

再発急性期の MS 患者については、治療前に採血し、寛解期の MS 患者は外来フォロー中に採血した。採血後直ちに遠心分離し、血漿を-80℃にて保存したものを測定に用いた。血漿中の TRAIL 濃度は ELISA 法 (R&D Systems Inc., Minneapolis, MN, USA)を用いて測定した。統計学的解析には T 検定を用いて検討し、 $p<0.05$  を有意とした。

また CIDP 患者 10 例に対し施行した IVIg において、経時的に採血し血中 TRAIL 濃度の変動についても検討した。

#### 研究結果

対象とした患者の年齢と重症度の平均値(範囲)は、GBS 患者が 53.2 歳 (16~72 歳) で Hughes grade 3.3 (1~4)、CIDP 患者が 51.8 歳 (18~67 歳) で Hughes grade 3.1 (1~4) であった。再発急性期の MS 患者では 45.8 歳 (32~54 歳) で EDSS 6.0 (3.5~8.5)、寛解期の MS 患者は 45.8 歳 (25~63 歳) で EDSS 4.9

(2.5~7.0) であった。健常者の年齢は 54.9 歳 (25~75 歳) であった。

GBS 患者の治療前の血漿中 TRAIL 濃度(平均値±標準誤差)は  $5405 \pm 1900$  pg/ml、CIDP 患者の治療前の血漿中 TRAIL 濃度は  $9136 \pm 3256$  pg/ml、再発急性期の MS 患者の治療前の血漿中 TRAIL 濃度は  $7574 \pm 4064$  pg/ml、寛解期の MS 患者の治療前の血漿中 TRAIL 濃度は  $5146 \pm 2173$  pg/ml、正常対照群は  $7376 \pm 2099$  pg/ml であった (表 1)。

表 1 血漿中 TRAIL 濃度

	TRAIL 濃度 (平均±標準誤差)
GBS	$5405 \pm 1900$ pg/ml
CIDP	$9136 \pm 3256$ pg/ml
MS	
relaps	$7574 \pm 4064$ pg/ml
remission	$5146 \pm 2173$ pg/ml
control	$7376 \pm 2099$ pg/ml

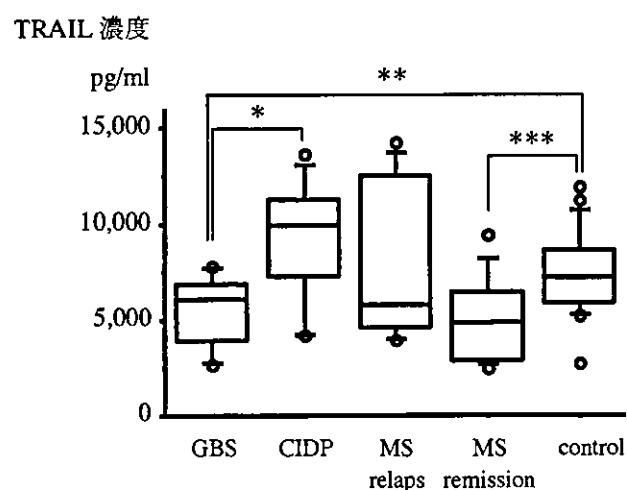


図 1 血中 TRAIL 濃度の比較

\*:  $p=0.008$ ; \*\*:  $p=0.031$ ; \*\*\*:  $p=0.015$

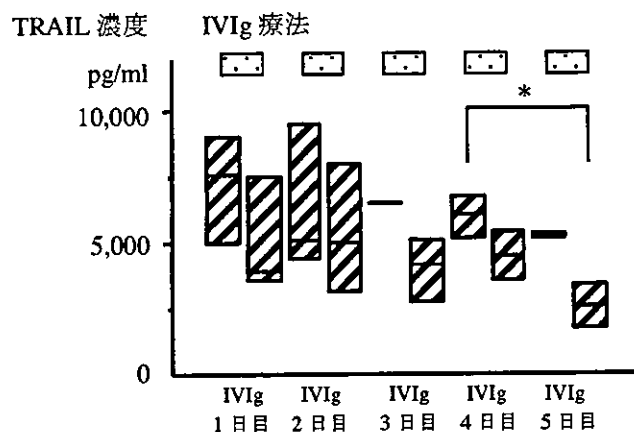


図2 CIDPに対するIVIg療法による血中TRAIL濃度の変動

\*: p=0.045

血漿中 TRAIL 濃度は、GBS 患者では正常対照と比較して有意に低値であった (p=0.031)。CIDP では正常対照群に比べ高値傾向にあった。GBS と CIDP を比較してみると CIDP で有意に高値であった (p=0.008)。

寛解期の MS 患者では正常対照群に比べ有意に低値 (p=0.015) であり、再発急性期では寛解期と比較して高値の傾向があった (図 1)。

CIDP に対する IVIg 療法によって TRAIL 濃度は減少する傾向を認めた。

IVIg 4 日目の点滴直前と比較して IVIg 5 日目終了時では、TRAIL 濃度は有意に減少していた (図 2)。

#### 考察

GBS の血漿中 TRAIL 濃度が健常者に比べ有意に低値であり、CIDP においては統計学的有意差はないものの高値傾向を示しており、GBS と CIDP の鑑別に血中 TRAIL 濃度が参

考になる可能性があると考えられる。

SLE における研究で、IFN-gamma は TRAIL の誘導を促進し、TRAIL は CD4 cell の活性化を促進することが報告されている<sup>1)</sup>。今回の検討で、CIDP に対する IVIg 療法において TRAIL は抑制される傾向を認めた。CIDP において、病態機序に Th1 系の関与が知られており、TRAIL が CIDP の病態機序に関与している可能性があると考えられた。

SLE の好中球減少においてグルココルチコイドは TRAIL を抑制することで、治療効果に関与している可能性が指摘されている<sup>1)</sup>。今回の検討で、CIDP と急性期の MS において血中 TRAIL 濃度が高値であり、ともにグルココルチコイドが有効な病態である。また血中 TRAIL 濃度が低値であった GBS と寛解期 MS はともにグルココルチコイドが無効と考えられている。今回グルココルチコイドに関しては検討していないが、TRAIL とグルココルチコイドの治療効果について検討を加

える必要があると考えられる。

#### 結論

TRAIL は MS や CIDP の病態に関与している可能性があり、また血中 TRAIL 濃度は、GBS と CIDP の鑑別や MS の活動性の評価に利用できる可能性がある。

#### 文献

- 1) Matsuyama W et al. : TNF-related apoptosis-inducing ligand is involved in neutropenia of systemic lupus erythematosus. Blood 2004 ; 104 : 184-191.

- 2) Wandinger, KP et al. : TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) as a potential response marker for interferon-beta treatment in multiple sclerosis. Lancet 2003 ; 361 : 2036-2043.

