

## 症例報告

### 治療関連変動を生じた COVID-19 感染後 Guillain-Barré 症候群の 1 例

山口 琢矢,<sup>a</sup> 八木橋崇仁,<sup>b</sup> 藤盛 寿一,<sup>b\*</sup> 中島 一郎<sup>b</sup>

#### A case of post COVID-19 Guillain-Barre syndrome with treatment-related fluctuation

Takuya YAMAGUCHI,<sup>a</sup> Takahito YAGIHASHI,<sup>b</sup> Juichi FUJIMORI,<sup>b\*</sup> and Ichiro NAKASHIMA<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Faculty of Medicine, Tohoku Medical and Pharmaceutical University;

<sup>b</sup>Division of Neurology, Faculty of Medicine, Tohoku Medical and Pharmaceutical University.

(Received November 20, 2022)

Background: In recent years, reported cases of Guillain-Barre syndrome (GBS) following COVID-19 infection have been accumulating, but their pathogenesis has not been elucidated. Here, we present a rare case of GBS following COVID-19 infection that was accompanied by treatment-related fluctuation (TRF).

Case presentation: A 30-year-old man was referred to our department due to diplopia, numbness in the extremities, and weakness in the right hand and both legs that developed 18 days after COVID-19 infection. A neurological examination revealed left ptosis, mild abduction restriction of the left eye, and horizontal diplopia. Muscle weakness was observed in both the upper and lower limbs, and the deep tendon reflexes of the extremities were absent. The patient also had abnormal sensations in the extremities that had a glove and stocking distribution. Based on the clinical course and the results of his laboratory tests, nerve conduction study and spinal cord MRI findings, we diagnosed him with axonal-type GBS. Later, his anti-GM1 antibody was found to be weakly positive. Although the initial treatment with intravenous immunoglobulin (IVIG) was effective, TRF was thereafter observed. His symptoms did not improve after a second course of IVIG and additional treatments with steroid pulse therapy. However, after the administration of plasma exchange, he recovered gradually, and no further relapse was observed.

Conclusion: Although rare, GBS following COVID-19 infection can also be complicated by TRF. Furthermore, post COVID-19 GBS with TRF can presents as axonal type.

**Key words** — Guillain-Barre syndrome, COVID-19, treatment-related fluctuation

## はじめに

SARS-CoV-2 による感染症 (COVID-19) は 2020 年初期から急速に全世界に拡大し, 2022 年 11 月現在, 世界で 6 億人以上の感染が報告されている. SARS-CoV-2 は主に呼吸器感染を引き起こすことが一般的だが, 心血管・免疫・神経・消化器を含む全身の臓器に影響を及ぼすことが知られている.<sup>1)</sup> また, 最近の研究では, COVID-19 の神経合併症のうち, Guillain-Barré 症候群 (GBS) が 21.8% (12/55) と最も多く, 次いで脳卒中 16.4% (9/55), 視神経炎 12.7% (7/55) などの頻度が高いことが報告されている.<sup>2)</sup>

今回我々は, COVID-19 感染後に GBS を発症し, さらに治療関連変動 (Treatment related fluctuation:

TRF) を認めた 1 例を経験した. 検索しうる範囲内で我々の症例以外に, COVID-19 感染後に GBS を発症し TRF を呈した症例の報告は 1 例のみであった.<sup>3)</sup> COVID-19 感染後 GBS は稀ではあるが, TRF 合併例を早期に診断する上で本症例は重要かつ貴重な症例と考え報告する.

## 症例提示

症 例: 30 歳, 男性

主 訴: 四肢のしびれ, 右手と両足の脱力, 複視  
既往歴: 特記なし

家族歴: 類症なし, 特記事項なし

生活歴: 喫煙: 20 本/day, アルコール: 機会飲酒  
現病歴: X 年 7 月 21 日より咽頭痛および 38.5 度の発熱があり, 近医での PCR 検査にて COVID-19 陽性と診断されたが, 軽症例につき 1 週間の自宅療養を経て職場復帰していた. なお, COVID-19 感染症発症の約 9 カ月前に Pfizer-BioNTech COVID-19

<sup>a</sup> 東北医科薬科大学医学部, <sup>b</sup> 東北医科薬科大学薬学部  
老年神経内科学教室

\*e-mail: j-fujimori@tohoku-mpu.ac.jp

ワクチンを計1回接種していた。8月8日より左手第2, 3指のビリビリするような異常感覚が出現した。その後, 異常感覚の範囲は右手全体, 左手遠位部, 両足遠位部へと拡大し, 両下腿の重苦しさも出現した。8月13日以降は右手で箸が握れなくなり, 左方視で水平性複視も出現した。8月15日, 近医より GBS が疑われ当院へ紹介され精査加療目的に入院となった。

