

特定疾患治療研究事業臨床調査個人票を用いた重症筋無力症の疫学的研究

分担研究者 吉川弘明¹⁾²⁾

共同研究者 古川 裕¹⁾、丸田高広¹⁾、岩佐和夫¹⁾、山田正仁¹⁾、村井弘之³⁾

研究要旨

重症筋無力症 (MG) の臨床調査個人票データベースを用いて、患者の年齢分布と治療状況を中心に解析を行った。平成 16 年更新分の患者は女性 3949 人、男性 1932 人の計 5881 人で、新規申請分は女性 247 人、男性 172 人の計 419 人であった。患者年齢中央値は 58.0 歳で、発病年齢中央値は女性が 43.0 歳、男性 49.1 歳で有意に女性患者の発病年齢が低かった。抗アセチルコリン受容体抗体価(AChRAB)の中央値は女性 6.5 nmol/L, 男性 3.8 nmol/L で有意に女性患者において高値であった。胸腺摘除術は 3742 人 (63.6%) が受けており、ステロイド治療は 3532 人 (60.4%) が受けていた。プレドニン換算の投与中央値は連日換算で 7.5 mg/day であり、他の免疫抑制薬の中ではタクロリムスが最も多く使われており、778 人(13.4%)に投与されていた。このデータベースは、患者の治療動向の把握に有用であることがわかった。

研究目的

重症筋無力症 myasthenia gravis (MG) の全国疫学調査は 1987 年に当研究班により行われたのを最後に行われてはいなかったが、来年度、一次調査、二次調査による大規模な調査が班研究として予定されている。一方、厚生労働省では臨床調査個人票のデータベース化を進めており、今回、我々は MG の臨床調査個人票データベースの解析を行ったので、結果を報告する。

研究方法

金沢大学「医の倫理委員会」に試験実施計画書を提出し承認を得た後、厚生労働省に臨床調査個人票データベースの貸与を申請した。解析には

JMP IN 5.1.2 (SAS Institute) を用いた。

研究結果

1. 平成 16 年更新分の解析について

データベース登録は女性 3949 人、男性 1932 人の計 5881 人であった。

1) 年齢：患者年齢中央値は 58.0 歳で、男女間で差はなかった。発病年齢は中央値が 45.1 歳で、女性 43.0 歳、男性 49.1 歳で、女性患者の発病年齢が有意に低かった。発病年齢の分布では、男女ともに 5 歳以下に一つの発症の集積がある事が特徴であった。

2) 罹病期間：罹病期間は対数正規分布をとり、中央値は 9.0 年であった。女性患者罹病期間中央値は 10.0 年、男性患者罹病期間中央値は 7.9 年で、有意に女性患者の罹病期間が長かった ($p < 0.05$)。

1) 金沢大学大学院 脳老化・神経病態学 (神経内科)
2) 金沢大学保健管理センター
3) 九州大学医学部神経内科

3) 臨床病型ならびに重症度:MGFA 分類では、I, 1862 人、IIa, 1856 人、IIb, 632 人、IIIa, 433 人、IIIb, 196 人、IVa, 56 人、IVb, 41 人、V, 19 人、症状なしが 738 人であった。MG-ADL score は指数分布をとり、中央値は 3 点であった。男女別の平均値では、女性 4.0 点、男性 3.5 点で有意に女性患者の MG-ADL score が高かった ($p<0.05$)。

4) 抗アセチルコリン受容体抗体 (AChRAb): AChRAb 値の最大値は 5900 nmol/L, 最小値は 0 nmol/L で、指数分布をとり中央値は 5.4 nmol/L であった。女性患者の中央値は 6.5 nmol/L, 男性患者が 3.8 nmol/L で、女性患者の AChRAb 値が有意に高かった ($p<0.05$)。

5) 治療

A) 胸腺摘除術: 胸腺摘除術は、3742 人の患者が受けており、2055 人は未施行であった (91 人は不明)。胸腺病理が明らかなものは、退縮が 501 人、過形成が 1008 人、胸腺腫浸潤なしが 972 人、胸腺腫浸潤ありが 386 人であった。一方、浸潤性胸腺腫で放射線療法を受けている者は 102 人とどまっていた。

B) 薬物治療

a) ステロイド療法は、3532 人 (60.4%) でなされていた。プレドニン換算の投与量中央値は連日換算で 7.5 mg/日であり、男女で差はなかった。

b) タクロリムスは、778 人 (13.4%) に投与されており、投与量の中央値は 3.0 mg/日であった。タクロリムス投与群のステロイド投与量中央値は 10 mg/日、非投与群の中央値は 7.5 mg/日であり有意な差が見られた ($p<0.05$)。タクロリムスはより難治群で使われている事がうかがわれた。

c) コリンエステラーゼ阻害薬: コリンエステラーゼ阻害薬は、4041 人 (69.0%) に使用されている

事がわかった。

d) その他の治療: 血液浄化療法は 162 人、ステロイドパルス療法は 252 人、大量ガンマグロブリン療法は 10 人で行われていた。

2. 平成 16 新規申請分の解析について

データベース登録は女性 247 人、男性 172 人の計 419 人であった。

1) 年齢: 患者年齢中央値は 57.0 歳で、男女間で差はなかった。発病年齢の中央値は 56.0 歳で、更新分より高かった。発病年齢に性差はなかった。

考察

データベースは、都道府県により全くデータが入力されていない所があるため、患者の地域差、分布を把握するには不相当である。しかし、当研究班の MG Working Group では、臨床調査個人票をより疫学的な情報が得られるような形式に平成 15 年の改訂の際に変更した。従って、患者の重症度や治療状況を把握することは容易になったと思われる。今後、経年的に解析結果を公表し、患者動向の把握と治療状況、さらには診療において改善が必要な点がわかるようにしていきたいと考えている。

結論

特定疾患臨床調査個人票データベースは、全例の集積が無いが、患者の重症度や治療状況を把握する上で有用である。

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

Diagnosis procedure combination (DPC) 制度下における免疫性神経疾患診療

分担研究者
共同研究者

梶 龍兒¹⁾
中根俊成¹⁾, 野寺裕之¹⁾, 村井弘之²⁾, 吉良潤一²⁾

研究要旨

2003年4月に82の特定機能病院を対象としてスタートした厚生労働省政策医療診断群分類 (Diagnosis procedure combinations: DPC) は2004年度からは試行的に適用が拡大されている。日本のDPCは他国の診断群分類と較べても臨床分類的な性格が強く、他国以上に臨床家の関与が必要である。加えて免疫性神経疾患の領域ではさまざまな高額な検査、薬剤(治療法)を必要とする場合が多い。以上のことから今回我々はDPCと免疫性神経疾患診療における特徴と問題点を整理する目的でアンケート調査を行い、その結果を解析した。DPCというシステムに対しては一定の理解を既に得ているが、新しい制度として、さらには免疫性神経疾患診療という面に関してはさらにクリアしなければいけない問題が指摘され、今後はこれらへの対応が焦点となろう。

A. 研究目的

2003年4月に82の特定機能病院を対象としてスタートした厚生労働省政策医療診断群分類 (Diagnosis procedure combinations: DPC) は2004年度からは上記の特定機能病院以外の62の社会保険病院、民間病院施設においても試行的に適用が拡大されている。大規模な包括評価制度導入により医療費の適正化が期待されているが、一方では個々の症例における診療の粗雑化を危ぶむ声もある。DPCによる包括評価は可能である前提条件としては経済学的な妥当性もさることながら、医学という高い専門性ゆえに細分化された領域の適切な分類、評価方法の樹立に臨床家の関与は不可欠である。日本のDPCは他国の診断群分類と較べても臨床分類的な性格が強く、他国以上に臨床家の関与が必要である。加えて免疫性神経疾患の領域ではさまざまな高額な検査、薬剤(治療法)を必要とする場合が多い。以上のことから今回我々はDPCと免疫性神経疾患診療における特徴と問題点を整理する目的でアンケート調査を行い、その結果を解析した。

B. 研究方法

アンケート調査対象は「免疫性神経疾患に関する調査研究班」(平成16年度)を構成する38施設/研究員(主任研究者、分担研究者)に下記の質問事項をアンケートとして送付した(基本的には無記名)。

