

は下痢の前駆症状の頻度が上気道感染を上回っていた(図3)。

syndrome in Taiwan:a clinical study of 167 patients. J.Neurol Neurosurg Psychiatr.63:494-494,1997.

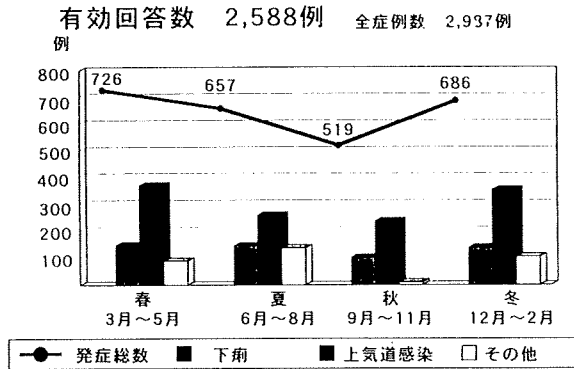


図 3. 季節別発症例数と前駆症状

考 案

平成10年2月までの過去5年の集計からは、本邦GBSの発症は年平均600名前後と推測された。また人口10万人に対しての発症率は2.5人と推測し得た。欧米のGBS発症率は人口10万に対して0.16人から4人との報告があり、本邦での発症率もその範囲にあることが明らかとなった。Jangらの報告では近年GBSの発症頻度が増加傾向にあることを指摘している。今回の集計では、平成9年度にかなり高い頻度がみられた。しかしながら過去になるにつれて発症数が少なくなっていることは、データの保存など他の因子の影響も考慮する必要がある。

本研究班が小規模の施設で数年前におこなった軸索型GBSの頻度は約20%であり、前駆症状の2/3は上気道感染と下痢であり、下痢症状の46%は*Campylobacter jejuni*であったとしている。今回の大規模集計でも上気道感染と下痢が大多数を占めていた。

1978年から1993年のSwedenにおけるGBSの疫学調査2257例での分析では男性に多く、発症年代は20~24歳と70~74歳台にピークがあるとしている。今回の第一次調査では発症年代を大きく3層に分け、15歳から65歳までの間に集中していた。年齢を細かくわけて検討すると、本邦でも21~30歳台に男女とも発症頻度の高いことが判明し、年代が増えるにつれて漸次減少していた。高齢者のGBSの発症頻度は欧米の報告に比して少ない傾向にあった。第二次アンケート調査によりさらに本邦のGBSの特徴が明らかにされるものと思われる。

文 献

- 1) Guo-Xin, Jiang., Q, Cheng., H. Link.: Epidemiological features of Guillain-Barré syndrome in Sweden, 1978-93. J.Neurol Neurosurg Psychiatr, 62:447-453, 1997.
- 2) R.K. Lyu., L.M. Tang., S.Y. Cheng.: Guillain-Barré

Guillain-Barré症候群臨床像と抗GalNAc-GD1a、抗GM1抗体 及びカンピロバクター感染の関連

Qi Hao¹ 齋田 孝彦¹ 吉野 英² 黒木 茂一³ 齋田 恭子⁴

目 的

抗GM1抗体陽性のGuillain-Barré症候群(GBS)では、遠位部優位の筋力低下を呈し、脳神経・感覚神経障害を伴わない事が多く¹⁴、*Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*)感染後GBSでは、感覚障害を認ない事が多い²³との報告がある。本研究は抗GalNAc-GD1a、抗GM1抗体及び*C. jejuni*感染とGBSの臨床像との関連を検討した。

対象・方法

1990年から1997年までに発症したGBS患者90例を対象として、前駆症状及び先行感染の有無、脳神経麻痺、運動麻痺、感覚障害及び重症度などを調べた。急性期中抗GalNAc-GD1a、GM1及び*C. jejuni*抗体価をELISA法で測定した。

結 果

(1) 抗GalNAc-GD1aと抗GM1抗体の有無で分類した四群間の臨床的特徴の比較 (表1)

抗GalNAc-GD1a(+)/抗GM1(-)群では、遠位部優位の筋力低下を呈した症例が91%、脳神経麻痺のない症例が100%、感覚障害のない症例が82%で、抗GalNAc-GD1a(-)/抗GM1(-)群に比しいずれも有意に高頻度であった。抗GalNAc-GD1a(+)/抗GM1(+)群と抗GalNAc-GD1a(-)/抗GM1(-)群の間にも同様の有意差が見られた。

しかし、抗GalNAc-GD1a(-)/抗GM1(+)群では、抗GalNAc-GD1a(-)/抗GM1(-)群に比し、脳神経麻痺のない症例が有意に高頻度(75%)であったが、遠位部優位の筋力低下の症例と脳神経麻痺のない症例の頻度は高くなかった。さらに、抗GalNAc-GD1a(+)/抗GM1(-)群に比し、遠位部優位の筋力低下の出現率と脳神経麻痺のない症例の頻度がいずれも有意に低かった。

(2) 抗GalNAc-GD1a抗体と*C. jejuni*先行感染の有無で分類した四群間の臨床的特徴の比較 (表2)

抗GalNAc-GD1a(+)*C. jejuni*(+)群では、遠位部優位の筋力低下を呈した症例が100%、脳神経麻痺のない症例が86%、感覚障害のない症例が77%で、抗GalNAc-GD1a(-)*C. jejuni*(-)群に比しいずれも有意に高頻度であった。

抗GalNAc-GD1a(+)*C. jejuni*(-)群では、抗GalNAc-GD1a(-)*C. jejuni*(-)群に比し、脳神経麻痺のない症例と感覚障害のない症例が有意に高頻度であったが、抗GalNAc-GD1a(+)*C. jejuni*(+)群のような高頻度の遠位部優位の筋力低下がみられなかった。さらに、抗GalNAc-GD1a(+)*C. jejuni*(+)群に比し、遠位部優位の筋力低下を呈した症例の頻度が有意に低かった。

抗GalNAc-GD1a(-)*C. jejuni*(+)群では以上の様な臨床的特徴が全く見られなかった。

(3) 電気生理検査 (表3)

抗GM1抗体陽性GBSでは陰性群に比し、有意に脱髄型が少なく、軸索障害・脱髄混在型が多かった。抗GalNAc-GD1a抗体陽性GBSでも同様の傾向を認めるが、有意差は無かった。軸索障害型の頻度は抗GalNAc-GD1a抗体陽性群と陰性群の間にも、抗GM1抗体陽性群と陰性群の間にもは有意差を認めなかった。

考 察

(1) 抗GM1抗体陽性のGBSでは、遠位部優位の筋力低下を呈し、脳神経・感覚神経障害を伴わない事が多いと報告されたが¹⁴、これらの研究では抗GalNAc-GD1a抗体の測定が行われていない。本研究では、抗GM1抗体陽性の患者には抗GM1抗体の有無にもかかわらず、同様の臨床的特徴を認めた。一方、抗GalNAc-GD1a(-)/抗GM1(+)群では、抗GalNAc-GD1a(-)/抗GM1(-)群に比し、脳神経障害のない症例が有意に多かったが、それ以外の臨床的特徴に有意差を認めなかった。

(2) *C. jejuni*感染後GBSでは、感覚障害を認めないことが多いと報告された²³。本研究では、感覚障害を認めな

¹ 国立療養所宇多野病院神経内科・臨床研究部

² 国立精神神経センター国府台病院神経内科

³ 神戸中央市民病院小児科

⁴ 国立療養所西奈良病院神経内科

Table 1

Clinical Characteristics of GBS Patient Groups Defined by Anti-GalNAc-GD1a or Anti-GM1 Positivity

	(A)	(B)	(C)	(D)	P (A vs D)	P (B vs D)	P (C vs D)	P (B vs C)
	aGalNAc-GD1a(+)/ aGM1(+) (n = 19)	aGalNAc-GD1a(+)/ aGM1 (-) (n = 11)	aGalAc-GD1a(-)/ aGM1 (+) (n = 8)	aGalNAc-GD1a(-)/ aGM1 (-) (n = 52)				
No cranial nerve involvement	15(79%)	11(100%)	6(75%)	17(33%)	0.0006	0.00003	0.03	NS
Predominant weakness								
Distal	14(74%)	10(91%)	3(38%)	12(23%)	0.0002	0.00004	NS	0.02
Proximal	0	0	2(25%)	13(25%)	0.01	NS	NS	NS
Mixed	5(26%)	1(9%)	3(38%)	27(52%)	0.047	0.009	NS	NS
Sensory deficit								
No	13(68%)	9(82%)	1(13%)	12(23%)	0.0006	0.0004	NS	0.005
Mild	6(32%)	2(18%)	5(63%)	23(44%)	NS	NS	NS	NS
Moderate or severe	0	0	2(25%)	17(33%)	0.002	0.02	NS	NS

aGalNAc-GD1a = anti-GalNAc-GD1a antibody, aGM1 = anti-GM1 antibody

Table 2

Clinical Characteristics of GBS Patient Groups Defined by Recent *C. jejuni* Infection and Anti-GalNAc-GD1a Positivity

