

症例報告

抗 GM1/GalNAc-GD1a 複合体抗体陽性で、伝導ブロックを呈した
純粹運動型 Guillain-Barré 症候群の 1 例

小川 剛 海田 賢一* 汐崎 祐
荒木 学 木村 文彦 鎌倉 恵子

要旨：症例は純粹運動型 Guillain-Barré 症候群を呈した 38 歳男性である。上気道炎後に脳神経麻痺および感覚障害をとまわず遠位優位の四肢筋力低下を呈し、腱反射はアキレス腱反射のみ消失していた。GM1 と GalNAc-GD1a から成る複合体に対する IgG 抗体が陽性で、病初期に運動神経の神経幹中間部に部分伝導ブロックをみとめたが早期に回復し再髄鞘化を示す所見をみとめなかった。GM1, GalNAc-GD1a が局在するとされる運動神経ランビエ絞輪軸索膜において GM1/GalNAc-GD1a 複合体が形成され、標的抗原となっている可能性がある。本例の伝導ブロックは絞輪部軸索の機能的障害にともなう伝導ブロックの可能性はある。

(臨床神経, 49 : 488—492, 2009)

Key words : Guillain-Barré症候群, 伝導ブロック, GM1, GalNAc-GD1a, ガングリオシド複合体

はじめに

Guillain-Barré 症候群 (GBS) 患者血清中に 2 種のガングリオシドを混合した複合抗原に対する抗体が存在することが報告され¹⁾, 重症例と相関する可能性が指摘されている²⁾. しかし未だヒトにおいてガングリオシド複合抗原の局在, 病態へのかかわりは証明されていない. 今回われわれは, 病初期に神経幹中間部に可逆性伝導ブロックを呈し, ガングリオシド GM1 と GalNAc-GD1a からなる複合抗原に対する抗体が陽性であった純粹運動型 GBS を経験した. 本症例は抗ガングリオシド複合体抗体の標的抗原, 病的作用を考察するにあたり興味深く, これまで抗 GM1/GalNAc-GD1a 抗体陽性 GBS 例が詳細に呈示されたことはないため報告する.

症 例

患者：38 歳. 男性.

主訴：四肢脱力.

生活歴：1 日当たりビール 500ml と焼酎 2~3 杯を連日, 13 年間. 喫煙は 1 日 10 本程度を 20 年間.

家族歴・既往歴：特記すべき事項なし.

現病歴：筋力低下出現の約 2 週間前に鼻汁・咽頭痛があったが, 下痢はなかった. 上気道炎症状の改善後, 4 月上旬 (第 1 病日) に両側の握力の低下を自覚. 第 2 病日には下肢脱力も出現した. 第 3 病日に近医を受診し, 握力が右 10kg, 左 11

kg と低下, 腱反射の低下もみとめたため GBS をうたがわれて第 5 病日に当科紹介入院となった.

入院時身体所見：身長 175cm, 体重 74kg, 血圧 132/78 mmHg, 脈拍 78/分, 整. 一般身体所見は特記すべき事項なし.

入院時神経学的所見：意識清明. 脳神経障害なし. 筋力は徒手筋力テストで三角筋 (右/左) 5-/5-, 上腕二頭筋 3/3, 上腕三頭筋 3/3, 手関節掌屈 3/3, 背屈 4/4, 深指屈筋 3/3, 総指伸筋 4/4, 腸腰筋 3-/3-, 大腿四頭筋 3-/3-, 膝屈筋群 3/3, 前脛骨筋 2-/2-, 腓腹筋 2+/2+ と遠位優位に左右対称性に低下していたが, やや開脚した歩行は可能であった. 表在覚・振動覚ともに保たれており位置覚も正常で, 異常感覚・錯感覚の訴えもなかった. Romberg 徴候陰性. 腱反射は上腕二頭筋・三頭筋, 膝蓋腱反射は両側正常, アキレス腱反射は両側消失. 病的反射はなく, 失調も明らかではなかった. 頸脈, 血圧の変動や膀胱直腸障害など自律神経症状はみられなかった.

