

Figure 6. Thin-layer chromatography of the lipid fraction from rat dorsal root ganglion (DRG) and roots immunostained with rabbit IgG anti-GalNAc-GD1a antibodies followed by anti-rabbit IgG. The immunoreactive band was visualized by diaminobenzidine staining. Lane 1, GM1 ganglioside and GalNAc-GD1a markers. Lane 2, DRG. No bands are present. Lane 3, DRG and root mixture. The band has migrated to the position of GalNAc-GD1a (large arrow).

changes such as small vacuoles in neurons, or detachment. We suspect that IgG anti-GD1b and anti-GM1 antibodies, as well as IgG anti-GalNAc-GD1a antibodies, are harmful to Schwann cells, but assume that the effects seen on the myelin and Schwann cells were mainly caused by TNF- α . IgG anti-GD1a and anti-GM1 antibodies, however, are also involved in neuronal preservation and the inhibition of neurite elongation. As GM1 is located on the surface of neurons (Tettamanti and Riboni, 1994) and functions in the regulation of cell (Spoerri et al., 1988) and axonal (Doherty et al., 1992) growth, GalNAc-GD1a may function, in part, like GM1.

Rabbit IgG anti-GalNAc-GD1a antibodies had fewer effects than purified human IgG anti-GalNAc-GD1a antibodies, inhibiting only neurite elongation and Schwann cell proliferation in the embedded DRG culture system. The damage caused by patient sera containing IgG anti-GalNAc-GD1a antibodies to proliferating, mature Schwann cells or myelin therefore was most likely primarily due to the high TNF- α titer. This is because purified IgG anti-GalNAc-GD1a antibodies and rabbit serum contained little TNF- α , the former having been obtained after adsorption and the latter obtained after a long time after immunization. Although

immunized rabbits had a very high IgG anti-GalNAc-GD1a antibody titer, no neuropathy developed, indicating that rabbit IgG anti-GalNAc-GD1a antibodies may not be pathogenic.

In conclusion, in the early stage of GBS, an increased TNF- α titer seems to play a major role in the destruction of myelin in the proximal and most distal regions of the nerve, with increased numbers of IgG anti-GalNAc-GD1a antibodies having a secondary role in neuronal or axonal membrane destruction. Such a pathogenesis would be likely to severely damage axonal function. In the later stages of the disorder, an increased IgG anti-GalNAc-GD1a antibody titer inhibits both the recovery of myelin sheath tissue and the axonal elongation. In addition, IgG anti-GalNAc-GD1a antibodies may negatively affect neuronal preservation. Most of our patients underwent repeated plasmapheresis 10–14 days after the onset of illness, and high titers of IgG anti-GalNAc-GD1a antibodies and TNF- α were adsorbed on the plasmapheresis columns. In those days, no patient received intravenous γ -globulin treatment. Early treatment is important for the recovery of GBS patients.

Acknowledgements

This study was supported by Health Sciences Research Grants (Research on Brain Science) from the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Complement-fixation tests for anti-*Campylobacter jejuni* antibody and stool cultures for *C. jejuni* were performed by Dr. Masaki Takahashi of the Department of Microbiology, Metropolitan Tokyo Research Laboratory of Public Health.

References

- Ang CW, Yuki N, Jacobs BC, Koga M, Van Doorn PA, Schmitz PI, Van Der Meche FG (1999). Rapidly progressive, predominantly motor Guillain-Barré syndrome with anti-GalNAc-GD1a antibodies. *Neurology* 53:2122–2127.
- Chandross KJ, Spray DC, Cohen RI, Kumar NM, Kremer M, Dermietzel R, Kessler JA (1996). TNF alpha inhibits Schwann cell proliferation, connexin46 expression, and gap junctional communication. *Mol Cell Neurosci* 7:479–500.
- Doherty P, Ashton SV, Skaper SD, Leon A, Walsh FS (1992). Ganglioside modulation of neural cell adhesion molecule and N-cadherin-dependent neurite outgrowth. *J Cell Biol* 117:1093–1099.
- Fukuda J, Aosaki T, Keino K, Yamaguchi T (1991). Age-associated and cell-type specific changes in NGF requirement for neurite regeneration from trigeminal ganglion cells of the shrew (*Suncus murinus*). *J Gerontol* 46:B3–B16.
- Hao Q, Saida T, Yoshino H, Kuroki S, Nukina M, Saida K (1999). Anti-GalNAc-GD1a antibody-associated Guillain-Barré syndrome with a predominantly distal weakness without cranial

- nerve impairment and sensory disturbance. *Ann Neurol* 45:758-768.
- Kaida K, Kusunoki S, Kamakura K, Motoyoshi K, Kanazawa I (2000). Guillain-Barré syndrome with antibody to a ganglioside, N-acetylgalactosaminyl GD1a. *Brain* 123:116-124.
- Kaida K, Kusunoki S, Kamakura K, Motoyoshi K, Kanazawa I (2001). Guillain-Barré syndrome with IgM antibody to the ganglioside GalNAc-GD1a. *J Neuroimmunol* 113:260-267.
- Kaida K, Kusunoki S, Kamakura K, Motoyoshi K, Kanazawa I (2003). GalNAc-GD1a in human peripheral nerve: target sites of anti-ganglioside antibody. *Neurology* 61:465-470.
- Kaida K, Morita D, Kanzaki M, Kamakura K, Motoyoshi K, Hirakawa M, Kusunoki S (2004). Ganglioside complexes as new target antigens in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 56:567-571.
- Kusunoki S, Chiba A, Kon K, Ando S, Arisawa K, Tate A, Kanazawa I (1994). N-acetylgalactosaminyl GD1a is a target molecule for serum antibody in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 35:570-576.
- Kusunoki S, Inoue K, Iwamori M, Nagai Y, Mannen T, Kanazawa I (1992). Developmental changes of fucosylated glycoconjugates in rabbit dorsal root ganglia. *Neurosci Res* 15:74-80.
- McLean IW, Nakane PK (1974). Periodate-lysine-paraformaldehyde fixative. A new fixation for immunoelectron microscopy. *J Histochem Cytochem* 22:1077-1083.
- Mithen FA, Colburn S, Birchem R (1990). Human alpha tumor necrosis factor does not damage cultures containing rat Schwann cells and sensory neurons. *Neurosci Res* 9:59-63.
- Peterson ER, Murray MR (1965). Patterns of peripheral demyelination in vitro. *Ann N Y Acad Sci* 122:39-50.
- Selmaj K, Raine CS, Farooq M, Norton WT, Brosnan CF (1991). Cytokine toxicity against oligodendrocytes. Apoptosis induced by lymphotoxin. *J Immunol* 147:1522-1529.
- Sivieri S, Ferrarini AM, Lolli F, Mata S, Pinto F, Tavolato B, Gallo P (1997). Cytokine pattern in the cerebrospinal fluid from patients with GBS and CIDP. *J Neurol Sci* 147:93-95.
- van Sorge NM, van der Pol WL, Jansen MD, van den Berg LH (2004). Pathogenicity of anti-ganglioside antibodies in the Guillain-Barré syndrome. *Autoimmun Rev* 3:61-68.
- Spoerri PE, Rapport MM, Mahadik SP, Roisen FJ (1988). Inhibition of conditioned media-mediated neuritogenesis of sensory ganglia by monoclonal antibodies to GM1 ganglioside. *Brain Res* 469:71-77.
- Taguchi K, Ren J, Utsunomiya I, Aoyagi H, Fujita N, Ariga T, Miyatake T, Yoshino H (2004). Neurophysiological and immunohistochemical studies on Guillain-Barré syndrome with IgG anti-GalNAc-GD1a antibodies-effects on neuromuscular transmission. *J Neurol Sci* 225:91-98.
- Tettamanti G, Riboni L (1994). Gangliosides turnover and neural cells function: a new perspective. *Prog Brain Res* 101:77-100.
- Willison HJ, Yuki N (2002). Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 125:2591-2625.
- Wood PM (1976). Separation of functional Schwann cells and neurons from normal peripheral nerve tissue. *Brain Res* 115:361-375.
- Zhu J, Bai XF, Mix E, Link H (1997). Cytokines dichotomy in the peripheral nervous system influences the outcome of experimental allergic neuritis: dynamics of mRNA expression for IL-1 beta, IL-6, IL-10, IL-12, TNF-alpha, TNF-beta, and cytolysin. *Clin Immunol Immunopathol* 84:85-94.
- Zhu J, Mix E, Link H (1998). Cytokine production and the pathogenesis of experimental autoimmune neuritis and Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 84:40-52.

Behçet Disease Presenting with Neurological Complications Immediately after Conversion from Conventional Cyclosporin A to Microemulsion Formulation

Yoshiyuki MITSUI, Manami MITSUI, Rika URAKAMI, Mikihiro KIHARA,
Mitsuo TAKAHASHI and Susumu KUSUNOKI

Abstract

A 53-year-old man with Behçet disease was treated with conventional cyclosporin A (CyA), because of refractory bilateral uveitis. Immediately following the conversion from conventional CyA to a microemulsion formulation, he presented with neurological complications. The neurological findings, pleocytosis of the cerebrospinal fluid (CSF) and brainstem lesions revealed by brain magnetic resonance imaging (MRI) suggested neuro-Behçet disease. After discontinuing CyA and introducing oral prednisolone, the neurological symptoms, pleocytosis of CSF and brainstem lesions on MRI improved. Although the microemulsion formulation, which can maintain a stable level of blood CyA, is a useful agent for the control of ocular lesions in Behçet disease, the resulting abrupt increase in blood CyA level may have induced neuro-Behçet disease.

