

＜シンポジウム (4)-11-1＞ GBS/CIDP をめぐる最新の話題

Guillain-Barré 症候群の予後因子

海田 賢一¹⁾

要旨：ギラン・バレー症候群（Guillain-Barré syndrome; GBS）の30%は免疫グロブリン静注療法（IVIg）に反応しない治療抵抗例であり，GBSの10%に治療後に再度増悪する治療関連変動がみられる．最近の前方視的研究では発症後1年での独歩不能例は16%である．GBSの予後関連因子は臨床的因子，電気生理学的因子，生物学的因子に分類され，現在でも臨床的因子が予後予測にもっとも有用である．これには人工呼吸器装着を予測するEGRIS，3～6ヵ月後の歩行障害を予測するmodified EGOSといった評価法がある．IVIg投与後の血清IgG上昇率も機能障害を予測する因子として有用である．これらの予後因子をもとに予後を正確に予測することは，予後不良例を早期に判別して強力な治療をおこなうことを可能にし，GBSの予後改善に貢献する．

（臨床神経 2013;53:1315-1318）

Key words：ギラン・バレー症候群，予後，人工呼吸器装着，治療関連変動

はじめに

ギラン・バレー症候群（Guillain-Barré syndrome; GBS）は単相性の経過をとり，約6ヵ月～1年で自然に寛解することが多いため予後良好な疾患と考えられがちである．しかしながら，GBSの30%は初回の免疫グロブリン静注療法（IVIg）で改善がみられない治療抵抗例であり，GBSの10%には治療後一旦改善するが再度増悪する治療関連変動（treatment-related fluctuation; TRF）がみられる¹⁾．また，GBSの15～20%に生活に支障をきたす永続的な後遺症がみられる．近年，初回のIVIgが無効でも発症後4週以内に2回目のIVIgを投与すれば約70%の症例に改善がみられることが報告されている²⁾．GBSの予後因子を知ることは予後不良な症例を早期に判別してより強力な治療をおこなうことを可能に

し，かつ予後に関して正確な情報を患者，家族に提供できるという点でも重要である．本稿では，GBSの予後を規定する因子について最近の知見を交えて解説する．

GBSの予後

GBSの予後に関しては多くの報告があるが，IVIgあるいは血漿交換療法が一般的となる以前の欧米における調査では，発症後1～2年において22～28%の後遺症がみられ約6%は独歩不能であった．これは平成12年の我が国におけるGBS全国調査の結果（永続的な後遺症22%，独歩不能6%）とほぼ同じである．IVIgあるいは血漿交換療法がおこなわれたGBS症例の予後については10編のprospective trialを解析した報告がある³⁾（Table 1）．それによると発症後6ヵ月で独歩不能例は18%，発症後1年での独歩不能例は16%で

Table 1 GBSの機能予後.

Outcome	Number of Patients (Probabilities)
発症後4週間：介助があれば歩行可	31/172 (18%)
発症後4週間：介助なしで歩行可	35/172 (20.3%)
発症後4週間：人工呼吸器装着	44/308 (14.3%)
発症後6ヵ月：介助なしで歩行可	100/122 (82%)
発症後1年以降：介助なしで歩行可	292/347 (84.1%)
発症後1年：筋力正常	312/515 (60.6%)
発症後1年以降：重篤な運動障害あり	188/1349 (13.9%)
発症後1年：relapse	24/624 (3.8%)
GBSのために職業を変更	31/82 (37.8%)
GBS診断後1年以内に死亡	61/1391 (4.4%)

10編の前方視的研究を解析した結果を示す³⁾．¹⁾ 防衛医科大学校内科学講座神経・抗加齢血管内科〔〒359-8513 埼玉県所沢市並木3-2〕

（受付日：2013年6月1日）

あり、発症後6ヵ月を超えてからの改善はまれである。また、筋力が完全に回復したとされる例が発症後1年で61%であった。上記免疫療法導入前とくらべて明らかな改善はみられないが、これらの trial には Hughes disability scale で3以上(独歩不能)というエントリー基準があるため、重症度に関連する selection bias を考慮して評価しなければならない。最近の超長期の予後を検討した報告によれば、発症して10年後の独歩不能例は29例のうち3例(10%)であった⁴⁾。興味深いことに発症から2年を超えても4例(14%)に運動障害の改善がみられている。

