

Autoimmune autonomic ganglionopathy と acute autonomic and sensory neuropathy

小池 春樹¹⁾ 祖父江 元¹⁾

要旨：ギランバレー症候群様の急性または亜急性の経過で自律神経障害が出現し、症状が完成するニューロパチーは、感覚障害と筋力低下の合併の程度によって、主に、1. 自律神経障害のみを呈するタイプ、2. 感覚障害を合併するタイプ、3. 感覚障害と運動障害を合併するタイプに分けられる。このうち1のタイプは、血清中の抗ganglionic acetylcholine receptor抗体が陽性となるばあいがあることが明らかになり、免疫性の機序が関与し、病変の主座が自律神経節にあると推測されることから、自己免疫性自律神経節障害（autoimmune autonomic ganglionopathy; AAG）という呼称がもちいられるようになってきている。一方、2のタイプは、急性の経過で重度の自律神経障害をきたすばあいが多く、急性自律性感覚性ニューロパチー（acute autonomic and sensory neuropathy; AASN）と呼ばれている。多くの例で先行感染をみとめ、剖検例では自律神経節と感覚神経節の神経細胞脱落がみられることから、AASNも免疫性の機序が関与した神経節障害と推測されている。

（臨床神経 2013;53:1326-1329）

Key words：急性自律性感覚性ニューロパチー、自律神経ニューロパチー、ギランバレー症候群、自己免疫性自律神経節障害

はじめに

ギランバレー症候群様の急性または亜急性の経過で自律神経障害が出現し、症状が完成する「特発性」ないしは「原発性」の自律神経ニューロパチーは、感覚障害と運動障害の合併の程度によって、少なくとも、自律神経障害のみを呈するタイプ、感覚障害を合併するタイプ、および感覚障害と運動障害を合併するタイプに分けられる¹⁾。自律神経障害のみを呈するタイプは、以前はpure pandysautonomia, acute pandysautonomia, acute panautonomic neuropathy, autoimmune autonomic neuropathy, またはidiopathic autonomic neuropathyなどとして報告されてきた¹⁾²⁾。近年、このような症例の約半数で血清中の抗ganglionic acetylcholine receptor (AChR)抗体が陽性となること明らかになり、免疫性の機序が関与し、病変の主座が自律神経節にあると推測されることから、自己免疫性自律神経節障害（autoimmune autonomic ganglionopathy; AAG）という呼称がもちいられるようになってきている³⁾。これに対して、感覚障害を合併するタイプは、急性の経過で重度の自律神経障害をきたす症例が多いため、急性自律性感覚性ニューロパチー（acute autonomic and sensory neuropathy; AASN）と呼ばれている⁴⁾。感覚障害と運動障害を合併するタイプに関しては、定義上、ギランバレー症候群との異同が問題となるものの、急性自律性感覚性運動性ニューロパチー（acute autonomic sensory and motor neuropathy）として報告

されている症例がある⁵⁾。

今回、これらの自律神経ニューロパチーの中から、AAGとAASNについて述べる。

自己免疫性自律神経節障害

（autoimmune autonomic ganglionopathy; AAG）

感覚障害と運動障害を有さず自律神経障害のみを呈するニューロパチーは、抗ganglionic AChR抗体が測定可能になって以来、純粋自律神経失調症（pure autonomic failure）のような変性疾患に類似した年単位の慢性の経過を呈する症例が存在することが明らかになった⁶⁾。抗ganglionic AChR抗体が陽性であった18例のAAGの検討では、発症年齢は60歳代であり、18例中8例は3ヵ月を超える慢性の経過を呈し、急性または亜急性の経過を呈した例にくらべて発症年齢が高かった（Table 1）⁷⁾。この抗体の測定が可能になる以前に報告されていた症例は、急性または亜急性で単相性の経過を呈した若年または中年発症の例が多かった¹⁾。男女比は、抗ganglionic AChR抗体陽性例では1:2と女性優位だが、陰性例ではほぼ1:1である⁸⁾。ギランバレー症候群と同様、上気道や腸管などの先行感染をみとめることがあるほか、ワクチン接種や外科的処置やインターフェロン療法などに関連して発症することもある¹⁾³⁾⁸⁾。

抗ganglionic AChR抗体陽性の典型例では交感神経系および副交感神経系の広汎な自律神経障害を呈する⁹⁾。起立性低

¹⁾ 名古屋大学神経内科〔〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65〕

（受付日：2013年6月1日）

Table 1 Comparison of autoimmune autonomic ganglionopathy and acute autonomic and sensory neuropathy.

