



5年以上経過を追えた自己免疫性自律神経節障害の3例

黒野 裕子^{1)*} 鳥飼 裕子¹⁾ 原 一¹⁾²⁾
 岡村 正哉¹⁾ 國本 雅也³⁾

要旨：5年以上経過を追えた抗自律神経節アセチルコリン受容体抗体陽性で自己免疫性自律神経節障害 (autoimmune autonomic ganglionopathy, 以下 AAG と略記) と診断された3例の経過を報告する。1例目は20代女性で慢性経過の羞明・便秘・無月経を認めたと、血漿交換後、症状は緩解した。感冒を契機に一度再発したが、2度の妊娠による悪化はなかった。2例目は60代男性で急性の起立性低血圧 (orthostatic hypotension, 以下 OH と略記) と精神症状で発症した。再燃を繰り返し治療に難渋したが、経過8年時、特に原因なく状態が安定した。3例目は80代女性で慢性経過の OH で再燃を繰り返した。経過中、OH による転倒で大腿骨を骨折し歩行困難となった。AAG の長期観察例の報告は少なく、臨床経過を観察する上で貴重と考え報告する。

Key words：自己免疫性自律神経節障害、自律神経障害、長期経過観察

はじめに

自己免疫性自律神経節障害 (autoimmune autonomic ganglionopathy, 以下 AAG と略記) は治療しうる自律神経障害として近年注目されており、病原性自己抗体と考えられている抗自律神経節アセチルコリン受容体 (ganglionic acetylcholine receptor, 以下 gAChR と略記) 抗体は本症の約半数で陽性になる¹⁾²⁾。AAG の発症様式は急性～慢性まで様々で³⁾、発症年齢は小児～高齢まで幅広い⁴⁾。臨床症状では広範な自律神経障害を呈することが一般的だが、障害の程度が不均一であったり部分的であったりすることも多い⁵⁾。また自律神経外症状として中枢神経障害・感覚障害・内分泌障害を合併することもあり、それらは疾患の多様性をもたらしている。

今回我々は長期経過を追えた AAG 3 例を経験した。いずれの症例も初回治療に奏効するも再燃し、長期の免疫治療を要した。また、AAG の再燃判断は、後遺症の変動や自律神経の生理的変動、精神症状の合併により容易ではなかった。自律神経特有の経過観察の困難さも踏まえ臨床経過を報告する。

症 例

症例 1：26 歳、女性

主訴：便秘・羞明

既往歴：20 歳以降無月経であり、多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovarian syndrome, 以下 PCOS と略記) と診断されていた。

現病歴：22 歳頃から排便が数日に 1 回となり便秘を自覚した。24 歳時、左眼で近いものがみえにくく、戸外にでた際に強いまぶしさを感じるようになった。25 歳時、浣腸をしないと便がでなくなった。26 歳時、眼科で左眼の Adie 瞳孔と重度の便秘を指摘され、自律神経障害疑いで当院紹介となった。

入院時神経学的所見：運動系・感覚系に異常を認めなかった。腱反射はすべて消失していた。右眼縮瞳、左眼は散瞳し対光反射・近見反射で緩徐に縮瞳した。便秘・頻尿あり。

検査所見：一般採血、免疫学的検査及び神経伝導検査で異常を認めなかった。自律神経検査では CV-RR 1.24% (20～29 歳 lower limit 2.46%) と低下を認め、0.125%ピロカルピン点眼で左眼の過敏性縮瞳の所見を得た。Head-up Tilt (HUT) 検査で臥位血圧 108/58 mmHg 脈拍 68/分が tilt up 3 分後には 75/32 mmHg 脈拍 77/分と収縮期血圧 30 mmHg 以上の低下を認めた。Tilt up 前後の血漿ノルアドレナリン (NAd) 値は安静時 60 pg/ml と低い数値であったが、tilt up 後は 160 pg/ml で反応は良好であった。発汗テスト (ラップフィルム法) では分節性の無汗部位を認めた。胸腹部 CT 等の画像検査で異常を認めなかった。また、ホルモン値、エコー所見結果から PCOS の診断基準を満たしていることを確認した。

*Corresponding author: 済生会神奈川県病院脳神経内科 [〒 221-0821 神奈川県横浜市神奈川区富家町 6-6]

