査

- CIDPの典型的な症例は、潜行性に始まり、徐々に悪化 または 再発と回復を繰り返す
- 再発と再発の間の回復の程度は部分的なものもある。ほとんどの患者では弛緩性の筋力低下（通常は四肢にみられる）が優勢
- 典型：弛緩性筋力低下>>感覚異常（例、手足の錯感覚）深部腱反射は消失
- 症状は潜行性に始まり、徐々に悪化するが再発と回復を繰り返す。
- 髄液検査や電気診断検査:髄液：タンパク細胞解離（タンパク質が増加するにもかかわらず白血球数は正常値）および電気診断検査で認められる脱髄

図1. 慢性炎症性脱髄性多発神経病は20年間の慢性経過（イオン）

【スライド7】

電気生理検査では、電気を当てて、この部分で波形を調べるんですが、この神経は心電図みたいにきれいな波形で出るんですが、山が出なくなり、しかも神経の刺激で立ち上がる場所も遅くなるということなので、神経がだらだらと流れてしまうために、瞬間的に反応することができなくなるというのは想像しやすいと思います。



【スライド8】

それで、なぜ免疫グロブリン製剤が最近非常に使われることになった理由についてです。ヨーロッパのガイドラインで免疫グロブリンの位置付けがはっきりと打ち出されました。それを一つ一つ説明させていただきたいと思います。

- ### 本日の内容
1. ヒト免疫グロブリン製剤の限定出荷
 2. CIDPの概要
 3. CDPの治療：免疫グロブリンの位置付け
EAN/PNS guideline
 4. 人免疫グロブリンの現状
 5. まとめ

【スライド9】

欧州神経学会、末梢神経学会2021年のCIDPの治療マニュアルです。ここでCIDPの初期治療で勧められる治療としてIVIg、免疫グロブリンとステロイドとはっきり書くようになりました。そして次に血漿浄化療法になります。ステロイドはパルス療法、その後IVIgの皮下注の免疫グロブリンができたというのが、免疫グロブリンの需要が大きくなってきた理由であり、それを3週間ごとに行います。これは静脈注射の場合です。そして皮下注の場合には週1回を推奨するということになっています。有害事象としてはIVIgは頭痛、血栓形成が多くなるので注意せよということが書かれています。

『*EAN/PNS guideline』2021年版CIDP治療
*欧州神経学会・末梢神経学会

- CIDPの初期治療の推奨
IVIgおよびステロイドで、次に血漿浄化法。
- 維持治療の推奨
ステロイド（ステロイド投与方法としては、Daily regimen、Pulsed regimen）、IVIgまたは皮下注Ig（SCIg）400mg/kg体重/日で5日間の導入療法後、1,000mg/kg体重/日を3週間隔、または週1回のSCIgによる維持治療。
維持治療としてのIVIgとSCIgに効果の差は示されていない
- 有害事象：IVIg投与直後血中濃度上昇時には、頭痛、血栓症などの有害事象が発現するリスクが高くなる。血中濃度の低下に関連して筋力低下が見られることがある。

Van den Bergh PYK et al.: Eur. J. Neurol. 2021

【スライド 10】

次にステロイドです。ステロイドは急性期によく使います。そして急性期のステロイドの後にIVIgを使いましょうと記載されています。そしてIVIgが運動麻痺のCIDPの第一選択治療として検討されるべきである、そしてここでまた、CIDPにIVIgが第一選択であるということが打ち出されたわけです。

『EAN/PNS guideline』2021年版 CIDP治療

- CIDPの治療
- コルチコステロイド(PICO 8)
- コルチコステロイドによる治療を強く推奨
- 最良のコルチコステロイド・レジメンは不明。..
- 経口デキサメタゾンまたはIVメチルプレドニゾンによるパルス高用量コルチコステロイド治療は、導入治療と維持療法の方可能である。
- 長期のコルチコステロイド治療は、重大な副作用を誘発する可能性あり。
- 運動性CIDPはコルチコステロイド後に悪化する可能性があるため、IVIgは運動性CIDP(Good Practice Point)の第一選択治療として検討されるべきである。

