

ギラン・バレー症候群 (GBS)・フィッシャー症候群 (FS)の長期予後

Hugh 重症度	ピーク時	後遺症	自覚症状	他覚所見	GBS 後遺症 ・1例を除き日常生活に支障なし ・何らかの自覚症状がある症例は5例
I	0例				
II	3例	0例	なし	なし	
III	2例	1例	下肢しびれ	下肢振動覚低下	
IV	9例	2例	左下肢重い	左下肢感覚障害 左ピンチ力低下	
			走りにくい	四肢末梢感覚障害	
*無症状の3例も軽度感覚障害残存					
V	5例	2例	下肢装具 杖歩行	両手両下肢萎縮 筋力低下	
			背部しびれ	感覚障害	

	Hugh 重症度	ピーク時	後遺症あり	自覚症状	他覚所見
FS 後遺症 ・全例日常生活に支障なし ・7例中3例は全く無症状 ・4例はなんらかの自覚症状あり	I	3例	2例	過度側方視で複視	なし
				手足のしびれ	振動覚低下
	II	1例	0例	(DM)	
	III	1例	1例	側下方複視	なし
	IV	2例	1例	背中圧迫感	感覚障害
	V	0例			

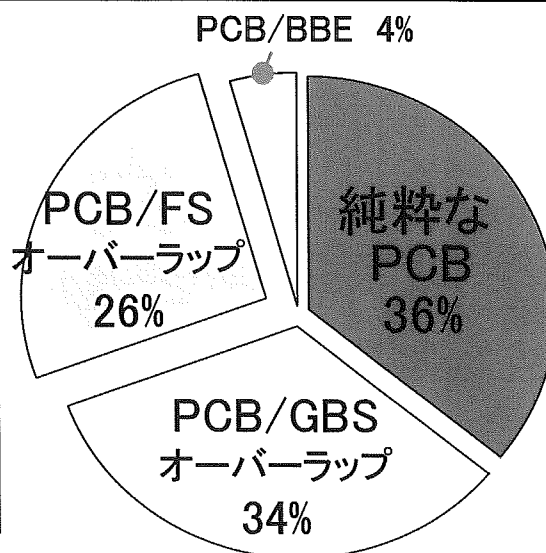
解 説

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. 自覚症状のまったくない症例でも診察所見では異常のある例あり
3. 抗ガングリオシド抗体は発症から10年近くたって陽性の症例あり
4. 筋電図ではH波の異常が多く残存していた
5. 発症一年以上経過しても改善し続けている症例がある
6. 今回の検索対象は来院の同意を得られた症例のため、予後のよい症例にかたよっている可能性があるため、今後症例を増やして検討予定

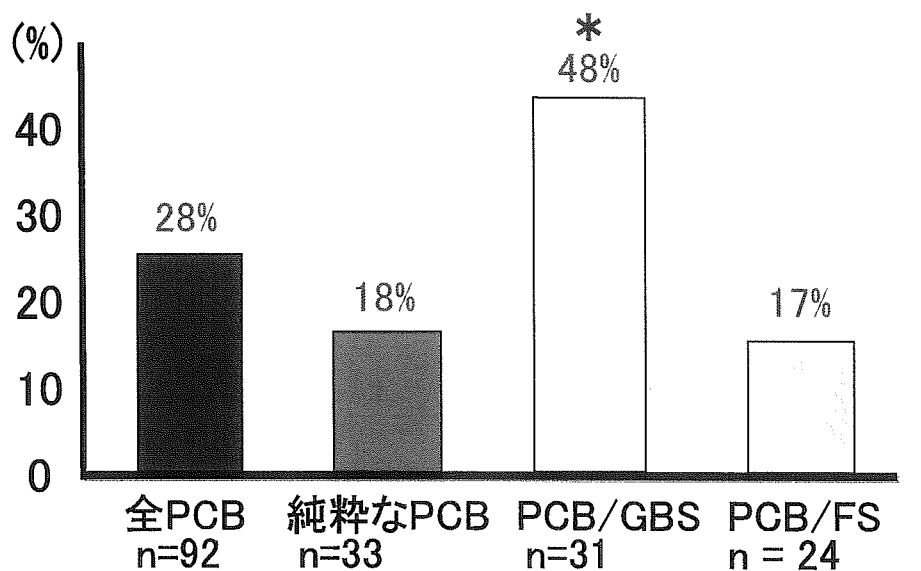
口咽頭・頸部・上腕型 (PCB) ギラン・バレー症候群の臨床像の解析

PCBギラン・バレー症候群 患者の臨床診断

GBS: ギラン・バレー症候群
 PCB: 口咽頭・頸部・上腕型GBS
 FS: フィッシャー症候群
 BBE: ビッカースタッフ脳幹脳炎



各群別の 気管内挿管頻度

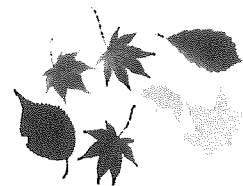


* Significant increase ($p < 0.05$)