	(A)	(B)	(C)	(D)	P (A vs D)	P (B vs D)	P (C vs D)	P (A vs B)
	<i>C. jejuni</i> (+)/ aGalNAc-GD1a(+) (n = 22)	<i>C. jejuni</i> (-)/ aGalNAc-GD1a(+) (n = 8)	<i>C. jejuni</i> (+)/ aGalAc-GD1a(-) (n = 25)	<i>C. jejuni</i> (-)/ aGalNAc-GD1a(-) (n = 35)				
No cranial nerve involvement	19(86%)	7(87%)	10(40%)	13(37%)	0.0002	0.01	NS	NS
Predominant weakness								
Distal	22(100%)	2(25%)	8(32%)	7(20%)	4x10 ⁻¹⁰	NS	NS	0.00005
Proximal	0	0	4(16%)	11(31%)	0.002	NS	NS	NS
Mixed	0	6(75%)	13(25%)	17(49%)	0.00003	NS	NS	NS
Sensory deficit								
No	17(77%)	5(63%)	5(20%)	8(23%)	0.00007	0.04	NS	NS
Mild	5(23%)	3(38%)	13(52%)	15(43%)	NS	NS	NS	NS
Moderate or severe	0	0	7(28%)	12(34%)	0.001	0.05	NS	NS
Anti-GM1 Antibodies	15(68%)	4(50%)	7(28%)	1(3%)	1x10 ⁻⁷	0.003	0.007	NS

C. jejuni = recent *C. jejuni* infection

Table 3

Electrophysiological Diagnoses of GBS Patients Associated with IgG Anti-GalNAc-GD1a or Anti-GM1 Antibodies

	IgG Anti-GalNAc-GD1a Antibody				IgG Anti-GM1 Antibody			
	(+) (n = 18)	(-) (n = 33)	P	Odds Ratio (95% CI)	(+) (n = 19)	(-) (n = 32)	P	Odds Ratio (95% CI)
AIDP	7(38.8%)	22(66.7%)	0.078	0.3(0.1-1.0)	6(31.6%)	23(71.9%)	0.008	0.2(0.05-0.6)
AIDP/AD	7(38.8%)	5(15.2%)	0.08	3.5(1.0-13.3)	8(42.1%)	4(12.5%)	0.037	5.1(1.3-19.4)
AMAN	3(16.7%)	6(18.2%)	51.0	0.9(0.2-4.2)	4(21.1%)	5(15.6%)	0.7	1.4(0.3-6.2)
Inexcitable	1(5.6%)	0			1(5.3%)	0		

CI = confidence interval; AIDP = acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy;
AD = axonal degeneration; AMAN = acute motor axonal neuropathy.

い症例は抗GalNAc-GD1a(+)/*C. jejuni*(+)群と抗GalNAc-GD1a(+)/*C. jejuni*(-)群に多かったが、抗GalNAc-GD1a(-)/*C. jejuni*(+)群では多くなかった。*C. jejuni*感染でなく、抗GalNAc-GD1a抗体が純粋運動型GBSと関連していることが示された。一方、高頻度の遠位部優位の筋力低下が、抗GalNAc-GD1a(+)/*C. jejuni*(+)群に見られたが、抗GalNAc-GD1a(+)-抗体と*C. jejuni*(+)感染の単独陽性のグループでは見られなかった。

結 論

- (1)*C. jejuni*感染に誘発された抗GalNAc-GD1a抗体は遠位部優位の筋力低下に関与している。
- (2)抗GM1抗体や*C. jejuni*感染でなく、抗GalNAc-GD1a抗体が純粋運動型GBSに関与している。
- (3)抗GalNAc-GD1a抗体と抗GM1抗体が独自に脳神経障害のないGBSに関与している。
- (4)電気生理検査で抗GM1抗体陽性GBSでは陰性群に比し有意に軸索障害・脱髄混在型が多い。抗GalNAc-GD1a

抗体陽性GBSでも同様の傾向を認めるが、有意差は無かった。

文 献

- 1) Rees JH, et al. Anti-ganglioside GM1 antibodies in Guillain-Barré syndrome and their relationship to *Campylobacter jejuni* infection. *Ann. Neurol* 1995;38:809-816.
- 2) Jacobs BC, et al. *Campylobacter jejuni* infections and anti-GM1 antibodies in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1996;40:181-187.
- 3) Visser LH, et al. Guillain-Barré syndrome without sensory loss (acute motor neuropathy) A subgroup with specific clinical, electrodiagnostic and laboratory features. *Brain* 1995;118:841-847.
- 4) Kuwabara S, et al. IgG antibody is associated with reversible conduction failure and axonal degeneration in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1998;44:202-208.

軸索型 Guillain-Barré 症候群は IgG 抗 GM1、抗 GM1b、抗 GalNAc-GD1a 抗体と関連する

服部孝道 桑原 聡 森 雅裕 小河原一恵
古賀 道明 結城 伸泰

目 的

抗 GM1 抗体は Guillain-Barré 症候群 (GBS) 患者の 10-43% に認められ、末梢神経運動線維の軸索変性 (急性運動軸索ニューロパチー: AMAN) と関連することが示唆されている。しかしこれまでの大規模研究において抗 GM1 抗体陽性例の中に脱髄型 GBS (急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー: AIDP) と電気診断される症例も多く [1,2]、また脱髄域の伝導遅延や伝導ブロックがしばしば認められる [3] ことから、抗 GM1 抗体と AMAN 型伝導異常が対応するか否かについては議論がある。我々はこの二者が完全に一致しない理由として以下の作業仮説を想定し、検証を試みた: (1) 抗 GM1 抗体が軸索変性以外の伝導障害とも関連する、(2) 抗 GM1 抗体以外の抗ガングリオシド抗体も AMAN と関連する。

対象・方法

千葉大学神経内科および関連施設における GBS 連続 62 症例を対象とした。AMAN および AIDP の電気診断には Ho ら [2] の基準を用いた。運動神経伝導検査で AMAN 型を示し、かつ感覚神経電位の低下を認めたものは急性運動感覚軸索ニューロパチー (AMSAN) とした。IgG および IgM 抗ガングリオシド抗体 (GM1、GM1b、GM2、GD1a、GalNAc-GD1a、GD1b、GQ1b、GT1b) は ELISA により測定した。

結 果

(1) 電気診断

62 症例中、AMAN が 22 例、AMSAN が 3 例、AIDP が 22 例、分類不能が 16 例であった。分類不能例中 10 例では F 波消失が唯一の伝導異常であり、6 例では AMAN および AIDP の基準に至らない軽度の伝導異常のみが認められた。

(2) 抗ガングリオシド抗体

IgG 抗体は抗 GM1 (n=26)、GM1b (n=23)、GM2 (n=1)、GD1a (n=20)、GalNAc-GD1a (n=11)、GD1b (n=13)、GQ1b (n=7)、GT1b (n=2) が陽性であった。IgM 抗体は抗 GM1 (n=11)、GM1b (n=5)、GM2 (n=3)、GD1a (n=4)、GalNAc-GD1a (n=9)、GD1b (n=2)、GQ1b (n=3)、GT1b (n=2) が陽性であった。

(3) 電気診断と IgG 抗 GM1 抗体の対応

AMAN と IgG 抗 GM1 抗体との間には有意な関連が認められた (表 1)。IgG 抗 GM1 抗体が陽性であった 26 例中初回検査では AMAN が 14 例 (54%)、AMSAN が 1 例 (4%)、AIDP が 3 例 (11%)、F 波の単独消失が 6 例 (23%)、AMAN/AIDP に入らない軽度異常が 2 例 (8%) であった (表 2)。AMAN 以外に分類された症例の経時的変化として、AIDP と診断された 3 例中 1 例は 1 週後に AMAN に移行し、他の 1 例では 2 週以内に急

千葉大学神経内科、獨協医科大学神経内科

速な正常化がみられた。F 波単独消失の 6 例中 2 例は 1 週後に AMAN へ移行し、2 例では 2-3 週後に F 波出現頻度は正常

化した。軽度異常のみを呈した 3 例では 1-3 週後には正常化がみられた。すなわち IgG 抗 GM1 抗体陽性 26 症例中、19 例 (73%) では軸索変性が、残りの 7 例 (27%) では急速に回復する伝導異常がみられた。一方 IgG 抗 GM1 抗体陰性 AIDP においては伝導遅延あるいは振幅低下の正常化に 5-12 週を要した。

(4) IgG 抗 GM1 抗体陰性の AMAN

抗 GM1 抗体が陰性であった AMAN は 6 例存在し、そのうち IgG 抗 GM1b 抗体が 4 例、IgG 抗 GalNAc-GD1a 抗体が 4 例、IgG 抗 GD1a 抗体が 1 例で陽性であった (重複あり)。

AMAN と IgG 抗 GM1b、GalNAc-GD1a、GD1b 抗体との間にも有意な関連が認められた (表 1)。特に IgG 抗 GM1b 抗体は IgG 抗 GM1 抗体よりも AMAN との相関が高かった (表 1、2)。

