

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16127

研究課題名(和文)ギラン・バレー症候群における自律神経障害

研究課題名(英文)Autonomic dysfunction in Guillain-Barré syndrome

研究代表者

渡利 菜里(Watari, Mari)

熊本大学・病院・非常勤診療医師

研究者番号：40792560

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：ギラン・バレー症候群(GBS)は、1カ月以内に進行する四肢の運動・感覚性障害を示す末梢神経を障害する疾患で、自己の末梢神経に対する免疫異常がその原因と考えられている。本症候群における自律神経障害にはマーカーが存在しないことから、その血清学的診断マーカーの特定を目指した。今回の研究計画では過去2年間に全国より近畿大学神経内科に抗糖脂質抗体の測定依頼があったGBS診断症例のうち、同意の得られた発症後2週間以内の75症例を対象とした。登録されたGBS各症例について、抗糖脂質抗体測定後の残存検体での抗gAChR抗体価を測定し、抗体陽性症例の存在を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでに我々は近畿大学神経内科との共同研究を行い、GBS 80症例において10%に抗自律神経節アセチルコリン受容体(gAChR)抗体を見出している(J Neuroimmunol.2016; 295-296: 54-9)。なかでも抗糖脂質抗体陽性かつ自律神経障害を認めるGBSで高頻度陽性(約16%)であったと報告している。その報告では抗gAChR抗体陽性症例の多くは脱髄型GBSであったが、抗糖脂質抗体には一定の傾向を認めていない、という結果であった。従来、GBSにおける自律神経障害については疑問点があり、今回の研究計画立案に至った。

研究成果の概要(英文)：Although standardized autonomic tests are useful for diagnosing autonomic failure in patients with Guillain-Barre syndrome (GBS), they cannot be used as predictive markers. Thus, serological markers may correctly identify patients with GBS who are at risk for autonomic dysfunction.

Patients with GBS may have circulating antibodies against gAChR, which may contribute to the autonomic dysfunction associated with this disease.

研究分野：神経内科学

キーワード：ギラン・バレー症候群 自律神経障害 抗自律神経節アセチルコリン受容体抗体

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome: GBS) は、1 カ月以内に進行する四肢の運動・感覚性障害を示す末梢神経を障害する疾患で、自己の末梢神経に対する免疫異常がその原因と考えられている。昨今のめざましい免疫性ニューロパチー研究の進歩により、2013 年に「ギラン・バレー症候群、フィッシャー症候群」に対する国内診療ガイドラインが発表された。しかし国内における信頼度の高い検討はごく少数にとどまり、エビデンスの多くが海外からの報告であるのが現状である。また、治療の発展にも関わらず GBS の予後は過去 20 年間改善しておらず、現在でも GBS は 10~20% に重篤な障害が残り、約 5% は死に至る疾患である。死亡例においては自律神経障害による心停止が報告されているが、しばしば重症例の急性期に見受けられる激しい自律神経障害の発生頻度、末梢神経障害の病理学的な分類との関係、臨床症候などについては海外からの報告も乏しく、まとまった検討も存在していない。こうした背景より現在国際的前向き研究である international GBS Outcome study (IGOS) が始動しており、その解析結果が待たれるところである。我が国の疫学調査からは

1) GBS の脱髄型と軸索型の頻度が欧米と異なること

2) フィッシャー症候群 (Fisher syndrome: FS) が欧米より我が国で多いこと

疑問点

- ① GBS の自律神経障害の併発頻度は？
- ② 脱髄型 GBS、軸索型 GBS のどちらに併発しやすい？
- ③ 重症 GBS に多い？
- ④ 交感神経？副交感神経？どの自律神経障害が多い？
- ⑤ 抗糖脂質抗体との関連は？
- ⑥ 抗自律神経節アセチルコリン受容体抗体との関連は？
- ⑦ 抗体 (⑤、⑥) の出現・産生のパターンは？
- ⑧ 運動/感覚症状と自律神経障害の経過はパラレル？

など日本と欧米では GBS および FS の臨床像が異なる可能性があり、それが治療反応性につながる可能性もある。こういった背景を踏まえ、日本発のエビデンスに基づいた日本オリジナルの診療ガイドライン作成を目指して、現在、近畿大学神経内科が中心となり GBS の臨床経過と予後についての前向き多施設共同研究 (J-GOS) が進行している。J-GOS は GBS 確実例を多数、長期間観察し、自律神経障害の併発頻度、病理学的所見との関連性、各種自己免

