

厚生省特定疾患調査研究

重点研究事業

平成11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12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

総合研究報告書・・・・・・・・・・・・ 2

主任研究者 結城伸泰

分担研究報告・・・・・・・・・・・・・・ 5

分担研究者 宮武 正

研究成果の刊行に関する一覧表・・ 8

特定疾患調査研究事業（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】

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 〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880 TEL (0282) 86-1111 (内: 2578) ダイヤルイン (0282) 87-2152 FAX (0282) 86-5884	講師
研究分担者	宮武 正	昭和薬科大学 薬物治療学 〒194-0042 東京都町田市東玉川学園 3-3165 TEL (0427) 21-1511 (内: 2130) FAX (0427) 21-1588	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	講師

厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)

総合研究報告書

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

主任研究者 結城伸泰 獨協医科大学 神経内科 講師

研究要旨 目的：軸索型ギラン・バレー症候群の動物モデルを樹立する。材料と方法・結果：ウサギ 13 羽にウシ脳ガングリオシド、Freund 完全アジュバントを 3 週に 1 回感作を繰り返した。IgM 抗 GM1 抗体産生が誘導されたばかりでなく、IgG ヘクラススイッチした。初回感作後 5-11 週で全例に運動麻痺が生じた。末梢神経に軸索型ギラン・バレー症候群と同様の病理組織学的所見が得られた。これに対して、アジュバント対照群 10 羽では 24 週まで 1 羽も発症しなかった。ウサギ末梢神経よりガングリオシドを抽出し、薄層クロマトグラム-blotting と質量分析を組み合わせ、発症ウサギの血漿 IgG が認識する分子が GM1 であることを確認した。ウサギ 13 羽に GM1、Freund 完全アジュバントを感作し、IgG 抗 GM1 抗体産生が誘導され、9 羽に運動麻痺が生じた。結論：軸索型ギラン・バレー症候群の動物モデルを樹立した。

分担研究者 宮武 正

昭和薬科大学 薬物治療学教授

A. 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 名ないし 2 名発症し、急性に四肢の筋力低下をきたす神経・筋疾患のうち最も頻度が高い病気である。大規模な対照試験により、80 年代半ばに単純血漿交換の、90 年代に免疫グロブリン大量静注の有効性が確立され、本邦でも血漿交換が健康保険の適用を受けている。イギリスでは 90 年代に入り大規模な疫学調査が行われ、7 割の患者がこうした治療を受けたにも関わらず、急性期も含めて 1 年以内に死亡する患者が 8%、1 年たっても寝たきり、人工呼吸器管理の患者が 4%、自力では歩けない患者が 9%を占めている。

つい最近までは、ギラン・バレー症候群イコール急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(AIDP)と考えられてきた。しかしながら、軸索が一次的に傷害される軸索型ギラン・バレー症候群の存在がアメリカと中国の共同チー

ムによる一連の研究により明らかにされ、広く認知されるに至った。予後不良な軸索型ギラン・バレーの動物モデルを樹立し、新しい治療法を検索し、臨床応用への道筋をつけることが望まれている。

単純血漿交換により重症化が予防され、罹病期間が短縮し、後遺症が軽減されることから、血漿交換で除かれる排液に発症、進展に関わる主要な病因物質が含まれていると考えられている。IFN- γ や TNF- α なども血液神経関門を開いたり、大切な役割を担っていることが想定されているが、その代謝回転は数時間と早く、血漿交換後速やかに前値に

復するため、血漿交換の有効性を説明するにはむずかしいとされている。一方、免疫グロブリン、特に IgG の半減期は 3 週間と長く、血漿交換による影響は長く続き、前値に復するまでに 5 週間かかり、血漿交換の有効性を説明しやすいことから、IgG クラスの自己抗体が主要な病因物質と想定されている。

