

201128094A

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

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 神田 隆

平成24(2012)年5月

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

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 神田 隆

平成24(2012)年5月

目次

I 総括研究報告	
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	1
山口大学大学院医学系研究科神経内科学	主任研究者 神田 隆
II 分担研究報告	
1. ビッカースタッフ型脳幹脳炎の本邦における実態調査	11
山口大学大学院医学系研究科神経内科学	主任研究者 神田 隆
山口大学大学院医学系研究科神経内科学	分担研究者 古賀道明
近畿大学医学部神経内科	分担研究者 楠 進
自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門	分担研究者 中村好一
2. ビッカースタッフ型脳幹脳炎における血液脳関門障害に関する研究	21
山口大学大学院医学系研究科神経内科学	主任研究者 神田 隆
近畿大学医学部神経内科	分担研究者 楠 進
山口大学大学院医学系研究科神経内科学	分担研究者 古賀道明
3. ビッカースタッフ型脳幹脳炎における抗GQ1b抗体の反応特異性の検討	29
近畿大学医学部神経内科	分担研究者 楠 進
4. ビッカースタッフ型脳幹脳炎の免疫病態の評価に関する研究	32
独)国立精神・神経医療研究センター神経研究所	分担研究者 山村 隆
5. 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	34
山口大学大学院医学系研究科神経内科学	分担研究者 古賀道明
近畿大学医学部神経内科	分担研究者 楠 進
III 研究成果の刊行に関する一覧表	37
IV 研究成果の刊行物・別刷	41

I. 総括研究報告

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」
総括研究報告書

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

研究代表者 神田 隆 (山口大学大学院医学系研究科神経内科学教授)

研究要旨

ビッカースタッフ型脳幹脳炎(BBE)は生命中枢である脳幹を首座としておこる原因不明の自己免疫疾患である。BBE の国内における実態を把握し、液性免疫機序の解析、先行感染因子の解析、血液脳関門の動態という 3 つの側面から BBE の病態を明らかにすることを主要な目的とし、最終年度に以下のような成果を得た。1. BBE 二次調査の解析の結果、独自に作成した診断基準を満たす BBE の発症数は全国で年間約 100 人と推計された。男性にやや多く(1.3:1)、30 歳代に発症のピークがあり、BBE 以外の脳幹脳炎よりも若年発症であった。人工呼吸管理を要したのは約 2 割の症例であった。BBE は主として抗 GQ1b 抗体を伴う転帰良好な病態であるものの、一部は異なる病態により非定型的ながら BBE の臨床像をとり、予後不良例が含まれる疾患概念であることが明らかとなった。2. BBE では GT1a と比べて GQ1b により強く反応する抗体をもつ例が多く、GQ1b にフォスファチジン酸を加えた抗原に比べて GQ1b そのものにより強く反応する抗体をもつ例が多かった。BBE では GQ1b そのものに特異性の高い抗体の上昇が示唆され、そのような反応性をもつ抗体の上昇が、中枢神経障害をきたす要因のひとつと考えられた。3. 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た。この分画はプラズマブラストという特定の B 細胞であり、抗アクアポリン 4 抗体産生能を有していた。BBE の液性免疫評価法としても有用であることが示された。4. BBE での先行感染パターンは GBS のそれと全く異なっている。本年度は血中抗サルモネラ抗体測定系を ELISA で樹立し、BBE 例で本抗体を測定したが、本菌による先行感染が示唆された BBE 例を見出すことはできなかった。5. BBE 患者血清に併せて matrix metalloproteinases (MMP)s の阻害剤である GM6001 を作用させるとヒト BBB 構成内皮細胞の TEER 値と claudin-5 蛋白量を有意に改善させた。BBE 患者血清はヒト BBB 構成内皮細胞の MMP-9 の mRNA 発現量及び蛋白量を有意に上昇させた。一方 BBE 患者血清はヒト BNB 構成内皮細胞には影響を及ぼさず、MFS 患者血清はヒト BBB/BNB 構成内皮細胞いずれにも影響を及ぼさなかった。以上より、BBE 患者血清を作用させると BBB が破綻することが示された。BBE で

は脳微小血管内皮細胞から autocrine に産生される MMP-9 が BBB 機能の破綻に關与している可能性が想定された。上記の成果をふまえ、BBE 診断基準を策定した。また、病態の解明と特異的治療法の開発を行う基盤が整備できた。

分担研究者

楠 進 (近畿大学医学部神経内科)
山村 隆 (国立精神・神経医療センター神経研究所免疫研究部)
古賀道明 (山口大学医学部神経内科)
中村好一 (自治医科大学公衆衛生学)

研究協力者

海田賢一 (防衛医科大学第三内科)
郡山達男 (広島市民病院神経内科)

A. 研究目的

ビッカーstaff型脳幹脳炎 (以下 BBE) は生命中枢である脳幹を首座としておこる炎症性疾患で、我が国では年間数百人単位の発症が見込まれる原因不明の自己免疫疾患である。希少疾患の特性として国内各施設に少数の患者が分散し、現時点では確立した診断基準、治療指針はない。このため、診断や治療に関する確固たる指針のないままに各医療施設の少ない経験に基づく加療ないし経過観察が行われているのが実情であり、早急な、かつ科学的根拠に基づいた治療環境の整備は急務である。本研究の目的は、BBE の国内における実態を把握し、液性免疫機序の解析、先行感染因子の解析、血液脳関門の動態という 3 つの側面から BBE の病態を明らかにすることを通じて診断基準を樹立し、更には治療の指針を作成することにある。

B. 研究方法・結果

1. 疫学調査 (神田、古賀、中村)