(Internal Medicine 44: 149–152, 2005)

Key words: Behçet disease, cyclosporin A, microemulsion formulation

Introduction

Cyclosporin A (CyA) is a potent immunosuppressive agent that is widely used not only for the prevention of graft-vs-host disease after organ transplantation, but also for various autoimmune diseases. Refractory uveitis in Behçet disease is one of the main therapeutic targets of CyA, however its neurotoxicity is also a serious problem (1, 2). Intesti-

nal absorption of CyA is also another problem. The intraindividual variations in CyA blood level resulting mainly from the influence of diet may cause an insufficient control of the disease. To resolve this problem, a new microemulsion formulation of CyA (cyclosporin A MEPC, as MEPC hereafter) was developed. MEPC has been demonstrated to maintain a stable level of blood CyA in various diseases because of an improved intestinal absorption. Initially, the efficacy of MEPC was established in transplant patients (3). Furthermore, MEPC has also been introduced for the treatment of refractory uveitis with Behçet disease (4). Here we describe a case of Behçet disease presenting with neurological complications immediately after the conversion from conventional CyA to MEPC.

Case Report

A 53-year-old man was admitted to our hospital presenting with headache, nausea and dysarthria in October 2000. He had manifested four major symptoms (aphtha, genital ulcer, nodular erythema of the skin and uveitis) of Behçet disease since 1995. As the ocular symptom was serious, he was first treated with colchicine. Because the control of ocular symptoms with colchicine was poor, CyA was introduced in 1999. When the trough blood CyA level was maintained within the therapeutic range, the ocular symptoms improved. Although CyA seemed to be more effective than colchicine, the control of the ocular symptoms remained unstable probably because of the fluctuations of blood CyA level. One week before the onset of neurological symptoms, the ophthalmologist in charge of this patient changed the conventional CyA to MEPC to stabilize the blood CyA level.

On admission, a few aphthae were observed in the oral

From the Department of Neurology, Kinki University School of Medicine, Osaka-Sayama

Received for publication February 9, 2004; Accepted for publication October 2, 2004

Reprint requests should be addressed to Dr. Yoshiyuki Mitsui, the Department of Neurology, Kinki University School of Medicine, 377-2 Ohno-Higashi, Osaka-Sayama, Osaka 589-8511

cavity but no genital ulcers or skin lesions were detected. Bilateral uveitis was also observed, predominantly on the left side. On neurological examination, dysarthria and swallowing difficulty with a weak pharyngeal reflex were detected. Although muscle strength was generally in the full range with normal muscle stretch reflexes, plantar reflex was flexor bilaterally. No sensory deficits were observed. Laboratory tests demonstrated mild leukocytosis and anemia (WBC 8,200/mm³; Hb, 10.5 g/dl) with an increased erythrocyte sedimentation rate (80 mm in 1 hour). The trough blood CyA level was 109 ng/ml. HLA typing showed the presence of A26, A29, B61, B70, Cw3, and Cw7. CSF analysis revealed pleocytosis (113/mm³; poly 18, mono 95) with a slight increase in total protein level. T2-weighted MRI showed high-intensity lesions in the brainstem with marked contrast enhancement by Gd-DTPA on T1-weighted images (Fig. 1). These clinical and laboratory findings supported the diagnosis of neuro-Behçet disease. MEPC was discontinued and oral prednisolone was administered. The initial dose of prednisolone was 60 mg/day, which was tapered with the improvement of clinical symptoms (Fig. 2). Oral prednisolone is maintained at a dose of 15–20 mg/day and he has remained free from a recurrence of neuro-Behçet disease.

Discussion

CyA is a potent immunosuppressive agent which is widely used for patients with graft-vs-host disease and various autoimmune diseases. CyA use is associated with numerous side effects; nephrotoxicity and hypertension are the most common, but neurotoxicity is also known to occur (5). In recognizing its side effects, neurological side effects were reported in up to 40% of patients receiving CyA. The most common neurological complication is postural tremor, which is often mild and does not require dose reduction. In addition to postural tremor, posterior leucoencephalopathy and generalized seizure are occasionally serious and require the immediate cessation of CyA (5). These side effects involving the central nervous system (CNS) are generally called CyA encephalopathy. The mechanism underlying the neurotoxicity of CyA remains unclarified. Endothelial impairment by CyA with the consequent occlusion of small vessels may cause some degree of ischemic damage and subsequent seizure or leucoencephalopathy.

CyA also induces neurological complications in patients with Behçet disease (2). Its neurotoxicity, occurring in 20–30% of patients with Behçet disease receiving CyA, seems different from that causing general CyA encephalopathy. The neurological complications in patients receiving CyA are difficult to distinguish from typical neuro-Behçet disease. That is, CyA seems to induce neuro-Behçet disease. Although many neurological deficits may occur in Behçet disease, brainstem lesions, motor deficit and psychiatric symptoms are the common clinical manifestations (6, 7). Most patients with Behçet disease who suffer from the side effects of CyA present with brainstem lesions or pleocytosis of CSF.

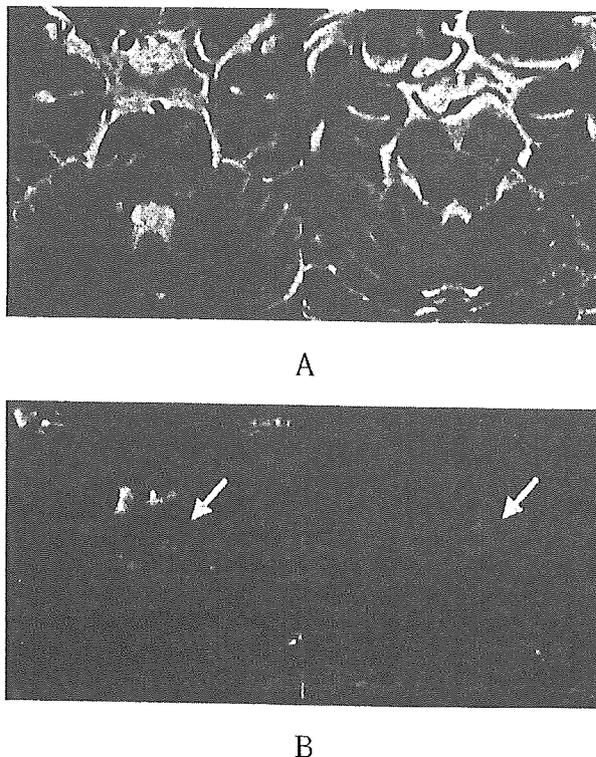


Figure 1. MR-images on the day of admission. High signal spots were scattered in the brainstem on T2-weighted image. After administration of Gd-DTPA, these lesions were markedly enhanced (arrow).

Similar to other reported cases, the present patient developed bulbar palsy associated with severe headache. The marked pleocytosis of CSF and typical brainstem lesions revealed by brain MRI confirmed the diagnosis of neuro-Behçet disease. Although permeability of the CNS to CyA remains controversial (8–10), vasculitis in Behçet disease might enhance CyA penetration to the CNS and induce neurological complications. Whether the permeability of the CNS to CyA increases or not in the presence of vasculitis, the reason for the similarity between neurological complications in patients with CyA induced neuro-Behçet disease and the symptoms of typical neuro-Behçet disease remain unclarified.

Compared with previously reported cases of neuro-Behçet disease, which developed during CyA therapy, the most prominent feature of the present patient is that he developed neurological symptoms immediately after the conversion from conventional CyA to MEPC. Recently, MEPC has been substituted for conventional CyA, because conventional CyA shows limited absorption from the intestinal tract mainly due to the influence of a fat-rich diet (11). This problem results in an unstable blood CyA level and an insufficient clinical control of a disease. To overcome this problem, MEPC was developed. MEPC is pharmaceutically designed to become microemulsified when it comes in contact with body fluids

Neuro-Behçet Disease with CyA-MEPC

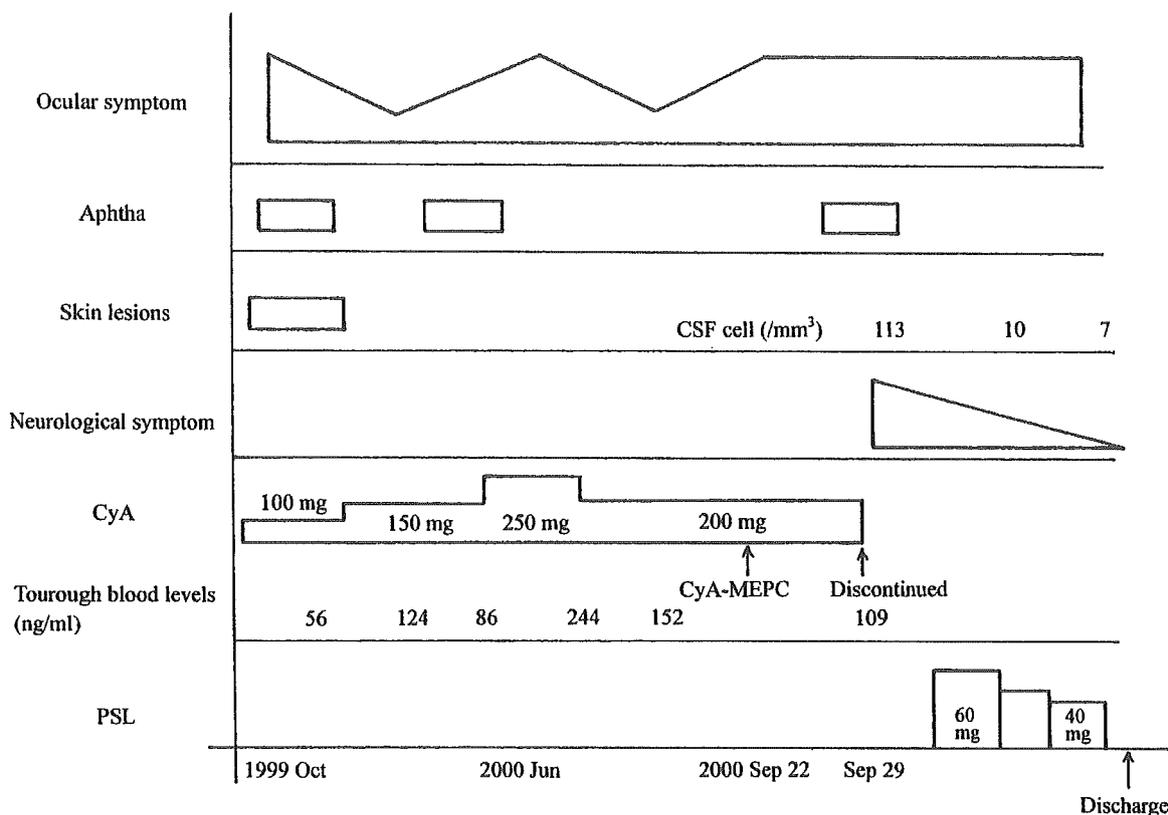


Figure 2. Clinical course. CyA: cyclosporine A, PSL: prednisolone, CyA-MEPC: cyclosporine A-microemulsion formulation.

