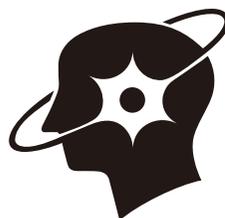


ギラン・バレー症候群, フィッシャー症候群 診療ガイドライン

2024

監修 日本神経学会

編集 ギラン・バレー症候群, フィッシャー症候群診療ガイドライン作成委員会



SOCIETAS
NEUROLOGICA
JAPONICA
Founded in 1960

南江堂

ギラン・バレー症候群, フィッシャー症候群 診療ガイドライン

2024

監修 日本神経学会

編集 ギラン・バレー症候群, フィッシャー症候群診療ガイドライン作成委員会



監修

日本神経学会

[協力機関]

日本神経治療学会

日本神経免疫学会

日本末梢神経学会

厚生労働省 難治性疾患政策研究事業「神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証」研究班

編集

ギラン・バレー症候群, フィッシャー症候群診療ガイドライン作成委員会

委員長

海田 賢一 埼玉医科大学総合医療センター脳神経内科 教授

委員

池田 順子 広島市立病院機構広島市立リハビリテーション病院脳神経内科 主任部長

内堀 歩 杏林大学医学部脳神経内科 講師

王子 聡 埼玉医科大学総合医療センター脳神経内科 准教授

桑原 基 近畿大学医学部脳神経内科 講師

古賀 道明 山口大学大学院医学系研究科保健学専攻 教授

国分 則人 獨協医科大学脳神経内科 学内教授

本郷 悠 防衛医科大学校病院神経内科 助教

森 雅裕 千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学 准教授

評価・調整委員

神田 隆 脳神経筋センターよしみず病院 病院長

楠 進 地域医療機能推進機構 (JCHO) 理事

園生 雅弘 帝京大学医療技術学部視能矯正学科 教授

野村 恭一 東松山市立市民病院 病院長

研究協力者

小池 春樹 佐賀大学医学部脳神経内科 教授

関口 縁 JR 東京総合病院脳神経内科 主任医長

外部委員

高尾 洋之 東京慈恵会医科大学脳神経外科学 准教授

中山 健夫 京都大学大学院医学研究科健康管理学講座健康情報学分野 教授

(50 音順)

神経疾患診療ガイドラインの発行にあたって

日本神経学会では、2001年に柳澤信夫理事長の提唱に基づき、理事会で主要な神経疾患について治療ガイドラインを作成することが決定され、2002年に「慢性頭痛」「パーキンソン病」「てんかん」「筋萎縮性側索硬化症」「痴呆性疾患」「脳血管障害」の6疾患についての「治療ガイドライン2002」を発行しました。

その後、日本神経学会では「治療ガイドライン2002」の発行から時間が経過し、新しい知見も著しく増加したため、2008年の理事会で改訂を行うことを決定し、さらにそれ以降も関連学会と協力してガイドラインごとに作成委員会を設置して順次改訂や新規作成に取り組んできました。現在では18のガイドラインを出版本やホームページで公表しています。ガイドラインは、当初「治療ガイドライン」として作成されていましたが、2010年に改訂版として公表した「てんかん」「認知症疾患」「多発性硬化症」「パーキンソン病」のガイドラインからは、検査・診断を含めた「診療ガイドライン」として作成・公表されるようになりました。

ギラン・バレー症候群、フィッシャー症候群に関するガイドラインとしては、根拠に基づく医療(evidence-based medicine: EBM)の考え方に基づいたQ&A方式(質問と回答)形式を取り入れ、日本神経学会の監修のもと、「ギラン・バレー症候群、フィッシャー症候群診療ガイドライン2013」が作成され公表されました。

今回のガイドラインは、2013年版の改訂版で、日本神経学会監修のもと、日本神経治療学会、日本神経免疫学会、日本末梢神経学会、厚生労働省 難治性疾患政策研究事業「神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証」研究班の協力によりガイドライン作成委員会を構成し、作業を進めて、「ギラン・バレー症候群、フィッシャー症候群診療ガイドライン2024」として公表するにいたったものです。

ギラン・バレー症候群、フィッシャー症候群診療ガイドライン作成委員会の委員長、委員、評価・調整委員、研究協力者、外部委員は毎年日本神経学会代表理事に利益相反自己申告書を提出し、日本神経学会利益相反委員会がこれを審査し重大な利益相反が生じないようマネジメントを行うとともに、その申告状況については本誌で公表しています。

本ガイドラインの改訂・作成は従来同様、根拠に基づく医療(evidence-based medicine: EBM)の考え方に従い、日本医療機能評価機構による『Minds診療ガイドライン作成マニュアル』2017および2020 ver.3.0に準拠して作成されました。

診療ガイドラインは、臨床医が適切かつ妥当な診療を行うための臨床的判断を支援する目的で、現時点の医学的知見に基づいて作成されたものです。個々の患者さんの診療はすべての臨床データをもとに、主治医によって個別の決定がなされるべきものであり、診療ガイドラインは医師の裁量を拘束するものではありません。診療ガイドラインはすべての患者に適応される性質のものではなく、患者さんの状態を正確に把握したうえで、それぞれの治療の現場で参考にされるために作成されたものです。

ギラン・バレー症候群、フィッシャー症候群の治療も日進月歩で発展しており、今後も定期的な改訂が必要となります。本ガイドラインを各関係学会員の皆様に活用していただき、さらには学会員の皆様からのフィードバックをいただくことにより、診療ガイドラインの内容はよりよいものになっていきます。本ガイドラインが、皆様の日常診療の一助になることを期待しますとともに、次なる改訂に向けてご意見とご評価をお待ちしております。

2024年5月

日本神経学会 代表理事 **西山 和利**
日本神経学会 前代表理事 **戸田 達史**
日本神経学会ガイドライン統括委員会 委員長 **小野寺 理**
日本神経学会ガイドライン統括委員会 前委員長 **青木 正志**

序

「ギラン・バレー症候群，フィッシャー症候群診療ガイドライン 2013」は，日本神経学会が中心となり，関係諸学会ならびに厚生労働省免疫性神経疾患調査研究班の協力を得て作成され，2013年に刊行された．本ガイドラインはこれを改訂したものである．2013年以降においても，ギラン・バレー症候群（Guillain-Barré syndrome：GBS）の病態や治療に関する新たな知見が国内外で蓄積されており，特に，2012年より始まった多施設共同国際的前向き観察研究（International GBS Outcome Study：IGOS）が終了し，高いエビデンスレベルの研究結果が利用可能となった．本ガイドラインは，これらの新たな知見に基づき，疾患に関する基礎的な情報，検査，治療および管理に関する情報を整理し，実臨床において汎用されることを目指して作成された．

なお，European Academy of Neurology（EAN）およびPeripheral Nerve Society（PNS）が2023年10月に刊行したGBS診療ガイドラインについても留意した．当時われわれのガイドライン改訂作業も終盤であったが，このEAN/PNS作成GBS診療ガイドラインが今後国際的に汎用される可能性を考慮し，国際的な医療事情の違いを踏まえて，わが国の状況に合わせて内容を取り入れ，改訂を行った．また，フィッシャー症候群に関しては，すでに指定難病に登録され，診断基準も確立されているピッカースタッフ脳幹脳炎の項目を新たに追加した．

今回，さらに特筆すべきことは，重症ギラン・バレー症候群に罹患した経験を持つ医師が本ガイドライン作成委員会の外部委員として参加したことである．患者としての体験と，重度の身体機能障害が残存した場合の生活，管理について示唆に富む意見をいただき，患者の立場に立った情報提供がより強化されたと考えている．紙面の都合もありWeb上に掲載されているが，ぜひご一読いただきたい．

本ガイドラインでは，本ガイドライン作成委員会が決定した重要臨床課題をもとにClinical Question（CQ）が設定され，システムティックレビューが行われた．推奨度に関しては「Minds診療ガイドライン作成の手引き 2014」（監修：福井次矢，山口直人，医学書院，第2刷 2015年3月15日）を参考にして，次のように判定した（表1）．

- ・推奨の強さを2段階で表示する：1. 強く推奨する，2. 弱く推奨する
- ・エビデンスの強さを4段階で表示する：A. 強い，B. 中程度，C. 弱い，D. とても弱い

表1 CQに対応する推奨の強さとエビデンスの強さ

a) 推奨の強さ

1：強く推奨する（recommend）	行うことを推奨する / 行わないことを推奨する
2：弱く推奨する（suggest）	行うことを推奨する / 行わないことを推奨する

b) エビデンスの強さ

A（強い）	効果の推定値に強く確信がある
B（中程度）	効果の推定値に中程度の確信がある
C（弱い）	効果の推定値に対する確信は限定的である
D（とても弱い）	効果の推定値がほとんど確信できない

（例）推奨の提示

【推奨提示 1B：推奨の強さ 1「強い推奨」，エビデンスの強さ B「中程度」】

⇒中程度のエビデンスに基づき，治療を行わないことを強く推奨する

各 CQ における推奨は本ガイドライン作成委員会で全員のコンセンサスを得て決定された。文献の検索式・参考にした二次資料は膨大であるため、書籍上には掲載せず、一括して Web 上に掲載した。検索式の作成・記載については「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0」(Minds 診療ガイドライン作成マニュアル編集委員会編集：2021 年 3 月 22 日発行)を参考にした。

今回、2013 年から 5 年以上を経て、当時杏林大学神経内科教授であった千葉厚郎先生を委員長として新たに GBS/FS 診療ガイドライン作成委員会が発足した。2021 年度までの出版を目指し活動を進めたが、COVID-19 の流行と千葉厚郎教授のご逝去という、予期せぬ事態に遭遇した。委員会の再編と項目の整備を進めたが、刊行が遅れたことについてはこの場を借りてお詫び申し上げたい。

最後に、千葉厚郎教授のご冥福をお祈りするとともに、本ガイドラインが多くの中脳神経内科医および非専門医の日常診療に役立つことを心より願う次第である。加えて、多忙なか多くの時間を割いていただき、本ガイドラインの作成にご尽力いただいた作成委員の先生方にあらためて感謝申し上げたい。

2024 年 5 月

ギラン・バレー症候群、フィッシャー症候群診療ガイドライン作成委員会 委員長
海田 賢一

追記

- 1) 表 2 に、本書において頻用される病名、治療法などの、和名、欧文名、略記を示した。GBS の重症度判定に用いられる Hughes の機能グレード尺度を表 3 に示した。
- 2) 本ガイドラインでは、GBS に罹患した経験を持つ高尾洋之医師が外部委員として参画した。本疾患の免疫療法が確立した現在においても人工呼吸器離脱に 1 年半を要し、今も日常生活に支障をきたす後遺症と向き合って日々を送られている。そのような最重症の GBS に罹患した高尾医師に、患者となって得た体験とその体験を通じて感じた心情、ならびに重度の身体機能障害が残存した場合に意思伝達に役立つ機器などの紹介を語っていただくことは実際の臨床において大きな意義があると考え、参考意見として Web 上に公開する（下記）。「GBS 診療に対する患者からの視点：回復期の生活と社会復帰への期待」
(URL https://www.neurology-jp.org/guidelinem/gbs_2024.html)

表 2 本ガイドラインで頻用する病名などの一覧表

ギラン・バレー症候群	Guillain-Barré syndrome	GBS
フィッシャー症候群 (ミラー フィッシャー症候群)	Fisher syndrome (Miller Fisher syndrome)	FS (MFS)
急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー	acute inflammatory demyelinating polyneuropathy	AIDP
急性運動性軸索型ニューロパチー	acute motor axonal neuropathy	AMAN
急性運動感覚性軸索型ニューロパチー	acute motor and sensory axonal neuropathy	AMSAN
(単純) 血漿交換法	plasma exchange	PE
血漿浄化療法	plasmapheresis	PP
経静脈的免疫グロブリン療法	intravenous immunoglobulin	IVIg
Hughes の機能グレード尺度	Hughes functional grade scale	FG
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	CIDP
二重濾過血漿分離交換療法	double filtration plasmapheresis	DFPP
免疫吸着療法	immunoadsorption plasmapheresis	IAPP
無作為化 (ランダム化) 臨床試験	randomized clinical trial	RCT
日常生活動作	activities of daily living	ADL
生活の質	quality of life	QOL

GBS, FS, IVIg, RCT, ADL, QOL は各項のなかで、最初から略語として使用する。

表 3 Hughes の機能グレード尺度 (functional grade : FG)

FG 0	正常
FG 1	軽微な神経症候を認める
FG 2	歩行器、またはそれに相当する支持なしで 5m の歩行が可能
FG 3	歩行器、または支持があれば 5m の歩行が可能
FG 4	ベッド上あるいは車椅子に限定 (支持があっても 5m の歩行が不可能)
FG 5	補助換気を要する
FG 6	死亡

本ガイドラインの基本理念および概要

1. 目的

本ガイドラインは、ギラン・バレー症候群ならびにフィッシャー症候群患者の診療において、患者の身体機能の短期的・長期予後を改善させるために、適切な臨床上の判断を行うための情報や推奨を提供することを目的としている。

2. 対象

本ガイドラインの利用者は、上記患者の診療に従事する専門医を想定しているが、非専門医も利用できるよう配慮した。

3. 利用にあたっての注意

本ガイドラインは、臨床医が適切かつ妥当な診療を行うための臨床的判断を支援する目的で、現時点での医学的知見に基づいて作成されたものである。個々の診療は、その患者のすべての臨床データをもとに、主治医によって個別に決定されるべきものである。したがって、本ガイドラインは医師の裁量を拘束するものではない。また、本ガイドラインは、すべての患者に適用されるものではなく、患者の状態を正確に把握したうえで、それぞれの治療の現場で参考にさせていただくために作成されたものである。

4. 対象患者

ギラン・バレー症候群およびフィッシャー症候群患者を対象とする。

5. 治療目標

身体機能の長期的改善，生活の質（QOL）の向上を目指す。

[治療方針]

- 身体機能障害をできるだけ速やかに改善する。
- 合併症の適切な管理によって QOL の改善に努める。
- 急性期を過ぎても、社会復帰ならびに QOL の向上を目指して機能回復に務める。
- 薬剤の適正使用により有害事象の発現を予防あるいは低減する。

6. 取り扱う臨床上の課題 (Clinical Question : CQ)

本ガイドラインでは、以下の Clinical Question (CQ) を設定し、推奨とエビデンスレベルを提示した。エビデンスが不十分で推奨が作成できない重要臨床課題は、Question & Answer (Q&A) として取り上げた。

表1 Clinical Question (CQ)

[ギラン・バレー症候群]	
CQ 15-1	血漿浄化療法はギラン・バレー症候群の治療に有用か？
CQ 16-1	経静脈的免疫グロブリン療法はギラン・バレー症候群の治療に有用か？
CQ 17-1	副腎皮質ステロイド薬の単独療法はギラン・バレー症候群の治療に有用か？
CQ 17-2	経静脈的免疫グロブリン療法や血漿浄化療法と副腎皮質ステロイド薬の併用は有用か？
CQ 17-3	経静脈的免疫グロブリン療法と血漿浄化療法の併用は有用か？
[フィッシャー症候群]	
CQ 1	経静脈的免疫グロブリン療法はフィッシャー症候群に推奨されるか？
CQ 2	血漿浄化療法はフィッシャー症候群に推奨されるか？
CQ 3	副腎皮質ステロイド薬の単独療法はフィッシャー症候群に推奨されるか？

7. 患者の価値観

Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) システムでは、ガイドライン作成に際して患者の価値観や重要視する点に配慮して患者関連アウトカムを考慮すべきとされている。本ガイドラインでは、闘病生活における問題提起や療養期管理に関する多くの書を刊行している、患者であり医師でもある高尾洋之医師に外部委員として参加していただき、患者関連アウトカムにかかわる意見をいただいた（Web上に掲載）（URL https://www.neurology-jp.org/guidelinem/gbs_2024.html）。

8. 診療ガイドライン利用促進の工夫

本ガイドラインは書籍として刊行し、日本神経学会および日本医療機能評価機構 Minds の運営するホームページにて公開する予定である。

9. 透明性の確保

本ガイドライン作成にあたり、ガイドライン統括委員会、ガイドライン作成グループ、システマティックレビューチームの構成員が、原則として独立してそれぞれの作業を進めることで、作成過程の透明性を確保した。また、推奨決定の過程をガイドライン本文中に記載した。さらに日本神経学会のホームページを通じて本ガイドラインに対するパブリックコメントを募集し、評価の結果を可能な限り反映させた。

10. 資金

本ガイドラインは日本神経学会の経費負担により作成した。本ガイドライン作成委員会の構成員に日当などは支払われなかった。

11. 利益相反 (Conflict of Interest : COI)

本ガイドライン作成に携わるすべての構成員（委員）は、経済的 COI について日本神経学会利益相反委員会へ利益相反自己申告書を提出した。日本神経学会では、内科系学会とともに策定した COI に関する共通指針ならびに細則に基づき、COI を適正に管理している（日本神経学会ホームページ <https://www.neurology-jp.org/gaiyo/kaisoku.html> に指針・書式などを掲載）。本ガイドライン作成委員会のすべての構成員について、経済的 COI について日本神経学会の開示基準に該当した委員は1名（外部委員）で、推奨決定には加わず、参考意見の提供に留めた。

12. 外部評価

本ガイドラインは、本委員会外部評価委員、日本神経学会ガイドライン統括委員会による評価を受けた。また本ガイドラインの利用者の意見を取り入れるために、日本神経学会のサイトを通じてパブリックコメントを募集し、本ガイドライン作成に反映した。

ギラン・バレー症候群，フィッシャー症候群診療ガイドライン 2024 作成委員会

利益相反 (COI) 開示

「ギラン・バレー症候群, フィッシャー症候群診療ガイドライン」作成委員会の委員長, 委員, 評価・調整委員, 研究協力者, および外部委員に次の基準で COI の自己申告を求めた。

- ①顧問料：1つの企業・団体からの報酬額が年間100万円以上
- ②株保有・利益：1つの企業の1年間の利益が100万円以上のもの、あるいは当該株式の5%以上保有
- ③特許権使用料：1つの特許使用料が年間100万円以上
- ④講演料：1つの企業・団体からの講演料が年間合計50万円以上
- ⑤原稿料：1つの企業・団体からの原稿料が年間合計50万円以上
- ⑥研究費：1つの臨床研究（治験、共同研究、受託研究など）に対して総額年間100万円以上
- ⑦奨学寄付金：1つの企業・団体から、所属する講座・分野または研究室に支払われた総額が年間100万円以上
- ⑧寄付講座：実質的に使途を決定し得る寄付金で実際に割り当てられた年間100万円以上
- ⑨旅行・贈答品等：1つの企業・団体から受けた報酬が年間5万円以上

COI 申告状況 (申告年度 2020 年 1 月～ 2022 年 12 月) (五十音順)

氏名	①顧問料	②株保有・利益	③特許権使用料	④講演料	⑤原稿料	⑥研究費	⑦奨学寄付金	⑧寄付講座	⑨旅行・贈答品等
王子 聡	-	-	-	中外製薬	-	-	-	-	-
海田賢一	-	-	-	CSL ベーリン グ	-	-	-	-	-
神田 隆	-	-	-	CSL ベーリン グ, エーザイ, 大塚製薬	-	エーザイ	CSL ベーリン グ, エーザイ, 大塚製薬	医療法 人協会	-
楠 進	-	-	-	Argenx	-	-	-	-	-
桑原 基	-	-	-	-	-	アレクシオン ファーマ, 田 辺三菱製薬	-	-	-
小池春樹	-	-	-	アルナイラム ジャパン	-	-	-	-	-
古賀道明	-	-	-	CSL ベーリン グ	-	-	大塚製薬	-	-
園生雅弘	-	-	-	GSK	-	-	-	-	-
高尾洋之	-	-	-	デジタル庁	-	アルム, ファ イナンシャル エージェン シー	アイホン, 李 美恵様 (個人)	-	-
中山健夫	-	-	-	-	-	I&H, 中川調 剤薬局, 日本 イーライリ リー, 阪神調 剤ホールディ ングス	ユヤマ	-	-
森 雅裕	-	-	-	ノバルティス ファーマ, バ イオジェン・ ジャパン	-	-	-	-	-

法人表記は省略

下記の委員および評価・調整委員については申告事項なし。

- 作成委員：池田順子, 内堀 歩, 国分則人, 本郷 悠
- 評価・調整委員：野村恭一
- 研究協力者：関口 縁

目次

第1章 ギラン・バレー症候群 <総論>

1. 疾患概念	2
Q&A 1-1 ギラン・バレー症候群とはどのような疾患か？	2
2. 疫学	4
Q&A 2-1 ギラン・バレー症候群の発症頻度はどれくらいか？	4
3. 病態	6
Q&A 3-1 ギラン・バレー症候群の病態はどのようなものか？	6
4. 臨床経過	9
Q&A 4-1 ギラン・バレー症候群は発症後どのように経過するか？	9
5. 診療アルゴリズム	12
5-1 ギラン・バレー症候群の診療の流れ(診療アルゴリズム)	12

第2章 ギラン・バレー症候群 <臨床的事項>

6. 先行感染・イベント	16
Q&A 6-1 ギラン・バレー症候群の先行感染にはどのようなものがあるか？	16
Q&A 6-2 ギラン・バレー症候群の感染以外の先行イベントとしてどのようなものがあるか？	18
7. 臨床症状	20
Q&A 7-1 ギラン・バレー症候群の臨床病型・臨床重症型にはどのようなものがあるか？	20
Q&A 7-2 ギラン・バレー症候群の病型と先行感染の関連はどうか？	22
Q&A 7-3 ギラン・バレー症候群の臨床症状の特徴はどうか？	24

第3章 ギラン・バレー症候群 <診断>

8. 診断総論	28
Q&A 8-1 ギラン・バレー症候群はどのように診断するか？	28
Q&A 8-2 ギラン・バレー症候群の診断のために行うべき検査は何か？	31
Q&A 8-3 ギラン・バレー症候群の鑑別診断にはどのようなものがあるか？	33
Q&A 8-4 急性発症のCIDPとギラン・バレー症候群はどのように鑑別するか？	35
Q&A 8-5 治療関連変動・再発性ギラン・バレー症候群とCIDPはどのように鑑別するか？	37
9. 電気生理学的検査	39
Q&A 9-1 電気生理学的検査として何を行うべきか？	39
Q&A 9-2 ギラン・バレー症候群の診断において電気生理学的検査はどのように役立つか？	41
Q&A 9-3 脱髄型ギラン・バレー症候群および軸索型ギラン・バレー症候群は電気生理学的にどのように鑑別するか？	43
Q&A 9-4 脱髄型ギラン・バレー症候群および軸索型ギラン・バレー症候群の病型を決定する意義は何か？	46

10. 脳脊髄液検査	48
Q&A 10-1 脳脊髄液検査はギラン・バレー症候群の診断に必要なか？	48
Q&A 10-2 ギラン・バレー症候群の脳脊髄液検査ではどのような所見がみられるか？	50
11. 血液学的検査	53
Q&A 11-1 ギラン・バレー症候群の診断に有用な血液検査にはどのようなものがあるか？	53
Q&A 11-2 糖脂質抗体測定によって何がわかるか？	56
Q&A 11-3 糖脂質抗体以外にギラン・バレー症候群と関連する免疫学的マーカーはあるか？	59
12. 画像検査	61
Q&A 12-1 ギラン・バレー症候群で行われる画像検査にはどのようなものがあるか？	61
13. 病理	63
Q&A 13-1 神経生検は有用か？	63

第4章 ギラン・バレー症候群 <治療>

14. 治療総論	66
Q&A 14-1 ギラン・バレー症候群の治療にはどのようなものがあるか？	66
Q&A 14-2 どのようなギラン・バレー症候群に免疫療法を考慮するか？	69
Q&A 14-3 血漿浄化療法と経静脈的免疫グロブリン療法のどちらを選択すべきか？	71
15. 血漿浄化療法	73
CQ 15-1 血漿浄化療法はギラン・バレー症候群の治療に有用か？	73
Q&A 15-2 血漿浄化療法はどのように施行するのか？	75
16. 経静脈的免疫グロブリン療法	79
CQ 16-1 経静脈的免疫グロブリン療法はギラン・バレー症候群の治療に有用か？	79
Q&A 16-2 経静脈的免疫グロブリン療法はどのように施行するのか？	81
Q&A 16-3 どのようなギラン・バレー症候群に再度の経静脈的免疫グロブリン療法を行うか？	83
17. その他の免疫療法	85
CQ 17-1 副腎皮質ステロイド薬の単独療法はギラン・バレー症候群の治療に有用か？	85
CQ 17-2 経静脈的免疫グロブリン療法や血漿浄化療法と副腎皮質ステロイド薬の併用は有用か？	87
CQ 17-3 経静脈的免疫グロブリン療法と血漿浄化療法の併用は有用か？	89
Q&A 17-4 経静脈的免疫グロブリン療法, 血漿浄化療法, 副腎皮質ステロイド薬以外の免疫調整療法(治療法)は有用か？	91
Q&A 17-5 妊娠を伴うギラン・バレー症候群の治療はどのように行うか？	93
Q&A 17-6 小児ギラン・バレー症候群の治療はどのように行うか？	95
Q&A 17-7 高齢者ギラン・バレー症候群の治療はどのように行うか？	97
18. 支持療法	99
Q&A 18-1 ギラン・バレー症候群ではどのような場合に支持療法が必要となるか？	99
Q&A 18-2 ギラン・バレー症候群の球麻痺にはどのように対応するか？	100
Q&A 18-3 ギラン・バレー症候群ではどのような場合に気管挿管・人工呼吸管理を行うか？	101
Q&A 18-4 ギラン・バレー症候群の自律神経障害合併例にはどのように対応するか？	105
Q&A 18-5 ギラン・バレー症候群に合併する抗利尿ホルモン分泌不適合症候群にはどのように対応するか？	107
Q&A 18-6 ギラン・バレー症候群の遅発性顔面神経麻痺にはどのように対応するか？	108

Q&A 18-7	ギラン・バレー症候群では、どのような場合に血栓予防が必要となるか。また、血栓予防はどのように行うか？	109
Q&A 18-8	ギラン・バレー症候群の疼痛管理はどのようにすべきか？	111
Q&A 18-9	ギラン・バレー症候群のリハビリテーション治療はどのように進めるか？	113
Q&A 18-10	ギラン・バレー症候群の疲労にはどのように対応するか？	116
Q&A 18-11	ギラン・バレー症候群の既往がある人にワクチン接種はどうすべきか？	118

第5章 ギラン・バレー症候群 <予後予測>

19. 予後予測		122
Q&A 19-1	ギラン・バレー症候群の予後とはどのようなものか？	122
Q&A 19-2	予後と関連する因子には何があるか？	124
Q&A 19-3	どのように予後を予測するか？	128

第6章 フィッシャー症候群 <総論>

Q&A 1	フィッシャー症候群の疾患概念はどのようなものか？	132
Q&A 2	フィッシャー症候群の疫学はどのようなものか？	134
Q&A 3	フィッシャー症候群の病態はどのようなものか？	136
Q&A 4	フィッシャー症候群の臨床経過はどのようなものか？	138

第7章 フィッシャー症候群 <臨床的事項>

Q&A 5	フィッシャー症候群の先行イベントにはどのようなものがあるか？	142
Q&A 6	フィッシャー症候群の臨床像はどのようなものか？	144
Q&A 7	フィッシャー症候群にはどのような疾患スペクトラムがあるか？	146

第8章 フィッシャー症候群 <診断>

Q&A 8	フィッシャー症候群はどのように診断するか？	150
Q&A 9	フィッシャー症候群における糖脂質抗体測定の意義は何か？	152
Q&A 10	フィッシャー症候群の電気生理学的所見はどのようなものか？	154
Q&A 11	フィッシャー症候群の鑑別診断にはどのようなものがあるか？	156
Q&A 12	ビッカースタッフ脳幹脳炎とはどのような疾患か？	158

第9章 フィッシャー症候群 <治療>

CQ 1	経静脈的免疫グロブリン療法はフィッシャー症候群に推奨されるか？	162
CQ 2	血漿浄化療法はフィッシャー症候群に推奨されるか？	164
CQ 3	副腎皮質ステロイド薬の単独療法はフィッシャー症候群に推奨されるか？	166

索引		167
----	--	-----

第1章 ギラン・バレー症候群 <総論>

Question & Answer 1-1

1. 疾患概念

ギラン・バレー症候群とはどのような疾患か？

回答

- ギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome : GBS)は多くの場合、発症前4週以内に感染などの先行するイベントを伴う両側性弛緩性運動麻痺で、腱反射消失がみられ、脳脊髄液の蛋白細胞解離を伴う急性発症の免疫介在性多発ニューロパチーである。
- 臨床経過は単相性で、4週以内にピークに達し、ピークを過ぎると改善傾向となる。
- ギラン・バレー症候群には、脱髄性末梢神経障害を示す AIDP (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy)、運動障害主体で軸索性末梢神経障害を示す AMAN (acute motor axonal neuropathy)、AMAN に感覚障害を合併する AMSAN (acute motor sensory axonal neuropathy)、眼筋麻痺と運動失調および腱反射消失を3徴とするフィッシャー症候群などが含まれる。

背景・目的

GBSの原著は1916年に発表され、原著の臨床症候を忠実にまとめたものが最初の診断基準となった(1960年)¹⁾。その後、1976年、米国で接種キャンペーンが実施されたA/New Jersey/76インフルエンザワクチンにより、GBSが多数発症したため²⁾、National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) 委員会で急遽GBSの診断基準が作成された(初版は1978年、1990年に改訂)³⁾。さらに、その後に蓄積された新たな知見によりGBSという疾患名は幅広い内容を含むようになり、現在にいたっている。

解説・エビデンス

GBSの原著は、1916年に発表されたGeorges Guillain, Jean-Alexander Barré & Andre Strohlのフランスの3人の神経内科医による「細胞反応がなく脳脊髄液の蛋白増加を伴った根神経炎症候群について、一腱反射の臨床的ならびに描画上の特性に関する考察」と題した根神経炎の2例の報告である⁴⁾。彼らは、脳脊髄液中の蛋白濃度の上昇が細胞増多を伴っていないことをはじめて記載した。1956年には、Charles Miller Fisherが急性の眼筋麻痺、運動失調、腱反射消失を3徴とする症候群を記載した⁵⁾。現在では、フィッシャー症候群、もしくはミラーフィッシャー症候群((Miller) Fisher syndrome : (M)FS)と呼ばれており、GBSの亜型と解釈されている。その後、GBSの診断基準として前述のNINCDSによるもの(1978年)、Asbury and Cornblathによるもの(1990年)⁶⁾が提案され、広く認められてきた。

本疾患は、先行イベントの後に発症し、発症後4週間以内に症状のピークに達し、その後は改善傾向に向かい、単相性経過をとるという共通点がある。症例ごとに様々な臨床像を示すが、それらの背景病態は共通していると考えられている。

本疾患の病態に関する知見が積み重なるにつれて、GBSという疾患名が指す内容は次第に幅広くなってきている。1980年代までは、一般的にGBSは感冒を先行症状とする急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy : AIDP)⁷⁾と考えられてきたが、1986年、Feasbyらは、電気生理学的に運動神経が早期から inexcitable となる重症で予後不良のGBSを軸索型GBSとして報告した⁸⁾。また、中国北部に多発したGBS患者の報告では、下痢症状が先行し、純粋運動麻痺を呈し⁹⁾、神経病理学的には、軸索変性所見¹⁰⁾に加えて、Ranvier絞輪の開大と軸索周囲腔 (periaxonal space) へのマクロファージの侵入が特徴であった。その後、急性運動性軸索型ニューロパチー (acute motor axonal neuropathy : AMAN)^{8~10)} や、AMANに感覚障害を合併する急性運動感覚性軸索型ニューロパチー (acute motor sensory axonal neuropathy : AMSAN) といった、軸索障害を主体とする病型¹¹⁾もGBSの病型のひとつとして認識されるにいたった¹¹⁾。こうした知見を受けて、オランダのGBSコンセンサスグループから、これらのAIDP、AMAN、AMSANおよびFSを包括する診断基準¹²⁾(2001年)が発表された。また、GBSやFSの診断の確実性も判定可能となった、Brighton collaborationによる臨床診断基準 (2014年)¹³⁾が作成されている。

文献

- 1) Osler LD, Sidell AD. The Guillain-Barré syndrome: the need for exact diagnostic criteria. *N Eng J Med* 1960; **262**: 964-969.
- 2) Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, et al. Guillain-Barré syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol* 1979; **110**: 105-123.
- 3) Asbury AK, Arnason BG, Karp HR, et al. Criteria for diagnosis of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1978; **3**: 565-566.
- 4) Guillan G, Barré JA, Strohl A. Sur un syndrome de radiculonévrite avec hyperalbuminose du liquide céphalorachidien sans réaction cellulaire: remarques sur les caractères cliniques et graphiques des réflexes tendineux. *Bull Soc Med Hop Paris* 1916; **40**: 1462-1470.
- 5) Miller Fisher C. Syndrome of ophthalmoplegia, ataxia, and areflexia. *N Eng J Med* 1956; **255**: 57-65.
- 6) Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1990; **27** (Suppl): S21-S24.
- 7) Asbury AK, Arnason BG, Adams RD. The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis. Its role in pathogenesis. *Medicine* 1969; **48**: 173-215.
- 8) Feasby TE, Gilbert JJ, Brown WF, et al. An acute axonal form of Guillain-Barré polyneuropathy. *Brain* 1986; **109**: 1115-1126.
- 9) McKhann GM, Cornblath DR, Ho TW, et al. Clinical and electrophysiological aspects of acute paralytic disease of children and young adults in northern China. *Lancet* 1991; **338**: 593-597.
- 10) Griffin JW, Li CY, Ho TW, et al. Guillain-Barré syndrome in northern China. The spectrum of neuropathological changes in clinically defined cases. *Brain* 1995; **118**: 377-395.
- 11) Blaser MJ, Olivares A, Taylor DN, et al. Campylobacter serology in patients with Chinese paralytic syndrome. *Lancet* 1991; **338**: 308.
- 12) Van der Meché FGA, Van Doorn PA, Meulstee J, et al. Diagnostic and Classification Criteria for the Guillain-Barré Syndrome. *Eur Neurol* 2001; **45**: 133-139.
- 13) Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, et al. Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2011; **29**: 599-612.

参考にした二次資料 : Web 参照

ギラン・バレー症候群の発症頻度はどれくらいか？

回答

- ギラン・バレー症候群の発症は全年齢層にみられる。どの統計においても発症率は男性で高く、男女とも高齢であるほど発症率は増加する。
- スペイン、イタリア、カナダ、スウェーデンなどにおける統計解析（1985～1999年）では、高齢者においては、10歳ごとに20%増加するとされ、年間発症率は人口10万人あたり0.62～2.66人、男女比は1.78である。
- 本邦の統計（1993～1998年）で年間発症率は人口10万人に対して1.15人と推定され、男女比は3：2、平均年齢は39.1±20.0歳であった。

背景・目的

特定の感染因子によるGBSの集団発生やワクチン接種後のGBSなどとは区別したGBSの基本的疫学情報を知る。

解説・エビデンス

広く用いられるGBSの診断基準としてはNINCDSによるもの（1978年）¹⁾、Asbury and Cornblathによるもの（1990年）²⁾がある。これらの基準以前のGBS疫学調査を除外し、1979年以降でのどちらかの診断基準に基づく13のコホート研究³⁻¹⁵⁾を解析したメタ解析¹⁶⁾によると、GBSの発症はあらゆる年齢層にみられ、男性に多く（男女比は1.78）。高齢になるほど男女ともに頻度が増す。高齢者においては、10歳高齢になると20%増加するとされ、年間発症率は人口10万あたり0.62～2.66人である。この研究での、GBSの年齢層別の発症率を表1に示す。

本邦においては厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班により1993～1998年に行われた全国調査¹⁷⁾、および2006～2015年に関西地方を中心として行われた疫学調査¹⁸⁾がある。1993～1998年の調査¹⁷⁾によると、GBSの発症率は10万人に対して1.15人/年、と推定された。男女比は3：2であった。また、この時点での平均年齢は39.1±20.0歳であった。2006～2015年に関西地方で行われた調査結果¹⁸⁾では、発症率は10万人に対して0.42人/年と推定され、男女比は1.2：1、発症時平均年齢は55.1±18.1歳であった。

また、本邦小児例の全国調査も報告されており¹⁹⁾、それによれば小児（1～14歳）GBSの年間発症率は10万人対0.19人、男女比1.29：1.0、平均年齢は7.5歳であった。

文献

1) Asbury AK, Arnason BG, Karp HR, et al. Criteria for diagnosis of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1978; 3: 565-566.

表 1 13 のコホート研究による年齢別、男女別の GBS 年間発症率

年齢 (年)	10 万人あたり GBS 男性患者数	10 万人あたり GBS 女性患者数
0 ~ 9	0.8	0.45
10 ~ 19	0.97	0.55
20 ~ 29	1.18	0.66
30 ~ 39	1.43	0.8
40 ~ 49	1.73	0.97
50 ~ 59	2.09	1.18
60 ~ 69	2.54	1.42
70 ~ 79	3.07	1.72
80 ~ 89	3.72	2.09

(Sejvar JJ, et al. Neuroepidemiology 2011; 36: 123-133.¹⁶⁾ より引用)

- 2) Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1990; **27** (Suppl): S21-S24.
- 3) Beghi E, Kurland LT, Mulder DW, et al. Guillain-Barré syndrome: clinico-epidemiologic features and effect of influenza vaccine. *Arch Neurol* 1985; **42**: 1053-1057.
- 4) Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, et al. Guillain-Barré syndrome following vaccination in the National Influenza immunization program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol* 1979; **11**: 105-123.
- 5) Emilia-Romagna Study Group on Clinical and Epidemiological Problems in Neurology. Guillain-Barré syndrome variants in Emilia-Romagna, Italy, 1992-3: incidence, clinical features, and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; **65**: 218-224.
- 6) Aladro-Benito Y, Conde-Sendin MA, Munoz-Fernandez C, et al. Guillain-Barré syndrome in the northern area of Gran Canaria and the island of Lanzarote (in Spanish). *Rev Neurol* 2002; **35**: 705-710.
- 7) Boglium G, Beghi E. Incidence and clinical features of acute inflammatory polyradiculoneuropathy in Lombardy, Italy, 1996. *Acta Neurol Scand* 2004; **110**: 100-106.
- 8) Cheng Q, Jitang GX, Fredrikson S, et al. Incidence of Guillain-Barré syndrome in Sweden 1996. *Eur J Neurol* 2000; **7**: 11-16.
- 9) Chio A, Cocito D, Leone M, et al. Guillain-Barré syndrome: a prospective, population-based incidence and outcome survey. *Neurology* 2003; **60**: 1146-1150.
- 10) Cuadrado JI, de Pedro-Cuesta J, Ara JR, et al. Guillain-Barré syndrome in Spain, 1985-1997: epidemiological and public health views. *Eur Neurol* 2001; **46**: 83-91.
- 11) Cuadrado JI, de Pedro-Cuesta J, Ara JR, et al. Public health surveillance and incidence of adulthood Guillain-Barré syndrome in Spain, 1998-1999: the view from a sentinel network of neurologists. *Neurol Sci* 2004; **25**: 57-65.
- 12) Deceuninck G, Boucher RM, De Wals P, et al. Epidemiology of Guillain-Barré syndrome in the province of Quebec. *Can J Neurol Sci* 2008; **35**: 472-475.
- 13) Govoni V, Granieri E, Manconi M, et al. Is there a decrease in Guillain-Barré syndrome incidence after bovine ganglioside withdrawal in Italy? A population-based study in the Local Health District of Ferrara, Italy. *J Neurol Sci* 2003; **216**: 99-103.
- 14) Sedano MJ, Calleja J, Canga F, et al. Guillain-Barré syndrome in Cantabria, Spain. An epidemiological and clinical study. *Acta Neurol Scand* 1994; **89**: 287-292.
- 15) Winer SJ and Evans JG. Age-specific incidence of Guillain-Barré syndrome in Oxfordshire. *Q J Med* 1990; **77**: 1297-1304.
- 16) Sejvar JJ, Andrew LB, Matthew W, et al. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2011; **36**: 123-133.
- 17) 齊藤豊和, 有村公良, 納 光弘. ギラン・バレー症候群の全国疫学調査第一次アンケート調査の結果報告結果. 厚生省特定疾患 免疫性神経疾患調査研究分科会 平成 10 年度研究報告書, p.59-60, 1999.
- 18) Mastui N, Nodera H, Kuzume D, et al. Guillain-Barré syndrome in a local area in Japan, 2006-2015: an epidemiological and clinical study of 108 patients. *Eur J Neurol* 2018; **25**: 718-724.
- 19) Fujii K, Shimohama T, Uchida T, et al. Nationwide survey of childhood Guillain-Barré syndrome, Fisher syndrome, and Bickerstaff brainstem encephalitis in Japan. *Brain & Development* 2023; **45**: 16-25.

参考にした二次資料: Web 参照

ギラン・バレー症候群の病態はどのようなものか？

回答

- ギラン・バレー症候群は、末梢神経を標的とする免疫反応により発症すると考えられており、感冒や下痢などの先行感染により誘発されることが多い。
- ギラン・バレー症候群に特徴的な所見として、約60%の症例で末梢神経に存在する糖脂質に対する抗体が急性期の血清中に検出され、発症因子として考えられている。宿主側の因子も関係すると考えられている。
- 主要な神経障害機序は抗原抗体反応による補体介在性神経障害であるが、AIDPの剖検例では神経線維や血管周囲の単核球浸潤を示す例もある。

背景・目的

GBSの病因は多様であり、その病態には細胞性免疫・液性免疫、感染因子・宿主因子が関与している。

解説・エビデンス

GBSの発症前には、感染症などの先行するイベントが76%でみられる¹⁾。これらの先行イベントが、末梢神経を標的とする免疫反応を惹起することで、GBSが発症すると考えられている。

GBS患者の約60%^{2,3)}において、ヒト末梢神経に存在する様々な糖脂質に対する自己抗体が検出されている。これらの糖脂質、特にガングリオシドは、末梢神経において組織特異的な分布を示し、脂質ラフト(lipid raft)と呼ばれる特定の機能的ドメインで組織化され、細胞膜構造の維持にかかわっている。ガラクトセレブロシド⁴⁾やGD1b⁵⁾、GM1⁶⁾などの糖脂質で免疫され、血中の抗体が陽性となった動物では、補体の活性化などを介して脱髄や軸索障害を生じることから、これらの抗体は病態に直接関与する可能性のある因子と考えられている。*Campylobacter jejuni*や*Mycoplasma pneumoniae*などの病原体は、膜上に末梢神経構成成分と分子相同性を有する糖鎖を発現しており、感染による免疫反応が成立した患者の一部に、これらの糖脂質、あるいは糖脂質複合体に対する抗体産生が起きると考えられている(分子相同説)⁷⁻¹⁰⁾。このほか、急性運動性軸索型ニューロパチー(acute motor axonal neuropathy: AMAN)患者の軸索膜¹¹⁾や急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(acute inflammatory demyelinating polyneuropathy: AIDP)患者のSchwann細胞膜¹²⁾などの神経損傷部位において補体活性化が起り、細胞膜を破壊することも示唆されている。AIDPでは、活性化補体の沈着を認める部位でマクロファージ関連脱髄が惹起されることが示されている¹³⁾。各種ガングリオシドの分布に関しては、GM1は後根より前根に多く、GQ1bは眼球運動の支配神経に、GT1aは下部脳神経に、GD1bは後根神経節細胞に多く分布しており、臨床症状の特徴は、ガングリオシドの局在を反映していることが想定され

ている¹⁴⁾。

一方、*C. jejuni* 感染者 1,000 人あたりで GBS は 1 人しか発症しないので、その発症には宿主側の免疫遺伝学的背景も関係することが知られている¹⁵⁾。さらに IgG サブクラスが重症度や予後に影響するとの報告¹⁶⁾もある。

また、GBS 患者の剖検例および生検検体^{12,17)}や末梢神経ミエリンを抗原とする実験的アレルギー性神経炎¹⁸⁾において、多巣性に末梢神経に単核球が浸潤し、マクロファージが髄鞘を障害し、脱髄が生じることが観察されている。そのため P2 蛋白などの髄鞘蛋白に感作された活性化 T 細胞からは IFN- γ や TNF- α などのサイトカインが分泌され、マクロファージが活性化し脱髄が生じるとする「細胞性免疫説」が考えられた。しかし、ヒト GBS における細胞性免疫による病態機序は、いまだ明らかにされていない。

なお、糖脂質抗体に比べて頻度は低いが、自己免疫性ノドパチー (autoimmune nodopathy) でみられるような、Ranvier 絞輪部および傍絞輪部に局在する機能蛋白に対する自己抗体を GBS で認める場合がある¹⁹⁾。これら以外にも、髄鞘関連蛋白に対する自己抗体が GBS で見い出される場合もあるが²⁰⁾、GBS において真に病原性を有するかについては不明である。このほか、GBS で特定のサイトカイン (TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-4、IL-6、IL-17 など) の関与が指摘されている²¹⁾が、これらについても、病態形成にどの程度関与しているのか、現在のところ明らかではない。

文献

- 1) Doets AY, Verboon C, van den Berg B, et al. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2018; **141**: 2866-2877.
- 2) Wakerley BR, Kokubun N, Funakoshi K, et al. Clinical classification of 103 Japanese patients with Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci* 2016; **369**: 43-47.
- 3) Lleixà C, Martín-Aguilar L, Pascual-Goñi E, et al. Autoantibody screening in Guillain-Barré syndrome. *J Neuroinflammation* 2021; **18**: 251.
- 4) Saida T, Saida K, Silberberg DH, et al. Experimental allergic neuritis induced by galactocerebroside. *Science* 1979; **204**: 1103-1106.
- 5) Kusunoki S, Shimizu J, Chiba R, et al. Experimental sensory neuropathy induced by sensitization with ganglioside GD1b. *Ann Neurol* 1996; **39**: 324-331.
- 6) Yuki N, Yamada M, Koga M, et al. Animal model of axonal Guillain-Barré syndrome induced by sensitization with GM1 ganglioside. *Ann Neurol* 2001; **49**: 712-720.
- 7) Yuki N, Taki T, Inagaki F, et al. A bacterium lipopolysaccharide that elicits Guillain-Barré syndrome has a GM1 ganglioside-like structure. *J Exp Med* 1993; **178**: 1771-1775.
- 8) Yuki N, Susuki K, Koga M, et al. Carbohydrate mimicry between human ganglioside GM1 and *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharide causes Guillain-Barré syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; **101**: 11404-11409.
- 9) Kuijff ML, Godschalk PCR, Gilbert M, et al. Origin of ganglioside complex antibodies in Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 2007; **188**: 69-73.
- 10) Laman JD, Huizinga R, Boons GJ, et al. Guillain-Barré syndrome: expanding the concept of molecular mimicry. *Trends Immunol* 2022; **43**: 296-308.
- 11) Hafer-Macko C, Hsieh S-T, Li CY, et al. Acute motor axonal neuropathy: An antibody-mediated attack on axolemma. *Ann Neurol* 1996; **40**: 635-644.
- 12) Hafer-Macko CE, Sheikh KA, Li CY, et al. Immune attack on the Schwann cell surface in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol* 1996; **39**: 625-635.
- 13) Koike H, Fukami Y, Nishi R, et al. Ultrastructural mechanisms of macrophage-induced demyelination in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; **91**: 650-659.
- 14) Kieseier BC, Kiefer R, Gold R, et al. Advances in understanding and treatment of immune-mediated disorders of the peripheral nervous system. *Muscle Nerve* 2004; **30**: 131-156.
- 15) van Belkum A, van Den Braak N, Godschalk P, et al. A *Campylobacter jejuni* gene associated with immune-

- mediated neuropathy. *Nat Med* 1995; **7**: 752-753.
- 16) Koga M, Yuki N, Hirata K, et al. Anti-GM1 antibody IgG subclass: a clinical recovery predictor in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2003; **60**: 1514-1518.
 - 17) Asbury AK, Arnason BG, Adams RD. The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis. Its role in pathogenesis. *Medicine* 1969; **48**: 173-215.
 - 18) Waksman BH, Adams RD. Allergic neuritis: An experimental disease of rabbits induced by the injection of peripheral nervous tissue and adjuvants. *J Exp Med* 1955; **102**: 213-235.
 - 19) Querol L, Lleixà C. Novel Immunological and Therapeutic insights in Guillain-Barré Syndrome and CIDP. *Neurotherapeutics* 2021; **18**: 2222-2235.
 - 20) 森 雅裕. 脱髄型ギランバレー症候群の標的分子. *Brain and Nerve* 2015; **67**: 1359-1369.
 - 21) Sun T, Chen X, Shi S, et al. Peripheral blood and cerebrospinal fluid cytokine levels in Guillain-Barré syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2019; **13**: 717.

参考にした二次資料：Web 参照

ギラン・バレー症候群は発症後どのように経過するか？

回答

- ギラン・バレー症候群は、感染症などの何らかの先行するイベントから4週以内に発症することが多い。症状のピークでは約80%の例が自力歩行不能となる。
- 無治療の場合、約13%が死亡する。免疫治療を行った場合の1年後の自力歩行が可能な患者の割合は約80%、何らかの後遺症を残す例は約40%、死亡率は4%程度である。

背景・目的

GBSでは一般的に予後はよいと考えられているが、死亡例や後遺症を残す例もある。発症後の臨床症状の推移を知り、自然経過と治療に応じた経過の違いを知ることは、GBS診療のうえで極めて重要である。

解説・エビデンス

GBSの予後に関する国際共同研究 (International GBS Outcome Study : IGOS) による報告では、GBSの76%で発症前4週以内に感染症など何らかの先行イベントがみられる¹⁾。先行イベントの多くは感染症 (上気道感染症=35%、消化器感染症=27%) である。その他、一部のワクチン²⁾ や、免疫チェックポイント阻害薬投与³⁾ など、GBS発症の先行イベントとなりうる。

発症後は原則として4週以内に症状のピークとなる。症状のピーク時には、Hughesの機能グレード尺度 (FG) で3以上、すなわち自力歩行不能となるのは約80%と報告されている¹⁾。症状のピークが発症後4~6週となるのは3%に過ぎず⁴⁾、4週を超えてなお症状が進行する場合は、GBS以外の疾患を考える⁵⁾。また、治療開始8週以内に治療関連変動 (すなわち、FGあるいはMedical Research Council (MRC) sum scoreの1以上の低下) が16%の症例で起きる^{6,7)} とされる。8週を超え、3回以上の症状増悪がある場合は急性発症 chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) を考える⁸⁾。

無治療 GBS の自然歴については、1983~1984年に英国で行われた報告⁹⁾ が参考となる。これは、GBSの身体機能評価尺度として今日でも用いられるFG¹⁰⁾ を評価基準として、GBSの経過を調査したものである。この報告が行われた当時では、血漿浄化療法の普及率が10%程度のため、この結果はGBSの自然経過に近いと考えられる。発症から7日以内に34%、14日以内に70%、21日以内には84%の症例で、症状がピークに達している。4週程度までは進行性に増悪するが、その後3~12ヵ月で徐々に回復する。12ヵ月後に67%は完全に回復 (FG=0) しているが、20%はFG=1~4であり、13%が死亡 (FG=6) している。死亡原因は主として本症に起因する自律神経障害による心停止などによるものであった (図1)。

一方、IGOS¹⁾の研究結果は、IVIg、血漿浄化療法といった現在のGBSの標準的治療が普及し

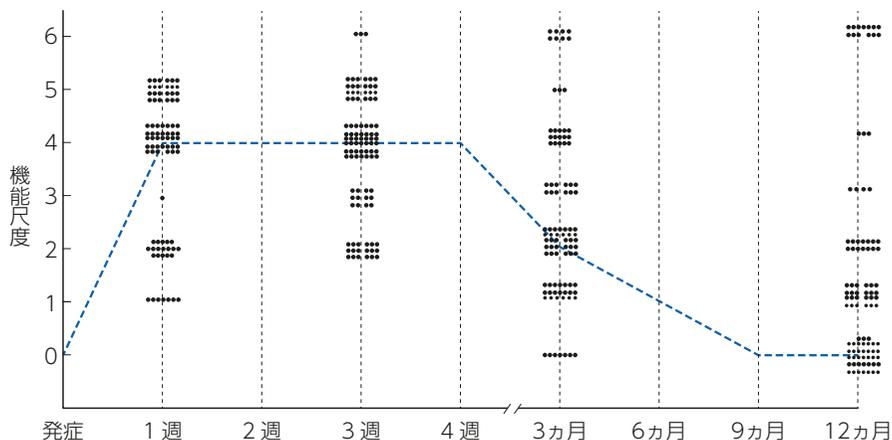


図1 機能グレード尺度に基づいた GBS の自然経過

(Hughes R, et al. Arch Neurol 1992; 49: 612-616.⁵⁾ より引用)

た以後のものであり、治療介入を行った場合の GBS の平均的な経過を知るのに役立つ。この研究では、症状ピークの時点で歩行不能となる例が全体の 78.6%であった。しかし、そのような例でも、そのうち 77%が 6 ヶ月以内に、81%が 1 年後に歩行可能となっていた。歩行不能から独歩可能となるまでの期間は、欧州・北米の症例で平均 63 日、アジアの症例（バングラデシュを除く）で 39 日であった。発症から 12 ヶ月後時点の死亡率は、欧州・北米の症例で 5%、アジアの症例で 2%だった。なお、本邦で過去に行われた疫学研究（前向き、後ろ向き研究を含む）では、死亡率は約 0.5~1.1%¹¹⁻¹⁴⁾、発症 6 ヶ月後の FG 3 点以上の症例は約 10%¹⁴⁾、症状固定後歩行不能例は 6%¹²⁾ とされている。検討症例数や研究手法の違いから直接の比較は難しいが、わが国における GBS 例の生命/機能予後については、諸外国と比べて良好な結果が報告されている。

詳細は予後に関する項 (Q&A 19-2) に譲るが、治療導入後の GBS の長期予後を解析した 10 報の前向き治療介入研究をまとめたレビュー¹⁵⁾によれば、発症後 1 年以降に独歩可能であるのは約 84%、約 14%が重篤な運動障害を有し、筋力低下や持続性疼痛などの何らかの後遺症は 40%で認めていた。このように、GBS は比較的予後良好とされる疾患ではあるが、死亡や後遺症残存などの転帰をとる場合があり、様々な予後予測因子が報告されている。

文献

- 1) Doets AY, Verboon C, van den Berg B, et al. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. Brain 2018; 141: 2866-2877.
- 2) Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, et al. Guillain-Barré syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976--1977. Am J Epidemiol 1979; 110: 105-123.
- 3) Kao JC, Liao B, Markovic SN, et al. Neurological Complications Associated With Anti-Programmed Death 1 (PD-1) Antibodies. JAMA Neurol 2017; 74: 1216-1222.
- 4) Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, et al. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. Brain 2014; 137: 33-43.
- 5) Hughes R, Sanders E, Hall S, et al. Subacute idiopathic demyelinating polyradiculoneuropathy. Arch Neurol 1992; 49: 612-616.