平成 21 年度に行った先行研究で第一次調査を行い、症例数は累計 181 例 (男性 107 例、女性 74 例) で、本邦における脳幹脳炎の患者数は 704 人 (95%信頼区間 478-930 人) と推測された。二次調査で詳細な臨床情報につき回答を得た 87 症例を解析した。独自に作成した診断基準を満たす BBE の発症数は全国で年間約 100 人と推計された。男性にやや多く (1.3:1)、30 歳代にピークがあり、BBE 以外の脳幹脳炎よりも若年発症であった。BBE の三主徴 (眼球運動障害、運動失調、意識障害) を除いた特徴は、四肢末梢の“しびれ (感)”での発症、口咽頭筋麻痺や腱反射の低下・消失、四肢末梢での感覚障害、眼球運動における外転制限優位性であった。約 6 割の症例で発症後一週間以内に症状のピークを迎え、人工呼吸器管理を要したのは 2 割の症例であった。血中 IgG 抗 GQ1b 抗体の陽性率は 75% であった。治療として大部分の例において免疫グロブリン大量静注療法が行われ、発症 3 カ月後までに約 9 割の症例で良好な転帰をとっていた。IgG 抗 GQ1b 抗体陰性例や臨床徴候が BBE として典型的ではない例においては、脳 MRI で異常所見がみられ、後遺症をきたしやすい傾向にあった。BBE は主として抗 GQ1b 抗体を伴う転帰良好な病態であるものの、一部は異なる病態により非典型的ながら BBE の臨床像をとり、予後不良例が含まれる疾患概

念であることが明らかとなった。なった。

2. BBE の診断基準作成 (神田、楠、古賀、海田、郡山)

5 名の神経内科専門医により協議・修正を重ねた上で以下の BBE の診断基準を作成した。

以下の(1) (2) (4)をいずれも満たすものを Definite Bickerstaff 型脳幹脳炎とする。

(1) (4)、あるいは(2) (3) (4)を満たすものを Probable Bickerstaff 型脳幹脳炎とする。

(1) 以下の三徴候の全てが急性進行性にみられ、発症後 4 週以内にピークとなり、三カ月以内に軽快傾向を示す

(三徴候)

- ・両側外眼筋麻痺(左右対称性であることと原則とするが、軽度の左右差はあってもよい)
- ・運動失調
- ・意識水準の低下

(2) 血中 IgG 型 GQ1b 抗体陽性

(3) (1)の臨床的特徴のうち、一部が一致しない

- ・筋力低下・意識水準低下などのため運動失調の評価が困難である
- ・軽快傾向を確認できない
- ・外眼筋麻痺に高度の左右差がある場合(片側性など)
- ・意識水準の低下はないが、長径路

徴候を示唆する所見(片側性感覚障害や錐体路徴候、痙性麻痺など)がある場合

(4) 以下の疾患(順不同)が各種検査(脳脊髄液、画像検査など)から除外できる

Wernicke 脳症、脳血管障害、多発性硬化症、視神経脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、神経 Behçet 病、神経 Sweet 病、下垂体卒中、ウイルス性脳幹脳炎、重症筋無力症、脳幹部腫瘍性病変、血管炎、ボツリヌス中毒、橋本脳症

3. BBE の病因解明に向けた研究 (神田、楠、山村、古賀)

a) 液性免疫の解析:

ミラー・フィッシャー症候群(MFS)、BBE とも同じ GQ1b を標的とする抗体が上昇しながらも、BBE においてのみ中枢神経障害をきたす原因が、抗体の微細な反応性の違いにある可能性を検討した。一定期間内に近畿大学神経内科に検査依頼のあった全ての抗 GQ1b IgG 抗体陽性例の抗体の反応性を検討した。その結果、BBE では、GT1a と比べて GQ1b により強く反応する抗体をもつ例が多く、GQ1b にフォスファチジン酸を加えた抗原に比べて GQ1b そのものにより強く反応する抗体をもつ例が多かった。すなわち BBE では GQ1b そのものに特異性の高い抗体の上昇が示唆され、そのような反応性をもつ抗体の上昇が、中枢神経障害をきたす要因のひとつと考えられた。

(楠)。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。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 (プラズマブラスト) 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た。(山村)。

b) 先行感染病原体の解析

昨年度は、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い、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 (平成 22 年度研究成果)。本年度は、自験 BBE 例の糞便からサルモネラ属菌が分離されたことから、血中抗サルモネラ抗体測定系を ELISA で樹立した。BBE 例で本抗体を測定したが、本菌による先行感染が示唆された BBE 例を見出すことができなかった。昨年度までの結果を踏まえ、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。(古賀)。

c) 血液脳関門の動態の解析

BBE および MFS の患者血清をヒト BBB および血液神経関門 (BNB) モデルに対する影響を検討した。BBE 患者血清はヒト BBB 構成内皮細胞の電気抵抗 (TEER) 値を有意に低下させた。BBE 患者血清はヒト BBB 構成内皮細胞の claudin-5 の蛋白量を有意に低下させた。BBE 患者血清に併せて matrix metalloproteinases (MMP)s の阻害剤である GM6001 を作用させると、ヒト BBB 構成内皮細胞の TEER 値と claudin-5 蛋白量を有意に改善させた。BBE 患者血清はヒト BBB 構成内皮細胞の MMP-9 の mRNA 発現量及び蛋白量を有意に上昇させた。一方 BBE 患者血清はヒト BNB 構成内皮細胞には影響を及ぼさず、MFS 患者血清はヒト BBB/BNB 構成内皮細胞いずれにも影響を及ぼさなかった。BBE 患者血清を作用させると BBB が破綻することが示され、BBE では脳微小血管内皮細胞から autocrine に産生される MMP-9 が BBB 機能の破綻に関与している可能性が想定された。(神田)。

