

## 短 報

## ガラクトセレブロシド・リン脂質複合体に対する IgG 抗体陽性急性自律性感覺性ニューロパチーの 1 例

石倉 照之<sup>1)</sup> 高田 和城<sup>1)\*</sup> 木下 允<sup>1)</sup>  
深田 慶<sup>1)</sup> 澤田 甚一<sup>1)</sup> 狹間 敬憲<sup>1)</sup>

**要旨：**症例は 62 歳の女性である。上気道感染後に急性発症の自律神経症状、感覺障害、四肢腱反射消失を認め、筋力低下を認めなかったことから、急性自律性感覺性ニューロパチー (acute autonomic and sensory neuropathy; AASN) と診断した。血清中の自己抗体の検索を行ったところガラクトセレブロシド (galactocerebroside; Gal-Cer) とリン脂質 (phospholipidic acid; PA) の混合抗原に対する抗体が強陽性であった。AASN については病態に関連した自己抗体が明らかでなく、病態を考える上で貴重な症例と考えられた。

(臨床神経 2017;57:33-36)

**Key words :** ガラクトセレブロシド、急性自律性感覺性ニューロパチー、ギラン・バレー症候群、抗糖脂質抗体、リン脂質

### はじめに

今回我々はガラクトセレブロシド (galactocerebroside; Gal-Cer) とリン脂質 (phospholipidic acid; PA) の混合抗原に対する抗体が強陽性であった急性自律性感覺性ニューロパチー (acute autonomic and sensory neuropathy; AASN) と考えられる症例を経験したので報告する。

### 症 例

症例：62 歳、女性

主訴：四肢のしびれ感、歩行困難、尿閉、便秘

家族歴：特記事項なし。

既往歴：II 型糖尿病（インスリン療法中（超即効型、朝 5 単位、昼 6 単位、夕 6 単位、持続型睡前 15 単位））、心筋梗塞、胆石症。

生活社会歴：喫煙・飲酒なし。

現病歴：2015 年 12 月某日から上気道症状が出現し、3 日後には軽快したが、10 日後より手足のしびれ感が出現し（第 1 病日），徐々に増悪し歩行不能となり（第 12 病日），同時期から溢流性尿失禁、便秘となったため、当院受診し緊急入院となった（第 13 病日）。

入院時現症：身長 149 cm、体重 58.5 kg、体温 35.4°C、血圧 77/52 mmHg（仰臥位）、脈拍 80 bpm、整、SpO<sub>2</sub> 99%（自発呼吸、room air）。理学所見は腹部がやや膨隆し腸音減弱。他

に異常所見なし。

神経学的所見：意識清明、脳神経に異常なし。四肢筋力低下なし。腱反射は四肢で消失し Babinski 反射、Chaddock 反射は両側陰性であった。触覚、温痛覚に低下を認めないが、四肢の深部感覺、位置覚ともに低下しており、四肢遠位に異常感覺を認めた。協調運動系は指鼻指試験、膝髄試験で両側拙劣であった。尿閉による溢流性尿失禁あり、便秘あり、起立不能であった。

検査所見：血算、凝固、一般生化学は血糖 318 mg/dl、HbA1c 9.8% の他は特記すべき異常所見はなかった。抗核抗体、SS-A 抗体、SS-B 抗体は陰性であった。マイコプラズマ抗体（PA 法）40 倍以下。脳脊髄液検査は初圧 27 cmH<sub>2</sub>O、終圧 18 cmH<sub>2</sub>O、細胞数 5/μl（单核球 4/μl、多核球 1/μl）、蛋白 109 mg/dl と蛋白細胞解離を認めた。神経伝導検査は運動神経については正中神経の遠位潜時の軽度延長はあったが他に異常所見はなく、感覺神経は上下肢で伝導速度の低下を認めた（Table 1）。交感神経皮膚反応（SSR）では両側 Median 刺激で無反応であった。シェロング試験は陽性であった（臥位血圧 74/40 mmHg、脈拍 46 bpm、端座位血圧 49/35 mmHg、脈拍 37 bpm）。CV-RR 変動率 2.16%。腹部単純 X 線写真で大腸内ガスの貯留は著明で一部小腸ガス像も認めた。胸腹部 CT で悪性腫瘍を疑う所見はなく、頸胸椎 MRI で異常所見を認めなかった。抗 ganglionic AchR 抗体は陰性であった。抗神経抗体は抗 Zic 4 抗体は強陽性、抗 La 抗体、抗 Tr 抗体、抗 GAD65 抗体、抗 Titin 抗体、抗 SOX1 抗体、抗 Rec 抗体、抗 Hu 抗体、抗 Yo 抗体、

