

Guillain-Barré 症候群および Fisher 症候群の 再発に関する臨床分析

音成秀一郎¹⁾ 吉本 武史¹⁾ 竹島 慎一¹⁾ 姫野 隆洋¹⁾
下江 豊¹⁾ 高松 和弘¹⁾ 栗山 勝^{1)*}

要旨：13年間で入院加療した Guillain-Barré 症候群 (Guillain-Barré syndrome; GBS) 53例, Fisher 症候群 (Fisher syndrome; FS) 37例, 両者重複3例の再発を検討した。再発症例は FS の4例 (女性) 再発率 10.8% で, GBS の再発はみとめず, FS の再発が明らかに高頻度であった。4例中2例は FS の再発 (再発率 5.4%), 2例は FS と GBS の重複型 (再発率 5.4%) であり, 再発回数の合計は6回で, うち2回は FS で, 4回は FS と GBS の重複型であった。GQ1b 抗体は初発, 再発時と全例出現し, 転帰は再発をふくめ良好な経過であった。

(臨床神経 2014;54:577-580)

Key words : Guillain-Barré 症候群, Fisher 症候群, 再発, 抗 GQ1b 抗体

はじめに

Guillain-Barré 症候群 (Guillain-Barré syndrome; GBS) は, 急性の筋力低下を主症状とする自己免疫機序による末梢神経障害である。約 65% で何らかの感染が先行し, それが誘因となり生じる末梢神経を標的とした自己免疫疾患と考えられている¹⁾。再発頻度は 2~5% とされ^{2)~4)} その臨床的特徴は明らかではない。また Fisher 症候群 (Fisher syndrome; FS) は, GBS の亜型と考えられており, 症状の経過は单相性の事が多いが, まれに再発例が報告されている⁵⁾。GBS で再発する詳細な病態や機序は明らかにされていないが, 再発例は初発時と同様の臨床的特徴を呈することが多い³⁾⁶⁾。また患者側の免疫遺伝学的背景も推測されている⁷⁾。一方, FS の再発の報告は少なく, 再発の頻度を報告した文献はとくに少ない。糖脂質抗体は GBS および FS の臨床像との一定の関連性があるが, 再発との関連性を明記した報告はない。

対象および方法

2000年1月から2013年3月において当院に入院した GBS および FS の連続 93 症例を対象とし後方視的に検討した。対象患者の再発率を検討し, 再発症例の再発時の年齢, 再発までの期間, 再発回数を検討した。また病型, 先行感染の有無, 神経学的所見, 治療内容, 転機, 糖脂質抗体を検討した。臨床の転機は転退院時の functional grade (FG, Hughes RAC, 1978)

で評価した。慢性炎症性脱髄性ニューロパチーとの鑑別が困難だった症例は除外した。また, 神経伝導検査は, ほとんどの症例で試行したが, 長期間の後方視的検討であり, 検査した神経の統一性や技術面の問題もあり, 十分な信頼性に乏しいと判断し, 言及を控えた。

結 果

1. 再発率

対象患者 93 例 (男性/女性, 52/41 例) の平均年齢は 50.3 ± 17.8 歳 (47/54 歳)。GBS が 53 例 (57.0%, 33/20 例), FS が 37 例 (39.8%, 18/19 例), FS と GBS の症状が加わった重複型 (FS + GBS) が 3 例 (3.2% 1/2 例) であった。再発は 4 例で初発年齢は 38.0 ± 9.6 (28~51) 歳で全例女性だった。4 例とも初発は FS だったが, 再発時の病型は FS が 2 例, FS + GBS が 2 例であった。再発率は全体の 4.3% であったが, GBS は 0%, FS は 10.8% (FS としての再発 5.4%, 重複型としての再発 5.4%) であり (χ^2 検定, $P = 0.026$) 両者に統計的に有意差をみとめた。

2. 再発症例 (Table 1)

症例①: 63 歳, 女性。36 歳時, 複視および運動失調が出現し, FS の診断で治療された。63 歳時, 上気道感染, 5 日後に複視出現。6 日後異常感覚が上肢に出現下行性に進行, 7 日後嚥下障害, 構音障害が出現また上肢の筋力低下, 歩行障害出現した。入院時には眼球正中固定, 構音障害, 失調, 反射

*Corresponding author: 脳卒中センター大田記念病院脳神経内科 [〒720-0825 広島県福山市沖野上町 3-6-28]

¹⁾ 脳卒中センター大田記念病院脳神経内科

(受付日: 2013 年 8 月 1 日)

Table 1 Clinical manifestations in the recurred cases.