- 1) DPCを完全に理解していますか。
- 2) 免疫性神経疾患における現在のDPCに満足していますか。
- 3) DPCに対するご意見、ご要望などございましたら、遠慮なくお書きください。また現場で考慮されたケースなどの実例を挙げての記載でも結構です。

回答の形式は1)、2)ではYes/No形式、3)では具体例の記載など研究者の意見を書き込むという方式を採った。これらのアンケートに対する回答数は19(51%)であった。このうちDPCを採用していない病院と明記した回答が1、臨床業務に従事していない旨明記された回答が2あった。得られた回答をもとにDPC下における免疫性神経疾患診療の問題点などについて検討を行った。なお、DPC未採用の施設、基礎研究を主としている施設はこの時点で10以上にのぼると考えられた。

C. 研究結果

質問1)に対して「はい」という回答だったのは7施設(43.75%)、「大筋では理解している」という回答だったのは3施設(18.75%)、「いいえ」という回答だったのは6施設(37.5%)であった。
質問2)に対して「はい」という回答だったのは3施設(18.75%)、「いいえ」という回答だったのは13施設(81.25%)で、現状では満足の低いシステムであることが示された。
質問3)では多数かつ多岐に渡るご意見を頂くことができた。そのなかでも多かったのは免疫介在性ニューロパチーや重症筋無力症における大量γ-

1) 徳島大学 神経内科
2) 九州大学 神経内科

グロブリン静注療法、多発性硬化症におけるインターフェロンβ治療、重症筋無力症におけるタクロリムス治療、さらに各種疾患における血液浄化療法で使用されるカラムについてである。これら高額薬剤、高額材料は個々の症例によって使用量なども異なるため包括評価には馴染まないという意見が多数であった。ほかに多くの疾患において「処置等 1 あり・なし」の枠が設けられていない、多発性硬化症における MRI 検査の回数も包括評価内に含まれる、筋炎における筋生検が手術としてカウントされない、などに言及した回答もみられた。

D. 考察

DPC は決して容易な評価法ではないもののアンケートの回答を得られたなかでは比較的良好な理解を得られていることが確認された。一方でこの DPC に基づく急性期医療に対する包括点数評価に対する反応は厳しく、特に質問 3) での具体例の列挙は数多く、多様なものであり今後の改定が望まれるとともに、DPC に対してより一層の関心、注意を喚起する必要があると考えた。これらは DPC が臨床指標の評価としては優れてはいるが、なにを行ったかという処置に対する評価には適さない制度であることに起因する。

最も指摘の多かった問題はこの領域で頻用される治療(大量γグロブリン静注療法、インターフェロンβ治療、タクロリムス治療、血液浄化療法)についてである。これら高額薬剤、高額材料は個々の症例によって使用量なども異なるため包括評価には馴染まないのはすでに言われているところであり、再考を要する。これは DPC の制度としての問題点と免疫性神経疾患診療の特殊性が交錯していることから問題が複雑化しており

E. 結論

現在までのところ DPC の導入された病院では総じて出来高制よりも収入が多くなっており、医師のコスト意識を高めている(免疫性神経疾患を多く扱っている神経内科での傾向は確認する必要があるものの)。しかし現状では DPC に基づいて個々の症例に対して適切な診療が行われるかどうか、患者側と臨床の現場で働く医療者側の双方を満足させうかは疑問を呈さざるを得ない。今後、より先進的な治療手段が出てきた場合、これに対応すべくより高度に専門的な診療経験が必要とされる。それが医療経済的な理由で困難になる事態は患者、患者家族、医師にとって不幸である。こういった事態が生じた際の深刻さは免疫性神経疾患の領域に留まらない。したがって DPC を検討するにあたっては当班のみならず他の神経内科疾患の領域とも連携する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 知的所有権の出願・登録状況

特許取得:なし

実用新案登録 :なし

ギラン・バレー症候群の長期予後

分担研究者 荻野美恵子¹⁾

共同研究者 荻野裕¹⁾、入江幸子¹⁾、金沢直美¹⁾、坂井文彦¹⁾、斉藤豊和²⁾

研究要旨

ギラン・バレー症候群 (GBS) およびフィッシャー症候群 (FS) の長期予後に関する報告は少ないが、長期的なリハビリテーションの必要性や再発例の理解のためにも長期予後を把握することは重要である。本研究では発症後 2 年から 17 年の症例の臨床症状、神経診察所見、神経伝導速度検査、抗体検索を行い、長期予後について検索した。今回検索できた 26 例中重篤な後遺症を示したのは中国で発症した軸索型の 1 例であり、ピーク時最重度でもほとんどの症例が日常生活に支障がない状態に回復していた。しかし、神経所見上は軽度の異常を示し、神経伝導検査でも特に H 波に異常を残す症例が多かった。抗ガングリオン D 抗体も一部の症例で長期にわたって陽性の症例がみられたが、再発例ではなかった。一般に軸索型は予後不良と考えられているが、今回の結果でも長期予後は良好な症例が多かったことは予後を考える上で重要である。

研究目的

GBS の予後は発症 1~2 年後までは治療試験の成績判定のためにも追跡されているが、その後の長期の経過をみた報告は多くはない。一方で、数年間にわたって回復が見られる症例も報告されており、長期の予後について知ることにはリハビリなどの治療方針を立てる意味でも重要である。

また、GBS の数%は再発性であることが知られている。再発までの期間は 10 数年にわたることもあり、その間の診察所見や神経伝導速度検査の経過に関しては情報がなくほとんどである。再発時には CIDP の可能性も問題となり、GBS の長期の予後についての情報は有用である。そこで本研究は GBS およびその亜型である FS の長期予後を検討することを目的とした。

対象および研究方法

対象は北里大学および北里大学東病院にて入院加療した GBS および FS 患者のうち同意のえられた患者。現在通院しておらず入院総括より診断確実と思われる症例を両病院約 60 例ずつさかのぼって抽出し合計 119 例に郵送にて協力を依頼した。あて先不明で返送

された 16 例をのぞく 103 例中 40 例 (約 4 割) から協力の申し出があり、神経診察、神経伝導速度検査、抗体検索を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は北里大学の倫理委員会において承認を受けた。研究については患者本人へ十分に説明を行い、文書で同意を得ている。個人の情報は決して表に出ることがないように細心の注意を払い、プライバシーの保護には十分に配慮した。

研究結果

対象 40 例中現在まで表 1 で示すように 26 例の検索を施行した。GBS のピーク時 Hugh 重症度は II 3 例、III 2 例、IV 9 例、V 5 例、FS は I 3 例、II III 各 1 例、IV 2 例であった。また、再発性 GBS (rGBS) を 2 例含んでいた。また発症からの期間は各重症度とも 10 年以上の長期例を含んでいた。

後遺症に関しては GBS 19 例中 4 例でしびれ感などの軽度の感覚障害を自覚するも、1 例で下肢装具を使用し杖歩行であるのを除き、他の全例は日常生活に支障なく回復していた。重度後遺症を残した一例はピーク時重症度 V で中国で下痢の後に発症した軸索型の症例で

1) 北里大学医学部神経内科学

2) 北里大学医療衛生学部リハビリテーション科

あった。原因菌および抗体は測定されていない。FS は 7 例中 4 例しびれ感や過度の側方視で複視などの自覚はあるものの日常生活に支障のあるものではなかった。

表 1

	GBS	FS
例数	19	7
男性：女性	14：5	4：3
発症時年齢	47.4歳	56.7歳
前駆症状		
なし	3	1
消化器症状	6	0
呼吸器症状	10	6
	r GBS 2	

神経診察上は GBS の 6 例で軽度感覚障害、1 例で筋力低下、杖歩行の 1 例で筋萎縮と明らかな筋力低下を認めた。FS では 2 例で軽度感覚障害を認めた。また、GBS では 19 例中 7 例で腱反射が陰性で重症例ほど多く見られた。FS では 7 例中 3 例で陰性だった。

抗体価は GBS 18 例中 11 例で何らかの抗体が陽性で、2 例では低下傾向ではあるものの現在も陽性であった。FS では 7 例中 5 例で陽性で、全例陰性化していた。

神経伝導速度検査では CMAP は低下のあったほとんどの症例で改善しており正常下限から軽度低下まで回復した。CMAP に比較し SNAP は不変の症例が多く、一部 DM の影響と思われる低下例も含んでいた。

