症例3　47歳女性

（1回目26歳）1981年感冒様症状後、足底のしびれ、下肢脱力を生じ、歩行不能となったが、徐々に改善し、1ヶ月で退院。

（2回目36歳）1991年3月微熱、咽頭痛後上肢近位筋脱力で発症。介助歩行となり、上肢優位の筋力低下、腱反射低下、振動覚低下あり。PSL60mgより投与開始し、症状は徐々に軽快し6月8日独歩退院。抗核抗体陽性、肝機能障害を認めたが、ステロイド投与後に正常化した。2000年に慢性関節リウマチに罹患。

（3回目47歳）2002年10月下旬より微熱、全身倦怠感あり。11月初めより立ち上がり困難、上肢脱力が出現、12日にはつかまり歩行となり、18日入院。IVIg施行後徐々に歩行可能となり、12月6日退院となった。

症例4　56歳男性

（1回目30歳）1976年頃寒気のあと四肢脱力、構語障害生じ他院入院。ステロイド静注療法をうけ、1週間でつかまり歩行となり、2～3ヶ月後に後遺症残さず退院。

（2回目46歳）1992年12月発熱、咳嗽出現3日後に四肢脱力を生じ、嚥下障害、構音障害、眼球運動障害、左眼瞼下垂、感覚障害を伴い、失調性歩行となった。ステロイド療法施行し、1週間後に歩行可能となった。走ることもでき、日常生活に不自由はない。2002年4月15日診察時には、ごく軽度の左動眼神経麻痺、下肢振動覚消失を認めるも、MMTは5/5、腱反射はASR以外保たれていた。

研究結果

4例の臨床的特徴は男女の偏りはなく、再発間隔は3年～20年と幅があり、先行感染は呼吸器感染で、重症例が多いが回復はよく、脳神経症状を伴う事が多く、2例で人工呼吸療法を要し、発症直後の髄液蛋白はほぼ正常、再発直後のNCVの延長は軽度でCIDPの所見と異なるなどであった。また、抗ガングリオシド抗体に一定の傾向はなく、HLAではA24, B52, DRB1*1502, DQB1*0601が共通にみられた。（表1）

表1

		症例1	症例2	症例3
抗GGD抗体		陰性	IgG 抗 GD1b, GQ1b, GD1a, GT1b抗体陽性	IgM&IgG抗GM1抗体陽性
HLA	A	未検査	A24(9)	A33(19) A24(9)
	B	未検査	B52(5) B51(5)	B44(12) B52(5)
	C	未検査	なし	なし
	DRB1	1302 1502	1201 1502	0803 1502
	DQB1	0601 0604	0601 0303	0601
	DPB1	0901 0201	0901 0501	0501

考案

rGBSは慢性炎症性脱髄性ニューロパチー（以下CIDP）との異同が常に問題となる。これまでのrGBSについての報告では、頻度は2～7%で①発症から症状ピークまでが2週間以内の急性発症②CIDPでは侵されにくい脳神経症状や人工呼吸療法を伴う③再発間歇期にはほぼ症状が緩解し、また症状がない時期が長く続き④再発直後の髄液蛋白の上昇がみられないという特徴をあげている。また再発期間、先行感染、重症度、障害部位は同一症例でも再発毎に異なると報告されている。本4症例は以上の特徴をみたすと考えた。

免疫学的検査を施行し得た3例において血清抗体は一定の傾向を示さなかったが、HLAには共通点がみられた。これまでのGBSにおける多数例のHLAの報告では一定の傾向が得られていないが、今回調べ得た3例のrGBSにおいてはDRB1*1502, DQB1*0601が共通していた。これらの免疫学的素因が再発しやすい原因になる可能性があるが、日本人に多いalleleであり、今後症例の積み重ねが必要である。

結論

rGBSはCIDPとは異なる病態と考えられ、再発しやすい免疫学的素因を有していると考えられる。

疼痛を伴うギラン・バレー症候群におけるステロイドパルス療法

分担研究者　斉藤豊和[1)]
共同研究者　荻野美恵子[2)]、荻野　裕[2)]、入江幸子[2)]、金澤直美[2)]、坂井文彦[2)]

研究要旨

ギラン・バレー症候群（以下 GBS）においてしばしば強い疼痛を伴う症例を経験することがある。海外ではモルヒネを用いることも多いと報告されているが、今回ステロイドパルス療法が疼痛に著効した症例を経験したので報告する。GBS 治療において単独療法としては無効であることが報告されて以来、ステロイドパルス療法は積極的には施行されない傾向にあると思われるが、疼痛の強い症例には試みる価値があると考える。

研究目的

ギラン・バレー症候群（以下 GBS）は運動障害優位の疾患であるが、時に感覚障害が強く疼痛を伴う症例を経験する。平成 12 年度に報告した全国調査の結果からも約 20％の症例に疼痛を認めており、決して少ない症状でないことが明らかとなった。

今回我々はステロイドパルス療法が疼痛に著効した 2 症例を経験したので報告する。

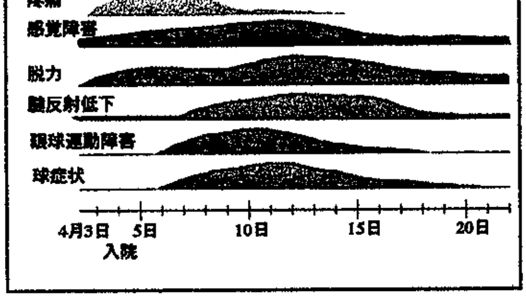
研究対象・方法

北里大学東病院において疼痛の顕著であった GBS 症例にステロイドパルス療法を用いた 2 症例につき、臨床経過、髄液所見、脊椎 MRI 所見等につき検討した。

研究結果

症例 1　51 歳　女性

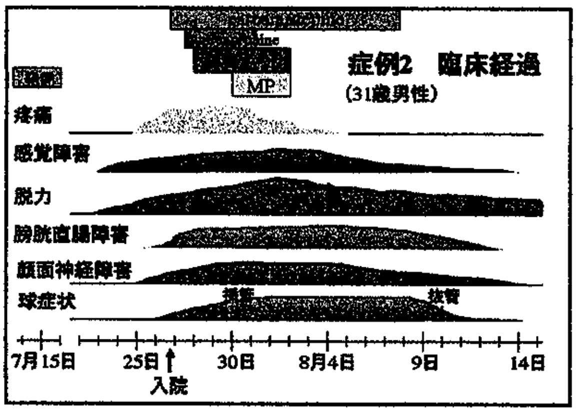
1979 年 12 月右顔面神経麻痺、味覚異常、温度感覚低下のため他院入院。後遺症を残さず治癒。1999 年 12 月 4 日発熱嘔吐後四肢脱力出現し、翌日には人工呼吸管理となり、眼球運動障害、顔面神経麻痺、四肢脱力低下、感覚障害、腱反射消失を認めた。免疫吸着療法およびステロイドパルス療法を施行され、徐々に改善。2000 年 8 月には独歩可能。腱反射も回復し、ASR 消失、四肢末梢にしびれ感が軽度残存するのみとなる。2002 年 4 月 3 日咳嗽後全身筋痛と下肢脱力が出現。表在・深部感覚とも 50％に低下、軽度の筋力低下、協調運動障害あり入院。IVIg 療法 5 日間施行。入院後左側優位の激しい胸背部痛が頻発し、心電図所見や採血上以上なく、疼痛は頸部前屈、上肢内旋にて増悪、Lasegue 徴候、Kernig 徴候陽性となった。神経根刺激症状と考え NSAID、テグレトール、レペタン等を使用したが無効で、身もだえするように痛がるため、5 日よりステロイドパルス療法を行ったところ、パルス療法終了直後より疼痛は軽減し、自制内となった。しかし、感覚障害、下肢脱力、腱反射低下は進行し、複視、瞳孔不同、嚥下障害、構語障害等の脳神経症状や自律神経症状も出現、悪化し、11 日にピークとなった。IVIg 療法終了 4 日後の 4 月 12 日頃より嗄声、複視、四肢筋力低下に改善傾向がみられた。16 日経口摂取再開、17 日下肢腱反射出現、ふらつきも軽減し、介助歩行可能。30 日には杖歩行可能、40 病日の 5 月 13 日独歩可能で退院。



