

自己免疫性自律神経節障害

中根 俊成^{1)*}

要旨：自己免疫性自律神経節障害 (autoimmune autonomic ganglionopathy; AAG) は自律神経系が免疫異常の標的となる比較的新しい疾患概念である。本症では抗自律神経節アセチルコリン受容体抗体は病原性自己抗体として病態の鍵となる役割を果たす。本症は広範な自律神経症状以外に自律神経系外の症候 (中枢神経系障害, 感覚障害, 内分泌障害) や併存症 (膠原病, 腫瘍) を呈することが判ってきた。また, 中には消化管運動障害など極部分的な自律神経症状しか呈さないために診断困難である症例が存在する。多くの症例では複合的免疫治療によってコントロール可能となるが, 難治例もある。本稿では AAG とその関連疾患における自己抗体の役割から実臨床に関連する話題までを総説する。

(臨床神経 2019;59:783-790)

Key words：自己免疫性自律神経節障害, アセチルコリン受容体, 抗自律神経節アセチルコリン受容体抗体, 自律神経障害, 自己免疫性消化管運動障害

はじめに

自己免疫性自律神経節障害 (autoimmune autonomic ganglionopathy; AAG) は免疫異常が介在することにより広範な自律神経症状を呈する後天性疾患である。AAGにおける免疫異常の中核は血清中における抗自律神経節アセチルコリン受容体 (ganglionic acetylcholine receptor; gAChR) 抗体の存在である¹⁾²⁾。抗 gAChR 抗体は 1998 年に Mayo Clinic の Vernino らのグループによって発見され³⁾, 特発性自律神経ニューロパチー患者の約半数で検出されることが 2000 年に報告された⁴⁾。自律神経節に存在するアセチルコリン受容体に対する自己抗体が引き起こす疾患が判明したこの一連の発見を機に, 疾患名称に“ganglionopathy”という用語が入ったと考えられる。それまでは 1969 年 Young らが報告した“Pure pandysautonomia with recovery”を元に“acute pandysautonomia (APD)”など様々な名称で呼ばれ^{5)~7)}, 疾患概念としても Guillain-Barré 症候群 (GBS) に類似した病態と臨床像が考えられていた (Fig. 1)。本症の疾患概念, 本邦における Okada らの最初の報告を含めて病態研究に関する歴史的変遷や経緯の詳細については拙著を参照されたいが^{8)~16)}, これまでの諸賢の研究成果からは AAG は抗 gAChR 抗体が病原性自己抗体として作用する慢性神経免疫疾患である可能性が高い。本稿は AAG の臨床研究の現在地を俯瞰すべく, 1) 免疫異常の標的となる AChR の種類と局在, 2) 抗 gAChR 抗体とその測定, 3) AAG の自律神経症状, 4) AAG における extra-autonomic

manifestations, 5) AAG の治療, 6) AAG の臨床と研究における今後の課題, の順に進めていく。

1) 免疫異常の標的となる AChR の種類と局在

アセチルコリン (acetylcholine; ACh) はコリンアセチルトランスフェラーゼによってコリンとアセチル CoA から作られ, 自律神経や運動神経の末端から放出される神経伝達物質である。ACh は中枢・末梢神経系両方において重要な役割を果たし, 受容体としてはムスカリン性 ACh 受容体 (muscarinic ACh receptor; mAChR) とニコチン性 ACh 受容体 (nicotinic ACh receptor; nAChR) に大別される¹⁷⁾¹⁸⁾。両者は生体内分布, 生理学的および生化学的性質が異なる。nAChR については筋型, 神経型でこれまでに 17 種の構成サブユニットが知られ, それ毎に中枢および末梢の局在が異なる。筋型 nAChR は重症筋無力症の免疫標的となることがよく知られている¹⁹⁾。神経型 nAChR は 12 種のサブユニットによる多様な組み合わせが知られており, 中枢では $\alpha 4\beta 2$, 末梢特に自律神経節では $\alpha 3\beta 4$ によるヘテロメリックな構造が代表的である。gAChR (自律神経節に存在する nAChR) は後者の構造パターンであり, 交感・副交感神経系両方の自律神経節に存在する。末梢の各標的器 (瞳孔, 呼吸器系, 心血管系, 消化器系, 膀胱など) への節前・節後線維のシナプス伝達に関与しており, 抗 gAChR 抗体による機能的障害の標的となっている (Fig. 2)¹⁾²⁾²⁰⁾。

*Corresponding author: 熊本大学病院分子神経治療学寄附講座 (脳神経内科) [〒 860-8556 熊本市中央区本荘 1-1-1]

¹⁾ 熊本大学病院分子神経治療学寄附講座 (脳神経内科)

(Received August 14, 2019; Accepted August 27, 2019; Published online in J-STAGE on November 23, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneurolog-001354

