

症例報告

E 型肝炎ウイルス感染を契機に発症した Guillain-Barré 症候群の 1 例

足澤萌奈美^{1)*} 安藤 遼²⁾ 江口 克紀¹⁾
阿部 恵¹⁾ 松島 理明¹⁾ 矢部 一郎¹⁾

要旨：症例は 81 歳男性。豚レバー摂取後約 10 日で四肢脱力と異常感覚が出現した。徒手筋力検査では下肢優位の筋力低下があり、深部腱反射は四肢で低下していた。髄液検査で蛋白細胞解離、神経伝導検査では四肢で脱髄所見を認めた。血液検査では E 型肝炎ウイルス (hepatitis E virus, 以下 HEV と略記)-IgA, HEV-RNA がともに陽性であり、HEV 感染を契機とした Guillain-Barré 症候群 (GBS) と診断した。免疫グロブリン大量静注療法を施行し、筋力低下・異常感覚はともに軽快した。近年 HEV 感染による GBS の報告数は増加傾向であり、豚肉の摂食歴や原因不明の肝機能障害がある症例においては、HEV 感染も考慮し精査を行うべきである。

(臨床神経 2021;61:869-873)

Key words : Guillain-Barré 症候群, E 型肝炎, 豚レバー, HEV-IgA, HEV-RNA

はじめに

Guillain-Barré 症候群 (Guillain-Barré syndrome, 以下 GBS と略記) は、急性進行性の末梢神経障害の中で最も頻度が高い疾患であり、その特徴は両側対称性の四肢筋力低下で、時に球麻痺や表情筋麻痺といった脳神経症状や呼吸障害を伴う。GBS は感染症、または他の炎症性の機序により末梢神経を標的とした自己免疫応答が誘発されることで発症する。先行感染は約 2/3 の患者にみられ、病原体としては *Campylobacter jejuni*, サイトメガロウイルス, Epstein-Barr ウイルスなどが代表的である¹⁾²⁾。今回我々は、E 型肝炎ウイルス (hepatitis E virus, 以下 HEV と略記) 感染を契機に GBS を発症した症例を経験した。近年 HEV の先行感染から発症した GBS の報告数は増加傾向であるが、本邦では十分周知されていない可能性がある。豚肉など動物肉の摂食歴や肝機能障害がある症例においては、HEV 感染も考慮すべきである。

症 例

症例：81 歳男性

主訴：四肢のしびれ、脱力

既往歴：53 歳 胃ポリープ、55 歳 高血圧症、脂質異常症、65 歳 腸閉塞、73 歳 狭心症 (経皮的冠動脈インターベンション施行)、77 歳 頸部脊柱管狭窄症、左内頸動脈未破裂動脈瘤 (クリッピング術施行)、78 歳 白内障

家族歴：母 脳梗塞、他神経筋疾患の家族歴なし。

生活歴：特記事項なし。

現病歴：元々日常生活動作は自立していた。2020 年 12 月下旬に加熱が不十分な豚レバーの炒め物を摂取した。摂取から約 10 日後 (第 1 病日) に右上肢の異常感覚が出現し、第 2 病日に右第 4, 5 手指の表在覚低下が生じた。第 3 病日起床後から自立歩行困難となり、近医を受診した。診察上両下肢優位の筋力低下を認めたが、脳・脊髄 MRI では原因となるような病変は指摘されなかった。血液検査で肝逸脱酵素の上昇を認めたため、肝疾患に伴う脱力が疑われ消化器内科に入院となった。入院後四肢の筋力低下は進行し、嚥下障害と夜間の酸素飽和度低下も出現した。神経疾患が疑われ、精査加療を目的に第 11 病日に当科に転院となった。

入院時現症：身長 175 cm, 体重 73.5 kg, 体温 37.6°C, 心拍数 104 bpm, 血圧 150/93 mmHg, 酸素飽和度 (室内気) 94%。一般身体所見として、眼球結膜や皮膚の軽度黄染を認めた。腹部は平坦・軟、触診で肝脾腫は認めなかった。神経学的所見は、意識清明で、脳神経症状として眼輪筋・口輪筋の筋力低下と嚥下障害を認めた。四肢の徒手筋力検査 (manual muscle testing (MMT), 右/左) は頸部屈筋 3, 三角筋 4/4, 上腕二頭筋 4/4, 上腕三頭筋 3/3, 手関節背屈 3/3, 手関節掌屈 3/3, 腸腰筋 2/2, 大腿四頭筋 3/3, 大腿二頭筋 2/2, 前脛骨筋 1/1, 下脛三頭筋 1/1 と下肢優位の四肢筋力低下を認め、深部腱反射は四肢いずれの筋でも消失していた。また両側近位指節骨間関節と両下肢の股関節に遠く異常感覚を認めた。上