C. 考察

二次調査の詳細な解析が終了して、BBEの本邦での実体がほぼ正確に把握でき、年間発症数の推定（約100名）も可能となった。ほとんどの患者の治療にIVIgが用いられていること、非定型例に重症患者が集中していることなども明らかとなり、今後の新規治療法開発が重要であることが示された。日常診療業務の中で使用可能な診断基準の策定ができたことは、本研究の最大の成果のひとつである(神田、古賀、中村、楠、海田、郡山)。

BBEはMFSの近縁疾患と位置づけられ、いずれも液性因子が重要と考えられている。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おり、この異常B細胞(プラズマブラスト)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いという結果を得た。BBEでの同手法を用いての解析が可能となったが、希少疾患であることと急性期B細胞の採取が困難であるため未だ施行できていない(山村)。

BBEとMFSは多くの共通点を有するが、同じGQ1bを標的とする抗体が上昇しながらも前者は中枢神経症状、後者は末梢神経症状が主体となる理由は未だに明快な解答がない。本研究では、BBEとMFSの症状の違いが、それぞれの病的液性因子の①中枢神経、末梢神経エピトープへの親和性の違いに基づく可能性(楠)、②BBB、BNBに対する親和性の違いに基づく可能性(神

田)の2つを想定し、それぞれ新しい知見(抗GQ1b抗体に対する親和性の違い、BBBモデルに対する透過性亢進効果の違い)を得、本年度は更にその知見を前進させることができた。(楠、神田)。予防医学の観点からは先行感染因子の同定とその対策も極めて重要である。BBEで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つの病原体であったが、サルモネラ菌による先行感染が示唆されたBBE例は見出すことができなかった。BBEではGBSでの先行感染パターンと全く異なることが示された。(古賀)。

D. 結論

1. BBE二次調査の解析の結果、独自に作成した診断基準を満たすBBEの発症数は全国で年間約100人と推計された。男性にやや多く(1.3:1)、30歳代に発症のピークがあり、BBE以外の脳幹脳炎よりも若年発症であった。人工呼吸管理を要したのは約2割の症例であった。BBEは主として抗GQ1b抗体を伴う転帰良好な病態であるものの、一部は異なる病態により非定型的ながらBBEの臨床像をとり、予後不良例が含まれる疾患概念であることが明らかとなった。

2. BBEではGT1aと比べてGQ1bにより強く反応する抗体をもつ例が多く、GQ1bにフォスファチジン酸を加えた抗原に比べてGQ1bそのものにより強く反応する抗体をもつ例が多かった。BBEではGQ1bそのものに特異性の高い抗体の上昇が示唆され、そのような反応性をもつ抗体の上昇が、中枢神経障害をきたす要因のひとつと考えられた。

3. 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た。この分画はプラズマブラストという特定の B 細胞であり、抗アクアポリン 4 抗体産生能を有していた。BBE の液性免疫評価法としても有用であることが示された。

4. BBE での先行感染パターンは GBS のそれと全く異なっている。本年度は血中抗サルモネラ抗体測定系を ELISA で樹立し、BBE 例で本抗体を測定したが、本菌による先行感染が示唆された BBE 例を見出すことはできなかった。

5. BBE 患者血清に併せて matrix metalloproteinases (MMP)s の阻害剤である GM6001 を作用させるとヒト BBB 構成内皮細胞の TEER 値と claudin-5 蛋白量を有意に改善させた。BBE 患者血清はヒト BBB 構成内皮細胞の MMP-9 の mRNA 発現量及び蛋白量を有意に上昇させた。一方 BBE 患者血清はヒト BNB 構成内皮細胞には影響を及ぼさず、MFS 患者血清はヒト BBB/BNB 構成内皮細胞いずれにも影響を及ぼさなかった。以上より、BBE 患者血清を作用させると BBB が破綻することが示された。BBE では脳微小血管内皮細胞から autocrine に産生される MMP-9 が BBB 機能の破綻に関与している可能性が想定された。

6. 上記の成果をふまえ、BBE 診断基準の策定を行った。BBE の病態解明に新知見を得ることができ、今後の特異的治療法の開発を行う基盤が整備できた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Shimizu F, Sano Y, Haruki H, Kanda T. Advanced glycation end-products induce basement membrane hypertrophy in endoneurial microvessels and disrupt the blood-nerve barrier by stimulating the release of TGF- β and vascular endothelial growth factor (VEGF) by pericytes. *Diabetologia* 2011; 54(6):1517-1526.

2. Shimizu F, Sano Y, Takahashi T, Haruki H, Saito K, Koga M, Kanda T. Sera from neuromyelitis optica patients disrupt the blood-brain barrier. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(3): 288-297.

3. Shimizu F, Sano Y, Saito K, Abe MA, Maeda T, Haruki H, Kanda T. Pericyte-derived glial cell line-derived neurotrophic factor increase the expression of claudin-5 in the blood-brain barrier and the blood-nerve barrier. *Neurochem Res* 2012; 37: 401-409.

4. 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.* 2011; 226: 255-266.

5. Kashiwamura Y, Sano Y, Abe M, Shimizu F, Haruki H, Maeda T, Kawai M, Kanda T. Hydrocortisone enhances the function of the blood-nerve barrier through the up-regulation of claudin-5. *Neurochem Res.* 2011;36:849-855.

6. Sano Y, Kanda T. Isolation and properties of endothelial cells forming the blood-nerve barrier. *Methods Mol Biol.* 2011;686: 417-25.

