

Campylobacter jejuni 腸炎とギラン・バレー症候群

獨協医科大学神経内科

古賀 道明 結城 伸泰

はじめに

Campylobacter jejuni は、グラム陰性らせん状桿菌であり、腸炎の起炎菌として重要である。本症罹患中や罹患後に、神経疾患や関節炎、腎症などの全身性疾患をきたした症例が多数報告されている。特に末梢神経疾患であるギラン・バレー症候群 (GBS) と本菌とは疫学的にも関連が証明されている。その自己免疫的発症機序が近年解明されつつあり、本菌は細菌学のみならず免疫学や神経内科学領域において非常に重要な存在となった。

本稿では、近年明らかにされつつある、GBS 発症における *C. jejuni* 感染の役割を紹介したい。

GBS

GBS は、急性に発症する四肢筋力低下や深部腱反射消失を主徴とする末梢神経疾患である。四肢筋力低下を急性発症する神経・筋疾患の中で最も頻度が高く、人口 10 万人あたり年間 1~2 人の発症を数える。神経症状発現の 1~3 週間前に、感冒様症状や下痢などの先行感染症状を多くの症例で認め、症例対照試験で 4 つの病原体が GBS の先行感染の原因であることが示された(表 1)¹⁾。また、今後の追試を待たねばならないが、呼吸器感染症の起炎菌であるグラム陰性短桿菌 *Haemophilus influenzae* も主要な原因菌のひとつとして近年注目されている²⁾。

抗ガングリオシド抗体

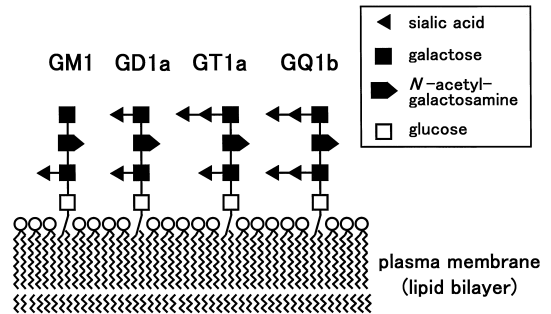
GBS は発症から 1 カ月以内に症状はピークに達し単相性の経過を示すが、急性期に血漿交換を行うことで回復が加速される。逆にそのことから、循環血漿成分のなかに末梢神経障害を惹起するエフェクター分子が存在すると想定されていた。数種のサイトカインが本症の急性期血中に増加する

表 1 ギラン・バレー症候群の先行感染病原体¹⁾

<i>Campylobacter jejuni</i>	32%
サイトメガロウイルス	13%
Epstein-Barr ウイルス	10%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	5%

図 1 各ガングリオシドの糖鎖配列

ガングリオシドはシアル酸を有する酸性糖脂質で、神経細胞膜に豊富に存在する。脂肪酸を有し疎水性を示すセラミドと、親水性のオリゴ糖とからなり、主に生理活性を有するのは、細胞表面に露出された形で存在するオリゴ糖の部分である。ガングリオシドに含まれるオリゴ糖は非常に複雑な構造をしており、その糖鎖配列によりガングリオシドは GM1 や GD1a などと命名されている



ことが報告されているが、血中のサイトカインの半減期は数時間と短く、血漿交換で取り除いても短時間で元の濃度にまで回復する。サイトカインの除去効果は短時間しか持続しないため比較的長期の治療効果は期待できず、サイトカインが本症のエフェクター分子であるとは考えづらい。補体や IgM, IgA も半減期が短いことから同様である。一方、IgG3 を除く IgG は血中半減期が 21 日であり、その除去効果は長く持続するため、本症におけるエフェクター分子として最も適当と考えられ、事実、IgG クラスの抗ガングリオシド抗体が