*Corresponding author: 北海道大学神経内科 [〒 060-8638 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目]

¹⁾ 北海道大学神経内科

²⁾ 手稲溪仁会病院消化器内科

(Received July 8, 2021; Accepted July 30, 2021; Published online in J-STAGE on November 18, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001666

Table 1 Nerve conduction study results.

		Median, L		Median, R		Ulnar, L		Ulnar, R	
		Day 17	Day 39	Day 17	Day 39	Day 17	Day 39	Day 17	Day 39
Distal latencies (ms)		6.8	6.6	8.6	7.3	4.2	3.7	5.8	5.0
CMAP amplitude (mV)	Distal (wrist)	6.1	6.4	4.0	5.6	4.4	7.3	2.7	5.7
	Proximal (elbow)	4.0	4.8	1.8	3.9	3.3	5.7	2.3	4.9
MCV (m/s)		36.5	40.2	39.8	32.2	42.4	39.3	37.8	35.4

		Tibial, L		Tibial, R		Peroneal, L		Peroneal, R	
		Day 17	Day 39	Day 17	Day 39	Day 17	Day 39	Day 17	Day 39
Distal latencies (ms)		5.5	4.2	6.0	5.0	7.6	5.9	8.5	5.6
CMAP amplitude (mV)	Distal (ankle)	2.8	2.7	2.2	2.5	1.3	1.7	1.8	1.7
	Proximal (knee)	0.5	2.2	0.7	1.8	0.3	0.7	0.1	0.4
MCV (m/s)		28.9	29.4	24.7	26.0	19.4	20.7	22.6	19.7

CMAP: compound muscle action potentials, MCV: motor nerve conduction velocities, L: left, R: right.

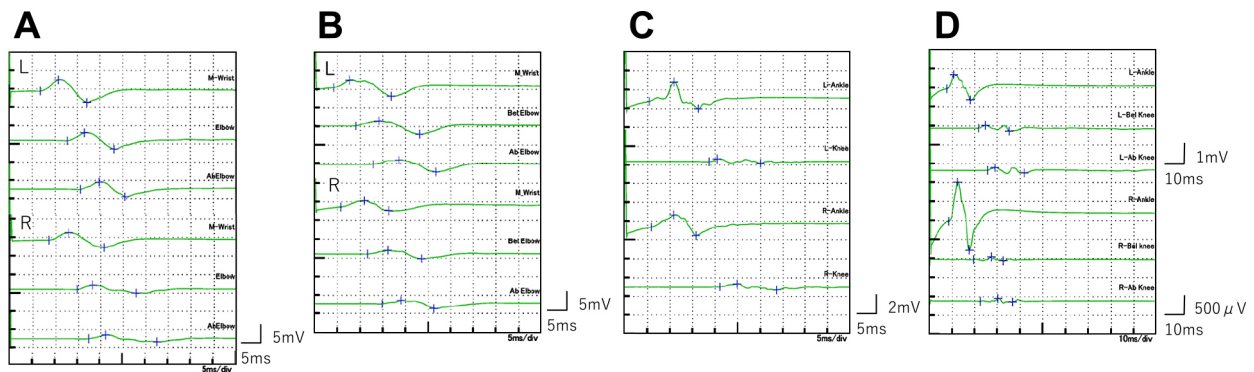


Fig. 1 Nerve conduction study results on day 17.

A. Median nerves, B. Ulnar nerves, C. Tibial nerves, D. Peroneal nerves. Distal latencies were prolonged and motor nerve conduction velocities (MCV) were decreased, all of which suggest demyelination. L: left, R: right.

