

Table 1 抗 AQP4 抗体陽性例の特徴

陽性例 (男性/女性)	115 例 (13/102, 女性 88.7%)
検査時年齢	50.17 ± 15.46
発症時年齢	43.94 ± 15.91
EDSS スコア	5.61 ± 2.30
初発部位	視神経 : 32, 脊髄 : 33, 大脳 : 5, 脳幹 : 5
MRI	Long cord lesion (LCL) : 95 (84%) (うち萎縮 23), 大脳 : 74 (68%), 脳幹 : 8 (11%)
失明/高度視力障害	49 (46.2%)
年間再発回数(平均)	3.64
自己抗体/免疫疾患	36 (43.9%)
Oligoclonal band	12 (12.8%)

性例は女性の比率が高く、失明率が高く、再発回数が多いことが確認された。一方 OB の陽性率は抗体陽性例で低い傾向であった。抗体陽性例の脊髄 MRI の代表的所見は、胸髄を中心として上下に長い病変をみとめ、脊髄中心部に病変の主座がある。経過の長い一部の例では脊髄が長い範囲にわたり高度に萎縮していた。大脳病変は多様であり、視床下部病変をとめない過眠症がめだつた例、大脳白質に空洞をとまなう大きな病変を有する例もあった。Pittock らの報告でも、NMO 症例にみられた大脳 MRI は様々なパターンを呈している⁸⁾。

病勢と並行して抗体価が推移する例を呈示した。視神経病変で始まり、再発をくりかえすたびに脊髄病変が上下に進展した例で、再燃に一致して抗体価の上昇がみられた。

一般に NMO/OSMS の治療は急性期にはメチルプレドニソロンパルスがおこなわれるが、パルス療法に反応が不良な例で血漿交換療法がおこなわれ、症状の軽快した例が報告されている。再発予防には少量のプレドニン継続投与に加え、アザチオプリンなどの免疫抑制剤の投与がなされるばあいが多い。本邦で唯一 MS の再発防止療法として保険適応のあるベタフェロン投与例について、LCL を有する例とそうでない例で EDSS の推移を比較すると、LCL を有する例では症状の増悪が抑制できないことが明らかになった。

抗 AQP4 抗体の病態への関与はいまだ不明であるが、NMO 剖検例の脊髄では広汎に AQP4 の免疫染色性が消失しており、同時にグリアが脱落する一方、軸索マーカーが残存することから、AQP4 が初期の標的になっていると考えられている⁹⁾。また、AQP4 抗体価は病勢と並行して推移し、血漿交

換などで抗体を除去することにより症状が改善する¹⁰⁾。これらの知見から、NMO/OSMS の病態に抗 AQP4 抗体が密接にかかわっている可能性が考えられる。

文 献

- 1) Kira J: Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol* 2003; 2: 117—127
- 2) Tanaka M, Tanaka K, Komori M, et al: Anti-aquaporin 4 antibody in Japanese multiple sclerosis: the presence of optic spinal multiple sclerosis without long spinal cord lesions and anti-aquaporin 4 antibody. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 990—992
- 3) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al: A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106—2112
- 4) Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al: IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005; 202: 473—477
- 5) Wingerchuk DM: Neuromyelitis optica. In *Advances in Neurology* Vol 98, ed by Freedman MS, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, pp 319—333
- 6) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al: Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485—1489
- 7) Tanaka K, Tani T, Tanaka M, et al: Anti-aquaporin 4 antibody in selected Japanese multiple sclerosis patients with long spinal cord lesions. *Multiple Sclerosis* 2007; 13: 850—855
- 8) Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, et al: Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2006; 63: 390—396
- 9) Misu T, Fujihara K, Kakita A, et al: Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain* 2007; 130: 1224—1234
- 10) Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, et al: Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain* 2007; 130: 1235—1243

△△△文 献△△△

- 1) 北 徹: 厚生労働省特定疾患原発性高脂血症調査研究班 平成12年度研究報告書, 2000.
- 2) 山下静也: 医学のあゆみ 172: 291, 1995.
- 3) Hirano K, et al: Arterioscler Thromb Vasc Biol 15: 1849, 1995.
- 4) 日本動脈硬化学会: 動脈硬化性疾患診療ガイドライン(2002年版, HL 5) 111頁, 東京, 2002.
- 5) Zhong S, et al: J Clin Invest 97: 2917, 1996.

