症例報告

多彩な精神症状, 自律神経障害を呈し, 抗自律神経節アセチルコリン 受容体抗体陽性で, 脳症と考えられた 84 歳女性例

大久保由希子¹⁾* 森アッティラ²⁾ 中山 智央¹⁾ 千葉 進¹⁾ 中根 俊成³⁾

要旨:症例は84歳女性. 無言無動を繰り返し,発話時は体が溶けるとの奇異な妄想があり,体位変換に関連しない著明な血圧変動,尿閉・便秘を認めた. 頭部 MRI上,特異所見はなく,髄液蛋白は軽度高値,細胞数は正常だった. 除外診断で,何らかの自己免疫性脳症を疑い,ステロイドパルス療法を施行し,精神症状・自律神経障害は改善した.後に抗自律神経節アセチルコリン受容体 (ganglionic acetylcholine receptor; gAChR) 抗体陽性が判明し,限定的ながら免疫療法が有効であったので,同抗体に関連する脳症の可能性も示唆された.同抗体陽性の脳症/脳炎の報告例は少なく,貴重な症例と考え報告した.

(臨床神経 2019:59:631-635)

Key words: 抗自律神経節アセチルコリン受容体抗体, 脳症, 精神症状, 自律神経障害

はじめに

神経型ニコチン性アセチルコリン受容体(nicotinic acetylcholine receptor; nAChR)の中で,自律神経節に存在する受容体に対する抗体である抗自律神経節アセチルコリン受容体(ganglionic AChR; gAChR)抗体は,自己免疫性自律神経節障害(autoimmune autonomic ganglionopathy; AAG)患者の約半数で陽性とされる $^{1/2}$. AAG では,近年,自律神経障害以外に,精神症状を中核とする中枢神経症状や感覚異常,内分泌異常など,多彩な症状を併発する症例が報告されている $^{3)-7}$. 今回,我々は,多彩な精神症状・自律神経障害を呈し,抗 gAChR 抗体陽性で,臨床的に脳症と考えられた症例を経験したので報告する.

症 例

症例:84歳 女性

主訴:話さない、動かない

既往歴:20歳代に産後うつで入院歴あり,58歳時糖尿病,高血圧.64歳時に左変形性股関節症で人工関節置換術,83歳時に心筋梗塞に対し経皮的冠動脈形成術を施行.

家族歴:類症なし.

内服薬:エナラプリルマレイン酸塩,アムロジピン,カルベジロール,アスピリン,ランソプラゾール,アトルバスタチン、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物.

前医入院前日まで、インスリンの自己注射(イノレット 30R、朝 20 単位、夕 6 単位)をしていた。

現病歴:2016年8月下旬,起床時から無動となり,意識はあるが発語しなくなった.介助にて立つことは可能だった.前医に入院,精神科で解離性障害が疑われた.9月上旬,Guillain-Barre 症候群疑いで免疫グロブリン大量療法 (intravenous immunoglobulin; IVIg)を開始されたが、排便後失神があり初回で中止となった.その2日後には尿閉となり、精査目的で同月中旬当院に転院した.

入院時現症:身長 145 cm, 体重 49 kg, BMI 23.3, 体温 37.1°C, 血圧 126/62 mmHg, 脈拍 60 回/分·整. SpO₂ 93%.

神経学的所見:意識は JCS-3,表情は硬く,開眼するも, 自発語はない.質問に対し蚊の鳴くような高調なトーンで返 答可能な時もある.自身の体が溶けるとの奇異な妄想あり. 脳神経系は異常なく,運動系は従命に応じないが四肢の自動 運動はあり.深部腱反射は両下肢で低下し,両側 Babinski 反 射は陽性,小脳系・感覚系は評価不能であった.自律神経系 は,排尿障害,便秘を認めたが起立性低血圧はなかった.

