

2) Hadden の分類に基づいて比較すると軸索型は回復が不良と考えられたが, Ho 基準による分類では同様の傾向は認めなかった.

3) 抗 GM1IgG 抗体は軸索型の指標と考えられた.

4) FS は GBS に対して, およそ 36% の発生頻度であることが明らかとなった.

【文献】

1) Hadden RDM, Cornblath DR, Hughes RAC, et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: Clinical associations and outcome. *Ann Neurol* 1998; 44: 780-788.

2) Ho TW, Mishu B, Li CY, et al. Guillain-Barre syndrome in northern China Relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 1995; I18:597-605

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

表 1.

Ho 診断基準

	日本(pro)	Ho
AMAN	34 例 (18%)	84 例 (65%)
AIDP	79 例 (42%)	31 例 (24%)
unclassified	75 例 (40%)	14 例 (11%)
	188 例	129 例

表 2

Hadden 診断基準

	日本(pro)	日本(retro)	Hadden
axonal	19 例 (10%)	35 例(16%)	10 例 (3%)
demyelinating	86 例 (46%)	101 例(46%)	254 例 (69%)
equivocal	69 例 (37%)	67 例(30%)	84 例 (23%)
normal	14 例 (7%)	17 例(8%)	9 例 (2%)
inexcitable	0 例 (0%)	1 例(<1%)	12 例 (3%)
	188 例	221 例	369 例

日本 (pro) は, prospective study, 日本 (retro) は, retrospective study の結果をそれぞれ示す.

日本とイタリアにおけるギラン・バレー症候群の免疫学的プロファイル

分担研究者 桑原 聡¹

共同研究者 ○三澤園子¹、関口 縁¹、Nutturno F²、結城伸泰³、Uncini A²

研究要旨

ギラン・バレー症候群 (GBS) は脱髄型 (急性炎症性脱髄性多発神経炎: AIDP) と軸索型 (急性運動軸索型ニューロパチー: AMAN) に大別される。本邦における検討から AMAN の発症には抗 GM1、GM1b、GD1a、GalNAc-GD1a 抗体が関与することが指摘されているが、欧米での報告では対応が証明されていなかった。本研究では、日本とイタリアの GBS コホートにおいて、抗体測定、電気診断の方法を統一し、上記の関連について比較検討した。日本とイタリアにおいて、抗 GM1、GM1b、GD1a、GalNAc-GD1a 抗体の陽性率は同等 (35%、36%) で、両国において AMAN の発症と関連していた。特に急性期の単回の電気診断では、AMAN が AIDP と診断される可能性があり、問題点と考えられた。また、AMAN は日本を含むアジアで多く、欧米では少ないとされているが、今回の検討では日本とイタリアの AMAN の頻度に従来指摘されているほどの差は認めなかった。

研究目的

ギラン・バレー症候群 (GBS) は脱髄型 (急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー: AIDP) と軸索型 (急性運動軸索型ニューロパチー: AMAN) に大別される。日本における検討において AMAN は特定のガングリオシド (GM1、GM1b、GD1a、GalNAc-GD1a) に対する IgG 抗体と関連することが見出されているが¹⁾、この対応は欧米の報告では認められていない²⁾。また電気診断基準を用いて各病型の頻度を検討すると、欧米では AIDP が圧倒的に多く、アジアでは AMAN が多いとされている。この電気診断基準では伝導遅延・ブロックの存在によって AIDP と診断されるが、近年軸索型においてもランビエ絞輪部の微細病変によって伝導遅延・ブロックが起こり得ることが示され、この電気診断基準の妥当性が問われている。すなわち欧米と東アジアで抗ガングリオシド抗体や病型 (AIDP、AMAN) の頻度が本当に異なるかについての結論は得られていない。これは抗体測定法、電気診断の方法・基準値が統一されていないことによる可能性も考えられる。今回、イタリアと日本における GBS

コホートにおいて同一の抗体測定法と統一された電気診断法を用いて比較検討することにより免疫学的プロファイル (抗体) や病型に欧米とアジアで差異が存在するかについて日伊共同研究を行った。

研究方法

1995 年から 2011 年の間に、発症 28 日以内に初回評価を行った GBS163 例を対象とした。内訳は日本 (千葉大学) コホート 110 例 (男性 66 例、平均年齢 44 歳)、イタリアコホート (Chieti 大学) 53 例 (男性 34 例、平均年齢 48 歳) である。評価までの期間は中央値でそれぞれ 8 日 (1-28 日)、7 日 (1-20 日) であった。抗ガングリオシド抗体は ELISA 法により、単一施設において抗 GM1・GM1b・GD1a・GD1b・GalNAc-GD1a IgG 抗体を測定した。電気診断は同機種 (Viking 4) を用いて同一のプロトコールにて施行した。電気診断基準は Ho ら (1995 年) の基準を用いた。臨床症状は先行感染、Hughes grade による極期重症度、極期までの期間、脳神経麻痺、感覚障害の有無等について検討した。を用いた。

倫理面への配慮

本研究に際しては、千葉大学大学院医学研究院および医学部附属病院の倫理規定を遵守して行った。血清の利用に関しては患者からはインフォームド・コンセントを得た。個人の情報は決

¹ 千葉大学医学研究院神経内科学 (神経内科)

² Chieti 大学、³ Singapore 国立大学

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. 抗ガングリオシド抗体と電気診断

測定した IgG 抗ガングリオシド抗体のいずれかが陽性の症例は、日本人 GBS で 35%、イタリア人 GBS で 36%とまったく同様であった。抗ガングリオシド抗体の内訳では抗 GM1 抗体の頻度が最も高く、日本で 23%、イタリアで 17%でやはりほぼ同等であった。抗 GM1b 抗体がややイタリアで頻度が高かったが、その他の抗ガングリオシド抗体の陽性頻度は両国間で差はなかった。

初回電気診断は日本では、AMAN 23%、AIDP 37%、イタリアでは、AMAN 17%、AIDP 58%で、AMAN の頻度はほぼ同等、AIDP はイタリアでの頻度がやや高かった。抗ガングリオシド抗体と AMAN は両国において有意に相関していた。経時的電気診断が行われた症例における最終診断は、両国とも抗体陽性例の約 70%が AMAN であった。

2. 抗ガングリオシド抗体陽性 GBS 患者の臨床的特徴

日本とイタリアのコホートの臨床像を比較すると、抗ガングリオシド抗体陽性 GBS 患者の発症年齢は日本でやや若い傾向があったが（日本 平均 40 歳、イタリア 平均 49 歳、 $P=0.08$ ）、極期の重症度は同等（日本 HG [中央値] 3、イタリア HG [中央値] 4、 $P=0.5$ ）であった。両国において抗体陽性例は純粋運動型が多く、脳神経麻痺は少なかった。