肢の運動失調は認めず、下肢は評価不能であった。座位・立位保持は困難で、起立歩行は不可能であった。明らかな自律神経症状は認めなかった。

検査所見：血液検査では白血球 8,800/ μ l, CRP 3.95 mg/dl と炎症反応が軽度亢進しており、直接ビリルビン 0.8 mg/dl, AST 334 U/l, ALT 792 U/l, γ -GTP 186 U/l, ALP 522 U/l と肝機能障害がみられた。ビタミン B₁ および B₁₂ 濃度の低下は認めなかった。抗核抗体が 80 倍であった他は膠原病や血管炎を示唆する自己抗体は認めなかった。抗糖脂質抗体は GM1-IgM, GM1-IgG/phospholipidic acid (PA), GD1b-IgG/PA が陽性であった。感染症検査で HEV-IgA が陽性、HEV-RNA は 4.2 log コピー/ml であった。脳脊髄液検査は初圧 190 mmH₂O, 細胞数 1/ μ l (単核球 1/ μ l), 蛋白 107 mg/dl, 髄液糖 66 mg/dl (同時血糖 100 mg/dl) であり、蛋白細胞解離がみられた。第 17 病日の神経伝導検査では参考基準値と比較し³⁾、四肢にお

いて遠位潜時の延長、運動神経伝導速度の低下、複合筋活動電位の振幅低下を認め、脱髄所見と判断した。また検査したすべての神経において F 波は導出されなかった (Table 1, Fig. 1)。

入院後経過：経過を Fig. 2 に示す。急性の経過で進行する四肢及び顔面の筋力低下と四肢の腱反射消失に加えて、脳脊髄液検査で蛋白細胞解離を認めたことから、GBS と診断した。また神経伝導検査でも Ho らによる電気診断基準⁴⁾を満たしたことから、acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) と判断した。また肝逸脱酵素の上昇と HEV-IgA, HEV-RNA 陽性所見から急性 E 型肝炎の診断となり、HEV 感染を契機に GBS を発症したと考えられた。第 11 病日から 5 日間免疫グロブリン大量静注療法 (intravenous immunoglobulin, 以下 IVIg と略記) を施行した (0.4 g/kg/日 $\approx$ 30 g/日)。急性 E 型肝炎は経過観察の方針とし、肝逸脱酵

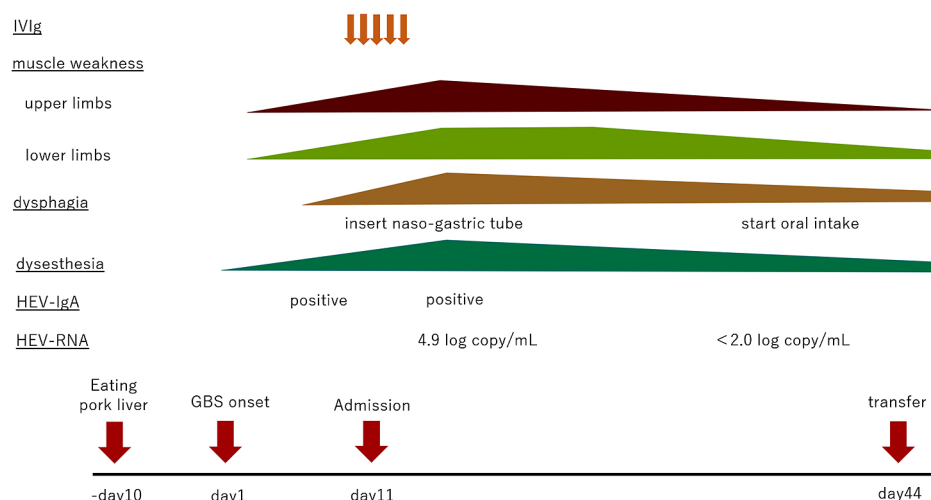


Fig. 2 Clinical course.

An 80-year-old male patient developed dysesthesia (day 1) and muscle weakness (day 3) approximately 10 days after eating pork liver. He was admitted our hospital at day 11 and received IVIg as a treatment for GBS. Serological analysis revealed positive results for hepatitis E virus (HEV)-IgA antibody and HEV-RNA. After treatment, these symptoms improved gradually, but he could not remain standing for several minutes or eat anything except for soft foods. Therefore, he was transferred to a rehabilitation hospital on day 44. IVIg: intravenous immunoglobulin, GBS: Guillain-Barré syndrome.

