

免疫性神経疾患における抗 LM1 抗体の検討

吉野 英¹⁾ 亀井 啓 浅野 敦子

目的

GM1, GQ1b 抗体をはじめとする抗ガングリオシド抗体が高頻度に GBS, フィッシャー症候群 (MFS) を中心とした免疫性末梢神経疾患に出現し、診断マーカーとして重要であることが知られている。^{1) 2)} これらのガングリオシドは末梢神経にも存在するが、中枢神経に豊富に存在している。一方ガングリオシド LM1 (sialylparabloboside) は末梢神経ミエリン中のもっとも含量の多いガングリオシドであり、免疫性末梢神経疾患の病態機序を解明する上で重要な分子と考えられる。しかし LM1 は一般的にソースがヒト末梢神経などの限られ、GM1 などの脳ガングリオシドより入手が困難である。このため系統だった LM1 抗体に関する研究はまだ多くなく、LM1 抗体をともなった神経疾患の臨床像は十分明らかでない。そこで本研究では GBS, MFS, 運動ニューロン疾患 (MND), および正常人における抗 LM1 抗体を測定し、その意義について検討を加えた。

方法

GBS, MFS, MND は当院に抗体検索のために全国から依頼された患者血清の中から、最近の症例 60 例ずつを検索した。正常人血清は 20-29 歳まで 15 例、30-39 歳まで 15 例、40-49 歳まで 15 例、50-59 歳まで 15 例、計 60 例用いた。

LM1 はヒト赤血球膜より抽出し、DEAE A-25 カラム、イアトロビーズカラムにより精製した。標準ガングリオシドはウシ脳ガングリオシドに Tay-Sachs 病の脳ガングリオシドを加えたものを用いた。

抗 LM1 抗体は ELISA 法により測定した。LM1 50ng を 96 穴 microtiter plate に固相化し、ウシ血清アルブミンを含む PBS buffer で非特異的結合部位をブロッキングしたのち、100 倍希釈した患者血清を 4 度で一晩反応させた。次いで二次抗体にペルオキシダーゼラベル抗ヒト IgG (γ鎖特異的)、ペルオキシダーゼラベル抗ヒト IgM 抗体 (μ鎖特異的) を室温で 1 時間反応させ、4-クロロ-1-

ナフトール溶液で発色させ、反応は 4N HCl 溶液で停止し、492nm における吸光度を抗体価とした。

薄層免疫染色は、ELISA で吸光度 0.2 以上を示し陽性と判定された検体について施行した。薄層板に標準ガングリオシド、ヒト末梢神経ガングリオシド、および LM1 を展開し、患者血清を反応させ、さらに二次抗体を反応させ、バンドは Western blotting reagent により X-ray film 上に検出した。

結果

IgG 抗 LM1 抗体は GBS 患者 60 例中 13 例 (22%) に認められた。MFS においては 11 例 (18%)、MND においては 2 例 (3%)、正常人においては 4 例 (6%) 認められた (図 1)。IgM 抗 LM1 抗体は GBS の 2 例のみに認められ、この 2 例は IgG 抗 LM1 抗体陽性の症例であった。

LM1 抗体陽性の GBS 13 例の中、LM1 以外のガングリオシドにも反応する症例は 8 例あり、そのうち 5 例は GM1 と反応し (図 2, パネル B)、他に SGPG, GM2, GT1b と反応する症例が各 1 例ずつであった。これらの電気生理学的所見は、脱髄型が 9 例で、軸索型は 3 例であり、軸索型を呈した症例はいずれも GM1 抗体を伴っていた。また脱髄型とも軸索型とも判別困難であった症例は 1 例であった。

LM1 抗体陽性の MFS のうち、GQ1b 抗体も陽性であった症例は 9 例あり (図 2, パネル C)、他の 2 例は GQ1b と反応せず、LM1 のみに反応していた (図 2, パネル D)。この LM1 のみに反応していた症例のうち 1 例は、明らかな末梢神経伝導速度の遅延が認められた。

LM1 抗体陽性の MND は 2 例認められ (図 2, パネル E)、そのうち 1 例は、進行が非常に緩徐で、気管切開をおこなったのが発症後 8 年めで、その後 2 年たった現在でも日中は呼吸器をはずせている状態が続いている。

考察

今回の研究から、LM1 抗体の出現頻度は GBS, MFS において明らかに正常対照より高いことが

1) 国立精神・神経センター国府台病院神経内科

示された。LM1 が末梢神経ミエリンに特異的に存在するガングリオシドであることから、これらの疾患において病態機序にかかわる標的抗原となる可能性が考えられる。Yuki ら³⁾、Yako ら⁴⁾も5-10%のGBS患者にLM1抗体が出現することを述べている。この数字は今回の研究で、22%陽性例が存在したという結果より低い。これは、おそらく陽性判定の基準値の違いと考えられる。

抗LM1抗体を伴ったGBSの臨床像は一様でなく、脱髄型もあれば軸索型もあり、その比は3:1であり、この数字はほぼ本邦におけるGBSの脱髄型と軸索型の比率にほぼ等しいと考えられる。とくに、軸索型はGM1抗体を伴った症例に認められたことから、軸索障害には、LM1抗体よりGM1抗体が関与している可能性が高いと考えられる。今後さらに症例の集積が必要と考えられる。

MFSは高率にGQ1b抗体を伴い、診断上有用なマーカーであることが広く知られている。しかしGQ1b抗体が陰性であるMFSも存在することが知られている。本研究では、60例中11例にLM1抗体が認められたが、そのうち2例はGQ1b抗体陰性例であった。MFSの運動失調、感覚障害の起源については中枢か末梢か未だ明らかでないが、LM1抗体を有するMFS患者が約20%いるという今回の研究より、末梢障害が関与している症例があることが示唆された。

Yuki らはALSにおける抗LM1抗体の出現頻度を10%と報告しており、また以前に抗LM1抗体をともなったproximal lower motor neuron diseaseを報告している。⁵⁾ 本研究で認められたLM1抗体陽性のMNDのうち1例は非常に長い経過をたどっており、LM1抗体を伴うMNDの臨床像の解析は、さらに多くの症例での検討を有すると考えられる。

まとめ

- 1) GBSの22%(60例中13例)にLM1抗体が認められ、その臨床像は、脱髄型:軸索型 3:1であった。GM1をはじめ他のガングリオシド抗体を有する症例も8例認められた。LM1抗体もGBSの病態に関わっている可能性があるが、その役割は今後の課題である。
- 2) MFSにおいて18%(60例中11例)にLM1抗体が認められ、そのうち2例はGQ1b抗体

陰性であった。MFSの病態にもLM1抗体が関与している可能性が示唆された。

- 3) MNDの2例にLM1抗体がみられ、そのうち1例は極めて緩徐な経過をたどっている症例である。MNDにおいてLM1抗体が病態に関与しているか、さらに検討が必要である。

文献

- 1) Yuki N, Yoshino H, Sato S, Miyatake T. Acute axonal polyneuropathy associated with anti-GM1 antibodies following *Campylobacter* enteritis. *Neurology* 40:1900-1902, 1990.
- 2) Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T, Yamada H, Mannen T. Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. *Ann. Neurol.* 31: 677-679, 1992.
- 3) Yuki N, Tagawa Y, Handa S. Autoantibodies to peripheral nerve glycosphingolipids SPG, SLPG, and SGPG in Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neuroimmunol* 70:1-6, 1996.
- 4) Yako K, Kusunoki S, Kanazawa I. Serum antibody against a peripheral nerve myelin ganglioside, LM1, in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Sci* 15:85-9, 1999.
- 5) 結城伸泰ら. アシアロ GM1, GM1, LM1 抗体を伴った proximal lower motor neuron syndrome の一例. *臨床神経* 33:891-4, 1993.