such as gastric juices. The trough blood CyA level in the present patient did not increase after switching to MEPC. Similar to our patient, Kotake et al pointed out that most patients presenting with symptoms of neuro-Behçet disease while receiving CyA exhibit a normal trough blood CyA level (2). These results suggest that another factor in addition to trough blood CyA level is likely related to neurotoxicity. Takahara et al performed a detailed pharmacokinetic study of MEPC on patients showing a poor absorption of conventional CyA among stable renal transplant recipients (12). Interestingly, while trough blood CyA levels in both CyA-treated and MEPC-treated groups were similar, the peak blood CyA level measured 2 hours after oral administration was very high in the MEPC-treated group. If similar pharmacokinetics occurs in patients with Behçet disease, an abrupt elevation of blood CyA level and a fragile blood-brain barrier due to occult vascular lesions in Behçet disease may enhance the neurotoxicity of CyA, resulting in the onset of neuro-Behçet disease. Presently, this theory remains a speculation; however, further investigations of the peak blood CyA level in Behçet disease may clarify this phenomenon.

Despite the potential for severe adverse effects, CyA remains an indispensable drug for preventing blindness due to

refractory uveitis in Behçet disease. From our experience in treating the present patient, the blood CyA level should be monitored not only at the trough but also at the peak. To establish the safety protocol for CyA therapy of patients with Behçet disease, further detailed investigations of the pharmacokinetics of CyA are necessary.

Acknowledgements: We thank Dr. Kouji Maruyama (Department of Ophthalmology, Kinki University School of Medicine) for helpful advice.

References

- 1) Sakane T, Takeno M. Novel approaches to Behçet disease. *Expert Opin Invest Drugs* 9: 1993–2005, 2000.
- 2) Kotake S, Higashi K, Yoshikawa K, Sasamoto Y, Okamoto T, Matsuda H. Central nervous system symptoms in patients with Behçet disease receiving cyclosporine therapy. *Ophthalmology* 106: 586–589, 1999.
- 3) Otto MG, Mayer AD, Clavien PA, Cavallari A, Gunawardena KA, Mueller EA. Randomized trial of cyclosporine microemulsion (neoral) versus conventional cyclosporine in liver transplantation: MILTON study. *Multicentre International Study in Liver Transplantation of Neoral*. *Transplantation* 66: 1632–1640, 1998 (Erratum in: *Transplantation* 67: 1386, 1999).
- 4) Fujino Y, Joko S, Masuda K, et al. Cyclosporin microemulsion pre-concentrate treatment of patients with Behçet disease. *Jpn J*

- Ophthalmol 43: 318–326, 1999.
- 5) Gijtenbeek JM, van den Bent MJ, Vecht CJ. Cyclosporine neurotoxicity: a review. *J Neurol* 246: 339–346, 1999.
 - 6) Hashimoto T. Clinical manifestation and diagnosis of neuro-Behçet disease. *Ensho to Men-eki* 4: 311–316, 1996 (in Japanese).
 - 7) Takanashi H, Tsuboi N, Hayashi T. Cyclosporine-induced neuro-Behçet disease. *Riumachi-Ka* 26: 362–372, 2001 (in Japanese).
 - 8) Akagi H, Reynolds A, Hjelm M. Cyclosporin A and its metabolites, distribution in blood and tissues. *J Int Med Res* 19: 1–18, 1991.
 - 9) Yagisawa T, Takahashi K, Teraoka S, et al. Cyclosporin tissue levels and histological changes in rats receiving high dose of cyclosporin. *Ishoku* 20 suppl: 518–524, 1985 (in Japanese, Abstract in English).
 - 10) Bronster DJ, Chodoff L, Yonover P, Sheiner PA. Cyclosporine levels in cerebrospinal fluid after liver transplantation. *Transplantation* 68: 1410–1413, 1999.
 - 11) Mueller EA, Kovarik JM, van Bee JB, Grevel J, Lucker PW, Kutz K. Influence of a fat-rich meal on the pharmacokinetics of a new oral formulation of cyclosporine in a crossover comparison with the market formulation. *Pharm Res* 11: 151–155, 1994.
 - 12) Takahara S, Ota K, Ohashi Y, et al. Pharmacokinetic study of cyclosporin MEPC in the poor absorbers of conventional CyA form in stable renal transplant recipients (Cross-over comparative study vs conventional form.). *Kon-nichi no isyoku* 12 (suppl): 25–41, 1999 (in Japanese).
-

原 著

著明な瞳孔散大を示した Miller Fisher 症候群の 1 例*

佐田 昌美, 阪本 光, 三井 良之, 楠 進

要旨:症例は44歳男性。手足の感覚障害より発症し、数日後には複視が出現。両側瞳孔は著明に散瞳、対光反射は消失し、両側外転神経麻痺を認め、深部腱反射は消失していた。小脳性運動失調を認めた。血清抗 GQ1b IgG 抗体が陽性であり Miller Fisher 症候群 (MFS) と診断した。本症例では著明な内眼筋麻痺が特徴的であった。GQ1b はヒト動眼、滑車、外転神経の Ranvier 絞輪部周囲ミエリンに豊富に発現しており、MFS における外眼筋麻痺発症に重要な役割を果たしていると考えられるが、本症例は、無髄線維である副交感神経支配の内眼筋麻痺優位の症状を呈しており、抗 GQ1b 抗体の病態への関与を考える上で重要な症例と考えられた。

Key Words: ミラーフィシャー症候群, 瞳孔, 内眼筋麻痺, 外眼筋麻痺, 抗 GQ1b 抗体

末梢神経 2005; 16(1): 17-22

はじめに

Miller Fisher 症候群 (以下 MFS) は Guillain-Barré 症候群と同様に自己免疫的機序によって発症すると考えられ、多くは先行感染の後に、眼筋麻痺、失調、四肢深部腱反射消失の三主徴を呈する。MFS では抗糖脂質抗体の中でも高率に血清抗 GQ1b IgG 抗体が出現することが知られている。今回、臨床的に三主徴を満たし、血清抗 GQ1b IgG 抗体が陽性であった MFS の 1 例を経験した。本症例では、著明な瞳孔散大を認め、外眼筋麻痺の程度に比して、内眼筋麻痺の程度が著明であることが特徴的であった。MFS の内眼筋麻痺発症の機序について若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：44 歳，男性。

主訴：複視

家族歴：特記事項なし。

既往歴：11 歳 虫垂切除術。

現病歴：2003 年 3 月中旬に四肢の異常感覚 (ジンジンとしたしびれ感)、冷感を自覚し、3 月 20 日には複視が出現。21 日に近医受診し、右瞳孔散大を指摘された。22 日には瞳孔散大は両側となったが、羞明などの自覚症状は認めなかった。23 日には左眼球外転制限も加わり、27 日に当科へ精査目的で入院となった。感冒様症状など前駆症状は認めなかった。

入院時現症：一般内科学的には異常所見はなかった。神経学的所見では、両側瞳孔が 7mm と著明に散瞳し、対光反射消失、近見反射消失、両側外転制限を認めたが、眼瞼下垂、両側上転、下転障害は認めなかった (図 1 - A.B.C)。人形の眼現象は陰性であった。四肢深部腱反射は消失し、病的反射は認めなかった。開脚、閉脚共に立位を保持でき、閉眼にてもふらつき認めず

* A case of Miller Fisher syndrome with marked mydriasis

Masami SADA, M.D., Hikaru SAKAMOTO, M.D., Yoshiyuki MITSUI, M.D. and Susumu KUSUNOKI, M.D.: 近畿大学医学部神経内科 [〒589-8511 大阪狭山市大野東377-2]; Department of Neurology, Kinki University School of Medicine, Osaka