入院時検査所見：CRP<0.3mg/dl, 血沈 3mm (1 時間値) であったが白血球 14,300/ μ l と上昇をみとめた. CK 162 IU/l, LDH 248 IU/l と軽度筋原性酵素の上昇あり. BUN 22mg/dl も軽度上昇していたが Creatinine は 0.85mg/dl と正常. その他の血算, 生化学, 凝固, 検尿では異常をみとめなかった. HbA1c および甲状腺ホルモンは正常. 抗核抗体, 抗 DNA・SS-A/B 抗体と C-ANCA/MPO-ANCA は陰性であった. 寒冷凝集素 2 倍以下, 抗マイコプラズマ・ニューモニエ抗体 (CF 法) 4 倍, ウイルス抗体価は抗サイトメガロウイルス-IgM 抗体陰性, 抗 EB ウイルス VCA-IgM 抗体陰性. これらは 2 週間後の再検でも変動はなかった. 便培養からカンピロバク

*Corresponding author: 防衛医科大学校内科 3 [〒359-8513 埼玉県所沢市並木 3 丁目 2 番地]
防衛医科大学校内科 3
(受付日：2009 年 4 月 16 日)

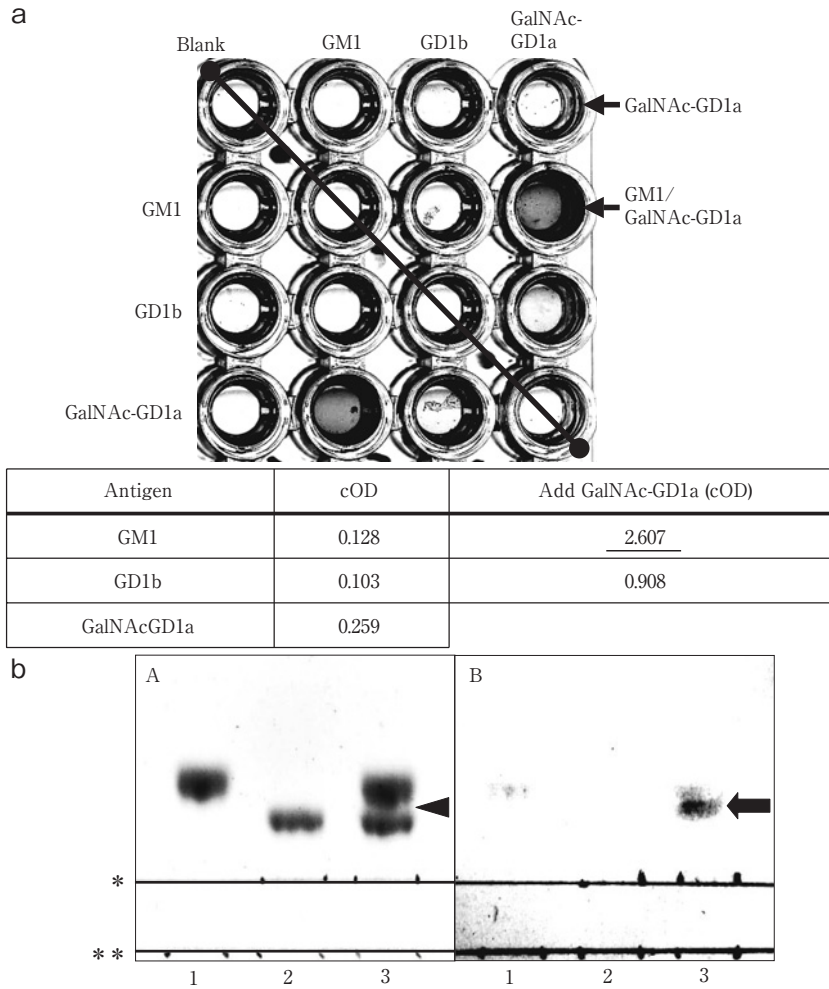


Fig. 1 Results of enzyme linked immunosorbent assay and thin layer chromatogram immunostaining

(a) Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) results. Corrected optical density (cOD) is defined as difference between the value of object well and the average value of blank control wells. See the enhancement of the cOD when GalNAc-GD1a is added to the GM1 well (0.128 to 2.607).

(b) Thin layer chromatogram immunostaining using serum from the patient, diluted 1:100. The developing solvent consisted of chloroform, methanol and 0.2% CaCl₂·2H₂O (50:45:10, volume/volume). GM1 (3 μg) was applied to lane 1, GalNAc-GD1a (3 μg) to lane 2, and both GM1 and GalNAc-GD1a (3 μg each). Immunostaining (arrow on plate B) is shown strongly in the overlapping portions (arrow-head on plate A, Orcinol stain) of GM1 and GalNAc-GD1a. A negligible response to GM1 is also found. GalNAc-GD1a was applied on the upper line (*) and GM1 on the lower line (**).

