

Guillain-Barré syndrome. The Fourth  
ISN Special Neurochemistry Conference  
"Membrane Domains in CNS Physiology  
and Pathology", Erice, Italy, May 22-26,  
2010

2) 楠 進。免疫性ニューロパチーの診療に  
おける抗ガングリオシド抗体の有用性。第  
28回日本神経治療学会総会（2010年7月  
15日～16日、横浜）

3) 宮本勝一、元山真由美、青砥聡子、青松  
宏美、桑原基、鈴木聖子、高田和男、楠 進。  
当院における抗ガングリオシド抗体測定  
の動向。第21回日本末梢神経学会学術集会  
（2010年9月3日～4日、仙台）

#### H. 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

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
「ビッカーstaff型脳幹脳炎の診断及び治療方法の更なる推進に関する研究」  
分担研究報告書

## ビッカーstaff型脳幹脳炎の免疫病態の評価に関する研究

研究分担者 山村 隆

(国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部部長)

研究協力者 千原典夫

荒浪利昌

### 研究要旨

Bickerstaff 型脳幹脳炎 (BBE) は意識障害、眼筋麻痺、顔面神経麻痺、小脳性運動失調、錐体路症状などが亜急性の経過で進行する原因不明の中枢神経疾患で、その病態には自己抗体産生をはじめとする免疫異常の関与が示唆されている。BBE における血中自己抗体の産生機構は不明であるが、その解明には産生細胞の同定が重要である。BBE と同じ中枢神経炎症性疾患である視神経脊髄炎 (NMO) では、血中自己抗体 (抗アクアポリン 4 抗体) とその標的抗原 (アクアポリン 4) が同定されていることから、抗体介在性中枢神経炎症性疾患のプロトタイプとして、自己抗体産生細胞の同定を試みた。我々は、フローサイトメトリー技術を用いて、NMO 末梢血では、古典的多発性硬化症および健常者と比較して、CD180 陰性 CD38 強陽性 CD27 陽性 CD19 弱陽性細胞が有意に増加していることを見出した。この異常 B 細胞をセルソーターで分離し、試験管内で培養したところ、その培養上清は抗アクアポリン 4 抗体活性を有していたが、同一患者から分離したその他の B 細胞および健常者の B 細胞には、そのような活性は認められなかった。以上より、NMO 患者末梢血で増加しているこの異常 B 細胞が自己抗体の主要な産生細胞であることが示唆された。フローサイトメトリーによる自己抗体産生細胞の同定技術は、BBE の自己抗体産生機構解明に有用であると考えられる。

### A. 研究目的

ビッカーstaff型脳幹脳炎 (BBE) は、原因不明の中枢神経炎症性疾患であるが、血中に抗ガングリオシド抗体などの自己抗体が認められ、病態への関与が示唆されている。BBE における血中自己抗体の産生機構は不明であるが、その解明には産生細胞の同定が重要である。本研究の目的は、抗体介在性中枢神経炎症性疾患のプロトタイプとして、視神経脊髄炎 (NMO) 末梢血検体を用いて、自己抗体産生細胞の末梢血での解析法を開発することである。中核となる技術としては、そ

の定量性及び迅速性から、フローサイトメトリーを採用した。

視神経脊髄炎 (NMO) では、血中自己抗体 (抗アクアポリン 4 抗体、抗 AQP4 抗体) とその標的抗原 (アクアポリン 4) が同定されている。この抗 AQP4 抗体は、殆どの NMO 患者で陽性であるが、健常者および古典的多発性硬化症 (MS) 患者では陰性である。また、代表的自己免疫疾患である全身性ループスエリテマトーデスでは CD180 陰性細胞分画が自己抗体産生能を有することが報告されていることから、今回 NMO 末梢血 B 細胞を CD180 を一つのパイ

オマーカーとして更に細分化し、抗 AQP4 抗体産生能を有する B 細胞の分画の同定を試みた。

## B. 研究方法

### (1) 対象

年齢のマッチした抗 AQP4 抗体陽性患者 24 例、CMS 患者 19 名、健常者 20 名を対象とした。

### (2) フローサイトメトリー

末梢血より末梢血単核細胞 (PBMC) を分離し、以下の蛍光標識モノクローナル抗体で染色した：抗 CD19, CD27, CD38, CD180, CD138。さらに、異常 B 細胞、ナイーブ B 細胞、メモリー B 細胞をフローサイトメトリーセルソーターで分離した。

### (3) 細胞培養

1~2x10<sup>4</sup> 個の B 細胞亜分画を試験管内で 6 日間培養し、培養上清を回収した。

### (4) 抗 AQP4 抗体産生能の測定

コントロールおよび AQP4 強制発現 CHO 細胞を作製した。回収した培養上清を、これら 2 種類の細胞に添加し、20 分間反応させた。細胞を洗浄した後、2 次抗体として、FITC 標識抗ヒト IgG を添加し、10 分間反応させた。これらの細胞の FITC 蛍光強度をフローサイトメーターで測定し、AQP4 強制発現 CHO 細胞とコントロール CHO 細胞の蛍光強度差を抗 AQP4 抗体活性とした。