1）北里大学医療衛生学部リハビリテーション科
2）北里大学医学部内科（神経内科）

症例2　31歳　男性

2001年7月14日発熱、全身倦怠感出現するも19日には軽快。7月23日より臀部から両下肢にかけてしびれ感出現、翌日にはつかまり歩行となり、25日独歩不能となり26日当院入院。下肢優位筋力低下、味覚障害、嚥下障害、四肢腱反射消失、四肢末梢およびL1レベル以下にビリビリ感と深部感覚低下を認め、臀部から大腿後面にかけて激しい疼痛のため1時間毎に覚醒してしまう状態であった。項部硬直、Kernig徴候陰性だが、頭部前屈すると胸部に疼痛を認めた。また、Lhermitte徴候陽性と尿閉あり。28日よりIVIg療法施行するも、30日気管内挿管施行。臀部の疼痛強く、NSAIDやカルバマゼピン無効、30日よりステロイドパルス療法3日間施行。パルス療法開始翌日には疼痛は著明に軽減した。しかし、四肢筋力3以下となり、呼吸筋麻痺も進行し、7月31日には人工呼吸療法開始。8月2日より四肢筋力低下に改善傾向を認め、4日人工呼吸器離脱、10日抜管、以後急速に筋力改善し、9月5日独歩可能、10月5日階段昇降可能となり退院。



検査所見

	症例1	症例2
髄液所見	Cell 58/3, Pro 120mg Glu 50mg/dl	Cell 38/3, Pro 269mg, Glu 48 mg/dl
抗GGD抗体	陰性	陰性
脊椎MRI	頸部神経根に造影効果あり	腰部神経根に造影効果あり

考案

症例1，2供に激しい疼痛の訴えがあり、症例1は胸部の締め付け感、症例2はL1にレベルをもつ感覚障害を有し、神経根を引き延ばすような体位にて疼痛が増強した。髄液所見はいずれも細胞増多と蛋白増加を認め、脊椎MRIでは2例とも神経根の造影効果を認めた。これらのことより、疼痛の原因として神経根に炎症の主座があると推測した。

また、疼痛は消炎鎮痛剤やカルバマゼピン、オピオイドでは軽減できず、ステロイドパルス療法を用いた直後より著明に改善した。

2例ともGBSの治療としてIVIg療法を同時に施行していたが、運動麻痺や脳神経症状などの他の神経障害はステロイドパルス療法後も進行したことより、疼痛の軽減はIVIg療法によるというよりも、ステロイドの抗炎症効果が作用した可能性が高いと推測した。今後症例を増やして検証する必要があると思われる。

1997年Feasbyらの報告では55例のGBSの47%に疼痛を伴い、29%にモルヒネを用いたと報告されている。日本においても疼痛を訴えるGBS症例は20%に達し、運動麻痺に加えて患者の大きな苦痛となっている。このような症例においてステロイドパルス療法を試みることは症状軽減に寄与する可能性がある。

結論

GBS治療においてステロイドパルス療法は単独療法としては無効であることから、近年は積極的には施行されない傾向にあると思われるが、疼痛の強い症例には試みる価値があると考えた。

文献

D.E.Moulin, N.Hagen, T.E.Feasby, R.Amireh and A.Hahn. Pain in Guillain-Barre syndrome. Neurology 1997;48:328-331.

ギラン・バレー症候群に対するIVIgの保険適応後における治療方針
ーアンケート調査ー

分担研究者　結城伸泰[1)]
共同研究者　西本幸弘[2)]

研究要旨

全国の小児科専門医研修施設と神経学会教育施設および教育関連施設の指導責任医を対象に、「急性増悪期で歩行困難な重症ギラン・バレー症候群患者」に対する治療方針を調査した。集中治療室のある施設は7割程度であったが、指導医の9割が自施設で入院治療を行う方針を持っていた。7割の施設に血漿浄化設備があるにも関わらず、8割がIVIgを使用すると答え、その治療は広く普及していた。保険適応患者を自施設のみで治療管理できる規模は、小児科では施設病床数600床台、医師数10名、神経内科では、施設病床数500床台、医師数3名と推測された。臨床医は自施設で行える最大限の医療や転院の目安を明確にすることで、急性期患者の重症化や合併症の予防、急変患者への迅速な対応が期待できる。

研究目的

2つの大規模無作為化比較試験により急性期ギラン・バレー症候群(GBS)に対する免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)の有効性が示された[1), 2)]。IVIgが臨床導入された後、オランダでは小規模病院から大規模病院へ転院する患者は減少した[3)]。わが国では2000年12月に「急性増悪期で歩行困難な重症例」に対しIVIgが健康保険の適応を受けた。これにより、治療方針や治療可能な施設の規模が大きく変化したと考えられる。「急性増悪期で歩行困難な重症例」に対する治療方針を全国レベルで調査し、治療のガイドライン作りに役立てることを目的とした。

研究方法

2002年9月から2002年10月まで、日本小児科学会および日本神経学会に登録されている全国の小児科専門医研修施設(417施設)と神経学会教育施設(214施設)および教育関連施設(406施設)の指導責任医1,037名を対象に、郵送によるアンケート調査を実施した(表1)。ここでは、日本小児科学会と日本神経学会に登録されている施設をそれぞれ小児科、神経内科と定義した。

研究結果

解析対象:有効回答は、小児科223施設(53%)、神経内科356施設(57%)であった。これら施設の規模を中央値と範囲で示す(表2)。小児科、神経内科とも集中治療室のある施設は7割程度で、9割が自施設で入院治療を行う方針を持っていた。また、7割の施設に血漿浄化設備があるにも関わらず、8割がIVIgを使用すると答えた(小児科では、すべての施設が患児に対応できるわけではないため、集中治療室や血漿浄化設備の割合は参考値とする)。

保険適応前後での急性期治療法の比較:小児科では、適応前からIVIgが多く49%から86%に増加した。神経内科では血漿浄化療法(88%)からIVIg(75%)に治療が大きく変化した(図)。

入院治療できる施設の変化:入院治療せずに転院させると回答した施設は、小児科では24施設から12施設に、神経内科では50施設から28施設に減少した。新たに入院治療をはじめると答えた小児科12施設と神経内科25施設では、IVIgを使用する方針であった。小児科では、施設病床数399床(217-710)、科病床数16床(8-34)、医師数4名(3-12)であった。集中治療室のある施設は58%、血漿浄化設備は50%であった。神経内科は25施設で、施設病床数293床(100-600)、科病床数50床(3-230)、医師数3名

1) 獨協医科大学神経内科
2) 和歌山労災病院小児科

(1-6)であった。集中治療室のある施設は16%、血漿浄化設備は8%と小児科に比べ集中治療室や血漿浄化設備がない施設が多かった。

自施設だけで治療管理できる施設:小児科は全体の61%が、神経内科では全体の75%が可能であった(表3)。入院患者を自施設だけで治療管理できる施設では、必ずしも集中治療室があるわけではなかった。これら施設では、9割に血漿浄化設備があるにも関わらず、ほとんどがIVIgを使用すると答えた。