ター属は検出されず、血中抗カンピロバクター抗体の検索はおこなわれなかった。脳脊髄液検査では初圧 20cm H₂O, 細胞数 1/μl, 蛋白 67mg/dl と蛋白細胞解離をみとめたが IgG index は 0.41 と正常範囲であった。心電図・胸部レントゲン写真に異常をみとめず CV-RR も 4.15% と保たれていた。呼吸機能検査は %VC 105.4% (4.31l) と正常。第 5 病日の神経伝導検査において正中神経で軽度の遠位潜時延長 (4.7msec) と正中・尺骨神経の運動成分に部分的伝導ブロック (尺骨神経遠位潜時は 3.6msec), 脛骨神経の運動成分に遠位潜時の延長 (8.7msec) と伝導速度低下 (33.5m/sec) をみとめたが、正中・尺骨および腓腹神経での感覚成分は正常であった。Hadden

らの分類³⁾によると、正中神経の遠位潜時延長、尺骨神経の近位/遠位複合運動神経活動電位 (CMAP) 比 (49%), 脛骨神経の伝導速度低下から脱髄型に分類された。正中神経 CMAP 陰性波面積減衰率は正中神経 31% で、Olney らの基準⁴⁾をもちいると正中・尺骨神経はともに probable partial conduction block と判定された。入院時血清をもちいて 11 種の単糖脂質抗原 (GM1, GM2, GD1a, GD1b, GT1a, GT1b, GQ1b, GA1, GalNAc-GD1a, GD3, galactocerebroside) に対する抗体を測定した。GM1, GD1b と GalNAc-GD1a に対する IgG 抗体が弱陽性であった (補正吸光度はそれぞれ 0.128, 0.103, 0.259)。IgM については単独抗原について検索をおこない抗

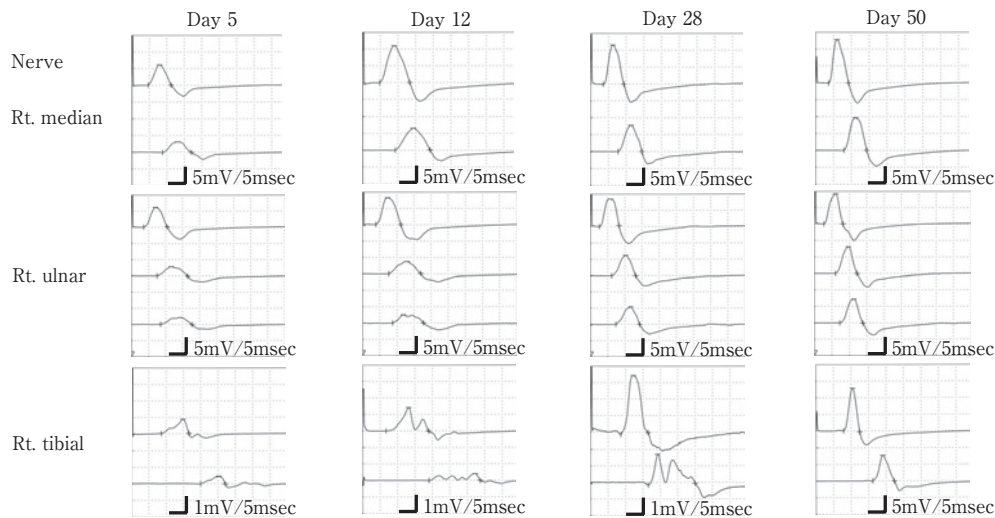


Fig. 2 Serial data of nerve conduction studies

Compound muscle action potentials were recorded from abductor pollicis brevis after median nerve stimulation at the wrist and elbow, abductor digiti minimi after ulnar stimulation at the wrist, below and above elbow and abductor hallucis after tibial stimulation at the ankle and popliteal fossa. Supramaximal stimulus was achieved at each site. Conduction block was observed in ulnar nerve on admission. Distal latency was slightly prolonged in median nerve and conduction velocity delayed in tibial nerve. Note the rapid recovery of abnormal conduction study without evident findings indicative of remyelination such as more prolonged distal latency, delayed conduction velocity, and emerging temporal dispersion. Intravenous immunoglobulin therapy was done from day 6 to 10.