(5) 倫理面への配慮：試料採取に際しては、書面による研究協力への同意を取得した。個人情報連結可能匿名化の後、分担研究者が厳重に保管している。本研究は国立精神神経センター倫理委員会で承認されている。

## C. 研究結果

### (1) B 細胞亜分画の頻度

健常者、CMS 患者、抗 AQP4 抗体陽性患者末梢血の B 細胞亜分画の頻度を測定したところ、他の 2 群と比較し、抗 AQP4 抗体陽性患者群において、CD180 陰性 CD38 強陽性 CD27 陽性 CD19 弱陽性 B 細胞の頻度が有意に増加していることが判明した。一方、他の B 細胞亜分画 (CD19 陽性 CD27 陰性ナイーブ B 細胞、CD19 陽性 CD27 陽性メモリー B 細胞) の頻度は、3 群間で有意差が認められなかった。以後、CD180 陰性 CD38 強陽性 CD27 陽性 CD19 弱陽性 B 細胞を異常 B 細胞と呼ぶ。

### (2) 抗 AQP4 抗体産生能の測定

NMO 患者 B 細胞亜分画 (異常 B 細胞、ナイーブ B 細胞、メモリー B 細胞) の培養上清の、抗 AQP4 抗体価を測定したところ、異常 B 細胞培養上清中にも、抗 AQP4 抗体活性を認めた。健常者のいずれの B 細胞亜分画培養上清中にも、抗 AQP4 抗体活性は認められなかった。

## D. 考察

今回 NMO 患者末梢血中で異常 B 細胞が増加しており、その B 細胞が抗 AQP4 抗体の主要な産生源であることが判明した。異常 B 細胞の遺伝子発現及び形態学的解析から、この細胞が未熟形質細胞 (プラズマブラスト) であることが判明した (PNAS, 2011)。今回確立したフローサイトメトリー技術を用いて、BBE 末梢血 B 細胞異常の有無を明らかにすることが重要であると考えられる。

## E. 結論

NMO 末梢血に自己抗体産生細胞を同定した。この手法は、BBE 末梢血 B 細胞免疫病態の評価方法として重要であると考えられ

る。

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Norio Chihara, Toshimasa Aranami, Wakiro Sato, Yusei Miyazaki, Sachiko Miyake, Tomoko Okamoto, Masafumi Ogawa, Tatsushi Toda and Takashi Yamamura. 2011.  
Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 108 (9) :3701-6.

##### 2. 学会発表

1) Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, Ogawa M, Yamamura T: Plasma cell-like B cells produce aquaporin 4 autoantibody in neuromyelitis optica. Kyoto: Neuroimmunology Kyoto Conference 2010, August 21 2010.

2) Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, Ogawa M, Yamamura T: Auto-reactive anti-aquaporin 4 antibodies are secreted from peripheral plasma cell-like B cells in neuromyelitis optica. Kobe: 14th International Congress of Immunology 2010, Kobe, August 23 2010.

3) 千原典夫、佐藤和貴郎、荒浪利昌、宮崎雄生、三宅幸子、岡本智子、小川雅文、山村隆：視神経脊髄炎（NMO）におけるB細胞の重要性。第22回日本神経免疫学会学術集会，東京，2010年3月18日。

#### G. 健康危険情報

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
「ビッカースタッフ型脳幹脳炎の診断及び治療方法の更なる推進に関する研究」  
分担研究報告書

## ビッカースタッフ型脳幹脳炎における感染症の関与の解明

研究分担者 古賀道明 (山口大学大学院医学系研究科神経内科学講師)  
楠 進 (近畿大学医学部神経内科教授)  
研究協力者 上田昌美 (近畿大学医学部神経内科)

### 研究要旨

ビッカースタッフ型脳幹脳炎(BBE)は、先行感染や血中抗ガングリオシド抗体、一過性の経過などの共通点からギラン・バレー症候群と類似する発症機序が推測される。ギラン・バレー症候群の主要な原因とされる4種の病原体の先行感染頻度は、BBEではわずかに約1割であることを明らかにした(平成21年度研究成果)。本年度は、他の14種のウイルス・細菌感染につき網羅的に血清学検討を行った。その結果、昨年度の結果と合わせ、急性期の感染が示されたのはBBE 29例中11例(38%)であり、対照群(33例中5例[15%])よりも高頻度であった( $P=0.04$ )。高頻度に急性期感染が示唆されたのは、水痘帯状疱疹ウイルス、*Haemophilus influenzae*、ムンプスウイルスの3つの病原体であり、それぞれBBE症例の10%でみられることが分かった。ギラン・バレー症候群と同様にBBEでは、感染症が発症に関与しているが、原因となる病原体はギラン・バレー症候群と大きく異なっていることが示された。