考察

日本とイタリアの抗ガングリオシド抗体（抗 GM1・GM1b・GD1a・GD1b・GalNAc-GD1a IgG 抗体）の陽性率、AMAN の頻度にはほぼ同等であった³⁾。日本での AMAN の頻度は 1990 年代の報告と比し減少しており、日本における GBS のプロファイルが変化している可能性も考えられた。また、急性期の単回の電気診断では、臨床的には純粋運動麻痺で AMAN が強く疑われるものの AIDP と診断される症例が少なからず存在する。抗ガングリオシド抗体陽性 GBS では急性期に Na チャネルの伝導ブロックなどによる伝導遅延が生じ⁴⁾、遠位潜時延長などから AIDP と診断される可能性がある。正確な電気診断には、急性期の複数回の神経伝導検査の施行が望まし

いと考えられた。

結論

日本とイタリアとの GBS 患者の比較において、免疫学的（抗ガングリオシド抗体）、電気生理学的（AIDP、AMAN の頻度）プロファイルはほぼ同様であった。これまでに報告されているような欧米とアジアにおける病型に大きな違いはない可能性があり、今後統一した抗体測定法、電気診断法・基準値を用いて確認する必要がある。今後予定されている国際共同研究（International GBS Outcome Study : IGOS)によっておそらく結論は得られるものと思われる。

文献

1. Ogawara K, Kuwabara S, Mori M, et al. Axonal Guillain-Barré syndrome: relation to anti-ganglioside antibodies and Campylobacter jejuni infection in Japan. *Ann Neurol*. 2000;48:624-31.
2. Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Ann Neurol*. 1998;44:780-8.
3. Sekiguchi Y, Uncini A, Yuki N, et al. Antiganglioside antibodies are associated with axonal Guillain-Barré syndrome: a Japanese-Italian collaborative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:23-8.
4. Susuki K, Rasband MN, Tohyama K, et al. Anti-GM1 antibodies cause complement-mediated disruption of sodium channel clusters in peripheral motor nerve fibers. *J Neurosci*. 2007;27:3956-67.

健康危険情報

なし

知的所有権の出願・登録状況

特許取得・実用新案登録：なし

Guillain-Barré 症候群、Fisher 症候群における抗ガングリオシド抗体 IgG サブクラスと補体活性化能に関する検討

研究協力者 海田 賢一¹⁾

共同研究者 汐崎 祐¹⁾、木村文彦¹⁾、鎌倉 恵子²⁾、桑原 基³⁾、楠 進³⁾

研究要旨

Guillain-Barré 症候群(GBS)および Fisher 症候群(FS)の神経障害作用は抗ガングリオシド(GS)抗体を介した補体介在性神経障害が主体と考えられている。今回抗 GS 抗体による補体介在性神経障害に影響する因子として抗 GS 抗体 IgG サブクラスによる補体活性化能の違いについて検討した。抗 GS-IgG 抗体陽性 GBS35 例および FS19 例を対象に、患者精製 IgG を用いて ELISA 法にて膜障害性複合体(C5b-9)に対する OD 値を測定し、補体活性化能とした。各患者抗 GS 抗体の IgG サブクラスを決定し、補体活性化能、抗 GS 抗体価、臨床症状、電気生理学的特徴と比較検討した。GBS では抗 GS 抗体は補体活性化能と相関し($p=0.028$)、IgG1 抗体優位群では補体活性化能とピーク時重症度に正の相関関係を認めた($p=0.015$)。IgG1 優位 GBS で高頻度に pure motor variant を呈していた($p=0.028$)。FS では補体活性化能と抗 GS 抗体価に相関関係はなく、臨床症状とサブクラスの関係も認められなかった。IgG1 優位 GBS では抗 GS 抗体を介した補体介在性神経障害が主な病態であることが推察されるが、FS や IgG3 優位 GBS では補体非介在性神経障害も関与している可能性がある。

研究目的

近年の研究から抗ガングリオシド (GS) 抗体陽性ギラン・バレー症候群(GBS)では抗 GS 抗体による補体介在性神経障害が主体であると考えられ、古典的経路の活性化が推測されている。これまで GBS の重症化に関連する因子がいくつか報告されているが、今回 GBS の神経障害の程度に関連する因子の一つとして抗原抗体反応に伴う補体活性化の強さを考え、個々

の抗 GS 抗体の補体活性化能を測定し、IgG サブクラス及び臨床像との相関を検討した。

研究方法

対象は 2005 年 3 月～2011 年 8 月に収集した GBS およびフィッシャー症候群 (FS) 患者のうち抗 GS-IgG 抗体陽性例 54 例(GBS35 例、FS19 例)。これらの血清で GS 単独抗原に対して ELISA 法にて抗体活性を測定した。使用した GS 抗原は GM1・GM2・GD1a・GD1b・GT1a・GT1b・GQ1b・GalNAc-GD1a の 8 種であり、これらの中の 2 種と組み合わせた GS 複合体に対する IgG 抗体も測定した。[IgG の

1) 防衛医科大学校内科 3 神経内科

2) 東京工科大学医療保健学部理学療法学科

3) 近畿大学神経内科

精製] 急性期患者血清から Melon Gel Kit を用いて IgG を精製した。[IgG サブクラスの同定] IgG 抗 GS 抗体の IgG サブクラス (IgG1～IgG4) に対する特異抗体を用いて OD(optical density)値を測定し、最も高い OD 値を持つものを優位なサブクラスと定義した。[補体活性化能の測定] 各患者の抗 GS 抗体のうち、最も高い補正 OD 値を持つ抗体に関して補体活性化能を評価した。各患者血清から精製した IgG を GS に反応させ、補体源として健常ドナー希釈血清を加えた。最終産物である膜障害性複合体(C5b-9)に対する抗体の OD 値を測定し、陰性コントロール (健常ドナーの精製 IgG を同様の手順で測定)を除いたものを補体活性化能とした。抗 GS 抗体 IgG サブクラスと抗 GS 抗体活性、補体活性化能を各患者群の臨床症状と検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は防衛医科大学校の倫理委員会において承認を受けた。プライバシーの配慮に十分配慮した。

