

症 例

ギランバレー症候群に自己免疫性溶血性貧血を併発した一症例

三島 清司 岩田 由守 柴田 宏 益田 順一

<sup>1</sup>島根医科大学医学部附属病院輸血部

<sup>2</sup>同検査部

(平成12年10月30日受付)

(平成13年4月21日受理)

GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME COMPLICATED WITH  
AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA

Seiji Mishima<sup>1</sup>), Yoshimori Iwata<sup>1</sup>), Hiroshi Shibata<sup>2</sup>) and Junichi Masuda<sup>1</sup>)

<sup>1</sup>Division of Blood Transfusion, Shimane Medical University

<sup>2</sup>Central Clinical Laboratory, Shimane Medical University

A 68-year-old man was admitted to our hospital with the chief complaint of progressive weakness of the limbs.

Upon neurological examination, he demonstrated facial palsy, flaccid quadriplegia, and demonstrated no response to all deep tendon reflexes stimulation. Laboratory results showed abnormally elevated levels of anti-ganglioside GM1, asialo-GM1, GD1b, and GM3 antibodies. Stool culture for campylobacter species was negative.

A diagnosis of a Guillain-Barré syndrome (GBS) was made and three plasma exchanges were administered. Following the treatment, muscle strength was gradually recovered. Progressive anemia of a mild degree was observed with an increase of unconjugated bilirubin. The direct (DAT) and indirect antiglobulin tests were positive, although the decrease of haptoglobin level was not so pronounced. Testing for Donath-Landsteiner antibody proved negative and cold hemagglutinin test was normal. DAT became negative concomitantly with the recovery from anemia and muscle weakness.

The absorption of purified GM3 resulted in remarkably weak reactivity, indicating the affinity of anti-GM3 antibody with the erythrocyte membrane in this patient. Thus, the presence of anti-GM3 antibody, which has common reactivity with peripheral nerve myelin and erythrocyte membrane, may contribute to GBS becoming complicated with hemolytic anemia.

**Key words** : Guillain-Barré syndrome (GBS), hemolytic anemia, anti-ganglioside antibody, anti-GM3 antibody

はじめに

ギランバレー症候群(GBS)は運動神経障害を主症状とし、発症機序の主因は自己抗体と考えられており、その標的分子としてガングリオシドが有力視されている。ガングリオシドはシアル酸を有する酸性糖脂質であり、中枢および末梢神経ミエ

リンに豊富に存在する。末梢ミエリンに存在するガングリオシドにはGM1、GD1bなどがあり、GBSや慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーなどの末梢神経障害の際にこれらに対する抗体の存在が報告されている<sup>1)-9)</sup>。また、ガングリオシドの中でもGM3は赤血球膜に豊富に存在すること

が知られている<sup>10)</sup>。

今回、抗 GM1, asialo-GM1, GD1b, GM3 抗体陽性の GBS に直接 Coombs 陽性の自己免疫性溶血性貧血 (AIHA) を併発した症例を経験したので報告する。

## 症 例

症例：68 歳男性。

主訴：両上下肢脱力。

現病歴：1999 年 5 月末頃より感冒様症状が出現したが自然に軽快した。その際に下痢は認めなかった。6 月 30 日より両下肢、腰肢帯部の脱力感が出現し、徐々に増悪した。その後両上肢の脱力、嚥下障害も出現してきたため、7 月 5 日当院第三内科を受診し、GBS の疑いにて同日緊急入院となった。

既往歴：1991 年より高血圧、1999 年 6 月より糖尿病。

家族歴：特記すべきことはなし。

入院時現症：身長 163.0cm、体重 67.0kg、体温 36.7、血圧 140/84mmHg、脈拍 60/分整、呼吸数 12 回/分、呼吸音正常、貧血・黄疸なし、心音正常、腹部平坦、肝脾腫なし。神経学的所見：瞳孔不同なし、対光反射正常、眼球運動障害なし。睫毛徴候 (+)、構音障害・嚥下障害 (+)、咽頭反射 (+)。筋トーンスやや低下、筋萎縮なし。筋力：口輪筋 4/5、頸部 0/5、三角筋 0/5、二頭筋 3/5、三頭筋 0/5、腸腰筋 2/5、大腿四頭筋 2/5、前頸骨筋 4+/5、腓腹筋 4+/5 (左右差なし)、深部腱反射すべて消失、知覚正常。