考 察

今回の検討では IgG 抗 GM1 抗体と AMAN は有意に相関していたが、両者を併せ持っていた症例は IgG 抗 GM1 陽性の 14/26 (54%) 例、AMAN の 14/20 (70%) 例であり、両者の一致率は非常に高いとはいえなかった。

(1) IgG 抗 GM1 抗体陽性症例における神経伝導異常

今回の結果では IgG 抗 GM1 抗体陽性の大多数では軸索変性 (AMAN/AMSAN パターン) を呈したが、一部の症例では初回検査時 AIDP、F 波の単独消失、あるいは AMAN の基準に至らない軽度異常を呈した。このうち軽症例の存在は予想されるところであるため、AIDP および F 波単独消失、と IgG 抗 GM1 抗体の整合性が問題となる。これらの症例では 1 週以内に AMAN への移行するか、1-3 週後に伝導異常が急速に解消するか 2 つの経時的変化がみられた。後者の回復パターンにおいて回復が急速 (1-3 週以内) であること、および回復期に伝導遅延を伴わないことは脱髄後の髄鞘再生では説明がつきにくいものと思われる。IgG 抗 GM1 抗体陰性 AIDP では伝導異常の解消に最低 5 週を要しており時間的経過は明らかに異なっていた。IgG 抗 GM1 抗体陽性例における急速回復型伝導障害が傍絞輪部における局所性脱髄によって起こっていたことを否定することはできないが、そのような部分的脱髄では高度の伝導遅延の存在を説明し難く、また IgG 抗 GM1 抗体陽性例のほぼ全例が軸索変性が早期可逆型異常のいずれかを有していたことから、軸索の機能障害としてとらえるほうが自然であると考えられる。この可逆性伝導異常は Ranvier 絞輪部軸索膜上の何らかの生理学的伝導障害としてとらえることも可能であると思われる。すなわち、IgG 抗 GM1 抗体が陽性の場合には、軸索変性が軸索膜上の機能的伝導障害のいずれかが認められ、両

Table 1. Relationship between AMAN and IgG anti-ganglioside antibodies in 62 GBS patients

		% of AMAN patients	p
IgG antibody against:			
GM1	(n=26)	58	0.002
GM2	(n=1)	0	NS
GM1b	(n=23)	69	0.0001
GD1a	(n=20)	45	NS
GalNAc-GD1a	(n=11)	63	0.05
GD1b	(n=13)	61	0.03
GQ1b	(n=7)	14	NS
GT1b	(n=2)	0	NS

Table 2. Anti-ganglioside antibodies and electrodiagnosis in 62 GBS patients

	IgG antibody against:			
	GM1 (n=26)	GM1b (n=23)	GD1a (n=20)	GalNAc-GD1a (n=11)
AIDP	11	13	15	18
AMAN/AMSAN	58	69	45	63
Isolated F wave absence	23	9	30	18
Minor abnormality	8	9	10	0

者とも軸索障害としてとらえ得るものと思われる。これまでの報告 [1,2] で抗 GM1 抗体と一次性軸索障害 (AMAN) との間に有意の相関が得られなかった理由として、急速回復型伝導異常を脱髄によるものと判断していた可能性があること、IgG 抗 GM1 抗体陽性例では電気生理検査の時期により所見がかなり異なること、IgM 抗体を含めて解析されていたこと、ELISA の感度・特異性などの問題が想定される。

(2) IgG 抗 GM1 抗体陰性の AMAN

IgG 抗 GM1 抗体陰性の AMAN では、IgG 抗 GM1b、GD1a、あるいは GalNAc-GD1a 抗体が陽性であった。また、IgG 抗 GM1b、GalNAc-GD1a 抗体はそれぞれ AMAN との関連が有意であったことから、これらの抗体が抗 GM1 抗体と同時にあるいは別個に軸索障害に関わっている可能性は充分にあるものと考えられる。特に IgG 抗 GM1b 抗体は最も AMAN (軸索変性) との相関が高かった。ヒト末梢神経における GM1b の局在は明らかではないが、電気生理学的側面からは、軸索型 GBS と深く関わっている可能性が推定された。

まとめ

(1) IgG 抗 GM1 抗体に伴う神経伝導異常は軸索変性か早期可逆性伝導障害のいずれかであり、軸索障害に起因すると思われる。神経伝導検査所見は AMAN パターン、急速回復型伝導ブロック・遅延、F 波の単独消失などのパ

ターンをとる。

(2) IgG 抗 GM1b、GD1a、あるいは GalNAc-GD1a 抗体も IgG 抗 GM1 抗体と同時にあるいは別個に軸索障害に関わっている可能性がある。

文献

- 1) Rees JH, et al. Anti-GM1 antibodies in Guillain-Barré syndrome and their relationship to *Campylobacter jejuni* infection. *Ann Neurol* 1995;38:809-816.
- 2) Ho TW et al. Guillain-Barré syndrome in northern China. Relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 1995;118:597-605.
- 3) Kuwabara S et al. IgG anti-GM1 antibody is associated with reversible conduction failure and axonal degeneration in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1998;44:202-208.

抗 GD1b 抗体陽性ギラン・バレー症候群 (GBS) の臨床的特徴

宮崎 泰 楠 進 海田 賢一 金澤 一郎

目 的

GBS の急性期の血清では抗糖脂質抗体がしばしば認められているが⁸⁾、その中には抗体がその糖脂質の局在に対応する臨床症状を引き起こしていると考えられる例がある。たとえば Fisher 症候群に認められる抗 GQ1b IgG 抗体では抗原となる GQ1b が眼球運動を支配する脳神経の傍絞輪部に局在しており外眼筋麻痺との特異的な関連が知られている^{3,4,5)}。一方 GD1b に関して、我々は後根神経節に局在する GD1b を免に免疫することによって失調型感覚障害性ニューロパチーのモデルの作成に成功した¹²⁾。ヒトでは GD1b は後根神経節ばかりではなく末梢神経の傍絞輪部にも存在が確認されている^{11,13)}。そこで我々は GD1b 抗体陽性のギラン・バレー症候群の臨床的特徴をまとめた。

対 象・方 法

対象は 1992 年 12 月から 1998 年 6 月までに当院で抗体の検査を行った GBS 365 例^{1,2)}。これらの患者の急性期に得られた血清で 11 種類の糖脂質に対する抗体の活性を ELISA 法を用いて測定した。なかでも GD1b と GM1 は末端の Gal-GalNAc 基を共有するため抗 GD1b 抗体の中には GM1 に交差反応するものがある。そこで全 365 例のなかから抗 GD1b 抗体陽性のもの、抗 GD1b 抗体と抗 GM1 抗体陽性のもの、抗 GD1b 抗体陽性であるが、抗 GM1 抗体陰性のもの、抗 GD1b 抗体単独陽性のものに分け検討した。臨床に関する情報は検体に添付された紹介状の内容及び臨床経過、臨床症状、電気生理検査の内容をアンケートの形で問い合わせたものを用いた。重症度は Hughes の基準⁹⁾を、また電気生理検査は Hadden らの基準⁷⁾を用いた。

結 果

抗 GD1b 抗体陽性例の内訳は表 1 の通り。365 例の GBS 患者のうち抗 GD1b 抗体陽性例は 75 例あった。このうち抗 GM1 抗体活性をもつものは 53 例、もたないものは 22 例、そのうち抗 GD1b 抗体単独陽性のものは 7 例であった。抗 GM1 抗体活性をもたない群では抗 GD1b 抗体は IgG が 21 例、IgM が 2 例で IgG, IgM ともに認められたのは 1 例。抗 GD1b 抗体単独陽性の群では全例が IgG type であ

った。抗 GM1 抗体活性をもたない群で抗 GD1b 抗体と同時に上昇が認められた抗体のうち、最も多く認められたものが抗 GQ1b 抗体活性であり 9 例、ついで抗 GM1b 抗体が 4 例に認められた。

表 1 抗 GD1b 抗体陽性例の内訳

各群の症例数				
group	IgM	IgG	IgM+IgG	total
anti-GD1b(+)	31	57	13	75
anti-GD1b(+), GM1(+)	29	36	12	53
anti-GD1b(+), GM1(-)	2	21	1	22
anti-GD1b only	0	7	0	7
GM1抗体陰性群の抗体				
antibodies	IgM	IgG	IgM+IgG	total
anti-GQ1b	3	7	1	9
anti-GM1b	2	4	2	4
anti-GalNAcGD1a	1	3	1	3
anti-asialoGM1	2	2	1	3
anti-GD1a	0	2	0	2

各群の臨床情報は表 2 にまとめた。抗 GM1 抗体活性をもたない群と抗 GD1b 抗体単独陽性の群の GBS 患者の平均年齢は 39.5 と 48.3 歳でこれらは全 GBS 症例との間に有意な差は認められなかったが、先行感染では消化器症状の割合が少なく、上気道感染症状の割合が多くなっていた。特に抗 GD1b 抗体単独陽性の群では全例が上気道感染であった。