Case	Age	Disease	Preceding infection	Clinical symptoms	Treatment	Outcome
1	36	FS	unknown	E/A	unknown	FG 0
	63	FS/GBS	-	E/A/R	IVIg/mPSL	FG 3
2	28	FS	unknown	E	mPSL	FG 1
	30	FS/GBS	+	E/M/R	IVIg/mPSL	FG 1
	39	FS/GBS	+	E/A/M	IVIg/mPSL	FG 1
	40	FS/GBS	+	E/A/M	IVIg/mPSL	FG 1
3	51	FS	-	E/A	Vit B12	FG 1
	63	FS	-	E	IVIg	FG 1
4	37	FS	+	E/A	IVIg	FG 1
	45	FS	-	E/A/S	IVIg	FG 1

Abbreviations: A: ataxia, E: eye movement disorder, M: muscle weakness, R: respiratory impairment S: sensory disturbance, FG: functional grade, IVIg: intravenous immunoglobulin, mPSL: methylprednisolone pulse. GBS: Guillain-Barré syndrome, FS: Fisher syndrome.

消失も呈していた。顔面神経麻痺はみとめない。8日後、四肢麻痺状態、呼吸障害にて人工呼吸器装着した。再発はFS + GBSであった。

症例②：40歳、女性。28歳時、他院神経内科で左眼球運動障害、運動失調で入院。FSの診断でステロイド治療をおこない軽快した。30歳時、上気道炎の6日後に複視、構音障害出現。7日後に四肢脱力、歩行障害出現。10日目の入院時には眼球正中固定、反射消失、入院後に呼吸障害が出現し、呼吸管理がおこなわれた。他病院のため四肢進行状態の詳細は不明。39歳時、上気道炎後、7日目経陰分娩（正常）。8日目に複視出現。9日目に失調による歩行障害、反射消失をみとめ入院。11日目に両上肢近位部の筋力低下出現。12日目に嚥下障害、構音障害、軽度顔面神経麻痺あり、軽度の呼吸困難感のみとめるが人工呼吸器は装着せず経過をみて軽快した。下肢筋力低下は軽度であるが下降性の進行を示した。40歳時、上気道炎、9日後に複視出現。10日後に失調、反射消失。12日後に上肢筋力低下のみとめるが、球症状および顔面麻痺はみとめず、軽症で経過した。再発は、いずれもFS + GBSであった。

症例③：63歳、女性。51歳時、複視、3日後に運動失調が出現した。63歳時、下痢症状の2週間後、複視が出現した。

症例④：45歳、女性。37歳時、上気道感染の1ヵ月後に、複視、両手の痺れ感、その後運動失調、腱反射消失、軽度四肢筋力低下が出現した。45歳時、四肢痺れ感、2日後に複視、腱反射低下、4日後に運動失調と軽度四肢筋力低下が出現した。

再発回数は全体で6回（平均1.5回）あり、初発をふくめて10回の症状の発現をみとめた。再発までの期間は9ヵ月から最長25年（平均：9.6 ± 9.0年）であった。先行感染は10回のうち4回みとめられ、いずれも呼吸器感染であり消化器感染はみられなかった。再発6回のうち2回はFSで、4回はFSとGBSとの重複であった。重複型のうち1回で顔面麻痺がみとめられ、3回で球麻痺が出現、うち2回で人工呼吸器管理

がおこなわれた。また2回は上肢近位部の筋脱力から出現し、下行性の進行がみとめられたが、2回は詳細不明であった。

血清抗体の検索で感染症は同定できなかった。治療は免疫グロブリン大量療法およびステロイドパルス療法をおこなった。転院退院時の評価では、8回の再発時でFG1であり、症例①の再発時はFG3であったが、リハビリ継続によりFG0にまで回復し、すべて良好な経過であった。

3. 糖脂質抗体 (Table 2)

症例①と症例②の初発時には糖脂質抗体の検討はできていなかったが、その他発症時の抗体結果はTable 2に示す。全例でGQ1b抗体、GT1a抗体が陽性だった。

考 察

GBSの再発の頻度は2~5%とされているが^{2)~4)}、FSの正確な再発に関する報告は少ない。今回の分析での再発率は全体で4.3%、GBSは0%、FSは10.8%であった。本邦、Chidaらの検討では、FS28例中4例で再発率は14.3%と報告しているが⁷⁾、GBSの再発率とくらべ実際より多い可能性が指摘されていた⁸⁾。今回われわれは、単一施設、同一期間での両疾患の比較分析をおこない、再発率をより正確に比較することができ、FSの再発はGBSより明らかに高いことが確認された。今回の検討ではFSの症例の絶対数そのものが、やや多い印象であるが、FSもGBS同様に先行感染に続発する病態が考えられており、季節性や地域性の流行がありえると推測される。

再発性GBSの特徴に関しては、Kuitwaardらが32症例を解析して、若年者、軽症者に多く、先行感染などには一定の傾向は無く、再発症状は初発症状と類似しているが、GBSとFSの両症状を呈する症例は無かったとしている⁶⁾。再発性FSに関してはHeckmannらが、28症例を解析して、各エピソード

Table 2 Serum anti-ganglioside antibodies in the recurred cases.

