

インフルエンザワクチン接種後にギラン・バレー症候群を 発症した2例

高松赤十字病院 卒後臨床研修センター¹⁾, 神経内科²⁾

山本 療¹⁾, 荒木みどり²⁾, 峯 秀樹²⁾

要 旨

ギラン・バレー症候群の先行イベントとして感染症が約7割と最も多い。他に、ワクチン接種、外傷や大手術などが報告されている。今回我々は、インフルエンザワクチン皮下接種後にギラン・バレー症候群を発症した2症例を経験したので報告する。症例1は70歳女性。ワクチン接種後2日目に右下肢のしびれ感が出現し、5日目にギラン・バレー症候群と診断され加療開始した。症例2は64歳女性。ワクチン接種後13日目に右下肢しびれ感を自覚、16日目にギラン・バレー症候群と診断した。2症例とも先行感染は認めなかった。インフルエンザワクチン接種がギラン・バレー症候群発症に関与した可能性が考えられた。インフルエンザワクチン接種後に四肢筋力低下やしびれ感などの症状が出現した場合、ギラン・バレー症候群を鑑別に挙げるのが重要である。

キーワード

ギラン・バレー症候群, インフルエンザワクチン, IVIg療法

はじめに

ギラン・バレー症候群（以下GBS）は、先行イベントから数日～数週間目に発症する運動麻痺を主とする多発性神経炎である。GBSの先行イベントとして感染症が最も多い（約7割）。他の先行イベントとしては、ワクチン接種、外傷や大手術などが報告されている。今回、インフルエンザワクチン接種後にGBSを発症した2例を経験したので報告する。

症 例

症例1

【患者】70歳 女性

【主訴】下肢しびれ感、歩行困難

【既往歴】睡眠時無呼吸症候群、逆流性食道炎、高血圧

【生活歴】喫煙：なし 飲酒：なし

【現病歴】某年某月X-5日インフルエンザの予防接種を受けた。同月X-3日右下肢のしびれ感が

出現した。X-1日歩行困難となり、X日当院に救急搬送された。頭部MRIや脊椎MRIでは明らかな異常所見を認めなかった。精査目的で当院神経内科を紹介となり、同日入院となった。

【入院時身体所見】身長：150cm, 体重：50.0kg, 血圧：204/98mmHg, 心拍数：90回/分。呼吸回数：14回/分, SpO₂：97%（室内気）と呼吸状態は落ち着いていた。入院後、急速に呼吸不全が出現、進行したため、気管内挿管により人工呼吸器管理を行った。神経学的所見として、四肢遠位筋優位に筋力低下があり、四肢末端優位にしびれ感を認めた。深部腱反射はいずれも低下していた。

【入院時検査所見】表1に、入院時血液検査所見と髄液検査所見を示す。白血球は10800/ μ l, CRPは2.80mg/dlといずれも上昇を認めた。髄液検査では、蛋白細胞解離があった。抗糖脂質抗体では、GalNAc-GD1a IgM抗体が陽性であった。

【神経伝導検査】表2に入院時神経伝導検査の結

果を示す。運動神経伝導速度 (MCV) 遅延を両側腓骨神経と脛骨神経で認めた。検査したすべての神経で M 波振幅低下があった。以上より末梢神経障害と診断した。感覚神経伝導速度 (SCV) 遅延は、両側尺骨神経のみに認めた。

【経過】 GBS の診断は以下の症状から確定できた。まず、両下肢から進行する左右対称性の弛緩性運動障害があった。glove & stocking 型の感覚障害

と球麻痺を認めた。さらに、髄液検査で蛋白細胞解離があり、末梢神経伝導検査で末梢神経障害を認めた。

図 1 で臨床経過を示す。入院後、両側の四肢麻痺が進行した。呼吸不全の出現と進行により気管内挿管を行い、人工呼吸管理を施行した。免疫グロブリン静注療法 (IVIg 療法) を実施したが症状の改善は得られなかった。呼吸不全が持続したため、気管切開を施行し、人工呼吸管理を 51 日