研究結果

(1) GBS 患者で抗 GS 抗体は IgG1 が優位に上昇している例は 17 例、IgG3 優位例が 18 例で、FS 患者では IgG1 が優位例は 7 例、IgG3 優位例は 12 例だった。IgG2 もしくは IgG4 が優位な例は認められなかった。先行感染の種類、GBS/FS の臨床病型はいずれも IgG サブクラスと相関を認めなかった。抗 GM1 抗体、抗 GalNAc-GD1a 抗体陽性例は IgG1 優位 GBS 群に多かった (IgG1 優位群 9 例、IgG3 優位

群 5 例)。GBS では IgG1 優位例は女性に有意に多く ($p=0.012$)、感覚障害を欠く傾向が認められた ($p=0.028$)。IgG サブクラスによる治療回数および治療効果の差はなかった ($p=0.19$)。電気生理学的所見の比較では軸索障害 (2 例) は共に IgG1 優位であったが、有意差はなかった。

(2) 補体活性化能との検討では、GBS 患者で抗 GS 抗体活性と補体活性化能に正の相関を認め ($p=0.028$)、特に抗 GM1 抗体で明らかであった ($p=0.018$)。GS 抗体価と補体力価の間では GBS 患者において正の相関を認めたが、FS 患者は相関を認めなかった。GBS 患者のピーク時の重症度 (F-score) と補体活性化能に相関関係を認めなかったが、サブ解析で IgG1 優位群にのみ補体活性化能と重症度に正の相関関係 ($p=0.015$) を認めた。GBS/FS とも補体活性化能に IgG サブクラスによる差を認めなかった。

考察

IgG1 抗 GS 抗体陽性 GBS は IgG3 抗 GS 抗体例と比し回復の遅いことが報告されている¹⁾。今回の検討では IgG1 優位群と IgG3 優位群にピーク時重症度には差はみられなかった。

GBS の IgG1 優位群では補体活性化能と F-score に相関があり、IgG1 抗 GS 抗体陽性 GBS では抗体の補体活性化能が神経障害の程度を規定すると考えられ、補体介在性神経障害作用が中心的役割を担っていると推察される。IgG1 優位 GBS では pure motor GBS と関連する抗 GM1 抗体、抗 GalNAc-GD1a 抗体が高頻度であり (IgG1 優位群 53%、IgG3 優位群

28%)、感覚障害を欠く傾向があることから、IgG1 抗体は pure motor GBS の発症に関連している可能性がある。我々の検討では既存の報告²⁾と異なり、先行感染と IgG サブクラスの間に関連が見られなかったが、対象となった抗 GS 抗体の種類が多様性や症例数が影響している可能性があり今後症例を増やして検討する必要がある。IgG3 優位 GBS および FS では補体活性化能と臨床的重症度の関連が認められず、補体非介在性神経障害の可能性も考えられる。今後個々の抗 GS 抗体、抗 GS 複合体抗体における検討も行う予定である。

結論

IgG1 サブクラス優位の GBS では補体介在性神経障害が神経障害作用の主体と考えられ、補体活性化能と重症度は正の相関をもつ。

文献

- 1) Jacobs BC, et al. Subclass IgG to motor gangliosides related to infection and clinical course in Guillain-Barré syndrome. J Neuroimmunol 2008; 194: 181-190.
- 2) Koga M, et al. Anti-GM1 antibody IgG subclass. A clinical recovery predictor in Guillain-Barré syndrome. Neurology 2003; 60: 1514-18

健康危険情報

無し

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

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

研究分担者 神田 隆¹

共同研究者 ○齋藤和幸^{1,2}, 清水文崇¹, 古賀道明¹, 佐野泰照¹, 春木明代¹, 前田敏彦¹
安部真彰¹, 田崎彩子¹, 鈴木聖子³, 楠 進³

研究要旨

【目的】Bickerstaff 型脳幹脳炎 (BBE) と Miller Fisher 症候群 (MFS) 患者血清が血液脳関門 (BBB) と血液神経関門 (BNB) の破綻をきたす分子メカニズムについて検討した。【対象・方法】ヒト脳由来微小血管内皮細胞株 (TY10) 及びヒト末梢神経由来微小血管内皮細胞株 (PnMECs) に BBE 患者血清 11 例, MFS 患者血清 10 例, 正常血清 8 例を作用させた。(1) 両患者血清 3 例ずつを両細胞株に作用させて, 電気抵抗 (TEER) 値を測定した。(2) 盲検性を確保して残り 15 例の患者血清を TY10 に作用させて TEER 値を測定した。(3) tight junction (TJ) 関連蛋白分子 (claudin-5/occludin) 蛋白量の変化を western blot 法 (WB) で検討した。(4) matrix metalloproteinases (MMP) 阻害剤 GM6001 とともに BBE 患者血清を TY10 に作用させて TEER 値と claudin-5 蛋白量の変化を WB で検討した。(5) MMP-9/MMP-2 の mRNA 発現量と蛋白量の変化を real-timePCR 法及び WB で検討した。【結果】(1, 2) BBE 患者血清により TY10 の TEER 値が低下した。(3) BBE 患者血清により TY10 の claudin-5 蛋白量が低下した。(4) GM6001 により BBE 患者血清を作用させた TY10 の TEER 値と claudin-5 蛋白量が上昇した。(5) BBE 患者血清により TY10 の MMP-9 の mRNA 発現量と蛋白量が有意に増加した。【結論】BBE の患者血清は BBB を破綻させる。この機序として, 脳微小血管内皮細胞から autocrine に産生される MMP-9 が関与している可能性が考えられた。

研究目的

BBE と MFS はどちらも抗ガングリオシド抗体 (IgG 抗 GQ1b 抗体) が高率に検出され, 非常に類似した免疫学的機序を背景としていると考えられているが, 両者の臨床症状は大きく異なる。BBE の剖検例では脳幹部に血管周囲のリンパ球集簇が証明されてお¹⁾, BBB の破綻が発症と増悪の鍵となる可能性が想定される

が, MFS の剖検例では脳幹や小脳に変化はなく, 坐骨神経の血管周囲にわずかなリンパ球浸潤を伴うことが示されているもの²⁾, 両者の臨床症状の差を起す原因は明らかでない。また近年 BBB や BNB の破壊に MMP-9 や MMP-2 が関与するとされ, TJ を破壊して BBB 及び BNB の機能障害をきたすメカニズムが推測されている。そこで本年度の研究内容は, 「BBE と MFS の臨床症状の違いが, 患者血清による BBB 及び BNB 透過性への影響の違いに起因する」という仮説を立てて, BBE 患者血清と MFS 患者血清が BBB と BNB の破綻をき