#### 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

## 免疫性神経疾患における種々熱ショック蛋白に対する血清・髄液中特異抗体の検出とその意義

分担研究者 松本博之<sup>1)</sup>

共同研究者 千葉 進<sup>1)</sup>、米倉豊実<sup>1)</sup>、田中真悟<sup>1)</sup>、古山裕康<sup>1)</sup>、横田伸一<sup>2)</sup>、藤井暢弘<sup>2)</sup>

### 研究要旨

最近、熱ショック蛋白 (HSP) は分子シャペロンとしての機能のほかに免疫系にも作用することが報告されている。我々は末梢性免疫疾患としてギラン-バレー症候群 (GBS) と慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP)、中枢性免疫疾患として多発性硬化症患者 (MS) を選び、血清・髄液における複数の抗 HSP 抗体を検索した。GBS、CIDP とも血清中の抗 HSP 抗体には有意な変化を認めなかった。しかし、GBS および CIDP の髄液ではすべての HSP 抗体が高値を示し、興味深いことに CIDP では細菌由来の HSP 抗体は検出されなかった。一方、MS では HSP 70 family に対する髄液抗体が高値を示した。これらの事実から、免疫性神経疾患では疾患ごとに異なる特定の髄液中抗 HSP 抗体が、血液-神経関門の中で分子シャペロン機能、あるいは免疫応答を修飾している可能性が示唆された。

### [研究目的]

熱ショック蛋白 (HSP) は熱、活性酸素などのストレスに誘導される一連の蛋白質群で、蛋白質の合成、高次構造の形成、膜で隔てられた微小管内への輸送、細胞内シグナル伝達の管理、変性蛋白の除去を促進し、細胞を防御する分子シャペロンの機能をもつ。一方、HSP は樹状細胞、マクロファージなどの自然免疫系を活性化し、ある種の自己免疫疾患における抗体の標的分子として病態に関与することも指摘されている。従って、抗 HSP 抗体は局所の免疫応答を修飾する可能性をもつ重要な因子として注目される。今回我々は、ギラン-バレー症候群 (GBS)、慢性炎症性脱髄性

多発ニューロパチー (CIDP) 患者の血清・髄液中、さらに多発性硬化症 (MS) の髄液中における複数の HSP に対する抗体の検出を試み、それらの臨床的意義を検討した。

### [対象]

GBS 患者 36 例 (男性 25 例、女性 11 例、平均年齢 42.7 歳)、probable CIDP 9 例 (同 5 例、4 例、48.8 歳)、clinically definite MS 19 例 (同 6 例、13 例、35.2 歳)、疾病コントロールとして運動ニューロン疾患 (MND) 18 例 (同 12 例、6 例、61.1 歳; ALS 14 例、SPMA 4 例) の患者髄液、さらに GBS 28 例、CIDP 7 例および 14 名の健常者の血清を用いた。

### [方法]

1) 札幌医大医学部神経内科

2) 札幌医大医学部微生物学

1) ELISA 法: HSP は HSP27 family (HSP27、 $\alpha$ A crystallin and  $\alpha$ B crystallin)、HSP60 family (mtHSP60、cytosolic chaperonin CCT、*mycobacterium bovis* HSP65、*Escherichia coli* GroEL)、HSP70 family (HSP70、HSC70)、HSP90 の計 10 種類を抗原とし、ELISA 法で抗体価を測定した。

抗原は、最終濃度  $1\mu\text{g/ml}$  で、50 mM の sodium carbonate buffer (pH9.6) に溶解し、ELISA plate に固相化した。一次抗体として、0.05% Tween 20、2% BSA 含有 PBS で、髄液は 10 倍、血清は 1000 倍に希釈した。さらに、peroxidase 標識抗ヒト IgG 抗体を加えて反応後、発色反応させ、1 M phosphoric acid にて反応停止後、450nm の吸光度を測定し、抗体価をみた。

2) 吸収実験: GBS 患者では、希釈された髄液と最終濃度  $10\mu\text{g/ml}$  の抗原溶液を混合し、これを一次抗体として、ELISA 法で検討した。

3) 統計: それぞれの抗体価は mean $\pm$ S. E. で表した。統計学的有意差を、unpaired-t test で評価した。

#### [結果]

1) GBS: 血清ではいずれの HSP に対する抗体も GBS と健常者間に有意な差はなかったが (Fig. 1)、GBS における髄液中抗体価は MND と比較し、哺乳類、細菌の由来を問わず、すべての HSP に対する抗体の有意な上昇を認めた (Fig. 2)。さらに、HSP27 family、HSP60 family に対する抗体は、MS に比較しても有意な高値を示した。HSP27 (small HSP) family 間の吸収実験の結果、HSP27、 $\alpha$ A crystallin、 $\alpha$ B crystallin に対する抗体は、HSP27 によっ

てそのほとんどが吸収された。従って、髄液中の HSP27 (small HSP) family に対する抗体は、HSP27 に対し、最も親和性が高いと考えられた。また、HSP60 (chaperonin) family 間の吸収実験の結果では、*E. coli* GroEL、*M. bovis* HSP65 に対する抗体は、互いの抗原で吸収されたが、HSP60、CCT に対する抗体は、*E. coli* GroEL、*M. bovis* HSP65 によって吸収されなかった。この結果から、髄液中の抗 chaperonin 抗体は、哺乳類由来の特異的な epitope に対する抗体(すなわち自己抗体)と、細菌由来の特異的な epitope に対する抗体がともに存在していることが示唆された。

臨床像との対比では、明らかに有意な相関は認められなかったが、 $\alpha$ B crystallin に対する髄液中の高抗体価は、脱髄型 GBS よりも、軸索型 GBS に高頻度の傾向がみられた。

2) CIDP: CIDP においても血清では検討した 9 種類全ての HSP に対する抗体価は健常者との間に差は検出しなかったが (Fig. 3)、髄液抗体は CIDP で、HSP27 family 3 種類すべてと HSP70、HSP90 に対する抗体価が MND に比較し有意な上昇をみた (Fig. 4)。なかでも抗  $\alpha$ B crystallin 抗体価が両群間で最も差がみられ、注目された。

3) MS: MS における検討は髄液のみであるが、HSP60、HSP70、HSC70 に対する抗体価が MND に比較して有意の高値を示した (Fig. 5)。病勢との関連を見ると髄液中抗 HSP70 抗体は緩解・増悪型に比較し、2 次進行型でより高値を示す傾向が見られたが有意ではなかった。