MCV、SCV も同様に現在でも低下を示す症例は 3 例のみであった。急性期に最も異常値を示したのは H 波で、回復例も多かったが、いまだに導出不能の症例も 7 例あった。これらの症例では診察上感覚障害など異常所見を認めたが、4 例は無症状だった。F 波も H 波ほどではないが、同様の傾向であった。

再発性 GBS とと思われる 2 例については 2 例とも重症度 IV で CMAP、SNAP の回復が不良だったが、1 例では H 波 F 波は改善していた。

考案

結果をまとめると①長期の経過を追うと 26 例中 1 例のみで重度の後遺症を残した、②発

症当初 CMAP の低下をきたしてもほとんどの症例で予後良好、③自覚症状のまったくない症例でも診察所見では異常を認める症例があった、④抗ガングリオシド抗体は発症から 10 年近くたっても陽性の症例がみられた、⑤筋電図では H 波の異常が多く残存していた。

血漿交換が使用されるようになってから、診察や筋電図所見、抗体検索を同一症例で長年にわたって調査した報告はほとんどない。1997 年 Vedeler らは経過 1 年から 14 年の 42 例を報告しているが、約 7 割は自覚症状なく、感覚障害は約 30% で残存していたと報告しており、我々の結果もほぼ同様であった。しかし、運動障害は 21%、腱反射消失は 29% で残存と報告されているのに対し、我々は夫々 8%、39% であった。今回の対象は通院離脱したなかで来院できる方であるため、予後のよい症例にかたよっている可能性があり、腱反射については一ヶ所でも消失しているものをカウントしたこと、および長期間経過の間に DM の悪化など、他の原因が加わった影響もあると思われた。

しかし、このように限られたデータのなかでも、発症時軸索障害が高度だと思われた症例や早期に萎縮をきたした症例でも予後のよいことが多く、1 例の重度の後遺症を残した症例も経過のなかで発症後 1 年以上たっても改善傾向にあった。軸索型 GBS について 2005 年 Hiraga らも同様に報告しているが、このような認識は予後を考える上で重要と考える。

現在も継続して検討しているが、症例のかたよりの是正のためにも症例を増やして検討する予定である。

結論

GBS および FS の長期予後は概ね良好だが、診察所見や検査データには異常が残る症例もある。発症当初軸索型であってもほとんどの症例で予後良好である。

健康危険情報 問題なし

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

口咽頭・頸部・上腕型 Guillain-Barré 症候群の臨床像の解析

分担研究者 結城伸泰¹⁾

共同研究者 永島隆秀^{1,2)}, 古賀道明¹⁾, 小鷹昌明¹⁾, 平田幸一¹⁾

研究要旨

Guillain-Barré 症候群 (GBS) のまれな亜型として提唱されている口咽頭・頸部・上腕型 GBS (pharyngeal-cervical-brachial weakness: PCB) は, 球麻痺を主症状とする. 口咽頭・頸部と上肢優位の四肢筋力低下を呈する急性ニューロパチー100例を抽出し, PCBの診断基準を満たした92例の臨床像を検討した. 8例は, 上肢腱反射が保たれた以外は基準を満たし, 広義のPCBと捉えた. 診断の内訳は, PCB 33例, PCB/Fisher症候群 (FS) 24例, PCB/Bickerstaff脳幹脳炎 (BBE) 4例, PCB/GBS 22例, PCB/GBS/FS 7例, PCB/GBS/BBE 2例であった. 上気道炎症状が72%, 下痢が30%で先行し, 抗 *C. jejuni* 抗体を有するものが多かった. 抗 GT1a 抗体が最も高頻度でみられた. GBS オーバーラップ群では, 有意に気管内挿管を要する頻度が高く, 重症化し, 抗 GM1 抗体を伴う例が多かった. 外眼筋麻痺や運動失調を伴う FS オーバーラップ群では, 抗 GQ1b 抗体の関与が示唆された. PCB が GBS の亜型とする疾患単位であることが明確化され, 臨床的多様性が示された.

研究目的

Guillain-Barré 症候群 (GBS) 亜型として提唱されている口咽頭・頸部・上腕型 (pharyngeal-cervical-brachial weakness: PCB) GBS の典型例は, 球麻痺を主症状とし, 筋力低下は上肢から下行する. Ropper の原著¹⁾によると, PCB の頻度は全 GBS 中の3%とされ, まれであることから診断に苦慮することも少なくない. 本研究では, PCB の臨床像を多数例で検討し, 疾患概念を明確化する.

対象と方法

当研究室へ抗グングリオシド抗体測定依頼の

あった6,600例を対象とした. 口咽頭・頸部・上肢優位の筋力低下を呈した急性発症のニューロパチー100例を抽出し, うち経過中に PCB の診断基準²⁾を満たした92例の臨床像を解析した (8例は, 上肢の腱反射が正常であった以外は基準を満たし, 広義のPCBと捉えた). PCB型の上肢優位の筋力低下を示しながら, 経過中に下肢筋力がMMT 3以下まで低下した症例はPCBとGBSとのオーバーラップ (PCB/GBS) と定義した. IgG 抗グングリオシド抗体をELISAで測定した. 先行感染微生物に関して, *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus influenzae*, サイトメガロウイルス, Epstein-Barr ウイルスに対する抗体をELISAで, *Mycoplasma pneumoniae* に対する抗体は particle agglutination test で測定した.

¹⁾ 獨協医科大学神経内科

²⁾ 脳血管研究所美原記念病院神経内科

(倫理面への配慮)

本研究は、獨協医科大学病院)の倫理規定を遵守して行った。個人の情報は決して表に出ることがないように細心の注意を払い、プライバシーの保護には十分に配慮した。

結果

92例の年齢中央値は43歳(男/女, 54/38)であった(**Table 1**)。診断の内訳は、PCB 33例、PCB/Fisher症候群(FS) 24例、PCB/Bickerstaff脳幹脳炎(BBE) 4例、PCB/GBS 22例、PCB/GBS/FS 7例、PCB/GBS/BBE 2例であった。

先行感染症状として、上気道炎が72%、下痢が30%であった。初発症状は、四肢脱力(30%)が最も多く、次いで軟口蓋の麻痺症状(嚥下障害15%、鼻声8%)であった。神経徴候では、顔面筋力低下(63%)と外眼筋麻痺(58%)、運動失調(45%)の頻度が高かった。四肢筋力低下の分布は、近位筋優位49%、遠位筋優位26%、びまん性25%であった。表在感覚障害を61%で認め、大部分は上肢の異常感覚であった。症状固定までの期間の中央値は7日(3-30日)であった。呼吸障害を39%で認め、気管内挿管を要したものは28%であった。GBSがオーバーラップする例で、有意に挿管の頻度が高く、重症であった。

脳脊髄液の蛋白細胞解離が41%でみられた。抗GT1a抗体(52%)が高頻度に見られ、次いで抗GQ1b抗体(41%)であった(**Table 2**)。診断別の比較では、抗GT1a抗体の陽性率に有意差はなかったが、GBSオーバーラップ群では、抗GM1抗体が有意に高頻度であった。先行感染微生物では、*C. jejuni*(32%)が多く、次いでサイトメガロウイルス(7%)、Epstein-Barrウイルス

(4%)であった。*C. jejuni*陽性群と陰性群との間に、診断や抗ガングリオシド抗体の有意差はなかった。

考察

PCBの臨床像を多数例で明らかにした。GBSと同様に、*C. jejuni*を主とした先行感染症状を有し、GBSの亜型とする疾患単位であることが明確化できた。その一方で、通常のGBSと比較して眼筋麻痺や運動失調を高頻度で伴い、FSあるいはBBEとオーバーラップする症例も存在し、PCBの臨床的多様性も明らかにされた。PCBの病型をとるGBSにおいては、気管内挿管の頻度が高く、呼吸障害の危険因子となり得た。

PCB全体として、抗GT1a抗体陽性例が多く、発症に関与している可能性が示唆された。PCBの重症型と捉えられるPCB/GBSオーバーラップ群においては、抗GM1抗体の並存が重要と考えられた。一方、FS関連疾患がオーバーラップする病態では、抗GQ1b抗体の関与が示唆された。

文献

1. Ropper AH. Unusual clinical variants and signs in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 43:1150-2, 1986
2. Nagashima T et al. Clinical correlates of serum anti-GT1a IgG antibodies. *J Neurol Sci* 219:139-45, 2004

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 Clinical profiles of the patients with pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome

	All PCB patients (n = 92)	Pure PCB (n = 33)	GBS overlap (n = 31)	FS overlap (n = 24)
Sex (Male/Female)	54 / 38	20 / 13	21 / 10	12 / 12
Median age (range)	43 (5 - 80)	43 (13 - 80)	36 (5 - 79)	50.5 (21 - 76)
Antecedent symptoms:	(%)	(%)	(%)	(%)
Upper respiratory tract infection	66 (72)	24 (73)	24 (77)	16 (67)
Gastrointestinal symptoms	28 (30)	9 (27)	13 (42)	5 (21)
Initial symptoms:				
Limb weakness	28 (30)	13 (39)	13 (42)	1 (4) ¶
Bulbar symptoms	21 (23)	14 (42) †	3 (10) ¶	4 (17)
Diplopia	15 (16)	1 (3) ¶	7 (23)	7 (29)
Titubation	11 (12)	2 (6)	3 (10)	4 (17)
Dysarthria	5 (5)	1 (3)	0 (0)	4 (17) †
Neurological signs:				
Blepharoptosis	28 (30)	4 (12) ¶	8 (26)	13 (54) †
Internal ophthalmoparesis	19 (21)	2 (6) ¶	6 (19)	8 (33)
External ophthalmoparesis	53 (58)	10 (30) ¶	15 (48)	24 (100) †
Facial palsy	58 (63)	18 (55)	22 (71)	15 (63)
Predominancy of limb weakness:				
proximal	45 (49)	15 (45)	13 (42)	16 (67) †
distal	24 (26)	11 (33)	8 (26)	5 (21)
diffuse	23 (25)	7 (21)	10 (32)	3 (13)
Tendon reflexes in legs preserved	9 (10)	7 (21) †	0 (0) ¶	1 (4)
Ataxia	41 (45)	4 (12) ¶	9 (29) ¶	24 (100) †
Superficial sense impairment:				
in arms	55 (60)	19 (58)	20 (65)	12 (50)
in legs	36 (39)	14 (42)	12 (39)	8 (33)
Deep sense impairment	21 (23)	6 (18)	6 (19)	7 (29)
Autonomic dysfunction	17 (18)	4 (12)	6 (19)	5 (21)
Intratracheal intubation	26 (28)	6 (18)	15 (48) †	4 (17)
CSF albuminocytological dissociation	38 (41)	13 (39)	14 (45)	11 (46)

PCB = pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome; FS = Fisher syndrome; GBS = Guillain-Barré syndrome; BBE = Bickerstaff's brainstem encephalitis; Pure PCB = PCB patients without other overlapping conditions; GBS overlap = PCB patients with overlapping GBS [with or without overlapping FS or BBE]; FS overlap = PCB patients with overlapping FS [without overlapping GBS]; Bulbar symptoms = dysphagia or nasal voice due to oropharyngeal palsy; CSF = cerebrospinal fluid. † Significant increase ($p < 0.05$) compared to the other patients. ¶ Significant decrease ($p < 0.05$) compared to the other patients.

Table 2 Antiganglioside IgG antibodies in each condition

Antiganglioside IgG-antibodies to:	All PCB patients (n = 92)	pure PCB (n = 33)	GBS overlap (n = 31)	FS overlap (n = 24)
	(%)	(%)	(%)	(%)
GT1a	48 (52)	13 (39)	14 (45)	19 (79) †
GQ1b	38 (41)	9 (27)	10 (32)	17 (71) †
GM1	10 (11)	2 (6)	7 (23) †	1 (4)
GM1b	16 (17)	7 (21)	5 (16)	3 (13)
GD1a	11 (12)	6 (18)	3 (10)	1 (4)
GalNAc-GD1a	1 (1)	0 (0)	1 (3)	0 (0)

† Significant increase ($p < 0.05$) compared to the other patients.

Fisher 症候群に対する免疫グロブリン療法：連続 92 症例の検討から

分担研究者 桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院神経内科学・助教授
共同研究者 森 雅裕、三澤 園子、
田村 典子、鶴沢 顕之、服部 孝道 千葉大学大学院医学研究院神経内科学

研究要旨

Fisher 症候群連続 92 症例において、症状出現から症状改善開始および症状消失までの期間についてヒト免疫グロブリン大量静注療法、血液浄化療法と保存的治療間で比較検討した。また、発症 6 ヶ月の時点での後遺症の有無に関し検討した。その結果、1) ヒト免疫グロブリン大量静注 (IVIg) 療法は症状改善開始までの期間をやや早めるものの、症状消失までの期間には影響を及ぼさない、2) 血液浄化療法は症状の改善開始および症状消失までの期間のどちらにも影響を及ぼさない、3) 保存的治療においても発症 6 ヶ月後の時点でほとんどの症例が寛解にいたることが明らかになった。結論として、Fisher 症候群は発症 6 ヶ月の時点で治療の有無にかかわらずほとんどの症例で寛解にいたり、改善を若干早める治療オプションの一つと位置づけられると考えられた。

A. 研究目的

Fisher 症候群は自己免疫機序が想定されており、Guillain-Barré 症候群 (GBS)、特に軸索型 GBS との共通点が多いことから、治療として GBS に対して有効性が確立している血液浄化療法や免疫グロブリン療法が一般的に行われているが、その有効性に関する知見は限られている。我々は血液浄化療法が Fisher 症候群の回復過程を速めるとは言えないことを報告し、さらに 2 年前の班会議において Fisher 症候群に対する免疫グロブリン療法に関する報告を行っているが、対象のうち免疫グロブリン療法を受けたのは 12 名と少数であった。このため今回、Fisher 症候群に対する免疫グロブリン療法の効果を明らかにすることを目的に以下の検討を行った。

B. 研究方法

(1) 対象：Fisher 症候群は外眼筋麻痺、運動失調、腱反射消失の三徴を有し著明な筋力低下、意識障害を伴わないものと定義した。対象は 2002 年 7 月から 2005 年 11 月にかけて千葉大学附属病院および関連病院で診療した Fisher 症候群連続 92 症例。うち免疫グロブリン療法を施行されたもの (IVIg 群) は 28 例、血液浄化療法を施行されたもの (PP 群) は 23 例、残りの 41 例は保存的加療のみであった (None 群)。

(2) 方法：None 群と IVIg 群および None 群と PP 群に関し、発症時の年齢、性比、極期の Hughes grade、完全外眼筋麻痺を有する者の割合をノンパラメトリック多重比較法の

Steel 検定を用いて比較検討した。さらに、ピークに至った者の割合、外眼筋麻痺・運動失調が改善するに至っていない者の割合、およびそれらが消失していない者の割合と発症からの日数に関し Kaplan-Meier 曲線を描き、各群間でログランク検定を行うことにより評価した。

(3) 発症 6 ヶ月の時点で後遺症を残した割合を各群で比較した。

(倫理面への配慮) 本研究は、千葉大学医学部の倫理規定を遵守して行った。個人情報保護を遵守するため、集計・解析はすべて匿名化のもとに行い、プライバシーの保護には十分に配慮した。

C. 研究結果

(1) 発症時の年齢、性比、極期の Hughes grade に関して None 群と IVIg 群および None 群と PP 群において有意差を認めなかった。完全外眼筋麻痺を有する者は IVIg 群で None 群に比し有意に多かったが、PP 群と None 群では有意差を認めなかった。

(2) 外眼筋麻痺改善までに至らない者の割合および運動失調改善までに至らない者の割合を発症からの日数で経時的にみると、IVIg 群で None 群とではこれらの割合に有意差を認めた。外眼筋麻痺消失に至らない者・運動失調消失に至らない者の割合に各群間に有意差を認めなかった。

(3) 発症 6 ヶ月まで後遺症の有無を追跡

し得たのは 81 例 (IVIg 群 25 例、None 群 35 例、PP 群 21 例)。うち 6 ヶ月の時点で後遺症を残したのは IVIg 群で 5 例 (20%、運動失調のみ 2 例、複視のみ 3 例)、None 群で 5 例 (14%、運動失調のみ 1 例、複視のみ 3 例、運動失調かつ複視 1 例)、PP 群で 3 例 (14%、複視のみ 2 例、複視かつ外眼筋麻痺 1 例) あり各群間に差を認めなかった。ADL 障害例は全群で認められなかった。

