

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 10 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08464

研究課題名(和文) インフルエンザ桿菌感染後ギラン・バレー症候群の臨床像と病態機構の解明

研究課題名(英文) Clinical features and pathogenesis of Guillain-Barre syndrome after Haemophilus influenzae infection

研究代表者

古賀 道明 (KOGA, Michiaki)

山口大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60383014

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：カンピロバクター腸炎後ギラン・バレー症候群は、病原体と生体組織との間に存在する分子相同性を介する病態機構が示されている。本研究では、ギラン・バレー症候群の臨床亜型フィッシャー症候群(FS)においても、その主要な原因病原体インフルエンザ桿菌が同様の機序でFSを惹起している可能性があるか検証した。インフルエンザ桿菌感染後FSは血中自己抗体パターン(抗原特異性やIgGサブクラス)や脳脊髄液所見などカンピロバクター腸炎後FSと類似していた。さらに、血中のMAC濃度は両群間で差はなかった。以上の結果は、カンピロバクター腸炎後FSと同様の病態がインフルエンザ桿菌感染後FSでも存在することを強く示唆する。

研究成果の概要(英文)：Fisher syndrome (FS) is a regional variant of Guillain-Barre syndrome, in which molecular mimicry between antecedent infectious agents and host tissue is a highly attractive explanation for the pathogenesis. *Campylobacter jejuni* is recognized as the agent that most frequently triggers FS and *Haemophilus influenzae* is as the second antecedent agent. The clinical, serological and cerebrospinal fluid data of patients with *H. influenzae*-associated FS were analyzed and compared to these of patients with *C. jejuni*-associated FS. Although there were some differences of clinical profiles between patients with *H. influenzae*- and *C. jejuni*-associated FS, autoantibody patterns (antigen specificities and IgG subclasses) and findings of cerebrospinal fluid were similar to the both groups. Concentration of serum membrane-attack complex did not differ between the groups. These findings suggest the common pathogenesis of *H. influenzae*-associated FS with *C. jejuni*-associated FS.

研究分野：神経免疫学

キーワード：インフルエンザ桿菌 ギラン・バレー症候群 フィッシャー症候群 分子相同性 ガングリオシド

1. 研究開始当初の背景

自己免疫性末梢神経障害であるギラン・バレー症候群 (GBS) では、主要な先行感染病原体としてグラム陰性桿菌 *Campylobacter jejuni* が同定されて以来、最も病態が明らかにされた自己免疫疾患と言えるまでになった。つまり、ヒト神経組織に豊富に存在するガングリオシドと類似するリポオリゴ糖 (LOS) を *C. jejuni* が菌体表面に豊富に発現することで、本菌の感染に伴いガングリオシドと交差反応する自己抗体 (抗ガングリオシド抗体) が血中に産生され、本抗体が末梢神経上に存在するガングリオシドと結合することで補体介在下に末梢神経障害をきたすとする分子相同性説が受け入れられるようになっていく。GBS の臨床亜型であるフィッシャー症候群 (FS) における主要な原因病原体として GBS と同様に *C. jejuni* が同定されており、*C. jejuni* 腸炎後 FS は *C. jejuni* 腸炎後 GBS と同様の病態機序を有すると考えられている。

一方、*C. jejuni* 以外の先行感染病原体に関して GBS の発症機構についてはほとんど明らかにされていない。グラム陰性小桿菌 *Haemophilus influenzae* は髄膜炎や中耳炎、咽頭炎、肺炎などの主要な起炎菌であり、小児をはじめとして健常人における上気道の常在菌でもある。われわれにより、本菌が FS における主要な原因病原体であるとする血清疫学的なデータが示されている (Koga et al. Neurology Neurology)。

2. 研究の目的

H. influenzae 感染後 FS でも *C. jejuni* 腸炎後 FS と同様の病態が存在するのかについて検証することが目的である。

3. 研究の方法

(1) 対象:

FS 症例 33 例を対象にした。血清は急性期かつ免疫治療前に採取したものをを用いた。

(2) 血中抗体の測定:

H. influenzae や *C. jejuni* による先行感染について既報の方法 (Koga et al. Neurology Neurology 2005; 64: 1605-1611) で血中抗体を測定した。自己抗体の測定とその IgG サブクラスの同定は既報の方法 (Koga et al. J Neurol 2012; 259: 1366-1374; Koga et al. Neurology 2003; 60: 1514-1518) をを用いた。

(3) 血清中 MAC・タウ濃度の測定:

自己抗体が末梢神経障害をきたす機序として補体介在性機序を想定され、その指標として血清中 membrane-attack complex (MAC) (可溶性 C5b-9 複合体: sC5b-9) 濃度を市販の ELISA キット (MicroVue Complement SC5b-9 Plus EIA, Quidel Corporation Headquarters, CA, USA) を用いて測定した。また、軸索障害の程度の指標として血中タウ濃度を市販の ELISA キットを用いて測定した。

(4) 倫理面への配慮:

対象とした症例に関して、山口大学医学部倫理委員会による承認を得た上で、研究への協力を文書で説明し同意を得た。個人が特定できないようにサンプルを匿名化し、プライバシーの保護に配慮した。

4. 研究の成果

(1) 臨床像の解析:

FS 33 例中 *H. influenzae* 感染の先行が 9 例

(27%: Hi 群) で、*C. jejuni* 感染が 5 例(15%: Cj 群) で確認された。Hi 群は、上気道感染症状(100% vs 48%; $P=0.01$)ののちに複視(100% vs 58%; $P=0.03$)で発症することが多く、初診時に顔面神経麻痺がみられることが他群と比べ稀である傾向を示した(0% vs 32%; $P=0.15$)。脳脊髄液や神経伝導検査の所見は両群で差はなかった。Hughes 重症度スケールを用いての転帰の評価では、両群のほぼ全例で良好な経過をとっていた。以上より、*H. influenzae* 感染 FS は *C. jejuni* 感染後 FS と臨床像に違いはあるものの、病態は両者で類似することが示唆された。

(2) 自己抗体:

血中のガングリオシド抗体の頻度・パターンは Hi 群と Cj 群とで類似していた。さらに血中抗ガングリオシド抗体の IgG サブクラス(IgG1-4)を検討し、Hi 群は Cj 群と同様に IgG1 が主体であり、*H. influenzae*・*C. jejuni* 以外が原因となった FS では IgG3 が主体であった。

(3) 血中 MAC・タウ濃度:

血中 MAC 濃度は Hi 群と Cj 群との間で有意差はみられなかった。また、血中タウ濃度も両群間で差はなかった。

(4) 結果のまとめ:

以上の結果は、*C. jejuni* 腸炎後 FS と同様に、自己抗体による補体介在性の末梢障害機序が *H. influenzae* 感染後 FS でも存在することを強く示唆する所見である。*C. jejuni* 腸炎後 GBS の病態機序が明らかとされていった経緯に倣い、今後は *H. influenzae* 感染後 FS でも感作実験などを行うことで動物モデルが確立されることが期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 36 件)

- 1) Koga M: Experimental approach in a research of Guillain-Barré syndrome: a range of pathogeneses mediated by molecular mimicry. *Clin Exp Neuroimmunol* 2018 (in press) (査読あり)
- 2) Koga M: New immunoglobulin brand for Guillain-Barré syndrome. *Clin Exp Neuroimmunol* 2017; 8; 181-182. DOI: 10.1111/cen3.12409 (査読なし)
- 3) 古賀道明. ギラン・バレー症候群の臨床的特徴: 疫学・診断・病型など. *週刊日本医事新報* 2016: 4834(12月3週号); 28-34. 日本医事新報社(東京)
<https://www.jmedj.co.jp/journal/paper/detail.php?id=5590> (査読なし)
- 4) Koga M, Takahashi M, Yokoyama K, Kanda T. Ambiguous value of anti-ganglioside IgM autoantibodies in Guillain-Barré syndrome and its variants. *J Neurol* 2015; 262: 1954-1960. DOI: 10.1007/s00415-015-7806-4. (査読あり)
- 5) Koga M, Gilbert M, Li J, Yuki N: Complex of GM1- and GD1a-like lipo-oligosaccharide mimics GM1b, inducing anti-GM1b antibodies. *PLoS One*. 2015; 10; e0124004. DOI: 10.1371/journal.pone.0124004. (査読あり)
- 6) Koga M: Glycoarray: a savior in an arduous sea? *Clin Exp Neuroimmunol* 2015; 6: 114-115. DOI: 10.1111/cen3.12207 (査読あり)