7. Koga M, Takahashi T, Kawai M, Fujihara K, Kanda T. A serological analysis of viral and bacterial infections associated with neuromyelitisoptica. *J Neurol Sci* 2011; 300: 19-22

8. 清水文崇, 安部真彰, 神田 隆. 糖尿病性末梢神経障害の病態解明に向けたヒト血液神

- 経関門 *in vitro* モデルの作成. *Peripheral nerve* 2011; 22 (1): 57-63.
9. 竹下幸男 古賀道明 尾本雅俊 小笠原淳一 川井元晴 神田隆: 感覚障害を主徴とし, 免疫グロブリン静注療法により速やかに改善した遠位型慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーの 46 歳男性例. *臨床神経* 2011; 51: 478-481.
10. 西原秀昭, 小笠原淳一, 古賀道明, 尾本雅俊, 川井元晴, 神田隆: IgG4 関連自己免疫性膵炎による膵腫大を呈した POEMS 症候群. *臨床神経* 2011; 51: 417-421
11. 清水文崇, 神田 隆. 血管内皮異常. 医学の歩み「ここまでわかった多発性筋炎・皮膚筋炎」2011; 239 (1): 58-62.
12. Koga M, Gilbert M, Takahashi M, Li J, Hirata K, Kanda T, Yuki N. GQ1b-seronegative Fisher syndrome: Clinical features and new serological markers. *J Neurol* (in press)
13. Ogawa G, Kaida K, Kusunoki S, Ueda M, Motoyoshi K, Kamakura K. Antibodies to ganglioside complexes consisting of asialo-GM1 and GQ1b or GT1a in Fisher and Guillain-Barré syndromes. *J Neuroimmunol* 2009; 214: 125-127.
14. Kaida K, Kusunoki S. Antibodies to gangliosides and ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: Mini-review. *J Neuroimmunol*, 2010; 223: 5-12.
15. Kusunoki S, Kaida K. Antibodies against ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome and related disorders. *J Neurochem*, 2011; 116: 828-832
16. Kuwahara M, Suzuki S, Takada K, Kusunoki S. Antibodies to LM1 and LM1-containing ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol* 2011; 239: 87-90.
17. 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
18. 楠 進。GBS とガングリオシド複合体抗体—最近の知見—。Annual Review 神経 2011 (鈴木則宏 他、編、中外医学社、東京) pp293-299, 2011
19. 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. Kanda T. Immortalized human cells originating from endoneurial capillary; useful tools to study BNB damage in inflammatory neuropathies. Colloquium 16: Autoimmune Mechanism of Peripheral Neuropathies-Guillain-Barré Syndrome and Related Disorders. 2011.3.23 42nd Annual Meeting of the American Society for Neurochemistry, St..Louis, USA.
2. Haruki H, Sano Y, Shimizu F, Nakata, Kanda T: Establishment of glio-vascular unit model to reveal of pathogenesis of neuromyelitisoptica The 63rd American Academy of Neurology Annual Meeting, Honolulu, U.S.A. April 14, 2011
3. Koga M, Kanda T, Yuki N: GQ1b-seronegative Fisher syndrome: serological study. Biennial Meeting of the Peripheral Nerve Society Potomac, Maryland, USA. June 25-29, 2011.
4. Shimizu F, Sano Y, Takahashi Y, Haruki H, Kanda T: Sera from neuromyelitisoptica patients disrupt the blood-brain barrier. ECTRIMS, Amsterdam. Oc21-23t, 2011.

5. 古賀道明、高橋正樹、結城伸泰、神田隆:ギラン・バレー症候群発症におけるカンピロバクター・シアル化の意義. 第 52 回日本神経学会学術大会. 名古屋. 2011 年 5 月 18-20 日.
6. 佐野泰照, 齋藤和幸, 清水文崇, 春木明代, 神田 隆:アミロイドβ蛋白の血液脳関門を介した輸送機構の解析. 第 52 回日本神経学会学術大会. 名古屋, 2011 年 5 月 18-20 日.
7. 清水文崇, 佐野泰照, 齋藤和幸, 春木明代, 前田敏彦, 安部真彰, 神田 隆:視神経脊髄炎血清での血液脳関門破綻メカニズムの解析. 第 52 回日本神経学会学術大会. 名古屋, 2011 年 5 月 18-20 日.
8. 春木明代, 佐野泰照, 清水文崇, 尾本雅俊, 安部真彰, 前田敏彦, 齋藤和幸, 神田隆:抗 AQP4 抗体陽性患者血清によるアストロサイト細胞死とその機序について. 第 52 回日本神経学会学術大会. 名古屋, 2011 年 5 月 18-20 日.
9. 神田 隆:血液神経関門をターゲットとした治療戦略. シンポジウム 17 難治性末梢神経疾患の治療戦略. 日本神経学会学術大会. 名古屋, 2011 年 5 月 19 日
10. 古賀道明, 神田隆, 結城伸泰: GQ1b-seronegative Fisher 症候群:臨床像と新たな診断マーカー. 第 22 回日本末梢神経学会学術集会. 沖縄, 2011 年 9 月 2-3 日.
11. 清水文崇, 佐野泰照, 安部真彰, 前田敏彦, 齋藤和幸, 春木明代, 松井尚子, 梶龍兒, 神田 隆:多巣性運動ニューロパチー血清が血液神経関門に及ぼす影響の解析. 第 22 回日本末梢神経学会総会. 沖縄, 2011 年 9 月 2-3 日.
12. 本田真也, 清水文崇, 古賀道明, 小笠原淳一, 尾本雅俊, 川井元晴, 神田 隆:末梢神経伝導検査で著明な脱髄所見を呈した抗 GT1b-IgG 抗体陽性ギラン・バレー症候群の 75 歳男性例. 山口県神経内科医会. 山口, 2011 年 9 月 10 日.
13. 古賀道明, 上田昌美, 楠進, 神田 隆:ビッカーstaff型脳幹脳炎における感染症の関与:ギラン・バレー症候群との差異. 第 23 回日本神経免疫学会学術集会. 東京, 2011 年 9 月 15-17 日.
14. 春木明代, 佐野泰照, 清水文崇, 尾本雅俊, 安部真彰, 前田敏彦, 齋藤和幸, 神田隆:抗 AQP4 抗体陽性患者血清によるアストロサイト細胞死とその機序について. 第 23 回日本神経免疫学会学術集会. 東京, 2011 年 9 月 15-17 日.
15. Haruki H, Sano Y, Shimizu F, Nakata T, Kanda T:NMO sera and astrocyte cell death: an in vitro study. 5TH JOINT TRIENNIAL CONGRESS of the European and Americans committees for treatment and research in multiple sclerosis Amsterdam, Netherland. October, 20 2011.
16. 清水文崇, 佐野泰照, 安部真彰, 前田敏彦, 齋藤和幸, 春木明代, 松井尚子, 梶龍兒, 神田 隆:多巣性運動ニューロパチー血清が血液神経関門に及ぼす影響の解析. 「難治性ニューロパチーの診断技術と治療法の開発に関する研究」班. 平成 23 年度班会議. 東京, 2011 年 12 月 2 日.
17. 清水文崇, 齋藤和幸, 佐野泰照, 前田敏彦, 安部真彰, 春木明代, 神田 隆:皮膚筋炎の病態解明に向けてのヒト筋肉由来血管内皮細胞株樹立の試み. 「自己免疫疾患に関する調査研究」班平成 23 年度班会議. 東京, 2011 年 12 月 9 日.
18. 本田真也, 清水文崇, 古賀道明, 小笠原淳一, 尾本雅俊, 川井元晴, 神田 隆:長期間にわたり脱髄を示唆する電気生理所見を呈した IgG 抗 GT1b 抗体強陽性ギラン・バレー症候群の 75 歳男性例. 第 91 回日本神経内科地方会. 高知, 2011 年 12 月 10 日.
19. 齋藤和幸. Bickerstaff 型脳幹脳炎と Miller Fisher 症候群の患者血清が血液脳関門と血液神経関門に及ぼす影響の解析. 第 23 回日本神経免疫学会学術集会 (2011 年 9 月 15-17 日, 東京)