¹⁾ 済生会神奈川県病院脳神経内科

²⁾ ウェルケアはら脳神経内科

³⁾ くにもとライフサポートクリニック

(Received July 18, 2022; Accepted August 29, 2022; Published online in J-STAGE on October 26, 2022)

臨床神経 2022;62:860-864

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001793

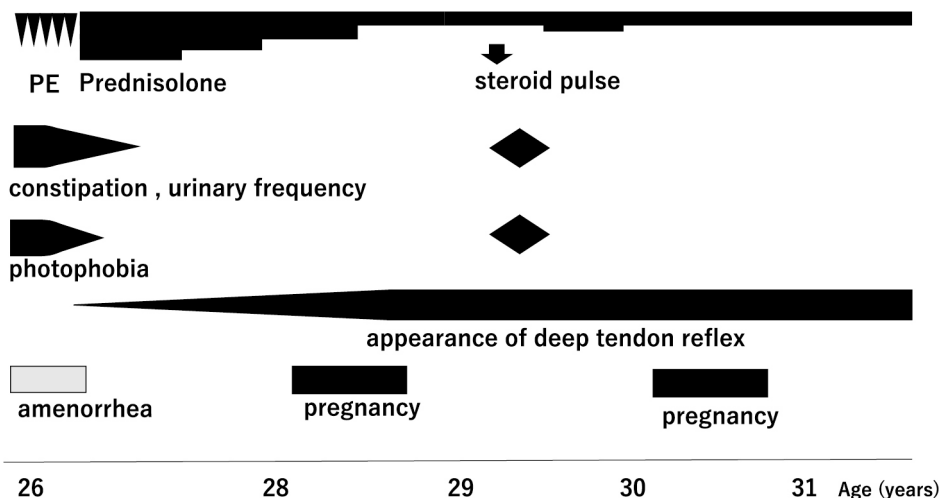


Fig. 1 Clinical course of case 1.

She had a chronic history of photophobia, constipation and amenorrhea. These symptoms almost improved after PE. It relapsed once after a cold. There was no recurrence during the two pregnancies. PE: plasma exchange.

経過：臨床経過を示す (Fig. 1). 交感・副交感神経系の広範な障害を認め抗 gAChR 抗体が陽性 (本論文内の抗 gAChR 抗体は全てカイアシルシフェラーゼ免疫沈降法にて測定²⁾) であったことから AAG と診断した。単純血漿交換後、Prednisolone (PSL) 30 mg/日の内服を開始したところ速やかに症状は軽快した。自律神経検査では CV-RR は 3.62% に改善したが、HUT 検査及び発汗テストでは治療前後に変化を認めなかった。また、6 年前からの無月経が血漿交換後すぐに再開した。ステロイド漸減し PSL 2 mg であった 29 歳時、感冒を契機に左眼の羞明と便秘が出現し再燃と判断した。ステロイドパルス 1 クール施行後に PSL 10 mg に増量したところ、症状は速やかに消失した。以降の再燃は認めていない。なお、28 歳及び 30 歳時に 2 度の妊娠を経験したが、妊娠中及び産後に症状の悪化を認めなかった。31 歳時、転居のため転医した。

症例 2 : 60 歳, 男性

主訴 : 失神

既往歴 : 特記事項なし。

現病歴 : 某年 7 月, 仕事中に意識を失い転倒した。他院に入院したが, 入院中も失神を頻繁に繰り返した。起立性低血圧 (orthostatic hypotension, 以下 OH と略記) が疑われ, 昇圧剤や立位訓練を中心にリハビリをするも頻回な失神のため退院目途がたたなかった。発症 4 か月後に当院に転院した。先行感染なし。

入院時神経学的所見 : 脳神経系・運動系・感覚系に異常を認めなかった。立位時や排尿・排便後等に頻回に失神し, その際に橈骨動脈を触知しなかった。便秘・頻尿・勃起不全を認めた。