1) 山口大学大学院医学系研究科神経内科学

2) 東京医科歯科大学大学院医学系研究科脳神経病態学

3) 近畿大学医学部内科学講座神経内科部門

たす分子メカニズムを検討した。

研究方法

対象: 当院及び近畿大学神経内科にて確定診断した BBE 患者 11 例と MFS 患者 10 例の血清を対象とした。BBE 血清 11 例のうち 8 例で、MFS 血清 10 例のうち 9 例で IgG 抗 GQ1b 抗体が陽性であった。両患者血清を山口大学神経内科で樹立した TY10 と PnMECs に作用させた。(1) BBE/MFS 血清 3 例ずつをそれぞれ TY10/PnMECs に作用させて TEER 値を測定した。(2) 用いる血清が BBE/MFS 患者由来のいずれかがわからない状況下で盲検性を確保して、残り 15 例の血清を TY10 に作用させて TEER 値を測定した。(3) BBE/MFS 血清 3 例ずつをそれぞれ TY10/PnMECs に作用させて claudin-5 と occludin の変化を WB で検討した。(4) BBE/MFS 血清 3 例ずつを GM6001 とともに TY10 に作用させて TEER 値及び claudin-5 の変化を WB で検討した。(5) BBE/MFS 血清 3 例ずつをそれぞれ TY10/PnMECs に作用させて MMP-9/MMP-2 mRNA の発現量及び蛋白量変化を real-time PCR 法と WB で解析した。

(倫理面への配慮)

血清の採取に当たり、山口大学及び近畿大学医学部倫理委員会による承認を得た後、研究への協力を文書で説明して同意を得た。個人が特定できないようサンプルを匿名化し、プライバシーの保護に万全を尽くした。

研究結果

(1) BBE の患者血清を作用させた TY10 の TEER 値が有意に低下した。(2) 盲検的に BBE 患者血清を作用させても TY10 の TEER 値は有意に低下した。(3) BBE の患者血清を作用させた TY10 の claudin-5 蛋白量が有意に低下した。(4) GM6001 投与下で BBE 患者血清を

作用させた TY10 の TEER 値及び claudin-5 蛋白量が有意に増加した。(5) BBE 患者血清を作用させた TY10 の MMP-9 mRNA 発現量及び蛋白量が有意に増加した。(1)-(5)全てにおいて、BBE 患者血清を作用させた PnMECs、また MFS 患者血清を作用させた TY10/PnMECs の TEER 値、TJ 関連分子蛋白量及び MMP-9/2 の mRNA 発現量/蛋白量に変化はなかった。

考察

BBE の患者血清が BBB の機能を破綻させることが明らかとなった。BBE 患者血清を作用させると BBB 構成内皮細胞の MMP-9 の mRNA 発現量及び MMP-9 蛋白量が増加したことから、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。

結論

液性因子により脳微小血管内皮細胞から autocrine に産生される MMP-9 が BBE と MFS での BBB 破綻の差異を規定し、これが両者の臨床症状の違いに関与している可能性が考えられた。

文献

(1) Odaka et al. Brain 2003., Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain Barré syndrome. Brain 2003; 126: 2279-90

(2) Phillips MS et al., Neuropathological findings in Miller Fisher syndrome. JNNP 1984; 47: 492-5

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

急性自律性感覚性運動性ニューロパチー (AASMN) 患者血清中の自己抗体の検索

分担研究者 荻野美恵子¹⁾

共同研究者 南 尚²⁾、長塩 亮^{2,3)}、金澤直美¹⁾、入江幸子¹⁾、佐藤雄一^{2,3)}

研究要旨

急性自律性感覚性運動性ニューロパチー(AASMN)は発症機序のひとつとして何らかの免疫学的機序の関与が考えられているが、疾患に関連した自己抗体は検出されていない。今回、プロテオミクス解析を用いてヒト神経芽細胞腫由来細胞株に対する AASMN 患者血清中の自己抗体の探索を行い、標的抗原の同定を試みた。AASMN 患者群のみで反応を示す蛋白質スポットが 15 個検出され、7 スポットについて蛋白質を同定した。同定した蛋白質の中には Collapsin response-mediator protein (CRMP)-5 など抗神経細胞抗体の標的抗原が含まれていた。今後、症例を蓄積するとともに、リコンビナント蛋白質を合成し、検出した自己抗体の疾患特異性、病態意義について検討する。

研究目的

急性自律性感覚性運動性ニューロパチー (AASMN)は、比較的稀な疾患であり、症例報告は散見されるものの、病因については明らかにされていない。急性に発症し、髄液中の蛋白細胞解離を認めることから、ギラン・バレー症候群(GBS)と類似した自己免疫的機序の関与が推測されているが、疾患に関連する自己抗体は見つかっていない。今回、神経糖脂質および神経蛋白を抗原として AASMN 患者血清中の自己抗体の検出と標的抗原の同定を試みた。

対象および研究方法

対象は臨床経過から AASMN と診断された患者血清 2 例と疾患コントロールとして GBS・Fisher 症候群(FS)患者血清 4 例(抗 GM1 抗体陽性 GBS 2 例、抗 GQ1b 抗体陽性 FS 2 例)、多発性硬化症(MS)患者 4 例。正常コントロールとして 4 例の血清を使用した。

神経糖脂質抗原としては、各種ガングリオシド(GM1, GD1b, GQ1b, GD1a, GT1b, GM2, GT1a, GalNAc-GD1a, GM1/GQ1b, GM1/GD1a, GD1a/GD1b, GM1/GalNAc

-GD1a)を抗原とした ELISA を用いて検索した。

神経蛋白抗原としてヒト神経芽細胞腫由来細胞 (SK-N-SH)をホモジネートし、蛋白質を抽出後、蛋白質抽出物 140 μ g を用いてアガロース二次元電気泳動法(2-DE)により 5 枚のゲルを作製し、1 枚のゲルは CBB 染色により蛋白質スポットの可視化を行った。残りのゲルは蛋白質をメンブレンに転写後、疾患ごとに混合した患者血清を一次抗体に用いた免疫ブロット法(IB 法)を行い、血清中に含まれる自己抗体を検出した。メンブレン上で各群の自己抗体の反応を比較し、AASMN 患者血清のみで反応が認められたスポットについて CBB 染色を行ったゲルから対応する抗原スポットを切り出し、トリプシンによるゲル内消化後 MALDI-TOF/TOF-MS を用いて抗原の同定を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は北里大学の倫理規定を遵守して行った。患者へのインフォームドコンセントのもと収集された検体を使用し、個人情報、プライバシーの保護には十分に配慮した。