素は自然に正常化し第 31 病日の HEV-RNA も測定感度以下となった。筋力低下は緩徐に改善し、第 37 病日の MMT は上肢と下肢近位筋の筋力は左右ともにほぼ 5 となり、足関節の底屈・背屈も 4 程度まで改善した。異常感覚も軽度残存していたが四肢遠位までに範囲は縮小した。リハビリテーションでは立位保持、平行棒歩行訓練が可能となった。第 39 病日に神経伝導検査を再検し、遠位潜時は全般的に改善したが (Table 1)、伝導ブロックの所見は下肢優位に残存していた。リハビリテーション継続を目的に第 44 病日に転院となった。第 98 病日に自宅退院となり、退院時には屋内杖歩行、屋内日常生活動作は自立し、嚥下障害は完治に至った。

考 察

HEV の先行感染から発症した GBS は、2000 年に Sood らによって初めて報告された⁵⁾。以降 case report や後方視的コホート研究などでの報告数はアジア・ヨーロッパを中心に近年増加傾向である。2019 年の Leonhard らによるガイドラインには先行感染の病原体としての記載があるが⁶⁾、本邦のギラン・バレー症候群診療ガイドラインには記載なく⁷⁾、日本においてはその存在が十分に認識されていない可能性がある。

HEV はヘペウイルス科のオルソヘペウイルス属に属している約 7.2 kb の 1 本鎖 RNA ウイルスである。ヒトに感染する HEV 遺伝子型は 1 型から 4 型で、本邦では北海道や東日本を中心に 3 型及び 4 型の報告が多い。これらの遺伝子型は人獣共通感染症であり、神経症状にも関連するとされる⁸⁾。本症例は病歴から生の豚レバー摂取によって感染が成立したと考えられるが、本邦においては家畜として飼育されているブタ

が広く HEV を保有している⁹⁾。また北海道において行われた市販の豚レバーを対象とした調査では、363 パックのうち 7 パック (1.9%) で HEV-RNA が検出され¹⁰⁾、市場に流通している豚レバーが HEV の感染源となり得る。本邦では HEV-IgM よりも感度が優れているとされている HEV-IgA 抗体価が 2011 年 10 月に保険収載されたことを契機に¹¹⁾、2012 年以降はそれ以前の 2 倍から 5 倍の届出件数となった¹²⁾。2019 年の E 型急性肝炎届出数は 493 例で、A 型肝炎を上回り肝炎ウイルスの中で最も多いが、本邦における HEV の抗体保有率は 5.4% と高く¹³⁾、無症候例や未届け例も多く存在することが予想される。

GBS 症例における HEV 先行感染の割合について、バンガラデシュとオランダでは後方視的な検査が行われており¹⁴⁾¹⁵⁾、それぞれ 100 例中 11 例 (11%)、201 例中 10 例 (約 5%) で GBS 急性期の血清 HEV-IgM が陽性であった。また本邦においても 1998 年から 2014 年に福岡大学病院にて治療された GBS および Miller Fisher 症候群患者 60 名のうち 3 名 (4.8%) が HEV-IgM が陽性であったことから¹⁶⁾、先行感染不明の GBS においては比較的高い割合で HEV 感染が背景にある可能性がある。

2000 年から 2019 年の間に報告された HEV 先行感染 GBS 58 例の臨床的特徴についてまとめると¹⁷⁾¹⁸⁾、発症年齢は 19 ~ 73 歳で、報告数は西ヨーロッパ、東・南アジアで多い。E 型肝炎発症から GBS 発症までの期間は平均で約 12 日であるが、その範囲は 3 日から 75 日とばらついている。HEV-RNA を測定した症例において、血清は 18 例/41 例 (43.9%)、髄液は 3 例/15 例 (20%) で陽性であった。病型は AIDP が最も頻度が高かったが、acute motor axonal neuropathy や acute motor