解 説

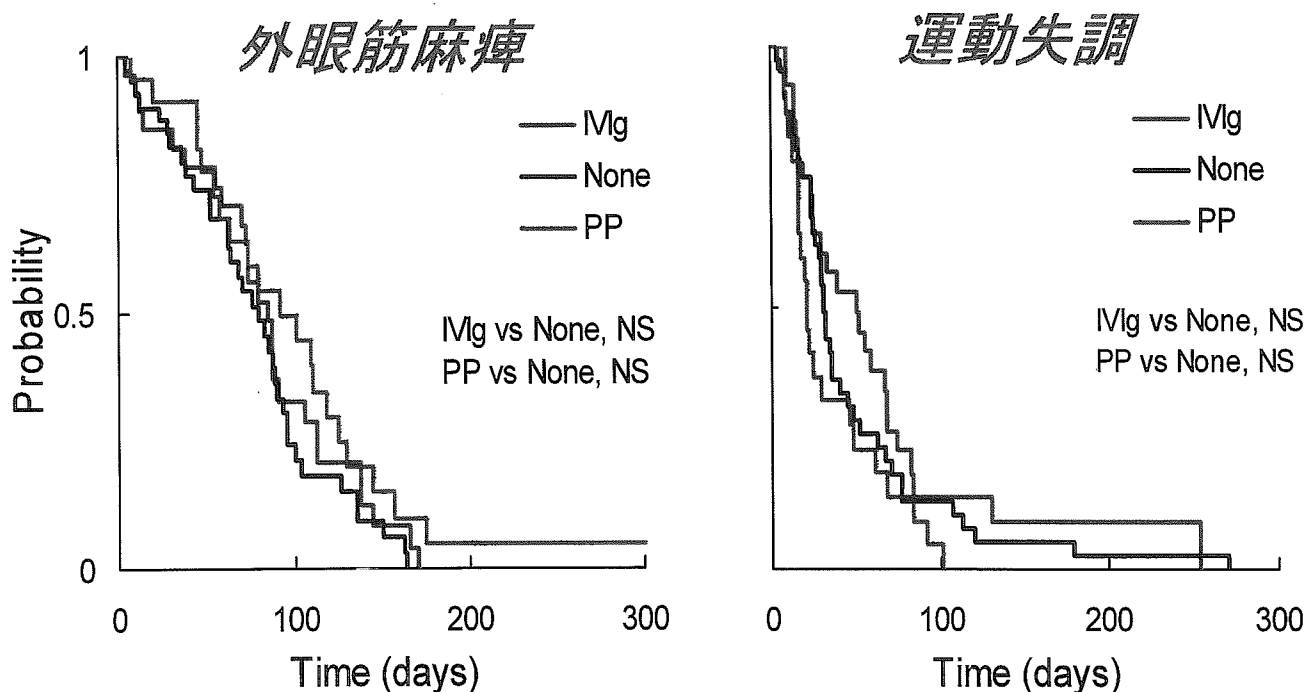
1. PCBの臨床像を、初めて多数例で明らかにした。
2. GBS同様に、PCBでも *C. jejuni* が主要な先行感染病原体であり、GT1aを標的分子としたGBSの亜型とする疾患単位であると明確化した。
3. 通常のGBSと比較するとPCBではFSの合併が多く、抗GQ1b抗体の関与が示唆された。
4. PCBの病型をとるGBSは、呼吸障害の危険因子となり得た。

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



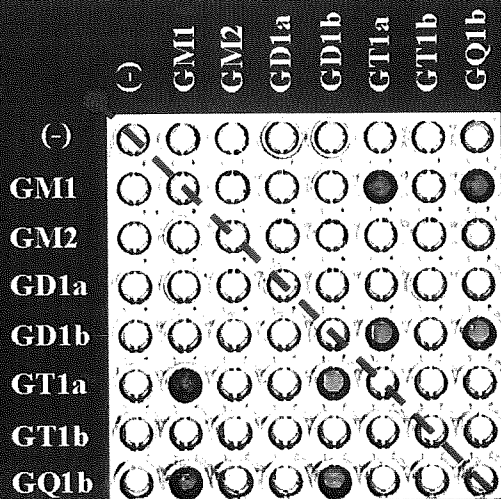
症状消失までの日数 (Kaplan-Meier曲線)

免疫グロブリン療法は症状消失までの期間に影響しない



1. Fisher症候群患者連続92名において免疫グロブリン治療群 (IVIg; 28名)、血漿交換群 (PP; 23名)、保存的治療群 (None; 41名) の回復を比較した。
2. 外眼筋麻痺、運動失調の回復に3群間で有意差は認められなかった。また発症1年後にはこれらの症状はほぼ全例で寛解していた。
3. Fisher症候群は自然経過による回復が良好であるために免疫治療は予後に影響しない。