#### [考察および結論]

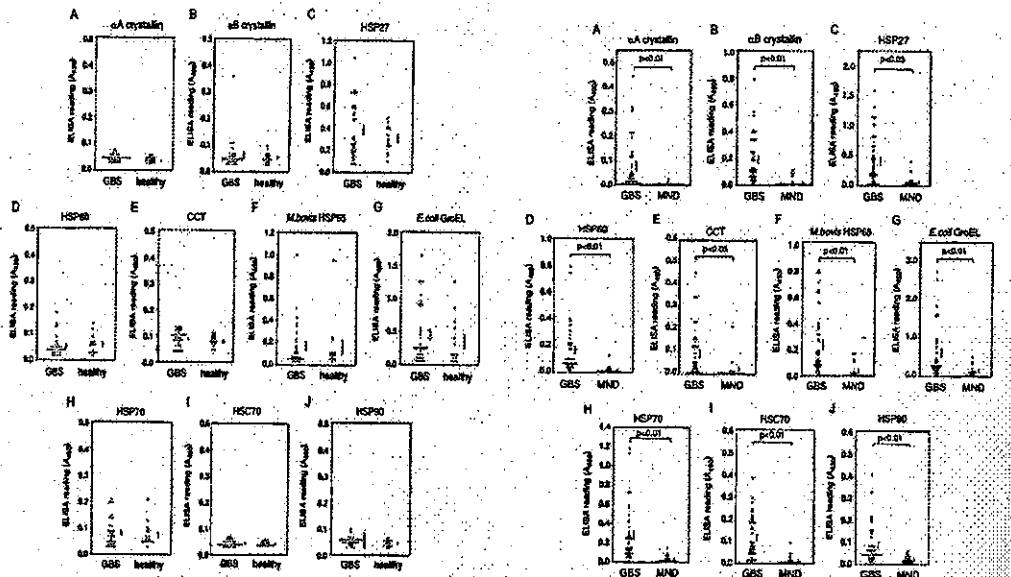


Fig. 1

Fig. 2

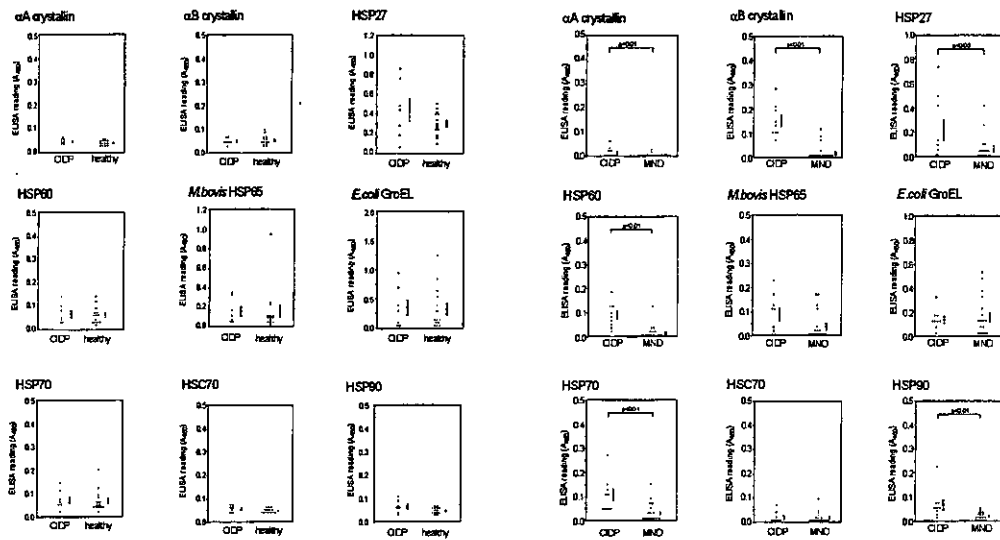


Fig. 3

Fig. 4

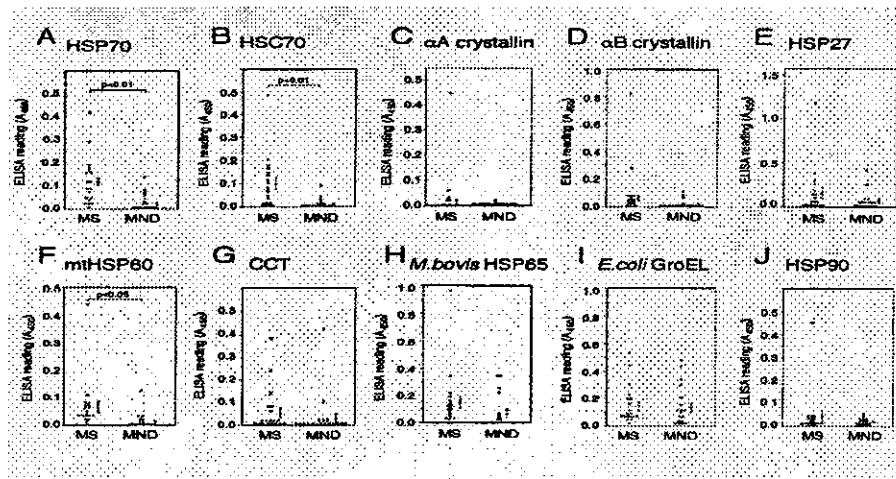


Fig. 5

免疫性末梢神経疾患である GBS、CIDP 患者において、血清中の抗 HSP 抗体はいずれも健常者に比較して有意の上昇をみなかったが、髄液抗体をみると、GBS では検討したすべての HSP に対する抗体が MND に比較し高値を呈した。また、CIDP では 3 種類の HSP27 family すべてと HSP70、HSP90 に対する抗体が MND に比較し高値であった。CIDP で高値を示した髄液中抗 HSP 抗体は、GBS で高値を示した抗 HSP 抗体と一部重複するが、GBS と異なり、細菌由来の HSP に対する抗体が検出されなかった点が特徴的であった。

HSP は中枢・末梢神経を含めたすべての細胞の主に細胞内に発現し、蛋白の品質管理に関わるが、一部は細胞表面に発現する。 $\alpha$ B crystallin は MS における、T-cell の標的分子となる可能性が指摘され、さらに抗  $\alpha$ B crystalline IgG 抗体は神経ベーチェット病で血清・髄液ともに高値を示し、IgM 抗体は GBS の髄液で高値を示すとされる。また、興味深いことに HSP27 は障害された軸索の再生過程でシュワン細胞に強く発現することも報告されている。

一方、中枢性免疫疾患である MS では HSP60、HSP70、HSC70 に対する髄液抗体価が MND に比較して有意の高値を示した。MS 患者においては HSP60、HSP70 family に対する T cell response が亢進しており、髄液中抗 HSP60 抗体価の上昇も報告されており、抗 HSP60 抗体は補体依存性に上皮細胞に細胞毒性を示すとされる。最近 HSP60 や HSP70 が細胞内以外に細胞表面や血中に存在し、一部は Toll like

receptor 介して NF- $\kappa$ B を活性化させ炎症反応を惹起させること、さらに GBS、CIDP 患者の腓腹神経に NF- $\kappa$ B、I $\kappa$ B が発現していることも明らかになった。また、HSP70 は MS での MHC class II による myelin basic protein や proteolipid protein の抗原提示を促進するとされ、抗 HSP70 抗体は HSP70 に関連した抗原提示機構を修飾する可能性も指摘されている。

以上に示した HSP、抗 HSP 抗体の生理活性と、今回の我々の成績から、特定の髄液中抗 HSP 抗体が血液-神経関門の中で、分子シャペロンの機能、あるいは免疫応答を修飾し、それぞれ GBS、CIDP、MS の病態に関与している可能性が推測された。一方、血清中の抗 HSP 抗体価は、GBS、CIDP 患者と健常者との間に有意差を認めず、血清抗体は、GBS、CIDP 発症にあまり重要ではないと推察された。

#### 参考文献

1. Yonekura K, Yokota S, Tanaka S, Kubota H, Fujii N, Matsumoto H, Chiba S. Prevalence of anti-heat shock protein in cerebrospinal fluids of patients with Guillain-Barre syndrome. 2004. J Neuroimmunol 156 : 204-209

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

# 免疫性ニューロパチーにおける血中の抗糖脂質抗体活性に

## 及ぼすリン脂質の影響

分担研究者 楠 進<sup>1)</sup>

共同研究者 平川美菜子<sup>1)2)</sup>、佐田 昌美<sup>1)</sup>、森田大児<sup>1)2)</sup>

### 研究要旨

Guillain-Barré 症候群の患者血清抗 GD1b IgG 抗体の反応性に及ぼす様々なリン脂質の効果を検討した。これまでの検討で、リン脂質との混合抗原に対する抗体価の増強効果は、抗 GM1 IgG 抗体では強く、抗 GQ1b IgG 抗体では少なかったが、抗 GD1b 抗体の場合はその中間的な結果であった。抗 GD1b 抗体のなかでも、GM1, GA1 にも陽性で GalGalNAc 基を認識する抗体の場合にはリン脂質による増強効果があり、ジシアロシル基を含む GD1b 単独に陽性の抗体の場合には増強効果は乏しかった。よって、ジシアロシル基が抗体の認識に関わっている場合には増強効果が乏しいことが示唆された。一方 SM を加えた時には抗体活性は低下した。SM 存在下における抗体活性の低下は GBS および類縁疾患にみられる IgG タイプの抗ガングリオシド抗体に共通すると考えられた。

