

厚生省特定疾患調査研究

重点研究事業

平成10年度 研究報告書

ギラン・バレー症候群発症におけるカンピロバクターの
関与を解明し、予防法・治療法を開発する研究

平成11年3月

主任研究者 結城伸泰

分担研究者 宮武 正

目 次

研究班構成・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1

総括研究報告書・・・・・・・・・・・・・・・・ 2
主任研究者 結城伸泰

分担研究報告書

1.ギラン・バレー症候群モデル動物の樹立・・・・ 4
結城伸泰、古賀道明、小鷹昌明、辰元宗人、田川由美、平田幸一

2.ギラン・バレー症候群患者血清による神経・筋接
合部の伝導障害・・・・・・・・・・・・・・・・ 5
田口恭治、結城伸泰、宮武 正

3.*Campylobacter jejuni* 腸炎後ギラン・バレー症候群で検
出される血中 IgA 抗ガングリオシド抗体は腸管以外の
臓器で産生され・・・・・・・・・・・・・・・・ 8
古賀道明、結城伸泰、平田幸一

研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・ 10

特定疾患調査研究事業（重点研究）研究班構成員

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	結城伸泰	獨協医科大学神経内科	講師
研究分担者	宮武 正	昭和薬科大学薬物治療学	教授
(事務局) 経理事務連絡担当責任者	結城伸泰	獨協医科大学神経内科 〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880 TEL (0282) 86-1111 (内：2578) または (内：2733) ダイヤルイン (0282) 87-2152 FAX (010) 60-89313 または (0282) 86-5884	講師

重点研究「ギラン・バレー症候群発症におけるカンピロバクターの関

与を解明し、予防法・治療法を開発する研究」

主任研究者 結城伸泰

獨協医科大学神経内科

総括研究報告

I 研究の目的

ギラン・バレー症候群は人口 10 万人あたり年間 1-2 名の発症を数え、ポリオが激減した今日、急性に弛緩性の運動麻痺を呈する疾患の中で最も頻度が高い。

(本邦での統計はないが) イギリスでは 90 年代に入ってから、発症後 1 年の時点で患者の 8% が死亡、4% が寝たきり、9% が支えなしでは歩行できない、17% が走れない状態である。したがって、発症機序の解明に基づいた新しい治療法の導入が待たれている。本邦ギラン・バレー症候群患者における *Campylobacter jejuni* の先行感染の頻度は約 30% を占め、他のギラン・バレー症候群よりも転帰が不良であり、その予防法、治療法の開発が切実に望まれている。

現在、ギラン・バレー症候群の治療として、血漿交換、免疫グロブリン大量静注療法などの特異性の低い治療が行われている。しかしながら、血漿交換には置換液として大量のアルブミン製剤を、免疫グロブリン静注療法では大量の免疫グロブリン製剤を要し、血液製剤の使用を削減しようとする時代の流れに逆行するものである。また、いずれの血液製剤もウイルス不活化が完全であるという保証はなく、最近アメリカで、免疫グロブリン静注療法後に C 型肝炎が 100 例以上発生した事実を重視しなければいけない。本研究により *C. jejuni* 感染後ギラン・バレー症候群のモデル動物が樹立されて病態の解明がさらに進めば、免疫抑制剤、抗接着分子抗体、抗サイトカイン抗体などのより特異性の高い、効率的な治療法の開発に結びつく。樹立した動物モデルを用いて、それらの薬剤の効果を評価できる。動物モデルによる検討のステップは、治験において患者が受ける不利益、リスクを軽減せしめる。

並行して、IgG 抗 GM1 抗体が運動神経の機能を障害してギラン・バレー症候群発症を惹起することを *in vitro* で明らかにし、その自己抗体の産生機構を実際

の患者の視点から推測し、モデル動物で詳細な解明を試みたい。

II 研究成果

(1) ギラン・バレー症候群モデル動物の樹立。本研究では、ギラン・バレー症候群患者から分離された *C. jejuni* 菌株を用いて抽出したリポ多糖や、ウシ脳グングリオシドの主要成分である GM1 ガングリオシドをウサギに免疫することにより、ギラン・バレー症候群モデル動物の作成を試みた。GM1 で免疫したウサギ 10 羽すべてで運動マヒが生じ、血中抗 GM1 抗体 (IgG、IgM) が検出された。リポ多糖を免疫したウサギでも血中抗 GM1 抗体 (IgG、IgM) が検出されたが、運動マヒをきたしたウサギはなかった。GM1 の免疫にて運動マヒを生じたウサギがギラン・バレー症候群の動物モデルであることが病理組織学的にも確認されれば、ヒトでは行えない発症機序の検索や、新たな治療法の開発に取り組むことが可能となる。

(2) ギラン・バレー症候群患者血清による神経・筋接合部の伝導障害。われわれは、IgG 抗 GM1 抗体が運動神経の伝導を障害し、運動麻痺を惹起し、ギラン・バレー症候群発症に至ると考えている。本研究では IgG 抗 GM1 抗体が運動神経、神経・筋接合部の機能を障害するかを検討した。方法は、ラットの胎児から筋と脊髄を取り出し、神経・筋接合部を形成した。そこに、ギラン・バレー症候群患者血清 (5 例) を投与すると、筋収縮数が減少し、液を還流すると筋収縮数が元に戻った。補体を非働化したギラン・バレー症候群血清や精製した IgG 抗 GM1 抗体を投与しても同様の結果だった。正常対照、筋萎縮性側索硬化症では、筋の自動収縮は抑制されなかった。神経・筋接合部の系にギラ