入院時検査所見:血液検査では, CRP 6.78 mg/dl, 白血球

(Received February 4, 2019; Accepted June 2, 2019; Published online in J-STAGE on September 28, 2019) doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001280

^{*}Corresponding author: 札幌西円山病院神経内科〔〒 064-8557 札幌市中央区円山西町 4 丁目 7-25〕

¹⁾ 札幌西円山病院神経内科

²⁾ 茨城リハビリテーション病院

³⁾ 熊本大学神経内科分子神経治療学寄附講座

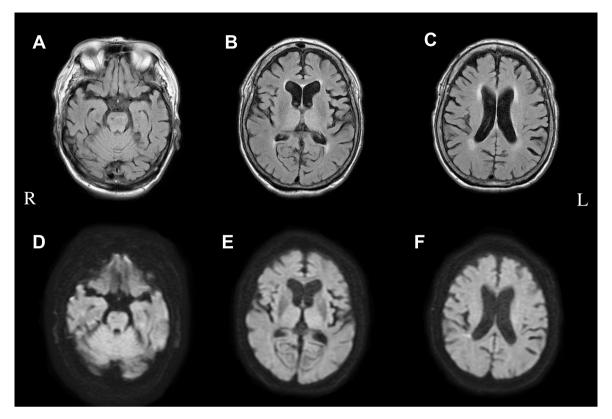


Fig. 1 Brain MRI on admission.

(A–C) Axial fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) images (1.5 T: TR 10,000 ms, TE 119.96 ms). (D–F) Axial diffusion-weighted images (1.5 T:TR 5,000 ms, TE 81.7 ms). These images showed old cerebral infarctions on the right pons (A, D) and hyper-intense lesions which are thought to be ischemic changes around both sides of the lateral ventricles (B, C). Some fresh small infarctions were observed near the right lateral ventricle (F).

13,100/ μ と高値であったが、転院時に併発していた肺炎の影響と思われ、後に正常化した.Hb 11.4 g/d/,Plt 21.1 × $10^4/\mu$ /,TP 6.1 mg/m/,Alb 2.8 mg/d/,BS 167 mg/d/,HbA1c 7.8,アンモニア 68 μ g/d/,FT $_3$ 1.06 μ g/m/(正常:2.3~4.00),FT $_4$ 1.85 ng/d/(同:0.9~1.70),TSH 0.364 μ IU/m/(同:0.5~5.00)であったが,甲状腺機能は,自然経過で正常化し,抗 TG 抗体,抗 TPO 抗体,抗 TSH-R抗体は陰性であった.抗核抗体,抗 SS-A/B 抗体,抗 GQ1b-IgG 抗体,抗 GM1-IgG 抗体,抗 AChR 抗体 もすべて陰性であった.

髄液検査は、初圧 $65 \text{ mmH}_2\text{O}$,無色透明,蛋白 42 mg/dl,糖 141 mg/dl,細胞数 $1/\mu$ (単核球 100%),IgG index 0.4,myelin basic protein,oligoclonal band は陰性,細胞診は Class I であった.

頭部 MRI では、右橋に陳旧性脳梗塞、両側脳室周囲に虚血性変化と思われる信号変化があり、右側脳室後角近傍に一部新鮮な小梗塞を認めた、辺縁系、扁桃体、側頭葉には異常所見はなかった(Fig. 1).

脳波は基礎波が8 Hz で明らかな突発波なし. 神経伝導検査上, 運動神経では, 脛骨神経で振幅 (mV) が右 1.88/1.90, 左 2.84/2.41, 速度 (m/s) が右 34.3, 左 34.0 と共に低下し, 感覚神経では, 正中神経で速度 (m/s) が右 40.9, 左 40.6, 尺骨神経で右 42.7, 左 40.3 と軽度低下があり, 両側腓腹神経は

導出不能であった。25年の糖尿病歴があり,糖尿病性末梢神経障害と考えられた。 CV_{R-R} は0.97(年齢予測値:1.296)と低下していた。

入院後経過 (Fig. 2): 発語がある時は, 「舌が溶けて食べら れない」「足が溶けて立てない」などの妄想があり、9月下旬 より体位変換に関連しない血圧変動(収縮期血圧で60~ 200 mmHg) が度々みられた. 発語や自動運動はある時とな い時があり、当初は身体表現性障害も疑われた. しかし、精 神症状に加え、排尿障害、著明な血圧変動などの自律神経障 害も著明であり、何らかの自己免疫性脳症を疑い、10月中旬 にステロイドパルス療法 (methylprednisolone; mPSL 1gを3 日間)を施行した. 血糖コントロールに難渋したが, 11月上 旬より、会話量が増え、血圧変動が少なくなり、排尿障害も 改善した. 11 月下旬ステロイドパルス療法2クール目を施行 した後の12月上旬には、会話が正常となり、改訂長谷川式簡 易知能評価スケール(HDS-R)は29点であった.翌年1月 に血清抗 gAChR 抗体が陽性との結果〔抗 α3 サブユニット抗 体 Antibody Index (AI) = 1.741, 抗 β4 サブユニット抗体 AI = 1.050(正常 AI = 1.000>)]を得た. 髄液抗 NMDAR 抗体(cellbased assay), 血清抗 VGKC 複合体抗体は共に陰性であった. なお、血清抗 GAD 抗体は低力価陽性であったが、緩徐進行1