### 研究目的

これまで我々は、Guillain-Barré 症候群 (GBS) 血中の抗 GM1 IgG 抗体の活性が、GM1 とホスファチジン酸 (PA) などのリン脂質の混合抗原に対して、より強く反応することを報告した<sup>1)</sup>。一方、Fisher 症候群 (FS) の患者血清中の抗 GQ1b IgG 抗体では、リン脂質による抗体活性の増強効果はほとんど認められなかった<sup>2)</sup>。一方、どちらの抗体もスフィンゴミエリン (SM)、ホスファチジルコリン (PC) を抗原に添加すると活性が低下した。

今回我々は、Gal-GalNAc 基を有する点で GM1 に共通し、ジシアロシル基を有する点で GQ1b と共通する、GD1b に対する IgG 抗体の反応性に及ぼすリン脂質の効果を検討した。

### 研究方法

抗 GD1b IgG 抗体陽性の GBS30 例の急性期血清を対象とした。GD1b 抗原に以下に示す様々なリン脂質を各々加えた抗原を用いて抗体活性を ELISA 法で分析した。マイクロタイタープレートの各ウェルに GD1b 抗原 100ng およびリン脂質 100ng を加えて固相化し、ブロッキングした後に 40 倍希釈の血清を加え、ペルオキシダーゼ標識二次抗体にて抗原抗体反応をみた。マイクロプレートリーダーを用いて吸光度 (OD) 値を測定し、GD1b 抗原のみ 200ng を各ウェルに加えた時の OD 値と比較検討した。用いたリン脂質は PA、ホスファチジルイノシトール (PI)、ホスファチジルセリン (PS)、リゾホスファチジルエタノールアミン (LPE)、SM、ホスファチジルエタノールアミン (PE)、PC、リゾホスファチジルコリン (LPC)、カルジオリピン (CL) の 9 種類である。

1) 近畿大学医学部神経内科

2) 東京大学医学部神経内科



## 研究結果

抗 GD1b IgG 抗体は PA, CL を加えた時に、わずかに抗体活性の平均値の上昇がみられたが有意差はなく、その他のリン脂質では明らかな増強効果は認められなかった。一方 SM, PC を加えた場合ほぼ全例で抗体価の低下がみられた。

抗 GD1b IgG 抗体陽性例の中で、IgG 抗体が GD1b 単独に陽性の 9 例と、GD1b, GM1, GA1 に反応して Gal-GalNAc 基を認識している 9 例の抗体の反応性を比較した。IgG 抗体の反応性は、GD1b 単独陽性の抗体の場合にリン脂質による増強効果が乏しかったが、GD1b, GM1, GA1 に陽性の IgG 抗体においてはリン脂質による増強効果が認められた。

SM を加えた場合の抗体価の低下は、用いた GD1b 抗原量が各ウェル当り半分 (100ng / well) であったためである可能性が考えられたので、GD1b 抗原 200ng に SM200ng を加えた抗原を用いて抗体活性を測定したが、同様に抗体活性は低下傾向をみせた。

## 考察

前回の検討では、GBS にみられる抗 GM1 IgG 抗体の反応性は、GM1 に PA, PI, PS, LPE, PE, LPC, CL を各々加えたときに抗体活性が増強するが、FS にみられる抗 GQ1b IgG 抗体活性はリン脂質による増強効果が目立たないという結果であった。今回、抗 GD1b IgG 抗体について、リン脂質による影響を検討したところ、反応性の増強効果は抗 GM1 抗体よりは低く、抗 GQ1b 抗体よりは高いと考えられた。また、抗 GD1b 抗体のなかでも、GD1b に monospecific な抗体ではリン脂質による増強効果は乏しく、Gal-GalNAc 基に対する抗体はリン脂質による増強効果があった。従って、ジシアロシル基が抗体の認識に関

わっている場合には増強効果が乏しいことが示唆された。電荷を持たない Gal-GalNAc 基を認識する抗体は、共存する負電荷のリン脂質の影響を受けて反応性が強まるが、負電荷をもつジシアロシル基を認識する抗体はそうした影響を受けにくいと考えられた。

抗 GM1 IgG 抗体、抗 GQ1b IgG 抗体、抗 GD1b IgG 抗体のいずれにおいても、SM, PC を加えたときに活性が低下するという結果であり、共通する特徴であると思われる。

## 結論

抗ガングリオシド抗体の反応性に対する PA などのリン脂質の増強効果は、抗体との反応にかかわるジシアロシル基の有無に左右される。また、SM 存在下における抗体活性の低下は GBS にみられる IgG タイプの抗ガングリオシド抗体に共通する。

## 文献

- 1) Kusunoki S, et al. Binding of immunoglobulin G antibodies in Guillain-Barre syndrome sera to a mixture of GM1 and a phospholipids: possible clinical implications. Muscle Nerve 27:302-306, 2003
- 2) Hirakawa M, et al. Effects of phospholipids on antiganglioside antibody reactivity in GBS. J Neuroimmunol 159:129-32, 2005

## 健康危険情報

特になし

## 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

## Ganglioside complex に対する抗体をもつ Guillain-Barré 症候群の臨床的解析

分担研究者 楠 進<sup>1)</sup>

共同研究者 海田賢一<sup>2)</sup>, 神崎真実<sup>2)</sup>, 鎌倉恵子<sup>2)</sup>, 元吉和夫<sup>2)</sup>

森田大児<sup>1)</sup>, 平川美菜子<sup>1)</sup>

### 研究要旨

我々は昨年、ガングリオシド複合体、GD1a/GD1b、GM1/GD1a、GM1/GT1b、GD1b/GT1b に対する抗体を Guillain-Barré 症候群(GBS)患者血清中に初めて見出し、新たな標的抗原として報告した。今回はこの抗ガングリオシド複合体抗体の GBS における臨床的意義を調べるため、同抗体陽性 GBS の臨床的特徴を多数例で解析した。GBS234例のうち、39例(17%)に抗ガングリオシド複合体抗体が陽性で、そのうち16例が IgG 抗 GD1a/GD1b 抗体が陽性であった。抗 GD1a/GD1b 抗体陽性 GBS は、消化器感染の先行、下部脳神経障害、重症度の高い症例が有意に多いことを特徴とし、人工呼吸器の装着と有意に相関していた。抗 GD1a/GD1b 抗体は GBS の重症化および人工呼吸器装着の予測因子として有用である。抗 GD1a/GD1b 抗体は、GM1/GD1a、GM1/GT1b、GD1b/GT1b にも活性をもつことから、糖鎖末端の[Galβ1-3GalNAc]基と[NeuAcc2-3Galβ1-3GalNAc]基からなる複合体を認識していると考えられる。

### 研究目的

自己免疫性ニューロパチーの一つである

Guillain-Barré 症候群(GBS)において約 60%の症例にガングリオシドに対する自己抗体が見出され、発症に関与するのみならず神経症候を規定する因子として重要であることが知られている。これまで GD1b、GM1b、GalNAc-GD1a など単一のガングリオシドに対する抗体が検索されてきたが、我々は昨年、ガングリオシド複合体に対する抗体を GBS 患者血清中に初めて見出し、新たな標的抗原として報告した。<sup>1)</sup> 今回、我々はこの抗ガングリオシド複合体抗体の GBS における臨床的意義を調べるため、抗ガングリオシド複合体抗体陽性 GBS の臨床的特徴を多数例で解析し、さ

