

急性 A 型肝炎後に発症した Guillain-Barré 症候群の 1 症例： 発症病態の検討

齊藤 明子¹⁾ 齊藤 峰輝²⁾ 下江 豊¹⁾ 吉本 武史¹⁾ 川上 万里³⁾
岡本 宏明⁴⁾ 吉川 恵輔⁵⁾ 楠 進⁵⁾ 栗山 勝^{1)*}

要旨：症例は 44 歳女性。2014 年に A 型肝炎 (hepatitis A; HA) を発症し、上行性の運動障害、両側末梢性顔面神経麻痺、球症状が出現し、Guillain-Barré 症候群 (GBS) と診断した。特異的ガングリオシド、硫化グルクロン酸含有パラグロポシドおよびスルファチドに対する抗体は認めなかった。GBS 発症と関連する可能性のあるウイルス変異の有無の検討のため、保存血清から HA ウイルス RNA を検出し、完全長ゲノム配列を決定したが、有意な所見は得られなかった。

(臨床神経 2018;58:574-577)

Key words：急性 A 型肝炎，脱髄型 Guillain-Barré 症候群，顔面神経麻痺，球麻痺，HAV-IA 型

はじめに

A 型肝炎ウイルス (hepatitis A virus; HAV) は、急性灰白髄炎 (ポリオ) の原因ウイルスと同じピコルナウイルス科に属する RNA ウイルスである。一方、HA 後の Guillain-Barré 症候群 (GBS) は、非常に稀である^{1)~4)}。HA に伴う GBS では、変異ウイルスが生じ、GBS の発症に関与した可能性が報告されている⁵⁾。我々は、2014 年の流行時に罹患した HA 後に発症した GBS の 1 例を経験し、発症病態の解析を試みた。

症 例

症例：44 歳，女性。保育士

主訴：筋力低下。構音・嚥下障害

既往歴：特記事項なし。

家族歴，生活歴：渡航歴やペット飼育なし。

現病歴：2014 年 1 月末に生牡蠣摂食，4 週間後に発熱・下痢を認め，5 日間で改善した。2 日後，再び発熱・嘔気が出現，5 日後に歩行困難を自覚し，急性肝炎と診断され入院。以後筋力低下が上行性に進行，構音・嚥下障害も出現し，その 7 日後に当院へ転院した。入院時 37.5°C，黄疸を認めた。神

経学的所見：意識レベルは JCS I-1。眼球運動正常，顔面感覚障害なし。両側末梢性顔面神経麻痺と構音・嚥下障害を認め，咽頭反射は低下。運動系は徒手筋力テスト (MMT) で，対称性，近位かつ下肢優位の筋力低下を認め，上肢筋は近位 2，遠位 4，下肢筋は近位 2-，遠位 3 程度の筋力であった。腱反射は上肢減弱～消失，下肢消失で，病的反射は陰性であった。表在感覚，深部感覚は正常で，運動失調・自律神経異常は認めなかった。検査所見：末梢血異常なし。AST 1,456，ALT 2,946，LDH 500，ALP 819， γ -GTP 229 (各 IU/l) で，ビリルビンも増加し，IgM (312 mg/dl) (正常 < 240) も高値であった。HAV に対する HA 抗体 2.63 S/CO (基準値 1.0 未満)，IgM-HA 抗体 4.67 S/CO (基準値 0.8 未満) といずれも陽性であり，B 型肝炎，C 型肝炎，他の肝炎ウイルス関連の抗原・抗体は陰性，膠原病関連自己抗体も陰性であった。運動障害出現から 7 日目の脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) 検査では，細胞数 13/ μ l (単核球 93%)，蛋白 117 mg/dl と蛋白細胞解離を認め，IgG インデックスは 0.69 であった。頭部・脊髄 MRI の異常は認めなかった。神経伝導検査 (nerve conduction study; NCS) は，右上下肢で実施した。第 7 病日 (入院日) では，施行神経 (正中，尺骨，脛骨，腓腹神経) 全てで，運動・感覚神経共に，活動電位振幅低下・伝導速度遅延・活動電位持続時間

*Corresponding author: 脳神経センター大田記念病院脳神経内科 [〒 720-0825 広島県福山市沖野上町三丁目 6-28]

¹⁾ 脳神経センター大田記念病院脳神経内科

²⁾ 川崎医科大学微生物学教室

³⁾ 岡山済生会総合病院内科

⁴⁾ 自治医科大学感染・免疫学講座ウイルス学部門

⁵⁾ 近畿大学医学部神経内科

(Received March 7, 2018; Accepted July 21, 2018; Published online in J-STAGE on August 31, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001165

Table 1 Electrophysiological examination of the patient.

