

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 25 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461276

研究課題名(和文)免疫性自律神経ニューロパチーの病態の解明と新規治療法の開発

研究課題名(英文)Elucidation of the pathogenesis and development of novel therapies in immune-mediated autonomic neuropathies

研究代表者

小池 春樹(Koike, Haruki)

名古屋大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：80378174

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：我が国における免疫性自律神経ニューロパチーには、少なくとも、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の3病型が存在していた。自律神経障害のみを呈するタイプでは、年単位の慢性的経過をとり、当初は神経変性疾患と診断された例も含まれていた。病理の検討では、自律神経障害のみを呈するタイプでは自律神経節が、感覚障害を合併するタイプでは感覚神経節と自律神経節が病変の主座であることが明らかになった。治療に関しては、経静脈的免疫グロブリン療法、血液浄化療法、副腎皮質ステロイド薬等の免疫治療が有効な例が急性発症例のみならず慢性進行例でもみられた。

研究成果の概要(英文)：From the point of view of the autonomic neuropathy, at least three subgroups have been proposed on the basis of the concomitance or absence of sensory or motor dysfunctions: 1. pure autonomic neuropathy, 2. autonomic neuropathy with sensory impairment, and 3. autonomic neuropathy with sensory and motor impairment. Some of the patients with pure autonomic neuropathy had slow progression mimicking neurodegenerative diseases. Pathological findings indicated neuronopathy of the autonomic ganglia in patients with pure autonomic neuropathy, while both autonomic and sensory ganglia were affected in patients with sensory impairment. Intravenous immunoglobulin, plasma exchange, or steroids alone or in combination were suggested to be effective even in cases with long-standing autonomic neuropathy.

研究分野：末梢神経疾患

キーワード：自律神経ニューロパチー 自己免疫性自律神経節障害 急性自律神経性感覚性ニューロパチー

1. 研究開始当初の背景

免疫性自律神経ニューロパチーの病型, 病態の多様性: 免疫性自律神経ニューロパチーに関する研究は少なく, 特に我が国においては症例報告が散見されるのみであり, 病型, 治療反応性, 予後などを含めた全体像は不明である. 臨床症候は多様であるものの, 予備的な研究から大きく以下の3つのタイプに分けられると考えた.

Autoimmune autonomic ganglionopathy (AAG): 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, 症状が完成するが, 筋力と感覚は保たれているニューロパチーは, acute pandysautonomia, autoimmune autonomic neuropathy, idiopathic autonomic neuropathy, または subacute autonomic neuropathy などとして知られてきた. 近年, このような症例で, 自律神経節に存在する acetylcholine receptor (AChR) を特異的に認識する抗体 (抗 ganglionic AChR 抗体) が陽性となることが明らかになり, このタイプのマーカーと考えられている. しかし, 陽性率は 50%程度で, 臨床スペクトルは必ずしも明らかではない. Acute autonomic and sensory neuropathy (AASN): 急性の経過で重度の自律神経障害をきたすニューロパチーで, 明らかな感覚障害を合併する症例. 症例報告の段階にとどまっており, 臨床像およびそのスペクトルは必ずしも明らかになっていない. 特異抗体など疾患マーカーは未だ明らかになっていない. 機能予後はかなり不良を考えられる.

Acute autonomic, sensory and motor neuropathy (AASMN): 運動障害も合併したタイプであり, ギランバレー症候群の亜型と考えられるが, その病態は必ずしも明らかではない.

2. 研究の目的

病態に基づく病型分類の妥当性について, (1)臨床スペクトルの再検討, (2)病理像の検討, (3)疾患マーカーとなる抗体の探索, を通して検討する. これまで特発性と位置付けられていた **自律神経ニューロパチーの多くは免疫性の機序が関与している可能性を推測しており, 病態に關する自己抗体を探索する.**

3. 研究の方法

免疫性自律神経ニューロパチー (AAG, AASN, および AASMN) の発症年齢, 初発症状, 進行期間, 障害の進展様式, 重症度などの臨床像, および治療反応性も含めた長期予後を病型別に検討するとともに, 抗 ganglionic AChR 抗体の免疫性自律神経ニューロパチーにおける意義を明らかにし, AAG と AASN や AASMN の異同について検討する. また, 経静脈的免疫グロブリン療法, 副腎皮質ステロイド薬, 血液浄化療法等の免疫治療の有効性と安全性を検討する. 基本的には単群のオープン試

験であるが, 前向きに詳細な臨床および病態マーカーを経時的に検討する.