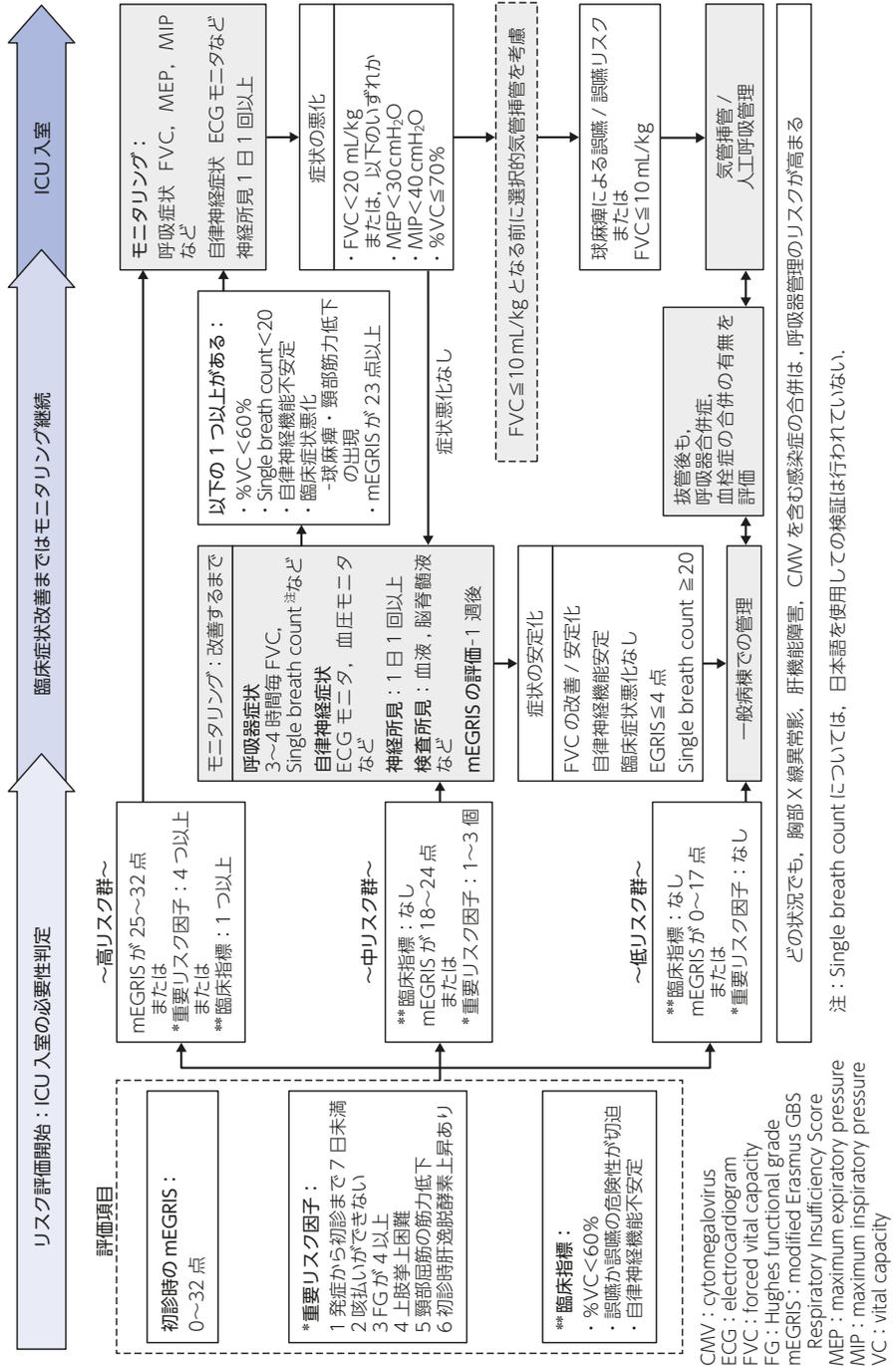
- 6) Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, et al. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barré syndrome: a prospective study. *Neurology* 2010; **74**: 1680-1686.
- 7) Verboon C, Doets AY, Galassi G, et al. Current treatment practice of Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2019; **93**: e59-e76.
- 8) Ruts L, van Koningsveld R, van Doorn PA. Distinguishing acute-onset CIDP from Guillain-Barré syndrome with treatment related fluctuations. *Neurology* 2005; **65**: 138-140.
- 9) Winer JB, Hughes RA, Osmond C. A prospective study of acute idiopathic neuropathy. I. Clinical features and their prognostic value. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; **51**: 605-612.
- 10) Winer JB, Hughes RA, Greenwood RJ, et al. Prognosis in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1985; **8439**: 1202-1203.
- 11) 斎藤豊和, 有村公良, 納 光弘. ギラン・バレー症候群全国疫学調査：第二次アンケート調査の結果報告. 厚生省特定疾患 免疫性神経疾患調査研究分科会 平成 11 年度研究報告書, p.83-84, 2000.
- 12) 荻野美恵子, 斎藤豊和, 有村公良, 納 光弘. Guillain-Barré 症候群の全国調査—第 3 次調査結果を含めた採取報告—. 厚生省特定疾患 免疫性神経疾患調査研究分科会 平成 12 年度研究報告書, p.59-101, 2001.
- 13) Mitsui Y, Kusunoki S, Arimura K, et al. A multicentre prospective study of Guillain-Barré syndrome in Japan: a focus on the incidence of subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; **86**: 110-114.
- 14) 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.
- 15) Rajabally YA, Uncini, A. Outcome and its predictors in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; **83**: 711-718.

参考にした二次資料：Web 参照

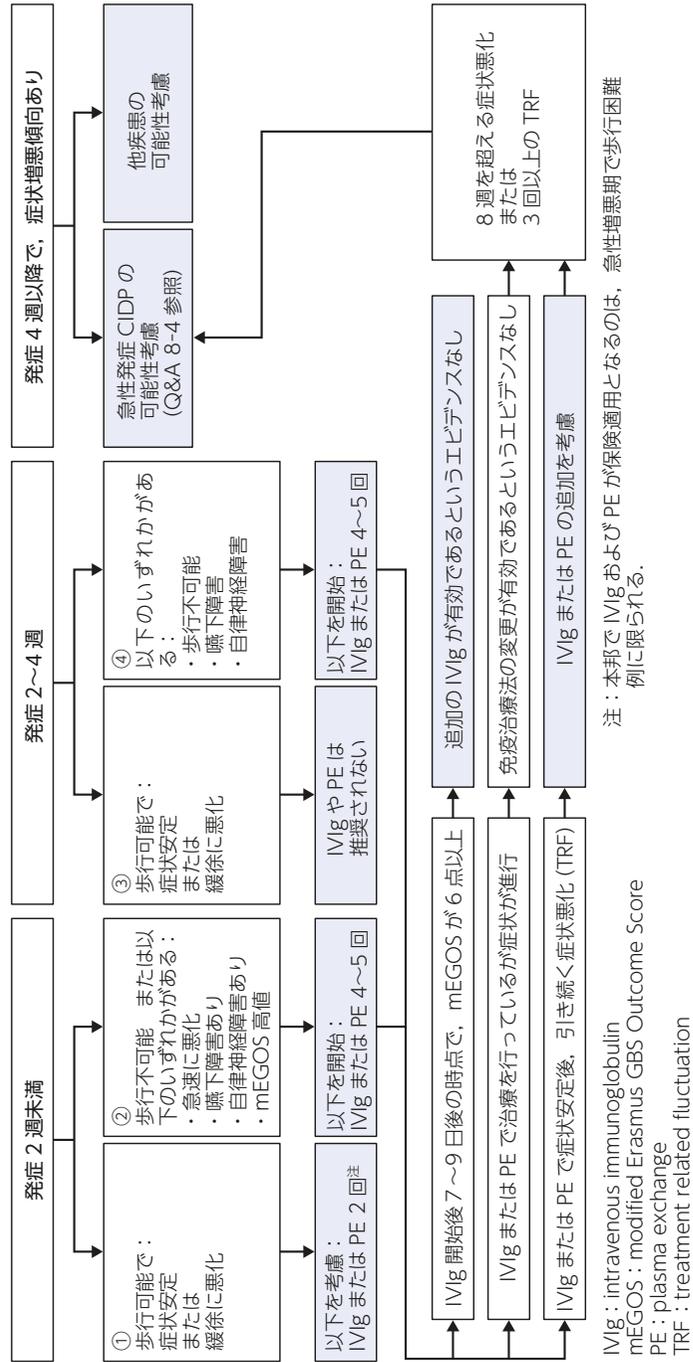
5. 診療アルゴリズム

5-1. ギラン・バレー症候群の診療の流れ (診療アルゴリズム)

1 リスク評価・管理アルゴリズム



2 免疫治療アルゴリズム



予後予測因子である mEGOS, mEGRIS の詳細については「Q&A 19-3. どのように予後を予測するか？」の項目を参照すること。

第2章 ギラン・バレー症候群 ＜臨床的事項＞

ギラン・バレー症候群の先行感染にはどのようなものがあるか？

回答

- ギラン・バレー症候群の約70%で、発症前4週間以内に先行感染症状を有する。先行感染のうち約6割は上気道感染で、消化器感染は約2割である。
- 先行病原体では *Campylobacter jejuni* が多い。他にはサイトメガロウイルス (cytomegalovirus : CMV), Epstein-Barr ウィルス, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, E型肝炎ウイルスなどが報告されている。
- 近年では感染流行に伴い、Zika ウィルスや severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) が報告されている。

背景・目的

先行感染は GBS の発症機序や病態に深く関係すると推測されており、先行感染にはどのようなものがあるかを整理する。

解説・エビデンス

本邦の全国疫学調査¹⁻³⁾では、先行感染は上気道感染が70%で春冬に多く、消化器感染は20.6%で春夏に多かった¹⁾。先行感染症状は約半数で1週間以内に改善し大多数は2週間以内に改善していた³⁾。先行感染病原体が同定もしくは推測できたのは66例(18%)でその内訳は *C. jejuni* 28例、CMV 13例などであり、ほとんどの症例では先行感染病原体は不明であった³⁾。

1980~2008年の63編の報告をまとめた GBS のシステマティックレビューによると、成人では発症前4週間以内に40~70%に感染症状があり、全症例のうち22~53%は上気道感染、6~26%は消化器感染であった。また、小児では先行感染の頻度は高く、67~85%にみられ、呼吸器感染が全症例中50~70%と多く、消化器感染は7~14%と少ない⁴⁾。International GBS Outcome Study (IGOS) では、症例の76%で神経症状出現前4週間以内の先行事象が報告されており、上気道感染症(35%)、胃腸炎(27%)であった⁵⁾。前向き症例対照研究で GBS との疫学的関連性が確立されている先行感染病原体は、*C. jejuni*, CMV, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*, Epstein-Barr ウィルス, E型肝炎ウイルス, A型インフルエンザウイルス, Zika ウィルスである⁶⁾。IGOSで先行感染の血清学的根拠が示されているのは、*C. jejuni* 30%, *M. pneumoniae* 10%, CMV 4%, E型肝炎 3%, Epstein-Barr ウィルス 1%である⁷⁾。

Zika ウィルスは、2014~2016年にフランス領ポリネシア、ラテンアメリカ、カリブ海諸国で流行したあと、GBSの急増とその後の減少が報告された。GBSの発生率は背景の発生率の2.6倍に一時的に増加した⁸⁾。

COVID-19 (COrona Virus Infectious Disease, emerged in 2019) は2019年12月に中国で報告

されたのちに全世界で流行し、2020年3月に世界保健機関からパンデミックが宣言された。2021年のシステマティックレビューではCOVID-19後のGBS発症率は、SARS-CoV-2感染10万人あたり15人と報告されている⁹⁾。COVID-19後GBSの症例集積研究¹⁰⁻¹²⁾による臨床像の特徴として、臨床病型は古典的GBSが約7割を占め、電気生理学的には急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy : AIDP) が64.8~69.0%であった。前述のシステマティックレビューではSARS-CoV-2感染患者では、脱髄性GBSのオッズが現代の非感染者または過去の対照と比較して増加した(オッズ比3.27, 95%CI 1.32~8.09)と報告されている⁹⁾。糖脂質抗体の検出は、17例中2例¹⁰⁾、22例中1例¹¹⁾、26例中1例¹²⁾であった。脳脊髄液検査ではSARS-CoV-2のPCRは陰性で、免疫治療に反応性があると報告されている。

文献

- 1) 斎藤豊和, 有村公良, 納 光弘. ギラン・バレー症候群全国疫学調査—第二次アンケート調査の結果報告—。厚生省特定疾患対策研究事業 免疫性神経疾患に関する調査研究班 平成10年度研究報告書, p.59-60, 1999.
- 2) 斎藤豊和, 有村公良, 納 光弘. ギラン・バレー症候群全国疫学調査—第二次アンケート調査の結果報告—。厚生省特定疾患対策研究事業 免疫性神経疾患に関する調査研究班 平成11年度研究報告書, p.83-84, 2000.
- 3) 荻野美恵子, 斎藤豊和, 有村公良ほか. Guillain-Barré症候群の全国調査—第3次調査を含めた最終報告—。厚生労働省特定疾患対策研究事業 免疫性神経疾患に関する調査研究班 平成12年度研究報告書, p.99-101, 2001.
- 4) McGrogan A, Madle GC, Seaman HE, de Vries CS. The epidemiology of Guillain-Barré syndrome worldwide: a systematic literature review. *Neuroepidemiology* 2009; **32**: 150-163.
- 5) Doets AY, Verboon C, van den Berg B, et al. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2018; **141**: 2866-2877.
- 6) Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2021; **397**: 1214-1228.
- 7) Leonhard SE, van der Eijk AA, Andersen H, et al. An International Perspective on Preceding Infections in Guillain-Barré Syndrome The IGOS-1000 Cohort. *Neurology* 2022; **99**: e1299-e1313.
- 8) Capasso A, Ompad DC, Vieira DL, et al. Incidence of Guillain-Barré Syndrome (GBS) in Latin America and the Caribbean before and during the 2015-2016 Zika virus epidemic: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2019; **13**: e0007622.
- 9) Palaiodimou L, Stefanou MI, Katsanos AH, et al. Prevalence, clinical characteristics and outcomes of Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 2021; **28**: 3517-3529.
- 10) Caress JB, Castoro RJ, Simmons Z, et al. COVID-19-associated Guillain-Barré syndrome: the early pandemic experience. *Muscle Nerve* 2020; **62**: 485-491.
- 11) Uncini A, Vallat JM, Jacobs BC. Guillain-Barré syndrome in SARS-CoV-2 infection: an instant systematic review of the first six months of pandemic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; **91**: 1105-1110.
- 12) Hasan I, Saif-Ur-Rahman KM, Hayat S, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *J Peripher Nerv Syst* 2020; **25**: 335-343.

参考にした二次資料 : Web 参照

ギラン・バレー症候群の感染以外の先行イベントとしてどのようなものがあるか？

回答

- 様々なワクチン接種、外傷、大手術、ショック、免疫チェックポイント阻害薬の使用などが先行イベントとして報告されている。
- ほとんどのワクチン接種とギラン・バレー症候群発症リスク増加の関連性は証明されていないが、遺伝子組換え帯状疱疹ワクチン、SARS-CoV-2 アデノウイルスベクターワクチンなどで発症リスクのわずかな増加が報告されている。

背景・目的

GBS の先行イベントは、感染症が最も多いが、その他の先行イベントも知られている。

解説・エビデンス

様々なワクチン接種、外傷、大手術、ショックなどが先行イベントとして報告されているが、先行イベントの特定は難しく、病態と関連しているエビデンスを示すのは困難である。

1976年のSwine flu H1N1 インフルエンザワクチン接種後にGBSの発症リスクが100万回接種あたり7.2人（ワクチン未接種では0.79人）と増加したことから、先行イベントとしてワクチン接種が注目された¹⁾。しかし、その後インフルエンザワクチン接種とGBS発症の関連性は低いことが報告され、むしろインフルエンザワクチンの接種によりインフルエンザ様疾患関連GBSは約88%減少したことがメタ解析で示されている²⁾。

狂犬病ワクチン接種では統計学的に有意な急性末梢神経障害の発症が報告されている³⁾。ミエリン蛋白を含有する動物脳由来のセンプル型狂犬病ワクチン接種によるもので、現在はミエリン蛋白を含まない狂犬病ワクチンが用いられている。

遺伝子組換え帯状疱疹ワクチンでは、GBSの発症リスクが、接種後42日間以内に100万回接種あたり約3人とわずかに増加したと報告されている⁴⁾。

SARS-CoV-2 ワクチンでは、GBSの発症リスクが、アデノウイルスベクターワクチンで100万回接種あたり4~7人と軽度の増加が報告されている^{5~7)}。mRNA ワクチン接種後ではリスクの増加はみられなかった。

いくつかのワクチンの接種でGBS発症のリスクがわずかに増加することが報告されているが、ワクチン接種の利点はこのリスクを上回ると考えられている。

T細胞の活性を抑制するシステムを阻害し、がん細胞に対する免疫を活性化・持続させる免疫チェックポイント阻害薬による副作用として、免疫関連有害事象（immune-related adverse events：irAE）があり、GBS様の症候も含まれる。抗PD-1（programmed cell death protein 1）

モノクローナル抗体（ペムプロリズマブまたはニボルマブ）で治療を受けた 347 人の患者のうち、4 例で末梢神経障害が報告されている⁸⁾。免疫チェックポイント阻害薬関連末梢神経障害 23 例の電気生理学的検討では 16 例が脱髄、7 例が軸索障害であったと報告されている⁹⁾。

1980 年代にウシ大脳から抽出したガングリオシドを治療に用いたあとに GBS を発症した症例が報告されている¹⁰⁾。

手術に関して、フランスの報告で骨と消化管の手術が GBS に関連していることが示唆されている¹¹⁾。

先行イベントと GBS 発症の関連性を証明するのは困難であるが、先行イベントの有無を確認することは診断に有用である可能性がある。

文献

- 1) Schonberger LB, Bregman DJ, Sullivan-Bolyai JZ, et al. Guillain-Barré syndrome following vaccination in the National Influenza Immunization Program, United States, 1976-1977. *Am J Epidemiol* 1979; **110**: 105-123.
- 2) Petráš M, Lesná IK, Dáňová J, Čelko AM. Is an Increased risk of developing Guillain-Barré Syndrome associated with seasonal influenza vaccination? a systematic review and meta-analysis. *Vaccines (Basel)* 2020; **8**: 150.
- 3) Hemachudha T, Phanuphak P, Johnson RT, et al. Neurologic complications of Semple-type rabies vaccine: clinical and immunologic studies. *Neurology* 1987; **37**: 550-556.
- 4) Goud R, Lufkin B, Duffy J, et al. Risk of Guillain-Barré Syndrome following recombinant zoster vaccine in medicare beneficiaries. *JAMA Intern Med* 2021; **181**: 1623-1630.
- 5) Woo EJ, Mba-Jonas A, Dimova RB, et al. Association of receipt of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine with presumptive Guillain-Barré Syndrome, February-July 2021. *JAMA* 2021; **326**: 1606-1613.
- 6) Keh RYS, Scanlon S, Datta-Nemdharry P, et al. COVID-19 vaccination and Guillain-Barré syndrome: analyses using the National Immunoglobulin Database. *Brain* 2023; **146**: 739-748.
- 7) Patone M, Handunnetthi L, Saatci D, et al. Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2021; **27**: 2144-2153.
- 8) Kao JC, Liao B, Markovic SN, et al. Neurological complications associated with anti-Programmed Death 1 (PD-1) antibodies. *JAMA Neurol* 2017; **74**: 1216-1222.
- 9) Chen X, Haggiagi A, Tzatha E, et al. Electrophysiological findings in immune checkpoint inhibitor-related peripheral neuropathy. *Clin Neurophysiol* 2019; **130**: 1440-1445.
- 10) Govoni V, Granieri E. Epidemiology of the Guillain-Barré syndrome. *Curr Opin Neurol* 2001; **14**: 605-613.
- 11) Rudant J, Dupont A, Mikaeloff Y, et al. Surgery and risk of Guillain-Barré syndrome: A French nationwide epidemiologic study. *Neurol* 2018; **91**: e1220-e1227.

参考にした二次資料：Web 参照

Question & Answer 7-1

7. 臨床症状

ギラン・バレー症候群の臨床病型・臨床亜型にはどのようなものがあるか？**回答**

- 電気生理学的分類として、脱髄型〔急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy : AIDP) と軸索型 (acute motor axonal neuropathy : AMAN, acute motor sensory axonal neuropathy : AMSAN)〕がある。
- 臨床症状による分類では、古典的ギラン・バレー症候群 (運動・感覚型, 純粋運動型) とその他の臨床亜型がある。
- 臨床亜型として、フィッシャー症候群, 咽頭・頸部・上腕型などがある。

背景・目的

GBS には、どのような臨床病型があるかを認識する。

解説・エビデンス

GBS の分類には、電気生理学的分類と臨床症状による病型分類がある。

電気生理学的には、脱髄型 (AIDP) と軸索型 (AMAN, AMSAN) に大別できる。

臨床症状としては、典型的には左右対称性の四肢筋力低下と感覚障害をきたす運動・感覚型を呈するが、運動障害を主体とする純粋運動型 (pure motor GBS) もある。2023 年に作成された European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society (EAN/PNS) ガイドラインの診断基準では、運動・感覚型 GBS および運動型 GBS を古典的 GBS としている¹⁾。古典的 GBS 以外にも多くの臨床亜型がある²⁾ (図 1)。

臨床亜型として頻度の高いフィッシャー症候群 (Fisher syndrome : FS) では、関連病態として典型的な外眼筋麻痺・運動失調・腱反射消失の 3 徴に加えて中枢神経症状を伴うビッカースタッフ脳幹脳炎, 眼球運動障害を伴う GBS, 部分症状のみを示す急性外眼筋麻痺 (acute ophthalmoplegia : AO), 運動失調型 (ataxic GBS) がある。

症状が一定の部位に限局する regional variants として比較的多くみられるのは、球麻痺を伴い上肢および上肢帯に筋力低下が限局する咽頭・頸部・上腕型 (pharyngeal-cervical-brachial weakness variant of GBS : PCB) である。その他、上肢のみの脱力をきたす上肢型, 下肢のみの脱力をきたす下肢型, 両側顔面麻痺と四肢感覚異常型 (bilateral facial palsy with paraesthesias, bilateral facial weakness with limb paresthesias) などがある。

また、純粋感覚性失調症 (pure sensory ataxia) や純粋感覚型 (pure sensory variant) が GBS スペクトラムに含まれることがある。

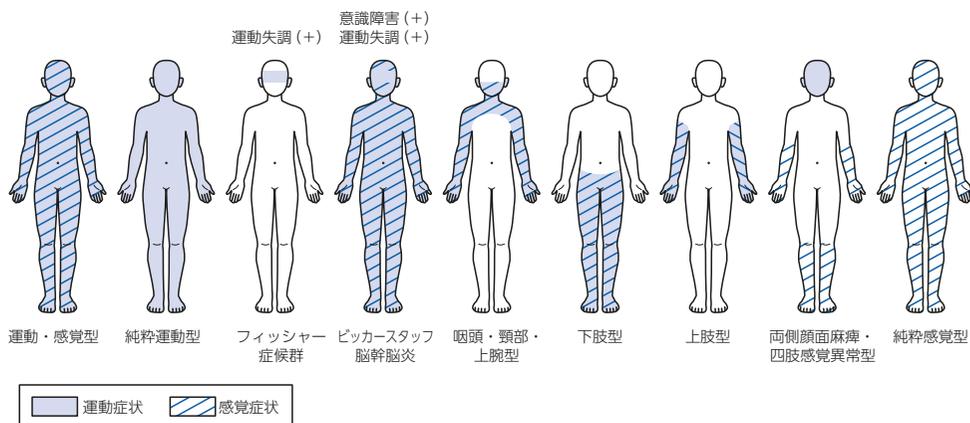


図1 GBSの臨床病型・臨床亜型

先行イベントを契機に何らかの免疫学的機序により症状を生じるという経過から同じ病態が想定されており、特殊な臨床亜型もあることを念頭に診断，治療を進める必要がある。

International GBS Outcome Study (IGOS) により，地域によって臨床病型の頻度に差があることが示されている。運動・感覚型は，欧米で69%，バングラデシュを除くアジアで43%，バングラデシュ29%であり，一方，純粋運動型は，欧米で14%，バングラデシュを除くアジアで24%，バングラデシュで69%であった。FSは，欧米11%に比較して，バングラデシュを除くアジアでは22%と多かった³⁾。

日本におけるGBS全国調査(3次調査)⁴⁾では，770例中685例はGBS，76例はFSであった。PCBは2.4%，ビッカースタッフ脳幹脳炎は0.6%であった。また，日本の前方視的観察研究ではFSが26%との報告がある⁵⁾。2016年の日本人患者103名の後方視的研究では，古典的GBS73例(71%)，PCB2例(2%)，対麻痺(下肢型)GBS1例(1%)，両側顔面麻痺と四肢感覚異常型1例(1%)，古典的FS18例(17%)，急性眼筋麻痺1例(1%)，急性失調性神経障害1例(1%)，ビッカースタッフ脳幹脳炎3例(3%)であった⁶⁾。

文献

- 1) van Doorn PA, Van den Bergh PYK, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Eur J Neurol* 2023; **30**: 3646-3674.
- 2) Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol* 2019; **15**: 671-683.
- 3) Doets AY, Verboon C, van den Berg B, et al. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2018; **141**: 2866-2877.
- 4) 荻野美恵子，斎藤豊和，有村公良ほか. Guillain-Barré 症候群の全国調査—第3次調査を含めた最終報告—. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 免疫性神経疾患に関する調査研究班 平成12年度研究報告書，p.99-101, 2001.
- 5) Mitsui Y, Kusunoki S, Arimura K, et al. A multicentre prospective study of Guillain-Barré Syndrome in Japan: a focus on the incidence of subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; **86**: 110-114.
- 6) Wakerley BR, Kokubun N, Funakoshi K, et al. Clinical classification of 103 Japanese patients with Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci* 2016; **369**: 43-47.

参考にした二次資料：Web 参照

ギラン・バレー症候群の病型と先行感染の関連はどうか？

回答

- ギラン・バレー症候群では、先行感染と病型が関連する場合がある。
- Campylobacter jejuni* 感染では運動優位の軸索型 (acute motor axonal neuropathy : AMAN) が多い。
- サイトメガロウイルス感染では感覚障害が強く、重症例が多い。

背景・目的

先行感染の種類が GBS の病型に特徴を示すことがあり、診断や予後の予測に役立つことがある。

解説・エビデンス

先行感染と GBS の病型との関連性では、*Campylobacter jejuni* 感染について最も詳細に検討されている。症例比較研究によれば、*C. jejuni* 感染は運動優位の軸索型 (AMAN) を呈し、感覚障害を欠くことが多い¹⁻³⁾。International GBS Outcome Study (IGOS) でも *C. jejuni* 感染後の GBS では純粋運動型の比率が高いことが報告されている⁴⁾。しかし、フィッシャー症候群 (Fisher syndrome : FS) でも *C. jejuni* 感染が先行することがある⁵⁾。

サイトメガロウイルス (cytomegalovirus : CMV) 感染後 GBS では感覚障害が高度である症例が報告されている一方、四肢麻痺・呼吸筋障害まで及ぶ重度の運動障害の症例も報告されている^{2,3,6,7)}。IGOS では CMV 感染後 GBS では感覚運動型が 94%、純粋運動型が 6% と報告されている⁴⁾。

Zika ウイルス感染後 GBS、COVID-19 (COroNaVirus Infectious Disease, emerged in 2019) 後 GBS は、急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy : AIDP) が多いことが報告されている⁸⁻¹²⁾。

FS では約 90% の先行感染は上気道感染症であるが^{13,14)}、病原体が同定されることはまれである。

文献

- 1) Govoni V, Granieri E. Epidemiology of the Guillain-Barré syndrome. *Curr Opin Neurol* 2001; **14**: 605-613.
- 2) Yuki N. Infectious origins of, and molecular mimicry in, Guillain-Barré and Fisher syndromes. *Lancet Infect Dis* 2001; **1**: 29-37.
- 3) Hughes RA, Hadden RD, Gregson NA, et al. Pathogenesis of Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 1999; **100**: 74-97.
- 4) Leonhard SE, van der Eijk AA, Andersen H, et al. An International Perspective on Preceding Infections in

- Guillain-Barré Syndrome The IGOS-1000 Cohort. *Neurology* 2022; **99**: e1299-e1313.
- 5) Koga M, Gilbert M, Li J, et al. Antecedent infections in Fisher syndrome: a common pathogenesis of molecular mimicry. *Neurology* 2005; **64**: 1605-1611.
 - 6) Irie S, Saito T, Nakamura K, et al. Association of anti-GM2 antibodies in Guillain-Barré syndrome with acutecytomegalo virus infection. *J Neuroimmunol* 1996; **68**: 19-26.
 - 7) Kaida K, Kusunoki S, Kamakura K, et al. Guillain-Barré syndrome with IgM antibody to the ganglioside GalNAc-GD1a. *J Neuroimmunol* 2001; **113**: 260-267.
 - 8) Capasso A, Ompad DC, Vieira DL, et al. Incidence of Guillain-Barré Syndrome (GBS) in Latin America and the Caribbean before and during the 2015-2016 Zika virus epidemic: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2019; **13**: e0007622.
 - 9) Palaiodimou L, Stefanou MI, Katsanos AH, et al. Prevalence, clinical characteristics and outcomes of Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 2021; **28**: 3517-3529.
 - 10) Caress JB, Castoro RJ, Simmons Z, et al. COVID-19-associated Guillain-Barré syndrome: the early pandemic experience. *Muscle Nerve* 2020; **62**: 485-491.
 - 11) Uncini A, Vallat JM, Jacobs BC. Guillain-Barré syndrome in SARS-CoV-2 infection: an instant systematic review of the first six months of pandemic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; **91**: 1105-1110.
 - 12) Hasan I, Saif-Ur-Rahman KM, Hayat S, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *J Peripher Nerv Syst* 2020; **25**: 335-343.
 - 13) 荻野美恵子, 斎藤豊和, 有村公良ほか. Guillain-Barré 症候群の全国調査—第3次調査を含めた最終報告—. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 免疫性神経疾患に関する調査研究班 平成12年度研究報告書, p.99-101. 2001.
 - 14) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2001; **56**: 1104-1106

参考にした二次資料：Web 参照

ギラン・バレー症候群の臨床症状の特徴はどうか？

回答

- ギラン・バレー症候群の主な症状は筋力低下である。症状は左右対称性に出現し、重度の場合は四肢麻痺となり、呼吸筋麻痺に進展すると人工呼吸管理が必要となる。
- 通常、感覚障害は運動障害に比べて軽度であるが、痛みを伴うことが多い。また、腱反射は低下することが多い。
- そのほか脳神経麻痺、自律神経障害など様々な神経症候を起こす。

背景・目的

GBSの主な臨床症候を理解する。

解説・エビデンス

先行感染から4週以内に手足のしびれ感または脱力で発症し、徐々に筋力低下が拡大、重症化する。重症例では歩行不能となり、さらに呼吸筋障害をきたすと人工呼吸管理を要することもある。症状は、発症後4週以内に極期に達し、その後しばらくして快方に向かう。

GBSでは弛緩性運動麻痺が主な症状であるが、手足のしびれ感が先行することが多い。筋力低下は、左右対称性に出現し、進行すると四肢麻痺となるが、遠位筋優位のことも近位筋優位のこともある。あるいは、遠位および近位が同時に低下することもある。また、下肢優位の場合も上肢優位の場合もあるが、筋力低下は進行性であり、重度の場合は完全四肢麻痺となる。呼吸筋麻痺にいたると人工呼吸管理が必要となる¹⁻³⁾。日本における全国調査では人工呼吸管理を必要としたのは13.3%であった。また、頸部筋力低下は重症例ほどみられ、軽症例ほど筋力低下は上肢または下肢に限局する。筋萎縮は重症例に多く、急性期にもみられることがある^{4,5)}。

腱反射は通常低下ないしは消失する(98%)が、病初期には正常のこともある。また、*Campylobacter jejuni*感染後の軸索型GBSにおいては、経過中に亢進を示すこともあるため注意が必要である⁶⁾。

感覚障害は運動障害に比べ軽度で、異常感覚のみの場合が多いものの、感覚脱失にまでいたることもあり、種々の程度および範囲でみられる。また、疼痛を伴うことも多い⁷⁾。そのほか、脳神経麻痺、自律神経障害などを伴うこともある。

日本におけるGBS全国調査(2次調査, 3次調査)では、フィッシャー症候群(FS)などの亜型を除いたGBSと回答のあった685症例の約50%の症例で様々な脳神経麻痺を呈した。最も多いのは顔面神経麻痺であり(34%:3次調査)、片側性、両側性、いずれもみられた。次に、球麻痺(34%, 29%)、眼球運動障害(23%, 13%)であり、いずれも重症例ほど多い傾向にあった^{4,5)}。

International GBS Outcome Study (IGOS)では、脳神経障害はFSを含む全体の50%でみら

れ、眼球運動障害が15%、顔面神経麻痺が31%、球麻痺が25%であった⁸⁾。

まれながら視力障害⁹⁾、味覚障害¹⁰⁾の報告もあり、FSでも視力障害をきたした症例が数例報告されている¹¹⁾。

GBSにおける自律神経障害は38%と報告されている¹²⁾。GBSでみられる自律神経障害は、①心血管系、②尿路系、③消化器系、④発汗、⑤瞳孔機能、に大別され、そのなかでは高血圧と洞性頻脈が多い^{12~15)}。

自律神経障害を伴う症例では、抗利尿ホルモン分泌不適合症候群(23.9%)、可逆性後頭葉白質脳症(posterior reversible encephalopathy syndrome: PRES)(7.0%)、心血管系イベント(8.5%)などの合併もみられ、ICU入室率(76.1%)や人工呼吸器装着率(50.7%)、死亡率(5.6%)が高い¹²⁾。GBSの死亡率に関する報告では、527例中15例(2.8%)の死亡例のうち7例の死因が心血管系または自律神経障害であり、そのうち3例は回復期に予期せぬ心停止をきたした¹⁶⁾。

文献

- 1) Winer JB. Guillain-Barré syndrome. *BMJ* 2008; **337**: 227-231.
- 2) Hughes RA, Cornblath DR. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2005; **366**: 1653-1666.
- 3) Govoni V, Granieri E. Epidemiology of the Guillain-Barré syndrome. *Curr Opin Neurol* 2001; **14**: 605-613.
- 4) 斎藤豊和, 有村公良, 納 光弘. ギラン・バレー症候群全国疫学調査—第二次アンケート調査の結果報告—。厚生省特定疾患対策研究事業 免疫性神経疾患に関する調査研究班 平成11年度研究報告書, p.83-84, 2000.
- 5) 荻野美恵子, 斎藤豊和, 有村公良ほか. Guillain-Barré症候群の全国調査—第3次調査を含めた最終報告—。厚生労働省特定疾患対策研究事業 免疫性神経疾患に関する調査研究班 平成12年度研究報告書, p.99-101, 2001.
- 6) Kuwabara S, Nakata M, Sung JY, et al. Hyperreflexia in axonal Guillain-Barré syndrome subsequent to *Campylobacter jejuni* enteritis. *J Neurol Sci* 2002; **199**: 89-92.
- 7) Ruts L, Drenthen J, Jongen JL, et al. Pain in Guillain-Barré syndrome: a long-term follow-up study. *Neurology* 2010; **75**: 1439-1447.
- 8) Doets AY, Verboon C, van den Berg B, et al. Regional variation of Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2018; **141**: 2866-2877.
- 9) Igarashi O, Fujioka T, Kishi M, et al. Guillain-Barré syndrome with optic neuritis and cytomegalovirus infection. *J Peripher Nerv Syst* 2005; **10**: 340-341.
- 10) 出島 直, 山本俊至, 前岡幸憲ほか. 味覚障害を初発症状とした Guillain-Barré 症候群の14歳女児例. *脳と発達* 1995; **27**: 492-495.
- 11) 古賀紀子, 石川 弘, 伊藤 雄ほか. 視神経障害を合併した Fisher 症候群. *日本眼科学会雑誌* 2008; **112**: 801-805.
- 12) Chakraborty T, Kramer CL, Wijdicks EFM, et al. Dysautonomia in Guillain-Barré Syndrome: Prevalence, Clinical Spectrum, and Outcomes. *Neurocrit Care* 2020; **32**: 113-120.
- 13) Lichtenfeld P. Autonomic dysfunction in the Guillain-Barré syndrome. *Am J Med* 1971; **50**: 772-780.
- 14) Ropper AH, Wijdicks EFM, Truax BT. Clinical features of the typical syndrome. In *Guillain-Barré syndrome*, F.A. Davis, Philadelphia, p.73-105, 1991.
- 15) Singh NK, Jaiswal AK, Misra S, et al. Assessment of autonomic dysfunction in Guillain-Barré syndrome and its prognostic implications. *Acta Neurol Scand* 1987; **75**: 101-105.
- 16) van den Berg B, Bunschoten C, van Doorn PA, et al. Mortality in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2013; **80**: 1650-1654.

参考にした二次資料: Web 参照

第3章 ギラン・バレー症候群 <診断>

ギラン・バレー症候群はどのように診断するか？

回答

- ギラン・バレー症候群の診断は、基本的には病歴・臨床症候や補助検査から、急性発症の末梢神経障害に基づく筋力低下があることを証明することと、他疾患の鑑別とによって下される。また、その臨床症状が4週以内にピークを迎えることを確認することが求められる。
- ギラン・バレー症候群は多くの非典型例を含むため、それらの特徴を知っておく必要がある。

背景・目的

正しく診断することがGBS診療の出発点である。本項では、既存のGBS診断基準をもとにした一般的診断方略と臨床亜型や非典型例について記載する。

解説・エビデンス

GBSの診断基準は病歴・臨床症候による診断を基本とする。種々の補助検査は他疾患の除外と診断の確認のために役立つ。

GBSの診断基準としては、4人のエキスパートオピニオンによって1978年に作成されたNational Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS)によるものが最も有名である^{1,2)}。この診断基準は長らく多くの臨床試験などにおいて使用されてきたが、古典的GBSのみに対応しており、また後述の軸索型GBSの概念出現以前のものであったため改訂が求められていた。そこで、GBSに関する国際プロジェクトInternational GBS Outcome Study (IGOS)の主要メンバーによって、この改訂が行われ³⁾、さらにそれをもとに2023年に作成されたのがEuropean Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society (EAN/PNS)ガイドラインの診断基準である(表1)⁴⁾。これらの診断基準ではNINCDSの診断基準を改訂し、古典的GBS(運動・感覚型GBS、あるいは運動型GBS)の必須所見の筋力低下を、2肢以上から上下肢とし、判明している場合は進行期は4週以内となった。また、後述のvariantsが紹介されている⁴⁾。この診断基準では、診断に疑問を持たせる所見があげられており、これが複数ある場合は、診断を再考する価値がある。

一方で、予防接種の有害事象としてのGBSを標準化された指標で評価するために、34名のBrighton Collaboration GBS working groupによって非専門医にも利用しやすいガイドラインが作成されている。この診断基準の特徴は、診断の確度certaintyをレベル1から4に分類していることである⁵⁾(表2)。最も確度が高いレベル1を満たすためには臨床症状以外に脳脊髄液、電気生理学的検査が必要である。GBS 494例の成人を対象とした大規模なvalidation研究では、レベル1:61%、レベル2:33%、レベル3:0%、レベル4:6%であった⁶⁾。この診断基準は、必須項目の単相性経過を証明するのに4週間かかることから、後方視的研究に用いることが意識

表 1 European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society (EAN/PNS) の診断基準 (運動・感覚型 GBS および運動型 GBS)

【必須所見】
1. 上肢と下肢の進行性の筋力低下 ^{a)} 2. 罹患肢では腱反射が消失または減弱している 3. 進行期は 4 週以内 ^{b)}
【診断を支持する臨床所見】
1. 相対的な対称性 2. 感覚症状や徴候が比較的軽度あるいはまったくない 3. 脳神経障害 (特に両側性顔面神経麻痺) 4. 自律神経障害 5. 呼吸不全 (呼吸筋力低下による) 6. 痛み (背部または四肢の筋または神経根痛) 7. (6 週以内の*) 先行感染歴, (おそらく手術も)
【診断に疑問を持たせる所見】
1. 顕著でかつ持続的な非対称性の筋力低下 2. 発症時に重度の呼吸機能障害がある一方, 四肢の筋力低下は軽度 3. 発症時に感覚症状が主で (しばしば異常感覚), 筋力低下は軽度 4. 発症時の発熱 5. 感覚レベルの存在, または足底反射伸展反応 6. 腱反射亢進 (病初期の反射亢進は GBS を除外しない) 7. 膀胱直腸障害 (GBS を除外するものではない) 8. 腹痛または嘔吐 9. 眼振 10. 意識の変容 (ビッカースタッフ脳幹脳炎を除く) 11. ルテイン血液検査で異常 ^{c)} 12. 脳脊髄液検査で > 50/ μ L の単核細胞または多形核白血球の増多 13. 24 時間以内の症状完成 14. 比較的ゆっくりと (2~4 週間) 増悪する, 軽度の筋力低下 15. 4 週間を超えて悪化が続く, または治療関連変動が 3 回以上 (A-CIDP を考慮)

a) : 筋力低下は下肢 (または GBS の regional variants では他の場所) から始まる可能性がある

b) : 進行期間がわかっている場合のみ適用される (CIDP から分離するため)

c) : 一部の GBS 患者では低ナトリウム血症が発生する可能性がある

*訳註: 「6 週以内の感染」は先行感染を否定するものではないが, 通常先行感染は 4 週以内である。
(van Doorn PA, et al. Eur J Neurol 2023; 30: 3646-3674. ⁴⁾ より引用)

表 2 Brighton 診断基準

	診断確度のレベル			
	1	2	3	4
両側性, 弛緩性の筋力低下	+	+	+	+ / -
筋力低下がある肢での腱反射減弱 ないし消失	+	+	+	+ / -
单相性経過, かつ発症からピーク までは 12 時間から 28 日	+	+	+	+ / -
脳脊髄液細胞数 < 50/ μ L	+	+*	-	+ / -
脳脊髄液蛋白 > 正常上限	+	+ / -*	-	+ / -
GBS に合致する NCS 所見	+	+ / -	-	+ / -
他疾患の除外	+	+	+	+

* : 脳脊髄液が採取できないか基準を満たさなかった場合は NCS 所見を満たすこと。

NCS : 神経伝導検査

(Sejvar JJ, et al. Vaccine 2011; 29: 599-612. ⁵⁾ より引用)

されているといえる。

GBSは多くの非典型例・臨床亜型を含むため、それらの特徴を知っておくことが重要である。症状が一定の部位に限局する regional variants として、両側顔面麻痺と四肢感覚異常型 (bilateral facial palsy with paraesthesias, bilateral facial weakness with limb paraesthesias), 咽頭・頸部・上腕型 (pharyngeal-cervical-brachial weakness), 下肢限局型 (paraparetic variant), フィッシャー症候群, ビッカースタッフ脳幹脳炎 (Bickerstaff brainstem encephalitis : BBE) などが知られている。また、この他に純粹感覚失調症 (pure sensory ataxia) や純粹感覚型 (pure sensory variant) が GBS スペクトラムに含まれることがあるが、筋力低下のないこれらの臨床亜型を GBS に含めるかどうかは議論がある^{3,4)}。

糖脂質抗体などの補助検査は、他疾患の除外、診断の確認のために有用性がある。

文献

- 1) [No authors listed]. Criteria for diagnosis of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1978; **3**: 565-566.
- 2) Asbury AK, Cornblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1990; **27** (Suppl): S21-S24.
- 3) Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol* 2019; **15**: 671-683.
- 4) van Doorn PA, Van den Bergh PYK, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Eur J Neurol* 2023; **30**: 3646-3674.
- 5) Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, et al. Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2011; **29**: 599-612.
- 6) Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, et al. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain* 2014; **137** (Pt 1): 33-43.

参考にした二次資料：Web 参照

ギラン・バレー症候群の診断のために行うべき検査は何か？

回答

- 典型例では病歴と臨床症候のみからギラン・バレー症候群の診断は可能である。
- 診断の確度を高めるため、あるいは他疾患の除外が十分でなく、診断に疑義が残るときに、種々の補助検査の施行が考慮される。
- 脳脊髄液検査・神経伝導検査は鑑別診断のために有用である。糖脂質抗体は診断に迷う例では施行が推奨される。その他各種鑑別対象疾患に応じて必要な補助検査を追加する。

背景・目的

GBS の診断においてどの補助検査を施行すべきかは、臨床医にとって重要な問題であるが、施行可能な検査は限られることが多い。

解説・エビデンス

GBS 患者にどの検査を施行すべきかについての十分なエビデンスを持った研究はなく、主にエキスパートオピニオンとして推奨が呈示されている¹⁻⁵⁾。ここではそれぞれの検査を行う必要性が、どの程度あるかという点について、全体的観点からまとめる。

脳脊髄液検査における蛋白細胞解離所見については、特に急性期には感度・特異度とも高くない。>50/ μL の細胞数増多があれば他疾患の可能性が高まるという点で、鑑別診断において最大の有用性がある。他の補助検査と同様に臨床的に典型的な症例では施行しなくても構わないが、前項の Brighton 診断基準レベル 1~2 の確度を満たすためには必要となる⁶⁾。初回検査が正常な場合、すでに他の所見から診断が確実であれば、反復して脳脊髄液検査を行う必要性は乏しい⁴⁾。しかし、診断が明確でない場合には、2 回目の検査で蛋白が上昇するという経過が得られれば、GBS の診断を支持する所見となる。重要な鑑別疾患である脊髄圧迫においては、症状を増悪させる可能性があることに注意する。

神経伝導検査を中心とする電気生理学的検査は、別稿で詳述するように早期診断においても高い感度を有する。種々の陽性所見がみられた場合には、少なくとも末梢神経障害の存在を確定でき、鑑別診断・確定診断の両者に役立つ。侵襲性は低く、即日、結果が得られることは利点である。脳脊髄液検査、神経伝導検査とも多くのエキスパートオピニオンで推奨されている^{2,3,5)}。

血清糖脂質抗体測定は診断に必須ではないが、特異度が高く、確定診断のための有用性が高い。発症初期での陽性率が高いことも利点である。特に診断に迷う症例において施行が推奨される⁷⁾。

先行感染病原体の検索は、GBS 発症との関連が強く示唆されている先行感染病原体、*Campylobacter jejuni*、サイトメガロウイルス、E 型肝炎ウイルス、*Mycoplasma pneumoniae*、Epstein-

Barr ウイルス, Zika ウイルスのうち, 本邦で多い *C. jejuni* に関しては, 腸炎回復後にも便から培養される可能性があり, また診断の裏づけとして有用である可能性がある^{7,8)}

近年末梢神経超音波において急性期に神経根の腫大がみられることが報告されている. こうした検査も末梢神経病変の局在診断に寄与する可能性があり注目されている⁹⁾

その他, 次項に述べるような各種鑑別疾患の除外のために必要な検査があれば施行する.

文献

- 1) Van der Meche FG, Van Doorn PA, Meulstee J, et al. Diagnostic and classification criteria for the Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol* 2001; **45**: 133-139.
- 2) Hadden RD, Hughes RA. Management of inflammatory neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; **74** (Suppl 2): ii9-ii14.
- 3) Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007; **7**: 57-62.
- 4) Burns TM. Guillain-Barré syndrome. *Semin Neurol* 2008; **28**: 152-167.
- 5) van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol* 2008; **7**: 939-950.
- 6) Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, et al. Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2011; **29**: 599-612.
- 7) Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol* 2019; **15**: 671-683.
- 8) Takahashi M, Koga M, Yokoyama K, et al. Epidemiology of *Campylobacter jejuni* isolated from patients with Guillain-Barré and Fisher syndromes in Japan. *J Clin Microbiol* 2005; **43**: 335-339.
- 9) Razali SNO, Arumugam T, Yuki N, et al. Serial peripheral nerve ultrasound in Guillain-Barré syndrome. *Clin Neurophysiol* 2016; **127**: 1652-1656.

参考にした二次資料 : Web 参照

ギラン・バレー症候群の鑑別診断にはどのようなものがあるか？

回答

- ギラン・バレー症候群の鑑別診断としては種々の疾患があげられる(表1)。これらの鑑別診断が重要である。

背景・目的

GBSの診断は病歴、臨床症候に加え、その他の疾患の除外が重要である。特に発症初期には、臨床症候や補助検査の異常所見が出揃わないことが多く、他疾患と紛らわしいケースがしばしば経験される。GBSに類似する症候を呈する鑑別疾患について熟知することは、臨床実地上、極めて重要である。

解説・エビデンス

本Q&Aに関してはその性質上、症例報告・症例集積がみられるのみである。表1に鑑別対象疾患を列挙した¹⁾。これらのうち頻度が比較的高くて特に注意が必要なものとして、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー(chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: CIDP)、急性脊髄圧迫や脊髄炎、血管炎・サルコイドニューロパチー^{2,3)}、神経痛性筋萎縮症⁴⁾、critical illness polyneuropathy (CIP)⁵⁾、重症筋無力症、周期性四肢麻痺などがあげられる。ポリオはほぼ根絶されたが、米国ではウエストナイル脳炎が、東南アジアではエンテロウイルスD68またはA71、日本脳炎ウイルスが、急性脊髄灰白質炎様の前角障害による急性弛緩性麻痺をきたすことが報告されており、念頭に置く必要がある^{6,7)}。通常は慢性経過をとると考えられる脚気やアルコール性ニューロパチーにおいて、GBS様の急性運動麻痺を呈する例が報告されており、注意を要する¹⁾。薬物では、特にピンクリスチンでGBS様に急性発症するニューロパチーが報告されている⁸⁾。CIP⁵⁾は、敗血症・多臓器不全などの重症疾患で集中治療室(intensive care unit: ICU)管理となっていた患者に発症する軸索性のニューロパチーで、通常は、呼吸器離脱困難で気づかれる。近年はICU acquired weaknessとも呼ばれる。軸索型GBSとの鑑別が問題となるが、CIPではICU入室前には四肢脱力の病歴がないことが重要な鑑別点となる。

重症GBSがtotal locked-inの状態にまで達し、臨床症候からは脳死と類似した状態となる例が報告されている⁶⁾。意識は保たれていることを証明するためには脳波検査も重要な検査となる。

文献

- 1) Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FAA, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol* 2019; **15**: 671-683.
- 2) Riva N, Cerri F, Butera C, et al. Churg Strauss syndrome presenting as acute neuropathy resembling Guillain-Barré syndrome: case report. *J Neurol* 2008; **255**: 1843-1844.

