

日本における自己免疫性自律神経節障害 123 症例の臨床像解析

研究分担者 中根俊成^{1,2}

共同研究者 向野晃弘^{1,3}, 山川誠¹, 樋口 理⁴, 渡利茉里¹, 前田泰宏^{4,5}, 高松孝太郎¹, 松尾秀徳⁵, 安東由喜雄

研究要旨

抗自律神経節アセチルコリン受容体 (gAChR) 抗体は自律神経節に存在する gAChR を標的とし、自己免疫性自律神経節障害 (AAG) の病態に関与するとされている。AAG では自律神経障害だけではなく、中枢神経系症状や内分泌障害など臨床的多様性がこれまでに症例報告などで指摘されている。本研究は抗 gAChR 抗体陽性 AAG 症例において臨床的多様性を明らかにすることを目的とした。抗 gAChR 抗体陽性 AAG は抗 gAChR 抗体の持続産生による慢性の自己免疫疾患であり、自律神経障害以外にも多様な症候、すなわち extra-autonomic manifestations を呈する。アセチルコリン受容体は神経系には広範に分布していることから、本抗体が影響を及ぼした可能性を考えた。自己免疫疾患や腫瘍の併発については自己免疫基盤や傍腫瘍性神経症候群などの病態との関連が示された。

【目的】

1998年に Verninoらによって発見された抗自律神経節アセチルコリン受容体 (ganglionic acetylcholine receptor, gAChR) 抗体は一次性自律神経ニューロパチーの約半分で検出されることが2000年に報告された。この報告以降、一次性の汎自律神経障害について自己免疫性自律神経節障害 (autoimmune autonomic ganglionopathy, AAG) という疾患名が用いら

れることとなった。gAChR は3サブユニットと4サブユニットの2種類より成るヘテロメリックな受容体であり、これに対する抗体はこれまでに動物実験等でその病原性が証明されている。本邦ではわれわれがルシフェラーゼ免疫沈降 (luciferase immunoprecipitation system, LIPS) による抗体測定の準備にとりかかり、2012年から全国からの抗体測定依頼に応える態勢を整備した。多くの症例では pandysautonomia とされる広範な自律神経症状を呈しているが、なかには限定された自律神経症状を呈する症例、自律神経系外の症状を伴っている症例などさまざまなヴァリエントが存在することを経験してきた。今回、自律神経系外の神経症状や他の疾患の並存を認める抗体陽性 AAG 症例の臨床的特徴を明らかにすることを目的とする。

【対象・方法】

-
- 1 熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科
 - 2 熊本大学大学院生命科学研究部 アジア神経難病研究・診療寄附講座
 - 3 熊本大学医学部附属病院 分子神経治療学寄附講座
 - 4 国立病院機構長崎川棚医療センター 臨床研究部
 - 5 国立病院機構長崎川棚医療センター 神経内科

2012年1月から2017年7月まで全国の施設より送付された血清検体(966症例検体)を対象とした。抗gAChR抗体(3及び4サブユニット)をLIPSで測定し、陽性が判明した123例(3単独陽性が75例、4単独陽性が10例、double positiveが38例)が調査に該当した。抗gAChR抗体陽性AAG 123症例の

- 1) 臨床像(性差、発症年齢、先行感染の有無、初発自律神経症状、臨床経過)
- 2) 各自律神経障害(瞳孔異常、起立性低血圧・起立不耐、乾燥症状、発汗障害、上/下部消化管症状、排尿障害)の頻度
- 3) 自律神経系外症状(感覚障害、中枢神経症状、内分泌障害、腫瘍や自己免疫疾患の併存)の頻度

LIPSについては2015年にわれわれが報告したものに準拠して行っている。本法では健常人サンプルを用いたカットオフを設定しており、抗体インデックスが1.0以上で抗体陽性と判断している。抗gAChR 3抗体測定については感度46.9%、特異度99.2%である。抗gAChR 4抗体測定については感度14.3%、特異度100.0%である。

【結果】

- 1) 臨床像:発症年齢については 61 ± 19 歳、性別による内訳では男性69症例、女性54症例が存在し、発症後経過の内訳は急性・亜急性経過が24%、慢性経過が76%であった。初発自律神経症状は起立性低血圧・起立不耐が74%と最も多く認められた。
- 2) 各自律神経障害の頻度:各種自律神経症状の出現頻度については起立不耐が86%と最も多く、次に起立性低血圧が81%、下部消化管症状が72%、排尿障害が59%、発汗障害が47%に認められた。

- 3) 自律神経系外症状の頻度:感覚障害は44%、中枢神経症状は32%(抑うつ傾向、行動の幼児化、情動不安定など)、内分泌障害(SIADH、低ナトリウム血症、無月経など)が13%でみられた。併存する疾患としては自己免疫疾患(シェーグレン症候群、関節リウマチ、全身性エリテマトーデスなど)が29%、腫瘍(卵巣腫瘍、肺癌など)が13%に認められた。

【考察・結論】

抗gAChR抗体陽性AAGは抗gAChR抗体の持続産生による慢性の自己免疫疾患である。抗gAChR抗体陽性AAG症例は自律神経障害だけではなく、感覚障害、中枢神経症状、内分泌障害など多彩な自律神経障害以外の症候を呈し、しばしば腫瘍や自己免疫疾患の併発を認める。これらについてはアセチルコリン受容体が神経系に広範に分布していることから、本抗体が影響を及ぼした可能性を考えた。自己免疫疾患や腫瘍の併発については自己免疫基盤や傍腫瘍性神経症候群の病態との関連が示された。

【健康危険情報】

なし

【倫理面への配慮】

現在、当院倫理委員会提出中。

【知的財産権の出願・登録状況】

特許取得:なし

実用新案登録:なし