D. 考察

Fisher 症候群の 3 徴のうち ADL と関連する外眼筋麻痺と運動失調に関して評価すると免疫グロブリン療法は改善開始を速めるが、消失を速めるデータは得られなかった。Fisher 症候群は自然経過においても半年以内に大半の患者が後遺症無く改善することからこのような結果になったものと考えられた。

E. 結論

免疫グロブリン療法は改善を速めるという点で治療オプションの一つにはなりうるが、長期予後を変えず、積極的に行うべきとは言えないと考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1) 論文発表

- 1: Kuwabara S, Misawa S, Mori M, Tamura N, Kubota M, Hattori T. Long term prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a five year follow up of 38 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 Jan;77(1):66-70.
- 2: Uzawa A, Mori M, Tamura N, Takahashi H, Hirasawa H, Hattori T, Kuwabara S. Bickerstaff brainstem encephalitis after heat stroke. J Neurol. 2005 Nov 14
- 3: Mori M, Kuwabara S, Nemoto Y, Tamura N, Hattori T. Concomitant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and myasthenia gravis following cytomegalovirus infection. J Neurol Sci. 2006 Jan 15;240(1-2):103-6.
- 4: Tamura N, Kuwabara S, Misawa S, Mori M, Nakata M, Hattori T. Superficial radial sensory nerve potentials in immune-mediated and diabetic neuropathies. Clin Neurophysiol. 2005 Oct;116(10):2330-3.

- 5: Hiraga A, Mori M, Ogawara K, Kojima S, Kanesaka T, Misawa S, Hattori T, Kuwabara S. Recovery patterns and long term prognosis for axonal Guillain-Barre syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 May;76(5):719-22.
- 6: Hiraga A, Kuwabara S, Ogawara K, Misawa S, Kanesaka T, Koga M, Yuki N, Hattori T, Mori M. Patterns and serial changes in electrodiagnostic abnormalities of axonal Guillain-Barre syndrome. Neurology. 2005 Mar 8;64(5):856-60.

2) 学会発表

11 件

H. 知的所有権の出願・登録状況
特許取得・実用新案登録：なし

抗 GD1b および GM1 抗体陽性を示し、肺小細胞癌で死亡した、 感覚失調性ニューロパチーの一部検例

班 員： 清水 潤¹

共同研究者：○東原真奈¹、斉藤祐子²、古和久朋¹、中村浩一郎¹
柴原純二³、楠 進⁴、辻 省次¹、村山繁雄

所属： 1 東京大学神経内科、2 東京都老人総合研究所神経病理
3 東京大学病理、4 近畿大学神経内科

【目的】

肺小細胞癌合併例で認めた、感覚失調性ニューロパチーを病理学的に検討する。

【対象・方法】

症例は死亡時 67 歳男性。上気道感染の約 2 週間後に四肢の異常感覚および歩行障害が出現し、当院を受診した。初診時、神経学的には遠位筋での軽度の筋力低下、四肢深部腱反射低下、四肢の異常感覚を認めた。また、病歴からは感覚性失調が疑われた。神経伝導検査では正中神経、腓腹神経、特に尺骨神経で SNAP 低下を認める一方で感覚神経伝導速度は正常であり、sensory axonal neuropathy に合致する所見と考えた。患者血清は単独では抗ガングリオシド抗体陰性であったが、ホスファチジン酸添加下で抗 GD1b IgG 抗体、抗 GM1 IgG 抗体が陽性であった。6 ヶ月後には抗ガングリオシド抗体はホスファチジン酸添加下でも検出感度以下であったが、感覚障害は改善せず、患者の訴えとしてはむしろ進行性に増悪していた。神経症状の出現から約 1 年半後、急速に進行する呼吸困難が出現し、右肺小細胞癌と閉塞性肺炎による呼吸不全のため死亡したが、進行性的感覚障害の原因について、傍腫瘍感覚性ニューロパチーとの鑑別が臨床的に問題となった。死後 10 時間で剖検を施行し、末梢神経・脊髄の病理学的検索および本症例の血清を用いたドットプロット解析による既知の傍腫瘍症候群関連抗体（抗 Hu 抗体、抗 Yo 抗体、抗 Amphyphysin 抗体、抗 Ri 抗体）の検索を行った。

【倫理面への配慮】

本研究は、東京大学附属病院の倫理規定を遵守して行った。

【結果】

腓腹神経には明らかな有髄神経線維密度の低下はなく、thin myelinated fiber や onion bulb 形成、myelin ovoid を認めなかった。腰部後根神経節では後根神経節細胞は保たれており、また炎症所見も認めなかった。一方で後根では多巣性に有髄神経線維密度が低下した病変があり、同部位の軸索は保たれていることから、脱髄と考えた(図 1, 2)。前根は保たれていた。脊髄は全脊髄レベルの後索において有髄神経線維密度の低下(図 3)とマクロファージの浸潤、グリオーシスを認め、軸索変性と考えた。患者血清のドットプロット解析では抗 Hu, Yo, Ri, amphyphysin 抗体はいずれも陰性であった。

【考察】

GBS の亜型として、ataxia や感覚障害、深部腱反射消失を主な臨床症候とし、明らかな筋力低下を伴わない一群があり、sensory ataxic neuropathy (SAN) として報告され、動物モデルによる検討などから抗 GD1b 抗体が SAN の重要な病因であると考えられている。本症例の病理所見は抗 GD1b 抗体の受動免疫による急性感覚失調性ニューロパチーと後索の変性を認めた点で類似しており、抗 GD1b 抗体が脊髄後索の軸索変性の原因であることを支持すると考えられた。一方で本症例は後根に脱髄を認める点が動物モデルと異なっているが、同様に抗 GD1b 抗体陽性ニューロパチーの剖検例で、後索の変性に加え、後根に脱髄を認めたという報告 (Obi. T, et al. Muscle & Nerve 1999; 22: 1426-31.) も存在することから、後根の脱髄が抗 GD1b 抗体によるものかどうか、今後動物実験や同様の症例による検討が必要であると考えられる。後索の軸索変性について、抗 GD1b 抗

体による軸索障害なのか、二次変性であるかの評価は難しいが、本症例においては病理学的検索が可能であった範囲での後根の脱髄は軽度であり、後索の二次変性の原因としては考えにくいかもしれない。

本症例の問題点は、肺小細胞癌の発症時期が不明であり、抗ガングリオシド抗体が陰性化したにも関わらず、感覚障害の進行性の増悪を認めた点である。抗Hu, Yo抗体は陰性であり、神経病理学的にも本症例は従来の傍腫瘍性ニューロパチーではなかった。しかし、ギランバレー症候群においては悪性腫瘍の合併が統計学的に有意に高いという報告があり (Vigliani, et al. J Neurol 2004; 251: 321-6.), また悪性腫瘍とCIDPなど脱髄性ニューロパチーの合併例の報告が散見されることから、関連は否定できない。特に高齢者においては今後関連に注意し、検討をしていく必要があると考えられる。

【結論】

本症例の病理所見は抗GD1b抗体の受動免疫による急性感覚失調性ニューロパチーと後索の軸索変性を認めた点で類似しており、抗GD1b抗体が脊髄後索の軸索変性の原因であることを支持すると考えられた。本症例は後根に脱髄を認める点で動物モデルと異なるが、抗GD1b抗体陽性で後根に脱髄を認めた剖検報告例もあり、今後の検討が必要である。癌と自己免疫性脱髄との関係については、報告例が散見され、また統計的に有意に増加するとの検討もあり、特に高齢者においては、今後注意が必要と考える。