表1 GBSと鑑別を要する疾患

中枢神経疾患の障害
<ul style="list-style-type: none"> 脳幹・脊髄の炎症性疾患および感染症の炎症性疾患および感染症（サルコイドーシス、Sjögren症候群、視神経脊髄炎、急性横断性脊髄炎、MOG抗体関連疾患） 悪性腫瘍（髄膜癌腫症、神経リンパ腫症） 脳幹・脊髄の圧迫病変 脳幹梗塞 ビタミン欠乏（ビタミンB₁欠乏によるWernicke脳症、ビタミンB₁₂欠乏による亜急性連合性脊髄変性症）
脊髄前角細胞の障害
<ul style="list-style-type: none"> 急性弛緩性脊髄炎（ポリオウイルス、エンテロウイルスD68またはA71、ウエストナイルウイルス、日本脳炎ウイルス、狂犬病ウイルス）
神経根の障害
<ul style="list-style-type: none"> 感染（Lyme病、サイトメガロウイルス、HIV、Epstein-Barrウイルス、帯状疱疹ウイルス） 圧迫 髄膜癌腫症
末梢神経の障害
<ul style="list-style-type: none"> 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（CIDP） 代謝性疾患・電解質異常（低血糖、甲状腺機能低下症、ポルフィリア、銅欠乏） ビタミン欠乏（脚気、ビタミンB₁₂欠乏など） 中毒（薬剤性、アルコール、ビタミンB₆、鉛、タリウム、ヒ素、有機リン、エチレングリコール、ジエチレングリコール、メタノール、N-ヘキサン） critical illness polyneuropathy 神経痛性筋萎縮症 血管炎症候群 感染（ジフテリア、HIV）
神経筋接合部の障害
<ul style="list-style-type: none"> 重症筋無力症 Lambert-Eaton筋無力症候群 神経毒（ボツリヌス、破傷風、ダニ麻痺、ヘビ咬傷） 有機リン中毒
筋の障害
<ul style="list-style-type: none"> 代謝性疾患・電解質異常（低カリウム血症、甲状腺中毒性周期性四肢麻痺、低マグネシウム血症、低リン血症） 炎症性筋疾患 横紋筋融解症 薬剤誘発性中毒性ミオパチー（コルヒチン、クロロキン、エメチン、スタチン） ミトコンドリア病
その他
<ul style="list-style-type: none"> 解離性障害、機能的神経障害

(Leonhard SE, et al. Nat Rev Neurol 2019; 15: 671-683. ¹⁾ より引用)

- Fahoum F, Drory VE, Issakov J, et al. Neurosarcoidosis presenting as Guillain-Barré-like syndrome: a case report and review of the literature. J Clin Neuromuscul Dis 2009; 11: 35-43.
- Moriguchi K, Miyamoto K, Takada K, et al. Four cases of anti-ganglioside antibody-positive neuralgic amyotrophy with good response to intravenous immunoglobulin infusion therapy. J Neuroimmunol 2011; 238: 107-109.
- Bolton CF, Lavery DA, Brown JD, et al. Critically ill polyneuropathy: electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barré syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986; 49: 563-573.
- Rigamonti A, Basso F, Stanzani L, et al. Guillain-Barré syndrome mimicking brain death. J Peripher Nerv Syst 2009; 14: 316-319.
- Helferich J, Knoester M, Van Leer-Buter CC, et al. Acute flaccid myelitis and enterovirus D68: lessons from the past and present. Eur J Pediatr 2019; 178: 1305-1315.
- Gonzalez Perez P, Serrano-Pozo A, Franco-Macias E, et al. Vincristine-induced acute neurotoxicity versus Guillain-Barré syndrome: a diagnostic dilemma. Eur J Neurol 2007; 14: 826-828.

参考にした二次資料：Web 参照

急性発症の CIDP とギラン・バレー症候群はどのように鑑別するか？

回答

- ギラン・バレー症候群の診療においては、急性発症の CIDP の初発をみている可能性を考えておく必要がある。
- 発症早期での鑑別は一般に困難だが、著明な感覚障害を呈する例、呼吸不全にいたらない軽症例、自律神経障害や顔面神経麻痺がなく、先行感染が明らかでないなどの特徴を有する症例では、特に急性発症の CIDP の可能性を考慮する。

背景・目的

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy：CIDP）の一部の症例は急性発症する。このような症例では初期に脱髄型 GBS と鑑別することはしばしば困難である。発症時の特徴から GBS と急性発症した CIDP を鑑別できれば、治療選択、予後判定において有用であることが期待される。

解説・エビデンス

CIDP の多数例を集めた報告では、約 16% が GBS 様の急性発症することが報告されている^{1,2)}。一方で、当初 GBS と診断された多数例の検討から、2% が治療でいったん改善したのちに再発し、最終的に CIDP の診断基準を満たしたと報告がある³⁾。大規模な調査では、GBS に対する急性発症の CIDP（acute onset-CIDP：A-CIDP）の割合は、8/170 例程度と報告されている⁴⁾。A-CIDP 患者の臨床的特徴は、先行感染を欠き、感覚障害が顕著な例が多く、自律神経障害・顔面神経麻痺・呼吸不全が少ない⁵⁾、固有感覚障害、運動失調が目立つなどの特徴が見出されている⁶⁾。しかし、電気生理学的検査では両者は鑑別できなかったとされている⁵⁾。

脱髄型 GBS と CIDP とを見分けるバイオマーカーとして、髄液 IL-8 濃度の報告があった。GBS 45 例と CIDP 30 例の比較において、髄液 IL-8 は、GBS で中央値 83.9 pg/mL に対し、CIDP では 41.0 pg/mL であり、髄液 IL-8 濃度のカットオフ値を 70 pg/mL とした場合、GBS の陽性的中率は 100% であった。これは A-CIDP 6 例との比較でも同様の傾向があった⁷⁾。

文献

- 1) McCombe PA, Pollard JD, McLeod JG. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a clinical and electrophysiological study of 92 cases. *Brain* 1987; **110**: 1617-1630.
- 2) Gorson KC, Allam G, Ropper AH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without a monoclonal gammopathy. *Neurology* 1997; **48**: 321-328.

- 3) Odaka M, Yuki N, Hirata K. Patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy initially diagnosed as Guillain-Barré syndrome. *J Neurol* 2003; **250**: 913-916.
- 4) Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, et al. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barré syndrome: a prospective study. *Neurology* 2010; **74**: 1680-1686.
- 5) Dionne A, Nicolle MW, Hahn AF. Clinical and electrophysiological parameters distinguishing acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2010; **41**: 202-207.
- 6) Alessandro L, Pastor Rueda JM, Wilken M, et al. Differences between acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and acute inflammatory demyelinating polyneuropathy in adult patients. *J Peripher Nerv Syst* 2018; **23**: 154-158.
- 7) Breville G, Lascano AM, Roux-Lombard P, et al. Interleukin 8, a Biomarker to Differentiate Guillain-Barré Syndrome From CIDP. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; **8**: e1031.

参考にした二次資料：Web 参照

治療関連変動・再発性ギラン・バレー症候群と CIDP はどのように鑑別するか？

回答

- ギラン・バレー症候群の 5～10%で、初回治療後に再増悪がみられる。この場合 CIDP との鑑別が問題となるが、発症 9 週以降の症状の増悪、3 回以上の増悪があれば CIDP と考えるべきである。
- ギラン・バレー症候群の再発は、2～10%で起こるが、これらの症例では再発時もギラン・バレー症候群としての特徴を有することに注目すれば、CIDP との鑑別は一般に容易である。

背景・目的

GBS 症例の一部において、治療後にいったん軽快した症状が再増悪する症例がある。また、軽快・治癒した GBS 患者において、より時間をおいて再発がみられる症例も少数ながら存在する。このような症例では慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy : CIDP) との鑑別が必要となってくる。

解説・エビデンス

GBS における初回血漿交換法後の増悪は、1980 年代より報告があった^{1,2)}。血漿交換を行った 72 例中 6 例、IVIg を行った 74 例中 8 例でそのような治療関連変動 (treatment related fluctuation : TRF) がみられ、2 つの治療法間で差はなかったとする報告がある³⁾。TRF は、①発症 4 週以内に Hughes の機能グレード尺度 (FG) の 1 以上、または Medical Research Council (MRC) sum score の 5 ポイント以上の改善がみられたあとの MRC sum score の 5 ポイント以上、または 1 以上の FG の悪化、または、②臨床経過が 1 週間以上安定したあと、MRC sum score が 5 ポイント以上、または FG が 1 以上悪化した状態と定義された。オランダでの前向き研究では、172 例中 16 例で TRF がみられたが、遠位優位、純粹運動型、GM1 抗体陽性、胃腸症状先行などの、軸索型 GBS の背景を持つ症例では TRF はみられず、TRF では感覚神経活動電位振幅が低下していた例が多かったとしている⁴⁾。このほかの報告からも TRF の頻度は 5～10% の頻度と考えられる⁵⁻⁷⁾。

急性発症 CIDP 13 例と GBS-TRF 11 例とを比較した後ろ向き研究では、発症 9 週以降の症状の増悪、3 回以上の増悪があれば CIDP と考えるべきとされている⁸⁾。次いで、同著者らによる前向き研究では、170 例の GBS 患者のうち 16 例の GBS-TRF がみられ、これを 8 例の急性発症 CIDP と比較すると、同様に TRF は発症 8 週以内に起こること、2 度の TRF はあるが、3 回起こることはないことが示され、急性発症 CIDP のほうが一般に症状が軽かった⁹⁾。

GBS の再発は、GBS 患者の 2～10% で起こりうるとされている^{10,11)}。再発は脱髄型電気生理、

先行症状に下痢がない例に多いことが示された¹⁰⁾。一方本邦からは、最初のエピソードよりも再発時のほうが重症度が低かったとする報告がある¹¹⁾。最大4回の再発を含む32例のGBSと再発のない476例のGBSとの比較(フィッシャー症候群を含む)では、初回GBSから最初の再発までの期間は7.9年(標準偏差10.8年)、若年、軽症の患者が有意に多かった。また、フィッシャー症候群の患者が再発群に多く含まれていた¹²⁾。再発の誘因について、インフルエンザワクチンを含む各種ワクチン(新型コロナウイルスワクチン以前)を受けた1,056例のGBS罹患歴のある患者において、再発は認められなかった¹³⁾。

GBSの再発とCIDPの鑑別は問題となるが、2回目以降の発症もGBSとしての特徴・診断基準を満たすことに注意すれば、その鑑別は比較的容易である。すなわち、急性発症し完全もしくはそれに近く回復する、腱反射も正常に戻る、先行感染を伴う、ステロイドの効果がみられない、発症時の髄液蛋白正常などの所見があれば、CIDPよりも再発性のGBSであることを示唆するものとなる^{14,15)}。

文献

- 1) Ropper AE, Albert JW, Addison R. Limited relapse in Guillain-Barré syndrome after plasma exchange. *Arch Neurol* 1988; **45**: 314-315.
- 2) Osterman PO, Fagius J, Safwenberg J, et al. Early relapse of acute inflammatory polyradiculoneuropathy after successful treatment with plasma exchange. *Acta Neurol Scand* 1988; **77**: 273-277.
- 3) Kleyweg RP, van der Meche FG. Treatment related fluctuations in Guillain-Barré syndrome after high-dose immunoglobulins or plasma-exchange. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; **54**: 957-960.
- 4) Visser LH, van der Meche FG, Meulstee J, et al. Risk factors for treatment related clinical fluctuations in Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré study group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; **64**: 242-244.
- 5) Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, et al. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain* 2014; **137**: 33-43.
- 6) Roodbol J, de Wit MY, van den Berg B, et al. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome in children and validation of the Brighton criteria. *J Neurol* 2017; **264**: 856-861.
- 7) Verboon C, Doets AY, Galassi G, et al. Current treatment practice of Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2019; **93**: e59-e76.
- 8) Ruts L, van Koningsveld R, van Doorn PA. Distinguishing acute-onset CIDP from Guillain-Barré syndrome with treatment related fluctuations. *Neurology* 2005; **65**: 138-140.
- 9) Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, et al. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barré syndrome: a prospective study. *Neurology* 2010; **74**: 1680-1686.
- 10) Notturmo F, Kokubun N, Sekiguki Y, et al. Demyelinating Guillain-Barré syndrome recurs more frequently than axonal subtypes. *J Neurol Sci* 2016; **365**: 132-136.
- 11) Ishii J, Yuki N, Kawamoto M, et al. Recurrent Guillain-Barré syndrome, Miller Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis. *J Neurol Sci* 2016; **364**: 59-64.
- 12) Kuitwaard K, van Koningsveld R, Ruts L, et al. Recurrent Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; **80**: 56-59.
- 13) Chen Y, Zhang J, Chu X, et al. Vaccines and the risk of Guillain-Barré syndrome. *Eur J Epidemiol* 2020; **35**: 363-370.
- 14) Grand'Maison F, Feasby TE, Hahn AF, et al. Recurrent Guillain-Barré syndrome. Clinical and laboratory features. *Brain* 1992; **115**: 1093-1106.
- 15) Wijdicks EF, Ropper AH. Acute relapsing Guillain-Barré syndrome after long asymptomatic intervals. *Arch Neurol* 1990; **47**: 82-84.

参考にした二次資料：Web 参照

電気生理学的検査として何を行うべきか？

回答

- ギラン・バレー症候群では、初期評価として神経伝導検査を行う。
- 神経伝導検査の項目としては、正中神経、尺骨神経、脛骨神経、深腓骨神経の運動神経伝導検査、これらのF波検査（深腓骨神経を除く）、正中神経、尺骨神経、腓腹神経の感覚神経伝導検査を行う。
- 初期評価の1～2週後、必要に応じてさらに検査を繰り返すことが診断・分類に役立つ場合がある。

背景・目的

神経伝導検査（nerve conduction study：NCS）を代表とする電気生理学的検査は、GBSの診断に重要な役割を占める。電気生理学的検査として何を施行するか、とりわけ、中核となるNCSにおいてどの検査項目を選択すべきかの指針を提示する。

解説・エビデンス

GBSの診断において最も広く用いられているのはNCSである¹⁻⁴。NCSにおいてどの神経を施行すべきかについては、診断基準で記載のあるものがみられる^{1,3,5}。F波検査を含む運動神経では、正中神経、尺骨神経、脛骨神経を行うのが最も一般的である^{3,5}。GBSでは、初期病変が局在することが知られている。15例のGBSにおいて手首部から神経根部までを刺激し病変局在を調べた研究では、病初期に伝導障害が最も強い部位は神経終末部で、生理的絞扼部、神経根部がこれに続いた⁶。感覚神経伝導検査については、正中・尺骨神経が障害され、腓腹神経が相対的に保たれる abnormal median and normal sural sensory responses (AMNS) パターンまたは sural sparing パターンはGBS、特に脱髄型GBSに特徴的である⁵。これは、正中・尺骨神経の感覚神経活動電位は神経終末で記録されるのに対し、腓腹神経では通常神経終末から20cm程度近位で記録するために、感覚神経の初期病変が神経終末にあることを示すと同時に、代謝性ニューロパチーのような長さ依存障害ではないことを示す所見である。正中神経、腓腹神経、さらに必要に応じて尺骨神経、橈骨神経の感覚神経伝導検査も加えるのはよい選択である⁵。

初期評価の1～2週後、必要に応じて、検査を繰り返すのはよい方針である。経時変化そのものが急性の活動性病変であることを示すうえに、経時変化が診断や分類に役立つことが知られている⁶⁻⁸。

文献

- 1) Asbury AK, Comblath DR. Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. Ann

Neurol 1990; **27** (Suppl): S21-S24.

- 2) 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.
- 3) Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Ann Neurol 1998; **44**: 780-788.
- 4) Van der Meche FG, Van Doorn PA, Meulstee J, et al. Diagnostic and classification criteria for the Guillain-Barré syndrome. Eur Neurol 2001; **45**: 133-139.
- 5) Albers JW, Donofrio PD, McGonagle TK. Sequential electrodiagnostic abnormalities in acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Muscle Nerve 1985; **8**: 528-539.
- 6) Brown WF, Snow R. Patterns and severity of conduction abnormalities in Guillain-Barré syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; **54**: 768-774.
- 7) Hiraga A, Kuwabara S, Ogawara K, et al. Patterns and serial changes in electrodiagnostic abnormalities of axonal Guillain-Barré syndrome. Neurology 2005; **64**: 856-860.
- 8) Uncini A, Manzoli C, Notturmo F, et al. Pitfalls in electrodiagnosis of Guillain-Barré syndrome subtypes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010; **81**: 1157-1163.

参考にした二次資料：Web 参照

ギラン・バレー症候群の診断において電気生理学的検査はどのように役立つか？

回答

- ギラン・バレー症候群患者の神経伝導検査は、ギラン・バレー症候群の診断、あるいは他疾患との鑑別の初期評価の手段として有用である。
- また、複合筋活動電位の低振幅や誘発不能が予後予測に役立つ可能性がある。

背景・目的

GBS の評価に神経伝導検査 (nerve conduction study : NCS) が、広く行われている。NCS は、末梢神経に病変があることと、その障害の様式を直接評価することができ、またその所見から病態の重症度を推察することができる。

解説・エビデンス

NCS は初期評価時に末梢神経伝導に障害が存在することを直接証明することができる。これは、筋力低下や腱反射の減弱などの臨床所見の出現に先行する可能性がある。このことによつて NCS は GBS の早期診断に寄与する。しかし、この点について十分なエビデンスをもって示した研究、たとえば臨床症候のみによる診断と比較した研究はなく、また近年使用されることが多い GBS の Brighton 診断基準では、NCS 異常そのものを診断所見の 1 項目としており¹⁾、GBS 診断における NCS の重要性はすでに広く認識されている。したがって、他疾患との間でも、診断の感度・特異度を比較した研究は乏しい。発症 1 週以内と脱髄型 GBS 66 例と critical illness polyneuropathy (CIP) 26 例の電気生理学的所見を比較した報告がある。この研究では、別に定義した脱髄の基準で highly suggestive 以上とすると感度 64%、特異度 96% が実現できたとしており、単一のパラメータでは abnormal median and normal sural sensory responses (AMNS) パターン (または sural sparing パターン) が感度 48%、特異度 96% と最も有用であったとしている²⁾。しかしながら、そもそもこれは脱髄型 GBS と軸索型ニューロパチーである CIP とを比較した研究であり、軸索型 GBS との鑑別は想定されていない。

GBS では、発症 1 週以内、あるいは 4 日以内などの急性期においてもほぼ全例で異常がみられることが報告されている^{3,4)}。GBS の初期に高率に異常を呈する所見としては、H 波・F 波の消失・潜時延長、遠位潜時の延長、複合筋活動電位 (compound muscle action potential : CMAP) 振幅の低下、AMNS パターン^{4,5)}、伝導ブロック、A 波の出現^{6,7)}などがあげられている。しかし、NCS が正常範囲であっても GBS の診断が完全に否定できるわけではない。初回検査が正常な場合は、数日後に検査を繰り返すべきである。

電気生理学的検査の予後判定における有用性に関しては、CMAP 振幅が予後判定に高い有用

性を持つという報告が散見される。GBS study group 245 例の多変量解析では、平均遠位 CMAP 振幅が強い予後予測効果を有することを示されている⁸⁾。この他にも CMAP の低振幅、あるいは誘発不能 (inexcitable) が予後予測因子となるというエビデンスレベルの高い報告が存在するものの^{9,10)}、近年の予後予測の検討では後述の Erasmus GBS outcome score (EGOS)¹¹⁾ のように臨床的に容易に判断できるパラメータが優先される傾向にある。

文献

- 1) Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, et al. Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2011; **29**: 599-612.
- 2) Al-Shekhlee A, Hachwi RN, Preston DC, et al. New criteria for early electrodiagnosis of acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2005; **32**: 66-72.
- 3) Alberti MA, Alentorn A, Martinez-Yelamos S, et al. Very early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome. *J Peripher Nerv Syst* 2011; **16**: 136-142.
- 4) Albers JW, Donofrio PD, McGonagle TK. Sequential electrodiagnostic abnormalities in acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 1985; **8**: 528-539.
- 5) Bromberg MB, Albers JW. Patterns of sensory nerve conduction abnormalities in demyelinating and axonal peripheral nerve disorders. *Muscle Nerve* 1993; **16**: 262-266.
- 6) Kornhuber ME, Bischoff C, Mentrup H, et al. Multiple A waves in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 1999; **22**: 394-399.
- 7) Roth G, Magistris MR. Indirect discharges as an early nerve conduction abnormality in the Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol* 1999; **42**: 83-89.
- 8) McKhann GM, Griffin JW, Cornblath DR, et al. Plasmapheresis and Guillain-Barré syndrome: analysis of prognostic factors and the effect of plasmapheresis. *Ann Neurol* 1988; **23**: 347-353.
- 9) A prospective study on the incidence and prognosis of Guillain-Barré syndrome in Emilia-Romagna region, Italy (1992-1993). Emilia-Romagna Study Group on Clinical and Epidemiological Problems in Neurology. *Neurology* 1997; **48**: 214-221.
- 10) Hadden RD, Karch H, Hartung HP, et al. Preceding infections, immune factors, and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2001; **56**: 758-765.
- 11) Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, et al. Early recognition of poor prognosis in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2011; **76**: 968-975.

参考にした二次資料：Web 参照

脱髄型ギラン・バレー症候群および軸索型ギラン・バレー症候群は電気生理学的にどのように鑑別するか？

回答

- ギラン・バレー症候群の脱髄型と軸索型などの各病型は、神経伝導検査の結果に基づいて分類が行われる。
- 感覚神経伝導検査での abnormal median and normal sural sensory responses (AMNS) パターン、F波検査時の豊富なA波の存在などは脱髄型ギラン・バレー症候群に特異性が高い所見である。

背景・目的

GBSを脱髄型 (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy : AIDP) と軸索型 (acute motor axonal neuropathy : AMAN および acute motor and sensory axonal neuropathy : AMSAN) に分けることが広く行われている。本来は最終的な鑑別は病理診断によるべきかもしれないが、現実的には病理診断は困難であるため、その代替として神経伝導検査による電気診断分類が用いられている。

解説・エビデンス

電気生理学的に、GBS 初期における障害の好発部位は、AIDP、AMAN/AMSAN に共通して、運動神経終末、生理的絞扼部、脊髄神経根の3ヵ所と考えられている¹⁾。感覚神経終末部の伝導障害を反映した所見として、abnormal median and normal sural sensory responses (AMNS) パターンが知られており、AIDP に多いことが報告されている^{2,3)}。また、神経根周囲病変による伝導異常として、AIDP では、発症3~6週に豊富なA波がみられるとする報告がある^{4,5)}。一方で、AMAN は電気生理学的に軸索変性を反映する電気生理所見を示すと考えられてきたが、後述のように様々な所見を示すことが明らかになってきている。

GBS の電気診断分類は、病理診断と電気診断基準が対比されたことはなく、電気診断分類基準はすべてエキスパートオピニオンにとどまる。これまでHoの基準⁶⁾とHaddenの基準⁷⁾が広く用いられてきた(表1)。両者の違いは伝導ブロックをHadden基準では脱髄の徴候とみなすが、Ho基準ではみなさず、時間的分散の増大のみを採用していることである。

AMAN の軸索膜機能障害による伝導ブロックや伝導遅延は、脱髄からの再髄鞘化過程でみられる伝導遅延の時期を経ず速やかに回復することから、(early) reversible conduction failure と呼ばれるようになった⁸⁾。またAMANでは、近位部軸索膜の興奮性低下を反映して、F波が消失することがある⁹⁾。こうしたAMANの電気生理学的特性を取り入れたのがRajaballyらの電気診断基準である¹⁰⁾。

表1 GBSの電気診断基準

<p>HoらによるGBSの脱髄型、軸索型の診断基準⁶⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ AIDP：下記のいずれかひとつを2神経以上で満たす。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 伝導速度< 90% LLN, CMAP振幅が< 50% LLNのときは< 85% 2) 遠位潜時> 110% ULN, CMAP振幅がLLN未満のとき> 120% 3) 確実な時間的分散の増大 4) F波最短潜時> 120% ULN ○ AMAN：下記1, 2を満たす <ol style="list-style-type: none"> 1) 上記のような脱髄基準を満たす神経なし 2) いずれかの神経でdCMAP < 80% LLN ○ unclassified：上記のいずれにもあてはまらない
<p>Haddenらの分類⁷⁾</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 一次性脱髄：下記のいずれかひとつを2神経以上で満たす。 <ol style="list-style-type: none"> 1) 伝導速度< 90% LLN, CMAP振幅が< 50% LLNのときは< 85% 2) 遠位潜時> 110% ULN, CMAP振幅がLLN未満のとき> 120% 3) 50%を超える伝導ブロック 4) F波最短潜時> 120% ULN ○ 一次性軸索変性：下記1, 2を満たす <ol style="list-style-type: none"> 1) 上記のような脱髄基準を満たす神経なし 2) いずれかの神経でdCMAP < 80% LLN ○ 誘発不能 <ul style="list-style-type: none"> dCMAPがすべての神経で誘発不能 (または, < 10% LLNのdCMAPが1神経のみで誘発される) ○ 分類不能 <ul style="list-style-type: none"> いずれの分類にも合致しない

CMAP : compound muscle action potential, dCMAP : distal CMAP, LLN : lower limit of normal, ULN : upper limit of normal
(Ho TW, et al. Brain 1995; 118: 597-605. ⁶⁾ および Hadden RD, et al. Ann Neurol 1998; 44: 780-788. ⁷⁾ より引用)

GBSの電気生理所見は経時的に変化する。Hiragaらは、AMANと関連が深いことが知られているIgG型GM1, GM1b, GD1aおよびGalNAc-GD1a抗体などの糖脂質抗体を伴う症例において、当初、遠位潜時が延長しているためにAIDPの範疇に入ってしまうが、真のAIDPのように進行性に遠位潜時が延長することはなく、急速に正常化して結局はAMANであることが明らかになる症例が存在することを示した¹¹⁾。同様の時間経過に伴う既存の電気生理学的分類間の移動は、他の研究者によっても報告されている^{7,12)}。Campylobacter jejuni感染後、かつ糖脂質抗体陽性の、典型的な軸索型の背景を持つGBS 22例と23例の検討では、Ho分類でそれぞれ5例(23%)、3例(13%)が病初期にAIDPと判定された^{13,14)}。しかし、いずれの検討でもAIDPに合致する経時変化を示した例はいなかった。こうした経時変化を電気診断に反映させるべきであるという意見があり^{12,15,16)}、Unciniらは経時変化を取り入れた電気診断基準を提唱している¹⁷⁾。一方で、1回の電気診断で十分であるとする報告がある¹⁰⁾。

これらの基準自体はエキスパートオピニオンと捉えられる。AMANないしAIDPの診断名を用いるときには、これらの診断基準のうちのどれを用いているのかを明確にしておく必要がある。これらの基準は言わば恣意的に定められたものであり、たとえばRajaballyやUnciniの基準はAMANのunderestimateを是正するために作成されたものなので、これを使用すればAIDPの割合が減り、AMANが増えることになることを知っておくべきである。しかし、これらの基準は非常に複雑で使いにくい。

文献

- 1) Brown WF, Snow R. Patterns and severity of conduction abnormalities in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; **54**: 768-774.
- 2) Kuwabara S, Ogawara K, Misawa S, et al. Sensory nerve conduction in demyelinating and axonal Guillain-Barré syndromes. *Eur Neurol* 2004; **51**: 196-198.
- 3) Ye Y, Wang K, Deng F, et al. Electrophysiological subtypes and prognosis of Guillain-Barré syndrome in northeastern China. *Muscle Nerve* 2013; **47**: 68-71.
- 4) Kornhuber ME, Bischoff C, Mentrup H, et al. Multiple A waves in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 1999; **22**: 394-399.
- 5) Kawakami S, Sonoo M, Kadoya A, et al. A-waves in Guillain-Barré syndrome: correlation with electrophysiological subtypes and antiganglioside antibodies. *Clin Neurophysiol* 2012; **123**: 1234-1241.
- 6) 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.
- 7) Hadden RD, Cornblath DR, Hughes RA, et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: clinical associations and outcome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Ann Neurol* 1998; **44**: 780-788.
- 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) Kuwabara S, Ogawara K, Mizobuchi K, et al. Isolated absence of F waves and proximal axonal dysfunction in Guillain-Barré syndrome with antiganglioside antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; **68**: 191-195.
- 10) Rajabally YA, Durand MC, Mitchell J, et al. Electrophysiological diagnosis of Guillain-Barré syndrome subtype: could a single study suffice? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; **86**: 115-119.
- 11) Hiraga A, Kuwabara S, Ogawara K, et al. Patterns and serial changes in electrodiagnostic abnormalities of axonal Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2005; **64**: 856-860.
- 12) Uncini A, Manzoli C, Notturmo F, et al. Pitfalls in electrodiagnosis of Guillain-Barré syndrome subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; **81**: 1157-1163.
- 13) Kuwabara S, Ogawara K, Misawa S, et al. Does *Campylobacter jejuni* infection elicit "demyelinating" Guillain-Barré syndrome? *Neurology* 2004; **63**: 529-533.
- 14) Kokubun N, Shahrizaila N, Koga M, et al. The demyelination neurophysiological criteria can be misleading in *Campylobacter jejuni*-related Guillain-Barré syndrome. *Clin Neurophysiol* 2013; **124**: 1671-1679.
- 15) Shahrizaila N, Goh KJ, Abdullah S, et al. Two sets of nerve conduction studies may suffice in reaching a reliable electrodiagnosis in Guillain-Barré syndrome. *Clin Neurophysiol* 2013; **124**: 1456-1459.
- 16) Berciano J, Orizaola P, Gallardo E, et al. Very early Guillain-Barré syndrome: A clinical-electrophysiological and ultrasonographic study. *Clin Neurophysiol Pract* 2020; **5**: 1-9.
- 17) Uncini A, Ippoliti L, Shahrizaila N, et al. Optimizing the electrodiagnostic accuracy in Guillain-Barré syndrome subtypes: Criteria sets and sparse linear discriminant analysis. *Clin Neurophysiol* 2017; **128**: 1176-1183.

参考にした二次資料：Web 参照

脱髄型ギラン・バレー症候群および軸索型ギラン・バレー症候群の病型を決定する意義は何か？

回答

- 脱髄型および軸索型には、全体としての長期予後に差はないが、軸索型ギラン・バレー症候群は急速改善例と予後不良例に二分される。
- ピーク時までの期間は脱髄型のほうが長く、脱髄型は呼吸不全や重篤な自律神経障害の危険因子である可能性がある。両病型間での治療効果・治療選択に違いがあるかどうかは、いまだ明らかではない。

背景・目的

GBSは病理学的に脱髄型 (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy : AIDP) と軸索型 (acute motor axonal neuropathy : AMAN, acute motor and sensory axonal neuropathy : AMSAN) に分けることができ、両病型がどのような疾患の特徴を持つのか明らかにすることは重要である。

解説・エビデンス

かつてGBSの病理は普遍的に脱髄であると考えられ、AIDPがGBSの同義語として用いられていた。剖検例でもミエリンの崩壊とマクロファージによる貪食がみられ、一次性脱髄を支持した¹⁾。1986年Feasbyらは、電気生理学的に運動神経が早期からinexcitableとなる、重症で予後不良のGBSを、軸索型GBSとして報告した²⁾。これに対して、1991年McKhannらは、夏季に中国北部で流行する急速進行性の運動麻痺が、電気生理学的に脱髄の証拠がなく、複合筋活動電位の振幅低下のみを示すGBSであることを見出し、のちにこれにAMANの名称を与えた³⁾。AMANとAMSANの剖検例の病理学的検討では、病初期にRanvier絞輪の開大、Ranvier絞輪からミエリンと軸索の間のスペース(軸索周囲腔: periaxonal space)にマクロファージが入り込み軸索を貪食する特異な像が観察され、Ranvier絞輪部軸索膜が一次的な免疫標的となっていることが推定された^{4,5)}。一方、1990年、Yukiらは*Campylobacter jejuni*感染後に発症した2例の軸索変性主体の予後不良なGBSにおいて、血清中のIgG型GM1抗体が高力価であったことを報告し⁶⁾、これ以後、軸索型GBSとGM1抗体をはじめとする糖脂質抗体との関連が注目されるようになった。以上のような病理学的検討、また抗体との関連の存在から、AIDPとAMAN/AMSANとは免疫学的障害の機序や標的が異なることが推測された。

大規模研究でも、軸索型を予後不良因子として認めたものもあるが⁷⁾、中国の症例におけるAMANとAIDPの比較では、ピーク時の重症度は、有意差はないもののむしろAIDPが高い傾向にあること⁷⁾、長期予後も両者に差はないことが指摘されている⁸⁾。一方でKuwabaraらは、

AMANは急速回復例と予後不良例とに二分化されることを示した⁹⁾。また、AMANは極期に達するまでの期間が短いに対し、AIDPではより長く、初診時歩行可能であってもその後歩行不能となる例が有意に多いとする報告がある¹⁰⁾。これらの検討では、軸索型は必ずしも予後不良因子ではない。逆に、人工呼吸管理を要した症例は、脱髄型のほうが多かったとする報告がある¹¹⁾。別項でも述べられるように、GBSにおける自律神経障害は、生命予後にかかわる重篤な合併症であるが、これはAIDPに多くみられることが示唆されている¹²⁾。これは脱髄型と軸索型の電気生理分類を行い、その病型ごとに異なる患者管理が必要かどうかを知るという点で重要なポイントと思われる。

脱髄型と軸索型で治療効果に差異があるか、治療法を変えるべきかは注目される点である。後ろ向き研究では、軸索型と関連が深い *Campylobacter jejuni* 感染例、IgG型GM1抗体陽性例、純粋運動型の症例では、IVIg、あるいは、IVIg+メチルプレドニゾロンパルス療法のほうが、血漿交換よりも効果が高いことが示唆されているが、十分に認められたエビデンスとはいえない¹³⁻¹⁵⁾。以上より、現状では両型で治療法を変える必要があるとの積極的エビデンスはない。

文献

- 1) Hafer-Macko CE, Sheikh KA, Li CY, et al. Immune attack on the Schwann cell surface in acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol* 1996; **39**: 625-635.
- 2) Feasby TE, Gilbert JJ, Brown WF, et al. An acute axonal form of Guillain-Barré polyneuropathy. *Brain* 1986; **109**: 1115-1126.
- 3) McKhann GM, Cornblath DR, Ho T, et al. Clinical and electrophysiological aspects of acute paralytic disease of children and young adults in northern China. *Lancet* 1991; **338**: 593-597.
- 4) Griffin JW, Li CY, Ho TW, et al. Guillain-Barré syndrome in northern China. The spectrum of neuropathological changes in clinically defined cases. *Brain* 1995; **118**: 577-595.
- 5) Griffin JW, Li CY, Ho TW, et al. Pathology of the motor-sensory axonal Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1996; **39**: 17-28.
- 6) Yuki N, Yoshino H, Sato S, et al. Acute axonal polyneuropathy associated with anti-GM1 antibodies following *Campylobacter* enteritis. *Neurology* 1990; **40**: 1900-1902.
- 7) The prognosis and main prognostic indicators of Guillain-Barré syndrome: a multicentre prospective study of 297 patients. The Italian Guillain-Barré Study Group. *Brain* 1996; **119**: 2053-2061.
- 8) Ho TW, Li CY, Cornblath DR, et al. Patterns of recovery in the Guillain-Barré syndromes. *Neurology* 1997; **48**: 695-700.
- 9) Kuwabara S, Asahina M, Koga M, et al. Two patterns of clinical recovery in Guillain-Barré syndrome with IgG anti-GM1 antibody. *Neurology* 1998; **51**: 1656-1660.
- 10) Hiraga A, Mori M, Ogawara K, et al. Differences in patterns of progression in demyelinating and axonal Guillain-Barré syndromes. *Neurology* 2003; **61**: 471-474.
- 11) Durand MC, Porcher R, Orlikowski D, et al. Clinical and electrophysiological predictors of respiratory failure in Guillain-Barré syndrome: a prospective study. *Lancet Neurol* 2006; **5**: 1021-1028.
- 12) Asahina M, Kuwabara S, Suzuki A, et al. Autonomic function in demyelinating and axonal subtypes of Guillain-Barré syndrome. *Acta Neurol Scand* 2002; **105**: 44-50.
- 13) Visser LH, Van der Meche FG, Van Doorn PA, et al. Guillain-Barré syndrome without sensory loss (acute motor neuropathy): a subgroup with specific clinical, electrodiagnostic and laboratory features. Dutch Guillain-Barré Study Group. *Brain* 1995; **118**: 841-847.
- 14) Jacobs BC, van Doorn PA, Schmitz PI, et al. *Campylobacter jejuni* infections and anti-GM1 antibodies in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1996; **40**: 181-187.
- 15) Kuwabara S, Mori M, Ogawara K, et al. Indicators of rapid clinical recovery in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; **70**: 560-562.

参考にした二次資料：Web 参照

脳脊髄液検査はギラン・バレー症候群の診断に必要なか？

回答

- 脳脊髄液検査を行うことを推奨するが、必須ではない。臨床診断および電気診断が十分に確定的ではない症例において、ギラン・バレー症候群の診断を確定するための追加検査として、意義がある。

背景・目的

脳脊髄液検査はGBSの診断に広く利用されているが、そこから得られる情報の診断的意義について検討する。

解説・エビデンス

脳脊髄液検査における蛋白細胞解離は、AsburyらによるNational Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) 診断基準において診断を強く支持する特徴として記載され、細胞数 $10/\mu\text{L}$ 以下は診断を支持し、 $50/\mu\text{L}$ 以上では診断を疑う所見とされる。Brighton診断基準でも細胞数 $50/\mu\text{L}$ 未満、蛋白濃度上昇($>45\text{mg/dL}$)のそれぞれが診断項目のひとつとして明記されている¹⁾。Brighton診断基準は合致する診断項目数によりGBSの診断の確からしさを評価できる基準であり、脳脊髄液検査所見を加えることで診断の確からしさを上げることができる。

発症後1週間以内の脳脊髄液蛋白上昇は約80%であるが^{2,3)}、発症初期では蛋白上昇がみられないことも少なくない。前向きにGBS 1,231例の脳脊髄液を解析した最近の報告では、経過を通じて846例(70%)に蛋白細胞解離所見がみられているが、筋力低下発症後3日以内では52%(265/506例)にしか蛋白上昇はみられていない⁴⁾。したがって、発症初期の検査で蛋白細胞解離がみられなくてもGBSを否定することはできない。近年、年齢に応じて脳脊髄液蛋白の正常上限値を調整すべきとするシステマティックレビューがある⁵⁾。たとえば、30歳代で 54mg/dL 、40歳代で 57mg/dL 、50歳代で 60mg/dL 、60歳代で 63mg/dL 、70歳代で 67mg/dL が正常上限値と算出されている。これに従い脳脊髄液蛋白の正常上限値を年齢で調整した場合、発症後第1週での蛋白上昇は45%の症例に限られ、 45mg/dL を正常上限にした場合の蛋白上昇例の頻度(70%)と比べて有意に低かったとする後方視的研究がある⁶⁾。また、初回検査値が正常であっても繰り返しの検査によって蛋白上昇をみた場合にはその診断的意義は高い。細胞数増多をみた場合にはhuman immunodeficiency virus (HIV)感染と中枢の炎症性疾患などに関するスクリーニングが推奨される。発症後1週以内における脳脊髄液検査の意義は他疾患の除外にある。鑑別すべき疾患としては、悪性新生物の髄腔内転移・サルコイドーシス・Hunt症候群・脳底髄膜炎(結核性など)・肥厚性硬膜炎・多発性硬化症・急性散在性脳脊髄炎・急性灰白髄炎・脊髄

炎・脳幹脳炎などがあげられる。

文献

- 1) Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, et al. Guillain-Barré syndrome and fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2011; **29**: 599-612.
- 2) Winer JB, Hughes RA, Osmond C. A prospective study of acute idiopathic neuropathy. I. Clinical features and their prognostic value. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; **51**: 605-612.
- 3) Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, et al. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain* 2014; **137**: 33-43.
- 4) Al-Hakem H, Doets AY, Stino AM, et al. CSF findings in relation to clinical characteristics, subtype, and disease course in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2023; **100**: e2386-e2397.
- 5) Breiner A, Moher D, Brooks J, et al. Adult CSF total protein upper reference limits should be age-partitioned and significantly higher than 0.45 g/L: a systematic review. *J Neurol* 2019; **266**: 616-624.
- 6) Bourque PR, Brooks J, McCudden CR, et al. Age matters: Impact of data-driven CSF protein upper reference limits in Guillain-Barré syndrome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019; **6**: e576.

参考にした二次資料：Web 参照

ギラン・バレー症候群の脳脊髄液検査ではどのような所見がみられるか？

回答

- 蛋白細胞解離所見が高頻度に見られるが、脳脊髄液の採取時期が蛋白上昇に影響する。発症後3日以内の脳脊髄液蛋白濃度は半数の例が正常であり、ギラン・バレー症候群の診断を除外しない。
- 脱髄型ギラン・バレー症候群、重症度の高い例では脳脊髄液蛋白濃度は有意に高値である。

背景・目的

GBSにおける脳脊髄液検査の診断的意義だけでなく、そこから得られる生化学的情報の臨床的意義について検討する。

解説・エビデンス

1) 蛋白濃度・蛋白細胞解離所見

GBSの脳脊髄液検査について、92例の前向き検討では蛋白の範囲は10~600mg/dL(平均値120mg/dL)で、蛋白上昇は発症1週間以後に採取された場合にみられることが多い¹⁾。111例の前向き検討では発症3週間以内に行われた初回髄液検査において30例(27%)で蛋白は正常範囲内であり、正常値を示した症例は、発症1週間以内で34%、発症2週目で18%であった²⁾。本邦の全国調査では約30%で正常であったが、経時的に検査が行われた症例ではピーク時・回復期に異常が多くみられている³⁾。474例のコホート研究では、305例(64%)に脳脊髄液蛋白上昇がみられ、発症後3日目で54%、7日目で79%、2週後の測定では88%に蛋白上昇がみられている⁴⁾。最近のGBS 1,231例の前向き観察研究では、筋力低下発症後3日以内では症例の52%にのみ蛋白上昇がみられている⁵⁾。これらの報告は採取時期が蛋白上昇に大きく影響することを示している。18歳未満の症例を解析した報告では、蛋白上昇は全症例の77%にみられ、発症後初日に測定できた症例においては90%に蛋白上昇がみられ、成人より高率であったという報告がある⁶⁾。蛋白上昇・細胞数増多と予後の間に相関を認めない報告がある一方で^{1,2,7)}、最近の前向き観察研究では、蛋白上昇は、男性、脱髄型GBS、近位優位あるいは全身型の筋力低下パターンを示す例に有意に高頻度に見られ、重症度が高い例で高値であった⁵⁾。蛋白細胞解離はGBSに特異的な所見ではないが、他の臨床・検査データと合わせて考えるときにその診断を支持するものである。脳脊髄液蛋白細胞解離を示しうる疾患群を表1に示す。これらの疾患・病態の多くは持続的な蛋白上昇を示すことが多く、その点からは初回検査が正常であっても、繰り返しの検査によって蛋白細胞解離がみられた場合には、GBSの診断をより強く支持するものとなる。

表 1 脳脊髄液蛋白細胞解離の鑑別診断

- ギラン・バレー症候群
- 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー
- 糖尿病性多発ニューロパチー
- 急性間歇性ポルフィリア
- アルコール性ニューロパチー
- 中毒性・薬剤性ニューロパチー（鉛、ヒ素、ビンクリスチンなど）
- POEMS 症候群
- 家族性アミロイドポリニューロパチー
- 遺伝性運動感覚ニューロパチー
- 異染性白質ジストロフィー
- Krabbe 病
- Kerns-Shy-Sayre 症候群
- 悪性新生物の髄腔内転移
- 脳神経・神経根の神経鞘腫
- 脊管狭窄・脊髄腫瘍などによる脊髄くも膜下腔ブロック
- 甲状腺機能低下症

2) 細胞数

GBS では脳脊髄液細胞数増多は通常みられないが、増多がみられても直ちに GBS の診断を否定するものではない。上述の 92 例の前向き検討では、細胞数増多は 11 例（12%）でみられ、細胞数の範囲は 6~103/ μL （中央値 8）であった¹⁾。455 例のコホート研究では、脳脊髄液細胞数が 50/ μL を超えた例はなく、386 例（85%）で細胞数は正常範囲（<5/ μL ）であり、70 例（15%）に軽度の細胞数上昇（5~50/ μL ）を認めたと報告されている⁴⁾。GBS 1,231 例の前向き観察研究では、83%が正常（<5/ μL ）で、13 例（1%）のみ 50/ μL 以上の細胞数増多を示している⁵⁾。GBS 111 例の前向き検討では細胞数増多は 14 例（13%）でみられ、細胞数の範囲は全体では 0~230/ μL であった²⁾。細胞数増多所見と検体採取時期に関連はない^{1,4,5)}。本邦における全国調査では 11.8%の症例で細胞数増多がみられ、細胞数は 51 ± 94.5 / μL であった⁸⁾。Human immunodeficiency virus (HIV) 関連 GBS では脳脊髄液細胞数が増加することが知られている。GBS 連続症例の検討で、細胞数増多（>5/ μL ）を認めた症例は HIV 陽性 15 例中 8 例、HIV 陰性 12 例中 1 例で、HIV 陽性例での頻度が有意に高かった⁹⁾。脳脊髄液細胞数も HIV 陽性例（平均 14/ μL ）は HIV 陰性例（平均 1/ μL ）より有意に高かった。ただし、HIV 感染者は無症候性にも脳脊髄液細胞増加がみられることに注意が必要である¹⁰⁾。

3) その他

脳脊髄液の IgG 濃度は GBS では有意に上昇するという報告¹¹⁾ と有意な上昇はないとする報告¹²⁾ があり、一定しない。IgG index は、これらの報告において約 30%の症例で上昇がみられている。IgG index の上昇は血清糖脂質抗体陽性群で有意に高頻度にみられている¹¹⁾。オリゴクローナル IgG バンドは脳脊髄液では検出されない^{11,12)}。髄腔内での糖脂質抗体あるいは末梢神経成分に対する抗体産生は否定的である^{11,12)}。脳脊髄液中の糖脂質抗体測定は診断的意義はない。

文献

- 1) Winer JB, Hughes RA, Osmond C. A prospective study of acute idiopathic neuropathy. I. Clinical features and their prognostic value. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988; 51: 605-612.
- 2) Ropper AH, Wijdicks EFM, Truax BT. Guillain-Barré Syndrome (Contemporary Neurology Series 34), F.A.Davis, Philadelphia, p.155-160, 1991.

- 3) 萩野美恵子, 斉藤豊和, 有村公良ほか. ギラン・バレー症候群全国疫学調査—第3次調査結果を含めた最終報告—. 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12年度総括・分担研究報告書, p.99-101, 2001.
- 4) Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, et al. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain* 2014; **137**: 33-43.
- 5) Al-Hakem H, Doets AY, Stino AM, et al. CSF findings in relation to clinical characteristics, subtype, and disease course in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2023; **100**: e2386-e2397.
- 6) Roodbol J, de Wit M-C Y, van den Berg B, et al. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome in children and validation of the Brighton criteria. *J Neurol* 2017; **264**: 856-861.
- 7) Chiò A, Cocito D, Leone M, et al. Guillain-Barré syndrome: a prospective, population-based incidence and outcome survey. *Neurology* 2003; **60**: 1146-1150.
- 8) 斉藤豊和, 有村公良, 納 光弘. ギラン・バレー症候群全国疫学調査—第二次アンケート調査の結果報告—. 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11年度総括・分担研究報告書, p.83-84, 2000.
- 9) Thornton CA, Latif AS, Emmanuel JC. Guillain-Barré syndrome associated with human immunodeficiency virus infection in Zimbabwe. *Neurology* 1991; **41**: 812-815.
- 10) McArthur JC, Sipos E, Cornblath DR, et al. Identification of mononuclear cells in CSF of patients with HIV infection. *Neurology* 1989; **39**: 66-70.
- 11) Matà S, Galli E, Amantini A, et al. Anti-ganglioside antibodies and elevated CSF IgG levels in Guillain-Barré syndrome. *Eur J Neurol* 2006; **13**: 153-160.
- 12) Vedeler CA, Matre R, Nyland H. Immunoglobulins in serum and cerebrospinal fluid from patients with acute Guillain-Barré syndrome. *Acta Neurol Scand* 1986; **73**: 388-393.

参考にした二次資料：Web 参照

ギラン・バレー症候群の診断に有用な血液検査にはどのようなものがあるか？

回答

- ギラン・バレー症候群が疑われる症例では、血清糖脂質抗体測定が診断に有用である。合併する病態の把握のために血清電解質・creatin kinase (CK) を含む血清学的・血液生化学的検査を行う。必要に応じて鑑別診断に関する特殊項目の検査を行う。

背景・目的

GBS の診断・病態把握・鑑別診断のために施行すべき血清学的・血液生化学的検査の項目を考える。

解説・エビデンス

GBS における血清学的・血液生化学的検査としては、特異的診断に関するもの、合併症に関するもの、鑑別診断に関するものをあげることができる。

血清糖脂質抗体は GBS での特異的診断的価値が認められている¹⁾。抗原となる糖脂質は、ガングリオシドを中心に 10 種以上の報告があり、GM1 と GQ1b に対する抗体測定は保険適用である。その他の糖脂質抗体も含めて網羅的に測定する場合は近畿大学医学部脳神経内科など一部の研究機関に依頼する。GBS における糖脂質抗体の陽性率は約 60% であり¹⁾、陰性でも GBS を否定できないこと、現時点では抗体の内容によって治療選択は影響を受けないこと、治療前あるいは急性期に測定結果を得られない場合が多いことなどから糖脂質抗体測定は必須ではない。非典型的な臨床像・経過で診断に迷う場合は測定が有用である。FS を疑う場合は IgG 型 GQ1b 抗体が約 90% に陽性であり、疾患特異度からも診断的価値が高く、測定すべきである¹⁾。ファーストライン治療が有効でない場合、進行性あるいは再発性の経過を示す場合は、自己免疫性ノドパチーの鑑別のため、絞輪部あるいは傍絞輪部神経蛋白に対する自己抗体を測定することが望ましい²⁾。*Campylobacter jejuni*、Epstein-Barr ウイルス、サイトメガロウイルス、*Mycoplasma pneumoniae* の 4 病原体については GBS と有意な関連が認められており、これらの先行感染が疑われる症例については血清学的診断が可能である。*Campylobacter jejuni* 感染は、予後不良因子のひとつであり^{3,4)}、下痢を先行感染とする場合には便培養による検出とともに血清学的検査が判断材料となる。

低 Na 血症は GBS で高頻度にみられ、原因は通常抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion : SIADH) によるものである。頻度としては 130mEq/L 未満が 26%⁵⁾ と 36%⁶⁾ で、130~135mEq/L の軽度のものも含めると 48% と報告されている⁷⁾。また、低 Na 血症は重症例、人工呼吸器使用例で有意に頻度が高いとの報告が

表1 血清学的・血液生化学的検査が鑑別診断に有用な疾患

鑑別診断	関連する血清学的・血液生化学的検査項目
免疫介在性ニューロパチー	
・自己免疫性ノドパチー	
・M蛋白関連ニューロパチー	血清蛋白分画, 血清免疫固定法, MAG抗体*
・POEMS症候群 (Crow・深瀬症候群)	血清蛋白分画, 血清免疫固定法, 血清 VEGF
神経筋接合部疾患	
・重症筋無力症	ACh受容体抗体, MuSK抗体
・Lambert-Eaton筋無力症候群	VGCC抗体
筋疾患	
・炎症性筋疾患	CK, ミオグロビン, CRP, 抗核抗体, 筋炎特異/関連抗体
血管炎性ニューロパチー	CRP, 抗核抗体, SS-A/B, MPO-ANCA, IgE, 好酸球
急性間欠性ポルフィリア	ポルフィリン体
癌性・悪性リンパ腫性髄膜腫症	腫瘍マーカー, sIL-2R, LD
感染症	
・Lyme病	ボレリア抗体*
・破傷風	破傷風抗体 (感染の証明ではなく基礎免疫の有無)
中毒性疾患	
・有機リン中毒	コリンエステラーゼ
・鉛中毒	Pb, δ -アミノレブリン酸*
代謝性疾患	
・周期性四肢麻痺	K, 甲状腺ホルモン
・低K性ミオパチー	K, 甲状腺ホルモン, レニン, アルドステロン
・甲状腺機能亢進症	甲状腺ホルモン, K
・高Mg血症	Mg
・低P血症	IP
・Wernicke脳症	ビタミンB ₁
サルコイドーシス	ACE, リゾチーム*, Ca

* : 保険適用外

MAG : myelin-associated glycoprotein, VEGF : vascular endothelial cell growth factor, AChR : acetylcholine receptor, MuSK : muscle specific kinase, VGCC : voltage-gated calcium channel, MPO-ANCA : myeloperoxidase-antineutrophilic cytoplasmic antibody, sIL-2R : soluble interleukin-2 receptor, ACE : angiotensin-converting enzyme (Ropper AH, et al. Guillain-Barré Syndrome (Contemporary Neurology Series 34), F.A.Davis, p.184, 1991.⁸⁾ より作成)

ある⁶⁾。高CK血症もしばしばみられる。発症後1週以内に38%でみられ、疼痛を訴える患者での頻度が有意に高い(77% vs. 13%)⁷⁾。血清CKは最高でも正常上限の7倍程度までで、CKの上昇の程度と疼痛の程度には相関はみられていない⁷⁾。GBSと鑑別を要する他の疾患に関して、血清学的あるいは血液生化学的な検査が有用なものを、参考として表1に示す⁸⁾。

文献

- 1) Kusunoki S, Willison HJ, Jacobs BC. Antiglycolipid antibodies in Guillain-Barré and Fisher syndromes: discovery, current status and future perspective. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2021; **92**: 311-318.
- 2) Appeltshauer L, MD, Brunder A-M, Heinius A, et al. Antiparanodal antibodies and IgG subclasses in acute autoimmune neuropathy. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020; **7**: e817.
- 3) Rees JH, Gregson NA, Hughes RA. Anti-ganglioside GM1 antibodies in Guillain-Barré syndrome and their relationship to *Campylobacter jejuni* infection. Ann Neurol 1995; **38**: 809-816.