ギラン・バレー症候群の発症には種々の感染が先行するが、急性下痢症の起因菌

Campylobacter jejuni が 3 割を占める。*C. jejuni* 腸炎後ギラン・バレーは軸索型を呈することが多く、8 割で IgG 抗 GM1 抗体が検出される。下痢を前駆症状としたギラン・バレー症候群から分離された *C. jejuni* のリポ多糖が、GM1 ガングリオシドと共通する構造を有し、病原体と神経構成成分の分子相同性の存在も明らかにされている。一方、ウシの脳から抽出したガングリオシドが西ヨーロッパや南アメリカを中心に各種神経疾患の治療に使用されていた時期があった。疫学的な因果関係については意見が分かれているが、ガングリオシド注射後にギラン・バレー症候群が発生したとする報告が相次いだ。ウシ脳ガングリオシド注射後ギラン・バレー症候群患者の血清中に IgG 抗 GM1 抗体が上昇することも報告されている。本研究の目標は、*C. jejuni* のリポ多糖を免疫して軸索型ギラン・バレー症候群モデル動物を樹立することである。その前段階として、ウシ脳ガングリオシド注射後軸索型ギラン・バレー症候群のモデル動物の樹立を試みた。

B. 研究方法と C. 研究結果

(1) ウサギ 13 羽にイタリアで実際に使用されていたウシ脳ガングリオシド (GM1 21%, GD1a 40%, GD1b 16%, GT1b 19%) 2.5 mg、*keyhole limpet hemocyanin* (KLH) 1 mg、Freund 完全アジュバント (FCA) を皮下注もしくは腹腔内注射を 3 週に 1 回感作を繰り返した。初回感作後 5-11 週で 13 羽全例に運動麻痺が生じた。発症からピークに達するまでの期間は 4 日から 13 日であり、ギラン・バレー同様急性発症の様式をとった。脳、脊髄など中枢神経系には、明らかな異常は認められなかった。末梢神経の大径有髄線維は著しく脱落し、ワーラー様の変性を呈していた。リンパ球の浸潤や脱髄像は見られなかった。軸索型ギラン・バレー症候群と同様の病理組織学的所見を呈していた。これに対して、アジュバント対照群 10 羽では

24 週まで 1 羽も発症しなかった。

(2) ウシ脳ガングリオシド感作ウサギでは、初回感作後 2 週ないし 3 週で IgM クラスの抗 GM1 抗体が誘導され、3 週ないし 4 週で IgG ヘクラススイッチし、クラススイッチ後 3 週程度で IgG 抗 GM1 抗体はピークに達した。IgG 抗 GM1 抗体がピークに達してから 1 週以内に運動麻痺が発症する傾向がみられた。

(3) ウサギ末梢神経より Folch 分配によりガングリオシド画分を抽出し、DEAE-Sepharose カラムでモノシアロ、ジシアロ、ポリシアロガングリオシド画分に分けた。薄層クロマトグラム免疫染色にて、発症ウサギの血漿 IgG が認識するバンドはモノシアロガングリオシド画分に存在し、標準 GM1 と同様の移動度を示した。また、GM1 の特異的リガンドとして知られているコレラ毒素もウサギ末梢神経モノシアロガングリオシド画分の同じ位置に反応した。さらに、発症ウサギの血漿 IgG が認識するバンドを薄層クロマトグラム-blotting 後に質量分析を行い、GM1 に由来するシグナルが検出された。以上より、発症ウサギの血漿 IgG が認識する分子がウサギ末梢神経に発現する GM1 であることを確認した。正常ウサギの坐骨神経の軸索がコレラ毒素が結合した。このことは GM1 が末梢神経の軸索に発現していることを意味する。

(4) GM1 がこの動物モデルの immunogen であることを確認するために、GM1 ガングリオシド 0.5 mg、KLH 1 mg、FCA を皮下注もしくは腹腔内注射を 3 週に 1 回感作を繰り返した。11 羽中 9 羽 (82%) に運動麻痺が生じた。急速に進展して数日で呼吸筋麻痺を呈して死亡した劇症例もあった。軽症例の 3 羽で筋力低下の回復過程を追うことができ、うち 2 羽は完全に回復した。GM1 感作ウサギ全例で、immunogen のウシ脳由来 GM1、ウサギ末梢神経に発現している GM1 に結合する IgG クラスの抗体が誘導されていた。ウシ脳ガングリオ