4. 研究成果

我が国における免疫性自律神経ニューロパチーには, 少なくとも, (1)自律神経障害のみを呈するタイプ (AAG), (2)感覚障害を合併するタイプ (AASN), (3)感覚障害と運動障害を合併するタイプ (AASMN) の 3 病型が存在することが明らかになった.

自律神経障害のみを呈するタイプ (AAG) に関しては抗 ganglionic acetylcholine receptor (AChR) 抗体が陽性となる例が存在することが明らかとなり, 抗体陽性例は広汎で重篤な自律神経障害を呈する傾向があったのに対し, 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った. また, 年単位の慢性の経過をとる例もあり, 神経変性疾患の一種である純粋自律神経失調症 (pure autonomic failure; PAF) 類似の症例でも免疫治療に反応する場合があることが示唆された. さらに, 感覚障害を合併するタイプ (AASN) では抗 ganglionic AChR 抗体は陰性であり, このタイプは自律神経障害のみを呈するタイプ, すなわち AAG とは異なる独立した疾患単位であることが明らかになった. 生検腓腹神経を用いた病理学的な検討では, 無髄線維の高度な脱落を認める例がみられた. 罹病期間が長くなるに従って不可逆的な神経細胞の脱落をきたすことが示され, 早期診断および早期治療の重要性が示唆された. 抗 ganglionic AChR 抗体は自律神経節におけるシナプス伝達を阻害すると考えられてきたが, 病理学的にも罹病期間が長い例でも軸索再生像が見られず, 自律神経節が病変の主座であることが示唆された. 治療に関しては, 単相性の経過をとる例が多く治療効果の判定が困難であったが, 経静脈的免疫グロブリン療法, 副腎皮質ステロイド薬, 血液浄化療法等の免疫治療が有効な例が急性発症例のみならず慢性進行例でもみられた. 特に長期経過例において自律神経障害と感覚障害, 特に後者が残存する例が多いことが明らかとなり, 長期経過例でみられた不可逆的な病理所見を支持する結果となった.

AASN の発症年齢は幼児から高齢者まで幅広いものの, 平均すると 20 歳台後半であり, 男女比は 1:2 程度で女性に多かった. 約 2/3 の例で発症前に先行感染を示唆する症状を認めた. 上気道炎の頻度が最も高かったが, 消化器系の感染症状を認める場合もあった. ニューロパチー発症に先立って皮疹を認めた例もみられた. さらに, 妊娠中絶を契機に発症した例の報告もあった. 1 例はニューロパチー発症時, 妊娠第 3 期であった. 先行イベントを多くの例で認めたことから, ギランバレー症候群類似の免疫機序の関与が発症に關係している可能性が示唆されたが, 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比べて短い傾向があった。自律神経障害は病初期から重篤であり、通常は交感神経系および副交感神経系の広汎な障害を認めた。自律神経症状の中では特に、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、発症初期に消化器科等を受診するため診断が遅れる例が多かった。麻痺性イレウスをきたす場合も多く、経腸での栄養摂取が長期にわたり困難な例もあった。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、いずれも重篤であった。特に起立性低血圧はADL低下の主な要因となり、座位保持も困難な例や、体向により血圧が大きく低下する例も多かった。感覚障害の分布は四肢遠位に限局している例から全身に広がった例まで様々であった。全体としては遠位優位の多発神経炎型というより、左右非対称で四肢近位部や顔面や頭部や体幹を含む傾向があり、感覚神経節の障害を示唆する分布を呈した。咽頭部を含めた気道全般の感覚脱失をきたすことも多く、重症例では気管支鏡を施行しても咳反射が全く誘発されない場合もあり、誤嚥性肺炎をきたす例も多かった。また、痛みを訴える例が多かった。自律神経障害は病初期から広汎で重篤であったのに対し、感覚障害は病初期には、しびれや痛みのような表在感覚障害とそれに関連した症状が目立ち、時間が経過するとともに深部感覚障害が高度になっていく傾向があった。このため、症状がピークに達するまでの期間が短い例では感覚障害は表在感覚のみに限局しており、比較的軽症である場合が多かった。これに対して、症状がピークに達するまでの期間が長い例ほど深部感覚障害が高度になり、それに伴った感覚性運動失調のために重症となる場合が多かった。AASN でみられたその他の症候として、筋痛、発作性咳嗽、抑うつ症状や幼稚化などの精神症状/性格変化、睡眠時無呼吸、乳汁漏出/無月経、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone; SIADH) などがあった。睡眠時無呼吸に関しては、深部感覚障害のために著明な感覚性運動失調をきたした重症例に出現する傾向があった。これらの症候の他に、AASN では前述したような咽頭部を含めた気道全般の感覚脱失のために、誤嚥性肺炎をきたす場合が多かった。髄液検査では蛋白細胞解離の所見を認めた。また、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した。感覚神経活動電位は、感覚性運動失調を呈する例では高度低下ないしは誘発不能である場合が多かったのに対し、深部感覚は保たれて表在感覚障害のみが目立つ例では保たれる傾向があった。生検腓腹神経では軸索障害による神経線維の脱落を認めた。神経ときぼぐしの所見は軸索障害が主体であり、脱髄を示唆する所見は見られなかった。臨床症状を反映