- 4) Leonhard SE, van der Eijk AA, Andersen H, et al. An International Perspective on Preceding Infections in Guillain-Barré Syndrome. The IGOS-1000 Cohort. *Neurology* 2022; **99**: e1299-e1313.
- 5) Ropper AH, Wijdicks EFM, Truax BT. Guillain-Barré Syndrome (Contemporary Neurology Series 34), F.A.Davis, Philadelphia, p.146-152, 1991.
- 6) Saifudheen K, Jose J, Gafoor VA, et al. Guillain-Barré syndrome and SIADH. *Neurology* 2011; **76**: 701-704.
- 7) Ropper AH, Shahani BT. Pain in Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 1984; **41**: 511-514.
- 8) Ropper AH, Wijdicks EFM, Truax BT. Guillain-Barré Syndrome (Contemporary Neurology Series 34), F.A.Davis, Philadelphia, p.184, 1991.

参考にした二次資料：Web 参照

糖脂質抗体測定によって何がわかるか？

回答

- ギラン・バレー症候群の約60%において発症初期に血清糖脂質抗体が陽性であり、急性期診断マーカーとして有用である。
- 軸索型ギラン・バレー症候群において陽性率が高く、測定意義が特に高い。
- 糖脂質抗体が陰性であってもギラン・バレー症候群の診断を否定する根拠にはならない。

背景・目的

GBSの診療における糖脂質抗体測定の意義を検討する。

解説・エビデンス

1) 診断的意義

GBSでは、シアル酸を有するスフィンゴ糖脂質であるガングリオシド (ganglioside) に対する抗体、ガラクトセレブロシド (galactocerebroside) などのシアル酸を持たない中性糖脂質に対する抗体が急性期血清中に認められる。急性期に上昇する糖脂質抗体はGBSおよびFSの診断を支持する¹⁾。糖脂質抗体は先行感染病原体に対する分子相同性機序によって産生されると考えられており、抗体の種類は先行感染の種類に規定される場合が多い(表1)。特にIgG型糖脂質抗体が病的意義を持ち、IgGサブクラスは補体活性化作用を持つIgG1あるいはIgG3である²⁾。IgM型糖脂質抗体は先行感染を反映し、神経障害とは直接関与しないと考えられている。これまでも神経障害のないカンピロバクター腸炎患者の27%にIgM型GalNAc-GD1a抗体が陽性であること³⁾、神経障害のないマイコプラズマ感染症患者においてIgM型galactocerebroside抗体が高率に陽性となることが報告されている⁴⁾。GBSを発症していないサイトメガロウイルス感染症患者においてもIgM型GM2抗体の上昇がみられる。まれにIgG抗体は陰性でIgM抗体のみ陽性となるGBS例が存在するが、未同定のIgG型糖脂質抗体が存在する可能性があり³⁾、IgM抗体の意義については慎重に判断すべきである。

糖脂質抗体の陽性率は約60%とされているが、最近の報告でもほぼ同様の陽性率を示している^{5,6)}。その検出率は検討する抗原の種類や数、測定手法によって異なる¹⁾。最も一般的なenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)法を用いた多数の糖脂質抗原に関する研究では、いずれかの抗原に対するIgGあるいはIgMの抗体陽性率は66~81%、IgG抗体の陽性頻度は57~76%であった^{5~7)}。現在、保険適用となっているIgG型GM1抗体は40~51%、IgG型GQ1b抗体は12%(GBSにおける検討)で検出されている(ただし、GQ1b抗体はFS疑いに対して保険適用である)。他の神経疾患および健常対照で何らかの糖脂質に対する抗体の陽性率はIgG、IgMいずれかの抗体で10%、IgG抗体は9%である⁵⁾。単独の糖脂質を抗原とした場合に抗体が

表 1 糖脂質抗体と臨床的特徴

	標的抗原	Ig class	主な先行感染 (病原体)	関連する主な臨床像
GBS	GM1	IgG	<i>Campylobacter jejuni</i> (一部に呼吸器感染)	運動軸索型 GBS
	GM1b			
	GD1a			
	GalNAc-GD1a			
	GM2	IgG, IgM	cytomegalovirus	顔面神経麻痺, 感覚障害
	GD1b (特異的) *	IgG	呼吸器>消化器感染	感覚障害, 失調
	GQ1b	IgG	呼吸器>消化器感染	外眼筋麻痺, 人工呼吸器装着
	GT1a (特異的) *	IgG	消化器>呼吸器感染	咽頭・頸部・上腕型 GBS
	Galactocerebroside	IgG	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	脱髄
	LM1	IgG	呼吸器>消化器感染	脱髄, 軸索障害 (GM1b, GD1a と交差反応)
	GD1a/GD1b, GD1b/GT1b	IgG	<i>C. jejuni</i> >呼吸器感染	下位脳神経障害, 重症化, 人工呼吸器装着
GM1/GalNAc-GD1a	IgG	呼吸器>消化器感染	純粋運動型 (伝導ブロックを伴う)	
FS	GQ1b	IgG	呼吸器>消化器感染	外眼筋麻痺, 運動失調
	GM1/GQ1b, GM1/GT1a	IgG	呼吸器>消化器感染	外眼筋麻痺, 運動失調, (GBS-OP の 28%)
	GD1a/GQ1b, GD1a/GT1a	IgG	呼吸器>消化器感染	外眼筋麻痺, 運動失調, (GBS-OP の 19%)
	GA1/GQ1b, GA1/GT1a	IgG	呼吸器>消化器感染	
BBE	GQ1b	IgG	呼吸器>消化器感染	外眼筋麻痺, 運動失調

BBE : Bickerstaff brainstem encephalitis, GBS-OP : GBS with ophthalmoplegia (眼筋麻痺を伴う GBS).

* : その抗原に特異的に結合し, 他の抗原と交叉反応を示さない抗体を指す.

検出されなくても, 糖脂質とリン脂質 (ホスファチジン酸など) の混合抗原, 2種類の糖脂質の混合抗原 (糖脂質複合体), あるいは糖脂質とコレステロールの混合抗原の使用により抗体が検出される場合がある⁸⁻¹¹⁾. GM1 抗体陰性 GBS 89 例のうち 12 例に GM1 とホスファチジン酸との混合により新たに GM1 との反応性が出現している⁸⁾. ヒト神経系の主要なガングリオシド, GM1, GD1a, GD1b, GT1b のうち 2 種類の混合によるガングリオシド複合体に対する IgG 抗体が 234 例中 39 例 (17%) にみられ¹⁰⁾, FS 62 例の検討では 30 例 (48.4%) に GQ1b あるいは GT1a を含むガングリオシド複合体に対する IgG 抗体が陽性であった¹²⁾. 近年抗体測定系にカルシウムイオンを付加した場合にはじめて陽性となる Ca²⁺ 依存性 GQ1b 抗体の存在も報告され¹³⁾, 糖脂質抗体測定の診断的意義を高める手法が開発されている.

血清糖脂質抗体の抗体価は発症後, 経時的に低下していくが, IgG 型 GM1 抗体の陰性化率は 1 ヶ月以内で 33%, 半年以内で 83% であり, 半年以内に陰性化した症例での陰性化時期は 52.4 ± 46.2 日であった¹⁴⁾. これは, 急性期に適切に診断がつけられなかった症例の後方視的診断にも糖脂質抗体測定が有用である可能性を示唆している.

2) 臨床病型, 予後との関連

糖脂質抗体の種類と臨床像の相関が報告されている (表 1). この相関は, 末梢神経組織における標的糖脂質の局在に規定される. ただし, 同じ抗体についても, その微細な反応性の違いにより臨床像が異なる場合があり, この相関は抗体陽性群にみられる臨床的傾向として理解する

ことが適当である。

予後と糖脂質抗体との関連については、これまで抗体価と重症度は相関せず、IgG型GM1抗体は必ずしも重症と予後不良を意味しないとされていた。しかし、最近、いくつかの治療介入試験にエントリーしたGBS患者377例の血清をGM1抗体に関して経時的に解析した研究では、発症時のIgG型およびIgM型GM1抗体力価が高いこと、およびIgG型GM1抗体力価が持続的に高いことは転帰不良(10m独歩不能)と関連することが示されている¹⁵⁾。

そのほか、人工呼吸器装着44例、非装着87例について臨床像、電気生理学的所見、糖脂質抗体を比較検討したところ、人工呼吸器装着群は非装着群に比して、有意にGQ1b IgG抗体の陽性率が高かった(27% vs. 8%)¹⁶⁾。また、GBS連続234例におけるガングリオシド複合体抗体の検討では、GD1a/GD1b複合体、あるいはGD1b/GT1b複合体に対するIgG抗体の存在と、重症化や人工呼吸器装着の必要性との間に有意な関連性がみられている¹⁷⁾。

文献

- 1) Kusunoki S, Willison HJ, Jacobs BC. Antiglycolipid antibodies in Guillain-Barré and Fisher syndromes: discovery, current status and future perspective. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021; **92**: 311-318.
- 2) Koga M, Yuki N, Hirata K, et al. Anti-GM1 antibody IgG subclass: a clinical recovery predictor in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2003; **60**: 1514-1518.
- 3) Koga M, Takahashi M, Yokoyama K, et al. Ambiguous value of anti-ganglioside IgM autoantibodies in Guillain-Barré syndrome and its variants. *J Neurol* 2015; **262**: 1954-1960.
- 4) Meyer Sauter PM, Huizinga R, Tio-Gillen AP, et al. *Mycoplasma pneumoniae* Triggering the Guillain-Barré Syndrome: A Case-Control Study. *Ann Neurol* 2016; **80**: 566-580.
- 5) Wakerley BR, Kokubun N, Funakoshi K, et al. Clinical classification of 103 Japanese patients with Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci* 2016; **369**: 43-47.
- 6) Lleixà C, Martín-Aguilar L, Pascual-Goñi E, et al. Autoantibody screening in Guillain-Barré syndrome. *J Neuroinflammation* 2021; **18**: 251.
- 7) Ogawara K, Kuwabara S, Mori M, et al. Axonal Guillain-Barré syndrome: relation to anti-ganglioside antibodies and *Campylobacter jejuni* infection in Japan. *Ann Neurol* 2000; **48**: 624-631.
- 8) Kusunoki S, Morita D, Ohminami S, et al. Binding of immunoglobulin G antibodies in Guillain-Barré syndrome sera to a mixture of GM1 and a phospholipid: possible clinical implications. *Muscle Nerve* 2003; **27**: 302-306.
- 9) Kaida K, Morita D, Kanzaki M, et al. Ganglioside complexes as new target antigens in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 2004; **56**: 567-571.
- 10) Kaida K, Morita D, Kanzaki M, et al. Anti-ganglioside complex antibodies associated with severe disability in GBS. *J Neuroimmunol* 2007; **182**: 212-218.
- 11) Hongo Y, Kaida K, Komuta Y, et al. Cholesterol-added antigens can enhance antiglycolipid antibody activity: Application to antibody testing. *J Neuroimmunol* 2021; **356**: 577580.
- 12) Kanzaki M, Kaida K, Ueda M, et al. Ganglioside complexes containing GQ1b as targets in Miller Fisher and Guillain-Barré syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; **79**: 1148-1152.
- 13) Uchibori A, Gyohda A, Chiba A. Ca(2+)-dependent anti-GQ1b antibody in GQ1b-seronegative Fisher syndrome and related disorders. *J Neuroimmunol* 2016; **298**: 172-177.
- 14) 荻野美恵子, 入江幸子, 金沢直美ほか. 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, p.149-151, 2009.
- 15) Thomma RCM, Fokke C, Walgaard C, et al. High and Persistent Anti-GM1 Antibody Titers Are Associated With Poor Clinical Recovery in Guillain-Barré Syndrome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2023; **10**: e200107.
- 16) Kaida K, Kusunoki S, Kanzaki M, et al. Anti-GQ1b antibody as a factor predictive of mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2004; **62**: 821-824.
- 17) Kaida K, Morita D, Kanzaki M, et al. Anti-ganglioside complex antibodies associated with severe disability in GBS. *J Neuroimmunol* 2007; **182**: 212-218.

参考にした二次資料: Web 参照

糖脂質抗体以外にギラン・バレー症候群と関連する免疫学的マーカーはあるか？

回答

- ギラン・バレー症候群急性期の脳脊髄液における interleukin-8 高値が、急性発症した慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（CIDP）との鑑別において有用であるとの報告がある。
- ギラン・バレー症候群急性期の脳脊髄液 neurofilament light chain 高値は長期的予後の予測に有用である可能性が指摘されている。

背景・目的

GBS の診療において有用な免疫学的マーカーの存在について最近の知見を総括する。

解説・エビデンス

脳脊髄液のバイオマーカーに関して、軸索障害に関連するもの（neurofilament heavy chain, tau）、神経細胞体・グリアに関連するもの（neuron specific enolase, 14-3-3 蛋白, S100B, hypocretin-1）、免疫学的マーカーに関するもの（ケモカイン、補体, tumor necrosis factor, interleukin など）、髄液蛋白の構成内容の変化に関するプロテオーム解析の報告がある¹⁾。主として神経軸索に局在する tau 蛋白と neurofilament heavy chain (NFH) は回復不良群で脳脊髄液中の濃度が有意に高値であり^{2,3)}、軸索障害の程度との関連が推定されている。neuron specific enolase (NSE) 高値と回復遅延との関連も報告されている⁴⁾。グリアのマーカーである glial fibrillary acidic protein (GFAP) は回復不良と関連はなく³⁾、その病的意義は不明である^{5,6)}。ナルコレプシーで低下する hypocretin-1 (orexin) に関して、検出感度以下の著しい低下を示した GBS 2 例において、日中の過剰傾眠を含む睡眠異常がみられている⁷⁾。脳脊髄液 14-3-3 蛋白が GBS で高率に検出されることが報告され (76% ; 29/38 例)⁸⁾、陽性群は有意に男性に多く年齢も高いが、重症度・電気生理学的所見には差は認められなかった。

髄鞘の構成成分であるスフィンゴミエリン (sphingomyelin : SM) が、typical CIDP 35 例, atypical CIDP 18 例, acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (AIDP) 12 例における脳脊髄液の検討で、非脱髄疾患 85 例と比較して有意に高値であった⁹⁾。血清中では有意な増加はみられていない。AIDP の脳脊髄液 SM 値は軸索型 GBS より高値であり、AIDP において SM 高値は重症度の高さと相関することが示されている。脳脊髄液中のサイトカインに関しては、Th17 pathway の IL-6, IL-17A, IL-22 の有意な上昇がみられるが¹⁰⁾、入院時の機能障害度、電気生理所見との相関はみられなかった。最近のメタ解析でも、正常対照と比較して脳脊髄液 IL-17 は GBS において有意に高値である¹¹⁾。最近、脳脊髄液 IL-8 を GBS と急性発症 CIDP で比較した後方視的解析において¹²⁾、GBS では CIDP より有意に高値であることが示され

ている (平均 83.9 vs. 41.0 pg/mL, $p < 0.001$). 特に AIDP は他の GBS 亜型より高値であった (平均 101.8 vs. 53.7 pg/mL). カットオフ値を 70 pg/mL とすると, AIDP は特異度 100%, 感度 78.8% (陽性的中率 100%, 陰性適中率 46.2%) で急性発症 CIDP と鑑別できることが示されている¹³⁾.

脳脊髄液中の neurofilament light chain (NfL), GFAP と GBS の臨床的予後を後方視的に検証した報告では, 最重症期の NFL と GFAP は, 予後不良例 3 名において予後良好群 15 名に比して有意に高かった¹³⁾. 長期間の観察において, NfL 高値はより顕著な運動機能障害と QOL の低さに関連していたことから, GBS 急性期の脳脊髄液 NfL 高値は長期的予後の予測に有用である可能性が指摘されている.

文献

- 1) Brettschneider J, Petzold A, Süßmuth S, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in Guillain-Barré syndrome - where do we stand? *J Neurol* 2009; **256**: 3-12.
 - 2) Jin K, Takeda A, Shiga Y, et al. CSF tau protein: a new prognostic marker for Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2006; **67**: 1470-1472.
 - 3) Petzold A, Brettschneider J, Jin K, et al. CSF protein biomarkers for proximal axonal damage improve prognostic accuracy in the acute phase of Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 2009; **40**: 42-49.
 - 4) Mokuno K, Kiyosawa K, Sugimura K, et al. Prognostic value of cerebrospinal fluid neuron-specific enolase and S-100b protein in Guillain-Barré syndrome. *Acta Neurol Scand*. 1994; **89**: 27-30.
 - 5) Notturmo F, Caporale CM, De Lauretis A, et al. Glial fibrillary acidic protein: a marker of axonal Guillain-Barré syndrome and outcome. *Muscle Nerve* 2008; **38**: 899-903.
 - 6) Petzold A, Rosengren L, Verbeek MM, et al. Glial fibrillary acidic protein in Guillain-Barré syndrome: Methodological issues. *Muscle Nerve* 2009; **39**: 711-712.
 - 7) Nishino S, Kanbayashi T, Fujiki N, et al. CSF hypocretin levels in Guillain-Barré syndrome and other inflammatory neuropathies. *Neurology* 2003; **61**: 823-825.
 - 8) Bersano A, Fiorini M, Allaria S, et al. Detection of CSF 14-3-3 protein in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2006; **67**: 2211-2216.
 - 9) Capodivento G, De Michelis C, Carpo M, et al. CSF sphingomyelin: a new biomarker of demyelination in the diagnosis and management of CIDP and GBS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021; **92**: 303-310.
 - 10) Debnath M, Nagappa M, Dutta D, et al. Evidence of altered Th17 pathway signatures in the cerebrospinal fluid of patients with Guillain-Barré Syndrome. *J Clin Neurosci* 2020; **75**: 176-180.
 - 11) Sun T, Chen X, Shi S, et al. Peripheral Blood and Cerebrospinal Fluid Cytokine Levels in Guillain-Barré Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurosci* 2019; **13**: 717.
 - 12) Breville G, Lascano AM, Roux-Lombard P, et al. Interleukin 8, a Biomarker to Differentiate Guillain-Barré Syndrome From CIDP. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; **8**: e1031.
 - 13) Axelsson M, Sjögren M, Andersen O, et al. Neurofilament light protein levels in cerebrospinal fluid predict long-term disability of Guillain-Barré syndrome: A pilot study. *Acta Neurol Scand*. 2018; **138**: 143-150.
- 参考にした二次資料: Web 参照

ギラン・バレー症候群で行われる画像検査にはどのようなものがあるか？

回答

- 神経 MRI または超音波検査は、非典型的な臨床像、経過を示すギラン・バレー症候群の診断において考慮される。
- 電気生理学的検査が困難な小児例では神経 MRI を考慮してもよい。

背景・目的

GBS の診断における画像検査、特に神経 MRI および超音波検査の有用性について検討する。

解説・エビデンス

GBS の急性期診断において有用な画像検査は、脊髄神経根のガドリニウム造影 MRI である。急性期の初回脊椎 MRI における脊髄神経根の造影効果の検出感度は高く、2つの前向き研究で 83%¹⁾ と 91%²⁾、5つの後ろ向き研究で 88~100%³⁻⁷⁾ である。また、初回の検査で造影効果が得られなかった症例でも繰り返しの MRI で造影効果が検出される場合がある^{3,4)}。しかしながら、少数例の検討であり、比較対照研究ではない。造影効果には、①前根のみの造影、②前根の造影が後根より顕著、③前根と後根の同程度の造影の3パターンがある^{2,3,6)}。40例の検討において、造影パターンと臨床病型・重症度との関連はみられていないが³⁾、一方で、8例の検討において、前根のみが造影された症例では感覚障害と感覚神経伝導検査の異常はなかったとの報告がある⁶⁾。造影効果の程度と臨床像との関連については、24例の前向き検討で、非造影・軽度造影群(10例)に比して顕著な造影群(14例)では下肢背部痛の頻度・下肢近位筋力低下の程度・重症度が有意に高く、発症後2カ月の時点で独歩可能な患者の割合が有意に少なかった¹⁾。また、造影効果の程度と治療反応性には関連はなかった¹⁾。造影効果の経時変化については、臨床症状の改善に並行して造影効果の減弱~消失がみられる^{2,8)}。これらの検討の多くは小児の報告であり、電気生理検査の困難な小児例においては有用な判断材料となる可能性がある。脊髄神経根、馬尾の MRI ガドリニウム造影効果は、GBS 急性期において高頻度に認められるものの特異的な所見ではなく、種々の疾患でもみられる⁵⁾。

GBS における神経超音波検査に関する研究も 17~50例と少数例での検討である。しばしば健康者を対照としており、ほとんどの研究は異常に対する客観的なカットオフ値を持たない。このような制限において、感度は 47~95%、特異度は 36~91%と報告されている⁹⁻¹⁷⁾。これらの研究で最も共通した所見は、上肢の神経近位(特に正中神経)と頸神経根に軽度の肥厚が存在することである。ただ小児例での検討はない。

GBS と急性発症の慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (chronic inflammatory demyelinat-

ing polyradiculoneuropathy : CIDP) を神経超音波で鑑別できる可能性も示唆されている^{10, 11, 13)}。33例のGBSと34例のCIDPにおける前向き解析では、CIDPのほうがより不均一な分布の肥厚を示し、発症後6ヵ月の時点でも神経肥厚がみられている¹¹⁾。

神経MRIまたは神経超音波検査はGBSの診断が不確実な場合にのみ考慮され、他の原因の除外に用いられるべきである。神経MRIや神経超音波検査での異常は神経根病変の特定に役立つが、この検査には診断特異性が欠けており、正常所見でもGBSを除外することはできない。カットオフ値を定義し、GBSおよびその類縁疾患が疑われる患者における診断特異性を評価するためのさらなる研究が必要である。

文献

- 1) Gorson KC, Ropper AH, Muriello MA, et al. Prospective evaluation of MRI lumbosacral nerve root enhancement in acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1996; **47**: 813-817.
- 2) Coşkun A, Kumandaş S, Paç A, et al. Childhood Guillain-Barré syndrome. MR imaging in diagnosis and follow-up. *Acta Radiol.* 2003; **44**: 230-235.
- 3) Yikilmaz A, Doganay S, Gumus H, et al. Magnetic resonance imaging of childhood Guillain-Barré syndrome. *Childs Nerv Syst* 2010; **26**: 1103-1108.
- 4) Mulkey SB, Glasier CM, El-Nabbout B, et al. Nerve root enhancement on spinal MRI in pediatric Guillain-Barré syndrome. *Pediatr Neurol* 2010; **43**: 263-269.
- 5) Smith N, Pereira J, Grattan-Smith P. Investigation of suspected Guillain-Barré syndrome in childhood: What is the role for gadolinium enhanced magnetic resonance imaging of the spine? *J Paediatr Child Health.* 2014; **50**: E72-E76.
- 6) Byun WM, Park WK, Park BH, et al. Guillain-Barré syndrome: MR imaging findings of the spine in eight patients. *Radiology* 1998; **208**: 137-141.
- 7) Zuccoli G, Panigrahy A, Bailey A, et al. Redefining the Guillain-Barré spectrum in children: neuroimaging findings of cranial nerve involvement. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; **32**: 639-642
- 8) Fuchigami T, Iwata F, Noguchi Y, et al. Magnetic resonance imaging of the cauda equina in two patients with Guillain-Barré syndrome. *Acta Paediatr Jpn* 1997; **39**: 607-610.
- 9) Grimm A, Decard BF, Axer H. Ultrasonography of the peripheral nervous system in the early stage of Guillain-Barré syndrome. *J Peripher Nerv Syst* 2014; **19**: 234-241.
- 10) Grimm A, Decard BF, Axer H, et al. The ultrasound pattern sum score - UPSS: a new method to differentiate acute and subacute neuropathies using ultrasound of the peripheral nerves. *Clin Neurophysiol* 2015; **126**: 2216-2225.
- 11) Grimm A, Oertl H, Auffenberg E, et al. Differentiation between Guillain-Barré syndrome and acute-onset chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuritis: a prospective follow-up study using ultrasound and neurophysiological measurements. *Neurotherapeutics* 2019; **16**: 838-847.
- 12) Grimm A, Rattay TW, Winter N, et al. Peripheral nerve ultrasound scoring systems: benchmarking and comparative analysis. *J Neurol* 2017; **264**: 243-253.
- 13) Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Behrendt V, et al. Bochum ultrasound score versus clinical and electrophysiological parameters in distinguishing acute-onset chronic from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2015; **51**: 846-852.
- 14) Kerasnoudis A, Pitarokoili K, Behrendt V, et al. Nerve ultrasound score in distinguishing chronic from acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Clin Neurophysiol* 2014; **125**: 635-641.
- 15) Grimm A, Decard BF, Schramm A, et al. Ultrasound and electrophysiologic findings in patients with Guillain-Barré syndrome at disease onset and over a period of six months. *Clin Neurophysiol* 2016; **127**: 1657-1663.
- 16) Zaidman CM, Al-Lozi M, Pestronk A. Peripheral nerve size in normal and patients with polyneuropathy: an ultrasound study. *Muscle Nerve* 2009; **40**: 960-966.
- 17) Zaidman CM, Harms MB, Pestronk A. Ultrasound of inherited vs. acquired demyelinating polyneuropathies. *J Neurol* 2013; **260**: 3115-3121.

参考にした二次資料：Web 参照

神経生検は有用か？

回答

- 腓腹神経生検によって炎症性病変・脱髄病変、軸索変性を検出できることがあるが、ギラン・バレー症候群に特異的な所見ではない。他の非侵襲的な診断手段があり、神経生検の診断的利用は勧められない。

背景・目的

GBS の診断における神経生検 (nerve biopsy) の有用性を検討する。

解説・エビデンス

GBS において診断目的で末梢神経組織の病理学的検討が行われることはまれである。腓腹神経生検の病理的所見に関して、7例の前向き検討で4例に脱髄性変化が散在してみられ、神経伝導検査で感覚神経活動電位が正常である症例では組織所見にも異常はみられなかった¹⁾。40例の検討では、38例で脱髄を主体とする変化を認め、そのうち13例では軸索変性も伴っていた²⁾。歴史的にはGBSの脱髄病変におけるCD4陽性T細胞集簇が注目されていたが³⁾、GBS 22例における腓腹神経生検の検討では、20例で神経内鞘に中央値5.5；0~104 cells/mm²、神経上膜では細静脈周囲に中央値19.5；3~178 cells/mm²のわずかなT細胞の浸潤がみられたのみで、マクロファージの浸潤が顕著であった(中央値308；192~816 cells/mm²)⁴⁾。10例の検討では、T細胞浸潤は2例、マクロファージの浸潤を伴った脱髄は7例、軸索変性は8例で認められた⁵⁾。GBS生検57例を対象としたこれまで最大規模の研究では、ほとんどの症例で活動性の脱髄病変が認められたにもかかわらず、神経内鞘内リンパ球浸潤はわずか5例に認めただけであった⁶⁾。著明な脱髄病変を解析したGBS剖検例においても神経内鞘内リンパ球浸潤はみられていない⁷⁾。本邦の全国調査では、1,752例の集計で105例に神経生検が行われ、脱髄28.6%、軸索変性7.6%、両者の混合8.6%、正常55.8%であり、過半数の症例で病理変化が検出されていない⁸⁾。11例の急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー患者における腓腹神経生検の解析によれば、発症初期のマクロファージ関連脱髄病変は、絞輪間部および絞輪部に局在している⁶⁾。また、一部の患者では、マクロファージがミエリン貪食を開始した部位は補体沈着部位と関連している可能性が示されている⁹⁾。

上記のように、GBSにおける生検神経の病理所見は必ずしもGBSに特異的なものではなく、生検を行ってもその所見から診断を下すことができない可能性が高い。生検時期や治療の影響も検討されることがなく、感覚神経の病理しか評価できないことも診断の限界となる。GBSの診断をより確実にするために神経生検を行うことは勧められないが、血管炎・サルコイドーシスなどの類似の急性末梢神経障害を呈する疾患の鑑別診断において、神経生検が必要となる場

合がある。

文献

- 1) Ropper AH, Wijdicks EFM, Truax BT. Guillain-Barré Syndrome (Contemporary Neurology Series 34), F.A.Davis, Philadelphia, p.39, 1991.
- 2) Guo Y, Wang C, Gao S, et al. Guillain-Barré syndrome: clinical analysis and pathological study on sural nerve biopsy of forty cases. *Chin Med J* 1997; **110**: 690-693.
- 3) Asbury AK, Arnason BG, Adams RD. The inflammatory lesion in idiopathic polyneuritis. Its role in pathogenesis. *Medicine* 1969; **48**: 173-215.
- 4) Schmidt B, Toyka KV, Kiefer R, et al. Inflammatory infiltrates in sural nerve biopsies in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating neuropathy. *Muscle Nerve* 1996; **19**: 474-487.
- 5) Hughes R, Atkinson P, Coates P, et al. Sural nerve biopsies in Guillain-Barré syndrome: axonal degeneration and macrophage-associated demyelination and absence of cytomegalovirus genome. *Muscle Nerve* 1992; **15**: 568-575.
- 6) Brechenmacher C, Vital C, Deminiere C, et al. Guillain-Barré syndrome: an ultrastructural study of peripheral nerve in 65 patients. *Clin Neuropathol* 1987; **6**: 19-24.
- 7) Kanda T, Hayashi H, Tanabe H, et al. A fulminant case of Guillain-Barré syndrome: topographic and fibre size related analysis of demyelinating changes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; **52**: 857-864.
- 8) 斎藤豊和, 有村公良, 納 光弘. ギラン・バレー症候群全国疫学調査—第二次アンケート調査の結果報告—。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 11 年度総括・分担研究報告書, p.83-84, 2000.
- 9) Koike H, Fukami Y, Nishi R, et al. Ultrastructural mechanisms of macrophage-induced demyelination in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; **91**: 650-659.

参考にした二次資料：Web 参照

第4章 ギラン・バレー症候群 <治療>

ギラン・バレー症候群の治療にはどのようなものがあるか？

回答

- ギラン・バレー症候群の治療には、免疫療法と支持療法がある。
- 免疫療法には血漿浄化療法と経静脈的免疫グロブリン療法がある。
- 支持療法には神経機能の回復を目的としたリハビリテーション治療と嚥下障害、呼吸不全、不整脈、血栓塞栓症など経過中に生じる合併症に対する治療がある。

背景・目的

GBS に対する治療にはどのようなものがあるかを理解する。

解説・エビデンス

GBS に対する治療の目的は、①疾患活動性を低下させ重症度を軽減し、機能回復を促進すること、②経過中に生じる合併症を予防、軽減することである。それぞれ免疫療法、支持療法が行われる。GBS に対する免疫療法として単純血漿交換法 (plasma exchange : PE) と IVIg が有効であり、一方で副腎皮質ステロイド薬の単独療法は無効であることが示されている。以下に GBS に対する PE, IVIg, ステロイド療法の治療効果に関するエビデンス、ならびにこれまでに行われたその他の免疫療法について概略を示す。PE, IVIg の有効性についての詳細 (CQ 15-1, CQ 16-1 参照)、ならびに支持療法については各項に譲る (Q&A 18-1~18-11 参照)。

1) 血漿浄化療法, 経静脈的免疫グロブリン療法, 副腎皮質ステロイド薬

免疫療法のうち、血漿浄化療法 (plasmapheresis : PP) について北米、フランスで RCT に基づく PE の有効性が示され、それらを含む GBS 649 例を対象とした Cochrane レビューの結果が示されている¹⁾。PE は対症療法に比較して有意に運動機能の回復の促進などを示すことが明らかとされている (CQ 15-1 参照)。IVIg について PE を対照とした RCT が行われている²⁾。PE と IVIg とは重症度の軽減において同等の治療効果を示すことが確認されている (CQ 16-1 参照)。一方、副腎皮質ステロイド薬の有効性は否定されている。Cochrane レビューでは、少なくとも経口・点滴静注副腎皮質ステロイド薬の単独療法は RCT の結果から無効であることが示されている³⁾ (CQ 17-1 参照)。

2) その他, 最近の治療

PE をはじめとする PP, IVIg, 副腎皮質ステロイド薬以外の治療として、これまでにインターフェロン β -1a⁴⁾、BDNF (brain-derived neurotrophic factor)⁵⁾、脳脊髄液濾過療法⁶⁾ の治療報告があるが、いずれも明らかな治療効果は確認されていない。有効性が示されたものとして中国

の薬草 Tripterygium polyglycosied による治療報告⁷⁾がある。症例報告ではミコフェノール酸モフェチル⁸⁾、アザチオプリン⁹⁾、シクロホスファミド¹⁰⁾、OKT3モノクローナル抗体¹¹⁾などの治療報告があるが、いずれも明らかな効果は示されていない。

最近では、抗補体 C5 モノクローナル抗体、A 群溶血性レンサ球菌が産生する酵素である IgG-degrading enzyme of *Streptococcus pyogenes* (IdeS) の臨床応用が試みられている。

補体治療薬は、GQ1b 抗体の腹腔内投与による呼吸筋麻痺のマウス動物モデルにおいてエクリズマブが神経終末における膜侵襲複合体の沈着と障害を抑制し、呼吸筋麻痺を軽減したとする報告に端を発する¹²⁾。GBS に対する IVIg へのエクリズマブの上乗せ効果と安全性に関する第 II 相試験 (JET-GBS study) では、副次評価項目である 24 週時点での FG 1 以下 (走行可能) の患者の割合がエクリズマブ群において有意に高く、同薬の IVIg へのの上乗せ効果が期待された¹³⁾。しかし、本邦で行われた第 III 相試験では IVIg へのエクリズマブの上乗せ効果は示されていない¹⁴⁾ (Q&A 17-4 参照)。

IdeS は免疫グロブリンを Fab と Fc 部分に切断する作用を利用した治療である。これまでに抗ガングリオシド抗体陽性の患者血清に IdeS の混合する *in vitro* の実験系においてガングリオシド固定 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) プレートでの補体の沈着が抑制されること¹⁵⁾、軸索障害型 GBS 動物モデルにおいて Ranvier 絞輪部での Nav channel の破壊や補体の沈着を抑制して軸索変性を軽減することが示されている¹⁶⁾。これらの結果から欧州を中心に 2019 年から第 II 相試験が実施されている。

文献

- 1) Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2: CD001798.
- 2) Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2019: CD002063.
- 3) Hughes RA, Brassington R, Gunn AA, et al. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016: CD001446.
- 4) Pritchard J, Gray IA, Idrissova ZR, et al. A randomized controlled trial recombinant interferon-beta 1a in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2003; 61: 1282-1284.
- 5) Bensa S, Hadden RD, Hahn A, et al. Randomized controlled trial of brain-derived neurotrophic factor in Guillain-Barré syndrome: a pilot study. *Eur J Neurol* 2000; 7: 423-426.
- 6) Wollinsky KH, Hülser PJ, Brinkmeier H, et al. CSF filtration is an effective treatment of Guillain-Barré syndrome: a randomized clinical trial. *Neurology* 2001; 57: 774-780.
- 7) Zhang X, Xia J, Ye H. Effect of Tripterygium polyglycoside on interleukin-6 in patients with Guillain-Barré syndrome. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2000; 20: 332-334.
- 8) Garssen MP, van Koningsveld R, van Doorn PA, et al. Treatment of Guillain-Barré syndrome with mycophenolate mofetil: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1012-1013.
- 9) Yuill GM, Swinburn WR, Liversedge LA. Treatment of polyneuropathy with azathioprine. *Lancet* 1970; 2: 854-856.
- 10) Ahuja GK, Mohandas S, Virmani V. Cyclophosphamide in Landry-Guillain-Barré syndrome. *Acta Neurologica* 1980; 2: 186-190.
- 11) Feasby TE. Treatment of Guillain-Barré syndrome with anti-T cell monoclonal antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 51-54.
- 12) Halstead SK, Zitman FM, Humphreys PD, et al. Eculizumab prevents anti-ganglioside antibody-mediated neuropathy in a murine model. *Brain* 2008; 131: 1197-1208.
- 13) Misawa S, Kuwabara S, Sato Y, et al. Safety and efficacy of eculizumab in Guillain-Barré syndrome: a multicentre, doubleblind, randomised phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2018; 17: 519-529.
- 14) 桑原 聡, 三澤園子, 石田裕一ほか. Efficacy and Safety of Eculizumab in a Phase 3 Trial in Guillain-Barré Syndrome. 第 64 回日本神経学会学術大会抄録集 Pe-012-1 (会議録), 千葉, 2023.
- 15) Takahashi R, Yuki N. Streptococcal IdeS: therapeutic potential for Guillain-Barré syndrome. *Sci Rep* 2015;

5: 10809.

- 16) Wang Y, Shi Q, Lv H, et al. IgG-degrading enzyme of *Streptococcus pyogenes* (IdeS) prevents disease progression and facilitates improvement in a rabbit model of Guillain-Barré syndrome. *Exp Neurol* 2017; **291**: 134-140.

参考にした二次資料：Web 参照

どのようなギラン・バレー症候群に免疫療法を考慮するか？

回答

- 発症 4 週以内で歩行不能 (FG 4 以上), あるいは歩行可能だが急速な進行性の経過, 嚥下困難や自律神経障害などの予後不良因子を有するギラン・バレー症候群に免疫療法を考慮する。
- 発症 2 週以内で FG 1 かつ病状が安定しているが緩徐な進行を示すギラン・バレー症候群に免疫療法を考慮してよい。
- 初回治療で効果不十分, あるいは治療関連変動を示すギラン・バレー症候群では再度の免疫療法を考慮してよい。

背景・目的

免疫療法を考慮する GBS 症例について理解する。

解説・エビデンス

1) 初回治療として免疫療法を考慮するギラン・バレー症候群

GBS に対する免疫療法について, RCT による有効性が確認されている免疫療法は単純血漿交換法 (plasma exchange : PE) と IVIg がある^{1,2)}。一方, このような免疫療法の有効性は RCT で対象とされた症例の重症度, 治療開始時期によって異なる。したがって, 免疫療法を考慮すべき GBS は RCT で対象とされた臨床的な特徴を有する症例であると考えられる。以下に RCT で示された PE と IVIg の有効性と重症度, 治療開始時期について記す。

PE の有効性に関する RCT では, GBS 発症から 4 週以内に開始された場合, 支持療法のみの場合と比較して FG が 1 段階改善するまでの時間, 独歩可能となるまでの時間, 6 ヶ月後の予後の点において有意な改善が示されている。とりわけ 1 週以内に開始された場合, 人工呼吸器装着例において有効性が高いことが報告されている^{3,4)}。一方で, 発症から 2 週以内において FG 1 と極めて軽症である症例, 発症から 2~4 週において軽症 (FG 1~2) かつ嚥下障害や自律神経障害のような予後不良因子を伴わない症例, あるいは発症 4 週以上経過した症例に対する PE の有効性に関する RCT は示されていない。

これらの結果から免疫療法を考慮すべき GBS 症例は以下のようにまとめられる (5-1. 免疫治療アルゴリズムの図参照)。IVIg の有効性に関する RCT は PE を対照として非劣性が示されていることから考慮すべき GBS は PE と同様である²⁾。

- 発症 4 週以内で歩行不能な症例 (FG 4 以上), あるいは歩行可能だが急速な進行性の経過を呈する症例, 嚥下困難や自律神経障害などの予後不良因子を有する症例 (免疫治療アルゴリズム図②, ④に対応)
- 発症 2 週以内で FG 1 かつ病状が安定しているが緩徐な進行を示す症例では PE は検討され

る(免疫治療アルゴリズム図①に対応)

- 発症2~4週でFG1~2にとどまる軽症例では血漿浄化療法は推奨されない(免疫治療アルゴリズム図③に対応)

2) 再度の免疫療法を考慮するギラン・バレー症候群

再度の免疫療法を考慮する GBS には、①初回治療で効果不十分である症例、②治療関連変動(treatment related fluctuation : TRF)を示す症例がある。

①初回治療で効果不十分である症例

治療抵抗性を示す症例、予後不良と想定される症例に対して免疫療法の再施行が有効であるとする強いエビデンスはない(5-1. 免疫治療アルゴリズム図参照)。しかしながら、初回の免疫療法のみでは不十分であると考えられる症例も存在するため⁵⁾、合併症などのデメリットに留意して免疫療法の再施行を考慮してもよい。IVIgを再施行する場合は、十分な投与間隔を空けるなど血栓症の予防に留意する^{5,6)}(Q&A 16-3, Q&A 18-7 参照)。

②TRFを示す症例

GBSの経過中にTRFは約10%の頻度で見られる⁷⁻⁹⁾。TRFを示すGBS症例では、IVIg追加治療が病状の安定化、予後の改善に寄与することから再度の免疫治療が考慮される¹⁰⁾(Q&A 16-3 参照)。

文献

- 1) Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2017; 2: CD001798.
- 2) Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2014; 2019: CD002063.
- 3) The Guillain-Barré syndrome study group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. Neurology 1985; 35: 1096-1104.
- 4) French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. Ann Neurol 1987; 22: 753-761.
- 5) Farcas P, Avnun L, Frisher S, et al. Efficacy of repeated intravenous immunoglobulin in severe unresponsive Guillain-Barré syndrome. Lancet 1997; 350: 1747.
- 6) Walgaard C, Jacobs BC, Lingsma HF, et al. Second IVIg course in Guillain-Barré syndrome patients with poor prognosis (SID-GBS trial): Protocol for a double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial. J Peripher Nerv Syst 2018; 23: 210-215.
- 7) Verboon C, Doets AY, Galassi G, et al. Current treatment practice of Guillain-Barré syndrome. Neurology 2019; 93: e59-e76.
- 8) Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, et al. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. Brain 2014; 137: 33-43.
- 9) Roodbol J, de Wit MY, van den Berg B, et al. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome in children and validation of the Brighton criteria. J Neurol 2017; 264: 856-861.
- 10) Kleyweg RP, van der Meché FG. Treatment related fluctuations in Guillain-Barré syndrome after high-dose immunoglobulins or plasma-exchange. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; 54: 957-960.

参考にした二次資料 : Web 参照

血漿浄化療法と経静脈的免疫グロブリン療法のどちらを選択すべきか？

回答

- ギラン・バレー症候群における血漿浄化療法と経静脈的免疫グロブリン療法のどちらを選択かは、症例個別の要因と医療施設の条件により総合的に判断される。

背景・目的

治療法の選択に際して、症例個別の要因と医療施設の条件にかかわる各治療の禁忌事項、有害事象を理解する。

解説・エビデンス

GBS に対する血漿浄化療法 (plasmapheresis : PP), IVIg はいずれも RCT により確立された有効な治療法であり、両者の治療効果は同等である^{1,2)}。

いずれの治療法を選択するかは、症例個別の要因と医療施設の条件により総合的に判断される。個々の症例における要因には全身状態や併存疾患・合併症があり、医療施設の条件には医療設備、治療手技の熟達度が含まれる。PP, IVIg の一方で禁忌事項、有害事象がこれらの要因・条件に相反する場合は相対的に他方が選択される。

1) 血漿浄化療法と経静脈的免疫グロブリン療法の禁忌事項

GBS 疾患自体に対して PP, IVIg の適応禁忌はないが、個々の症例の全身状態、併存疾患・合併症により適応禁忌が生じうる。

PP 禁忌として絶対禁忌には、①循環不全、②重篤な感染症、③出血傾向がある。他の禁忌事項として①アンジオテンシン II 受容体拮抗薬を服用中 (免疫吸着療法でブラジキニン・ショックが誘発される)、②妊娠、③小児・高齢者 (40kg 以下の低体重) などがある^{1,3)} (添付文書を参照)。PP 施行に伴う有害事象には、低血圧、敗血症、肺炎、バスキュラーアクセスに伴う合併症、低 Ca 血症などがある^{1,3)} (Q&A 15-2 参照)。

一方、IVIg の禁忌として絶対禁忌には、ヒト免疫グロブリンに対してショック、あるいは過敏反応・既往がある^{2,4-6)}。他の禁忌事項として①IgA 欠損症、②重篤な肝・腎不全、脳・心血管障害などの循環不全の既往、③過血清粘度 (高脂血症、クリオグロブリン血症、高 γ -グロブリン血症、糖尿病など)、④深部静脈血栓症の既往がある (添付文書を参照)。IVIg 施行における有害事象には、急性尿管細管壊死などの腎障害、心筋・脳虚血、悪心・嘔吐、髄膜炎などがある^{2,4-6)} (Q&A 16-2 参照)。

2) 血漿浄化療法と経静脈的免疫グロブリン療法の相対的な治療適応

上述のような禁忌事項，有害事象を踏まえてPP，IVIgのうち一方の治療を行うことが困難，あるいは禁忌に該当する場合に他方が相対的に選択される。

すなわち，小児，高齢者などの低体重を示す症例，高度の自律神経障害・循環不全，重篤な全身感染症を合併する症例ではPP施行は限定的であり，IVIgが選択される。一方でIgA欠損症，腎不全，脳心血管障害の合併例においてIVIgは施行が制限されるため，そのような症例ではPPが選択される。

3) 医療経済，治療継続

PPとIVIgの医療経済への影響の違いについて，IVIgによる治療と比較してPPによる治療を受けた症例では入院期間が約7.5日延長，入院費用が約46,000ドル増加，院内死亡が増加（オッズ比2.78）したとする報告がある⁷⁾。一方，GBSに対するPPのうち単純血漿交換法（plasma exchange：PE）PEとIVIgの治療関連有害事象についての比較検討では，PE群1.70%に比しIVIg群1.43%で2群間に有意な差はないこと（相対リスク比0.84，95%CI 0.54～1.30），治療中断にいたった症例は，PE群1.28%に比してIVIg群0.18%とIVIg群で明らかに治療中断症例が少ない（相対リスク比0.14，95%CI 0.05～0.36）ことが示されている¹⁾。これらのことからIVIgはPEと比較してより安全，簡便であり本邦の実臨床ではIVIgが選択されることが多い。

文献

- 1) Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **2**: CD001798.
 - 2) Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **2019**: CD002063.
 - 3) 日本アフェレシス学会（編）. アフェレシスマニュアル，第3版，秀潤社，東京，2010.
 - 4) Koch C. Blood, blood components, plasma and plasma products. In Dukes MNG, Aronson JR editors, *Meyler's Side Effects of Drugs*, Elsevier, Amsterdam, 2000.
 - 5) Dalakas MC. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular disease: evidence-based indications and safety profile. *Pharmacol Ther* 2004; **102**: 177-193.
 - 6) 濱口勝彦，野村恭一. ギラン・バレー症候群における献血ベニロン-Iの使用成績調査—中間報告—. *診療と新薬* 2006; **43**: 1175-1190.
 - 7) Beydoun HA, Beydoun MA, Hossain S, et al. Nationwide study of therapeutic plasma exchange vs intravenous immunoglobulin in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 2020; **61**: 608-615.
- 参考にした二次資料：Web 参照

血漿浄化療法はギラン・バレー症候群の治療に有用か？

推奨

- 単純血漿交換法はギラン・バレー症候群の治療に有用である。

[推奨提示 1A：推奨の強さ 1「強い推奨」、エビデンスの強さ A「強い」]

背景・目的

RCT に基づく PE の有効性について理解する。

解説・エビデンス

1) ギラン・バレー症候群に対する血漿浄化療法の有効性

現在、神経疾患を対象として用いられる血漿浄化療法 (plasmapheresis : PP) のモダリティに単純血漿交換法 (plasma exchange : PE), 二重濾過血漿分離交換法 (double filtration plasmapheresis : DFPP), 免疫吸着療法 (immunoadsorption plasmapheresis : IAPP), 選択的血漿交換法 (selective plasma exchange : SePE) がある¹⁻⁴⁾。GBS において各 PP の有効性が報告されているが、RCT に基づく有効性は PE のみで示されている。

2) GBS に対する単純血漿交換法

PP のうち、PE の治療効果に関する RCT が行われ、有効性が報告されている。1985 年に北米で行われた重症 GBS 245 例を対象とした RCT では、対照群と比較して PE 群において人工呼吸器の離脱・歩行可能までの期間が有意に短縮され、最終的な重症度が有意に低いことが示された⁵⁾。次いでフランスで行われた GBS 220 例を対象とした RCT では、PE 群において機能障害の改善までの期間、人工呼吸器の使用期間、介助歩行・自力歩行までの期間、入院期間が有意に優れていた⁶⁾。これらの RCT についてまとめた Cochrane レビューの結果によると対照群と比較して PE 群において下記のような有効性が示されている⁷⁾。

- 介助歩行可能になるまでの期間が短縮 (対照群 44 日 vs. PE 群 30 日)
- 介助なしで歩行が可能となるまでの期間が短縮
- 運動障害の回復し始める期間が短縮
- 4 週間後の回復率、改善度が高い
- 人工呼吸器の装着期間が短縮
- 1 年後の運動機能の完全回復率が良好、重篤な後遺症の頻度が低い
- 死亡率に関して対照群と有意な差なし

一方、発症後 2 週以内で FG 1 (独歩可能例) で安定している症例、あるいは発症後 2~4 週で FG 1~2 にとどまるような GBS 軽症例における PP の有効性に関する RCT はない。

3) PE 以外のモダリティによる血漿浄化療法の有効性

IAPP の有効性について PE あるいは IVIg を対照とした比較試験が行われている⁸⁻¹⁰⁾。IAPP 群 18 例, PE 群 26 例, IVIg 群 23 例を対象とした治療効果に関する RCT では, 4 週後の FG 1 段階以上の改善を示した症例の割合は IAPP 群 7/14 例 (50%), PE 群 15/21 例 (71%), IVIg 群 16/20 例 (80%) であり各群における有効性は示されたが, PE 群, IVIg 群と比較して IAPP 群の優位性はなかった。さらに 6~12 ヶ月後の FG や FG が 1 段階改善するまでの期間, 気管挿管の期間, 入院期間, 有害事象の出現頻度においても同様の結果であった¹¹⁾。他のモダリティと比較して IAPP では置換液を必要とせず比較的簡便に血漿浄化療法を施行できる利点がある。

DFPP の有効性について PE 群 39 例, DFPP 群 63 例における比較検討では, 両群において有意な FG の減少が認められたが, 治療効果を示すまでの平均日数 (5.6 日 vs. 7 日), FG 減少の程度の平均 (1.3 vs. 0.8) において PE 群が優位であった¹²⁾。

SePE については比較的最近の技術であり, GBS における有効性の報告は示されていない。SePE は血漿分離膜の孔径をフィブリノゲン (分子量約 32 万) と IgG (分子量約 16 万) との間の大きさに設定することにより, フィブリノゲンや血液凝固 13 因子 (分子量約 32 万) などの大分子の除去を抑え, IgG よりも小分子物質を効率的に除去する^{2,3)}。そのため凝固因子の除去が少なく, 短期間のうちに治療を繰り返し行うことができる利点がある。

このように RCT に基づく IAPP, DFPP, SePE の有効性は担保されていない。

文献

- 1) Lin Y, Oji S, Miyamoto K, et al. Real-world application of plasmapheresis for neurological disease: Results from the Japan-Plasmapheresis Outcome and Practice Patterns Study. *Ther Apher Dial* 2023; **27**: 123-135.
- 2) 山本裕子, 大久保 淳. 選択的血漿交換法. *日本アフェレシス学会雑誌* 2021; **40**: 473-479.
- 3) Ohkubo A, Okado T. Selective plasma exchange. *Transfus Apher Sci* 2017; **56**: 657-660.
- 4) Abe T, Matsuo H, Abe R, et al. The Japanese Society for Apheresis clinical practice guideline for therapeutic apheresis. *Ther Apher Dial* 2021; **25**: 798-799.
- 5) The Guillain-Barré syndrome study group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1985; **35**: 1096-1104.
- 6) French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 1987; **22**: 753-761.
- 7) Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; **2**: CD001798.
- 8) Haupt WF, Birkmann C, van der Ven C, et al. Apheresis and selective adsorption plus immunoglobulin treatment in Guillain-Barré syndrome. *Ther Apher* 2000; **4**: 198-200.
- 9) Okamiya S, Ogino M, Ogino Y, et al. Tryptophan-immobilized column-based immunoadsorption as the choice method for plasamapheresis in Guillain-Barré syndrome. *Ther Apher Dial* 2004; **8**: 248-253.
- 10) Seta T, Nagayama H, Katsura K, et al. Factors influencing outcome in Guillain-Barré syndrome: comparison of plasma adsorption against other treatments. *Clin Neurol Neurosurg*. 2005; **107**: 491-496.
- 11) Diener HC, Haupt WF, Kloss TM, et al; Study Group. A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol* 2001; **46**: 107-109.
- 12) Lyu RK, Chen WH, Hsieh ST. Plasma exchange versus double filtration plasamapheresis in the treatment of Guillain-Barré syndrome. *Ther Apher*. 2002; **6**: 163-166.