	Autoimmune autonomic ganglionopathy	Acute autonomic and sensory neuropathy
Age of onset	Childhood to elderly (mean, sixth decades)*	Childhood to elderly (mean, second decades)**
Sex	Female preponderance*	Female preponderance**
Mode of progression	Acute to chronic	Acute
Non-neuropathic involvement	Central nervous system involvement and SIADH***	Central nervous system involvement and SIADH***
Presumed main lesion	Autonomic ganglia	Autonomic and sensory ganglia
Functional outcome	Good in some case, but residual deficits tend to remain	Poor, but some degree of recovery is expected for autonomic dysfunction
Associated autoantibodies	Anti-ganglionic acetylcholine receptor antibody	Not discovered

* Based on a previous study of typical autoimmune autonomic ganglionopathy with anti-ganglionic acetylcholine receptor antibody ⁷⁾.

** Based on a previous study of acute autonomic and sensory neuropathy ⁴⁾.

*** These manifestations have been reported in some of the patients. SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.

血圧による起立不耐性のほか、便秘・下痢・胸やけ・食欲不振などの消化器症状、尿閉、散瞳による羞明、角膜や口腔の乾燥、発汗異常、性機能障害などをみとめる。抗 ganglionic AChR 抗体の抗体価が高い例ほど広汎で重篤な自律神経障害を呈する傾向があるのに対し⁷⁾、抗体陰性例では限局した自律神経障害をきたす傾向がある⁹⁾。その他の症状として、咳嗽発作や精神症状などが報告されている¹⁾。脳炎や認知機能障害の合併も報告されており¹⁾⁹⁾、末梢の自律神経系に対する障害機序と同様の機序が中枢神経系にも働いている可能性が示唆されている²⁾。また、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone; SIADH) の合併も報告されている¹⁾。

自律神経障害に限局した典型例の生検腓腹神経では、抗 ganglionic AChR 抗体の有無にかかわらず、有髄線維は保たれているのに対し、交感神経節後線維の障害を示唆する無髄線維の減少がみられるばあいがある⁶⁾⁹⁾。罹病期間の短い例では、自律神経障害が高度であっても無髄線維が保たれる傾向があるのに対し、罹病期間の長い例では、高度な無髄線維の脱落をみとめる例が多い⁶⁾⁹⁾。

治療としては、血漿交換療法、免疫グロブリン大量静注療法、ステロイド療法などの他に、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、リツキシマブなどの有効性が症例報告のレベルではあるが示唆されている¹⁾²⁾⁹⁾。免疫治療の有効性は抗 ganglionic AChR 抗体陰性例でも報告されている⁹⁾¹⁰⁾。複数の治療が必要な難治例も多く報告されている¹⁾²⁾¹⁰⁾。また、対症療法として、重症筋無力症と同様、pyridostigmine などのアセチルコリンエステラーゼ阻害剤の有効性が示唆されている³⁾。

急性自律性感覚性ニューロパチー

(acute autonomic and sensory neuropathy; AASN)

急性発症の重度な自律神経障害と感覚障害を呈するが運動障害をみとめないニューロパチーは急性自律性感覚性ニューロパチー (acute autonomic and sensory neuropathy; AASN) として報告されてきた⁴⁾。発症年齢は幼児から高齢者まで幅

広いが、平均すると 20 歳台であり、男女比は 1 : 2 程度と女性に多い (Table 1) ⁴⁾。約 3 分の 2 の症例で上気道または腸管などの先行感染症状がみられる⁴⁾。先行感染症状の出現から 1, 2 日でニューロパチーを発症する例があり、潜伏期間は通常のギランバレー症候群とくらべて短い傾向がある¹⁾⁴⁾。