#### 入院時現症

身長 172 cm, 体重 70.2 kg, 体温 37.2℃, 血圧

137/106 mmHg, 脈拍 67 回/分・整, 血中酸素飽和度 97% (室内気)。

#### 神経学的所見

意識清明で見当識障害は認めなかった。脳神経系では, 左眼瞼下垂, 左眼軽度外転制限, 左方視時の水平性複視を認めた。顔面神経麻痺や球麻痺は認めなかった。徒手筋力検査では両上肢遠位優位の筋力低下 (右/左: 手関節背屈 3/4, 手関節屈曲 4/5, 母指対立筋 4/5) と, 両下肢の筋力低下 (腸腰筋 4/4, 大腿四頭筋 4/4, 大腿屈筋 5/5, 前脛

Table 1. Findings of the nerve conduction study on the 26th hospital day.

	Motor nerve		Sensory nerve		F wave	
	NCV (m/s)	Amp (distal/proximal) (mV)	NCV (m/s)	Amp (distal) (uV)	latency (ms)	F-occur (%)
Median	47.9	3.9/1.9	34.8 m/s	3.7	37	19
Ulnar	54.8	6.8/5.7	50.8 m/s	12.5	33.8	38
Peroneal		NE	—	—	NE	0
Tibial		NE	—	—	NE	0
Sural		—	NE	—	—	—

NCV: nerve conduction velocity, Amp: amplitude, F-occur: F-wave occurrence rate, NE: not evoked.

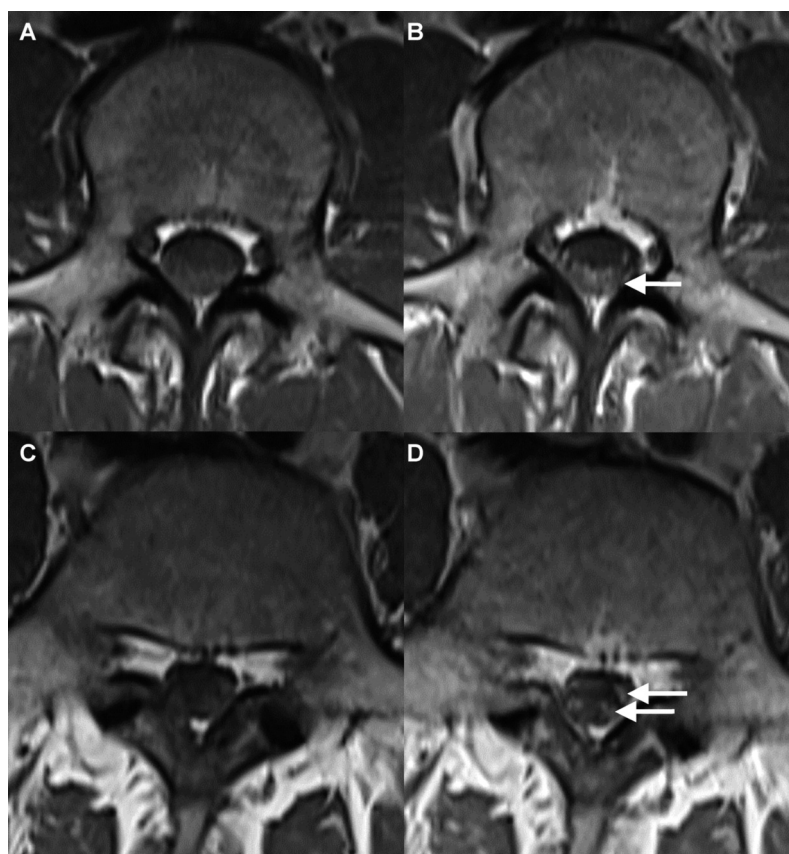


Fig. 1. Spinal cord MRI.

Axial T1 (A) and gadolinium-enhanced T1-weighted images (B) at the level of L3 as well as axial T1 (C) and gadolinium-enhanced T1-weighted images (D) at the level of L5 showed a contrast enhancement effect in the cauda equina (B, D) (arrows).

骨筋 4/4, 腓腹筋 4/4) を認め, 握力は右 9 kg, 左 18 kg であった. 四肢の深部腱反射は消失していた. 感覚系では, 四肢に手袋靴下型分布の「ビリビリする」ような異常感覚を自覚していたが, 他覚的な感覚障害は認めなかった. 小脳性の運動失調や自律神経障害は認められず, 独歩可能であった.