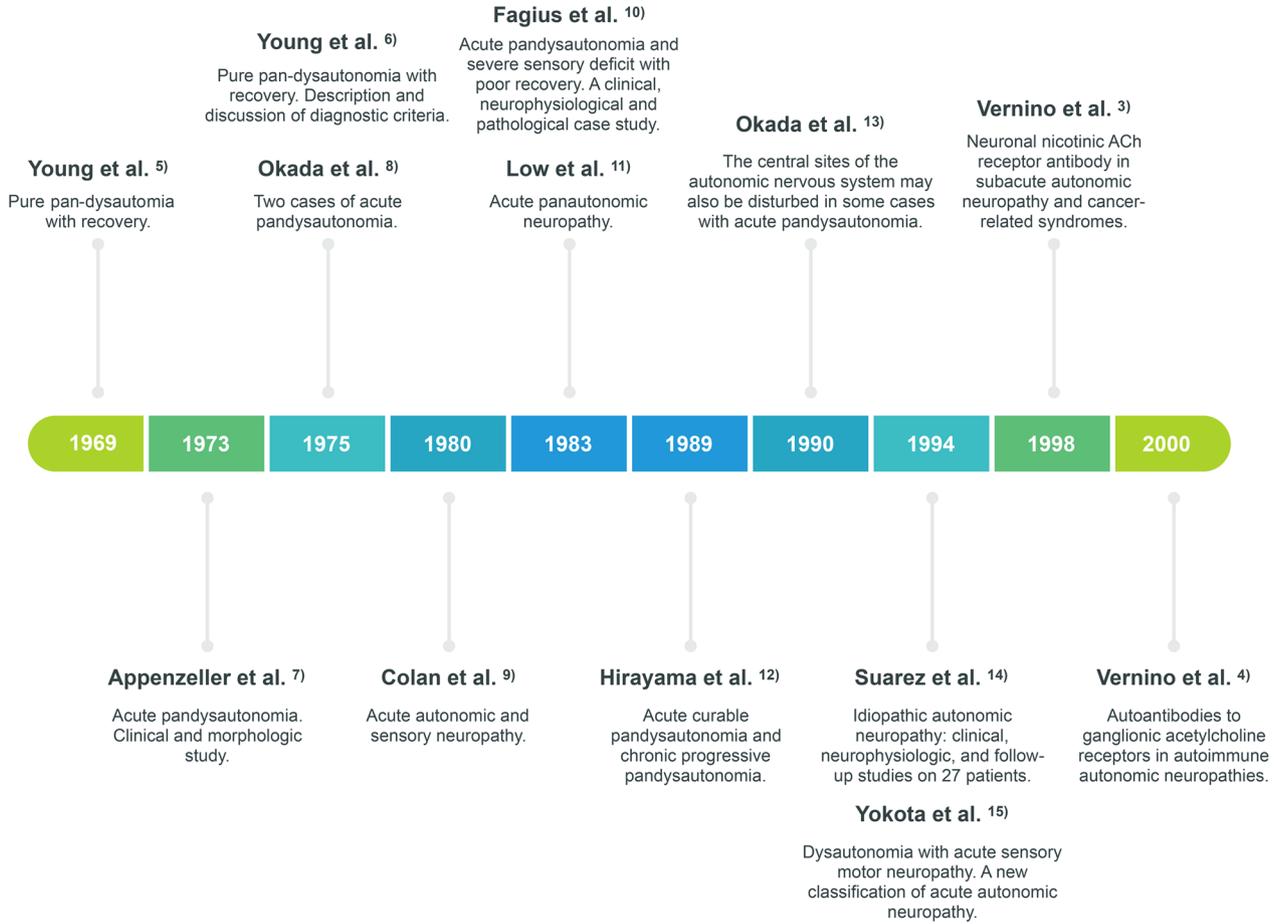


Fig. 1 Timeline: developments in autoimmune dysautonomia research.

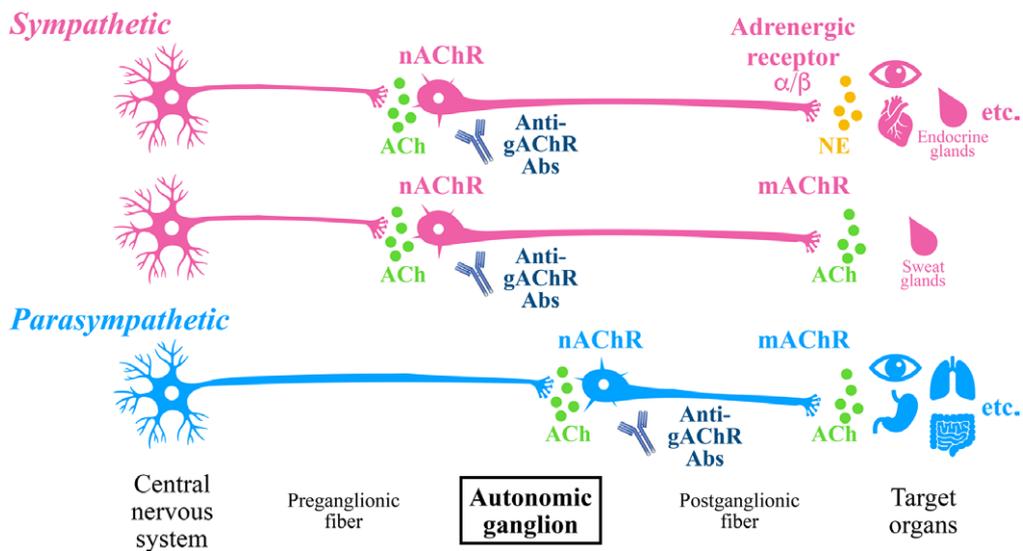


Fig. 2 Autonomic nervous system and the anti-gAChR autoantibodies.

m = muscarinic; n = nicotinic; Abs = autoantibodies; NE = norepinephrine; ACh = acetylcholine. Ganglionic synaptic transmission in sympathetic and parasympathetic nervous system is mediated by acetylcholine acting on nicotinic acetylcholine receptors. The postganglionic fibers extend to innervate target organs and release acetylcholine acting on muscarinic receptors (m) or norepinephrine acting on adrenergic receptors. The anti-gAChR autoantibodies (Abs) have the potential to physiologically block the ganglionic transmission in the autonomic nervous system.