1) 北里大学医学部神経内科学

2) 北里大学医療系研究科応用腫瘍病理学

3) 北里大学医療衛生学部臨床検査学

研究結果

AASMN 患者血清中の抗ガングリオシド抗体については、1 例の急性期血清中で IgM および IgG 抗 GM2 抗体が陽性で、約 3 週間後には陰性化していた。他の 1 例は今回検索した範囲では陰性であった。

ヒト神経芽細胞腫由来細胞から抽出した蛋白質を 2-DE にて展開し、2 例の AASMN 患者の混合血清を用いて IB 法を行なった結果、27 個の蛋白スポットが検出された。GBS・FS 群、MS 群、正常コントロール群と反応を比較したところ、AASMN 群のみに認められたスポットは 15 個であった。

これらの 15 スポットについて質量分析を行い、Heat shock 70kDa protein 4 (HSPA4)、Neurofilament light polypeptide (NEFL)、Collapsin response-mediator protein (CRMP)-5 など 7 個の蛋白質を同定した (表 1)。

同定した 7 個の蛋白質を Human Protein Reference Database で検索したところ、全ての蛋白質が細胞内に局在していた。

考案

AASMN 患者血清中の自己抗体が認識する 7 個の蛋白質を同定したが、HSPA4、NEFL は炎症性疾患に多く認められる自己抗体の標的抗原であり、AASMN においても、二次的な炎症反応を反映していると考えられる。

CRMP-5 は傍腫瘍性神経症候群で認められる抗神経細胞抗体の標的抗原であり、神経障害に関与している可能性はあるが、AASMN の病態との関連を直接説明でき得るものではない。

今回、同定した蛋白質は、細胞内に局在していたが、これまでの報告から、細胞表面分子の方が抗神経抗体の標的となりやすく、今後、細胞の膜分画や自律・後根神経節組織を抗原に用いて解析を行う必要がある。

結論

プロテオミクス解析を用いて AASMN 患者血清中の自己抗体の検出を試み 7 個の蛋白質を同定した。今後、症例を蓄積するとともに、リコンビナント蛋白質を合成し、検出した自己抗体の疾患特異性、病態意義に関する検討が必要である。

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

表 1:AASMN患者血清中に検出された自己抗体

1	HSPA4	Heat shock 70 kDa protein 4	Chaperone activity	Metabolism	Cytoplasm
2	NEFL	Neurofilament light polypeptide	Structural molecule activity	Cell growth and/or maintenance	Cytoplasm
3	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-
5	HNRPQ	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein Q	RNA binding	mRNA processing	Nucleus
6	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-
8	CRMP5	Collapsin response mediator protein 5	Hydrolase activity	Metabolism	Cytoplasm
9	HNRNP R	Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein R	RNA binding	mRNA processing	Nucleus
10	AIFM1	Apoptosis-inducing factor 1, mitochondrial	Oxidoreductase activity	Cell communication	Mitochondrion
11	-	-	-	-	-
12	C22orf28	tRNA-splicing ligase RtcB homolog	unknown	unknown	Cytoplasm
13	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-

GM1-GD1a hybrid dimer に対する抗 GM1/GD1a 複合体抗体の反応性の検討

研究分担者 楠 進¹⁾

共同研究者 桑原基¹⁾、Laura Mauri²⁾、海田 賢一³⁾、Sandro Sonnino²⁾

研究要旨

Guillain-Barré 症候群(GBS)や Fisher 症候群において 2 種のガングリオシドによるガングリオシド複合体(GSCs)に対する抗体がみられる事があるが、実際の細胞膜上の GSCs の構造の詳細は不明であり、解析には困難を伴う。そこで今回 GM1-GD1a hybrid dimer を作成し、12 例の抗 GM1/GD1a 複合体抗体陽性患者の血清を用いて、GM1-GD1a hybrid dimer 抗原に対する抗体活性を ELISA で検討した。12 例中 10 例で GM1-GD1a hybrid dimer に対する抗体活性を認め、その反応は TLC 免疫染色でも確認できた。しかし 2 例は GM1-GD1a hybrid dimer に対して抗体活性を認めず、同時に GQ1b と GT1a に対する抗体活性が認められた。そこで、この 2 例の血清を用いて GQ1b 及び GM1/GD1a で吸収試験を行ったところ、GQ1b 及び GM1/GD1a どちらで抗体を吸収しても両方に対する抗体活性が吸収され、この抗体は GQ1b と GM1/GD1a どちらにも反応する抗体であると考えられた。GM1-GD1a hybrid dimer は GM1/GD1a 複合体の糖鎖構造をほぼ再現するものと考えられ、今後 GSCs の詳細な構造解析や、抗 GSCs 抗体によるニューロパチーの発症機序の解明に有用と考えられる。

研究目的

Guillain-Barré 症候群(GBS)では、その約 60%で急性期患者血清中にガングリオシドに対する抗体がみられる事が知られている。我々は近年、単独のガングリオシドには全く、もしくはほとんど反応しないが、2 種のガングリオシドを混合した抗原(ガングリオシド複合体、GSCs)に特異的に反応する抗体の存在を見出した。ガングリオシドは細胞膜上に糖鎖を外へ出す形で存在しそれらは集簇してラフトを形成する。この際に隣接する 2 種類

のガングリオシドが一部構造変化を伴って新たなエピトープを形成し、標的抗原となっていると考えられる。しかし実際の細胞膜上の GSCs の構造は未だ不明であり詳細は分かっていない。現在 GSCs に対する抗体は ELISA では 2 種の抗原を混合しその混合抗原に対する反応を、TLC 免疫染色では 2 種の抗原がオーバーラップした部分の反応を検出しているが、動物での抗 GSCs 抗体作成や GSCs の詳細な構造解析には困難が伴う。そのため共同研究者の Sonnino らは 2 種のガングリオシド GM1 と GD1a を結合させたガングリオシド hybrid dimer を作成した。そこで抗 GM1/GD1a 複合体抗体陽性血清における、GM1-GD1a hybrid dimer 抗原に対する抗体

1) 近畿大学医学部神経内科

2) Department of Medical Chemistry,
Biochemistry and Biotechnology,
University of Milan

3) 防衛医大内科学 3 神経内科

活性の有無を検討した。

研究方法

GM1 と GD1a を結合させた GM1-GD1a hybrid dimer、および GM1-GM1 dimer、GD1a-GD1a dimer はミラノ大学で作成された。以前に当科の測定で抗 GM1/GD1a 複合体抗体陽性であった 12 例の GBS 患者血清を用いて、GM1 単独抗原、GD1a 単独抗原、GM1/GD1a 混合抗原、GM1-GM1 dimer、GD1a-GD1a dimer、GM1-GD1a hybrid dimer に対する抗体活性を ELISA で測定し比較検討した。