自施設だけで治療管理できない施設と転院の目安:入院治療せず転院させると答えた施設を含む39%の小児科と25%の神経内科が、自施設だけで治療管理できないと答えた(表3)。転院の目安として尋ねた「治療終了後も症状が改善しない」、「呼吸不全の出現」、「重度の自律神経障害の出現」は、両科とも保険適応前後で回答率に大きな変化はなく、いずれかの項目が重要視されることもなかった。

考察

保険適応後に入院治療をはじめると答えた施設数は大きく増えなかった。IVIg導入後、オランダでは小規模病院と大規模病院で治療症例数や最重症時運動機能尺度が3以上の入院患者数に差はなくなったと報告されている[3]。しかし、調査したほとんどの施設では、保険適応前から「急性増悪期で歩行困難な重症患者」を入院治療する方針を持っていた。したがって施設規模に関係なく、まずは入院治療を開始するという治療方針が多くを占めるようである。

保険適応後の治療では、血漿浄化設備を持つ施設数に比べ、IVIgを使用すると答えた施設が多かった。IVIgが普及して治療は簡便化されたが、集中治療室があるとは限らない。オランダの報告では、GBS患者266例中30%が急性発症(発症後4日以内に寝たきり)し、14%が人工呼吸器を必要とした[3]。保険適応例のような急性期の重症患者では、人工呼吸器を必要とする場合があり、症状の進行速度や重症度に応じた治療施設の選別が必要である。「自施設だけで治療管理できる施設規模」は、重症患者を管理する場合の参考になると考えられる。臨床医は患者の重症化や合併症の予防、急変患者への迅速な対応に絶えず備えなければならない。自施設で行える最大限の医療や転院の目安を明確にすることが重要である。

多くの施設で第一選択はIVIgであるが、IVIgを施行しても症状が改善しない際の方針は定まっていない。そのような患者に対しエビデンスに基づいた治療を確立することが望まれる。

結論

IVIgの保険適応後、入院治療をはじめると答えた施設数は大きく増えなかった。指導医の9割が自施設で入院治療を行う方針を持っていた。IVIgを使用する施設数は血漿浄化設備のある施設数を上回った。保険適応患者を自施設だけで治療管理できる施設規模は、小児科では施設病床数600床台、医師数10名、神経内科では、病床数500床台、医師数3名と推測された。自施設だけで治療管理できないと答えた施設での転院の目安に偏りはなかった。

文献

1. van der Meché FGA, et al. N Engl J Med 326: 1123-1129, 1992.
2. Plasma Exchange/Sandoglobulin GBS Trial Group. Lancet 349: 225-230, 1997.
3. van Koningsveld R, et al. Neurology 56: 564-66, 2001.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得:なし

実用新案登録:なし

表 1. アンケート用紙

1. 貴施設についてお教えください。

(1) 施設全体のベッド数 (2) 神経内科医の人数(研修医を含む)

(3) 集中治療室の有無 (4) 血漿浄化療法設備の有無

2. 急性増悪期で歩行困難な GBS 患者に対する急性期治療方針についてお教えください。

IVIg の保険適用前と後で治療方針は異なりましたか。下のカッコの中から該当する項目をお選びください。

治療方針: Ⅰ 入院治療開始　　Ⅱ 直ちに治療可能な専門施設へ転院
治療法: a. IVIg b. 血漿浄化 c. ステロイド内服 d. ステロイド・パルス e. その他

3. 急性増悪期で歩行困難な GBS 患者を貴施設で治療されている場合、患者を他の専門施設へ転院させる目安を IVIg の保険適用前と後に分けて下のカッコの中から該当する項目をお選びください(複数回答可能)。

a. 自施設で治療管理できる b. 治療終了後も症状が改善しない c. 呼吸不全の出現
d. 重度の自律神経障害(重度不整脈や急激な血圧の変動)の出現 e. 他の重篤な合併症が出現

表 2 対象とした施設規模と治療方針

	小児科(n = 223)	神経内科(n = 356)
施設病床数	534(55-1510)	450(24-1500)
科病床数	32(8-170)	25(1-230)
医師数	7(2-45)	3(1-44)
集中治療室あり(%)	73	64
自施設で入院治療(%)	95	92
IVIg を使用(%)	89	78
血漿浄化設備あり(%)	73	75

%以外は中央値(範囲)で示す.

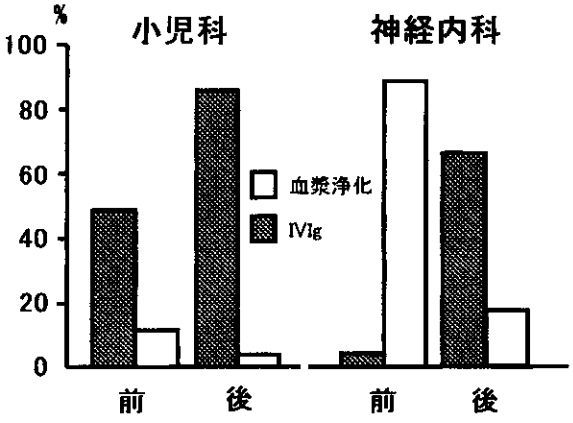


図. 保険適応前後における治療法の比較
保険適応後は両科とも IVIg が多い

表 3. 自施設だけで治療管理できる、またはできない施設

	可能		不可能	
	小児科(n = 136)	神経内科(n = 268)	小児科(n = 87)	神経内科(n = 88)
施設病床数	616(55-1510)	507(30-1500)	425(90-913)	290(24-1100)
科病床数	35(8-96)	25(2-220)	25(8-170)	30(1-230)
医師数	10(2-45)	3(1-44)	5(3-12)	2(1-7)
集中治療室あり(%)	83	78	56	21
IVIg を使用(%)	92	83	84	61
血漿浄化設備あり(%)	88	90	49	27

%以外は中央値(範囲)で示す.

ギラン・バレー症候群における神経伝導異常のイオン機構

分担研究者　　　桑原　聡[1)]
共同研究者　　　小河原一恵[2)]、森雅裕[2)]、Jia-Ying Sung[2)]、北野由紀子[2)]、服部孝道[2)]
Hugh Bostock[3)]
David Burke[4)]

研究要旨
ギラン・バレー症候群においてインパルス伝導の不応期を測定することにより神経伝導障害の機序および神経伝導の安全因子を検討した。インパルス伝導の不応期は軸索型ギラン・バレー症候群において著明に障害されており、運動神経終末において Na チャネル機能が障害されていることが示唆された。軸索型ギラン・バレー症候群の病態には軸索変性のみならず可逆性の伝導ブロックが関与しており、この要素が早期の機能回復に重要であることが示された。

A．研究目的
ギラン・バレー症候群（GBS）の一亜型として軸索が一次性に障害される軸索型 GBS の存在が認知され、本邦においても軸索型 GBS が少なからず存在することが明らかとなった。本研究では、軸索が障害された場合の神経伝導異常のパターンを明らかにし早期診断・治療に応用すること、および神経伝導異常をイオン機構の面から明らかにして病態を解明することを目的とする。

B．研究方法
GBS 患者において(1)神経幹の二重電気刺激を行い不応期を測定した。(2)英国国立神経研究所の Bostock らが開発した多項目軸索機能検査法をもちいて Na や K イオンチャネル機能を評価した。
倫理面への配慮：千葉大学医学部倫理委員会の承認を得た.