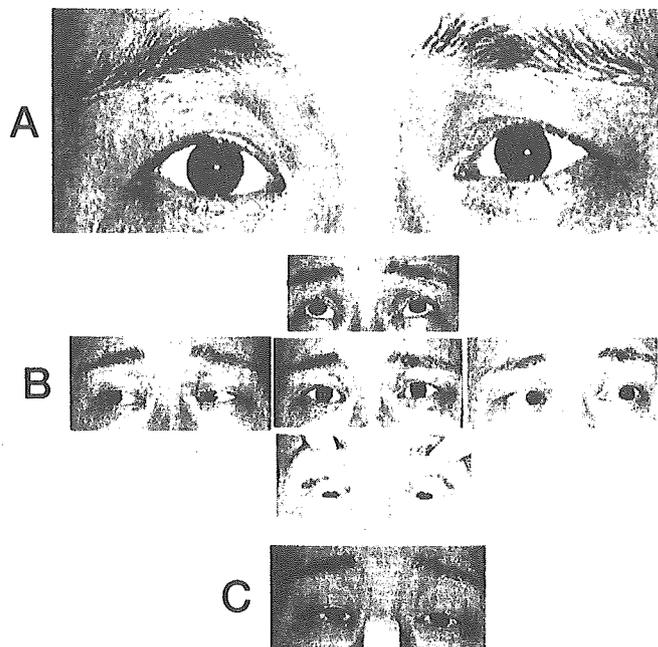


図1：第14病日の内眼筋麻痺，外眼筋麻痺の所見を示した
 A 第14病日の瞳孔
 B 第14病日の眼球運動
 C 第14病日の輻輳時の眼球運動

Mannテスト，Romberg徴候は陰性であったが，つき足歩行は不良で体幹失調を認めた．四肢遠位部に自覚的な異常感覚を認めたが，他覚的に触覚，痛覚，温度覚，振動覚，関節位置覚に異常は認めなかった．四肢筋トーンスは正常で筋萎縮，筋力低下，膀胱直腸障害，発汗障害，起立性低血圧は認めなかった．

入院時検査所見：一般末梢検血，血液生化学検査に異常は認めなかった．血清抗アセチルコリン受容体抗体は陰性であった．抗糖脂質抗体の検索では，血清抗GQ1b IgG抗体が0.427（正常<0.1）と陽性であった．Hessチャートでは，両側外転障害を認めた．（図2）第14病日に0.1%ピロカルピンテストを施行した．0.1%ピロカルピン点眼後15分，1時間後に観察したが，いずれも瞳孔径は点眼前の7mmと変化なく陰性と判断した．髄液検査では，細胞数 $1/\mu\text{l}$ ，蛋白22 mg/dl，糖75 mg/dlであった．末梢神経伝導速度検査では左正中神経にて，運動神経の軽度の振幅低下（手首で3.8 mV）とF波の出現率

の低下（40%）を認めたが，その他の運動神経伝導速度検査ではF波を含め明らかな異常は認めなかった．感覚神経伝導速度検査では，施行した全ての神経で，伝導速度，振幅ともほぼ正常であった．頭部CT，MRIで脳幹部を含め異常は認めなかった．

経過：外眼筋麻痺，運動失調，深部腱反射消失の三主徴と抗GQ1b IgG抗体陽性であることから，Miller Fisher症候群と診断した．本症例では自然軽快を示す経過であったため血漿交換療法や免疫グロブリン大量静注療法は施行せず，ビタミン剤投与のみで経過観察したところ，諸症状は漸次軽快した．15病日には対光反射も出現し，四肢遠位部の異常感覚は17病日に消失し，19病日には瞳孔径は正常化した．73病日の外来診察時には外転障害，体幹失調は消失しており，深部腱反射も認めるようになっていた．（図3）

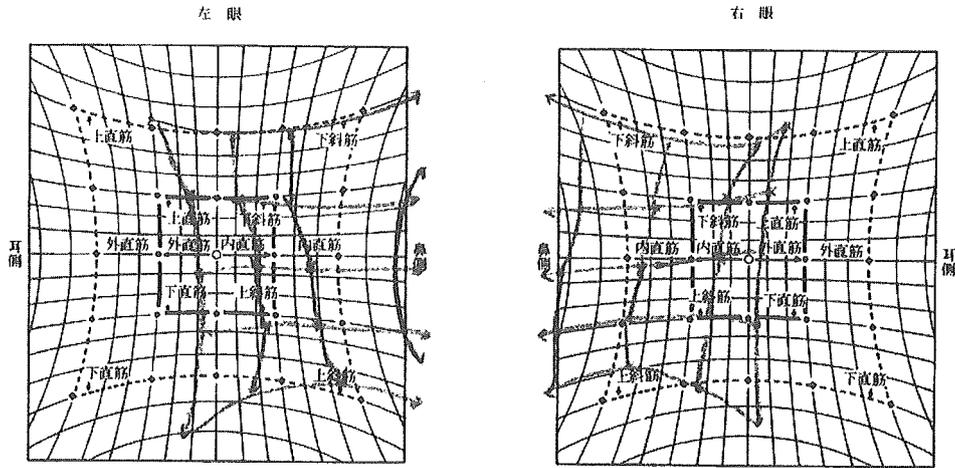


図 2：第 14 病日における Hess の複視検査図

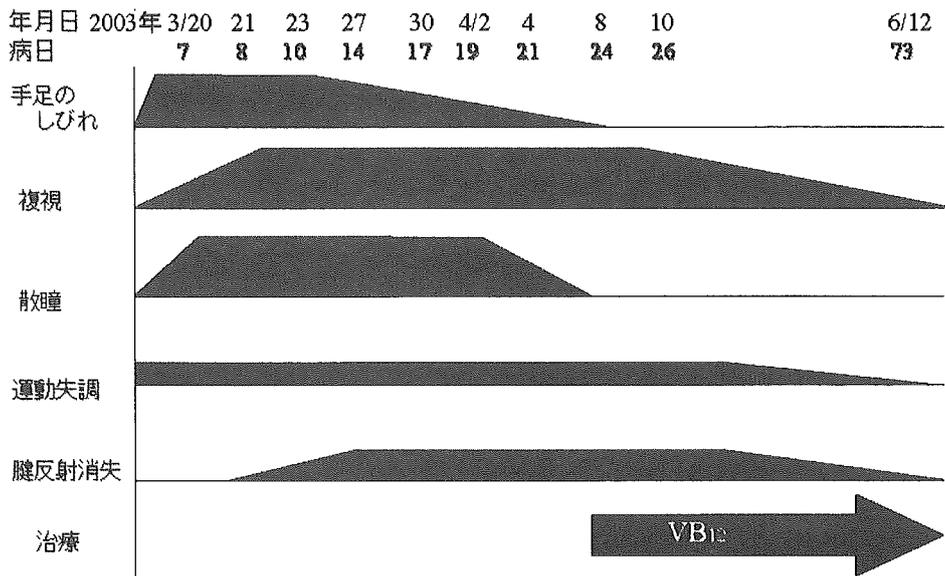


図 3：臨床経過

考 察

本症例は、前駆症状は明らかではなかったが、急速に進行する眼筋麻痺、失調症状、深部腱反射消失の三主徴および抗GQ1b IgG抗体陽性の結果から MFS と診断した。本症例は眼筋麻痺のパターンに特徴があり、それをまとめると、①外眼筋麻痺は外転神経麻痺のみで動眼神経支配筋の障害はなかったこと、②内眼筋麻痺は著明な縮瞳筋麻痺であったこと、③瞳孔径

は、0.1%ピロカルピン試験には反応がなく、脱神経過敏の状態ではなかったこと、の3点である。動眼神経の成分は、大きく体性運動神経支配と副交感神経支配に分けられるが、縮瞳筋は副交感神経支配の成分に含まれるため、本症例では、体性運動神経と副交感神経の障害に乖離があったことを示唆する。なお瞳孔散大は一般的に副交感神経障害によると考えられるが、本症例ではエピネフリン、塩酸フェニルフリンな

ど交感神経系作動薬による点眼試験を行っていないため、瞳孔散大に対する交感神経系の関与が存在したかどうかは明らかにできなかった。一般に、副交感神経の障害部位は、1) 中枢性障害、2) 末梢・節前性障害、3) 末梢・節後性障害に大別される。

MFSにおける副交感神経の障害部位については、MRI等の画像診断によって解剖学的に決めることは困難で、多くはピロカルピンなど自律神経に作用する薬物への反応性を根拠に、薬理学的見地から検討されている。本症例ではピロカルピン試験が陰性であったので、中枢性障害が考えられるが、本試験を実施したのは、症状が回復する前日であり、すでに回復過程にあったため、反応性がなかった可能性も否定で

きない。我々が検索し得たMFSの内眼筋麻痺に関する過去の報告を表にまとめた。節前性、節後性、中枢性など、様々な考察が提唱されているが、個野らの報告を除き、末梢性障害を想定しているものが多く、とりわけ節後性障害の可能性を示唆するものが多い^{2)-10), 12)-15)}。

近年MFSに特異的にみられる自己抗体として抗GQ1b IgG抗体が明らかになり、同抗体の病態への関与についても検討がすすめられている。GQ1bは免疫組織学的に外眼筋支配神経の傍紋輪部ミエリンに局在することが示されており⁸⁾、抗GQ1b IgG抗体の同部位への結合がMFSの外眼筋麻痺の病態に関わると考えられる。一方、瞳孔括約筋を支配する節後性副交感神経は自律神経でありながら一部有髄線維を含