研究結果

抗 GM1/GD1a 複合体抗体陽性 GBS12 例中 10 例において GM1-GD1a hybrid dimer に対する抗体活性を認め、GM1/GD1a 混合抗原と同程度の OD 値が得られた。この反応は TLC 免疫染色でも確認できた。しかし 2 例においては GM1/GD1a 混合抗原には強い反応を認めたが GM1-GD1a hybrid dimer には反応しなかった。それら 2 例では、同時に GQ1b、GT1a に対する抗体活性も認められた。そこで、その 2 例の血清を用いて GQ1b 及び GM1/GD1a で吸収試験を行ったところ、GQ1b 及び GM1/GD1a どちらで吸収しても両方に対する抗体活性が吸収されることが確認された。

考察

2 種のガングリオシドを結合させた GM1-GD1a hybrid dimer に対して、抗

GM1/GD1a 複合体抗体陽性の 12 例中 10 例で強い反応を認めたことから、GM1-GD1a dimer は GM1/GD1a 複合体類似の構造を有することが確認された。したがって、GM1-GD1a hybrid dimer を用いることにより、特異抗体の作成や詳細な構造解析が可能となると考えられる。GM1-GD1a hybrid dimer に対する抗体活性を認めなかった 2 例の血清中の抗体は、吸収試験の結果 GQ1b 及び GM1/GD1a のどちらにも反応する抗体と考えられ、GM1/GD1a 複合体と GM1-GD1a hybrid dimer の微細な構造の違いが考えられた。

結論

1. GM1-GD1a hybrid dimer は GM1/GD1a 複合体の構造をほぼ再現するものである。
2. 一部の GM1/GD1a 複合体抗体は、GM1-GD1a hybrid dimer に反応せず、GQ1b に反応する。
3. ガングリオシド hybrid dimer は、GSCs の詳細な構造解析や、抗 GSCs 抗体によるニューロパチーの発症機序の解明に有用と考えられる。

文献

1. Mauri L, et al. Glycobiology. 2012;22:352-60.

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 (GBS) における A 波：電気生理学的サブタイプ・遠位潜時の経時変化・抗ガングリオシド抗体との相関

研究分担者 園生雅弘¹

共同研究者 角谷彰子^{1,2}、川上真吾^{1,3}、内堀歩⁴、海田賢一²、千葉厚郎⁴

研究要旨

複合筋活動電位 (CMAP) と F 波の中間に出現する A 波は、脱髄との関連を示唆する報告があるが、これまで十分に検討されていない。本研究では Guillain-Barré 症候群 (GBS) における A 波と電気生理学的分類、抗ガングリオシド抗体、遠位潜時の経時変化の関係について検討した。対象は GBS 30 例、Ho (1995) の基準を用いて AIDP、AMAN、unclassified に分類した。A 波は上肢のピーク 3 個以上のものを「豊富な A 波」と定義し主たる検討対象とした。結果として、発症 3~6 週における豊富な A 波は、non-AIDP や抗体陽性者では 1 例も認められなかったが、AIDP の 64%、抗体陰性者の 60% で認めた。正中神経の遠位潜時は A 波を認めなかった群は早期に正常化したのに比し、豊富な A 波を認めた群では進行性の遠位潜時の高度延長を認めた。これは、電気生理学的分類、抗ガングリオシド抗体の有無で分けた場合より明確な対応であった。A 波は抗体に媒介されない脱髄性障害をより正確に反映する電気生理学的マーカーとして期待される。

研究目的

A 波は、F 波検査時に、複合筋活動電位 (CMAP) と F 波の中間潜時に主に認められる後期成分である。これまでも A 波が脱髄と関連する可能性、Guillain-Barré 症候群 (GBS) の急性期において豊富な A 波が認められることなどが報告されてきた。しかしながら実際に GBS において、脱髄型ないし軸索型という電気生理学的分類と、A 波との関係について検討した報告はない。我々は 2009 年に本学会

議に GBS における A 波と電気生理学的サブタイプの関係について報告した。今回は解析方法を再検討し、さらに、抗ガングリオシド抗体、正中神経遠位潜時の推移との相関についても検討を加えた。

研究方法

(1) 対象：2004 年から 2010 年の間に帝京大学病院神経内科に入院し、発症 3~6 週間に少なくとも一度神経伝導検査を施行した GBS 症例 30 例 (男:女=21:9、年齢 43.7±19.5 歳)。各症例の発症 3~6 週の神経伝導検査 (NCS) の結果から Ho (1995) の基準に従って、AIDP、AMAN、unclassified に分類した。

(2) 方法：正中・尺骨・脛骨の 3 神経の F 波検査を後方視的に検討し、CMAP と F 波の中間

-
- 1) 帝京大学医学部神経内科
 - 2) 防衛医科大学校内科 3
 - 3) 大森赤十字病院神経内科、
 - 4) 杏林大学神経内科

潜時に認められる再現性のある成分すべてを A 波と定義した。「豊富な A 波」を上肢の神経、脛骨神経それぞれ別々に定義したが、本研究ではより客観性の高い、上肢の豊富な A 波 (A 波ピーク 3 個以上) を主たる検討対象とした。A 波は発症 1、2 週と、発症 3～6 週とに分けて評価した。また、急性期血清を用いて抗ガングリオシド抗体を測定し、IgG クラスの抗体を病的と判断した。

(倫理面への配慮)：後ろ向き研究として、当該施設倫理委員会の承認を得た。

研究結果

Ho 基準により 14 名が AIDP、7 名が AMAN、9 名が unclassified と分類され、後二者を 16 名の non-AIDP とした。発症 3～6 週における上肢での豊富な A 波は、AIDP の 64%、non-AIDP の 0% で認められた。発症 1, 2 週には、non-AIDP でも 29% の例で豊富な A 波を認めた。IgG 型抗ガングリオシド抗体は 30 名中 15 名で検出された。抗体陽性者は、AIDP 27%、non-AIDP 73%、抗体陰性者は AIDP 67%、non-AIDP 33%、と、AIDP において抗体陰性患者が有意に多かったが、その関連はさほど強くなかった。一方、発症 3～6 週の上肢の豊富な A 波は、抗体陽性者の 0%、陰性者の 60% に認められた。正中神経の遠位潜時の経時変化と A 波の有無の相関について検討すると、A 波を認めない群は早期に遠位潜時が正常化したのに比し、豊富な A 波を認めた群では発症後約 4 週まで進行する遠位潜時の高度延長を認めた。AIDP vs. non-AIDP、抗体の有無で同様に検討したが、A 波の有無で分けた場合が、遠位潜時の推移