して、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、無髄線維も含めた小径線維優位の神経線維脱落を認めた。これに対し、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含めたすべての神経線維の高度な脱落を認めた。また、長期間経過した例でも軸索再生像はみられなかった。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認めた。これらの所見から、AASN では感覚神経および自律神経の神経節障害 (ganglionopathy) が病変の主体であり、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至ると推測された。治療に関しては、免疫学的な機序が推測されることから、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の免疫療法が施行された。経過はギランバレー症候群と同様、通常は1ヶ月以内に症状のピークに達したものの、長期間経過しても症状が残存する例が多かった。ある程度の自律神経障害に関しては回復がみられたものの、感覚障害、特に感覚性運動失調に関しては残存する傾向があった。AASN の症例は全体として重症化する傾向があり、種々の自律神経障害や痛みなどに対する対症療法も必要であった。特に、消化管症状は高度であり、麻痺性イレウスのために長期間の中心静脈栄養が必要になる場合も多かった。また、気道の感覚脱失による咳反射消失のために誤嚥性肺炎をきたす場合も多く、経口摂取の際には十分な留意が必要であった。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かった。また、発症初期に自律神経症状として、下痢や嘔吐や便秘/腹部膨満などの腹部症状を強く訴える例が多く、神経内科受診前に消化器科等を受診する例が多く、診断が遅れる場合が多かった。気道の感覚脱失による咳反射消失のために生じた重篤な誤嚥性肺炎により、神経内科初診時には集中治療室での人工呼吸管理が行われている場合もあった。また、麻痺性イレウスをきたす傾向があり、初期に開腹手術を受けた例もあり、AASN は神経内科領域のみならず、内科全般、救急の分野でも念頭に入れるべき疾患と考えられ、学会での発表などを通して積極的に啓発をおこなった。免疫性自律神経ニューロパチーに属する疾患には、AAG や AASN や AASMN の典型例以外にも、自律神経障害が限局したタイプであるコリン作動性自律神経異常症 (cholinergic dysautonomia) や体位性起立性頻拍症候群 (postural tachycardia syndrome; POTS) や慢性偽性腸閉塞症 (chronic intestinal pseudo-obstruction; CIP) などの病型も存在し、疾患スペクトラムは従来考えられていたより広いことが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計12件)