C．研究結果
軸索型 GBS 患者ではほぼ全例においてインパルス伝導の不応期が著明に延長していた。これは神経幹刺激の二重刺激により発生したインパルスが運動神経終末部における神経伝導の安全因子の低下により、２発目のインパルスの伝導ブロックが起こっていることが示唆された。脱髄型 GBS の不応期は正常対照と差はみられなかった。

D．考察
このインパルス伝導不応期の延長のパターンからは神経終末部において Na チャネルの機能が障害されて絶対不応期が延長していることによる可能性が考えられた。この伝導ブロックの解消が軸索型 GBS 患者にしばしば認められる急速な臨床症状の回復に関与しているものと思われた。

E．評価
1)　達成度について
軸索型 GBS における神経伝導障害の病態機所序をほぼ明らかにできたものと考えられる。
2)　研究の学術的・国際的・社会的意義について
欧米における軸索型 GBS の頻度が非常に低いこともあり、本研究によってはじめて軸索型 GBS の病態生理の一部が明らかとなり、軸索型 GBS の早期診断・早期治療が可能となった。

F．結論
軸索型 GBS の病態には軸索変性とランビエ絞輪部軸索膜上 Na チャネルの機能障害による伝導ブロックの両者が含まれる。早期治療により伝導ブロックに伴う良好な臨床的回復が期待できる。

1)　千葉大学医学部附属病院神経内科
2)　千葉大学大学院医学研究院神経病態学
3)　英国国立神経研究所
4)　シドニー大学

G．研究発表

1）論文発表

1: Kanai K, Kuwabara S, Mori M, Arai K, Yamamoto T, Hattori T. Leukocytoclastic-vasculitic neuropathy associated with chronic Epstein-Barr virus infection. Muscle Nerve. 2003 Jan;27(1):113-6.

2: Ogawara K, Kuwabara S, Yuki N. Fisher syndrome or Bickerstaff brainstem encephalitis? Anti-GQ1b IgG antibody syndrome involving both the peripheral and central nervous systems. Muscle Nerve. 2002 Dec;26(6):845-9.

3: Cappelen-Smith C, Kuwabara S, Lin CS, Burke D. Abnormalities of axonal excitability are not generalized in early multifocal motor neuropathy. Muscle Nerve. 2002 Dec;26(6):769-76.

4: Onodera M, Mori M, Koga M, Kamitsukasa I, Fukutake T, Hattori T, Yuki N, Kuwabara S. Acute isolated bulbar palsy with anti-GT1a IgG antibody subsequent to Campylobacter jejuni enteritis. J Neurol Sci. 2002 Dec 15;205(1):83-4.

5: Kuwabara S, Ogawara K, Sung JY, Mori M, Kanai K, Hattori T, Yuki N, Lin CS, Burke D, Bostock H. Differences in membrane properties of axonal and demyelinating Guillain-Barre syndromes. Ann Neurol. 2002 Aug;52(2):180-7.

6: Kuwabara S, Kanai K, Sung JY, Ogawara K, Hattori T, Burke D, Bostock H. Axonal hyperpolarization associated with acute hypokalemia: multiple excitability measurements as indicators of the membrane potential of human axons. Muscle Nerve. 2002 Aug;26(2):283-7.

7: Sung JY, Kuwabara S, Ogawara K, Kanai K, Hattori T. Patterns of nerve conduction abnormalities in POEMS syndrome. Muscle Nerve. 2002 Aug;26(2):189-93.

8: Mori M, Kuwabara S, Yoshiyama M, Kanesaka T, Ogata T, Hattori T. Successful immune treatment for non-paraneoplastic limbic encephalitis. J Neurol Sci. 2002 Sep 15;201(1-2):85-88.

9: Cappelen-Smith C, Lin CS, Kuwabara S, Burke D. Conduction block during and after ischaemia in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Brain. 2002 Aug;125(Pt 8):1850-8.

10: Kuwabara S, Nakata M, Sung JY, Mori M, Kato N, Hattori T, Koga M, Yuki N. Hyperreflexia in axonal Guillain-Barre syndrome subsequent to Campylobacter jejuni enteritis. J Neurol Sci. 2002 Jul 15;199(1-2):89-92.

11: Lin CS, Kuwabara S, Cappelen-Smith C, Burke D. Responses of human sensory and motor axons to the release of ischaemia and to hyperpolarizing currents. J Physiol. 2002 Jun 15;541(Pt 3):1025-39.

12: Kuwabara S, Ogawara K, Harrori T, Suzuki Y, Hashimoto N. The acute effects of glycemic control on axonal excitability in human diabetic nerves. Intern Med. 2002 May;41(5):360-5.

13: Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Hattori T. Plasmapheresis and Miller Fisher syndrome: analysis of 50 consecutive cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002 May;72(5):680.

14: Asahina M, Kuwabara S, Suzuki A, Hattori T. Autonomic function in demyelinating and axonal subtypes of Guillain-Barre syndrome. Acta Neurol Scand. 2002 Jan;105(1):44-50.

15: Susuki K, Yuki N, Hirata K, Kuwabara S. Fine specificities of anti-LM1 IgG antibodies in Guillain-Barre syndrome. J Neurol Sci. 2002 Mar 30;195(2):145-8.

16: Sakakibara Y, Mori M, Kuwabara S, Katayama K, Hattori T, Koga M, Yuki N. Unilateral cranial and phrenic nerve involvement in axonal Guillain-Barre syndrome. Muscle Nerve. 2002 Feb;25(2):297-9.

17: Kuwabara S, Cappelen-Smith C, Lin CS, Mogyoros I, Burke D. Effects of voluntary activity on the excitability of motor axons in the peroneal nerve. Muscle Nerve. 2002 Feb;25(2):176-84.

18: Mizobuchi K, Kuwabara S, Toma S, Nakajima Y, Ogawara K, Hattori T. Properties of human skin mechanoreceptors in peripheral neuropathy. Clin Neurophysiol. 2002 Feb;113(2):310-5.

19: Kuwabara S, Ogawara K, Misawa S, Mori M, Hattori T. Distribution patterns of demyelination correlate with clinical profiles in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2002 Jan;72(1):37-42.

2）学会発表　　14件

H．知的所有権の出願状況　なし

多巣性運動ニューロパチーにおける伝導ブロックの機序

分担研究者　梶　龍兒[1)]
共同研究者　野寺裕之[1)]、和泉唯信[1)]、西村公孝[1)]、坂本　崇[1)]、松本真一[1)]

研究要旨

多巣性運動ニューロパチーは筋萎縮や筋線維束攣縮を呈し、運動ニューロン疾患に似た症状を示しながら、治療が可能な特異な病態である。その診断には伝導ブロックの存在が重要であるが、感覚神経はブロックをうけない。運動神経のブロックを示す部位において局所性の神経の肥厚が報告されている。我々はこの選択的運動神経伝導ブロックの機序を明らかにするために閾値電気緊張法（TE 法）などの非侵襲的軸索機能検査法を用いて病変部近傍の軸索膜電位を計測した。その結果膜電位の過分極が病変周囲で見られ、病変中心部での脱分極が推定された。このような過分極と脱分極による伝導ブロックは Na-K ポンプ予備能が十分な感覚神経では起こりにくく本症の病態を説明する所見であった。さらに筋繊維束攣縮は過分極と脱分極の境界部位で生じることが説明できた。

研究目的

多巣性運動ニューロパチー、ギラン・バレー症候群、CIDP、絞約性ニューロパチーなどの脱髄性末梢神経障害の診断に際しては伝導ブロックを証明することが不可欠である。また、これらの病態において伝導ブロックは症状発現の主な機序となっている。従来、伝導ブロックは脱髄による絶縁機能の障害により起こるとされてきた。しかし、従来の説明では末梢神経脱髄疾患で最近証明された筋疲労現象などを説明することが不可能である。また、多巣性運動ニューロパチーでは同一混合神経のなかでも運動神経だけが伝導ブロックをうけることが知られている。また、本症では筋萎縮性側索硬化症（ALS）同様、筋線維束攣縮（fasciculation）を呈することも知られている。このような運動神経選択性の異常はやはり従来の脱髄性伝導ブロックでは説明がつかない。