図 1: 脊髄後根

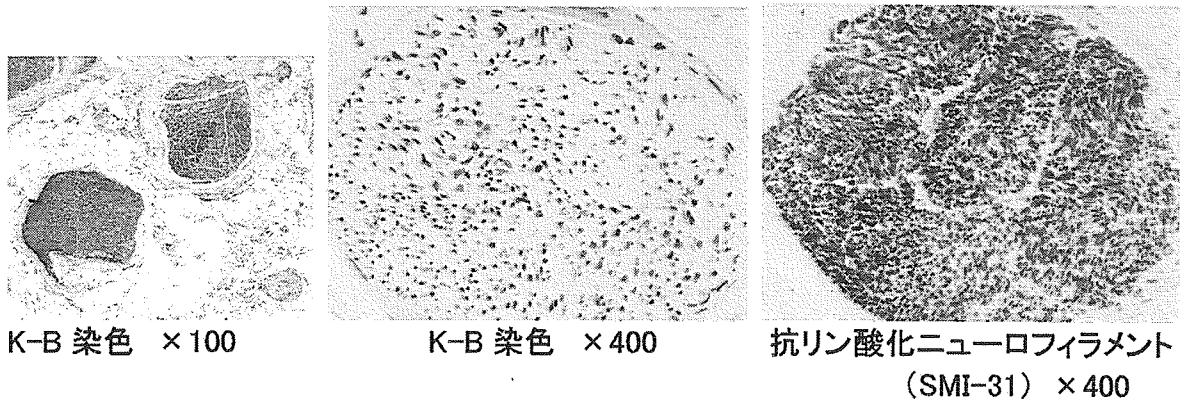
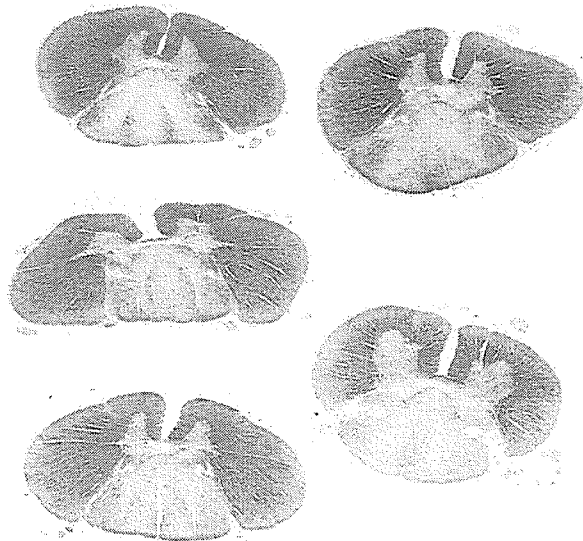


図 2: 脊髄後索 (K-B 染色)



Miller Fisher 症候群における新規抗グングリオシド複合体抗体とその反応特異性

分担研究者 楠 進¹⁾

共同研究者 海田賢一²⁾, 神崎真実²⁾, 鎌倉恵子²⁾, 元吉和夫²⁾,
森田大児¹⁾, 平川美菜子¹⁾

研究要旨

我々は近年、グングリオシド複合体(GSCs)、GD1a/GD1b、GM1/GD1a、GM1/GT1b、GD1b/GT1b に対する抗体を Guillain-Barré 症候群(GBS)患者血清中に見出し、新たな標的抗原として報告した。今回は Miller Fisher 症候群(MFS)において抗 GSCs 抗体を検索した。MFS12 例のうち、7 例(58%)に GQ1b または GT1a を含む GSCs に対する IgG 抗体が陽性で、そのうち 5 例が抗 GQ1b/GM1、抗 GT1a/GM1 抗体が陽性、2 例が抗 GQ1b/GD1a、GT1a/GD1a 抗体陽性だった。MFS における抗グングリオシド抗体は、GSCs に対する結合活性の違いから GQ1b-specific、GQ1b/GM1 と反応するもの、GQ1b/GD1a と反応するもの、の少なくとも 3 種類に大別された。全例に呼吸器感染が先行し、抗 GQ1b/GM1 抗体陽性例に感覚障害が少ない傾向を認めた。MFS では GQ1b の他に、GQ1b 及び GT1a を含む GSCs も重要な標的抗原であると考えられる。GSCs において共存する糖脂質の種類が抗原抗体反応における結合活性を決定し、神経徴候の発現に関与している可能性がある。

研究目的

Miller Fisher 症候群(MFS)は外眼筋麻痺、失調、腱反射消失を 3 徴とし、その病態から Guillain-Barré 症候群(GBS)の亜型であると考えられている。GBS の約 60% に様々な抗グングリオシド抗体が陽性であるが、MFS では 90% 以上の症例に抗 GQ1b 抗体が見出され、重要な発症因子として知られている。近年、我々は GBS における新規標的抗原としてグングリオシド複合体(GSCs)を見出し、¹⁾ 抗 GSCs 抗体陽性 GBS の臨床的特徴を報告した。今回、GBS と同様に MFS においても何らかの抗 GSCs 抗体が存在する可能性があると考え MFS 患者血清を用いて抗 GSCs 抗体を検索したところ、新規抗 GSCs 抗体を見出したので、その反応特異性とあわせて報告する。

研究方法

(1)対象：1994 年 4 月から 2004 年 12 月の間に防衛医大を受診した MFS 患者血清を対象とした。
(2)抗 GSCs 抗体の検討：上記対象血清に対して、7 種のグングリオシド(GM1, GM2, GD1a, GD1b, GT1a, GT1b, GQ1b)に対する単独抗体を測定した。またこの 7 種のうち 2 種を 1:1 の割合で混合した複合体抗原に関しても IgG 抗体活性を測定した。補正 OD 値が 0.1 以上の場合、陽性と判定した。抗 GSCs 抗体に関しては、各単独抗原に対する抗体も陽性の場合、その補正 OD 値より 0.2 以上大きい場合に陽性とした。抗 GSCs 抗体陽性血清に関しては TLC(thin-layer chromatography)免疫染色を施行した。IgG 抗 GSCs 抗体陽性 MFS に関して臨床症状を検討した。
(3)抗 GSCs 抗体の反応特異性：抗 GSCs 抗体陽性血清に関して、複合した 2 種のグングリオシドのうち一方の含有量を変えて、抗体活性

1) 近畿大学医学部神経内科

2) 防衛医科大学第三内科

の変化を検討した。また一部の抗 GSCs 抗体について単独ガングリオシド、GSCs 抗原を用いて吸収試験を行なった。

(倫理面への配慮)

本研究は近畿大学の倫理委員会において承認を受けた。血中抗体測定については患者本人へ十分に説明を行い、文書で同意を得ている。個人の情報は決して表に出ることがないように細心の注意を払い、プライバシーの保護には十分に配慮した。

研究結果

(1)対象および抗GSCs抗体:対象となったMFSは12例で、平均年齢は46.3±18.6歳(男性6名、女性6名)であった。12例中11例が抗ガングリオシド抗体陽性で、IgG抗GQ1b抗体は10例に、抗GT1a抗体は4例に陽性であった。

また7例(58%)に、GQ1b-GM1複合体(GQ1b/GM1)、GT1a/GM1、GQ1b/GD1b、GT1a/GD1b、GQ1b/GD1a、GT1a/GD1aおよびGQ1b/GT1bに対するIgG抗体を認めた。このうち5例が抗GQ1b/GM1抗体陽性で、他に抗GT1a/GM1、GQ1b/GD1b、GT1a/GD1b抗体等を有していた。また残りの2例は抗GQ1b/GD1a抗体陽性で、抗GT1a/GD1a、GQ1b/GT1b抗体も有していた。その他の抗ガングリオシド抗体に関しては、IgM抗GM1抗体を1例に認めた。TLC免疫染色でGQ1bとGM1、GT1aとGM1、GQ1bとGD1bのオーバーラップする部位に強い反応を認めた。12例とも呼吸器感染を先行感染とし、脳神経障害は3例にみられ、顔面神経麻痺が2例、球麻痺が1例であった。12例中8例に感覚障害を認めた。感覚障害のない4例は抗GQ1b/GM1抗体が陽性であった。

(2)抗GSCs抗体の反応特異性:抗GQ1b/GM1、GT1a/GM1抗体陽性血清を用いた吸収試験の結果、GM1、GQ1b、GT1a等単独抗原よりもGQ1b/GM1、GT1a/GM1等の複合抗原において、より高率に吸収された。

考察

本研究は、IgG抗GQ1b抗体はMFSの優れた

診断マーカーであるが、発症に関わる因子としてGQ1b、GT1aを含むGSCsに対する抗体も重要であることを示唆している。これまで、モノクローナル抗GQ1b抗体を用いたGQ1bの局在の検討、神経筋接合部における伝導障害および補体を介した神経傷害の検討から、GQ1b単独抗原に対する抗原抗体反応が病態生理学的に重要であると考えられてきた。しかしながら本研究の結果からMFSにおける抗ガングリオシド抗体は、GQ1b特異的抗体、GQ1b/GM1と反応するもの、GQ1b/GD1aと反応するもの、の少なくとも3種に大別され、MFSではGQ1bの他に、GQ1b及びGT1aを含むGSCsも重要な標的抗原であると考えられる。また、抗GQ1b/GM1抗体陽性例に感覚障害の少ない傾向がみられたように、このような反応特異性の違いが神経徴候に関与している可能性がある。今後、標的抗原となるGSCsの神経細胞膜上の局在を調べ、GSCsに対する免疫反応がどのようなメカニズムで神経障害をきたすのかを検討する必要がある。