### 検査所見

血液生化学検査には特記すべき異常所見を認めなかった. 抗ガングリオシド抗体は近畿大学に測定を依頼し, 抗 GM1 IgG 抗体が弱陽性であった. 脳脊髄液検査では初圧 170 mmH<sub>2</sub>O, 終圧 90 mmH<sub>2</sub>O で, 細胞数 2/μL (単核球 2), 蛋白 26.2 mg/dL と蛋白細胞乖離は認められなかった. また, IgG index は 0.46 で, オリゴクローナルバンドは陰性であった. 第 26 病日に実施した神経伝導検査では下肢優位に軸索障害の所見を認めた (Table 1). 腰椎造影 MRI 検査では馬尾に造影増強効果が認められた (Fig. 1).

### 経過

病歴と検査所見から COVID-19 感染を契機とする GBS と診断し, 入院日 (第 8 病日) より経静脈的免疫グロブリン大量静注療法 (intravenous immunoglobulin: IVIg, 400 mg/kg/day) を開始した. 第 16 病日には左眼瞼下垂と左眼外転制限および複視は消失し, 右上肢遠位筋の筋力が Manual Muscle Test (MMT) 3~4 に改善したものの, その他の筋力には改善が認められなかった. さらに,

第 29 病日に比較的急速に両下肢筋力が MMT で 4 から 3 まで低下した. 以上の経過から TRF と判断し, 第 31 病日より再度 IVIg を実施した. 以後, 四肢近位筋の筋力が部分的に改善するのみで, 四肢遠位筋の筋力は徐々に低下傾向であった. 抗炎症効果を期待して第 44 病日よりステロイドパルス療法 (intravenous methylprednisolone: IVMP) を実施するも, 第 48 病日より両下肢筋力が急激に低下して MMT1 レベルとなり, 両上肢筋力も MMT3 レベルに低下し, 嚥声と軽度嚥下障害が出現した. その後, 第 5~8 頸髄および第 10 胸髄レベル以下の髄節領域に表在覚鈍麻が出現し, 両眼外転制限を伴った. このため TRF の再燃と考え, 第 50 病日より単純血漿交換療法 (plasma exchange: PE) を計 5 回実施した. その後, 第 55 病日に両眼外転制限と球麻痺は消失し, 第 64 病日には上肢近位筋の筋力が MMT4, 遠位筋の筋力が MMT3 に改善した. さらに, 第 83 病日には下肢筋力が MMT2 まで改善した. 11 月上旬に回復期リハビリ目的に転院となった (Fig. 2).

## 考 察

今回我々は TRF を呈した COVID-19 感染後 GBS の稀な一例を経験した. 本例は, 30 歳男性で COVID-19 感染の 18 日後に四肢の運動感覚障害や脳神経麻痺を呈し, 臨床経過や電気生理学的検査,

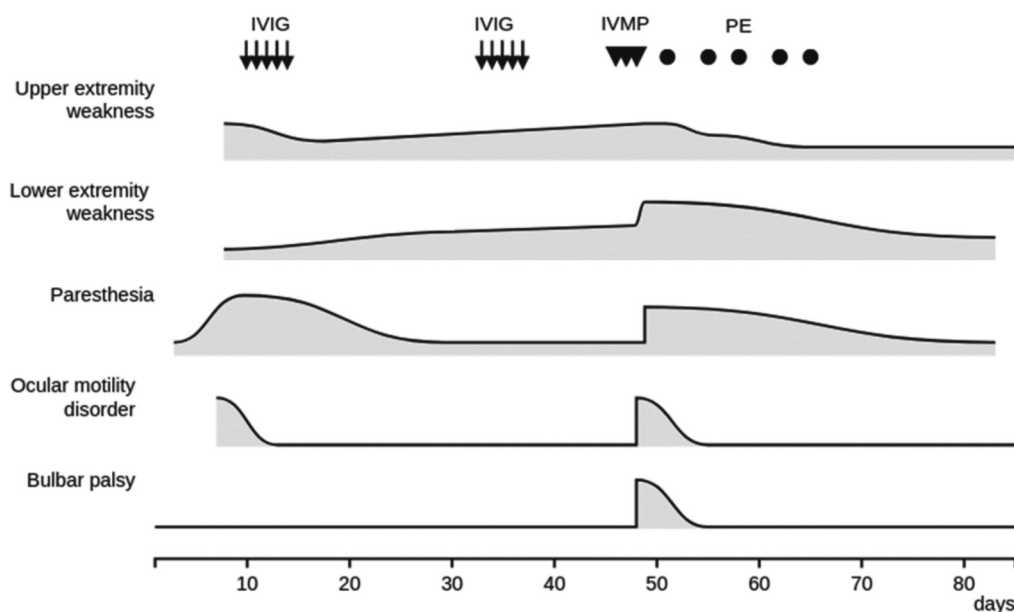


Fig. 2. Clinical course.

