

令和 3 年 6 月 3 日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07115

研究課題名(和文) 自己免疫性神経疾患の多様性をもたらす細菌因子の同定

研究課題名(英文) Bacterial factors associated with variation of clinical picture in autoimmune-mediated neuropathies

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) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：自己免疫性末梢神経疾患であるギラン・バレー症候群(GBS)は、感染症が原因となって発症すると考えられている。GBS発症での感染症の重要性を示すため、先行感染の原因病原体レベルでGBSの臨床像の多様性が規定されているかを検証した。GBSの臨床亜型であるフィッシャー症候群(FS)を対象に解析した結果、先行感染の種類と臨床像が密接に関連していることが示された。先行感染により自己抗体のパターンに差はなかったが、糖脂質抗体のIgGサブクラスは、先行感染によって異なっていた。血清中可溶性ICAM-1濃度は先行感染により差はみられなかった。GBS発症における先行感染の重要性の普遍性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自己免疫疾患であるギラン・バレー症候群の発症に、感染症が関与することは決定的である。感染症の予防が自己免疫疾患を未然に防ぐために重要である。

研究成果の概要(英文)：Fisher syndrome (FS) is a major clinical phenotype of Guillain-Barre syndrome. It is characterized neurologically by the triad of ophthalmoplegia, ataxia, and areflexia and immunologically by the frequent presence of anti-GQ1b IgG autoantibodies. There are some variation of clinical picture in FS, ranging from incomplete forms of FS, such as acute ophthalmoparesis without ataxia, to advanced form that included Bickerstaff brainstem encephalitis and FS/Guillain-Barre syndrome overlap. These diverse clinical features of FS are determined, at least partially, by the type of preceding infection. In clinical practice, cases of FS after cytomegalovirus infection especially should be actively treated, because they tended to progress to severe disability. Furthermore, cytomegalovirus-related FS appeared to be similar to Haemophilus influenzae- and Campylobacter jejuni-related FS regarding anti-GQ1b antibody-mediated pathogenesis as opposed to CMV-related Guillain-Barre syndrome.

研究分野：脳神経内科

キーワード：ギラン・バレー症候群 フィッシャー症候群 インフルエンザ桿菌 カンピロバクター・ジェジュニ
サイトメガロウイルス 糖脂質抗体

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

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 (GBS) は各種感染症との疫学的な関連が証明された自己免疫性末梢神経疾患である。フィッシャー症候群 (FS) はギラン・バレー症候群 (GBS) の臨床亜型で、眼筋麻痺と運動失調、腱反射消失の三主徴で定義される。大部分の FS 症例において IgG 型 GQ1b 抗体が検出されるなど、比較的均一な病態と理解されている。一方、GBS と同様に FS では多様な先行感染が発症の契機となることが明らかとされており¹⁾、先行感染の種類により病態や臨床像が規定されている可能性が想定される。

2. 研究の目的

GBS における先行感染の重要性の普遍性を示すため、FS における先行感染と臨床像との関連を証明することを目的とした。

3. 研究の方法

当科に受診ないし糖脂質抗体測定を依頼された FS 70 例 (GBS やピッカーstaff 型脳幹脳炎に移行した症例を含む) を対象にした。 *Campylobacter jejuni* や *Haemophilus influenzae*、 *Mycoplasma pneumoniae*、 cytomegalovirus (CMV)、 Epstein-Barr virus による感染の先行について、既報¹⁾の通りに血中抗体・培養検査により同定した。ピーク時の神経所見や重症度、入院日数、糖脂質抗体 (IgG サブクラスを含む) の情報を収集し、さらに血清中可溶性 ICAM-1 濃度について市販の ELISA キット (R&D Systems) を用いて測定した。

4. 研究成果

(1) 先行感染:

H. influenzae が最も高頻度で (21%)、次いで *C. jejuni* (14%)、CMV (8.6%)、*M. pneumoniae* (1.4%) による先行感染が示唆された。

(2) *H. influenzae* 感染後 FS:

大部分の症例は複視で発症し (87%)、眼筋麻痺以外の脳神経麻痺 (7.7%) や四肢筋力低下 (14%)、意識障害 (0%) をきたすことは稀で、ピーク時に重症化した症例 (GBS 障害程度スケール[GDS] 3) は約半数 (54%) であった。

