

## 総 説

## 自己免疫性自律神経節障害 (AAG) の病態と免疫療法

中 根 俊 成<sup>\*1,\*2</sup>・樋 口 理<sup>\*1</sup>・松 尾 秀 徳<sup>\*2</sup><sup>\*1</sup> 長崎川棚医療センター・西九州脳神経センター臨床研究部, <sup>\*2</sup> 同神経内科

## Autoimmune Autonomic Ganglionopathy

Shunya Nakane<sup>\*1,\*2</sup>, Osamu Higuchi<sup>\*1</sup> and Hidenori Matsuo<sup>\*2</sup><sup>\*1</sup> Department of Clinical Research, and <sup>\*2</sup> Department of Neurology, Nagasaki Kawatana Medical Center

**Summary** Autoimmune autonomic ganglionopathy (AAG) is a disorder of isolated autonomic failure associated with antibodies to the nicotinic acetylcholine receptor of the autonomic ganglia resulting in severe orthostatic intolerance, syncope, constipation, gastroparesis, urinary retention, dry mouth, dry eyes, blurred vision and anhidrosis. The disorder is associated with and most likely caused by antibodies to gAChR. Antibodies to the gAChR are found in the serum of 50% of patients with the acute or subacute form of AAG, correlate to disease severity, and have been shown to be pathogenic.

In this study, we attempted to develop a novel technique to detect antibodies that bind to gAChR. We established a simple *in vitro* system termed GLIP (gaussia luciferase-reporter immunoprecipitation), which can detect protein-protein interactions with high sensitivity without using radioisotopes. Using this new method, we extensively reviewed the case histories with current clinical and laboratory evaluations that include testing for antibodies to  $\alpha 3$  and  $\beta 4$  subunits of gAChR in serum available from the time of symptom onset. Here, we describe 7 patients with gAChR autoantibody and autonomic dysfunction. Our observations also suggest that autoimmune-mediated impairment of autonomic function may be partially reversible. Six of the 7 patients, except for case 6, improved in response to immunotherapy (e.g. PP, IVMP, IVIg, and immunosuppressant drugs) with symptomatic therapy. In our patients, improvement in neurological deficits occurred with treatment with considerable heterogeneity in the pattern of response. We interpreted the improvement in clinical symptoms correlated with the decrease in the levels of anti gAChR antibodies in each case. Some patients with seropositive AAG respond to treatment with IVMP, PP or IVIg, although when used as a single agent, subsequent treatments are required in patients to maintain the improvement. Previous anecdotal observations suggest that IVIg, PP, and a combined therapy might be efficacious in treating AAG. The more severely affected patients who did not respond to IVMP or PP monotherapy did benefit from combined therapy adding other first line therapy and immunosuppressant agents (prednisolone, tacrolimus, and azathioprine) and seemed to require prolonged immunotherapy for sustained clinical improvement in this study. These results suggest ongoing antibody production, not self-limited.

**Key words**: autoimmune autonomic ganglionopathy, anti-ganglionic acetylcholine receptor antibody, plasma exchange, intravenous immunoglobulin

## 1. はじめに

自律神経障害を主徴とする末梢神経障害は原因、症状ともにさまざまである。臨床症状としては起立性低血圧などの心血管系障害、排尿障害や消化器症状などの膀胱直腸障害が代表的であるが、このほかにも発汗障害や唾液・涙液分泌障害などもあり、多種多様である。原因もまた多岐に亘るが、基礎疾患の有無により一次性（特発性）と二次性（続発性）に分類される<sup>1)</sup>。今回本稿で取り上げる autoimmune autonomic ganglionopathy (AAG) は前者に属する。一次性自律神