らに反応特異性との関連を検討した。

### 研究方法

- (1) 対象:2001年9月から2002年12月の間に東京大学神経内科に送られてきた GBS 患者血清を対象とした。GBS の診断は、血清とともに送られてきた臨床情報をもとに Asbury & Cornblath らの基準を用いて行なった。
- (2) ガングリオシド複合体に対する抗体の検討:上記対象血清に対して、9種のガングリオシドに対する抗体を測定した。補正 OD 値が 0.1 以上の場合、陽性と判定した。また GM1、GD1a、GD1b、GT1b のうち2種を 1:1 の割合で混合した複合体抗原に対する IgG 抗体を測定した。抗ガングリオシド複合体抗体に関しては、各単独抗原に対する抗体も陽性的の場合、その補正 OD 値より 0.2 以上大きい場合に陽性とした。IgG 抗ガングリオシド複合体抗体陽性 GBS を、抗 GD1a/GD1b 抗体陽

1) 近畿大学医学部神経内科

2) 防衛医科大学第三内科

性群と、抗 GD1a/GD1b 抗体は陰性でその他のガングリオシド複合体に対する抗体活性をもつ群に分け、それぞれ GD1a/GD1b(+)群、他の複合体(+)群とした。抗ガングリオシド複合体抗体陰性例を対照群(control 群)とした。

- (3) 臨床的特徴の解析: 上記血清とともに送られてきた臨床情報をもとに解析を行なった。ピーク時の神経学的所見に関する記載のない例は解析の対象から除外し、年齢、性別、先行感染の種類、神経所見、重症度、電気生理学的所見等を3群間で比較した。重症度の評価には Hughes の functional grading scale(F score)を用いた。また3群間で人工呼吸器装着率を比較した。
- (4) 統計学的解析: 各項目の頻度の比較に Fisher exact probability、カイ二乗検定、あるいは Kruskal- Wallis 検定を用いた。Post hoc 検定に Tukey 検定を用いた。両側検定で  $p < 0.05$  の場合を有意差ありと判定した。

### 研究結果

- (1) 対象: 対象は GBS234例で、そのうち 39 例 (17%)が抗ガングリオシド複合体抗体陽性で、GD1a/GD1b(+)群 16 例、他の複合体(+)群 23 例であった。また全 39 例で抗 GM1/GD1a 抗体が陽性であった。そのほか GM1/GT1b に対する活性もみられた。抗ガングリオシド複合体抗体陰性の 195 例から臨床情報が不十分である 38 例を除いた 157 例を対照群とした。
- (2) 臨床的特徴の解析: 先行感染では GD1a/GD1b(+)群で消化器感染(75%,  $p < 0.0001$ )、他の複合体(+)群で呼吸器感染が(68%,  $p = 0.03$ )有意に高頻度であった。脳神経障害では、GD1a/GD1b(+)群で第 9, 10 脳神経障害(67%)、第 11, 12 脳神経障害(40%)が有意に高頻度であった。年齢、性別、ピークまでの期間、四肢筋力低下の分布、感覚障害、電気生理所見には各群で差を認

めなかった。

- (3) 重症度および人工呼吸器装着率の比較: ピーク時の重症度について記載のある 193 例で検討した。人工呼吸器装着率は GD1a/GD1b(+)群において 38%であり、他の複合体(+)群の 10%、対照群の 11%と比べ有意に高頻度であった( $p = 0.018$ )。また全人工呼吸器装着例 25 例中 6 例(40%)、非装着例 168 例中 10 例(6%)が IgG 抗 GD1a/GD1b 抗体陽性であり、IgG 抗 GD1a/GD1b 抗体は人工呼吸器の装着と相関していた( $p = 0.009$ )。またピーク時 F score の比較では、他の複合体(+)群、対照群と比べて GD1a/GD1b(+)群の重症度は有意に高かった(図)(vs. 他の複合体(+)群、 $p = 0.014$  ; vs. 対照群、 $p = 0.048$ )。

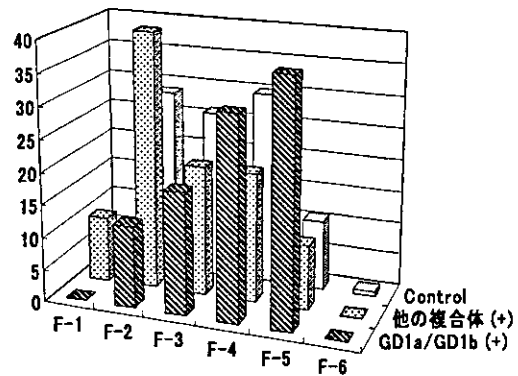


図 ピーク時の重症度の比較

**F score (Hughes functional grading scale):** F-0 No symptoms, F-1 Minor signs or symptoms, F-2 Able to walk 5m without support but incapable of manual work, F-3 Able to walk 5m only with a cane, appliance, or support, F-4 Bed- or chair-bound, F-5 Requiring assisted ventilation, F-6 Dead. (Lancet, 1978;2:750-775).  
Kruskal-Wallis test:  $p = 0.018$

## 考察

前回の報告で抗 GD1a/GD1b 抗体陽性例に重症度の高い例が多かったことから、今回抗 GD1a/GD1b 抗体に焦点を当てて臨床的解析を行なった。その結果抗 GD1a/GD1b 抗体陽性例は消化器感染の先行、下部脳神経障害、重症化傾向を特徴としていた。特に人工呼吸器装着率が有意に高頻度であり、抗 GD1a/GD1b 抗体は GBS の重症化および人工呼吸器装着の予測因子として有用であると考えられる。

抗ガングリオシド複合体抗体の反応特異性の検討の結果、抗 GD1a/GD1b 抗体は GM1/GD1a、GM1/GT1b、GD1b/GT1b にも活性をもっていた。従って抗 GD1a/GD1b 抗体は、ganglioside の基本骨格の糖鎖末端の[Gal $\beta$ 1-3GalNAc]基と[NeuAc $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-3GalNAc]基とから生じる複合糖鎖を認識していると考えられる。

## 結論

1. GBS の17%に抗ガングリオシド複合体抗体を認め、GD1a/GD1b に対する抗体をもつ例は GBS の7%であった。
2. IgG 抗 GD1a/GD1b 抗体は GBS の重症化および人工呼吸器装着の予測因子として有用である。
3. GD1a/GD1b に対する活性をもつ抗体は糖鎖末端の[Gal $\beta$ 1-3GalNAc]基と[NeuAc $\alpha$ 2-3Gal $\beta$ 1-3GalNAc]基からなる複合体を認識している。

## 文献

- 1) Ken-ichi Kaida, Daiji Morita, Mami Kanzaki, Keiko Kamakura, Kazuo Motoyoshi, Minako Hirakawa, Susumu Kusunoki. Ganglioside complexes as new target antigens in Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol 2004;56:567-571.