別刷請求先：(〒321 0293) 栃木県下都賀郡壬生町北小
林 880 獨協医科大学神経内科

古賀 道明

表2 ガングリオシド抗体

抗体	Ig クラス	GBS での陽性率	考えられる疾患・病型
抗 GM2 抗体	IgM	10% 弱	CMV 感染後 GBS, CMV 感染
抗 GM1 抗体	IgM	10%	multifocal motor neuropathy
	IgG	30%	GBS, 特に <i>C. jejuni</i> 腸炎後 GBS
抗 GM1b 抗体	IgG	30%	同上
抗 GD1a 抗体	IgG	20 ~ 30%	同上
抗 GalNAc-GD1a 抗体	IgG	10 ~ 20%	同上
抗 GD1b 抗体	IgG	20%	抗 GM1 抗体陽性の場合: GBS 抗 GM1 抗体陰性の場合: ASN
抗 GT1a 抗体	IgG	10%*	抗 GQ1b 抗体陽性の場合: FS 抗 GQ1b 抗体陰性の場合: PCB
抗 GQ1b 抗体	IgG	10%*	FS, BBE 外眼筋麻痺を伴う GBS 急性外眼筋麻痺

GBS: ギラン・バレー症候群

CMV: サイトメガロウイルス

ASN: 急性感覚性ニューロパチー

FS: フィッシャー症候群

PCB: 咽頭頸部上腕型脱力

BBE: ピッカースタッフ型脳幹脳炎

*FS を除いた GBS での陽性率を示す

本症患者の血中に出現することが知られてきた。

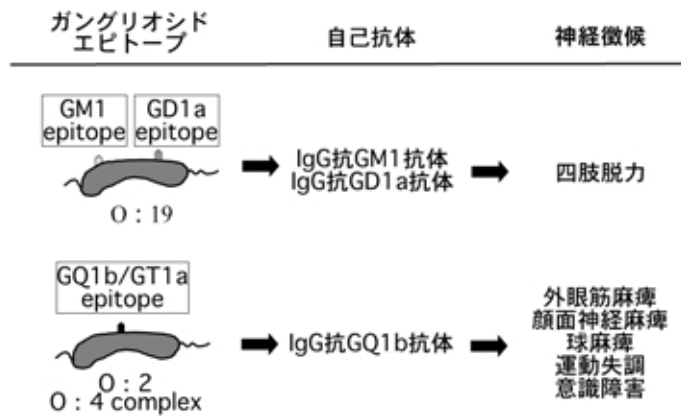
GBS の急性期血清中に各種ガングリオシド (図 1) と反応する自己抗体が検出され, すでに補助診断マーカーとして汎用されているだけでなく, 末梢神経障害のエフェクター分子と想定されている (表 2³⁾). 例えば, フィッシャー症候群は外眼筋麻痺と小脳性運動失調, 腱反射消失を三主徴とする GBS の亜型であるが, 8~9 割の症例で IgG 抗 GQ1b 抗体が検出される. GQ1b ガングリオシドは動眼神経をはじめ眼球運動を司る脳神経に豊富に発現することから, IgG 抗 GQ1b 抗体が脳神経上に存在する GQ1b に結合して外眼筋麻痺を生じると考えられる. このように, 検出される抗ガングリオシド抗体の種類は, 脱力の分布などの神経所見と密接に関連しており, 抗体が認識するガングリオシドの分布様式を反映していると想定されている.

C. jejuni と GBS

1982 年に *C. jejuni* 腸炎後 GBS の 1 例が報告されたのを契機に⁴⁾, 本菌と GBS との関連が注目されるようになった. イギリスとオランダでそれぞれ症例対照試験が行われ, 対照群 (2%, 12%) と比較し GBS (26%, 32%) では有意に *C. jejuni* 感染頻度が高く, 本症と *C. jejuni* 感染との関連が

確立された^{5,6)}. 逆に下痢が先行した GBS の原因は *C. jejuni* であることが多い. 現在までに *C. jejuni* 腸炎後 GBS は軸索型の末梢神経障害をきたしやすく感覚障害や脳神経障害を欠くことが多いなど, 他の GBS と異なる特有の臨床症状・所見を示すことが明らかにされ, *C. jejuni* 腸炎後 GBS は本症の中でも一亜型と捉えられている. 本菌は本症の先行感染の病原体としては最も高頻度で, 重症化しやすく後遺症を残しやすいことから, *C. jejuni* 腸炎後 GBS の病態解明が強く望まれている.