表1：内眼筋麻痺を呈したMiller Fisher症候群の薬物点眼試験による責任病巣に関する考察を示した文献をまとめた。小林らを除きすべて1例報告であった。

Author	薬物点眼試験	GQ1b抗体	責任病巣
今村ら ¹³⁾	1.25% l-epinephrine 5% cocaine 2.5% methacholine	著明な散瞳 弱散瞳 Supersensitivity	記載なし 交感、副交感系の節後障害
Keaneら ³⁾	0.06%pilocarpine	Supersensitivity	記載なし 副交感系の節後障害
李野ら ¹⁴⁾	2.5% methacholine	Supersensitivity 認めず	記載なし 副交感性末梢神経障害 (節前、節後は言及せず)
小林ら ⁴⁾	症例1 2.5% methacholine 1.25%Epinephrine 5% cocaine	Supersensitivity Supersensitivity 正常反応	記載なし 副交感神経節後障害 交感神経節前・節後障害
	症例2 2.5% methacholine 1.25%Epinephrine 5%cocaine	Supersensitivity Supersensitivity 散瞳を認めず	記載なし 副交感神経節後障害 交感神経節前障害
	症例3 2.5% methacholine 1.25%Epinephrine 5% cocaine	Supersensitivity Supersensitivity 正常反応	記載なし 副交感神経節後障害 交感神経では中枢および節後までの障害
古野ら ⁷⁾	0.125%pilocarpine 2.5% methacholine 1.25% l-epinephrine	Supersensitivity Supersensitivity 認めず 陰性	記載なし 中脳病変 (動眼神経核付近)
斉藤ら ⁶⁾	0.125% pilocarpine	Supersensitivity	記載なし 副交感神経節前性
磯崎ら ¹⁵⁾	0.125% pilocarpine	Supersensitivity	記載なし 副交感神経節前
森ら ¹²⁾	記載なし	陽性	末梢神経障害の可能性

むことも知られている¹⁰⁾。毛様体神経節節後線維におけるGQ1bの局在様式については不明であるが、外眼筋麻痺についての上記の機序を縮瞳筋麻痺の病態にも同様に考えることはできる。抗GQ1b IgG抗体はマウス横隔膜の神経筋接合部において神経伝達物質の放出を阻害することが報告されており¹⁶⁾、節後線維の神経終末に対する抗GQ1b IgG抗体の作用が瞳孔異常に関わる可能性も考えられる。表にまとめた従来の報告では、抗GQ1b IgG抗体について検討したものが少ない。内眼筋麻痺が前景に立ったMFSにおける抗GQ1b抗体の関与については、さらなる症例の蓄積が必要と考えられた。

引用文献

- 1) Miller Fisher: An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med* 255: 57-65, 1956
- 2) Anzai T, Uematsu D, Takahashi K, *et al*: Guillain-Barré syndrome with bilateral tonic pupils. *Int Med* 33: 248-251, 1994
- 3) Keane JR: Tonic pupils with acute ophthalmoplegic polyneuritis. *Ann Neurol* 2: 393-396, 1997
- 4) 小林逸郎, 竹宮敏子, 丸山勝一: Fisher症候群—薬物点眼による瞳孔の変化—. *神経内科* 17: 274-281, 1982
- 5) Williams D, Brust JCM, Abrams G, *et al*: Landry-Guillain-Barré syndrome with abnormal pupils and normal eye movements: A case report. *Neurology* 29:1033-1036, 1979
- 6) 齊藤 博, 小沼武英: Fisher症候群における一過性の瞳孔括約筋麻痺と pilocarpine 過敏性—症例報告および自験 20 例の内眼筋障害に関する検討—. *神経眼科* 8: 363-367, 1991
- 7) 古野久美子, 市原幸子, 村瀬 俊ら: Fisher症候群の眼自律神経機能障害—特に瞳孔・調節系—. *眼科臨床医報* 75: 946-950, 1981
- 8) Chiba A, Kusunoki S, Obata H, *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: 1991-1917, 1993
- 9) Odaka M, Yuki N, Hirata K: Anti-GQ1b IgG antibody Syndrome: Clinical and immunological range. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 50-55, 2001
- 10) Radziwill AJ, Steck AJ, Borruat F-X, *et al*: Isolated internal ophthalmoplegia associated with immunoglobulin IgG anti-GQ1b antibody. *Neurology* 50: 307, 1998
- 11) Warwick R: The ocular parasympathetic nerve supply and its mesencephalic sources. *J Anat* 88: 71-93, 1954
- 12) 森昌忠, 竹島多賀夫, 結城伸泰, 中島健二: 抗GQ1b抗体が陽性で外眼筋麻痺をみとめず, 内眼筋麻痺, 腱反射消失と小脳性運動失調を呈した非典型的Fisher症候群. *臨床神経* 40: 887-889, 2000
- 13) 今村重洋, 岡島透, 川崎渉一郎ら: Fisher症候群—症例報告と本邦症例の検討—. *臨床神経* 16: 545-550, 1976
- 14) 空野謙次, 柳 務, 阿部鏡太郎, 野村隆康: 瞳孔異常を主とし, 眼球運動異常をほとんど欠くFisher症候群. *臨床神経* 21: 418-424, 1981
- 15) 磯崎英治, 吉田寛, 平井俊策: Fisher症候群およびGuillain-Barré症候群における内眼筋麻痺. *自律神経* 36: 543-547, 1999
- 16) Plomp JJ, Molenaar PC, O'Hanlon GM, *et al*: Miller Fisher anti-GQ1b Antibodies: α -Latrotoxin-like effects on motor end plates. *Ann Neurol* 45: 189-199, 1999

A case of Miller Fisher syndrome with marked mydriasis

Masami SADA, M.D., Hikaru SAKAMOTO, M.D., Yoshiyuki MITSUI, M.D.
and Susumu KUSUNOKI, M.D.

Department of Neurology, Kinki University School of Medicine

A 44-year-old-man was admitted to our hospital because of paresthesia of the upper and lower extremities, diplopia, and gait disturbance. On neurologic examination, marked bilateral mydriasis and bilateral abducens nerve palsy were observed, with no evident abnormalities in other cranial nerves. Although muscle strength was generally in the normal range, tendon reflexes in all limbs were reduced. Truncal ataxia was also notable especially during walking. While cranial MRI and CSF analysis showed no abnormal findings, anti-GQ1b antibody was detected in the patient's serum. Considering neurologic findings and the presence of anti-GQ1b antibody, we diagnosed the patient as having Miller Fisher syndrome (MFS). A striking and unusual feature of this case was marked paralysis of internal ocular muscles, mydriasis, compared with external ocular muscles. Papilloconstriction paresis is caused by the disturbance of parasympathetic nerves that consist of unmyelinated fibers. As GQ1b has been localized to paranodal regions of the oculomotor, trochlear and abducens nerves, external ocular muscles are ordinarily vulnerable to GQ1b antibody. The reason for the predominant involvement of parasympathetic nerves that innervate pupil sphincter muscles in this patient remains unclear, but it may hold clues to the pathogenesis of MFS.

Key Words: Miller Fisher syndrome, pupil, internal ophthalmoplegia, external ophthalmoplegia, anti-GQ1b antibody



体性感覚誘発電位 (SEP) が早期診断に有用であった Bickerstaff型脳幹脳炎の1例*

塚本 浩** 園生 雅弘** 畑中 裕己**
清水 輝夫** 楠 進***

Key Words : Bickerstaff's brainstem encephalitis, somatosensory evoked potentials, auditory brainstem responses, blink reflexes

はじめに

Bickerstaff脳幹脳炎(BBE)は、外眼筋麻痺、小脳性運動失調に加え、意識障害、錐体路症状などを呈する、一般に予後良好な疾患であるが¹⁾、多彩な臨床症状を呈するために当初は診断が困難なことがしばしばある。近年、BBEにおいて、血清IgG型抗GQ1b抗体が診断に有用であることが示されているが²⁾、抗体の結果が判明するまでには週単位の時間がかかることも多い。BBEにおいては血漿浄化療法や免疫グロブリン静注などの治療法が有効であり、抗体の結果を待たずに迅速に診断を下し、早期に治療を開始することが必要である。われわれは、体性感覚誘発電位(SEP)が早期診断に有用であったBBEの1例を経験したので報告する。

症 例

患者：27歳，女性。

主訴：構音障害，歩行困難。

既往歴，家族歴：特記すべきことはない。

現病歴：2001年6月13日から全身倦怠感，38°C

台の発熱などの上気道感染症状が出現した。6月15日に軽い構音障害を自覚。6月17日朝から頭痛，全身のしびれ感と脱力が出現し，構音障害も増悪し，独歩困難となり，6月18日に緊急入院となった。

入院時現症：一般内科学的には異常なく，意識は傾眠傾向であり，簡単な質問には答えるが無言傾向。瞳孔は正円同大で対光反射は迅速であった。両眼の軽度の外転制限を認めた。顔面は閉瞼不能，鼻唇溝は消失しており，両側顔面神経麻痺を認めた。軟口蓋の動きは不良で，咽頭反射も消失していた。構音障害も認められ，また，発語は緩徐であった。全身脱力感を訴えるものの筋力低下は明らかではなかった。協調運動に異常はなかった。起立歩行不能，座位保持も困難であった。上下肢遠位部優位にビリビリとする異常感覚を訴えたが，他覚的な感覚障害は明らかではなかった。四肢腱反射はすべて正常。軽度の項部硬直を認めたが，Kernig徴候は認めなかった。

入院後経過と検査所見：血算，生化学に異常はなかった。脳脊髄液は，細胞数23/mm³(M：

* A case of Bickerstaff's brainstem encephalitis, in which early diagnosis was possible using somatosensory evoked potentials (SEPs). (Accepted June 10, 2005).

** Hiroshi TSUKAMOTO, M.D., Masahiro SONOO, M.D., Yuki HATANAKA, M.D. & Teruo SHIMIZU, M.D.: 帝京大学医学部神経内科[〒173-8605 東京都板橋区加賀2-11-1]; Department of Neurology, Teikyo University School of Medicine, Tokyo 173-8605, Japan.

*** Susumu KUSUNOKI, M.D.: 近畿大学医学部神経内科; Department of Neurology, Kinki University School of Medicine, Osaka-Sayama, Osaka, Japan.