の違いと最も良く対応していた。

考察

A 波の機序としては様々な説があったが、今日では軸索のある部位が活動電位通過後再発火する proximal re-excitation が主たる起源と考えられており、節性脱髄による電気的不均一性があれば proximal re-excitation が起こることが示されている (Howe et al., 1976)。今回の我々の検討で発症 3～6 週の豊富な A 波は、既存の電気生理学的分類よりも、抗ガングリオシド抗体の有無や正中神経の遠位潜時の経時変化と密接に関連していた。このことから、豊富な A 波は、既存の電気生理学的診断基準では表現しきれない、抗体に媒介されない脱髄性機序の存在をより正確に反映している可能性がある。一方発症 1, 2 週では、non-AIDP や抗体陽性例にも豊富な A 波が認められ、急性期にはこのような軸索型の例でも軸索機能障害によって脱髄類似の所見を呈することに対応しているものと考えられた。

結論

- 1) GBS において、豊富な A 波は、電気生理学的分類での AIDP、抗ガングリオシド抗体陰性、遠位潜時の経時的延長と密接な関連を示した。
- 2) 豊富な A 波は、GBS における脱髄性障害を正確に反映する、簡便な電気生理学的マーカーとして期待される。

健康危険情報：なし

知的財産権の出願・登録状況：なし

神経超音波検査による AIDP と AMAN の神経断面積の相違に関する検討

研究分担者 郡山達男¹⁾
共同研究者 杉本太路²⁾, 越智一秀²⁾, 上野弘貴²⁾, 中村毅²⁾, 高橋哲也²⁾,
大槻俊輔²⁾, 山脇健盛²⁾, 松本昌泰²⁾

研究要旨

超音波診断装置を用いてギラン・バレー症候群 (GBS) における発症早期の神経肥厚の有無ならびにそのパターンを retrospective に解析した。GBS 患者 9 名を慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) 患者 15 名と比較し, GBS 患者はさらに acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) 5 例, acute motor axonal neuropathy (AMAN) 4 例に分けた。測定した正中神経および尺骨神経の部位を, 生理的絞扼部, 中間部および頸神経根部に分け, それぞれ絞扼部断面積の和, 各神経中間部断面積最大値の和, hypertrophy score で比較した。AIDP では, 生理的絞扼部神経断面積の和が AMAN に比し有意に大きく, 神経肥厚の程度が強くなっていることが示唆された。次に神経断面積と神経伝導検査 (NCS) 各脱髄パラメータとの関連を検討した。GBS 全例ならびに CIDP は超音波検査実施前後 10 日以内に NCS を施行している 11 例を対象に評価した。全例での検討では正中神経断面積と NCS 各脱髄パラメータにのみ相関を認めしたが, 各病型別の検討や尺骨神経においては明らかな相関を認めなかった。今後症例数を増やしてさらに検討を進めていく必要がある。

研究目的

神経超音波検査は非侵襲的に神経の形態評価をすることが可能である。多くの末梢神経で描出可能であり, CIDP, Charcot-Marie-Tooth 病 type 1A, 手根管症候群, 肘部管症候群など多くの疾患で神経肥厚が確認され, 補助診断に有用とされてきた。しかし, GBS では神経肥厚がみられるかどうか十分な検討がされていない。本研究では GBS における発症早期の神経肥厚の有無ならびにそのパターンを超音波検査を用いて retrospective に解析した。

研究方法

対象は 2006 年 4 月から 2011 年 8 月までに当院に入院もしくは通院歴があり, 各診断基準^{1), 2)}を確実に満たし, 神経超音波検査を実施できた患者とし, GBS 患者 9 名 (範囲 22-83 歳, 中央値 56 歳; 男性 6 名) で, CIDP 患者 15 名 (範囲

30-83 歳, 中央値 56 歳; 男性 11 名) と比較した。GBS 患者はさらに電気生理学的診断基準である Ho の診断基準³⁾を用いて AIDP 5 例, AMAN 4 例に分けた。CIDP は 1 例のみ MADSAM で, 残りの症例はすべて typical CIDP であった²⁾。

超音波診断装置は Toshiba SSA-770A を使用し, 中心周波数 12MHz のリニアプローブを用いた。神経断面積は神経上膜に相当する高信号をトレースし, その面積を求めた。両側正中神経, 両側尺骨神経, 両側頸神経根を測定対象とした。多巣性の神経肥厚を想定して, いずれの神経も複数か所で測定した。頸神経根については C5, C6 の長軸像での断面距離を 3 か所測定し, その平均を直径と定義した。既報⁴⁾に準じ, 両側 C5 および C6 の直径の総和を頸神経根における hypertrophy score とした。生理的絞扼部 (手根管および Guyon 管部), 上腕より末梢の絞扼部を除く部位 (中間部) および 頸神経根部 に分け, それぞれ絞扼部断面積の和, 各神経中間部断面積最大値の和, hypertrophy score で比較した。

1) 広島市立広島市民病院 神経内科

2) 広島大学大学院 脳神経内科学

(倫理面への配慮)

本研究は厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」に則って実施し、広島大学疫学研究倫理審査委員会の審査を受け承認を得ている。匿名化を行った上で解析を行うなど個人情報保護については十分な配慮を行った。

研究結果

GBS 全体と CIDP を対象として、絞扼部神経断面積の和、ならびに各神経中間部最大値の和を比較したが、GBS 全体では CIDP と末梢神経の神経肥厚の程度に有意差を認めなかった。そこで、GBS をさらに AIDP と AMAN に分けて検討すると、AIDP では、生理的絞扼部神経断面積の和が AMAN に比し有意に大きく、神経肥厚の程度が強くなっているものと思われた(図 1)。各神経中間部最大値の和では有意差を認めなかったが、AMAN では中間部で神経肥厚が他と比べて軽度になる傾向がみられた。頸神経根部において検査を施行できた AIDP 3 例、AMAN 2 例において hypertrophy score を算出し CIDP 15 例と比較したところ、神経肥厚の程度に有意差を認めなかった。