20. Kusunoki S. Gangliosides and ganglioside complexes as targets for neuroimmunological diseases. Second German-Japanese Neuroimmunology Symposium. July 9-12, 2009, Eibsee, Germany
21. Kusunoki S. Gangliosides and ganglioside complexes as targets for Guillain-Barré syndrome. The Fourth ISN Special Neurochemistry Conference "Membrane Domains in CNS Physiology and Pathology", May 22-26, 2010, Erice, Italy
22. Kusunoki S. Antibodies to glycoconjugates in autoimmune neuropathies. 42nd Annual Meeting of the American Society for Neurochemistry, March 19-23, 2011, St. Louis, USA
23. Kusunoki S, Suzuki S, Ueda M, Kuwahara M. Clinical relevance of the fine specificity of IgG anti-GQ1b antibodies. 2011 Meeting of the Peripheral Nerve Society, June 25-29, 2011, Potomac, MD, USA
24. Kusunoki S, Suzuki S, Ueda M, Kuwahara M. Clinical features associated with fine specificity of IgG anti-GQ1b antibodies. 136th Annual Meeting of the American Neurological Association, September 25-27, 2011, San Diego, CA, USA
25. 楠 進。レビュートーク「神経免疫と臨床免疫：現在の到達点」：免疫性末梢神経疾患の基礎と臨床。第 22 回日本神経免疫学会学術集会(2010 年 3 月 17 日～19 日、東京)
26. 楠 進。ホットピックス：自己抗体からみたニューロパチー。第 52 回日本神経学会学術大会(2011 年 5 月 18 日～20 日、名古屋)
27. 鈴木聖子、桑原基、楠 進。抗 GQ1b 抗体の反応特異性と臨床徴候の関連。第 52 回日本神経学会学術大会(2011 年 5 月 18 日～20 日、名古屋)
28. 鈴木 聖子、桑原 基、上田 昌美、高田 和男、楠 進。MFS、BBE、GBS における抗 GQ1b 抗体の反応特異性と臨床徴候との関連。第 23 回日本神経免疫学会学術集会(2011 年 9 月 15 日～17 日、東京)
29. 楠 進。シンポジウム「機能性糖鎖：基礎から疾患まで」免疫性末梢神経障害と糖鎖に対する抗体。第 84 回日本生化学会大会(2011 年 9 月 21 日～24 日、京都)
30. 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.
31. 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.
32. Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, Ogawa M, Toda T, Yamamura T: Plasma cell-like B cells produce aquaporin 4 autoantibody in neuromyelitis optica. 10th International Congress of Neuroimmunology 2010, Sitges (Barcelona), Oct.29, 2010.
33. Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, Ogawa M, Yamamura T. Interleukin 6 Signaling Enhances Anti-aquaporin 4 Autoantibody Production from Plasmablasts in Neuromyelitis Optica Federation of Clinical Immunology Societies (FOCIS) 11th annual meeting, Washington, June.24, 2011.
34. 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 細胞の役割について。第 22 回日本神経免疫学会学術集会、東京、2010 年 3 月 18 日
35. 千原 典夫、荒浪 利昌、林幼偉、岡本智子、小川 雅文、戸田 達史、山村 隆：視