入院時検査所見：尿検査では尿糖 (+)、血液学的検査では軽度貧血を認めた。生化学的検査では軽度肝機能障害、胆道系酵素の上昇および高血糖を認めた。免疫学的検査ではガングリオシドである GM1, asialo-GM1, GD1b, GM3 に対するいずれも IgG 抗体が陽性、血清 IgG の上昇を認めたが、ウイルス抗体価の上昇は認めなかった。便培養にて *Campylobacter* は検出されなかった (Table 1)。神経伝導速度検査では、上下肢 MCV, SCV にて伝導ブロック、F 波にて発現頻度の低下、潜時延長を認めた。

入院後経過：GBS に対し入院後 3 回の血漿交

換を行い、筋力の改善を認めた。しかし、入院後徐々に貧血が進行したため、精査を行ったところ直接および間接 Coombs 陽性、間接ビリルビンの軽度上昇を認めた。ハプトグロビンは低値ではなかったが、消化管等からの出血も認めないことから AIHA の合併を考えた。Donath-Landsteiner (D-L) 抗体 (-)、寒冷凝集素 (-) であり CH50 は低値であった。その後、Coombs の陰性化と抗ガングリオシド抗体価の低下とともに貧血の改善を認めた (Fig. 1)。直接 Coombs は IgG (-)、補体 (+)、抗体解離試験にて解離液中に抗体を認めなかった。一方、成書<sup>11)</sup>に従い実施した間接 Coombs は IgG (+)、補体 (-) であった (Table 2)。また、患者血清中の抗体は panagglutination を示し、型特異性を認めなかった。生食法にて不規則抗体スクリーニング用血球と水温、室温、37 で各々 30 分反応させたがいずれも凝集や溶血を認めなかった。また、自己血球による吸収試験後の患者血清中には同種抗体を認めなかった。患者血清中の抗体を精製 GM1 および GM3 によって吸収後、O 型正常赤血球との反応性を間接 Coombs 法で調べた結果、GM1 では吸収されず、GM3 によって抗体価の低下を認めた (Table 3)。

## 考 察

本症例では抗ガングリオシド抗体の上昇を認め GBS と診断され血漿交換を行った。その経過中に直接 Coombs 陽性を示し AIHA を併発した。この抗ガングリオシド抗体が GBS の発症にのみ関与していたのか、あるいは AIHA にも関与していたのが問題となる。楠<sup>12)</sup>によれば抗ガングリオシド抗体の疾患特異性については抗 GQ1b-IgG 抗体が Fisher 症候群や外筋筋麻痺を伴う GBS の急性期に、また GD1b, GT1b, GD3 などのジシアロシル基をもつガングリオシドを認識する主として IgM 抗体が感覚失調性末梢神経障害に特異的に認められるが、GM1 や GM3 などその他のガングリオシドに対する抗体と疾患特異性は現時点では明らかになっていない。Amjad ら<sup>13)</sup>は GBS 53 例において抗ガングリオシド抗体陽性は 36 例、その内抗 GM3 抗体陽性が 5 例と報告している。患者血清中に存在する抗体は精製 GM3 にて吸収する

Table 1 Laboratory data on admission

【Urine】		【Serological test】	
Glu	(4+)	CRP (mg/dl)	1.6
O.B	(-)	IgG (mg/dl)	2,585
Pro	(-)	IgA (mg/dl)	387
【Peripheral blood】		IgM (mg/dl)	150
WBC (10 <sup>9</sup> /l)	7.6	2 '5 'AS (pmol/l)	68.8
RBC (10 <sup>12</sup> /l)	381	HA-IgM	0.07
Hb (g/dl)	11.9	HBs Ag	(-)
Ht (%)	33.7	HCV Ab	(-)
Plt (10 <sup>9</sup> /l)	275	CMV Ab	x8
Ret (%)	1.4	EBV VCA IgM	< x10
【Coagulation】		VCA IgG	x80
PT (sec)	11.4	Paul Bunnell reaction	x16
APTT (sec)	25.4	Mycoplasma Ab	< x40
【Blood chemistry】		Anti-ganglioside Ab	
TP (g/dl)	7.4	GM1-IgG	x6,400
Alb (g/dl)	3.6	GM1-IgM	< 800
T-Bil (g/dl)	0.9	GM1-IgA	< 800
AST (IU/l)	46	Asialo-GM1-IgG	x6,400
ALT (IU/l)	60	GD1b-IgG	x1,600
LDH (IU/l)	187	GQ1b-IgG	< x100
ALP (IU/l)	669	GM3-IgG	(+)
γ-GT (IU/l)	715	Donath-Landsteiner Ab	(-)
BUN (mg/dl)	17	Cold agglutinin	(-)
Crea (mg/dl)	0.72	Cryoglobulin	(-)
Na (mEq/l)	143	【Cerebrospinal fluid】	
K (mEq/l)	2.3	Cell count (/3 μl)	7
CK (mEq/l)	95	Protein (mg/dl)	36
Glu (mg/dl)	209	【Stool culture test】	
		Campylobacter	(-)