GA1 抗体 (0.323) が陽性であった。さらに7種の糖脂質抗原 (GM1, GM2, GD1a, GD1b, GT1a, GT1b, GQ1b) のうち2種からなる複合糖脂質抗原, およびこれら7種のうち1種と GA1, GalNAc-GD1a, GD3, galactocerebroside のうち1種を混合した複合糖脂質抗原への IgG 抗体を検索したところ, IgG 抗 GM1/GalNAc-GD1a 抗体 (補正吸光度 2.607), 抗 GD1b/GalNAc-GD1a 抗体 (0.908) が陽性と判定された (Fig. 1a)。われわれのもちいている判定基準では他の複合糖脂質抗原への反応は陰性であった¹⁾。

入院後経過: 経過, 神経所見, 髄液の蛋白細胞解離, 神経伝導検査所見から上気道感染を先行感染とする純粋運動型の GBS であり, Hughes 重症度グレードは2と比較的軽症であったが⁵⁾⁶⁾, 進行期と判断し入院当日より大量ガンマグロブリン療法を開始した (30g/日を5日間)。投与終了後からすみやかに筋力は改善し, MRC (medical research council) sum score による筋力評価 (完全四肢麻痺で0, 正常で60)⁷⁾では入院時40, 2週間後には58であった。筋力の改善に平行して神経伝導検査所見も改善した。腱反射は全般に低下傾向となったもののアキレス腱以外は消失せず, アキレス腱反射も第19病日に Jendrassik 法にて誘発可能となった。神経伝導検査の波形の一部と経過を Fig. 2 と Table 1 に示す。経過中感覚障害はみられず, 感覚神経伝導検査は正常範囲で経過した。病初期にみられた遠位潜時の延長は治療後改善し正常化した。脛骨神経では第12病日以後時間的分散があきらかとなった。治療後からすみやかに伝導ブロックは改善し, 遠位潜時延長,

運動神経伝導速度の低下, および時間的分散の新たな出現はみられなかった。退院前, 第22病日の神経伝導検査所見でも Hadden らの分類では脱髄型とされ変化はなかった。

考 察

抗 GM1 抗体, 抗 GalNAc-GD1a 抗体は純粋運動型 GBS, 急性運動軸索ニューロパチー (acute motor axonal neuropathy; AMAN) に相関することが知られている⁸⁾⁹⁾。GM1 と GalNAc-GD1a はともに運動神経の軸索, とくにランビエ絞輪およびその近傍に局在し⁹⁾¹⁰⁾, 抗 GM1 抗体, 抗 GalNAc-GD1a 抗体は運動神経のランビエ絞輪部軸索膜上で抗原抗体反応を生じ, 軸索障害をきたすと考えられている。Kuwabara らは抗 GM1-IgG 抗体陽性16症例の電気生理学的検討において, 再髄鞘化の所見をとまわずすみやかに遠位複合神経活動電位の低下や伝導ブロックの所見が改善した一群が存在し, 当初は急性炎症性脱髄性ポリニューロパチー (acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy; AIDP) と診断された3例においても伝導速度低下が数日で改善したことなどを報告し, 抗 GM1-IgG 抗体の病的作用としてランビエ絞輪部軸索膜での可逆性伝導障害を挙げている⁸⁾。本例でも治療後に臨床症状・神経伝導検査所見がすみやかに改善しており, 伝導ブロックがみられた運動神経で初期に遠位潜時の軽度延長がみられたものの, 他に伝導速度低下および時間的分散など再髄鞘化を示す所見はなく, 運動神経絞輪部の機能的伝導