(3) *C. jejuni* 感染後 FS:

経過を通じて FS の三主徴の全てを呈することは稀で (20%)、最終診断は 60% の症例が FS 不全型 (急性外眼筋麻痺 ± 運動失調) であった。ピーク時に重症化 (全例 GDS 3) した症例は約半数 (50%) であった。

(4) CMV 感染後 FS:

球麻痺 (50%) や四肢での他覚的感覚障害 (67%) が高頻度にみられた。全例で経静脈的免疫グロブリン療法が行われているにも関わらず、ピーク時に重症化しやすく (全例 GDS 3)、入院期間が長い傾向を示した。

(5) 糖脂質抗体:

先行感染により糖脂質抗体のパターンに差はなかった。糖脂質抗体の IgG サブクラスは、*H. influenzae* や *C. jejuni* 感染後 FS で IgG1 優位で、CMV 感染後 FS では IgG3 優位であった (6) 血清中可溶性 ICAM-1 濃度 (図 1):

先行感染により血中 ICAM-1 濃度に差はみられなかった

(7) 結論:

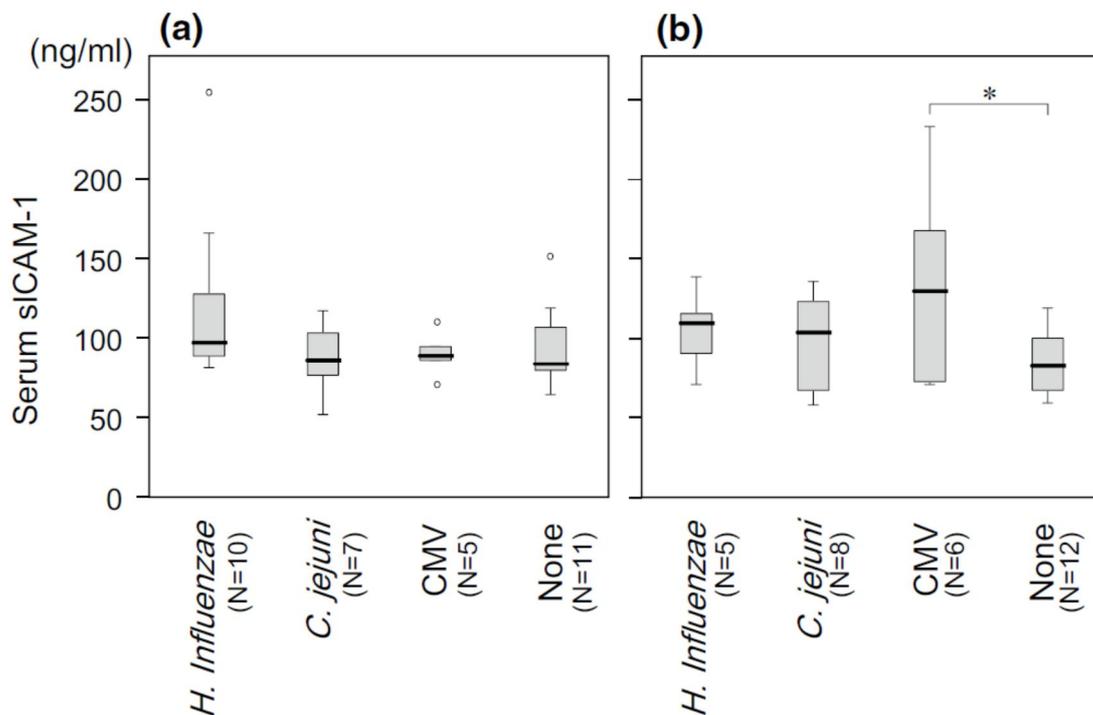
GBS と同様に FS においても、先行感染の種類と臨床像とが密接に関連することが示された²⁾。特に CMV 感染後 FS では、免疫治療の実施にも関わらず、球麻痺や四肢感覚障害をきたしやすく重症化しやすいことが示唆された。さらに、GBS で細胞性免疫のマーカーとされる ICAM-1 濃度も先行感染によって差はなかった。FS においては先行感染に関わらず液性免疫が病態の中心であると考えられる。GBS 発症における先行感染の重要性の普遍性が示された