シド感作ウサギ同様、GM1 感作ウサギでも坐骨神経の大径有髄線維は著しく脱落し、軸索変性を呈していた。ときほぐし標本においても、軸索変性像が多数を占めていた。

(倫理面への配慮)

ペントバルビタールを 60-230 mg/kg 腹くう内投与し、十分に麻酔をかけて解剖した。

3. その他
なし

D. 考察

ウシ脳ガングリオシドを感作して発症したウサギの末梢神経病変は脱髄ではなく軸索変性を主体とし、*C.jejuni* 腸炎後ギラン・バレー症候群剖検例と同様の所見を呈した。本研究により軸索型ギラン・バレー症候群の動物モデルが樹立されたことから、その病態の解明と治療法の開発は飛躍的に進むであろう。

E. 結論

軸索型ギラン・バレー症候群の動物モデルを樹立した。このモデルにおいては、免疫原としても標的抗原としても GM1 が重要な分子である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Animal Model of Axonal Guillain-Barré Syndrome Induced by Sensitization with GM1 Ganglioside (投稿準備中)

2. 学会発表

結城伸泰、古賀道明、小鷹昌明、田川由美、平田幸一。軸索型ギラン・バレー症候群動物モデルの樹立。第 41 回日本神経学会総会。2000 年 5 月 25 日 (発表予定)、松本。

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

分担研究者 宮武 正 昭和薬科大学 薬物治療学 教授

研究要旨 目的: 抗 GM1 抗体陽性ギラン・バレー症候群患者(GBS)において、抗ガングリオシド抗体による障害の機序を明らかにするために、Patch clamp 法を用いて Na⁺チャネル(VGSC)への影響を検討した。実験方法: 培養細胞は neuroblastoma×spinal cord-34 を用い、VGSC の記録は whole cell recording 法で行った。結果: GBS 患者血清(10 μl/ml)投与により VGSC の変化は認められなかった。より多量の血清(30 μl/ml)の投与により、relative VGSC は 1.32 ± 0.06 (n=4) と増大した。精製 IgG (10 μl/ml) 投与により relative VGSC は 0.71 ± 0.08 (n=4) と抑制作用を示した。結論: 精製 IgG が VGSC を抑制したが、血清は抑制せず、本患者の麻痺には VGSC の障害による機序は考えにくい。

A. 研究の目的

Campylobacter jejuni 腸炎後に発症し、抗 GM1 抗体が陽性の軸索型ギラン・バレー症候群(GBS)の病態を検討している。昨年(2007)の班会議では抗 GM1、抗 GD1b および抗 GAl 抗体価が高値を示すギラン・バレー症候群患者の血清が神経・筋接合部細胞において伝導障害を認めたことを報告した¹⁾。この伝導障害は、補体非依存性で精製 IgG でも同一の効果を有した。そこで今回は、本患者の抗体による障害を明らかにするために、patchclamp 法を用いて Na⁺チャネルへの影響を検討した。

B. 研究方法

(1)培養細胞: 細胞は Neuroblastoma × Spinal cord-34(NSC-34)を用いた。FCS を含んだ 10% FCS-DMEM に Penicillin 0.1g/L、Streptomycin 0.1g/L を加えたものを培地として用い、細かく砕いたカバーガラスを敷き詰めたシャーレに NSC-34 細胞を敷き、37°C、5%CO₂・95%O₂ 下で培養し、細胞培養から 2-3 日後の細胞を用いた。Na⁺チャネルの記録は Whole cell recording の方法で行った。保持電位は -60mV に固定し、

電気刺激プログラム pClamp-6 で膜電位 -20 mV の脱分極パルスを与え、Na⁺チャネル電流を 1 kHz 低通濾過した。血清灌流前の Na⁺電流量を 1 とした時の灌流後の Na⁺電流量の変化を relative Na⁺チャネル電流量として評価した。

(2)GBS 患者血清中の IgG の精製: 患者血清 0.5 mL を ImmunoAssist MG-PP (関東化学) カラムに添加し、10 mM phosphate buffer でまずアルブミンを溶出させ、次に 10 mM phosphate buffer-300 mM NaCl により IgG を溶出させた。得られた IgG 分画を Centricon (Millipore)を用いて 0.43 mL にまで濃縮した。A280 の測定により、IgG 濃度は 13.1 mg/mL であった。