Right Median Nerve				normal values (Mean ± SD)
	Day 7th	Day 10th	Day 15th	
DL (ms)	4.42	6.12	5.79	
CMAP (mV)	10.8	8.66	9.58	13.53 ± 5.97
MCV (m/s)	54.4	54.7	57.9	55.64 ± 6.73
SNAP (μV)	27.5	11	16	31.12 ± 23.19
SCV (m/s)	55.1	47.3	53.1	49.65 ± 11.07

Nerve conduction measurements are shown for the right median nerve. MCV and SCV values are close to normal. However, CMAP and SNAP values are slightly to moderately decreased, suggesting a mild change in demyelination.

Abbreviation; DL: distal latencies (ms) CMAP: compound muscle action potential (mV), MCV: motor nerve conduction velocity (m/s), SNAP: sensory nerve action potential (μV), SCV: sensory nerve conduction velocity (m/s).

延長は認めなかったが、F波は導出不能だった。第10病日の検査では前回よりも電位低下・遠位潜時延長が認められたが伝導速度に変化は見られず。以上より、A型肝炎後の末梢神経近位部が主として障害された脱髄性GBSと診断した。第15病日のNCSでは潜時延長短縮・電位増高が施行神経すべてに認められた。F波は上肢では導出可能となったが下肢では導出されなかった(正中神経の検査所見をTable 1に示す)。

入院後治療経過：入院後、気管挿管及び人工呼吸器管理を4日間行った。入院日より免疫グロブリン静注(intravenous immunoglobulin; IVIg)(0.4 g/kg/日, 5日間)と高用量メチルプレドニゾロン(mPSL, 1 g/日, 3日間)を併用した。反応は良好で、四肢筋力、球症状共に順調に回復した。第23病日にリハビリテーションのため転院した。

抗脂質抗体の検討：11種のガングリオシドに対するIgG, IgM抗体はすべて陰性で、硫酸グルクロン酸含有パラグロポシド(sulfated glucuronyl paragloboside; SGPG)およびスルファチドに対するIgG, IgM抗体も陰性であった。ウイルス遺伝子解析：発症1か月後の保存血清中から、既報⁶⁾に従いHAVの完全長ゲノム塩基配列(7,478塩基)を決定し、塩基配列をデータバンクに登録した(注1)。分子系統解析の結果、IA型に属し、2014年に流行したIA型株(注2)と99.98%以上の相同性を持つことが判明した。よって、本例は2014年に流行したHAV-IA outbreak株によるHAに合併したGBSと確定した。

考 察

HA後のGBS, 本症例を含め21例を検討した(Table 2)。男性81%で、平均年齢33.0 ± 16.1歳。ALT値は84~8,760 IU/l, 1例は劇症肝炎。CSF所見は、蛋白100 mg/dl > が5例, 100~

200 mg/dl 8例, 200 mg/dl < 2例, 記載なし6例。両側顔面神経麻痺が12例(52%), 球麻痺8例(38%)で高率であった。四肢の症状は運動障害優位が12例, 感覚神経優位が5例で、特に固有感覚障害が強い例が4例と多く、障害が強い2例に運動失調を認めた。NCSでは、軸索障害4例, 脱髄障害3例, 伝導速度低下が4例だが、不明が多かった。軸索障害の4例はAMAN(acute motor axonal neuropathy)1例, AMSAN(acute motor-sensory axonal neuropathy)2例, PCB(pharyngeal-cervical-brachial)1例であった。本例は上行性の運動麻痺, 球麻痺を示し一時期人工呼吸器を装着した。NCS異常所見は主として末梢神経近位部が障害された脱髄性であった。他に特記すべきは、急性腎不全の合併1例, 同性愛者の発症1例, 妊娠中発症1例認めた。治療は10例にIVIg, 高用量mPSL療法の併用1例, 血漿交換療法2例, 経口PSL2例であった。転帰は、10~20日で寛解5例, 20~50日で完全寛解4例, 50~90日で完全寛解4例, 60~70%の症例は2~3ヶ月以内の良好な転帰であった。3~5ヶ月後も運動麻痺や感覚障害が残存した症例が5例, 1年半後にも残存した症例が1例報告され, 30%の症例は完全寛解ではないが、長期の観察はされていない。生命予後はよく死亡例はない。既報告でSGPG, スルファチドに対して抗体が陽性の報告があるが、本例では陰性で、抗ガングリオシド抗体も陰性であった。