神経脊髄炎(NMO)における plasmablasts の関
与. 第 23 回日本神経免疫学会学術集会
2011, 東京, 2011 年 9 月 17 日

G. 健康危険情報

なし

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

II. 分担研究報告

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の本邦における実態調査

研究代表者	神田 隆	(山口大学大学院医学系研究科神経内科学教授)
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	(近畿大学医学部内科学講座神経内科部門教授)
	中村好一	(自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門教授)
研究協力者	郡山達男	(広島市立広島市民病院神経内科主任部長)
	海田賢一	(防衛医科大学校内科学3・神経内科学准教授)
	上原里程	(自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門准教授)

研究要旨

ビッカースタッフ型脳幹脳炎(BBE)の本邦における実態を明らかにするため、全国疫学調査を行った。独自に作成した診断基準を満たす BBE の発症数は全国で年間約 100 人と推計された。男性にやや多く(1.3:1)、30 歳代にピークがあり、BBE 以外の脳幹脳炎よりも若年発症であった。BBE の三主徴(眼球運動障害、運動失調、意識障害)を除いた特徴は、四肢末梢の“しびれ(感)”での発症、口咽頭筋麻痺や腱反射の低下・消失、四肢末梢での感覚障害、眼球運動における外転制限優位性であった。約 6 割の症例で発症後一週間以内に症状のピークを迎え、人工呼吸器管理を要したのは 2 割の症例であった。血中 IgG 抗 GQ1b 抗体の陽性率は 75%であった。治療として大部分の例において免疫グロブリン大量静注療法が行われ、発症 3 カ月後までに約 9 割の症例で良好な転帰をとっていた。IgG 抗 GQ1b 抗体陰性例や臨床徴候が BBE として典型的ではない例においては、脳 MRI で異常所見がみられ、後遺症をきたしやすい傾向にあった。BBE は主として抗 GQ1b 抗体を伴う転帰良好な病態であるものの、一部は異なる病態により非典型的ながら BBE の臨床像をとり、予後不良例が含まれる疾患概念であることが明らかとなった。

A. 研究目的

ビッカースタッフ型脳幹脳炎(BBE)は、眼球運動や運動失調、意識障害を主徴とし、脳幹を病変の首座とする自己免疫疾患である。フィッシャー症候群と同様に血中 IgG 抗 GQ1b 抗体がしばしば検出されることから、中枢神経障害を合併した、重症型の Fisher 症候群とも捉えられる

症例も存在する。しかし、異なる病態に起因する症例も一定の割合で含まれていることが予想されるものの、希少疾患の特性として国内各施設に少数の患者が分散していることから、患者の実態や位置づけは明確にされていない。本研究では、(1)BBE の本邦における実態把握と、(2)脳幹脳炎の中での BBE の位置づけを明ら

かにするため、全国疫学調査を行った。

B. 研究方法

- ・**調査の概要**:本研究では、一次調査で BBE 症例に限らず脳幹脳炎症例を把握し、その結果に基づき二次調査で個々の脳幹脳炎症例の詳細な臨床情報を収集した。独自の診断基準に照らし合わせることで BBE 症例を同定し、脳幹脳炎の中での BBE の位置付けを明らかにできるように計画した。二次調査以降の研究実施に際し、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の承認を得た。
- ・**一次調査と二次調査**:一次調査として、全国諸施設を対象に、過去三年間(2006年10月～2009年9月)の脳幹脳炎患者数の症例数を問う調査票を郵送した。調査対象施設として、脳幹脳炎患者を診る機会があると考えられる「神経内科」、「脳神経外科」、「内科」、「小児科」の4科のいずれかを標榜する全医療機関のうち、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第二版」に基づき、層化無作為抽出法(層は8つ)により全国から3,524機関を抽出した(抽出率約20%)。つまり、医療機関を(1)大学医学部(医科大学)附属病院、(2)500床以上の一般病院、(3)400-499床の一般病院、(4)300-399床の一般病院、(5)200-299床の一般病院、(6)100-199床の一般病院、(7)99床以下の一般病院、(8)特に患者が集中すると考えられる特別な病院(=日本神経学会教育施設、准教育施設、教育関連施設)、の8層に分け、各層の抽出率は、それぞれ100%、100%、80%、40%、20%、10%、5%、100%とした。脳幹脳炎の定義は、①脳幹病変の存在が示唆される脳炎または脳症、②大脳半球病変の存在を示唆する症状・所見は明らかではない、の2項目をいずれも満たすものとした。①の具体的な症状・所見として、意識障害、複視・眼球運動障害、構音・

嚥下障害、錐体路障害(腱反射亢進、病的反射陽性)、片側性感覚障害、交差性片麻痺、CT/MRIでの脳幹急性期病変、のいずれかを満たすものであり、②での「大脳半球病変の存在を示唆する症状・所見」として、大脳高次機能障害(失語や失行など)、ないしCT/MRIでの大脳急性期病変と定義した。

一次調査で過去三年間に脳幹脳炎症例を経験しているとの回答を得た医療機関を対象に二次調査を実施した。調査票では、臨床像(先行感染症状、ピーク時の神経所見・重症度、血中抗ガングリオン抗体、髄液、脳波、神経伝導検査、頭部MRI、転帰)のほか、治療法や各医療機関での診断名についても調査した。また、患者のイニシャルや生年月日の記載も求め、複数の医療機関で重複する症例を除外できるようにした。