経性ニューロパチーには急性汎自律神経異常症 (acute pandysautonomia: APD)、急性自律性感覚性ニューロパチー (acute autonomic and sensory neuropathy: AASN) が分類されている。APD は病歴における先行感染症状の存在、髄液検査での蛋白細胞解離所見から Guillain-Barré 症候群 (GBS) と類似した病態機序が推測されてきた。疾患の名称自体はこれまでもさまざまな呼称が使用されてきたが、1998 年に Vernino らが自律神経節におけるアセチルコリン受容体 (ganglionic acetylcholine receptor: gAChR) と結合する自己抗体を APD 患者血清中に検出することを

報告したことにより、AAG という名称が汎用されるようになった<sup>2,3)</sup>。

抗 gAChR 抗体が検出される AAG では多彩な神経症状を呈する。経過、治療反応性については症例報告<sup>4)</sup>がなされているが、現在までのところ本邦でまとまった調査・検討はない。それは抗 gAChR 抗体の測定が本邦において不可能であったことと無関係ではなく、本邦での抗 gAChR 抗体測定系の確立が急務であった。そこで我々は 2011 年より簡便、高感度、且つ定量性を備えた新規の抗 gAChR 抗体測定系の確立に着手し、2012 年には全国からの抗体測定依頼を受ける態勢を整備した。現在、抗 gAChR 抗体測定を含む AAG の臨床像解析と、自律神経障害を呈するその他の神経疾患にこの抗体が関与する可能性についての検討を進めている。ここでは

- ・ gAChR とそれに対する自己抗体
- ・ 病態における抗 gAChR 抗体の役割の解明はどこまで進んでいるか
- ・ AAG の経過と臨床症状
- ・ AAG に対する免疫治療と治療反応性

について稿を進めていきたい。gAChR に対する自己抗体の新しい測定系については別稿を参照いただきたい<sup>5)</sup>。

## 2. gAChR とそれに対する自己抗体

AAG において自己免疫の標的となっている gAChR はニコチン性 AChR である。末梢では神経筋接合部と自律神経における信号伝達に關与するイオンチャンネル型の受容体であり、5つのサブユニットで構成される。神経筋接合部のシナプス後膜に存在する筋型 AChR は2つの  $\alpha 1$  サブユニットなどから構成され、重症筋無力症 (MG) の標的抗原として有名である。自律神経節に存在する神経型 AChR は主に2つの  $\alpha 3$  サブユニットと3つの  $\beta 4$  サブユニットから構成され、交感神経・副交感神経いずれにおける節前・節後線維のシナプス伝達を仲介する。Vernino ら<sup>2)</sup>はこの自律神経節に存在する神経型 AChR (gAChR と同義) に結合あるいは受容体を遮断する自己抗体を検出するために、放射性ヨウ素 125 (125 I) で標識したエピバチジン (ニコチンと構造が類似した低分子化合物) と gAChR の結合を利用した radioimmunoassay (RIA) 法を樹立した。一次性自律神経性ニューロパチーの 50%、二次性自律神経性ニューロパチーでは悪性腫瘍を合併したものでは 28% で血清中抗 gAChR 抗体が

陽性であることを報告した<sup>3)</sup>。その後、Sjögren 症候群を伴う慢性自律神経障害<sup>6)</sup>、体位性頻脈症候群 (postural tachycardia syndrome: POTS)、慢性偽性腸閉塞症 (chronic intestinal pseudo-obstruction: CIP) のケースでも本抗体が検出されることが報告<sup>7)</sup>されている。POTS や CIP など部分的な自律神経障害の症例では pandysautonomia を来す症例と比較して抗 gAChR 抗体価が低いことが指摘されている。また症状の軽快とともに抗体価の低下が認められることも確認されており<sup>8)</sup>、本抗体が AAG におけるエフェクター分子であることを示している。

