

<シンポジウム (2)-3-4 >免疫性神経疾患の新しい展開：脳から自律神経障害まで

## 自己免疫性自律神経節障害 autoimmune autonomic ganglionopathy

中根 俊成<sup>1)2)</sup>

**要旨：** Autoimmune autonomic ganglionopathy (AAG) は比較的新しい疾患概念である。一次性自律神経性ニューロパチー患者血清における抗 ganglionic acetylcholine receptor (gAChR) 抗体の検出により、AAG と呼称されることが一般的となっている。

われわれは本邦ではじめて抗 gAChR 抗体の測定系を確立した。サブユニット毎の測定が可能であり、定量性を有する測定系である。この測定系確立以降、全国からの抗体測定依頼を受ける態勢を整備した。現在、抗 gAChR 抗体測定を含んだ AAG の臨床像解析と、自律神経障害を呈する AAG などの神経疾患にこの抗体が関与する可能性についての検討を進めている。

(臨床神経 2013;53:1071-1073)

Key words：自己免疫性自律神経節障害, 抗 ganglionic AChR 抗体, GLIP 法

### はじめに

自己免疫性自律神経節障害 autoimmune autonomic ganglionopathy (AAG) は一次性自律神経性ニューロパチーに属し、従来は急性汎自律神経異常症 (APD) と称されてきた。APD は Guillain-Barré 症候群と類似した病態機序が推測され、疾患の名称自体はこれまで APD 以外にもさまざまな呼称が使用されてきたが、1998 年に Vernino らが自律神経節におけるアセチルコリン受容体 (ganglionic acetylcholine receptor; gAChR) と結合する自己抗体を APD 患者血清中に検出することを報告したことにより、AAG という名称がもちられるようになった<sup>1)2)</sup>。しかし本邦では抗 gAChR 抗体の測定が保険収載されておらず、不可能であったことから、抗 gAChR 抗体測定系の確立が急務であった。そこでわれわれは 2011 年より簡便、高感度、かつ定量性を備えた新規の抗 gAChR 抗体測定系の確立に着手し、2012 年には全国からの抗体測定依頼を受ける態勢を整備した。

### gAChR と抗 gAChR 抗体その新しい自己抗体測定系の確立

AAG において自己免疫の標的となっている gAChR はニコチン性 AChR である。自律神経節に存在する神経型 AChR は主に 2 つの  $\alpha 3$  サブユニットと 3 つの  $\beta 4$  サブユニットから構成され、交感神経・副交感神経いずれにおける節前・節後線維のシナプス伝達を仲介する。今回、われわれは生物発光を利用したタンパク質間相互作用解析法であるカイアシルシフェラーゼ免疫沈降 (Gaussia Luciferase Immunoprecipitation;

GLIP) 法<sup>3)</sup> を応用した抗 gAChR 抗体 ( $\alpha 3$  サブユニット,  $\beta 4$  サブユニット) 測定系を開発した。測定原理は Fig. 1 に示す。抗 gAChR $\alpha 3$  サブユニット抗体の測定系のばあいは、

①ヒト AChR $\alpha 3$  サブユニットと GL を融合させたりポーター分子 (AChR $\alpha 3$ -GL) をヒト培養細胞 293F に強制発現させる。

②リポーター分子を可溶画分として調製。

③可溶画分とヒト血清を反応させ、プロテイン G セファロースによる免疫沈降を実施した後、免疫沈降物中 GL 活性をルミノメータにより測定。

が基本的な手順として進められる。測定値の単位は RLU (relative luminescence unit) で表される。測定値自体はルシフェラーゼ活性を示しており、これが間接的に抗体量を反映するものであることから測定値は絶対値ではない。GLIP 法の最大の特長は海洋性プランクトンであるカイアシ (Gaussia

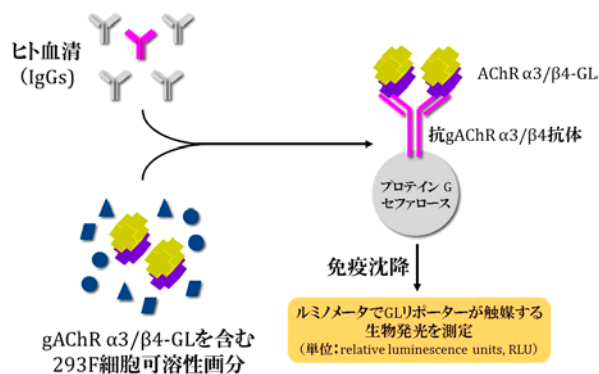


Fig. 1 GLIP 法の測定原理.