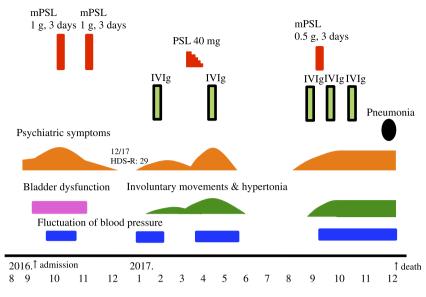


Fig. 2 Clinical course.

Although the initial steroid pulse and intravenous immunoglobulin therapies markedly improved both psychiatric and autonomic symptoms, they turned ineffective in subsequent recurrences. mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, IVIg: intravenous immunoglobulin, HDS-R: Hasegawa Dementia Scale-Revised.

型糖尿病の影響と考えた. 傍腫瘍症候群関連抗体は抗 Ma1 抗 体, 抗 Ma2 抗体, 抗 amphiphysin 抗体, 抗 CV2 抗体, 抗 Ri 抗体、抗 Yo 抗体、抗 Hu 抗体のいずれも血清・髄液とも陰性 であった。1月より再び、高調で絞り出すような発語異常や血 圧変動がみられ、2月には両足趾の振戦様不随意運動と下肢 の筋緊張異常が出現した. 脳症の再発を考え. 高血糖のリス クを考慮し、IVIgを施行した.一時改善が見られたものの、 3月下旬に再び増悪があり、プレドニゾロン 40 mg を開始し たが、効果なく、むしろ不安、興奮、幻覚など精神症状の増 悪を呈したため、プレドニゾロンは漸減中止とした、5月上 旬に IVIg を再度施行し、著明な改善がみられ、経過良好で あったが8月上旬に再度増悪し、IVIgを施行したが効果は乏 しく、ステロイドパルス療法(高血糖のリスクを考慮しmPSL 0.5gを3日間)、IVIgを繰り返し施行したが無効であった. 11月中に血漿吸着療法を試みたが、アナフィラキシーショッ クを併発し中止した. 以後, 敗血症, 肺炎の併発があり加療 したが、12月上旬に肺炎の悪化により死亡した.

考 察

本例は、血清抗 gAChR 抗体が陽性であったが、経過中、一貫して自律神経障害よりも精神症状を中核症状として ADL を障害しており、臨床的に AAG よりも脳症の病態を一義的に考える方が妥当と思われた.

AAG での自己免疫の標的となっている gAChR は、nAChR であり筋型と神経型に分類される 8)。神経型は8種類の α サブユニットと3種類の β サブユニットから成る5量体で、中枢と末梢で局在が異なるとされ、中枢では脳($\alpha4\beta2$ 、 $\alpha7$ など)

に、末梢では自律神経節(α 3 β 4 など)に存在する。自律神経節に存在する gAChR は二つの α 3 サブユニットと三つの β 4 サブユニットからなる 5 量体であり、抗 gAChR 抗体は AAG 患者の約半数で陽性とされる α 1 α 2.