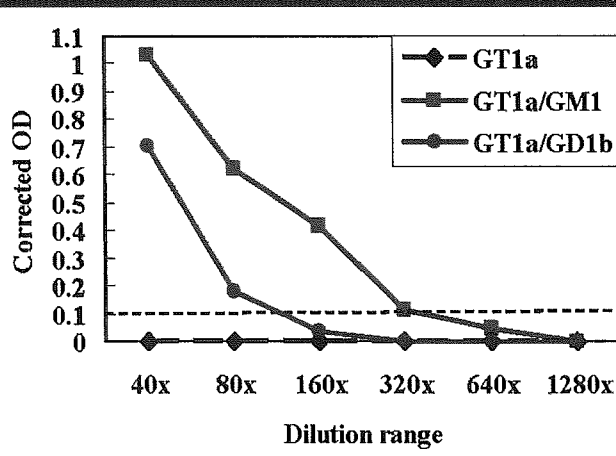
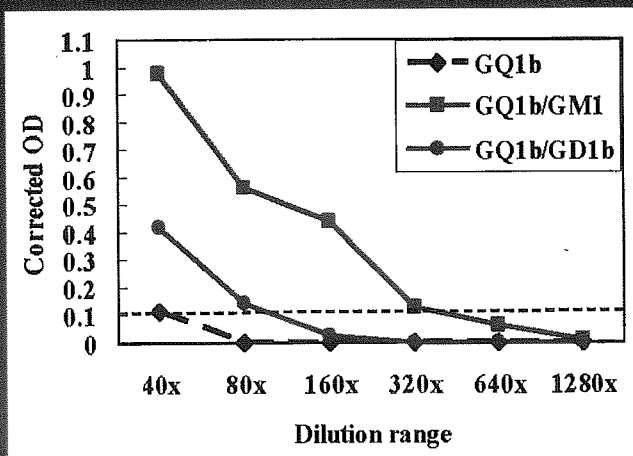
Miller Fisher症候群における 新規抗ガングリオシド複合体抗体とその反応特異性



代表的血清(症例A)を用いたELISA結果

抗GQ1b/GM1抗体 1:320
 抗GT1a/GM1抗体 1:320
 抗GQ1b/GD1b抗体 1:80
 抗GT1a/GD1b抗体 1:80

(抗原混合比 v/v = 1:1 で optimal OD)



解説

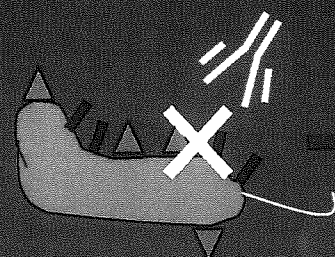
1. われわれは前年度までにGuillain-Barré症候群 (GBS) 血中に2種類のガングリオシドの糖鎖が形成する新たなエピトープ(ガングリオシド複合体、GSC)に対する抗体陽性例の存在を報告していたが、今年度はGBSの亜型のMiller Fisher症候群でもGQ1bを含むGSCに対する抗体を見出した。
2. このスライドでは、代表的な症例のELISAの結果を提示している。GQ1bやGT1aに対する抗体活性はもたないが、GQ1bとGM1からなるGSC (GQ1b/GM1)をはじめGT1a/GM1, GQ1b/GD1b, GT1a/GD1bに対して抗体活性が認められる。一方、GQ1b/GD1aに対して特異性をもつ抗体をもつ症例もあり、また複合体ではなくGQ1b分子単独に対して特異的な抗体をもつ例もみられた。
3. GQ1bやGT1a分子単独だけではなく、それらを含むGSCもMiller Fisher症候群の重要な標的抗原である。
4. 抗GQ1b/GM1抗体陽性例は感覚障害が少ない傾向を認め、GSCに対する反応性の違いが症候を規定する可能性が考えられた。

Guillain-Barré症候群血中抗体の反応性に 及ぼすリン脂質の影響

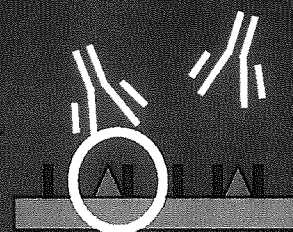
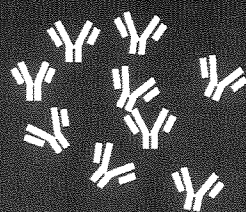
抗GM1 IgG抗体活性は、GM1単独よりもGM1とPAなどの酸性リン脂質の混合抗原に対してより強く反応する。一方、抗GQ1b IgG抗体ではそのような増強効果はない。