### A. 研究目的

ビッカースタッフ型脳幹脳炎(BBE)は、先行感染や血中抗ガングリオシド抗体、一過性の経過などの共通点からギラン・バレー症候群(GBS)と類似する発症機序が推測される。GBSの主要な原因とされる病原体(*Campylobacter jejuni*、サイトメガロウイルス、Epstein-Barrウイルス、*Mycoplasma pneumoniae*)の先行感染頻度は、4種合わせてもBBEではわずかに約1割であることを昨年度の研究成果として報告した。本年度は、残り約9割のBBE症例における先行感染病原体を見つけ出すべく、検討を行った。

### B. 研究方法

- ・**対象**: 近畿大学医学部内科学講座神経内科部門に抗糖脂質抗体測定目的で送付されたBBE患者血清29例を対象とした。対照として、非自己免疫性神経・筋疾患・健常者群(N=33)を用いた。本研究の実施に際し、山口大学医学部附属病院医薬品等治験・臨床研究等審査委員会および近畿大学倫理審査委員会の了承を得た。
- ・**抗体測定**: 計14種のウイルス・細菌に対する血中抗体を測定した。測定法は、ELISAでIgM特異抗体(水痘帯状疱疹ウイルス[VZV]、単純ヘルペスウイルス[HSV]、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、ムンプスウイルス、パルボウイ

ルス B19)を、CF 法でアデノウイルスと RS ウイルス、A 型インフルエンザウイルス、B 型インフルエンザウイルス、ロタウイルス、HI 法でパラインフルエンザウイルス(1 型、2 型)の血中抗体を測定した。*Haemophilus influenzae* については ELISA で IgG/IgM/IgA 抗体を測定し 2 クラス以上検出された場合に陽性と判定した (Koga et al. Neurology 2005; 64: 1605-1611)。

- ・倫理面への配慮: 患者血清は全てナンバリングし個人特定できないようにした後に本研究に用いた。

### C. 研究結果

- ・急性期感染同定の頻度: 昨年度の結果 (C. jejunii、サイトメガロウイルス、Epstein-Barr ウイルス、*M. pneumoniae*) と合わせ、急性期の感染が示唆されたのは、BBE 29 例中 11 例 (38%) であり、対照群 (33 例中 5 例 [15%]) よりも高頻度であった ( $P=0.04$ : Fisher の直接確率法)。
- ・病原体別頻度: BBE 症例で IgM 特異抗体が陽性であったウイルスは、VZV (BBE 3 例 [10%] vs 対照 0 例)、ムンプスウイルス (BBE 3 例 [10%] vs 対照 2 例 [6.1%])、単純ヘルペスウイルス (BBE 2 例 [6.9%] vs 対照 1 例 [3.0%]) であった。*H. influenzae* は BBE 3 例 (10%) で急性期感染ありと判定された。二種の病原体がともに陽性と判定された BBE 症例が 3 例含まれていた (1 例はサイトメガロウイルスと VZV、二例はムンプスウイルスと HSV)。
- ・急性期感染の判定が不可能である病原体: CF 法や HI 法で検討したウイルスについては 1 ポイントだけの抗体測定では急性期感染の判定が困難であり、上記の解析からは削除し

た。しかし、アデノウイルス (BBE 4 例 [14%] vs 対照 32 例中 2 例 [6.3%]) や A 型インフルエンザウイルス (BBE 9 例 [31%] vs 対照 32 例中 7 例 [22%])、B 型インフルエンザウイルス (BBE 5 例 [17%] vs 対照 32 例中 1 例 [3.1%]) では対照群よりも BBE 群で陽性頻度が高い傾向にあった。

### D. 考察

今回の検討で、GBS と同様に BBE でも感染症が発症に関与していることが示された。さらに、高頻度に急性期感染が示唆された病原体は VZV と *H. influenzae*、ムンプスウイルス、HSV であった。オランダで行われた検討結果では、GBS における VZV や *H. influenzae*、HSV の先行感染頻度はそれぞれ 1% 程度と報告されており (Jacobs et al. Neurology 1998; 51: 1110-1115)、ムンプス感染の先行感染頻度は明らかにされていない。これらの結果から、先行感染の観点からは、BBE は GBS と比べ多彩な病態であることが示された。

### E. 結論

GBS と同様に BBE でも感染症が発症に関与しているが、原因となる病原体は GBS と大きく異なっている。

### F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

### G. 健康危険情報

なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 別紙4

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
神田 隆	Charcot-Marie-Tooth病	金澤一郎、永井良三	今日の診断指針	医学書院	東京	2010	637-639
神田 隆	ギラン・バレー症候群		各疾患領域の治療の現状とメディカル・ニーズDATA BOOK	技術情報協会	東京	2010	249-255
楠 進	GBSとガングリオシド複合体抗体-最近の知見-	鈴木則宏	Annual Review 神経2011	中外医学社	東京	2011	293-299

