

Bickerstaff 型脳幹脳炎の全国疫学調査からわかったこと： 病態機序の多様性

古賀 道明¹⁾

要旨：ピッカースタッフ型脳幹脳炎 (BBE) の発症機序として、先行感染にともない誘導された自己免疫的機序がギラン・バレー症候群と同様に推測されている。一方で、三主徴 (眼球運動障害、運動失調、意識障害) が急性進行性に一過性の経過で見られるという臨床像で規定される“症候群”としても捉えられており、ことなる病因に起因する症例も一定の割合でふくまれていることが予想される。筆者らが世界的にもはじめておこなった、BBE に関する本邦での全国疫学調査では、BBE の年間発症数などの疫学的な情報に留まらず、BBE の病因の多様性を示すデータがえられており、その知見を中心に BBE を概説した。

(臨床神経 2013;53:1322-1324)

Key words：ピッカースタッフ型脳幹脳炎、全国疫学調査、抗ガングリオン抗体、脳幹脳炎

はじめに

ピッカースタッフ型脳幹脳炎 (BBE) は、眼球運動や運動失調、意識障害を三主徴とし、脳幹を病変の首座とする自己免疫疾患である。約半数の症例で経過中に四肢脱力がみられること、およびフィッシャー症候群 (FS) と同様に IgG 抗 GQ1b 抗体が多くの症例の血中に検出されることなどの知見に基づき、ギラン・バレー症候群 (GBS) の重型と捉えられ、先行感染にともない誘導された自己免疫的機序が病因として推測されている¹⁾。その一方で、BBE は他疾患 (血管障害や代謝疾患など) を鑑別した上で、上記の三主徴が急性一過性の経過で見られるという臨床像で規定される“症候群”としても捉えられており、ことなる病因に起因する症例も一定の割合でふくまれていることが予想される。著者らが世界的にもはじめておこなった、BBE に関する本邦での全国疫学調査では、BBE の年間発症数などの疫学的な情報に留まらず、BBE の病因の多様性を示すデータがえられており²⁾、その知見を中心に BBE を概説したい。

全国調査の概要

筆者らがおこなった全国疫学調査は、特定三年 (2006 年 10 月から 2009 年 9 月) の間に全国の医療施設 (神経内科、脳神経外科、小児科、内科を標榜) で経験された BBE 症例を調査するものである。まず一次調査で BBE 症例に限らず脳幹脳炎症数を把握し、その結果に基づき二次調査で個々の脳幹脳炎症例の詳細な臨床情報を収集し、独自の診断基準に

照らし合わせることで BBE 症例を同定し、脳幹脳炎の中での BBE の位置付けを明らかにできるように計画した。

BBE の診断基準

本調査を実施するにあたり、BBE の診断基準を作成した (Table 1)²⁾。この診断基準では、三主徴が急性進行性かつ一過性にみられ、血中 IgG 抗 GQ1b 抗体が陽性であれば、除外診断をおこなった上で definite BBE と診断する。四肢筋力低下の合併の有無は問わない。ただしこの definite BBE の基準は非常に厳格であるため、厳格さを緩めた probable BBE の基準も併記した。つまり、抗 GQ1b 抗体が陰性であっても症候が典型的であれば除外診断をおこなった上で probable BBE と診断可能とした。さらに、四肢筋力低下や意識水準低下などのため運動失調の評価が困難であるばあいや、急性進行期のために軽快傾向をまだ確認できないばあい、外眼筋麻痺に高度の左右差があるばあい (片側性など) にでも抗 GQ1b 抗体が検出されれば除外診断をおこなった上で probable BBE と診断できるように配慮している。

全国調査の結果：疫学データに関して

調査の結果、本邦における BBE の年間発症数は約 100 例と推算された²⁾。この患者数は脳幹脳炎症例のうち 43% を占めており、脳幹脳炎の中でも BBE が主要な原因であった。さらに本邦での年間 BBE 発生率は人口 127 万人当たり 1 人 (0.078 人/10 万人) であった。10 年以上前のデータながら GBS では年間発生率が 1.15 人/10 万人であることが報告さ

¹⁾ 山口大学大学院医学系研究科神経内科学 [〒 755-8505 山口県宇部市南小串 1 丁目 1-1]
(受付日：2013 年 6 月 1 日)

Table 1 ビッカースタッフ型脳幹脳炎 (BBE) の診断基準^{a)}

以下の (1) (2) (4) をいずれも満たすものを Definite BBE とする。

(1) (4), あるいは (2) (3) (4) を満たすものを Probable BBE とする。

(1) 以下の三徴候のすべてが急性進行性にみられ、発症後 4 週以内にピークとなり、三ヶ月以内に軽快傾向を示す (三徴候)

- ・両側外眼筋麻痺 (左右対称性であることを原則とするが、軽度の左右差があってもよい)
- ・運動失調
- ・意識水準の低下

(2) 血中 IgG 型 GQ1b 抗体陽性

(3) (1) の臨床的特徴のうち、一部が一致しない (複数の項目でも可)

- ・筋力低下・意識水準低下などのため運動失調の評価が困難である
- ・軽快傾向を確認できない
- ・外眼筋麻痺に高度の左右差があるばあい (片側性など)
- ・意識水準の低下はないが、長径路徴候を示唆する所見 (片側性感覚障害や錐体路徴候、痙性麻痺など) があるばあい

(4) 以下の疾患 (順不同) が各種検査 (脳脊髄液、画像検査など) から除外できる

ウェルニッケ脳症、脳血管障害、多発性硬化症、視神経脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、神経ベーチェット病、神経スウィート病、下垂体卒中、ウイルス性脳幹脳炎、重症筋無力症、脳幹部腫瘍性病変、血管炎、ボツリヌス中毒、橋本脳症