本研究では多巣性運動ニューロパチーにおける特異な伝導ブロックの機序を明らかにし、本症の病態の解明と治療法の開発に役立てることを目的とする。

1）徳島大学医学部高次脳神経診療部

研究方法

過去に経験した多巣性運動ニューロパチーの 7 例。新しい非侵襲的な軸索機能検査法（TROND 法、Bostock et al 1998）と末梢神経伝導検査を用いた。

研究結果・考察

最大随意収縮で伝導ブロックが優意に増大した。これは伝導ブロックは脱髄による絶縁機能の障害で電流の損失がおこることに加えて軸索膜電位の異常（脱分極や過分極）によってもおこることを示していた。この脱分極・過分極は感覚神経でもおこるがとくに過分極は感覚神経では NA/K ポンプの活性が高く、すぐに終演することが判明した。従って、多巣性運動ニューロパチーにおける運動神経選択性は運動神経の Na-K ポンプ機能が知覚神経よりも機能的予備能が少ないため過分極をきたしやすいためと説明できる。また、伝導ブロックや伝導遅延を示さない軸索型ギラン・バレー症候群（AMAN）においても非不活型 Na チャンネルの機能低下が考えられ、局所のアシドーシスやサイトカインによる障害が閾値の著明な上昇を来すと考えられる。

結論

髄鞘と軸索相互作用においてはじめて説明が可能である点が注目されている。このように「脱髄性ニューロパチー」でも、神経伝導は単にミエリンの破壊だけではなく軸索の膜電位、イオンチャンネル、Na-K ポンプなどの異常を介してはじめて障害させせることが明らかになった。

文献

Ryuji Kaji: Physiology of conduction block in multifocal motor neuropathy and other demyelinating neuropathies Muscle & Nerve *in press*

健康危険情報

多巣性運動ニューロパチーの特徴である寒冷麻痺の機序は、かろうじて伝導ブロックに陥りやすい膜電位異常を代償している Na-K ポンプ機能が低温で抑制されることによると考えられる。従って患者は特に冬季寒冷に暴露されないような方策が望ましい。

知的財産件の出願・登録状況

特になし。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎に対する免疫グロブリン療法中の血中 Th1 と Th2 系サイトカインの動態に関する検討

分担研究者　郡山達男 1)

共同研究者　檜垣雅裕 2)，越智一秀 3)，池田順子 4)，原田　暁 4)，松本昌泰 2)

研究要旨

<目的>慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）に対する免疫グロブリン大量療法（IVIg）の作用機序を解明する目的で，Th1 系と Th2 系のサイトカインの血中動態について検討した．<対象・方法>CIDP の患者 21 名に対し行った IVIg の計 39 回を対象とした．IVIg はγ-グロブリン 0.4g/kg を 5 日間点滴投与した．経時的に採血し，Th1 系のサイトカインとして interferon gamma (IFN-γ)と tumor necrosis factor alpha (TNF-α)，そして Th2 系のサイトカインとして interleukin 4 (IL-4)の血清濃度を ELISA 法で測定した．<結果>投与前濃度のカットオフ値を正常対照の mean+3S.D.としたところ，血清 TNF-α濃度は 10 例 (25.6%)で高値，血清 IL-4 濃度は 7 例 (17.9%)で高値，IFN-γ濃度は 2 例 (5.1%)で高値であった．IVIg の効果を MMT にて 1point 以上の筋力の改善を認めたものを有効，MMT にて筋力の改善は認められなかったが感覚障害などの自覚症状が改善したものを軽度有効とした．全 39 例中有効例は 20 例 (51.2%)であった．軽度有効例は 5 例，無効例は 14 例 (35.9%)であった．有効群では TNF-α濃度が 1 日目投与終了直後に高値となる傾向を認め，2 日目投与直前に有意に低下した（p=0.0085）．IL-4 濃度は低下する傾向を認めた．<考察>CIDP において Th1 系の優位な一群以外に，Th2 系の優位な一群が存在する可能性があると考えられた．有効例においては IVIg により血清 TNF-α濃度が一過性に上昇する傾向を認めた後，有意に低下することから，IVIg により Th1 系サイトカインが一過性に誘導されたのち抑制されることが作用機序に関与している可能性がある．また IVIg により Th2 系のサイトカインが低下する傾向を認めた．CIDP に対する IVIg の作用機序において Th1 系と Th2 系の双方に対する免疫調節の関与が示唆された．

1) 広島大学医学部附属病院第三内科
2) 広島大学大学院脳神経内科
3) 国立療養所広島病院神経内科
4) 県立広島病院神経内科

研究目的

現在，慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）に対し免疫グロブリン大量療法（IVIg）は広く臨床応用されているが，無効

例も少なくない．CIDP の発症機序においては Th1 系の関与が示唆されている[1)2)]．我々は，CIDP に対する IVIg において，Th1 系が一過性に賦活化されていることを示唆した．今回，我々は CIDP に対する IVIg が Th1/Th2 系に与える影響を明らかにし IVIg の作用機序を解明する目的で，Th1 系と Th2 系のサイトカインの血中動態について検討した．

研究方法

CIDP の患者 21 名 (Multifocal Motor Neuropathy の患者 2 例と Crow-Fukase 症候群の患者 2 例を含む)に対し 1999 年 12 月から 2002 年 10 月の間に行った IVIg の計 39 回を対象とした．IVIg はγ-グロブリン 0.4g/kg を 5 日間点滴投与した．第 1 日目投与前，第 1 日目投与終了直後，第 2 日目投与開始直前，第 5 日目投与終了直後に採血し，Th1 系のサイトカインとして interferon gamma (IFN-γ) と tumor necrosis factor alpha (TNF-α)，そして Th2 系のサイトカインとして interleukin 4 (IL-4)の血清濃度を測定した．対照には，年齢を一致させた健常者 15 名を用いた．検体は採血後，遠心分離し－80℃にて凍結保存したものを用いた．TNF-α，IFN-γと IL-4 の測定は ELISA 法 (R & D systems Inc., Minneapolis, MN, USA)を用いた．

倫理面への配慮

採血の際，本研究の目的と方法を説明し，測定結果および臨床経過については統計処理後のデータ以外は公表しないことを説明し，本研究の対象となる同意を得た．

研究結果

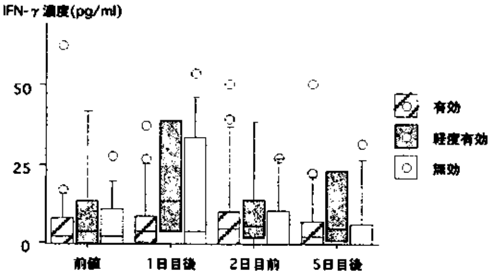
患者の臨床的特徴は年齢が 18 歳から 81 歳 (平均 53.0 歳)，罹病期間は 1 ヵ月から 168 ヵ月(平均 58.8 ヵ月)であった．IVIg 投与前の重症度は Hughes grade で grade 1 が 10 例 (25.6%)，grade 2 が 9 例 (23.1%)，grade 3 が 11 例 (28.2%)，grade 4 が 4 例そして grade 5 が 3 例であった．