2014年にHA同一株が全国的に流行し、汚染された食材が全国に拡大したためと推察されている⁷⁾。インドで発生したHAに伴うGBSでは、変異ウイルスによりアミノ酸置換が生じ、GBSの発症に関与した可能性が報告された⁵⁾。本例でもHAVの全長のゲノム塩基配列を解析したが、検出したHAVの完全全長ゲノム塩基配列からは2014年に流行したHAV genotype IA型と一致しており、変異ウイルスは検出なかった。ちなみに、本邦で2014年にHAの流行期にGBSの多発は報告されておらず、1988年に上海でHA大流行時も、GBSが多発したとは報告されていない⁸⁾。

HAV感染後のGBSの発症機序は解明されていないが、HAVによるSchwann細胞や神経細胞への細胞障害の可能性、非特

注1) 登録したデータバンクは、DDBJ/EMBL/GenBank databases (Accession no: LC373510)。

注2) IA型株はAB969748, LC035020。

Table 2 Cases of Guillain-Barré syndrome associated with acute hepatitis A.

Author	Ref.	Case	ALT (IU/l)	CSF		Clinical manifestations				NCS	TX	Outcome	Anti-GI. antibody
				P (mg/dl)	Cell (/μl)	Cr.N. disturb.	M. weak.	S. sens.	D. sens.				
Johnston	Postgrad Med J 1981;57:647	37 M	617	29	3	—	—	+	+++	ataxia	N/A	R (14 days)	
Dunk	Br J Vener Dis 1982;58:269	48 M	237*	30	0	VII, Dysarthria	++	+	+	homosexual	N/A	PR (5 months)	
Igarashi	Gastroenterol Jpn 1983;18:549	49 M	412	165	8	VII, Dysarthria	++	++	++		N/A	CR (90 days)	
Grover	South Med J 1986;79:251	31 M	8,760	N/A	N/A	VII	-	++	++		N/A	CR (30 days)	
Mares-Segura	Ann Neurol 1986;19:100	34 F	314	156	0	VII	+	+	+		N/A	PR (90 days)	
Endo	Rinsho Shinkeigaku 1991;31:210	39 M	503	108	0	Bulbar palsy	+++	+	-		oral PSL	CR (50 days)	
Ono	Intern Med 1994;33:799	62 M	5,062	181	1	VII	++	++	+++	fulminant HA	oral PSL	CR (1 year)	
Mihori	Rinsho Shinkeigaku 1998;38:242	46 M	399	760	3	—	+	+	+++	ataxic form GBS	p. pheresis	PR (1.5 years)	Gg (-), SGPG (+)
Lee	J Korean Med Sci 1997;12:151	43 F	1,748	NE	normal	—	+	-	-	acute renal failure	p. pheresis	CR (19 days)	
Breuer	J Clin Gastroenterol 2001;32:179	28 F	1,586	N/A	N/A	VII, Bulbar palsy	++	N/A	N/A	pregnant woman	IVIG	CR (20 days)	
Obara	Rinsho Shinkeigaku 2003;43:38	59 M	N/A	85	5	VII, Hoarseness	++	+	+++		IVIG	CR (50 days)	Gg (-), SGPG (-), sulfatide (+)
Kocabas	Indian Pediatr 2004;41:92	6 M	900	82	0	—	+++	N/A	N/A		IVIG	R (10 days)	
Chitambar	J Med Virol 2006;78:1011	17 M	95	100	normal	—	+++	-	-	AMAN	N/A	R (90 days)	
Kadanali	Trop Doct 2006;36:248	4 M	N/A	elevated	0	VII, Bulbar palsy	+++	-	-	mech. ventilation	IVIG+MP puls	PR (3 months)	
Kang	J Clin Neurol 2007;3:105	32 M	981	115	1	VII, Bulbar palsy	++	N/A	N/A		IVIG	PR (3 months)	
Bae	Korean J Hepatol 2007;13:228	32 M	N/A	N/A	N/A	Bulbar palsy	+++	N/A	-		IVIG	PR (3 months)	
Thapa	J Child Neurol 2009;24:865	7 M	84	232	8	Bulbar palsy	+++	-	-	PCB variant	IVIG	R (20 days)	
Sharma	BMJ Case Rep 2013;2013	25 M	N/A	elevated	normal	—	++	-	-	increased DTR	N/A	R (15 days)	
Jo	J Korean Med Sci 2013;28:1839	21 M	376	156	0	—	++	+	+	AMSAN	IVIG	PR (4 months)	Gg(-)
Menon	J Neurosci Rural Pract 2014;5:204	28 M	3,058	90	normal	VII, Bulbar palsy	+++	+	+	AMSAN	IVIG	CR (1 year)	
present case		44 F	2,946	117	13	VII, Bulbar palsy	++	±	±	mech. ventilation	IVIG	CR (47 days)	Gg (-), SGPG (-), sulfatide (-)