◆◆◆回 答◆◆◆

帝京大学内科教授 寺本民生

多発性硬化症とNMO-IgG/抗AQP4抗体



最近、多発性硬化症の診断に有力な抗体が発見され、本邦でも抗体測定システムが確立されたと聞か、その詳細を新潟大学脳研究所神経内科・田中恵子助教授に。

(京都府 T)



多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) は、本邦を含むアジア諸国では視神経脊髄型 (optic-spinal:

OS) MSと、大脳・小脳が主病巣となる classic (conventional) MS: CMSの二大病型に分けて考えられてきた¹⁾。一方、欧米では、視神経・脊髄に限局する炎症性脱髄疾患は neuromyelitis optica (NMO/recurrent Devic病) と呼称され、その中核的特徴は、①高齢発症、②女性に多い、③再発が多い、④視神経障害が高度、⑤MRIで頸髄から胸髄で3椎体長以上にわたる病変が認められ、大脳・小脳病変に乏しい、⑥急性期の髄液で細胞増多があり、oligoclonal band出現は低頻度、⑦病理学的に脱髄所見に加えて、軸索変性、白質・灰白質での組織の壊死による空洞形成、血管壁肥厚・ヒアリン化、血管周囲の浸潤リンパ球に好中球・好酸球がみられ、急性期の脱髄病

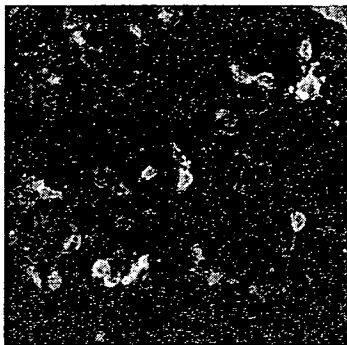


図1 AQP4をtransfectしたHEK293細胞

LCLを有するOSMS血清で免疫染色したもの。

巣ではIgGや補体の沈着がある、⑧他の自己免疫疾患に出現する各種自己抗体が出現しやすい、などが挙げられている。これらの特徴から、NMOは液性免疫が介在する病態機序が考えられてきた²⁾。2004年、米国Mayo ClinicのLennonら⁴⁾はNMO患者血清中にヒト大脳・小脳のpia, subpia, Virchow-Robin space, microvessel wallに沿って反応するIgG抗体(NMO-IgG)が存在することを示し、NMOの33/44(75%)にみられ、CMSやその他の炎症性神経疾患では認めないことから、本抗体はNMOに特異的であり、診断的価値の高い抗体であることが報告された。2005年には、NMO-IgGが認識する抗原はaquaporin4水チャネル(AQP4)⁴⁾であることが示された⁵⁾。

OSMSの臨床的特徴はNMOと類似しており、両者の異同について議論があった。NMO-IgG/AQP4抗体(AQP4-Ab)の発見は、この議論に一定の結論を与えるものと考えられる。また、B細胞系の活性化による自己

抗体産生が亢進する本症はCMSとは病態機序が異なり、至適治療法が異なる可能性もあることから、本抗体が大きな意味を持つことになった。

筆者は、これらの問題を明らかにするためAQP4-Abの特異的検出系を確立した。検出系の概要は、ヒトAQP4全長を発現ベクターに挿入し、培養細胞にtransfectしてAQP4を発現させ、患者血清を反応させて、蛍光色素をラベルした抗ヒトIgGを二次抗体とした免疫染色を行っている(図1)。NMO-IgGはほぼAQP4-Abにイコールと考えられるが、NMO-IgGは組織切片を用いた免疫組織化学的手法での抗体であり、このすべてが、AQP4の共通のエピトープを認識しているかはさらに検証が必要である。

筆者は各検体について両者の手法での解析を行い、AQP4-Ab陽性血清をラット大脳・小脳の切片に反応させ、抗ヒトIgGを二次抗体として反応させた免疫組織化学的手法でも、NMO-IgGと同様の染色パターンが得られることを確認している。