- ・**BBEの診断基準作成と、BBE症例の臨床像の解析**:5名の神経内科専門医(古賀、楠、海田、郡山、神田)により協議・修正を重ねた上で、**Table 1**に示すBBEの診断基準を作成した(本研究では「Definite」と「Probable」をBBEと定義)。推定BBE症例数と推定年間BBE発症数を算出するとともに、BBE症例の臨床的特徴、および治療法の現状を調査した。さらに、BBE以外の脳幹脳炎症例との臨床像の比較、治療法の現状と転帰についても検討した。
- ・**統計解析**:二群間における神経・検査所見の有無や男女比の比較には、期待度数が5以下の際にはFisherの直接確率法を、それ以外の際には χ^2 乗検定を用いて統計解析した。年齢やピークまでの期間、各種臨床スケールの中間値の比較には、Mann-Whitney U検定を用いた。全ての統計解析は、SPSS 19 software(日本アイ・ビー・エム、東京)を用い、両側P値が0.05未満を有意差ありと判定した。

C. 研究結果

・**脳幹脳炎症例の実態**:一次調査の回答は、1,526 機関(回答率 43.3%)から得られた。116 機関では過去三年間に脳幹脳炎症例を経験しており、症例数は累計 181 例(男性 102 例、女性 79 例)であった。報告症例数は、神経内科から最も多く 131 例(72.4%)で、次いで内科(24 例、13.3%)、小児科(18 例、9.9%)、脳神経外科(8 例、4.4%)の順であった。これらの結果をもとに、本邦における、当該期間(3 年間)の脳幹脳炎の患者数は 704 人(95%信頼区間 478-930 人)と推測された。

・**BBE 症例の実態**:一次調査で報告された脳幹脳炎 181 例につき二次調査を各機関に依頼し、87 症例につき詳細な臨床情報の回答を得た(回答率 48.1%)。各症例の担当医による診断は BBE (Guillain-Barré 症候群[GBS]とのオーバーラップも含む)が最も多く 36 例(41.4%)であり、脳幹脳炎(疑いも含む)29 例(33.3%)、神経 Behçet 病 2 例(2.3%)、急性散在性脳脊髄炎 2 例(2.3%)、ヘルペス脳炎 2 例(2.3%)が主体であった。BBE の診断基準 (Table 1) は 87 例中 37 例(42.5%)が満たした(Definite BBE が 19 例、Probable BBE が 18 例)。このデータと一次調査での脳幹脳炎患者推計を踏まえると、調査対象期間三年間で BBE 推計症例は $704 \times (37/87) = 299$ 例と推計された。BBE が急性でかつ一過性の疾患であり予後良好であると考えられていることから、年間発症数 $\times 3 =$ 三年間の累計患者数と仮定すれば、年間 BBE 発症数は $299 \div 3 \div 100$ 例と算出された。BBE 診断基準を満たす症例は、神経内科(29 例[78.4%])、小児科(5 例[13.5%])、内科(2 例[5.4%])、脳神経外科(1 例[2.7%])の順で多く診療されており、医療機関カテゴリー別では日本神経学会教育施設・准教育施設・教育関連施設(大学病院を除く)が 15 例(40.5%)、大学病院の神経内科が 7 例(18.9%)と多くを占めていた。BBE 診断基準を満たす 37 例に対する各担当医の診断は BBE が 31 例(83.8%)で、

逆に各担当医の診断が BBE である 36 例の中で BBE 診断基準を満たすのは 31 例(86.1%)であり、今回作成した BBE 診断基準と各主治医の診断は概ね一致する結果であった。

・**BBE の臨床像**:BBE 例の男女比は約 1.3:1 と男性にやや多く、30 歳台にピークがあり、BBE 以外の脳幹脳炎と比べ若年発症(中間値 35 vs 55 歳; $P=0.03$)であるものの、乳児を除くすべての年齢層で発症していた (Fig. 1; Table 2)。先行感染症状は 78%の症例でみられ、上気道炎が 61%と最も多く、いずれも BBE 以外の脳幹脳炎と比べ有意に高頻度であった。初発症状として、複視(27%)、四肢末梢の“しびれ(感)”(19%)、意識障害(7%)の順で多くみられ、特に四肢末梢の“しびれ(感)”は BBE 以外の脳幹脳炎と比べ有意に高頻度であった。BBE 診断基準における三主徴(複視、運動失調、意識障害)を除き、BBE に特徴的であった神経所見は、口咽頭筋麻痺(62%; $P=0.03$ [BBE 以外の脳幹脳炎との比較])や腱反射の低下・消失(67%; $P=0.01$ [同])、四肢末梢での感覚障害(33%; $P=0.01$ [同])、眼球運動における外転制限優位性(58%; $P=0.08$ [同])であった。BBE 症例の約 6 割は発症後一週間以内に症状のピークを迎え、人工呼吸器管理を要したのは 2 割の症例であった。

血中 IgG 抗 GQ1b 抗体は 32 例中 24 例で検出されていた。脳脊髄液検査では 29 例中 17 例(59%)で異常を示し、細胞数増多($6/\text{mm}^3$ 以上)が 44%、蛋白上昇(45mg/dl 以上)は 38%の症例でみられ、蛋白上昇は BBE 以外の脳幹脳炎と比べ有意に低頻度であった。蛋白細胞解離は 14%で確認されたのみであり、オリゴクローナル IgG バンドが検出された症例はなかった。脳波では何らかの異常が 20 例中 10(50%)でみられ、主に基礎脳波の徐波化による異常の判定であった。神経伝導検査では 29 例中 11 例(38%)において異常な結果が得られ、複合運動筋電位振幅の低下や F 波出現

率の低下が主であった。脳MRIでは35例中8例(23%)で異常所見がみられ、BBE以外の脳幹脳炎(58%)と比較し有意に低頻度であった($P=0.02$)。MRIでの異常所見の主は脳幹・小脳におけるT2強調/FLAIR画像での高信号(一部異常造影像)であった。