2) 抗 gAChR 抗体とその測定

gAChR は自律神経節にある神経型 nAChR であり、その構成サブユニットの代表的パターンは $\alpha 3\beta 4$ である。我々はルシフェラーゼ免疫沈降システム (LIPS) による gAChR $\alpha 3$ サブユニットと $\beta 4$ サブユニットに対する抗体の測定系を 2012 年に確立した。2015 年、我々は LIPS による日本における AAG 疑い症例における抗 gAChR 抗体陽性率は 48% と報告した²¹⁾。これは Vernino らの報告とほぼ同じ陽性頻度であった⁴⁾。LIPS の特長は海洋性プラクトンであるカイアシ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²¹⁾。その手順は

1. ヒト AChR の $\alpha 3$ もしくは $\beta 4$ サブユニットと GL を融合させたりポーター分子をヒト培養細胞 293F に強制発現
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

となる。測定値の単位は RLU (relative luminescence unit) で表され、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。健康者サンプルを用いてのカットオフ値設定を行い、カットオフ値のごく近傍の値を示すことが既に確認されている AAG 患者血清を陽性コントロールとして、この数値で測定値を除いたものを A.I. (antibody index) として表記している。同時に測定した陽性コントロールの測定値を上回る場合のみ「陽性」と判定している（「陽性」の場合には A.I. では数値は 1.0 以上となる）。LIPS は感度よく自己抗体を検出できるシステムではあるが、現在の LIPS では抗原分子の全領域を使用しているため通常では抗原抗体反応できない細胞内領域も用いられていることになる。したがって何らかの場合によって細胞内領域に反応する抗体を検出している可能性も否定できない。LIPS による抗 gAChR 抗体測定系については現在のところは $\alpha 3$ サブユニットに対する自己抗体の検出感度は 50.0%、特異度は 100.0% であり、 $\beta 4$ サブユニットに対する自己抗体の検出感度は 10.0%、特異度は 100.0% である（いずれもカットオフ値を A.I. = 1.0 とした場合）¹⁶⁾。

3) AAG の自律神経症状

AAG の臨床経過は急性・亜急性から慢性まで幅広い。広範な自律神経障害をきたすが、頻度の高いものから順に述べると、起立不耐が約 90% と最多、起立性低血圧が約 80%、下部消化管症状（主に便秘）が約 70%、排尿障害（重症の場合、自己導尿もしくはカテーテル留置が必要）が約 60% と続き、他に発汗障害、眼球・口腔内の乾燥、が見られる²²⁾。発作性咳嗽も一部の症例で認める。

極部分的な自律神経障害しかきたさない症例もあり、こういった症状出現パターンを呈する場合には limited form of AAG といった考えかたが米国 Mayo Clinic より提示されている。その代表的存在が autoimmune gastrointestinal dysmotility (AGID) である。慢性偽性腸閉塞症 (chronic intestinal pseudo-obstruction;

CIPO), gastroparesis などの一部が AGID に含まれるとする動きがある²³⁾。CIPO は抗 gAChR 抗体など自己抗体との関連が以前より示唆されていることから^{24)~27)}、我々も消化器内科医と協力して調査を行った。抗 gAChR 抗体陽性 AAG において重度の消化管運動障害としてアカラシアなどの食道機能障害、gastroparesis、麻痺性イレウスを呈する症例を約 10% に認め、逆にアカラシアおよび CIPO 症例群においても抗 gAChR 抗体陽性を示すケースが存在した。免疫治療によって消化管運動障害を制御できる可能性を示す症例も経験しており²⁸⁾、本疾患については消化器疾患領域の医師との臨床と研究における協力が不可欠である。

体位性頻脈症候群 (postural orthostatic tachycardia syndrome; POTS) や後天性特発性全身性無汗症 (acquired idiopathic generalized anhidrosis; AIGA) なども抗 gAChR 抗体陽性の場合には AAG の limited form である可能性を考慮する必要がある。しかし POTS についてはその疾患概念が確立された時期から pandysautonomia の軽症型である可能性、他の自律神経障害 (腸管運動障害、発汗障害) を伴っている可能性を指摘されていることから他の自律神経ドメインの症候に関する問診、診察、検査が必須である²⁹⁾³⁰⁾。POTS においてはその自己免疫基盤が近年議論されており^{30)~33)}、我々の検討においても POTS において約 20% の抗 gAChR 抗体陽性症例が存在し、発症年齢、他の自律神経障害の出現頻度、自己免疫疾患の合併頻度において抗体陰性症例と差異があることを報告している³⁴⁾。無汗症については初診医が皮膚科医であることも多く、発汗障害が前景に立つ AAG 症例などは脳神経内科受診がなされていない可能性も高い³⁵⁾³⁶⁾。皮膚科と脳神経内科の診療協力、情報の共有が必要な疾患である。