ン・バレー症候群患者の血清を投与すると自動収縮が抑制された。このことに補体は関与していないと考えられ、IgG 抗 GM1 抗体が重要であることが示唆された。

(3) *Campylobacter* 腸炎後ギラン・バレー症候群における血中 IgA 抗 GM1 抗体の由来臓器。ギラン・バレー症候群の中でも最も予後不良とされる *C. jejuni* 腸炎後ギラン・バレー症候群で、血中 IgA 抗 GM1 抗体が高頻度に検出されることをわれわれは以前に報告した。今回の検討で、ギラン・バレー症候群で検出される IgA 抗 GM1 抗体のサブクラスはすべて IgA1 であり、分泌型ではないことを見出した。これは、IgA 抗 GM1 抗体が腸管ではなく、骨髄由来であることを示唆する。今後、骨髄における IgA へのクラススイッチ機構を明らかにする必要がある。また、ギラン・バレー症候群の予後不良因子と従来から考えられている IgG 抗 GM1 抗体よりも、IgA 抗 GM1 抗体の方がより強い予後不良因子であることが報告されている。今回の検討でも IgA 抗 GM1 抗体陽性の患者では軸索障害を来たしやすかった。今後、IgA 抗 GM1 抗体の重要性が広く認識されると考えられ、本抗体の病的意義につき、検討を要する。

ギラン・バレー症候群モデル動物の樹立

結城 伸泰 古賀 道明 小鷹 昌明 辰元 宗人 田川 由美 平田 幸一

目的

ギラン・バレー症候群 (GBS) は、四肢筋力低下を急性発症する神経・筋疾患の中で最も頻度が高い病気である。*Campylobacter jejuni* 腸炎やウシ脳ガングリオシド注射がギラン・バレー症候群に先行することが知られている。われわれはこれまでに、*C. jejuni* 腸炎後ギラン・バレー症候群患者の急性期血清中に GM1 ガングリオシドに対する IgG 抗体が上昇することを見出し¹⁾、さらに、*C. jejuni* のリポ多糖が GM1 様構造を有することを明らかにしてきた²⁾。

GBS の動物モデルとして、主に細胞性免疫が発症に関与する experimental allergic neuritis (EAN) がしばしば用いられてきた。しかし、液性因子がエフェクター分子として重要である GBS のモデルとして EAN は不適當であった。Kusunoki ら³⁾ は、Japanese white rabbit に GD1b ガングリオシドを免疫することで、血中抗 GD1b 抗体を伴った急性感覚失調性ニューロパチーを発症させることに成功した。しかし、運動神経障害優位の GBS に関しては自己抗体を伴うモデル動物は現在に至るまで作成されていない。本研究では、GM1 を含むウシ脳ガングリオシドや、GM1 様構造を有する *C. jejuni* リポ多糖を免疫して、ギラン・バレー症候群モデル動物の樹立を試みた。

方法

(1) Japanese white rabbit 24 羽を 6 群に分けて、3 週毎に 1 回免疫を繰り返した。

第 1 群 (5 羽) : ウシ脳ガングリオシド 2.5 mg、keyhole limpet hemocyanine (KLH) 1 mg、 Freund 完全アジュバント (FCA) を皮下注射した。

第 2 群 (5 羽) : 第 1 群と同一の免疫原を腹腔内注射した。

第 3 群 (5 羽) : ギラン・バレー症候群患者から分離した *C. jejuni* 株を用いてリポ多糖を抽出し、リポ多糖 2.5 mg、KLH 1 mg、FCA を皮下注射した。

第 4 群 (5 羽) : 第 3 群と同一の免疫原を腹腔内注射した。

第 5 群 (2 羽) : KLH 1 mg、FCA を皮下注射した。

第 6 群 (2 羽) : KLH 1 mg、FCA を腹腔内注射した。

(2) ELISA、薄層クロマトグラム免疫染色にて抗ガングリオシド抗体を測定した。

結果

第 1 群、第 2 群の 10 羽とも IgM 抗 GM1 抗体が誘導され
獨協医科大学神経内科

たばかりでなく、IgG ヘクラススイッチした。初回免疫の 5 週後に第 2 群の 1 羽に運動マヒが生じ、初回免疫 11 週後までに第 1 群、第 2 群の全例で運動マヒを認めた。第 1 群の 1 羽では、運動マヒだけでなく、固有感覚障害による肢位異常がみられた。

第 3 群、第 4 群でも全例で IgG 抗 GM1 抗体の上昇を確認したが、初回免疫 10 週後の時点で、神経症状はみられていない。第 5 群、第 6 群では、抗 GM1 抗体の上昇や神経症状はみられていない。

考察

ウサギの末梢神経にギラン・バレー症候群と同様の病理組織学的所見が得られるか、重度の運動マヒを呈した 4 羽に関して検索中である。また、*C. jejuni* のリポ多糖の免疫では、IgG 抗 GM1 抗体の誘導はみられたものの、運動マヒを生じなかった。今後は、アジュバントや投与方法を変更し、*C. jejuni* リポ多糖の免疫によるギラン・バレー症候群モデルの樹立を目指す必要がある。

今回作成を試みた動物モデルは、ギラン・バレー症候群で高頻度に見られる血中抗ガングリオシド抗体が上昇しているだけでなく、ギラン・バレー症候群の誘発原因であるガングリオシドを用いて作成しており、理想的な動物モデルと考えられる。これらがギラン・バレー症候群の動物モデルであることが確認されれば、ヒトでは行えない発症機序の検索や、新たな治療法の開発に取り組むことが可能となる。

まとめ

GBS 患者から分離された *C. jejuni* 菌株を用いて抽出したリポ多糖や、ウシ脳ガングリオシドの主要成分である GM1 ガングリオシドをウサギに免疫することにより、GBS モデル動物の作成を試みた。GM1 で免疫したウサギ 10 羽すべてで運動マヒが生じ、血中抗 GM1 抗体 (IgG、IgM) が検出された。リポ多糖を免疫したウサギでも血中抗 GM1 抗体 (IgG、IgM) が検出されたが、運動マヒをきたしたウサギはなかった。GM1 の免疫にて運動マヒを生じたウサギが GBS の動物モデルであることが病理組織学的にも確認されれば、ヒトでは行えない発症機序の検索や、新たな治療法の開発に取り組むことが可能となる。