結論

1. MFSの58%にGQ1b、GT1aを含むGSCsに対する抗体を認めた。
2. MFSの抗ガングリオシド抗体はGSCに対する結合活性の違いから少なくとも3種類に大別される。
3. 抗GQ1b/GM1抗体陽性例は感覚障害が少ない傾向を認めた。

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

Guillain-Barré 症候群血中抗体の反応性に及ぼす

リン脂質の影響

分担研究者 楠 進¹⁾
共同研究者 平川美菜子¹⁾²⁾、佐田昌美¹⁾、三井良之¹⁾

研究要旨

Guillain-Barré 症候群の患者血清抗 GM1 IgG 抗体活性は GM1 単独よりも GM1 と PA などの酸性リン脂質の混合抗原に対してより強く反応し、一方抗 GQ1b IgG 抗体ではそのような増強効果はない。そのような違いを生じる機序として先行感染時の感作抗原の違いではなく、抗体の認識するエピトープの持つ電荷の違いが重要と考えられた。

研究目的

ガングリオシドは生体膜においてリン脂質と共存しており、抗体の作用を考える上で、リン脂質の影響を調べることは重要である。Guillain-Barré 症候群 (GBS) 血中の抗 GM1 IgG 抗体の活性は、GM1 単独よりも GM1 とホスファチジン酸 (PA) などの酸性リン脂質を中心とする複数のリン脂質の混合抗原に対してより強く反応する。一方、Fisher 症候群 (FS) 患者血清中の抗 GQ1b IgG 抗体では、これらの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い(1)(2)。

GM1 と GQ1b のもつシアル酸の数の違いが、リン脂質の効果の違いの原因である可能性が考えられる。昨年度われわれは、GM1 と GQ1b の特徴を合わせ持つ GD1b に対する IgG 抗体活性に及ぼす各種リン脂質の影響を検討した。その結果抗 GD1b IgG 抗体の反応性は、GD1b 単独陽性の抗体 (ジシアロシル基が認識に関わる) の場合にリン脂質による増強効果が乏しかったが、GM1/GD1b/GA1 に陽性の抗体 (Gal-GalNAc 基を認識する) においてはリン脂質による増強効果

- 1)近畿大学医学部神経内科
- 2)東京大学医学部神経内科

が認められ、ジシアロシル基が抗体の認識に関わるか否かがリン脂質の効果と関連することが示唆された。

もうひとつの可能性として、先行感染の違いがある。抗 GM1 抗体は C.jejuni による消化器感染後にみられることが多いが、抗 GQ1b 抗体上昇に先行するのは大部分が呼吸器感染である。C.jejuni 感染の際には、GM1 様エピトープが菌体のもつリン脂質と同時に免疫系に認識され、ある種のリン脂質と GM1 の混合抗原に強く反応する抗体が産生されるが、呼吸器感染の際にはそのようなことがないためリン脂質による増強効果がないという可能性である。本年度はこの点を明らかにするため、先行感染の病原体の違いによって抗体活性に対するリン脂質の影響が異なるかどうかを検討し、また GM1 または GM1 と PA の混合抗原をウサギに接種して抗体の反応性をしらべた。

研究方法

以前に報告した抗 GM1 IgG 抗体陽性の GBS30 例および抗 GQ1b IgG 抗体陽性の FS30 例の先行感染について調査し、抗体の反応性との関連を検討した。

GM1 あるいは GM1 と PA の混合物を各々 9 羽の日本白色種ウサギに接種し、得

られた抗体を調べた。GM1 0.5mg もしくは GM1 0.5mg と PA 0.5mg を完全フロイントアジュバントとともに足底、足背に接種し、初回感作の 3 週間後に同量の抗原を背部の皮下に接種した。そのウサギから得られた血清中の抗 GM1 抗体について、リン脂質の混合抗原に対する抗体活性を ELISA 法で測定、比較検討した。

マイクロタイプレート各ウェルに GM1 や GQ1b などのガングリオシド抗原 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を測定し、ガングリオシド抗原のみ 200ng を各ウェルに加えた時の吸光度と比較検討した。用いたリン脂質は PA, PI, PS, LPE, AM, PE, PC, LPC, CL などの 9 種類である。

(倫理面への配慮)

本研究は近畿大学の倫理委員会において承認を受けた。血中抗体測定については患者本人へ十分に説明を行い、文書で同意を得ている。個人の情報は決して表に出ることがないように細心の注意を払い、プライバシーの保護には十分に配慮した。動物実験については、動物愛護の観点より、近畿大学の動物実験指針の範囲内で行われた。

研究結果

抗 GM1 IgG 抗体陽性 30 例の先行感染は、消化器感染 16 例、呼吸器感染 8 例であった。抗体の反応性に及ぼす各リン脂質の効果には、先行感染による有意な違いはみられなかった。抗 GQ1b IgG 抗体陽性の FS30 例の先行感染は、呼吸器感染 17 例、消化器感染が 2 例であった。消化器感染が先行した 2 例においても、呼吸器感染の症例と同様に抗体活性のリン脂質による増強効果は認めなかった。

GM1 と PA を感作したウサギにおいて、

GM1 単独抗原に比して GM1 と PA の混合抗原により強く反応する抗体は得られなかった。GM1 と PA を接種したウサギ 9 羽のうち、2 羽において筋力低下が認められた。GM1 を接種したウサギ 9 羽では明らかな症状は認められなかった。坐骨神経を病理学的に検討したところ、GM1 と PA を接種したウサギ 5 羽のうち、3 羽(筋力低下をきたしたウサギ 2 羽を含む)に軽度の軸索障害があり、2 羽が正常であった。GM1 接種ウサギは 4 羽のうち 3 羽に軽度の軸索障害を認めた。

考察

抗 GM1 抗体および抗 GQ1b 抗体陽性症例の先行感染についての検討と、ウサギの感作実験による検討から、「先行感染の病原体のもつガングリオシド様糖鎖とリン脂質と一緒に免疫システムにより認識されて、リン脂質との混合抗原に対して高い活性をもつ抗体が作られる」という仮説は否定的であると考えられた。

結論

抗体の反応性に及ぼすリン脂質の効果は、抗体の認識するエピトープの持つ電荷の違いによって大きく影響されると考えられた。

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*, 159:129-132, 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

Campylobacter jejuni 菌体抗原感作による実験的神経炎

分担研究者 高 昌星

共同研究者 三好征司、市川元基、中山耕造、稲葉雄二、石川伸介、
京ヶ島守、Taekyun Shin

研究要旨

ギラン・バレー症候群 (GBS) に発展した *Campylobacter jejuni* (*C.j*) 腸炎患者糞便より *C.j* を分離後、培養した Penner の血清型 O-19 株を抗原とし、DBA/2 マウス、SJL/J マウス、C57BL/6 マウスおよび Lewis rat に感作し、実験的神経炎の作成を試みた。臨床症状発現後、および回復期に屠殺し、病理組織学および免疫組織学的に検討した。C57BL/6 マウスでは臨床症状の発現はみられなかったが、DBA/2 マウス、SJL/J マウス、Lewis rat では尾の麻痺で発症し、上行性に進行し、その後回復した。神経系では坐骨神経および馬尾神経に炎症性細胞浸潤がみられたが、脳脊髄など中枢神経系には炎症はみられず、また一般臓器にも細胞浸潤はみられず、今回作成し得た実験的神経炎は末梢神経に特異的である可能性が示唆された。坐骨神経および馬尾神経でみられた浸潤炎症性細胞は免疫組織学的には ED1 陽性であった。こうした炎症性細胞浸潤の出現は今回の作成し得た実験的神経炎の発症に細胞性免疫が関与していることを示唆するものと考えられる。*C.j* 菌体抗原感作による実験的神経炎の作成により、今後 *C.j* 感染後 GBS の発症機序の解明が大きく発展することが期待される。

