

フィッシャー症候群の重症度予測マーカーとしての先行感染

班員 神田 隆¹⁾
研究協力者 古賀道明¹⁾

研究要旨

フィッシャー症候群(FS)において、重症度などの臨床像を規定する因子は明らかにされていない。FSでは多様な先行感染が契機となって発症することから、先行感染とFSの臨床像との関連を検討した。FS 70例(GBSなどに移行した症例を含む)を対象に、先行感染を血中抗体・細菌培養により同定した。最も多かった*Haemophilus influenzae*感染後FS(FSの21%)は、純粋なFSの臨床像(三主徴)を呈することが多く、ピーク時に重症化する症例は約半数にとどまった。*Campylobacter jejuni*感染後FS(FSの14%)は、FSの三主徴の全てを呈することは稀で、最終診断は60%の症例がFS不全型(急性外眼筋麻痺±運動失調)であった。重症化する症例は半数であった。サイロメガロウイルス(CMV)感染後FS(FSの8.6%)は、球麻痺や四肢感覚障害が高頻度であった。全例でIVIgが施行されていたにも関わらず重症化しやすく、入院期間が長い傾向を示した。ギラン・バレー症候群と同様にFSにおいても、先行感染と臨床像とが密接に関連することが示された。特にCMV感染後FSでは重症化しやすく、注意すべきである。

研究目的

フィッシャー症候群(FS)はギラン・バレー症候群(GBS)の臨床亜型で、眼筋麻痺と運動失調、腱反射低下の三主徴で定義される。大部分のFS症例においてIgG型GQ1b抗体が検出されるなど、比較的均一な病態と理解されている。一方、GBSと同様にFSでは多様な先行感染が発症の契機となることが明らかとされており¹⁾、先行感染の種類により病態や臨床像が規定されている可能性が想定される。本研究では、先行感染と病態・臨床像との関連を検討した。

研究方法

当科に受診ないし糖脂質抗体測定を依頼されたFS 70例(GBSやピッカーstaff型脳幹脳炎に移行した症例を含む)を対象にした。各主治医を対象にピーク時の神経所見や重症度、入院日数を含めアンケート調査を行った。

*Campylobacter jejuni*や*Haemophilus influenzae*、*Mycoplasma pneumoniae*、cytomegalovirus(CMV)、Epstein-Barr virus(EBV)による感染の先行について、既報¹⁾の通りに血中抗体・培養検査により同定した。血清中可溶性ICAM-1濃度について市販のELISAキット(R&D Systems)を用いて測定した。

本研究は、山口大学医学部附属病院治験及び人を対象とする医学系研究等倫理審査委員会の承認のもとに実施した。

1) 山口大学大学院神経内科学

研究結果

- (1) 先行感染:*H. influenzae* が最も高頻度で(70例中15例:21%)、次いで *C. jejuni* (10例:14%)、CMV(6例:8.6%)、*M. pneumoniae* (1例:1.4%) について先行感染が血清学的に示唆された(*H. influenzae* と CMV は一例で重複)。EBV 感染の先行例はなかった。先行感染病原体が同定できなかった症例が39例(56%)あった。
- (2) *H. influenzae* 感染後 FS: 大部分の症例は複視で発症し(87%)、眼筋麻痺以外の脳神経麻痺(7.7%)や四肢筋力低下(14%)、意識障害(0%)をきたすことは稀で、ピーク時に重症化(GBS 障害度スケール 3)する症例は約半数(54%)であった。
- (3) *C. jejuni* 感染後 FS: 経過を通じても FS の三主徴の全てを呈することは稀で(20%)、最終診断は60%の症例が FS 不全型(急性外眼筋麻痺±運動失調)であった。ピーク時に重症化する症例は約半数(50%)であった。複視で発症する症例が最も多い(40%)一方で、羞明を初発症状とする症例が30%でみられたことが特徴的であった。
- (4) CMV 感染後 FS: 球麻痺(50%)や四肢での他覚的感覚障害(67%)が高頻度にみられた。全例で経静脈的免疫グロブリン療法が行われているにもかかわらず、ピーク時に重症化しやすく、入院期間が他症例よりも長い傾向を示した。
- (5) 糖脂質抗体: 先行感染により糖脂質抗体のパターンに差はなかった。糖脂質抗体の IgG サブクラスは、*H. influenzae* や *C. jejuni* 感染後 FS で IgG1 優位で、CMV 感染後 FS では IgG3 優位であった。
- (6) 血清中可溶性 ICAM-1 濃度: 先行感染により血中 ICAM-1 濃度に差はみられなかった。一方、(今回解析対象としていないものの) CMV 感染後 GBS では他の GBS 症例と比べ

て血清中 ICAM-1 濃度が有意に上昇していることが確認された。

考察

GBS と同様に FS においても、先行感染の種類と臨床像とが密接に関連することが示された。特に CMV 感染後 FS では、免疫治療の実施にも関わらず、球麻痺や四肢感覚障害をきたしやすく重症化しやすいことが示唆され、その臨床的な意義を証明するために今後、より多数例での検証が必要である。

糖脂質抗体の解析では、先行感染の種類に関わらず、GQ1b と GT1a に対する IgG 抗体が大部分の症例で検出された。既報²⁾では、細胞接着分子である ICAM-1 の血清中濃度が CMV 感染後 GBS で特徴的に上昇していることから、細胞性の神経障害が CMV 感染後 GBS の病態の中心と想定されている。今回の検討では、GBS と異なり FS では CMV 感染後でも ICAM-1 濃度の上昇はみられなかった。これは、CMV 感染後 FS において液性の神経障害が病態の中心であることを示唆している。

結論

FS の臨床像は先行感染によって規定される。特に CMV 感染後 FS は、球麻痺などをきたすことで重症化しやすく、診療にあたり留意すべきである。

引用文献

- 1) Koga et al. Neurology 2005; 64: 1605-1611.
- 2) Hadden et al. Neurology 2001; 56: 758-765.

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