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。

先行感染因子は関係ない



抗体の認識するエピトープの荷電が強いかが重要である
Gal-GalNAc: 増強
ジシアロシル基: 増強されず

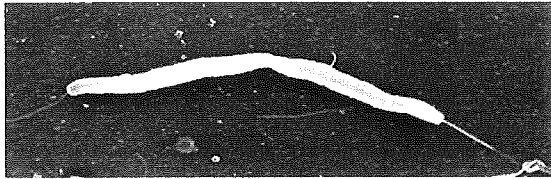


解説

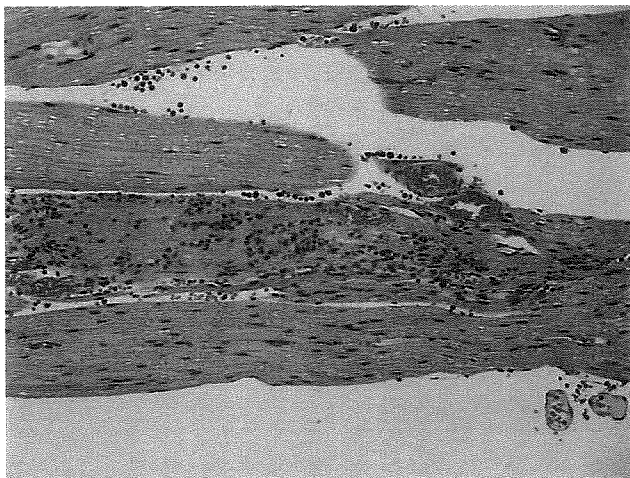
1. Guillain-Barré症候群血中の抗GM1 IgG抗体活性は、GM1単独よりもGM1とPAなどの酸性リン脂質の混合抗原に対してより強く反応する。一方、抗GQ1b IgG抗体ではそのような増強効果はない。
2. このような違いを生じる原因について、抗体の認識するエピトープの持つ電荷が重要であると昨年度報告した。今回はもう一つの可能性として、「抗GM1 IgG抗体産生にあたっては、先行感染因子のもつガングリオシド様糖鎖とリン脂質が同時に免疫系に認識されるため、リン脂質との混合抗原に対して高い活性をもつ抗体が産生される」という仮説を検証した。
3. その結果、先行感染の違い(消化器感染か呼吸器感染か)によって、リン脂質による抗体の反応性が異なるわけではないことが示された。
4. またGM1とPAを接種したウサギにおいても、GM1単独よりGM1とPAの混合抗原に対する活性が高い抗体の産生はみられなかった。
5. 以上より、抗GM1 IgG抗体活性におよぼす酸性リン脂質の増強効果には、抗体の認識するエピトープの持つ電荷の違いが重要であると考えられた。