^{a)} 文献 2) を和訳

れており³⁾、GBS の発生率に変化がないと仮定すれば、BBE 症例の発生は GBS の 6.8% に相当する。GBS の臨床亜型の頻度については、本邦では FS が 25% と報告されており⁴⁾、BBE は FS の 4 分の 1 程度の発生頻度と考えられる。

全国調査の結果：臨床像・検査結果に関して

男女比は約 1.3 : 1 と男性にやや多く、BBE 以外の脳幹脳炎とくらべ若年発症 (中間値 35 歳) で年代別では 30 歳台にピークがあるものの、乳児を除くすべての年齢層で発症していた。このような特徴は GBS と類似しており³⁾、疫学所見からも BBE が GBS の類縁疾患であることが支持された。脳幹脳炎の中でも BBE の特徴として、三主徴 (眼球運動障害、運動失調、意識障害) 以外には、四肢末梢の“しびれ (感)”での発症、口咽頭筋麻痺や腱反射の低下・消失、四肢末梢での感覚障害、眼球運動における外転制限優位性であった。約 6 割の症例で発症後一週間以内に症状のピークを迎え、人工呼吸器管理を要したのは 2 割の症例であった。血中 IgG 抗 GQ1b 抗体の陽性率は 75% であった。治療として大部分の例において免疫グロブリン大量静注療法がおこなわれ、発症 3 カ月後までに約 9 割の症例で良好な転帰をとっていた。

全国調査からわかる BBE の病因の多様性

BBE の病態を考えるにおいて、definite BBE と probable BBE との臨床像・検査結果を比較すると興味深い違いがみられた。つまり、definite BBE 症例とくらべ probable BBE では、症状のピークまでの期間が比較的長い症例が存在することや (definite 例では全例で 2 週以内であるのに対し、probable 例は 22% で 2~4 週)、脳脊髄液蛋白の上昇 (69% vs 13%)・脳 MRI 異常 (39% vs 5.9%) の頻度が有意に高く、血中 IgG 抗 GQ1b

抗体の陽性率は有意に低い (100% vs 38%) などの特徴があった。脳脊髄液の細胞数については、definite 例では 51/mm³ 以上となることはまれ (6.3%) であるのに対し、probable 例では 38% と比較的高頻度にもみられた。一方、有意差はないものの、BBE の特徴としてみいだされた神経徴候の多く (四肢末梢での他覚的な感覚障害、腱反射の低下・消失、すみやかな回復) は、definite 例とくらべ probable 例ではみられにくい傾向にあった。

症状のピークに早く達しかつ回復良好の症例は、抗 GQ1b 抗体陽性でかつ神経徴候が典型的な BBE (診断基準では definite BBE に相当) で多く、一方で抗 GQ1b 抗体陰性例や臨床徴候が BBE として非典型的な例 (診断基準では probable BBE に相当) においては、脳脊髄液での細胞数の中等度以上の増加 (51/mm³ 以上) や脳 MRI で異常所見がみられ、重症度のピークまでの期間が長く後遺症をきたしやすい傾向にあった。この結果は、definite BBE とはことなる病因を有する症例が probable BBE の中に一定の割合でふくまれていることを強く示唆している。全国調査では BBE 症例における抗 GQ1b 抗体陽性率は 75% であったが、残り 25% の症例で他の抗糖脂質抗体が検出される症例は少数であることが予想され、他の自己免疫性疾患 (神経ベーチェット病や急性散在性脳脊髄炎など) やウイルス性脳幹脳炎により BBE と類似する神経徴候を呈した症例である可能性が高いと筆者は考えている。

おわりに

全国疫学調査の結果、本邦における BBE の実態が示された。BBE は主として抗 GQ1b 抗体をともなう転帰良好な病態であるものの、一部はことなる病態により非典型的ながら BBE の臨床像をとり、予後不良例がふくまれうる疾患概念

であることが明らかとなった。

謝辞：全国調査にご協力いただいた全国の諸先生方に感謝申し上げます。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Shahrizaila N, Yuki N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:576-583.
- 2) Koga M, Kusunoki S, Kaida K, et al. Nationwide survey of patients in Japan with Bickerstaff brainstem encephalitis: epidemiological and clinical characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:1210-1215.
- 3) 齊藤豊和, 有村公良, 納 光弘. ギラン・バレー症候群の全国調査について：治療に関する予備的報告. *Prog Med* 1999; 19:2369-2374.
- 4) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2001;56:1104-1106.

Abstract

A nationwide survey of patients with Bickerstaff brainstem encephalitis: Diversity of underlying mechanism

Michiaki Koga, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

Bickerstaff brainstem encephalitis (BBE) is characterized by acutely progressive bilateral ophthalmoparesis and ataxia with impaired consciousness or pyramidal signs, or both; all of which are followed by a monophasic course with good recovery. Alike Guillain-Barré syndrome (GBS), BBE is proposed to have an autoimmune mechanism triggered by antecedent infection. The nationwide epidemiologic survey for BBE, which the author had performed in Japan, suggests that BBE consists of typical and atypical cases. Typical BBE has similar neurological and serological features to Fisher syndrome and shows good recovery, whereas atypical BBE is characterized by delayed recovery, negative anti-GQ1b antibodies, and abnormal cerebrospinal fluid and brain MRI findings with other possible pathogeneses.

(*Clin Neurol* 2013;53:1322-1324)

Key words: Bickerstaff brainstem encephalitis, nationwide epidemiologic survey, anti-ganglioside antibodies, brainstem encephalitis