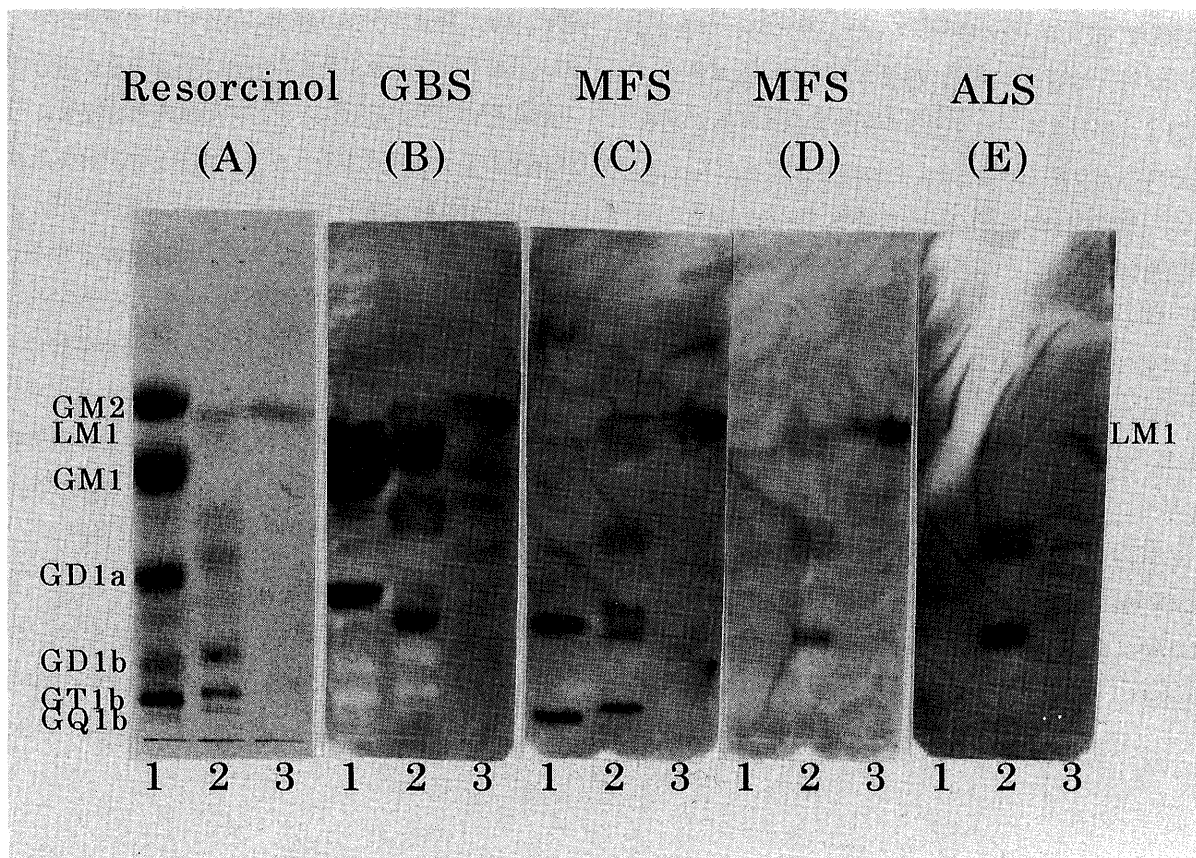
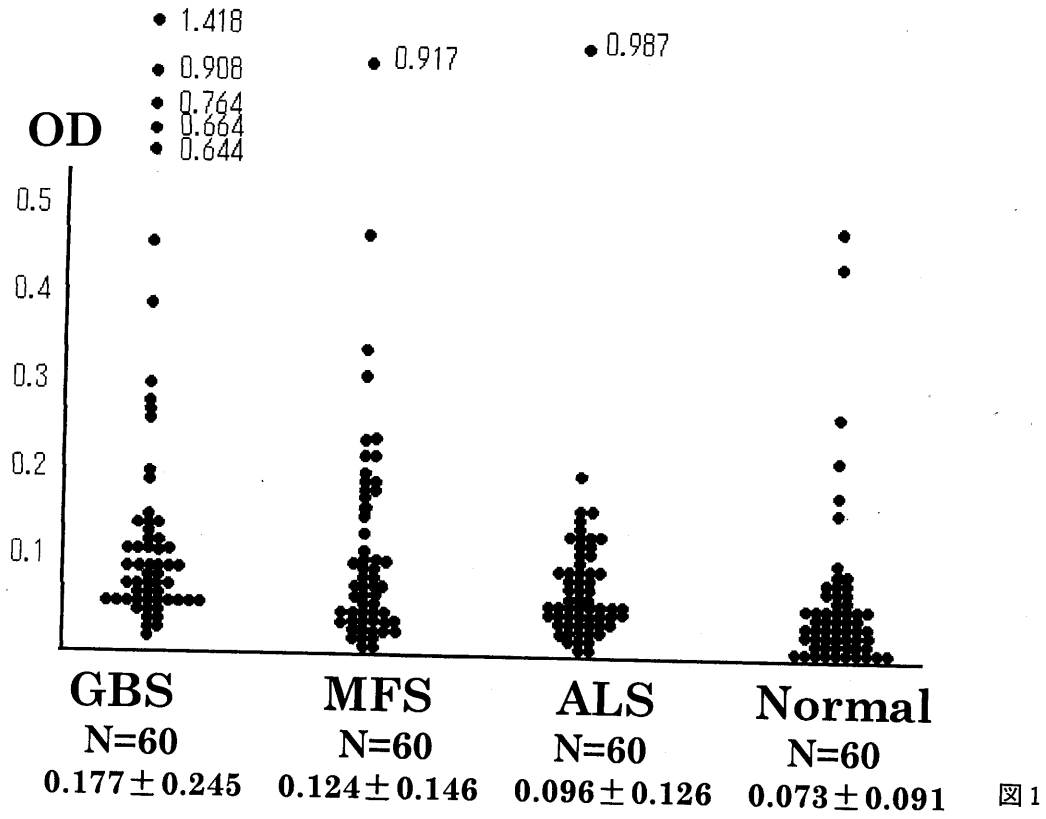
図の説明

図1. ELISA法によるGBS, MFS, ALS,及び正常人におけるIgG抗LM1抗体価。

図2. LM1抗体陽性患者血清による薄層免疫染色。

パネルAはレゾルシノールによるガングリオシドの発色。パネルB,C,D,Eはそれぞれ図の上に示した患者血清が反応するガングリオシド。GBSではLM1に加え、GM1, GalNAc-GD1a抗体が認められる。MFSではGQ1bに反応する症例(パネルC)が多いが、GQ1bに反応しない症例も存在する(パネルD)。ALSでもLM1抗体を有する症例が存在する。

IgG anti-LM1 Antibodies



〔軸索型ギラン・バレー症候群モデル動物の樹立〕

結城 伸泰¹⁾ 古賀 道明¹⁾ 小鷹 昌明¹⁾ 田川 由美¹⁾ 薄 敬一郎¹⁾ 平田 幸一¹⁾山田 光則²⁾ 林 森太郎²⁾ 高橋 均²⁾

背景と目的

ギラン・バレー症候群は、人口 10 万人あたり年間 1 名ないし 2 名発症し、急性に四肢の筋力低下をきたす神経・筋疾患のうち最も頻度が高い病気である。大規模な対照試験により、80 年代半ばに単純血漿交換の、90 年代に免疫グロブリン大量静注の有効性が確立され、本邦でも血漿交換が健康保険の適用を受けている。イギリスでは 90 年代に入り大規模な疫学調査が行われ、7 割の患者がこうした治療を受けたにも関わらず、急性期も含めて 1 年以内に死亡する患者が 8%、1 年たっても寝たきり、人工呼吸器管理の患者が 4%、自力では歩けない患者が 9%を占めている。

つい最近までは、ギラン・バレー症候群イコール急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (AIDP) と考えられてきた。しかしながら、軸索が一次的に傷害される軸索型ギラン・バレー症候群の存在がアメリカと中国の共同チームによる一連の研究により明らかにされ、広く認知されるに至った。予後不良な軸索型ギラン・バレーの動物モデルを樹立し、新しい治療法を検索し、臨床応用への道筋をつけることが望まれている。

単純血漿交換により重症化が予防され、罹病期間が短縮し、後遺症が軽減されることから、血漿交換で除かれる排液に発症、進展に関わる主要な病因物質が含まれていると考えられている。IFN- γ や TNF- α なども血液神経関門を開いたり、大切な役割を担っていることが想定されているが、その代謝回転は数時間と早く、血漿交換後速やかに前値に復するため、血漿交換の有効性を説明するにはむずかしい

とされている。一方、免疫グロブリン、特に IgG の半減期は 3 週間と長く、血漿交換による影響は長く続き、前値に復するまでに 5 週間かかり、血漿交換の有効性を説明しやすいため、IgG クラスの自己抗体が主要な病因物質と想定されている。

ギラン・バレー症候群の発症には種々の感染が先行するが、急性下痢症の起因菌 *Campylobacter jejuni* が 3 割を占める。*C. jejuni* 腸炎後ギラン・バレーは軸索型を呈することが多く、8 割で IgG 抗 GM1 抗体が検出される。下痢を前駆症状としたギラン・バレー症候群から分離された *C. jejuni* のリポ多糖が、GM1 ガングリオシドと共通する構造を有し、病原体と神経構成成分の分子相同性の存在も明らかにされている。一方、ウシの脳から抽出したガングリオシドが西ヨーロッパや南アメリカを中心に各種神経疾患の治療に使用されていた時期があった。疫学的な因果関係については意見が分かれているが、ガングリオシド注射後にギラン・バレー症候群が発生したとする報告が相次いだ。ウシ脳ガングリオシド注射後ギラン・バレー症候群患者の血清中に IgG 抗 GM1 抗体が上昇することも報告されている。

本研究の目標は、*C. jejuni* のリポ多糖を免疫して軸索型ギラン・バレー症候群モデル動物を樹立することである。その前段階として、ウシ脳ガングリオシド注射後軸索型ギラン・バレー症候群のモデル動物の樹立を試みた。