Case	Age	Anti-ganglioside antibodies								
		GM1	GM2	GM1b	GD1a	GD1b	GD3	GQ1b	GT1b	GT1a
1	36	not done								
	63	IgM			IgG			IgG	IgG	IgG
2	28	not done								
	30							IgM/IgG		IgM/IgG
	39	IgM/IgG	IgG		IgG	IgG		IgG		IgG
	40	IgM/IgG	IgG		IgG					IgG
3	51			IgM				IgM/IgG		IgM/IgG
	63		IgM					IgG		IgG
4	37							IgG		IgG
	45	IgM				IgG	IgG	IgG		IgG

間が 9.45 年 (3 ヶ月~44 年) で, 再発時の先行感染や臨床症状, 転機は初発時といずれも類似しており, 転機は良好であると報告した⁵⁾. 今回われわれの再発の 4 症例はすべて初発が FS であったが, 再発 6 回のエピソードのうち 2 回は FS で 4 回は FS + GBS 重複型であった. 転帰は, 報告されているごとく良好な経過であった. 興味ある点は, GBS の再発では, FS 症状を呈さないと報告されているが⁶⁾, FS の再発では, 症例によっては末梢神経障害が強く出現し, GBS 様の筋力低下をとまなうばあいがありうるので注意が必要と思われた. さらに, 再発例に限らず FS と GBS の重複型の特徴として, 顔面神経麻痺や球麻痺が高率で, 人工呼吸器の装着を要する率が高く, とくに運動麻痺が上肢近位部から下行性の進行例に多いと報告されており⁹⁾, 今回の検討でも同様の結果であった. GQ1b 抗体は, FS や眼球運動障害をとまなった GBS に対して強い特異性を示すが¹⁰⁾, 再発時においても初発と同様に特異性が高く, 今回症例でも全症例でみとめられた.

本論文の要旨は, 第 94 回日本神経学会中国・四国地方会で発表した.

謝辞: 抗ガングリオシド抗体を測定していただきました近畿大学医学部神経内科, 楠進教授に深謝いたします.

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

文 献

- 1) van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol* 2008;7:939-950.
- 2) Winer JB. Guillain-Barré syndrome: clinical variants and their pathogenesis. *J Neuroimmunol* 2011;231:70-72.
- 3) Das A, Kalita J, Misra UK. Recurrent Guillain-Barré syndrome. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2004;44:95-102.
- 4) Winer JB. Guillain-Barré syndrome. *BMJ* 2008;337:227-231.
- 5) Heckmann JG, Dütsch M. Recurrent Miller Fisher syndrome: clinical and laboratory features. *Eur J Neurol* 2012;19:944-954.
- 6) Kuitwaard K, van Koningsveld R, Ruts L, et al. Recurrent Guillain-Barre' syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:56-59.
- 7) 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.
- 8) 楠 進, 荻原美枝子, 神田 隆ら. 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. 東京: 南江堂: 2013. p. 176.
- 9) 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.
- 10) 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.

Abstract**Clinical analyses of recurrence in Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome**

Shuichiro Neshige, M.D.¹⁾, Takeshi Yoshimoto, M.D.¹⁾, Shinichi Takeshima, M.D.¹⁾, Takahiro Himeno, M.D.¹⁾,
Yutaka Shimoe, M.D.¹⁾, Kazuhiro Takamatsu, M.D.¹⁾ and Masaru Kuriyama, M.D., Ph.D.¹⁾

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

Recurrence of Guillain-Barré syndrome (GBS) and Fisher syndrome (FS) is uncommon. We retrospectively studied the cases of 93 consecutive patients with GBS and FS who were admitted to our hospital between January 2000 and March 2013. We analyzed the clinical features of and anti-glycolipid antibodies in patients who experienced recurrence. Of the 93 patients, 53, 37, and 3 had GBS, FS, and overlapping GBS and FS, respectively. There were 6 recurrences in 4 patients, all of whom were women; their onset age ranged from 26 to 51 years, and the average time to recurrence ranged from 9 months to 25 years. The recurrence rate of FS was 10.8%. On the recurrence, 2 patients showed FS (5.4%) and 2 patients showed overlap of GBS and FS (5.4%). All patients with recurrence showed good prognosis and increased anti-GQ1b glycolipid antibody levels both at the initial episode and at recurrence. Immunological examinations, including those for detecting changes in anti-glycolipid antibodies, are important for clarifying the pathomechanism of recurrence in GBS and FS.

(Clin Neurol 2014;54:577-580)

Key words: Guillain-Barré syndrome, Fisher syndrome, recurrence, anti-GQ1b antibody