IVIg: intravenous immunoglobulin, IVMP: intravenous methylprednisolone, PE: plasma exchange

髄液検査, 脊髄 MRI 検査により軸索型 GBS (acute motor sensory axonal neuropathy: AMSAN) と診断した. IVIG 療法で脳神経麻痺と上肢の脱力は改善したが, 第 29 病日に TRF を生じたため, 2 回目の IVIG 療法を行い, IVMP 療法を追加した. しかし, 治療効果に乏しく, 第 48 病日に急速に症状が悪化したため PE を実施した. その後, 臨床症状は改善に転じ再燃を認めなかった. GBS における TRF とは, 神経症状が治療介入後に改善もしくは安定した後に, 再度増悪することを示す概念である. その病態としては, 治療効果に対して病勢が強く, 神経障害の進行を抑制できていないことが推定されている. また, 臨床的に TRF は, 4 週間以内に機能スコアが 1 グレード以上改善または Medical Research Council (MRC) sum score が 5 点以上改善し, その後, 機能スコアが 1 グレード以上悪化または MRC sum score が 5 点以上低下した場合, もしくは 1 週間以上臨床経過が安定し,

その後, MRC sum score が 5 点以上悪化するか, 機能スコアが 1 グレード以上悪化した場合と定義されている.<sup>4)</sup> 本症例では, 初回の IVIG 終了後, 1 週間以上安定して経過したが, その後 MRC sum score が少なくとも 6 以上低下したため TRF と判断した. また, 2 度目の IVIG 終了後, 1 週間以上安定した経過を示したが, その後, MRC sum score が少なくとも 10 以上低下したためさらなる TRF の再燃と判断した.

COVID-19 関連 GBS の発症機序に関しては, いくつかの病態が推定されている. SARS-CoV-2 の蛋白配列と GBS やその他自己免疫性疾患に関連するとされる, ヒト熱ショックタンパク質 90 および 60 との間には分子模倣性が認められており, 免疫介在性に GBS が生じている可能性が示唆されている.<sup>5)</sup> 一方で, COVID-19 感染症では嗅覚・味覚異常が早期に生じることや, COVID-19 感染後 GBS では動眼神経, 顔面神経などの障害が目立つこと

Table 2. Comparison of post-COVID-19 GBS and post-COVID-19 GBS with TRF.

	COVID19-GBS (n=73) <sup>7)</sup>	COVID19-GBS with TRF	
		Gupta, et al. <sup>3)</sup>	Our case
Age	55 (11-94)*	35	30
Sex	F : M = 23 : 50	M	M
GBS subtype			
AIDP	45/55 (81.8%)	+	
AMSAN	7/55 (12.7%)		+
AMAN	3/55 (5.4%)		
Cranial nerve palsy	36/72 (50.0%)	+	+
Days between COVID-19 symptoms and GBS onset	14 (7-20)*	21	18
Median time to the nadir (days)	4 (3-9)**	7	8
Anti-ganglioside antibody			
positive	2/35 (5.7%)		+
negative	33/35 (94.2%)	+	
Albuminocytological dissociation	42/59 (71.2%)	+	-
Treatment			
IVIG	60/70 (85.7%)	+	+
IVMP	0/70 (0.0%)		+
PE	10/70 (14.3%)		+
Oral prednisolone	2/70 (2.9%)		
Mechanical ventilation	15/70 (21.4%)	+	-
Mortality	4/68 (5.8%)		

AIDP; acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, AMAN; acute motor axonal neuropathy, AMSAN; acute motor sensory axonal neuropathy, IVIG; intravenous immunoglobulin, IVMP; intravenous methylprednisolone, PE; plasma exchange.