文献

- 1) Yuki N et al: Neurology 40: 1900-1902, 1990
- 2) Yuki N et al: J Exp Med 178: 1771-1775, 1993
- 3) Kusunoki S et al: Ann Neurol 39: 424-431, 1996

ギラン・バレー症候群患者血清による神経・筋接合部の伝導障害

田口 恭治* 結城 伸泰 宮武 正*

目的

われわれは、*Campylobacter jejuni* 腸炎後に発症するギラン・バレー症候群 (GBS) 患者の急性期に血中 IgG 抗 GM1 抗体価が上昇することを見出した¹⁾。さらに、ギラン・バレー症候群患者から分離された *C. jejuni* 菌体外膜に位置するリポ多糖が GM1 ガングリオンド様構造を有し、分子相同性の存在を明らかにした²⁾。そうした事実に基づいて、われわれは、「GM1 様リポ多糖を有する *C. jejuni* に感染し、IgG 抗 GM1 抗体産生が誘導される。その IgG 抗 GM1 抗体が運動神経の伝導を障害し、運動麻痺を惹起し、ギラン・バレー症候群発症に至る」という分子相同性仮説を提唱している。しかしながら、抗 GM1 抗体が運動神経の伝導を障害する³⁾か否か⁴⁾の意見が分かれている。そこで本研究では、分子相同性仮説を検証するために、IgG 抗 GM1 抗体が運動神経、神経・筋接合部の機能を障害するかを検討した。

対象と方法

1 筋・脊髄の培養法

Wistar 系ラット (妊娠 17 日齢) の胎児を Tyrode 液で満たしたシャーレーに無菌的に取り出した。実体顕微鏡下で最初に胎児の大腿の筋を採取し、その後胎児の内臓を削ぎ落とした。別のシャーレーに移して肋骨等を剥離し、腹側の背骨を上に向けて首から尾の先までハサミを入れて 2 分割した。脊髄を取り出し、細かく脊髄を輪切りにした。

採取した大腿の筋をシャーレーの中で細切し、これを CMF-PBS 液 (Ca²⁺、Mg²⁺-Free Tyrode) で洗浄後、0.1% コラゲナーゼ CMF 液で 37°C、20 分間インキュベーターで振とうした。その後、遠心分離し、組織をピペッティングして筋細胞を分離した。

採取した脊髄切片と筋細胞を培養液の入ったシャーレーに入れ CO₂ インキュベーターで 1 週間同時培養した。

2 筋活動電位の測定

記録電極は 3M KCL 微小ガラス管電極を用いて顕微鏡下で筋細胞から筋活動電位を測定した。電極の抵抗値は 15-25 MΩ であった。記録には微小電極増幅器、オシロスコープ、ペンレコーダー、データ収集・解析 AXON を用いた。

3 患者血清の投与

培養した系に、IgG 抗 GM1 抗体陽性の GBS 患者 5 例の血清と正常対照 3 例、疾患対照として筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 3 例、急性感覚性ニューロパチー患者 1 例の血清をアプライした。

さらに筋の自動収縮の抑制に補体が関与しているか、検討を加えた。IgG 抗 GM1 抗体陽性の GBS 患者血清を 56°C で 30 分間加熱し、補体を非働化した血清をアプライした。

IgG 抗 GM1 抗体がエフェクター分子であることを確認するために、さらに検討を加えた。血清から硫酸沈殿にてグロブリン分画を得、プロテイン A カラムで IgG を精製し、GM1 を固定化した Octyl-Sepharose カラムに通して、IgG 抗 GM1 抗体を精製しアプライした。

結果

1 神経・筋接合部の筋活動電位

神経・筋接合部を形成し筋収縮が認められた筋細胞から安定した自発性の筋活動電位が記録された。

2 アセチルコリン受容体拮抗薬ツボクラリンの影響

ツボクラリン (0.3 μg/10 μl) の投与で 3-5 分後から自発性筋活動電位の振幅が徐々に抑制された。洗浄後、抑制された筋活動電位は回復した。同様の現象が、ナトリウムチャンネルの遮断薬テトロドトキシンでも観察された。

3 患者血清の投与

培養した組織に GBS 患者血清をアプライすると、スパイクの数が減少した。液を還流し、血清を除去するとスパイクの数が元に戻った (図 1)。IgG 抗 GM1 抗体陽性の GBS 患者血清では 5 例とも、血清をアプライして筋の自動収縮が抑制され、洗浄後に回復した。

これに対して、ALS 患者血清を加えると、筋の自動収

獨協医科大学神経内科

*昭和薬科大学薬物治療学

- 6) Hirota et al: The physiological effect of anti-GM1 antibodies on saltatory conduction and transmembrane currents in single motor axons. Brain 120: 2159-69, 1997

縮は抑制されなかった (図2)。正常対照、ALS、急性感覚性ニューロパチーはすべて、筋の自動収縮は抑制されなかった。

補体を非働化した血清をアプライした場合には投与後約2分で筋の自動収縮はまったくみられなくなった。洗浄後、筋の自動収縮は回復した (図3)。

精製 IgG 抗 GM1 抗体をアプライすると、1分後には筋の自動収縮はみられなくなった。洗浄後、速やかに筋の自動収縮は回復した (図4)。

考察

ラット脊髄と筋細胞を培養して神経・筋接合部を形成した筋細胞の筋活動電位の測定方法を検討した。脊髄と筋細胞の同時培養により神経・筋接合部を形成し筋収縮が認められ、この筋細胞から安定した筋活動電位を測定することが可能となった。