材料と方法・結果

(1) ウサギ 13 羽にイタリアで実際に使用されていたウシ脳ガングリオシド (GM1 21%, GD1a 40%, GD1b 16%, GT1b 19%) 2.5 mg、*keyhole limpet hemocyanin* (KLH) 1

¹⁾ 獨協医科大学神経内科 ²⁾ 新潟大学脳研究所病理学分野

mg、Freund 完全アジュバント (FCA) を皮下注もしくは腹腔内注射を3週に1回感作を繰り返した。初回感作後5-11週で13羽全例に運動麻痺が生じた。発症からピークに達するまでの期間は4日から13日であり、ギラン・バレー同様急性発症の様式をとった。脳、脊髄など中枢神経系には、明らかな異常は認められなかった。末梢神経の大径有髄線維は著しく脱落し、ワーラー様の変性を呈していた。リンパ球の浸潤や脱髄像は見られなかった。軸索型ギラン・バレー症候群と同様の病理組織学的所見を呈していた。これに対して、アジュバント対照群10羽では24週まで1羽も発症しなかった。

(2) ウシ脳ガングリオシド感作ウサギでは、初回感作後2週ないし3週でIgMクラスの抗GM1抗体が誘導され、3週ないし4週でIgGへクラススイッチし、クラススイッチ後3週程度でIgG抗GM1抗体はピークに達した。IgG抗GM1抗体がピークに達してから1週以内に運動麻痺が発症する傾向がみられた。

(3) ウサギ末梢神経よりFolch分配によりガングリオシド画分を抽出し、DEAE-Sepharoseカラムでモノシアロ、ジシアロ、ポリシアロガングリオシド画分に分けた。薄層クロマトグラム免疫染色にて、発症ウサギの血漿IgGが認識するバンドはモノシアロガングリオシド画分に存在し、標準GM1と同様の移動度を示した。また、GM1の特異的リガンドとして知られているコレラ毒素もウサギ末梢神経モノシアロガングリオシド画分の同じ位置に反応した。さらに、発症ウサギの血漿IgGが認識するバンドを薄層クロマトグラム-blotting後に質量分析を行い、GM1に由来するシグナルが検出された。以上より、発症ウサギの血漿IgGが認識する分子がウサギ末梢神経に発現するGM1であることを確認した。正常ウサギの坐骨神経の軸索がコレラ毒素が結合した。このことはGM1が末梢神経の軸索に発現していることを意味する。

(4) GM1がこの動物モデルのimmunogenであることを

確認するために、GM1ガングリオシド0.5mg、KLH1mg、FCAを皮下注もしくは腹腔内注射を3週に1回感作を繰り返した。11羽中9羽(82%)に運動麻痺が生じた。急速に進展して数日で呼吸筋麻痺を呈して死亡した劇症例もあった。軽症例の3羽で筋力低下の回復過程を追うことができ、うち2羽は完全に回復した。GM1感作ウサギ全例で、immunogenのウシ脳由来GM1、ウサギ末梢神経に発現しているGM1に結合するIgGクラスの抗体が誘導されていた。ウシ脳ガングリオシド感作ウサギ同様、GM1感作ウサギでも坐骨神経の大径有髄線維は著しく脱落し、軸索変性を呈していた。ときほぐし標本においても、軸索変性像が多数を占めていた。

考 察

ウシ脳ガングリオシドを感作して発症したウサギの末梢神経病変は脱髄ではなく軸索変性を主体とし、*C.jejuni*腸炎後ギラン・バレー症候群剖検例と同様の所見を呈した。本研究により軸索型ギラン・バレー症候群の動物モデルが樹立されたことから、その病態の解明と治療法の開発は飛躍的に進むであろう。

まとめ

軸索型ギラン・バレー症候群の動物モデルを樹立した。このモデルにおいては、免疫原としても標的抗原としてもGM1が重要な分子である。

文 献

- 1) Rees JH et al: Epidemiological study of Guillain-Barré syndrome in south east England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64: 74-77, 1998
- 2) Feasby TE et al: An acute axonal form of Guillain-Barré polyneuropathy. *Brain* 109: 1115-1126, 1986
- 3) McKhann GM et al: A frequent cause of acute flaccid paralysis in China. *Ann Neurol* 33: 333-342, 1993
- 4) Griffin JW et al: Pathology of motor-sensory axonal Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 39: 17-28, 1996
- 5) Yuki N et al: Acute axonal polyneuropathy associated with

anti-GM1 antibodies following *Campylobacter* enteritis. *Neurology* 40: 1900-1902, 1990

6) Yuki N et al: A bacterium lipopolysaccharide that elicits Guillain-Barré syndrome has a GM1 ganglioside-like structure. *J Exp Med* 178: 1771-1775, 1993

7) Landi G et al: Guillain-Barré syndrome after exogenous gangliosides in Italy. *BMJ* 307: 1463-1464, 1993

8) Illa I et al: Acute axonal Guillain-Barré syndrome with IgG antibodies against motor axons following parenteral gangliosides. *Ann Neurol* 38: 218-224, 1995.

9) Odaka M et al: Antibodies to GM1(NeuGc) in Guillain-Barré syndrome after ganglioside therapy. *J Neurol Sci* (in press)

10) Kusunoki S et al: Experimental sensory neuropathy induced by sensitization with ganglioside GD1b. *Ann Neurol* 39: 424-431, 1996

〔抗 GM1 抗体の生理学的作用に関する実験的研究〕

Ⅰ. 分子臨床神経生理学的手法を用いた動物実験モデルの作成

梶 龍児¹、浅沼光太郎¹、高木恒和¹、楊 青¹、幸原伸夫¹、Hugh Bostock²、柴崎 浩¹

目的

Guillain-Barre 症候群(GBS)や多巣性運動ニューロパチー(MMN)などで特徴的に見られる抗 GM1 抗体の役割は現在でも明らかではない。Takigawa ら(1)は *in vitro* のモデルで抗 GM1 抗体が不可逆的に Na 電流を低下させることを報告し、臨床的にみられる伝導ブロックが Na チャンネルのブロックによりおこるとの仮説をたてた。一方我々は (2), *vivo* のモデルで単一運動神経の活動電位を記録することにより抗 GM1 抗体は極く稀にしか伝導ブロックをおこさず、またブロックが起こったときにも Na チャンネルのブロックは伴わないことを示した。Buchwald ら(3)は GBS 患者の血清 IgG が神経筋伝達を阻害することをしめしたが、その活性は GM1 抗体の存在とは無関係であった。また Sheikh ら(4)は Na チャンネルに GM1 抗原が存在しないことを示した。これらの報告は少なくとも抗 GM1 抗体が Na チャンネルをブロックしないことを示している(5,6)。一方、抗 GM1 抗体が稀ながら伝導ブロックをおこす可能性は残されている(7)。また、臨床的にも AMAN 型 GBS の急性期に末梢神経本幹の電気刺激に対する閾値が上がることは、よく知られており、神経筋伝達の障害だけではその病態を説明できない。これらの疾患において運動神経のみに症状が見られることも運動神経が膜の過分極

を起こしやすいためとも考えられる(8)が抗体の特異性による可能性もある(9)。以上の点を解明するために我々は運動神経の興奮性の変化を通して、血清など液性因子の局所投与によりおこる Na や K チャンネルの機能および膜電位の変化を経時的にモニターする方法を考案した(10)。

方法および結果

Wistar ラット(>350g)でペントバルビタール麻酔下に全腰椎の椎弓切除を行い硬膜切開後、尾神経の前根を微小鉤状電極を用いて刺激し、尾部遠位筋から針電極で刺激する。閾値追跡プログラム(QTRAC, copyright Institute of Neurology)を用いて、

1. Stimulus (mA) v.s. Response (CMAP amplitude in mV) 曲線
2. 200msec の持続の条件刺激を用いた時の閾値変化 — 内向き K チャンネルの評価
3. Strength-Duration Time constant の算出 — persistent Na チャンネルの評価
4. 閾値電気緊張(Threshold Electrotonus, TE) — fast および slow K チャンネル、膜電位の評価
5. Supernormality テスト — 膜電位・脱髓の評価