このように limited form of AAG においても自律神経障害を潜在的に広範に持っている可能性があり、今後、limited form という概念を再考する必要がある。また逆に AAG 症例が必ず自律神経症状の全てを呈する訳ではなく、症状出現のヴァリエーションがなぜ生じるのか解明の努力が必要である。

4) AAG における extra-autonomic manifestations

AAG については自律神経系外の臨床症状が存在することを我々は以前から報告している³⁷⁾。Extra-autonomic manifestations (EAM) は AAG の約 80% に認め、中枢神経症状 (主に脳症状)、感覚障害、内分泌障害、併存疾患として免疫疾患と腫瘍を念頭に置く必要がある (Fig. 3)。

①中枢神経症状 (主に脳症状): 抑うつ傾向、性格変化 (情緒不安定、行動の幼児化など)、認知機能障害などを併発する症例を集積している。これらは診療の支障となる場合も経験されており、AAG に由来するものか、元来の性格傾向など偶然の併存か、全く別の病態によるものか、未解明である。診療にあたった医師へのアンケート調査からは、併発が確認されており、Okada は早い時点から APD における精神症状や中枢神経病変など先進的な臨床的検討を行っており¹³⁾³⁸⁾、日本における AAG 症例のメタアナリシス (実際には acute pandysautonomia として報告されている症例も含めての検討)

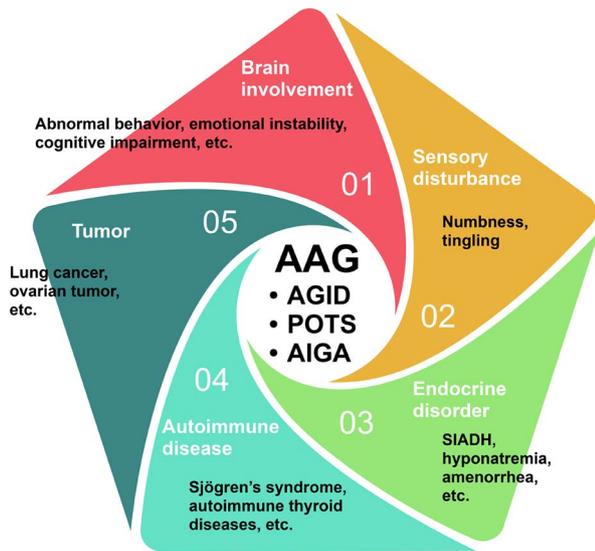


Fig. 3 AAG and extra-autonomic manifestations.

AAG = autoimmune autonomic ganglionopathy; AGID = autoimmune gastrointestinal dysmotility; POTS = postural orthostatic tachycardia syndrome; AIGA = acquired idiopathic generalized anhidrosis; SIADH = syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. AAG is a clinical entity with a broad spectrum that has etiological correlations with gAChR Abs. We observed that brain involvement, sensory disturbances, endocrine disorders, autoimmune disease, and tumor were frequent among seropositive patients with AAG as extra-autonomic manifestations.

では精神症状をきたしやすいとする報告もある³⁹⁾⁴⁰⁾。我々の調査結果はこれまでの日本からの報告に連なるものと考えられる。

②感覚障害：自覚的な四肢末端のしびれをしばしば訴える。自律神経障害プラス感覚障害の存在によって「急性自律感覚ニューロパシー (acute autonomic sensory neuropathy; AASN)」と診断されるケースも少なくないが、岡田は1989年の段階ですでにこの異同について論じている⁴¹⁾。AAGとAASNは感覚障害の質、免疫治療への反応性など違いがあるが、実臨床の場合において「自覚的感覚障害を伴うAAG」の場合にAASNとされる場合も少なくないことから、これまでの論考を大切にしつつAAGとAASNの両者が同じスペクトラム上にあるのか検討が必要である⁴²⁾。

③内分泌障害：抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone; SIADH) を含む低ナトリウム血症、無月経などの併発をこれまでの調査で認めた。Okadaらが最初に報告した日本のAPD症例などで低ナトリウム血症あるいはSIADHは指摘されている⁸⁾⁴³⁾⁴⁴⁾。脳室周囲器官 (視床下部や下垂体など) には自律神経系や神経内分泌系の中核が存在し、恒常性維持に必要なシステムが備わっている。脳室周囲器官は自らが分泌するホルモンなどの物質を全身に運ぶ必要があるため血液脳関門が発達していない。神経免疫疾患において内分泌障害を併発することは稀ではなく、抗体がアクセスしやすい環境の存在が推測される。

④併存疾患：自己免疫疾患など免疫異常を基盤とする疾患群が一定の割合で合併し、シェーグレン症候群など膠原病の併存は我々の調査でも高頻度に認められた^{45)~48)}。腫瘍では卵巣腫瘍や肺癌が多い傾向であった²²⁾。併存疾患については自己免疫をバックグラウンドとする疾患同士の併存、もしくは傍腫瘍性神経症候群としてAAGを惹起している機序も考えられる⁴⁹⁾。