検査所見 : 一般採血・免疫学的検査・神経伝導検査に異常所見を認めなかった。自律神経検査では CV-RR 1.14% (60~

69 歳 lower limit 1.25%) と低下していた。HUT 検査は傾斜が緩い 50° で施行し, 臥位血圧 140/80 mmHg 脈拍 53/分が tilt up 後には 95/64 mmHg 脈拍 65/分と高度な血圧低下を示した。Tilt up 前の血漿 NAd 値は 130 pg/ml で tilt up 後は 190 pg/ml と反応を認めた。発汗テスト (ラップフィルム法) では顔面や腹部に斑状の発汗低下部位を認めた。胸腹部 CT で異常を認めない。

経過 : 臨床経過を示す (Fig. 2)。急性発症の起立性低血圧が主体の自律神経障害と考えた。また, 転院時より血圧低下を伴わない偽失神を認め, 精神面では幼児化が出現した。自分を 3 歳といい家族を含めた周囲の人を認識せず, 文字を理解できないと訴えた。髄液・脳波・頭 MRI は正常であった。これらの精神症状はその後の症状把握の上で大きな問題となった。初回の抗 gAChR 抗体はボーダーラインとの結果であったが, 臨床症状から AAG である可能性を考え intravenous immunoglobulin 療法 (IVIG) をおこなったところ, OH は軽快し, 精神症状は改善傾向を示したため, AAG と診断した。なお, HUT 検査や CV-RR は治療前後で変化を認めなかった。初回は後療法をせずに経過をみたところ, 初回治療後 2 か月で再燃した。再度抗体を測定したところ抗 gAChR 抗体陽性と判明した。血漿交換後, PSL 30 mg/日を開始したが, 症状は約 3 か月毎に再燃し, IVIG を繰り返した。次第に OH というよりも体位性頻脈症候群及び神経調節性失神の様相をきたした。免疫抑制剤を併用するも効果なく中止し, PSL は少量で持続しながら効果のある IVIG を中心におこなった。偽失神は再燃時に悪化する傾向を認めたが, 幼児化は初期ほど重症化することはなく次第に改善し 63 歳以降ほぼみられなくなった。68 歳時, 特に誘因なく失神とすべての精神症状がほぼ消失した。以降, 1 年以上再発なし。

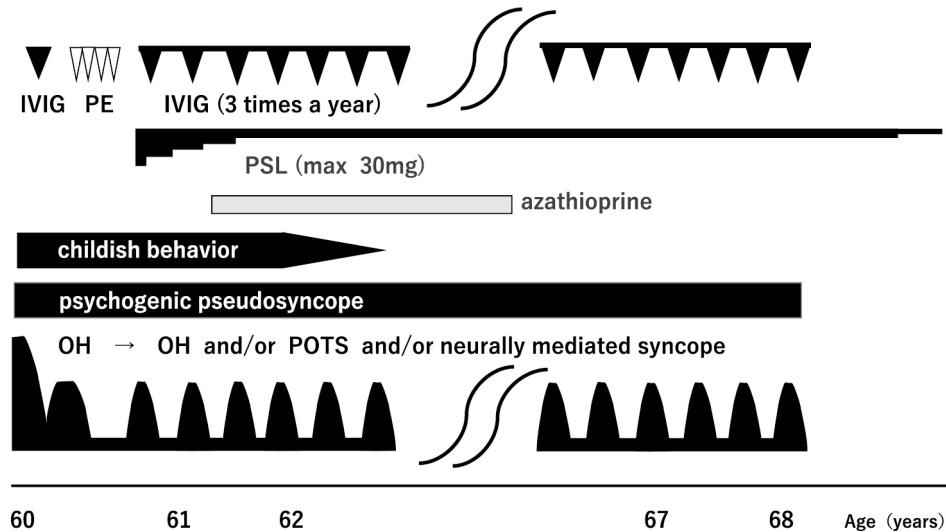


Fig. 2 Clinical course of case 2.

He had an acute onset of OH and psychological symptoms. Although IVIG was effective, it recurred frequently. However, all the symptoms eight years after the onset without particular reasons. IVIG: intravenous immunoglobulin, PE: plasma exchange, PSL: prednisolone, OH: orthostatic hypotension, POTS: postural orthostatic tachycardia syndrome.