表 1 入院時検査成績

【尿検査】		【生化学】		【凝固系】	
蛋白	(-)	TP	7.1g/dl	PT-INR	1.05
糖	(-)	ALB	4.0g/dl	PT 活性	90%
白血球	(1 +)	T-Bil	1.1mg/dl	APTT	37.5sec
混濁	(-)	D-Bil	0.3mg/dl	D-dimer	0.7 μ g/mL
		ALP	159IU/L		
【血算】		ChE	200IU/L	【抗糖脂質抗体】	
WBC	10800/ μ l	AST	22IU/L	GalNAc-GD1a IgM	陽性
Bas	0.2%	ALT	14IU/L		
Eos	0.1%	LDH	293IU/L	【髄液検査】	
Neu	84.9%	γ -GTP	10IU/L	色調	無色透明
Lym	10.8%	CRP	2.80mg/dl	細胞	1/ μ L
Mon	4.0%	BUN	14.9mg/dl	蛋白	91.8mg/dl
RBC	440 \times 10 ⁴ / μ l	Cre	0.44mg/dl	糖量	75mg/dl
Hb	14.3g/dl	Na	138mEq/L	細菌	塗抹培養陰性
Ht	40.7%	K	3.6mEq/L		
PLT	17.7 \times 10 ⁴ / μ l	Cl	102mEq/L		
		Ca	9.4mg/dl		
		CK	230IU/L		

表 2 入院時神経伝導検査

※ - : 測定不可

運動神経	M 振幅 (mV)		遠位潜時 (msec)	MCV (m/sec)
	手首	肘	手首	手首 - 肘
正中神経 右 / 左	3.52/3.54	3.21/3.19	4.14/3.92	53.2/56.2
尺骨神経 右 / 左	3.35/2.40	3.05/2.49	2.72/3.06	69.2/65.8
	足首	膝	足首	足首 - 膝
腓骨神経 右 / 左	1.12/ -	0.67/ -	8.34/ -	39.1/ -
脛骨神経 右 / 左	5.39/4.28	1.57/1.36	5.67/5.34	39.3/36.7
	SNAP (μ V)		SCV (m/sec)	
正中神経 右 / 左	7.20/8.40		52.0/57.4	
尺骨神経 右 / 左	6.80/8.60		45.3/47.0	
腓骨神経 右 / 左	22.40/5.80		54.7/56.5	

間施行した。3回目のIVIg療法後、四肢しびれ感や四肢麻痺の症状に改善傾向がみられた。入院後は寝たきりの状態であったが、第102病日に歩行器を用いたりリハビリテーションが可能となった。呼吸不全の改善とともに人工呼吸管理から離脱できた。第113病日、リハビリテーション病院へ転院した。また、入院後より、球麻痺による嚥下障害があり、経鼻胃管を挿入し経管栄養が転院まで継続された。3回のIVIg療法後に、副反応と思われる血小板減少を来し、ステロイド投与を行った。自然軽快した。

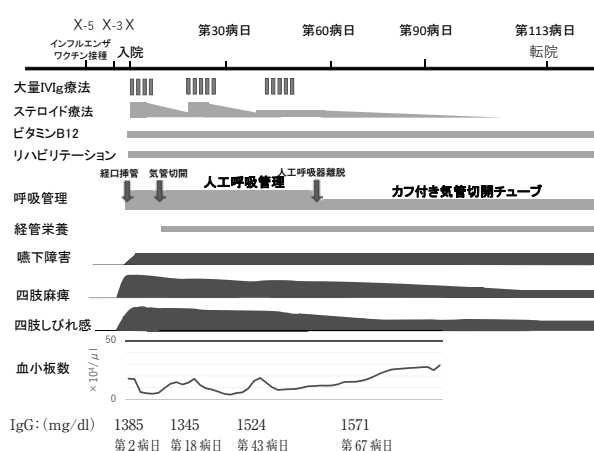


図1 臨床経過

表3 入院時検査成績

【尿検査】		【生化学】		【凝固系】	
蛋白	(-)	TP	7.4g/dl	PT-INR	0.88
糖	(-)	ALB	4.4g/dl	PT 活性	128%
白血球	(-)	T-Bil	0.6mg/dl	APTT	27.2sec
混濁	(-)	D-Bil	0.1mg/dl	D-dimer	0.4 μ g/mL
		ALP	229IU/L		
【血算】		ChE	164IU/L	【抗糖脂質抗体】	
WBC	7200/ μ l	AST	25IU/L	陰性	
Bas	0.1%	ALT	14IU/L		
Eos	0.3%	LDH	197IU/L	【髄液検査】	
Neu	76.6%	γ -GTP	18IU/L	色調	無色透明
Lym	18.7%	CRP	0.10mg/dl	細胞	4/ μ L
Mon	4.3%	BUN	22mg/dl	蛋白	184mg/dl
RBC	504 \times 10 ⁴ / μ l	Cre	0.7mg/dl	糖量	60mg/dl
Hb	15.4g/dl	Na	142mEq/L	細菌	塗抹培養陰性
Ht	46.5%	K	5.8mEq/L		
PLT	28.2 \times 10 ⁴ / μ l	Cl	105mEq/L		
		Ca	10.0mg/dl		