アメリカにおける *C. jejuni* 腸炎と GBS の年間発病数をもとに試算すると, *C. jejuni* 腸炎 1,058 例中 1 例が GBS へ移行することになる⁷⁾. しかし, PEN 19 型 *C. jejuni* による腸炎に関してはその頻度が高まり, 158 例中 1 例の割合で GBS へ移行すると考えられている. この試算に反して, 1983 年 5 月にフロリダで生じた PEN 19 型 *C. jejuni* によると考えられる腸炎の集団発生 865 例のうち, GBS を合併したのはわずか 1 例であった⁸⁾. また, スウェーデンで行われた追跡調査では, *C. jejuni* 腸炎約 3 千人に 1 人が GBS に進展し, *C. jejuni* 腸炎に罹患することで GBS を発症するリスクが 100 倍高くなることが示された⁹⁾.

図2 *C. jejuni* リポオリゴ糖と、自己抗体・神経兆候との関連

C. jejuni リポオリゴ糖とヒト末梢神経上 ガングリオシドとの分子相同性

GBS の発症機序として、先行感染の病原体が神経の構成成分と共通する抗原を有し、病原体の交叉抗原に対する抗体が自己抗体として神経に障害を与えるという仮説（交叉抗原説）が提唱されている。われわれの検討でも、GBS 患者から分離された *C. jejuni* からリポオリゴ糖（LOS）を抽出・精製し、ガスクロマトグラフィーやマススペクトロスコピーで分析した結果、GM1 ガングリオシドと共通する [Galβ1-3GalNAcβ1-4 (NeuAcα2-3) Galβ1-] 構造を有することがわかった¹⁰⁾。*C. jejuni* 腸炎後 GBS 患者では血清中 IgG 抗 GM1 抗体が高頻度に検出され、GM1 ガングリオシドはヒト末梢神経上に豊富に発現していることから、先行感染の病原体と宿主側組織との間に分子相同性（molecular mimicry）の存在が確認された。

さらに重要なことに、*C. jejuni* LOS が、*C. jejuni* 腸炎後 GBS の臨床像を規定していることが明らかとなっている¹¹⁾。著者らの検討でも、GM1 や GD1a と類似する LOS を有する *C. jejuni* が原因となった場合、血中に GM1 や GD1a と反応する IgG 抗体が検出され四肢麻痺を呈するのに対し、GQ1b/GT1a エピトープを有する *C. jejuni* が原因となった場合、血中に IgG 抗 GQ1b 抗体が検出され脳神経麻痺や運動失調を来しやすいことがわかった（図 2 X 投稿準備中）。これらの所見は、分子相同性の存在が *C. jejuni* 腸炎後 GBS の発症に

において重要な働きをしていることを強く示唆する所見である。

C. jejuni 腸炎後 GBS における、 病原体側因子・宿主側因子

C. jejuni LOS とヒト末梢神経上ガングリオシドとの間に分子相同性の存在が確認されたことから、GBS 患者から分離された *C. jejuni* 菌株のみでガングリオシドエピトープをもつ LOS が存在することが期待された。しかし実際には、神経症状を示さない *C. jejuni* 腸炎患者から分離された菌体上にも、GM1 をはじめ様々なガングリオシド様構造をもつ LOS が存在することが示されている¹¹⁾¹²⁾。病原体と宿主側組織との間に分子相同性が存在することは、*C. jejuni* 腸炎後 GBS が発症するにおいて必要条件ではあるが、十分条件ではないと考えられる。

GBS 患者から分離された *C. jejuni* の多くの菌株は、Penner の血清型別システムで 19 型に分類されることが本邦から報告されている¹³⁾¹⁴⁾。PEN 19 型の *C. jejuni* が散在下痢症患者から検出されることは非常に稀であることから、特定の血清型の *C. jejuni* が GBS の発症に関与している可能性がある。しかしながら、欧米の研究ではこの結果を追認できていない。PEN 19 型の血清型を規定する分子としてヒアルロン酸様の物質が想定されている。PEN 19 型を規定する物質が、*C. jejuni* 腸炎から GBS へ移行するための鍵を握っている可能性があり、GBS 患者から高率に分離される *C.*

図3 GM1 ガングリオシド感作により急性軸索型運動ニューロパチーを生じたウサギ
四肢に弛緩性麻痺を来たしており、末梢神経組織標本では Waller 様の変性像がみられた。脱髄像やリンパ球の浸潤はみられず、ヒト急性軸索型運動ニューロパチーと同様の病理組織所見であった。



jejuni の血清型を規定している物質を同定する必要がある。

宿主側因子に関してはヒト組織適合抗原 (HLA) に関する検討が行われ、HLA-DQB1*03 や HLA-B54/Cw1 が *C. jejuni* 腸炎後 GBS 患者で高頻度に見られることが報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。しかしいずれの結果も追認されておらず、宿主側因子については今後のさらなる検討を要する。