\*Corresponding author: 大阪府立急性期・総合医療センター神経内科 [〒 558-0056 大阪府大阪市住吉区万代東 3-1-56]

<sup>1)</sup> 大阪府立急性期・総合医療センター神経内科

(Received May 14, 2016; Accepted November 26, 2016; Published online in J-STAGE on December 23, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-000914

Table 1 Nerve Conduction Study.

## Motor Conduction Study

	Distal Latency (ms)		Amplitude (mV)		Conduction Velocity (m/s)		F wave latency (ms)	
	Day 1	Day 99	Day 1	Day 99	Day 1	Day 99	Day 1	Day 99
Left median	4.6	4.5	7.1	5.8	43.9	44.1	25.8	27.6
Left ulnar	2.8	2.6	8.2	6.4	46.9	48.1	25.4	27.2
Left tibial	4	4.3	7.9	9.4	35.2	35.9	53.8	49.6

## Sensory Conduction Study (antidromic)

	Amplitude ( $\mu$ V)		Conduction Velocity (m/s)	
	Day 1	Day 99	Day 1	Day 99
Left median	12	11.1	30.7	47.5
Left ulnar	4.8	16	30.2	49.5
Left sural	not evoked	2.4		35

To measure motor conduction velocity, the median and ulnar nerves were stimulated at the wrist and the elbow. The tibial nerve was stimulated at the ankle and the popliteal. The values of compound muscle action potential (CMAP) amplitude represent those recorded at the wrist or the ankle. Sensory conduction studies of the median and ulnar nerves were performed by stimulating at the wrist 14 cm or 12 cm from the active recording electrodes, respectively. The sural nerve was stimulated at the posterior surface 14 cm from the recording electrode placed behind the lateral malleolus.

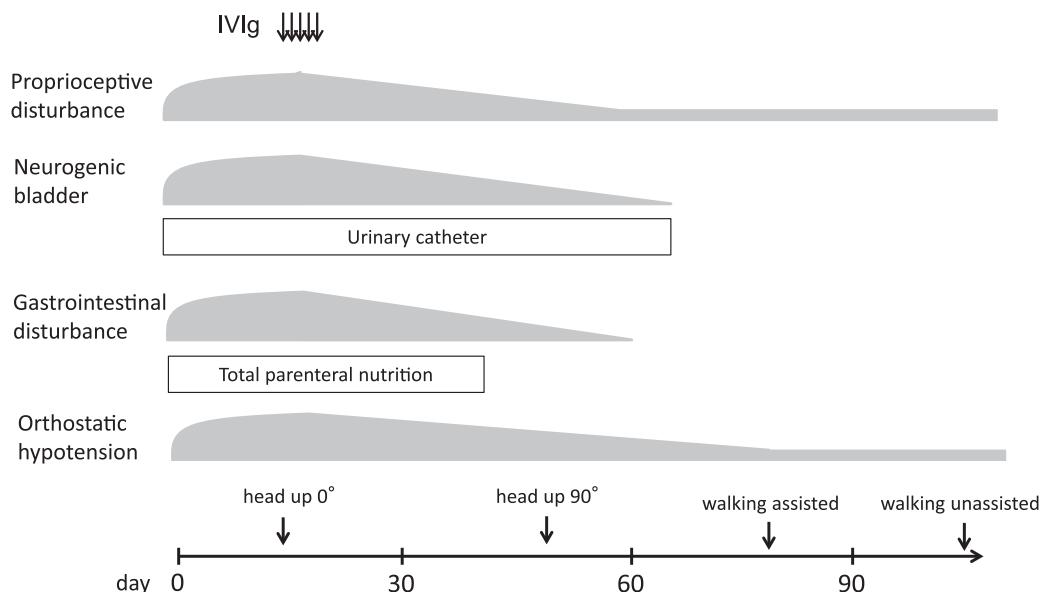


Fig. 1 Clinical course, result of examination, and therapy.