臨床症状では、ピーク時の Hughes の grade が抗 GD1b 抗体陽性、抗 GM1 抗体陰性の群や抗 GD1b 抗体単独陽性の群は全 GBS 症例、抗 GM1 抗体陽性の群に比べて有意に低くなっていた。具体的症状の内訳では抗 GD1b 抗体単独陽性群の全例に四肢の筋力低下の症状が出現していた。同時に異常感覚を含む感覚障害もまた全例に認められている。感覚障害では表在覚・深部覚の低下を示したものが 7 例中 3 例と比較的多くなっていた。また外眼筋麻痺を認めるものが抗 GM1 陰性群で多く認められたがこれは抗 GQ1b 抗体との交叉反応で説明可能であった ($p < 0.01$)。電気生理検査では統計的な有意差は認められなかったものの抗 GD1b 抗体単独陽性の群で軸索を primary の障害部位とする変化を示すものがなかった。抗 GM1

抗体陰性の群全体としてみても脱髄性の変化が主体であると考えられた。抗 GM1 抗体陰性の群で軸索障害型を示した 1 例は抗 GalNAc-GD1a IgG 抗体を持っていた。

表 2 各群の比較

	GBS Total	aGD1b(+) aGM1(+)	aGD1b(+) aGM1(-)	aGD1b only
Age				
Average	44.1	35.6	39.5	48.3
s.d.	19.4	16.6	20.5	17.7
Sex				
Male(%)	58.0	58.3	63.6	28.6
Female(%)	42.0	41.7	36.4	71.4
Antecedent infection				
negative	12	1	0	0
CC+UATI	137	22	15	7
CC+GITI	25	5	2	0
GITI	56	17	4	0
fever	14	0	1	0
unknown	2	0	0	0
All	246	45	22	7
Clinical grade				
Average	3.63	3.67	2.88	2.71
s.d.	1.05	0.98	1.56	1.6
Symptoms				
motor	300	49	22	7
sensory	198	24	17	7
superficial	NE	4	6	3
deep	NE	3	8	3
ophthalmoplegia	57	2	10	2
facial	110	14	2	0
oropharyngeal	91	10	6	1
All	311	49	22	7
NCS				
PD	81	14	12	3
PA	16	5	1	0
I	2	1	0	0
N	8	0	3	1
E	22	3	3	2
All	129	23	19	6

aGD1b: anti-GD1b, aGM1: anti-GM1, s.d.: standard deviation

CC: common cold, UATI: upper airway tract infection

GITI: gastrointestinal tract infection

NE: not examined, NCS: nerve conduction study

PD: Primary demyelinating, PA: primary axonal,

I: Inexcitable, N: Normal, E: Equivocal

考 察

GD1b に対する抗体は (1) GM1 とも反応し Gal-GalNAc の epitope を認識するもの (2) GD2, GD3, GQ1b, GT1b などにも反応し disialosyl の epitope を認識するもの (3)

GD1b を特異的に認識するものなどがある。(2) のタイプでは失調性感覚障害型ニューロパチーを起こすことが知られてる (6,10)。今回の症例の中には (2) のタイプの抗体をもつものはなかった。今回の検討を加えた症例 22 例は (3) に相当する抗体をもっている。これらは先行する上気道感染症状が特徴的で C. jejuni 感染に伴うような消化器症状は少なかった。C. jejuni 感染後の GBS は電気生理上軸索型であり、急性期に認められる抗体はしばしば Gal-GalNAc epitope を認識することが知られている (14,16)。今回の 22 例は程度の差はあるもののいずれも筋力低下がみられている。最近急性発症で抗 GD1b 抗体のみを伴い著名な感覚障害性失調を呈する症例の報告があった (15,17)。今回我々が検討した症例はいずれも筋力低下がみられ失調の評価は困難であったが、深部感覚障害のみられる例が 7 例中 3 例にみられ、抗 GD1b 抗体と深部感覚障害との関連が推定された。また我々が抗体検査を行った症例の中には抗 GD1b 抗体単独陽性で純粋に感覚障害性のニューロパチーの例はみられなかった。

ま と め

我々の詳しく検討した抗 GM1 抗体陰性で抗 GD1b 抗体陽性の GBS では (a) 先行する上気道感染症状があり、(b) 全例に筋力低下が認められ、(c) 深部感覚などの感覚低下が比較的多く、(d) 脱髄型変化が主体であった。ヒトでは GD1b の局在は後根神経節に限らず、末梢神経の傍絞輪部でも確認されていて、抗 GD1b 抗体はヒトでの GD1b の局在に対応して臨床症状を引き起こしている可能性があると考えられた。

文 献

- 1) Asbury AK et al: Criteria for diagnosis of Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 3: 565-566, 1978
- 2) Asbury AK et al: Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 27(suppl.): S21-S24, 1990
- 3) Chiba A et al: Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. *Ann Neurol* 31: 677-679, 1992
- 4) Chiba A et al: Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barre syndrome: Clinical and immunohistochemical studies. *Neurology* 43: 1911-1917, 1993
- 5) Chiba A et al: Ganglioside composition of the human cranial nerves, with special reference to pathophysiology of Miller Fisher syndrome. *Brain Res* 745: 32-36, 1997
- 6) Daune GC et al: Sensory neuropathy with monoclonal immunoglobulin M to GD1b ganglioside. *Ann Neurol* 31: 683-685, 1992
- 7) Hadden RDM et al: Electrophysiological classification of Guillain-Barre syndrome: clinical associations and outcome.

Ann Neurol 44: 780-788, 1998

8)Hartung HP et al: Immunopathogenesis and treatment of the Guillain-Barre syndrome-Part I. Muscle Nerve 18: 137-153, 1995

9)Hughes RACet al: Controled trial of predonisolone in acute polyneuropathy. Lancet 2: 750-753, 1978

10)Ilyas AA et al: Monoclonal IgM in a patient with paraproteinemic polyneuropathy binds to gangliosides containing disialosyl groups. Ann Neurol 18: 655-659, 1985

11)Kusunoki S et al: Localization of GM1 and GD1b antigens in the human peripheral nervous system. Muscle Nerve 16: 752-756, 1993

12)Kusunoki S et al: Experimental sensory neuropathy induced by sensitization with ganglioside GD1b. Ann Neurol 39: 424-431, 1996

13)Kusunoki S et al: Binding of antibodies against GM1 and GD1b in human peripheral nerve. Muscle Nerve 20: 840-845, 1997

14)Rees JH et al: Anti-ganglioside GM1 antibodies in Guillain-Barre syndrome and their relationship to Campylobacter jejuni infection. Ann Neurol 38: 809-816, 1995

15)Wicklein EM et al: Prominent sensory ataxia in Guillain-Barre syndrome associated with IgG anti-GD1b antibody. J neurol Sci 151: 227-229, 1997

16)Yuki N et al: Acute axonal polyneuropathy associated with anti-GM1 antibodies following Campylobacter enteritis. Neurology 40: 1900-1902, 1990

17)Yuki N et al: Postinfection sensory neuropathy associated with IgG anti-GD1b antibody. Ann Neurol 43: 685-687, 1998

実験的感覚障害性ニューロパチーにおける血中抗体の微細反応性

楠 進、等誠司、*海田賢一、金澤一郎

目 的

ギラン・バレー症候群^{1,3)}、フィッシャー症候群⁴⁾、IgM paraproteinemia を伴うニューロパチー^{5,6)}、multifocal motor neuropathy、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーなどの自己免疫性ニューロパチーでは、抗ガングリオシド抗体がしばしば血中に上昇し、診断検査に用いられるとともに発症機序への関与の可能性が考えられている。従来ガングリオシド免疫による実験的ニューロパチーは確立されていなかったが、われわれは一次感覚ニューロンに局在する GD1b を免疫して感覚障害性失調性ニューロパチー(sensory ataxic neuropathy, SAN)の作成に成功した⁷⁾。高力価の抗 GD1b 抗体が上昇し、病理学的には脊髄後索に突起を伸展する一次感覚ニューロンの変性が確認された。一方で病変部に炎症性リンパ球浸潤はみられず、抗 GD1b 抗体が発症に重要な役割を果たすと考えられた。しかし GD1b を免疫したウサギ全例で抗 GD1b 抗体の上昇がみられるが、発症は約半数であった。この理由については、いくつかの可能性が考えられるが、上昇した抗 GD1b 抗体の微細反応性の違いもその中のひとつである。ガングリオシド GD1b は GM1 と末端の Gal-GalNAc 基を共有する(図 1)。GD1b を免疫すると、末端の Gal-GalNAc 基を認識して GM1 にも反応する抗体と GD1b のみに特異的に反応する抗体が上昇する。そこで今回は GM1 カラムを用いて両者を分離し、発症例と非発症例で血中抗体の反応性を比較した。