(3)対象: GBS 患者の抗ガングリオシド抗体は GM1 抗体(1:16000)、抗 GAl 抗体(1:16000)、抗 GD1b 抗体(1:8000)で検討した。

C. 研究結果

1. NSC-34 細胞の Na⁺チャネル電流: NSC-34 細胞の膜電位を -80mV に保ち、-60mV から 20mV で +40mV まで電圧を 50msec 与え細胞を脱分極させ、その時に流れる内向きの電流・電圧曲線を測定した。NSC-34 細胞の内向き電流

は-20mV で -2.1 ± 0.5 nA であった。また、NSC-34 細胞の細胞膜の電気容量(Capacitance)は 19.3 ± 3.4 pA (n=6)、静止膜電位は -54.5 ± 4.5 mV (n=6)であった。Na⁺チャンネル電流はNa⁺チャンネル blocker のテトロドトキシン(1mM、n=4)の灌流により完全に抑制された。

2.軸索型 GBS 血清の Na⁺チャンネル電流に対する影響：軸索型 GBS 患者の血清(10□L/mL)投与により Na⁺チャンネル電流の変化は認められなかった。より多量の血清(30□L/mL)の投与により、relative Na⁺ チャンネル電流は 1.32 ± 0.06 (n=4) と増大した。

精製 IgG(10□L/mL)投与により relative Na⁺チャンネル電流は 0.71 ± 0.08 (n=4)と抑制作用を示した。GBS 患者の IgG による電流—電圧曲線を示した。正常血清(10□L/mL、n=5)投与による Na⁺チャンネル電流の抑制作用は認められなかった。

D. 考察

GBS において conduction block と axonal degeneration のメカニズムを検討するにあたり、イオンチャンネルとの関連が重要である。その中で Na⁺チャンネルは Node of Ranvier に存在し、抗 GM1 抗体がこの部位に認められることから、Na⁺チャンネルに関する研究が最も重要であり、多くの報告がみられている。Takigawa らは抗 GM1 抗体が補体依存性に Na⁺チャンネル電流を抑制したことを報告している。一方、Brinkmeier らと Würz らは GBS 患者の CSF で Na⁺チャンネル電流を抑制することを認めているが、血清では抑制はみられず、これに関して詳細に検討しており、血清中のアルブミンが Na⁺チャンネル電流を増強するとしている。

浅賀は GBS 患者血清から IgG を精製して、これを横紋筋肉腫由来の RD 細胞を用いる whole cell clamp 法で検討した結果、Na⁺チャンネル電流を抑制したと報告しているが、この抗体の特性については不明である。

今回、我々は GM1、GD1b、GA1 に対する IgG 抗ガングリオシド抗体が明らかに NSC-34 細胞の Na⁺チャンネル電流を抑制することを認めた。しかし、血清には抑制作用はなく、適用量を増加させることにより Na⁺チャンネル電流の増強が認められ、Brinkmeier らの試験結果と一致した。

したがって、この抗ガングリオシド抗体が直接 Na⁺チャンネルに結合し、神経伝導を block して麻痺を発現する病態は考えにくく、今後は他のイオンチャンネルに関する検討が必要である。

E. 結論

Motor neuron like-cell (NSC-34)を用い GM1、GD1b 及び GA1 に対する抗ガングリオシド抗体陽性の GBS 患者の血清及び精製 IgG の Na⁺チャンネル電流の影響を検討した。精製 IgG が Na⁺チャンネル電流を抑制したが、血清は影響を与えなかった。本患者の麻痺には Na⁺チャンネルの障害によることは考えにくい。

F. 研究発表

1. 論文発表

Taguchi K, Ren J, Yuki N, Utsunomiya I, Nishiyama T, Kawakami K, Ariga T, Miyatake T. IgG Antibodies in Axonal Guillain-Barré Syndrome after Campylobacter jejuni Infection Block Ion Channels and Acetylcholine Receptor. (投稿中)