We treated her with intravenous immunoglobulin, which ameliorated her symptoms. IVIg, intravenous immunoglobulin.

抗 Ri 抗体、抗 Ma2/Ta 抗体、抗 CV2 抗体、抗 Amphiphysin 抗体はいずれも陰性であった。糖脂質抗体は ELISA 法で測定<sup>1)</sup>し GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GD3, GT1b, GQ1b, Gal-Cer, GalNAc-GD1a, GD1a/GD1b, PA 単独抗原に対する IgM, IgG 抗体はいずれも陰性であったが、PA との混合抗原に対する IgG 抗体は Gal-Cer で強陽性であり GM1, GD1a, GD1b, GD3, GT1b, GQ1b, GalNAc-GD1a では弱陽性であった。

臨床経過：上気道感染後に四肢のしびれ感、歩行障害、尿閉、便秘を呈し、急性発症の自律神経症状、感覺障害、四肢腱反射消失を認め、筋力低下を呈していないことから AASN と診断した。第 14 病日から第 18 病日まで免疫グロブリン 25 g/日の投与を行い、第 67 病日頃に深部感覺障害は軽快し、尿閉も改善した。第 78 病日につた歩き可能となった。第 86 病日にシェロング試験再検したところ陽性であった（臥位

で血圧 82/49 mmHg、脈拍 74 bpm、端座位で血圧 49/34 mmHg、脈拍 84 bpm) が、反射性頻脈を認めるようになり立位でのふらつきは消失していた。第 99 病日には神経伝導検査を再検し、感覺神経の伝導速度の改善を認めた(Table 1)。第 105 病日に独歩で退院となった (Fig. 1)。

## 考 察

AASN は Colan らが急性発症で重度の自律神経と感覺系の障害を呈し、運動障害を呈さないニューロパシーとして報告したものである<sup>2)</sup>。本症例は急性発症の尿閉、便秘、起立性低血圧などの自律神経症状、深部感覺障害があり、筋力低下は認めなかった。神経伝導検査では重度の感覺神経障害を認め、運動神経障害はほぼ認めないことから典型的なギラン・バレー症候群ではなく AASN と診断した。運動神経で正中神経の遠位潜時の軽度延長は、IVIg 治療後も変化がなく、糖尿病末梢神経障害のためと考えた。ただし本症例の経過は急性発症であることから今回の症状への糖尿病の影響は少ないと判断した。AASN は先行感染後に 1 か月以内にピークに達し、単相性の経過をたどり<sup>3)</sup>、自己免疫学的発症機序が考えられているがこれまで糖脂質抗体を含む特異的な自己抗体は明らかではない。本症例では PA と Gal-Cer の混合抗原が強陽性であった。糖脂質と PA の混合抗原は単独時と比較し抗原抗体反応を増強することが知られている<sup>4)</sup>。Gal-Cer はマイコプラズマ抗原交叉性が指摘され ADEM での報告例があり<sup>5)~7)</sup>、ギラン・バレー症候群の Gal-Cer 陽性例では感覺障害型や自律神経障害が多いことが知られているが<sup>8)</sup>、AASN での報告例はない。また本症例は肺小細胞癌などによる傍腫瘍性小脳変性症を引き起こす抗神経抗体として知られている抗 Zic4 抗体も強陽性であった<sup>9)10)</sup>。我々が悪性腫瘍の検索を行った限りでは原発巣は認めなかった。また IVIg 後単相性に症状の改善を認めていること、Zic4 は主に小脳で発現していることから今回の病態への関与は低いと考え、傍腫瘍症候群は否定的と考えた。

