

## 初期治療が著効したが、発症 20 年後も QOL 障害が残存する 軸索型 Guillain-Barré 症候群 36 歳男性例

阪本 直広<sup>1)</sup> 角谷 真人<sup>1)</sup> 角谷 彰子<sup>1)</sup>  
鎌倉 恵子<sup>1)</sup> 池脇 克則<sup>1)</sup> 海田 賢一<sup>1)\*</sup>

要旨：症例は 36 歳男性。15 歳時に IgG 抗 GM1 抗体強陽性の *Campylobacter jejuni* 腸炎後運動軸索型 Guillain-Barré 症候群 (Guillain-Barré syndrome; GBS) を発症した。7 回の単純血漿交換で 4 週間以内に立位保持不能から独歩可能まで回復したが、発症 20 年後も全力で走れず、神経伝導検査所見の改善は部分的で、IgG 抗 GM1 抗体は弱陽性であった。本例は、初期免疫療法が著効を示しても電気生理学的異常や神経症状が長期に残存し従来の免疫療法のみでは長期的に quality of life を改善し得ない症例の存在を示している。また、抗糖脂質抗体の病的意義の解釈には GBS の既往を確認する必要がある。

(臨床神経 2018;58:509-512)

Key words：Guillain-Barré 症候群，長期予後，抗糖脂質抗体，軸索型，quality of life

### はじめに

Guillain-Barré 症候群 (Guillain-Barré syndrome; GBS) は急性・単相性経過を呈する免疫介在性末梢神経障害であり、多くは予後良好であるが、通常の急性期免疫治療が行われても 10 年後も歩行に何らかの障害を認める症例が 40% 存在するという報告もあり<sup>1)</sup>、生活の質 (quality of life; QOL) の観点からは、さらに踏み込んだ治療法が必要である。また、発症から 10 年を超える長期経過後の電気生理学的所見や抗糖脂質抗体の動態に関する報告は乏しい。今回我々は、急性期に単純血漿交換療法 (plasma exchange; PE) が著効した抗 GM1 抗体陽性運動軸索型 GBS 症例に関して、発症 20 年後の神経学的所見、電気生理学的所見、抗糖脂質抗体を詳細に解析できたため、GBS の長期予後に関する考察も含めて報告する。

### 症 例

症例：36 歳、男性

主訴：右手掌の異常感覚、左下肢の脱力

既往歴：15 歳時に GBS。

GBS に関する既往歴：1993 年 9 月、*Campylobacter jejuni* 腸炎罹患後 8 日目に手足の痺れ、四肢筋力低下を発症した。発症第 4 日目には介助歩行なしでは歩行不能となり入院した。IgG 抗 GM1 抗体陽性の運動軸索型 GBS と診断され、PE を 7

回施行された<sup>2)</sup>。Hughes の重症度分類 (GBS 機能障害スコア) 4 の状態から 2 の状態まで回復し第 32 病日に退院した。発症 8 ヶ月後には長母趾伸筋に軽度筋力低下 (Manual Muscle Test; MMT 3) を認めるのみで、全力では走れないが日常生活に概ね支障はなかった。発症 2 年後には長母趾伸筋の MMT 4 となり、終診となった。

現病歴：2014 年 3 月 (発症 20 年後)、インフルエンザ B ウイルス感染の 16 日後から一過性に左下腿の動きにくさを自覚した。その 5 日後に右手掌にビリビリする異常感覚を自覚し、GBS 再発を心配して当院外来を受診した (Fig. 1)。

神経学的所見 (2014 年 3 月外来受診時)：脳神経は異常なく、深部腱反射は左アキレス腱反射低下を除き正常であった。上肢筋力は正常で、下肢では長母趾伸筋のみ MMT 右 2 左 3 と低下し、両側の足底筋萎縮を認めた。感覚系では、右手掌にビリビリする異常感覚がみられた以外に異常はなかった。運動失調は認めず、歩容も正常だったが、全力では走れず、GBS 機能障害スコア 1 に該当した。

検査所見 (2014 年 3 月外来受診時)：血液所見では肝酵素とクレアチンキナーゼ軽度高値を認めたが、その他は異常なかった。抗糖脂質抗体は、1993 年の GBS 発症第 13 日目は IgG 抗 GM1 抗体及び抗 GA1 抗体が 1,260 倍以上、抗 GD1b 抗体が 320 倍で、発症第 26 日目は抗 GM1 抗体及び抗 GA1 抗体が 640 倍、抗 GD1b 抗体が 80 倍であった。発症 1 年後に抗 GM1 抗体及び抗 GA1 抗体は 40 倍で抗 GD1b 抗体は 40 倍未