方 法

22羽のウサギに既報告⁷⁾と同様に GD1b を免疫した。10羽にはアジュバントのみを投与して対照とした。免疫群では IgM および IgG 抗 GD1b 抗体の抗体価を経過をおって測定し、それぞれ最大の抗体価を示す血清をピーク血清とした。各ウサギのピーク血清 0.2ml を既報告⁷⁾の方法で作成した GM1 アフィニティーカラム(カラム容量 0.5ml)にかけ、結合した分画(B分画, 2.5ml)と非結合分画(A分画, 2ml)を分離した。ピーク血清(400倍稀釈)、A分画(8倍稀釈)、B分画(8倍稀釈)、のそれぞれについて抗 GD1b 抗体を ELISA で測定し、490nm での吸光度で

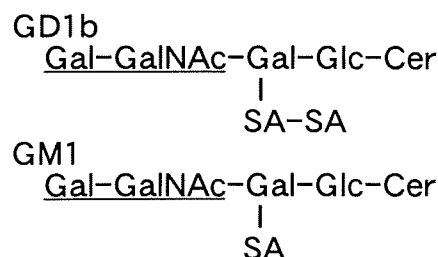


図1 GD1b と GM1 の糖鎖構造

Gal: ガラクトース, Glc: グルコース, SA: シアル酸
Cer: セラミド, GalNAc: N-アセチルガラクトサミン
下線部は Gal-GalNAc 基

体活性を表した。全例の検体の測定を同一プレートで行い、発症例と非発症例の抗体活性を比較した。

結 果

GD1b を免疫したウサギでは、初回免疫の約 4 週後に抗 GD1b IgM 抗体がピークとなり、IgG 抗体の上昇が引き続いてみられ、初回免疫 5-10 週後に 22 羽中 12 羽で SAN が発症した。対照ウサギでは抗体上昇および神経症状の出現はみられなかった。

GD1b を免疫したウサギには抗 GD1b 抗体と抗 GM1 抗体の上昇がみられた。ピーク血清の抗 GD1b IgM および IgG 抗体活性には発症群と非発症群で有意の差はみられなかった(図 2)。

GM1 アフィニティーカラムにより分離した B 分画には抗 GD1b および抗 GM1 抗体活性がみられ、A 分画には抗 GD1b 抗体活性のみがみられた。発症群と非発症群の抗 GD1b 抗体活性を比較すると、B 分画の IgM および IgG 抗体(図 3)と A 分画の IgM 抗体には有意の差がみられなかったが(図 4a)、A 分画の IgG 抗体活性は発症群において有意に高値を示した(図 4b)。

考 察

GD1b を免疫したウサギ 22 羽全例で、抗 GD1b IgM お

東京大学医学部神経内科 *防衛医大第三内科

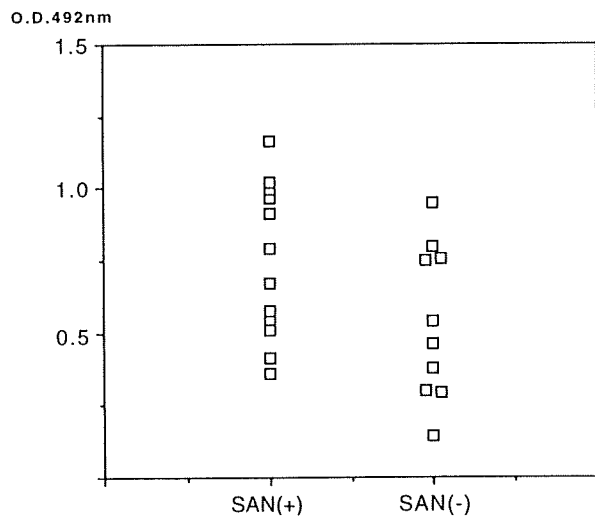


図2 発症ウサギ(SAN(+))と非発症ウサギ(SAN(-))における血中抗 GD1b IgG 抗体活性の比較。有意の差はみられない。

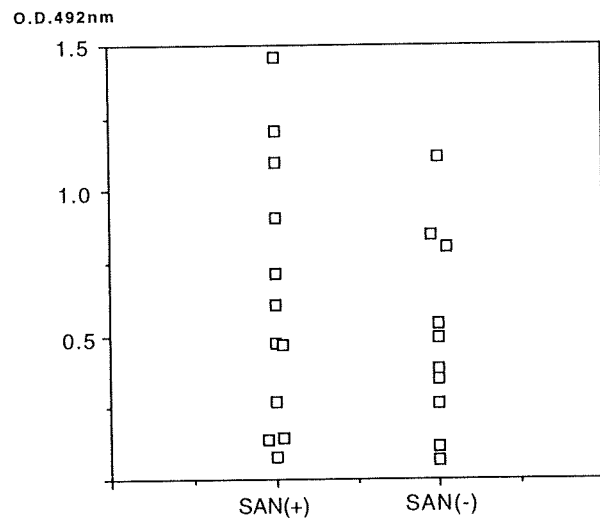


図3 B 分画の抗 GD1b IgG 抗体活性の発症ウサギ(SAN(+))と非発症ウサギ(SAN(-))における比較。

よび IgG 抗体が上昇したが、SAN の発症は 12 羽であり、抗体活性は発症例と非発症例で有意の差はなかった。一方 GM1 に交差反応して結合する分画と非結合分画にわけて IgM および IgG 抗 GD1b 抗体活性を比較すると、GM1 に交差反応しない分画の IgG 抗体のみで発症例に有意に高い抗体活性がみられ、他の分画には両群に差がみられなかった。従って GD1b を特異的に認識する IgG 抗体の上昇が、GD1b 感作による実験的 SAN の発症に重要であると考えられる。Gal-GalNAc 基を認識する抗体の上昇は本動物モデルの発症に関与が少ないと考えられるが、これは GM1 を感作して Gal-GalNAc 基を認識し GD1b にも交差反応する抗体が上昇しても明らかな発症

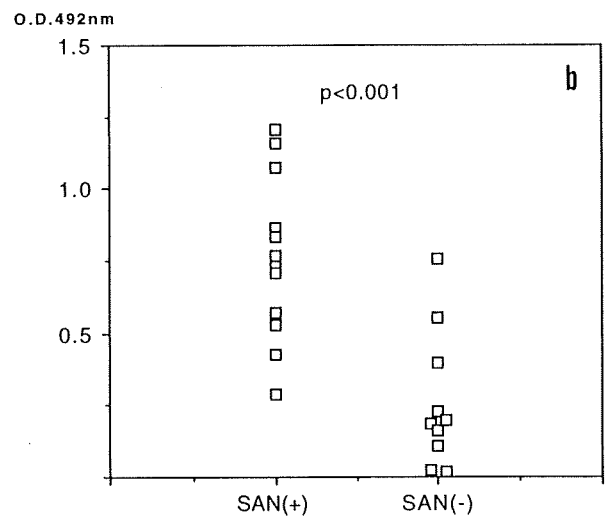
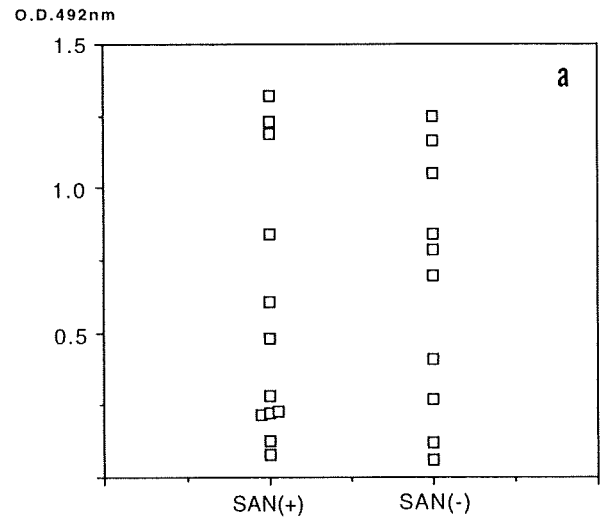


図4 A 分画の抗 GD1b 抗体活性の発症ウサギ(SAN(+))と非発症ウサギ(SAN(-))における比較。

a IgM 抗体, b IgG 抗体

A 分画の IgG 抗体活性は発症群で有意に高い。

がみられなかったという他のグループの報告⁹⁾と合致する所見である。抗 GD1b 抗体の微細反応性の違いが発症・非発症に関与するメカニズムは不明であるが、抗体の微細反応性が細胞膜表面における GD1b 抗原への結合性を規定している可能性が考えられる。また非発症例 10 羽のうち 3 羽では、発症例と同レベルの GD1b に特異的な IgG 抗体活性がみられた。これらのウサギでは血液神経関門がより厳密であった可能性が考えられる。また一方ではこれら 3 羽の A 分画中の抗体は、GM1 には交差反応しないものの、発症したウサギの A 分画中の抗体とは微細反応性が若干異なっていた可能性も考えられる。

結 論

GD1bのみを特異的に認識するIgG抗体の上昇がウサギ実験的SAN動物モデルの発症に重要である。今回の結果は、自己免疫性ニューロパチーの発症機序の解明に、抗ガングリオシド抗体の微細反応性の検討がきわめて重要であることを示すものである。