\*Mean (min-max), \*\*: median, IQR



からウイルスが嗅覚受容神経細胞に感染して嗅球や脳幹に侵入している可能性も考えられている。<sup>6)</sup>

近年, Abu-Rumeileh らは COVID-19 感染後 GBS の 73 症例に関してシステマティック・レビューを行い報告している (Table 2). 彼らは COVID-19 感染後 GBS の特徴として, 男性に多く, 経過中に約半数に脳神経麻痺が認められ, 臨床病型として acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) が多く, 抗ガングリオシド抗体の陽性率が低いことなどを挙げている.<sup>7)</sup> 基本的にウイルス感染後 GBS では抗ガングリオシド抗体が同定されないことが多く,<sup>8)</sup> COVID-19 感染後 GBS でも同様に考えられている. 一方で, GBS は男性に発症しやすいことに加え,<sup>8)</sup> 男性の COVID-19 重症化率が女性の 3 倍であることが報告されているため,<sup>9)</sup> 男性に COVID-19 感染後 GBS が有意に多いことに関しては, 結果の解釈に注意が必要である. 本例は男性で, 脳神経麻痺を認め, 抗ガングリオシド抗体が低力価であり, 既報の COVID-19 感染後 GBS に類似していた. なお, 抗ガングリオシド抗体は他疾患でも弱陽性になりうるため, 本例では非特異的陽性と判断した. また, 本例では髄液蛋白細胞解離は認められなかったが, これは検体採取が病初期 (第 8 病日) であったためかと思われた.

一般的に TRF は, GBS の約 10% に合併するとされ, 稀ではない.<sup>10)</sup> TRF を合併する GBS 症例は TRF 非合併例と比較して, 感覚神経活動電位振幅が有意に低く, nadir (症状の最低点) までの期間が長い傾向にあったことが報告されている.<sup>4)</sup> 一方で, TRF を合併した COVID-19 感染後 GBS は, これまでのところ我々の知る限り, 自験例を含めて 2 例のみしか報告されていない.<sup>3)</sup> 本例と Gupta らの症例はともに, TRF 非合併 COVID-19 感染後 GBS に比較してやや若年で, COVID-19 感染から GBS 発症までの期間と, nadir までの期間が長い傾向にあった (Table 2). 一方で, Gupta らの症例が脱髄型で TRF に対して IVIG が有効であったのに対して, 本例は軸索型で TRF に対して IVIG の効果が乏しく治療期間が遷延した.

以上, TRF を伴った COVID-19 感染後 GBS の稀な一例を報告した. 男性で, 脳神経麻痺を認め, 抗ガングリオシド抗体が低力価であり, 既報の COVID-19 感染後 GBS に類似していた. 一方で TRF 非合併 COVID-19 感染後 GBS に比較して, 本例を含めた TRF 合併例は, 若年で, COVID-19 感

染から GBS 発症までの期間と, nadir までの期間が長い傾向にあった. COVID-19 感染後 GBS は低頻度ながら TRF を合併し, 軸索型を呈した場合には, より一層の注意を払う必要がある.

**謝辞** 抗ガングリオシド抗体をご測定いただきました近畿大学神経内科, 楠進先生に深謝いたします.

## 利益相反

著者全てにおいて, 開示すべき利益相反はない.

## REFERENCES

- 1) Baram A., Kakamad FH., Abdullah HM., Mohammed-Saeed DH., Hussein DA., Mohammed SH., Abdulrahman BB., Mirza AJ., Abdulla BA., Rahim HM., Rashid MJ., Mohammed-Al FF., Othman YN., Salih AM., *Annals of medicine and surgery* (2012), **60**, 526–530 (2020).
- 2) Ahmed JO., Ahmad SA., Hassan MN., Kakamad FH., Salih RQ., Abdulla BA., Rahim Fattah FH., Mohammed SH., Ali RK., Salih AM., *Annals of medicine and surgery* (2012), **76**, 103440 (2022).
- 3) Gupta S., Chandra A., Ray BK., Pandit A., *Diabetes & metabolic syndrome*, **15**, 102246 (2021).
- 4) Visser LH., van der Mech FG., Meulstee J., van Doorn PA., *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, **64**, 242–244 (1998).
- 5) Lucchese G., Flöel A., *Cell stress & chaperones*, **25**, 731–735 (2020).
- 6) Dalakas MC., *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, **7** (2020).
- 7) Abu-Rumeileh S., Abdelhak A., Foschi M., Tuman H., Otto M., *Journal of neurology*, **268**, 1133–1170 (2021).
- 8) Hughes RA., Cornblath DR., *Lancet (London, England)*, **366**, 1653–1666 (2005).
- 9) Peckham H., de Gruijter NM., Raine C., Radziszewska A., Ciurtin C., Wedderburn LR., Rosser EC., Webb K., Deakin CT., *Nature communications*, **11**, 6317 (2020).
- 10) Burns TM., *Seminars in neurology*, **28**, 152–167 (2008).