*Campylobacter jejuni*菌体抗原感作による 実験的神経炎の作成

Campylobacter jejuni

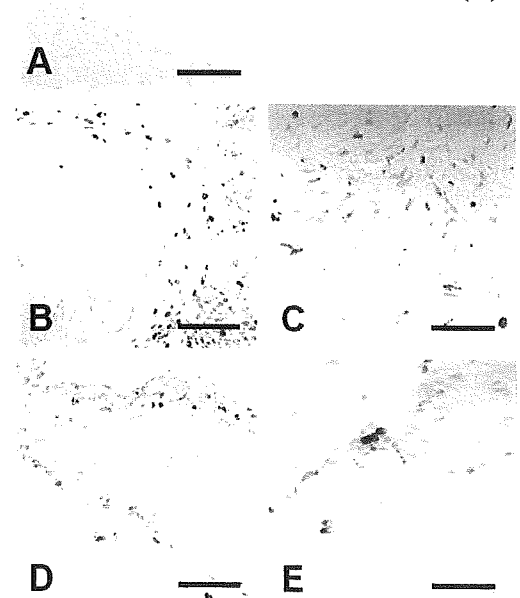


HE staining



Immunostaining

A : Normal
B~E: ED1(+) cell

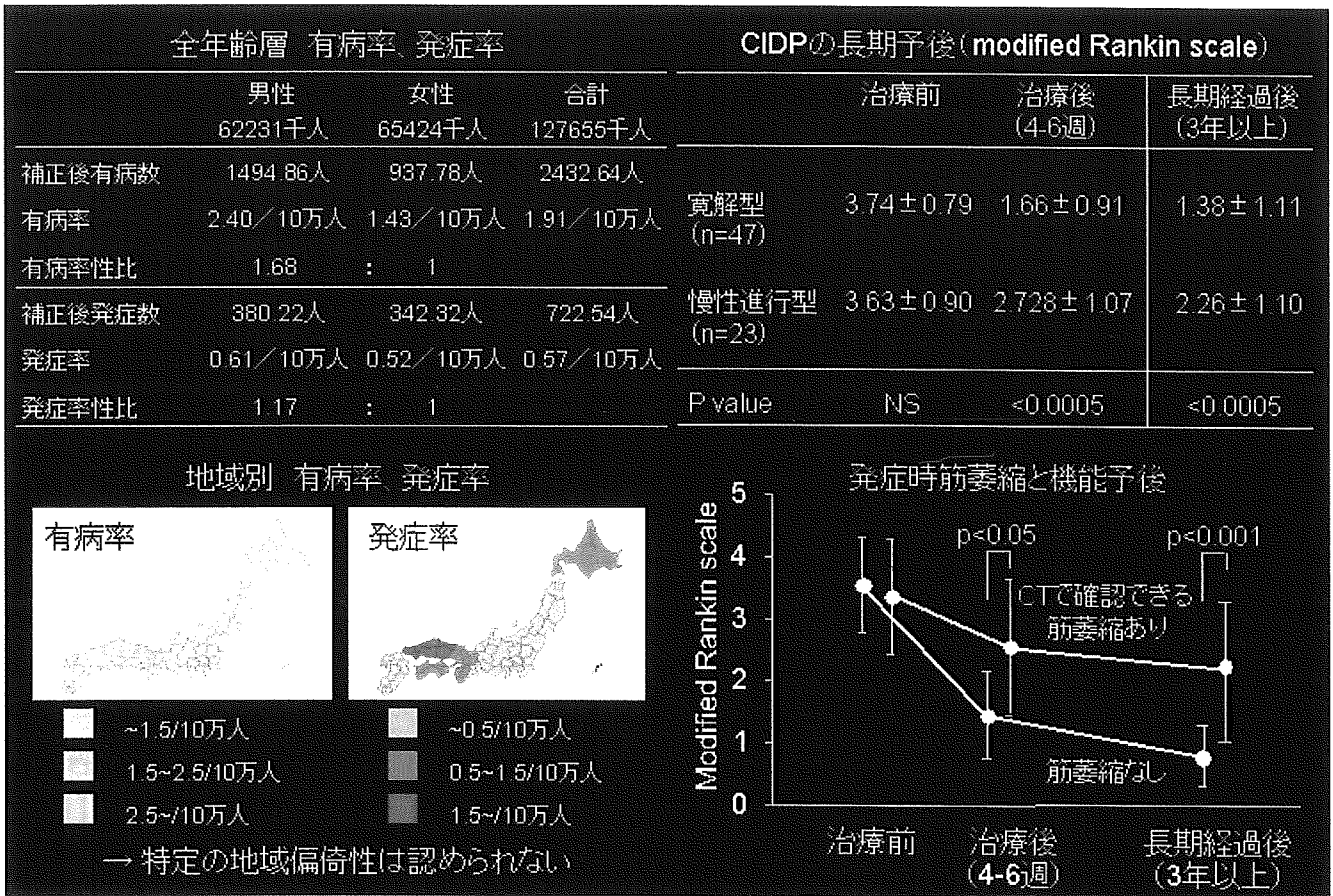


Campylobacter jejuni (C.j) 菌体抗原を用いて実験的神経炎が初めて作成できた。

解 説

1. 臨床的には発症率は9/13 (69.2%)であり、感作後16日~21日に尾の麻痺から発症し、上行性に進展していき、25日までには回復した。
2. 炎症所見は末梢神経に特異的で、組織学的には坐骨神経および馬尾神経に血管周囲性炎症性細胞浸潤が著明であった。

CIDPの有病率と長期予後



解説

2004年9月～2005年8月の1年間を対象に行った全国疫学調査から、CIDPの有病率および発症率が明らかとなった。

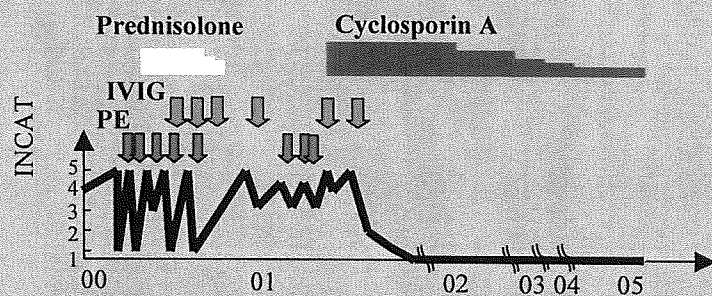
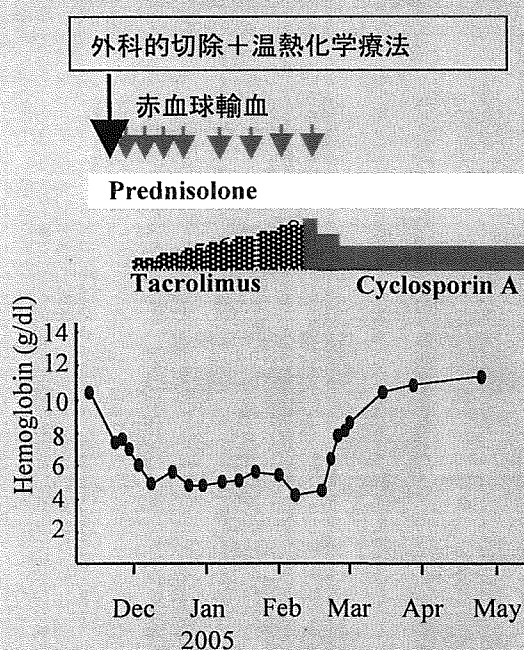
全年齢層でみたCIDPの有病率は1.91/10万人であり、発症率は0.57/10万人であった。これは海外における報告と類似した結果であることから、広域な地域偏倚性は否定的である。また国内の地域別にみた結果からも特定の偏向は認められないことから、CIDPの発症には地域分布の関わりは希薄であると考えられる。

今後の全国調査の方向性として長期予後の検討を予定している。事前調査として自験70例について、経過タイプ別の機能予後をmodified Rankin scaleから比較した。その結果、全体的な改善を認めるものの、寛解型に比べ慢性進行型を示すタイプがより高度の機能障害をきたすことが明らかとなった。また発症時における筋萎縮との関連をみたところ、初期治療反応性のみならず長期経過後についても筋萎縮が重要な影響因子であることが判明した。

免疫性神経疾患の難治性病態に対する cyclosporin Aの有用性

重症筋無力症
胸腺腫胸膜播種
赤芽球癆

治療抵抗性
慢性炎症性脱髄性
多発根神経炎(CIDP)



Cyclosporin Aを使用した9例のまとめ

Case	Age/ Sex	Disease duration (yrs)	Associated disease	Anti-SGPG antibody	Anti-ganglioside antibody	Treatment response				
						IVIG	Steroid	PE	CsA	CP
1	43M	6.25		-	-	+	-	ND	+	ND
2	51M	9		+	-	+	-	-	+	-
3	60M	6	DM	-	-	-	ND	ND	+	ND
4	67F	10	HCV infection	-	-	-	ND	ND	-	ND
5	31F	8		-	-	+	-	ND	+	ND
6	42M	10	glaucoma	-	-	-	+	ND	+	-
7	51M	7		-	-	+	-	+	+	ND
8	53M	5		-	-	-	+	ND	*	ND
9	63M	2		NE	NE	+	+	-	+	ND