<引用文献>

1. Koga M, Gilbert M, Li J, Koike S, Takahashi M, Furukawa K, Hirata K, Yuki N. Antecedent infections in Fisher syndrome: a common pathogenesis of molecular mimicry. *Neurology*. 2005 May 10;64(9):1605-11. doi: 10.1212/01.WNL.0000160399.08456.7C. PMID: 15883324.
2. Koga M, Kishi M, Fukusako T, Ikuta N, Kato M, Kanda T. Antecedent infections in Fisher syndrome: sources of variation in clinical characteristics. *J Neurol*. 2019 Jul;266(7):1655-1662. doi: 10.1007/s00415-019-09308-x. Epub 2019 Apr 6. PMID: 30955122; PMCID: PMC6586698.

図 1 : 血清中可溶性 ICAM-1 濃度

(a) フィッシャー症候群 ; (b) ギラン・バレー症候群



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Koga M, Kishi M, Fukusako T, Ikuta N, Kato M, Kanda T	4. 巻 266
2. 論文標題 Antecedent infections in Fisher syndrome: sources of variation in clinical characteristics.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Neurology	6. 最初と最後の頁 1655-1662
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00415-019-09308-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Matsuo Kinya, Koga Michiaki, Oishi Mariko, Kawai Motoharu, Kanda Takashi	4. 巻 59
2. 論文標題 Cognitive Impairment Caused by Isolated Adrenocorticotrophic Hormone Deficiency without Other Hypo-adrenalism Signs - Autoimmune Encephalopathy Mimics	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 119 ~ 120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.3234-19	査読の有無 有
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 -
1. 著者名 Shimizu S, Iijima M, Fukami Y, Tamura N, Nakatochi M, Ando M, Nishi R, Koike H, Kaida K, Koga M, Kanda T, Ogata H, Kira JI, Mori M, Kuwabara S, Katsuno M	4. 巻 9
2. 論文標題 Efficacy and Safety of Rituximab in Refractory CIDP with or without IgG4 Autoantibodies (RECIPE): Protocol for a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JMIR Research Protocols	6. 最初と最後の頁 e17117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
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 -
1. 著者名 Matsuo Kinya, Koga Michiaki, Shiraishi Masahiro, Hasegawa Masanari, Kanda Takashi, Fukusako Toshihiro	4. 巻 59
2. 論文標題 A case of severe acute flaccid myelitis requiring continuous mechanical ventilation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Rinsho Shinkeigaku	6. 最初と最後の頁 579 ~ 583
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5692/clinicalneuro1.cn-001319	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 清水崇文 古賀道明 神田 隆	4. 巻 30
2. 論文標題 ギラン・バレー症候群と血液神経関門の破綻	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Peripheral Nerve末梢神経	6. 最初と最後の頁 36-41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 佐藤亮太 古賀道明 尾本雅俊 神田 隆	4. 巻 30
2. 論文標題 腓腹神経ときぼくし標本を用いた傍絞輪部間距離の検討	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Peripheral Nerve末梢神経	6. 最初と最後の頁 85-89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 大石 真莉子、古賀 道明、神田 隆	4. 巻 63
2. 論文標題 増刊号 検査項目と異常値からみた-緊急・重要疾患レッドページ 2章 脳神経・筋疾患 Guillain-Barre症候群	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床検査	6. 最初と最後の頁 394 ~ 395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1542201940	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 -