自律神経障害は病初期から広汎で重篤であるのに対し、感覚障害は病初期にはしびれや痛みのような表在感覚の障害がめだち、時間が経過すると深部感覚の障害が出現して感覚性運動失調をきたして重症化していく傾向がある⁴⁾。感覚障害は左右差がめだち、四肢の他に顔面や頭部や体幹にも出現する例が多い⁴⁾。また、痛みを訴える例が多い⁴⁾。咽頭部をふくめた気道全般の感覚脱失のために誤嚥性肺炎をきたす例も多い¹⁾⁴⁾。自律神経症状の中ではとくに、下痢や嘔吐や便秘 / 腹部膨満などの腹部症状を初期に強く訴える例が多く、麻痺性イレウスをきたすばあいも多い⁴⁾。その他の自律神経障害としては、起立性低血圧、尿閉、散瞳、発汗障害、性機能障害などがあり、いずれも重篤なばあいが多い¹⁾。自律神経障害と感覚障害以外の症状として、筋痛、発作性咳嗽、精神症状・性格変化、睡眠時無呼吸、乳汁漏出・無月経、SIADH などが報告されている¹⁾⁴⁾。

末梢神経伝導検査所見は感覚神経に限局した軸索障害型ニューロパチーの所見を呈する⁴⁾。生検腓腹神経病理所見は、臨床症状を反映し、感覚障害が表在感覚のみに限局した例では比較的大径有髄線維が残存しており、無髄線維もふくめた小径線維優位の神経線維脱落をみとめるのに対し、表在感覚と深部感覚がともに障害された例では大径有髄線維もふくめたすべての神経線維の高度な脱落をみとめる (Fig. 1) ⁴⁾。剖検例では後根神経節と交感神経節の神経細胞の高度な脱落をみとめる⁴⁾。これらの所見から、AASN は免疫性の機序が関与した感覚神経および自律神経の神経節障害 (ganglionopathy) であり、小型の神経節細胞から障害され、重症例では大型の神経節細胞の障害にいたると推測される。神経節が病変の主座であるという点は AAG と同様であるが、現在までのところ、病態に関連した自己抗体はみつからない¹⁾。

AASN では上気道炎などの先行感染を契機に発症する例が多いことから、ギランバレー症候群類似の何らかの自己免疫

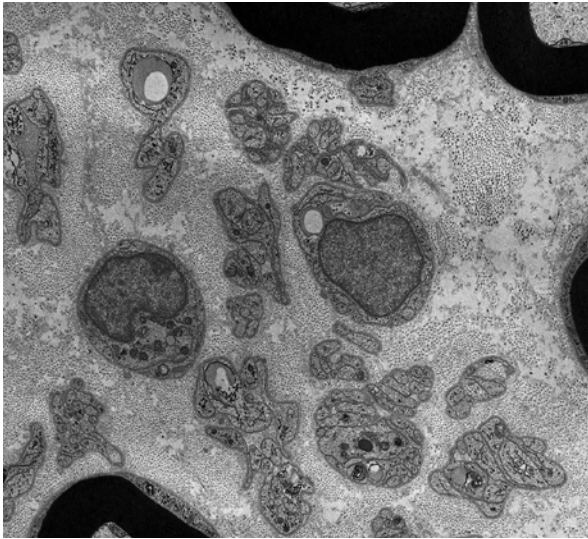


Fig. 1 Electron microscopic findings of the sural nerve biopsy specimens.

Unmyelinated fibers are severely reduced. Cross section. Uranyl acetate and lead citrate stain.

