

症例報告

抗モエシン抗体陽性のサイトメガロウイルス感染後 ギラン・バレー症候群の1例

志賀 裕二¹⁾⁴⁾ 下江 豊¹⁾ 千種 誠史²⁾
楠 進³⁾ 森 雅裕²⁾ 栗山 勝^{1)*}

要旨：症例は28歳の男性。サイトメガロウイルス (cytomegalovirus; CMV) 感染後に四肢しびれ感、両手の脱力が出現し、末梢神経障害を認めた。血清IgM抗CMV抗体、IgM抗GM2、抗GalNAc-GD1a抗体が陽性で、脳脊髄液で蛋白細胞解離を認め、神経伝導検査で脱髄型ニューロパチーを示した。CMV感染後急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy; AIDP) と診断し、免疫グロブリン大量療法で軽快退院した。神経伝導検査は4ヶ月後に正常化した。CMV感染後AIDPで報告されているランビエ絞輪蛋白モエシンに対する抗体が治療前血清で陽性を示し、4ヶ月後、神経伝導検査が正常化するとともに同抗体が陰性化し、病態への関与が考えられた。

(臨床神経 2018;58:385-389)

Key words：ギラン・バレー症候群、サイトメガロウイルス感染、抗モエシン抗体、IgM抗GM2抗体、急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー

はじめに

Guillain-Barré症候群 (GBS) は自己免疫反応により、急性発症の四肢筋力低下や感覚障害をきたす末梢神経障害である¹⁾²⁾。70~90%の症例で先行感染があり、そのうち30%以上に *Campylobacter jejuni* (CJ) が認められ、その他サイトメガロウイルス (cytomegalovirus; CMV), *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, Epstein-Barr virus (EBV) などが各々5~数%の頻度で認められると報告されている^{3)~5)}。我々は、CMVの先行感染後、脱髄型のGBSが発症し、最近新規標的分子として注目されているモエシン (moesin) に対する血清抗体が上昇し、症状の消失とともに陰性化した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：28歳、男性。工場勤務

主訴：四肢遠位部の痺れ感、両手の脱力

既往歴、家族歴、生活歴：特記事項無し。内服薬：なし。

現病歴：2017年1月末より頭痛、倦怠感があり、市販薬で改善した。2月中旬から四肢遠位部の痺れ感を自覚、第6病日に近医受診し経過観察されたが、症状は進行し両手の脱力も出現したため、第14病日当院に紹介され入院となった。

入院時現症：血圧130/81 mmHg、脈拍108回/分・整、体温36.7°C。頸部リンパ節腫脹は認めなかった。左側腹部で脾臓を触知し、正常の約4倍程度の腫大を認めた。神経学所見は意識清明。脳神経は眼球運動、瞳孔を含め異常なく、顔面筋正常で球症状も認めなかった。上肢遠位筋でごく軽度の筋力低下を認め、握力20.1 kg/17.8 kgで、下肢筋力の低下はなかった。両手掌、両足底部に異常感覚と温痛覚の鈍麻を認めたが、振動覚・位置覚の鈍麻はなかった。四肢の腱反射は減弱し、病的反射は認めなかった。起立・歩行は正常で、運動失調や不随意運動は認めず、起立性低血圧や膀胱直腸障害も認めなかった。

血液検査：白血球数4,820/μl (好中球33.4%、リンパ球55.2%)とリンパ球増加を認めたが、異型リンパ球の出現は認めなかった。CRP 0.758 mg/dlで軽度増加していた。肝機能はAST 135 IU/l、ALT 305 IU/lと上昇していた。腎機能・電解

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

¹⁾ 脳神経センター大田記念病院脳神経内科

²⁾ 千葉大学大学院神経内科学

³⁾ 近畿大学医学部神経内科

⁴⁾ 現：広島大学大学院脳神経内科

(Received January 29, 2018; Accepted April 27, 2018; Published online in J-STAGE on June 1, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001147

質・凝固系は正常. 血清検査では抗核抗体 40 倍で, 抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体, PR3-ANCA, MPO-ANCA はすべて陰性であった. HBs 抗原, HCV-3 抗体, IgA-HEV 抗体はいずれも陰性で, HIV 抗原/抗体も陰性であった. ウイルス検査で CMV IgG 34.1 (基準値, 0~2.0), CMV IgM 4.5 (基準値, 0~0.8) といずれも陽性であった. EBV は既感染パターンであった. 脳脊髄液 (cerebrospinal fluid; CSF) は蛋白 65 mg/dL, 糖 56 mg/dL, 細胞数 2/mm³ であり, IgG Index は 0.56 と上昇はなかった. CSF-CMV IgG 0.20 (基準値, 0~0.2), CMV IgM 0.56 (基準値, 0~0.8), PCR (polymerase chain reaction) による CMV DNA はいずれも陰性であった. CMV 抗原血症検査 (アンチジェネミア法) は施行していない.