現在、この検出系を用いて多数

のMS症例についてAQP4-Abを解析しており、本邦での本抗体陽性MSの臨床的特徴が明らかになってきている。本抗体陽性例はほとんどが中高年女性であり、ほぼ全例頭髄・胸髄に3椎体長以上にわたる広汎な病変 (long cord lesion: LCL) を有し、高度の下肢麻痺を呈すること、半数が視力を喪失しているなどの特徴が浮かび上がっている⁶⁾。本抗体は、LCLを有するMSの約60%に陽性である。LCLのないOSMSおよびCMSでは全例陰性であり、また、LCLを認めないStogran症候群やSLEなどの膠原病でも陽性例はみられなかった。

また、これまでOSMSの特徴があつても大脳病変を有する場合はCMSに分類されることが多かったが、NMOでも大脳病変を呈する例がしばしばみられることから(2006年にNMOの診断基準が改定され、大脳病変がNMOの除外要因ではなくなった)、病変部位に基づいたMSの分類は意義が乏しく、今後は病態に基づく分類がなされるべきと考えられる。この意味でもAQP4-Abの検出は有用である。

参考文献

- 1) Saida T, et al: Neurology 64: 621, 2005.
- 2) Kira J: Lancet Neurol 2: 117, 2003.
- 3) Wingerchuk DM: Adv Neurol 98: 319, 2006.
- 4) Lennon VA, et al: Lancet 364: 2106, 2004.
- 5) Lennon VA, et al: J Exp Med 202: 473, 2005.
- 6) Tanaka K, et al: Multiple Sclerosis 2006, in press.

◆◆◆ 回答 ◆◆◆

新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野助教授

田中恵子

肺腺癌が収縮・増殖する機序



肺腺癌が収縮・増殖する機序について、文献があれば併せて。

(鳥取県 M)



癌は通常、多方向性に増殖する。しかし、硬癌や陥凹性病変を有する癌など、見かけ上収縮する癌が存在することが知られている。肺

腺癌の中にもそのようなタイプのものが存在する。

肺腺癌は病理組織学的には、腺房型、乳頭型、細気管支肺胞上皮型、粘液産生充実型、混合型の形態に分類される¹⁾が、最も高頻度に見られるのが混合型であり、全腺癌の70~80%がこれに相当する。混合型肺腺癌のかたまりのものが、「物質問にある」収縮・増殖する肺腺癌」にあたる。肺腺癌の中では最も多いタイプであるため、肺腺癌の一般の特徴として述べられることが多い。

肺腺癌の細胞構築は、①線維化(線維・肺胞の虚脱による間質の肥厚・収縮)、②細気管支肺胞壁型の進展、③圧排性発育(細胞密度の増加・低分化など)²⁾の三つの要素に分けられ、混合型肺腺癌ではこれらがさまざまな割合で混在していると考えられる。

この中で、①の線維化が見かけ上の腫瘍径の縮小に関与する。すなわち、肺腺癌の癌組織が大きくなるにつれ、中央部に線維化(線維性瘢痕形成と線維芽細胞の増生・デスマブラスチック反応)が生じる。これに伴い、肺腺癌は見かけ上縮小する。一方、周辺部では、

②の進展様式に従い肺胞隔壁上を広がり、肺胞に類似した構造をとる。

これらの細胞構築が混在するために、典型的な肺腺癌のCT(特にHRCT)所見は、中心部の濃度が高く、周辺部が不鮮明になる。線維化に伴って周辺組織が引き込まれ、周辺のけば立ち、胸膜陥凹像、気管支・血管末梢性集束像を呈する²⁾。

なぜ、線維化が生じるのかについての真の機序は不明である。しかし、以下のような研究結果が報告されている。

①肺腺癌の多くは、腺腫様異型過形成(atypical adenomatous hyperplasia: AAH)→細気管支肺胞上皮癌(bronchioloalveolar cell carcinoma: BAC)→混合型腺癌という発癌過程を経るが、この形態学的変化に伴い悪性度が増し、遺伝子異常も蓄積する³⁾。

②末梢小型肺腺癌を増殖形態と腫瘍間質の性状によって分類し、予後との関連を検討したところ、細気管支肺胞上皮癌型のもの(タイプA、B)は予後良好(5年生存率100%)であり、細気管支肺胞上皮癌型の部分に加えて腫