1. 著者名 藤澤美和子 古賀道明 神田 隆	4. 巻 37
2. 論文標題 腫瘍による圧迫/浸潤による神経障害	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1370-1372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 佐藤亮太 古賀道明 岩間一浩 水口 剛 松本直通 神田 隆	4. 巻 60
2. 論文標題 非対称性の錐体外路症候を呈した beta-propeller protein-associated 3 neurodegeneration の 34 歳女性例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床神経	6. 最初と最後の頁 317-320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 松尾欣哉 古賀道明 神田 隆	4. 巻 72
2. 論文標題 神経疾患の診断における落とし穴：誤診を避けるために：末梢神経疾患	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Nerve	6. 最初と最後の頁 381-386
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 古賀道明	4. 巻 31
2. 論文標題 フィッシャー症候群と先行感染：臨床的な観点からのアプローチ	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Peripheral Nerve末梢神経	6. 最初と最後の頁 42-47
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Koga M	4. 巻 9
2. 論文標題 Experimental approach in a research of Guillain-Barre syndrome: a range of pathogeneses mediated by molecular mimicry	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Exp Neuroimmunol	6. 最初と最後の頁 93-100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cen3.12457	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Koga M, Kishi M, Fukusako T, Kanda T	4. 巻 392
2. 論文標題 Distal limb weakness phenotype of Guillain-Barre syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Neurol Sci	6. 最初と最後の頁 83-88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jns.2018.07.010	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 松尾欣哉 古賀道明 本田真也 神田 隆	4. 巻 58
2. 論文標題 シクロホスファミドパルス療法が奏効した橋本脳症の69歳男性例	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床神経	6. 最初と最後の頁 390-394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5692/clinicalneuroi.cn-001169	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 松尾欣哉 西原秀昭 古賀道明 尾本雅俊 小笠原淳一 川井元晴 神田 隆	4. 巻 58
2. 論文標題 血球貪食症候群, 急性腎不全, 消化管穿孔を合併したサイトメガロウイルス筋炎の60歳男性例	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床神経	6. 最初と最後の頁 423-429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5692/clinicalneuroi.cn-001119	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 古賀道明	4. 巻 29
2. 論文標題 抗MAG抗体陽性脱髄性ニューロパチー	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Peripheral Nerve末梢神経	6. 最初と最後の頁 17-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 古賀道明	4. 巻 70
2. 論文標題 CIDPの自己抗体	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Brain Nerve	6. 最初と最後の頁 395-403
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11477/mf.1416201012	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 -

1. 著者名 太田怜子 古賀道明 神田 隆	4. 巻 36
2. 論文標題 糖尿病性ニューロパチー	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 453-455
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 古賀道明	4. 巻 38
2. 論文標題 診療の秘訣：ギラン・バレー症候群を疑ったら・・・	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Modern Physician	6. 最初と最後の頁 602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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8件（うち招待講演 3件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 古賀道明、岸 雅彦、福迫俊弘、永田倫之、生田尚美、加藤幹元、川井元晴、神田 隆
2. 発表標題 フィッシャー症候群における臨床像と病態：先行感染が規定している
3. 学会等名 第60回日本神経学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古賀道明、岸 雅彦、福迫俊弘、生田尚美、加藤幹元、神田 隆
2. 発表標題 フィッシャー症候群における臨床像と病態：先行感染が規定している
3. 学会等名 第30回日本末梢神経学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古賀道明、岸 雅彦、福迫俊弘、生田尚美、加藤幹元、神田 隆
2. 発表標題 フィッシャー症候群における臨床像と病態：先行感染が規定している
3. 学会等名 第31回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古賀道明
2. 発表標題 Guillain-Barre候群の臨床亜型
3. 学会等名 第31回日本神経免疫学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古賀道明、小笠原 惇一、川井元晴、神田 隆
2. 発表標題 ギラン・バレー症候群とクラミドフィラ肺炎
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古賀道明、小笠原 惇一、川井元晴、神田 隆
2. 発表標題 ギラン・バレー症候群とクラミドフィラ肺炎
3. 学会等名 第29回日本末梢神経学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古賀道明
2. 発表標題 神経系の自己抗原の研究：リボ多糖
3. 学会等名 第30回日本神経免疫学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古賀道明
2. 発表標題 CIDP治療：Cons (IVIg派)
3. 学会等名 第39回日本アフェレンス学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 古賀道明	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2192
3. 書名 今日の治療指針 2020年版	

1. 著者名 古賀道明	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 904
3. 書名 今日の処方 (改訂第6版)	

1. 著者名 古賀道明	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2192
3. 書名 今日の治療指針 2021年版	

1. 著者名 古賀道明	4. 発行年 2021年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 380
3. 書名 脳神経疾患最新の治療2021-2023	

1. 著者名 古賀道明	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2160
3. 書名 今日の治療指針 2019年版 私はこう治療している	

1. 著者名 古賀道明	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 904
3. 書名 新・今日の処方 改訂第6版	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------