sensory axonal neuropathy, sensory neuropathy の症例も認められた。抗糖脂質抗体に関しては、抗 GM1 抗体は 4 例（うち IgM サブユニットが 2 例）、抗 GM2-IgM 抗体が 4 例で陽性であった。抗 GM1 陽性例は AIDP として発症するという共通点があったが、AIDP 以外の病型では抗糖脂質抗体が検出されない症例が多数であった。このように HEV 感染症例では臨床上の傾向が認められない理由の一つとして、HEV の遺伝子型の違いが推定される。C. jejuni 関連 GBS は、シアル酸転写酵素をコードする *cst-II* の遺伝子多型が産生する抗体が臨床病型に関わっているとされており¹⁹⁾、GBS を引き起こす HEV にも複数の遺伝子型が報告されていることから²⁰⁾²¹⁾、HEV の遺伝子型の違いが GBS の臨床症状の違いをもたらしている可能性も考慮される。またヒトの神経細胞株に HEV が感染し、HEV を接種したマウス及びサル脳の組織からウイルス RNA 及びタンパク質が検出されること²²⁾²³⁾、HEV 感染後の GBS 患者の脳脊髄液から HEV-RNA が検出されることなどから^{24)~26)}、HEV が神経細胞を直接障害する可能性も指摘されている¹⁷⁾。それにより脱髄あるいは軸索障害のどちらが引き起こされるかなど詳細な機序は解明されていないが、これらの報告は末梢神経に対する HEV の直接的な侵襲が臨床像に影響を与え得ることを示唆している。治療に関してはIVIg や血液浄化療法が奏効する例が多いとされ²⁷⁾、治療について記載のある 28 例のうち 16 例（57.1%）で完全回復、7 例（25.0%）で症状残存あるが独歩可能、4 例（14.3%）で独歩不能、1 例（3.6%）が死亡したと報告されている。また 2 例で HEV に対する抗ウイルス療法としてリバビリンが投与されているが（日本では保険適応外）¹⁸⁾²⁸⁾、治療効果の有無については十分に評価されておらず、現段階ではリバビリンの効果は不明である。今後さらに HEV 感染による GBS 症例を蓄積し、その病態機序の解明およびリバビリンなどの抗ウイルス療法を含めた治療法について検討する必要がある。

本邦において、HEV-IgA 抗体価が保険収載されたことを契機に HEV 感染報告数は増加していることから、HEV は GBS の先行感染として注意を払うべき病原体と考える。豚肉などの動物肉の摂食歴や原因不明の肝機能障害がある GBS 症例においては、積極的な HEV 検索が望ましい。

謝辞：抗糖脂質抗体を測定いただきました近畿大学医学部脳神経内科学教室 楠 進先生に深謝いたします。

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

文 献

- 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.
- Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2016;388:717-727.
- Chen S, Andary M, Buschbacher R, et al. Electrodiagnostic reference values for upper and lower limb nerve conduction studies in adult populations. *Muscle Nerve* 2016;54:371-377.
- 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.
- Sood A, Midha V, Sood N. Guillain-Barré syndrome with acute hepatitis E. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3667-3668.
- 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.
- 「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」作成委員会編. 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. 14-15.
- Denner J. Hepatitis E virus (HEV)—the future. *Viruses* 2019;10:251-261.
- 高橋雅春, 岡本宏明. 4 人獣共通感染症としての E 型肝炎 (1) プタにおける E 型肝炎ウイルス感染. *臨牀消化器内科* 2006;21:579-586.
- Yazaki Y, Mizuo H, Takahashi M, et al. Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be food-borne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food. *J Gen Virol* 2003;84:2351-2357.
- Takahashi M, Kusakai S, Mizuo H, et al. Simultaneous detection of immunoglobulin A (IgA) and IgM antibodies against hepatitis E virus (HEV) is highly specific for diagnosis of acute HEV infection. *J Clin Microbiol* 2005;43:49-56.
- NIID 国立感染症研究所 [Internet]. 東京：国立感染症研究所；2020 Oct 30. [cited 2021 Apr 23]. <https://www.niid.go.jp/niid/ja/ydata/10067-report-ja2019-20.html>
- 武田直和, 李 天成, 宮村達男. A 型肝炎・E 型肝炎. *病原微生物検出情報* 2002;23:275-276.
- Geurtsvankessel CH, Islam Z, Mohammad QD, et al. Hepatitis E and Guillain-Barré syndrome. *Clin Infect Dis* 2013;57: 1369-1370.
- van den Berg B, van der Eijk AA, Pas SD, et al. Guillain-Barré syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. *Neurology* 2014;82:491-497.
- Fukae J, Tsugawa J, Ouma S, et al. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes in patients with anti-hepatitis E virus antibody: a hospital-based survey in Japan. *Neurol Sci* 2016;37: 1849-1851.
- Liu H, Ma Y. Hepatitis E virus-associated Guillain-Barre syndrome: revision of the literature. *Brain Behav* 2020;1: e01496.
- Choudhary MC, Bajpai V, Anand L, et al. Guillain-Barré syndrome in a patient of acute Hepatitis E virus infection associated with genotype 1: case report and literature review. *Intractable Rare Dis Res* 2019;8:43-47.
- Koga M, Takahashi M, Masuda M, et al. *Campylobacter* gene polymorphism as a determinant of clinical features of Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2005;65:1376-1381.
- Choudhary MC, Bajpai V, Anand L, et al. Guillain-Barré syndrome in a patient of acute Hepatitis E virus infection associated with genotype 1: case report and literature review. *Intractable Rare Dis Res* 2019;8:43-47.
- Scharn N, Ganzenmueller T, Wenzel JJ, et al. Guillain-Barré syndrome associated with autochthonous infection by hepatitis E virus subgenotype 3c. *Infection* 2014;42:171-173.
- Drave SA, Debing Y, Walter S, et al. Extra-hepatic replication