\*Corresponding author: 防衛医科大学校内科学講座神経・抗加齢血管内科 [〒 359-8513 埼玉県所沢市並木 3-2]

<sup>1)</sup> 防衛医科大学校内科学講座神経・抗加齢血管内科

(Received January 29, 2018; Accepted June 25, 2018; Published online in J-STAGE on July 31, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001148

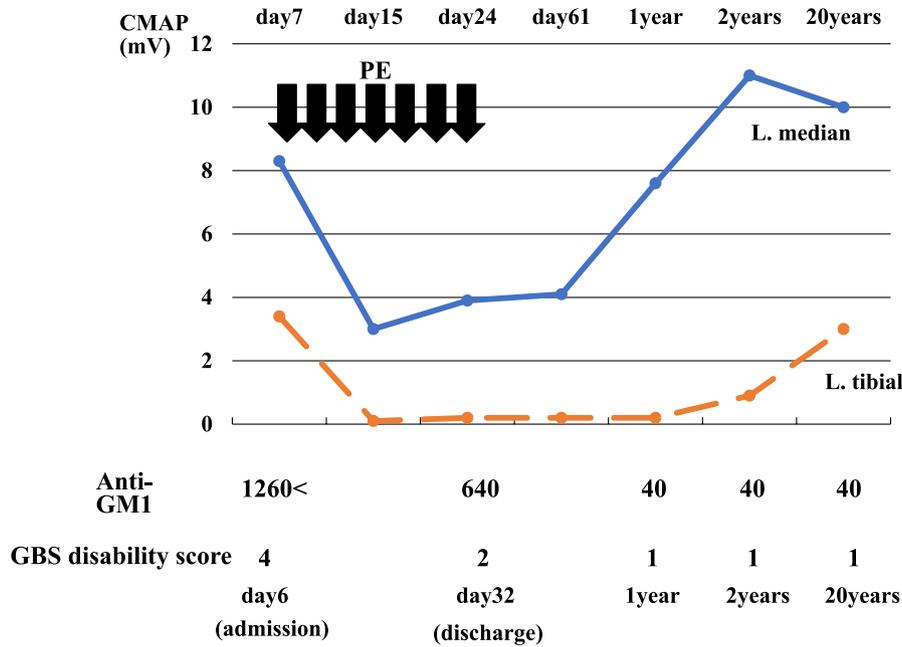


Fig. 1 Clinical course.

The patient was not able to stand independently at admission to our hospital. After the completion of seven plasma exchanges (PE), he got to be able to walk independently. In nerve conduction studies, compound muscle action potentials (CMAPs) of left median nerve (L. median) had dramatically improved since day 61, but CMAPs of left tibial nerve (L. tibial) were still below the normal value 20 years after the onset. The titer of serum IgG anti-GM1 antibodies gradually decreased, but did not become negative 20 years later.

満となり、今回受診時（発症 20 年後）は、抗 GM1 抗体及び抗 GA1 抗体は 40 倍と弱陽性で残存し、抗 GD1b 抗体は 40 倍未満であった。IgG サブクラスは経過を通じて IgG1 であった。神経伝導検査所見の推移を Table 1 に示す。運動神経では、GBS 急性期に正中神経や脛骨神経に遠位潜時延長、複合筋活動電位（compound muscle action potential; CMAP）振幅低下を認め、伝導速度（motor nerve conduction velocity; MCV）は正常～軽度低下で、Ho らの基準<sup>3)</sup>における acute motor axonal neuropathy (AMAN) に該当した。発症 2 年後には脛骨神経の CMAP 振幅低下のみ観察され、今回受診時も脛骨神経の CMAP 振幅低下と遠位潜時軽度延長のみみられた。感覚神経伝導検査では、急性期、今回受診時ともに、正中神経の遠位潜時軽度延長のみ観察された。