症例3：81歳，女性

主訴：失神

既往歴：高血圧。

現病歴：某年8月頃から立ちくらみを自覚した。同時期より汗をかかなくなり，便秘と下痢を繰り返すようになったが気にする程ではなかった。11月頃から意識消失を伴う転倒を複数回繰り返すようになり受診，その時のHgb値は正常であった。翌1月貧血と黒色便があり，胃潰瘍による消化管出血の診断で入院した。治療1か月後，循環血液量が保たれているにも関わらず，座位で収縮期血圧が60前後まで低下する状態が持続するため当科紹介となった。

入院時神経学的所見：脳神経系・運動系・感覚系に異常を認めなかった。重度OHのため端坐位をとることができなかった。皮膚の乾燥や軽度の便秘及び頻尿傾向にはあったが，年齢を考慮すると極端なものではなかった。

検査所見：一般採血・免疫学的検査及び神経伝導検査に臨床的に問題となる異常を認めなかった。自律神経検査ではCV-RRは脈不整のため検査できなかった。HUT検査で臥位血圧156/92 mmHg 脈拍85/分がtilt up後には86/63 mmHg 脈拍90/分となり高度な血圧低下を認めた。Tilt up前の血漿Nad値は安静時230 pg/mlと年齢に比し低く，tilt up後は260 pg/mlと反応不良であった。胸腹部CTで膵管内乳頭粘液性腫瘍を認めた。

経過：臨床経過を示す (Fig. 3)。消化管出血後であったことから循環血液量が減少している状態を否定できず補液をしつつ昇圧剤を開始し，生活面では日中の弾性ストッキング着用や夜間のセミファーラー位を指導した。しかし改善がないことから，抗gAChR抗体を測定したところ陽性と判明しAAGと診断した。IVIG後，症状はすみやかに軽快し，OHは残存

するものの独歩可能となり退院した。また，症状は軽快したが，HUT検査では治療前後に変化を認めなかった。初回治療から約2か月後に再燃し再び失神を繰り返すようになったため，再度IVIGを施行しPSL 15 mg/日を開始した。その後も再燃を繰り返しIVIGやステロイドパルスを数回施行し，中途よりアザチオプリンを追加した。82歳時，右被殻出血を発症した。臥位高血圧や血圧乱高下が誘因になったと考えられた。退院時，施設入所のためアザチオプリンを中止し，PSLを減量せざるを得なかった。その後，施設退所したが，83歳時，OHによる転倒で大腿骨頸部を骨折した。骨折後は，ほぼ車いすの生活になり結果的に失神回数は減少した。84歳時，症状の改善を期待しIVIGを施行したが生活状況を変えるほどの効果はなかった。現在，初回治療より6年経過したが，高度な血圧乱高下は存在しているものの車椅子で生活が可能なが持続している。

考 察

3例とも急性期の免疫治療は奏効したが，いずれの症例も再発を認め，再燃時の急性期治療に加えて長期のステロイド内服や免疫抑制剤を必要とした。AAGの長期経過を観察した症例報告は少なく，再燃の頻度は不明であるが，少数の既報告からは再燃は多いものと推測される。一方で，単相性の症例も報告されており，これらの機序は再発性と異なるものと考えられる。特に，急性・亜急性発症AAGの中には，数日～数週間でpeakに達し自然に軽快する例があり，ギラン・バレー症候群と同様の一過性の自己障害性免疫機序が生じているものと推測される。先行感染³⁾・予防接種・炎症・小手術などが発症契機となったAAGの報告があり，このような例

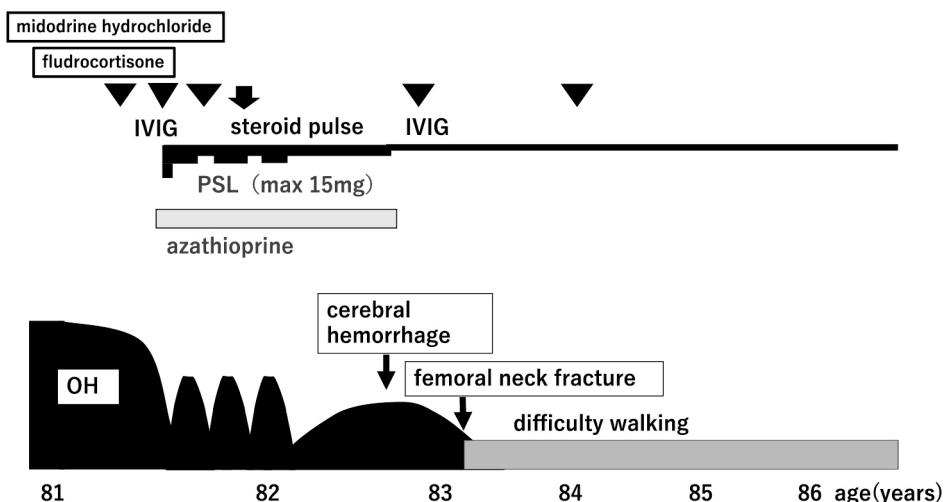


Fig. 3 Clinical course of case 3.