しかしながら、これまでこの抗 gAChR 抗体の測定を考慮した場合には米国に血清を送付しなければならず、場合によっては高額の検査料が必要であった。診断および治療において必要なステップであることには相違ないが、測定結果が判明するまでに長い時間を要することもしばしばであった。本邦における抗 gAChR 抗体測定系の確立が必要であることを認識し、またそれにより AAG やそれに類する疾患について日本からの情報発信ができること我々は考えた。生物発光を利用したタンパク質間相互作用解析法であるカイアシルシフェラーゼ免疫沈降 (Gaussia Luciferase Immunoprecipitation: GLIP) 法<sup>9)</sup>を応用した抗 gAChR 抗体 ( $\alpha 3$  サブユニット,  $\beta 4$  サブユニット) 測定系を開発した。この測定系の原理や特徴は上述の通り、別稿<sup>5)</sup>を参照いただきたいが、この GLIP 法による抗体測定は米国でなされている抗 ganglionic AChR 抗体測定法と違って、受容体のサブユニットごとに対する抗体の測定が可能である。

## 3. 病態における抗 gAChR 抗体の役割解明はどこまで進んでいるか

動物実験においてこの抗 gAChR 抗体の疾患惹起性を示す知見が報告されている。gAChR の  $\alpha 3$  サブユニットの細胞外部分に相当するペプチドをウサギに感作することで腸管麻痺や散瞳、心拍数変動の減少、高度の膀胱拡張などを示し、抗 gAChR 抗体の上昇を伴う動物モデルが作成された<sup>10)</sup>。免疫組織学的検討では自律神経節細胞表面における gAChR の発現が低下しており、自律神経障害の重症度と抗体価が相関を示した<sup>11)</sup>。さらにこのウサギモデルの血液から精製した血清 IgG をマウスの腹腔内に投与すると、散瞳、胃腸管拡張、尿閉、心拍数変動の減少などが惹起された。

また抗 gAChR 抗体陽性 AAG 症例由来の血清 IgG

をマウスに passive transfer すると軽度ではあるが、膀胱拡張と腸管運動低下が引き起こされ、これらが可逆性であることも示された<sup>12)</sup>。この血清 IgG ではシナプス伝達が阻害されることが確認されているが、逆に本抗体陰性 AAG の症例ではシナプス伝達に影響が出ないとされている<sup>13)</sup>。すなわち抗 gAChR 抗体陽性 AAG では自己免疫の標的は自律神経節であるが、抗体陰性 AAG ではそれ以外に標的が存在する可能性が予想される。

この自己抗体が本当に AAG の病因であることを証明する *in vitro* 実験も報告<sup>14)</sup>されている。IMR-32 細胞を用いてパッチクランプ法により gAChR 電流を記録し、AAG 患者由来 IgG を加えた場合の電流の変化を調べる実験である。結果としては AAG 患者 IgG すべてがこの電流を抑制し、その効果は濃度依存性、かつ温度依存性であった（低温で抑制効果は減弱する）。一方、健常者・疾患対照 IgG ではこの抑制効果は認められなかった。つまり AAG 患者 IgG が AAG の原因である可能性が示唆され、gAChR の機能変化がその病態であると考えられた。

#### 4. AAG の経過と臨床症状

AAG では GBS 同様、上気道もしくは腸管の感染症状を前駆症状として認めることがあるほか、ワクチン接種や外科的処置などに関連して発症することもある。このように急性に経過する症例と年単位の慢性の経過をとる症例があり、特に後者の場合には純粋自律神経失調症 (pure autonomic failure: PAF) など自律神経症状を呈する変性疾患との鑑別が問題となる<sup>15)</sup>。

また肺小細胞癌や胸腺腫に伴った傍腫瘍性自律神経障害<sup>16)</sup>や部分的な自律神経障害である POTS や CIP において抗 gAChR 抗体陽性例が存在することが知られている<sup>7)</sup>。他に下肢末梢部の疼痛を主徴とする遠位部小径線維ニューロパチーや体温調整障害を来す慢性特発性無汗症の症例でも本抗体陽性例が存在することも報告<sup>7)</sup>されていることから、上に挙げた疾患は抗 gAChR 抗体を軸として連続するスペクトラム上にある可能性がある。上記に列挙した疾患は一次性自律神経性ニューロパチーから二次性自律神経性ニューロパチーまで幅広く包含しており、新しい疾患概念として包括的に捉え直すための調査が必要であろう。