<sup>1)</sup> 長崎川棚医療センター・西九州脳神経センター臨床研究部 [〒 859-3615 長崎県東彼杵郡川棚町下組郷 2005-1]

<sup>2)</sup> 長崎川棚医療センター・西九州脳神経センター神経内科

(受付日：2013 年 5 月 30 日)

Table 1 抗 gAChR 抗体陽性症例の臨床像.

年齢	性別	発症年齢	臨床経過	初発症状	主症状	抗 gAChR 抗体 (A.U.) $\alpha 3/\beta 4$	免疫治療への反応	
1	75	M	59	慢性	立ちくらみ	起立性低血圧, 瞳孔異常, 暑がり, 便秘, 弛緩性膀胱, 感覚障害	1.343	有効
2	60	M	60	急性	立ちくらみ	起立性低血圧, 口渇, ドライアイ, 便秘, 弛緩性膀胱	3.477	有効
3	39	F	39	急性	めまい 嘔吐	体位性起立性頻拍症候群? (悪心・嘔吐, 下痢⇒AAG)	1.139	有効
4	26	F	21	慢性	ドライアイ	瞳孔異常, ドライアイ, 暑がり, 便秘, 排尿障害, 無月経	3.520	一部有効
5	68	M	53	慢性	立ちくらみ	起立性低血圧, 便秘, 排尿障害, 陰萎, 感覚障害	2.046 1.219	一部有効
6	37	F	35	急性	くりかえす イレウス	慢性偽性腸閉塞症	1.352	無効
7	45	M	40	慢性	手掌の 発汗低下	起立性低血圧, 瞳孔異常, ドライアイ・口渇, 発汗障害, 便秘, 排尿障害, 陰萎, 感覚障害	7.005 1.443	一部有効

princeps) 由来の分泌性ルシフェラーゼ (Gaussia luciferase; GL) をリポーターに使用する点である. この GLIP 法での測定は受容体のサブユニットごとに対する抗体の測定が可能である. この GLIP 法による抗 gAChR 抗体測定については既製の gAChR 抗体をもちいて用量依存性を確認しており, 抗体測定系としての妥当性をクリアしている.

#### 抗 gAChR 抗体陽性 AAG の経過と臨床症状

今回の症例集積では臨床経過は各主治医によって急性, 慢性の判断がなされ, 慢性型とされている症例のなかには発症より 10 年以上経過している症例, 高齢発症している症例もある. AAG は急性型と慢性型の両方が存在することがこれまでにも報告されているが, 本邦における抗体陽性例でも同様であった. 呈する自律神経症状としては起立性低血圧, 発汗障害, 排尿障害, 便秘がやはり主要なものであった. しかし自覚的に感覚障害を訴える症例, 無月経を呈する症例などもあり, 症状は多彩であることを窺わせる. また当初は POTS をうたがわれていた症例, CIPO により複数回の腹部手術がすでに施行されている症例など部分的な自律神経症状を呈したばあいもあり, 診断に際してもしばしば困難をとまなうことが推測される. われわれの測定系では抗 gAChR 抗体陽性 AAG の多くは  $\alpha 3$  サブユニットのみに対して抗体を有している症例が多いが,  $\alpha 3$  サブユニット,  $\beta 4$  サブユニット両方に対して抗体陽性を示す症例が存在することを確認した.

#### 抗 gAChR 抗体陽性 AAG に対する治療と治療反応性

Table 1 にあるように抗 gAChR 抗体陽性 AAG の多くの症例は免疫治療が症状に対して「有効」もしくは「一部有効」と判定されている. 施行された治療はまず血液浄化治療, IVIg, ステロイドパルスによって免疫治療が導入され, その

後は経口プレドニゾロンの内服を 1 mg/kg 体重/日より開始, 減量されているケースが多い. しかし一方で難治例も存在すると考えられる. 免疫介在性の自律神経障害を臨床的にうたがったばあいにはまず免疫治療 (IVIg, ステロイドパルス, 血液浄化治療) を考慮するというのも重要であろう. これらを first-line 治療と位置づけ, その後に免疫抑制剤などをもちいた維持治療を続ける複合的免疫治療の有効性が最近では報告されている<sup>4)</sup>. 当院で抗 gAChR 抗体陽性 AAG7 症例のうち経時的に臨床症状, 抗体活性をふくむ検査所見を追跡できた 5 症例では免疫治療により臨床症状, 検査所見が改善することが示されている. 抗 gAChR 抗体活性についても免疫治療に反応して経過しており, 自律神経症状や検査所見と平行に推移していることから同一症例において抗体活性は臨床経過を反映していると考えられる. 抗体陽性 AAG 症例の経過観察においては自律神経機能評価とともに抗 gAChR 抗体測定も重要であり, また疾患の経過および抗体の産生については self-limited なものではないと考えられた.