以上、EAMについてその推測される病態を論じた。APDと呼ばれていた時代から日本における症例報告でもEAMと思われる症状の発現には着目がなされてきた^{8)13)38)~40)}。nAChR α 3および β 4サブユニットは自律神経節だけでなく大脳、視床下部、後根神経節、小脳など中枢・末梢を問わず神経系に広く発現する¹⁸⁾。抗gAChR抗体陽性症例においてはnAChR α 3/ β 4サブユニット発現部位の症状が出現する可能性が考えられる。各組織におけるバリアの有無と自己抗体の組織へのアクセス、そのプロセスにおける免疫担当細胞の働きを検討する必要がある。nAChRはコリン作動系ニューロンの伝達だけではなくドパミン・フォーメーション、炎症のコントロール、視床下部-下垂体-副腎軸の活動性への関与が知られており、精神症状との関連も密接とされる⁸⁾。我々は抗gAChR抗体陽性で脳症が前景に立つ症例を経験したが⁵⁰⁾、脳において高度に発現している他のサブユニット (α 4, α 7) に対する自己抗体が出現した脳症症例が米国から報告されている⁵¹⁾。 α 3/ β 4サブユニット以外のnAChRサブユニットに対する自己抗体同時出現の可能性も否定できず、その検出系樹立が急務である。

5) AAG の治療

AAGの治療に関してはこれまでにエビデンスのある試験は存在しない。しかし各種免疫治療やコリンエステラーゼ阻害薬の有効性が報告されている²⁰⁾⁵²⁾。

①免疫治療：免疫グロブリン大量静注療法、単純血漿交換、ステロイドパルス治療を最初に行うべき介入治療 (=ファーストライン) の選択肢として挙げることが多い⁵²⁾⁵³⁾。その後は寛解維持のために経口プレドニゾンや免疫抑制剤などの投与 (=セカンドライン) の有効性が報告されており⁵⁴⁾、このような複合的免疫治療が推奨される (Fig. 4)。難治例も存在し、海外からは難治例に対するリツキシマブの効果が報告されている⁵⁵⁾。本邦では同薬の使用は容易ではなく、それよりむしろ難治例については免疫抑制の程度を見極めつつ辛抱強く治療を継続することが肝要である。免疫介在性の自律神経障害を疑った場合、抗gAChR抗体未測定あるいは陰性であっても免疫治療を考慮することも重要である⁵⁶⁾。

②対症療法：ピリドスチグミンについてVerninoらは唾液分泌や腸管運動への効果を報告しており、起立性低血圧や起立不耐に対してもその試験的投与を検討しているが、効果については限定的とされている²⁰⁾。しかし自律神経障害についてドメイン別症状に対するアプローチ、治療法を試すことは重要である⁵⁷⁾。対症療法の選択については各治療の有効性を検証する努力が必要と言えよう。

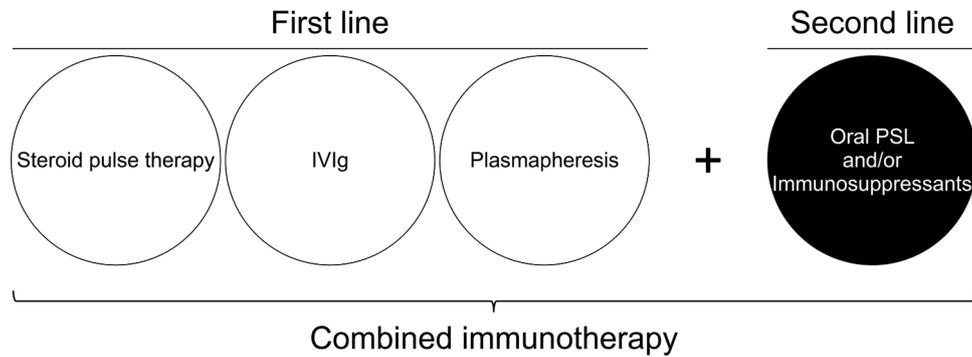


Fig. 4 Immunotherapy in the patients with AAG.

IVIg = intravenous immunoglobulin; PSL = prednisolone. Combined immunotherapy consisted of any first-line treatment (IVMP and/or IVIg and/or plasmapheresis) and second-line treatment. Several reports have indicated that combined immunotherapy are often effective; however, the optimal combinations and order of treatments remain unclear.



Fig. 5 Enhanced cooperation among physicians.

Encourage cooperation and interaction among physicians and researchers, including through joint research, in order to accelerate translational research that can be applied to address the common clinical and other challenges we face.