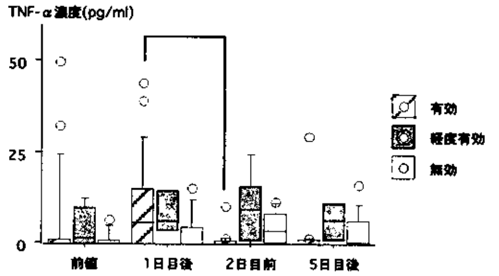
治療前のサイトカイン血中濃度の mean±S.D.は TNF-αが 4.14±10.26pg/ml で，IFN-γが 7.48±13.24pg/ml そして IL-4 が 0.07±0.05pg/ml であった．正常対照における TNF-α，IFN-γと IL-4 の血中濃度の mean±S.D. はそれぞれ 0.19±0.27pg/ml，7.66±11.10pg/ml，0.07±0.02pg/ml であった．カットオフ値を正常対照の mean+3S.D.として投与前の血中濃度について検討したところ，血清 TNF-α濃度は 10 例 (25.6%)で高値，血清 IL-4 濃度は 7 例 (17.9%)で高値，IFN-γ濃度は 2 例 (5.1%)で高値であった．

投与時の濃度に希釈したγ-グロブリン製剤中のサイトカイン濃度について測定した結果，TNF-α濃度は全て測定限界以下であり，IFN-γ濃度の平均値は 7.90pg/ml，IL-4 濃度の平均値は 0.06pg/ml であった．

IVIg の効果は MMT にて 1point 以上の筋力の改善を認めたものを有効，MMT にて筋力の改善は認められなかったが感覚障害などの自覚症状が改善したものを軽度有効とした．全 39 例中有効例は 20 例 (51.2%)で有効であった．軽度有効例は 5 例，無効例は 14 例 (35.9%)であった．有効群では TNF-α濃度が

1日目投与終了直後に高値となる傾向を認め，2日目投与終了直前に有意に低下した（対応のある t 検定，p=0.0085）． IFN-γ濃度は2日目投与終了直前に高値となる傾向を認めた．IL-4 濃度は低下する傾向を認めた．無効群においては TNF-α濃度が2日目投与直前に高値となり，IFN-γ濃度は 1 日目投与終了直後に高値となる傾向を認めた．IL-4 濃度は 1 日目投与終了直後に低下する傾向を認めた．軽度有効群は無効群と同様の傾向を認めた．





図．サイトカインの変動

＊p=0.0085

考察

今回の検討で，CIDP において治療前に血清 TNF-α濃度が高値の一群だけでなく，血清 IL-4 濃度の治療前値が高い一群も存在する事を示した． TNF-αは Th1 系のサイトカインであり，血清 TNF-α濃度が高値の一群の存在は，CIDP の病態に Th1 系が関与している事を示すと考えられる[1,2]．一方，IL-4 は Th2 系のサイトカインであり，IL-4 が高値の一群の存在は CIDP において Th1 系の優位な一群以外に，Th2 系の優位な一群が存在する可能性があると考えられる．近年，flow cytometry による Th1/Th2 balance の検討で CIDP 患者では $IL\text{-}4^{+}/IFN\text{-}\gamma^{-}$ cell の割合が正常対照より有意に高値であるという報告もある[3]．

IVIg により血清 IL-4 濃度が 1 日目投与終了直後に低下する一群を認めたことから，IVIg により Th2 系が抑制されている可能性があると考えた．また，IVIg 投与前の血清 IL-4 濃度が高値であった症例は，1 日目投与終了直後に血清 TNF-α濃度が有意に高値であった．さらに昨年われわれは治療有効性の CIDP 患者に対する IVIg において，一過性に Th1 系が誘導[4,5]されたのち抑制される可能性があることを示した．今回の検討で有効例においては血清 TNF-α濃度が2日目投与直前に有意に低下しており，IVIg による Th1 系サイトカインの一過性上昇の後に生じる Th1 系サイトカインの抑制が IVIg の作用機序に関与している可能性があると考えられた．Th2 系のサイトカインである IL-4 の血清濃度も IVIg により低下する傾向を認め，Th2 系のサイトカインに対する抑制も生じていると考えられる．このことから，CIDP に対する IVIg の作用機序において Th1 系と Th2 系の双方に対する免疫調節の関与が示唆された．

結論

CIDP に対する IVIg の作用機序に Th1 系と Th2 系の双方が関与している可能性がある.

文献

1) Mathey E. K. , et al.: TNFα, IFNγ and IL-2 mRNA expression in CIDP sural nerve biopsies. J Neurol Sci 163: 47-52, 1999.

2) Van Rhijn I., et al.: Expression of accessory molecules for T-cell activation in peripheral nerve of patients with CIDP and vasculitic neuropathy. Brain 123: 2020-2029, 2000.

3)Horiuchi I., et al.: Th2 shift in mononeuritis multiplex and increase of Th2 cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : an intracellular cytokine analysis. J Neurol Sci 193(1) : 49-52, 2001.

4)檜垣雅裕他：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎に対する免疫グロブリン大量療法によるサイトカインの動態. Neuroimmunology 9 : 144-145, 2001.

5)越智一秀他：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎に対する免疫グロブリン大量療法における血清中 M-CSF , MCP-1 の検討. Neuroimmunology 9 : 146-147, 2001.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

慢性炎症性脱髄性多発神経炎の臨床研究、病態と治療

分担研究者　祖父江元[1)]
共同研究者　飯島正博[1)]、杉浦真[1)]、森恵子[1)]、小池春樹[1)]、田中章景[1)]、山本正彦[1)]

研究要旨

慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）の治療には、副腎皮質ステロイド療法、免疫グロブリン大量静注（IVIg）療法、血液浄化療法の有効性が証明されており、その病態には免疫学的機序の関与が推察される。ただし各々の症例における多様性も指摘されており、例えば免疫グロブリン療法には治療反応群（responder）と非反応群（non-responder）の存在がある。今回 IVIg 療法を施行した自験 CIDP43 症例の電気生理学的所見の観点から疾患の variation につき検討した。Responder では、運動伝導速度（MCV）の低下や遠位潜時（DL）の遅延を non-responder に比べ高度であるのに対し、non-responder は複合運動活動電位（CMAP）の低下が顕著に低下していた。以上より治療前より電気生理学的所見で下肢の軸索障害が目立つ症例に対しては IVIg 療法の有効性が乏しく、その一方で CMAP の低下の目立たない、いわゆる脱髄主体の症例には有効性が期待できる結果となった。軸索を選択的に障害する機序は現時点では不明だが、IVIg 療法の反応性により CIDP をとらえることにより今後の病態理解に寄与する可能性が示された。

研究目的

CIDP は当初副腎皮質ステロイド療法に対し有効性を示すニューロパチーとして、独立した疾患単位となり、さらに多くが脱髄の所見を呈することから、診断には電気生理学的所見を主体とした診断基準（NINCDS）が広く用いられるようになっている。現時点での治療には、副腎皮質ステロイドに加え、IVIg 療法や血液浄化療法の有効性が証明されている。しかしその一方で、IVIg 療法には有効性の認められない症例が存在することも知られている。そこで今回は、診断基準をクリアし、IVig 療法を施行した自験 CIDP43 症例について、治療反応性に応じて responder、non-responder に分類することにより、おのおのの電気生理学的な特徴を検討した。そして疾患の heterogeneous な特徴を数値により証明することを目的として解析を行った。

研究方法

IVIg 療法を初回治療とした、自験 CIDP43 症例を対象に、臨床所見、腓腹神経生検所見、電気生理学的所見を、IVIg 療法に対する反応性により、responder、non-responder に分類して検討した。有効性の判定には治療前後の modified Rankin scale（mRS）および INCAT scale を用い、点数が1点以上の改善を認めたものを responder、それ以外を non-responder とした。