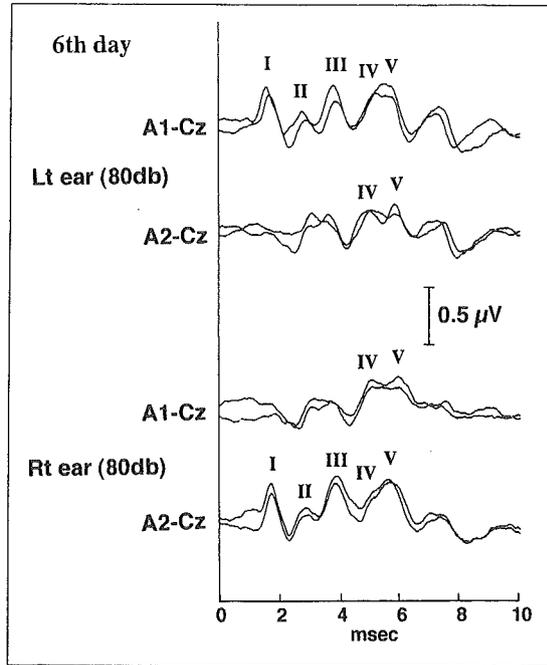


図1 ABR所見

第6病日に施行したABRはI～V波まで正常に認められた。

L= 8 : 15), 蛋白36mg/dl, 糖45mg/dl. 入院当日の頭部MRIでは, ガドリニウム造影で脳溝内の髄膜の増強をわずかに認めるのみで, 脳幹を含め脳実質には異常を認めなかった. 入院第3日(第6病日)に施行した左正中・尺骨神経の運動神経伝導検査(MCS)・感覚神経伝導検査(SCS)はともに正常. 聴性脳幹反応(ABR)で, I～V波まで潜時・振幅ともに正常(図1). 瞬目反射では両側R1の振幅低下, R2消失を認めた(図2).

入院時の症状やMRI所見から脳神経麻痺を伴う髄膜脳炎と診断し, 結核性・真菌性なども考慮したが, 髄液糖の低下は明らかでないことから, まずアシクロビル1,500mg/日点滴による治療を開始した. 入院後, 意識障害, 構音障害, 外眼筋麻痺増悪, 入院第3日からBabinski徴候も出現した. 入院第5日(第8病日)に施行した上肢SEPで, N9/P9, P11に加え, 内側毛帯起始部由来のP13/14, 楔状束核由来のN18³⁾までは正常に導出されたが, 大脳皮質成分であるN20はほとんど認められなかった(図3). これより, 延髄～中心後回の高度の病変が示唆され, 脳神経症状, 意識障害, Babinski徴候などの臨床症状も考え合わせると, MRIでは認められなかった脳幹病変が

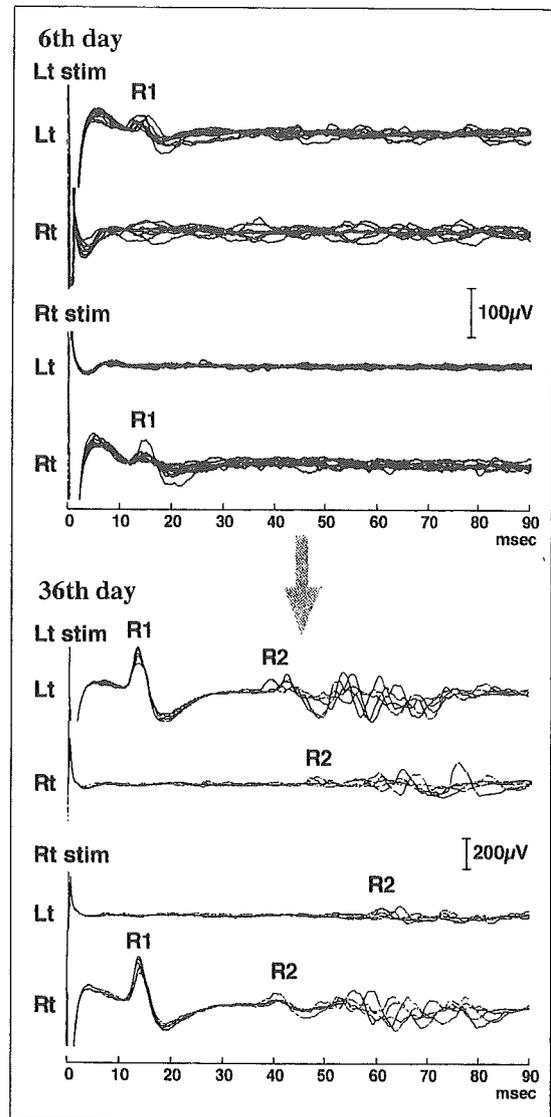


図2 第6病日(A)と入院1ヵ月後(B)の瞬目反射所見
A : R1は両側振幅低下, 潜時正常, R2はいずれも消失していた. B : R1, R2ともに正常に改善した.

主病巣と推測され, 以上よりBBEの診断を下した. 入院第6日から従来型トリプトファンカラムによる血漿吸着療法を隔日で計7回施行し, 治療開始後からすべての臨床症状の劇的な改善を認め, 2回目の血漿吸着療法施行後から独歩可能になり, 7月末に退院した. 後に結果の出た抗ガングリオシド抗体は, IgG型抗GQ1b抗体1+, IgG型抗GT1a抗体2+, IgG型抗GD3抗体1+であった.

考 察

BBEは, 1950年代にBickerstaffらによって脳幹

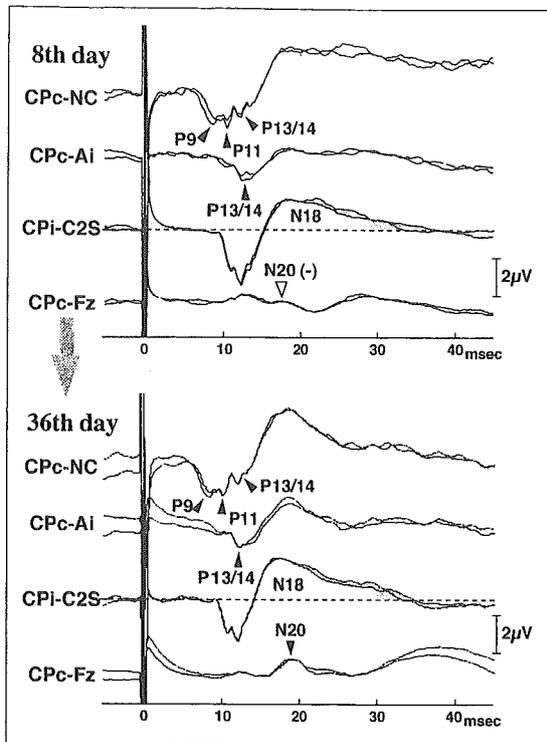


図3 第8病日(A)と入院1ヵ月後(B)の左正中神経SEP所見

CPc(CPi)：刺激対側(同側)C3(4)とP3(4)の間，NC：非頭部基準電極＝刺激対側肩，Ai：刺激同側耳梁，C2S：第2頸椎棘突起上。

A：非頭部基準電極誘導および耳梁基準電極でのP13/14，CPi-C2S誘導で導出されるN18までの各成分は正常．N20は消失しており，後期皮質成分をわずかに認めるのみであった。

B：皮質下成分はいずれもAと著変ないが，N20が認められるようになった．P13/14 onsetとN20 onsetの潜時差(P13/14o-N20o)は4.9msecと若干遅延していた(正常 \leq 4.5msec)。

脳炎として始めて提唱された疾患であるが⁴⁾⁵⁾，Fisher症候群(FS)との共通点も多く，一方，ウイルス性脳幹脳炎との異同も問題となって疾患概念として十分確立されたものではなかった⁶⁾⁷⁾．1993年Yukiら²⁾は，FSで出現することが知られていた⁸⁾IgG抗GQ1b抗体が，BBEでも出現することを明らかにし，以後，BBE，FS，Guillain-Barré症候群(GBS)は一連のスペクトラムとして捉えられるのではないかとして，BBEという概念が再度注目を浴びるようになった。

小鷹ら¹¹⁾によりBBEの診断基準が提唱されているが，実際の臨床においては，外眼筋麻痺，運動失調に加え，意識障害，錐体路徴候，さまざまな脳神経症状を呈するという症候は，脳神経

障害を伴う髄膜脳炎，Wernicke脳症，急性散在性脳脊髄炎(ADEM)，脳幹梗塞などさまざまな疾患と紛らわしく，早期診断は困難なことも多い．IgG抗GQ1b抗体は診断に有用であるが，判明までに時間がかかることも多く，また，全例で陽性となるわけではない⁹⁾点も問題である．BBEにおいては血漿浄化療法や免疫グロブリン静注などの治療法が有効であり，抗体の結果を待たずに迅速に診断を下すことが要求される。

本例でも当初は脳神経麻痺を伴う髄膜脳炎を疑ったが，SEPから明らかな頭蓋内の中枢神経内病変が示され，臨床症状もあわせて脳幹病変と考えられたことからBBEの診断に至って，早期治療をなし得たものである．なお，同じく脳幹機能をみる電気生理学的検査であるABRは正常であった．また，瞬目反射も強い異常を呈したが，瞬目反射では脳神経障害と脳幹障害とを鑑別できない点がSEPに劣っていた。