の各項目を約 10 分間で評価した。その結果

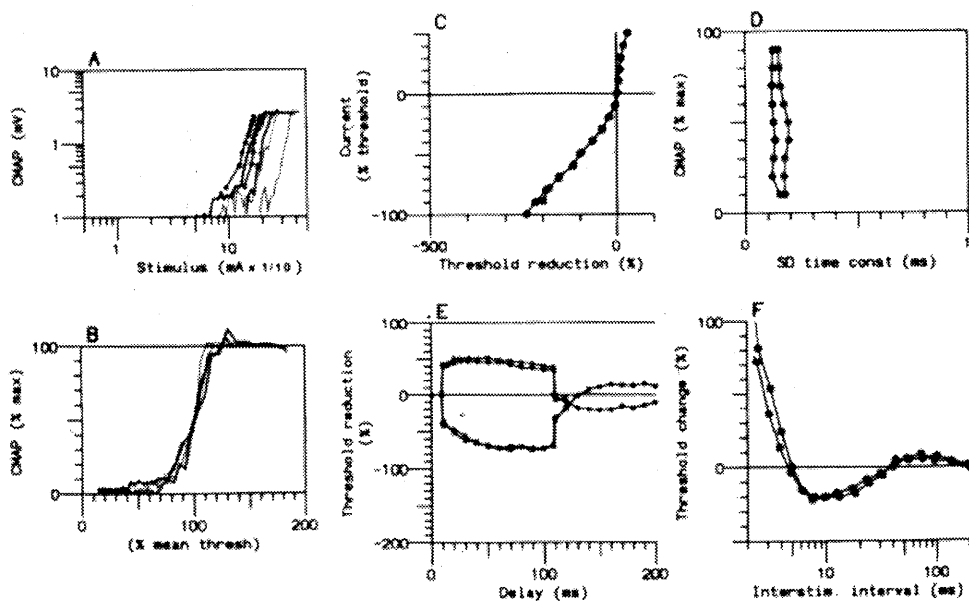
¹ 京都大学・神経内科

² 連合王国・国立神経研究所

を Fig.1 に示す。

A は刺激強度と CMAP 振幅の関係を示す刺激—反応(S-R)曲線であり、B はそれを CMAP 最大値の 50%を誘発する電流強度を 100%とした標準化された S-R 曲線である。(実線はコントロール、灰色は 10 μ l の 0.5%lidocaine を局所投与したときの記録)。C は 200msec の持続の polarizing current (縦軸) を与えたときの閾値変化で、V-I 曲線に相当する。内向き K 電流を反映する。D は各 CMAP 振幅での Strength(強度)-Duration(持続)時定数で、chronaxie に相当する。E は閾値電気緊張法、F は最大上刺激後のコントロール刺激による反応と同じ振幅を誘発するための閾値変化をとおしてみた回復曲線である。

Fig.1



この方法により脊髄前根に抗 GM1 抗体をはじめ各種の液性因子を局所投与し上記の変化を経時的に観察できる。

考察

本法は血液・神経関門の影響を最小にしながら末梢神経本幹におけるイオンチャンネルなど分子レベルの機能変化を捉えることに適しており、今後抗 GM1 抗体をはじめ各種の液性因子を局所投与しそれらの生理学的な活性を明らかにしていきたい。

結論

我々は抗 GM1 抗体の末梢神経機能に及ぼす影響を調べるため、末梢神経の軸索膜電位や Na, K チャンネルの機能を評価する臨床検査法を開発しその動物実験モデルを作成した。

このラットを用いたモデルでは、脊髄前根線維に直接抗体や Lymphokine などの液性因子

を作用させることが可能になり、神経伝導のみならずイオンチャンネルなど分子レベルの機能に与える影響を in vivo で評価することが可能となると考えられる。

文献

Effect of maturation on nerve excitability in an experimental model of threshold electrotonus. *Muscle Nerve*, in press.

1. Takigawa T, Yasuda H, Kikkawa R, Shigeta Y, Saida T, Kitasato H (1995) Antibodies against GM1 ganglioside affect K⁺ and Na⁺ currents in isolated rat myelinated nerve fibers. *Ann Neurol*, 37:436-42.
2. Hirota N, Kaji R, Bostock H, Shindo K, Kawasaki T, Mizutani K *et al.* (1997) - The physiological effect of anti-GM1 antibodies on saltatory conduction and transmembrane currents in single motor axons. *Brain*, 120, 2159-69.
3. Buchwald B, Toyka K, Zielasek J, Weishaupt A, Schweiger S, Dudel J (1998) Neuromuscular blockade by IgG antibodies from patients with Guillain-Barre syndrome: a macro-patch-clamp study. *Ann Neurol*, 44, 913-22.
4. Sheikh KA, Deerinck TJ, Ellisman MH, Griffin JW (1999) The distribution of ganglioside-like moieties in peripheral nerves. *Brain*, 122, 449-60.
5. Kaji R, Kimura J (1999) Facts and fallacies on anti-GM1 antibodies: physiology of motor neuropathies. *Brain*, 122, 797-8.
6. Paparounas K, O'Hanlon GM, O'Leary CP, Rowan EG, Willison HJ (1999) Anti-ganglioside antibodies can bind peripheral nerve nodes of Ranvier and activate the complement cascade without inducing acute conduction block in vitro. *Brain*, 122, 807-16.
7. Arasaki K, Kusunoki S, Kudo N, Tamaki M (1998) The pattern of antiganglioside antibody reactivities producing myelinated nerve conduction block in vitro. *J Neurol Sci*, 161, 163-8.
8. Kaji R, Bostock H, Kohara N, Murase N, Kimura J, Shibasaki H. Activity-dependent Conduction Block in Multifocal Motor Neuropathy. *Brain*, in press.
9. Kaji R, Kusunoki S, Mizutani K, Oka N, Kojima Y, Kohara N, Kimura J. Chronic motor axonal neuropathy associated with antibodies monospecific for N-acetylgalactosaminyl GD1a. *Muscle Nerve*, in press.
10. Yang Q, Kaji R, Hirota N, Kojima Y, Takagi T, Kohara N, Kimura J, Shibasaki H, Bostock H.

100

ギラン・バレー症候群全国疫学調査
 第二次アンケート調査の結果報告

齋藤 豊和¹⁾ 有村 公良²⁾ 納 光弘²⁾

目 的

昨年の本調査研究班班会議において1993年3月より5年間(98年2月迄)のGuillain-Barré症候群(GBS)の全国疫学調査第一次アンケート調査の結果報告をおこない、2,938例が集計された。平均年間発症例は600例、男女比は3:2であった。先行感染は春・冬は上気道感染が多く、下痢症状は年間を通して出現していた¹⁾。今年度はさらにGBSの詳細な情報を得るために第二次調査を実施した。

方 法

第一次アンケート調査でGBS症例を有する施設に対して第二次アンケート調査表を郵送し、回収後に各項目について分析した。統計学的解析は多重(scheffe's)検定、Boostrap法等をもちいた。

結 果

345施設から1,752例(男子1,080例,女子647例,記載なし25例)が集計された。平均年齢は39.1±20.0歳であり、年間の発症率は人口10万人に対して1.15人(95%信頼区間1.08~1.27)と推定された。

血清抗GM1抗体について：626例で測定され、216(34.5%)で陽性であった。血清抗GM1抗体測定例と先行感染との関連では、先行感染例(134例)では抗GM1抗体陽性率は48.5%、無しの111例では3例(27%)にのみ抗体陽性であった。

基礎疾患について：無しは1,482例(88.2%)、有りは198例(11.8%)で、代謝性疾患(22.7%)、循環器・心疾患(20.7%)、肝疾患(10.6%)、悪性腫瘍(10.1%)、その他(37.3%)であった。

神経症状に関して：眼球運動障害例は1,684例中384例(22.8%)で、うち完全麻痺は28.9%、不全麻痺は71.1%であった。下部脳神経障害は34.3%にみられ、自律神経障害は13.8%、呼吸筋麻痺は21.1%に出現し、各々III~

V度では23.4%、40.1%、29.2%、18.1%と重症になるにつれてその頻度は高くなった。

1,677例における重症度の検討：最も運動麻痺が強くなった時点でのHughesの機能的重症度分類ではI度9.6%、II度21.2%、III度20%、IV度35.8%、V度13.3%で、IV度が最も多く、移動に介助人、歩行器使用など自力歩行困難なIII度以上の重症度の高い例は全体の69.2%を数えた。

髄液蛋白について：上昇例は1,204例で119±120(41~2,255)mg/dl、重症度と髄液蛋白との関連では第4週まではIII~V度の症例(390例)で103.8mg/dl、I~II度(133例)で71.9mg/dlであった。細胞数は88.2%が正常、増多は186例で51±94.5mm³であった。

電気生理学的検査について：神経伝導検査は1,433例に施行され、GBS病型分類で脱髄型(伝導ブロック陽性のみは脱髄に包含)は826例(57.6%)、軸索型は18.5%、脱髄と軸索障害の混合型は21.3%、正常は2.6%であった。

神経生検像について：105例に施行され、脱髄28.6%、軸索7.6%、混合8.6%、正常は55.2%であった。電気生理検査と神経生検像を含めた最終診断(1,410例)では脱髄型は848例(60.1%)、軸索型264例(18.7%)、混合型298例(21.1%)であったが、電気生理検査、神経生検の施行日との関連は不明である。年齢層との関連では15歳以下(144例)では脱髄型が65.3%、軸索型は20.8%、16~64歳では脱髄型が60.8%、軸索型18.4%、混合型20.9%、65歳以上では脱髄型が51.8%、軸索型18.1%、混合型30.1%であり、高齢者群での混合型の頻度の上昇がみられた。重症度との関連では軽症例ほど脱髄型の割合が高く、軸索混合型の割合は重症例ほど多くなる傾向にあった。

