

## Guillain-Barré 症候群と自律神経障害

楠 進

キーワード：Guillain-Barré 症候群，自律神経障害，自己抗体，ガングリオシド，定量的軸索反射性発汗検査  
Guillain-Barré syndrome, autonomic disturbance, autoantibody, ganglioside,  
quantitative sudomotor axon reflex test

### 1) はじめに

Guillain-Barré 症候群 (GBS) は，急性の末梢神経障害 (ニューロパチー) であり，多くの場合に呼吸器系あるいは消化器系などの感染が先行する。末梢神経に対する自己免疫により発症する疾患であり，細胞性免疫と液性免疫の両面から数多くの検討がなされてきた。その中で，近年自己抗体についての解析が大きく進歩し，約 60% で細胞膜表面のガングリオシドなどの糖脂質に対する抗体が上昇し，病態に関わっていることが明らかとなっている<sup>7)</sup>。運動麻痺が主たる症状であり，重症度の指標として用いられる Hughes の機能障害度も筋力低下の程度に基づいて作られている。しかし自律神経障害もしばしばみられ，生命予後に関連するものとして重要である。本稿では，GBS と自律神経障害について概説し，また自律神経障害をともなう GBS の病態に関連する自己抗体についても，紹介する。

### 2) GBS にみられる自律神経障害

GBS にみられる自律神経障害として，予後との関係で重要なのは，心血管系の症状である。血圧は，高血圧，低血圧のどちらもみられることがあり，起立性低血圧をきたすこともある。また血圧が大きく変動する場合もある。頻脈あるいは徐脈をきたすこともあり，とくに気道吸引などを契機とした突然の徐脈や心停止には注意が必要である。これらの症状は，GBS 自体の病態に伴う場合の他に，GBS の呼吸障害に伴う低酸素

血症や，二次的な肺塞栓，電解質異常，心筋障害などによることもあり，その病態についてもよく考察する必要がある。また，収縮期血圧の高値や心電図の RR 変動の低下が，その後に不整脈をきたすことが多いとの報告がある<sup>12)</sup>。

膀胱直腸障害としては，尿閉がときにみられる。一方で，尿失禁をきたすことは比較的少ない。その他にも，発汗の亢進や低下，便秘，イレウス，下痢，性機能障害などもきたすことがある。

GBS の自律神経障害では，交感神経・副交感神経のどちらかが障害される可能性もあり，また機能亢進および低下のどちらの場合もある。また，交感神経と副交感神経は，お互いにバランスをとっており，どちらかの機能低下は，もう一方の機能亢進と同じ状態になることから，解析は単純ではない。その中で，迷走神経の脱髄性障害は頻度の高いものとして注目されている。

欧米の文献では，GBS では，血漿交換や免疫グロブリン大量療法 (IVIg) などの最新の治療を行っても，約 5% 程度死亡例が存在すると報告されている。生命予後を規定する因子として，自律神経障害は，呼吸不全や血栓塞栓症の合併とともに重要なものである。重症の GBS で頻脈であったのが突然の徐脈をきたし，入院 6 日目に死亡した例について，病理学的検討が報告されており，交感神経幹，迷走神経の脱髄，心臓神経節のリンパ球浸潤などが記載されている<sup>6)</sup>。

GBS は従来，脱髄疾患と考えられており，acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) と同義とされてきたが，近年軸索障害を主体とするタイプである acute motor axonal neuropathy (AMAN) の存在が認められるようになってきている。AIDP と

AMANでは自律神経の障害のされ方が異なり、AIDPでは心臓交感神経系の亢進がみられるが、AMANは著明ではないとの報告がある<sup>1)</sup>。AMANは東アジアに多く、欧米では少ない。欧米におけるGBSの検討はAIDPについてのものが大多数であり、自律神経障害についてもAMANについてはまだ解析が十分でないことから、今後の我が国での検討がとくに重要と考えられる。

近年、protein gene product 9.5 (PGP 9.5) に対する抗体を用いた免疫染色による皮内神経の解析が進歩しており、糖尿病性ニューロパチーなどの小径線維の障害を主体とするニューロパチーで、表皮の神経密度 (END, epidermal nerve density) が低下することや、その低下が温痛覚障害や発汗低下に対応することがわかっている。この方法でGBSについても検討した報告がある。それによると下腿遠位外側の皮膚生検を行い、表皮の神経を抗 PGP9.5 抗体で染色したところ、GBSにおいても高率に、END が低下し、神経の変性している所見が得られ、また温度覚の閾値の上昇と END の低下に相関が得られている。そして発汗障害との関連では、GBS の約 3 割で汗腺を取り巻く神経線維の変性がみられることも明らかにされた<sup>10)</sup>。

### 3) 自律神経障害をきたす急性自己免疫性ニューロパチー

急性の経過で自律神経障害をきたすニューロパチーとして、acute autonomic neuropathy, acute autonomic sensory neuropathy, acute autonomic sensory and motor neuropathy, autoimmune autonomic ganglionopathy (AAG) などとよばれる一群の疾患がある。先行感染後に、急性あるいは亜急性に発症し、髄液で蛋白細胞解離がみられるなどの、GBS と類似する特徴を示すが、GBS は運動麻痺が症状の主体であるのに対して、自律神経障害が前景に立つ点が異なる。通常の GBS と比べて改善があまりよくない例が多い。