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sano Y, Shimizu F, Abe M, Maeda T, Kashiwamura Y, Ohtsuki S, Terasaki T, Obinata M, Kajiwara K, Fujii M, Suzuki M, Kanda T.	Establishment of a new conditionally immortalized human brain microvascular endothelial cell line retaining an in vivo blood-brain barrier function.	J Cell Physiol	225	519-528	2010
Shimizu F, Sano Y, Abe M, Maeda T, Ohtsuki S, Terasaki T, Kanda T	Peripheral nerve pericytes modify the blood-nerve barrier function and tight junctional molecules through the secretion of various soluble factors.	J Cell Physiol	217	255-266	2010
Koga M, Takahashi T, Kawai M, Fujihara K, Kanda T.	A serological analysis of viral and bacterial infections associated with neuromyelitis optica.	J Neurol Sci	300	19-22	2011
神田 隆	血液脳関門・血液神経関門. 特集免疫性神経疾患-新たな治療戦略へ向けて	内科	105	846-851	2010
神田 隆	血液脳関門の分子機構. 内皮細胞を中心に	分子脳血管病	9	251-256	2010
神田 隆	CIDPの治療選択	Current Insights in Neurological Science	18(2)	8-9	2010
柏村陽子, 川井元晴, 小笠原淳一, 古賀道明, 根来 清, 神田 隆	Thalidomide単独投与が奏効し、血中M蛋白が消失したPOEMS症候群の55歳男性例	神経治療	27	585-590	2010
春木明代, 小笠原淳一, 古賀道明, 川井元晴, 根来清, 神田隆	極長鎖アシルCoA脱水素酵素(VLCAD)欠損症の22歳女性例に対する食事療法の試み	臨床神経	50(3)	172-174	2010
古賀道明, 神田 隆	薬剤性ニューロパチー	神経内科	72	361-365	2010
Kaida K, Kusunoki S.	Antibodies to gangliosides and ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: Mini-review.	J Neuroimmunol	223	5-12	2010



Kusunoki S, Kaida K.	Antibodies against ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome and related disorders.	J Neurochem	116	828-832	2011
海田賢一、楠 進	神経疾患と分子マーカー： Guillain-Barré症候群	Clinical Neuroscience	28	1400-1404	2010
Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, Ogawa M, Toda T, Yamamura T.	Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica.	Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.	108 (9)	3701-3706	2011

#### IV 研究成果の刊行物・別刷

**Charcot-Marie-Tooth 病<sup>\*\*</sup>***Charcot-Marie-Tooth Disease (CMT)*

神田 隆 山口大学大学院教授・神経内科学

**診断のポイント**

- 緩徐進行性で、通常小児期から若年成人期に発症する遺伝性末梢神経疾患。
- 初発症状の多くは下肢遠位部の筋力低下と筋萎縮。
- 家族歴の聴取は非常に重要。しかし、家族歴がないことはこの疾患の否定根拠にはならない。

**症候の診かた**

- 腓骨筋萎縮症という別名のごとく、腓骨神経(peroneal nerve)で支配される下腿伸筋群に筋力低下、筋萎縮のアクセントがあるため、足はだらんと垂れ下がり(垂れ足; drop foot)、つま先が地面にひっかかるのを避けるため患者は膝を高く上げて歩くようになる〔鶏が歩くのに似ている、というので鶏歩(steppage gait)という〕。
- 凹足(pes cavus)、槌状趾(hammer toe)など、足の変形が高頻度に見られる。下肢の筋萎縮は大腿下1/3までおよび、足全体がちょうどシャンペンボトルを逆さまにしたような形になる(図1)。逆シャンペンボトル足(inverted champagne bottle)、またはコウノトリ足(stork leg)などと呼ばれる。
- 進行すると上肢にも遠位部優位に筋萎縮と脱力がみられるようになる。
- 運動障害と比較すると感覚障害は軽い。
- 四肢腱反射は早期から低下ないし消失する。

**検査とその所見の読みかた**

- 神経伝導検査が重要。脱髄型(CMT I, III, IV型)では、伝導ブロックを伴わない神経伝導速度の一樣かつ高度な低下が特徴。軸索障害型(CMT II型など)では、神経伝導速度は正常ないし軽度低下にとど