神経・筋接合部の系に IgG 抗 GM1 抗体陽性の GBS 患者の血清を投与すると自動収縮が抑制されることがわかった。補体を非働化した血清をアプライした結果よりこの運動神経終末の可逆性の現象には補体は関与していないことがわかった。さらに、精製 IgG 抗 GM1 抗体をアプライした結果から IgG 抗 GM1 抗体が GBS の筋力低下に関与していることが強く示唆された。

まとめ

ギラン・バレー症候群の患者血清を用いて運動神経終末への影響を検討する方法を確立した。今後、患者リンパ球からモノクローナル抗 GM1 抗体を樹立し、この系にアプライしたい。

文献

- 1) Yuki et al: Acute axonal polyneuropathy associated with anti-GM1 antibodies following Campylobacter enteritis. Neurology 40: 1900-2, 1990
- 2) Yuki et al: A bacterium lipopolysaccharide that elicits Guillain-Barré syndrome has a GM1 ganglioside-like structure. J Exp Med 178: 1771-5, 1993
- 3) Arasaki et al: Acute conduction block in vitro following exposure to antiganglioside sera. Muscle Nerve 16: 587-93, 1993
- 4) Takigawa et al: Antibodies against GM1 ganglioside affect K⁺ and Na⁺ currents in isolated rat myelinated nerve fibers. Ann Neurol 37: 436-42, 1995
- 5) Roberts et al: Multifocal motor neuropathy human sera block distal motor nerve conduction in mice. Ann Neurol

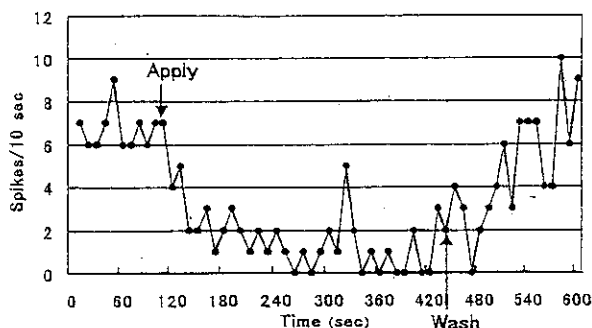


図1 ギラン・バレー症候群患者血清をアプライすると、自発性の筋電位のスパイク数は減少し、洗浄後スパイク数は回復した

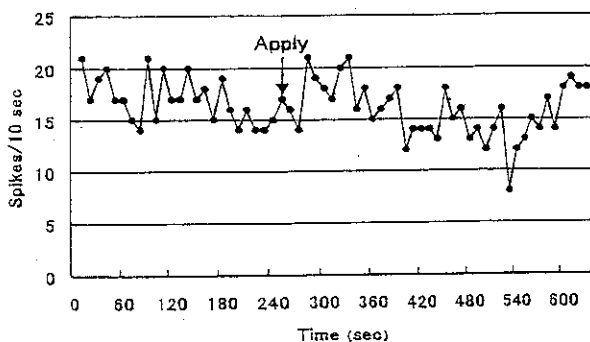


図2 ALS 患者血清をアプライしてもスパイク数は減少しなかった

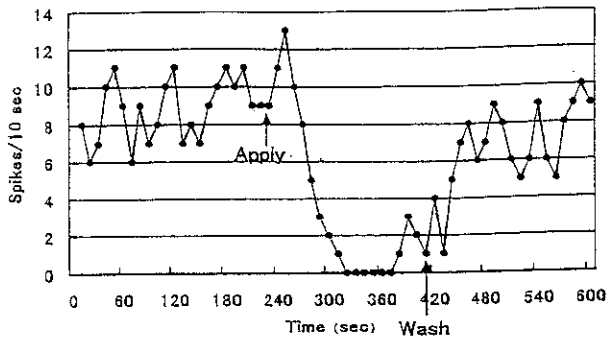


図3 補体を非働下したギランバレー症候群患者血清をアプライすると、自発性の筋電位のスパイク数は減少し、洗浄後スパイク数は回復した

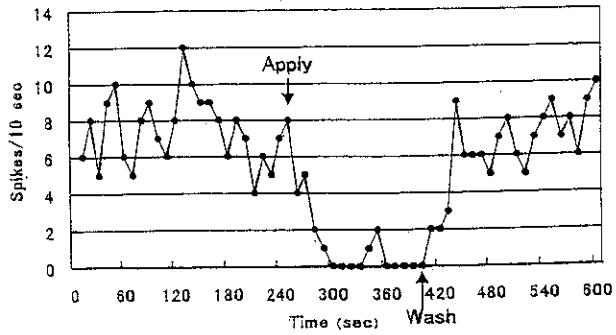


図4 精製した抗 GM1 抗体をアプライすると、自発性の筋電位のスパイク数は減少し、洗浄後スパイク数は回復した

Campylobacter jejuni 腸炎後ギラン・バレー症候群で検出される 血中 IgA 抗ガングリオシド抗体は腸管以外の臓器で産生される

古賀 道明 結城 伸泰 平田 幸一

目的

われわれは、ギラン・バレー症候群 (GBS) の予後不良因子である *Campylobacter jejuni* 腸炎の先行との相関が、IgG クラスの抗 GM1 抗体よりも IgA クラスでより強いことを以前に報告した。¹⁾ 血清中 IgA は補体結合能や食作用誘導能に乏しいことから、IgA 抗ガングリオシド抗体が GBS の発症においてエフェクター分子として関与しているとは考えにくい。しかし、その産生機序を明らかにすることは、*C. jejuni* 腸炎後 GBS の発症機序の解明につながる可能性がある。IgA は 2 つのサブクラス (IgA1、IgA2) に分けられ、それらの分布割合は腸管などの粘膜組織で特徴的である。さらに、血清中 IgA の約 1% が分泌型 IgA であり、これは腸管粘膜で産生された分泌型 IgA が腸管で吸収されて血中に移行したものと考えられている。そこで本研究では、IgA 抗ガングリオシド抗体のサブクラスを調べ、さらに分泌型 IgA であるか否かを検討することで、IgA 抗ガングリオシド抗体の産生部位の同定を目的とした。