疫抗体との関連、臨床経過などを検討するものである。

我々は近畿大神経内科グループの GBS 研究と連動して本症候群における自律神経障害の調査検討をこれまでにやってきた。本症候群における自律神経障害にはマーカーが存在しないことから、その血清学的診断マーカーの特定を目指した。我々は近畿大学神経内科との共同研究を行い、GBS 80 症例において 10% に抗自律神経節アセチルコリン受容体 (gAChR) 抗体を見出している (J Neuroimmunol. 2016; 295-296: 54-9)。なかでも抗糖脂質抗体陽性かつ自律神経障害を認める GBS で高頻度陽性 (約 16%) であったと報告している。その報告では抗 gAChR 抗体陽性症例の多くは脱髄型 GBS であったが、抗糖脂質抗体には一定の傾向を認めていない、という結果であった。

従来、GBS における自律神経障害については上表のごとく多くの疑問点があった。その中で我々は世界に先駆けてようやく疑問点 について研究する手がかりを得たことになる。それは我々の研究チームが日本で唯一の抗 gAChR 抗体を測定可能であることに由来する (Nakane et al. PLoS ONE. 2015; 10: e0118312)。抗 gAChR 抗体は自律神経節 (交感および副交感神経) における伝達をブロックすることによって自律神経障害を起こす病原性自己抗体として 1998 年に米国 Mayo Clinic において発見、報告された (Vernino et al. Neurology. 1998; 50: 1806-13)。この抗 gAChR 抗体は自己免疫性自律神経節障害 (autoimmune autonomic ganglionopathy: AAG) において病態に關与する血清学的マーカーであることが確認されている (Vernino et al. N Engl J Med. 2000; 343: 847-55)。

2. 研究の目的

GBS と AAG は共に末梢神経障害であるが、実際には病変の起こる部位や病態では異なる点がある。従って GBS における自律神経障害が出現する機序は抗 gAChR 抗体によるとは容易に断定できるものではなく、前向きの検証作業が必要である。今回の研究計画は上述の疑問を解明し、さらに本抗体が GBS においてどれくらいの頻度で出現し、病態や症状に關与するのか明らかにするために立案した。これによって GBS の自律神経障害の成り立ちについて明らかにし、GBS の疾患概念を広げることを目指す。

1) GBS のうちどれくらいの症例で自律神経障害を併発し、特徴的な臨床像はあるか

2) 自律神経障害を呈する GBS の病態において抗糖脂質抗体、抗 gAChR 抗体の役割は何か

の 2 点を明らかにし、GBS の疾患概念拡大、予後予測アルゴリズム樹立 (自律神経障害の予知を含む) し、より有効な治療に導くことを最終目標とする。

3. 研究の方法

1) GBS 患者の登録

2) 経時的評価: 神経学的評価 (GBS の重症度評価、自律神経障害評価を含む) 電気生理

学的検査、抗糖脂質抗体測定、抗 gAChR 抗体測定および新規抗体の検索

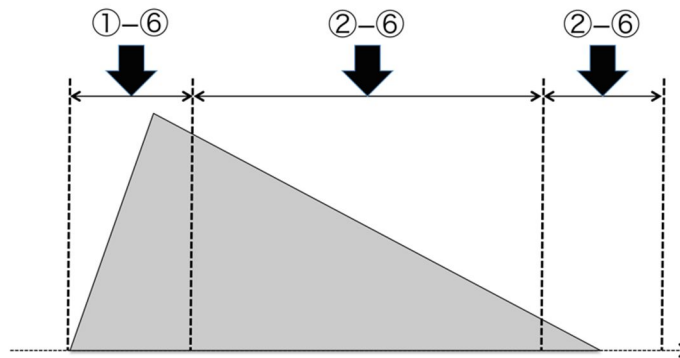
3) GBS 症例の臨床像解析：自律神経障害の有無、抗糖脂質抗体の有無で4群に分類し、その4群間で臨床評価、電気診断、抗 gAChR 抗体測定結果を比較解析

を着実にいき、臨床的視点より抗体(抗糖脂質抗体、抗 gAChR 抗体のいずれか、もしくは両方)介在性の免疫異常基盤を検証する。そして GBS の自律神経障害予知ツール開発を目指す。

今回、登録された GBS 各症例について観察時期ごと(「発症から症状ピーク」期、「症状改善」期、「回復」期の3時期)の臨床データ(重症度、症状など)、血清学的データ、電気生理学的データを経時的に収集し、検討する。具体的な項目は表「疑問を解決するために」の から であり、それらの評価施行時期については上図の通りである。