Table 1 Serial assessment of motor nerve conduction study

	Right median nerve				Right ulnar nerve				Right tibial nerve			
	DL (msec)	CMAP (mV)	duration (msec)	CV (m/sec)	DL (msec)	CMAP (mV)	duration (msec)	CV (m/sec)	DL (msec)	CMAP (mV)	duration (msec)	CV (m/sec)
Nomal range	< 3.8	5.0-/4.7-		51.0 <	< 3.2	6.6-/6.0-		56.0 <	< 4.6	6.4-/3.8-		41.0 <
Day 5	4.7	6.09/3.14	6.55/8.25	58.5	3.6	6.02/2.92	6.90/9.00	57	8.7	0.87/0.47	7.95/7.10	33.5
Day 12	4.9	11.00/6.45	8.50/9.85	52.3	3.9	8.26/3.65	7.25/9.30	60	6.7	1.43/0.42	12.25/14.75	31.6
Day 22	4.5	11.22/7.06	7.15/8.65	52.8	3.6	7.28/4.02	6.60/8.45	60.3	8.2	2.27/0.94	9.85/14.25	42.9
Day 28	3.6	11.60/7.75	5.80/6.70	57.1	2.6	8.08/6.24	5.75/7.00	63.9	8.7	3.47/1.76	7.80/13.45	46.2
Day 50	3.6	12.86/9.64	5.60/6.35	57.5	2.7	9.17/8.15	5.50/6.15	64.7	7.9	13.07/7.7	4.60/6.15	44.6

DL: distal latency CMAP: compound motor action potential (negative peak) CV: conduction velocity/: distal/proximal

ブロックにより筋力低下をきたしたと考えられる。

一方近年、多巣性伝導ブロックをともなう急性運動ニューロパチー (acute motor conduction block neuropathy ; AMCBN) が GBS の亜型として報告され、GM1 のほか GD1a, GD1b に対する抗体が見いだされたことが報告されている¹¹⁾。本邦からも本例の症状に類似した抗 GM1, GalNAc-GD1a 抗体陽性の AMCBN の報告がある¹²⁾。一方、AIDP の経過中に電気生理学的に AMCBN に矛盾しない所見がえられた抗グングリオシド抗体陰性の症例も報告され¹³⁾、AMCBN の主要な病態が脱髄なのか軸索機能障害なのか議論がある。本症例も病初期から運動神経幹中間部に伝導ブロックがみられ、すみやかに回復する臨床の特徴から AMCBN と考えることができる。上述のように、絞輪部軸索膜における抗原抗体反応で可逆性伝導ブロックが生じること⁸⁾、GM1, GalNAc-GD1a の運動神経絞輪部における局在⁹⁾¹⁰⁾、および経過中回復期をふくめて遠位潜時の延長や伝導速度の低下、新たな時間的分散など再髄鞘化を示す電気生理所見に乏しかったことを考えると、本症例の伝導ブロックは軸索膜上の標的分子に対する免疫反応による機能的伝導ブロックと考えることができる。一方、GM1 は傍絞輪部の K チャンネルなどの局在構造維持に重要であり¹⁴⁾、AMAN モデルである GM1 感作家兔の検討から考えられるように、絞輪部軸索膜における抗原抗体反応の結果 Na チャンネルクラスターが破壊され、病変が傍絞輪部に波及し伝導ブロックをきたした可能性も考える¹⁵⁾。また GBS では一般に神経根、運動神経終末など血液神経関門の欠如する部位が障害されやすく、病初期から神経幹中間部に伝導ブロックを呈する例は少ないことを考えると¹⁶⁾、抗 GM1/GalNAc-GD1a 抗体は血液神経関門を直接障害する作用を有する可能性も考える。われわれの抗 GM1/GalNAc-GD1a-IgG 抗体陽性 10 例の検討では、臨床的には純粹運動型 GBS であるが電気生理学的には AMAN, AIDP のいずれもみられている¹⁷⁾。抗 GM1/GalNAc-GD1a 抗体の病的作用の解明には、その標的分子 GM1/GalNAc-GD1a の局在および Na, K チャンネルをふくめた軸索機能への関与を検討することが必要であり、さらに血液神経関門に対する作用を明らかにすることも重要である。