・「Definite BBE」例と「Probable BBE」との比較: BBE例の中でも「Definite BBE」とされた症例と比べ「Probable BBE」では、症状のピークまでの期間が比較的長い症例が存在すること(Definite例では全例で2週以内に対し、Probable例は4例[22%]で2-4週)や、脳脊髄液蛋白の上昇(69% vs 13%; $P=0.003$)・脳MRI異常(39% vs 5.9%; $P=0.04$)の頻度が有意に高く、血中IgG抗GQ1b抗体の陽性率は有意に低い(82% vs 38%; $P<0.001$)などの特徴があった。脳脊髄液の細胞数については、中間値や異常($>5/mm^3$)頻度の比較では統計学的有意差はなかったものの、Definite例では $51/mm^3$ 以上となることは極めて稀(1/16例; 6.3%)であるのに対し、Probable例では13例中5例(38%)と比較的高頻度にみられた。一方、有意差はないものの、BBEの特徴として見出された神経徴候の多く(眼球運動制限の外転制限優位性、四肢末梢の“しびれ[感]、腱反射の低下・消失)は、Definite例と比べProbable例ではみられにくい傾向にあった。

・治療の現状;治療法と転帰との関連:BBEに対し34例(92%)の症例で免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)が施行され、副腎皮質ステロイド投与(ステロイドパルス、経口投与)は18例(49%)、アシクロビル投与は9例(24%)、血漿浄化療法は1例(2.7%)で行われていた。ただしIVIgを単独で選択されているのは15例(41%)に過ぎず、多くはこれらの治療法を組み合わせて用いられているが多かった。

転帰については、発症3カ月後までに9割近くの症例で介助なしで歩行できるまでの回復しており、この割合はProbable例やBBE以外の

脳幹脳炎例と比べてDefinite例で高い傾向がみられた($P=0.074$, $P=0.057$; Fig. 2)。発症1年後でもProbable例と比べDefinite例で自力歩行のできる割合が高い傾向にあった($P=0.11$)。IVIg単独治療群、IVIgと副腎皮質ステロイド併用群、IVIgとアシクロビル併用群の間で、発症3カ月後と1年後における、自力歩行できる割合に差はなかった。

D. 考察

本疫学調査の結果、本邦におけるBBEの年間発症数は約100名と推算された。2008年の本邦の人口(1億2770万人)から単純に計算すれば、127万人当たり一人が一年間で発症していることになる。この発症者数は、本邦での年間発症数が人口10万人あたり1.15人と推算されているGBSの約1/15に相当する数字である。男女比や発症年齢もGBSでの調査結果と類似する結果が得られ、疫学所見からもBBEがGBSの類縁疾患であることが支持された。

脳幹脳炎の中でもBBEは三主徴(眼球運動障害、運動失調、意識障害)に加え、四肢末梢の“しびれ(感)”での発症、口咽頭筋麻痺や腱反射の低下・消失、四肢末梢での感覚障害、眼球運動における外転制限優位性という特徴を有していた。さらに、症状のピークに至るまでの期間が短く、発症3カ月後までに約9割の症例で良好な転帰をとっていた。このような特徴は、特にIgG抗GQ1b抗体陽性でかつ神経徴候が典型的なBBE(診断基準では「Definite BBE」に相当)で目立ち、一方でIgG抗GQ1b抗体陰性例や臨床徴候がBBEとして非典型的な例(診断基準では「Probable BBE」に相当)においては、脳MRIで異常所見がみられ、後遺症をきたしやすい傾向にあった。この結果は、「Definite BBE」とは異なる病因を有する症例が「Probable BBE」の中に一定の割合で含まれていることを強く示唆している。本研究ではBBE症例におけるIgG

抗 GQ1b 抗体陽性率は 75%であったが、残り 25%の症例で他の抗糖脂質抗体が検出される症例は少数であることが予想され、抗 GQ1b 抗体陰性 BBE の少なくとも半数程度は他の自己免疫性疾患(神経 Behçet 病や急性散在性脳脊髄炎など)やウイルス性脳幹脳炎により BBE と類似する神経徴候を呈した症例である可能性が高いと考えられた。

E. 結論

本邦における BBE の実態が明らかにされた。BBE は主として抗 GQ1b 抗体を伴う転帰良好な病態であるものの、一部は異なる病態により非典型的ながら BBE の臨床像をとり、予後不良例が含まれる疾患概念であることが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 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 2011; 300: 19-22
- Koga M, Gilbert M, Takahashi M, Li J, Hirata K, Kanda T, Yuki N. GQ1b-seronegative Fisher syndrome: Clinical features and new serological markers. J Neurol (in press)

2. 学会発表

- 古賀道明, 山城知恵美, 高橋正樹, 神田隆. サルモネラ属菌によるギラン・バレー症候群発症への関与. 第 50 回日本神経学会総会. 2009 年 5 月 20-22 日, 仙台.
- 古賀道明, 川井元晴, 高橋利幸, 尾本雅俊, 小笠原淳一, 根来 清, 神田 隆. Neuromyelitis optica 発症における感染症の関与. 第 51 回日本神経学会総会. 2010 年 5 月 20-22 日, 東京.
- 古賀道明, 高橋正樹, 結城伸泰, 神田隆. ギラン・バレー症候群発症におけるカンピロバクター・シアル化の意義. 第 52 回日本神経学会学術大会. 2011 年 5 月 18-20 日, 名古屋.
- Koga M, Kanda T, Yuki N: GQ1b-seronegative Fisher syndrome: serological study. Biennial Meeting of the Peripheral Nerve Society Potomac, Maryland, USA. June 25-29, 2011.
- 古賀道明, 上田昌美, 楠 進, 神田隆. ビッカースタッフ型脳幹脳炎における感染症の関与:ギラン・バレー症候群との差異. 第 23 回日本神経免疫学会学術集会. 2011 年 9 月 15-17 日, 東京.

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