治療について：単独治療では血漿交換療法(PE)が648例(38%)と最も多く、次いで副腎皮質ステロイド(PSL)療法(14.2%)、免疫グロブリン静注療法(IVIg)(6.9%)の順であった。併用療法ではPE+PSLが12.4%、PE+IVIgは3.3%であった。I~II度の軽症例の単独療法ではPEが23.4%と高く、PSLが17.4%に選択され、III~V度の群ではPEのみが44.4%、PSLは12.7%、IVIgは8.2%であった。161例は対症療法のみであった。15歳以下(206例)の症例ではPEは18%、IVIgが25.7%に施行され、対症療法のみは37.4%であった。16~64歳、65歳以上の

1) 北里大学東病院神経内科
 2) 鹿児島大学医学部第三内科

治療法の選択に相違はなかった。

治療法別による有効性の検討：単独療法ではPEで89.2%に有効，IVIgは90.6%，PSLは71.1%に有効，併用療法ではPE+PSL，PE+IVIg，PE+IVIg+PSLに88.2%，87.5%，90%に有効であった。

死亡例の治療選択について：過去5年間のGBS死亡症例数は16例（1.0%），2例は対症療法に終始し，13例中5例でPEが施行，PSL，PE+IVIgは各2例，PE+PSLは3例，IVIgは1例に施行された。

治療に関する集計結果とその分析については既報告した2)。

考 察 と ま と め

今回のアンケート調査から本邦の年間GBSの発症率は人口10万人に対して1.15人と推定され，海外の報告とほぼ一致していた3)，4)。小児を含めた今回の発症年齢は平均39歳であった。電気生理学的検討からは脱髄型が57.6%，軸索型18.5%であり，軸索型は西欧3%，中国65%の中間に位置しており5)，軸索型GBSの検討を行なった本研究班の報告に類似していた6)。血清抗GM1抗体陽性は先行感染を有する症例に多くみられた。治療に関してはPEが最も多く導入されていたが，本邦では依然としてPSLが使用されていることが明らかとなった。PSL単独療法に否定的な報告が多いが，今後PE+PSL，IVIg+PSL等の併用療法の検討が必要となる。今回の疫学調査からさらに詳細な検討を要する点があきらかとなり，第三次アンケート調査をおこなう予定である。

文 献

- 1) 斎藤豊和，有村公良，納光弘：Guillain-Barré症候群全国疫学調査。第一次アンケート調査の結果報告。厚生省免疫性神経疾患調査研究班平成10年度報告書，1999:p.59-60.
- 2) 斎藤豊和，有村公良，納光弘：ギラン・バレー症候群の全国疫学調査結果について—治療に関する予備的報告—。Prog Med19:2369-2374,1999.
- 3) Jiang GX, Cheng H: Epidemiological features of Guillain-Barré syndrome in Sweden.1978-93. J Neurol Neurosurg Psychiatr 62:447-453,1997.
- 4) McLean M, Duclos P, Jacob P, et al: Incidence of Guillain-Barré syndrome in Ontario and Quebec 1983-1989, using hospital service databases. Epidemiology 5:443-448,1994.
- 5) Ho TW, Mishu B, Li CY, et al: Guillain-Barré syndrome in northern China. Relationship to campylobacter jejuni infection and anti-glycolipid

antibodies. Brain 118:597-605,1995.

6) 斎田孝彦，高守正治，馬場正之，他：軸索型ギラン・バレー症候群の頻度。厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班平成7年度研究報告書，1997:p.16-17.

〔 サイトメガロウイルス感染に伴うGuillain-Barré症候群における
血清・髄液中サイトメガロウイルスの検討 〕

入江 幸子¹⁾ 齋藤 豊和¹⁾ 金澤 直美¹⁾ 船渡 忠男²⁾

目的

Guillain-Barré 症候群 (GBS) は感染後免疫機序を介して発症すると考えられている急性多発性根神経炎である。前駆感染の一つであるサイトメガロウイルス(CMV)感染に伴うGBS (CMV-GBS) では、他のGBSに比し脳神経麻痺、感覚障害の頻度が高いことが特徴的であるが、時に重症化し、人工呼吸器を要する症例がみられる^{1), 2)}。CMV-GBSにおいて特異的に出現するガングリオシドGM2に対する血清抗体の存在は、CMV関連抗原と末梢神経組織との交差性によりGBSが発症するという免疫学的機序が推測される根拠の一つであるが²⁾、acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) に伴うニューロパチーでは末梢神経組織にCMVの存在が確認されており³⁾、CMV-GBSにおいても直接感染の可能性は残る。一方、GBSでは免疫学的治療法として血漿交換療法が推奨されているが、CMV-GBSでは抗ウイルス剤が投与されることもある⁴⁾。今回我々は、CMV-GBSの発症機序をより明らかにするため、CMV-GBS患者の血清・髄液中CMV DNAをPCRにて検索し、血清・髄液中抗GM2抗体の存在と比較検討した。

対象及び方法

血清IgM抗CMV抗体が陽性でCMVが前駆感染したと判断されたCMV-GBS 12例の血清及び11例の髄液。髄液は3000回転15分間遠心し、細胞成分を除去した。血清・髄液は使用まで-30℃に凍結保存した。ELISAによりIgM、IgG抗CMV抗体、抗ガングリオシド抗体を測定。12例の血清及び他の用途に供されなかった6例の髄液において、Towne株由来immediate major early geneのsequenceに基づいて設定したprimerを用いてPCRを行い、CMV DNAを検索した⁵⁾。

結果

CMV-GBS 12例中11例の髄液においてIgM抗CMV抗体は9例で陽性、1例で擬陽性、1例で陰性であった(表1)。また、9例の髄液においてIgG抗CMV抗体は4例で陽性、

表 1. CMV-GBS例における血清・髄液抗CMV抗体、抗GM2抗体、CMV DNA

症例	抗CMV抗体				抗GM2抗体				CMV DNA		
	血清		髄液		血清 (titer)		髄液		血清	髄液	
	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG			
1	+	+	+	+	+	(1:6400)	+	(1:200)	+	-	-
2	+	+	±	-	+	(1:1600)	+	(1:400)	+	-	-
3	+	+	+	-	+	(1:800)	+	(1:200)	NE	NE	NE
4	+	+	-	-	-	-	-	-	NE	NE	NE
5	+	NE	+	NE	-	-	-	-	NE	NE	NE
6	+	NE	+	NE	+	(1:400)	-*	-	NE	NE	NE
7	+	+	NE	NE	+	(1:400)	-	-	NE	NE	NE
8	+	+	+	+	+	(1:6400)	+	(1:6400)	+	+	-
9	+	+	+	+	+	(1:6400)	+	(1:1600)	NE	NE	-**
10	+	+	+	+	+	(1:200)	-*	-	+	-	-
11	+	+	+	+	+	(1:400)	+	(1:100)	+	+	-
12	+	+	+	-	+	(1:100)	-*	-	+	-	-

NE: not examined, *: 経過中陽性化, **: 他施設にて測定

1例で擬陽性、3例で陰性(うち1例では経過中に陽性化)であった。抗ガングリオシド抗体の測定では、CMV-GBS 12例中10例(83%)で血清IgM抗GM2抗体が陽性、6例でIgG抗GM2抗体が陽性(経過で測定し得た陰性例3例で経過中に陽性化)であった。測定し得た6例の髄液ではIgM抗GM2抗体は全例で陽性、IgG抗GM2抗体は3例で陽性であった。CMV DNAは12例全例の血清及び6例の髄液で陰性であった。

考察

咽頭などの組織のCMV感染・再感染によりCMVのactivationが起こると、血清・髄液中にCMVが発現すると考えられるが、CMV-GBS患者の血清・髄液においてPCRによりCMVを検索した報告は未だない。今回我々は、血清IgM抗CMV抗体が陽性であったCMV-GBS 12例全例の血清、及び測定し得た6例全例の髄液においてCMV DNAは存在しないことを示した。

AIDSではGBS様の急性感覚運動型ニューロパチーが合併することが知られている。AIDS患者の剖検組織検索において、神経根にhuman immunodeficiency virusは存在しないが、CMVが検出されると報告されており³⁾、AIDSに伴うニューロパチーの発症機序としてCMVの直接感染が推測されている。一方、HughesらはIgM抗CMV抗体陽性GBS患者において、sural nerveに炎症を認めたにもかかわらず、PCRによりCMV genomeは検出さ

¹⁾ 北里大学東病院神経内科

²⁾ 東北大学医学部分子診断学

れなかったと報告し、GBSではCMVの直接感染が存在しないことを示唆した6)。我々の結果では、血清IgM抗CMV抗体陽性のCMV-GBS患者の血清・髄液においてCMVは検出されなかった。このことは、CMV感染または再感染後にCMV-GBSが発症するときにはCMVのactivationは起こっていないことを示しており、CMV-GBSがCMVの直接感染により発症したのではないことを間接的に証明している。