疑問を解決するために

- ① 通常の疫学項目：(発症時)年齢、性別、既往歴(先行感染など)、神経学的所見、自律神経障害の有無
- ② 電気診断：2-4回(発症時とフォローアップ)
- ③ GBSの(重症度)評価：Hughes grade, EGOS, 髄液所見
- ④ 自律神経障害に関するquestionnaire
- ⑤ 抗糖脂質抗体の測定(近大)
- ⑥ 抗gAChR抗体の測定(熊大)
- ⑦ 上記⑤, ⑥の抗体の経時的測定と評価(近大・熊大)
- ⑧ 上記②, ③, ④の経時的評価



4. 研究成果

今回の研究計画では過去2年間に全国から近畿大学神経内科に抗糖脂質抗体の測定依頼があった、GBSと診断された症例のうち、同意の得られた発症後2週間以内のGBSおよびGBSの亜型(FSおよびその他オーバーラップ症例)患者75症例を対象とした。

登録された GBS 各症例について臨床データ(重症度、症状など)、血清学的データ、電気生理学的データについて抗体価と関連のある特徴を認めるかを検討した。これによると75症例の平均年齢は50.2歳、男性42例、女性33例であった。自律神経障害の内訳としては心臓機能異常が11例、血圧異常が13例、消化管異常が20例、膀胱機能異常が11例、瞳孔異常が2例、その他(発汗過多、手掌発汗量増加、性機能障害など)が5例であった。抗糖脂質抗体測定後の残存検体での抗 gAChR 抗体価を測定し、本抗体陽性症例の存在を確認した。

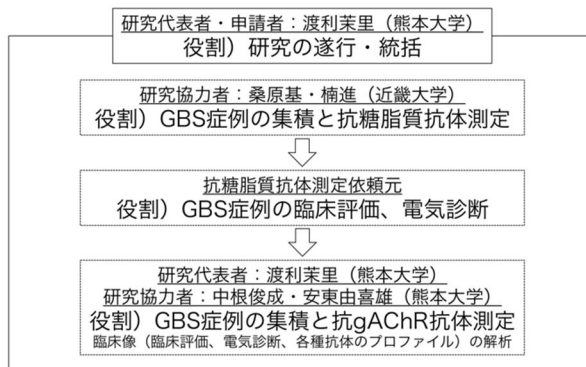
この GBS 75 症例のうち、4 症例の抗 gAChR 抗体陽性症例を見出している。gAChR は alpha3 サブユニットと beta4 サブユニットの2種類から成る者が代表的なパターンであるが、これら4症例において両方のサブユニットに対して抗体陽性であるものが2症例(82歳男性・76歳女性)、また beta4 サブユニットに対してのみ抗体陽性であるものが2症例(66歳男性・68歳男性)という内訳であった。

このうち2症例では明らかに自律神経障害を認めており、1症例(A)においては入院時から入院後1ヶ月まで、もう1例(B)においては入院1週間後より半年後(今回の研究における観察最終)まで認めている。(A)では血圧異常、消化管異常、膀胱機能異常を認めており、(B)でも同様に血圧異常、消化管異常、膀胱機能異常を認めた。

現在もまだ臨床像に関して、電気診断や抗糖脂質抗体を含む他の各種抗体のプロファイルを絡めた検討を行っているが、今後の解析は

1) GBS における自律神経障害とその重症度、GBS 病型との関連を証明する。

抗gAChR抗体に焦点づけたGBSにおける自律神経障害の臨床像解析



- 2) GBS において高頻度にみられる自律神経障害を見出し、抗 gAChR 抗体の出現頻度を確定する。
 - 3) GBS における抗糖脂質抗体と抗 gAChR 抗体の産生が互いに関連するものか、またその産生は持続的なものか、self-limiting なものかを確認する。
 - 4) 自律神経障害と関連した新たな抗体を探索する。
を最終目標としている。
- これらを通して、GBS における(自己)抗体を中心とする免疫異常の基盤を解明し、最終的には GBS の予後予測(自律神経障害の予知を含む)アルゴリズム樹立など臨床の現場にフィードバックできる研究と考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 中根俊成、渡利茉里、安東由喜雄	4. 巻 70
2. 論文標題 抗自律神経節アセチルコリン受容体抗体と自己免疫性自律神経節障害	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩	6. 最初と最後の頁 383-393
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11477/mf.1416201011	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 渡利茉里
2. 発表標題 抗自律神経節アセチルコリン受容体抗体陽性の若年症例の臨床像解析
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考