1）名古屋大学医学部神経内科

診断基準は NINCDS の CIDP 基準に基づき、IVIg 療法は保険診療に準じた（400mg/kg×5 日間）。また M protein 陽性症例は今回の対象からは除外した。統計学的検討には Mann-Whitney の U 検定を用いた。

研究結果

1．臨床および病理所見

Modified Rankin score および INCAT scale で治療反応性を判定した結果、responder 66.7%、non-responder 33.3%であった。性差はいずれも男性優位（responder 1.73:1 vs non-responder 2:1）であり、発症時年齢は non-responder が高齢であった。（48±17 歳 vs 59±16 歳）。治療までの期間は non-responder で長期（45±18 週 vs 58±62 週）であった。

腓腹神経生検所見では、有髄線維密度が responder でより保たれ（6609±1485/mm^2 vs 5757±1806/mm^2）ており、脱髄所見は non-responder でより高度(19% vs 34%)であった。軸索変性所見も non-responder で高度（3.4 vs 8.0）であった。浮腫の程度はほぼ同様であった。

2．電気生理学的所見

正中神経、尺骨神経において MCV の低下、DL の遅延が responder で有意であった。その一方、CMAP に関しては脛骨神経で有意に低下を認めた。なお、感覚神経に関しては有意な差を認めなかったが同様の傾向を認めた。

考察

IVIg による治療反応性により CIDP を電気生理学的に

検討したところ、responder 群においては non-responder 群に比べ MCV の低下および distal latency の延長を認めた。これにより電気生理学的に demyelination 優位の病態に対しては IVIg が有効な可能性が示唆された。その一方、non-responder 群は responder 群より有意に CMAP の低下を認めたことより、axonal degeneration が優位な病態に対しては IVIg が有効ではない可能性が示された。腓腹神経生検との結果を考慮すると responder 群に関しては有意な差を認めてはいないが、responder 群においては有髄線維密度の低下、軸索変性の程度ともに non-responder 群に比して軽度であったことと矛盾ないと考えられた。両者の差異を脱髄または軸索変性の程度によると考え、さらなる検索が必要と考えられた。また今回治療反応性により CIDP の多様性が示され、今後 CIDP に対するいくつかの治療オプションの選択に電気生理検査が有用である可能性が示された。

結論

IVIg 療法の有効性を規定する因子に軸索障害の存在が示された。従来の診断基準が、脱髄の電気生理学的証明を基盤にしているが、そのなかには少なくとも複数の病態機序が関与する疾患を含包している可能性が電気生理学的に示された。今後 IVIg 療法の反応性を検討することにより、軸索障害を規定する因子を今後解明する糸口になることが示された。

参考文献

1. Ad Hoc Subcommittee for the Academy of Neurology AIDS Task Force. Research criteria for choronic inflammatory demyelinating polyneuropathy(CIDP). Neurology 1991;41:617-18.
2. Barohn RJ, Kissel JT, Warmolts JR, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Clinical characteristics, course, and recommendations for diagnostic criteria. Arch Neurol 1989;46:878-84
3. Hughes R, Sanders E, Hall S, et al. Subacute idiopathic demyelinating polyradiculoneuropathy. Arch Neurol 1992;49:612-16.
4. Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Mayo Clin Proc 1975;50:621-37.
5. Hughes R, Bensa S, Willison H, et al. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Ann Neurol 2001;50:195-201.

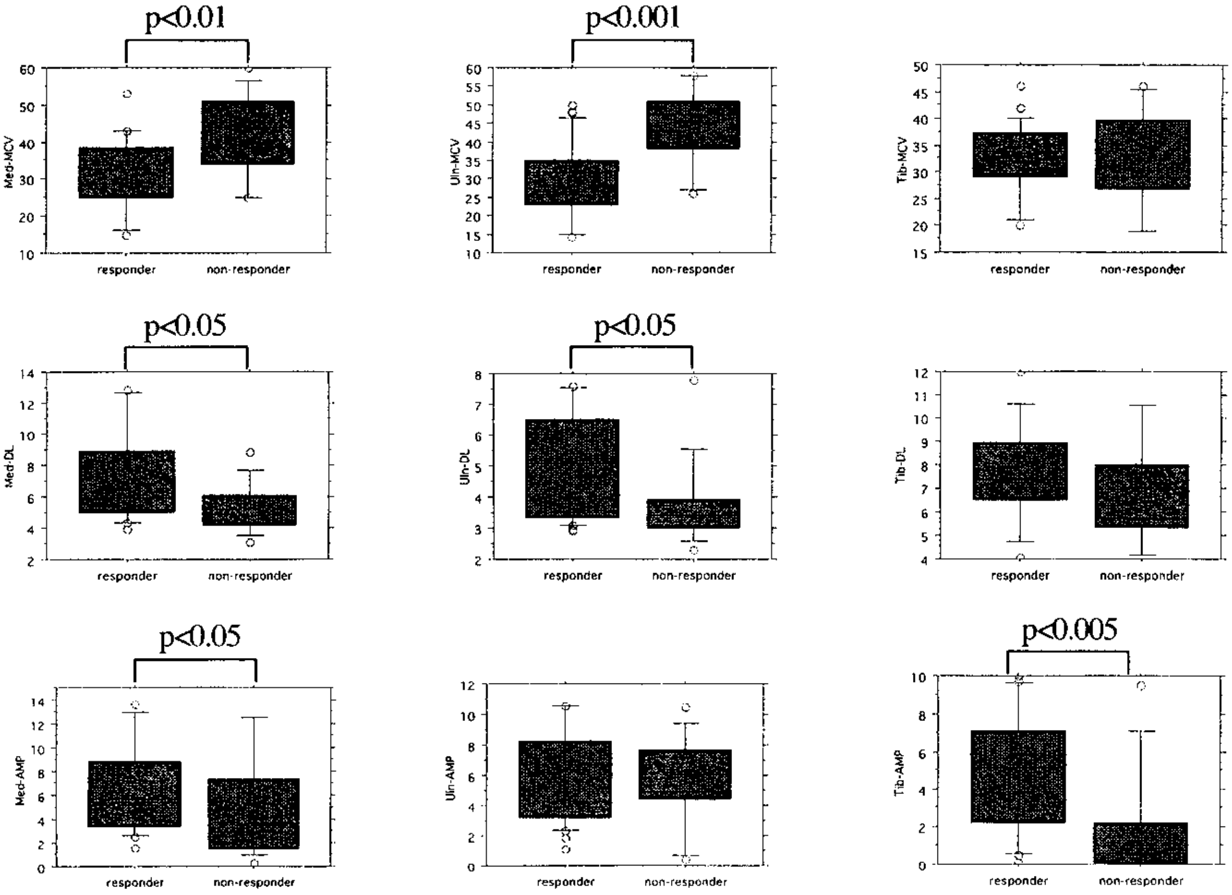
健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし



慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）におけるシクロスポリンA療法の検討

分担研究者　池田修一
共同研究者　松田正之、星研一、露崎淳、森田洋

研究要旨

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の難治例における cyclosporin A (CyA)療法の有用性について臨床的に検討した．対象は免疫グロブリン大量静注療法やステロイド薬に対して抵抗性を示す5例で、CyA 腸溶錠を12時間毎に服用させ、血中トラフ値が 100~150 ng/ml になるように内服量を調節した．全例で臨床症状と髄液所見に改善が認められ、CyA 治療開始後に社会復帰した．経過中、CyA によると考えられる重篤な有害事象はみられなかった．CyA は血中トラフ濃度を測定し副作用に注意しながら用いることで、従来からの治療に対して抵抗性の難治性 CIDP に有効性が期待できる．