材料と方法

1. GBS 152 例、他の神経疾患 78 例、健常者 69 例の血清を用いた。
2. ELISA により IgG 抗 *C. jejuni* 抗体を測定した。
3. 抗 α 鎖抗体を二次抗体として用いて ELISA を行い、GM2、GM1、GM1b、GD1a、GalNAc-GD1a、GD1b、GT1b、GQ1b に対する IgA 抗体を測定した。
4. IgA 抗ガングリオシド抗体が検出された例では、抗 α 抗体や抗 α 2 抗体、抗分泌因子抗体を用いて、IgA サブクラスと分泌型 IgA 抗ガングリオシド抗体を測定した。

結果

1. IgG 抗 *C. jejuni* 抗体の陽性率は、他の神経疾患 (3%) や健常者 6 例 (9%) と比較し、GBS (24%) で有意に高かった ($p < 0.0001$, $p = 0.009$)。
2. GM1、GM1b、GD1a に対する IgA 抗体は、それぞれ 7 例 (5%)、16 例 (11%)、7 例 (5%) で検出された。それ以外のガングリオシドに対する IgA 抗体は陰性であった。他の神経疾患や健常者では IgA 抗ガングリオシド抗体は検出されなかった。抗 *C. jejuni* 抗体陽性例では、IgA 抗 GM1 抗体と IgA 抗 GM1b 抗体の陽性率が有意に高かった ($p = 0.0007$, $p = 0.003$) (Table 1)。
3. 検出された IgA 抗ガングリオシド抗体のサブクラスはすべて IgA1 であり、分泌型 IgA 抗体は検出されなかった (Table 2)。

4. IgA 抗ガングリオシド抗体陽性例 20 例中 17 例 (85%) で、抗 *C. jejuni* 抗体ないし下痢の先行を認めた。末梢神経伝導検査結果に関する情報が得られた IgA 抗ガングリオシド抗体陽性例 13 例中 9 例 (69%) で軸索優位の障害を認めたが、脱髄型優位の障害を認めた症例はなかった (Table 2)。

考察

IgA の産生部位は主に腸管などの粘膜組織と骨髄である。粘膜組織では両方の IgA サブクラスが産生されるのに対し、骨髄では IgA1 だけが産生される。今回、GBS で検出された IgA 抗ガングリオシド抗体はすべて IgA1 であり、さらに分泌型 IgA ではなかったことから、これらの抗体は腸管ではなく、骨髄由来と考えられた。*C. jejuni* 腸炎患者で検出される IgA 抗 *C. jejuni* 抗体は主に多量体であり腸管粘膜由来とされていることから、通常の感染免疫とは異なる機序が IgA 抗ガングリオシド抗体産生に関与していると考えられる。

GBS の予後不良因子と従来から考えられている IgG 抗 GM1 抗体よりも、IgA 抗 GM1 抗体の方がより強い予後不良因子であることが報告されている。²⁾ 今回の検討でも IgA 抗ガングリオシド抗体陽性の患者では軸索障害を来すしやすことがわかった。今後、IgA 抗 GM1 抗体の重要性が広く認識されると考えられ、IgA 抗 GM1 抗体の病的意義につき、検討を要する。

まとめ

C. jejuni 腸炎後 GBS で高頻度に検出される IgA クラスの血清中抗ガングリオシド抗体のサブクラスを調べ、さらに分泌型 IgA であるか否かを測定した。GBS で検出された IgA 抗ガングリオシド抗体はすべて IgA1 であり、さらに分泌型 IgA ではなかったことから、これらの抗体は腸管ではなく、骨髄由来と考えられた。さらに IgA 抗ガングリオシド抗体を有する GBS 症例では、軸索型の末梢神経障害を来しやすく、後遺症を認めやすことが示唆された。

参考文献

- 1) Koga M et al: Close association of IgA anti-ganglioside antibodies with antecedent *Campylobacter jejuni* infection in Guillain-Barré and Fisher's syndromes. *J Neuroimmunol* 81: 138-143, 1998
- 2) Hadden R et al: Anti-ganglioside-GM1 antibodies, neurophysiological classification and prognosis in Guillain-Barré syndrome. Abstract, Peripheral Nerve Society Meeting, 1997, Cambridge, England.

Table 1 Guillain-Barré syndrome with IgA anti-GM1 antibody.

No.	Subgroup	Prior		Anti-GM1			
		diarrhea	Anti- <i>C. jejuni</i>	IgA	IgA1	IgA2	Secretory IgA
1	Axonal	+	2000	4000	4000	0	0
2	NA	+	32000	4000	2000	0	0
3	Unclassified	-	2000	2000	2000	0	0
4	NA	+	8000	2000	2000	0	0
5	Axonal	+	8000	2000	2000	0	0
6	Axonal	-	16000	1000	500	0	0
7	Axonal	+	0	500	500	0	0

Table 2 Guillain-Barré syndrome with IgA anti-GM1b antibody.