ND: not done, NE: not examined, DM: diabetes mellitus, IVIG: intravenous high-dose immunoglobulin
PE: plasma exchange, CsA: cyclosporin A, CP: cyclophosphamide
+ 有効、- 無効、*腎障害のために中止

解説

1. Tacrolimus無効の重症筋無力症合併赤芽球癆に対して cyclosporin Aが有効であった。
2. 従来からの治療に抵抗性のCIDP 9例にcyclosporin Aが用いられ、7例に有効性が認められた。
3. Cyclosporin Aは活性化T細胞を抑制し、免疫性神経疾患の種々の難治性病態に対して有効性が期待される。

IVIIGを繰り返し必要とする慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーにおけるシクロスポリン導入後の再燃回数

免疫グロブリン大量静注療法 (IVIIG) を繰り返し必要とした症例

年齢/性	初期治療	維持療法	再燃回数 (12ヵ月間) CyA導入		副作用	現在治療	転帰
			前	後			
34/M	PE	PSL CPA IVIIG	6	1	—	CyA	76ヵ月寛解
65/F	IVIIG	PSL	3	0	—	CyA	46ヵ月寛解
45/F	IVIIG	PSL	3	0	—	CyA	36ヵ月寛解
30/M	IVIIG	PSL	4	1	—	CyA	2ヵ月寛解維持
31/M	IVIIG	PSL	4	0	—	CyA	18ヵ月寛解維持
43/M	IVIIG	PSL	3	0	—	CyA	17ヵ月寛解維持
37/M	IVIIG	PSL	2	0	—	CyA	5ヵ月寛解維持
61/M	IVIIG	PSL	3	2	—	CyA	10ヵ月寛解維持
34/F	IVIIG	PSL	3	6	—	CyA IVIG	寛解期間延長
53/M	IVIIG	PSL CPA	8	10	腎障害	IVIIG	寛解期間延長
42/M	IVIIG	PSL	2	4	—	CyA AZP IVIIG	再燃・寛解