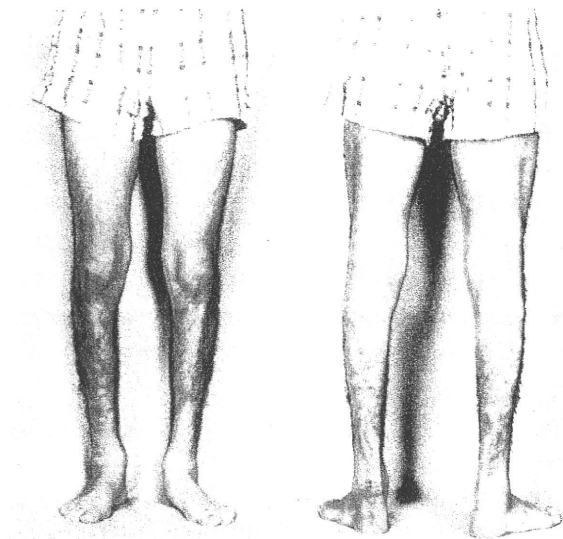


図1 Charcot-Marie-Tooth (I A 型)患者の下肢

大腿下 1/3 から下に萎縮が目立つ。

まる。

②針筋電図では、緩徐な臨床経過を反映して再支配所見が主体。脱髄神経電位はほとんどみられない。

③一般生化学・血液検査での異常はみられない。疾患特異的のマーカーもない。

④髄液所見は基本的には正常だが、脱髄型ではしばしば髄液蛋白が著明な高値をとる。細胞数は増加しない。

⑤脳・脊髄 MRI は多くの例で正常。コネキシン 32 遺伝子変異による CMTX では大脳白質に T2 高信号がしばしばみられる。脱髄型では脊髄 MRI で神経根の肥厚が観察されることがある。

⑥末梢神経生検、筋生検は遺伝子検査の普及とともに施行頻度が減少しているが、症例を選べば今なお診断価値は高い。脱髄型では典型的な onion-bulb 変化が観察される。軸索障害型では大径線維優位の有髄線密度低下がみられる。筋生検では長期間の神経原性変化を反映して著明な type grouping と大群集萎縮が観察される。

### 確定診断のポイント

①家族性の臨床的・電気生理学的確認が最も重要。類症をもつ血縁者の診察が最も大きなヒントになる。

②遺伝子異常が見つければ診断はさらに確実なものになる。常染色体優性遺伝形式をとる脱髄型 (CMT I 型) の半数以上は PMP-22 遺伝子の重複 (duplication) である。本遺伝子を標的とした FISH

法で重複を確認できれば本症 (CMT I A 型) の確定診断ができる。

③ PMP-22 遺伝子の重複以外では、常染色体優性遺伝形式をとるものでは PMP-22 遺伝子と MPZ 遺伝子、X 染色体連鎖の遺伝形式をとるものではコネキシン 32 遺伝子のそれぞれ点突然変異が頻度が高い。いずれも専門としている施設に依頼しての遺伝子検査が必要。

④上記以外の遺伝子異常は極めて稀。

### 鑑別すべき疾患と鑑別のポイント

緩徐進行性の末梢神経障害はすべて鑑別の対象となる。

①慢性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) : 寛解増悪を繰り返す臨床経過、髄液蛋白の上昇、家族歴の欠如、神経伝導検査での伝導ブロックの存在などが鑑別のポイント。しかし、経過が慢性進行性で伝導ブロックの明らかでない CIDP もしばしばあり、鑑別に苦慮することは珍しくない。

②糖尿病性神経障害 : 患者数が多いので念頭に置いておかねばならない疾患の一つ。糖尿病性神経障害でも筋萎縮が非常に目立つ例がしばしば存在する。長期にわたる (通常 10 年以上) 糖尿病罹患歴や家族歴の欠如が鑑別ポイントだが、糖尿病性神経障害は多くの場合感覚障害が強く、筋萎縮・筋力低下と並行して存在することが多い。陰萎、起立性低血圧、発汗障害などの自律神経障害の存在も重要な鑑別ポイント。

### なかなか診断のつかないとき試みること

CMT と CIDP はしばしば鑑別に苦慮する。また、CMT を背景として CIDP の病態が重複している症例も報告されている。鑑別困難な場合、一度免疫学的治療 (副腎皮質ステロイド、IVIg など) を試みることを考慮することも臨床の現場では重要。

### 予後判定の基準

①若年発症例ほど重症になる傾向があり、発症年齢は機能予後判定の一つの目安になる。

②最も患者数の多い PMP-22 遺伝子異常では、重複例よりも点突然変異例のほうが重症であることが多い。

### 経過観察のための検査・処置

①基本的には緩徐進行性の疾患であるが、成人以降の発症者のほとんどは晩年に至るまで独歩が可能

て、生命予後も健常者と変わらない。

鑑別に言うと、急激または階段状の症状の増悪をみた場合は CMT 以外の要素の合併(炎症など)を考えて精査を進める。

鑑別観察にはきめ細かな神経学的診察に勝るものはない。

#### 治療法ワンポイント・メモ

鑑別時点で確立された原因療法はない。垂れ足は歩行を著しく邪魔するので、短下肢装具の装着や外科手術・アキレス腱延長術などによる歩容の改善を図る。

鑑別 PMP-22 重複型の CMT I A に対しては、プロゲステロン拮抗薬やビタミン C の投与が有効であるという報告がある。どちらも PMP-22 の発現を抑える効果がある。