文 献

- 1) Kaida K, Morita D, Kanzaki M, et al: Ganglioside complexes: as new target antigens in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 2004; 56: 567—571
- 2) Kaida K, Morita D, Kanzaki M, et al: Anti-ganglioside complex antibodies associated with severe disability in GBS. *J Neuroimmunol* 2007; 182: 212—218
- 3) Hadden RDM, Cornblath DR, Hughes RAC, et al: Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: Clinical associations and outcome. *Ann Neurol* 1998; 44: 780—788
- 4) Olney RK: Consensus criteria for the diagnostic of partial conduction block. *Muscle Nerve* 1999; 22: S225—S229
- 5) Asbury AK, Cornblath DR: Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1990; 27: S21—S24
- 6) Hughes RAC, Newsom-Davis JM, Perkin GD, et al: Controlled trial of prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet* 1978; 2: 750—753
- 7) Kleyweg RP, Van Der Merché FG, Schmitz PM: Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 1991; 14: 1103—1109
- 8) Kuwabara S, Yuki N, Koga M, et al: IgG anti-GM1 antibody is associated with reversible conduction failure and axonal degeneration in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1998; 44: 202—208
- 9) Kaida K, Kusunoki S, Kamakura K, et al: Guillain-Barré syndrome with antibody to a ganglioside, N-acetylgalactosaminyl GD1a. *Brain* 2000; 123: 116—124
- 10) Sheikh KA, Deerinck TJ, Ellisman MH, et al: The distribution of ganglioside-like moieties in peripheral nerves. *Brain* 1999; 122: 449—460
- 11) Capasso M, Caporale CM, Pomilio F, et al: Acute motor conduction block neuropathy. Another Guillain-Barré syndrome variant. *Neurology* 2003; 61: 617—622
- 12) Sugie K, Murata K, Ikoma K, et al: A case of acute multi-

- focal motor neuropathy with conduction block after *Campylobacter jejuni* enteritis. *Clin Neurol* 1998; 38: 42—45
- 13) Fernández-Torre JL, Berciano J, García-Gorostiaga I, et al: Acute motor conduction block neuropathy pattern occurring in the course of an acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurophysiol Clin* 2008; 38: 211—216
- 14) Susuki K, Baba H, Tohyama K, et al: Gangliosides contribute to stability of paranodal junctions and ion channel clusters in myelinated nerve fibers. *Glia* 2007; 55: 746—757
- 15) Susuki K, Rasband MN, Tohyama K, et al: Anti-GM1 antibodies cause complement-mediated disruption of sodium channel clusters in peripheral motor nerve fibers. *J Neurosci* 2007; 27: 3956—3967
- 16) Gordon PH, Wilbourn AJ: Early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 2001; 58: 913—917
- 17) Kaida K, Sonoo M, Ogawa G, et al: GM1/GalNAc-GD1a complex: a target for pure motor Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2008; 71: 1683—1690

Abstract

A case of pure motor Guillain-Barré syndrome with motor conduction block and anti-GM1/GalNAc-GD1a antibody

Go Ogawa, M.D., Ken-ichi Kaida, M.D., Yu Shiozaki, M.D.,
Manabu Araki, M.D., Fumihiko Kimura, M.D. and Keiko Kamakura, M.D.
Division of Neurology, National Defense Medical College

A 38-year-old man presented with distal-dominant limb weakness two weeks after an upper respiratory infection. He had no sensory and autonomic signs and no cranial nerve involvement during the course of the disease. Tendon reflexes were preserved except for an absent Achilles' tendon reflex. His disability at nadir was grade 2 on the Hughes functional scale. Cerebrospinal fluid analysis showed albuminocytologic dissociation and he was diagnosed with pure motor Guillain-Barré syndrome (GBS). Thin-layer chromatography immunostaining and an enzyme-linked immunosorbent assay revealed an immunoglobulin G antibody to the ganglioside complex GM1/GalNAc-GD1a in his acute phase serum. A serial nerve conduction study revealed conduction block in the median and ulnar nerve trunks and temporal dispersion in the tibial nerve, without an evident remyelination pattern during the course of the disease. A sensory nerve conduction study was normal. According to Hadden's criteria, the electrodiagnostic findings were judged as a primary demyelinating pattern. Weakness and abnormal motor nerve conduction recovered rapidly after intravenous immunoglobulin therapy. In view of the localization of GM1 and GalNAc-GD1a on the axolemma of the motor nerves, the clinical course and electrophysiological features may have resulted from functional conduction failure at the nodes of Ranvier of the motor nerves, rather than primary demyelination or axonal degeneration. The illness resembled acute motor conduction block neuropathy characterized by preserved sensory function, an early conduction block at intermediate nerve segments, and good recovery. GM1 and GalNAc-GD1a may form a complex in the axolemma at the nodes of Ranvier or paranodes of the motor nerves, and may be a target antigen in pure motor GBS; especially in the form with acute motor conduction block neuropathy. The present case is the first description of a GBS patient with an IgG anti-GM1/GalNAc-GD1a antibody.

(*Clin Neurol*, 49: 488—492, 2009)

Key words: Guillain-Barré syndrome, conduction block, GM1, GalNAc-GD1a, ganglioside complex