BBEでのABR所見についての報告は多くあるが，SEPを検査している報告は多くなく，われわれの検索した限りでは8例(7報告)のみであった^{2)10)~15)}．このうち5例でSEPに異常を認めており^{2)10)~13)}，うち4例ではABRも施行されているが，いずれもなんらかの異常が見出されており，SEP異常，ABR正常という例は本報告が初めてである．ただし，詳細にみると，SEPにおいてはN20の消失や著明な振幅低下などの高度な異常が3例で報告されているのに対し^{10)~12)}，ABRは潜時・潜時差のわずかな延長などにとどまり，波形の提示されているものでは各成分の同定は良好である¹²⁾¹³⁾．すなわち，BBEにおいてはその理由は不明であるが，SEPの方がABRよりも高度の異常を呈しやすいのかもしれない．過去の報告では，SEPでの障害部位を頭蓋内に局在し得たとしているものはないが，提示波形をみると，北澤ら¹⁰⁾，Ogawaraら¹²⁾の例では，N18は保たれていることが推測され，本報告と同様，延髄～大脳皮質間(おそらく脳幹)の障害を示唆するものと考えられる。

BBEでMRI異常がみられる例はおよそ30%とされているが⁹⁾，自験例を含むSEP異常がみられたBBE 6例のうち5例でMRIが施行されており，いずれも正常所見が得られている．BBEの鑑別

にあがる諸疾患のうちで、脳幹梗塞、Wernicke脳症、ADEMなどでは通常MRI異常も明らかで診断を間違えることは少ないであろう。しかし、BBEがしばしばそうであるように、脳幹を含めてMRIが正常の場合には眼球運動障害や他の脳神経の麻痺も脳幹病変によるものではなく脳神経障害と解釈されて、本例の当初の診断もそうであったように、脳神経障害を伴う髄膜脳炎と診断される可能性が高い。そのような時にSEPで頭蓋内感覚伝導路の明確な障害が示されれば、本例がそうであったように、脳幹病変を疑う契機となりBBEの早期診断に役立つ可能性がある。今後、BBEの症例のうちどれぐらいの割合でSEP異常がみられるのか、ABRよりもSEPの方が異常が出やすいという傾向が本当なのかなどについて、症例を重ねて検討していきたいと考えている。

ま と め

体性感覚誘発電位(SEP)により早期診断し得たBickerstaff型脳幹脳炎(BBE)の27歳女性例を報告した。臨床症状およびMRI所見からは当初脳神経症状を伴う髄膜脳炎を疑ったが、正中神経SEPによりN18まで正常、N20が消失しており、頭蓋内中枢神経内病変が示されたことからBBEと診断、血漿吸着を行って著効した。後に抗GQ1b抗体陽性と判明した。BBEの早期診断は困難なことが多く、抗GQ1b抗体が有用であるが、結果判明までしばしば時間を要する。本例では、画像では明らかでない中枢神経内病変がSEPによって示されたことが、BBE診断の契機となったものである。

文 献

- 1) 小鷹昌明, 結城伸泰. Bickerstaff型脳幹脳炎. In: 柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田 誠, ほか・編. Annual Review神経2004. 東京: 中外医学社; 2004. p. 227-36.
- 2) Yuki N, Sato S, Tsuji S, et al. An immunological abnormality common to Bickerstaff's brain stem encephalitis and Fisher's syndrome. J Neurol Sci 1993; 118 : 83-7.
- 3) Sonoo M. Anatomic origin and clinical application of the widespread N18 potential in median nerve somatosensory evoked potentials. J Clin Neurophysiol 2000; 17 : 258-68.
- 4) Bickerstaff ER, Cloake PCP. Mesencephalitis and rhombencephalitis. Br Med J 1951; 2 : 77-81.
- 5) Bickerstaff ER. Brain-stem encephalitis; further observations on a grave syndrome with benign prognosis. Br Med J 1957; 1 : 1384-7.
- 6) Al-Din AN, Anderson M, Bickerstaff ER, et al. Brainstem encephalitis and the syndrome of Miller Fisher: a clinical study. Brain 1982; 105 : 481-95.
- 7) Al-Din AS, Shakir RA. Brainstem involvement in GBS? Neurology 1987; 37 : 891.
- 8) Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T, et al. Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. Ann Neurol 1992; 31 : 677-9.
- 9) Odaka M, Yuki N, Yamada M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barre syndrome. Brain 2003; 126 : 2279-90.
- 10) 北澤克彦, 結城伸泰. 上気道感染後に意識障害, 外眼筋麻痺, 四肢麻痺を呈しBabinski徴候が認められ, Bickerstaff型脳幹脳炎とGuillain-Barré症候群の合併と考えられた症例. 臨床神経 1995; 35 : 626-32.
- 11) 国吉和昌, 田川由美, 古賀道明, ほか. 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. 神経内科 1999; 50 : 377-83.
- 12) 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; 26 : 845-9.
- 13) 小寺 力, 望月仁志, 宮本憲一, ほか. 視神経周囲炎を伴ったBickerstaff型脳幹脳炎の1例: MRI画像と電気生理学的検査. 運動障害 2000; 10 : 19-24.
- 14) Arai M, Odaka M, Yuki N, et al. A patient with overlapping Bickerstaff's brainstem encephalitis, Miller Fisher syndrome and Guillain-Barre syndrome during the clinical course. Eur J Neurol 2002; 9 : 115-6.

- 15) 小出玲爾, 野田恒彦, 堀川 楊, ほか. 血漿交換が奏効したBickerstaff型脳幹脳炎. 神経内科 1995 ; 43 : 139-45.

<Abstract>

A case of Bickerstaff's brainstem encephalitis, in which early diagnosis was possible using somatosensory evoked potentials (SEPs).

by

Hiroshi TSUKAMOTO, M.D., Masahiro SONOO, M.D., Yuki HATANAKA, M.D., Teruo SHIMIZU, M.D. & *Susumu KUSUNOKI, M.D.

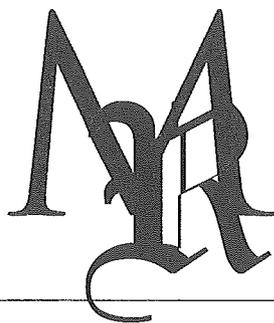
from

Department of Neurology, Teikyo University School of Medicine, Tokyo 173-8605, Japan and *Department of Neurology, Kinki University School of Medicine, Osaka-Sayama, Osaka, Japan.

Bickerstaff's brainstem encephalitis (BBE) is characterized by diverse symptoms, and early diagnosis is

often difficult. Diagnostic role of anti-GQ1b antibody has been established, although its result is usually known late behind. We here demonstrate the usefulness of somatosensory evoked potentials (SEP) in the early diagnosis of BBE. The patient was a 27-year-old woman. She presented with common cold-like symptoms, followed by ophthalmoplegia, dysarthria, inability to walk, consciousness disturbance, and positive Babinski's signs. Brain MRI revealed no abnormality. ABRs were completely normal. Blink reflexes were abnormal. Median nerve SEPs registered normal P13/14 and N18, whereas N20 was lost. We first suspected meningo-encephalitis with cranial nerve involvements, but the SEP findings clearly indicated intraaxial lesion, and thus led us to the diagnosis of BBE. Anti-GQ1b antibody later proved to be positive. This is the first report of a BBE case with normal ABRs and abnormal SEPs. SEPs were useful in documenting intraaxial lesion which was not evident by MRI, and thus contributed to the early diagnosis of BBE in this case.

* * *



特集/ギラン・バレー症候群リハビリテーション実践マニュアル
GBSの発症機序

平川美菜子*¹ 楠 進*²

Abstract ギラン・バレー症候群(GBS)は、多くは感染後に四肢の筋力低下をきたす自己免疫性末梢神経障害である。急性单相性の経過をとり、症状は4週間以内にピークを迎えた後に回復に向かう。従来ミエリンを傷害する脱髄疾患と考えられてきたが、軸索をプライマリーに障害する型もあることがわかった。GBSの発症機序について、近年特にガングリオシドなどの糖脂質に対する自己抗体についての解析が進んだ。それぞれの抗ガングリオシド抗体は、特定の臨床的特徴と関連することが多い。これは抗体が標的となるガングリオシドの局在部位に特異的に結合して、障害部位を決定するためと考えられる。抗体の産生機序として、先行感染因子の持つガングリオシド様エピトープに感作されることにより、抗ガングリオシド抗体が産生されるという「分子相同性仮説」が提唱されている。

Key words : 抗ガングリオシド抗体(antiganglioside antibodies), 分子相同性(molecular mimicry), 脱髄(demyelination), 軸索障害(axonal degeneration), 自己免疫(autoimmunity)

ギラン・バレー症候群とは

ギラン・バレー症候群(Guillain-Barré syndrome : 以下, GBS)は、上気道炎や胃腸炎の1~3週後に四肢の筋力低下、腱反射消失、軽微な手袋靴下型の感覚障害が出現する自己免疫性末梢神経障害(ニューロパシー)である。年間の発症率は10万人あたり約1~2人で、急性の多発神経障害としては最も頻度は高い。急性单相性の経過をとり、症状は数日から数週間にわたって進行、4週間以内にピークを迎えた後に回復に向かう。脳神経障害や運動失調を伴う例など様々な亜型があり、特に眼球運動麻痺・失調・腱反射消失により特徴づけられるFisher症候群がよく知られている。

従来GBSは急性炎症性脱髄性多発ニューロパシー(acute inflammatory demyelinating polyneuropathy : AIDP)と同意義に考えられて

きたが、脱髄を伴わず、一次的に軸索障害をきたす軸索型GBSの存在も明らかになった。運動神経を選択的に障害するAMAN(acute motor axonal neuropathy)と、運動神経に加えて感覚神経も障害するAMSAN(acute motor-sensory axonal neuropathy)がある。北米、ヨーロッパではAIDPが多いが、中国、日本などの東アジアでは軸索型が多い。AMANとAIDPとでは、免疫学的標的分子、病態機序、進行様式、臨床症状、予後、回復過程、治療などが異なる可能性がある。