PSL=prednisolone CyA=cyclosporin CPA=cyclophosphamide pulse AZP=azathioprine

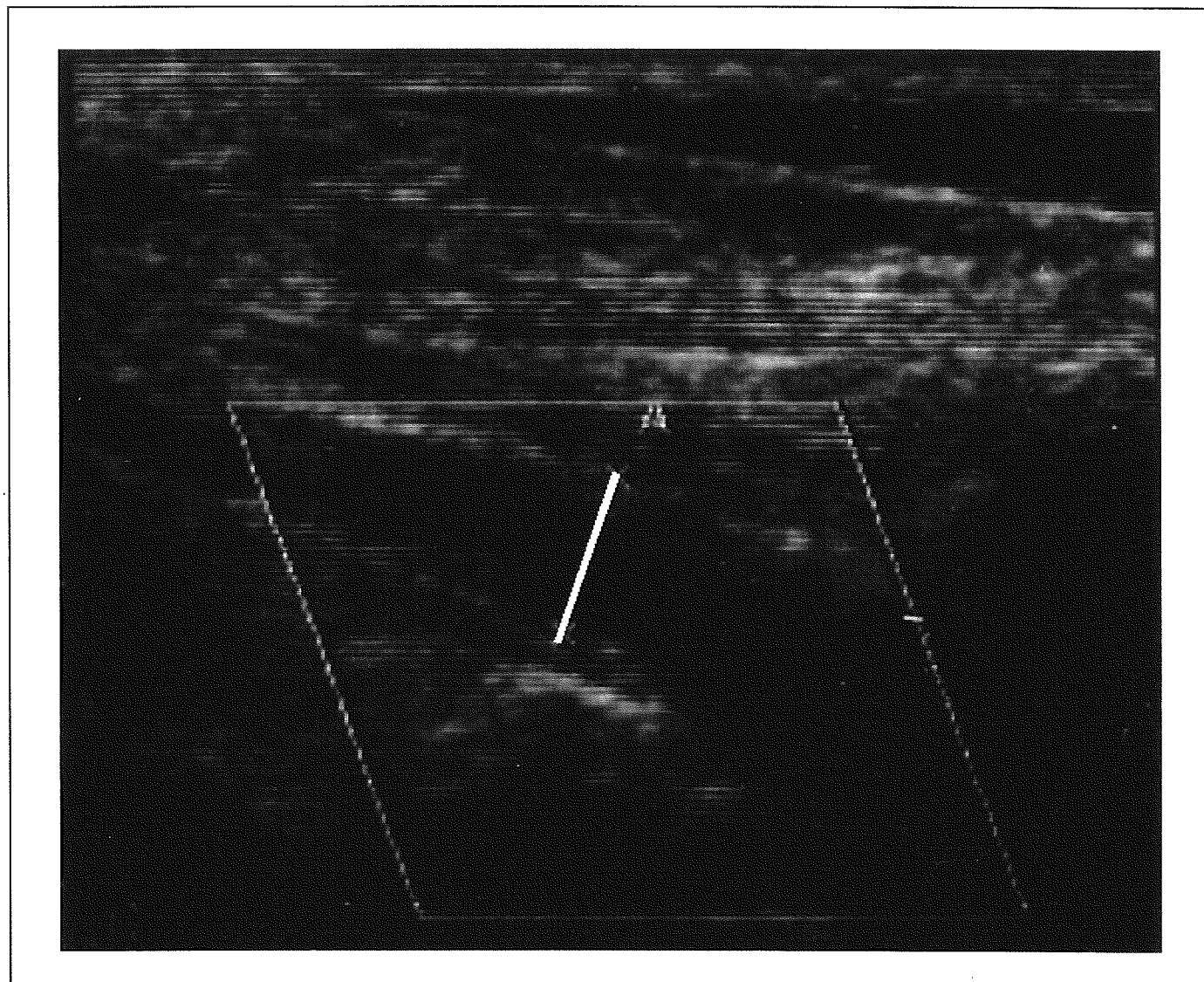
副腎皮質ステロイド薬で寛解維持できないIVIIGを繰り返し必要なCIDP治療

- ・有効性のあるシクロスポリンAを考慮
- ・副作用(腎機能障害 高血圧 横紋筋融解症 悪性リンパ腫)に留意
- ・臨床治験に必要な症例数 シクロスポリンA投与群 25例 IVIG継続群25例 計50例

解 説

1. 副腎皮質ステロイド薬では寛解を維持できずIVIIGを繰り返し必要とするCIDPに対し、シクロスポリンは11例中10例で有効であった。
2. 臨床治験の準備を進めているが、実際に必要な目標症例数を50例と設定できた。
3. シクロスポリンは寛解維持に必要な不可欠な薬剤であり、適応拡大の承認を受ければ、さらに使用しやすくなる。

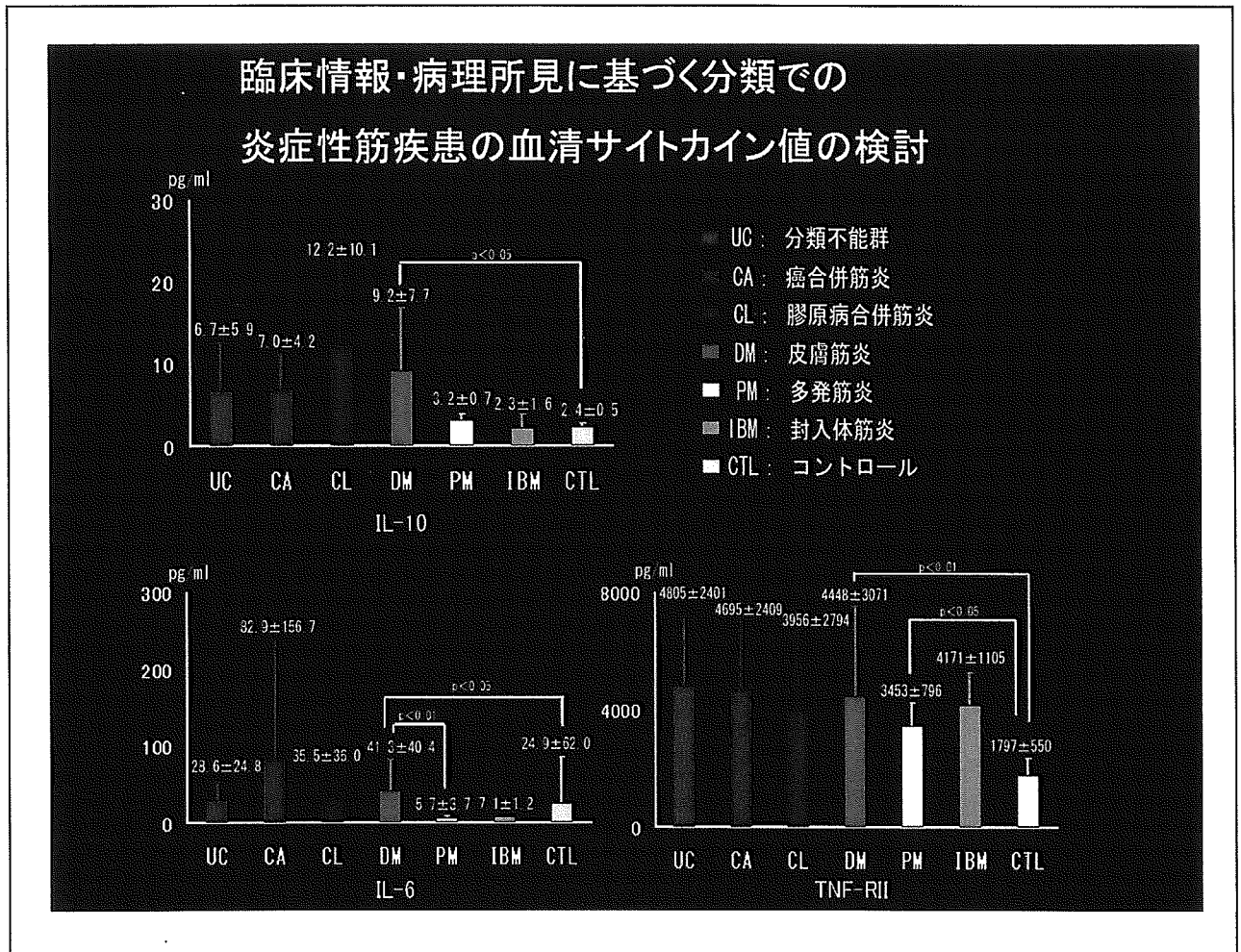
多巣性運動ニューロパチーの診断には
伝導ブロックの証明が必須か？
－神経根エコーの有用性－