#### さらに知っておくと役立つこと

CMT 患者に末梢神経毒性を有する抗癌剤(特にビンクリスチン)を使用した後、ニューロパチーの急速な悪化を来すことが多数報告されている。

## 第6節 ギラン・バレー症候群

### 1. 疫学について

ギラン・バレー症候群は発症2～4週以内に症状のピークをむかえる単相性の経過を示し、その後はゆっくりと症状は軽快、70-80%の症例は6～12ヶ月以内に寛解するという特徴をもつ。このため、有病率や有病患者数が疫学の対象になることは通常無く、年間発症者が唯一の疫学的手がかりとなる。日本での年間発症者数は概ね1～2/人口100,000人とされており、この数字はほとんど変化がない。最近の米国からの報告の数字も極めて近似している(1.6-1.8/人口100,000人、死亡率は2.6%)<sup>1)</sup>。

長期にわたって同一の手法でギラン・バレー症候群の患者数の推移を経時的に検討した疫学データはないが、Alshekleeら<sup>1)</sup>は2000-2004の年間発症率は毎年ほぼ同等と報告している。最近減少した、あるいは増加したという証拠はないようである。

### 2. どのような薬物治療がなされているか

#### 2.1 急性期

##### 2.1.1 ファーストラインの治療

免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) と血液浄化療法 (Plasmapheresis, PP) の2つがファーストラインの治療として確立している。この2つの有効性に有意差はないが、投与法が簡便で特殊な設備を必要としないことから最近はIVIgが選択されることが多くなっている。両者の併用による上乗せ効果はない。

##### (1) 免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg)

・ 献血ベニロン-I (帝人) : ギラン・バレー症候群に保険適応のある唯一のヒトガンマグロブリン製剤である。400mg/体重kg/日, 5日間連続, 1日あたり4～6時間かけてゆっくり静注する。

- ・ 症例1 発症7日目の合併疾患のない36歳男性(体重60kg)でFG (Hughesのfunctional grade)(表1)は4,通常量( $0.4 \times 60 = 24\text{g/日}$ )のグロブリンを5日間連続で投与した。
- ・ 症例2 発症11日目の77歳男性(体重70kg)でFG5, 高血圧があり, 右中大脳動脈閉塞と狭心症の既往あり。重症例であるが, 血栓症の既往歴を考慮し, 血清粘稠度の上昇を避ける配慮から半量( $0.4 \times 1/2 \times 70 = 14\text{g/日}$ )のグロブリン5日間投与と十分なhydrationを行った。

表1 Hughes の functional grade (Hughes RAC Lancet 2(8093) 750-753, 1978)

Grade	0	正常
	1	軽微な神経症候を認める
	2	歩行器, またはそれに相当する支持なしで 5m の歩行が可能
	3	歩行器, または支持があれば 5m の歩行が可能
	4	ベッド上あるいは車椅子に限定 (支持があっても 5m の歩行が不可能)
	5	補助換気を要する
		死亡

## (2) 血液浄化療法

血液浄化療法のうち、大規模比較対照試験により有効性が確認されているのは単純血漿交換療法 (PE) のみである。

単純血漿交換(アルブミン置換):血漿処理量 40mL/ 体重 kg/ 回で隔日 2 回。重症例 (FG4 以上) では隔日 4 回。処理血漿と同量の 5% ヒトアルブミンで置換する。

- ・症例 3 発症 6 日目の合併疾患のない 22 歳女性 (体重 50kg) で FG3。血漿処理量  $40 \times 50 = 2000$  ml/ 回で, 隔日 2 回の単純血漿交換を行った。交換液はヒトアルブミンで置換した。
- ・症例 4 発症 8 日目の合併疾患のない 56 歳男性 (体重 60kg) で FG5。重症例であるため血漿処理量  $40 \times 60 = 2400$  ml/ 回で, 隔日計 4 回の単純血漿交換を行った。交換液はヒトアルブミンで置換した。

二重膜濾過療法 (DFPP), 免疫吸着療法 (IAPP) も実際の臨床の間では使用されている。PE と比較して有効性に差はないと考えられているが, 多数例に基づく比較対照試験による有効性の検証は行われていない。

### 2.1.2 セカンドラインの治療

ギラン・バレー症候群に対する治療法が有効であるのは, 急性期のある時期 (通常発症 3 週間以内) に限定される。したがって, ある患者でファーストラインの治療を試みるも無効と判断された場合, 次善の急性期治療が適応となる時期は既に終わっている。また, ファーストラインの 2 つ以外に RCT によるエビデンスのある治療法はない。したがって, 現実問題としてセカンドライン, サードラインの治療というものは本疾患には存在しない。

現在のファーストラインが確立する以前は, ギラン・バレー症候群急性期の治療に最も広く使われていた薬剤は副腎皮質ステロイドであった。多数例の検討の結果, 単独経口投与は回復を有意に遅らせ, 経静脈的投与 (メチルプレドニゾロン) では有意差無しという結論が出ている<sup>2)</sup>。基本的にステロイド単独投与は本症には禁忌である。IVIg へのステロイド・パルス療法の上乗せも, 大規模研究では有意な効果なしとの結論になっている。