神経伝導検査 (nerve conduction study; NCS) は, 入院日

(第 14 病日) 正中, 尺骨, 脛骨神経で著明な複合運動活動電位 (compound muscle action potentials; CMAP) の低下がみられ, F 波の描出不良であった. 感覚神経活動電位 (sensory nerve action potential; SNAP) は正中, 尺骨, 脛骨神経すべてで著明な低下ないし消失を示した. いずれの神経も伝導遅延と時間的分散の拡大を伴い脱髄性変化と考えられた⁶⁾. 障害は上肢で重度であった (Fig. 1A, Table 1). 振幅の測定方法は peak to peak, 感覚神経の測定方法は順行法で行なった.

経過: GBS と診断して入院 2 日目から免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) 400 mg/kg を 5 日間行なった. 筋力は速やかに改善し, 感覚障害も緩徐に改善を示し, 顔面麻痺や球症状も出現することなく, 入院 16 日目に退院した. 肝機能は入院 10 日目には AST 49 IU/L, ALT 125 IU/L, 退院 10 日目には AST

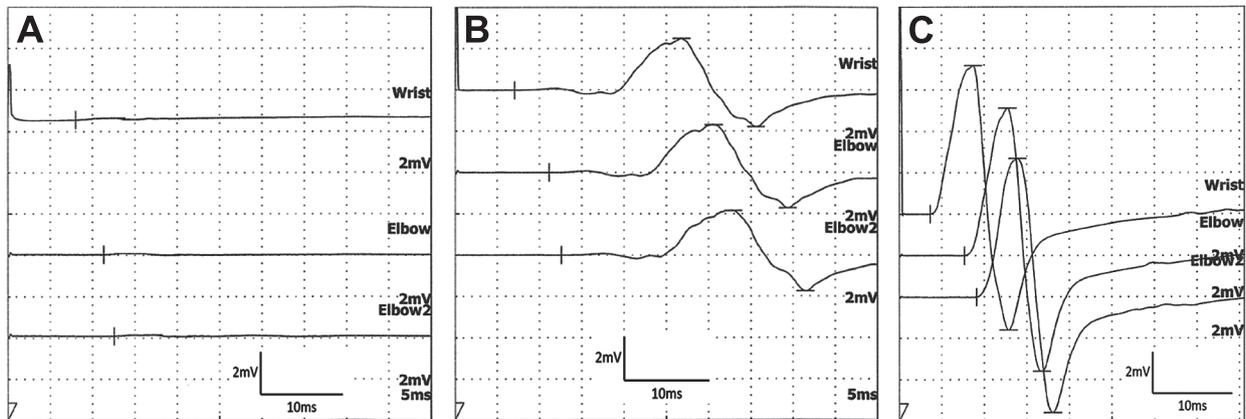


Fig. 1 The nerve conduction study of right ulnar motor nerve.

The markedly reduced compound motor action potentials (CMAP) with wide temporal dispersions and delayed conduction velocity were recognized at day 14 after disease onset (A). These abnormal findings were subsided, but the temporal dispersions were still wide at day 40 (B). The findings were almost normalized at day 120 (C).

Table 1 The nerve conduction study.

day 6	DL (msec)	CMAP (mV)	MCV (m/s)	F-freq (%)	SNAP (μ V)	SCV (m/s)
Median N, rt	9.4	0.023	38.1	—	2.1	58.3
Ulnar N, rt	8	0.064	61.0	—	n.e	—
Tibial N, rt	12.5	1.5	43.9			
Sural N, rt				2.2	41.4	
Day 32	DL (msec)	CMAP (mV)	MCV (m/s)	F-freq (%)	SNAP (μ V)	SCV (m/s)
Ulnar N, rt	7.1	4.3	51.2	—	n.e	—
Day 120	DL (msec)	CMAP (mV)	MCV (m/s)	F-freq (%)	SNAP (μ V)	SCV (m/s)
Ulnar N, rt	3.7	12.8	57.5	—	11.8	43.6

The presented case showed electrophysiologically demyelinated changes. The normal values of CMAP amplitude in our hospital were 13.53 ± 5.97 mV, 12.82 ± 4.63 mV and 14.11 ± 3.06 mV, on median N, ulnar N and tibial N, respectively.