- なし)
- 7) 古賀道明. ギラン・バレー症候群と先行感染: 日常診療でのエッセンス. *Brain Nerve* 2015; 67: 871-880. 医学書院(東京) DOI: 10.11477/mf.1416200226 (査読なし)
 - 8) 古賀道明. ギラン・バレー症候群: 臨床病型. *Brain Nerve* 2015; 67: 1313-1320. 医学書院(東京) DOI: 10.11477/mf.1416200301 (査読なし)
 - 9) 古賀道明. Guillain-Barré 症候群と Fisher 症候群に対する免疫治療. *医学のあゆみ* 2015; 255; 413-416. 医歯薬出版(東京) http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=aa7ayuma/2015/025505/018&name=0413-0416j&UserID=133.62.82.58&base=jamas_pdf (査読なし)

[学会発表] (計 10 件)

- 1) Koga M, Fujikawa S, Honda M, Amano M, Ogasawara JI, Kawai M, Kanda T. Distal limb weakness phenotype of Guillain-Barré syndrome: A mild form of acute motor neuropathy after *Campylobacter jejuni* enteritis. 23rd World Congress of Neurology. Kyoto, Japan. Sep. 16-21, 2017.
- 2) 古賀道明, 藤川 晋, 本田真也, 天野美和, 小笠原淳一, 川井元晴, 神田 隆. 四肢遠位部限局型ギラン・バレー症候群の規定因子. 第 28 回日本末梢神経学会学術集会. 名古屋(ウインクあいち: 愛知県産業労働センター). 2017 年 8 月 25-26 日.
- 3) 古賀道明. ギラン・バレー症候群における先行感染: その臨床的意義. 第 21 回日本神経感染症学会総会・学術集会. シンポジウム. 金沢(金沢東急ホテル). 2016 年 10 月 22 日.

- 4) 古賀道明. ギラン・バレー症候群と自己抗体. 第 57 回日本神経学会学術集会. シンポジウム. 神戸(神戸コンベンションセンター). 2016 年 5 月 18 日.
- 5) 古賀道明. 先行感染によるフィッシャー症候群の病態・臨床像の多様性. 第 56 回日本神経学会学術集会. 新潟(朱鷺メッセ). 2015 年 5 月 20 日.

[図書] (計 10 件)

- 1) 古賀道明. ギラン・バレー症候群. *今日の治療指針 2019 年版 私はこう治療している*(福井次矢 高木 誠 小室一成総編集) 医学書院, 東京. 2019 (印刷中)
- 2) 古賀道明. ギラン・バレー症候群. *新・今日の処方*(浦部晶夫 川合眞一 島田和幸総編集) 南江堂, 東京. 2018 (印刷中)
- 3) 古賀道明. 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー. *今日の治療指針 2018 年版 私はこう治療している*(福井次矢 高木 誠 小室一成総編集) 2018; 総 2066 頁(957-958). 医学書院, 東京.
- 4) 古賀道明. GBS はどのように治療しますか? *神経内科 Clinical Questions & Pearls: 末梢神経疾患*(鈴木則宏 総監修 神田 隆 編集) 2018; 総 404 頁(281-286). 中外医学社, 東京.
- 5) 古賀道明. フィッシャー症候群. *今日の治療指針 2017 年版 私はこう治療している*(福井次矢 高木 誠 小室一成総編集) 2017; 総 1999 頁(939-940). 医学書院, 東京.
- 6) 古賀道明. 神経免疫疾患のトリガーとなる微生物の遺伝子多型は重症度を決めるか. *アクチュアル 脳・神経疾患の臨床 免疫性神経疾患 病態と治療のすべて*

(辻省次 総編集)2016; 総 570 頁
(525-529). 中山書店、東京.

[産業財産権] (計 0 件)

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

古賀 道明 (KOGA, Michiaki)

山口大学・医学部附属病院・講師

研究者番号: 60383014