性の機序の関与が示唆されている¹⁾²⁾。免疫グロブリン大量静注療法、血漿交換療法、副腎皮質ステロイド療法などが施行されているが、有効性に関しては定まった知見はない¹⁾²⁾。AASNでは自律神経障害と感覚神経障害に関連した諸症状以外にも、重篤な発作性咳嗽、精神症状/性格変化、睡眠時無呼吸などに対する対処も重要であり、濃密な全身管理が必要となる例が多い¹⁾⁴⁾。とくに、性格変化と睡眠時無呼吸に関しては、深部感覚障害が高度な重症例に出現する傾向があり、治療の際に留意する必要がある⁴⁾。

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

文 献

- 1) Koike H, Watanabe H, Sobue G. The spectrum of immune-mediated autonomic neuropathies: insights from the clinicopathological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:98-106.
- 2) Koike H, Sobue G. The wide range of clinicopathological features in immune-mediated autonomic neuropathies. *Clin Exp Neuroimmunol* 2013;4:46-59.
- 3) Vernino S, Sandroni P, Singer W, et al. Invited Article: Autonomic ganglia: target and novel therapeutic tool. *Neurology* 2008;70:1926-1932.
- 4) Koike H, Atsuta N, Adachi H, et al. Clinicopathological features of acute autonomic and sensory neuropathy. *Brain* 2010;133:2881-2896.
- 5) Ohya K, Yasui K, Hasegawa Y, et al. Differential recovery in cardiac and vasomotor sympathetic functional markers in acute autonomic sensory and motor neuropathy: a case report. *Intern Med* 2013;52:497-502.
- 6) Koike H, Koyano S, Morozumi S, et al. Slowly progressive autonomic neuropathy with antiganglionic acetylcholine receptor antibody. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:586-587.
- 7) Klein CM, Vernino S, Lennon VA, et al. The spectrum of autoimmune autonomic neuropathies. *Ann Neurol* 2003;53:752-758.
- 8) Sandroni P, Vernino S, Klein CM, et al. Idiopathic autonomic neuropathy: comparison of cases seropositive and seronegative for ganglionic acetylcholine receptor antibody. *Arch Neurol* 2004;61:44-48.
- 9) Koike H, Hashimoto R, Tomita M, et al. The spectrum of clinicopathological features in pure autonomic neuropathy. *J Neurol* 2012;259:2067-2075.
- 10) Iodice V, Kimpinski K, Vernino S, et al. Efficacy of immunotherapy in seropositive and seronegative putative autoimmune autonomic ganglionopathy. *Neurology* 2009;72:2002-2008.

Abstract**Autoimmune autonomic ganglionopathy and acute autonomic and sensory neuropathy**Haruki Koike, M.D., Ph.D.¹⁾ and Gen Sobue, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

Autonomic neuropathies may occur primarily or secondarily to various underlying diseases. Primary autonomic neuropathies are divided into pure autonomic neuropathy, autonomic neuropathy with sensory impairment, and autonomic neuropathy with sensory and motor impairment based on the concomitance or absence of sensory or motor dysfunctions. Autoimmune autonomic ganglionopathy refers to a pure autonomic neuropathy, which typically affects both cholinergic and adrenergic functions. About a half of the patients with autoimmune autonomic ganglionopathy are positive for anti-ganglionic acetylcholine receptor antibodies. The mode of progression widely ranges from acute to chronic, including that mimicking pure autonomic failure. The number of unmyelinated fibers in the sural nerve biopsy specimens tends to decrease with the duration of disease become longer. Immunomodulatory treatments are suggested to be effective for autoimmune autonomic ganglionopathy. Acute autonomic and sensory neuropathy is characterized by autonomic and sensory impairment without motor dysfunction that reaches its nadir within a short period of time mimicking the progression of Guillain-Barré syndrome. The monophasic clinical course and frequent presence of a history of antecedent infections suggests a participation of immune mechanisms. The initial symptoms are those related to autonomic disturbance or superficial sensory impairment, while deep sensory impairment accompanied by sensory ataxia subsequently appears in some patients. Sural nerve biopsy specimens reveal small-fiber predominant axonal loss, and autopsy cases show neuronal loss in the thoracic sympathetic and dorsal root ganglia. Hence, small neurons in the autonomic and sensory ganglia may be affected in the initial phase and, subsequently, large neurons in the sensory ganglia are damaged in acute autonomic and sensory neuropathy.

(Clin Neurol 2013;53:1326-1329)

Key words: Acute autonomic and sensory neuropathy, Autonomic neuropathies, Guillain-Barré syndrome, Autoimmune autonomic ganglionopathy