AAG では、近年、自律神経障害以外に、精神症状などの中枢神経症状を併発する症例の報告が散見される $^{3)\sim7)}$. 2009 年 Hayashi らは、1975 年から 2008 年までに AAG と臨床的に診断された 29 症例中、41.4%に精神症状(感情不安定、幼稚、自己中心的、神経質、うつ、ヒステリーなど)があったことを報告し $^{3)}$ 、2016 年 Nakane らは、2012 年から 2016 年までに自施設で確認しえた抗 gAChR 抗体陽性の日本人 AAG 80 例の検討で、31%に精神症状を含む中枢神経症状を認めたと報告している $^{4)}$ が、詳細は明らかでなく、脳症 / 脳炎の併発についての言及はない。

抗gAChR 抗体陽性 AAG に合併した脳症/脳炎の臨床診断報告例は、検索した範囲で2例に限られる⁵⁾⁶⁾. 2009 年 Baker らは、抗gAChR 抗体陽性 AAG に対して IVIg、血漿交換を施行し、自律神経症状の改善後に歩行障害、錯乱、眼振、尿閉で脳症を発症した47歳女性を報告している⁵⁾. 脳症による症状は、その後の IVIg、血漿交換、ステロイドで改善し、α4 とα7nAchR に対する自己抗体がともに陽性であることが明らかになり、末梢と中枢神経系両者の nAChR に対する抗体が証明された AAG の最初の脳症例である.2016 年 Kuki らは、急性脳炎を伴った抗 gAChR 抗体陽性 AAG の 13 歳男児例で AAG 発症と同時に意識障害がみられ、MRI で両側尾状核、被殻、海馬、島皮質に異常信号を認め、ステロイドパルスと IVIg で改善したと報告している⁶⁾. 既報告例2例と本例の臨床像をまとめた(Table 1). 既報告例2例はいずれも、本例と異なり、

Case	Age	Sex	Course	Autonomic dysfunction	CNS involvements	Brain MRI	Therapy	Response
Baker et al. 2009	47	F	Autonomic dysfunction → CNS involvements	OH, constipation, sicca, anhydrosis	Gait unsteadiness, confusion, nystagmus	Several scattered T_2 hyperintensities in bilateral periventricular and subcortical white matter	mPSL, IVIg, PE	Complete response
Kuki et al. 2016	13	M	Coincidental autonomic dysfunction and CNS involvements	OH, bradycardia, dysuria, constipation, vomittng	Disturbance of consciousness	FLAIR images showed hyperintensities in bilateral caudate nuclei, putamen, hippcampus, insular cortex	mPSL, IVIg	Partial response
Present Case	84	F	CNS involvements → Autonomic dysfunction	Fluctuation of blood pressure, dysuria	Psychiatric symptoms, involuntary movements	Old cerebral infarctions in the right pons and periventricular hyperintense lesions on FLAIR	mPSL, IVIg	Partial response

Table 1 Case reports of patients with encephalopathy/encephalitis with positive anti-gAChR antibody.

gAChR: ganglionic AChR, CNS: central nervous system, OH: orthostatic hypotension, mPSL:methylprednisolone, IVIg: intravenous immunoglobulin, PE: plasama exchange, FLAIR: fluid attenuated inversion recovery.

起立性低血圧があり、再発の記載はなかった。また、2019年 Uenishi らは激しい妄想が先行し、後に起立性低血圧や排尿障 害などの自律神経症状が明らかとなり、抗 gAChR 抗体陽性 AAG の診断となった症例を報告している⁷⁾.

本例の臨床特徴として、1. 体位変換に関連しない著明な血圧変動、2. 日内・日差変動が著明な精神症状、不随意運動、自律神経障害が指摘される。1. に関しては、AAGにほぼ必須とされる起立性低血圧がなかったことから、本例は典型的なAAGと言い難い。2. に関しては、近年、自己免疫性脳症患者で時間や日によって変動する症状を呈することがむしろ特徴的とされ、注目されている⁹⁾、治療に関しては、当初、ステロイドパルスや IVIg が明らかに有効であったが、再発を繰り返すうちに無効になったのは、病勢が強くなったことも一因と推測された。また、全身状態が不良で、追加的に血液浄化療法や他の免疫抑制剤を使用しえなかったが、これらの有効性については否定されるものではなく、今後の症例の蓄積が必要である。

なお、抗 gAChR 抗体が自律神経節に加え、中枢神経にも直接作用するかは現時点では不明である。しかし、本抗体の標的分子の α 3、 β 4 サブユニットは側頭葉、嗅内野、海馬にも存在し、これら各部位に同抗体が作用する可能性は否定できない $^{8)}$. 一方、Baker らの報告例のように、抗 gAChR 抗体の他に、中枢神経に局在の強い抗 nAChR 抗体も同時に存在し、病態に関与している可能性も推測されており、今後のより詳細な解析が期待される。

まとめ

本例は抗gAChR抗体陽性の脳症と考えられ、特徴的な血圧変動や精神症状を含む神経症状の日内・日差変動が特異であった。因果関係は証明しえないものの、抗nAChR抗体関連疾患のスペクトラムに脳症が含まれる可能性を示唆する貴重な症例と考えられた。

謝辞:抗 VGKC 複合体抗体を測定して頂いた鹿児島大学神経内科 渡邊修先生と,傍腫瘍症候群関連抗体を測定して頂いた杏林大学神経 内科 内堀歩先生に深謝いたします.