6) 終わりに：AAGの臨床と研究における今後の課題

AAGの疾患概念は比較的新しく、また本邦で自己抗体の測定が開始されて7年が経過した。この7年間、我々は臨床像の調査を中心に研究を進めてきたが、その中で取り組むべき課題が見えてきた。下記のように整理したい。

①診療上の課題：AAGは多様な自律神経症状を呈するが、際立つ症状によっては脳神経内科が初診医にならない可能性も大きい。またEAMについては複数の診療科の関わりが必要である (Fig. 5)。AAGは脳神経内科と他の専門領域との診療協力が必須な疾患であり、疾患に対して共通した認識を持つためにも診断基準や治療指針の策定を急ぐ必要がある。

②社会的課題：本邦におけるAAG患者数など正確な疫学情報は不明であり、全国調査が必要である。診断基準作成によるAAGを正確に診断できていくシステム構築と共に指定難病制度など本症に罹患する患者が社会的アシストを受けられる体制も必要である。これまでの抗体測定依頼数や症例の

コンサルト数からはこの抗体測定そのもののニーズは非常に高く、医療者と一般市民双方への疾患の啓発活動が重要である。尚、抗gAChR抗体測定は本稿執筆時点(2019年7月)では保険収載されていない点にも言及しておきたい。

③トランスレーショナルリサーチにおける課題：抗gAChR抗体のHLA拘束性については既に報告したが、今後はAAG多数症例での検証が必要であり、病態とそれに合致した治療を考える上ではIgGサブクラス解析の結果が待たれる。また難治例、小児例、seronegative AAG症例についてはその臨床的特徴の把握に加えて、免疫学的機序の解析や新規自己抗体の探索が必要となろう⁵⁸⁾⁵⁹⁾。動物モデル研究はこれまでVerninoらMayo Clinicグループが能動免疫モデルと疾患移送モデルの成立を報告している^{60)~62)}。動物モデルの解析は病理学的検討を含め、AAGの基礎研究を進展させる可能性があり、我々も能動免疫モデルについて検証作業の最中である。

抗gAChR抗体とAAGについて、課題は山積している。特

に臨床面では「(自覚的に)自律神経症状はないが、(他覚的に)自律神経障害がある」という症例をきちんと把握するためには自律神経機能検査を含む全国調査がまずは必要である。研究面では膠原病各種、自己免疫性脳炎やGBSなど他の免疫疾患における自律神経障害の出現メカニズムにおいて本抗体の関与について検討を計画している⁶³⁾。AAGにおける臨床研究の最大の焦点は抗gAChR抗体の病原性である⁶⁴⁾。

AAGは上述の通り、他の診療科との協力が必要な「内科医として総合力が必要な疾患」である。一方、歴史は長くないがAPDと称されてきた時代から日本の神経学に関わる臨床医が取り組んできた疾患であり、AAGおよび関連疾患の臨床研究を国内外のneurologistと協力して突き詰めたい。

謝辞：抗gAChR抗体測定ご依頼を頂きました全国の先生方に心より深謝申し上げます。AAGの臨床研究を共に行い、折に触れてディスカッションを頂きました向野晃弘先生、山川誠先生、渡利菜里先生(熊本大学)、安東由喜雄先生(長崎国際大学)、川上純先生(長崎大学)、樋口理先生、前田泰宏先生、松尾秀徳先生(長崎川棚医療センター)、これまでアドバイス頂いた先生方、共同研究をして頂いた先生方、熊本大学と長崎川棚医療センターにおける血清検体管理に尽力頂いたスタッフの皆様感謝いたします。