これまで当院に抗 gAChR 抗体測定を依頼され、陽性であった症例を表 1 に示す。発症年齢は高齢発症の症例も存在している。臨床経過は各主治医によって急性、慢性の判断がなされているが、慢性型とされている症例のなかには発症より 10 年以上経過しているものもある。主要な自律神経症状は起立性低血圧、発汗障害、排尿障害、便秘などであり、検査所見も併せると交感神経系および副交感神経系の広範な障害を認める。しかし自覚的に感覚障害を訴える症例、無月経を呈する症例などもあり、症状は多彩であることを窺がわせる。また当初は POTS を疑われていた症例、CIP により複数回の腹部手術がすでに施行されている症例など部分的な自律神経症状を呈した場合もあり、診断に際してもしばしば困難を伴うことが推測される。各症例の病歴では神経内科以外の診療科を受診していることも多く（起立性低血圧であれば循環器内科、便秘であれば消化器内科、無月経であれば産婦人科、な

表 1 抗 gAChR 抗体陽性症例の臨床像

症例	年齢	性別	発症年齢	臨床経過	初発症状	主症状	抗 gAChR 抗体 (A.U.) a3/b4	免疫治療への反応
1	75	M	59	慢性	立ちくらみ	起立性低血圧、瞳孔異常、暑がり、便秘、弛緩性膀胱、感覚障害	1.343	有効
2	60	M	60	急性	立ちくらみ	起立性低血圧、口渇、ドライスキン、便秘、弛緩性膀胱	3.477	有効
3	39	F	39	急性	めまい 嘔吐	体位性起立性頻拍症候群？ (悪心・嘔吐、下痢⇒AAG)	1.139	有効
4	26	F	21	慢性	ドライアイ	瞳孔異常、ドライアイ、暑がり、便秘、排尿障害、無月経	3.520	一部有効
5	68	M	53	慢性	立ちくらみ	起立性低血圧、便秘、排尿障害、陰萎、感覚障害	2.046 1.219	一部有効
6	37	F	35	急性	繰り返す イレウス	慢性偽性腸閉塞症	1.352	無効
7	45	M	40	慢性	手掌の 発汗低下	起立性低血圧、瞳孔異常、ドライアイ・口渇、発汗障害、便秘、排尿障害、陰萎、感覚障害	7.005 1.443	一部有効

ど), これらのエピソードからは本症に関する啓蒙が神経内科以外でも必要であることが言えよう。

これまでの検討では抗 gAChR 抗体は  $\alpha 3$  サブユニットを認識し, ほかのニコチン性 AChR とは結合しないと報告<sup>17)</sup>されている。我々の測定系でも抗 gAChR 抗体陽性 AAG の多くは  $\alpha 3$  サブユニットのみに対して抗体を有している症例が多いが,  $\alpha 3$  サブユニット,  $\beta 4$  サブユニット両方に対して抗体陽性を示す症例が存在することを確認した。今後もこのような両サブユニットに対して抗体陽性の症例の臨床像解析, 病態の解明が必要と考えている。臨床的には抗 gAChR 抗体陽性例と陰性例では臨床症状や自律神経機能検査所見において明らかな差異はないとされている<sup>18)</sup>が, 急性発症で自律神経障害が重篤な症例で抗体価は高いと Vernino らのグループは報告<sup>19)</sup>している。

自律神経障害があり, 抗 gAChR 抗体陽性を示す場合は AAG もしくはそれと関連する免疫介在性の自律神経障害の可能性が極めて高いが, そうでない場合には診断に苦慮することも少なくないと考え。自己抗体の測定以外にも有用な自律神経機能検査法はあるが, それが AAG と他の自律神経障害を呈する神経疾患を鑑別できるものか, 今後の検証が必要である<sup>20)</sup>。