症例2

【患者】64歳 女性

【主訴】下肢しびれ感

【既往歴】乳癌、脂質異常症

【生活歴】喫煙；なし、飲酒；なし

【現病歴】某年某月X-16日新型インフルエンザの予防接種を受けた。X-3日、左下肢のしびれ感を自覚した。X日右下肢にもしびれ感が出現し、歩行困難となったため、当院整形外科を受診した。脊椎MRI撮像にて明らかな異常所見はなかった。精査目的に当院神経内科に紹介となり、同日入院した。

【入院時身体所見】身長：159cm、体重：38.0kg、意識は清明で血圧120/72mmHg、心拍数：84回/分、SpO₂：99%（室内気）と全身状態は安定していた。神経学的所見として、両側左右対称性に四肢遠位筋優位に筋力低下があった。また両側四肢末端のしびれ感を認めた。深部腱反射はいずれも低下していた。

【入院時検査所見】表3に入院時血液検査所見、髄液検査所見を示す。血液検査では、特記すべき所見はなかった。髄液検査では、蛋白細胞解離の所見を認めた。抗糖脂質抗体は陰性であった。

【神経伝導検査】表4に入院時神経伝導検査の結果を示す。検査したすべての末梢神経でM波振幅低下，遠位潜時延長，およびMCV遅延があった。

【経過】左右対称性の四肢弛緩性運動障害とglove & stocking型の感覚障害があった。髄液検査では，蛋白細胞解離を認めた。さらに末梢神経伝導検査で両側性の末梢神経障害があり，GBSと診断した。

図2に臨床経過を示す。入院後，四肢麻痺が進行し寝たきりの状態となった。IVIg療法施行後に四肢麻痺症状は一度改善を認め，軽介助で立位保持可能となった。しかし，第20病日に両側四肢の麻痺症状の再燃を認め，再び寝たきりとなった。第22病日，2回目のIVIg療法により，著明な症状の改善があり，平行棒歩行が可能となった。第49病日，リハビリテーション病院に転院した。また，IVIg療法にて，副作用と思われる肝障害を一過性に認めた。

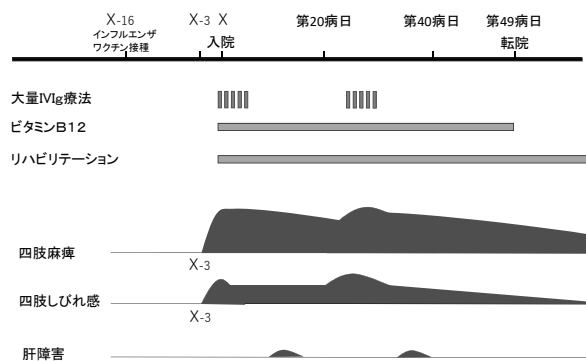


図2 臨床経過

表4 入院時神経伝導検査

運動神経	M 振幅 (mV)		遠位潜時 (msec)	MCV (m/sec)
	手首	肘	手首	手首 - 肘
正中神経 右/左	2.59/4.91	2.64/4.81	8.10/7.32	42.7/52.2
尺骨神経 右/左	4.5/6.14	3.9/5.69	4.74/6.54	43.9/52.2
		足首	膝	足首 - 膝
腓骨神経 右/左	- /1.88	- /1.15	- /18.5	- /25.8
脛骨神経 右/左	1.85/1.91	1.78/1.89	16.3/11.0	35.0/35.3

	SNAP (μ V)	SCV (m/sec)
正中神経 右/左	- / -	- / -
尺骨神経 右/左	- / -	- / -
腓腹神経 右/左	- /4.5	- /32.4