Table 2 Result of Coombs test

Date	Direct Coombs			Indirect Coombs		
	IgG	C3d	C3b · C3d	IgG	C3d	C3b · C3d
7. 6. 99	(-)	(1+)	(1+)	(2+)	(-)	(-)
7. 12	(-)	(1+)	(1+)	(2+)	(-)	(-)
7. 19	(-)	(1+)	(1+)	(2+)	(-)	(-)
7. 26	(-)	(1+)	(1+)	(2+)	(-)	(-)

ことで赤血球との反応性が低下したことから抗 GM3 抗体が赤血球と反応することが証明された。しかし, GM3 で完全には吸収されなかったことより, 抗 GM3 抗体以外にも赤血球と反応する自己抗体が存在する可能性も完全には否定できない。Ariら<sup>5)</sup>, 古川ら<sup>6)</sup>は ataxic polyneuropathy と診断された同一患者の IgMκ 型 M 蛋白血清中に抗

GM3, GD1a, GD1b, GT1b 抗体を認め, この中でも GM3 は赤血球膜に豊富に存在することから, 赤血球膜糖蛋白と末梢神経とに共通の抗原性が存在することを想定して, NeuAc(α2-3)Gal あるいは NeuNAc(α2-8)NeuAc(α2-3)Gal を認識する糖鎖抗体が赤血球膜に反応して貧血を, 末梢神経に作用して末梢神経障害を惹起するものと推定し

Table 3 Result of absorption test

Absorbate	Absorbed Patient Serum( Dilution Titer )				
	×1	×2	×4	×8	×16
GM1	3+	3+	2+	1+	0
GM3	2+	1+	0	0	0
Control	3+	3+	2+	1+	0

The reactivity with normal O type red blood cell with the absorbed patient serum, which was sequentially diluted, was examined by indirect Coombs test.

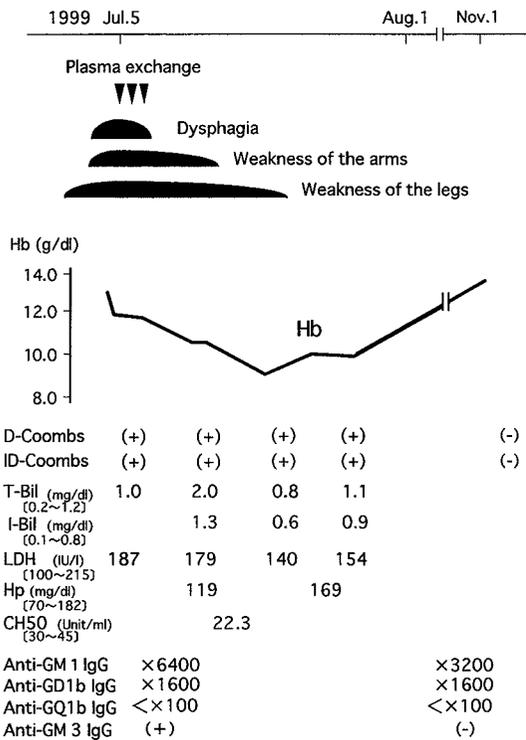


Fig. 1 Clinical course

ている。さらに、温式抗体が関与した GBS と AIHA の合併については Perseghin<sup>7)</sup>らの報告があるが、温式の抗 GM3 抗体によると考えられる AIHA の報告はない。また、野村ら<sup>9)</sup>は AIHA に伴う末梢神経障害を合併した 9 例を自己抗体の種類によって冷式抗体群 (4 例) と温式抗体群 (5 例) に分けて検討している。それによると冷式抗体群では全例が末梢神経障害に始まり、その原因として寒冷凝集素症を認めるのに対し、温式抗体群で

は 5 例中 4 例が AIHA の症状に始まり、その後に末梢神経障害を呈したり、あるいは末梢神経障害と AIHA を併発した経過をとっている。さらに、末梢神経障害が冷式抗体群では感覚優位であるのに対し、温式抗体群では運動優位であるとしている。本症例では冷式抗体は認められず、Coombs 法によってのみ検出される温式抗体であった。臨床的にも運動優位の末梢神経障害に AIHA を併発し温式抗体群の特徴を有していた。