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

文 献

- Wang Z, Low PA, Jordan J, et al. Autoimmune autonomic ganglionopathy: IgG effects on ganglionic acetylcholine receptor current. *Neurology* 2007;68:1917-1921.
- Vernino S, Hopkins S, Wang Z. Autonomic ganglia, acetylcholine receptor antibodies, and autoimmune ganglionopathy. *Auton Neurosci* 2009;146:3-7.
- 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.
- 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.
- Young RR, Asbury AK, Adams RD, et al. Pure pan-dysautonomia with recovery. *Trans Am Neurol Assoc* 1969;94:355-357.
- Young RR, Asbury AK, Corbett JL, et al. Pure pan-dysautonomia with recovery. Description and discussion of diagnostic criteria. *Brain* 1975;98:613-636.
- Appenzeller O, Kornfeld M. Acute pandysautonomia. Clinical and morphologic study. *Arch Neurol* 1973;29:334-339.
- Okada F, Yamashita I, Suwa N. Two cases of acute pandysautonomia. *Arch Neurol* 1975;32:146-151.
- Colan RV, Snead OC 3rd, Oh SJ, et al. Acute autonomic and sensory neuropathy. *Ann Neurol* 1980;8:441-444.
- Fagius J, Westerberg CE, Olsson Y. Acute pandysautonomia and severe sensory deficit with poor recovery. A clinical, neurophysiological and pathological case study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:725-733.
- Low PA, Dyck PJ, Lambert EH, et al. Acute panautonomic neuropathy. *Ann Neurol* 1983;13:412-417.
- Hirayama K. Acute curable pandysautonomia and chronic progressive pandysautonomia. *Bull Osaka Med Coll* 1989;35:113-117.
- Okada F, Shintomi Y. The central sites of the autonomic nervous system may also be disturbed in some cases with acute pandysautonomia. *Arch Neurol* 1990;47:127-128.
- Suarez GA, Fealey RD, Camilleri M, et al. Idiopathic autonomic neuropathy: clinical, neurophysiologic, and follow-up studies on 27 patients. *Neurology* 1994;44:1675-1682.
- Yokota T, Hayashi M, Hirashima F, et al. Dysautonomia with acute sensory motor neuropathy. A new classification of acute autonomic neuropathy. *Arch Neurol* 1994;51:1022-1031.
- Nakane S, Mukaino A, Higuchi O, et al. Autoimmune autonomic ganglionopathy: an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother* 2018;18:953-965.
- Hurst R, Rollema H, Bertrand D. Nicotinic acetylcholine receptors: from basic science to therapeutics. *Pharmacol Ther* 2013;137:22-54.
- 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.
- Cetin H, Vincent A. Pathogenic mechanisms and clinical correlations in autoimmune myasthenic syndromes. *Semin Neurol* 2018;38:344-354.
- Vernino S, Sandroni P, Singer W, et al. Invited article: Autonomic ganglia: target and novel therapeutic tool. *Neurology* 2008;70:1926-1932.
- Nakane S, Higuchi O, Koga M, et al. Clinical features of autoimmune autonomic ganglionopathy and the detection of subunit-specific autoantibodies to the ganglionic acetylcholine receptor in Japanese patients. *PLoS One* 2015;10:e0118312.
- 中根俊成, 渡利菜里, 安東由喜雄. 抗自律神経節アセチルコリン受容体抗体と自己免疫性自律神経節障害. *Brain Nerve* 2018;70:383-393.
- Dhamija R, Tan KM, Pittcock SJ, et al. Serologic profiles aiding the diagnosis of autoimmune gastrointestinal dysmotility. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:988-992.
- Di Nardo G, Di Lorenzo C, Lauro A, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction in children and adults: diagnosis and therapeutic options. *Neurogastroenterol Motil* 2017;29:e12945.
- Bernardi MP, Warrier S, Lynch AC, et al. Acute and chronic pseudo-obstruction: a current update. *ANZ J Surg* 2015;85:709-714.
- Kraichely RE, Farrugia G, Pittcock SJ, et al. Neural autoantibody profile of primary achalasia. *Dig Dis Sci* 2010;55:307-311.
- Hubball AW, Lang B, Souza MA, et al. Voltage-gated potassium channel (K(v) 1) autoantibodies in patients with chagasic gut dysmotility and distribution of K(v) 1 channels in human enteric neuromusculature (autoantibodies in GI dysmotility). *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:719-728.
- Mukaino A, Minami H, Isomoto H, et al. Anti-ganglionic AChR antibodies in Japanese patients with motility disorders. *J Gastroenterol* 2018;53:1227-1240.
- Schondorf R, Low PA. Idiopathic postural orthostatic tachycardia syndrome: an attenuated form of acute pandysautonomia? *Neurology* 1993;43:132-137.