研究目的

ギラン・バレー症候群 (GBS) の 10~30% に *Campylobacter jejuni* (*C.j*) の先行感染があり、発症との関連が注目されているが、その詳細な機序は未だ不明である。GBS の発症機序の解明に動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAN) は大きく貢献してきた。EAN は上行性の進行性麻痺を来とし、一過性の末梢神経系の炎症性脱髄疾患で臨床的・病理学的特徴が GBS と酷似している。EAN の発症機序の解明は GBS の発症機序の解明に大きく役立つとともに、GBS の治療とその予防にも貢献できることが期待される。一方 *C.j* 菌体抗原感作による実験的神経炎の作成は *C.j* 感染後 GBS の発症機序の

解明に大きく貢献するが、これまで成功したことがない。今回、我々は *C.j* 菌体抗原感作による実験的神経炎の作成を試み、初めて尾の麻痺など神経炎を作り出すことに成功し、病理組織学的に検索した。

研究方法

ギラン・バレー症候群 (GBS) に発展した *Campylobacter jejuni* (*C.j*) 腸炎患者糞便より *C.j* を分離後、培養した Penner の血清型 O-19 株 (図 1) を抗原とし、Freund の完全アジュバントと共に DBA/2 マウス、SJL/J マウス、C57BL/6 マウスおよび Lewis rat に感作し、実験的神経炎の作成を試みた。感作後、毎日臨床症状を観察するとともにスコア化した。感作後、臨床症状発現後、および 21 日目 (回復期) に屠殺し、種々の臓器、脳・脊髄、馬尾神経および坐骨神経を採取し、4% パラフォルムアルデヒドで固定した。固定後、病理組織学および免疫組織学的に検討した。

- 1) 信州大学医学部保健学科
- 2) 信州大学医学部人体構造学
- 3) 信州大学医学部小児科
- 4) 信州大学医学部附属病院臨床検査
- 5) 愛知県がんセンター分子病態学部
- 6) National Cheju University

研究結果

C57BL/6 マウスでは臨床症状の発現はみられなかったが、DBA/2 マウス、SJL/J マウス、Lewis rat では感作後 15 日～18 日目に尾の麻痺で発症し、上行性に進行し、その後回復した。神経系では坐骨神経および馬尾神経に炎症性細胞浸潤がみられたが、脳脊髄など中枢神経系には炎症はみられなかった。また肝臓・腎臓・副腎などの一般臓器には細胞浸潤はみられなかった。坐骨神経では神経束内血管周囲に炎症性細胞浸潤がみられた。また馬尾神経には著明な炎症性細胞浸潤がみられた。炎症性細胞は免疫組織学的には ED1 陽性であった。こうした炎症性細胞浸潤の出現は今回の作成し得た実験的神経炎の発症に細胞性免疫が関与していることを強く示唆するものと考えられる。

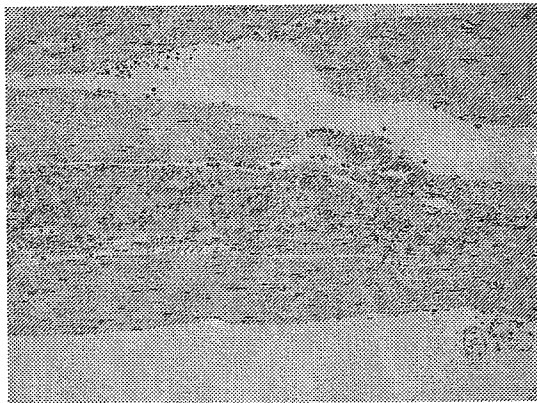


図 1 : HE 染色

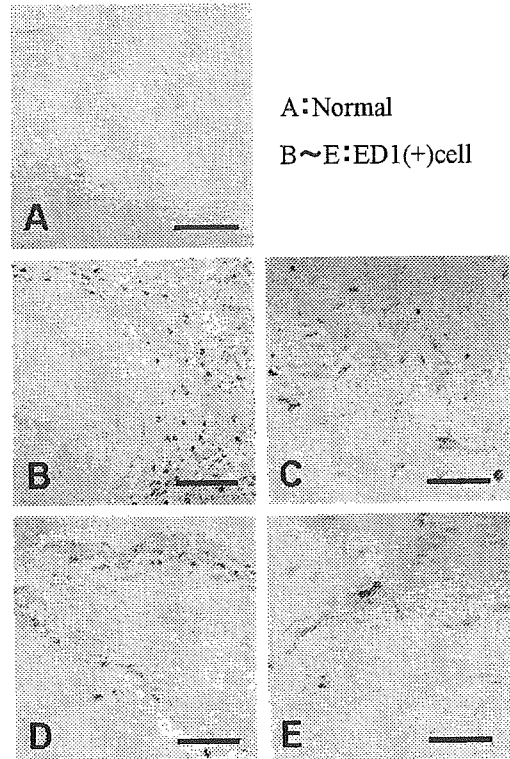


図 2 : 免疫染色

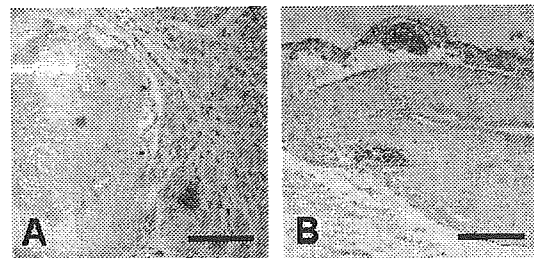


図 3 : 免疫染色

考察

今回、我々は初めて *C.j* 菌体抗原感作による実験的神経炎の作成に成功した。臨床的には遠位部の尾の麻痺から症状は始まり次第に上行した。神経系では坐骨神経および馬尾神経に炎症性細胞浸潤がみられたが、脳脊髄など中枢神経系には炎症はみられなかった。今回作成し得た *C.j* 菌体抗原感作による実験的神経炎は末梢神経に特異的である可能性が示

唆された。こうした ED1 陽性の炎症性細胞浸潤の出現は、今回の実験的神経炎の発症に液性免疫よりも細胞性免疫が強く関与していることを示唆するものと考えられる。C.j 菌体抗原感作による実験的神経炎の作成により、今後 C.j 感染後 GBS の発症機序の解明が大きく発展することが期待され、C.j 感染後 GBS の治療と予防に大きく役立つことが期待される。

結論

C.j 菌体抗原感作による実験的神経炎の作成に成功した。炎症は神経系では主として坐骨神経と馬尾神経など末梢神経に限定され、脳脊髄など中枢神経系にはみられなかった。C.j 菌体抗原感作による実験的神経炎の作成により、今後 C.j 感染後 GBS の発症機序の解明が大きく発展することが期待される。

健康危険情報

なし

研究発表

1. 論文発表

1. Mirshafiey A, Matsuo H, Nakane S, Rehm BH, Koh CS, Miyoshi S: Novel immunosuppressive therapy by M2000 in experimental multiple sclerosis. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 27(2): 255-65, 2005.
2. Moon C, Ahn M, Kim H, Lee Y, Koh CS, Matsumoto Y, Shin T: Activation of p38 mitogen-activated protein kinase in the early and peak phases of autoimmune neuritis in rat sciatic nerves. *Brain Res.* 1040(1-2): 208-13, 2005.
3. Moon C, Ahn M, Wie MB, Kim HM, Koh CS, Hong SC, Kim MD, Tanuma N, Matsumoto Y, Shin T: Phendione, a dual inhibitor of cyclooxygenases and lipooxygenases, ameliorates rat paralysis in experimental autoimmune encephalomyelitis by suppressing its target enzymes. *Brain Res.* 1035(2): 206-10, 2005.
4. Mirshafiey, A. Rehm, B; Cuzzocrea, S; Matsuo, H., Mazzon, E., Nakane, S, Koh, C-S, Miyoshi, S. M2000, Foundation of a

New Generation Among NSAIDs. *Letters in Drug Design & Discovery*, Volume 2, Number 5, August 2005, pp. 412-423(12)

5. Kim H, Ahn M, Lee J, Moon C, Matsumoto Y, Koh C-S, Shin T: Increased phosphorylation of caveolin-1 in the spinal cord of Lewis rats with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neurosci Lett*, (in press)

2. 学会発表

1. 三好征司、中村元弘、石川伸介、京ヶ島守、稲葉雄二、市川元基、Taekyun Shin、高 昌星：実験的自己免疫性脳脊髄炎における低分子ヘパリンの効果。神経免疫学会。2005.

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