2. 学会発表 未発表

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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 Neurol Neurosurg Psychiatry 66:254-255. Oropharyngeal palsy in Guillain-Barré and Fisher's syndromes is associated with muscle weakness in the neck and arm.	1999年		Koga M, Yuki N, Hirata K.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 66:513-516. Antiganglioside antibody in patients with Guillain-Barré syndrome who show bulbar palsy as an initial symptom.	1999年		Koga M, Yuki N, Hirata K.
Ann Neurol 45:533-536. Special sensory ataxia in Miller Fisher syndrome detected by postural body sway analysis.	1999年		Kuwabara S, Asahina M, Nakajima M, Mori M, Fukutake T, Hattori T, Yuki N.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 66:688. Facial diplegia with paraesthesias: Facial nerve enhancement in three dimensional MRI.	1999年		Hozumi A, Yuki N, Yamazaki K, Hirata K.
J Neurol Sci 163:44-46. The 301 to 314 amino acid residue of β -tubulin is not a target epitope for serum IgM antibodies in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.	1999年		Tagawa Y, Yuki N, Hirata K.
J Neurol Sci 163:53-57. Are Campylobacter curvus and Campylobacter upsaliensis antecedent infectious agents in Guillain-Barré and Fisher's syndromes?	1999年		Koga M, Yuki N, Takahashi M, Saito K, Hirata K.
J Neuroimmunol 96:245-250. Subclass distribution and the secretory component of serum IgA anti-ganglioside antibodies in Guillain-Barré syndrome after Campylobacter jejuni enteritis.	1999年		Koga M, Yuki N, Hirata K.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 67:128-129. Relation between critical illness polyneuropathy and axonal Guillain-Barré syndrome.	1999年		Yuki N, Hirata K.
J Neurol Sci 164:50-55. Antibodies to GD3, GT3, and O-acetylated species in Guillain-Barré and Fisher's syndromes: Their association with cranial nerve dysfunction.	1999年		Koga M, Yuki N, Ariga T, Hirata K.
J Neurol Sci 164:134-138. Autoantibodies to GM1b and GalNAc-GD1a: Relationship to Campylobacter jejuni infection and acute motor axonal neuropathy in China.	1999年		Yuki N, Ho TW, Tagawa Y, Koga M, Li CY, Hirata K, Griffin JW.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 67:206-208. Bilateral ballism in a patient with overlapping Fisher's and Guillain-Barré syndromes.	1999年		Odaka M, Yuki N, Hirata K.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 67:180-184. Hyperreflexia in Guillain-Barré syndrome: Relation with acute motor axonal neuropathy and anti-GM1 antibody.	1999年		Kuwabara S, Ogawara K, Koga M, Mori M, Hattori T, Yuki N.
Muscle Nerve 22:840-845. Axonal involvement at the common entrapment sites in Guillain-Barré syndrome with IgG anti-GM1 antibody.	1999年		Kuwabara S, Mori M, Ogawara K, Mizobuchi K, Hattori T, Koga M, Yuki N.
J Neurol Sci 165:126-132. Antibodies to GD1? and GQ1? in Guillain-Barré syndrome and the related disorders.	1999年		Odaka M, Yuki N, Yoshino H, Kiso M, Ishida S, Hirata K.
Jpn J Infect Dis 1999;52:99-105. Pathogenesis of Guillain-Barré and Miller	1999年		Yuki N.