Abbreviation; DL: distal latencies (ms), CMAP: compound muscle action potential, MCV: motor nerve conduction velocity, SNAP: sensory nerve action potential, SCV: sensory nerve conduction velocity, n.e.: not evoked, —: not examined, Rt: right.

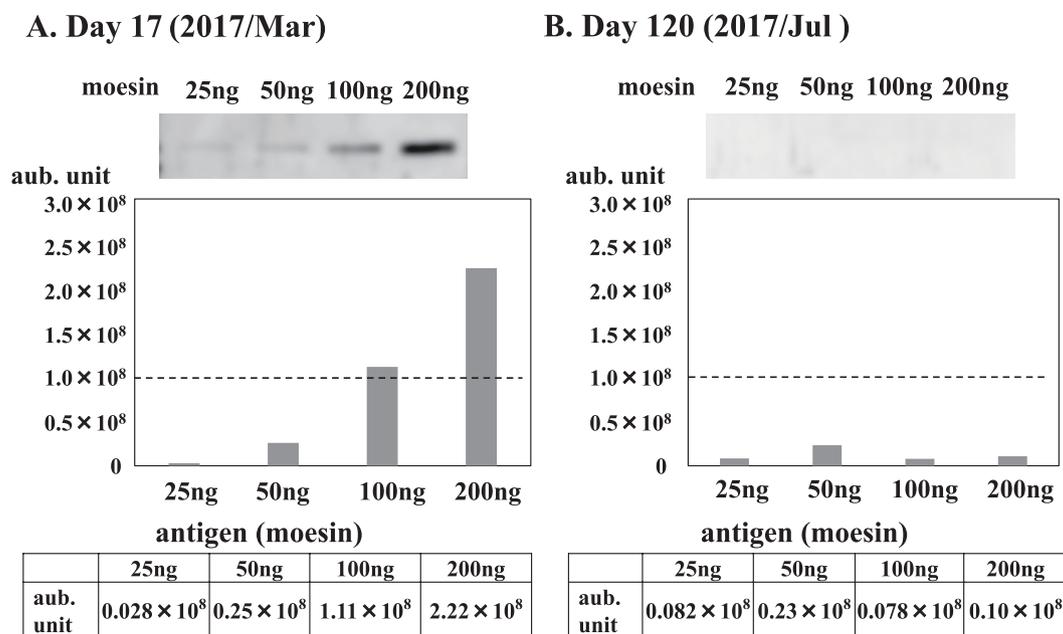


Fig. 2 Anti-moesin autoantibody levels.

Assays were performed in serum samples from the patient at day 17 (A) and at day 120 (B). Western blot and their densitometry are shown in the upper and lower panels, respectively. The dashed lines show the cutoff value. It is judged to be positive when the antibody titer increases according to the amount of antigen as well as above the cutoff value (1.0×10^8 arbitrary unit) on the assay using 100 mg of moesin. The cutoff was mean \pm 2SDs of healthy control values.

Abbreviation; aub. unit: arbitrary unit.

40 IU/l, ALT 82 IU/l と順調に改善した。脾腫は退院時にも認められたが、入院時に比して縮小していた。退院 10 日目 (第 40 病日) NCS では CMAP 振幅が著明に改善していたが、時間的分散の拡大は残存していた。感覚神経は誘発できず、F 波も導出困難であった。退院 4 ヶ月後では、CMAP 振幅、時間的分散ともほぼ正常まで回復、SNAP 振幅もほぼ正常範囲内に回復した (Fig. 1B, C, Table 1)。CMV の感染を契機に発症した急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy; AIDP) と考えられた。抗ガングリオシド抗体は GM2, GalNAc-GD1a に対する IgM 抗体が陽性であり、また GM1 に対する IgM 抗体、フォスファチジン酸添加 Gal-C の IgG 抗体も陽性であった。

抗モエシン (moesin) 抗体: ヒト全長モエシン蛋白を用いたウエスタンブロットを行い⁷⁾、認められたバンドを画像解析ソフトで数値化した。入院時の血清で抗体価は上昇し陽性を示し、4 ヶ月後の血清で明らかに陰性化していた (Fig. 2)。