## 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

## 抗 GM1b, 抗 GalNAc-GD1a 抗体陽性患者の疾患スペクトラム

分担研究者 結城伸泰<sup>1)</sup>

共同研究者 辰元宗人<sup>1)</sup>, 小鷹昌明<sup>1)</sup>, 古賀道明<sup>1)</sup>, 平田幸一<sup>1)</sup>, 桑原 聡<sup>2)</sup>

### 研究要旨

微量ガングリオシドである GM1b および GalNAc-GD1a に対する抗体に関連した神経疾患のスペクトラムを, 多数例で検討した. 抗 GM1b, 抗 GalNAc-GD1a 抗体の陽性例は 6,800 例中 540 例で, 診断は Guillain-Barré 症候群 (GBS) が 69%, 腱反射の保たれた非典型的な GBS が 13%と多数を占めた. Fisher 症候群とその関連疾患である Bickerstaff 脳幹脳炎と失調型 GBS, 急性外眼筋麻痺を合わせて 15%であった. 抗体の多様性が明らかとなり, 抗 GM1, 抗 GD1a 抗体陰性の GBS や抗 GQ1b 抗体陰性の Fisher 症候群関連疾患では, 抗 GM1b, 抗 GalNAc-GD1a 抗体検索の有用性が示された.

### 研究目的

Guillain-Barré 症候群 (GBS) の一部の症例では, GM1 や GD1a などの主要なガングリオシド以外に, 微量ガングリオシドである GM1b と GalNAc-GD1a に対する抗体も上昇することが知られている<sup>1,4</sup>. しかしながら, この 2 つの抗体に関連する疾患の多様性は明らかされていない. 今回われわれは, 2 つの抗体が陽性の症例について, 疾患多様性と臨床的特徴を多数例で検討した.

### 対象と方法

1999年から5年間に, 当研究室に抗ガングリオシド抗体検索の依頼のあった 6,800 例のうち, 抗 GM1b, 抗 GalNAc-GD1a 抗体陽性症例の診断と臨床像を解析した.

獨協医大と千葉大の GBS 90 症例については, 詳細な電気生理学的検査を含めて検討した.

### 結果

抗 GM1b, 抗 GalNAc-GD1a 抗体の陽性例は全体で 540 例あった. 診断の内訳は, GBS が 69%, 腱反射の保たれた非典型的な GBS (atypical GBS) が 13%で, 両者で 82%と多数を占めた (Table 1). 共存する抗 GM1, 抗 GD1a 抗体の有無を調べた検討において, 抗 GM1, 抗 GD1a 抗体陰性例が, GBS では 29%に対し, atypical GBS では 44%と有意に多かった (Table 2). GBS と atypical GBS の先行感染症状は, 下痢が半数以上を占め上気道炎症状より多かった. 神経徴候においては, GBS では抗 GM1, 抗 GD1a 抗体の有無にかかわらず, 脳神経麻痺が少なく, 遠位筋優位の脱力が多い傾向にあった. 抗 GM1, 抗 GD1a 抗体陰性の atypical GBS では,

1) 獨協医科大学神経内科

2) 千葉大学医学部神経内科

陽性例と比べて外眼筋麻痺と感覚障害が多い傾向にあった。

抗 GM1b, 抗 GalNAc-GD1a 抗体陽性の Fisher 症候群およびその関連疾患 (Bickerstaff 脳幹脳炎, 失調型 GBS, 急性外眼筋麻痺) は, 全体の 15% であった。この中には, 抗 GQ1b 抗体の陰性例が 39% 存在した。

電気診断の得られた獨協医大と千葉大の GBS 82 例と腱反射の保たれた atypical GBS 8 例の計 90 例の解析では, GBS の 56% が acute motor axonal neuropathy (AMAN) で, 40% が acute inflammatory demyelinating polyneuropathy であった (Table 3)。Atypical GBS では, 8 例中 7 例が AMAN と多くみられた。神経徴候では, atypical GBS で顔面神経麻痺がなく, 遠位筋優位の筋力低下で感覚障害が少なかった。

#### 考察

抗 GM1b, 抗 GalNAc-GD1a 抗体陽性症例の診断の多くは GBS であったが, Fisher 症候群およびその関連疾患も 15% で存在することが明らかになった。抗 GM1, 抗 GD1a 抗体陰性の GBS や, 抗 GQ1b 抗体陰性の Fisher 症候群関連疾患では, 抗 GM1b, 抗 GalNAc-GD1a 抗体検索の有用性が示され, 診断マーカーとなり得る。

電気診断が行われた症例の検討結果から, 抗 GM1b, 抗 GalNAc-GD1a 抗体陽性の atypical GBS では AMAN が多いことが明らかとなった。

今回の研究において, 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーが 4 例でみられたが, いずれも抗体は低力価であった。過去に報告されている

chronic motor axonal neuropathy や, 単クローン性 IgM を伴う pure motor chronic demyelinating polyneuropathy は含まれていなかった。しかしながら, こうしたまれな症例を含めて抗 GM1b, 抗 GalNAc-GD1a 抗体を測定し, 診断や治療に役立つ価値が十分にあるであろう。

#### 文献

1. Kusunoki S, et al. *N*-Acetylgalactosaminyl GD1a is a target molecule for serum antibody in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1994;35:570-576.
2. Kusunoki S, et al. GM1b is a new member of antigen for serum antibody in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1996;47:237-242.
3. Yuki N, et al. Antibody to GalNAc-GD1a and GalNAc-GM1b in Guillain-Barré syndrome subsequent to *Campylobacter jejuni* enteritis. *J Neuroimmunol* 1996;71:155-161.
4. Yuki N, et al. Close association of Guillain-Barré syndrome with antibodies to minor monosialogangliosides GM1b and GM1a. *J Neuroimmunol* 1997;74:30-34.

#### 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

**Table 1** Diagnosis of patients who had antibodies to GM1b or GalNAc-GD1a

	Total	GBS	Atypical GBS	FS	BBE	Ataxic GBS	AO	PCB	Others
Patients, n (%)	540 (100)	375 (69)	68 (13)	56 (10)	10 (2)	10 (2)	7 (1)	2	14 (3)
Sex (men/women)	336/204	233/142	47/21	33/23	4/6	8/2	2/5	2/0	9/5
Age (range)	41 (4-88)	41 (4-87)	36 (6-81)	32 (7-86)	29 (17-74)	38 (28-88)	42 (10-63)	41, 76	60 (17-87)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
IgG with and without IgM	515 (95)	368 (98)	68 (100)	44 (79)	8 (80)	10 (100)	5 (71)	2	13 (93)
IgM alone	25 (5)	7 (2)	0	12 (21)	2 (20)	0	2 (29)	0	1 (7)
Other anti-ganglioside antibodies									
IgG antibodies to:									
GM1	230 (43)	195 (52)	30 (44)	3 (5)	1 (10)	0	0	0	0
GD1a	225 (42)	191 (51)	27 (40)	2 (4)	1 (10)	1 (10)	0	2	3 (21)
GM2	4 (1)	3 (1)	2 (3)	0	0	0	0	0	0
GD1b	215 (40)	185 (49)	14 (21)	6 (11)	1 (10)	7 (70)	1 (14)	0	1 (7)
GT1a	95 (18)	41 (11)	5 (7)	34 (61)	5 (50)	4 (40)	5 (71)	1	1 (7)
GT1b	28 (5)	25 (7)	1 (1)	6 (11)	0	0	0	0	1 (7)
GQ1b	96 (18)	41 (11)	3 (4)	35 (63)	6 (60)	4 (40)	6 (86)	1	1 (7)
IgM antibodies to:									
GM1	31 (6)	25 (7)	5 (7)	1 (2)	0	0	0	0	0
GD1a	7 (1)	5 (1)	2 (3)	0	0	0	0	0	0
GM2	3 (1)	2 (1)	2 (3)	0	0	0	0	0	0
GD1b	7 (1)	5 (1)	2 (3)	0	0	0	0	0	0
GT1a	6 (1)	5 (1)	0	1 (2)	0	0	0	0	0
GT1b	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0
GQ1b	6 (1)	4 (1)	0	2 (4)	0	0	0	0	0