Fisher syndromes subsequent to <i>Campylobacter jejuni</i> enteritis.			
J Neurol Neurosurg Psychiatry 67:668-670. IgG anti-GQ1b positive acute ataxia without ophthalmoplegia.	1999年		Mori M, Kuwabara S, Koga M, Asahina M, Ogawara K, Hattori T, Yuki N.
J Neurol Sci 168:121-126. Acute motor axonal neuropathy and acute motor-sensory axonal neuropathy share a common immunological profile.	1999年		Yuki N, Kuwabara S, Koga M, Hirata K.
Neurology 53:2122-2227. Rapidly progressive, predominantly motor Guillain-Barré syndrome with anti-GalNAc-GD1a antibodies.	1999年		Ang CW, Yuki N, Jacobs BC, Koga M, van Doorn PA, Schmitz PIM, van der Meché FGA.
Trends in Glycoscience and Glycotechnology 11:345-353. Glycotope mimicry between human ganglioside and bacterial lipopolysaccharide induces autoimmune neuropathy.	1999年		Yuki N.
Neurochemical Res 24:281-286. GM2 promotes ciliary neurotrophic factor-dependent rescue of immortalized motor neuron-like cell (NSC-34).	1999年		Usuki S, Cashman NR, Miyatake T
Brain Res 825:183-188. Localization of verotoxin receptors in nervous system.	1999年		Ren J, Utsunomiya I, Takiguchi K, Ariga T, Tai T, Ihara Y, Miyatake T
J Neurol Neurosurg Psychiatry 68:191-195. Isolated absence of F wave and proximal axonal dysfunction in Guillain-Barré syndrome with antiganglioside antibodies.	2000年		Kuwabara S, Ogawara K, Mizobuchi K, Koga M, Mori M, Hattori T, Yuki N.
Cell Mol Life Sci Current cases in which epitope mimicry is considered as a component cause of autoimmune disease: Guillain-Barré syndrome.	in press		Yuki N.
Ann Neurol No cytomegalovirus DNA in sera from patients with anti-MAG/SGPG antibody-associated neuropathy: reply.	in press		Yamamoto T, Yuki N.
J Neurol Bickerstaff's encephalitis associated with shingles	in press		Tagawa Y, Yuki N.
Ann Neurol Clinical Features and Response to Treatment in Guillain-Barré Syndrome Associated with Antibodies to GM1b Ganglioside	in press		Yuki N, Ang CW, Koga M, Jacobs BC, van Doorn PA, Hirata K, van der Meché FGA.
J Neurol Neurosurg Psychiatry Bickerstaff's Brainstem Encephalitis Subsequent to <i>Campylobacter jejuni</i> Enteritis.	in press		Yuki N, Odaka M, Hirata K.
Muscle Nerve Anti-SGPG antibody in CIDP: nosological position of IgM anti-MAG/SGPG-associated neuropathy.	in press		Tagawa Y, Yuki N, Hirata K.
内科 83:384-386. Bickerstaff型脳幹脳炎の2例: IgG抗GQ1b抗体と免疫吸着の有用性。	1999年		吉田未央, 田川由美, 結城伸彦, 細川寿和, 中村泰浩, 今井浩三。
神経内科 50:377-383. 免疫グロブリン静注療法が奏効したBickerstaff型脳幹脳炎の2例。	1999年		国吉和昌, 田川由美, 吉賀道明, 結城伸彦。
末梢神経 9:127-132	1999年		桑原 聡, 森 雅裕, 小河原一恵,