文 献

1. Hartung HP, et al: Immunopathogenesis and treatment of the Guillain-Barré syndrome- part I. *Muscle Nerve* 18:137-153, 1995
2. Kusunoki S, et al: N-acetylgalactosaminyl GD1a is a target molecule for serum antibody in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 35:570-576, 1994
3. Kusunoki S, et al: GM1b is a new member of antigen for serum antibody in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 47:237-242, 1996
4. Chiba A, et al: Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. *Ann Neurol* 31:677-679, 1992
5. Ilyas AA, et al: Monoclonal IgM in a patient with paraproteinemic neuropathy binds to gangliosides containing disialosyl groups. *Ann Neurol* 18:655-659, 1985
6. Oga T, et al: Severe motor-dominant neuropathy with IgM M-protein binding to the NeuAca2-3Galb- moiety. *J Neurol Sci* 154:4-7, 1998
7. Kusunoki S, et al: Experimental sensory neuropathy induced by sensitization with ganglioside GD1b. *Ann Neurol* 39:424-431, 1996
8. Thomas FP, et al: Experimental autoimmune neuropathy with anti-GM1 antibodies and immunoglobulin deposits at the nodes of Ranvier. *Acta Neuropathol (Berl)* 82:378-383, 1991

球麻痺を伴う GBS 血清が反応する新たなガングリオシドに関する研究

吉野 英

目的

近年、GBS, MFS などの免疫性神経疾患においてガングリオシド抗体が伴うことが知られ、臨床症状と抗体の種類に相関があることから、坑ガングリオシド抗体は、診断マーカーとして重要である。GBS は予後良好とされているが、球麻痺はしばしば誤嚥性肺炎や窒息などの重大な合併症を引き起こすため、その予見と対策は重要である。最近球麻痺を伴う GBS において、GT1a 抗体が認められることが注目されているが^{1,2)}、我々は GT1a 以外の新たなガングリオシドの存在(GgIX)について報告した³⁾。今年度は、多数の GBS, MFS の GgIX に対する反応性を調べ、球麻痺における GgIX 抗体の意義を検討した。また GgIX の構造解析を試みた。

方法

対象患者血清は最近 3 年間に当院に抗体検索依頼された GBS 86 例、MFS 38 例である。これらのうち、球麻痺の記載のあったものは GBS 11 例、MFS 4 例である。GgIX の crude fraction は、牛脳ジシアロ画分を、シリカゲルカラムにかけて、GD1a が溶出されたあとの fraction を用いた。GgIX crude fraction はアンモニアの系で TLC 上に展開し、患者血清により免疫染色し、GgIX に対する反応性について検討した。また GgIX の構造を調べるため、Lewis rat spleen ganglioside, および N-glycolyl neuraminic acid 2 つを含有する GD1c(GD1c(G,G)) (東京都臨床研、中村京子博士より供与) に対する反応性を検討した。

結果

11 例の球麻痺を伴う GBS 中、3 例に GgIX に対する反応性が認められ、これらは GT1a とも反応していた。他の 8 例中 4 例は GT1a と GQ1b に対し反応し、1 例は GM1b と GalNAc-GD1a に対し反応、3 例は坑ガングリオシド抗体を認めなかった。4 例の球麻痺を伴う MFS 中、1 例に GgIX に対する反応性を認めた。他の 3 例中 1 例は GT1a と GQ1b に対し反応し、1 例は GQ1b のみに反応、1 例は坑ガングリオシド抗体を認めなかった。

GgIX と反応する患者血清による rat spleen ganglioside に対する免疫染色は、GgIX にほぼ近い位置と、GD1c(G,G)に一致する位置に、それぞれバンドを認めた (B, レーン 3)。また標準 GD1c(G,G)に対する反応性 (B, レーン 4) を認めた。GD1c(G,G)に対するモノクローナル抗体は、標準の GD1c(G,G) (C, レーン 4) および rat spleen ganglioside の、GD1c(G,G)に一致するバンド (C, レーン 3) に対する反応性を認めた。これらのことから、GgIX は GD1c の可能性が示唆された。

考察

Ropper らが GBS の亜型に pharyngeal-cervical-brachial variant が存在することを報告し⁴⁾、その後、この亜型に Mizoguchi ら¹⁾、O'Leary ら²⁾、我々³⁾、Koga ら⁵⁾は GT1a 抗体をそれぞれ報告している。これらのことから、GT1a 抗体と本亜型の関連が考えられている。一方球麻痺自体と GT1a 抗体との関連についてははっきりしていない。我々は GT1a 抗体が cross react するあらたなガングリオシドを見だし、球麻痺との関連性を検討した。球麻痺を伴う GBS 11 例中 3 例に、球麻痺をとまなう MFS 4 例中 1 例にを反応を認めた。また球麻痺を伴わない GBS, MFS においては GgIX に対する反応性を認めなかった。これらのことから、一部の症例において、GgIX と球麻痺の関連性が示唆された。GgIX は極めて微量な成分であり、いまだ構造決定にいたっていない。そこで GT1a に類似するガングリオシド、GD1c を候補の 1 つと仮定し、これを含んでいる rat spleen ganglioside に対する反応性を検討したところ、GgIX に近い位置に反応するバンドを認め、また GD1c(G,G)に対する反応を認めた。これらのことから、GgIX は、GD1c の可能性が考えられるが、今後更に詳細な検討が重要である。

一方 GD1c(G,G)はラット、マウスの胸腺や脾臓に発現することが知られており、とりわけ IL-2 を産生する CD-4 陽性 Tリンパ球に豊富に発現していることが知られている。GD1c(A,A)についてはヒトをはじめとしたほ乳類の神経組織でその存在は知られていない。かりに GgIX が GD1c(A,A)だったとして、なぜ球麻痺を生じるのかについても明らかでない。ヒトリンパ球膜表面の GD1c(A,A)に対する結合を介した細胞性障害機序も考慮に入れる必要がある⁶⁾。

結論

- 1) GT1a 抗体が cross react するあらたなガングリオシド (GglX) を認めた。
- 2) 球麻痺を伴う GBS, MFS の一部に GglX に対し反応する症例を認めた。
- 3) GglX の候補の一つとして、GD1c が考えられた。

文献

- 1) Ropper AH, Unusual clinical variants and signs in Guillain-Barre syndrome. Arch Neurol 43:1150-1152, 1986.
- 2) Mizoguchi K, Hase A, Obi T, et al: Two species of antiganglioside antibodies in a patient with a pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barre syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatr 57:1121-1123, 1994.
- 3) O'Leary CPO, Veitch J, Durward WF et al: Acute oropharyngeal palsy is associated with antibodies to GQ1b and GT1a ganglioside. J Neurol Neurosurg Psychiatr 61:649-651, 1996.
- 4) 橋口修二、小笠原望、吉野英. 抗 GT1a 抗体価が上昇し、球麻痺を伴った Guillain-Barre 症候群の 1 例. 臨床神経 37:331-333, 1997.

- 5) Koga M, Yuki N, Ariga T, et al: Is IgG anti-GT1a antibody associated with pharyngeal-cervical-brachial weakness or oropharyngeal palsy in Guillain-Barre syndrome? J Neuroimmunol
- 6) Nakamura K, Suzuki H, Hirabayashi Y, et al. IV α (NeuGc α 2-8NeuGc)-Gg4Cer is restricted to VD4+ T cells producing interleukin-2 and a small population of mature thmocytes in mice. J Biol Chem 270:3876-3881, 1995.

図 1 ; GglX に対する抗体を有する患者の薄層免疫染色。レーン 1; スタンダードガングリオシド、レーン 2 ; スタンダード GM1, GD1a, GT1a, GQ1b. Res; レゾルシノール塩酸によるガングリオシドの発色。Pt 1; 急性外眼筋麻痺患者。GT1a と GQ1b に反応するが、GglX には反応していない。Pt 2, 3; 球麻痺を伴う GBS. GT1a, GglX, GQ1b に対する抗体が認められる。Pt 4, 5; 球麻痺を伴う GBS. GD1a, GT1a, GglX に対する抗体が認められる。

図 2 ; GglX の構造解析。パネル A; レゾルシノール、パネル B; GglX を認識する患者血清による免疫染色、パネル C; GD1c(G,G) に対するモノクローナル抗体による免疫染色。レーン 1,2,3,4 はそれぞれ標準ガングリオシド、crude GglX fraction, rat spleen ganglioside, 標準 GD1c(G,G)