Van den Bergh PYK et al.: Eur. J. Neurol. 2021

【スライド 11】

では急性期、患者さんの具合が悪くなった時にIVIgとステロイドとどっちを使いましょうかということが問題になります。このガイドラインはどちらでもいいということになります。そうしますと結局、ステロイドはいろんな副作用があるのでIVIgのほうをチョイスされる患者さんが非常に増えてきたわけです。

『EAN/PNS guideline』2021年版CIDP治療

(b)IVIgと副腎皮質ステロイドの比較

IVIgと経口またはIVコルチコステロイドの両方がCIDPの第一選択治療エビデンスレベルに基づき、TFはいずれの治療法も全般的に選択することを推奨しない

- 短期的および長期的な有効性、リスク、実装の容易さ、およびコストの両方を考慮する必要がある。
- IVIg：短期的な治療効果、またはコルチコステロイドの(相対的な)禁忌が存在する場合に好ましい場合がある。
- パルスコルチコステロイド：寛解率が高く、寛解期間が長い可能性があるため、またはIVIgが手頃でない、または入手できない場合に、長期的な治療効果に望ましい可能性がある。

Van den Bergh PYK et al.: Eur. J. Neurol. 2021

【スライド12】

この血漿交換は非常によく効きますが、血漿交換とIVIgを比べたらどちらがいいかということ、このガイドラインに示しました。IVIgのほうが血漿交換よりも選んでいいという話になります。血漿交換も非常によく効きますが、やはり太い針を患者さんに刺す、それから長時間臥床でなければいけないということで、かなり身体的につらいという時間が長くなります。一方、免疫グロブリン、特に皮下注射の免疫グロブリンができたということ、しかも自己注射ができるので、患者さんにとって利便性が高くなるということになります。

CIDPの維持療法、つまり再発を抑える、患者さんの利便性という意味では、静脈注射もしくは皮下注射、免疫グロブリンはどちらでもいいですということになっています。導入治療に、皮下注射のほうを投与することも推奨されるようになりました。

『EAN/PNS guideline』2021年版CIDP治療

(c) IVIgと血漿交換

エビデンスは限られているが、主にIVIgの投与の容易さに基づいて、**血漿交換はIVIgと比較して弱く推奨した。**

- 血管アクセスが良好な一部の患者では、血漿交換が慢性治療の許容可能な選択肢となる可能性がある。

(d) SCIg：CIDPでの維持治療にSCIgを使用することを強く推奨。

- CIDPにおける維持療法において、IVIgまたはSCIgのいずれをも選ばないことを推奨。

- フォローアップ中、用量は個々の治療反応に応じて調整する必要がある。

- CIDPにおける導入治療にSCIgを使用することを強く推奨した。

- 静脈注射用免疫グロブリン製剤（5%、10%）が使用されてきた。しかしこれらの製剤は、有効性は高いものの、静注製剤であることから投与が医療施設内に限られ患者の負担が大きい

在宅自己注射が可能な免疫グロブリン製剤が登場：日経メディカル(nikkeiip.co.jp)

Van den Bergh PYK et al.: Eur. J. Neurol. 2021

【スライド13】

プラズマ交換、血漿交換について、急性期の場合はやはり血漿交換、非常に患者さんの治療の反応が悪い場合には血漿交換はとでもよく効きます。しかし、ここに書きましたように、ステロイドもしくはIVIgに次ぐ3番目の選択肢になります。

『EAN/PNS guideline』2021年版CIDP治療

プラズマ交換(PICO 10)

- 勧告：**血漿交換による治療を強く推奨する。**

- 最初の治療は、2週間で5回の交換から開始。その後、血漿交換間隔は個別に調整する可能であれば、末梢静脈を使用する必要がある。

- 血漿交換には、良好な血管アクセスと特殊な機器が必要である。

- 血漿交換は、その有効性と相対的な安全性にもかかわらず、コルチコステロイドとIVIgに次ぐ慢性治療の3番目の選択肢である。

Van den Bergh PYK et al.: Eur. J. Neurol. 2021