

## 論文の内容の要旨

### 1. 目的

免疫介在性ニューロパチーは末梢神経の構成成分に対する自己免疫機序によるニューロパチーの総称である。免疫介在性ニューロパチーの中で、抗グングリオシド抗体が出現する疾患の代表例は Guillain-Barré syndrome(GBS)やその亜型である Fisher syndrome(FS) であるが、悪性腫瘍に伴う神経障害の一部でも出現し、そうした例では傍腫瘍性神経症候群(PNS)の側面も持つと考えられる。GBS と PNS での抗グングリオシド抗体による神経障害を対比して検討することで、抗グングリオシド抗体の免疫介在性ニューロパチーにおける役割の解明に役立つと考えた。

### 2. 対象並びに方法

研究1：抗グングリオシド IgG 抗体が陽性であった GBS57例, FS35例の IgG サブクラスを検討し、IgGサブクラスが IgG1だった群(IgG1+/IgG3-), IgG3だった群(IgG1-/IgG3+), IgG1 と IgG3 の両者であった群(IgG1+/IgG3+)の3群に分類した。FS では IgG1 と IgG3 の両者が陽性であった群は少数であり検討から除外した。抗グングリオシド抗体による補体活性化能は抗 C5b-9 抗体を用いて Enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)を用いて測定した。補体活性化能と抗体価の相関、およびそれらの程度と臨床症状の関係を検討した。

研究2：悪性腫瘍を合併した神経障害の患者22例を対象として抗グングリオシド抗体 IgG および IgM を測定した。抗体の測定には研究1と同様に ELISA 法を用いて行った。対照として悪性腫瘍の病歴のない原因不明の末梢神経障害20例を用いた。

### 3. 結果

研究1：GBS では抗体価と補体活性化能に正の相関関係を認めたが、ピーク時の臨床的重症度による補体活性化能の差を認めなかった。IgG サブクラスで分類したグループ間の比較では IgG1+/IgG3+群は他の2群と比較し、抗体価・補体活性化能ともに高値で年齢が若い傾向があったが、ピーク時の臨床的重症度は有意な差を認めなかった。一方、FS ではグループの間に臨床的な差は認められず、抗体価と補体活性化能の間にも有意な相関を認めなかった。

研究2：22例の悪性腫瘍を合併した神経障害の患者のうち、2例で抗グングリオシド IgM 抗体を認めた。1例は鼻腔のNK/T細胞リンパ腫の患者で抗 GM1-IgM 抗体が陽性、もう1例は肺小細胞癌の患者で抗 GM1-IgM 抗体と抗 GM2-IgM 抗体が陽性だった。対照群では抗グングリオシド抗体は見られなかった。抗グングリオシド複合体抗体は腫瘍群・対照群のいずれでも認めなかった。

### 4. 考察

GBS の神経障害は抗体による補体介在性神経障害が主体と考えられているが、今までに補体結合能の強さが臨床的重症度や予後に影響を及ぼすか否かという点は知られていない。

今回の研究は抗体の力価と抗体の補体結合能、および臨床的重症化との相関を初めて検討した研究である。抗体の力価は補体結合能と正の相関関係にあるものの、補体結合能の強弱はピーク時の臨床的重症度の差に結びついていないことが示されたが、それは補体結合以外の要因の存在を示唆している。たとえば、重症化に影響する抗体の上昇や GBS の予後関連因子として知られている年齢、治療開始までの期間、補体非介在性機序による神経傷害が影響している可能性などである。補体活性化阻害薬は GBS の新規治療となる可能性はあるが、予後改善には上記要因も考慮に入れた解析が必要である。また、さらに詳細な補体系の評価には C5b-9 以外の補体成分に対する検討も必要であろう。

抗ガングリオシド抗体を伴った悪性腫瘍例の神経障害における抗 GM1-IgM 抗体と抗 GM2-IgM 抗体の病的意義は頻度も低く不明であった。PNS で見られる抗ガングリオシド抗体の神経傷害機序は補体依存性細胞傷害、抗体依存性細胞性細胞傷害のいずれによるものが主体であるか未だに不明であるが、一部の PNS の診断に抗ガングリオシド抗体の検索、特に IgM 抗体の検索が有効である可能性がある。

## 5. 結論

IgG1+/IgG3+群の補体結合能は他の 2 群と比較し、高値だったが臨床的重症度に差を認めなかった。また、ピーク時の重症度で分類した患者群の間に補体結合能の差はなく、本研究の結果からは補体結合能の強弱は臨床的重症度に相関していなかった。

PNS では 22 例のうち 2 例 (9.1%) に IgM 抗ガングリオシド抗体 (抗 GM1 抗体 1 例, 抗 GM1 抗体および抗 GM2 抗体 1 例) が上昇していたが、抗ガングリオシド複合体抗体を認めた例は無かった。