No.	Subgroup	Prior		Anti-GM1b			
		diarrhea	Anti- <i>C. jejuni</i>	IgA	IgA1	IgA2	Secretory IgA
1	Axonal	+	2000	500	500	0	0
2	NA	+	32000	2000	2000	0	0
4	NA	+	8000	4000	4000	0	0
7	Axonal	+	0	2000	2000	0	0
8	Not evoked	-	4000	4000	2000	0	0
9	Axonal	+	16000	4000	4000	0	0
10	Axonal	+	0	4000	2000	0	0
11	NA	+	2000	2000	2000	0	0
12	Not evoked	-	4000	2000	2000	0	0
13	NA	+	0	2000	2000	0	0
14	Axonal	+	0	2000	1000	0	0
15	NA	-	0	1000	1000	0	0
16	NA	-	64000	1000	1000	0	0
17	Axonal	-	0	1000	500	0	0
18	NA	-	0	1000	1000	0	0
19	Axonal	+	8000	500	500	0	0

GBS, Guillain-Barré syndrome; NA, Information not available.

刊行書籍又は雑誌名	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
J Periph Nerv Syst ;3:3-18. Anti-ganglioside antibody and neuropathy: Review of our research.	1998		Yuki N.
J Neuroimmunol ;81:138-143. Close association of IgA anti-ganglioside antibodies with antecedent Campylobacter jejuni infection in Guillain-Barré and Fisher's syndromes.	1998		Koga M, Yuki N, Takahashi M, Saito K, Hirata K.
J Neurol Sci ;154:14-17. Acute cytomegalovirus infection and IgM anti-GM2 antibody.	1998		Yuki N, Tagawa Y.
Ann Neurol ;43:546-547. Preserved tendon reflexes in Campylobacter neuropathy.	1998		Yuki N, Hirata K.
Am J Ophthalmol ;125:404-406. Immunoadsorption therapy for Fisher syndrome associated with IgG anti-GQ1b antibody.	1998		Ohtsuka K, Nakamura Y, Tagawa Y, Yuki N.
J Neurol Sci ;156:99-101. Guillain-Barré syndrome associated with IgG anti-GM1b antibody subsequent to Mycoplasma pneumoniae infection.	1998		Kitazawa K, Tagawa Y, Honda A, Yuki N.
Ann NY Acad Sci ;845:330-340. Guillain-Barré syndrome and Fisher's syndrome following Campylobacter jejuni infection.	1998		Yuki N, Miyatake T.
Ann Neurol ;43:685-687. Post-infection sensory neuropathy associated with IgG anti-GD1b antibody.	1998		Yuki N, Hirata K.
J Neurol Sci ;157:90-95. Ability to remove immunoglobulins and anti-ganglioside antibodies by plasma exchange, double-filtration plasmapheresis, and immunoadsorption.	1998		Tagawa Y, Yuki N, Hirata K.
Ann Neurol ;43:829-834. N-Glycolylneuraminic acid-containing GM1 is a new molecule for serum antibody in Guillain-Barré syndrome.	1998		Odaka M, Yuki N, Yoshino H, Kasama T, Handa S, Irie F, Hirabayashi Y, Suzuki A, Hirata K.
J Neuroimmunol ;86:74-79. Is IgG anti-GT1a antibody associated with pharyngeal-cervical-brachial weakness or oropharyngeal palsy in Guillain-Barré syndrome?	1998		Koga M, Yuki N, Ariga T, Morimatsu M, Hirata K.
J Neuroimmunol ;88:62-66. Guillain-Barré and Fisher's syndrome subsequent to Campylobacter jejuni enteritis are associated with HLA-B54 and Cw1 independent of anti-ganglioside antibodies.	1998		Koga M, Yuki N, Kashiwase K, Tadokoro K, Juji T, Hirata K.
Ophthalmology ;105:1281-1285. Fisher syndrome associated with IgG anti-GQ1b antibody following infection by a specific serotype of Campylobacter jejuni.	1998		Ohtsuka K, Nakamura Y, Hashimoto M, Tagawa Y, Takahashi M, Saito K, Yuki N.
J Neurol Neurosurg Psychiatry ;65:407-408. IgM anti-GM2 antibody in a patient with Guillain-Barré syndrome subsequent to cytomegalovirus hepatitis, cross reacts with N-acetylgalactosaminyl GD1a.	1998		Tsukaguchi M, Tagawa Y, Takeuchi H, Yuki N.
Ann Neurol ;44:408-410. Correlation between cytomegalovirus infection and IgM anti-MAG/SGPG antibody-associated neuropathy.	1998		Yuki N, Yamamoto T, Hirata K.
Am J Ophthalmol ;126:322-324. Trochlear nerve enhancement on three-dimensional magnetic resonance imaging in Fisher syndrome.	1998		Tanaka H, Yuki N, Hirata K.
Ann Neurol ;44:202-208. IgG anti-GM1 antibody is associated with reversible conduction failure and axonal degeneration in Guillain-Barré syndrome.	1998		Kuwabara S, Yuki N, Koga M, Hattori T, Matsuura D, Miyake M, Noda M.
Neurology ;51:875-877. Minimal number of plasma exchanges needed to reduce immunoglobulins in Guillain-Barré syndrome.	1998		Yuki N, Tagawa Y, Hirata K.
J Neurol Sci ;160:64-66. Fisher's syndrome and group A streptococcal infection	1998		Yuki N, Hirata K.
J Neurol Neurosurg Psychiatry ;65:799. IgG anti-GT1a antibodies which do not cross react with GQ1b ganglioside in a pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome.	1998		Kashihara K, Shiro Y, Koga M, Yuki N.
Neurology ;51:1515-1516. Isolated internuclear ophthalmoplegia associated with immunoglobulin G anti-GQ1b antibody.	1998		Yuki N, Koga M, Hirata K.
Radiation Medicine ;16:375-377. Abducens nerve enhancement in acute ophthalmoparesis.	1998		Shibata A, Hosoya T, Kato T, Yuki N, Nagaoka U, Adachi M, Haku T, Yamaguchi K.
J Neurol Neurosurg Psychiatry ;65:952. Antiganglioside antibodies in various episodes in a patient with recurrent Guillain-Barré syndrome.	1998		Tagawa Y, Yuki N, Hirata K.
J Infect Dis ;178:1550-1551. Molecular mimicry in Campylobacter jejuni lipopolysaccharides and the development of Guillain-Barré syndrome: Reply.	1998		Yuki N.
Neurology ;51:1658-1660. Two patterns of clinical recovery in Guillain-Barré syndrome with IgG anti-GM1 antibody.	1998		Kuwabara S, Asahina M, Koga M, Mori M, Yuki N, Hattori T.
J Neurol Neurosurg Psychiatry ;66:254-255. Bilateral ballism in a patient with overlapping Fisher's and Guillain-Barré syndromes.	1999		Odaka M, Yuki N, Hirata K.
Neurochem Res ;24:281-286. GM2 promotes ciliary neurotrophic factor-dependent rescue of immortalized motor neuron-like cell(NSC-34)	1999		Usuki S, Cashman NR, Miyatake T.
J Neurol Neurosurg Psychiatry	in press		Hozumi A, Yuki N, Yamazaki K, Hirata K.

