

Guillain-Barré 症候群、重症筋無力症、Lambert-Eaton 筋無力症候群に関する研究

分担研究者： 園生雅弘

所属施設名： 帝京大学神経内科

研究要旨： Guillain-Barré 症候群 (GBS)、重症筋無力症 (MG)、Lambert-Eaton 筋無力症候群 (LEMS) の診断と自然歴に関する 3 つの研究を行った。GBS において、発症 1 週以内でも神経伝導検査や針筋電図などの電気生理学的検査が診断に有用であることを示した。小児期発症 MG では成人後寛解せず神経内科に transition した 8 症例のうち女性 7 例も軽症に留まり 3 例は無事出産、小児科医に feedback できる情報である。LEMS の診断時に抗体陰性で電気生理学的診断基準を完全に満たさない borderline 症例の存在があるが、悪性腫瘍が後に判明することもあるため、慎重な経過観察が必要であることを示した。

A. 研究目的

1) GBS における電気生理学的検査の発症早期の感度についての研究

かつてギラン・バレー症候群 (GBS) の神経伝導検査 (NCS) は 20% の例で正常、あるいは、数週間まで異常とならないことがあるというような記載がなされていた。我々は、早期の NCS が正常な GBS 例は多くない印象をもっている。本研究では、発症早期の GBS における NCS や針筋電図などの電気生理学的検査の感度について検討することを目的とした。

2) 小児期発症重症筋無力症 (MG) の神経内科 transition 後の経過に関する研究

小児期発症 MG は統計上全般の 7% とされており適切な早期免疫治療の介入でおおよそ寛解に至るとされているが、脳神経内科への transition 後も、外来で投薬加療 follow をされている症例の検討・集積を目的とした。

3) MG/LEMS overlap syndrome と borderline LEMS に関する研究

重症筋無力症 (MG) と Lambert Eaton 筋無力症候群 (LEMS) の間には、MG LEMS overlap syndrome (MLOS) が存在する。また LEMS の電気生理学的基準は post exercise facilitation test (PEF) 負荷で 60~100% 以上の増幅効果、CMAP 低下、漸減

現象が陽性 (>10%) の 3 つであるが、いずれかを満たさない borderline 症例も経験する。MLOS と LEMS borderline 症例の profile を調査し、各疾患群の調査を目的とした。

B. 研究方法

1) GBS における電気生理学的検査の発症早期の感度についての研究

当科で 7 年間に経験され、発症第 7 日以前に NCS が行われた 37 例の GBS 症例の初回検査について、後ろ向きに検討した。

2) 小児期発症 MG の神経内科 transition 後の経過に関する研究

当科で 2 年間に外来で follow 中の小児期発症 MG で現在 19, 30, 41, 43, 50, 53, 57, 60 歳に到達している 8 例の成人後の臨床経過をまとめた。

3) MG/LEMS overlap syndrome と borderline LEMS に関する研究

当科で 8 年間に経験された Lambert Eaton 筋無力症候群が疑われ、PEF 負荷で CMAP が 60% 以上増幅した 11 症例について血清学的、電気生理検査、基礎疾患の解析を行なった。

C. 研究結果

1) GBS における電気生理学的検査の発症早期

の感度についての研究

各例の初回検査でいずれのパラメーターにも異常がなかったのは4例で、33例では何らかのNCS異常を認め、感度は89%であった。発症第1日に行われた1名、第2日に行われた8名のNCSはいずれも異常を示した。発症後の経過日数と感度との間に有意な相関を認めなかった。NCS正常の4例のうち3例では針筋電図が行われ、動員減少の所見から神経原性と診断できてGBS診断に寄与した。

2) 小児期発症MGの神経内科 transition 後の経過に関する研究

男1例、女7例のうち3例は無事出産、新生児MGの発症もない。抗AChR抗体陽性は5例。現在の内服治療で4例はpyridostigmine内服、2例がPSLを5mg連日、2例がPSLを5mg隔日で内服中。2例が現在も免疫抑制剤を内服中、2例は免疫抑制剤から離脱している。合併症はBasedow病2名、1型IDDM1名、クリーゼは全例認めず。小児期寛解に至らなかった斜視が2症例に残存。

3) MG/LEMS overlap syndrome と borderline LEMS に関する研究

MLOS1例はAChR抗体陽性で、3つのLEMS電気生理診断基準(PEF > 60%、RNSで漸減 > 10%、CMAP振幅低下)を満たしていた。LEMS borderline 4症例はVGCC抗体陽性が2例、AChR抗体陽性が1例で、2例でfollow中に悪性腫瘍が判明した。

D. 考察

1) GBSにおける電気生理学的検査の発症早期の感度についての研究

これまでに、GBSの発症早期におけるNCSの感度を検討した報告はいくつかあり、本研究同様高い感度が示されている。感度の高いパラメーターも我々の結果と類似していた。発症後の経過日数と感度との間に相関がなかったことは注目されるが、これは、重症の人ほど早期に検査をする

ことになるというバイアスのための可能性がある。

2) 小児期発症MGの神経内科 transition 後の経過に関する研究

小児神経医の診断・治療手段が時代の流れで選択肢が増え、寛解する症例が増加すると考えられる。安全な管理、妊孕期に入ったときの内服指導も現在小児科から早期より行われているが、MGに罹患しても、成人後無事に出産し社会生活に不自由していない現状を脳神経内科から小児科へfeedbackすることも重要と考えられた。

3) MG/LEMS overlap syndrome と borderline LEMS に関する研究

血清学的にVGCC陽性例は診断に迷うことはないが、VGCC陰性で電気生理学的診断基準の境界例についてはPEF > 60%であっても、CMAP正常、漸減現象なしという症例をLEMS borderlineと扱い、LEMSに準拠し当初のスクリーニングで悪性腫瘍が見つからなくてもLEMS同様2年間の注意深い経過観察が必要と考えられた。

E. 結論

これらの研究により、各疾患の早期診断、自然歴の評価、病型分類の進歩に寄与することが期待される。

F. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 (5) 件

原著論文による発表 (0) 件

それ以外(レビュー等)による発表 (1) 件

そのうち主なもの

学会発表

1) 千葉隆司, 北國圭一, 畑中裕己, 園生雅弘: ギラン・バレー症候群発症早期の神経伝導検査を含む電気生理学的検査の感度. 第47回日本臨床神経生理学会学術大会, 横浜, 12, 2017.

2) 畑中裕己, 園生雅弘: 小児発症MGの脳神経

内科 transition 後の経過. 第 60 回日本神経学会
学術大会, 大阪, 5, 2019.

3) 畑中裕己, 松倉清司, 神谷久雄, 他:
MG/LEMS overlap syndrome の診断. 第 49 回
日本臨床神経生理学会学術大会, 福島, 11, 2019.

(2) 海外発表

口頭発表 (3) 件

原著論文による発表 (5) 件

それ以外(レビュー等)による発表 (0) 件

そのうち主なもの

発表論文

1) Hokkoku K, Matsukura K, Uchida Y et al.
Quantitative muscle ultrasound is useful for

evaluating secondary axonal degeneration in
chronic inflammatory demyelinating
polyneuropathy. Brain and Behavior, 7: e00812,
2017.

学会発表

1) Hatanaka Y, Higashihara M, Miyaji Y, et
al. Utility of repetitive nerve stimulation test
for ALS diagnosis. 64th Annual Meeting of
American Association of Neuromuscular and
Electrodiagnostic Medicine, Phoenix, 9, 2017.

G.知的所有権の出願・取得状況

該当するものなし