## 5. AAG に対する免疫治療と治療反応性

AAG の治療についてのエビデンスの確立は今後の課題と言えよう。これまでは免疫療法の有効性が報告されているが, それは症例報告レベルのものである。免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) や単純血漿交換 (PE) の効果は報告<sup>21)</sup>され, また寛解維持のために副腎皮質ステロイドやアザチオプリン, ミコフェノール酸モフェチル, リツキシマブ<sup>22)</sup>の投与がなされ, 有効であったことが報告されている。これらの治療を複合的に進めていくことにより, 症状の改善につなげていくことができると考える。表 1 にあるように抗 gAChR 抗体陽性 AAG の多くの症例は免疫治療が症状に対して「有効」もしくは「一部有効」と判定されている。施行された治療はまず血液浄化治療, IVIg, ステロイドパルスによって免疫治療が導入され, その後は経口プレドニゾン (PSL) の内服を 1 mg/kg 体重/日より開始, 減量されているケースが多い。しかし一方で難治例も存在すると考えられる。治療反応性については血清中抗 gAChR 抗体の有無とは関係ないとする報告<sup>23)</sup>もあり, 免疫介在性の自律神経障害を臨床的に疑った場合にはまず免疫治療 (IVIg, ステ

ロイドパルス, 血液浄化治療) を考慮することが重要であろう。このうち血液浄化治療に関しては PE による単独治療が無効であった症例報告もあるが, 少なくとも短期的には著効した AAG 症例の報告もある。しかし PE だけでは短期間で自律神経障害は再燃するため, ステロイド薬とアザチオプリンの併用が必要であった。IVIg については有効例の報告が多数あり, なかには維持治療をしなくとも 1 年間にわたり症状の再増悪なく寛解を維持できた症例もある。また慢性に経過している AAG のなかでも IVIg による単独治療で効果を示したケースもある。古賀が述べているように AAG の治療は IVIg や PE, ステロイドパルス治療などの first-line 治療を行い, その後に維持療法 (経口 PSL, アザチオプリンなど) を続ける, いわゆる「複合的免疫治療」がよいと考える<sup>24)</sup>。維持療法を継続することにより, first-line 治療の効果を保持できると考えられ, IVIg や PE だけでは再燃するケースでは維持治療の導入を検討すべきであろう。Gibbons らは対症療法に加え PE と IVIg いずれも無効で抗 gAChR 抗体価が高い AAG3 症例に対し, 前方視的に複合的免疫治療を行った<sup>25)</sup>。内容としては PE (3 L/回置換  $\times 5$  回) の後, MMF 2 g/日とともに PSL 60 mg/日の投与を開始し, 6 カ月毎に PE (3 L/回置換  $\times 5$  回) を再度施行するというプロトコルが用いられている。PSL は投与 3 カ月後に漸減を開始し 9 カ月かけて隔日 5 mg まで減量し, MMF 投与はそのまま継続されているが, このプロトコルで 3 例全例において自律神経症状の改善を認めており, AAG 治療における複合的免疫治療の重要性が示唆されている。

これまで典型的な acute pandysautonomia は若年または中年で, 女性に比較的多く, 数日から数週間のうちに症状のピークに達し, 単相性の経過をたどり, 徐々に自然軽快するという認識がなされていた。Young らの pure pan-dysautonomia with recovery と題した報告<sup>26,27)</sup> ではほぼ完全な回復が記述されているが, その後の多数例の検討では著明な回復は全症例の約 1/3 程度であり, 大多数は不完全な回復にとどまり, 何らかの自律神経障害が残存することから明らかになっている。当院で抗 gAChR 抗体陽性と判定した AAG の 7 症例では経時的に臨床症状, 抗体活性を含む検査所見を追跡できた症例が 5 例ある。これらの症例からは免疫治療により臨床症状, 検査所見が改善することが示されている。治療効果の判定には臨床症状の経過観察, 自律神経機能検査による評価が必須であ