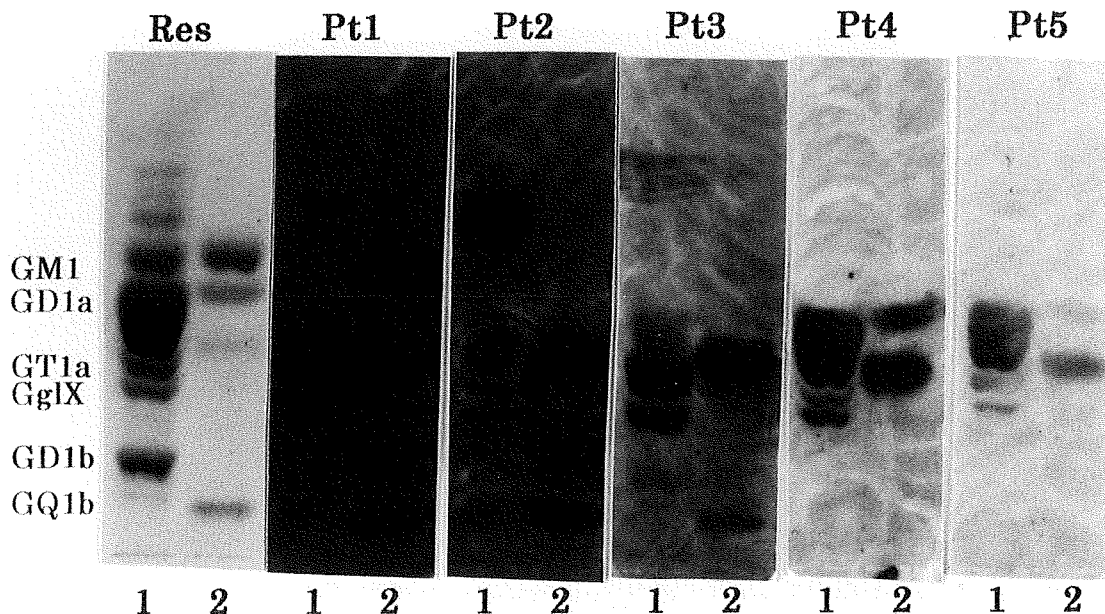
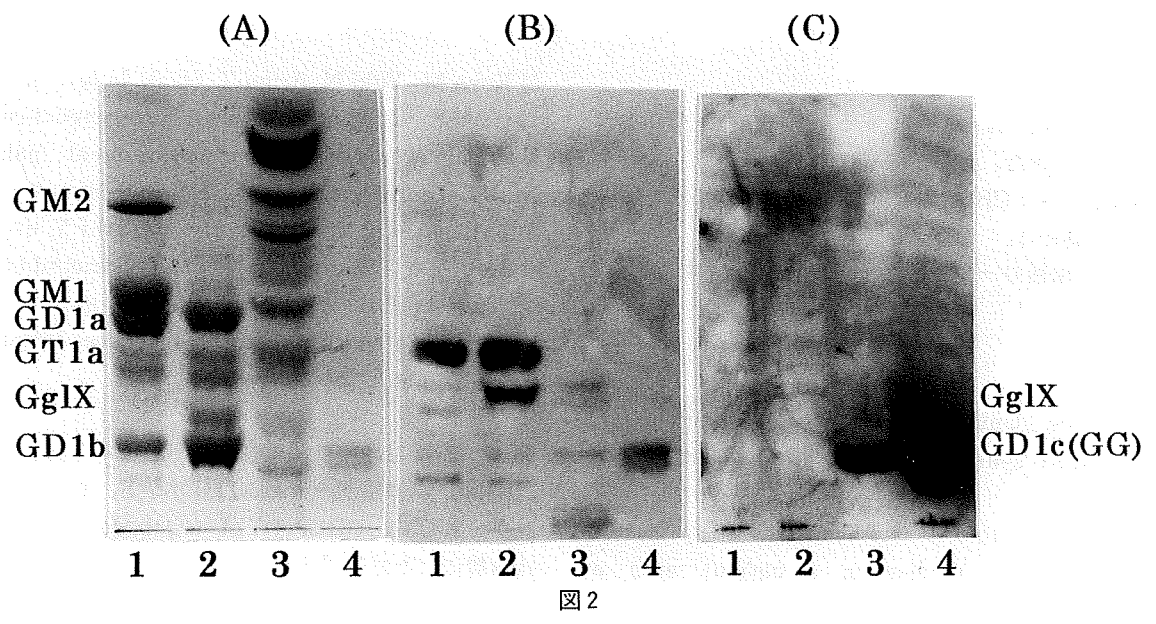


図 1



Lewis-Sumner 症候群の臨床的特徴と長期予後

梶 龍児、幸原伸夫、小島康祐、廣田伸之、岡 伸幸、
水谷江太郎、楠 進

目 的

本症において、なぜ運動神経が比較的選択的に侵されるのか、また、ALS 類似の fasciculation はどのようにして起こるのかなど未解決の点が多い。本研究では我々の施設での 10 年間に経験した症例をもとに、本症の特徴である抗 GM1 抗体の意義や本症の長期予後について検討した。TE 法などの軸索機能検査法では運動神経は感覚神経に較べて軸索膜の過分極を示しやすく、高頻度インパルスの通過後のブロック（頻度依存性伝導ブロック）を起こしやすいと考えられている。高頻度インパルスの伝導ブロックに与える影響を調べることにより選択的運動神経伝導ブロックの機序についても検討した。

対象・方法

京都大学医学部附属病院で、1989 年から 1998 年までの 10 年間に、AAEM 改変基準をもとに Lewis-Sumner 症候群 (MMN) 25 例を診断できた。年齢は 18~70 歳（平均 44.8 歳）で、発症年齢は 17~60 歳（平均 39.1 歳）であった。男性 21 例、女性 4 例であった。選択的運動神経伝導ブロックの病態生理を解明するために、1 分間の最大随意収縮負荷または 50 Hz の感覚神経電気刺激により、運動神経と知覚神経のブロックの起こしやすさを、5 例の本疾患患者で検討し、正常者 5 例と比較した。

結 果

抗ガングリオシド抗体は、14 例（56%）で上昇していたが、うち抗 GM1 陽性は 40% にすぎなかった。大半は IgM クラスの上昇であった。興味深いのは、抗 GalNAc-GD1a の単独上昇例が 3 例あったことで、これら

は IgG の高値例であり軸索障害の強いタイプであった。このような他の抗ガングリオシド抗体と交差反応をしない抗体が他にも存在する可能性がある。治療は、大量ガンマグロブリン静注法 (IVIg) を 3-9 箇月に 1 クール (200-400mg/kg/day 5 日間) の感覚で用いたところ 25 例中 23 例にて他覚的な筋力の上昇が見られ、16 例では MRC スケールによる筋力評価にて 1 グレード以上の改善が見られた。これらの有効例でも長期にわたり改善が続き、ほぼ完治した例は 5 名にすぎず、大半の例で継続投与を要した。4 例では IVIg 直後の改善は見られたものの、全体的に不変または悪化を示し、うち 1 例では明らかな伝導ブロックを示しながら剖検で ALS であることが判明した。

頻度依存性伝導ブロックに関して、正常者ではこれらの負荷で有意の伝導ブロックの所見は見られなかったが、患者 5 名の 6 神経において運動神経遠位/近位刺激の M 波振幅比の有意の低下 ($43.2 \pm 11.2\%$, t-検定 $p < 0.001$) を認めた。感覚神経では正常者と有意な差を認めなかった。

考 察

本症における伝導ブロックの機序として、抗ガングリオシド抗体による Na^+ チャネルを介した伝導ブロックを起こすとの説は否定された⁽¹⁾。運動神経では、内向き K^+ 電流と定常型 Na^+ 電流が少ないという生理学的な特徴が、運動神経優位の伝導ブロックをきたすとの説もあり⁽²⁾、実際、本研究で得られた運動神経に選択的な伝導ブロックにより、従来考えられていた運動・感覚神経の抗原の特異性以外にも運動神経の生理学的な特徴でも、この病態を説明することが可能と考えられる。

当初、伝導ブロック、抗 GM1 抗体の上昇、上位運動ニューロン徴候を認めない非対称性の筋萎縮が triad とされたが、その後伝導ブロックの明らかでないもの (Lower motor neuron syndrome)、抗 GM1 抗体陰性例、腱反射の亢進を伴うもの⁽³⁾などが報告され診断が困難な場合が多い。

結 論

診断的に重要とされた抗 GM1 抗体は 40% の例でしか上昇を認めず、電気生理学的に伝導ブロックを示唆する所見を得ることの方が重要である。治療は大量ガンマグロブリン静注法が副作用が少なく最も有効である。抗 GalNAc-GD1a 抗体は単独で上昇していることがあり、軸索障害の強い例で見られた。IVIg による一時的な改善にもかかわらず、長期的には軸索病変が進行する群もあり、他の治療法の併用を今後検討していく必要がある。

文 献

1. Hirota N, Kaji R, Bostock H, Shindo K, Kawasaki T, Mizutani K, Oka N, Kohara N, Saida T, Kimura J: The physiological effect of anti-GM1 antibodies on saltatory conduction and transmembrane currents in single motor axons. *Brain* 120:2159-69,1997.
2. Vagg R, Mogyoros I, Kiernan MC, Burke D: Activity-dependent hyperpolarization of human motor axons produced by natural activity. *J Physiol Lond* 507:919-25,1998.
3. Kaji R, Mezaki T, Hirota N, Kimura J, Shibasaki H: Multifocal motor neuropathy with exaggerated deep tendon reflex. *Neurology* 44(Suppl 2):A180,1994.