参考にした二次資料: Web 参照

血漿浄化療法はどのように施行するのか？

回答

●血漿浄化療法のモダリティのうち、ギラン・バレー症候群において RCT に基づく治療エビデンスが示されている単純血漿交換法を行う。

●単純血漿交換法は以下の施行条件が推奨される。

[適応症例]

●発症 4 週以内で歩行不能な症例 (FG 4 以上)、あるいは歩行可能だが急速な進行性の経過を呈する症例、嚥下困難や自律神経障害などの予後不良因子を有する症例に行う。ただし、著明な血圧変動や徐脈性不整脈など心血管系の自律神経障害を呈する症例では適応について慎重に検討する (Q&A 18-4 参照)。

●発症 2 週以内で FG 1 かつ病状が安定しているが緩徐な進行を示す症例では考慮してよい。

[施行回数]

●発症 4 週以内で歩行不能、歩行可能だが急速進行性の経過、嚥下困難、あるいは自律神経障害を伴う症例など中等症～重症例では単純血漿交換法 4～5 回/5～14 日間。

●発症 2 週以内で歩行可能な症例、あるいは緩徐な進行性の経過を呈する症例など軽症例に対して単純血漿交換法を施行する場合は 2 回。

[血漿処理量]

●1 回の血漿処理量 3L が目安であり、4～5 回の一連の単純血漿交換法により合計で 12～15L の血漿処理量を治療目標とする。

[置換液]

●単純血漿交換法の置換液はアルブミン溶液を用いる。

背景・目的

適応となる症例、施行回数、血漿処理量など GBS に対する血漿浄化療法 (plasmapheresis : PP) の実際について理解する。

解説・エビデンス

現在、神経疾患を対象として用いられる血漿浄化療法 (plasmapheresis : PP) のモダリティに単純血漿交換法 (plasma exchange : PE)、二重濾過血漿分離交換法 (double filtration plasmapheresis : DFPP)、免疫吸着療法 (immunoabsorption plasmapheresis : IAPP)、選択的血漿交換法 (selective plasma exchange : SePE) がある^{1~4)}。GBS に対する各 PP の有効性に関する報告がなされているが、RCT に基づく有効性が示されているのは PE のみである。したがって、GBS に対する PP として PE が最も推奨される。下記にあげる施行条件は PE のものである。

1) 適応症例

PEはGBS発症から4週以内に開始された場合、支持療法のみの場合と比較してFGが1段階改善するまでの時間、独歩可能となるまでの時間、6ヵ月後の予後の点において有意な治療効果が示されている。とりわけ1週以内に開始された場合、人工呼吸器装着例において有効性が高いことが報告されている^{5,6)}。一方で、発症から2週以内においてFG1と極めて軽症である症例、発症から2~4週において軽症(FG1~2)かつ嚙下障害や自律神経障害のような予後不良因子を伴わない症例、あるいは発症4週以上経過した症例に対するPEの有効性に関するRCTは示されていない。これらのことからPPの適応(PEを用いた場合)となりうるGBS症例は以下のようにまとめられる(5-1.免疫治療アルゴリズムの図参照)。

- 発症4週以内で歩行不能な症例(FG4以上)、あるいは歩行可能だが急速な進行性の経過を呈する症例、嚙下困難や自律神経障害などの予後不良因子を有する症例に行う(免疫治療アルゴリズム図②、④に対応)。ただし、著明な血圧変動や徐脈性不整脈など心血管系の自律神経障害を呈する症例では適応について慎重に検討する(Q&A 18-4参照)。
- 発症2週以内でFG1かつ病状が安定しているが緩徐な進行を示す症例ではPEは考慮してよい(免疫治療アルゴリズム図①に対応)。
- 発症2~4週でFG1~2にとどまる軽症例では血漿浄化療法は推奨されない(免疫治療アルゴリズム図③に対応)。

2) 施行回数

GBSに対するPE施行回数について重症度の違いによる比較検討がなされている。①中等症~重症例について人工呼吸器を必要としないが、歩行不能であるGBS304例を対象とした比較検討ではPE2回施行群(3日間)と比較し、4回施行群(9日間)において有効性が高い、②人工呼吸器を要した重症GBS161例を対象とした検討では、6回施行群(13日間)と4回施行群(9日間)において治療効果に差がない、③軽症例について歩行や自立が可能な軽症例のGBS91例を対象とした検討では、未治療群と比較してPE2回施行した群において良好な治療効果が認められている⁷⁾。したがって、中等症~重症例ではPE4回程度が至適な施行回数であり、軽症例ではPEを施行する場合は2回が目標であると考えられる。PEの施行回数は以下のようにまとめられる。

- 発症4週以内で歩行不能、歩行可能だが急速進行性の経過、嚙下困難、あるいは自律神経障害を伴う症例など中等症~重症例ではPE4~5回/5~14日間(免疫治療アルゴリズム図②、④に対応)。
- 発症2週以内で歩行可能な症例、あるいは緩徐進行性の経過を呈する症例など軽症例に対してPEを施行する場合は2回(免疫治療アルゴリズム図①に対応)。

3) 血漿処理量

PE1回あたりの血漿処理量は、RCTで用いられたPEの施行条件が目安となる⁸⁾。人工呼吸器を要した重症GBS161例を対象とした検討では、1回の血漿処理量3Lで4回、または6回のPEが施行されている。一方、人工呼吸器を必要としないが、歩行不能であるGBS304例を対象とした検討では、1回の血漿処理量3Lの施行条件で2回、あるいは4回のPEが施行され、有効性が示されている⁷⁾。これらのことからPEを施行する場合の1回の血漿処理量は以下が目標である。ただし、本邦では1回あたりの処理血漿の総量ではなくmL/kgなど個々の症例の体重

などによって個別に設定されることが多い⁹⁾。

○1回の血漿処理量は3Lが目安であり、4～5回の一連のPEにより合計で12～15Lの血漿処理量を治療目標とする（免疫治療アルゴリズム図①，②，④に対応）。

4) 置換液

PEにおいて置換液の違いによる有効性、有害事象についての検討がある。109例を対象として置換液としてアルブミン溶液群57例、新鮮凍結血漿（fresh frozen plasma：FFP）群52例との比較検討では、有効性に差はなかった。一方で有害事象の発現についてはFFP群でより多くみられた¹⁰⁾。このようなFFPによるアレルギー反応、感染症のほか、transfusion-related acute lung injury（TRALI）など重篤な有害事象を懸念して実臨床ではPEを行う場合の置換液はアルブミン溶液を用いることがほとんどである¹¹⁾。

5) 本邦における血漿浄化療法の保険適用

GBSに対するPPはFG4以上の場合に限り保険適用となり、実施回数は7回/月までとされている（一連の病態に対して3ヵ月間に限る）¹²⁾。

6) 血漿浄化療法の有害事象

PPに伴う有害事象は、①体外循環に起因するもの、②補充液・置換液、抗凝固薬に関連するもの、③その他に分けられる⁹⁾。①体外循環に起因する有害事象のうち、ブラッドアクセス関連有害事象に穿刺部位の血栓症、血腫、疼痛、神経損傷、気胸などがある。GBSなど下肢の運動麻痺がある症例では下肢静脈血栓症のリスクとなるため、ブラッドアクセスとして内頸静脈を選択することが望ましい。ほか体外循環に起因するものとして膠質浸透圧低下から有効循環血漿量が減少することによる施行中の血圧変動がある。②置換液に関連するものに血液製剤使用による感染症や前述のTRALIのほか¹¹⁾、FFP使用ではクエン酸反応に伴う低Ca血症がある。③その他にIAPPに特異的なものとして、ブラジキニン・ショックがある。これらは血漿処理量が1,500 mLを超えると吸着されたC5a、ブラジキニンが血漿中に遊離することによる。ほかアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬を服用中の症例ではトリプトファンカラムを用いたIAPPは禁忌である⁹⁾。ブラジキニンが体内に蓄積し、血管拡張や血管透過性が亢進することにより血圧低下をきたすためである。

文献

- 1) Lin Y, Oji S, Miyamoto K, et al. Real-world application of plasmapheresis for neurological disease: Results from the Japan-Plasmapheresis Outcome and Practice Patterns Study. *Ther Apher Dial* 2023; **27**: 123-135.
- 2) 山本裕子, 大久保 淳. 選択的血漿交換法. *日本アフエリシ学会雑誌* 2021; **40**: 473-479.
- 3) Ohkubo A, Okado T. Selective plasma exchange. *Transfus Apher Sci* 2017; **56**: 657-660.
- 4) Abe T, Matsuo H, Abe R, et al. The Japanese Society for Apheresis clinical practice guideline for therapeutic apheresis. *Ther Apher Dial* 2021; **25**: 798-799.
- 5) The Guillain-Barré syndrome study group. Plasmapheresis and acute Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1985; **35**: 1096-1104.
- 6) French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 1987; **22**: 753-761.
- 7) French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré Syndrome. *Ann Neurol* 1997; **41**: 298-306.
- 8) Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst*

Rev 2017; 2: CD001798.

- 9) 日本アフェレシス学会(編). アフェレシスマニュアル, 第3版. 秀潤社, 東京, 2010.
- 10) French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré syndrome. Efficiency of plasma exchange in Guillain-Barré syndrome: role of replacement fluids. *Ann Neurol* 1987; **22**: 753-761.
- 11) Bux J. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a serious adverse event of blood transfusion. *Vox Sang* 2005; **89**: 1-10.
- 12) 王子 聡, 清水泰輔, 佐々木裕介ほか. 保険診療とガイドラインにおけるアフェレシス: 神経疾患. *日本アフェレシス学会雑誌* 2022; **41**: 188-193.

参考にした二次資料: Web 参照

経静脈的免疫グロブリン療法はギラン・バレー症候群の治療に有用か？

推奨

- 経静脈的免疫グロブリン療法はギラン・バレー症候群の治療に有用である。

[推奨提示 1A：推奨の強さ 1「強い推奨」、エビデンスの強さ A「強い」]

背景・目的

RCT に基づく IVIg の有効性について理解する。

解説・エビデンス

GBS に対する IVIg の有効性に関する報告は 1988 年に一部の症例での有効性が報告されたことに端を発する¹⁾。のちに血漿浄化療法 (plasmapheresis : PP, ほとんどの RCT で単純血漿交換法 [plasma exchange : PE] が比較対照) を比較対照とした複数の RCT が行われ、PE と比較した IVIg の非劣性が確認されている。これまでに報告された 7 つの RCT についてまとめた Cochrane レビューでは重症 GBS 症例 623 例を対象として下記項目について IVIg の有効性が示され、結論として IVIg は PE と同等に GBS の回復を促進すると述べられている²⁾。

1) FG 1 段階以上の改善を示す症例の割合

治療から 4 週後において FG 1 段階以上の改善を示す症例の割合について検討した RCT のうち代表的なものを以下に示す。

発症から 2 週以内の独歩不能な重症 GBS 150 例を対象として IVIg 群と PE 群とを比較した RCT では、FG が 1 段階以上改善した症例の割合は IVIg 群 53%、PE 群 34% と IVIg 群において有意に多いことが示された。一方で発症 6 ヶ月後において FG 1 段階以上の改善度を示した症例の割合についての検討では IVIg の明らかな優位性はなかった。IVIg は PE と比較し同等以上の治療法であると結論づけられている³⁾。

FG 2 以上の重症度を示す 14 歳以上の GBS 50 例を対象とした RCT では、4 週間後において改善を示した症例の割合は IVIg 群 69%、PE 群 61% と両群で同程度であった。FG 1 段階改善するまでに要した日数の中央値は IVIg 群 14 日、PE 群 16.5 日と両群間で差はなかった⁴⁾。

発症 2 週以内の重症 GBS 53 例を対象とし、IVIg 群と PP 群 (PE/DFPP/IAPP の混在) の本邦 RCT では、4 週間後の FG 改善度の平均値は IVIg 群 1.0、PP 群 1.4 であり、4 週間後に FG 1 段階以上の改善を示した症例の割合は IVIg 群 61%、PP 群 65% であった。一方で FG 1 段階改善までの日数の平均は IVIg 群 14 日、PP 群 20 日であり、両群間で有意な差はなかった⁵⁾。

GBS 74 例を対象とし IVIg 群、PE 群、IAPP 群の 3 群における RCT では 4 週間後の FG 1 段

階以上の改善を示した症例の割合はIVIg群80%、PE群71%、IAPP群50%であり、FG1段階改善日数、人工呼吸器の使用期間、入院期間の平均において3群間に有意な差はなかった⁶⁾。

2) 発症4週間後の障害改善度

発症14日以内の独歩不能GBS383例を対象としてIVIg群、PE群、PE+IVIg併用療法群(PE+IVIg、PEが先行)のFG改善度についてのRCTではIVIg群0.8、PE群0.9、PE+IVIg群1.1であり、群間に有意な差はないことが明らかとされた。このことから発症4週後におけるIVIgとPEによる治療効果は同等であり、PE+IVIg併用療法の意義は乏しいと述べられている⁷⁾。

3) 入院期間、人工呼吸器の装着離脱までの期間

GBS383例を対象としたIVIgとPE、PE+IVIg(PEが先行)の治療効果についての検討において入院期間の日数の中央値はPE群63日、IVIg群53日、IVIg+PE群51日と3群間で差はなく、人工呼吸器の離脱までの日数の中央値においてもPE群29日、IVIg群26日、PE+IVIg群18日と群間差はなく、これらの点においてもIVIgとPEによる治療効果は同等であった⁷⁾。

文献

- 1) Kleyweg RP, van der Meché FGA, Meulstee J. Treatment of Guillain-Barré syndrome with high dose gammaglobulin. *Neurology* 1983; **38**: 1639-1641.
- 2) Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **2019**: CD002063.
- 3) van der Meché FGA, Schmitz PIM and Dutch Guillain-Barré study group. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *Dutch Guillain-Barré Study Group. N Engl J Med* 1992; **326**: 1123-1129.
- 4) Bril V, Ilse WK, Pearce R, et al. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1996; **46**: 100-103.
- 5) Nomura K, Hamaguchi K, Hosakawa T, et al. A randomized control trial comparing intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in Guillain-Barré syndrome. *Neurological Therapeutics* 2001; **18**: 69-81.
- 6) Diener HC, Haupt WF, Kloss TM, et al. Study Group. A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol* 2001; **46**: 107-109.
- 7) Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997; **349**: 225-230.

参考にした二次資料：Web 参照

経静脈的免疫グロブリン療法はどのように施行するのか？

回答

- ギラン・バレー症候群に対する経静脈的免疫グロブリン療法は、以下の条件で使用する。

[適応症例]

- 発症 4 週以内で歩行不能な症例 (FG 4 以上), あるいは歩行可能だが急速な進行性の経過を呈する症例, 嚥下困難や自律神経障害などの予後不良因子を有する症例に使用する。
- 発症 2 週以内で FG 1 かつ病状が安定しているが緩徐な進行を示す症例で考慮してよい。

[投与量・投与回数]

- 400 mg/kg を 1 日量として 5 日間の点滴静注を行う (添付文書を参照)。

背景・目的

GBS に対する IVIg による治療の実際について理解する。

解説・エビデンス

1) 経静脈的免疫グロブリン療法の適応症例

IVIg は GBS 発症から 2 週以内に治療が開始された場合、単純血漿交換法 (plasma exchange : PE) と比較して FG が 1 段階改善するまでの時間、発症 4 週間後の障害改善度、入院期間・人工呼吸器の装着離脱までの期間において PE と同等の有効性を示すことが確認されている¹⁻⁶⁾。これらのことから IVIg の適応となりうる GBS 症例は PE と同様に以下のようにまとめられる (5-1. 免疫治療アルゴリズムの図参照)。

- 発症 4 週以内で歩行不能な症例 (FG 4 以上), あるいは歩行可能だが急速な進行性の経過を呈する症例, 嚥下困難や自律神経障害などの予後不良因子を有する症例に使用する (免疫治療アルゴリズム図 ②, ④に対応)。
- 発症 2 週以内で FG 1 かつ病状が安定しているが緩徐な進行を示す症例では IVIg は考慮してよい (免疫治療アルゴリズム図 ①に対応)。
- 発症 2~4 週で FG 1~2 にとどまる軽症例では IVIg は推奨されない (免疫治療アルゴリズム図 ③に対応)。

2) 投与量・投与回数

IVIg 投与量について、特発性血小板減少性紫斑病に対する 2,000 mg/kg の治療経験に基づき、1 回 400 mg/kg で 5 日間の連日点滴静注する方法が標準化されている。IVIg 総投与量について GBS 39 例を対象として 400 mg/kg/日・3 日間と 6 日間で介助歩行に回復するまでの時間について比較検討が行われている⁷⁾。結果、GBS 39 例全体を対象とした場合には両群に差はみられな

かったが、人工呼吸器装着例に限定した場合に限り3日間1.2g/kg群と比較して6日間2.4g/kg群においてより早期に改善したことが報告されている。しかし、これは小数例での検討にとどまり、総投与量の決定における統計学的な差異は明らかではない。

3) 有害事象

IVIgの主な有害事象は、頭痛、発熱、筋痛、血圧低下、髄膜炎、蕁麻疹、皮疹である。まれに急性腎不全、血栓塞栓症、汎血球減少症、ショック、アナフィラキシーなどがみられることもある^{8,9)}。GBS 620例を対象としたIVIgの安全性に関する本邦報告では¹⁰⁾、有害事象は203例(32.7%)に認められ、頭痛、悪心、発疹、発熱が多く、検査値異常としては肝機能障害、好中球減少、白血球減少、血小板減少、好酸球増加の頻度が多いことが示されている。有害事象のうち重篤なものについては26例(4.2%)32件であり、無菌性髄膜炎(5例)、肝機能異常(5例)、好中球減少(5例)、白血球減少(3例)、代謝性アシドーシス(2例)などがあり、その他、脳梗塞、痙攣、低酸素症、くも膜下出血、可逆性白質脳症候群、深部静脈血栓症、肺梗塞などもみられた。

GBSに対するPEとIVIgの治療関連有害事象についての比較検討では、PE群1.70%に比しIVIg群1.43%で2群間に有意な差はないこと(相対リスク比0.84, 95%CI 0.54~1.30)、治療中断にいたった症例は、PE群1.28%に比してIVIg群0.18%とIVIg群で明らかに治療中断症例が少ない(相対リスク比0.14, 95%CI 0.05~0.36)ことが示されている¹⁾。IVIgはPEと比較してより安全、簡便であることから実臨床ではIVIgが選択されることが多い。

文献

- 1) Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; **2019**: CD002063.
- 2) van der Meché FGA, Schmitz PIM and Dutch Guillain-Barré study group. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *Dutch Guillain-Barré Study Group. N Engl J Med* 1992; **326**: 1123-1129.
- 3) Bril V, Ilse WK, Pearce R, et al. Pilot trial of immunoglobulin versus plasma exchange in patients with Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1996; **46**: 100-103.
- 4) Nomura K, Hamaguchi K, Hosakawa T, et al. A randomized control trial comparing intravenous immunoglobulin and plasmapheresis in Guillain-Barré syndrome. *Neurological Therapeutics* 2001; **18**: 69-81.
- 5) Diener HC, Haupt WF, Kloss TM, et al. Study Group. A preliminary, randomized, multicenter study comparing intravenous immunoglobulin, plasma exchange, and immune adsorption in Guillain-Barré syndrome. *Eur Neurol* 2001; **46**: 107-109.
- 6) Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997; **349**: 225-230.
- 7) Raphael JC, Chevret S, Harboun M, et al. Intravenous immune globulins in patients with Guillain-Barré syndrome and contraindications to plasma exchange: 3 days versus 6 days. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; **71**: 235-238.
- 8) Koch C. Blood, blood components, plasma and plasma products. In Dukes MNG, Aronson JR editors, *Meyler's Side Effects of Drugs*, Elsevier, Amsterdam, 2000.
- 9) Dalakas MC. The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular disease: evidence-based indications and safety profile. *Pharmacol Ther* 2004; **102**: 177-193.
- 10) 濱口勝彦, 野村恭一. ギラン・バレー症候群における献血ベニロン-Iの使用成績調査—中間報告—. *診療と新薬* 2006; **43**: 1175-1190.

参考にした二次資料：Web参照

どのようなギラン・バレー症候群に再度の経静脈的免疫グロブリン療法を行うか？

回答

- 経静脈的免疫グロブリン療法の初回治療が効果不十分である症例、および治療関連変動を示すギラン・バレー症候群に再施行を考慮してよい。
- 経静脈的免疫グロブリン療法を再施行する場合は、十分な投与間隔を空けるなど血栓症の予防に留意する。

背景・目的

どのような症例にIVIg再試行が考慮されるかについて理解する。

解説・エビデンス

国際的多施設前向き観察研究である International GBS Outcome Study (IGOS) で検討された GBS 1,023 例のうち、重症 GBS 743 例を対象とした追加治療についての検討では、32%の症例で初回治療に抵抗性を示し、そのうち追加治療を受けた症例の割合は35%であった¹⁾。一方で初回免疫療法に反応を示したのちに再度増悪し、治療関連変動 (treatment related fluctuation : TRF) がみられた GBS 50 例では62%の症例でIVIgの再施行を受けていることが明らかとされている¹⁾。したがってIVIg再施行が考慮される症例は、①初回治療で効果不十分である症例、および②TRFを示す症例と考えられる。

1) 初回治療で効果不十分である症例

初回治療後も予後不良と予測される (7日後の modified Erasmus GBS Outcome Score (mEGOS) ≥ 6) GBS 93 例を対象として早期のIVIg再施行の有効性についてプラセボを対照とした二重盲検 RCT (SID-GBS trial) が行われた²⁾。その結果、エントリー後4週間における GBS 機能障害スコア (Hughes の機能グレード尺度 (FG)) の改善においてIVIg再施行の有効性は確認されなかった。一方でIVIg再施行に伴い血栓症の頻度が増加することが報告されている。この報告をもとに European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society (EAN/PNS) の新 GBS ガイドラインではIVIg再投与は推奨されていない。しかしながら、本試験では予後不良と予測された GBS のみを対象としていること、および初回IVIg開始日から7~9日後にIVIg再施行が投与されていることが、上記の結果につながった可能性も考えられる。一方で、個々の症例では初回投与後から2週間前後でのIVIg再施行が有効であったとする報告もある³⁾。したがって、初回治療で治療効果が不十分である症例、予後不良と想定される症例に対してIVIg再施行を考慮してもよい。

近年, IVIg 投与2週間後の血清 IgG 値と投与前の血清 IgG 値の差 (Δ IgG) や IVIg 投与開始2週間後あるいは治療前の血清アルブミン値が GBS 予後と関連することが報告されている⁴⁻⁶⁾。これらのバイオマーカーから予後不良と想定される症例に対して IVIg 再施行は検討されうるが, その際, たとえば免疫グロブリンの投与間隔を初回投与終了後から1週間程度空けるなど血栓症の予防に留意する (Q&A 18-7 参照)。再施行は発症から4週以内が望ましい^{3,7)}。

2) 治療関連変動

GBS の経過中に TRF が約 10% の頻度で見られる^{1,8,9)}。TRF の病態は疾患活動性が持続するなかで血漿浄化療法や IVIg の治療効果が減弱することが想定されている。GBS 147 例を対象とした TRF の頻度, IVIg 再投与の有効性についての検討では, 単純血漿交換法群 6/72 例, IVIg 群 8/74 例に TRF がみられたが, IVIg を繰り返すことで病状は安定することが示されている¹⁰⁾。TRF を示す GBS 症例では, 追加治療が予後の改善に寄与することが考えられる。

文献

- 1) Verboon C, Doets AY, Galassi G, et al. Current treatment practice of Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2019; **93**: e59-e76.
 - 2) Walgaard C, Jacobs BC, Lingsma HF, et al. Second IVIg course in Guillain-Barré syndrome patients with poor prognosis (SID-GBS trial): Protocol for a double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Peripher Nerv Syst* 2018; **23**: 210-215.
 - 3) Farcas P, Avnun L, Frisher S, et al. Efficacy of repeated intravenous immunoglobulin in severe unresponsive Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 1997; **350**: 1747.
 - 4) Kuitwaard K, de Gelder J, Tio-Gillen AP, et al. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 2009; **66**: 597-603.
 - 5) Fokkink WR, Walgaard C, Kuitwaard K, et al. Association of Albumin Levels With Outcome in Intravenous Immunoglobulin Treated Guillain-Barré Syndrome. *JAMA Neurol* 2017; **74**: 189-196.
 - 6) Oji S, Sugimoto K, Ishizuka K, et al. Pretreatment hypoalbuminemia is associated with severity and short-term outcome of in patients with Guillain-Barré Syndrome. *Peripheral Nerve* 2019; **30**: 90-96.
 - 7) 一般財団法人化学及血清療法研究所医薬安全管理部, 帝人ファーマ株式会社信頼性保証部門医薬医療情報部. ギラン・バレー症候群における献血ベニロン®- I の使用成績調査結果報告. *診療と新薬* 2013; **50**: 1103-1128.
 - 8) Fokke C, van den Berg B, Drenthen J, et al. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain* 2014; **137**: 33-43.
 - 9) Roodbol J, de Wit MY, van den Berg B, et al. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome in children and validation of the Brighton criteria. *J Neurol* 2017; **264**: 856-861.
 - 10) Kleyweg RP, van der Meché FG, Treatment related fluctuations in Guillain-Barré syndrome after high-dose immunoglobulins or plasma-exchange. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; **54**: 957-960.
- 参考にした二次資料: Web 参照

副腎皮質ステロイド薬の単独療法はギラン・バレー症候群の治療に有用か？

推奨

- 副腎皮質ステロイド薬単独でのギラン・バレー症候群の改善効果は否定されており，副作用が増加することも含めて施行すべきではない。

[推奨提示 1A：推奨の強さ 1「強い推奨」，エビデンスの強さ A「強い」]

- ただし，免疫チェックポイント阻害薬使用を背景に発症したギラン・バレー症候群様の症候を呈する症例に対してはその限りではない。

[推奨提示：なし]

背景・目的

血漿浄化療法や IVIg が GBS の標準治療として一般化する以前は，副腎皮質ステロイド薬投与が広く行われていたという背景がある。現時点での副腎皮質ステロイド薬の位置づけをあらためて評価し，同薬を用いた GBS 治療の可否について，単独療法の面から明らかにする。

解説・エビデンス

6つの RCT またはそれに準じた研究（経口副腎皮質ステロイド薬 4 研究と静注 2 研究）を対象としたシステマティックレビュー¹⁾では，プラセボと比較して 4 週間後の Hughes の機能グレード尺度 (FG) に有意な差はなく，副作用として糖尿病がステロイド投与群で有意に多かったという結論が得られている。このレビューで取り上げられた最初の RCT の研究²⁾では，無作為割り付けにより 21 例の患者にプレドニゾロン（経口プレドニゾロン 60mg を 1 週間，続いて 40mg 4 日間，30mg 3 日間，その後中止）を投与し，プラセボ群 19 例との間で 1 ヶ月，3 ヶ月，12 ヶ月の FG の改善度を比較検討している。この結果，1 ヶ月後，3 ヶ月後，12 ヶ月後の FG の改善度はいずれもプラセボ群が優っており（有意差なし），発症 1 週間以内の患者（ステロイド群 10 例，プラセボ群 6 例）でも，1 ヶ月後，3 ヶ月後の改善度は，プラセボ群が有意に良好であった。プレドニゾロン群で再発が 3 例（プラセボ群 0 例）みられた。これらの結果から副腎皮質ステロイド薬は GBS に対して無効かつ有害であるという結論が得られた。この研究以降に行われた経口副腎皮質ステロイド薬に関する比較的大規模な RCT としては，46 例の患者を経口プレドニゾロン群（40mg 隔日投与 2 週間，以後漸減）とプラセボにランダム割り付け化した研究³⁾があり，対照群との有意差はみられないとの結論が得られている。6 ヶ月後に完全回復する患者はプラセボ群に多い（54.5% vs. 41.7%）ことも記載されており，副腎皮質ステロイド薬は GBS に対して無効であるだけでなく，回復を遅延させるのではないかとコメントしている。

静注ステロイド薬単独療法に関する RCT は，Guillain-Barré Syndrome Steroid Trial Group に

よるメチルプレドニゾン静注群 (500 mg/日, 5日間) 124名とプラセボ群 118名を比較した研究⁴⁾が唯一のものである。FGの改善度その他いかなるパラメータにおいてもメチルプレドニゾン静注群とプラセボとの間に有意差はなく, GBS発症早期のメチルプレドニゾンパルス静注療法は効果がないと結論づけられた。

癌治療として近年広く用いられるようになった免疫チェックポイント阻害薬による副作用が免疫関連有害事象 (immune-related adverse events : irAE) として知られるようになり, GBS様の症候も irAEに含まれている。通常のGBSと異なり, irAEとして発症したGBS様の症状を呈する症例では副腎皮質ステロイド薬が奏効するとの指摘があり, 米国臨床腫瘍学会から出された irAEのガイドライン⁵⁾では, 免疫チェックポイント阻害薬の中止やIVIgまたは血漿浄化療法の実施に加え, メチルプレドニゾンパルス (1,000 mg/日, 5日間) が推奨されている。副腎皮質ステロイド薬の有効性や, そもそも irAEとして発症したGBS様の症状を呈する症例をGBSとして含めるかは今後の検証を待たねばならない。

文献

- 1) Hughes RA, Brassington R, Gunn AA, et al. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2016: CD001446.
- 2) Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkin GD, et al. Controlled trial of prednisolone in acute polyneuropathy. Lancet 1978; **312**: 750-753.
- 3) Singh NK, Gupta A. Do corticosteroids influence the disease course or mortality in Guillain-Barré syndrome? J Assoc Physicians India 1996; **44**: 22-24.
- 4) Double-blind trial of intravenous methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. Guillain-Barré Syndrome Steroid Trial Group. Lancet 1993; **341**: 586-590.
- 5) Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. Management of Immunotherapy-related toxicities, version 1. 2019. J Natl Compr Canc Netw 2019; **17**: 255-289.

参考にした二次資料 : Web 参照

経静脈的免疫グロブリン療法や血漿浄化療法と副腎皮質ステロイド薬の併用は有用か？

推奨

- 経静脈的免疫グロブリン療法と副腎皮質ステロイド薬併用は有効である根拠が乏しい。
[推奨提示 2B：推奨の強さ 2「弱い推奨」、エビデンスの強さ B「中程度」]
- 血漿浄化療法での副腎皮質ステロイド薬併用は推奨できない。
[推奨提示 2C：推奨の強さ 2「弱い推奨」、エビデンスの強さ C「弱い」]

背景・目的

GBS に対する副腎皮質ステロイド薬の単独療法の効果はほぼ否定されているが、標準治療に上乗せした形での副腎皮質ステロイド薬併用療法が議論されている。現時点での同薬併用の可否について検討する。

解説・エビデンス

1) IVIg と副腎皮質ステロイド薬の併用

IVIg (400mg/kg/日, 5日間) とメチルプレドニゾン静注 (500mg/日, 5日間) の併用療法と IVIg 単独療法を比較した多施設オープンスタディ¹⁾ で、投与 4 週間後の Hughes の機能グレード尺度 (FG) が併用群で有意に改善し、独歩可能になるまでの期間が短い傾向 (有意差なし) にあったという結果が得られた。これを受けて行われた RCT (併用群 113 例, IVIg+プラセボ群 112 例)²⁾ では、いずれの項目においても 2 群間に有意差は得られなかった。自立歩行が可能になる期間は併用群で短縮できる傾向はみられたが、有意差はない。別の試験 (症例対照) では、ピーク時に人工呼吸器管理を要する患者において、IVIg 単独治療と比べ IVIg と副腎皮質ステロイド薬静注の併用によって、4 週間までに改善 (FG や MRC sum score) する頻度が有意に低いとの結果が報告されている³⁾。ただし、この研究で投与された副腎皮質ステロイドの薬剤・用量は一定ではなく、この研究結果の解釈では留意すべき点である。わが国での多施設後方視的検討では、入院時に機能的予後不良と予測される症例のサブ解析で、IVIg 1 クール施行群と比べ IVIg+メチルプレドニゾンパルス併用群で 6 ヶ月後の FG が有意に良好であった⁴⁾。

上記のように、IVIg でのメチルプレドニゾンの併用効果については、RCT では有意な結果がみられておらず、症例によっては副腎皮質ステロイド薬の併用は有害である可能性を示す症例対照試験の報告もある。これらを考慮すると、わが国ではポジティブな結果が報告されているものの、併用療法に関して積極的には推奨できない。

2) 血漿浄化療法と副腎皮質ステロイド薬の併用

血漿交換法 (PE) (1回2~3L置換, 9回, 1ヵ月で施行) に経口プレドニゾン (100mg/日, 10日間, 以降漸減) を併用した群 12例と対症療法のみ群 13例を比較した RCT⁵⁾ では, 併用治療群と対症療法群との間にすべての評価項目 (4, 8, 12, 24週後に評価) で有意な改善はみられなかった. GBS に対する血漿浄化療法の効果はすでに確立していることから, プレドニゾンの併用が GBS を悪化させる方向に働いた可能性が指摘されている. 直接的に PE での副腎皮質ステロイド薬併用を検討した研究ではないが, GBS 245例 (事前に副腎皮質ステロイド薬を使用していた 29例を含む) を PE 群 122例と支持療法群 123例に割り付けた RCT⁶⁾ では, 副腎皮質ステロイド薬の事前使用はアウトカムに影響しなかったと結論づけられている.

免疫吸着法や二重膜濾過法などの血漿浄化療法に, 副腎皮質ステロイド薬を併用することの有用性に関して, 複数例を対象にした報告はない.

文献

- 1) Treatment of Guillain-Barré syndrome with high-dose immune globulins combined with methylprednisolone: a pilot study. The Dutch Guillain-Barré Study Group. *Ann Neurol* 1994; **35**: 749-752.
- 2) van Koningsveld R, Schmitz PI, Meche FG, et al. Effect of methylprednisolone when added to standard treatment with intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome: randomised trial. *Lancet* 2004; **363**: 192-196.
- 3) Wu X, Zhang B, Li C, et al. Short-term prognosis of mechanically ventilated patients with Guillain-Barré syndrome is worsened by corticosteroids as an add-on therapy. *Medicine (Baltimore)* 2015; **94**: e1898.
- 4) 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.
- 5) Mendell JR, Kissel JT, Kennedy MS, et al. Plasma exchange and prednisone in Guillain-Barré syndrome: a controlled randomized trial. *Neurology* 1985; **35**: 1551-1555.
- 6) McKhann GM, Griffin JW, Cornblath DR, et al. Plasmapheresis and Guillain-Barré syndrome: analysis of prognostic factors and the effect of plasmapheresis. *Ann Neurol* 1988; **23**: 347-353.

参考にした二次資料: Web 参照

経静脈的免疫グロブリン療法と血漿浄化療法の併用は有用か？

推奨

- 血漿交換法 (PE) 後に経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) を行うことによって症状・予後が改善される根拠は乏しく、PE 後の IVIg は推奨されない。
[推奨提示 2B：推奨の強さ 2「弱い推奨」、エビデンスの強さ B「中程度」]
- IVIg 後の PE は IVIg の効果を減弱させる可能性があり、施行しないほうがよい。
[推奨提示 2C：推奨の強さ 2「弱い推奨」、エビデンスの強さ B「弱い」]

背景・目的

2つの確立した免疫療法の併用によって、GBS に対する有効性がさらに増すか否かを検証する。

解説・エビデンス

血漿交換法 (PE) 群 (121 人, 50mL/kg/回, 5 回施行), IVIg (130 人, 400mg/kg/日, 5 日間), PE + IVIg 併用群 (128 人, PE 最終日に IVIg 開始) の 3 群間で比較した唯一の RCT¹⁾ では、重症度変化を含めた major outcome, secondary outcome のいずれの項目も 3 群間で有意差はみられなかった。PE 後に IVIg を追加する意義は乏しいとの結論が得られている。集中治療室に入室した Hughes の機能グレード尺度 (FG) 3 以上の 30 例を 2 群 (トリプトファンカラムによる免疫吸着法 (IAPP) のみ 10 例と IAPP 後 IVIg 施行 20 例) に分けて後方視的に解析した症例対照研究では、2 群間で治療前後の FG の変化に差はなく、FG 4 以上の症例についての解析でも 2 群間で差はなかった。併用療法が臨床の場で企図されるのは難治・重症例であると考えられることから重要な論文である²⁾。一方、血漿浄化療法群 (PE 11 例, IAPP 13 例) と IAPP + IVIg 併用群 (21 例, IAPP 施行後に IVIg 400mg/kg/日, 5 日間) を対象とした非ランダム化比較試験³⁾ では、入院時と第 28 病日の FG の変化 (改善) は併用群で有意に大きく、有意差はないが、入院日数は併用群で短い傾向がみられている。併用が有用であるとした唯一の比較試験 (非ランダム化) である。

IVIg ののちに PE を行った唯一の RCT⁴⁾ では、退院時の FG は IVIg 後 PE 群よりも IVIg 群でより低く、IVIg 後に PE を追加すると回復が悪いという結論がなされている。この後ろ向き研究での IVIg 終了から PE 開始までの期間は、平均 3.88~5.56 日と記載されており、ここでの PE 追加群での症状悪化は投与した IVIg が短期間のうちに除去されたためとも解釈できる。IVIg 無効と判断された例に、より長い間隔を置いて PE を追加した際の効果という観点からの研究はない。

文献

- 1) Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Lancet* 1997; **349**: 225-230.
- 2) Galdiks N, Dohmen C, Neveling M, et al. Selective immune adsorption treatment of severe Guillain-Barré syndrome in the intensive care unit. *Neurocrit Care* 2009; **11**: 317-321.
- 3) Haupt WF, Rosenow F, van der Ven C, et al. Sequential treatment of Guillain-Barré syndrome with extracorporeal elimination and intravenous immunoglobulin. *J Neurol Sci* 1996; **137**: 145-149.
- 4) Oczko-Walker M, Manousakis G, Wang S, et al. Plasma exchange after initial intravenous immunoglobulin treatment in Guillain-Barré syndrome: critical reassessment of effectiveness and cost-efficiency. *J Clin Neuromuscul Dis* 2010; **12**: 55-61.

参考にした二次資料：Web 参照

経静脈的免疫グロブリン療法，血漿浄化療法，副腎皮質ステロイド薬以外の免疫調整療法（治療法）は有用か？

回答

- 経静脈的免疫グロブリン療法，血漿浄化療法以外にギラン・バレー症候群に対する有効性が確立し，推奨できる治療法はない。

背景・目的

GBS は必ずしも予後良好な疾患ではなく，第一選択治療法である血漿浄化療法，IVIg にまさる治療手段の開発は常に試みられなければならない。現時点での新規治療法とその可能性について検討する。

解説・エビデンス

2020年に発表されたCochraneレビュー¹⁾ではIVIg，血漿浄化療法，副腎皮質ステロイド薬以外のRCTを検索し，IFN β -1a，BDNF，CSF filtration，Tripterygium polyglycoside，エクリズマブに関する計6つのRCTが見い出された。この6つのRCTのなかでも2つがエクリズマブとプラセボとを比較した研究であり，この2つのRCTを対象にメタ解析が実施されている。その結果，主要評価項目（ランダム化4週後での機能グレード尺度），副次評価項目のいずれに関しても，プラセボと比べエクリズマブの有効性を示す結果は得られなかった。ただし，サンプルサイズが小さく結果は不正確とのコメントが付記されている。メタ解析された2つのRCTのうちの1つであるICA-GBS Study²⁾では，GBS 8例がランダム化され，5例にエクリズマブを，2例にプラセボが投与された（1例は除外）。いずれの群でもIVIgと抗菌薬投与が合わせて行われた。その結果，エクリズマブの忍容性が確認されたものの，症例数が少なく，有効性に関して統計解析はできなかった。エクリズマブに関するもう1つのRCTはわが国で行われたJET-GBS Study³⁾であり，ICA-GBS Studyと同様のプロトコールを用いて23例にエクリズマブが，11例にプラセボが投与された（IVIgと抗菌薬投与は両群とも実施）。その結果，主要評価項目である「4週後でのFG 2以下」を達成したのは，エクリズマブ群61%，プラセボ群で45%とエクリズマブ群で高頻度であった。しかし，エクリズマブ群の当該信頼区間の下限値が閾値奏効割合の50%を下回っていたことから，同薬によるIVIg療法への上乗せ効果を検出できなかった。一方，副次評価項目のひとつである，「24週後でのFG 1以下」達成症例は，エクリズマブ群74%，プラセボ群で18%とエクリズマブ群で有意に高かった（ $p=0.004$ ）。この結果を受け，IVIg療法へのエクリズマブの上乗せ効果の有用性に関して，わが国で第Ⅲ相試験が実施されたが（2020年に発表されたCochraneレビュー¹⁾には含まれず），IVIgへエクリズマブを上乗せする効果は確認できなかった⁴⁾。

19例のGBS患者を対象としてIFN β -1a週3回の投与を行ったプラセボ対照RCTでは、4週間・24週間後の臨床スケールを評価したが、IFN β -1a投与群とプラセボ群の間に有意な差は得られなかった⁵⁾。10例のGBS患者を対象としたBDNF皮下注(25 μ g/kg/日を最大24週間投与)のプラセボ対照RCTでも、BDNF投与群とプラセボ群の間に有意な差はつかなかった⁶⁾。以下の2つの報告は、著者らが有効と判断を下しているRCTである。GBS患者37例を対象として17例をCSF filtration(髄腔内にカテーテルを留置し、1回30~50mLの脳脊髄液をフィルターで濾過して髄腔内へと戻す。1日平均5~6回の濾過を5~15日間継続)に、20例をPEにランダム割り付け化したRCTでは、4週目のHFGは両群間に有意差はなかった⁷⁾。CSF filtrationはPEと同等の効果があると結論づけているが、この論文ののち、GBSに対してCSF filtrationを行った分析疫学的研究、症例報告やケースシリーズは皆無である。Cochraneレビューではこの点に加えてCSF filtrationの有用性を示すには症例数が少な過ぎること、CSF filtrationは脊髄根の炎症を抑制することでGBSを改善するという理論に基づいているが、GBSでは神経幹や神経末端も炎症があり、この理論にも疑問があるとのコメントが記載されている。漢方薬であるTripterygium polyglycosideを副腎皮質ステロイド薬内服群と比較したRCTでは、8週後のdisability scoreがTripterygium polyglycoside内服群で有意に改善したと結論づけられている⁸⁾。Cochraneレビューはこの研究について、サンプル数が少なく、ブラインドがかかっているなどエビデンスとしてのグレードは非常に低いとコメントしている。上記のほか、IVIg+メチルプレドニゾンパルス療法にミコフェノール酸モフェチルを加える症例対照研究が行われているが、ミコフェノール酸モフェチルの効果については否定的な結果となっている⁹⁾。

上記以外に、IgGをFabとFcフラグメントに切断するシステインプロテアーゼ(IgG degrading enzyme of *Streptococcus pyogenes*: IdeS)に関して、IVIgへのアドオン治療薬として第II相試験が欧州で実施され¹⁰⁾、結果の発表が待たれている。

文献

- 1) Doets AY, Hughes RA, Brassington R, et al. Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2020: CD008630.
- 2) Davidson AI, Halstead SK, Goodfellow JA, et al. Inhibition of complement in Guillain-Barré syndrome: the ICA-GBS study. *J Peripher Nerv Syst* 2017; 22: 4-12.
- 3) 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.
- 4) 桑原 聡, 三澤園子, 石田裕一ほか. Efficacy and Safety of Eculizumab in a Phase 3 trial in Guillain-Barré Syndrome. 第64回日本神経学会学術大会 抄録集, Pe-012-1 (会議録).
- 5) Pritchard J, Gray IA, Idrissova ZR, et al. A randomized controlled trial of recombinant interferon-beta 1a in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2003; 61: 1282-1284.
- 6) Bensa S, Hadden RD, Hahn A, et al. Randomized controlled trial of brain-derived neurotrophic factor in Guillain-Barré syndrome: a pilot study. *Eur J Neurol* 2000; 7: 423-426.
- 7) Wollinsky KH, Hulser PJ, Brinkmeier H, et al. CSF filtration is an effective treatment of Guillain-Barré syndrome: a randomized clinical trial. *Neurology* 2001; 57: 774-780.
- 8) Zhang X, Xia J, Ye H. [Effect of Tripterygium polyglycoside on interleukin-6 in patients with Guillain-Barré syndrome]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2000; 20: 332-334.
- 9) Garssen MP, van Koningsveld R, van Doorn PA, et al. Treatment of Guillain-Barré syndrome with mycophenolate mofetil: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1012-1013.
- 10) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03943589

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03943589?term=Imlifidase&draw=2&rank=3>

参考にした二次資料: Web 参照

妊娠を伴うギラン・バレー症候群の治療はどのように行うか？

回答

- 妊娠合併ギラン・バレー症候群，特に重症例には経静脈的免疫グロブリン療法または血漿浄化療法の施行が望ましい。

背景・目的

妊婦に GBS が発症することはまれではない。妊娠合併 GBS の治療は通常の成人 GBS の標準的治療をそのまま採用してよいか，妊婦の GBS 治療の際に，児への影響を含めて考慮すべき点は何かを明らかにする。

解説・エビデンス

妊娠合併 GBS の治療に関する RCT や分析疫学的研究はなく，文献のエビデンスはケースシリーズと症例報告が主体である。まとまった報告としては，1990～2002 年にかけて発表された英文論文（計 30 例）をもとに記載された妊娠合併 GBS のレビュー¹⁾がある。30 例中 14 例に血漿交換法 (PE) (うち妊娠後期に発症した 5 例では帝王切開後に PE 施行) が行われており，2 例でIVIg 後に PE，1 例に副腎皮質ステロイド薬+IVIg，5 例にIVIg，8 例は特異的治療なしで経過観察された。胎児の予後については 3 例で記載がなく，妊娠 4，6，14 週の比較的妊娠早期の 3 例で人工妊娠中絶が行われている。1 例は母子ともに死亡，1 例でサイトメガロウイルス (CMV) による胎盤炎により死産している²⁾。分娩後に神経学的な問題がみられた例としては，CMV 感染後の重症 GBS 33 歳 (IVIg に追加して PE を施行) から生まれた新生児が GBS を発症したが，人工呼吸管理下にIVIgを施行されて軽快した例³⁾，重症 GBS 26 歳 (PE を施行) から floppy infant として生まれた (母親のベンゾジアゼピン系薬物使用のためと考えられている) が，生後 9 ヶ月の発達は正常であった例⁴⁾がそれぞれ記載されている。その他の 20 例は正常の新生児を出産している。いずれの症例も，治療に関連した副作用は記載されていない。このレビューの著者らは，妊娠中の GBS 発症は人工妊娠中絶の適応にならないこと，妊娠中のIVIg，PEとも母子いずれに対しても安全に行いうる治療法であることを述べている¹⁾。

セルビアの 1 施設からのケースシリーズ⁵⁾では，妊娠合併 GBS 5 例のうち 3 例で免疫治療 (IVIg) が実施され，4 例では発症 1 年後に寛解状態 (Hughes の機能グレード尺度 (FG) 0)，残り 1 例は軽度障害 (同 2) で，すべての出生児は発育に問題はなかった。日本からの 2 症例のケースシリーズ⁶⁾では，うち 1 例 (CMV 感染後の 25 歳例) に帝王切開ののち，免疫吸着法が行われ，軽快している。妊娠合併 GBS に対してIVIg，血漿浄化療法のどちらが優れているかを比較した研究はない。免疫グロブリン製剤の妊婦および児に対する安全性は確立していないが，循環血液量の低下などの胎児への影響が避けられる点でIVIgを推奨する意見が多い^{7,8)}。

妊婦に血漿交換法を行う際の留意点として、エキスパートオピニオンとして以下が報告されている⁹⁾：①左側臥位，②妊娠第2期と3期には生理的に血漿量が50%増加することに留意，③イオン化カルシウム値を頻回にモニターするとともに，血漿交換法中にはカルシウムの予防投与を考慮する，④血漿交換の前にフィブリノーゲン値をモニターする（妊娠中には正常値が50%高値である），⑤Rh陰性症例では血漿交換が終了したあとにRh免疫グロブリンを追加投与する（以前に予防投与しておいたRh免疫グロブリンは血漿交換によって除去されるため）。

文献

- 1) Chan LY, Tsui MH, Leung TN. Guillain-Barré syndrome in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; **83**: 319-325.
- 2) Mendizabal JE, Bassam BA. Guillain-Barré syndrome and cytomegalovirus infection during pregnancy. *South Med J* 1997; **90**: 63-64.
- 3) Luijckx GJ, Vles J, de Baets M, et al. Guillain-Barré syndrome in mother and newborn child. *Lancet* 1997; **349**: 27.
- 4) Gautier PE, Hantson P, Vekemans MC, et al. Intensive care management of Guillain-Barré syndrome during pregnancy. *Intensive Care Med* 1990; **16**: 460-462.
- 5) Ždraljević M, Radišić V, Perić S, et al. Guillain-Barré syndrome during pregnancy: a case series. *J Obstet Gynaecol Res* 2022; **48**: 477-482.
- 6) 荒木俊彦, 中田悠皓, 楠 進. 妊娠後期に発症した Guillain-Barré 症候群の2例. *臨床神経* 2010; **50**: 24-26.
- 7) 森 恵子, 祖父江 元. 妊娠・分娩と末梢神経障害. *神経内科* 2004; **61**: 49-55.
- 8) 野村恭一. 神経疾患に対する免疫グロブリン療法. *日本内科学会雑誌* 2007; **96**: 2046-2053.
- 9) Pacheco LD, Saad AF, Hankins GD, et al. Guillain-Barré Syndrome in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016; **128**: 1105-1110.

参考にした二次資料：Web 参照

小児ギラン・バレー症候群の治療はどのように行うか？

回答

- 小児ギラン・バレー症候群に対しては、血漿浄化療法、経静脈的免疫グロブリン療法とともに同等の有効性があり、重症例には推奨される治療法である。

背景・目的

小児 GBS の治療は成人 GBS の標準的治療をそのまま採用してよいか、小児での GBS 治療法選択の際に考慮すべき点は何かを明らかにする。

解説・エビデンス

小児に限定した論文はいずれも例数が少ないという問題点がある。成人 GBS の標準的治療法である血漿交換法 (PE)、IVIg はいずれも小児で有効性が確認されており、IVIg の有効性は複数の RCT で確認されている。小児 GBS 18 例 (7~14 歳, 平均 10.4 歳) を IVIg 9 例, 無治療 9 例に割り付けた RCT¹⁾ では、IVIg 群では筋力低下のピークから回復にかかる期間が有意に短く (IVIg 群平均 7.5 日, 対照 11.8 日), 病院滞在期間も有意に短縮された (IVIg 群平均 16.5 日, 対照 23.8 日)。副作用はなかったと記載されている。18 歳以下の GBS 21 例 (12 ヶ月~16.5 歳, 5~6 歳がピーク) を IVIg 群 14 例, 無治療群 7 例に割り付けた RCT²⁾ では、回復出現までの平均期間が IVIg 群 4.5 日, 無治療群 30 日で有意差があり、4 週後の重症度の中央値も有意に IVIg 群が軽症であった。この論文では IVIg 1.0g/kg/日・2 日投与群と 400mg/kg/日・5 日投与群を比較する研究も合わせて行っている。有効性については 2 群に差はないが、2 日投与群 25 例中 5 例 (20%) で回復期に一過性の障害度の悪化 (treatment related fluctuation: TRF) がみられた。5 日投与群で TRF はみられず、両群間で有意差を認めた²⁾。一方、PE は 2 つの症例対照試験 (いずれも sham pheresis は使っておらず、対照には historical control を使用)^{3,4)} で有効性が認められているのみである。

小児 GBS での PE と IVIg の比較では、41 例 (月齢: 49~143 ヶ月) の人工呼吸器使用中の患者を PE 21 例と IVIg 20 例に割り付けた RCT⁵⁾ がある。ここでは、PE のほうが人工呼吸器の使用期間を有意に短縮できるが、神経症状や ICU 滞在期間は両群で差がないという結論になっている。また、62 例を対象にした症例対照試験では、IVIg 施行群 (30 例) と比べ PE 施行群 (32 例) では入院期間や人工呼吸器管理期間が短く、6 ヶ月後に後遺障害をきたした頻度が低かった⁶⁾。しかし、全体での死亡率が 19.3% と非常に高く本邦の現状とかけ離れており、その解釈には注意が必要である。一方、先行する 2 つの症例対照研究では、ICU 在室期間の有意な短縮⁷⁾、Hughes の機能グレード尺度 (FG) が 2 段階改善するまでの期間短縮と人工呼吸器使用期間の短縮⁸⁾ の点で IVIg 群の優位性が示されており、1 つの重症小児 GBS 26 例を扱った症例対照研究で

は両者の間に差がない⁹⁾という結論が示されている。ドイツを中心とする欧州各国のエキスパートで作成された、小児・思春期におけるGBSのガイドライン¹⁰⁾では、重症あるいは持続的に進行するGBSに対する免疫治療として、IVIgが推奨された。このガイドラインで血漿浄化療法は、IVIg不耐性や無効な場合に推奨されている。

文献

- 1) Gurses N, Uysal S, Cetinkaya F, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in children with Guillain-Barré syndrome. *Scand J Infect Dis* 1995; **27**: 241-243.
- 2) Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, et al. Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barré syndrome: a randomized trial. *Pediatrics* 2005; **116**: 8-14.
- 3) Epstein MA, Sladky JT. The role of plasmapheresis in childhood Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1990; **28**: 65-69.
- 4) Jansen PW, Perkin RM, Ashwal S. Guillain-Barré syndrome in childhood: natural course and efficacy of plasmapheresis. *Pediatr Neurol* 1993; **9**: 16-20.
- 5) El-Bayoumi MA, El-Refaey AM, Abdelkader AM, et al. Comparison of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in treatment of mechanically ventilated children with Guillain-Barré syndrome: a randomized study. *Crit Care* 2011; **15**: R164.
- 6) Saad K, Mohamad IL, Abd El-Hamed MA, et al. A comparison between plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in children with Guillain-Barré syndrome in Upper Egypt. *Ther Adv Neurol Disord* 2016; **9**: 3-8.
- 7) Abd-Allah SA, Jansen PW, Ashwal S, et al. Intravenous immunoglobulin as therapy for pediatric Guillain-Barré syndrome. *J Child Neurol* 1997; **12**: 376-380.
- 8) Vajsar J, Sloane A, Wood E, et al. Plasmapheresis vs intravenous immunoglobulin treatment in childhood Guillain-Barré syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; **148**: 1210-1212.
- 9) Graf WD, Katz JS, Eder DN, et al. Outcome in severe pediatric Guillain-Barré syndrome after immunotherapy or supportive care. *Neurology* 1999; **52**: 1494-1497.
- 10) Korinthenberg R, Trollmann R, Felderhoff-Müser U, et al. Diagnosis and treatment of Guillain-Barré syndrome in childhood and adolescence: an evidence- and consensus-based guideline. *Eur J Paediatr Neurol* 2020; **25**: 5-16.