#### まとめ

AAG と他の一次性・二次性自律神経性ニューロパチー, 自律神経障害を呈する神経疾患とどのようなスペクトラム上の連続性があるか, が今後明らかにすべき課題であろう. 疾患によっては連続性がないことも可能性としてはありえるが, これを明確にしていくことは今後の重要な作業であり, その作業のなかで重要な役割を果たしえるのが抗 gAChR 抗体の測定と考えている.

\* 抗 gAChR 抗体測定のご案内: 長崎川棚医療センターホームページ (<http://nkmc.jp/>)

\* 抗 gAChR 抗体測定のお問い合わせ: 長崎川棚医療センター臨床研究部 (担当者: 中根俊成・樋口理) メールアドレス: [cru.kawatana@gmail.com](mailto:cru.kawatana@gmail.com)

謝辞: 本研究は厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究

事業「免疫性神経疾患に関する調査研究班」の援助によっておこなわれた。共同研究者である樋口理先生、松尾秀徳先生に深謝いたします。また本研究に血清サンプルを送付いただいた全国の先生方に謝意を表します。とくに詳細な臨床情報の提供、有意義なディスカッションをする機会を与えていただいた、古賀道明先生、神田隆先生（以上、山口大学神経内科）、清水潤先生、辻省次先生（以上、東京大学神経内科）、宇本麻衣子先生、村田顕也先生（以上、和歌山県立医科大学神経内科）、澤井 撰先生、桑原聡先生（以上、千葉大学神経内科）、芦田真士先生、中川正法先生（以上、京都府立医科大学神経内科）、鈴木隆先生（JA新潟厚生連上越総合病院）、國本雅也先生（済生会神奈川県病院）に深謝申し上げます。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

## 文 献

- 1) Vernino S, Adamski J, Kryzer TJ, et al. Neuronal nicotinic ACh receptor antibody in subacute autonomic neuropathy and cancer-related syndromes. *Neurology* 1998;50:1806-1813.
- 2) Vernino S, Low PA, Fealey RD, et al. Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *N Engl J Med* 2000;343:847-855.
- 3) Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, et al. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2011;69:418-422.
- 4) 古賀道明. 自律神経ニューロパチーの治療. *神経治療学* 2013;30:11-15.

## Abstract

### Autoimmune Autonomic Ganglionopathy

Shunya Nakane, M.D.<sup>1)2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Clinical Research, Nagasaki Kawatana Medical Center

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Nagasaki Kawatana Medical Center

Autoimmune autonomic ganglionopathy (AAG) is a disorder of isolated autonomic failure associated with antibodies to the nicotinic acetylcholine receptor of the autonomic ganglia resulting in severe autonomic dysfunction. The disorder is associated with and most likely caused by antibodies to gAChR. In this study, we attempted to develop a novel technique to detect antibodies that bind to gAChR. We established a simple in vitro system termed GLIP (gaussia luciferase-reporter immunoprecipitation), which can detect protein-protein interactions with high sensitivity and using no radioisotope. Using this new method, we extensively reviewed the case histories with current clinical and laboratory evaluations that include testing for antibodies to p3 and 34 subunits of gAChR in serum available from the time of symptom onset. Here, we describe 7 patients with gAChR autoantibody and autonomic dysfunction. Our observations also suggest that autoimmune-mediated impairment of autonomic function may be partially reversible. Six of 7 patients improved in response to immunotherapy (e.g. PP, IVMP, IVIg, and immunosuppressant drugs) with symptomatic therapy. We interpreted the improvement in clinical symptoms correlated with the decrease in the levels of anti gAChR antibodies in each case. Some patients with seropositive AAG respond to treatment with IVMP or PP or IVIg, although when used as a single agent, subsequent treatments are required in patients to maintain the improvement.

(*Clin Neurol* 2013;53:1071-1073)

**Key words:** autoimmune autonomic ganglionopathy (AAG), anti-ganglionic acetylcholine receptor antibody (anti-gAChR Ab), GLIP assay