- 30) Benarroch EE. Postural tachycardia syndrome: a heterogeneous and multifactorial disorder. *Mayo Clin Proc* 2012;87:1214-1225.
- 31) Wang XL, Ling TY, Charlesworth MC, et al. Autoimmune-reactive IgGs against cardiac lipid raft-associated proteins in patients with postural orthostatic tachycardia syndrome. *Transl Res* 2013;162:34-44.
- 32) Li H, Yu X, Liles C, et al. Autoimmune basis for postural tachycardia syndrome. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000755.
- 33) Blitshteyn S. Autoimmune markers and autoimmune disorders in patients with postural tachycardia syndrome (POTS). *Lupus* 2015;24:1364-1369.
- 34) Watari M, Nakane S, Mukaino A, et al. Autoimmune postural orthostatic tachycardia syndrome. *Ann Clin Transl Neurol* 2018; 5:486-492.
- 35) Yoshifuku A, Yoneda K, Sakiyama Y, et al. Case of autoimmune autonomic ganglionopathy manifesting anhidrosis. *J Dermatol* 2017;44:1160-1163.
- 36) Kato K, Namiki T, Yokozeki H. Acquired anhidrosis in a case of autoimmune autonomic ganglionopathy. *J Dermatol* 2017;44: e36-e37.
- 37) Nakane S, Mukaino A, Maeda Y, et al. Extra-autonomic manifestations in autoimmune autonomic ganglionopathy: a Japanese survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:367-368.
- 38) Okada F. Psychiatric aspects of acute pandysautonomia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1990;240:134-135.
- 39) 松林公蔵. 中枢障害が示唆された acute idiopathic pandysautonomia の 1 例. *自律神経* 1987;24:457-461.
- 40) Hayashi M, Ishii Y. A Japanese case of autoimmune autonomic ganglionopathy (AAG) and a review of AAG cases in Japan. *Auton Neurosci* 2009;146:26-28.
- 41) 岡田文彦. Acute pandysautonomia と acute autonomic and sensory neuropathy. *北海道医学雑誌* 1989;64:4-9.
- 42) 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.
- 43) 畑 俊一, 嘉手納成之, 河口義憲ら. 起立性低血圧を主徴とする autonomic insufficiency の 4 症例—疾患概念, 障害部位および内分泌学的検討—. *最新医学* 1980;35:2532-2543.
- 44) 福田光成, 森本武彦, 松田博ら. 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) を伴った急性特発性汎自律神経失調症の 1 例. *脳と発達* 1995;27:41-46.
- 45) Mandl T, Hammar O, Theander E, et al. Autonomic nervous dysfunction development in patients with primary Sjogren's syndrome: a follow-up study. *Rheumatology* 2010;49:1101-1106.
- 46) Bienias P, Cieurzyński M, Glińska-Wielochowska M, et al. Heart rate turbulence assessment in systemic sclerosis the role for the detection of cardiac autonomic nervous system dysfunction. *Rheumatology* 2010;49:355-360.
- 47) Mukaino A, Nakane S, Higuchi O, et al. Insights from the ganglionic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol* 2016;26:708-715.
- 48) Maeda Y, Nakane S, Higuchi O, et al. Ganglionic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with autoimmune diseases including primary biliary cirrhosis. *Mod Rheumatol* 2017;27: 664-668.
- 49) McKeon A, Lennon VA, Lachance DH, et al. Ganglionic acetylcholine receptor autoantibody: oncological, neurological, and serological accompaniments. *Arch Neurol* 2009;66:735-741.
- 50) Kuki I, Kawawaki H, Okazaki S, et al. Autoimmune autonomic ganglionopathy in a pediatric patient presenting with acute encephalitis. *Brain Dev* 2016;38:605-608.
- 51) Baker SK, Morillo C, Vernino S. Autoimmune autonomic ganglionopathy with late-onset encephalopathy. *Auton Neurosci* 2009;146:29-32.
- 52) Iodice V, Kimpinski K, Vernino S, et al. Immunotherapy for autoimmune autonomic ganglionopathy. *Auton Neurosci* 2009; 146:22-25.
- 53) Schroeder C, Vernino S, Birkenfeld AL, et al. Plasma exchange for primary autoimmune autonomic failure. *N Engl J Med* 2005;353:1585-1590.
- 54) Winston N, Vernino S. Recent advances in autoimmune autonomic ganglionopathy. *Curr Opin Neurol* 2010;23:514-518.
- 55) Gupta A, Harris S, Vernino S, et al. Rituximab-based therapy and long-term control of autoimmune autonomic ganglionopathy. *Clin Auton Res* 2015;25:255-258.
- 56) Iodice V, Kimpinski K, Vernino S, et al. Efficacy of immunotherapy in seropositive and seronegative putative autoimmune autonomic ganglionopathy. *Neurology* 2009;72: 2002-2008.
- 57) 道園久美子, 有村公良. 急性自律性感覚性ニューロパチーの治療. *神経内科* 2009;71:584-588.
- 58) Golden EP, Bryarly MA, Vernino S. Seronegative autoimmune autonomic neuropathy: a distinct clinical entity. *Clin Auton Res* 2018;28:115-123.
- 59) 渡利菜里, 中根俊成, 向野晃弘ら. 抗自律神経節アセチルコリン受容体抗体陽性の幼小児期・思春期の症例に関する臨床像解析 [会]. *神経免疫学* 2017;22:89.
- 60) Vernino S, Low PA, Lennon VA. Experimental autoimmune autonomic neuropathy. *J Neurophysiol* 2003;90:2053-2059.
- 61) Vernino S, Ermilov LG, Sha L, et al. Passive transfer of autoimmune autonomic neuropathy to mice. *J Neurosci* 2004;24: 7037-7042.
- 62) Low PA, Dyck PJ, Lambert EH, et al. Acute panautonomic neuropathy. *Ann Neurol* 1983;13:412-417.
- 63) Nakane S, Higuchi O, Hamada Y, et al. Ganglionic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 2016;295-296:54-59.
- 64) Drachman DB. Autonomic "myasthenia": the case for an autoimmune pathogenesis. *J Clin Invest* 2003;111:797-799.

Abstract**Autoimmune autonomic ganglionopathy**Shunya Nakane, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾Department of Molecular Neurology and Therapeutics, Kumamoto University Hospital

Autoimmune autonomic ganglionopathy (AAG) is an acquired immune-mediated disorder of widespread autonomic failure. Approximately half of the patients with AAG have the autoantibodies against the neuronal nicotinic acetylcholine receptor (AChR) in autonomic ganglia. These ganglionic AChR antibodies have the potential to mediate the synaptic transmission in sympathetic, parasympathetic, and enteric ganglia. Therefore, seropositive AAG patients exhibit various autonomic symptoms. Extra-autonomic manifestations (coexistence with brain involvement, sensory disturbance, endocrine disorders, autoimmune diseases and tumors) are present in many patients with AAG. The nicotinic AChRs comprise a family of abundantly expressed ligand-gated cation channels found throughout the central and peripheral nervous systems. Moreover, limited manifestations of autoimmune dysautonomia including autoimmune gastrointestinal dysmotility are newly recognized clinical entity. Although combined immunomodulatory therapy is beneficial for almost all patients with AAG, several case reports of some AAG patients with small benefit exist. This review focuses on the recent progress in the clinical approaches of AAG and its related disorders involving the role of autoantibodies and clinical practice.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2019;59:783-790)

Key words: autoimmune autonomic ganglionopathy (AAG), acetylcholine receptor (AChR), anti-ganglionic acetylcholine receptor (gAChR) antibody, autonomic dysfunction, autoimmune gastrointestinal dysmotility (AGID)