参考にした二次資料：Web 参照

高齢者ギラン・バレー症候群の治療はどのように行うか？

回答

- 高齢者には血漿浄化療法と比べてより副作用の少ない経静脈的免疫グロブリン療法が推奨される。

背景・目的

高齢者 GBS の治療は成人 GBS の標準的治療と同様でよいか、高齢者での GBS 治療法選択の際に考慮すべき点は何かを明らかにする。

解説・エビデンス

一般に高齢は GBS の予後不良因子として知られている。しかし、高齢者の GBS 治療に関する RCT や分析疫学的研究はなく、IVIg と血漿浄化療法のどちらが高齢者に有効であるかというデータもない。また、血漿浄化療法のなかでも、血漿交換法 (PE) と高齢者により負担が少ないと考えられる免疫吸着法を比べた研究もない。したがって、高齢者に推奨される治療法の選定は主に副作用の面からなされることになる。

GBS 403 例を対象に行われた観察研究では、IVIg と血漿浄化療法のいずれに関しても 60 歳以上の患者と 60 歳未満の患者の間で副作用の頻度に差はないと報告されている¹⁾。一方、65 歳以上の PE を施行された患者 50 例 (うち GBS 8 例) と 64 歳以下 584 例 (GBS に関する記述なし) を比較した PE 関連合併症に関する症例対照研究²⁾ では、PE に伴う合併症は 65 歳以上で 11%、64 歳以下で 3.9% と高齢者で多くみられた。低血圧が 0.6%、アレルギー反応が 1.5% でみられ、致死的な副作用の出現はなかったとしているが、65 歳以上の GBS 患者での副作用についてはここでは言及がない。60 歳以上の GBS 9 例 (3 例が IVIg と PE、2 例が PE、1 例が IVIg で加療され、3 例は無治療) に関するケースシリーズ³⁾ では、PE を施行された 4 例で合併症 (2 例で重篤な低血圧、2 例で PE に関連した凝固異常) が出現し、IVIg 治療群では副作用の出現はなかった。同じく 60 歳以上の GBS 18 例 (PE 12 例、IVIg 2 例、PE + IVIg 1 例) に関するケースシリーズでは、PE を施行された 3 例で合併症 (低血圧 2 例、電解質異常 1 例) が出現し、IVIg 治療群では副作用の出現はなかった。後者⁴⁾ では IVIg の実施数が少ないという問題点があるが、高齢者のシリーズでは PE 群の副作用 (特に低血圧) が IVIg 群に比べて多い傾向がありそうである。濱口らによるわが国での IVIg 使用成績調査票解析 (1,184 例が対象)⁵⁾ では、65 歳以上の高齢者では成人 (15~64 歳) と比べ副作用発現症例率が高くはないという結果 (23.7% vs. 35.7%) が得られている。

文献

- 1) Peric S, Berisavac I, Stojiljkovic Tamas O, et al. Guillain-Barré syndrome in the elderly. *J Peripher Nerv Syst* 2016; **21**: 105-110.
- 2) Basic-Jukic N, Brunetta B, Kes P. Plasma exchange in elderly patients. *Ther Apher Dial* 2010; **14**: 161-165.
- 3) Rana SS, Rana S. Intravenous immunoglobulins versus plasmapheresis in older patients with Guillain-Barré syndrome. *J Am Geriatr Soc* 1999; **47**: 1387-1388.
- 4) Franca MC Jr, Deus-Silva L, de Castro R, et al. Guillain-Barré syndrome in the elderly: clinical, electrophysiological, therapeutic and outcome features. *Arq Neuropsiquiatr* 2005; **63**: 772-775.
- 5) 濱口勝彦. ギラン・バレー症候群における献血ベニロン-Iの使用成績調査結果報告. *診療と新薬* 2013; **50**: 1103-1128.

参考にした二次資料：Web 参照

ギラン・バレー症候群ではどのような場合に支持療法が必要となるか？

回答

- 急性期には、球麻痺、呼吸器系合併症、自律神経障害、抗利尿ホルモン分泌不適合症候群、深部静脈血栓症、疼痛などが問題となる。
- 慢性期には、疼痛、疲労などが問題となる場合がある。

背景・目的

GBSの予後を改善するためには急性期に生じる合併症への対応が重要である。また、リハビリテーション治療や疼痛対策は、患者のQOL改善に不可欠である。支持療法に関しては、エビデンスレベルの高い報告は少ないが、現状で得られている知見のなかで対応方法を検討する。

解説・エビデンス

GBSの中核症状は急性に進行する全身の筋力低下であるが、生命予後、QOL改善に関しては合併症の管理が重要な位置を占める。補助・対症療法が必要となる病態として、球麻痺(Q&A 18-2)、呼吸器系合併症(Q&A 18-3)、自律神経障害(Q&A 18-4)、抗利尿ホルモン分泌不適合症候群(Q&A 18-5)、深部静脈血栓症(Q&A 18-7)、疼痛(Q&A 18-8)、疲労(Q&A 18-10)などがあげられる。これらに対する支持療法やリハビリテーション治療(Q&A 18-9)については十分なエビデンスのある研究が少ない^{1,2)}。

文献

- 1) Hughes RA, Wijdicks EFM, Benson E, et al. Supportive care for patients with Guillain-Barré Syndrome. Arch Neurol 2005; 62: 1194-1198.
 - 2) Khan F, Ng L, Amatya B, Brand C, et al. Multidisciplinary care for Guillain-Barré syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2010; (10): CD008505.
- 参考にした二次資料：Web 参照

ギラン・バレー症候群の球麻痺にはどのように対応するか？

回答

- 個々の症例の状況に応じて、経鼻胃管などで対応するが、胃瘻による長期間の経管栄養が必要となる場合もある。

背景・目的

GBS の球麻痺への対応を理解する。

解説・エビデンス

球麻痺による問題点としては、構音・嚥下障害があげられるが、その管理に関して、エビデンスレベルの高い報告はない。実際には経鼻胃管などで対応していると思われる。リハビリテーション病院に入院した GBS 50 例において、経管栄養を必要とした症例を後ろ向きに調査した研究では、7 例が経鼻胃管、7 例が胃瘻を使用していた。経鼻胃管使用例では発症から平均 62.1 日で全例が離脱していたが、胃瘻使用例では離脱したのは 5 例であり、発症から離脱までの期間は平均 171.8 日であった。GBS では長期間において経管栄養が必要となることがある¹⁾。なお、球麻痺は誤嚥性肺炎の原因となることに加えて、人工呼吸管理の予測因子のひとつでもある²⁾。

文献

- 1) Yoshida M, Ikeda J, Urikane Y, et al. Prevalence of tracheotomy and percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with Guillain-Barré Syndrome. *Dysphagia* 2017; **32**: 236-240.
- 2) Luijten LWG, Doets AY, Arends S, et al. Modified Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score: a simplified clinical tool to predict the risk of mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2023; **94**: 300-308.

参考にした二次資料：Web 参照

ギラン・バレー症候群ではどのような場合に気管挿管・人工呼吸管理を行うか？

回答

- ①肺活量が 20 mL/kg 以下，②肺活量が予測値より 30%低下している場合，③高度の球麻痺があり，誤嚥リスクまたは誤嚥が認められる場合，などに気管挿管・人工呼吸管理を考慮する。
- 人工呼吸管理が必要となる例を予測する方法として，modified Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score (mEGRIS) が勧められる。
- フィッシャー症候群様の外眼筋麻痺や運動失調をきたしたのちに四肢筋力低下が生じた例，自律神経障害の合併などが人工呼吸器装着と関連する。

背景・目的

呼吸筋麻痺とそれに伴う合併症は，GBS の予後を左右する因子として重要である。人工呼吸管理適応の判断については，臨床症状，検査所見など様々な指標が検討されている。

また，気管挿管・人工呼吸管理下の症例では，抜管が可能かどうかの判断が重要である。抜管困難な場合は気管切開のうえで長期間の人工呼吸管理が必要となる。本項では，人工呼吸管理の適応の指標やその予測因子について現状の知見を述べる。

解説・エビデンス

呼吸筋麻痺は GBS の予後を左右する重要な因子である。気管挿管，人工呼吸適応の判断基準として，肺活量が 12~15 mL/kg 以下，室内気における動脈血液ガス分析が PO_2 70 mmHg 以下の場合，4~6 時間にわたって肺活量低下傾向を示す場合（呼吸筋疲労現象が認められる場合），喀痰排泄困難や誤嚥を伴う高度の球麻痺を示す場合などがあげられている¹⁾。その他の基準として，肺活量が 20 mL/kg 以下，最大吸気圧が 30 cmH₂O 未満，最大呼気圧が 40 cmH₂O 未満，または肺活量が予測値より 30%の低下（%肺活量 < 70%）がある²⁾。酸素飽和度や動脈血液ガス分析よりも肺活量のほうがよい指標となることが指摘されており，GBS の呼吸不全は呼吸筋の筋力低下による換気障害であるため，過度に酸素飽和度に依存すべきでない³⁾。ただし，肺活量のデータが得られない場合でも，個々の症例の状態を詳細に観察して判断する必要がある。ベッドサイドで行える検査として，吸気後にひと息で数字を 1 から順に声を出して数える single breath count (SBC) 検査がある。SBC は努力性肺活量と相関があり，20 未満の場合は人工呼吸管理の予測因子となることが報告されている⁴⁾。

人工呼吸管理が必要となる症例を早期に予測することは重要であり，簡便かつ有用性の検証が十分に行われているスコアリングシステムとして，Erasmus GBS Respiratory Insufficiency

表1 modified EGRIS

予測因子		スコア
球麻痺	あり	5
	なし	0
筋力低下から入院までの期間	0日	7
	1日	6
	2日	5
	3日	4
	4日	3
	5日	2
	6日	1
	7日以上	0
	頸部屈曲 MRC スコア	0
1		8
2		6
3		4
4		2
5		0
両側股関節屈曲 MRC スコア	0	10
	1	9
	2	8
	3	7
	4	6
	5	5
	6	4
	7	3
	8	2
	9	1
	10	0
合計		32点満点

たとえば、球麻痺があり（5点）、筋力低下から入院までが1日（6点）、頸部前屈のMRCスコアが4（2点）、両側の股関節屈曲のMRCが3（4点）の場合、計17点となるため、人工呼吸器装着のリスクは入院後1日未満に17%、3日未満に26%、1週間未満に35%となる。

(Luijten LWG, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2023; 94: 300-308.⁷⁾より引用)

Score (EGRIS) がある⁵⁾。EGRIS の最大の特徴は、検査所見は使用せず、臨床的指標のみで応用できる点にあり、本邦でも有用性が示されている⁶⁾。さらに、国際的多施設前向き観察研究の International GBS Outcome Study (IGOS) に登録された GBS 1,133 例の臨床情報をもとに作成した modified EGRIS (mEGRIS) が報告されており、表1に示す。EGRIS と同様にスコアの合計が高くなるほど人工呼吸器装着のリスクが高くなる⁷⁾。同様の指標として、GBS 722 連続症例のうち、人工呼吸器が必要となった313例について解析した研究では、①入院までの日数が7日以内（オッズ比：2.51）、②咳ができない（オッズ比：9.09）、③GBS 障害スコア ≥ 4 （オッズ比：2.53）、④上肢挙上困難（オッズ比：2.99）もしくは⑤頸部屈筋の筋力低下（オッズ比：4.34）、⑥肝逸脱酵素の上昇（オッズ比：2.09）の6つの予測因子が抽出され、4つ以上あれば85%以上に人工呼吸管理が必要となっている。さらに肺活量が測定できた196例について検討し、①発症から入院までが7日以内（オッズ比：5.00）、②頭を持ち上げられない（オッズ比：5.00）、③肺

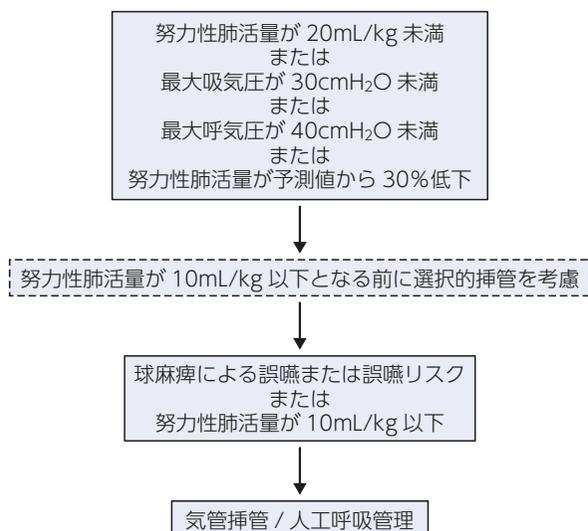


図 1 気管挿管・人工呼吸管理の適応の指標

(van Doorn PA, et al. Eur J Neurol 2023; 30: 3646-3674. ⁹⁾ より作成)

活量が予測値の 60% 以下 (オッズ比: 2.86) の 3 項目が予測因子となり、すべて揃った場合は 85% 以上に人工呼吸管理が必要となることが示されている⁸⁾。これは検査データを含んだ予測因子であるが、上述の mEGRIS と重なる部分もあり、参考になる指標である。2023 年の European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society (EAN/PNS) による GBS 診療ガイドラインでは、努力性肺活量が 20 mL/kg 以下では人工呼吸管理を考慮し、10 mL/kg 以下では人工呼吸管理が必要になると勧告している (図 1)⁹⁾。

臨床病型と人工呼吸器装着との関連を調べた研究では、FS 様に発症したのちに、四肢筋力低下をきたした症例は、人工呼吸器装着率が高いことが示されている¹⁰⁾。また、上肢から下肢へと下行性に麻痺が進行した症例、高度な自律神経障害合併例でも呼吸器装着率が高い¹¹⁾。血清学的検査では、肝逸脱酵素上昇⁸⁾、コルチゾール高値¹²⁾の報告がある。糖脂質抗体では、GQ1b 抗体、GD1a/GD1b 複合体抗体、GD1b/GT1b 複合体抗体陽性などが指標となる^{13,14)}。なお、電気生理学的検査では、脱髄型で人工呼吸器装着率が高いとする研究¹⁵⁾、軸索障害型で高いとする研究¹¹⁾がある。横隔神経の電気生理学的検討では人工呼吸器装着予測因子としての有用性は否定的である¹⁶⁾。

早期の人工呼吸器使用による肺炎合併の予防効果は確認されておらず¹⁷⁾、現時点では推奨される人工呼吸器設定はない¹⁸⁾。非侵襲的陽圧呼吸 (non-invasive positive pressure ventilation: NPPV) に関しては症例報告レベルであり^{19,20)}、少なくとも球麻痺のある症例では避けるべきである。

人工呼吸管理下の GBS 症例で、抜管可能かどうかの指標として、肺活量が挿管直前に比べて 4 mL/kg 以上改善していれば抜管成功率が高く (感度 82%、特異度 90%)、抜管失敗例では抜管を試みずに気管切開を施行した例よりも ICU の滞在期間が長かったことが報告されている²¹⁾。また、肺活量と吸気圧および呼気圧の測定値をもとに算出した pulmonary function (PF) score を連日測定したうえで、挿管当日と 12 日目の PF スコアの比が、1 以上であれば 3 週間以内の

人工呼吸離脱が可能，1以下なら有意に長期化することが報告されている²²⁾。気管挿管12日目は，気管切開適応の判断が迫られる時期であり，PFが1以上ならば，気管切開を回避して抜管を考慮し，1以下ならば直ちに気管切開を行うことを勧めている。

抜管可能かどうかの判断には，上述したような指標は一定の目安とはなるが明確な基準ではなく，個々の症例で判断する必要がある。

文献

- 1) Ropper AH, Kehne SM. Guillain-Barré syndrome: Management of respiratory failure. *Neurology* 1985; **35**: 1662-1665.
- 2) Lawn ND, Fletcher DD, Henderson RD, et al. Anticipating mechanical ventilation in Guillain-Barré Syndrome. *Arch Neurol* 2001; **58**: 893-898.
- 3) Winer JB. Guillain-Barré syndrome. *BMJ* 2008; **337**: 227-231.
- 4) Kannan Kanikannan MA, Durga P, Venigalla NK, et al. Simple bedside predictors of mechanical ventilation in patients with Guillain-Barré syndrome. *J Crit Care* 2014; **29**: 219-223.
- 5) Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, et al. Prediction of Respiratory Insufficiency in Guillain-Barré Syndrome. *Ann Neurol* 2010; **67**: 781-787.
- 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) Luijten LWG, Doets AY, Arends S, et al. Modified Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score: a simplified clinical tool to predict the risk of mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2023; **94**: 300-308.
- 8) Sharshar T, Chevret S, Bourdain F, et al. Early predictors of mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *Crit Care Med* 2003; **31**: 278-283.
- 9) van Doorn PA, Van den Bergh PYK, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Eur J Neurol* 2023; **30**: 3646-3674.
- 10) Funakoshi K, Kuwabara S, Odaka M, et al. Clinical predictors of mechanical ventilation in Fisher/ Guillain-Barré overlap syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; **80**: 60-65.
- 11) Sundar U, Abraham E, Gharat A, et al. Neuromuscular respiratory failure in Guillain-Barré Syndrome: evaluation of clinical and electrodiagnostic predictors. *J Assoc Physicians India* 2005; **53**: 764-768.
- 12) Strauss J, Aboab J, Rottmann M, et al. Plasma cortisol levels in Guillain-Barré syndrome. *Crit Care Med* 2009; **37**: 2436-2440.
- 13) Kaida K, Kusunoki S, Kanzaki M, et al. Anti-GQ1b antibody as a factor predictive of mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2004; **62**: 821-824.
- 14) Kaida K, Morita D, Kanzaki M, et al. Anti-ganglioside complex antibodies associated with severe disability in GBS. *Journal of Neuroimmunology* 2007; **182**: 212-218.
- 15) Durand MC, Porcher R, Orlikowski D, et al. Clinical and electrophysiological predictors of respiratory failure in Guillain-Barré syndrome: a prospective study. *Lancet Neurol* 2006; **5**: 1021-1028.
- 16) Durand MC, Prigent H, Sivadon-Tardy V, et al. Significance of phrenic nerve electrophysiological abnormalities in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2005; **65**: 1646-1649.
- 17) Melone MA, Heming N, Meng P, et al. Early mechanical ventilation in patients with Guillain-Barré syndrome at high risk of respiratory failure: a randomized trial. *Ann Intensive Care* 2020; **10**: 128.
- 18) Ali MI, Fernandez-Perez ER, Pendem S, et al. Mechanical ventilation in patients with Guillain-Barré Syndrome. *Respir Care* 2006; **51**: 1403-1407.
- 19) Wijdicks EFM, Roy TK. BiPAP in Early Guillain-Barré Syndrome May Fail. *Can. J Neurol Sci* 2006; **33**: 105-106.
- 20) Pearse RM, Draper A, Grounds RM, et al. Non-invasive ventilation to avoid tracheal intubation in a patient with Guillain-Barré syndrome. *Br J Anaesth* 2003; **91**: 913-916.
- 21) Nguyen TN, Badjatia N, Malhotra A, et al. Factors Predicting Extubation Success in Patients with Guillain-Barré Syndrome. *Neurocrit Care* 2006; **5**: 230-234.
- 22) Lawn ND, Wijdicks EFM. Post-intubation pulmonary function test in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 2000; **23**: 613-616.

参考にした二次資料：Web 参照

ギラン・バレー症候群の自律神経障害合併例にはどのように対応するか？

回答

- 著明な血圧変動や徐脈性不整脈を認める場合は ICU 管理を考慮する。
- ヘッドアップなどの介護上の操作、喀痰吸引時には血圧変動や不整脈の出現などに十分に注意を払う。

背景・目的

GBS の自律神経障害は難治で致死的となる場合がある。それらに対する対応について、現時点での知見を述べる。

解説・エビデンス

GBS における自律神経障害も、免疫学的機序による基本的病態のひとつと考えられ、IVIg、血漿浄化療法などによる免疫療法による改善が期待される。一方で、自律神経障害による心血管系、消化器系などの障害は重症 GBS 症例に生命危機をもたらす重要な因子であり、免疫療法の効果が得られるのを待つだけでなく、積極的かつ適切な支持療法で救命を図ることは極めて重要である。

ICU 管理例のように生体ストレスが強い環境下では、GBS の病態によらない自律神経障害をきたす可能性もあるので、GBS の病態に基づいて生じる自律神経障害が、どの程度の頻度で存在するかの判断は難しい。自律神経障害は、自覚症状がなく、何らかの検査で確認できる程度の軽微なものが多いが、一方で、生命予後を左右する重篤な例が存在することも認識すべきである。

治療上、自律神経障害が問題となるのは人工呼吸管理を要するような重症例であり、特に予後を左右する合併症は心血管系に関するものが多い¹⁾。自律神経障害合併症の治療法については、RCT などのエビデンスレベルの高い報告はなく、症例報告やケースシリーズに限られる。したがって、本項であげる回答は、症例報告やエキスパートオピニオンにとどまる内容となる。

ICU 管理、もしくはそれに準じるような症例では、循環動態、特に、血圧変動、脈拍数に注意を払う。血圧変動に関しては、GBS そのものの病態以外に人工呼吸管理による胸腔内圧上昇、血漿交換法中の体外循環による影響などの因子も加わるため、その病態は複雑となる。また、徐脈 (48/分以下) をきたすような症例では、収縮期血圧の日内変動が 85 mmHg 以上に達することが多く、このような場合は、GBS の病態に基づく自律神経障害を示唆することを指摘している²⁾。血圧の変動が大きい症例では、単回のバイタル測定において、著明な血圧上昇を示した場合でも安易に降圧薬は使用すべきではない。また、血圧低下を示した場合も安易に昇圧薬を使

用せずに、まずは下肢挙上や輸液を行う。このような症例では経時的に血圧モニターを行うことが重要であり、血圧低下をきたしうる血漿浄化療法の施行は推奨されない。ベッド上の体位変換や吸引時の気道刺激によって急激な血圧低下や不整脈を示す例がある³⁾ので、医療処置だけでなく、介護処置にも十分な配慮が必要となる。脈拍数に関しては、一般に頰脈のみであれば特別の治療は不要で、 β 遮断薬などを投与すると急激な血圧低下をきたすこともある。一方、徐脈性不整脈に陥る例では心停止のリスクもあり、心拍数、不整脈のモニターが重要である³⁾。リスクの高い不整脈をきたす例を検出するには、sympathetic skin response (SSR) や心拍変動のモニターが有用とする報告がある^{4,5)}。徐脈性不整脈から心停止となり、一時ペースメーカーだけではなく、ペースメーカー植え込み術を施行した例の報告もある^{6,7)}。通常、人工呼吸器装着にいたるような重症例では、心電図、酸素飽和度モニターが装着されていることが多いが、非装着例でも重度の四肢麻痺をきたすような重症例においては自律神経障害のリスクを考慮して、急性期には、血圧、心電図、酸素飽和度のモニターを行う。

たこつぼ心筋症は、高齢の女性に多く、一過性に左室心尖部の収縮障害と心基部の過収縮をきたす。ACE阻害薬、 β 遮断薬などの治療で軽快した例の報告⁸⁾があるが、自然軽快することも多いので治療が必要かどうかは検討の余地がある。

排尿障害に関しては、重症例では全身管理上の問題から、尿道カテーテルが挿入されることが多い。軽症例では、必要に応じて自己導尿も含めて尿道カテーテルによる管理を行うが、自然経過で改善する例が多い^{9,10)}。腸管蠕動運動障害に関しては、排便コントロールを行い、イレウスの可能性も想定して腹部単純X線検査を考慮する¹¹⁾。

文献

- 1) Mukerji S, Aloka F, Farooq MU, et al. Cardiovascular complications of the Guillain-Barré syndrome. *Am J Cardiol* 2009; **104**: 1452-1455.
- 2) Pfeiffer G, Schiller H, Kruse J, et al. Indication of dysautonomia in severe Guillain-Barré syndrome. *J Neurol* 1999; **246**: 1015-1022.
- 3) Winer JB, Hughes RAC. Identification of patients at risk for arrhythmia in the Guillain-Barré syndrome. *Q J Med* 1988; **257**: 735-739.
- 4) Flachenecker P, Lem K, Mullges W, et al. Detection of serious bradyarrhythmias in Guillain-Barré syndrome: sensitivity and specificity of the 24-hour heart rate power spectrum. *Clin Auton Res* 2000; **10**: 185-191.
- 5) Yerdelen D, Erol T, Karatas M. Selective autonomic screening in Guillain-Barré syndrome. *Neurol India* 2010; **58**: 398-402.
- 6) Patel MB, Goyal SK, Punnam SR, et al. Guillain-Barré Syndrome with asystole requiring permanent pacemaker: a case report. *J Med Case Rep* 2009; **3**: 5.
- 7) Kordouni M, Jibrini M, Siddiqui MZ. Long-term transvenous temporary pacing with active fixation bipolar lead in the management of severe autonomic dysfunction in Miller-Fisher syndrome: A case report. *Int J Cardiol* 2007; **117**: e10-e12.
- 8) Martins RP, Barbarot N, Coquerel N, et al. Takotsubo cardiomyopathy associated with Guillain-Barré Syndrome: A differential diagnosis from dysautonomia not to be missed. *J Neurol Sci* 2010; **291**: 100-102.
- 9) Sakakibara R, Uchiyama T, Tamura N, et al. Urinary retention and sympathetic sphincter obstruction in axonal Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 2007; **35**: 111-115.
- 10) Sakakibara R, Hattori T, Kuwabara S, et al. Micturitional disturbance in patients with Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; **63**: 649-653.
- 11) Burns TM, Lawn ND, Low PA, et al. Adynamic Ileus in Severe Guillain-Barré Syndrome. *Muscle Nerve* 2001; **24**: 963-965.

参考にした二次資料：Web 参照

ギラン・バレー症候群に合併する抗利尿ホルモン分泌不適合症候群にはどのように対応するか？

回答

- ギラン・バレー症候群は、重症例で低 Na 血症、抗利尿ホルモン分泌不適合症候群 (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone : SIADH) を合併しやすいが、水制限、経過観察で対応する。

背景・目的

GBS に合併する抗利尿ホルモン分泌不適合症候群 (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone : SIADH) の意義とその対応について解説する。

解説・エビデンス

GBS では内分泌・代謝障害として SIADH の合併が多いことが報告されている。SIADH や低 Na 血症は、自律神経障害と関連づけられることもある。

50 例の GBS 症例を対象とした研究¹⁾では、24 例に SIADH の合併があり、SIADH を合併しているほうが、GBS の重症度が高い傾向にあった。ただし、SIADH そのものに関しては、無治療もしくは水制限で改善している。84 例の GBS 症例を検討した報告では、26 例に低 Na 血症を認めたが、うち 12 例はIVIgによる見かけ上の低 Na 血症であった。また、低 Na 血症を認める GBS 症例のほうが、重症の傾向を示した²⁾。合併症として、SIADH もしくは低 Na 血症のある症例は重症の傾向にあり、重症化の指標として重要であると思われる。SIADH や低 Na 血症の対応としては水制限や経過観察でよいと考える。

文献

- 1) Saifudheen K, Jose J, Gafoor VA, et al. Guillain-Barré syndrome and SIADH. *Neurology* 2011; **76**: 701-704.
- 2) Colls BM. Guillain-Barré syndrome and hyponatraemia. *Intern Med J* 2003; **33**: 5-9.

ギラン・バレー症候群の遅発性顔面神経麻痺にはどのように対応するか？

回答

- ギラン・バレー症候群の遅発性顔面神経麻痺に対する追加治療の根拠は乏しく、自然経過による回復が期待できる。

背景・目的

GBS では遅発性顔面神経麻痺がみられることがあるが、その対応について解説する。

解説・エビデンス

GBS や FS では、四肢の筋力低下や運動失調のピークまたは回復の過程に遅発性の顔面神経麻痺がまれに出現することがある。遅発性顔面神経麻痺は、Fisher の原著論文¹⁾において FS 3 例中 1 例で運動失調の回復後である 13 日目に左の顔面神経麻痺が出現したことが最初の記述となる。

GBS 195 例と FS 68 例を後ろ向きに調査した研究では、GBS 12 例 (6%) と FS 4 例 (6%) で遅発性顔面神経麻痺がみられており、これらの症例は追加の治療をせずに 3 週間後には全例が回復している²⁾。自験例と先述の 2 つの報告を含んだ計 7 報の文献レビューでは、遅発性顔面神経麻痺をきたした GBS 15 例と FS 13 例は神経症状が平均 6.8 日目にピークに達したのに対して、遅発性顔面神経麻痺が 12 日目に出現しており、28 例中 20 例 (71%) では遅発性顔面神経麻痺に対する追加治療が行われなかったが、全例が回復している³⁾。

遅発性顔面神経麻痺に関する報告は少なく、GBS または FS における遅発性顔面神経麻痺に対して免疫療法を追加する根拠は乏しい。

文献

- 1) Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med* 1956; **255**: 57-65.
- 2) Tatsumoto M, Misawa S, Kokubun N, et al. Delayed facial weakness in Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes. *Muscle Nerve* 2015; **51**: 811-814.
- 3) Huang X, Lan Z, Zhan Y, et al. Case Report and Literature Analysis: Guillain-Barré Syndrome With Delayed Unilateral Facial Palsy. *Front Neurol* 2021; **12**: 658266.

参考にした二次資料：Web 参照

ギラン・バレー症候群では、どのような場合に血栓予防が必要となるか。また、血栓予防はどのように行うか？

回答

- 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドラインに従い、下肢麻痺の強い症例では、血栓症の高リスクに準じて以下の治療を行う。
 - ① 低分子ヘパリン、Xa阻害薬、用量調節末分画ヘパリンなどの抗凝固療法と、間欠的空気圧迫法または弾性ストッキングの併用を考慮する。
 - ② 出血の危険が高い場合は、間欠的空気圧迫法を行うか、弾性ストッキング着用を行う。高リスクでの弾性ストッキング単独の予防効果は弱い。

背景・目的

GBSに限らず、下肢運動障害のある患者では深部静脈血栓症と続発する肺塞栓症が予後を左右する重要な因子となる。GBSに限定したRCTはないが、本邦、海外とも一般的な深部静脈血栓症の診療ガイドラインがあり、海外では、類似の病態として、急性脊髄障害の深部静脈血栓症予防のガイドラインも存在する。

解説・エビデンス

GBSを対象として深部静脈血栓症を検討した報告は少ない。GBS 73例を検討した観察研究では、50例(68%)が5~490日間、平均72日間にわたり、抗凝固療法を受けていた。73例中5例(7%、3例は抗凝固治療中、2例が未治療)が、深部静脈血栓症を発症し、3例が肺塞栓を発症、1例は死亡している¹⁾。一方、1970年代の報告では、GBS 30例において10例(33%)に肺塞栓症が発症しているが(3例は剖検によって、7例は臨床的に診断)²⁾、深部静脈血栓症に対する抗凝固療法が十分に行われていなかったことが推測される。下肢麻痺が強く、ベッド上生活を余儀なくされる例では、抗凝固療法を考慮すべきである。

GBSを対象とした深部静脈血栓症の予防に関する研究はない。本邦における肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドラインでは、一般外科、泌尿器科、産婦人科手術におけるリスクレベルが4段階で示されており、下肢麻痺はリスクレベルを繰り上げる強い付加的な危険因子に該当する。また、内科領域として、脳卒中で麻痺を有する場合は高リスクとされており、歩行不能で臥床状態に陥ったGBS症例では、高リスクに準じた対応が望ましい³⁾。本邦のガイドラインでは、静脈血栓塞栓症の予防は理学療法の比重が高いが、高リスク例では、低分子ヘパリンのエノキサパリン 2,000単位の1日2回投与、Xa阻害薬のフォンダパリヌクス 2.5mgの1日1回投与、エドキサバン 30mgの1日1回投与を考慮する。いずれも保険適用は血栓発症のリスクの高い整形外科領域や腹部手術の術後であることに注意する。

類似の病態では、海外では、急性脊髄障害に関するガイドラインがある⁴⁾。GBSとは異なる病態であることから、同様に扱うことはできないが、参考になりうる。すなわち、①低分子ヘパリンによる予防が推奨される。②低用量未分画ヘパリン、弾性ストッキング、間欠的空気圧迫法は単独の効果はない。③弾性ストッキング、間欠的空気圧迫法は、低分子ヘパリンあるいは低用量未分画ヘパリンとの併用で有用かもしれない。④リハビリテーションを行う時期においては、低分子ヘパリンやワルファリンカリウム内服 (PT-INR 2.0~3.0 を目標)、などが推奨されている。

凝固線溶マーカーのDダイマーは、深部静脈血栓症において感度は高いが特異度は低く、通常は除外診断に用いられる³⁾。高齢者や癌患者ではDダイマーの上昇がみられる点に注意が必要となるが、経過中にDダイマーが上昇する場合は深部静脈血栓症の発症を疑い、下肢静脈超音波や造影CTなどの画像検査の施行を考慮する。

文献

- 1) Gaber TA-ZK, Kirker SGB, Jenner JR. Current practice of prophylactic anticoagulation in Guillain-Barré syndrome. *Clin Rehabil* 2002; **16**: 190-193.
- 2) Raman TK, Blake JA, Harris TM. Pulmonary Embolism in Landry-Guillain-Barré-Strohl Syndrome. *Chest* 1971; **60**: 555-557.
- 3) 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン (2017年改訂版).
- 4) Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest* 2001; **119**: 132S-175S.

参考にした二次資料：Web 参照

ギラン・バレー症候群の疼痛管理はどのようにすべきか？

回答

- ガバペンチン、カルバマゼピンは有効である。
- プレガバリン、ミロガバリン、三環系抗うつ薬、デュロキセチンは使用を考慮してよい。
- 難治例では、トラマドール、フェンタニル、ペチジン塩酸塩、モルヒネ塩酸塩などのオピオイド鎮痛薬も考慮する。
- 神経根痛が強い症例には、短期間の副腎皮質ステロイド薬の使用を考慮してよい。
- 各薬物の保険承認病名は異なるため、臨床使用にあたって留意が必要である。

背景・目的

GBSにおける疼痛の合併は高率である。疼痛の強度はしばしば重度でリハビリテーション治療の阻害因子になる。疼痛は運動障害回復後も長期に持続することがあり、QOLを高めるためにも疼痛管理は重要である。

解説・エビデンス

疼痛は、FSを含むGBSのすべての病型に共通してみられる症状である¹⁾。FS 18名を含むGBS 156名の前向きコホート研究²⁾では、36%で麻痺の出現以前に疼痛が出現、66%が急性期に疼痛があり、38%は1年後にも疼痛を訴えていた。疼痛強度は急性期が最も高く86%の患者で中等度から重度であった。GBSの疼痛は、感覚異常に伴う痛み、神経根痛、背部痛、髄膜炎による疼痛、筋肉痛、関節痛、内臓痛など多岐にわたる³⁾。これらは異なる病態機序が関係している可能性があるが、治療効果の検討においては疼痛をひとまとめにしているものが多い⁴⁻⁷⁾。GBSにおける神経障害性疼痛(neuropathic pain: NP)の発生率について34.8%と推定した報告があり⁸⁾、そのメカニズムには小径線維の障害の関与が指摘されている⁹⁾。

GBSの疼痛に対する薬物療法は、急性期の少数例の検討においてガバペンチン⁴⁾、カルバマゼピン⁵⁾ともにプラセボとのクロスオーバー比較試験で有意に疼痛スコアを改善し、レスキューで用いるフェンタニル、ペチジン塩酸塩の投与量の減量が可能であった。ガバペンチン、カルバマゼピン、プラセボの3群の比較⁶⁾では、ガバペンチンは、カルバマゼピンよりも疼痛緩和効果が高かった。Cochraneレビュー¹⁰⁾では、より多数例での検討や回復期における疼痛に対する介入の調査が必要としている。GBSに関する検討はないが、ガバペンチノイドであるプレガバリン、ミロガバリンは同様の効果が期待できる。

神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版¹¹⁾のNPの薬物療法アルゴリズムでは、第一選択薬としてプレガバリン、ガバペンチン、デュロキセチン、アミトリプチリン、ノルトリプチリン、イミプラミンを推奨しているので参考にしてよい。

オピオイド鎮痛薬は、ガバペンチン、カルバマゼピンなどの臨床試験でレスキューとして用いられており有用と考えてよい。悪心、便秘、眠気などの副作用に注意して難治例で考慮する。投与方法については、経口投与¹⁾、経静脈投与¹²⁾、皮下投与¹⁾、硬膜外チューブからの投与¹³⁾の報告がある。トラマドール以外のオピオイド鎮痛薬の使用に際しては、疼痛医療専門医の併診が望ましい¹¹⁾。

メチルプレドニゾロン(500mg/日、5日間)は、急性期 GBS の疼痛発症と軽減に影響を与えなかった⁷⁾。しかし、成人例においてオピオイド鎮痛薬を使用しても除痛できない重度の腰痛に対する3日間のデキサメタゾン経静脈投与¹⁴⁾、重度の神経根痛に対するステロイドパルス療法^{15,16)}、小児例における重度の神経根痛に対する経口プレドニゾロン療法¹⁷⁾などの報告があり、いずれの症例も疼痛緩和において迅速かつ顕著な効果を認めている。特に禁忌がなければ疼痛の強い症例に対して短期間の副腎皮質ステロイド薬の投与を考慮してよい。

非ステロイド性消炎鎮痛薬は筋骨格系由来の疼痛を緩和するが、他に由来する痛みに対しては効果が不十分である³⁾。その他、カプサイシンの経皮的投与の報告例がある³⁾。

薬物療法以外では、保温、冷却、良肢位保持などが少数例の検討で効果があったことが報告³⁾されており、上記の方法で効果がない場合、併用も含めて考慮してもよい。

文献

- 1) Moulin DE, Hagen N, Feasby TE, et al. Pain in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1997; **48**: 328-331.
- 2) Ruts L, Drenthen J, Jongen JL, et al. Dutch GBS Study Group. Pain in Guillain-Barré syndrome: a long-term follow-up study. *Neurology* 2010; **75**: 1439-1447.
- 3) Pentland B, Donald SM. Pain in the Guillain-Barré syndrome: a clinical review. *Pain* 1994; **59**: 159-164.
- 4) Pandey CK, Bose N, Garg G, et al. Gabapentin for the Treatment of Pain in Guillain-Barré Syndrome: A Double-Blinded, Placebo-Controlled, Crossover Study. *Anesth Analg* 2002; **95**: 1719-1723.
- 5) Tripathi M, Soma K. Carbamazepine for pain management in Guillain-Barré syndrome patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; **28**: 655-658.
- 6) Pandey CK, Raza M, Tripathi M, et al. The Comparative Evaluation of Gabapentin and Carbamazepine for Pain Management in Guillain-Barré Syndrome Patients in the Intensive Care Unit. *Anesth Analg* 2005; **101**: 220-225.
- 7) Ruts L, van Koningsveld R, Jacobs BC, et al. Determination of pain and response to methylprednisolone in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol* 2007; **254**: 1318-1322.
- 8) Artemiadis AK, Zis P. Neuropathic Pain in Acute and Subacute Neuropathies: A Systematic Review. *Pain Physician* 2018; **21**: 111-120.
- 9) Martinez V, Fletcher D, Martin F, et al. Small fiber impairment predicts neuropathic pain in Guillain-Barré syndrome. *Pain* 2010; **151**: 53-60.
- 10) Liu J, Wang LN, McNicol ED. Pharmacological treatment for pain in Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **4**: CD009950.
- 11) 日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ(編). 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版, 真興交易医書出版部, 2016.
- 12) Ennis JH. Opioid analgesics and the burning pain of Guillain-Barré syndrome. *Anesthesiology* 1991; **75**: 913-914.
- 13) Genis D, Busquets C, Manubens E, et al. Epidural morphine analgesia in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; **52**: 999-1001.
- 14) Sánchez-Guerra M, Infante J, Pascual J, et al. Severe backache in Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 2002; **25**: 468.
- 15) 斎藤豊和, 荻野美恵子, 荻野 裕ほか. 疼痛をともなうギラン・バレー症候群におけるステロイドパルス療法. 吉良潤一(編), 厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)免疫性神経疾患に関する調査研究. 平成14年度総括・分担研究報告書, p.118-119, 2003.
- 16) 遠藤邦幸, 安井敬三, 長谷川康博ほか. MRIで前根にガドリニウム増強効果がみとめられステロイドパルス療法で神経根痛が著減した軸索型ギラン・バレー症候群の1成人例. *臨床神経* 2013; **53**: 543-550.
- 17) Kajimoto M, Koga M, Narumi H, et al. Successful control of radicular pain in a pediatric patient with Guillain-Barré syndrome. *Brain Dev* 2015; **37**: 897-900.

参考にした二次資料: Web 参照

ギラン・バレー症候群のリハビリテーション治療はどのように進めるか？

回答

- ギラン・バレー症候群では早期からのリハビリテーション治療を行う。
- 個々の患者の状態に応じた集学的リハビリテーション治療を行う。
- 必要に応じて可能な限りリハビリテーション治療を継続することが望ましい。

背景・目的

GBS では、リハビリテーション（リハ）治療による神経機能の改善や障害の軽減が期待される。一定の負荷量を持った集学的リハ治療により改善は長期間にわたる。

解説・エビデンス

重症の GBS からの回復は遷延する可能性があり¹⁾、GBS の 40% は社会復帰に向けて何らかのリハビリテーションが必要と考えられている²⁾。しかし、障害度には個々の症例で大きなバリエーションがあり、画一的なリハ治療プログラムを提示することは困難である³⁾。GBS のアウトカムに関するレビュー⁴⁾によると、発症 1 年後 39% は筋力が完全に回復しておらず 14% に重度の運動障害が残存した。発症から 10 年後の 29 例の調査では、21% に上肢の障害、52% が歩行に制限を自覚しており一般集団と比較して健康関連 QOL が低下していた⁵⁾。これらの結果は、長期の経過観察とリハ治療が必要な症例の存在を示唆している。

本邦の急性期 GBS 入院症例 3,835 例の DPC データベースの解析では、リハ治療は特に重症度が高く併存疾患を有する症例に施行されていたが、傾向スコアマッチング解析ではリハ治療群で死亡率の低下を認めた⁶⁾。GBS に対する早期からのリハ治療は、不動に伴う廃用症候群を最小限に抑えるための予防措置となる⁷⁾。不動により関節拘縮を生じると神経機能が回復しても ADL 障害を残すため⁸⁾、他動的な関節可動域訓練を行う⁹⁾。急性期 GBS の片側大腿四頭筋に神経筋電気刺激（neuromuscular electrical stimulation : NMES）を行った研究では、NMES 非実施の対側大腿四頭筋と比較して筋萎縮が少ないことが確認されている¹⁰⁾。今後の検証が必要であるが、廃用性筋萎縮予防に有効である可能性がある。

回復期以降 GBS のリハ治療は、医学的管理に基づく理学療法、作業療法、言語療法、装具療法、心理療法、栄養管理、ソーシャルワークなどによる集学的リハ治療が、神経機能の回復、ADL 障害や QOL の改善に有用であることが示されている^{11~16)}。運動療法は筋力や移動能力などの改善と疲労を軽減する¹⁷⁾。GBS 発症 1 年後に短下肢装具を必要とする下垂足を 34% に認めたと報告があり¹⁶⁾、必要であれば装具を作製する。GBS 発症から 1~12 年の 18 歳以上の成人を対象に、筋力回復、ADL 改善、社会参加を促す集学的リハプログラムが組まれた高負荷リハ治

表1 GBSにおける疾患別リハビリテーション料の算定

			リハ起算日から 180日まで	リハ起算日から 181日以降
標準的算定日数の上限	除外	リハビリテーションを継続して行うことが必要であると医学的に認められ、治療継続により状態の改善が期待できると判断される場合	可	可*条件有
	対象	要介護・要支援被保険者以外の者		月13単位まで
		要介護・要支援被保険者(入院中)		
	要介護・要支援被保険者(入院中以外)	不可**		

*：リハ起算日から181日以降の算定要件の概要

- ・1ヵ月に1回以上、FIMの測定により当該リハビリテーションの必要性を判断する。
- ・リハビリテーション実施計画書を作成し、患者または家族などに説明のうえ交付するとともに、その写しを診療録に添付。
- ・1年間に当該疾患別リハビリテーション料を算定した患者の人数、FIMなどについて報告。

**：介護保険によるリハビリテーション実施を考慮する。

(厚生労働省保健局医療課。令和4年度診療報酬改定の概要個別改定事項Ⅲ(小児・周産期・がん・疾病・難病対策・リハビリテーション)より作成)

療群と、自宅でウォーキング、ストレッチを行った低負荷リハ治療群を比較したRCTがある¹⁵⁾。12ヵ月後の転帰は、高負荷リハ治療群のほうが機能的自立度評価法(functional independence measure:FIM)やQOL指標が改善した。この結果は、GBSの発症から長期間経過しても集学的リハ治療が有用であることを示している。

医療保険によるGBSの疾患別リハビリテーションの標準的算定日数上限は、リハ起算日から180日である(表1)。しかし、リハ治療を継続して行うことが必要であると医学的に認められ治療継続により状態の改善が期待できると判断される場合は、条件付きで181日以降も月13単位超のリハ治療を行うこと可能である¹⁶⁾。リハ治療によりGBSの機能回復や障害の改善は長期間にわたるため、個々の症例に必要な十分なリハ治療期間をとることが勧められる。社会復帰に向けては、公的な制度を利用できるようにサポートすることも重要である。

(参考)令和6年度診療報酬における疾患別リハビリテーション料の算定について表1を参照。

診療報酬改定は2年ごとに行われるので最新の算定要件を確認されたい。

文献

- 1) Meythaler JM, DeVivo MJ, Braswell WC. Rehabilitation outcomes of patients who have developed Guillain-Barré syndrome. Am J Phys Med Rehabil 1997; 76: 411-419.
- 2) Zelig G, Ohry A, Shemesh Y, et al. The rehabilitation of patients with severe Guillain-Barré syndrome. Paraplegia 1988; 26: 250-254.
- 3) Mullings KR, Alleva JT, Hudgins TH. Rehabilitation of Guillain-Barré syndrome. Dis Mon 2010; 56: 288-292.
- 4) Rajabally YA, Uncini A. Outcome and its predictors in Guillain-Barré syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; 83: 711-718.
- 5) 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.
- 6) Inokuchi H, Yasunaga H, Nakahara Y, et al. Effect of rehabilitation on mortality of patients with Guillain-Barré syndrome: a propensity-matched analysis using nationwide database. Eur J Phys Rehabil Med 2014; 50: 439-446.

- 7) Khan F. Rehabilitation in Guillain-Barré syndrome. *Aust Fam Physician* 2004; **33**: 1013-1017.
- 8) Soryal I, Sinclair E, Hornby J, et al. Impaired joint mobility in Guillain-Barré syndrome: a primary or a secondary phenomenon? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; **55**: 1014-1017.
- 9) Hughes RA, Wijdicks EF, Benson E, et al. Multidisciplinary Consensus Group. Supportive care for patients with Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 2005; **62**: 1194-1198.
- 10) Harbo T, Markvardsen LK, Hellfritzsch MB, et al. Neuromuscular electrical stimulation in early rehabilitation of Guillain-Barré syndrome: A pilot study. *Muscle Nerve* 2019; **59**: 481-484.
- 11) Khan F, Amatya. Rehabilitation interventions in patients with acute demyelinating inflammatory polyneuropathy: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med* 2012; **48**: 507-522.
- 12) Shniper M, Elkayam K, Bluvshstein V, et al. Ability Realization Improves During Inpatient Rehabilitation for Guillain-Barré Syndrome. *Am J Phys Med Rehabil* 2022; **101**: 954-959.
- 13) Demir SO, Koseoglu F. Factors associated with health-related quality of life in patients with severe Guillain-Barré syndrome. *Disabil Rehabil* 2008; **30**: 593-599.
- 14) Nicholas R, Playford ED, Thompson AJ. A retrospective analysis of outcome in severe Guillain-Barré syndrome following combined neurological and rehabilitation management. *Disabil Rehabil* 2000; **22**: 451-415.
- 15) Khan F, Pallant JF, Amatya B, et al. Outcomes of high- and low-intensity rehabilitation programme for persons in chronic phase after Guillain-Barré syndrome: A randomized controlled trial. *J Rehabil Med* 2011; **43**: 638-646.
- 16) Gupta A, Taly AB, Srivastava A, Murali T. Guillain-Barré Syndrome - rehabilitation outcome, residual deficits and requirement of lower limb orthosis for locomotion at 1 year follow-up. *Disabil Rehabil* 2010; **32**: 1897-1902.
- 17) Simatos Arsenault N, Vincent PO, et al. Influence of Exercise on Patients with Guillain-Barré Syndrome: A Systematic Review. *Physiother Can* 2016; **68**: 367-376.
- 18) 小野 章, 杉本恵申 (編). 診療点数早見表【医科】2022年4月現在の診療報酬点数表, 医学通信社, 2022.

参考にした二次資料：Web 参照

ギラン・バレー症候群の疲労にはどのように対応するか？

回答

- ギラン・バレー症候群では筋力低下では説明のつかない疲労を訴える場合がある。
- 適度な運動療法が疲労を改善する。

背景・目的

GBSにおける疲労の病態とその対処法を理解する。

解説・エビデンス

GBSにおいて疲労は高率に認められる^{1,2)}。疲労の評価には、疲労重症度評価尺度 (fatigue severity scale : FSS) やその改訂版が有用である^{3,4)}。平均5.2年経過したGBS 83例を含む免疫介在性ニューロパチー 113例を検討した研究¹⁾では、80%が耐え難い疲労を経験し、そのうち81~86%は筋力低下を伴わなかった。100名のGBS患者の検討では、重度の疲労は全患者の60%に認められ、および50歳以上の患者に多く、疲労の重症度と機能障害の程度、GBS発症からの期間との間に有意な関係はなかった²⁾。GBS発症から20年以上経過した24名のうち、10名が重度の疲労を訴えていた⁵⁾。疲労の原因は多因子であると考えられている⁶⁾が、神経生理学的研究によると強い疲労を有するGBS後遺症患者では、疲労のない患者に比べて有意に母指球筋の運動単位数が少なく、潜在的な軸索数減少が疲労と関連している可能性がある⁷⁾。

GBSの疲労に関する治療では、サイクルエルゴメーターや理学療法士による運動療法により疲労の改善が得られたとの報告がある⁸⁻¹⁰⁾。薬物療法ではGBS患者を対象としたアマンタジンとプラセボのクロスオーバー試験があるが、有意差は認められていない^{11,12)}。

重度の疲労は、日常生活や社会生活に多大な障害をもたらす、QOLに悪影響を及ぼす。GBSの回復後も疲労は持続することが多く⁶⁾、たとえ機能回復が良好であっても疲労は深刻な後遺症と捉え¹³⁾ 対処することが重要である。

文献

- 1) Merkies IS, Schmitz PI, Samijn JP, et al. Fatigue in immune-mediated polyneuropathies. European Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. *Neurology* 1999; **53**: 1684-1654.
- 2) Garssen MP, Van Koningsveld R, Van Doorn PA. Residual fatigue is independent of antecedent events and disease severity in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol* 2006; **253**: 1143-1146.
- 3) van Nes SI, Vanhoutte EK, Faber CG, et al. Improving fatigue assessment in immune-mediated neuropathies: the modified Rasch-built fatigue severity scale. *J Peripher Nerv Syst* 2009; **14**: 268-278.
- 4) Rekan T, Gramstad A, Vedeler CA. Fatigue, pain and muscle weakness are frequent after Guillain-Barré syndrome and poliomyelitis. *J Neurol* 2009; **256**: 349-354.
- 5) Drory VE, Bronipolsky T, Bluvshstein V, et al. Occurrence of fatigue over 20 years after recovery from Guil-

- lain-Barré syndrome. *J Neurol Sci* 2012; **316**: 72-75.
- 6) Merkies IS, Kieseier BC. Fatigue, Pain, Anxiety and Depression in Guillain-Barré Syndrome and Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy. *Eur Neurol* 2016; **75**: 199-206.
 - 7) Drenthen J, Jacobs BC, Maathuis EM, et al. Residual fatigue in Guillain-Barré syndrome is related to axonal loss. *Neurology* 2013; **81**: 1827-1831.
 - 8) Garssen MPJ, Bussmann JBJ, Schmitz PIM, et al. Physical training and fatigue, fitness, and quality of life in Guillain-Barré syndrome and CIDP. *Neurology* 2004; **63**: 2393-2395.
 - 9) Bussmann JBJ, Garssen MPJ, van Doorn PA, et al. Analysing the favourable effects of physical exercise: relationships between physical fitness, fatigue and functioning in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Rehabil Med* 2007; **39**: 121-125.
 - 10) Shah N, Shrivastava M, Kumar S, et al. Supervised, individualised exercise reduces fatigue and improves strength and quality of life more than unsupervised home exercise in people with chronic Guillain-Barré syndrome: a randomised trial. *J Physiother* 2022; **68**: 123-129.
 - 11) Garssen MPJ, Schmitz PIM, Merkies ISJ, et al. Amantadine for treatment of fatigue in Guillain-Barré syndrome: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; **77**: 61-65.
 - 12) White CM, van Doorn PA, Garssen MP, et al. Interventions for fatigue in peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD008146. 10.1002/14651858.CD008146.
 - 13) de Vries JM, Hagemans ML, Bussmann JB, et al. Fatigue in neuromuscular disorders: focus on Guillain-Barré syndrome and Pompe disease. *Cell Mol Life Sci* 2010; **67**: 701-713.