一方、IgM・IgG抗GM2抗体は高率に血清・髄液中に出現しており、CMV-GBSの発症は免疫介在性である可能性を示唆している。治療も血漿交換療法等の免疫学的治療法が選択されるべきであると考えられる。

まとめ

CMV-GBS患者の血清・髄液においてPCRによりCMVを検索した。CMV-GBS 12例全例の血清及び検索し得た6例全例の髄液でCMV DNAは検出されなかった。CMV-GBSではCMVのactivationはみられず、GBSの発症機序としてCMVの直接感染は否定的である。一方、抗GM2抗体はCMV-GBS患者の血清・髄液中で高率にみられ、CMV-GBSの発症には免疫学的機序が介在する可能性が強いと考えられた。

文献

- 1) Visser LH, van der Meché FGA, Meulstee J, et al: Cytomegalovirus infection and Guillain-Barré syndrome: the clinical, electrophysiologic, and prognostic features. *Neurology* 47: 668-673, 1996
- 2) Irie S, Saito T, Nakamura K, et al: Association of anti-GM2 antibodies in Guillain-Barré syndrome with acute cytomegalovirus infection. *J Neuroimmunol* 68: 19-26, 1996
- 3) Grafe M and Wiley CA: Spinal cord and peripheral nerve pathology in AIDS: the roles of cytomegalovirus and human immunodeficiency virus. *Ann Neurol* 25: 561-566, 1989
- 4) 丹羽潔, 北川泰久, 太田多美, 他: Ganciclovirが有用であったcytomegalovirus感染による抗GM2抗体陽性Guillain-Barré症候群の1例. *臨床神経* 35: 652-656, 1995
- 5) Satou J, Funato T, Abe Y, et al: Determination of human cytomegalovirus DNA amounts in blood cells by quantitative PCR. *Ann Clin Biochem* (in press)
- 6) Hughes R, Atkinson P, Coates P, et al: Sural nerve biopsies in Guillain-Barré syndrome:

axonal degeneration and macrophage-associated demyelination and absence of cytomegalovirus genome. *Muscle Nerve* 15: 568-575, 1992

P2蛋白特異T細胞を認めたGuillain-Barré症候群の臨床的特徴と ダニ感作との関連性

野村 恭一¹⁾, 井口 貴子¹⁾, 金子 厚¹⁾, 大野 良三¹⁾, 高岡 正敏²⁾

目的

Guillain-Barré症候群 (GBS) の動物モデルである実験的自己免疫性末梢神経炎 (EAN) は, 末梢神経ミエリンの構成蛋白であるP2蛋白 (P2) により惹起される¹⁾. また, GBS活動期においてP2に対する特異感作T細胞 (P2細胞) の出現をしばしば認めるが²⁾, その発現機序に関しては不明のままである.

近年, 我々はP2のアミノ酸配列55~76の22残基とダニ *Blomia tropicalis* (熱帯タマニクダニ) から得られた recombinant allergen³⁾ とに高い相同性があることを報告した⁴⁾. 今回は, P2蛋白に対する特異T細胞 (P2特異T細胞) の出現を認めたGBSの臨床的特徴をまとめ, ダニ感作の有無と比較検討した.

対象・方法

1992~1999年まで当科に入院したGBS30例 (男23例, 女7例) を対象とした. うち18例において発症14日以内の活動期にリンパ球幼若化反応を施行し, P2ならびにその合成ペプチド (SP) に対する特異T細胞の出現の有無を検討した. 抗原として, P2とその合成ペプチド SP1-19, SP53-78, SP60-78, SP91-105を用い, 各種の抗原濃度は10 μ g/mlとした. 各抗原に対する stimulation index (S.I. = 抗原刺激細胞群のcpm/抗原非刺激細胞群のcpm) を算出し, 健常者 (n=30) のS.I. のmean+2SDを超える場合を刺激抗原に対する感作状態の成立, すなわち抗原特異T細胞の出現を認めるものと判断した.

P2特異T細胞の出現の有無により, GBSをP2特異T細胞陽性群 (P2+群) と陰性群 (P2-群) の2群に分け, 各種の臨床症候について比較検討した. 臨床症候として, 男女比, 先行感染, 発症季節, 脳神経障害の有無, 感覚 (表在/深部) 障害の有無, Hughes functional grade (HFG) の程度, 呼吸筋障害の有無, 脳脊髄液における蛋白細胞解離の有無, 電気生理学的検査による神経障害型

(脱髄型, 軸索型, 混合型), 末梢血リンパ球サブセット, 治療に対する反応性, 予後などを検討した.

GBS全30例において, ダニ感作の有無の指標として血清抗ダニ抗体を解析した. 抗原として, ヤケヒョウヒダニ (Y), コナヒョウヒダニ (Ko), アシプトコナダニ (A), サヤアシクダニ (S), ケナゴコナダニ (Ke), イエニクダニ (I) を用い, ELISA法により抗ダニIgE抗体を測定した. なお, 検体は入院時に-80℃凍結保存した血清を使用し, 強陽性を示した場合をダニ抗体陽性と判断した.

結果

① リンパ球幼若化反応: GBS活動期において, P2に対してS.I.の異常高値を示したのは, 8/18例 (44%) であった. P2特異T細胞の出現を認めた (P2+群) は8例, P2特異T細胞の出現を認めなかった (P2-群) は10例であった. P2+群のGBS (n=8) では, 同時にSP53-78に対して全例 (100%), SP60-78に対して7/8例 (88%) にそれぞれの抗原に対して反応する特異感作T細胞の出現を認めている (図1).

② P2特異T細胞の出現の有無と臨床症候: P2+群 (n=8) では, 男女比は3:1と男性に多く, 上気道炎を先行感染とし, 発症季節は7~10月の夏期に多く発症しやすいことを認めた. P2-群 (n=10) では, 12~3月の冬期に多く発生していることが示された (図2-上段).

HFGの程度, 呼吸筋障害の有無では, 2群間に有意差を認めなかった. 感覚障害の検討では, P2+群は表在感覚を多く認め, さらに, P2-群に比較し深部感覚をより伴いやすいことを認めた (p<0.05) (図2-中段).

脳神経障害の検討では, P2+群はIII, IV, VI麻痺 (眼球運動障害) を伴いやすく, 電気生理学的検討では, 脱髄型が多いことが判明した. 一方, P2-群では混合型を示すものが多かった (図2-下段).

その他, 蛋白細胞解離の有無, 末梢血リンパ球サブ

¹⁾ 埼玉医科大学神経内科, ²⁾ 埼玉県衛生研究所

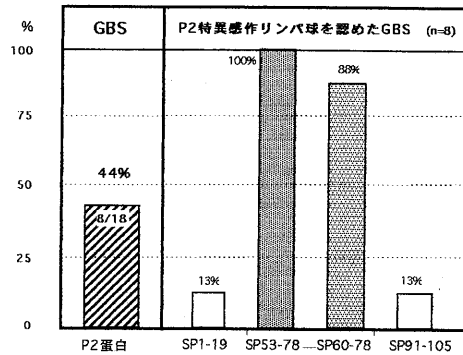


図1. P2蛋白特異T細胞を認めたGuillain-Barré症候群活動期にリンパ球幼若化反応を施行しえた8/18例 (44%) にP2蛋白特異T細胞を認め、この8例は右カラムに示すようにSP53-78, SP60-78に対しても高頻度な反応している。

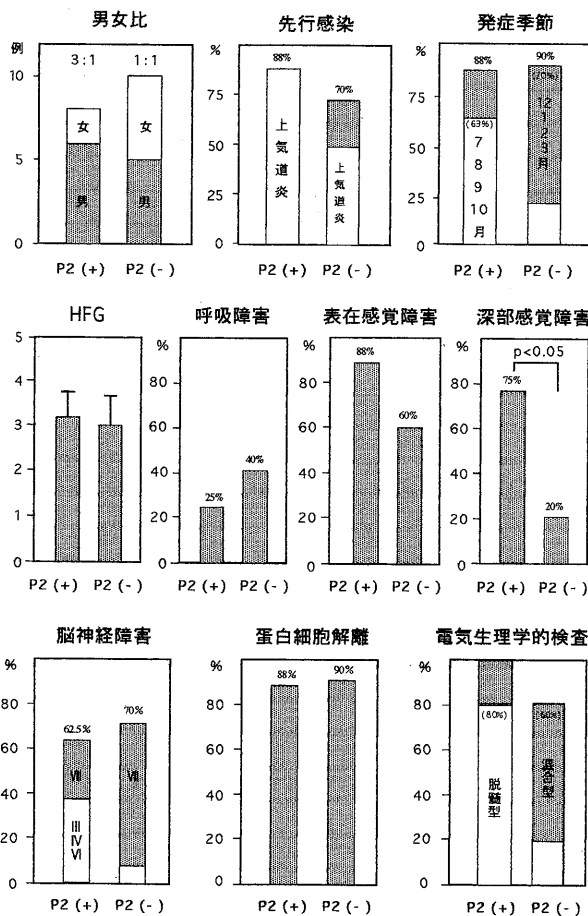


図2. P2蛋白特異T細胞を認めたGuillain-Barré症候群と臨床症候との比較

P2 (+) : P2蛋白特異T細胞を認めたGBS (n=8)
 P2 (-) : P2蛋白特異T細胞を認めないGBS (n=10)
 HFG: Hughes functional grade