※ - : 測定不可

考 察

GBSは，左右対称性の四肢筋力低下と腱反射消失が発症後，急速に進行する末梢神経障害を主徴とする。GBSの先行感染は上気道感染，もしくは下痢がほとんどであり，サイトメガロウイルス，マイコプラズマ，Campylobacter jejuniなどが同定されている。しかし先行感染以外に，ワクチン接種後にGBSを発症した症例が報告されている。米国で行われた2009年，2010年の研究ではインフルエンザワクチン接種後のGBS発症リスクはそれぞれ2.35倍，1.57倍であったと報告¹⁾がある。本邦では2017年10月1日～2017年12月31日までの3カ月間にインフルエンザワクチン摂取後にGBSの発症を認めたのは4例であった²⁾と報告されている。また，インフルエンザワクチン接種の2日後にGBSを発症した51歳女性³⁾，接種の10日後にGBSを発症した41歳女性⁴⁾，など症例報告も複数ある。いずれの症例においても，先行感染がないこと，GBS発症がインフルエンザワクチン接種後であることからインフルエンザワクチン接種がGBS発症に関与している可能性があると報告されているが，特異的な臨床経過や診断的検査などはなく，その因果関係を明確に証明することは困難である。インフルエンザワクチンとGBS発症の関連性について文献的に考察した報告では，ワクチン接種のGBS発症の原因として，ワクチンのエンドトキシン濃度や抗ガングリオシド抗体の関連などが指摘されているが，推測の域を出ないとされている⁵⁾。本例では，2例とも先行感染を疑う病歴や所見は認められなかった。症状出現2日前と13日前にそれ

ぞれインフルエンザワクチンの接種歴があり、インフルエンザワクチン接種がGBS発症に関与した可能性が考えられた。

GBSに対するIVIg療法について、ガイドライン⁶⁾では1回目のIVIg療法で効果が乏しい場合に2回投与の適応があるとされているが、3回の投与については記載されていない。ガンマグロブリン使用成績調査結果報告⁷⁾では、IVIg療法施行した1184例中、9例で3回投与を行っており、9例中4例では重症度(functional grade)で1段階以上の改善を認めたとされている。またガンマグロブリン投与2週間後のIgG変化量が730mg/dl以下の症例は、6カ月時点で自力歩行できない割合が高いという報告がある⁸⁾。これらの報告を踏まえ、症例1では2回のIVIg投与でも症状改善乏しかったこと、IVIg投与2週後のIgG増加量がいずれも少なく予後不良と考えられたこと、3回目の投与で改善認めたとされた症例があることを考慮し、3回IVIg療法を施行した。

今回の症例を通して、インフルエンザワクチン接種後に四肢筋力低下やしびれ感などの症状が出現した場合、GBSを鑑別に挙げるのが重要と考えた。

おわりに

インフルエンザワクチン接種後にGBSを発症した2例を経験した。2症例とも先行感染はなく、先行イベントとしてインフルエンザワクチンを接種していたことから、インフルエンザワクチン接種がGBS発症に関与した可能性が考えられた。インフルエンザワクチン接種後に四肢の運動麻痺や感覚障害が出現した場合には、GBSを鑑別する必要がある。

謝 辞

抗糖脂質抗体を測定いただいた近畿大学神経内科に深謝致します。

●文献

- 1) 結城伸泰：新型インフルエンザワクチンとギラン・バレー症候群。日本医事新報 No.4461：61-64, 2009.
- 2) 第36回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、平成30年度第5回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会(合同開催)、インフルエンザワクチンの副反応疑

い報告状況について

- 3) 山崎安寿弥, 川原誠, 池田真徳, 菅田真由：インフルエンザワクチン接種後に無菌性髄膜炎を発症しElsberg症候群, Guillain-Barre'症候群を合併した1例。奈良県総合医セ医誌 19：69-72, 2015.
- 4) 成川真也, 三井隆男, 王子聡, 他：新型インフルエンザウイルス(A/H1N1/パンデミック2009)ワクチン接種後Guillain-Barre'症候群を発症した妊娠中期の41歳例。末梢神経 22(1)：78-85, 2011.
- 5) 小林真之, 武知茉莉亜, 近藤享子, 他：不活化インフルエンザワクチンとギラン・バレー症候群の関連についての文献的考察。日本公衆衛生雑誌 57(8)：605-611, 2010.
- 6) 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, 「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」作成委員会, 日本神経学会, 2013.
- 7) ギラン・バレー症候群における献血ベニロン-Iの使用成績調査結果報告。診療と新薬 50(11)：1103-1128, 2013.
- 8) Krista Kuitwaard, et al: IVIG Treatment and Prognosis in Guillain-Barre Syndrome. Ann Neurol 66：597-603, 2009.