参考にした二次資料：Web 参照

ギラン・バレー症候群の既往のある人にワクチン接種はどうするべきか？

回答

- ギラン・バレー症候群の既往者に、インフルエンザワクチンや、その他のワクチンを接種しても再発のリスクが上昇する証拠はない。現状ではそれらを踏まえて個々の症例で対応を考える。

背景・目的

実地臨床で問題となることが多い GBS 既往者へのワクチン接種の是非について検討する。

解説・エビデンス

GBS 発症後のワクチン接種による GBS 再発は、インフルエンザワクチンを対象に検討された研究が多い。

カリフォルニア州において、1995～2006年までの退院コードを用いた調査（総数 3,300 万×年・人）で、GBS 既往者にワクチン接種をした場合の再発のリスクについて検討されている¹⁾。GBS 550 例が確認され、279 例にのべ 989 回のワクチン接種の記録があった。18 例が、GBS 発症前 6 週間以内に三価インフルエンザ不活化ワクチン（trivalent inactivated influenza vaccines：TIV）を受けており、そのうちの 2 例が発症後にも、再び TIV を受けたが GBS の再発はなかった。550 例中 6 例が GBS を再発していたが、TIV を含むワクチン接種者はいなかった。

オランダにおける後ろ向きアンケート調査では、245 例の GBS 既往者のうち、106 例がインフルエンザワクチンを接種していたが、再発はなかった²⁾。インフルエンザ以外のワクチンも含めた検討³⁾では、GBS 927 例のうち、311 例が、GBS 罹患後にインフルエンザ以外のものを含む何らかのワクチンを受けていたが、そのうち 11 例が、疲労感、脱力、しびれ感などを自覚していた。いずれも軽症で入院の必要はなかった。なお、この研究では複数のワクチンを接種された例も含まれており、インフルエンザワクチンのみが原因であるかは明らかではない。

中国の 3 都市において 2011～2015 年間の間の肝炎やインフルエンザなど 10 種類のワクチン接種と GBS の発症について後方視的に調査を行った研究では、1,056 例の GBS のうち 40 例で再発がみられていたが、小児および成人どちらにおいても再発とワクチン接種に関連はみられなかった⁴⁾。また、GBS 既往者を含む免疫性ニューロパチー症例を対象とした新型コロナウイルスワクチンについての前向きアンケート調査では、162 例の GBS 既往者において再発はみられていない⁵⁾。

これらの結果から、GBS の既往者であっても、ワクチン接種による再発のリスクは極めて少ないと考えられる。ワクチンによる疾病予防のメリットと再発のリスクを勘案して、個々の事

例で判断する必要がある。海外のエキスパートによる推奨として、インフルエンザワクチン接種後6週以内にGBSを発症した患者では、インフルエンザ感染による合併症のリスクが高くなければ、その後のインフルエンザワクチン接種は避ける⁶⁾、GBS発症1年以内は、ワクチン接種を避ける⁷⁾などがある。

文献

- 1) Baxter R, Lewis N, Bakshi N, et al. Recurrent Guillain-Barré Syndrome following vaccination. *Clin Infect Dis* 2012; **54**: 800-804.
- 2) Kuitwaard K, Bos-Eyssen ME, Blomkwist-Markens PH, et al. Recurrences, vaccinations and long-term symptoms in GBS and CIDP. *J Peripher Nerv Syst* 2009; **14**: 310-315.
- 3) Mukherjee JPR, Hughes RA. Risk of relapse of Guillain-Barré syndrome or chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy following immunisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; **73**: 343-350.
- 4) Chen Y, Zhang J, Chu X, et al. Vaccines and the risk of Guillain-Barré syndrome. *Eur J Epidemiol* 2020; **35**: 363-370.
- 5) Baars AE, Kuitwaard K, de Koning LC, et al. SARS-CoV-2 Vaccination Safety in Guillain-Barré Syndrome, Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy, and Multifocal Motor Neuropathy. *Neurology* 2023; **100**: e182-e191.
- 6) Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; **59**: 1-62.
- 7) Hadden RDM, Hughes RAC. Management of inflammatory neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; **74** (Suppl II): ii9-ii14

参考にした二次資料：Web 参照

第5章 ギラン・バレー症候群 <予後予測>

ギラン・バレー症候群の予後とはどのようなものか？

回答

- 短期的予後として人工呼吸器装着を要する可能性、集中治療室入室の可能性が評価され、長期的予後として6ヵ月後に自力で歩行できる可能性が評価されている。
- 免疫療法が普及した現在でも、人工呼吸器装着率は16～17%であり、発症後6ヵ月での独歩可能率は欧米で79%、バングラデシュを除くアジアで88%との報告がある。

背景・目的

一般的にGBSの予後として評価されている事象、症候を具体的に示す。ここではGBSの自然歴ではなく、血漿浄化療法およびIVIgが普及した後の予後について解説する。

解説・エビデンス

予後・転帰には神経障害、機能障害に加えて、ADLやQOL、社会生活への復帰なども含まれる。実際には免疫治療介入試験のRCTで利用されてきた、6ヵ月後に独歩できる可能性が予後として用いられることが多い。

GBSは急性発症後、単相性の経過をたどる疾患であり、予後良好な疾患と考えられてきたが、1984～2004年までの10本の前向き治療介入試験を合わせて解析した報告では、単純血漿交換法およびIVIgを用いても、独歩不能例は発症後6ヵ月で18%、発症後1年以降では16%にのぼる¹⁾。また、人工呼吸器装着率は14.3%、死亡率は4.4%、発症後1年以降も重篤な障害を有する患者は14%、GBSのために職業変更を余儀なくされた症例は37.8%であった。

GBSにおいて、単純血漿交換法、IVIgの確立後に有効性を示した治療はないため、予後および転帰は現在もほぼ変わっていないと考えられる。しかし、予後には人種差や地域差が存在する可能性があり、各地域の限られた症例数の解析には限界があることから、GBSの臨床経過と予後を規定する臨床的・生物学的因子を明らかにすることを目的に、国際末梢神経学会(Peripheral Nerve Society)の分科会であるInflammatory Neuropathy Consortiumが中心となり、多施設共同による国際的前向き観察研究が施行された。これがGBSの予後予測に関する国際共同研究、International GBS Outcome Study (IGOS)である^{2,3)}。2021年5月には目標症例数の2,000例に達した⁴⁾。前述の報告¹⁾で解析された研究は独歩不能例に限られた解析であったが、IGOSは独歩可能例も含めている。このIGOSからの報告によれば、症例の8割強が免疫療法を受けていないバングラデシュを除いた解析において、人工呼吸器装着率は16% (185/1,133例)であった⁵⁾。IGOSエントリー時に独歩不能であった例(バングラデシュ例を除く)における解析では⁶⁾、人工呼吸器装着率は21% (170/809例)、ICU入室率は32% (257/809)であった。発症後4週目、3ヵ月目、6ヵ月目の独歩可能率は、それぞれ43%、69%、79%である⁶⁾。エントリー時に独歩

可能であった軽症例を含めた解析では、人工呼吸器装着率は欧米で17%、バングラデシュを除くアジアで25%、バングラデシュで29%であり、発症後6ヵ月、12ヵ月での独歩可能率は欧米例でそれぞれ79%、83%、バングラデシュを除くアジア例で88%、91%、バングラデシュで62%、69%であった⁷⁾。

多数例において発症後2年以上の超長期予後を示した観察研究はない。成人GBS 42例の前向き観察研究において、10年間経過を追えた29例の解析では、独歩不能例は発症後2週目で76% (22例)であったが、発症後2年目では14% (4例)、10年目では10% (3例)であった⁸⁾。小児例に関しては、小児37例 (0~18歳)の観察期間1~22年 (中央値11年)のデータを解析した観察的横断コホート研究がある⁹⁾。発症から1年後には全員独歩可能であったが、65%に何らかの症状、訴えが残り、30%に神経学的後遺症を認め、26%に留年、下位校への転校、退学など学校生活への悪影響がみられている。症例の89%はHughesの機能グレード尺度 (FG) が0であるにもかかわらず、6割以上の例で日常生活上不具合を感じている⁹⁾。回復が良好であるとされる小児においてもこれだけの訴えが残存していることは認識されるべきであり、神経学的回復に加えてQOLの改善も治療の目標にすべきことを示唆している。

本邦においてGBS 177例の予後を後方視的に解析した多施設共同研究がある¹⁰⁾。2011~2015年にGBSと診断された症例を解析し、96%は血漿浄化療法あるいはIVIgのどちらかを施行されていたが、人工呼吸器装着例は17% (30例)、発症後6ヵ月での独歩可能例 (FG≤2) は89% (158/177例)であった。

文献

- 1) Rajabally YA, Uncini A. Outcome and its predictors in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; **83**: 711-718.
 - 2) Jacobs BC, van den Berg B, Verboon C, et al. International Guillain-Barré Syndrome Outcome Study: Protocol of a Prospective Observational Cohort Study on Clinical and Biological Predictors of Disease Course and Outcome in Guillain-Barré Syndrome. *J Peripher Nerv Syst* 2017; **22**: 68-76.
 - 3) 海田賢一. ギラン・バレー症候群の国際共同研究 (IGOS). *日本臨牀* 2020; **78**: 1888-1893.
 - 4) IGOS. Latest news.
[https://gbsstudies.erasmusmc.nl/news/latest-news/2000-inclusions-](https://gbsstudies.erasmusmc.nl/news/latest-news/2000-inclusions)
 - 5) Luijten LWG, Doets AY, Arends S, et al. Modified Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score: a simplified clinical tool to predict the risk of mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2023; **94**: 300-308.
 - 6) Doets AY, Lingsma HF, Walgaard C, et al. Predicting Outcome in Guillain-Barré Syndrome. International Validation of the Modified Erasmus GBS Outcome Score. *Neurology* 2022; **98**: e518-e532.
 - 7) Doets AY, Verboon C, van den Berg B, et al. Regional Variation of Guillain-Barré Syndrome. *Brain* 2018; **141**: 2866-2877.
 - 8) 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.
 - 9) Roodbol J, de Wit M-C Y, Aarsen FK, et al. Long-term outcome of Guillain-Barré syndrome in children. *J Peripher Nerv Syst* 2014; **19**: 121-126.
 - 10) Yamagishi Y, Suzuki H, Sonoo M, et al. Markers for Guillain-Barré syndrome with poor prognosis: a multi-center study. *J Peripheral Nerv Syst* 2017; **22**: 433-439.
- 参考にした二次資料：Web 参照

予後と関連する因子には何があるか？

回答

- 人工呼吸器装着の可能性を高める危険因子として、①筋力低下発症から入院までの期間が短い、②球麻痺の存在、③頸部屈筋の筋力低下、④股関節屈曲筋（腸腰筋）の筋力低下、⑤入院時四肢筋力の低下の強さ、がある。
- 長期的予後（3～6 ヶ月後の独歩可能性）の予後不良因子として、①高齢、②下痢/胃腸炎の先行、③入院時 Hughes の機能グレード尺度（FG）の高値、④入院時四肢筋力の低下の強さ、⑤複合筋活動電位振幅の減少、がある。
- IVIg 開始後 2 週間の、①血清 IgG 増加分（ Δ IgG）が 730 mg/dL 以下、②血清アルブミン値が 3.5 g/dL 未満、は発症後 6 ヶ月での独歩不能率を高める予後不良因子である。

背景・目的

GBS の予後を予測することは治療方針の決定や、患者およびその家族に対するカウンセリングに役立つ。GBS の予後は症例により大きく異なるため、その予測には大きな意義がある。短期予後と長期予後に相関する因子について解説する。

解説・エビデンス

前版の GBS・FS 診療ガイドライン 2013 作成時には、予後関連因子は欧米で行われたいくつかの RCT のデータをもとに解析されていた。たとえば、modified Erasmus GBS Outcome Score (mEGOS) の作成に用いられた患者群は 3 つの治療介入試験に参加した、オランダの 1 病院、ドイツの 2 病院、ベルギーの 2 病院の独歩不能 GBS 例から構成されており、前向き RCT とはいえ、地域および重症度の選択バイアスがかかっていた¹⁾。その後、世界の 5 大陸から 2,000 例を超える GBS 例が参加した多施設共同国際的前向き観察研究、International GBS Outcome Study (IGOS) がほぼ終了し、地域的および重症度による選択バイアスが削減された、より確実性の高い研究結果が利用可能となった²⁾。したがって、本項では IGOS からの研究結果を中心として予後不良因子について解説する。

1) 短期的予後としての人工呼吸器装着の可能性を予測する因子

1985～2000 年に行われた 2 つの治療介入試験と 1 つの検証コホート研究のいずれかに参加した独歩不能の GBS 377 例のうち人工呼吸器を装着した 83 例 (22%) が解析されている³⁾。入院後 1 週間以内に人工呼吸器を装着する可能性を高くする独立した因子として、発症から入院までの日数が短い、顔面神経麻痺あるいは球麻痺の存在、入院時の Medical Research Council (MRC) sum score の低値が同定された。MRC sum score は四肢の 12 筋の徒手筋力テストスコ

表 1 人工呼吸器装着予測因子

確実性の高いエビデンス	<ul style="list-style-type: none"> • 発症から入院までの時間が短い • 球麻痺 • MRC sum score < 20/60
中程度の確実性のあるエビデンス	<ul style="list-style-type: none"> • 頸部の筋力低下 • FG が高い • 肺活量の低下 • 低アルブミン血症
確実性の低いエビデンス	<ul style="list-style-type: none"> • 上肢挙上困難 • 立つことができない • 咳をすることができない • 自律神経障害 • single breath count が少ない • 肝酵素の増加 • 近位 / 遠位 CMAP 比の低下 (脱髄型と、軸索型または中間型サブタイプとの比較) • 横隔神経伝導潜時の延長

MRC : Medical Research Council, CMAP : compound muscle action potential, FG : Hughes の機能グレード尺度
(van Doorn PA, et al. Eur J Neurol 2023; 12: 3646-3674. ⁵⁾ より引用)

アの合計を示し、60点満点である。一方、IGOS登録1,500例から6歳未満とバングラデシュ例を除外したGBS1,133例の解析では、①筋力低下の発症から入院までの期間が短い、②球麻痺、③頸部屈筋の脱力、④股関節屈曲筋(腸腰筋)の脱力の存在が人工呼吸器装着の独立した因子であった⁴⁾。2023年にEuropean Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society (EAN/PNS)によって作成されたGBS診療ガイドラインではエビデンスの強さによって人工呼吸器装着予測因子が列挙されている(表1)⁵⁾。

2) 長期的予後として3~6ヵ月後の独歩不能の可能性を予測する因子

GBSの長期予後関連因子については、臨床的因子、電気生理学的因子、生物学的因子に分類することが可能であり、以下にそれぞれを解説する。

①臨床的因子および電気生理学的因子

多くの研究で、予後不良因子として入院時あるいはピーク時の重症度、高齢(多くの研究で50歳以上と定義)が共通して認められ、下痢の先行および*Campylobacter jejuni*感染も予後不良因子である。発症後3~6ヵ月での自力歩行の可能性を有意に低下させる予後不良因子は、①高齢(特に60歳以上)、②下痢/胃腸炎の先行、③入院時Hughesの機能グレード尺度(FG)の高値、④入院時MRC sum scoreの低値、⑤複合筋活動電位振幅の減少、である⁵⁾。IGOS登録GBS768例の解析で、*Campylobacter jejuni*感染後のGBSは6ヵ月後の独歩可能率が有意に低く、独歩可能になるまでの期間が有意に長いことが示されている($p=0.005$)⁶⁾。人工呼吸器からの離脱が遅延すると6ヵ月後の独歩可能率が有意に低下する⁷⁾。GBS526例のコホート研究において人工呼吸器を装着した145例のうち2ヵ月以上人工呼吸器を装着した33例の6ヵ月後の独歩可能率は、2ヵ月未満で人工呼吸器を離脱した群と比較して有意に低かった(18% vs. 76%, $p<0.001$)⁷⁾。

発症後3~6ヵ月での自力歩行の可能性を有意に低下させる電気生理学的予後不良因子は、複合筋活動電位(compound muscle action potential: CMAP)振幅の減少である^{8~11)}。最近は独立した予後因子として検討に含まれていない場合も多く、電気生理学的に分類される軸索型・脱

糖型については軸索型が必ずしも予後不良というわけではない。

②生物学的予後関連因子

IVIg 開始後 2 週間での血清 IgG 増加分 (Δ IgG) が発症 6 ヶ月後の独歩不能率と相関し、欧米の前向き研究では 730 mg/dL、本邦の後方視的研究では 1,108 mg/dL より低値の場合、独歩不能率が有意に高くなる^{12,13)}。IVIg 開始後 2 週時点での血清アルブミン値も予後予測因子として有用であり、3.5 g/dL 以上では発症後 26 週での独歩不能率は 5%であるが、3.5 g/dL 未満では 35%である¹⁴⁾。

糖脂質抗体に関しては、本邦での後方視的観察研究において入院後 7 日目の mEGOS が 10 点以上の GBS 例では IgG 型 GD1a 抗体陽性の場合、陰性例と比して 6 ヶ月後の独歩不能となる確率が有意に高い¹⁵⁾。後方視的コホート研究では IgG 型 GQ1b 抗体¹⁶⁾、GD1a/GD1b 複合体抗体¹⁷⁾ は人工呼吸器装着の危険因子として報告されている。GM1 抗体の存在は必ずしも重症と予後不良と相関しないとされていたが、発症時の IgG 型および IgM 型 GM1 抗体力価が高いこと、IgG 型 GM1 抗体力価が持続的に高いことは 6 ヶ月後の予後不良 (10m 独歩不能) と関連することが最近示されている¹⁸⁾。GBS 患者の脳脊髄液および血漿中のニューロフィラメント軽鎖レベルは GBS 機能障害スコアと相関し、そのレベルが高いほど 6 ヶ月および 12 ヶ月後の走行不能と関連している^{19,20)}。1 年後の臨床的転帰を予測するカットオフ値に関しては、血漿ニューロフィラメント軽鎖レベル (neurofilament light chain : NFL) が >319 pg/mL で自立歩行不能と、 >248 pg/mL で走行不能と有意に関連していた¹⁹⁾。

3) その他

小児に関しては、46 名の小児 GBS (平均年齢 69.1 ± 35.2 ヶ月) を対象に、発症後 6 ヶ月の臨床および検査所見を完全回復例 (Hughes の機能グレード尺度 (FG) ≤ 1) と不完全回復例 (FG > 1) で比較した前向き観察研究がある²¹⁾。入院時の、発症後 6 ヶ月の予後不良を予測する独立した因子は年齢が高いこと、弱々しい声、血液好中球/リンパ球比 (blood neutrophil-to-lymphocyte ratio : NLR) の低値 (AUC 0.729, 最大カットオフ値 ≤ 1.65)、免疫療法後の血清アルブミン低値であった (AUC 0.781, 最大カットオフ値 ≤ 3.45 g/dL)。

IGOS からの報告によれば、予後には地域差がある²²⁾。近年、免疫療法へのアクセスのしやすさが予後に影響する可能性も示されている。IVIg は、本邦や欧米のほとんどで 90%以上の例に施行されているが、バングラデシュにおいては 83%が無治療であり、IVIg あるいは血漿交換療法を受けた症例はわずか 17%に過ぎない²³⁾。予後に関連する環境因子として、地域の社会的背景、医療経済的背景の解析は今後の課題である。また、欧米と本邦では GBS の subpopulation が異なる可能性があり、予後予測因子についてのエビデンスの高い研究がわが国でも行われることが望まれる。

文献

- 1) Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, et al. Early recognition of poor prognosis in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2011; 76: 968-975.
- 2) Jacobs BC, van den Berg B, Verboon C, et al. International Guillain-Barré Syndrome Outcome Study: Protocol of a prospective observational cohort study on clinical and biological predictors of disease course and outcome in Guillain-Barré syndrome. *J Peripher Nerv Syst* 2017; 22: 68-76.
- 3) Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, et al. Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 2010; 67: 781-787.
- 4) Luijten LWG, Doets AY, Arends S, et al. Modified Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score: a simpli-

- fied clinical tool to predict the risk of mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2023; **94**: 300-308.
- 5) van Doorn PA, Van den Bergh PYK, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Eur J Neurol* 2023; **12**: 3646-3674. (*J Peripher Nerv Syst* 2023; **28**: 535-563.)
 - 6) Leonhard SE, van der Eijk AA, Andersen H, et al. An international perspective on preceding infections in Guillain-Barré syndrome: The IGOS-1000 cohort. *Neurology* 2022; **99**: e1299-e1313.
 - 7) van den Berg B, Storm EF, Garssen MJP, et al. Clinical outcome of Guillain-Barré syndrome after prolonged mechanical ventilation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; **89**: 949-954.
 - 8) A prospective study on the incidence and prognosis of Guillain-Barré syndrome in Emilia-Romagna region, Italy (1992-1993). Emilia-Romagna Study Group on Clinical and Epidemiological Problems in Neurology. *Neurology* 1997; **48**: 214-221.
 - 9) McKhann GM, Griffin JW, Cornblath DR, et al. Plasmapheresis and Guillain-Barré syndrome: analysis of prognostic factors and the effect of plasmapheresis. *Ann Neurol* 1988; **23**: 347-353.
 - 10) Cornblath DR, Mellits ED, Griffin JW, et al. Motor conduction studies in Guillain-Barré syndrome: description and prognostic value. *Ann Neurol* 1988; **23**: 354-359.
 - 11) Meulstee J, van der Meche FG. Electrodiagnostic criteria for polyneuropathy and demyelination: application in 135 patients with Guillain-Barré syndrome. Dutch Guillain-Barré Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; **59**: 482-486.
 - 12) Kuitwaard K, de Gelder J, Tio-Gillen AP, et al. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 2009; **66**: 597-603.
 - 13) 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.
 - 14) Fokkink WR, Walgaard C, Kuitwaard K, et al. Association of albumin levels with outcome in intravenous immunoglobulin-treated Guillain-Barré syndrome. *JAMA Neurol* 2017; **74**: 189-196.
 - 15) Yamagishi Y, Kuwahara M, Suzuki H, et al. Serum IgG anti-GD1a antibody and mEGOS predict outcome in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; **91**: 1339-1342.
 - 16) Kaida K, Kusunoki S, Kanzaki M, et al. Anti-GQ1b antibody as a factor predictive of mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2004; **62**: 821-824.
 - 17) Kaida K, Morita D, Kanzaki M, et al. Anti-ganglioside complex antibodies associated with severe disability in GBS. *J Neuroimmunol* 2007; **182**: 212-218.
 - 18) Thomma RCM, Fokke C, Walgaard C, et al. High and Persistent Anti-GM1 antibody titers are associated with poor clinical recovery in Guillain-Barré syndrome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2023; **10**: e200107.
 - 19) Martin-Aguilar L, Camps-Renom P, Lleixa C, et al. Serum neurofilament light chain predicts long-term prognosis in Guillain-Barré syndrome patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; **92**: 70-77.
 - 20) Kmezcic I, Samuelsson K, Finn A, et al. Neurofilament light chain and total tau in the differential diagnosis and prognostic evaluation of acute and chronic inflammatory polyneuropathies. *Eur J Neurol* 2022; **29**: 2810-2822.
 - 21) Tiwari I, Alam A, Kanta C, et al. A novel prognostic system based on clinical and laboratory parameters for childhood Guillain-Barré syndrome. *Acta Neurol Belg* 2022; **122**: 1237-1245.
 - 22) Doets AY, Verboon C, van den Berg B, et al. Regional Variation of Guillain-Barré Syndrome. *Brain* 2018; **141**: 2866-2877.
 - 23) Verboon C, Doets AY, Galassi G, et al. Current treatment practice of Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2019; **93**: e59-e76.

参考にした二次資料：Web 参照

どのように予後を予測するか？

回答

- ギラン・バレー症候群の発症後4週目と26週目の時点において自力歩行できない可能性は、修正版 Erasmus GBS Outcome Score を使用して予測する。
- 人工呼吸器装着の可能性は、①筋力低下発症から入院までの期間、②球麻痺の存在、③頸部屈筋の筋力、④股関節屈曲筋（腸腰筋）の筋力をもとに、修正版 Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score を使用して予測する。

背景・目的

これまでに International GBS Outcome Study (IGOS) を中心とする前方視的コホート研究からいくつかの予後不良因子が同定されている。複数の予後不良因子を評価することによってより正確に予後を推定できる。ここでは、複数の予後関連因子を用いて、短期的予後および長期的予後を具体的に予測する方法を明らかにする。

解説・エビデンス

短期的予後として人工呼吸器装着の可能性、長期的予後として3~6ヵ月後の独歩不能の可能性に相関する因子がいくつか報告されているが、それらを組み合わせて具体的に予後を推測できるスケールが開発されている。これらのスケールを用いて推測される予後患者およびその家族に早期に提示し、その改善に向け早い段階から対応を進めて行くことは有用なことである。

入院後1週間以内に人工呼吸器を装着する可能性を予測するスケールとして、発症から入院までの日数、顔面神経麻痺あるいは球麻痺の存在、入院時 Medical Research Council (MRC) sum score を点数化した Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score (EGRIS) が利用されている。人工呼吸器装着率は EGRIS 3~4 点で24%、5 点以上は65%となり高リスク群である¹⁾。最近、6歳未満とバングラデシュ例を除く、IGOS 登録 GBS 1,133 例を対象に人工呼吸器装着の可能性と臨床像の相関が再解析され、発症から2ヵ月の間に人工呼吸器を装着する可能性を有意に高める独立した因子として、発症から入院までの期間が短いこと、球麻痺の存在、頸部屈筋、および股関節屈曲筋（腸腰筋）の筋力低下の存在が同定された²⁾。その結果、評価項目と点数が修正された修正版 EGRIS (modified EGRIS) が作成され (32 点満点) (4 章-Q&A 18-3 の表 1 [p.102] 参照)、入院時 17 点の場合、1 日未満に人工呼吸器を装着する確率は17%、3 日未満は26%、1 週間未満は32%である。軽症例や亜型を含む GBS 全般にわたり、様々な地域の患者に使用できることが mEGRIS の利点である。

成人 GBS 722 例の後方視的大規模症例観察研究では、人工呼吸器装着となった313例を解析し、非装着例との比較により人工呼吸器装着に関する6つの予測因子が同定されている³⁾。すな

表 1 Modified Erasmus GBS Outcome Score (mEGOS)

予後因子 (入院時)	点数	予後因子 (入院後 7 日)	点数
発症年齢 (歳)		発症年齢 (歳)	
≤ 40	0	≤ 40	0
41 ~ 60	1	41 ~ 60	1
> 60	2	> 60	2
下痢の先行 (-)	0	下痢の先行 (-)	0
(+)	1	(+)	1
MRC sum score		MRC sum score	
51 ~ 60	0	51 ~ 60	0
41 ~ 50	2	41 ~ 50	3
31 ~ 40	4	31 ~ 40	6
0 ~ 30	6	0 ~ 30	9
mEGOS	0 ~ 9	mEGOS	0 ~ 12

(Walgaard C, et al. Neurology 2011; 76: 968-975. ⁵⁾ より引用)

わち、①発症から入院まで7日未満 (オッズ比 2.51), ②咳ができない (オッズ比 9.09), ③ Hughes の機能グレード尺度 (FG) ≥ 4 (オッズ比 2.53), ④上肢挙上困難 (オッズ比 2.99), ⑤頸部屈筋の筋力低下 (オッズ比 4.34), ⑥受診時の肝逸脱酵素の上昇 (オッズ比 2.09) であり, これらのうち4つが存在する場合, 患者の85%で人工呼吸器を要している。

3~6ヵ月後の独歩不能の可能性を予測するスケールとして Erasmus GBS Outcome Score (EGOS) がある⁴⁾。オランダのグループから報告された EGOS は発症後3~6ヵ月に独歩不能となる可能性を確率として予測する臨床的評価法である。下痢の先行の有無, 年齢, 入院後2週目の FG の3項目を点数化し, 6ヵ月後の機能予後を推測する。しかしながら, EGOS は歩行機能を重視した FG に基づいており具体的な四肢の筋力を反映していないこと, 発症後2週間での評価であり治療導入期からずれているという限界があった。その修正版である modified EGOS は, 収集したデータを多変量ロジスティック回帰モデルで分析し, 年齢, 先行する下痢の有無, 入院時あるいは入院後7日目の MRC sum score を点数化し, 予後を予測するスケールである (表1)⁵⁾。たとえば, 4週以内に下痢の先行がある50歳の GBS 患者が入院時 MRC sum score 35点であれば, mEGOS は6点となり3ヵ月後に介助歩行である確率は約40%, 6ヵ月後では25~30%となることが示されている。2022年に IGOS において mEGOS が再評価され, ほぼ同等の有用性が確認されている⁶⁾。入院時および入院後7日目の mEGOS 7点では半年後の独歩不能率は約40%である。

文献

- 1) Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, et al. Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 2010; **67**: 781-787.
- 2) Luijten LWG, Doets AY, Arends S, et al. Modified Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score: a simplified clinical tool to predict the risk of mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2023; **94**: 300-308.
- 3) Sharshar T, Chevret S, Bourdain F, et al. Early predictors of mechanical ventilation in Guillain-Barré syndrome. *Crit Care Med* 2003; **31**: 278-283.
- 4) van Koningsveld R, Steyerberg EW, Hughes RA, et al. A clinical prognostic scoring system for Guillain-

Barré syndrome. *Lancet Neurol* 2007; **6**: 589-594.

- 5) Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, et al. Early recognition of poor prognosis in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2011; **76**: 968-975.
- 6) Doets AY, Lingsma HF, Walgaard C, et al. Predicting Outcome in Guillain-Barré Syndrome. International Validation of the Modified Erasmus GBS Outcome Score. *Neurology* 2022; **98**: e518-e532.

参考にした二次資料：Web 参照

第6章 フィッシャー症候群 <総論>

Question & Answer 1

フィッシャー症候群の疾患概念はどのようなものか？

回答

- フィッシャー症候群 (Fisher syndrome : FS) は急性の外眼筋麻痺・運動失調・腱反射消失を3徴とする免疫介在性ニューロパチーである。
- 多くは上気道系感染後に発症し、1~2週進行したのちに自然経過で改善に向う単相性の経過をとり、患者血清中にIgG型GQ1b抗体が認められる。
- 先行感染、髄液蛋白細胞解離などのギラン・バレー症候群と共通する特徴を有し、同症候群の亜型と考えられている。

背景・目的

特異な臨床症状の組み合わせを呈する疾患であるFSの定義・概要を理解する。

解説・エビデンス

1956年 Charles Miller Fisher は急性に外眼筋麻痺・運動失調・腱反射消失を呈し、数週の経過で自然回復した3症例を報告した¹⁾。先行感染、脳脊髄液蛋白細胞解離、単相性の経過からGBSの亜型と位置づけることを提唱した。運動失調は臨床的に小脳性か深部感覚障害性かを判断することが困難であると記載したが、腱反射消失の責任病変は反射弓を構成する部分の障害と推測し、全体像を末梢神経障害と考えた。

以後、この3徴候を呈する疾患はミラー・フィッシャー症候群 (Miller Fisher syndrome : 英文表記ではハイフンがない点に留意)、フィッシャー症候群 (Fisher syndrome) として広く認知されるにいたった。多くは上気道系感染後に発症し、1~2週進行したのちに自然経過で改善に向う単相性の経過をとり、GBSの亜型として免疫介在性ニューロパチーの一型と捉えられている²⁾。

1992年、ChibaらによりFS患者の80~90%において血清IgG型GQ1b抗体が検出されることが報告され³⁾、現在この自己抗体が診断マーカーとして確立されている⁴⁾。さらに眼運動神経(動眼・滑車・外転神経)には他の脳神経や脊髄前後根よりGQ1bが豊富に発現していることから、GQ1b抗体が外眼筋麻痺に関与していると考えられている⁵⁾。また運動失調が小脳性か感覚入力障害性であるかについても長い間議論がなされてきたが、現在は後者を支持する知見が多い(Q&A3を参照)。これらの所見はヒトにおけるGQ1bの局在が臨床症状を規定していることを示唆している。

文献

- 1) Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med* 1956; **255**: 57-65.
- 2) Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2021; 397: 1214-1228.
- 3) Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T, et al. Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. *Ann Neurol* 1992; **31**: 677-679.
- 4) Shahrizaila N, Yuki. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; **84**: 576-583.
- 5) Chiba A, Kusunoki S, Obata H, et al. Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome: clinical and immunohistochemical studies. *Neurology* 1993; **43**: 1911-1917.

参考にした二次資料：Web 参照

Question & Answer 2

フィッシャー症候群の疫学はどのようなものか？

回答

- フィッシャー症候群の発症率は欧州で10万人年あたり0.09人、本邦では0.22人との報告がある。
- ギラン・バレー症候群とフィッシャー症候群の同時期における患者数の比はギラン・バレー症候群患者数を1としたとき、欧州では0.1未満、中国、台湾では0.1~0.2台、日本では0.2~0.5台との報告があり、日本を含む東アジアにおいて欧州よりも頻度が高いと考えられている。
- 日本からの報告では2:1で男性が優位であり、平均発症年齢は40歳で、地域差は確認されていない。

背景・目的

FSの疫学を理解する。

解説・エビデンス

FSの発症率を直接検討した疫学調査は少ない。イタリア北部のEmilia-Romagna地方の多施設共同研究で2年間前向きに観察した結果、FSの発症率は10万人年あたり0.09人(95%CI 0.04~0.18)であったとの報告が1998年になされている¹⁾。一方、日本からも四国の2病院の2008~2015年のデータで10万人年あたり0.22人との発症率が報告されている²⁾。

多くの疫学研究では同じ調査期間におけるGBS患者数とFS患者数の比率が報告されている。GBS患者数を1として表すと、1997年、2000年に台湾の単一病院からの報告ではFSの比率は0.24(GBS:FS=135:32)³⁾、0.22(GBS:FS=49:11)⁴⁾であり、1996年にイタリアの一都市で行われたコホート研究では0.031(GBS:FS=130:4)⁵⁾であった。なお、この報告ではFS4人を含む非典型GBS10人の発症率を10万人年あたり0.11としており、FSの罹患率は10万人年あたり0.044人と推計される。GBS患者数を1としたときのFS患者数の比率は2000~2012年のオーストラリア東海岸数病院の集積データでは0.19(GBS:FS=189:35)⁶⁾、2009~2017年のスペインの1病院からの報告では0.020(GBS:FS=51:1)⁷⁾、2011~2021年のイタリアの1病院からの報告では0.063(GBS:FS=79:5)⁸⁾、2013~2016年の中国の31の3次病院の集積データでは0.14(GBS:FS=887:125)⁹⁾、2019年のインドからの報告では0.032(GBS:FS=62:2)¹⁰⁾であった。

日本からは2001年に連続50症例のFSの臨床像が報告されている¹¹⁾。この報告によれば、同様にGBS患者数を1とすると、FS患者数は0.51(GBS:FS=98:50)であった。また2011年の厚生労働省研究班によって報告された2007~2010年23の3次病院におけるコホート研究では

0.55 (GBS : FS = 143 : 79) と報告されている^{12,13)}。最近では1病院からの2016年の報告で0.25 (GBS : FS = 73 : 18) と報告されている¹⁴⁾。

これらの日本における頻度は、欧州やインドにおける比率よりかなり高く、中国・台湾からの報告よりも若干高い。GBSの発症率は国際的に年間10万人あたり1~2人台で差を認めないことから、これらの結果よりFSの発症率に国際的地域差が存在し、欧州よりも日本を含む東アジアで頻度が高い可能性があると考えられる。これらの報告ではGQ1b抗体測定により補助診断が普及する以前のものも含まれ、今後より精度の高い検討が必要である。

FSの5報告、118例のレビュー¹⁵⁾で男女比は2:1と男性優位であり、平均発症年齢は43歳であったが、範囲は12~78歳とあらゆる年代にわたっていた。なお、日本国内における発症率の地域差については確認されていない。

文献

- 1) Emilia-Romagna Study Group on Clinical, Epidemiological Problems in Neurology. Guillain-Barré syndrome variants in Emilia-Romagna, Italy, 1992-3: incidence, clinical features, and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; **65**: 218-224.
- 2) Matsui N, Nodera H, Kuzume D, et al. N. Guillain-Barré syndrome in a local area in Japan, 2006-2015: an epidemiological and clinical study of 108 patients. *Eur J Neurol* 2018; **25**: 718-724.
- 3) Lyu RK, Tang LM, Cheng SY, et al. Guillain-Barré syndrome in Taiwan: a clinical study of 167 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; **63**: 494-500.
- 4) Yuan CL, Wang YJ, Tsai CP. Miller Fisher syndrome: a hospital-based retrospective study. *Eur Neurol* 2000; **44**: 79-85.
- 5) Bogliun G, Beghi E. Italian GBS Registry Study Group. Incidence and clinical features of acute inflammatory polyradiculoneuropathy in Lombardy, Italy, 1996. *Acta Neurol Scand* 2004; **110**: 100-106.
- 6) Blum S, Redde S, Spies J, et al. Clinical features of patients with Guillain-Barré syndrome at seven hospitals on the East Coast of Australia. *J Peripher Nerv Syst* 2013; **18**: 316-320.
- 7) Sedano MJ, Orizaola P, Gallardo E, et al. A unicenter, prospective study of Guillain-Barré syndrome in Spain. *Acta Neurol Scand* 2019; **139**: 546-554.
- 8) Ginanneschi F, Giannini F, Sicurelli F, et al. Clinical Features and Outcome of the Guillain-Barré Syndrome: A Single-Center 11-Year Experience. *Front Neurol* 2022; **13**: 856091.
- 9) Liu S, Xiao Z, Lou M, et al. Guillain-Barré syndrome in southern China: retrospective analysis of hospitalised patients from 14 provinces in the area south of the Huaihe River. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; **89**: 618-626.
- 10) Jain RS, Kookna JC, Srivastva T, et al. Guillain-Barré Syndrome in Indian Population: A Retrospective Study. *J Assoc Physicians India* 2019; **67**: 56-59.
- 11) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2001; **56**: 1104-1106.
- 12) 三井良之, 有村公良, 梶 龍兒ほか. GBS疫学調査: 本邦における脱髄型, 軸索型の頻度および臨床的特徴—prospective studyの結果から—. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業. 免疫性神経疾患に関する調査研究. 平成23年度総括・分担研究報告書, p.151-153, 2012.
- 13) Mitsui Y, Kusunoki S, Arimura K, et al; Japanese GBS Study Group. A multicentre prospective study of Guillain-Barré syndrome in Japan: a focus on the incidence of subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; **86**: 110-114.
- 14) Wakerley BR, Kokubun N, Funakoshi K, et al. Clinical classification of 103 Japanese patients with Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Sci* 2016; **369**: 43-47.
- 15) Mori M, Kuwabara S, Yuki N. Fisher syndrome: clinical features, immunopathogenesis and management. *Expert Rev Neurother* 2012; **12**: 39-51.

参考にした二次資料: Web 参照

Question & Answer 3

フィッシャー症候群の病態はどのようなものか？

回答

- フィッシャー症候群患者の急性期血清中で上昇している IgG 型 GQ1b 抗体が、特徴的な 3 徴候（外眼筋麻痺・運動失調・腱反射消失）のいずれにも関与しているとの考え方が有力である。
- 先行感染によって誘導された GQ1b 抗体が、ヒトにおいて GQ1b の発現が高い眼運動神経、後根神経節大型感覚ニューロン、筋紡錘を障害するとの仮説が有力視されている。

背景・目的

FS で特異な 3 徴候がみられる機序についての病態仮説を理解する。

解説・エビデンス

FS の 3 徴（外眼筋麻痺，運動失調，腱反射消失）を，ヒト神経系における GQ1b の局在により説明しようとする意見が強まりつつある。FS 患者血清から高頻度に，IgG 型 GQ1b 抗体が検出されることが報告され^{1,2)}，さらに眼運動神経（動眼・外転・滑車神経）の傍絞輪部には GQ1b が豊富に発現していることから，GQ1b 抗体が外眼筋麻痺に関与していると考えられている。さらに眼運動神経のなかでもその神経終末に GQ1b の発現がより高いことも報告されており³⁾，障害部位に関しては，神経幹の傍絞輪部に加えて末梢神経において血液神経関門を欠如する神経終末部も抗体介在性機序で障害されている可能性が指摘されている。

運動失調が小脳性か感覚入力障害性かも長い間議論がなされてきたが，まず本症候群では腱反射消失を伴うこと，および構音障害が認められないことは臨床的に小脳病変よりも感覚入力（特にグループ Ia 求心線維）の障害のほうが考えやすい。これを支持する所見として 3 つの有力な報告がある。1 つ目の報告では，ヒト後根神経節の大型細胞に GQ1b が高発現していることが免疫組織学的に示されている⁴⁾。この細胞がグループ Ia ニューロンであることはいまだ証明されていないが，一次感覚ニューロンのなかで最も線維径が大きく，おそらく細胞体も大きいものはグループ Ia あるいは Ib（ゴルジ腱器官からの入力）であることから，Ia ニューロンの障害が Ia 入力障害による運動失調と腱反射消失を惹起している可能性が考えられる。ただし運動失調の一部に中枢神経障害が関与している可能性は完全には否定できない。また，2 つ目の報告では，立位時の重心動揺のパワースペクトラムの解析から FS 患者における所見は小脳障害ではなく感覚入力障害のパターンを示すことが報告されている⁵⁾。3 つ目の報告では，FS 47 例の電気生理学的解析から感覚神経の活動電位低下や伝導速度低下の倍以上の頻度で H 波消失が認められることが報告されている⁶⁾。

以上の知見からはヒト神経系において GQ1b 発現の高い眼運動神経とグループ Ia ニューロ

ンが、GQ1b 抗体により障害されて特徴的な 3 徴候を呈することが推定されている。

一方、経時的な電気生理学的所見の変化の解析から FS で一部感覚神経活動電位 (sensory nerve action potential : SNAP) 低下と、acute motor axonal neuropathy (AMAN) の運動神経で見られるような非脱髄性の可逆性伝導不全が感覚神経で認められることが報告されている⁷⁾。末梢の感覚神経生検^{8,9)}で AMAN 同様、脱髄所見を伴わない、マクロファージ浸潤を伴う Ranvier 絞輪部の拡大やパラノードの軸索とミエリンループの解離が報告されており、一部、パラノードの異常が病態に関与している可能性はある。

文献

- 1) Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T, et al. Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. *Ann Neurol* 1992; **31**: 677-679.
- 2) Chiba A, Kusunoki S, Obata H, et al. Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome: clinical and immunohistochemical studies. *Neurology* 1993; **43**: 1911-1917.
- 3) Liu JX, Willison HJ, Pedrosa-Domellöf F. Immunolocalization of GQ1b and related gangliosides in human extraocular neuromuscular junctions and muscle spindles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; **50**: 3226-3232.
- 4) Kusunoki S, Chiba A, Kanazawa I. Anti-GQ1b IgG antibody is associated with ataxia as well as ophthalmoplegia. *Muscle Nerve* 1999; **22**: 1071-1074.
- 5) Kuwabara S, Asahina M, Nakajima M, et al. Special sensory ataxia in Miller Fisher syndrome detected by postural body sway analysis. *Ann Neurol* 1999; **45**: 533-536.
- 6) Sekiguchi Y, Misawa S, Shibuya K, et al. Patterns of sensory nerve conduction abnormalities in Fisher syndrome: more predominant involvement of group Ia afferents than skin afferents. *Clin Neurophysiol* 2013; **124**: 1465-1469.
- 7) Shahrizaila N, Goh KJ, Kokubun N, et al. Sensory nerves are frequently involved in the spectrum of fisher syndrome. *Muscle Nerve* 2014; **49**: 558-563.
- 8) Miller JA, Spyropoulos A, Jaros E, et al. Anti-GQ1b ganglioside positive Miller Fisher syndrome - evidence of paranodal pathology on nerve biopsy. *J Neuromuscul Dis* 2014; **1**: 191-195.
- 9) Vallat JM, Deschamps N, Taithe F, et al. Are Miller Fisher syndrome and CANDAs due to a paranodopathy? *J Neurol Sci* 2022; **438**: 120279.

参考にした二次資料 : Web 参照

Question & Answer 4

フィッシャー症候群の臨床経過はどのようなものか？

回答

- 3徴候を主体とする典型的フィッシャー症候群の自然経過での回復は良好であり、発症から6カ月の時点で眼球運動障害、運動失調はほとんどの症例で消失することが報告されている。

背景・目的

FSの自然経過・予後について理解する。

解説・エビデンス

GBS移行例、ビッカースタッフ脳幹脳炎(Bickerstaff brainstem encephalitis: BBE)移行例も報告されている。FSの自然経過・予後を検討した研究は非常に少ない。日本人FS患者連続50名の回復を調査した報告では、運動失調は発症から平均1ヵ月で、外眼筋麻痺は平均3ヵ月で消失した。発症から6ヵ月の時点で運動失調・外眼筋麻痺は48例(96%)で消失しており、2例(4%)で軽度の複視が残存していた。腱反射は約半数で低下・消失がみられている。これらの結果から著者らはFSの予後は良好であり、ほとんど後遺症は残さないと結論している¹⁾。

もうひとつの予後に関する報告も同じグループによって行われている²⁾。FS患者92名のなかで免疫グロブリン治療を受けた28名、血漿浄化療法を受けた23名、免疫治療を受けなかった41名の患者における外眼筋麻痺・運動失調の改善時期、消失時期を調査したところ、3群間に有意差は認められなかった。この結果は免疫治療の効果を否定するものというよりは、自然経過での回復が良好であるために治療効果が明確にされなかったと考察されている。92例全例において発症6ヵ月後にほとんど後遺症は認められなかった。

これらの報告は典型的FSにおける自然歴において予後が良好であることを示している。

FSの経過に関しては60例を追跡した研究で50%がFSのまま推移し、23%が咽頭・頸部・上腕型GBSに移行、15%が典型的なGBS、12%がBBEに移行すると報告されている³⁾。また、FSのまま推移した13例と、GBSを合併した13例を臨床、血清、電気生理学的に比較した結果、早期にその後のGBS合併を予測する因子はみつからなかったと報告されている⁴⁾。

文献

- 1) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2001; 56: 1104-1106.
- 2) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2007; 68: 1144-1146.
- 3) Sekiguchi Y, Mori M, Misawa S, et al. How often and when Fisher syndrome is overlapped by Guillain-Barré syndrome or Bickerstaff brainstem encephalitis? *Eur J Neurol* 2016; 23: 1058-1063.

- 4) Verboon C, van Berghem H, van Doorn PA, et al. Prediction of disease progression in Miller Fisher and overlap syndromes. *J Peripher Nerv Syst* 2017; **22**: 446-450.
参考にした二次資料：Web 参照

第7章 フィッシャー症候群 ＜臨床的事項＞

Question & Answer 5

フィッシャー症候群の先行イベントにはどのようなものがあるか？

回答

- フィッシャー症候群の80～90%では先行感染が認められ、上気道炎が約80%と圧倒的に多い。4～25%の患者では胃腸炎が先行する。
- 起因菌として上気道炎では *Haemophilus influenzae*、胃腸炎では *Campylobacter jejuni* が候補としてあげられている

背景・目的

FSの先行感染について理解する。

解説・エビデンス

2001年に本邦のFS連続50例の臨床症状をまとめた報告では、先行感染は80%に認められ、上気道炎が76%、胃腸炎が4%、発熱が2%であった¹⁾。また、発症は3月から5月に多かった。2008年には連続症例ではないが466例と多数の患者の臨床的解析が行われ²⁾、先行感染として上気道炎が76%に、胃腸炎が25%、(上気道炎・胃腸炎重複が12%)、発熱が2%に認められている。感染症状から神経症状の発現までは平均7日間であった。起因細菌・ウイルスの血清学的な検索に関しては、2019年に本邦からFS70例の解析の結果が報告され、21%が *Haemophilus influenzae*、14%が *Campylobacter jejuni*、8.6%がサイトメガロウイルス、1.4%が肺炎マイコプラズマと考えられ、56%は同定されなかった³⁾。その他、E型肝炎ウイルス、Zikaウイルス、デングウイルス、SARS-CoV-2など種々の感染症後の発症で関連を疑わせる報告がある。さらにA型インフルエンザウイルスワクチン、新型コロナワクチン、冠動脈手術、東日本大震災後に発症したと考えられる症例が報告されている。ただしこれらの報告ではFS症例数が少なく、関連は明確とはいえない。

最も頻度が高い上気道炎の起因細菌・ウイルスが同定できることは少ないが、一部の患者から *Haemophilus influenzae* が分離され、*Haemophilus influenzae* の菌体外膜にGQ1b様構造が存在することが報告されている⁴⁾。しかし、上気道炎先行のすべてをこの菌で説明できるかについては明らかにされていない。頻度は低い胃腸炎の起因菌については *Campylobacter jejuni* が有力であり、やはり *Campylobacter jejuni* 菌体外膜にGQ1b様構造が存在することが示されており⁵⁾、FSにおける先行感染となるこれらの細菌がGQ1b様構造を持ち分子相同性によって本症候群が発症することが示唆されている⁶⁾。起因細菌・ウイルスが同定されないものについての機序は不明である。

文献

- 1) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2001; **56**: 1104-1106.
- 2) Ito M, Kuwabara S, Odaka M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: clinical analysis of 581 cases. *J Neurol* 2008; **255**: 674-682.
- 3) Koga M, Kishi M, Fukusako T, et al. Antecedent infections in Fisher syndrome: sources of variation in clinical characteristics. *J Neurol* 2019; **266**: 1655-1662.
- 4) Koga M, Yuki N, Tai T, et al. Miller Fisher syndrome and *Haemophilus influenzae* infection. *Neurology* 2001; **57**: 686-691.
- 5) Yuki N, Taki T, Takahashi M, et al. Molecular mimicry between GQ1b ganglioside and lipopolysaccharides of *Campylobacter jejuni* isolated from patients with Fisher's syndrome. *Ann Neurol* 1994; **36**: 791-793.
- 6) Mori M, Kuwabara S. Fisher syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 2011; **13**: 71-78.