研究目的

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP）では副腎皮質ステロイド療法や免疫グロブリン大量静注療法（IVIG）の有用性が確立されている．しかし実際の臨床の場ではこれらに対して抵抗性で治療に難渋する症例や、たとえこれらの治療が有効であっても効果の持続が短く頻回かつ大量の投与が必要な症例などがあって、そうした場合に次の治療をどうしていくかが早急に解決されなければならない今後の課題と考えられる．我々は従来からの治療に抵抗性の本症患者に対して最近シクロスポリンA（CyA）療法を行なっており、本療法の臨床的効果と有用性について検討した．

信州大学医学部第三内科

研究方法

対象は American Academy of Neurology AIDS Task Force の診断基準（1991）で probable CIDP 以上に相当する患者5名（男性4名、女性1名、平均年齢40歳、平均罹病期間6.8年）．CyA 療法開始前に副腎皮質ステロイド療法と IVIG が全例で、免疫吸着を含む血液浄化療法が4例で、CyA 以外の免疫抑制療法（cyclophosphamide, azathioprine）が3例で行なわれていた．CyA の導入基準は、従来から本症に対して行なわれている上記治療が無効、あるいは効果が1か月以上持続しない場合に限定した．CyA の投与法は腸溶錠を1日2回（12時間毎）に

分けて経口で行ない、約 5mg/kg/day で開始して血中トラフ値が 100~150 ng/ml になるように内服量を調節した．臨床症状を定期的に観察するとともに、髄液中の総蛋白量を調べて CyA の臨床的効果を検討した．また血液・尿検査にて CyA の副作用を定期的に調べた．

（倫理面への配慮）

CyA 療法で期待できる有効性と副作用の可能性について全例に説明を行ない、本薬の使用について了解を得た．

研究結果

5 症例の経過を示す．

症例 1：33 歳男性

1994 年から両下肢の異常感覚に続いて四肢筋力低下が出現．95 年 3 月に当科で CIDP と診断された．免疫吸着とステロイド治療で症状はいったん軽減したが、1998 年頃から再び増悪．糖尿病と緑内障の合併のためステロイド薬を減量した頃から下肢の感覚異常のため車椅子移動となった． 2000 年から IVIG と cyclophosphamide パルス療法を追加したが四肢の筋力低下と下肢の感覚異常に改善は見られなかった．同年末から CyA を導入．髄液中の蛋白減少に伴い四肢筋力低下と両下肢の感覚異常は改善し、2002 年には自力歩行が可能となって握力はほぼ正常化した．

症例 2：46 歳男性

1998 年に四肢遠位部の痛みで発症．2000 年 4 月頃から両上肢の筋力低下が出現し当科で CIDP と診断された．血液浄化療法（免疫吸着あるいは血漿交換）とステロイド治療は無効で、糖尿病の合併もあり、2000 年末から IVIG に変更．筋力に改善が見られたものの効果は長続きせず、azathioprine の内服は肝障害のため継続できなかった．症状が徐々に進行するため 2001 年 5 月から CyA を導入．上肢筋力は徐々に改善し、髄液中蛋白は減少して、ADL 上全く不自由なく職業に従事している．

症例 3：26 歳女性

1997 年、右上肢の筋力低下と自発痛で発症．症状は徐々に進行し、2001 年 5 月に当科で CIDP と診断された．IVIG とステロイド治療で髄液中の蛋白は減少し臨床症状に改善がみられたが、ステロイド薬を減量すると再燃するため 2001 年末から CyA を導入．四肢筋力と髄液中の蛋白は安定し、2002 年には第二子を正常分娩してその後も増悪はみられていない．

症例 4：47 歳男性

1994 年秋頃、両下肢の感覚異常で発症．2000 年 3 月に CIDP（抗 SGPG 抗体陽性）と診断されて IVIG とステロイド治療を開始されたが症状は進行した．同年 11 月から当科で IVIG に加えて血漿交換、さらに cyclophosphamide パルス療法を併用し、症状は軽減するもののすぐに再燃を繰り返した．2001 年 5 月から CyA を導入．感覚異常と髄液中蛋白は安定し現在に至っている．

症例 5：50 歳男性

1993年春頃、左下肢の筋力低下で発症. 感覚障害と筋力低下が徐々に四肢へと進行し、1996年7月に当科でCIDPと診断された. ステロイド治療と免疫吸着を開始し、1997年1月からはIVIGを併用したが症状は徐々に悪化. 2002年3月からCyAを導入した. その後、四肢筋力低下と感覚障害は軽減し現在に至っている.

全例がCyA治療開始後に社会復帰した. 経過中、CyAによると考えられる重篤な有害事象はみられなかった.

考察

CIDPにおけるCyA療法の報告は、海外ではHodgkinsonら(1990)、Mahattanakulら(1996)、Barnettら(1998)のものがあり、本邦では小鷹ら(2001)のものがあって、我々の症例を含めてその有効性は80%以上に達すると考えられる. 特にステロイド療法やIVIGに対して抵抗性を示す難治例に対して有効性が期待でき、内服なので治療が容易である点が長所として挙げられる. 長期的にみて発癌の可能性があることと腎機能障害を中心とした副作用が問題になるが、後者については血中トラフ濃度を定期的に測定しながら経過を観察することで、十分に対処可能であると考えられた.

CIDPに対して適応が認められているIVIGや血漿交換は非常に高価で、それらを頻回に行なうことは医療経済に与える負担が大きく、本症の難治例ではCyAを含む他の治療法を積極的に考慮していく必要があると考えられる.

結論

CIDP難治例におけるCyA療法の有用性について検討した. 本薬は血中トラフ濃度を測定し副作用に注意しながら用いることで、従来からの治療に対して抵抗性の難治性CIDPに有効性が期待でき、今後さらに症例を蓄積して検討していく必要がある.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

末梢神経 Ranvier node 分画における糖脂質組成

分担研究者　神田　隆
共同研究者　山脇正永、水澤英洋

研究要旨

Guillain-Barre 症候群、Miller Fisher 症候群においては抗ガングリオシド抗体をはじめとする抗糖脂質抗体が出現する。そのターゲットとしては Ranvier node 及びその近傍が考えられているが、同部位の糖脂質の詳細な分析は報告されていない。今回我々は末梢神経を種々の分画に分離し糖脂質局在を分析し、Ranvier node 分画は myelin 分画に比しガングリオシドが多く存在した。Guillain-Barre 症候群等で出現する抗ガングリオシド抗体のターゲットが Ranvier node である可能性が示唆された。

目的

Guillain-Barre 症候群、Miller Fisher 症候群においては抗ガングリオシド抗体をはじめとする抗糖脂質抗体が出現する。標的抗原である糖脂質は末梢神経に豊富に含まれることが報告されており、さらにこれらの抗体は一過性に伝導ブロックを起こす可能性があることも in vivo, in vitro モデルで報告されている。そのターゲットとしては Ranvier node 及びその近傍が考えられているが、同部位の糖脂質の詳細な分析は報告されていない。今回我々は末梢神経を種々の分画に分離し糖脂質局在を分析したので報告する。

東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態学

方法

１）ショ糖連続密度勾配にて分離した分画

ヒト末梢神経をホモジュナイズし、10~40%のショ糖連続密度勾配にて分離した。Myelin I 画分は myelin basic protein (MBP)にて、axolemma 画分は acetylcholinesterase (AchE)活性にて判定した。

２）Laser captured microscope (LCM)にて分離した分画

末梢神経の縦切切片（10 μm）を作成し、LCM にて Ranvier node 及び paranode 部分を径 7μm で分離し、これを Ranvier node 画分とした。Internode の myelin 部分も同様に分離し、これを myelin II 画分とした。