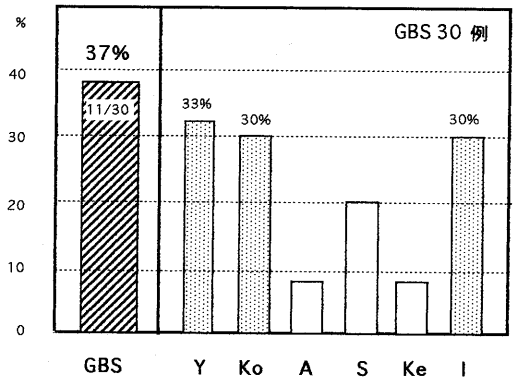


図3. Guillain-Barré症候群における抗ダニIgE抗体GBS 30例のうち11例 (37%) において、いずれかのダニに対する抗体活性を認めた。

Y (ヤケヒョウヒダニ)、Ko (コナヒョウヒダニ)、A (アシプトコナダニ)、S (サヤアシコナダニ)、Ke (ケナガコナダニ)、I (イエニクダニ) 各種抗ダニ抗体の陽性頻度では、Y, Ko, Iがそれぞれ30%を示した。イエニクダニを除き、健常人における抗体陽性率とほぼ同程度の頻度であった。

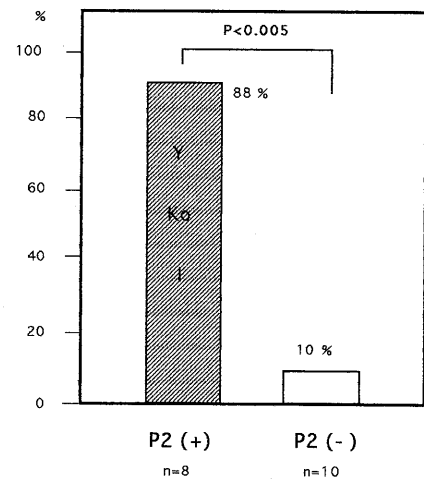


図4. P2蛋白特異T細胞を認めたGuillain-Barré症候群と抗ダニ抗体の陽性率

P2蛋白特異T細胞を認めたGBS (n=8) では、抗ダニ抗体の中でも、Y (ヤケヒョウヒダニ)、Ko (コナヒョウヒダニ)、I (イエニクダニ) に対する陽性率が明らかに高い。一方、P2蛋白特異T細胞を認めないGBS (n=10) では、1例 (10%) においてのみ抗体陽性であった。P2+群はP2-群に比較して抗ダニ抗体の陽性率が高いことが示された (p<0.005)。

セット, 治療による反応性, 予後などの検討では, 2群間に明らかな差を認めなかった。

③ 抗ダニIgE抗体の検討: GBS患者血清 (n=30) のうち, 11/30例 (37%) にいづれかのダニに対する抗体を認めた。その内訳は, Yは10例 (33%), Koは9例 (30%), Aは2例 (7%), Sは6例 (20%), Keは2例 (7%), Iは9例 (30%) であった (図3)。

P2特異T細胞の出現の有無と抗ダニ抗体との関連では, P2+群 (n=8) で7/8例 (88%) にY, Ko, Iのいれかに対する抗体を認めた。7例全例はこれら3種類のダニ抗体のうち2つ以上の抗体が陽性であった。一方, P2-群 (n=10) では, 1例においてのみ抗体陽性であった。P2+群はP2-群に比較し抗ダニ抗体活性の陽性率が高いことが示された (図4)。

考 案

従来, 我々はGBSの活動期において, P2に対する特異T細胞の出現を認め, 回復期, 治癒期に消退していくことから, GBSの発病にP2特異T細胞が重要な役割を演じているのではないかと報告してきた²⁾。最近, 我々はヒトP2と*Blomia tropicalis*から得られたrecombinant allergen³⁾とに高い相同性があることを発見した⁴⁾。この相同性部位はP2のアミノ酸配列の55-78に相当し, EANの抗原性部位として知られている⁵⁾。

我々は, *Blomia tropicalis*と同科のイエニクダニにも相同性部位が存在するものと仮定し, イエニクダニのすり潰しをラットに接種し, EANの作製に成功した⁶⁾。さらに, ヒトP2と相同性を認めたダニrecombinant allergenのペプチド部位 (ダニ合成ペプチド) とP2のペプチド部位 (P2合成ペプチド) をそれぞれ合成し, ラットに接種し, ダニ合成ペプチドにも明らかなEAN抗原性があることを証明した⁷⁾。P2合成ペプチドによるEANにおいてダニ合成ペプチドに対する感作T細胞の出現を認め, さらに, ダニ合成ペプチドによるEANにおいてP2合成ペプチドに対する感作T細胞を認めており, T細胞間において交叉抗原性があることを認めている⁸⁾。

今回我々は, P2特異T細胞を認めたGBSの臨床的特徴をまとめ, ダニ感作との関連性を検討した。GBS30例のうち18例においてリンパ球幼若化反応を施行し, 8例 (44%) においてP2特異T細胞の出現を認めた。また, SP53-78に対しても全例に反応を認めており, P2特異T細胞はP2のEAN抗原性部位を認識する細胞であることを確認した。

抗ダニIgE抗体での検討では, GBSの30例中11例 (37

%) に抗ダニ抗体活性を認め, イエニクダニを除いて, 健常人における抗体陽性率とほぼ同程度の頻度であった。しかし, P2+群のGBS (n=8) では7/8例 (88%) において抗ダニ抗体活性を認め, P2-群のGBS (n=10) と比較し有意に抗体陽性の頻度が高く, また健常人よりも高いことが明らかとなった。

以上より, P2特異T細胞を認めたGBSはダニ感作との関連性を有する可能性が示された。

ま と め

P2特異T細胞を認めたGBSの臨床的特徴をまとめ, ダニ感作との関連性について検討した。

(1) GBS活動期において, 8/18例 (44%) にP2特異T細胞の出現を認め, P2アミノ酸配列53-78, 60-78に対しても反応するT細胞であることを確認した。

(2) P2特異T細胞を認めたGBSの臨床的特徴として, ①男性に多く, ②上気道炎の先行感染を認め, ③7月~10月の夏期に発症しやすく, ④感覚障害, 主に深部感覚障害を伴いやすく, ⑤電気生理学的検討では脱髄型を示し, ⑥抗ダニ抗体 (Y, Ko, Iのうち2つ以上) が陽性, などの特徴をもつことが分かった。

(3) P2特異T細胞を認めたGBSとダニ感作との関連性が示唆された。

文 献

- 1) Nomura K et al : Cell-mediated immunity to bovine P2 protein and neuritogenic synthetic peptides in experimental allergic neuritis. *J Neuroimmunol* 15:25-32, 1987
- 2) Ohno et al : Cellular hypersensitivity to nervous antigens in Guillain-Barre syndrome. *Neurochem Pathology* 4:119-126, 1986
- 3) Caraballo L et al : Cloning and IgE binding of a recombinant allergen from the mite *Blomia tropicalis*, homologous with fatty acid-binding proteins. *Int Arch Allergy Immunol* 112:341-347 1997
- 4) 野村恭一ら : ダニ感作により実験的アレルギー性神経炎を生ずる。 *神経免疫学* 6 : 118-119, 1998
- 5) Olee T et al : A T cell epitope for experimental allergic neuritis is an amphipathic α -helical structure. *J Neuroimmunol* 21: 235-240, 1989
- 6) 古川千湖ら : P2蛋白と相同性のダニ合成ペプチドはEAN抗原性を有する。 *神経免疫学* 7 : 84-85, 1999

Miller Fisher 症候群では感覚入力障害型の運動失調がみられる

服部 孝道¹⁾ 朝比奈 真由美¹⁾ 桑原 聡¹⁾ 森 雅裕¹⁾ 小河原 一恵¹⁾

はじめに

Miller Fisher 症候群(MFS)における運動失調の責任病巣については、病変部位を小脳あるいは小脳入力に求める中枢説と末梢感覚求心路の障害とする末梢説とがあり、眼球運動障害の責任病巣と同様にいまだ結論が得られていない。¹⁻⁴⁾ 原著報告のなかで Miller Fisher 自身は、運動失調は特殊な末梢神経障害によることを推測しているが、また同時に感覚障害の程度が著明な運動失調を説明し得るほど高度でないことも指摘している。⁵⁾ これまでの神経生理学的研究で様々な程度の末梢神経機能障害が示されている一方、^{2,6-8)} 画像診断で脳幹・小脳病変が認められる症例の報告も散見されている。⁹⁻¹¹⁾