Abbreviation; ALT: alanine aminotransferase, *: AST (aspartate transaminase), CSF: cerebrospinal fluid, P: protein, Cr.N: cranial nerve, disturb.: disturbance, M. weak.: muscle weakness, S. sens.: superficial sensation, D. sens.: deep sensation, NCS: nerve conduction study, TX: treatment, GL: glycolipids, N/A: not available, VII: facial nerve, +: mildly, ++: moderately, +++: severely, HA: Hepatitis A, GBS: Guillain-Barré syndrome, AMAN: acute motor axonal neuropathy, PCB: pharyngeal-cervical-brachial, DTR: deep tendon reflexes, AMSAM: acute motor-sensory axonal neuropathy, mech. mechanical, PSL: prednisolone, p. pheresis: plasma pheresis, IVIG: intravenous immunoglobulin, MP: methylprednisolone, R: remission, CR: complete remission, PR: partial remission, Gg: gangliosides, SGPG: sulfated glucuronyl paragloboside.

異的な免疫系活性化による自己免疫応答が誘導された可能性、宿主側の遺伝的背景が関与し神経抗原に対する自己免疫応答が惹起した可能性などのさらなる研究が必要である。

本論文の要旨は、第 111 回日本内科学会中国地方会 (2014 年 11 月) および第 22 回日本神経感染症学会総会・学術大会 (2017 年 10 月) で発表した。

謝辞: 本症例の急性肝炎の診断および治療に御協力いただいた中国中央病院 消化器内科 万波智彦、鈴木優子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、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:2294-2304.
- 2) Jeong SH, Lee HS. Hepatitis A: clinical manifestations and management. *Intervirology* 2010;53:15-19.
- 3) Melnick JL. Properties and classification of hepatitis A virus. *Vaccine* 1992;10 Suppl 1:S24-26.
- 4) Stubgen JP. Neuromuscular complications of hepatitis A virus infection and vaccines. *J Neurol Sci* 2011;300:2-8.
- 5) Joshi MS, Cherian SS, Bhalla S, et al. Longer duration of viremia and unique amino acid substitutions in a hepatitis A virus strain [corrected] associated with Guillain-Barré syndrome (GBS). *J Med Virol* 2010;82:913-919.
- 6) Mulyanto, Wibawa ID, Suparyatmo JB, et al. The complete genomes of subgenotype IA hepatitis A virus strains from four different islands in Indonesia form a phylogenetic cluster. *Arch Virol* 2014;159:935-945.
- 7) 2014 年の A 型肝炎流行状況について. *IASR* 2015;36:3.
- 8) Xie JG, Cai Y, Davis LE. Guillain-Barré syndrome and hepatitis A: lack of association during a major epidemic. *Ann Neurol* 1988;24:697-698.

Abstract

Guillain-Barré syndrome associated with acute hepatitis A —A case report and literature review—

Akiko Saito, M.D., Ph.D.¹⁾, Mineki Saito, M.D., Ph.D.²⁾, Yutaka Shimoe, M.D., Ph.D.¹⁾, Takeshi Yoshimoto, M.D.¹⁾, Mari Kawakami, M.D., Ph.D.³⁾, Hiroaki Okamoto, M.D., Ph.D.⁴⁾, Keisuke Yoshikawa, M.D., Ph.D.⁵⁾, Susumu Kusunoki, M.D., Ph.D.⁵⁾ and Masaru Kuriyama, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Brain Attack Center, Ota Memorial Hospital

²⁾Department of Microbiology, Kawasaki Medical School

³⁾Department of Internal Medicine, Okayama Saiseikai General Hospital

⁴⁾Division of Virology, Department of Infection and Immunity, Jichi Medical University School of Medicine

⁵⁾Department of Neurology, KINDAI University School of Medicine

A 44-year-old female developed acute hepatitis A (HA) 5 weeks after ingesting raw oysters. She developed ascending motor weakness, bilateral peripheral facial nerve palsy, and bulbar symptoms. A diagnosis of demyelinating Guillain-Barré syndrome (GBS) was made on the basis of her clinical manifestations and the results of a nerve conduction study. The patient showed improvement following combination treatment with intravascular immunoglobulin and high dose methylprednisolone. No antibodies against specific gangliosides, sulfated glucuronyl paragloboside (SGPG), or sulfatide were detected. HA virus (HAV) RNA was isolated from her serum and its full-length genome sequence was determined. It revealed a homology of 99.9% or more with HAV genotype IA (HAV-IA) of the 2014 outbreak. No mutant virus RNA was detected.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2018;58:574-577)

Key words: hepatitis A, demyelinating Guillain-Barré syndrome, facial palsy, bulbar symptoms, HAV genotype IA