ガングリオシド・リポオリゴ糖感作による動物モデルの樹立

GM1 をウサギに感作すると、血中に IgG 抗 GM1 抗体が出現するだけでなく、急性に四肢麻痺を生じ、GBS と同じく単相性の経過を示す (図3)⁷⁾。IgG 抗 GM1 抗体陽性の GBS では、細胞浸潤を伴わない軸索障害型の末梢神経障害をきたすことが特徴とされており、GM1 感作ウサギでも同様の病理学的変化が確認された。さらに、前根の軸索に IgG が沈着し、ウサギ末梢神経の軸索上に GM1 が発現していることが示された。

GM1 エピトープを有する *C. jejuni* LOS をウサギに感作すると *C. jejuni* 腸炎後 GBS と同様に血中 IgG 抗 GM1 抗体が上昇する。さらに最近、著者らは GBS 患者から実際に分離培養された *C. jejuni* から精製された LOS を感作することで、ウサギに急性四肢麻痺を惹起させることに成功した

表3 ギラン・バレー症候群における先行感染病原体と分子相同性

病原体	分子相同性が指摘されている生体側成分
<i>Campylobacter jejuni</i>	GM1, GM1b, GD1a, GT1a, GQ1b
サイトメガロウイルス	GM2 *
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	galactocerebroside
<i>Haemophilus influenzae</i>	GM1, GT1a

*ウイルスそのものではなく、ヒト繊維芽細胞に感染させると GM2 エピトープが発現する。

(投稿準備中)。病理学的にも *C. jejuni* 腸炎後 GBS と同様であった。この動物モデルの樹立は、分子相同性仮説を支持する直接的な証拠のひとつとなるであろう。

他の先行感染病原体と分子相同性

C. jejuni 以外にも、分子相同性の存在が指摘されている先行感染病原体が存在する (表3)。詳細は他稿¹⁸⁾をご覧いただきたい。ただし、それらの病原体は、単にヒト組織との間に分子相同性が存在することが証明されているに過ぎず、その意義に関しては今後の検討を待たねばならない。

おわりに

C. jejuni 腸炎後 GBS ではただ単に分子相同性の存在が病原体との間に証明されているだけでなく (1) 交叉抗原に対する自己抗体が血中に検出されること (2) 治療として血漿交換が有効であり、かつ、自己抗体が反応する交叉抗原の種類と神経障害が密接に関連することから、交叉抗体がエフェクター分子として発症に関与すると考えられること (3) 交叉抗原と臨床像の多様性とが密接に関連すること (4) 交叉抗原を動物に感作することで疾患モデルを作成できること (5) 患者より実際に分離された病原体の菌体成分を感作することで疾患モデルが作成されること、が明らかとされている。交叉抗体が疾患惹起性を有する証拠として、患者血清 IgG を動物に移入して疾病を生じることを確認する必要があるが、このような知見は分子相同性仮説が提唱されている他の自己免疫疾患ではほとんど得られておらず、GBS は分子相同性の重要性が最も詳細に示された疾患とすること

ができるであろう。しかしながら、分子相同性の存在だけでは、生体組織への交叉反応による病的意義を論ずることはできない。病原体自体の要因や宿主側の要因、環境要因など様々な要因が、自己免疫機構による生体への障害を規定しているものと考えられ、これらの点についての解明が不可欠である。

謝辞：本稿で紹介したデータの一部は、高橋正樹（東京都健康安全研究センター食品微生物研究科）および小池幸子（獨協医科大学医学総合研究所）との間で行われた共同研究で得られたものであり、深謝いたします。