IgG抗GM1抗体を伴うGuillain-Barré症候群の治療:免疫グロブリン静注療法と血液浄化法の比較			溝淵敬子、服部孝道、古賀道明、結城伸泰。
日小誌 103:939-942. Campylobacter腸炎後小児Guillain-Barré症候群の臨床所見と転帰の検討	1999年		西本幸弘、下山田洋三、古賀道明、柳川敏彦、宮代英吉、紀平省悟、小池通夫、結城伸泰。
臨床神経 39:967-970. GD1bを含むb系列ガングリオンドに対するIgM抗体をともなう慢性感覚性運動失調型ニューロパチー。	1999年		薄敬一郎、古賀道明、結城伸泰、城倉健、黒岩義之。
臨床神経 39:1045-1048. 妊娠中に発症したBickerstaff型脳幹脳炎。	1999年		舟川 格、生越まち子、芝崎謙作、古賀道明、結城伸泰。
臨床神経 39:1169-1170. エビデンスに基づいたGuillain-Barré症候群の治療。	1999年		田川由美、結城伸泰、平田幸一。
小児科 多彩な臨床像を示した骨髄移植後Guillain-Barré症候群の一例。	印刷中		今井雅子、田川由美、大川洋一、矢田純一、神田隆、結城伸泰。
治療 81:259-263 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)。	1999年		結城伸泰。
神経進歩 43:114-127 Bickerstaff型脳幹脳炎の診断と病因。	1999年		小鷹昌明、結城伸泰。
検査技術 27:400-403 カンピロバクターとギラン・バレー症候群。	1999年		古賀道明、結城伸泰。
最新医学 54:84-91 Campylobacter jejuni腸炎と自己免疫性神経疾患。	1999年		古賀道明、結城伸泰。
日本臨床別冊 領域別症候群シリーズ No.25 感染症症候群:症候群から感染性単一疾患までを含めてIII pp407-411 細菌感染が誘発する自己免疫疾患。	1999年		小鷹昌明、結城伸泰。
新内科治療ガイド:治療戦略の立て方と病態に応じた治療の実際, pp295-298 ギラン・バレー症候群。	1999年	Medical Practice 編集委員会編, 文光堂	結城伸泰。
新内科治療ガイド:治療戦略の立て方と病態に応じた治療の実際, pp299-301 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー。	1999年	Medical Practice 編集委員会編, 文光堂	結城伸泰。
臨床神経 39:17-18 Campylobacter jejuni腸炎とGuillain-Barré症候群。	1999年		結城伸泰。
脊椎脊髄ジャーナル 12:612-617 Guillain-Barré症候群:最新の疾患概念と治療。	1999年		結城伸泰、田川由美。
日本臨床別冊 領域別症候群シリーズ No.26 神経症候群I, pp 783-787 Bickerstaff型脳幹脳炎。	1999年		小鷹昌明、結城伸泰。
日本臨床別冊 領域別症候群シリーズ No.27 神経症候群II, pp464-469 Guillain-Barré症候群。	1999年		古賀道明、結城伸泰。
日本臨床別冊 領域別症候群シリーズ No.27 神経症候群II, pp470-474 Miller Fisher症候群。	1999年		小鷹昌明、結城伸泰。
メディカル・テクノロジー 27:702 カンピロバクター腸炎とギラン・バレー症候群。	1999年		古賀道明、結城伸泰。
臨床病理 47:713-718 カンピロバクター腸炎とギラン・バレー症候群。	1999年		結城伸泰。
日本医事新報 3931:8-16 ギラン・バレー症候群。	1999年		古賀道明、結城伸泰。
Medicina 36:1348-1350	1999年		小鷹昌明、結城伸泰。

Guillain-Barré症候群と慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー.			
免疫学からみた神経系と神経疾患, pp241-245 ギラン・バレー症候群.	1999年	吉田孝人, 糸山泰人 錫村明生 編, 日本医学館	結城伸泰.
BioScan 1(2):8 ギラン・バレー症候群とキャンピロバクター感染症.	1999年		古賀道明, 結城伸泰.
Medical Technology 27:702 カンピロバクター腸炎とギラン・バレー症候群.	1999年		古賀道明, 結城伸泰.
臨床免疫 32:507-512 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP)の病因論.	1999年		田川由美, 結城伸泰.
組織培養工学 25:20-24 自己免疫性神経疾患と抗グングリオシド抗体.	1999年		田川由美, 結城伸泰.
別冊・医学のあゆみ 神経疾患-state of arts (Ver. 1) 628-632 Guillain-Barré症候群.	1999年		古賀道明, 結城伸泰.
モダンフィジシャン 19:1401-1406 脳幹脳炎のトピックス(Bickerstaff型脳幹脳炎を中心に).	1999年		小鷹昌明, 結城伸泰.
Medical Briefs in Brain & Nerve 10:11 Miller Fisher症候群における抗GQ1b抗体:運動神経終板での?-ラトキシン様作用.	1999年		田川由美, 結城伸泰.
Medical Briefs in Brain & Nerve 10:12 抗GD1a抗体上昇は, 軸索型Guillain-Barré症候群と相関し, 脱髄型とは相関しない.	1999年		田川由美, 結城伸泰.
Medical Briefs in Brain & Nerve 10:12 GBS研究の目覚しい進歩.	1999年		田川由美, 結城伸泰.
難病の最新情報:疫学から臨床・ケアまで ギラン・バレー症候群	印刷中	南山堂	結城伸泰.
臨床神経 Treatment of anti-glycolipid antibody-associated neuropathy	印刷中		結城伸泰.
免疫学辞典 フィッシャー症候群	印刷中	東京化学同人	結城伸泰.