一方、小脳障害患者と感覚求心路障害患者とでは、起立時姿勢動揺分析での異常パターンが明確に異なることが報告されている。¹²⁻¹⁶⁾ この手法を MFS 患者に応用することで運動失調の責任病変について新たな知見が得られることが期待される。

目 的

MFS 患者の姿勢動揺分析を行い、その姿勢動揺周波数を純粋型小脳性運動失調あるいは末梢神経障害による感覚性運動失調の患者の検査結果と比較検討することにより MFS における運動失調の障害部位について検討する。

対 象

MFS 患者 10 名 (年齢 23-61 才、平均 44.1 才)。運動失調対照群として純粋型遺伝性小脳性運動失調症患者 8 名 (年齢 36-65 才、平均 49.1 才)、末梢神経障害による感覚性運動失調患者 10 名 (年齢 31-69 才、平均 46.6 才)、正常対照として同年齢の健常者 15 名を用いた。

方 法

1. 姿勢動揺分析

重心動揺計 (G5500 Posturography, Anima Corp., Tokyo) を用いて 20 秒間立位での足底圧中心の移動距離を計測した。計測は開眼と閉眼で行い、閉眼時の動揺を開眼時の動揺で除したものを Romberg 指数とした。周波数解析用プログラム (Gravi Analyzer, Anima Corp., Tokyo) を用いフーリエ解析を行って周波数ピークを算出した。

2. 体性感覚誘発電位および H 反射

体性感覚誘発電位は脛骨神経を足関節部で電気刺激し、P37 皮質電位を Fz を不関電極として Cz から 2cm 後方で、N20 脊髄入口部電位を対側前腸骨稜を不関電極として第 12 胸椎極突起上からそれぞれ導出した。H 反射は膝窩部で脛骨神経を弱刺激してヒラメ筋から導出した。H/M 比を H 波の最大電位を最大複合筋活動電位で除したものとして算出した。正常対照として年齢を対応させた健常者 17 名を用いた。

結 果

1. 臨床症候および検査所見

表 1 に MFS 患者の臨床像を示した。髄液中蛋白値の上昇は 8 名に認められた。ELISA 免疫吸着酵素活性法で測定した血清抗 GQ1b IgG 抗体は全患者で陽性であった。

2. 姿勢動揺分析

発症後 4-14 日目 (平均 6.6 日) の MFS 患者に姿勢動揺分析を行った。MFS 群、小脳性運動失調群、感覚性運動失調群の姿勢動揺の大きさは正常対照群と比較して有意に大きかったが、3つの患者群間での差は認められなかった。姿勢動揺の周波数ピークは、小脳性運動失調患者では 2-3Hz に、感覚性運動失調患者では 1.0Hz 付近にあった。Romberg 指数は感覚性運動失調群で他の群および正常対照群よりも有意に大きかった。MFS 患者 10 名中 9 名で 1.0Hz 付近の動揺周波数ピークを認めた。Romberg

¹⁾ 千葉大学医学部神経内科

指数はMFSの全患者で正常範囲内であり（正常対照群の平均±2.5SD以内）、正常対照群および小脳性運動失調群との間に有意差はなかった。

3. 体性感覚誘発電位およびH反射

発症後4-18日目（平均7.2日）の時点でMFS患者に体性感覚誘発電位とH反射検査を行った。2名の患者（患者3,7）で末梢神経障害を示唆する脊髄入口部電位N20

潜時の遅延を認めたが、他の8名ではN20、P37とも正常であった。ヒラメ筋H反射はMFS10名全例で消失あるいは著明な低下が認められた。神経伝導検査では運動神経およびF波の伝導は正常であり、体性感覚誘発電位で異常がみられた2名にのみ感覚神経活動電位の低下がみられた。

表 1. 臨床症状

No.	Age/ sex	Proceeding infection	Cranial Nerve Involvement (other than ocular motor)	Sensory loss	Romberg's sign	Functional status
1	60/M	None	Ptosis, mydriasis	Vib	N	able to walk
2	23/M	URI	N	N	N	able to walk with aids
3	28/M	URI	Ptosis, facial, bulbar	Vib, Pos, Pin	N	chair-bound
4	48/M	URI	Ptosis, mydriasis, facial, bulbar	N	N	chair-bound
5	27/M	URI	N	N	N	able to walk
6	50/F	URI	N	N	N	able to walk
7	61/M	None	Ptosis, facial	Vib, Pos	N	able to walk with aids
8	55/F	None	N	N	N	able to walk
9	39/M	URI	N	N	N	able to walk
10	50/F	URI	N	N	N	able to walk

URI=upper respiratory tract infection, N=none, Vib=vibration, Pos=position, Pin=pin-prick

考 察

MFS患者のほぼ全例において、姿勢動揺分析で感覚性運動失調の患者と同様の1.0Hz付近の周波数ピークが明瞭に認められた。Mauritzらは晩発性皮質小脳変性症患者で3.0Hz付近に特異的な姿勢動揺周波数ピークがみられることを示し、これは小脳障害を代償するために固有感覚系を介した姿勢反射が増強された結果であると推察している。¹²⁻¹⁴⁾ それに対して1.0Hz付近の周波数を示す姿勢動揺は脊髄癱の患者あるいは虚血ブロックにより下肢からの固有感覚入力を遮断した正常人で認められ、これは固有感覚遮断のため前庭系を介した長潜時の反射が駆動されるためとされている。¹⁶⁾ MFS患者で1.0Hz付近の周波数ピークが認められたことは、MFSにおいて固有感覚入力系の機能障害が存在することを示している。しかしMiller Fisherの原著と同様に今回の検討でも臨床的に運動失調を説明できるほどの感覚障害は認められず、神経生理学的に感覚神経伝導も正常であったことから体性感覚入力線維の大部分は保たれているものと思われる。これに対し恒常的に異常であったのはH反射消失であり、MFSでは下位運動ニューロン障害はないことからH反射消失は1a群求心線維障害によるものと思われる。以上の結果を総合すると、MFSの運動失調および腱反射消失は感覚入力系の中でグループ1a線維の選択的障害によって惹起されていることが推察される。

結 論

MFSの運動失調は基本的に固有感覚入力障害による運動失調と同様であることが示された。1a群求心線維（ニューロン）の選択的な障害を想定することにより、運動失調、腱反射消失および臨床的に要素的感覚障害を欠くことを説明可能であると思われる。

文 献

- 1) Ropper AH et al: The CNS in Guillain-Barre syndrome. Arch Neurol 40: 397-398, 1983
- 2) Ropper AH et al: Proposed mechanism of ataxia in Fisher's syndrome. Arch Neurol 40: 537-538, 1983
- 3) Meienberg OR: Lesion site in Fisher's syndrome. Arch Neurol 41: 250-251, 1984
- 4) Al-Din ASN: The nosological position of the ophthalmoplegia, ataxia and areflexia syndrome: "the spectrum hypothesis." Acta Neurol Scand 75: 287-294, 1987
- 5) Fisher CM: An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). N Engl J Med 255: 57-65, 1956
- 6) Fross RD et al: Neuropathy in the Miller Fisher syndrome: clinical and electrophysiological findings.

Neurology 37: 1493-1498, 1987

7) Jamal GA et al: The localization of the lesion in patients with acute ophthalmoplegia, ataxia and areflexia (Miller Fisher syndrome). A serial multimodal neurophysiological study. Brain 111: 95-114, 1988

8) Sauron B et al: Miller Fisher syndrome: clinical evidence of peripheral origin in 10 cases. Neurology 34: 953-956, 1984

9) Giroud M et al: Miller Fisher syndrome and pontine abnormalities on MRI: a case report. J Neurol 237: 489-490, 1990

10) Urushitani M et al: Miller Fisher-Guillain-Barre overlap syndrome with enhancing lesions in the spinocerebellar tracts. J Neurol Neurosurg Psychiatry 58: 241-243, 1995

11) Petty RK et al: Brainstem encephalitis and Miller Fisher syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 56: 201-203, 1993

12) Mauritz KH et al: Quantitative analysis of stance in late cortical cerebellar atrophy of the anterior lobe and other forms of cerebellar ataxia. Brain 102: 461-482, 1979

13) Diener HC et al: Quantification of postural sway in normals and patients with cerebellar disease. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 57: 134-142, 1984

14) Diener HC et al: Pathophysiology of cerebellar ataxia. Mov Disord 7: 95-109, 1992

15) Bergin PS et al: Body sway and vibration perception thresholds in normal aging and in patients with polyneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 58: 335-340, 1995

16) Mauritz KH et al: Characteristics of postural instability induced by ischemic blocking of leg afferents. Exp Brain Res 38: 117-119, 1980