経過：今回の受診 2 日後には右手掌の異常感覚は消失した。神経所見、電気生理学的検査、抗 GM1 抗体の推移から、今回は GBS 再発ではなく心因性と判断した。

## 考 察

発症 20 年後の抗 GM1 抗体陽性 AMAN の 1 例に関して、臨床症状、電気生理学的所見及び抗糖脂質抗体に関して評価した。発症 2 年時に認めた足底筋萎縮や電気生理学的異常は発症 20 年後にも残存し、抗糖脂質抗体も弱陽性で認めた。

GBS29 例の発症 10 年後の後遺症に関する検討では、発症

2 年時の GBS 機能障害スコアが 2 以上であった 5 例は 10 年時に同スコアが 1 段階改善したが、発症 2 年時に同スコア 1 であった 14 例は 10 年時も 1 であった<sup>1)</sup>。本症例でも発症 2 年時以降、同スコアは 1 のままであり、発症 2 年以降は同スコア 1 からの回復は乏しいことが示唆された。本例では治療後 4 週以内に 2 段階改善し、治療が著効したと言えるが、発症後 8 ヶ月目で残存症状はほぼ固定し、そのまま 20 年後も残存している。歩行困難となる程の予後不良例では決していないが、20 年後も走行不能で歩行に不安を感じており、QOL の点から予後良好と言えない。予後予測因子として発症後 6 ヶ月後の独歩不能例を予測する Erasmus GBS outcome score (EGOS)、その改善版である modified EGOS<sup>4)</sup>、人工呼吸器装着を予測する Erasmus GBS respiratory insufficiency score (EGRIS)<sup>5)</sup>などが報告されている。しかし、長期的な QOL 改善の観点からは、超長期の予後不良・QOL 低下を予測する因子の同定が必要であり、生涯にわたる QOL の改善を見据えた治療を行うことが重要である。IVIg、PE の有効性が確立された後、幾つかの新規治療が試みられたが有効性を示したものはなかった。最近、重症度の高い例 (mEGOS  $\geq 7$ ) に IVIg に何らかの免疫療法（2 回目の IVIg、ステロイドパルス、血漿浄化療法 (plasmapheresis; PP)）を加えると半年後の GBS 機能障害スコアが有意に低くなることが示された<sup>6)</sup>。さらに、病態に基づいた治療として活性化補体 C5 に対するモノクローナル抗体、エクリズマブを用いた医師主導治験が本邦で

Table 1 Results of nerve conduction study.

		After the onset						
		7 days	15 days	61 days	1 year	2 years	20 years	
L. Median	Motor	DL (< 3.7 ms)	4.0	4.0	4.1	3.8	3.2	3.5
		CMAP amplitude (> 7.9 mV)	8.3	3.0	4.1	7.6	11	10
		MCV (> 51m/s)	49	49	48	52	54	56
	Sensory	DL (< 2.5 ms)	3.2	2.9	3.0	NE	NE	2.7
		SNAP amplitude (> 9.8 μV)	52	44	34	NE	NE	28
		SCV (> 52m/s)	55	59	58	NE	NE	56
L. Tibial	Motor	DL (< 4.6 ms)	8.0	7.7	6.8	7.7	4.3	5.1
		CMAP amplitude (> 10.5 mV)	3.4	<0.1	0.2	0.2	0.9	3.0
		MCV (> 41 m/s)	47	43	40	40	41	41
L. Sural	Sensory	DL (ms)	2.8	2.4	2.4	NE	NE	3.4
		SNAP amplitude (> 2.7 μV)	19	16	16	NE	NE	21
		SCV (> 44 m/s)	48	51	54	NE	NE	44

Sural nerve was estimated by antidromic stimulation on 7, 15, 61 days after the onset, and by orthodromic stimulation at 20 years after the onset. Normal values of CMAPs, SNAPs, MCV, SCV, and distal motor latency are noted in parentheses. L: left, DL: distal latency, CMAP: compound muscle action potential, MCV: motor nerve conduction velocity, SNAP: sensory nerve action potential, SCV: sensory nerve conduction velocity, NE: not examined.