解説

1. 神経根エコーによる頸椎C6神経根を示す
2. 多巣性運動ニューロパチーでは脱髄による神経根の肥厚を認める

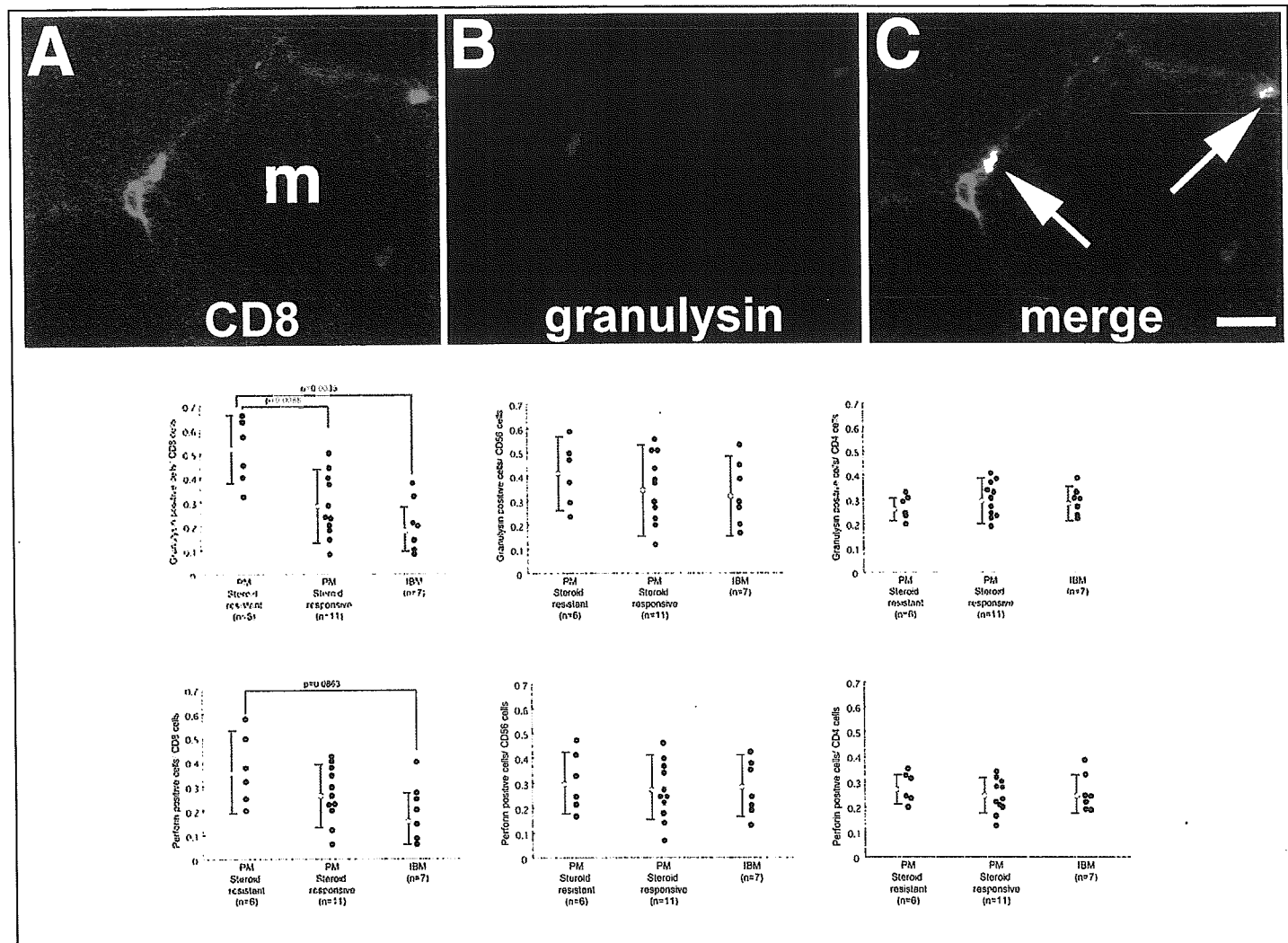
炎症性筋疾患の血清中サイトカインの変化に関する検討



解説

- 1, 従来の皮膚筋炎 (DM) と多発筋炎 (PM) の分類は、PM を過診断するために、病態機序解明、治療方法開発において不都合を生じる。
- 2, 臨床情報・病理所見に基づき DM 確実群と PM 確実群を抽出し、両群の血清サイトカイン値を比較した結果、両群は異なる傾向にあることが明らかになった。
- 3, 臨床情報・病理所見に基づく診断基準の重要性が確認された。
- 4, 筋炎における血清サイトカイン値の検討は、病態把握や治療法の開発の上での有用性が期待できる。

CD8陽性浸潤細胞における granulysinの発現



解説

上図: granulysinは浸潤細胞の細胞質内に顆粒状に発現している。

下図: CD8陽性細胞中のgranulysinの発現率はステロイド抵抗性多発性筋炎において、ステロイド反応性多発性筋炎および封入体筋炎に比して有意に高かった。