GBS の予後関連因子

これまでに報告された GBS の予後関連因子は、臨床的予後因子、電気生理学的予後因子、生物学的予後因子に分類することができる。臨床的予後因子には長期の機能障害を予測する因子、人工呼吸器装着を予測する因子に大別できる。長期機能予後を予測する因子(後遺症に関連する因子)として、IVIg あるいは血漿交換療法施行前の研究では高齢(60歳以上あるいは40歳以上)、人工呼吸器装着、急速な進行、複合筋活動電位(CMAP)の著明な低下などがある。免疫療法導入例を解析した検討では、先行する下痢、高齢(50歳以上)、発症初期の medical research council (MRC) sum score (四肢筋力)の高度な低下が GBS 発症後半年~1年の独歩不能

に相関する因子である。近年、発症後3~6ヵ月の独歩不能例を予測する臨床的評価法、EGOS (Erasmus GBS outcome score) が報告され、歩行不能となる可能性を確率として予測することが可能となった⁵⁾。しかし、それは歩行機能を重視する GBS disability score に基づいており、発症後2週間での評価であった。その改訂版である modified EGOS では⁶⁾、年齢(40歳以下、あるいは61歳以上)、先行する下痢の有無、四肢筋力を評価する MRC sum score、を入院時およびその1週間後に点数化し評価可能である。これにより3~6ヵ月後に独歩不能となる例を治療前に正確に予測することが可能となっている。

人工呼吸器装着を予測する臨床的評価法として Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score (EGRIS) がある⁷⁾。これは評価の1週間後に人工呼吸器装着となる可能性を予測するものであり、発症から入院までの日数の長さ、顔面神経麻痺あるいは球麻痺の存在、入院時の MRC sum score の低さを7点満点で点数化したものである。High risk 群(5点以上)は65%の例で人工呼吸器を装着する。人工呼吸器装着は予後不良因子であり、この可能性を予測することは長期予後予測だけでなく、患者管理および治療の方針の決定にきわめて重要である。

電気生理学的予後予測因子としては、遠位 CMAP の著明な低下(正常下限の20%以下)、導出不能、総腓骨神経における伝導ブロック、軸索障害パターンなどが独歩不能あるい

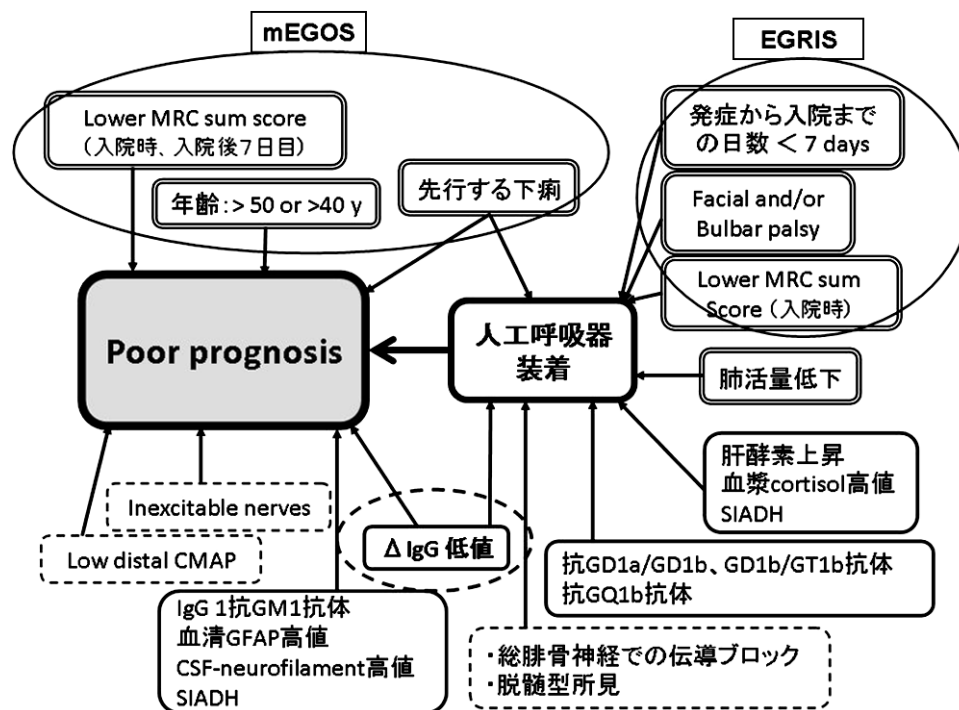


Fig. 1 ギラン・バレー症候群の予後に相関する因子。

二重線でかこまれた因子は臨床的予後因子、点線でかこまれた因子は電気生理学的予後因子、細い実線でかこまれた因子は生物学的予後因子を示す。mEGOS = modified Erasmus GBS outcome score, EGRIS = Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score, MRC = medical research council, GFAP = glial fibrillary acid protein.