GBS = Guillain-Barré syndrome; FS = Fisher syndrome; BBE = Bickerstaff's brainstem encephalitis

AO = acute ophthalmoparesis

**Table 2** Patients with GBS and atypical GBS who have antibodies GM1b or GalNAc-GD1a

	GBS, n= 375		Atypical GBS, n= 68	
	Antibodies to GM1 or GD1a:			
	Negative	Positive	Negative	Positive
Patients, n (%)	108 (29)	267 (71)	30 (44)	38 (56)
Sex (male/female)	68/40	166/101	20/10	27/11
Age (years): median (range)	39 (9-87)	43 (4-87)	32 (6-76)	37 (22-81)
Antecedent illness:				
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Diarrhea	55 (51)	153 (57)	17 (57)	25 (66)
Upper Respiratory tract infection	38 (35)	104 (39)	9 (30)	10 (26)
Neurological findings:				
Ophthalmoplegia	13 (12)	22 (8)	5 (17)*	0*
Facial weakness	18 (17)	38 (14)	5 (17)	1 (3)
Bulbar palsy	16 (15)	42 (16)	6 (20)	2 (5)
Distal dominant weakness	55 (51)	132 (49)	19 (63)	26 (68)
Proximal dominant weakness	14 (13)	38 (14)	6 (20)	2 (5)
Sensory disturbance	46 (43)	97 (36)	18 (60)**	12 (32)**

\*  $p = 0.009$ , \*\*  $p = 0.02$

**Table 3** Electrodiagnosis and clinical features of GBS and atypical GBS

	GBS	Atypical GBS	<i>p</i> Value
Patients, n (%)	82 (91)	8 (9)	
Sex (male/female)	54/28	5/3	
Age (years): median (range)	44 (8-86)	34 (20-62)	
Electrodiagnosis:	n (%)	n (%)	
AMAN	46 (56)	7 (88)	
AIDP	33 (40)	0	0.02
Unclassified	3 (4)	1 (12)	
Antecedent illness			
Diarrhea	32 (39)	5 (63)	
Upper respiratory infection	29 (35)	1 (13)	
Infection serology			
<i>Campylobacter jejuni</i>	39 (48)	4 (50)	
Neurological findings			
Ophthalmoplegia	10 (12)	0	
Facial weakness	31 (37)	0	0.03
Bulbar palsy	21 (26)	0	
Distal dominant weakness	37 (45)	7 (88)	0.02
Proximal dominant weakness	21 (26)	0	
Sensory disturbance	49 (60)	0	0.001

AMAN, acute motor axonal neuropathy

AIDP, acute inflammatory demyelinating polyneuropathy



# 呼吸障害を呈した慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の臨床的検討

分担研究者 郡山達男<sup>2)</sup>

共同研究者 池田順子<sup>1)</sup>、檜垣雅裕<sup>2)</sup>、松本昌泰<sup>3)</sup>、原田 暁<sup>4)</sup>

## 研究要旨

呼吸障害を来す慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) は臨床的にはあまり注目されていないが実際には一定の頻度で存在し難治例となることが多いため、その診断や治療法の確立は重要と考えられる。本研究では呼吸障害を来した CIDP 症例について検討した。対象は県立広島病院神経内科および広島大学病院脳神経内科で入院治療を行った CIDP 患者 35 例と、電気生理学的に CIDP と診断できないが呼吸障害が慢性免疫性ニューロパチーによるものと推測される 2 例である。これらの症例の臨床的検討を行い、また血清抗糖脂質抗体 (GM1、GD1b、GA1、GQ1b、GT1a、SGPG) を ELISA 法で測定した。対象の 35 例は、年齢範囲 13 歳から 81 歳 (平均年齢 49 歳) で男性 23 例、女性 12 例であった。呼吸障害をきたした症例は 3 例 (8.6%)、平均年齢 70 歳であり、全例で人工呼吸器管理を必要とした。2 例は発症時ギラン・バレー症候群様の急性発症であった。免疫療法により 2 例は人工呼吸器を離脱したが、そのうち 1 例は四肢麻痺が改善せず 2 年後に死亡し、1 例は呼吸器を完全に離脱できなかった。抗糖脂質抗体は CIDP 35 例中 16 例 (46%) に陽性であった。抗糖脂質抗体は、呼吸障害を来した CIDP の 3 例中 2 例と呼吸障害を来した慢性免疫性ニューロパチーの 2 例中 2 例に陽性であり、抗糖脂質抗体陽性の 4 例ともに抗 SGPG 抗体が陽性であった。これらの結果から、CIDP で呼吸障害を来す頻度は稀ではなく予後不良例が多いことから早期診断と治療法の確立が重要と思われた。呼吸障害を来した症例は抗糖脂質抗体陽性率が高く、その成因に抗体の関与が示唆された。

## 研究目的

呼吸障害を来す慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) は臨床的にはあまり注目されていないが、実際には一定の頻度で存在する。難治例となることが多いため、その診断や治療法の確立は重要と考えられる。今回我々は

呼吸障害を来した CIDP 症例についてその特徴を明らかにする目的で臨床的検討を行った。

## 研究方法

対象は 1996 年以降に県立広島病院神経内科で入院治療を行った CIDP 16 例、および 2000 年以降に広島大学病院脳神経内科で入院治療を行った CIDP 19 例、計 35 例 (男性 23 例、女性 12 例、年齢範囲 13 歳～81 歳、平均年齢 49 歳)

1) 県立広島病院神経内科

2) 広島大学病院脳神経内科

3) 広島大学大学院脳神経内科学

4) 国立病院機構柳井病院神経内科

である。さらに電気生理学的にCIDPと診断できないが、呼吸障害が慢性免疫性ニューロパチーによるものと推測される2例を検討に加え、これらの症例について臨床的検討を行った。また血清の抗糖脂質抗体 (GM1、GD1b、GAl、GQ1b、GT1a、SGPG) をELISA法で測定した。サンプル血清の吸光度をプレートコントロール血清の吸光度で除した抗体価比を求め1)、抗体価比が健常対照群の平均+3標準偏差以上を陽性とした。

## 研究結果

CIDP 35 例中、呼吸障害を来したのは 3 例 (8.6%) であった。3 例ともに人工呼吸器が装着されていた。35 例中 2 例は M 蛋白血症を伴っており、そのうち 1 例が呼吸障害を来していた。ギラン・バレー症候群様の急性発症は 35 例中 7 例に認め、そのうち 2 例が呼吸障害を来していた。抗糖脂質抗体は CIDP 35 例中 16 例 (46%) に陽性であった (表 1)。

呼吸障害を来した CIDP 3 例は、57 歳男性、71 歳男性と 82 歳男性であり平均年齢は 70 歳で、呼吸障害を来さなかった 32 例の平均年齢 47 歳と比べて高齢であった。3 例中 2 例に抗糖脂質抗体陽性であった。呼吸障害を来した慢性免疫性ニューロパチーの 2 例は、64 歳女性と 69 歳女性であり、2 例とも抗糖脂質抗体が陽性であった。抗糖脂質抗体陽性の 4 例ともに抗 SGPG 抗体を認めた。1 例で横隔神経伝導検査を行い、遠位潜時の延長と複合筋活動電位の振幅低下を認めた。