文 献

- 1) Jacobs BC, Rothbarth PH, van der Meché FGA, Herbrink P, Schmitz PIM, de Klerk MA, *et al.* : The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barré syndrome : a case-control study. *Neurology* 1998 ; 51 : 1110 - 5.
- 2) Mori M, Kuwabara S, Miyake M, Noda M, Kuroki H, Kanno H, *et al.* : *Haemophilus influenzae* infection and Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2000 ; 123 : 2171 - 8.
- 3) Willison HJ, Yuki N : Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 2002 ; 125 : 2591 - 625.
- 4) Rhodes KM, Tattersfield AE : Guillain-Barré [sic] syndrome associated with *Campylobacter* infection. *Br Med J* 1982 ; 285 : 173 - 4.
- 5) Rees JH, Soudain SE, Gregson NA, Hughes RAC : *Campylobacter jejuni* infection and Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 1374 - 9.
- 6) Jacobs BC, van Doorn PA, Schmitz PIM, Tio-Gillen AP, Herbrink P, Visser LH, *et al.* : *Campylobacter jejuni* infections and anti-GM1 antibodies in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1996 ; 40 : 181 - 7.
- 7) Ban Mishu A : Association between *Campylobacter* infection and Guillain-Barré syndrome. *J Infect Dis* 1997 ; 176 (Suppl 2) : S125 - 8.
- 8) Sacks JJ, Lieb S, Baldy LM, Berta S, Patton CM, White MC, *et al.* : Epidemic campylobacteriosis associated with a community water supply. *Am J Public Health* 1986 ; 76 : 424 - 8.
- 9) McCarthy N, Andersson Y, Jormanainen V, Gustavsson O, Giesecke J : The risk of Guillain-Barré syndrome following infection with *Campylobacter jejuni*. *Epidemiol Infect* 1999 ; 122 : 15 - 7.
- 10) Yuki N, Taki T, Inagaki F, Kasama T, Takahashi M, Saito K, *et al.* : A bacterium lipopolysaccharide that elicits Guillain-Barré syndrome has a GM1 ganglioside-like structure. *J Exp Med* 1993 ; 178 : 1771 - 5.
- 11) Ang CW, Laman JD, Willison HJ, Wagner ER, Endtz HP, De Klerk MA, *et al.* : Structure of *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides determines antiganglioside specificity and clinical features of Guillain-Barré and Miller Fisher patients. *Infect Immun* 2002 ; 70 : 1202 - 8.
- 12) Nachamkin I, Ung H, Moran AP, Yoo D, Prendergast MM, Nicholson MA, *et al.* : Ganglioside GM1 mimicry in *Campylobacter* strains from sporadic infections in the United States. *J Infect Dis* 1999 ; 179 : 1183 - 9.
- 13) Kuroki S, Saida T, Nukina M, Haruta T, Yoshioka M, Kobayashi Y, *et al.* : *Campylobacter jejuni* strains from patients with Guillain-Barré syndrome belong mostly to Penner serogroup 19 and contain β -N-acetylglucosamine residues. *Ann Neurol* 1993 ; 33 : 243 - 7.
- 14) Yuki N, Takahashi M, Tagawa Y, Kashiwase K, Tadokoro K, Saito K : Association of *Campylobacter jejuni* serotype with antiganglioside antibody in Guillain-Barré syndrome and Fisher's syndrome. *Ann Neurol* 1997 ; 42 : 28 - 33.
- 15) Rees JH, Vaughan RW, Kondeatis E, Hughes RAC : HLA-class II alleles in Guillain-Barré syndrome and Miller Fisher syndrome and their association with preceding *Campylobacter jejuni* infection. *J Neuroimmunol* 1995 ; 62 : 53 - 7.
- 16) Koga M, Yuki N, Kashiwase K, Tadokoro K, Juji T, Hirata K : Guillain-Barré and Fisher's syndromes subsequent to *Campylobacter jejuni* enteritis are associated with HLA-B54 and Cw1 independent of anti-ganglioside antibodies. *J Neuroimmunol* 1998 ; 88 : 62 - 6.
- 17) Yuki N, Yamada M, Koga M, Odaka M, Susuki K, Tagawa Y, *et al.* : Animal model of axonal Guillain-Barré syndrome induced by sensitization with GM1 ganglioside. *Ann Neurol* 2001 ; 49 : 712 - 20.
- 18) 古賀道明, 結城伸泰 : 神経疾患と分子相同性 . 臨床免疫 2002 ; 38 : 446 - 52.

Campylobacter jejuni Enteritis and Guillain-Barré Syndrome

Michiaki KOGA & Nobuhiro YUKI

Department of Neurology, Dokkyo University School of Medicine

[J.J.A. Inf. D. 77 : 418 - 422, 2003]