参考にした二次資料：Web 参照

Question & Answer 6

フィッシャー症候群の臨床像はどのようなものか？

回答

- フィッシャー症候群において3徴以外に認められる症状として、瞳孔異常、眼瞼下垂が3分の1以上と比較的高頻度に認められる。
- その他、顔面神経麻痺、球麻痺、四肢のしびれ感・異常感覚などが報告されている。
- 表在覚あるいは深部感覚低下は20%以下に認められる。
- フィッシャー症候群では少なからぬ再発例の報告があり、再発は起こりうる。後方視的検討で再発例の割合は1.4~14%であり、ほとんどの症例で再発は1回だが多いと7回再発した症例が報告されている。

背景・目的

FSの臨床像を理解する。

解説・エビデンス

FSのほぼ全例は複視(外眼筋麻痺)か、ふらつき(運動失調)で発症する^{1,2)}。初診時には腱反射消失を含めた3徴が認められるが、この3徴候のみで経過する純粋型は約半数であり、残りの半数では3徴以外に脳神経麻痺や四肢の感覚障害を合併する。FSにおいて合併しやすい神経症状を連続50症例で検討した報告があり¹⁾、これによると眼瞼下垂は58%と最も高頻度に認められる。瞳孔異常(散瞳、瞳孔不同)も42%に認められ、内眼筋障害を合併する頻度が高い。顔面神経麻痺、球麻痺も約30%の症例で認められる。四肢の表在覚、深部感覚低下の合併は約20%と比較的少ない。これらの頻度はのちに報告された466例の検討においてもほぼ同様であり²⁾、両者の結果を表1に示す。FSの診断において眼瞼下垂、瞳孔異常、脳神経麻痺の合併が比較的多いことを認識しておく必要がある。なお、他の症状が改善している時期に、遅発性に顔面神経麻痺をきたす例があることが知られているが、これについてはQ&A 18-6を参照されたい。

数%の患者ではBell現象の保持、人形の目現象、注視方向性眼振などの核上性・中枢性眼球運動障害が認められる。これらは極期には末梢性麻痺によって観察できないものであり、回復期にみられることが多い。

FSの3徴で発症し、経過中に四肢の筋力低下を呈してGBSへの進展が6.5%でみられたとの報告がある³⁾。この報告でFS/GBS移行例では、GBS単独の場合より呼吸筋麻痺~補助換気を要する頻度が高いことが指摘されている。意識障害を合併しピックカースタッフ脳幹脳炎(Bickerstaff brainstem encephalitis: BBE)に進展する場合も存在する⁴⁾。

FSには再発例があることが報告されており、その割合に関しては、いずれも後ろ向き研究で

表 1 FS において経過中に 3 徴以外に認められやすい神経症候

	Mori, et al.	Ito, et al.
FS 患者数	50	466
発表年	2001	2008
文献	1)	2)
集団	連続症例	非連続症例
脳神経		
瞳孔異常	42%	35%
眼瞼下垂	58%	37%
顔面神経麻痺*	32%	22%
球麻痺	26%	17%
感覚		
四肢しびれ・異常感覚	24%	45%
表在覚低下	20%	7%
深部覚・振動覚低下	18%	17%
その他		
排尿障害	16%	

* : 他の症状が改善している時期に発症する遅発性顔面神経麻痺が起こりうる。

あるが、28 例中 4 例 (14%)⁵⁾、34 例中 4 例 (12%)⁶⁾、73 例中 1 例 (1.4%)⁷⁾ との報告があり、報告により幅がある。

2012 年 11 月までの計 28 例の再発例のレビュー⁸⁾ では、再発回数は 21 例 (75%) が 1 回、5 例 (18%) が 2 回、1 例 (4%) が 4 回、2 例 (7%) が 7 回であった。この報告では初発時の平均年齢は 34 歳で、発作間の間隔は平均 9.5 年 (3 ヶ月～44 年) であった。ほとんどの症例で発症時、再発時とも回復は良好であり、本症候群の機能予後が良好であることを裏づける結果であった。

文献

- 1) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2001; **56**: 1104-1106.
- 2) Ito M, Kuwabara S, Odaka M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: clinical analysis of 581 cases. *J Neurol* 2008; **255**: 674-682.
- 3) Funakoshi K, Kuwabara S, Odaka M, et al. Clinical predictors of mechanical ventilation in Fisher/Guillain-Barré overlap syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; **80**: 60-64.
- 4) Odaka M, Yuki N, Yamada M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2003; **126**: 2279-2290.
- 5) Chida K, Nomura H, Konno H, et al. Recurrent Miller Fisher syndrome: clinical and laboratory features and HLA antigens. *J Neurol Sci* 1999; **165**: 139-143.
- 6) Ishii J, Yuki N, Kawamoto M, et al. Recurrent Guillain-Barré syndrome, Miller Fisher syndrome and Bickerstaff brainstem encephalitis. *J Neurol Sci* 2016; **364**: 59-64.
- 7) Notturmo F, Kokubun N, Sekiguchi Y, et al. Demyelinating Guillain-Barré syndrome recurs more frequently than axonal subtypes. *J Neurol Sci* 2016; **365**: 132-136.
- 8) Heckmann JG, Dütsch M. Recurrent Miller Fisher syndrome: clinical and laboratory features. *Eur J Neurol* 2012; **19**: 944-954.

参考にした二次資料：Web 参照

Question & Answer 7

フィッシャー症候群にはどのような疾患スペクトラムがあるか？

回答

- 不全型として、急性眼筋麻痺 (acute ophthalmoplegia : AO) や急性眼瞼下垂 (acute ptosis), 急性内眼筋麻痺 (acute internal ophthalmoplegia/ acute mydriasis) や急性運動失調 (acute ataxia/ acute ataxic neuropathy) がある。
- 移行型として、ギラン・バレー症候群以外にビッカースタッフ脳幹脳炎が存在する。
- 類縁疾患として咽頭・頸部・上腕型 GBS (pharyngeal-cervical-brachial variant GBS : PCB variant of GBS) がある。

背景・目的

FS の疾患スペクトラム (不全型, 移行型, 類縁疾患) を理解する。

解説・エビデンス

FS の疾患スペクトラムとして、①部分症候を示す不全型、②かなり近縁で同一スペクトラムにあると考えられる移行型、③その他、FS の症状を時に伴うことがある類縁疾患の3群が存在する。

①FS の部分症候を示す不全型としては、FS の3徴 (外眼筋麻痺, 運動失調, 腱反射消失) のうち運動失調を欠く急性眼筋麻痺 (acute ophthalmoplegia/ acute ophthalmoparesis)¹⁾, 外眼筋麻痺を欠く急性運動失調 (acute ataxia/ acute ataxic neuropathy) があり²⁾, さらに外眼筋麻痺の代わりに内眼筋麻痺を伴う急性内眼筋麻痺 (acute internal ophthalmoplegia³⁾/ acute mydriasis) などがある。さらに眼瞼下垂のみ示す急性眼瞼下垂 (acute ptosis) も報告されている⁴⁾。これらはいずれも GQ1b 抗体が患者血清中に認められることにより、FS の不全型であると確認されることが多い。

②移行型としてはビッカースタッフ脳幹脳炎 (Bickerstaff brainstem encephalitis : BBE) が最も重要な疾患になる。これは外眼筋麻痺と運動失調に加え、意識障害、錐体路徴候など中枢神経症候がみられることが多い点を特徴とする疾患群で、7割の症例で GQ1b 抗体が患者血清中で認められ、FS の移行型と考えられている (Q&A 12 参照)⁵⁾。

③他に FS の症状を時に伴うことがある類縁疾患として GBS 特に咽頭・頸部・上腕型 GBS (pharyngeal-cervical-brachial variant of GBS)^{6,7)} がある。これは球症状で発症し、その後症状が脳幹から下行性に拡大していき、頸部、上肢の筋力低下をきたすことを特徴とする一群で、GT1a や GQ1b 抗体が患者血清中から検出されることが多い。また、急性発症、単相性経過の球症状 (構音・嚥下障害) をきたし、腱反射消失を伴い、外眼筋麻痺を伴わず、血清 GQ1b ないし GT1a 抗体陽性の一群は急性口咽頭麻痺 (acute oropharyngeal palsy) と呼ばれ、これも FS の類縁疾患

と考えられる⁸⁾。

さらに咽頭・頸部・上腕型 GBS に FS の症状のあるもの、急性口咽頭麻痺に急性内眼筋麻痺を伴うと考えられるものなど様々な variant が存在すると考えられている。

文献

- 1) Yuki N, Odaka M, Hirata K. Acute ophthalmoparesis (without ataxia) associated with anti-GQ1b IgG antibody: clinical features. *Ophthalmology* 2001; **108**: 196-200.
- 2) Mori M, Kuwabara S, Koga M, et al. IgG anti-GQ1b positive acute ataxia without ophthalmoplegia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; **67**: 668-670.
- 3) Murakami K, Miyamoto K, Terayama A, et al. Acute eye movement-retained internal ophthalmoplegia in atypical Miller Fisher syndrome variants are associated with IgG anti-GQ1b antibodies. *J Neuroimmunol* 2022; **368**: 577880.
- 4) Jindal G, Parmar VR, Gupta VK. Isolated ptosis as acute ophthalmoplegia without ataxia, positive for anti-GQ1b immunoglobulin G. *Pediatr Neurol* 2009; **41**: 451-452.
- 5) Ito M, Kuwabara S, Odaka M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: clinical analysis of 581 cases. *J Neurol* 2008; **255**: 674-82.
- 6) Ropper AH, Wijdicks EFM, Truax BT. Guillain-Barré syndrome. F.A. Davis, Philadelphia, p.18-21, 1991.
- 7) Nagashima T, Koga M, Odaka M, et al. Continuous spectrum of pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barré syndrome. *Arch Neurol* 2007; **64**: 1519-1523.
- 8) O'Leary CP, Veitch J, Durward WF, et al. Acute oropharyngeal palsy is associated with antibodies to GQ1b and GT1a gangliosides. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; **61**: 649-651.

参考にした二次資料：Web 参照

第 8 章 フィッシャー症候群 <診断>

Question & Answer 8

フィッシャー症候群はどのように診断するか？

回答

- フィッシャー症候群は、臨床的に外眼筋麻痺・運動失調・腱反射減弱ないし消失の3徴候と急性経過、他疾患の除外（筋力低下、意識障害・睡眠障害はない）により診断されることが多い。
- フィッシャー症候群では GQ1b 抗体が高率に陽性になることから診断の補助になる。
- 非専門医でも容易に診断できる基準として Brighton 基準がある。
- 近年、European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society (EAN/PNS) ガイドラインの診断基準が提唱された。

背景・目的

FS をどのように診断するか理解する。

解説・エビデンス

診断は外眼筋麻痺・運動失調・腱反射減弱ないし消失の3徴候を中核にしてなされ^{1,2)}、さらに GBS 同様の急性経過、他疾患の除外（筋力低下がなく、過眠など睡眠異常あるいは意識障害がない）などからなされることが多い。Ropper ら³⁾は最小限の筋力低下はあってもよいとしたが、近年の基準では GBS の除外の観点から筋力低下はないことが条件とされている。また、BBE との鑑別の観点から過眠など睡眠異常あるいは意識障害がない、錐体路徴候がない、ことが条件とされている場合がある^{4,5)}。Q&A 1 で述べたように 80~90% で陽性となることから患者血清中の GQ1b 抗体の存在は診断の補助になり、これを含めた基準もある⁶⁾。

比較的近年用いられている Brighton 基準⁵⁾について説明すると、WHO が中心となり世界各国で GBS や FS の疫学調査を行った際に、非専門医でも容易に GBS や FS が診断できるようにと作られた基準であり、診断の確実性によりいくつかのレベルに分けて基準が作成されている特徴がある。FS に関する基準を表 1 に示す。

ただし、FS に関する Brighton 基準は、それより以前の GBS-consensus group of the Dutch Neuromuscular Research Support Centre の基準（亜急性経過、両側性対称性の外眼筋麻痺、腱反射減弱ないし消失に加え、運動失調が IgG 型 GQ1b 抗体陽性、他疾患除外⁶⁾より感度が低く、糖脂質抗体陽性の条件を加えることで感度が上昇することが報告されている⁷⁾。

近年、提唱された European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society (EAN/PNS) ガイドラインでの診断基準⁸⁾を和訳一部改訂したものを表 2 に示す。GBS を主体としたガイドラインであり、不全型や BBE をどう診断するかなど曖昧さが残り、至適な診断基準はこれからの検討課題として残されている。

表 1 フィッシャー症候群に関する Brighton 診断基準

	Level 1	Level 2	Level 3
・以下の 1) ~ 3) すべてを満たす 1) 両側性の眼筋麻痺 2) 両側性の腱反射減弱ないし消失 3) 運動失調	○	○	○
・四肢に筋力低下がない	○	○	○
・以下の 1) ~ 3) すべてを満たす 1) 単相性経過 2) 発症から最重症までの期間は 12 時間から 28 日間 3) その後、臨床的に安定	○	○	○
・脳脊髄液蛋白上昇	○		
・脳脊髄液細胞数 < 50/μL	○	*	
・神経伝導検査は正常か感覚神経のみ異常	○	*	
・意識清明で錐体路徴候を認めない	○	○	○
・他疾患の除外	○	○	○

* : いずれかが○

(Sejvar JJ, et al. Vaccine 2011; 29: 599-612. ⁵⁾ より引用)

表 2 EAN/PNS ガイドラインでのフィッシャー症候群に関する診断基準

- ・外眼筋麻痺、運動失調、腱反射消失＝典型的なフィッシャー症候群（これ以外に不全型が存在する）
- ・もし四肢のいずれかの筋力低下があれば GBS/MFS オーバーラップ症候群とする
- ・進行性の増悪は 4 週間以内
- ・脳脊髄液：蛋白増加がみられることがある、細胞数は通常 5/μL 未満
- ・血液：通常 GQ1b 抗体陽性である

(van Doorn PA, et al. Eur J Neurol 2023; 30: 3646-3674. ⁸⁾ より引用)

文献

- 1) Overell JR, Hseih S-T, Odaka M, et al. Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders. Cochrane Database Syst Rev 2007; **2007**: CD004761.
- 2) van den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, et al. Guillain-Barré syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. Nat Rev Neurol 2014; **10**: 469-482.
- 3) Ropper AH, Wijdicks EFM, Truax BT. Guillain-Barré syndrome. F.A. Davis, Philadelphia, p.18-21, 1991.
- 4) Wakerley BR, Uncini A, Yuki N. GBS Classification Group; GBS Classification Group. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes--new diagnostic classification. Nat Rev Neurol 2014; **10**: 537-544.
- 5) Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, et al. Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine 2011; **29**: 599-612.
- 6) van der Meché FG, van Doorn PA, Meulstee J, et al. GBS-consensus group of the Dutch Neuromuscular Research Support Centre. Diagnostic and classification criteria for the Guillain-Barré syndrome. Eur Neurol 2001; **45**: 133-139.
- 7) Tan CY, Razali SNO, Goh KJ, et al. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of the Brighton criteria in Malaysia. J Peripher Nerv Syst 2020; **25**: 256-264.
- 8) van Doorn PA, Van den Bergh PYK, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of Guillain-Barré syndrome. Eur J Neurol 2023; **30**: 3646-3674.

参考にした二次資料：Web 参照

Question & Answer 9

フィッシャー症候群における糖脂質抗体測定の意味は何か？

回答

- 血清 IgG 型 GQ1b 抗体はフィッシャー症候群およびその関連疾患において特異的に上昇しており、診断マーカーとして非常に有用である。

背景・目的

FS における診断，病態に関する GQ1b 抗体の意味を理解する。

解説・エビデンス

糖脂質である GQ1b ガングリオシドに対する血中 IgG 抗体の上昇は FS および関連疾患（後述）において特異的に認められ，診断マーカーとして非常に有用であるとともに，発症機序に関与していると考えられている。ガングリオシドはシアル酸を糖鎖に含む糖脂質であり，神経組織の細胞膜表面に豊富に存在する。そのなかで GQ1b はシアル酸 4 個が基本糖鎖に結合した構造を持つが，この GQ1b に対する抗体が，FS 患者 80～90% において急性期血清中に認められ，回復期には経過とともに低下消失していく^{1,2)}。同じ糖鎖末端構造を持つ GT1a に対する抗体も同時に陽性になることが多い。

陽性率は既報告において 32/36 例 (89%)³⁾，387/466 例 (83%)⁴⁾ とされている。ELISA で血清抗体を測定する場合に，抗原として GQ1b に加えてリン脂質を加えることにより抗体陽性率が向上するとの報告がある⁵⁾。また，FS 患者血清中抗体は GQ1b 抗体ないし GT1a の単独抗体に加えて，GQ1b あるいは GT1a を含む複合体抗体⁶⁻⁸⁾ やカルシウム依存性 GQ1b 抗体⁹⁾ などがあることが報告されており，これらの検索を加えると抗体検出の感度は上記よりさらに上昇する。

GQ1b 抗体は典型的な FS 以外にも，①外眼筋麻痺や運動失調の両方あるいはいずれかを伴う GBS，②3 徴が揃わず外眼筋麻痺のみ，あるいは運動失調のみを呈する FS の不全型，③ピッカースタッフ脳幹脳炎 (Bickerstaff brainstem encephalitis : BBE) などでも高率に認められる¹⁰⁾。

文献

- 1) Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T, et al. Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. *Ann Neurol* 1992; **31**: 677-679.
- 2) Chiba A, Kusunoki S, Obata H, et al. Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome: clinical and immunohistochemical studies. *Neurology* 1993; **43**: 1911-1917.
- 3) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2001; **56**: 1104-1106.
- 4) Ito M, Kuwabara S, Odaka M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a con-

- tinuous spectrum: clinical analysis of 581 cases. *J Neurol* 2008; **255**: 674-682.
- 5) Hirakawa M, Morita D, Tsuji S, et al. Effects of phospholipids on antiganglioside antibody reactivity in GBS. *J Neuroimmunol* 2005; **159**: 129-132.
 - 6) Kaida K, Kanzaki M, Morita D, et al. Anti-ganglioside complex antibodies in Miller Fisher syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; **77**: 1043-1046.
 - 7) Kanzaki M, Kaida K, Ueda M, et al. Ganglioside complexes containing GQ1b as targets in Miller Fisher and Guillain-Barré syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; **79**: 1148-1152.
 - 8) Ogawa G, Kaida K, Kusunoki S, et al. Antibodies to ganglioside complexes consisting of asialo-GM1 and GQ1b or GT1a in Fisher and Guillain-Barré syndromes. *J Neuroimmunol* 2009; **214**: 125-127.
 - 9) Uchibori A, Gyohda A, Chiba A. Ca(2+)-dependent anti-GQ1b antibody in GQ1b-seronegative Fisher syndrome and related disorders. *J Neuroimmunol* 2016; **298**: 172-177.
 - 10) Shahrizaila N, Yuki N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; **84**: 576-583.

参考にした二次資料：Web 参照

Question & Answer 10

フィッシャー症候群の電気生理学的所見はどのようなものか？

回答

- フィッシャー症候群における電気生理学的所見で最も普遍的に認められるものは腱反射消失に対応するヒラメ筋 H 反射の消失である。
- 末梢運動神経は障害されず、感覚神経活動電位の振幅低下が 7~44% に認められる。
- ギラン・バレー症候群への移行例では末梢運動神経の異常を認める率が高い傾向にある。

背景・目的

FS における電気生理学的所見の特徴を理解する。

解説・エビデンス

FS の頻度がおそらく欧米よりもアジアで多いことを受けて、電気生理学的所見のまとまった報告は、アジア、とりわけ本邦から出されている。最大のシリーズは 47 症例において神経伝導検査 (F 波、H 波を含む)、体性感覚誘発電位、重心動揺のパワースペクトラム解析を行った報告であり、所見をまとめると、①運動神経伝導は F 波を含めて正常、②感覚神経伝導は 32% で活動電位振幅低下、③脛骨神経体性感覚誘発電位は 19% で異常、④ヒラメ筋 H 波は 67% で消失、⑤重心動揺のパワースペクトラム解析では 57% で 1Hz のピーク (末梢神経障害のパターン) であった¹⁾。これらの結果は FS においてグループ I a ニューロンの障害を介して運動失調が発現していることを支持する結果である。グループ II 感覚神経線維の障害が認められることは少なく、触覚・振動覚などの感覚障害が認められることが少ないことと合致している。

日常診療で汎用される神経伝導検査では、感覚神経の 7~44% に異常を認め、そのほとんどが活動電位の振幅低下である¹⁻³⁾。感覚神経電位 (sensory nerve action potential : SNAP) 低下のうち 60~75% では正中神経または尺骨神経で低下し腓腹神経は正常に保たれる abnormal median/ ulnar normal sural パターンを呈する^{3,4)}。また一部は早期に回復し、軸索型 GBS で認められる reversible conduction failure と類似していることから⁵⁾、糖脂質抗体が関連する共通病態が想定されている。GBS への移行例では急性期の神経伝導検査で運動神経の異常を呈する確率が高い傾向にあるが^{6,7)}、症例数が少ないこともあり非合併例と比較して有意差は示されておらず、臨床症状と合わせて判断する必要がある。

文献

- 1) Sekiguchi Y, Misawa S, Shibuya K, et al. Patterns of sensory nerve conduction abnormalities in Fisher syndrome: more predominant involvement of group Ia afferents than skin afferents. Clin Neurophysiol 2013; 124: 1465-1469.
- 2) Ito M, Kuwabara S, Odaka M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a con-

- tinuous spectrum: clinical analysis of 581 cases. *J Neurol* 2008; **255**: 674-682.
- 3) Lyu RK, Chang KH, Chu CC, et al. Sensory conduction study in fisher syndrome: patterns of abnormalities and their clinical correlation. *Eur Neurol* 2013; **70**: 27-32.
 - 4) Umapathi T, Sheng Jie Christen L, et al. Similar to other forms of axonal Guillain-Barré syndrome, sensory nerves show reversible conduction failure in Fisher syndrome. *Clin Neurophysiol* 2014; **125**: 212-213.
 - 5) Umapathi T, Tan EY, Kokubun N, et al. Non-demyelinating, reversible conduction failure in Fisher syndrome and related disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; **83**: 941-948.
 - 6) Verboon C, van Berghem H, van Doorn PA, et al. Prediction of disease progression in Miller Fisher and overlap syndromes. *J Peripher Nerv Syst* 2017; **22**: 446-450.
 - 7) Sekiguchi Y, Mori M, Misawa S, et al. How often and when Fisher syndrome is overlapped by Guillain-Barré syndrome or Bickerstaff brainstem encephalitis? *Eur J Neurol* 2016; **23**: 1058-1063.
- 参考にした二次資料：Web 参照

Question & Answer 11

フィッシャー症候群の鑑別診断にはどのようなものがあるか？

回答

- フィッシャー症候群の中核症状である急性の外眼筋麻痺，運動失調をきたす脳幹あるいは多発脳神経をおかす疾患が鑑別となる。臨床的にはビタミン B₁ 欠乏症，脳幹部血管障害，神経 Behçet 病，ボツリヌス中毒などが鑑別にあがる。

背景・目的

FS の鑑別診断を理解する。

解説・エビデンス

FS の初発症状は複視（外眼筋麻痺）あるいはふらつき（運動失調）であり，腱反射消失を加えた3徴候を呈する典型例の診断は比較的容易である。鑑別診断としては急性に外眼筋麻痺，運動失調をきたす脳幹あるいは多発脳神経をおかす疾患が鑑別となる。これまでの報告で鑑別疾患としてあげられているものを中心に鑑別となりうる疾患と鑑別に関する注意点を表1に示す^{1,2)}。

FS の診断のポイントとしては，先行感染（上気道炎が多い），全方向性の眼球運動制限（中枢病変では説明しにくい）で外転制限がしばしば優位であること，失調性構音障害のない四肢・体幹の運動失調があげられる。腱反射消失は本症候群を強く示唆する。また意識障害を伴わない両側の瞳孔異常，顔面神経麻痺は末梢性病変を示唆する。

脳画像診断は通常正常である。血清 IgG 型 GQ1b，IgG 型 GT1a 抗体は 80～90% で陽性となるため診断マーカーとして非常に有用である。髄液蛋白細胞解離は発症 1 週以後に明らかになる。

文献

- 1) Odaka M, Yuki N, Hirata K. Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: clinical and immunological range. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70: 50-55.
- 2) Ito M, Kuwabara S, Odaka M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis and Fisher syndrome form a continuous spectrum: clinical analysis of 581 cases. J Neurol 2008; 255: 674-682.

参考にした二次資料：Web 参照

表1 フィッシャー症候群の鑑別疾患と鑑別に関する注意点

	急性発症	外眼筋麻痺	運動失調	腱反射消失	その他
【血管障害】					
脳幹部血管障害	△	○	○	×	糖尿病あると腱反射消失○ 突然 / 起床時発症が多い
下垂体卒中	△	○	△	△	突然発症が多い 頭痛, 嘔吐, 視力・視野障害 など合併が少なからずあり
脳動脈瘤	△	○	×	×	
【代謝・栄養性疾患など】					
ビタミンB ₁ 欠乏症 (含 Wernicke 脳症)	○	○	○	○	眼振や意識障害をきたしうる
糖尿病性外眼筋麻痺	△	○	×	×	
甲状腺眼症	△	○	×	△	
ミトコンドリア脳筋症	○	○	○	△	
【炎症性疾患】					
多発性硬化症	○	○	○	×	中枢末梢連合脱髄症なら腱反射消失○ 脳 MRI で鑑別可能
AQP4 抗体陽性視神経脊髄炎 スペクトラム障害 / MOG 抗体関連疾患 / GFAP astrocytopathy	○	○	○	×	脳 MRI で鑑別可能
急性散在性脳脊髄炎	○	○	○	○	脳 MRI で鑑別可能
神経 Behçet 病	○	○	○	○	脳 MRI で鑑別可能
神経サルコイドーシス	○	○	○	○	脳 MRI で鑑別可能
膠原病 / 血管炎に伴う脳幹脳炎	○	○	○	○	脳 MRI で鑑別可能
眼窩～海綿静脈洞の炎症	○	○	×	×	
Tolosa-Hunt 症候群	○	○	×	×	
【感染性疾患】					
ボツリヌス症	○	○	○	○	
Lyme 病	○	○	○	○	
プリオン病	○	○	○	△	
【神経筋接合部疾患】					
重症筋無力症	○	○	×	△	
【腫瘍】					
悪性リンパ腫	△	○	○	△	脳 MRI で鑑別可能
他の脳幹腫瘍	△	○	○	×	脳 MRI で鑑別可能
眼窩～海綿静脈洞の腫瘍	△	○	×	×	脳 MRI で鑑別可能

○：ある程度ありうる
△：考えにくいがありうる
×：かなりまれ、ないし無し

Question & Answer 12

ビッカースタッフ脳幹脳炎とはどのような疾患か？

回答

- ビッカースタッフ脳幹脳炎はフィッシャー症候群と同一スペクトラム上にある疾患と考えられる。
- フィッシャー症候群との違いは中枢神経障害が存在する点である。
- 単相性経過で比較的予後はよいが、約1割は3ヵ月後も独歩不能であり、かつ急性期に約2割の患者で人工呼吸管理が必要になることから、有効性に関するエビデンスは乏しいが治療としてIVIg、血漿浄化療法を考慮する。

背景・目的

ビッカースタッフ脳幹脳炎 (Bickerstaff brainstem encephalitis : BBE) はどのような疾患か理解する。

解説・エビデンス

BBEはFS同様の急性の外眼筋麻痺と運動失調に加え、意識障害や錐体路徴候を伴い、単相性経過をたどり、基本的には回復が良好な疾患である¹⁾。BBE患者血清中ではFS同様、GQ1b抗体が高率に認められる²⁾。さらにBBE症例では臨床的³⁾にも、電気生理学的⁴⁾にも中枢性の障害を示唆する所見と、FS同様の末梢性の障害を示唆する所見の両者がみられる。こうした知見の蓄積から、FS、BBEともGQ1b抗体が病態に深くかかわっている同一スペクトラム上の疾患であるものの、基本的に末梢神経障害であるFSに対して、BBEは中枢神経障害の要素が強いことが明らかにされていった⁵⁾。

BBEの疫学、臨床像については2003年の糖脂質抗体測定目的に収集された62例のBBEを対象にした報告⁶⁾、2006～2009年にかけて行われた厚生労働省全国疫学調査をもとにした37例を対象にした報告⁷⁾がある。これらはいずれも本邦からの世界最大規模のBBE研究であり、これらをもとにBBEを概観すると、BBE患者のGQ1b抗体の抗体保有率は7割前後であり、男女比1.3～1.5:1とやや男性が多く、発症年齢は中央値で30歳代後半と若い。先行感染を有することが約8割と多く、特に発熱・上気道感染が多い。3徴としては両側外眼筋麻痺、運動失調、意識水準の低下があげられ、これらはいずれも9割以上の症例で認められる。さらに反射の減弱ないし消失、口咽頭麻痺、四肢末梢の感覚障害、などが比較的多くみられる臨床徴候である。初発症状としては複視が多く、症状がピークに達するまでの期間は1週間以内が62%を占め比較的短い。検査所見では髄液細胞増多、蛋白高値がそれぞれ4割程度に認められ、細胞増多は $>50/\mu\text{L}$ のケースが20%に及ぶ。脳波異常が50～73%、神経伝導検査異常が約4割、MRI異常は3割程度で認められるとされている。糖脂質抗体に関しては上述のGQ1b抗体に加え、約2割

表 1 ビッカースタッフ脳幹脳炎 (BBE) の診断基準

<p>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。</p> <p>(1) 以下の三主徴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、3 ヶ月以内に軽快傾向を示す。 (三主徴)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 両眼外眼筋麻痺 (左右対称性であることを原則とするが、軽度の左右差はあってもよい) • 運動失調 • 意識水準の低下 <p>(2) 血中 IgG 抗 GQ1b 抗体陽性</p> <p>(3) (1) の臨床的特徴のうち、一部が一致しない (以下のうちの 1 つ以上を満たす)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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場合 • 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、錐体路徴候、痙性麻痺など) がある場合 <p>(4) 以下の疾患が各種検査 (脳脊髄液検査, 画像検査など) から除外できる。 Wernicke 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 Behçet 病, 神経 Sweet 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, 橋本脳症など</p>
--

(難病情報センター. ビッカースタッフ脳幹脳炎 (指定難病 128). 難病医学研究財団 / 難病情報センター. 2023. <https://www.nanbyou.or.jp/entry/4463> ⁷⁾ より引用)

で GM1, GD1a, GalNAc-GD1a のいずれかに対する抗体が陽性であり, その他 GT1a 抗体も認められることが報告されている。また, GQ1b 抗体陽性例は陰性例と比べて FS に近い均一な特徴を有していることが報告されている ⁶⁾。

こうした結果をもとに表 1 に示す診断基準が Koga らにより提唱されている ⁷⁾。BBE は GBS 関連疾患のなかで唯一, 指定難病の対象疾患となっており, そこでの診断基準もこの基準が用いられており, modified Rankin Scale (mRS) 3 以上が対象とされている ⁷⁾。

治療の有効性に関するエビデンスは少数例でのケースシリーズのみである。約 9 割が発症 3 ヶ月以内に介助なし歩行可能と予後は比較的よいが, 約 1 割の患者は発症 3 ヶ月後に独歩できず, かつ急性期約 2 割の患者で人工呼吸が必要になることから ^{8,9)}, IVIg や血漿浄化療法など積極的な治療が望まれるケースが多いと考えられており, 実際に本邦では IVIg が行われることが多い ⁸⁾。最近, 本邦全国調査の小児例の解析が行われ, 小児例においても概して BBE の予後はよいことが報告されている ¹⁰⁾。

文献

- 1) Bickerstaff ER, Cloake PCP. Mesencephalitis and rhombencephalitis. Br Med J 1951; 2: 77-81.
- 2) Yuki N, Sato S, Tsuji S, et al. An immunologic abnormality common to Bickerstaff's brain stem encephalitis and Fisher's syndrome. J Neurol Sci 1993; 118: 83-87.
- 3) Odaka M, Yuki N, Hirata K. Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: clinical and immunological range. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70: 50-55.
- 4) Ogawara K, Kuwabara S, Yuki N. Fisher syndrome or Bickerstaff brainstem encephalitis? Anti-GQ1b IgG antibody syndrome involving both the peripheral and central nervous systems. Muscle Nerve 2002; 26: 845-849.
- 5) Shahrizaila N, Yuki N. Bickerstaff brainstem encephalitis and Fisher syndrome: anti-GQ1b antibody syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013; 84: 576-83.
- 6) Yoshikawa K, Kuwabara M, Morikawa M, et al. Bickerstaff brainstem encephalitis with or without anti-

GQ1b antibody. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020; 7: e889.

- 7) 難病情報センター. ビッカースタッフ脳幹脳炎 (指定難病 128). 難病医学研究財団/難病情報センター. 2023.
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/4463> (参照 2023-11-16)
 - 8) Odaka M, Yuki N, Yamada M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2003; 126: 2279-2290.
 - 9) 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.
 - 10) Fujii K, Shiohama T, Uchida T, et al. Nationwide survey of childhood Guillain-Barré syndrome, Fisher syndrome, and Bickerstaff brainstem encephalitis in Japan. *Brain Dev* 2023; 45: 16-25.
- 参考にした二次資料：Web 参照

第9章 フィッシャー症候群 <治療>

Clinical Question 1

経静脈的免疫グロブリン療法はフィッシャー症候群に推奨されるか？

推奨

- フィッシャー症候群患者の急性期治療では経静脈的免疫グロブリン療法を推奨する。(条件付き)

[推奨提示 2D：推奨の強さ 2「弱い推奨」、エビデンスの強さ D「とても弱い」]

注) 典型的なフィッシャー症候群では自然経過による回復が良好であり¹⁾、全例に治療が推奨されるわけではないが、重症例や重症化が想定される症例では考慮してもよく、特に GBS やビッカースタッフ脳幹脳炎への移行が想定されるケースでは積極的に推奨される。

背景・目的

FS に対する IVIg の有効性に関するエビデンスを理解する。

解説・エビデンス

FS に対する IVIg の有効性に関する RCT は行われておらず、IVIg の臨床試験によるエビデンスはない²⁾。

2007 年に本邦の典型的な FS 患者 92 名 (IVIg を受けた 28 名、血漿浄化療法で治療された 23 名、免疫調整療法を受けなかったコントロール 41 名) における、①発症から外眼筋麻痺・運動失調の改善開始までの期間と、②発症からそれらの消失までの期間を後ろ向きに調査した報告³⁾があり、改善までの期間は IVIg 群がコントロール群よりわずかながら有意に早かったが、IVIg 群と血漿浄化療法群、血漿浄化療法群とコントロール群で有意な差は認められなかった。また、症状消失までの期間に関しては 3 群間に有意差は認められなかった。これらの結果は IVIg の効果を否定するものというよりは、典型的 FS の自然経過での回復が良好であるために治療効果が明確にされなかったものと考察されている³⁾。さらに発症 1 年後に 96% の患者では後遺症はなく、症状が残存した 4 症例も軽微な複視ないし外眼筋麻痺のみであり、内訳も IVIg 群 1 例 (4.3%)、血液浄化療法群 2 例 (8.6%)、コントロール群 1 例 (2.4%) と後遺症と治療との関連は明らかではなかった。この報告に対応して、2013 年に中国から IVIg 群 8 名、免疫治療を受けなかった対照群 27 名を含む FS 患者 68 名の、外眼筋麻痺と運動失調の発症から症状改善までの期間と、症状完全消失ないし有意に改善した割合を後ろ向きに調査した報告⁴⁾ がなされ、運動失調は IVIg 群のほうが対照群より早く軽減したが ($p=0.024$)、外眼筋麻痺については有意差は認められなかったこと、治療にかかわらず、運動失調と外眼筋麻痺はほぼすべての患者で消失するか、有意に改善したことが報告されている。

以上より全例に治療が推奨されるわけではなく、重症例や重症化が想定される症例に限ってもそのエビデンスはないが、FSとGBSとに共通の病態の存在も疑われているので、重症例や重症化が想定される症例ではIVIgを考慮してもよいと考えられる。

一方、FSの4～15%は経過中に四肢脱力が加わり、GBSに移行するFS/GBSオーバーラップ症候群の病像を呈し^{5,6)}、同症候群ではGBSよりも人工呼吸器管理を必要とする割合が高いことが知られている⁷⁾。また、FSの12%は意識障害などの中枢神経症状が顕在化してビッカースタッフ脳幹脳炎(Bickerstaff brainstem encephalitis:BBE)に移行すると報告されているが⁶⁾、同疾患では24%が急性期に人工呼吸器管理を要し、発症6ヵ月後も23%に筋力低下が後遺する疾患であること⁸⁾を考慮する必要がある。以上から、意識水準の低下や筋力低下の合併が少しでも疑われる症例ではIVIgや血漿浄化療法を積極的に行うことが望ましいと考えられる。

文献

- 1) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2001; **56**: 1104-1106.
- 2) Overell JR, Hsieh ST, Odaka M, Yuki N, Willison HJ. Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD004761.
- 3) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Hattori T. Intravenous immunoglobulin therapy for Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2007; **68**: 1144-1146.
- 4) Bai HX, Wang ZL, Tan LM, et al. The effectiveness of immunomodulating treatment on Miller Fisher syndrome: a retrospective analysis of 65 Chinese patients. *J Peripher Nerv Syst* 2013; **18**: 195-196.
- 5) Harrison XB, Zhi-LW, Li-Min T, Bo X, Jonathan MG, Li Y. The effectiveness of immunomodulating treatment on Miller Fisher syndrome: a retrospective analysis of 65 Chinese patients. *J Peripher Nerv Syst* 2013; **18**: 195-196.
- 6) Sekiguchi Y, Mori M, Misawa S, et al. How often and when Fisher syndrome is overlapped by Guillain-Barré syndrome or Bickerstaff brainstem encephalitis? *Eur J Neurol* 2016; **23**: 1058-1063.
- 7) Funakoshi K, Kuwabara S, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Clinical predictors of mechanical ventilation in Fisher/Guillain-Barré overlap syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; **80**: 60-64.
- 8) Odaka M, Yuki N, Yamada M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2003; **126**: 2279-2290.

参考にした二次資料：Web 参照

Clinical Question 2

血漿浄化療法はフィッシャー症候群に推奨されるか？

推奨

- フィッシャー症候群患者の急性期治療では血漿浄化療法を推奨する。(条件付き)

[推奨提示 2D：推奨の強さ 2「弱い推奨」、エビデンスの強さ D「とても弱い」]

注) 典型的なフィッシャー症候群では自然経過による回復が良好であり¹⁾、全例に治療が推奨されるわけではないが、重症例や重症化が想定される症例、特に GBS やピッカースタッフ脳幹脳炎への移行が想定されるケースでは、IVIg が実施困難あるいは無効な場合に考慮してもよい。

背景・目的

FS に対する血漿浄化療法の有効性に関するエビデンスを理解する。

解説・エビデンス

FS に対する血漿浄化療法の有効性に関する RCT は行われておらず、血漿浄化療法の臨床試験によるエビデンスはない²⁾。

2002 年に本邦 FS 患者 53 名のうち、血漿浄化療法で治療された 22 名、免疫調整療法を受けなかった対照 28 名における①発症から外眼筋麻痺・運動失調の改善開始までの期間と、②発症からそれらの消失までの期間を後ろ向きに調査した報告³⁾があり、①②とも血漿浄化療法群と対照群間に有意差は認められなかった。また、2007 年にその報告に患者を追加する形で典型的な FS 患者 92 名 (IVIg を受けた 28 名、血漿浄化療法で治療された 23 名、免疫調整療法を受けなかったコントロール 41 名) における、①発症から外眼筋麻痺・運動失調の改善までの期間と、②発症からそれらの消失までの期間を後ろ向きに調査した報告⁴⁾があり、改善開始までの期間は血漿浄化療法群とコントロール群で有意な差は認められず、症状消失までの期間に関しては 3 群間に有意差は認められなかった。これらの結果は典型的 FS の自然経過での回復が良好であるために治療効果が明確にされなかったものと考察されている⁴⁾。さらに発症 1 年後に 96% の患者では後遺症はなく、症状が残存した 4 症例も軽微な複視ないし外眼筋麻痺のみであり、内訳も血液浄化療法群 2 例 (8.6%)、IVIg 群 1 例 (4.3%)、コントロール群 1 例 (2.4%) と後遺症と治療との関連は明らかではなかった。

以上より全例に治療が推奨されるわけではなく、重症例や重症化が想定される症例に限ってもそのエビデンスはないが、FS と GBS とに共通の病態の存在も疑われているので、重症例や重症化が想定される症例ではIVIg が実施困難、あるいは無効な場合、血漿浄化療法を考慮してもよいと考えられる。

一方、FSの4～15%は経過中に四肢脱力が加わり、GBSに移行するFS/GBSオーバーラップ症候群の病像を呈し^{5,6)}、同症候群ではGBSよりも人工呼吸器管理を必要とする割合が高いことが知られている⁷⁾。また、FSの12%は意識障害などの中枢神経症状が顕在化してビッカースタッフ脳幹脳炎(Bickerstaff brainstem encephalitis: BBE)に移行すると報告されているが⁸⁾、同疾患では24%が急性期に人工呼吸器を要し、発症6ヵ月後も23%に筋力低下が後遺する疾患であること⁸⁾を考慮する必要がある。以上から、意識水準の低下や筋力低下の合併が少しでも疑われる症例ではIVIgや血漿浄化療法を積極的に行うことが望ましいと考えられる。

文献

- 1) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, et al. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2001; **56**: 1104-1106.
- 2) Overell JR, Hsieh ST, Odaka M, Yuki N, Willison HJ. Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (1): CD004761.
- 3) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Hattori T. Plasmapheresis and Miller Fisher syndrome: analysis of 50 consecutive cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; **72**: 680.
- 4) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Hattori T. Intravenous immunoglobulin therapy for Miller Fisher syndrome. *Neurology* 2007; **68**: 1144-1146.
- 5) Harrison XB, Zhi-LW, Li-Min T, Bo X, Jonathan MG, Li Y. The effectiveness of immunomodulating treatment on Miller Fisher syndrome: a retrospective analysis of 65 Chinese patients. *J Peripher Nerv Syst* 2013; **18**: 195-196.
- 6) Sekiguchi Y, Mori M, Misawa S, et al. How often and when Fisher syndrome is overlapped by Guillain-Barré syndrome or Bickerstaff brainstem encephalitis? *Eur J Neurol* 2016; **23**: 1058-1063.
- 7) Funakoshi K, Kuwabara S, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Clinical predictors of mechanical ventilation in Fisher/Guillain-Barré overlap syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; **80**: 60-64.
- 8) Odaka M, Yuki N, Yamada M, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2003; **126**: 2279-2290.

参考にした二次資料：Web 参照

Clinical Question 3

副腎皮質ステロイド薬の単独療法はフィッシャー症候群に推奨されるか？

推奨

- フィッシャー症候群に対する副腎皮質ステロイド薬の単独療法を推奨しない。

[推奨提示 1D：推奨の強さ 1「強い推奨」、エビデンスの強さ D「とても弱い」]

背景・目的

FS に対する副腎皮質ステロイド薬の単独療法の有効性に関するエビデンスを理解する。

解説・エビデンス

FS に対する副腎皮質ステロイド薬のプラセボ対照 RCT は存在しない¹⁾。後ろ向き研究では、典型的 FS は自然経過による回復が良好であり、6 ヶ月でほぼ症状は消失するため²⁾、副腎皮質ステロイド薬の単独療法が回復を早めるというエビデンスはない。2007 年、中国の FS 患者 65 名のうち、副腎皮質ステロイド静注療法（メチルプレドニゾロン 500mg/日、5 日間と 6 週以上の後療法）を単独で受けた 23 名、無治療 27 名、その他 15 名の症状経過に関する後ろ向き調査が行われ³⁾、無治療群と副腎皮質ステロイド静注療法単独群間に症状消失の割合に有意差は認められなかったことが報告されている。

GBS においても副腎皮質ステロイド薬の単独療法の有効性は否定されていることから（CQ 17-1 参照）、GBS への進展がみられる場合においても副腎皮質ステロイド薬の単独療法は考慮すべきではない。

文献

- 1) Overell JR, Hseih ST, Odaka M, Yuki N, Willison HJ. Treatment for Fisher syndrome, Bickerstaff's brainstem encephalitis and related disorders. Cochrane Database Syst Rev 2007; (1): CD004761.
 - 2) Mori M, Kuwabara S, Fukutake T, Yuki N, Hattori T. Clinical features and prognosis of Miller Fisher syndrome. Neurology 2001; 56: 1104-1106.
 - 3) Bai HX, Wang ZL, Tan LM, et al. The effectiveness of immunomodulating treatment on Miller Fisher syndrome: a retrospective analysis of 65 Chinese patients. J Peripher Nerv Syst 2013; 18: 195-196.
- 参考にした二次資料：Web 参照

索引

欧文索引

A

abnormal median and normal sural sensory responses (AMNS) パターン 43
acute ataxia 146
acute ataxic neuropathy 146
acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) 3, 20, 22, 43, 46
acute internal ophthalmoplegia 146
acute motor axonal neuropathy (AMAN) 3, 20, 22, 43, 46
acute motor sensory axonal neuropathy (AMSAN) 3, 20, 43
acute mydriasis 146
acute ophthalmoplegia (AO) 20, 146
acute oropharyngeal palsy 146
acute ptosis 146
ataxic GBS 20

B

BDNF 91
Bickerstaff brainstem encephalitis (BBE) 158
Brighton 診断基準 29, 151

C

Ca²⁺依存性 GQ1b 抗体 57
Campylobacter jejuni 6, 16, 22, 142
chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) 33, 35, 37
COVID-19 16, 22
critical illness polyneuropathy (CIP) 33
CSF filtration 91
cytomegalovirus (CMV) 16, 22

D

ΔIgG 84, 126
double filtration plasmapheresis (DFPP) 73, 75

E

EAN/PNS ガイドラインの診断基準 29, 151

enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 56
Epstein-Barr ウイルス 16
Erasmus GBS Outcome Score (EGOS) 129
Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score (EGRIS) 128
E 型肝炎ウイルス 16

F

Fisher syndrome (FS) 132

G

ganglioside 56
galactocerebroside 56
Guillain-Barré syndrome (GBS) 2

H

Haemophilus influenzae 16, 142

I

ICA-GBS Study 91
IFN β-1a 91
IgG-degrading enzyme of *Streptococcus pyogenes* (IdeS) 67
immune-related adverse events (irAE) 18, 86
immunoabsorption plasmapheresis (IAPP) 73, 75
interleukin-8 59
International GBS Outcome Study (IGOS) 9, 122
IVIg 69, 71, 79, 79, 83, 89, 162
IVIg 再施行 83

J

JET-GBS study 67, 91

L

lipid raft 6

M

Medical Research Council (MRC) sum score 9, 37, 87, 124, 128
Miller Fisher syndrome 132
Modified Erasmus GBS Outcome Score (mEGOS) 129

modified Erasmus GBS Respiratory Insufficiency
Score (mEGRIS) 102, 128
MRI 61
Mycoplasma pneumoniae 6, 16

N

National Institute of Neurological and Communica-
tive Disorders and Stroke (NINCDS) 2, 4, 28, 48
nerve biopsy 63
nerve conduction study (NCS) 39, 41
neurofilament light chain (NfL) 60

P

pharyngeal-cervical-brachial variant GBS (PCB vari-
ant of GBS) 146
plasma exchange (PE) 69, 71, 73, 89
plasmapheresis (PP) 69, 71, 73, 75, 89
programmed cell death protein 1 (PD-1) 18

S

selective plasma exchange (SePE) 73, 75

severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
(SARS-CoV-2) 16
SID-GBS trial 83
syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic
hormone (SIADH) 107

T

treatment related fluctuation (TRF) 37, 70, 83, 96
Tripterygium polyglycoside 91

Z

Zika ウイルス 16, 22

和文索引

あ

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 77

い

咽頭・頸部・上腕型 GBS 146
インフルエンザ桿菌 142
インフルエンザワクチン接種 18, 118

う

ウエストナイル脳炎 33
運動・感覚型ギラン・バレー症候群 20
運動失調 136, 144
運動失調型ギラン・バレー症候群 20

え

エクリズマブ 91

お

オピオイド鎮痛薬 111

か

外眼筋麻痺 136, 144
外傷 18
ガバベンチン 111
カルバマゼピン 111
ガングリオシド 6
ガングリオシド複合体 57
眼瞼下垂 144

き

気管挿管 101
急性運動感覚性軸索型ニューロパチー 3, 20, 43, 46
急性運動失調 146
急性運動性軸索型ニューロパチー 3, 20, 22, 43, 46
急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー 3, 20, 22, 43,
46
急性眼筋麻痺 146
急性眼瞼下垂 146
急性口咽頭麻痺 146
急性脊髄圧迫 33
急性内眼筋麻痺 146
急性発症 CIDP 9, 35, 37, 59
球麻痺 100
狂犬病ワクチン接種 18
ギラン・バレー症候群 2
——疫学 4
——鑑別診断 33
——検査 31
——疾患概念 2
——診断 28
——診療アルゴリズム 12
——先行イベント 18
——先行感染 16, 22
——治療 66

- 発症頻度 4
- 病態 6
- 予後 122
- 予後予測 128
- 臨床重症 20
- 臨床経過 9
- 臨床症状 24
- 臨床病型 20

け

- 経静脈の免疫グロブリン療法 71, 79, 79, 83, 89, 162
- 経鼻胃管 100
- 血液検査 53
- 血管炎 33
- 血漿浄化療法 69, 71, 73, 75, 89, 164
- 血漿ニューロフィラメント軽鎖レベル 126
- 血清アルブミン値 84, 126
- 血栓予防 109
- 腱反射 24
- 腱反射消失 136, 144, 154

こ

- 抗補体 C5 モノクローナル抗体 67
- 抗利尿ホルモン分泌不適合症候群 107
- 高齢者ギラン・バレー症候群 97
- 呼吸筋麻痺 101
- 古典的ギラン・バレー症候群 20

さ

- サイトメガロウイルス 16, 22
- 細胞性免疫説 7
- サルコイドニューロパチー 33
- 三環系抗うつ薬 111

し

- 弛緩性運動麻痺 24
- 軸索型ギラン・バレー症候群 20, 43, 46
- 自己免疫ノドパチー 7, 53
- 脂質ラフト 6
- 四肢麻痺 24
- 支持療法 99
- 周期性四肢麻痺 33
- 重症筋無力症 33
- 純粹運動型ギラン・バレー症候群 20
- 上気道炎 142
- 小児ギラン・バレー症候群 95
- ショック 18

- 自律神経障害 105
- 神経 Behçet 病 156
- 神経障害性疼痛 111
- 神経生検 63
- 神経超音波検査 61
- 神経痛性筋萎縮症 33
- 神経伝導検査 31, 39, 41
- 人工呼吸管理 24, 101
- 人工呼吸器装着予測因子 125
- 深部静脈血栓症 109

せ

- 脊髄炎 33
- 選択的血漿交換法 73, 75

た

- 大手術 18
- たこつぼ心筋症 106
- 脱髄型ギラン・バレー症候群 20, 43, 46
- 単純血漿交換法 69, 71, 73, 89

ち

- 置換液 77
- 遅発性顔面神経麻痺 108
- 超音波検査 61
- 超長期予後 123
- 治療関連変動 37, 70, 83, 96

て

- 低 Na 血症 53
- デュロキセチン 111
- 電気生理学的検査 31, 39, 41, 154

と

- 瞳孔異常 144
- 糖脂質 6
- 糖脂質抗体測定 53, 56, 151
- 糖脂質複合体 57
- 疼痛管理 111
- 独歩可能率 122
- トラマドール 111

に

- 二重濾過血漿分離交換法 73, 75
- 日本脳炎ウイルス 33
- 妊娠 93

の

脳幹部血管障害 156
脳脊髄液検査 31, 48, 50

ひ

ビタミン B₁ 欠乏症 156
ピッカースタッフ脳幹脳炎 158
疲労 116

ふ

フィッシャー症候群 132
——疫学 134
——鑑別診断 156
——疾患概念 132
——疾患スペクトラム 146
——診断 150
——先行イベント 142
——治療 162, 164, 166
——病態 136
——臨床経過 138
——臨床像 144
フェンタニル 111
複視 144
副腎皮質ステロイド薬 66
副腎皮質ステロイド薬単独療法 85, 166
副腎皮質ステロイド薬併用療法 87
ふらつき 144
ブレガバリン 111
プレドニゾロン 85
分子相同説 6

へ

ペチジン塩酸塩 111

ほ

ボツリヌス中毒 156

ま

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー 33, 35, 37

み

ミラー・フィッシャー症候群 132
ミロガバリン 111

め

メチルプレドニゾロンパルス 86, 92
免疫介在性多発ニューロパチー 2
免疫関連有害事象 18, 86
免疫吸着療法 73, 75
免疫チェックポイント阻害薬 18, 86
免疫療法 69

も

モルヒネ塩酸塩 111

り

リハビリテーション 113
両側顔面麻痺 30

わ

ワクチン接種 18, 118

ギラン・バレー症候群, フィッシャー症候群診療ガイドライン 2024

2024年6月15日 発行

監修者 日本神経学会

発行者 小立健太

発行所 株式会社 南江堂

〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42番6号

☎(出版)03-3811-7189 (営業)03-3811-7239

ホームページ <https://www.nankodo.co.jp/>

印刷・製本 真興社

装丁 葛巻知世 (Amazing Cloud Inc.)

Practical Guideline for Guillain-Barré syndrome (GBS) and Fisher syndrome (FS) 2024

© Societas Neurologica Japonica, 2024

定価は表紙に表示してあります。

落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。

ご意見・お問い合わせはホームページまでお寄せください。

Printed and Bound in Japan

ISBN978-4-524-21865-3

本書の無断複製を禁じます。

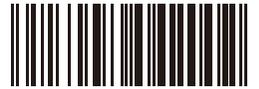
JCOPY 〈出版者著作権管理機構 委託出版物〉

本書の無断複製は、著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつど事前に、出版者著作権管理機構 (TEL 03-5244-5088, FAX 03-5244-5089, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

本書の複製 (複写, スキャン, デジタルデータ化等) を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」等) を除き禁じられています。大学, 病院, 企業等の内部において、業務上使用する目的で上記の行為を行うことは私的使用には該当せず違法です。また私的使用であっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法です。



9784524218653



1923047042002

ISBN978-4-524-21865-3
C3047 ¥4200E



NANKODO

定価4,620円(本体4,200円+税10%)