呼吸障害を来した CIDP 3 例は免疫療法に対する反応を認めたが、1 例は完全に人工呼

吸器を離脱できなかった。2 例は人工呼吸器を離脱できたが、そのうち 1 例は四肢麻痺の後遺症により寝たきりの状態になり 2 年後に死亡した。2 例の慢性免疫性ニューロパチーでは免疫療法に対する反応があっても症状は進行性であり、人工呼吸器を離脱することはできなかった。1 例は心不全で死亡した (表 2)。

## 考察

CIDP における呼吸障害は臨床的にあまり重要視されていないが、Dyck らの報告では 53 名の CIDP 患者を 7.5 年追跡したところ 15%に呼吸障害を来したと記載されている 2)。また Gorson らは 67 例のうち 6 名 (9%) が人工呼吸を要したと報告している 3)。本邦の報告では信国らが主に国立療養所入所者を対象に全国調査を行っている。球麻痺の進行により人工呼吸器装着を余儀なくされた症例も含まれているため呼吸筋麻痺の程度を正確に反映はしていないが、32 例中 4 例 (12.5%) で人工呼吸器が装着されていた 4)。

我々の今回の検討は 2 施設のみの検討であるが、数年間にわたる連続した症例の検討であり、症例数も 35 例とある程度まとまったものである。このうちで 3 例 (8.6%) に呼吸障害を認めており、この頻度は今までの報告と比較しても同程度と考えられる。特筆すべきは GBS と鑑別困難な急性発症で短期間で呼吸筋麻痺をきたした CIDP 症例が存在したことである。これらの結果から CIDP での呼吸障害は稀な症状ではなく、临床上注意が必要であると考えられた。

表1. CIDP 35 例（症例 1～35）と慢性免疫性ニューロパチー 2 例（症例 36, 37）のプロフィールと抗糖脂質抗体

症例	年齢	性別	呼吸障害	GBS様発症	短期再発	M蛋白血症	抗糖脂質抗体	抗糖脂質抗体
1	57	M	yes	no	no	no	陽性	IgG (GA1), IgM (GT1a, SGPG, GA1, GM1, GD1b)
2	71	M	yes	yes	no	yes	陽性	IgM (SGPG), IgG (SGPG)
3	82	M	yes	yes	no	no	陰性	
4	49	F	no	yes	yes	no	陽性	IgM (GM1, GA1, GD1b, GQ1b, GT1a)
5	31	F	no	yes	yes	no	陽性	IgM (GA1)
6	76	M	no	yes	yes	no	陽性	IgG (GT1a), IgM (GM1, GA1, GD1b, GQ1b, GT1a)
7	45	M	no	no	no	no	陽性	IgG (GD1b), IgM (GM1, GA1, GD1b, GQ1b, GT1a, SGPG)
8	46	F	no	no	no	no	陽性	IgG (GM1, GA1, GD1b, GT1a, SGPG)
9	13	F	no	no	no	no	陽性	IgG (GD1b), IgM (GD1b)
10	69	M	no	no	no	no	陽性	IgG (GM1, GA1, GT1a), IgM (GM1, GA1, GD1b, GT1a)
11	47	M	no	no	no	no	陽性	IgM (GM1, GD1b, SGOG)
12	57	M	no	no	no	no	陽性	IgG (GM1, GD1b, GT1a, SGPG)
13	28	M	no	no	no	no	陽性	IgM (GQ1b, GT1a)
14	60	M	no	no	no	no	陽性	IgG (GQ1b, GT1a, SGPG), IgM (GT1a)
15	50	F	no	no	no	no	陽性	IgM (SGPG)
16	57	F	no	no	no	no	陽性	IgG (GQ1b, GT1a, SGPG)
17	41	M	no	no	no	no	陽性	IgG (GM1, GA1, GD1b, GQ1b, GT1a, SGPG), IgM (GM1, GA1, GD1b, GQ1b, GT1a, SGPG)
18	40	M	no	yes	yes	no	陰性	
19	46	M	no	yes	no	no	陰性	
20	68	M	no	no	no	yes	陰性	
21	65	F	no	no	no	no	陰性	
22	51	M	no	no	no	no	陰性	
23	69	M	no	no	no	no	陰性	
24	43	M	no	no	no	no	陰性	
25	36	M	no	no	no	no	陰性	
26	64	M	no	no	no	no	陰性	
27	66	M	no	no	no	no	陰性	
28	25	F	no	no	no	no	陰性	
29	54	F	no	no	no	no	陰性	
30	55	M	no	no	no	no	陰性	
31	25	M	no	no	no	no	陰性	
32	16	M	no	no	no	no	陰性	
33	18	M	no	no	no	no	陰性	
34	48	M	no	no	no	no	陰性	
35	45	F	no	no	no	no	陰性	
36	64	F	yes	no	no	no	陽性	IgG (GA1, GD1b, SGPG), IgM (GM1, GA1, GD1b, GQ1b, GT1a, SGPG)
37	69	F	yes	no	no	no	陽性	IgM (GQ1b, SGPG)

表 2. 呼吸障害を来した CIDP と慢性免疫性ニューロパチー

	CIDP			慢性免疫性ニューロパチー	
	症例 1	症例 2	症例 3	症例 36	症例 37
発症から呼吸障害発現までの期間	4ヶ月	2日	17日	1年	発症時から
四肢筋麻痺と呼吸筋麻痺 免疫療法に対する反応	四肢<呼吸筋	四肢=呼吸筋	四肢=呼吸筋	四肢<呼吸筋	四肢<呼吸筋
ステロイド	あり	未施行	あり	あり	未施行
血液浄化療法	未施行	あり	あり	あり	未施行
IVIg	あり	未施行	あり	なし	なし
転帰の Hughes functional grade	5	2	6	6	5
抗糖脂質抗体	陽性 GM1 GD1b GA1 GT1a SGPG	陽性 SGPG	陰性	陽性 GM1 GD1b GA1 GT1a GQ1b SGPG	陽性 SGPG GQ1b

治療について、服部らは CIDP の機能予後不良例の特徴として呼吸筋障害を挙げており、呼吸障害を来す症例は治療反応性が不良である可能性がある 5)。呼吸障害を来した症例の治療反応性が悪い原因として 2 つの理由が考えられる。第 1 に呼吸障害が前景に立つ場合、CIDP の診断がつきにくく治療が遅れるために治療反応性が悪くなる。第 2 に CIDP に筋萎縮性側索硬化症 (ALS) が合併している場合である。Ishikawa らは治療抵抗性の CIDP で呼吸不全で死亡した剖検例について CIDP と ALS の合併であったと報告している 6)。これらのことから呼吸障害を来した CIDP の早期診断と治療法の確立が重要と思われる。

今回の検討では呼吸障害を来した CIDP と慢性免疫性ニューロパチーにおいて抗糖脂質抗体陽性例の頻度が高かった。特に抗 SGPG 抗体陽性例が多かったことは注目される。抗糖脂質抗体は免疫性ニューロパチーの診断に有用であるが、CIDP の呼吸障害の成因に関

わっている可能性が示唆され、今後検討を要する。

#### 結論

CIDP における呼吸障害の頻度は一般的に認識されているよりも高く、注目すべき症状と考えられる。呼吸障害を来した CIDP の転帰は不良であり、早期診断と治療法の確立が必要である。CIDP の呼吸障害の成因に抗糖脂質抗体の関与が示唆される。

#### 文献

- 1) Ikeda J, et al.: Elevation of serum soluble E-selection and antisulfoglucuronyl paragloboside antibodies in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 7: 541-547, 2000.
- 2) Dyck PJ et al: Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc* 50: 621-637, 1975.
- 3) Gorson KC et al: Chronic inflammatory