She had a chronic history of OH. IVIG was effective but AAG recurred repeatedly. During the course, cerebral hemorrhage and femoral neck fracture were caused by blood pressure fluctuations due to AAG. OH: orthostatic hypotension, IVIG: intravenous immunoglobulin, PSL: prednisolone.

では単相性経過になる可能性もあると考えられる。つまり発症契機・様式と経過には関連があることも推察されるが、2例目は急性発症でも再燃を繰り返していることから、発症様式等に関わらず長期に経過をみていくことは重要である。

また、AAGの長期経過をみるにあたり、再燃判断の困難さが大きな課題であった。原因として自律神経症状が再燃指標として使いにくい点にある。AAGは後遺症を残すことが多い上に⁶⁾、自律神経症状そのものに変動があることから後遺症の範疇なのか再発なのかを見極めることが難しい。1例目は羞明と便秘、2, 3例目はOHが主な自律神経症状であるように、AAGでは便秘やOHが中核症状となりやすい³⁾。両者ともに生理的に変動しやすい指標であり、高齢者ではさらにその傾向が顕著になることから、特に高齢者の再燃判断は容易ではないと考えられる。

二つ目の理由は、AAGに精神症状が合併しやすい点である。Nakaneらは179名のAAGのうち精神障害を含む中枢神経障害を59名に認め、その内、パーソナリティ障害（異常行動・情動不安定・落ち着きのなさ等）は18名であったとしている³⁾。本例の2例目は幼児化及び偽失神を伴っており、AAG再燃時には偽失神も悪化し再燃判断を混乱させた。ストレス等に伴う偽失神の可能性も否定できないが、症状消失以降は偽失神も全くみられなくなったことからAAGに伴う症状であった可能性が高いと考えている。このような精神症状を合併したAAGは再燃判断を困難にさせる原因になりうる。

最後に抗体測定を頻回にできない点があげられる。自律神経障害の重症度と抗体力価との相関については相反する報告^{3)7)~9)}があり結論づけられていない。しかしながら、個人における疾患活動性や治療効果とは相関する¹⁾¹⁰⁾¹¹⁾と考えられており、抗体陽性AAGでは自律神経の再燃の参考になると考えられる。現時点では、抗体測定は保険収載されておら

ず、頻回に測定することは現実的には難しい。自律神経障害の再燃の捉えにくさを考えると、抗体測定がより簡便にアクセスできるようになることが望ましい。

また、臨床面では、1例目のPCOSと診断されていた無月経が、血漿交換後にすみやかに再開し、その後自然妊娠した点は興味深い。PCOSは生殖年齢の5~10%を占める頻度の高い疾患で、排卵障害による月経異常をきたす。原因は不明であるが、一つの原因として自己免疫機序があげられ、各種自己抗体が陽性になりやすく¹²⁾、特に自己免疫性甲状腺疾患の合併が多いことで知られている¹³⁾。軽症では自然妊娠することもあるが、本例のような重症例では治療介入なしに妊娠することは通常なく、月経再開及び妊娠は免疫治療が奏効した結果と考えられる。一方、AAGでも無月経例は存在しており³⁾、未解明な部分は多いが自律神経中枢側の関与が疑われている¹⁴⁾。本例の無月経の原因として、PCOSの影響はわずかでAAGに伴うものであった可能性やPCOSの無月経に免疫治療が奏効した可能性が考えられるが、PCOSについては免疫治療をおこなった報告がなく、推測の域をでない。また、AAGとPCOSが偶然合併していたのか、関連するような病態があるのかという点については検討する必要がある。今後の症例集積が待たれる。