### 2.1.3 急性期の対症療法, 対合併症療法

#### (1) 痛みに対して

ギラン・バレー症候群患者が痛みを訴えることは稀ではない。急性期だけでなく、回復期に入ってから以降、神経再生に伴って強い痛みを自覚することも多く、リハビリテーションの大きな阻害因子になりうる。

非ステロイド系消炎鎮痛薬	ロキソニン	3T 分3	など
抗てんかん薬	ガバペン	600～1200mg 分3	
	テグレトール	300～600mg 分3	など
抗うつ薬	トリプタノール	30～60mg 分3	など

痛みの強い症例の場合、メチルプレドニゾロンのパルス療法（1g/日、3日間）が奏功する場合がある。末梢神経の炎症性浮腫を軽減させることが鎮痛効果の主因と考えられるが、RCTに基づくエビデンスがあるわけではない。

#### (2) 深部静脈血栓症に対して

下肢深部静脈血栓に由来する肺梗塞はギラン・バレー症候群の重要な死因の一つであり、重症麻痺例では予防策は必須である。男性ストッキング着用に加えて未分画ヘパリン皮下注を行う。

未分画ヘパリン（ノボ・ヘパリン） 5,000 単位皮下注, 以降 8～12 時間毎に 2,500～5,000 単位皮下注

## 2.2 慢性期

・痛み、しびれ感等に対する対症療法が主体である。

非ステロイド系消炎鎮痛薬	ロキソニン	3T 分3	など
抗てんかん薬	ガバペン	600～1200mg 分3	
	テグレトール	300～600mg 分3	など
抗うつ薬	トリプタノール	30～60mg 分3	など

・傷害をうけた軸索の再生を促す治療法が待たれるが、残念ながら現時点で有効な薬物は無い  
とあってよい。

## 3. 海外での薬物治療の現状は？

日本の状況と全く変わらない。海外で自己免疫疾患の治療薬として広く使われているミコフェノール酸モフェチルとIVIgの併用は、IVIg単独と比較して有意な効果はみられなかったとの結果が報告されている<sup>3)</sup>。



## 4. 治療の満足度は？

急性期ファーストラインの2治療法が確立し、合併症に対する対策が進んで機能予後・生命予後とも確実に改善しているが、まだ十分とはいえないというのが現状である。

### 4.1 有効性

大多数の例は完治して社会復帰を果たす良性の疾患と認識されているが、約20%の症例で何らかの後遺症を残し、その半数は車椅子を常時必要とするなど重度の機能障害を一生引きずることになる。今なお5%内外の死亡率があり、補助呼吸を必要とする重症例での死亡率は更に高い(12-20%)<sup>4)</sup>。機能予後・死亡率共に更に改善させる新薬の開発が待たれる。

### 4.2 安全性

#### 4.2.1 免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg)

- ・多くの副作用は発熱、頭痛、悪寒などの軽微かつ一過性のものであり、基本的には安全に使える薬物である。血栓・塞栓症、アナフィラキシーショックなどの重篤な副作用が少数例ながら報告されている。
- ・何と言っても血液製剤である。HIV、HBV、HCVを含む既知の病原体に対しては厳密なスクリーニングが行われており、感染の危険性はほぼ0に近いと考えてよいが、未知の感染症リスクに関しては否定する根拠を持たない。

#### 4.2.2 血液浄化療法

- ・体外循環を用いるため、心血管系の合併症を有する患者や高齢者、小児では慎重な施行が望まれる。出血による合併症、血圧低下、静脈血栓症、呼吸困難、感染症など。
- ・置換液としてヒトアルブミン製剤を用いる場合は、IVIgと同様の血液製剤としてのリスクが存在する。

## 5. 今後どのような薬剤が欲しいか

- ・急性期に用いるより簡便かつ効果の高い薬物。目指す効果は死亡率の改善と、機能予後の改善の2点である。急性期の限定された時期に投与され、また、重症例に重点的に用いられる可能性が高いことを勘案すると、必ずしも経口薬である必要性はない。
- ・慢性期に用いる神経再生を促進する薬物。経口薬であることが望ましい。

## 6. 薬剤開発の現況

Eculizumab は終末補体蛋白 C5 に対するヒト化モノクローナル抗体であり、C5a と C5b-9 の形成をブロックする作用を持つ。補体介在性の髄鞘 / 軸索破壊がギラン・バレー症候群の病態，とくに発症早期に深く関わり合っているという仮説を支持する報告が近年相次いでおり<sup>5)</sup>，eculizumab は急性期治療薬の候補のひとつとして有望視されている<sup>6)</sup>。

その他，ギラン・バレー症候群の治療に特化した新規薬物としては今のところ見るべきものはない。急性期の薬物候補としては，現在自己免疫性神経疾患の治療に応用されようとしていられる各種生物学的製剤（たとえば natalizumab, alemtuzumab, rituximab など）が，慢性期のそれとしては軸索再生に効果が期待される薬物（たとえば Rho kinase 阻害薬など）が挙げられる。今後のスクリーニングに期待したい。