1. AIDPの病理学的所見

AIDPは病理学的には脱髄、マクロファージによるミエリンの消失、様々な程度のリンパ球の浸潤で特徴付けられている。AIDPの初期にはリンパ球の神経への浸潤があり、有髄線維を包むシュワン細胞の外膜に沿って活性化された補体成分の沈着がみられる。マクロファージが遊走するより先に、ミエリン層の外層より空胞変性が出現し、ミエリン層の離開が生じている¹⁾。これらの所見より、抗体がシュワン細胞の外膜に結合し、補体

*¹ Minako HIRAKAWA, 〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2 近畿大学医学部神経内科

*² Susumu KUSUNOKI, 同科, 教授

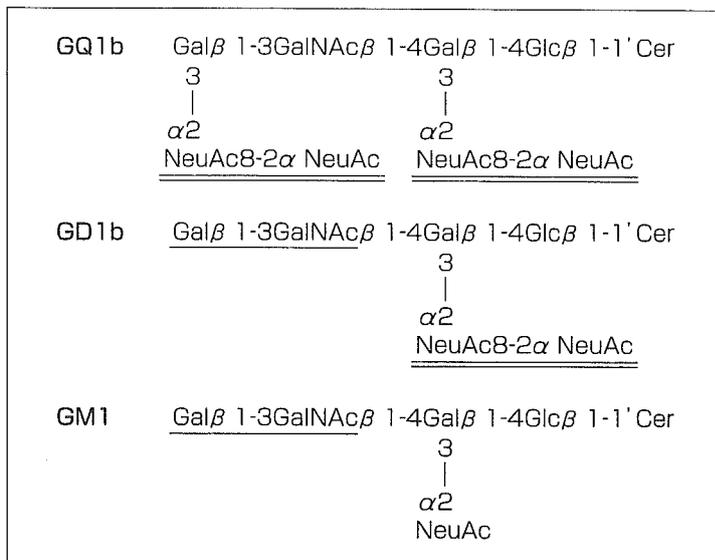


図 1.
 ガングリオシドの糖鎖構造
 Gal: ガラクトース
 Glc: グルコース
 GalNAc: N-アセチルガラクトサミン
 NeuAc: N-アセチルノイラミン酸(シ
 アル酸)
 Cer: セラミド
 下線: Gal-GalNAc 基
 二重下線: ジシアロシル基

が活性化され、ミエリンの空胞形成が生じて、マクローファージの遊走が起きて節性脱髄が生じると予想されている。AIDP でも重篤な場合に二次的に軸索障害を生ずることがある。

2. AMAN の病理学的所見

AMAN は、運動神経の変性をきたし、感覚神経の障害は免れる特徴を持ち、脱髄やリンパ球浸潤はほとんど認められない。AMAN 7 症例の剖検での所見では、IgG と活性化された補体成分が運動神経の Ranvier 絞輪部の軸索膜に沈着しており、重症例では絞輪部以外の軸索とミエリンの間の軸索周囲腔にまで沈着が認められた。マクローファージは Ranvier 絞輪部および軸索周囲腔に認めミエリン層と軸索の離開がみられた。よって、Ranvier 絞輪部から IgG と補体が軸索周囲腔にまで及び、その補体が活性化し、マクローファージが遊走してくると推測される。AMAN は IgG と補体によって引き起こされ、その標的は運動神経の軸索膜と考えられている²⁾。

GBS の発症機序

GBS の発症機序に関して、先行感染によりトリガーされた免疫系の反応の関与が考えられている。細胞性免疫と液性免疫の双方の関与が示唆されているが、なかでも近年抗ガングリオシド抗体についての多くの知見が報告されている。

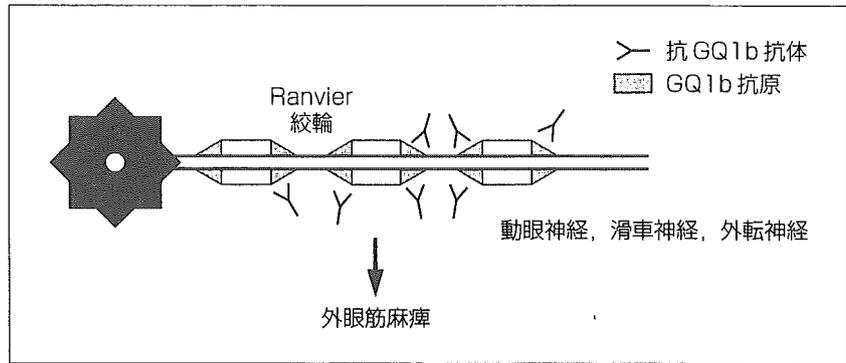
1. ガングリオシドとは

ガングリオシドは糖鎖構造にシアル酸を含むスフィンゴ糖脂質である。神経組織に豊富に分布し、主に細胞膜表面に存在し、細胞間の認識・接着・シグナル伝達に関与すると考えられている。脂肪酸を有し疎水性を示すセラミドと親水性のオリゴ糖からなり、主に生理活性を有するのは細胞表面に露出した形で存在するオリゴ糖部分である。ガングリオシドは糖鎖構造に基づいて GM1, GD1a, GD1b, GQ1b などと命名されており、それぞれのガングリオシドの分子種が神経組織内で独特の局在性を示している。主なガングリオシドの糖鎖構造を示す(図 1)。GBS 発症直後の約 60% の患者血清中に、ガングリオシドなどの糖脂質に対する自己抗体の上昇が認められ、症状の改善とともに低下し消失する。抗ガングリオシド抗体は、GBS の診断に大変有用なマーカーであるとともに、血漿交換治療の有用性からも、GBS の発症機序、病態に深く関与すると考えられる。

2. ガングリオシドの局在と症状・予後との関連—抗体の微細反応性と新抗原の可能性—

ガングリオシドはそれぞれの分子種が神経系組織内で特有の局在を示しており、ガングリオシドに対する抗体がそのガングリオシドの局在分布に対応して、特定の細胞や構造を選択的に障害し神経障害をきたす可能性がある。つまり、様々な種

図 2.
抗 GQ1b 抗体による外眼筋麻痺の発症機序



類の抗ガングリオシド抗体が、特定の脳神経の障害、髄鞘の障害、軸索の障害、運動神経優位、感覚障害優位などの病態を規定する因子として働くと考えられる。近年、抗ガングリオシド抗体と GBS の臨床像の対応がかなり詳細に判明してきており(表 1、後述)、どの抗体が検出されたかによって、その患者の臨床経過、電気生理学的所見、予後を推測することが可能になってきている。ではガングリオシドはどこに存在し、どのような症状と関連しているのであろうか？

1) 抗 GQ1b 抗体

Fisher 症候群は、急性発症の外眼筋麻痺、運動失調、腱反射消失を三徴とする GBS の亜型である。Fisher 症候群のほとんどの例で急性期血清中に抗 GQ1b IgG 抗体が検出される。抗 GQ1b 抗体は、GBS や Fisher 症候群の病態機序によって生じる外眼筋麻痺と失調に特異的に関連して上昇する。各脳神経や末梢神経のガングリオシド組成を比較すると、眼球運動を支配する脳神経である動眼神経、滑車神経、外転神経で総ガングリオシド中に占める GQ1b の比率が高い。抗 GQ1b モノクローナル抗体を用いたヒト脳神経および末梢神経の免疫組織染色では、動眼神経、滑車神経、外転神経の Ranvier 絞輪周囲(傍絞輪部)のミエリンに特異的な染色がみられ、この部位に GQ1b 抗原が高濃度に局在すると考えられた³⁾。これは他の脳神経や末梢神経にはみられない特異的な所見である。よって、抗 GQ1b 抗体がこれらの脳神経の傍絞輪部ミエリンに結合して、神経伝導を阻害し、外眼筋麻痺をきたすというメカニズムが考えられる(図 2)。

一方失調との関連では、抗 GQ1b モノクローナル抗体による後根神経節の一部の大型神経細胞に顆粒状の染色がみられており、これが小脳への入力系に対応するものであれば、運動失調との関連も示唆される。

このように、抗 GQ1b 抗体は Fisher 症候群で検出され、外眼筋麻痺や失調と強い関連がある。しかし、レスピレーター管理を必要とする GBS 重症例を検討したところ、抗 GQ1b 抗体の陽性例が有意に多く、眼球運動麻痺、顔面麻痺や球麻痺など多発脳神経麻痺をきたす症例が多いという結果であった。これは後述するように抗 GQ1b 抗体が神経筋接合部において神経伝達をブロックする作用と関連があるかもしれない⁴⁾。

2) 抗 GD1b 抗体

GD1b の糖鎖構造は galactosyl β 1-3 N-acetylgalactosaminyl 基(Gal-GalNAc 基)とシアル酸が 2 個連続したジシアロシル基を持っている(図 1)。よって抗 GD1b 抗体は、GD1b 単独を認識する抗体と、末端の Gal-GalNAc 基を認識する抗体と、ジシアロシル基を認識する抗体の 3 種類に大別される。モノクローナル抗体を用いた免疫染色から、GD1b が傍絞輪部ミエリンと、感覚を伝える一次感覚ニューロンである後根神経節の大型の神経細胞に局在することが示されている⁵⁾。GD1b のジシアロシル基を認識する抗体は深部感覚障害による失調性ニューロパチーに伴うことが知られるが、このタイプの抗体は、後根神経節の深部感覚を伝える大型の神経細胞の GD1b を標的として結合して失調性感覚障害性ニューロパチーを引き起こすという可能性が考えられ