自律神経障害と関連する自己抗体として、ganglionic acetylcholine receptor に対する抗体が注目されている<sup>11)</sup>。自律神経の神経節における nicotinic acetylcholine receptors に対する抗体である。急性発症の AAG や傍腫瘍性 AAG においてみられ、通常の GBS や CIDP では陰性である。抗体価と自律神経障害の程度は関連すると報告されている。

### 4) GBS における自律神経障害と抗ガングリオシド抗体

GBS では約 6 割程度に抗ガングリオシド抗体がみられ、診断に用いられるとともに、病態にも関与することが示されているが、これまでのところ、自律神経障害と特異的に関連する抗体は報告されていない。当科に GBS あるいは GBS 疑いとして、抗体測定依頼があった症例 510 例において、検査時のアンケートに自律神経障害ありと記載されていた例が 88 例あった。自律神経障害は、特別に注意しないと見落とすこともあるため、実際にはこれよりも症例数は多いと想定されるが、この 88 例について抗体測定結果を検討したところ、21 例になんらかの IgG 抗ガングリオシド抗体がみとめられた。内容を検討すると、抗 GQ1b 抗体が 10 例でもっとも多く、一般に GBS でもっとも頻度の高い抗 GM1 抗体が 6 例でそれに続いた。次に、抗体ごとに自律神経障害の頻度を検討すると、抗 GQ1b 抗体陽性例では 35 例中 10 例 (29%) に自律神経障害がみられ、抗 GM1 抗体の 41 例中 6 例 (15%) と比較して高いことがわかった。

さらに GBS において定量的軸索反射性発汗検査 (QSART) を行い、抗ガングリオシド抗体測定の結果と対比した。その結果、抗 GQ1b 抗体陽性と QSART スコアの高さ (障害の程度の強さ) に相関が認められた<sup>8)</sup>。ただし、QSART スコアが高い例でも、発汗障害を自覚する例は少なかった。抗 GQ1b 抗体は、眼球運動障害に強く関連する。GQ1b 抗原は眼球運動を支配する脳神経の傍紋輪部に高濃度に存在するため、そこに結合して眼球運動麻痺をきたすと考えられる<sup>2)</sup>。一方、マウスの横隔膜における神経筋接合部の伝達障害も示され<sup>9)</sup>、GBS における呼吸筋麻痺との関連も報告され<sup>4)</sup>、神経末端への作用も注目されている。さらにボツリヌス毒素は GQ1b に結合することが知られており、ボツリヌス毒素を局所注射すると発汗過多を抑制するとの報告がある。これらの報告と、抗 GQ1b 抗体陽性例で節後性の発汗機能低下が高率にみられるという上記の結果を合わせると、抗 GQ1b 抗体は、コリン作動性の発汗線維の神経終末にも働いて、機能障害をきたす可能性があると考えられる。抗 GQ1b 抗体が陽性で、重篤な自律神経障害を呈した GBS の一例も報告されている<sup>3)</sup>。

最近われわれは、GBS の一部の患者の血中に、単独のガングリオシドではなく、二種類のガングリオシド

の糖鎖が形成するエピトープ(ガングリオシド複合体)を特異的に認識する抗体の存在を報告した<sup>5)</sup>。とくに GD1a と GD1b の複合体 (GD1a/GD1b) に特異性をもつ抗体は、重症の GBS に有意に高頻度にみられる。最新の抗 GD1a/GD1b 複合体抗体陽性 GBS 30 例についてしらべたところ、12 例 (40%) が人工呼吸器使用の必要な重症度 5 の症例であり、同抗体と重症 GBS との関連が再確認された。また上記のようにアンケートの記載を調査したところ、6 例で自律神経障害があり、その 6 例は全て重症度が 5 であった。抗 GD1a/GD1b 陽性の重症 GBS において自律神経障害をきたす頻度が高い可能性も考えられ、今後さらに症例を増やして検討する必要がある。

## 5) おわりに

GBS において自律神経障害は、予後を左右する重要な症状である。しかしその病態の解析はまだ十分ではない。今後、抗ガングリオシド抗体と自律神経障害の関連についても、詳細な検討を行うことが必要と考えられる。

## 文 献

- 1) 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.
- 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) 井上 健, 郡山達男, 池田順子ら. 抗 GD1b 抗体および抗 GQ1b 抗体の上昇を認め重篤な自律神経障害を合併した Guillain-Barré 症候群の 1 例. *臨床神経学* 2002; 42: 13—17.
- 4) 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.
- 5) Kaida K, Morita D, Kanzaki M, et al. Ganglioside complexes as new target antigens in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 2004; 56: 567—571.
- 6) 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.
- 7) Kusunoki S, Kaida K, Ueda M. Antibodies against gangliosides and ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome: New aspects of research. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1780: 441—444.
- 8) Kuzumoto Y, Shioyama M, Kihara M, et al. Abnormal sudomotor axon reflex and antiganglioside antibodies. *Muscle Nerve* 2006; 33: 828—829.
- 9) O'Hanlon GM, Plomp JJ, Chakrabarti M, et al. Anti-GQ1b ganglioside antibodies mediate complement-dependent destruction of the motor nerve terminal. *Brain* 2001; 124: 893—906.
- 10) Pan C-L, Tseng T-J, Lin Y-H, et al. Cutaneous innervation in Guillain-Barré syndrome: pathology and clinical correlations. *Brain* 2003; 126: 386—397.
- 11) Vernino S, Low PA, Fealey RD, et al. Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *N Engl J Med* 2000; 343: 847—855.
- 12) Winer JB, Hughes RAC. Identification of patients at risk of arrhythmia in the Guillain-Barré syndrome. *Q J Med* 1988; 257: 735—739.