# 抗 GQ1b 関連抗体陽性 Bickerstaff 脳幹脳炎の臨床的特徴

班　　員　楠　進
共同研究者　吉川恵輔、桑原　基、森川みゆき

**研究要旨**

2012 年に実施された Bickerstaff 脳幹脳炎(BBE)の全国調査では、抗 GQ1b 抗体の陽性率が低い probable BBE には多様な病態が含まれている可能性が示唆された。本研究では後方視的に BBE 症例を抽出し、抗 GQ1b 抗体の有無に分けて臨床像を解析した。抗体陽性例では抗体陰性例と比較して、呼吸器感染が先行することが多く、感覚障害を伴う頻度が高かった。また、脳脊髄液中の細胞数や蛋白が低値で、頭部 MRI では異常所見がほとんどみられず、意識障害の改善が早かった。抗体陽性例における治療は IVIg あるいは IVIg とステロイドの併用療法が中心であった。抗 GQ1b 抗体陽性 BBE は比較的均一な臨床像を呈し、抗体陰性例とは病態が異なる可能性が示された。

**研究目的**

Bickerstaff 脳幹脳炎(Bickerstaff brainstem encephalitis: BBE)は意識障害、眼球運動麻痺、運動失調を三徴とし、GQ1b に対する自己抗体が高頻度に検出される。2012 年に報告された本邦の全国調査[1]では BBE の抗体陽性率は 75%であったが、probable BBE では抗体陽性率が 38%と低く、definite BBE（抗体陽性率 100%）と比較して発症から症状のピークまでの時間が長い、脳脊髄液の蛋白上昇や頭部 MRI で異常を認める頻度が高いなどの臨床的特徴があり、probable BBE には多様な病態が含まれている可能性が示唆された。そこで今回我々は、BBE を抗 GQ1b 抗体の有無に分け、それぞれの特徴を比較した。

**研究方法**

2014 年から 2017 年に当院へ抗ガングリオシド抗体の測定依頼があった 641 例の BBE 症例の中から、BBE の診断基準に合致する 160 例を連続抽出した。追跡調査を行い、他疾患と診断された症例や回答が得られなかった症例を除外し、最終的に 83 例（definite 50 例, probable 33 例）を解析対象とした。抗 GQ1b 抗体は従来の ELISA 法で測定し、抗 GQ1b 抗体陰性であった症例についてはグライコアレイ法および $Ca^{2+}$ を添加した溶媒を用いた ELISA 法でも抗体測定を行い、抗 GQ1b 関連抗体陽性例と陰性例で特徴を検討した。2 群間比較には分割表と Mann-Whitney の U 検定を用いた。

（倫理面への配慮）

連結可能匿名化で限られた臨床情報の提供を受ける研究で、近畿大学の倫理委員会の承認を受けている。

**研究結果**

33 例の probable BBE は、ELISA 法による抗 GQ1b 抗体測定では陽性例 22 例と陰性

所属：近畿大学医学部神経内科

例 11 例から構成されていたが、グライコアレイ法や $Ca^{2+}$を添加した溶媒を用いた ELISA 法でも測定することで、陰性例 11 例中 1 例で抗 GQ1b 関連抗体が陽性となった。Definite BBE 50 例にこれら抗 GQ1b 関連抗体陽性の probable BBE 23 例を加えた計 73 例を抗体陽性例(男性 43 例, 女性 30 例, 年齢中央値 40 歳[15-80])とし、10 例の抗体陰性例 (男性 5 例, 女性 5 例, 年齢中央値 50 歳[19-84])と比較した。抗体陽性例では、(1)呼吸器感染が先行することが多い(69.9% vs 20.0%, p<0.01)、(2)感覚障害を伴う頻度が高い(56.2% vs 10.0%, p<0.01)、(3)脳脊髄液の細胞数や蛋白が陰性群と比較して低値である(各中央値：13.0/μℓ vs 81.7/μℓ, p<0.01 および 61 mg/dl vs 159mg/dl, p<0.01)、(5)画像異常を認める頻度が低い(8.2% vs 50.0%, p<0.01)、(6)意識障害の改善が早い(中央値：10 日 vs 23 日, p=0.015)という特徴が明らかになった。治療内容に関して、抗体陽性例では IVIg 単独で加療された例は 25 例(34%)、ステロイド単独で加療された例は 8 例(11%)、IVIg とステロイドの併用で加療された例は 33 例(45%)であり、陰性例ではそれぞれ 3 例(30%)、4 例(40%)、1 例(10%)であった。また、最終転帰が良好(治療により FG が 1 以上改善し最終フォロー時に FG が 2 以下)であった症例は、抗体陽性例と陰性例ともに治療群間に有意な差を認めなかった。

## 考察

BBE は heterogeneous な疾患群として捉えられているが、その稀少性から多数例での検討が難しい。今回の研究では、従来の ELISA 法で抗 GQ1b 抗体が陰性であった症例でも他のアッセイ系を用いることで抗 GQ1b 関連抗体が検出されることが示された。BBE を抗 GQ1b 関連抗体陽性例と陰性例に分けて比較することで両者の病態の違いが明確となった。病態が比較的均一な陽性例は最適な治療法も陰性例とは異なる可能性があるが、本研究では陰性例が少数であったため、今後はさらに多数例での検討が必要である。

## 結論

BBE は抗 GQ1b 抗体の陽性例と陰性例で病態が異なり、最適な治療法も異なる可能性がある。

## 文献

1. Koga M, et al. Nationwide survey of patients in Japan with Bickerstaff brainstem encephalitis: epidemiological and clinical characteristics. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; 83: 1210-1215.

## 健康危険情報

なし

## 知的財産権の出願・登録状況

なし