考 察

本症例は、血清 IgM 型 CMV 抗体が陽性で、肝障害と脾腫を示し、血清抗ガングリオシド抗体は IgM 型の抗 GM2 抗体⁸⁾⁹⁾、および抗 GalNAc-GD1a 抗体¹⁰⁾ を認め、電気生理学的には急性脱髄型神経障害を示しており、先行感染として CMV 感染があったと考えられる。CMV 感染の活動性に関しては、CMV DNA は検出されなかったが、アンチジェネミア法を施行して

いないため CMV 抗原陽性多核白血球の検出は不明であり、また肝炎の組織の CMV 感染細胞の証明もできていないため、CMV の活動性の評価はできていない。しかしながら、本症例は抗核抗体をはじめ各種自己抗体は陰性であり免疫不全状態とは考えられず、また伝染性異型単核症の徴候はなく、臨床経過からも活発な CMV 感染があるとは考えにくい。

CMV 感染後の GBS は臨床的には、感覚障害優位、顔面神経麻痺や球症状の合併頻度が高く、人工呼吸器を使用するなど重症症例が多いなどの特徴が報告されている⁹⁾¹¹⁾。本症例は、CSF 中の蛋白増加は軽度であり、感覚障害優位ではあるが球症状の合併もなく、IVIg 治療のみで経過良好に回復することができ、比較的軽症で推移した CMV 感染後の GBS であった。

CJ 感染後の GBS の発症病態については、菌体成分に GM1 様糖鎖構造が存在するために、感染によって抗 GM1 抗体が産生され、末梢神経の GM1 分子に結合して障害を引き起こすことが示されている¹²⁾¹²⁾。しかし、CMV 感染後の GBS に関しては、患者血清に IgM 型の抗 GM2 抗体が比較的高率に認められるが、分子相同性機序により発現するという確証には至っていない¹³⁾¹⁴⁾。

近年、脱髄型の GBS での新規標的抗原の一つとして、ランビエ絞輪の ERM (Ezrin, Radixin, Moesin) ファミリーの微量蛋白であるモエシンが注目されている¹⁵⁾¹⁶⁾。Sawai らは、シェワン細胞種株から蛋白を抽出し、AIDP 患者血清が認識する蛋白の一つがモエシンであることを同定し、免疫ブロットを

用いて検討している。CMV 感染後の GBS 6 例中 5 例で抗モエシン抗体が陽性で、CMV 感染後 GBS 非発症例 5 例では陰性、また CMV 感染のない GBS、急性運動軸索型ニューロパチー、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、多発性硬化症などの症例では陰性で、正常コントロールとの有意な差も認められ、特異性が高いことを報告した⁷⁾。しかし、モエシンが細胞内の蛋白であることからその病原性に関しては異論もあり Miyaji らは、ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) 法を用いて、8 症例の CMV 感染後 AIDP を含み 41 例で検討し、陽性症例はいなかったとしている¹⁷⁾¹⁸⁾。Miyaji らは、彼らに対して、測定方法が ELISA と免疫プロットとで異なること、モエシンは細胞接着部位に存在すること、感染や炎症の生じた場合には細胞膜上や細胞外に移動すること、リンパ球や貪食細胞では実際に細胞表面に存在することなどを挙げてさらに議論している¹⁹⁾。今後モエシン蛋白で感作した動物モデルや IgG の passive transfer などを行い病原性に関して確認する必要があるが、現時点では解決していない。本症例は、神経症状の発症の時点で抗モエシン抗体が明らかに陽性となり、症状の消失とともに抗体も陰性化しており、臨床症状、神経伝導検査異常とよく相関した。Sawai らの論文でも⁷⁾、CMV 感染後 GBS の抗モエシン抗体高値の症例で、3 ヶ月後と 12 ヶ月後に明らかに抗体値が低下した 2 症例を記載している。本症例を含めこれら症例は、神経症状の発現機序における抗モエシン抗体の病原性を反映した非常に貴重な症例であると思われる。しかし、抗モエシン抗体の変化が副次的な現象 (epiphenomenon) である可能性も完全には否定できない。今後、症例を積み重ねて抗体値の変動を臨床症状と対比させ慎重に検討していくことが重要である。