も行われ、エクリズマブ投与群は半年後に走行可能な症例が有意に多いことが示された<sup>7)</sup>。今後これらの治療オプションが超長期の予後・QOLを改善する可能性がある。GBSの長期予後、QOL改善のためには、本例のように初期免疫療法が著効を示しても長期に後遺症を残す症例を急性期に予測し、適切に治療オプションを施すことが必要となるであろう。

GBS回復期以降の長期臨床経過と抗糖脂質抗体の動態との関連に関する報告はないが、IgG抗GQ1b抗体陽性GBSの7%では発症3~8年後の抗体陽性が報告されている<sup>8)</sup>。長期抗体陽性例での重症度、治療内容に特徴はないが、初期抗体価の高い例が多い<sup>8)</sup>。発症3年以降は長命形質細胞が抗体を産生すると考えられ<sup>9)</sup>、本症例もGBS再発は臨床的に否定的であり、急性期に最も高値を示す抗糖脂質抗体<sup>10)</sup>は40倍と弱陽性のままであり、抗体の再陽性化ではなく長命形質細胞による持続的な抗体産生が推測された。ニューロパチー患者で弱陽性の抗糖脂質抗体をみた場合、GBSの既往の有無を考慮する必要がある。

本症例の概要は第213回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表した。

謝辞：患者情報の収集にご協力いただいた防衛医科大学校内科学講座神経・抗加齢血管内科 高崎 寛先生に深謝いたします。

※著者全員に本論文に関連し、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) Forsberg A, Press R, Holmqvist LW. Residual disability 10 years after falling ill in Guillain-Barré syndrome: a prospective follow-up study. *J Neurol Sci* 2012;317:74-79.
- 2) 海田賢一, 結城伸泰, 高橋正樹ら. *Campylobacter jejuni* (PEN19: LIO7型) が分離され, HLA-B52抗原を有した Guillain-Barré 症候群の1例. *臨床神経* 1994;34:733-735.
- 3) Ho TW, Mishu B, Li CY, et al. Guillain-Barré syndrome in northern China: Relationship to *Campylobacter jejuni* infection and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 1995;118:597-605.
- 4) Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, et al. Early recognition of poor prognosis in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2011;76:968-975.
- 5) Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, et al. Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 2010;67:787-787.
- 6) Yamagishi Y, Suzuki H, Sonoo M, et al. Markers for Guillain-Barré Syndrome with poor prognosis: a multi-center study. *J Peripher Nerv Syst* 2017;22:433-439.
- 7) Misawa S, Kuwabara S, Sato Y, et al. Safety and efficacy of eculizumab in Guillain-Barré syndrome: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2018;17:519-529.
- 8) 荻野美恵子, 入江幸子, 金沢直美ら. 抗ガングリオシド抗体

- 陽性急性炎症性ニューロパチーにおける抗体の長期経過. 厚生労働科学研究費補助金 免疫性神経疾患に関する調査研究 平成 20 年度総括・分担研究報告書. 2009. p. 116-117.
- 9) Amanna IJ, Slifka MK. Mechanisms that determine plasma cell lifespan and the duration of humoral immunity. *Immunol Rev* 2010;236:125-138.
- 10) Kusunoki S, Kaida K, Ueda M. Antibodies against gangliosides and ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome: new aspects of research. *Biochim Biophys Acta* 2008;1780:441-444.

### Abstract

## Twenty-year follow-up study of antiglycolipid antibodies and electrophysiological findings in a 36-year-old patient with an axonal variant of Guillain-Barré syndrome

Naohiro Sakamoto, M.D.<sup>1)</sup>, Masato Kadoya, M.D.<sup>1)</sup>, Akiko Kadoya, M.D.<sup>1)</sup>,  
Keiko Kamakura, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Katsunori Ikekaki, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Kenichi Kaida, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Anti-aging and Vascular medicine, Division of Internal Medicine, National Defense Medical College

We describe a twenty-year follow-up study of antiglycolipid antibodies and electrophysiological results in a 36-year-old man with *Campylobacter jejuni*-associated Guillain-Barré syndrome (GBS). The patient had a high titer of IgG antibodies to GM1 and GA1 20 years ago. Plasma exchange resulted in full recovery from a bedridden status to independent walking in three weeks, except for residual mild weakness of the bilateral extensor hallucis longus muscles and atrophy of the plantar muscles. Twenty years later, he is unable to run at full pace due to neurological sequelae, and IgG antibodies to GM1 and GA1 were still slightly positive. This case suggests that marked improvement in the acute phase does not necessarily guarantee a subsequent good quality of life (QOL). Optional treatment such as complement inhibitors in the acute phase may be required to achieve better QOL in subsets of patients with GBS.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2018;58:509-512)

**Key words:** Guillain-Barré syndrome, long-term prognosis, antiglycolipid antibody, axonal type, quality of life