- and infection of hepatitis E virus in neuronal-derived cells. *J Viral Hepat* 2016;23:512-521.
- 23) Zhou X, Huang F, Xu L, et al. Hepatitis E virus infects neurons and brains. *J Infect Dis* 2017;215:1197-1206.
- 24) Comont T, Bonnet D, Sigur N, et al. Hépatite E aiguë associée à un syndrome de Guillain-Barré chez un patient immunocompétent [Acute hepatitis E infection associated with Guillain-Barré syndrome in an immunocompetent patient]. *Rev Med Interne* 2014;35:333-336.
- 25) Troussière AC, Sudaveschi V, Collardelle P, et al. Guillain-Barré syndrome due to hepatitis E. *Rev Neurol (Paris)* 2018;174:72-74.
- 26) Salim OJ, Davidson A, Li K, et al. Brainstem encephalitis and acute polyneuropathy associated with hepatitis E infection. *BMJ Case Rep* 2017;9:1-4.
- 27) Dalton HR, Kamar N, van Eijk JJ, et al. Hepatitis E virus and neurological injury. *Nat Rev Neurol* 2016;12:77-85.
- 28) Del Bello A, Arné-Bes MC, Lavayssière L, et al. Hepatitis E virus-induced severe myositis. *J Hepatol* 2012;57:1152-1153.

Abstract

A case of Guillain-Barré syndrome following hepatitis E virus infection

Monami Tarisawa, M.D.¹⁾, Ryo Ando, M.D.²⁾, Katsuki Eguchi, M.D.¹⁾,
Megumi Abe, M.D.¹⁾, Masaaki Matsushima, M.D., Ph.D.¹⁾ and Ichiro Yabe, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University

²⁾ Department of Gastroenterology, Teine Keijinkai Hospital

An 81-year-old man presented with limb weakness and dysesthesia approximately 10 days after eating pork liver. His neurological examination revealed muscle weakness predominantly centered in the lower limbs and absence of deep tendon reflex, and cerebrospinal fluid analysis showed elevated proteins with normal cell counts. Furthermore, his nerve conduction studies revealed distal motor latency prolongation and decreased motor nerve conduction velocities in the bilateral median, ulnar, tibial, and peroneal nerves. Lastly, serological analysis was performed for hepatitis E virus markers, resulting in a positive result for hepatitis E virus (HEV)-IgA antibody and HEV-RNA. Given all these findings, the patient was diagnosed with acute HEV-associated Guillain-Barré syndrome (GBS), and intravenous immunoglobulin treatment was administered for five days. Following this, muscle weakness and dysesthesia gradually improved. As observed in this report, the number of HEV-associated GBS cases has been increasing over the past several years. Therefore, HEV infection should be considered in GBS patients who have a history of pork consumption or have been suffering from liver dysfunction.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2021;61:869-873)

Key words: Guillain-Barré syndrome, hepatitis E, pork liver, HEV-IgA, HEV-RNA