本報告の要旨は、第 103 回日本神経学会中国・四国地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞: 抗モエシン抗体測定に関して、貴重なご意見をいただいた千葉大学神経内科、別府美奈子先生に深謝いたします。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:2294-2304.
- 2) 楠 進. ギラン・バレー症候群の歴史. *Brain Nerve* 2015; 67:1295-1303.
- 3) Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meché FG, et al. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *Neurology* 1998;51:1110-1115.
- 4) Hadden RD, Karch H, Hartung HP, et al. Preceding infection, immune factors, and outcome in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2001;56:758-765.
- 5) 古賀道明. ギラン・バレー症候群と先行感染症. 日常診療のエッセンス. *Brain Nerve* 2015;67:871-880.
- 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) Sawai S, Satoh M, Mori M, et al. Moesin is a possible target molecule for cytomegalovirus-related Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2014;83:113-117.
- 8) Jacobs BC, van Doorn PA, Groeneveld JH, et al. Cytomegalovirus infections and anti-GM2 antibodies in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:641-643.
- 9) Orlikowski D, Porcher R, Sivadon-Tardy V, et al. Guillain-Barré syndrome following primary cytomegalovirus infection: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2011;52:837-844.
- 10) 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.
- 11) Visser LH, van der Meché FG, Meulstee J, et al. Cytomegalovirus infection and Guillain-Barré syndrome: the clinical, electrophysiologic, and prognostic features. Dutch Guillain-Barré Study Group. *Neurology* 1996;47:668-673.
- 12) Rees JH, Soudain SE, Gregson NA, et al. *Campylobacter jejuni* infection and Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333:1374-1379.
- 13) Khalili-Shirazi A, Gregson N, Gray I, et al. Antiganglioside antibodies in Guillain-Barré syndrome after a recent cytomegalovirus infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:376-379.
- 14) Yuki N, Tagawa Y. Acute cytomegalovirus infection and IgM anti-GM2 antibody. *J Neurol Sci* 1998;154:14-17.
- 15) Gatto CL, Walker BJ, Lambert S. Local ERM activation and dynamic growth cones at Schwann cell tips implicated in efficient formation of nodes of Ranvier. *J Cell Biol* 2003;162: 489-498.
- 16) Willison H, Scherer SS. Ranvier revisited: novel nodal antigens stimulate interest in GBS pathogenesis. *Neurology* 2014;83: 106-108.
- 17) Miyaji K, Shahrizaila N, Umapathi T, et al. Are ERM (ezrin/radixin/moesin) proteins targets for autoantibodies in demyelinating neuropathies? *Hum Immunol* 2014;75:1089-1091.
- 18) 森 雅裕. 脱髄型ギラン・バレー症候群の標的分子. *Brain Nerve* 2015;67:1359-1369.
- 19) Miyaji K, Devaux J, Yuki N. WriteClick Editor's Choice. Moesin is a possible target molecule for cytomegalovirus-related Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2014;83:2314-2315.

Abstract

Guillain-Barré syndrome following cytomegalovirus infection with increased level of antibody against moesin—a case report

Yuji Shiga, M.D.^{1,4}, Yutaka Shimoe, M.D., Ph.D.¹, Masafumi Chigusa, M.D.²,
Susumu Kusunoki, M.D., Ph.D.³, Masahiro Mori, M.D., Ph.D.² and Masaru Kuriyama, M.D., Ph.D.¹

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

²Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Chiba University

³KINDAI University School of Medicine, Department of Neurology

⁴Present address: Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences

A 28-year-old man noticed sensory disturbance in the distal parts of his four extremities and muscle weakness of his hands two weeks after cytomegalovirus (CMV) infection. He had splenomegaly, impairment of hepatic function and peripheral neuropathy with decreased tendon reflexes. Protein-cell dissociation was observed in the cerebrospinal fluid, and the nerve conduction study (NCS) showed the changes due to demyelination. Intravenous immunoglobulin therapy was performed for 5 days after the diagnosis of Guillain-Barré syndrome. He did not show any severe symptoms such as bulbar palsy and was discharged on day 16. Anti-GM2 and anti-GalNAc-GD1a IgM antibodies were detected and acute inflammatory demyelinating polyneuropathy following the CMV infection was confirmed. NCS showed the abnormal changes were normalized after 4 months. The levels of antibodies against moesin, which is a protein existing in trace amounts in node of Ranvier, were increased. However, the antibodies were not detected 4 months after therapy. These changes were well correlated to his clinical course.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:385-389)

Key words: Guillain-Barré syndrome, cytomegalovirus infection, anti-moesin antibody, anti-GM2 IgM antibody, acute inflammatory demyelinating polyneuropathy