結 語

AAGは再燃する疾患であることを念頭に、初期治療後も注意深い経過観察が必要である。また、再燃の指標が難しく、抗体測定が容易にできるようになることが望まれる。

謝辞: 上記3症例の抗gAChR抗体は長崎川棚医療センターで測定していただきました(倫理委承認番号2011-21)。中根俊成先生、樋口理先生及び関連スタッフの皆様へ深謝いたします。

※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、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Nakane S, Mukaino A, Higuchi O, et al. A comprehensive analysis of the clinical characteristics and laboratory features in 179 patients with autoimmune autonomic ganglionopathy. *J Autoimmun* 2020;108:102403.
- 4) Yamakawa M, Watari M, Torii K, et al. gAChR antibodies in children and adolescents with acquired autoimmune dysautonomia in Japan. *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8:790-799.
- 5) 山川 誠, 中根俊成. 自己免疫性自律神経節障害 : 10 の課題. *末梢神経* 2021;32:38-46.
- 6) Tajzoy E, Mukherjee S, Vernino S. Autonomic ganglia neuronal density and synaptic structure in chronic experimental autoimmune autonomic ganglionopathy. *Arch Neurol* 2011;68:540-541.
- 7) Vernino S, Low PA, Lennon VA. Experimental autoimmune autonomic neuropathy. *J Neurophysiol* 2003;90:2053-2059.
- 8) Li Y, Jammoul A, Mente K, et al. Clinical experience of seropositive ganglionic acetylcholine receptor antibody in a tertiary neurology referral center. *Muscle Nerve* 2015;52:386-391.
- 9) Gibbons CH, Freeman R. Antibody titers predict clinical features of autoimmune autonomic ganglionopathy. *Auton Neurosci* 2009;146:8-12.
- 10) Schroeder C, Vernino S, Birkenfeld AL, et al. Plasma exchange for primary autoimmune autonomic failure. *N Engl J Med* 2005;353:1585-1590.
- 11) 中根俊成. 自己免疫性自律神経節障害. *autoimmune autonomic ganglionopathy*. *臨床神経* 2013;53:1071-1073.
- 12) Mobeen H, Afzal N, Kashif M. Polycystic ovary syndrome may be an autoimmune disorder. *Scientifica (Cairo)*. 2016;2016:4071735.
- 13) Romitti M, Fabris VC, Ziegelmann PK, et al. Association between PCOS and autoimmune thyroid disease: a systematic review and meta-analysis. *Endocr Connect* 2018;7:1158-1167.
- 14) 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.

Abstract

Over 5 years follow-up of three cases of autoimmune autonomic ganglionopathy

Hiroko Kurono, M.D.¹⁾, Yuko Torikai, M.D.¹⁾, Hajime Hara, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾,
Masaya Okamura, M.D.¹⁾ and Masanari Kunimoto, M.D., Ph.D.³⁾

¹⁾ Department of Neurology, Saiseikai Kanagawaken Hospital

²⁾ Wellcare Hara Neurology Clinic

³⁾ Kunimoto Life Support Clinic

We report the clinical course of three cases of anti-ganglionic acetylcholine receptor (gAChR) antibody positive autoimmune autonomic ganglionopathy (AAG) that have been followed for over 5 years. In all three cases, the symptoms improved by acute treatment, but ultimately relapsed. The first case was a female in her 20s who had a chronic history of photophobia, constipation and amenorrhea. The symptoms almost disappeared by plasma exchange, and menstruation resumed. During the course, it relapsed once after a cold. There was no recurrence of AAG during the two pregnancies. The second case was a male in his 60s who visited a hospital for the acute onset of orthostatic hypotension (OH) and psychological symptoms (infantilization and psychogenic pseudosyncope). Although IVIg was effective, it recurred frequently and was difficult to treat. However, all the symptoms disappeared eight years after the onset without any particular reasons. The third case was a female in her 80s who had a chronic history of OH. Acute treatment was effective, but AAG recurred repeatedly. Additionally, it was difficult to judge relapse because of the residual sequelae. During the course, cerebral hemorrhage due to supine hypertension or short-time blood pressure variability and femoral neck fracture caused by OH occurred. She eventually became a wheelchair. This report is clinically important because there are few reports of long-term follow-up of AAG.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2022;62:860-864)

Key words: autoimmune autonomic ganglionopathy, autonomic neuropathy, long term follow-up