## 7. 期待される薬物のプロファイルとメーカーへの要望

急性期に有効な薬物，慢性期に回復を促進する薬物，の双方が望まれている。この2者の開発は全く異なったアプローチが必要と考えられる。

ギラン・バレー症候群の診断は臨床所見と経過，電気生理学的所見を総合してなされ，個々の神経内科医師の技量に依存するところが大きい。加えて，疾患特異的な血清学的マーカーや画像所見が存在するわけではないため，残念ながら神経内科を標榜する施設間にも診断精度のばらつきがある。したがって，臨床治験を行う際は，実施施設を確実な診断をなす少数の大学・病院に限定して，確実にギラン・バレー症候群である患者のみを対象とする（非ギラン・バレー症候群の排除）精度の高い治験を構築する努力が他疾患以上に必須である。また，電気生理学的診断を厳密に行い，軸索型や脱髄型などのサブグループに分けた薬物有効性の解析が可能となる体制も構築する必要がある。

## 8. 研究開発に役立つ文献・論文

Alshekhlee A, Hussain Z, Sultan B, Katirji B. Guillain-Barre syndrome: incidence and mortality rates in US hospitals. *Neurology* 2008 ; 70 (18) : 1608-13.

Hughes RA, Swan AV, Raphael JC, Annane D, van Koningsveld R, van Doorn PA. Immunotherapy for Guillain-Barre syndrome : a systematic review. *Brain* 2007 ; 130 (Pt 9) : 2245-57.

Garssen MP, van Koningsveld R, van Doorn PA, Merckies IS, Scheltens-de Boer M, van Leusden JA, et al. Treatment of Guillain-Barre syndrome with mycophenolate mofetil : a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 ; 78 (9) : 1012-3.

Fletcher DD, Lawn ND, Wolter TD, Wijdicks EF. Long-term outcome in patients with Guillain-Barre syndrome requiring mechanical ventilation. *Neurology* 2000 ; 54 (12) : 2311-5.

Susuki K, Rasband MN, Tohyama K, Koibuchi K, Okamoto S, Funakoshi K, et al. Anti-GM1 antibodies cause complement-mediated disruption of sodium channel clusters in peripheral motor nerve fibers. *J Neurosci* 2007 ; 27 (15) : 3956-67.

Halstead SK, Zitman FM, Humphreys PD, Greenshields K, Verschuuren JJ, Jacobs BC, et al. Eculizumab prevents anti-ganglioside antibody-mediated neuropathy in a murine model. *Brain* 2008 ; 131 (Pt 5) : 1197-208.

Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Corticosteroids for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 ; 2 : CD001446.

Hughes RA, Raphael JC, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 (1) : CD002063.

Kanda T, Yamawaki M, Mizusawa H. Sera from Guillain-Barre patients enhance leakage in blood-nerve barrier model. *Neurology* 2003 ; 60 (2) : 301-6.

Raphael JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 (2) : CD001798.

Kusunoki S, Kaida K, Ueda M. Antibodies against gangliosides and ganglioside complexes in Guillain-Barre syndrome: new aspects of research. *Biochim Biophys Acta* 2008 ; 1780 (3) : 441-4.

## 文 献

- 1) Alshekhlee A, Hussain Z, Sultan B, Katirji B. Guillain-Barre syndrome : incidence and mortality rates in US hospitals. *Neurology* 2008 ; 70 (18) : 1608-13
- 2) Hughes RA, Swan AV, Raphael JC, Annane D, van Koningsveld R, van Doorn PA. Immunotherapy for Guillain-Barre syndrome: a systematic review. *Brain* 2007 ; 130 (Pt 9) : 2245-57
- 3) Garssen MP, van Koningsveld R, van Doorn PA, Merckies IS, Scheltens-de Boer M, van Leusden JA, et al. Treatment of Guillain-Barre syndrome with mycophenolate mofetil : a pilot

- study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 ; 78 (9) : 1012-3
- 4) Fletcher DD, Lawn ND, Wolter TD, Wijdicks EF. Long-term outcome in patients with Guillain-Barre syndrome requiring mechanical ventilation. *Neurology* 2000 ; 54 (12) : 2311-5
  - 5) Susuki K, Rasband MN, Tohyama K, Koibuchi K, Okamoto S, Funakoshi K, et al. Anti-GM1 antibodies cause complement-mediated disruption of sodium channel clusters in peripheral motor nerve fibers. *J Neurosci* 2007 ; 27 (15) : 3956-67
  - 6) Halstead SK, Zitman FM, Humphreys PD, Greenshields K, Verschuuren JJ, Jacobs BC, et al. Eculizumab prevents anti-ganglioside antibody-mediated neuropathy in a murine model. *Brain* 2008 ; 131 (Pt 5) : 1197-208