AASN は症例報告数も少なく、自己抗体の報告も少ないため今後類似の報告の蓄積により疾患概念の確立が期待される。

**謝辞：**本症例の抗ガングリオンド抗体検査にご協力いただきました近畿大学医学部神経内科の楠進先生、上野莉乃先生、抗 ganglionic アセチルコリン受容体抗体にご協力いただきました熊本大学医学部中根俊成先生に深謝いたします。

\*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

- 1) Kaida K, Morita D, Kanzaki M, et al. Ganglioside complexes as new target antigens in Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol 2004;56:567-571.
- 2) Colan RV, Snead OC 3rd, Oh SJ, et al. Acute autonomic and sensory neuropathy. Ann Neurol 1980;8:441-444.
- 3) Koike H, Atsuta N, Adachi H, et al. Clinicopathological features of acute autonomic and sensory neuropathy. Brain 2010;133: 2881-2896.
- 4) Kusunoki S, Morita D, Ohminami S, et al. Binding of immunoglobulin G antibodies in Guillain-Barré syndrome sera to a mixture of GM1 and a phospholipid: possible clinical implications. Muscle Nerve 2003;27:302-306.
- 5) Kusunoki S, Shiina M, Kanazawa I. Anti-Gal-C antibodies in GBS subsequent to mycoplasma infection: evidence of molecular mimicry. Neurology 2001;57:736-738.
- 6) Ang CW, Tio-Gillen AP, Groen J, et al. Cross-reactive anti-galactocerebroside antibodies and Mycoplasma pneumoniae infections in Guillain-Barré syndrome. J Neuroimmunol 2002; 130:179-183.
- 7) 葛目大輔、佐島和晃、今野優子ら. 抗ガラクトセレブロシド (Gal-Cer) IgG 抗体陽性の急性散在性脳脊髄炎の 1 例. 臨床神経 2015;55:550-554.
- 8) Samukawa M, Hamada Y, Kuwahara M, et al. Clinical features in Guillain-Barré syndrome with anti-Gal-C antibody. J Neurol Sci 2014;337:55-60.
- 9) Sabater L, Höftberger R, Boronat A, et al. Antibody repertoire in paraneoplastic cerebellar degeneration and small cell lung cancer. PLoS One 2013;8:e60438.
- 10) Gaston-Massuet C, Henderson DJ, Greene ND, et al. Zic4, a zinc-finger transcription factor, is expressed in the developing mouse nervous system. Dev Dyn 2005;233:1110-1115.

**Abstract****A case of acute autonomic and sensory neuropathy (AASN)  
with antibody against a mixture of galactocerebroside and phospholipids**

Teruyuki Ishikura, M.D.<sup>1)</sup>, Kazushiro Takata, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Makoto Kinoshita, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>,  
Kei Fukada, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Jinichi Sawada, M.D.<sup>1)</sup> and Takanori Hazama, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Osaka General Medical Center

A 62-year-old woman presented with paresthesia of limbs, gait disturbance, urinary retention and constipation following upper respiratory infection. Neurological examination revealed gait disturbance due to loss of position sense in her extremities with intact muscle power, and autonomic failure represented by orthostatic hypotension, constipation and autonomic bladder. Cerebrospinal fluid analysis showed normal cell counts with elevated protein levels. Nerve conduction study showed sensory nerve impairment with almost normal motor nerve conduction in her upper and lower extremities. Sympathetic skin response of both hands was unresponsive, indicating autonomic nervous dysfunction. We diagnosed her as having acute autonomic and sensory neuropathy (AASN) and treated her with intravenous immunoglobulin, which ameliorated her symptoms enabling her to walk without any assistance at the time of discharge. Screening tests of serum autoantibodies revealed positivity of antibody against a mixture of galactocerebroside (Gal-Cer) and phospholipids. According to previous literature, no specific antibodies have been identified in AASN. This case, therefore, suggests a possible role of anti-Gal-Cer antibody in the pathogenesis of AASN.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:33-36)

**Key words:** galactocerebroside, acute autonomic and sensory neuropathy, Guillain-Barre syndrome,  
anti-ganglioside antibody, phospholipidic acid

---