は人工呼吸器装着と関連する因子として報告されている。しかし、発症後早期の電気生理所見のみを解析していること、運動軸索型 GBS (acute motor axonal neuropathy; AMAN) では回復が良好な群と不良な群に二分されること、欧米では 9 割が脱髄型 (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy; AIDP) でありアジアとはその頻度が大きくことなること、などの解析上の問題があり、今後このような問題点を克服した研究が待たれるところである。

いくつかの生物学的予後予測因子も報告されている。*Campylobacter jejuni* 感染にともなう IgG 抗 GM1 抗体の存在、IgG1 サブクラスの抗 GM1 抗体は回復の遅延と関連し、IgG 抗 GQ1b 抗体あるいは抗 GD1a/GD1b 複合体抗体は人工呼吸器装着に相関する⁸⁾。また、少数例での検討ではあるが血清 glial fibrillary acid protein の上昇が 6 ヶ月後の重症度と、髄液 neurofilament の上昇が 6 ヶ月後の独歩不能と関連している。最近では、IVIg 投与後の血清 IgG 上昇率が歩行可能となるまでの期間や発症 6 ヶ月後の機能障害を予測する因子として注目されている⁹⁾。IVIg 開始後 2 週間での IgG 上昇 (Δ IgG) が 730 mg/dl 以下のばあい、予後は不良である。とくに 399 mg/dl 以下の群では 52% の症例に人工呼吸器管理が必要であり、発症後 6 ヶ月の時点でも 28% は独歩不能であった。このような症例では 2 コース目の IVIg あるいは血液浄化療法を予定するなど、より強力な治療法を検討することが必要となる。 Δ IgG による予後予測は簡便で普遍性があり、今後多くの例で利用されると考えられる。

予後因子に関する問題点および今後の展望

これまで報告されている GBS の予後に相関する因子をまとめたものを Fig. 1 に示す。現在でも予後測定にもっとも有用な因子は臨床的予後因子である。しかしながら、予後因子同定の根拠となったこれまでの prospective study はほとんどが独歩不能例を対象として軽症例を除外しており、加えて上述のような電気生理所見の解析上の問題、病型の地域差など考慮すべき問題がある。このような問題を解決するため、

International GBS Outcome Study (IGOS) と呼ばれる、大多数の GBS 確実例の臨床データと検体を長期的に解析する国際的前向き研究が現在おこなわれている。IGOS によって、生物学的因子もふくめてさらに正確な予後因子が同定されることが期待される。

※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) Ruts L, Drenthen J, Jacobs BC, et al. Dutch GBS Study Group. Distinguishing acute-onset CIDP from fluctuating Guillain-Barre syndrome: a prospective study. *Neurology* 2010;74:1680-1686.
- 2) 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—中間報告—. *診療と新薬* 2006;43:1175-1190.
- 3) Rajabally YA, Uncini A. Outcome and its predictors in Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:711-718.
- 4) 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.
- 5) van Koningsveld R, Steyerberg EW, Hughes RA, et al. A clinical prognostic scoring system for Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol* 2007;6:589-594.
- 6) Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, et al. Early recognition of poor prognosis in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 2011; 76:968-975.
- 7) Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, et al. Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 2010; 67:781-787.
- 8) Kaida K, Kusunoki S. Antibodies to gangliosides and ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: mini-review. *J Neuroimmunol* 2010;223:5-12.
- 9) 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.

Abstract**Prognostic factors in Guillain-Barré syndrome**Kenichi Kaida, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾Division of Neurology, Department of Internal Medicine, National Defense Medical College

The prognosis of Guillain-Barré syndrome (GBS) is not as good as might be expected. Among GBS patients, 30% do not respond to intravenous immunoglobulin therapy (IVIg) and 10% may worsen after initial treatment (treatment-related fluctuation). Recent prospective trials show that 16% of GBS patients are unable to walk independently a year after onset of the disease. The prognosis of GBS is influenced by clinical, electrophysiological and biological factors, of which the clinical factors are most important. The Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score (EGRIS) and the modified EGOS (Erasmus GBS Outcome Score) are very useful for prediction of mechanical ventilation or aided walking. A small increase in serum IgG (delta IgG) two weeks after IVIg treatment is useful as a biological prognostic marker that is significantly associated with slow recovery and aided walking at 6 months. Use of these factors makes it possible to predict the prognosis of GBS patients, and to identify patients with a poor prognosis in the early phase of the disease and provide these patients with intensive treatment. An accurate prediction of the level of disability is important for improvement of the prognosis of GBS.

(Clin Neurol 2013;53:1315-1318)

Key words: Guillain-Barré syndrome, prognosis, mechanical ventilation, treatment-related fluctuation