※著者全員に本論文に関連し、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

- Vernino S, Low PA, Fealey RD, et al. Autoantibodies to ganglinonic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. N Engl J Med 2000;343:847-855.
- 2) 中根俊成, 安東由喜雄. 自己免疫性自律神経節障害. 医のあゆみ 2015:255:517-522.
- Hayashi M, Ishii Y. A Japanese case of autoimmune autonomic ganglinopathy (AAG) and review of AAG cases in Japan. Auton Neurosci 2009;146:26-28.
- Nakane S, Mukaino A, Maeda Y, et al. Extra-autonomic manifestations in autoimmune autonomic ganglinopathy:a Japanese survey. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017;88:367-368.
- Baker SK, Morillo C, Vernino S. Autoimmune autonomic ganglinopathy with late-onset encephalopathy. Auton Neurosci 2009;146: 29-32.
- 6) Kuki I, Kawawaki H, Okazaki S, et al. Autoimmune autonomic ganglinopathy in a pediatric patient presenting with acute encephalitis. Brain Dev 2016;38:605-608.
- Uenishi S, Takahashi S, Nakayama Y, et al. A case of autoimmune autonomic ganglionopathy with prolonged delirium. Asian J Psychiatr 2019;39:8-9.
- 8) 中根俊成, 安東由喜雄. アセチルコリン受容体に対する自己 抗体と脳炎・脳症. 日内会誌 2017;106:1571-1578.
- 9) 高嶋 博. 特集にあたって—自己免疫性脳疾患を見逃さない ために—. 神経治療 2016;33:7-8.

Abstract

A case of encephalopathy showing various psychiatric and autonomic symptoms with positive anti-ganglionic acetylcholine receptor (gAChR) antibody

Yukiko Ohkubo, M.D.¹⁾, Attila Mori, M.D.²⁾, Tomoo Nakayama, M.D.¹⁾, Susumu Chiba, M.D., Ph.D.¹⁾ and Shunya Nakane, M.D., Ph.D.³⁾

¹⁾Department of Neurology, Sapporo Nishimaruyama Hospital ²⁾Department of Neurology, Ibaraki Rehabilitation Hospital ³⁾Department of Molecular Neuroscience and Therapeutics, Kumamoto University Hospital

An 84-year-old woman developed spontaneous recurring mutism. During the periods in which she was able to speak, she described that she had a peculiar delusion where her body was melting away. She did not obey orders although she was able to move her limbs spontaneously. Severe fluctuations in blood pressure measurements were observed; they were unaffected by postural changes. She also had urinary retention and constipation. Her psychiatric and autonomic symptoms showed marked daily and diurnal fluctuations. The brain MRI showed no abnormality in the limbic system or temporal lobes. The cerebrospinal fluid showed slightly elevated protein with normal cells counts. This case was initially thought to be an encephalopathy of unknown etiology. On subsequent testings she was shown to have positive antiganglionic acetylcholine receptor (gAChR) antibodies. Although the initial steroid pulse and intravenous immunoglobulin therapies markedly improved both psychiatric and autonomic symptoms, they turned ineffective in subsequent recurrences. We were not able to treat her with plasmapheresis or with other immunisuppressive drugs because of her poor general status, thus their effectiveness could not be determined. Judging from her clinical course, in which immunotherapy was effective although somewhat limited, a possible involvement of an autoimmune mechanism was suspected; however, the exact pathogenesis remains undetermined. It is possible that in this case there may have been an involvement of the immune system and that the patient might have had an encephalopathy with anti-gAChR antibodies.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2019;59:631-635)

Key words: anti-ganglionic acetylcholine receptor (gAChR) antibody, encephalopathy, psychiatric symptoms, autonomic symptoms