るが、治療前後での抗 gAChR 抗体測定も有用であると我々は考えている。抗 gAChR 抗体価についても免疫治療に反応して経過しており、自律神経症状や検査所見と平行に推移していることから同一症例において抗体活性は臨床経過を反映していると考えられる。しかし同一症例においても免疫治療が効果的な自律神経症状とそうでない自律神経症状があり、検査所見についても全てが平行に推移するわけではない。これは本症の疾患の成り立ちや経過を考える上で重要なポイントであり、今後検討すべきことである。しかしながら上記の 5 症例では免疫治療後に抗体活性が低下し、臨床症状の改善が得られており、減量や中断によって抗体活性の上昇を認めていることから、いずれも免疫治療の継続が必要であることを示していた。したがって疾患の経過および抗体の産生については self-limited なものではないと考えられる。

AAG では上記の免疫治療が病因・病態に対する治療として重要であるが、実地臨床においては対症療法も不可欠である。それは薬剤による治療のみならず、リハビリテーションや生活指導（例：起立性低血圧に対する弾性ストッキング着用、分食・塩分摂取・水分不可の指導など）で症状の軽減を図ることができる。これによって ADL を拡大し、QOL を高めるだけでなく、転倒や骨折を防止するという観点からも重要である。

## 6. おわりに

今後は AAG 治療におけるエビデンスの確立が課題ではあるが、その疾患概念がクリアであると言えない現状がある。AAG と他の一次性・二次性自律神経性ニューロパチー、他に自律神経障害を呈する神経疾患とどのようなスペクトラム上の連続性があるか、を明らかにできておらず、疾患によっては連続性がないことも可能性としてはあり得るが、これらの諸問題を明確にしていくことは今後の重要な作業である。その作業のなかで重要な役割を果たし得るのが抗 gAChR 抗体の測定とを考えている。抗 gAChR 抗体の陽性/陰性が治療法選択に与える影響は今後、詳細に検討していく必要があるが、現在までのところはたとえ抗 gAChR 抗体が陰性であっても免疫異常の介在が疑われる自律神経障害であれば、免疫治療のトライが望ましいと言えよう。その場合には上述の通り、first line 治療、維持治療と行っていくのがよいと考える。

貴重な症例の血清サンプルをご提供いただいた全国の先生方に深謝申し上げます。

- ◆ 抗 gAChR 抗体測定の案内：長崎川棚医療センターホームページ (<http://nkmc.jp/>)
- ◆ 抗 gAChR 抗体測定の問い合わせ先：長崎川棚医療センター臨床研究部（担当者：中根俊成・樋口理）メールアドレス：cru.kawatana@gmail.com

著者の利益相反 (conflict of interest: COI) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし。

## 文 献

- 1) 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
- 2) Vernino S, Adamski J, Kryzer TJ, et al: Neuronal nicotinic ACh receptor antibody in subacute autonomic neuropathy and cancer-related syndromes. *Neurology* 1998; **50**: 1806-13
- 3) Vernino S, Low PA, Fealey RD, et al: Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *N Engl J Med* 2000; **343**: 847-55
- 4) Dale RC, Lang B, Brilot F, et al: Treatment-responsive pandysautonomia in an adolescent with ganglionic  $\alpha$ 3-AChR antibodies. *Eur J Paediatr Neurol* 2012; **16**: 396-8
- 5) 樋口理: *Gaussia* Luciferase Immunoprecipitation (GLIP) 法を利用した複数膜貫通タンパク質に対する自己抗体検出システム. *日アフエレス学会誌* 2013; **32**: 155-61
- 6) Kondo T, Inoue H, Usui T, et al: Autoimmune autonomic ganglionopathy with Sjögren's syndrome: Significance of ganglionic acetylcholine receptor antibody and therapeutic approach. *Auton Neurosci* 2009; **146**: 33-5
- 7) Sandroni P, Low PA: Other autonomic neuropathies associated with ganglionic antibody. *Auton Neurosci* 2009; **146**: 13-7
- 8) Klein CM, Vernino S, Lennon VA, et al: The spectrum of autoimmune autonomic neuropathies. *Ann Neurol* 2003; **53**: 752-8
- 9) Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, et al: Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2011; **69**: 418-22
- 10) Lennon VA, Ermilov LG, Szurszewski JH, et al: Immunization with neuronal nicotinic acetylcholine receptor induces neurological autoimmune disease. *J Clin Invest* 2003; **111**: 907-13
- 11) Vernino S, Low PA, Lennon VA: Experimental autoimmune autonomic neuropathy. *J Neurophysiol* 2003; **90**: 2053-9
- 12) Vernino S, Ermilov LG, Sha L, et al: Passive transfer of autoimmune autonomic neuropathy to mice. *J Neurosci* 2004; **24**: 7037-42
- 13) Wang Z, Low PA, Vernino S: Antibody-mediated impairment and homeostatic plasticity of autonomic ganglionic synaptic transmission. *Exp Neurol* 2010; **222**: 114-9
- 14) Wang Z, Low PA, Jordan J, et al: Autoimmune autonomic