GM2ガングリオシドはヒト末梢血単核球培養 におけるTNF- α の産生を亢進させる

水谷 江太郎 梶 龍兒 岡 伸幸 秋口 一郎
里井 斉 川崎 照晃

目的

近年、種々のガングリオシド抗体が Guillain-Barré 症候群, Miller Fisher 症候群, multifocal motor neuropathy などの免疫性末梢神経障害において検出され、ガングリオシドが注目されている。今回、免疫担当細胞とガングリオシドの相互作用を調べる意味で、ヒト末梢血単核球培養における炎症性サイトカイン産生に対する各種ガングリオシドの作用について検討した。

方法

健常者(11人)において末梢静脈血よりFicoll法にて単核球を分離し、各種ガングリオシド(GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b)とアジアロGM1(GA1)をそれぞれ添加し、48h培養後に採取した上清について、炎症性サイトカイン(TNF- α , IFN- γ , IL-1 β)の濃度をELISAキット(Medgenix社)を用いて測定した。

結果

GM2ガングリオシドの添加によって末梢血単核球培養におけるTNF- α の産生は著明に亢進し、IL-1 β の産生は軽度亢進し、IFN- γ の産生には影響がなかった(表1)。TNF- α の産生はGM2の用量依存性に増加したが(図1)、IFN- γ の産生は添加GM2の用量を増しても変化しなかった(図2)。すなわち、GM2と免疫担当細胞との相互作用により、炎症性サイトカインの産生亢進が認められた。またT細胞系、NK細胞系は活性化されていないことが示唆された。末梢血単核球を培養プレートに対する付着細胞と非付着細胞に分けて検討するとTNF- α 産生は付着細胞で有意に高く、TNF- α 産生細胞はmonocyte/macrophage系の細胞が主と考えられた(図3)。またGM2は生体内では可溶因子でなく構造因子であるので、GM2を培養プレート底に固相化して検討した。固相化すると液相に加えるよりさらにTNF- α の産生は亢進した(表2)。この条件下ではIFN- γ の産生も軽度亢進し、TNF- α の産生のさらなる増加の一因である

京都大学医学部神経内科

表1. ヒト末梢血単核球培養における炎症性サイトカイン産生に対する各種ガングリオシドの作用

	Cytokine concentrations in culture supernatants		
	TNF- α (pg/ml)	IFN- γ (IU/ml)	IL-1 β (pg/ml)
GA1	41.5 \pm 7.1	0.69 \pm 0.08	25.3 \pm 3.1
GM1	21.7 \pm 2.5	0.67 \pm 0.07	31.5 \pm 3.4*
GM2	176.7 \pm 48.7**	0.67 \pm 0.06	36.8 \pm 4.6**
GM3	38.8 \pm 6.5	0.66 \pm 0.06	26.2 \pm 2.6
GD1a	28.0 \pm 3.6	0.61 \pm 0.07	31.5 \pm 4.0*
GD1b	25.2 \pm 3.3	0.65 \pm 0.07	32.5 \pm 4.1*
Control	29.0 \pm 3.9	0.55 \pm 0.06	21.6 \pm 1.8

平均 \pm s.e.m.

* p<0.05, ** p<0.01

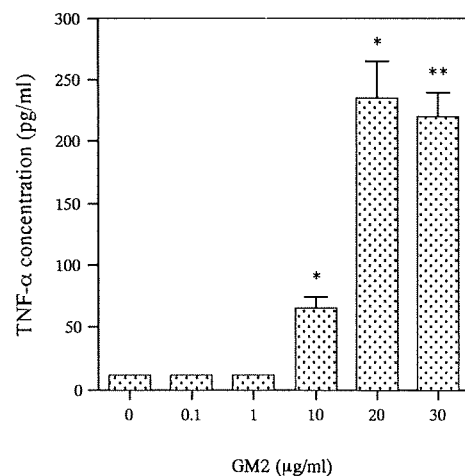


図1. GM2添加によるTNF- α 産生亢進における用量依存性

可能性があると考えた。

考察

TNF- α は Guillain-Barré 症候群, 多発性硬化症, HAM/TSPなどの免疫性神経疾患の病態に関与していると考えられており、in vitroではミエリンやオリゴデンドロサイトを障害すると報告されている。今回の検討でGM2ガングリオシドと免疫担当細胞(特にmonocyte/macrophage系の細胞)との相互作用によりTNF- α の産生が亢進することが示された。神経系にお

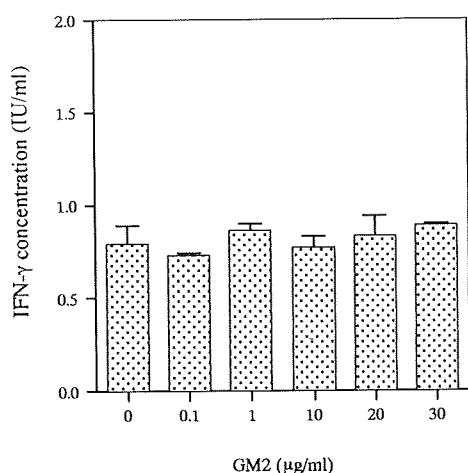


図2. GM2添加とIFN-γ産生

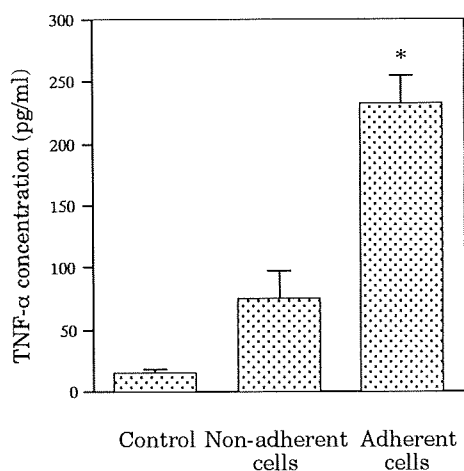


図3. TNF-α産生における付着細胞と非付着細胞の比較

表2. GM2の固相化および液相添加における炎症性サイトカイン産生の比較

	Control	GM2 administration	
		Not coated	Coated
TNF-α (pg/ml)	14.2±1.7	146.4±13.9	462.0±54.4**
IFN-γ (IU/ml)	0.62±0.07	0.76±0.08	1.16±0.13*
IL-1β (pg/ml)	24.8±3.8	38.0±6.2	91.4±8.3**

平均±s.e.m.

* p<0.05, ** p<0.01

ける炎症の一部では、このような機序が関与しているかも知れない。また今回の結果は1)GM2は運動ニューロンの主要なガングリオシドとされている、2)ガングリオシド投与(治療)後に運動ニューロン疾患様の臨床像を呈し、IgM抗GM2抗体の上昇を認めた症例の報告がある、3)われわれはIgM抗GM2抗体上昇を伴うALSを1例経験している、4)ALSの病理では炎症反応がある程度認め

られる、などよりALSの病態を考察する点からも興味深いと思われる。培養系でサイトカイン(モノカイン)産生を亢進させるものとしては、Lipopolysaccharide(LPS)がよく知られているが、ヒトの生体内物質ではフィブロネクチンがある。ヒト単球培養系にフィブロネクチンを添加すると用量依存性にモノカイン産生が亢進し、しかも、フィブロネクチンを固相化するとさらにその産生が亢進することが報告されている。これらは、今回の、われわれのGM2に関する結果とよく似た知見である。またフィブロネクチンの場合は、接着因子のVLA-5インテグリンとの相互作用がモノカイン産生に重要であることが知られている。

まとめ

免疫担当細胞とGM2ガングリオシドの相互作用によって、炎症性サイトカイン、特にTNF-αの産生が亢進し、神経系における炎症を引き起こす可能性が示された。GM2は運動ニューロンの主要なガングリオシドとされており、ALSの病理では免疫反応も認められることから、今回の知見はALSの病態を考える上でも興味深いと思われた。

文献

- Hofman FM et al: Tumor necrosis factor identified in multiple sclerosis brain. *J Exp Med* 170: 607-612, 1989
- Sharief MK et al: Elevated serum levels of tumor necrosis factor-α in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 33: 591-596, 1993
- Oka N et al: Tumor necrosis factor-α in peripheral nerve lesions. *Acta Neuropathol* 95: 57-62, 1998
- Yuki N et al: Motoneuron-disease-like disorder after ganglioside therapy. *Lancet* 337: 1109-1110, 1991
- Matsumoto A et al: Ganglioside characterization of a cell line displaying motor neuron-like phenotype: GM2 as a possible major ganglioside in motor neurons. *J Neurol Sci* 131: 111-118, 1995
- Kawamata T et al: Immunologic reactions in amyotrophic lateral sclerosis brain and spinal cord tissue. *Am J Pathol* 140: 691-707, 1992
- Takizawa T et al: Interaction of the cell-binding domain of fibronectin with VLA-5 integrin induces

monokine production in cultured human
monocytes. *Clin Exp Immunol* 101: 376-382, 1995