直接 Coombs は補体成分のみが陽性であったため、D-L 抗体の存在も考えたがこれは否定された。また、生食法の結果から IgM 抗体も否定的であり、IgG 自己抗体が赤血球と反応し、つづいて補体の活性化が起きた後に、何らかの要因により赤血球から抗体がはずれ、補体のみが残ったものと考えられる。一方、間接 Coombs は IgG のみ陽性であった。これは CH50 が低値であることと合わせて考えると Coombs 法において検出するに足りる補体成分が結合できなかったものとする。

一般に AIHA に伴う神経学的合併症は脳血管障害<sup>14)</sup>、重症筋無力症<sup>15)</sup>であり、末梢神経障害の合併は文献的には少ない<sup>1)-9)</sup>。しかし、本症例においては IgG 型抗ガングリオシド抗体を認め、そのうち抗 GM3 抗体が赤血球と直接反応することが証明されたことより、赤血球膜糖蛋白と末梢神経軸索・細胞膜に対し共通する自己抗体の発現が病態形成に関与している可能性が示唆された。

本論文の要旨は、第 48 回日本輸血学会総会において報告した。

文 献

1) Potz, G., Neundorfer, B.: Polyradicular neuritis

- and Hashimoto's thyroiditis. *J Neurol*, 210 : 283-289, 1975.
- 2) Valbonesi, M., Guzzini, F., Zerbi, D., et al : Successful plasma exchange for a patient with chronic demyelinating polyneuropathy and cold agglutinin disease due to anti-Pr<sub>2</sub>. *J Clin Apheresis* 3 : 109-110, 1986.
  - 3) Thomas, T.D., Donofrio, P.D., Angelo, J. : Peripheral neuropathy in cold agglutinin disease. *Muscle Nerve* 14 : 331-334, 1991.
  - 4) 高井和江, 真田雅好, 渋谷宏行 : 末梢神経障害で発症し, 悪性リンパ腫へ進展した抗 Pr<sub>2</sub> 寒冷凝集素症の 1 例. *臨床血液*, 33 : 1231-1236, 1992.
  - 5) Arai, M., Yoshino, H., Kusano, Y., et al. : Ataxic polyneuropathy and anti-Pr<sub>2</sub> IgMκ M proteinemia. *J Neurol*, 239 : 147-151, 1992.
  - 6) 古川俊雄, 高井和江, 真田雅好 : 抗 Pr<sub>2</sub> 特異性を示した low titer cold agglutinin disease . *日本輸血学会誌*, 38 : 70-74, 1992.
  - 7) Perseghin, P., Balduini, C.L., Piccolo, G., et al. : Guillain-Barré syndrome with autoimmune hemolytic anemia following acute hepatitis. *Ital J Neurol, Sci* 6 : 447-450, 1985.
  - 8) Guez, T., Smadja, D., Mas, J.L., et al. : Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy associated with Evans's syndrome. *Eur J Med*, 1 : 374-376, 1992.
  - 9) 野村恭一, 金子厚, 岩崎章, 他 : 自己免疫性溶血性貧血に抗ガングリオシド抗体値の上昇を伴った慢性再発性多発ニューロパチーの 1 例. *臨床神経学*, 35 : 1131-1136, 1995.
  - 10) 石塚稲夫 : 糖脂質, 日本生化学学会編, 生化学データブック I, 東京化学同人, 東京, 1979, 843.
  - 11) 「日臨技輸血検査標準法」改訂委員会 : 輸血検査の実際, 日本臨床衛生検査技師会, 東京, 1998, 68.
  - 12) Ilyas, A.A., Mithen, F.A., Dalakas, M.C., et al. : Antibodies to acidic glycolipids in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol, Sci* 107 : 111-121, 1992.
  - 13) 楠進 : 抗ガングリオシド抗体の疾患特異性. *神経進歩*, 41 : 222-231, 1997.
  - 14) Halperin, I.C., Minogue, W.F., Komninos, Z.D. : Autoimmune hemolytic anemia and myasthenia gravis associated with thymoma. *N Engl J Med*, 275 : 663-664, 1966.
  - 15) 栗山勝, 梅崎博俊, 村上俊一, 他 : 自己免疫性溶血性貧血と慢性関節リウマチを合併した重症筋無力症. *日内雑誌*, 66 : 541-546, 1977.
-