Facial diplegia with paraesthesia: Facial nerve enhancement in three dimensional MR.			
J Neuroimmunol Subclass distribution and the secretory component of serum IgA anti-ganglioside antibodies in Guillain-Barré syndrome after <i>Campylobacter jejuni</i> enteritis.	in press		Koga M, Yuki N, Hirata K.
J Neurol Neurosurg Psychiatry Hyperreflexia in Guillain-Barré syndrome: Relationship to acute motor axonal neuropathy and anti-GM1 antibody.	in press		Kuwabara S, Ogawara K, Koga M, Mori M, Hattori T, Yuki N.
Brain Res Localization of verotoxin receptors in nervous system.	in press		Ren J, Utunomiya I, Taguchi K, Ariga T, Ihara Y, Miyatake T
Muscle Nerve Axonal involvement at the common entrapment sites in Guillain-Barré syndrome with IgG anti-GM1 antibody.	in press		Kuwabara S, Ogawara K, Koga M, Mori M, Hattori T, Yuki N
J Neurol Neurosurg Psychiatry Antiganglioside antibody in patients with Guillain-Barré syndrome who show bulbar palsy as an initial symptom.	in press		Koga M, Yuki N, Hirata K.
J Neurol Sci The 301 to 314 amino acid residue of β -tubulin is not a target epitope for serum IgM antibodies in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.	in press		Tagawa Y, Yuki N, Hirata K.
J Neurol Sci Antibodies to GD3, GT3, and O-acetylated species in Guillain-Barré and Fisher's syndromes: Their association with cranial nerve dysfunction.	in press		Koga M, Yuki N, Ariga T, Hirata K.
J Neurol Sci Are <i>Campylobacter curvus</i> and <i>Campylobacter upsaliensis</i> antecedent infectious agents in Guillain-Barré syndrome and Fisher's syndrome?	in press		Koga M, Yuki N, Takahashi M, Saito K, Hirata K.
J Neurol Neurosurg Psychiatry Relationship between critical illness polyneuropathy and axonal Guillain-Barré syndrome	in press		Yuki N, Hirata K.
J Neurol Sci Autoantibodies to GM1b and GaiNAc-GD1a: Relationship to <i>Campylobacter jejuni</i> infection and Acute Motor Axonal Neuropathy in China.	in press		Yuki N, Ho TW, Tagawa Y, Koga M, Li CY, Hirata K, Griffin JW.
日内会誌 : 87; 612-616. Guillain-Barré症候群の発症機序と治療: <i>Campylobacter jejuni</i> 肺炎の先行と抗ガングリオシド抗体	1998年	日本内科学会	結城伸泰
Labexam : 10; 1-4. Campylobacter jejuni 肺炎と Guillain-Barré 症候群の検査と診断: 注目される血清学的検査法(抗C.jejuni 抗体, 抗ガングリオシド抗体)	1998年		古賀道明, 結城伸泰
Clin Neurosci : 16; 50-54. Guillain-Barré 症候群の先行感染因子と抗糖脂質抗体	1998年	中外医学社	田川由美, 結城伸泰
Medical Practice : 15; 851-853. Miller Fisher syndrome (Fisher syndrome). Guillain-Barré 症候群の先行感染因子と抗糖脂質抗体	1998年		結城伸泰
モダンフィジシャン : 18; 695-698. Fisher 症候群をどのように治療すべきか?	1998年	新興医学出版社	結城伸泰
モダンフィジシャン : 18; 872. 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) の治療選択	1998年	新興医学出版社	結城伸泰
モダンフィジシャン : 18; 1117. 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) の治療選択	1998年	新興医学出版社	小鷹昌明, 結城伸泰
内科治療ガイド'98 治療戦略の立て方と病態に応じた治療の実際 p80-84. [Guillain-Barré 症候群]	1998年	文光堂	結城伸泰, 宮武 正
今日の治療 6: 77-80 [ギラン・バレー 症候群, フィッシャー 症候群の先行感染因子]			結城伸泰
生化学辞典(第3版); P338; [カンピロバクター ジェジュニ]	1998年	東京化学同人 今堀和友, 山川民夫, 監修.	結城伸泰
Key Word 1998-'99 神経変性疾患, [フィッシャー 症候群]	1998年	先端医学社 水野美邦, 柳澤信夫, 中野今治, 編.	結城伸泰
モダンフィジシャン 18; 1371. Bickerstaff 型脳脊髄炎の診断のポイント	1998年	新興医学出版社	小鷹昌明, 結城伸泰
神経免疫 6: 27-33 Pharyngeal-cervical-brachial weakness: 疾患単位としての位置づけと抗ガングリオシド抗体	1998年	日本神経免疫学会機関誌	古賀道明, 結城伸泰
疾患別最新処方, 第3版. P718-719 [Guillain-Barré 症候群, Fisher 症候群]	1998年	メジカルビュー社, 矢崎義雄, 戸田剛太郎, 監修.	結城伸泰
疾患別最新処方, pp720-721. 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP)	1998年	メジカルビュー社, 矢崎義雄, 戸田剛太郎, 監修.	結城伸泰
神経内科; 48: 46-50 Sensory neuropathy における抗スルファド抗体の診断的意義	1998年	科学評論社	田川由美, 結城伸泰
日児誌 ; 102: 149-152	1998年		城 裕之, 結城伸泰