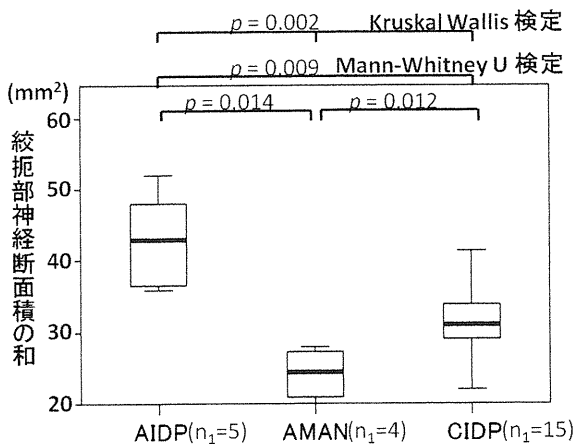


図 1. AIDP, AMAN, CIDP における絞扼部神経断面積の和 (n₁: 症例数)

次に神経肥厚の程度と NCS のパラメータに相関がないかどうかを GBS 全例ならびに CIDP では超音波検査実施前後 10 日以内に NCS を施行

している 11 例を対象に評価した。正中神経、尺骨神経に対して本検討の対象疾患全体、および各病型に分けて検討を行った。対象疾患全体で検討を行ったときにのみ、正中神経断面積と NCS 各脱髄パラメータに相関を認めたが(図 2)、各病型別の検討や尺骨神経においては明らかな相関を認めなかった(表 1)。

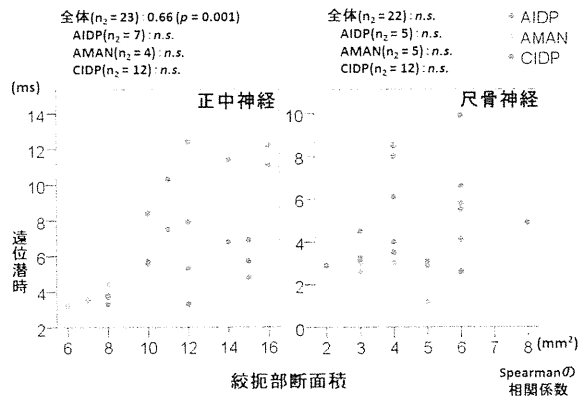


図 2. GBS 各病型および CIDP における遠位潜時と絞扼部断面積との関連 (n₂: 検討した神経の本数)

表 1. NCS 各脱髄パラメータと対応する断面積との関連 (Spearman 相関係数)

断面積	病型	遠位潜時	運動神経伝導速度	伝導ブロック
正中神経	全体	0.66**	-0.47*	-0.44*
	AIDP	n.s.	n.s.	n.s.
	AMAN	n.s.	n.s.	n.s.
	CIDP	n.s.	n.s.	n.s.
尺骨神経	全体	n.s.	n.s.	n.s.
	AIDP	n.s.	n.s.	n.s.
	AMAN	n.s.	n.s.	n.s.
	CIDP	n.s.	n.s.	n.s.

*: p < 0.05, **: p < 0.01, n.s.: 相関なし

考察

本研究では、GBS 全体では CIDP と同様に肥厚が認められることが示されたものの、CIDP との有意差は明らかではなかった。Zaidman ら⁵⁾は、末梢神経超音波検査を用いた検討において、本研究と同様に CIDP, GBS のいずれにおいても神経肥厚を認めることを示しているものの、本研究と異なり CIDP でより強いと報告している。しかし、GBS を病型別に分けた検討はなされて

いない。本検討では症例数は少ないものの、生理的絞扼部での神経断面積がAIDPではAMANに比し有意に大きくなるという結果であったことから、特に急性期のAIDPにおいては生理的絞扼部位を中心に、少なくともCIDPと同等の肥厚が認められるものと考えた。

神経断面積とNCSパラメータの関連については、過去にCIDP⁵⁾とMMN⁶⁾に対して検討が行われている。Zaidmanら⁵⁾は運動神経伝導速度とそれに対応する神経断面積が負の相関を示したことを報告しているが、Beekmanら⁶⁾の検討では有意な相関は示されなかった。本検討では、対象症例すべてを検討した場合、正中神経に限って各脱髄パラメータと相関を認めた。このことは神経断面積の増加が脱髄によって生じている可能性を示唆している。しかし、疾患毎の検討では関連が認められなかったことから、単純に脱髄に対応して神経断面積の増加が生じるのではなく、各疾患の病態により異なる可能性があるものと思われた。また、尺骨神経では相互に全く関連を認めなかったことは、解剖学的要因が関与している可能性がある。本検討では対象症例数が比較的少なく、詳細な検討のために今後症例数を増やしていく必要があるものと考えた。

結論

GBSでも神経超音波検査上、神経肥厚が確認された。AIDPではAMANと比較して生理的絞扼部の神経肥厚の程度が強くなっていることが示唆された。神経断面積の増加は、脱髄を反映して生じている可能性があるものの、さらなる検討が必要である。

文献

- 1) Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1990; 27: S21-S24.
- 2) Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of

the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society - first revision. *Eur J Neurol* 2010; 17: 356-363.

- 3) Ho TW, Mishu B, Li CY, et al. Guillain-Barré syndrome in northern China. Relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 1995; 118: 597-605.

- 4) Matsuoka N, Kohriyama T, Ochi K, et al. Detection of cervical nerve root hypertrophy by ultrasonography in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Sci* 2009; 40: 960-966.

- 5) Zaidman CM, Al-Lozi M, Pestronk A. Peripheral nerve size in normals and patients with polyneuropathy: an ultrasound study. *Muscle Nerve* 2009; 40: 960-966.

- 6) Beekman R, van den Berg LH, Franssen H, et al. Ultrasonography shows extensive nerve enlargements in multifocal motor neuropathy. *Neurology* 2005; 65: 305-307.

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

脳幹脳炎における Bickerstaff 型脳幹脳炎の位置づけ

研究代表者 神田 隆¹⁾

研究分担者 古賀道明¹⁾、楠 進²⁾、中村好一³⁾

研究協力者 郡山達男⁴⁾、海田賢一⁵⁾、上原里程³⁾

研究要旨

脳幹脳炎における Bickerstaff 型脳幹脳炎(BBE)の位置付けを明らかにするため、全国の医療施設を対象に調査を行った。BBEは男性にやや多く(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、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。血中IgG抗GQ1b抗体の陽性率は75%であった。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。

研究目的

Bickerstaff 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。Fisher 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、脳幹脳炎の中でのBBEの位置付けを明らかにするため、全国疫学調査を行った。

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

-
- 1) 山口大学大学院医学系研究科神経内科学
 - 2) 近畿大学医学部内科学講座神経内科部門
 - 3) 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
 - 4) 広島市立広島市民病院神経内科
 - 5) 防衛医科大学校内科学3・神経内科学

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%)。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、血中抗グングリオシド抗体、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。

- 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)。
- 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。

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。
- 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)。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。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