- 1) Koike H, Takahashi M, Ohyama K, Hashimoto R, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Doi H, Tanaka F, Sobue G. Clinicopathological features of folate-deficiency neuropathy. Neurology 査読有 2015;84:1026-33.
- 2) Koike H, Akiyama K, Saito T, Sobue G. Intravenous immunoglobulin for chronic residual peripheral neuropathy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome): A multicenter, double-blind trial. J Neurol 査読有 2015;262:752-9.
- 3) 小池 春樹. 急性自律性感覚性ニューロパチー. 日本臨床 2015; 73 増刊 7 免疫性神経疾患: 452-457.
- 4) 小池 春樹, 祖父江 元. 【ニューロパチーの病理学】 アミロイドニューロパチー. Peripheral Nerve 2015; 26: 15-24.
- 5) 小池 春樹. 【ギラン・バレー症候群のすべて-100年の軌跡】 急性感覚性ニューロパチーと急性自律神経ニューロパチー. BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 2015; 67: 1377-1387.
- 6) 小池 春樹, 祖父江 元. 【中枢神経の血管炎】 血管炎の新しい分類と基本的な考え方 - 中枢神経血管炎の位置づけ. BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 2015; 67: 243-248.
- 7) 大山 健, 小池 春樹, 祖父江 元. 傍腫瘍性ニューロパチー. 日本臨床 2015; 73 増刊 7 免疫性神経疾患: 782-787.
- 8) 川頭 祐一, 小池 春樹, 祖父江 元. 抗MAG抗体陽性ニューロパチー. 日本臨床 2015; 73 増刊 7 免疫性神経疾患: 440-445.
- 9) 両角 佐織, 安井 敬三, 長谷川 康博, 小池 春樹, 祖父江 元. インフルエンザ感染を契機に Fisher 症候群の急激な症候悪化を呈した CIDP の 1 例. Peripheral Nerve 2015; 26: 93-97.
- 10) 川頭 祐一, 小池 春樹. 【免疫性神経疾患-病態解明と治療の最前線】 その他の免疫性神経疾患 IgM M 蛋白血症を伴うニューロパチー. 医学のあゆみ 2015; 255: 539-542.
- 11) 打田 祐人, 小池 春樹, 小栗 卓也, 加藤 秀樹, 湯浅 浩之, 三竹 重久. ステロイド治療が有効であったサイトメガロウィルス感染後の急性運動・感覚・自律神経ニューロパチーの 1 例. 臨床神経学 2015; 55: 339-344.
- 12) 川頭 祐一, 小池 春樹, 祖父江 元. 脱髄性ニューロパチーランビエ絞輪部における分子病態 Annual Review 神経 2015:219-225.

〔学会発表〕(計7件)

- 1) 小池春樹. アミロイドニューロパチー. 第

68 回日本日本自律神経学会総会 ウィンクあいち 愛知県名古屋市 2015 年 11 月 30 日.

- 2) 小池春樹. 治療につながる末梢神経病理診断. 第 33 回日本神経治療学会総会 名古屋国際会議場 愛知県名古屋市 2015 年 11 月 27 日.
- 3) Koike H. Early- vs. late-onset forms of familial amyloid polyneuropathy. 52nd Argentine Congress of Neurology. Mar del Plata, Argentina, September 22-25, 2015.
- 4) Koike H. Peripheral neuropathies: from bedside to pathology. 52nd Argentine Congress of Neurology. Mar del Plata, Argentina, September 22-25, 2015.
- 5) Koike H. Acquired neuropathies manifesting small-fiber predominant loss. 52nd Argentine Congress of Neurology. Mar del Plata, Argentina, September 22-25, 2015.
- 6) 小池春樹. 遺伝性圧脆弱性ニューロパチー (HNPP) の臨床病理像と外科治療の試み. 第 26 回日本末梢神経学会学術集会 ホテルブエナビスタ 長野県松本市 2015 年 9 月 18 日.
- 7) 小池春樹. 専門医に必要な末梢神経・筋病理学の素養と利用可能な教育資源, 研修機会. 第 56 回日本神経学会学術大会 朱鷺メッセ 新潟県新潟市 2015 年 5 月 23 日.

〔図書〕(計5件)

- 1) 小池 春樹. アミロイドニューロパチー. 今日の治療指針 2016 医学書院 2192(983-984).
- 2) 小池 春樹, 祖父江 元. 腓腹神経生検. 自律神経機能検査 文光堂 2015: 508(457-459).
- 3) 小池 春樹, 祖父江 元. 急性自律性感覚性ニューロパチー. 免疫症候群(第2版) I 日本臨床社 2015: 928(71-75).
- 4) 小池 春樹. 自律神経ニューロパチー. 今日の診断指針 第7版 医学書院 2015: 2144(649-651).
- 5) 小池 春樹, 祖父江 元. 自律神経ニューロパチー. 神経疾患最新の治療 2015-2017 南光堂 2015: 310(233-234).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小池 春樹 (KOIKE, Haruki)
名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 80378174

(2) 研究分担者

飯島 正博 (IIJIMA, Masahiro)
名古屋大学・医学系研究科・寄附講座講師
研究者番号: 40437041

祖父江 元 (SOBUE, Gen)

名古屋大学・大学院医学系研究科・特任教授
研究者番号：20148325