Campylobacter jejuni腸炎後に発症し、免疫グロブリン静注療法が有効であった軸索型Guillain-Barré症候群 神経内科 ;48:466-468.	1998年	科学評論社	古賀道明、結城伸泰、平田幸一
Guillain-Barré症候群と痛み 神経内科 ;48:479-481	1998年	科学評論社	小鷹昌明、結城伸泰、平田幸一
IgG1b、抗GQ3抗体と神経血漿との検討 小児科 ;39:311-314	1998年		岡村暁子、八十嶋弘一、小池明美、高橋 豊、田川由美、結城伸泰
Campylobacter jejuni腸炎後に発症したFisher症候群 日本神経救急研究会雑誌 ;11:99-102	1998年		長尾毅彦、平林久吾、横地正之、田川由美、結城伸泰
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一例 臨床神経 ;38:263-265	1998年	日本神経学会	辰元宗人、結城伸泰、平田幸一
フェステープを用いた髄液濃縮、タンパクの迅速検査 臨床神経 ;38:319-322	1998年	日本神経学会	小鷹昌明、結城伸泰、山崎 薫、平田幸一
眼薬を呈したBickerstaff型脳幹脳炎 臨床神経 ;38:333-335	1998年	日本神経学会	永野啓輔、古賀道明、結城伸泰
IgG1AQ1a抗体を伴ったGuillain-Barré症候群の亜型:Pharyngeal-cervical-brachial variant 神経治療 ;15:287-291	1998年	日本神経治療学会	小鷹昌明、古賀道明、結城伸泰、平田幸一
"改良型トリプトファン"による抗ガングリオン抗体吸着能の検討:従来型との比較 神経内科 ;49:75-77	1998年	科学評論社	古賀道明、結城伸泰、平田幸一
Fisher症候群 Guillain-Barré症候群における先行感染症状 脳神経 ;50:849-853	1998年		田川由美、松本幸恵、結城伸泰
抗GM1抗体、抗GQ1b抗体測定と臨床での活用 神経治療 ;15:507-511	1998年	日本神経治療学会	田川由美、結城伸泰、平田幸一
二重種透過血漿交換、免疫吸着の抗ガングリオン抗体除去能:単種血漿交換との比較 脳神経 ;50:1107-1111	1998年		田中秀明、結城伸泰、大西晃生、平田幸一
多発ニューロパチーを呈した顕微鏡型多発性汎血管炎 臨床神経 ;38'745-749	1998年	日本神経学会	小鷹昌明、結城伸泰、新井美緒、平田幸一
Fisher症候群からGuillain-Barré症候群に進展し、経過中に両側パリスムを呈した1例 神経治療 ;15:617-621	1998年	日本神経治療学会	山下 賢、古賀道明、結城伸泰、橋本洋一郎、佐藤俊秀、内野 誠
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による免疫吸着療法と肝臓障害について 眼科 ;40:971-975	1998年		板倉恭子、馬場泰尚、百野伊恵、結城伸泰
一過性の瞳孔括約筋障害を示したBickerstaff型脳幹脳炎の1例 臨床神経 ;38:951-954	1998年		田川由美、結城伸泰、平田幸一
Guillain-Barré症候群における血漿交換の回数:IgG除去率からのアプローチ。 治療 ;81:259-263	1999年		結城伸泰
Guillain-Barré症候群、Fisher症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP) 神経進歩 ;43:114-127	1999年		小鷹昌明、結城伸泰
Bickerstaff型脳幹脳炎の診断と病因 検査技術 ;27:400-403	1999年		古賀道明、結城伸泰
カンピロバクターとギラン・バレー症候群 内科(印刷中)	印刷中		吉田未央、田川由美、結城伸泰、細川寿和、中村泰浩、今井浩三
Bickerstaff型脳幹脳炎の2症例:IgG抗GQ1b抗体と免疫吸着の有用性 新内科治療ガイド(印刷中)	印刷中	和田 攻、大久保昭行、永田直一、矢崎義雄、編	結城伸泰
「ギラン・バレー症候群」 新内科治療ガイド(印刷中)	印刷中	和田 攻、大久保昭行、永田直一、矢崎義雄、編	結城伸泰
「慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー」 難病の最新情報:疫学から臨床・ケアまで(印刷中)	印刷中	南山堂	結城伸泰
「ギラン・バレー症候群」 臨床神経(印刷中)	印刷中		結城伸泰
Campylobacter jejuni腸炎とGuillain-Barré症候群 日本臨床(印刷中)	印刷中		小鷹昌明、結城伸泰
細菌感染が誘発する自己免疫疾患 「治療トピックス100」(印刷中)	印刷中		結城伸泰
最新医学(印刷中)	印刷中		古賀道明、結城伸泰
Campylobacter jejuni腸炎と自己免疫性神経疾患 日本臨床(印刷中)	印刷中		小鷹昌明、結城伸泰
Bickerstaff型脳幹脳炎			

日本臨床(印刷中) MillerFisher症候群	印刷中	小鷹昌明、結城伸泰
脊椎髄鞘ジャーナル(印刷中) Guillain-Barré症候群:最新の疾患概念と治療	印刷中	結城伸泰、田川由美