- ganglionopathy: IgG effects on ganglionic acetylcholine receptor current. *Neurology* 2007; **68**: 1917-21
- 15) Koike H, Koyano S, Morozumi S, et al: Slowly progressive autonomic neuropathy with antiganglionic acetylcholine receptor antibody. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; **81**: 586-7
  - 16) Peltier AC, Black BK, Raj SR, et al: Coexistent autoimmune autonomic ganglionopathy and myasthenia gravis associated with non-small-cell lung cancer. *Muscle Nerve* 2010; **41**: 416-9
  - 17) Vernino S, Lindstrom J, Hopkins S, et al: Characterization of ganglionic acetylcholine receptor autoantibodies. *J Neuroimmunol* 2008; **197**: 63-9
  - 18) Sandroni P, Vernino S, Klein CM, et al: Idiopathic autonomic neuropathy: Comparison of cases seropositive and seronegative for ganglionic acetylcholine receptor antibody. *Arch Neurol* 2004; **61**: 44-8
  - 19) Vernino S, Hopkins S, Wang Z: Autonomic ganglia, acetylcholine receptor antibodies, and autoimmune ganglionopathy. *Auton Neurosci* 2009; **146**: 3-7
  - 20) Goldstein DS, Holmes C, Imrich R: Clinical laboratory evaluation of autoimmune autonomic ganglionopathy: Preliminary observations. *Auton Neurosci* 2009; **146**: 18-21
  - 21) Iodice V, Kimpinski K, Vernino S, et al: Immunotherapy for autoimmune autonomic ganglionopathy. *Auton Neurosci* 2009; **146**: 22-5
  - 22) Imrich R, Vernino S, Eldadah BA, et al: Autoimmune autonomic ganglionopathy: Treatment by plasma exchanges and rituximab. *Clin Auton Res* 2009; **19**: 259-62
  - 23) Iodice V, Kimpinski K, Vernino S, et al: Efficacy of immunotherapy in seropositive and seronegative putative autoimmune autonomic ganglionopathy. *Neurology* 2009; **72**: 2002-8
  - 24) 古賀道明: 自律神経ニューロパチーの治療. *神経治療学* 2013; **30**: 11-5
  - 25) Gibbons CH, Vernino SA, Freeman R: Combined immunomodulatory therapy in autoimmune autonomic ganglionopathy. *Arch Neurol* 2008; **65**: 213-7
  - 26) Young RR, Asbury AK, Adams RD, et al: Pure pandysautonomia with recovery. *Trans Am Neurol Assoc* 1969; **94**: 355-7
  - 27) Young RR, Asbury AK, Corbett JL, et al: Pure pandysautonomia with recovery. Description and discussion of diagnostic criteria. *Brain* 1975; **98**: 613-36