傍腫瘍性辺縁系脳炎

Paraneoplastic limbic encephalitis



田中 恵子

Keiko TANAKA

新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野

◎傍腫瘍性辺縁系脳炎(paraneoplastic limbic encephalitis: PLE)は、担癌者に生じる亜急性経過の精神症状、痙攣、意識障害を呈する一群である。神経症状は腫瘍発見に先行することが多く、肺癌、睾丸癌、乳癌、Hodgkin病、未分化奇形腫、胸腺腫などを背景とする。PLEと背景腫瘍の診断に威力を発揮する血清・髄液中の自己抗体が知られており、抗Hu・Ma/Ta・CV2/CRMP5・amphiphysin・voltage-gated potassium channel(VGKC)抗体の頻度が高い。最近、卵巣奇形腫や胸腺細胞腫に合併したPLEで、novel cell membrane antigens: EFA6A, NMDA受容体に対する抗体を有する例が報告された。一部の例では腫瘍の治療により神経症状が改善する。



Key word

傍腫瘍性神経症候群, 悪性腫瘍, 自己抗体, 細胞障害性T細胞

傍腫瘍性神経症候群(paraneoplastic neurological syndrome: PNS)は、腫瘍の直接浸潤や治療の副作用、栄養障害、感染などによらない担癌者の神経障害で、免疫学的機序によるものと考えられている。一般に神経症状は亜急性に進行し、高度の神経障害を生じる傾向があるものの、神経症候のみから他疾患と区別できる、PNSに特異的とされるものはなく、また、腫瘍発見に先行して神経症状を呈するケースが多いため、その診断は難しい。しかし、一部の例では腫瘍と神経組織を共通に認識する特徴的な自己抗体が存在し、抗体の種類と神経症候および腫瘍原発巣の間にはゆるいながらも一定の傾向があるため、抗体の検出がPNSの診断、および腫瘍早期発見のマーカーとしても有用である¹⁾。

2004年、欧米のグループがPNSの診断基準を提唱した²⁾。PNSをdefiniteとpossibleに分け、PNSで特徴的とされるlimbic encephalitis, subacute cerebellar degeneration, subacute sensory neuropathyなどの症候を呈し、5年以内に悪性腫瘍が明らかになる場合、あるいは腫瘍の治療に直接

に関係して神経症状の改善がある場合、またはPNS特異的な抗体がある場合をdefiniteとしている。

PNSの頻度は悪性腫瘍全体で見ると1%前後と類推されている。原因となる腫瘍は肺小細胞癌(small cell lung cancer: SCLC)がもっとも多く、ついで乳癌、子宮・卵巣癌、リンパ腫があげられるが、基本的には脳腫瘍以外のどの臓器に由来する悪性腫瘍でも報告がある。腫瘍がきわめて小さく、リンパ節に限局する場合や、剖検でも発見できず自己免疫的機序により消退してしまったのではないかと考えられている例もある。

傍腫瘍性辺縁系脳炎(paraneoplastic limbic encephalitis: PLE)はPNSの代表的一群である。辺縁系脳炎の病像を呈する場合、ヘルペスウイルスを中心とする感染症による炎症が否定される場合は、自己免疫的または悪性腫瘍を背景とする免疫学的異常に基づく病態を考えることになる。脳炎発症時点で悪性腫瘍がみつからない場合でもPNSの可能性は否定できない。

表 1 PLEの臨床的特徴³⁾

随伴腫瘍	肺小細胞癌(50%), その他の肺癌(40%), 睾丸癌(20%), 乳癌(8%), Hodgkin 病(4%), 卵巣奇形腫(4%), 胸腺腫(2%)
症状	記憶障害(48%), 痙攣(12%), 精神症状(12%), 視床下部症状(12%), 辺縁系以外の症状(14%)
発症経過	数日~数週(82%), 数カ月(16%)
先行病態	腫瘍先行(38% : 1~14 M), 神経症状先行(58% : 0.1~33 M)
MRI 上 辺縁系病変	あり(56%), なし(32%)
抗体	Hu(36% : うち肺小細胞癌 89%), Ta(20% : うち睾丸癌 100%), Ma(4%), その他(8%)
治療への反応	
腫瘍治療のみ	改善(22%), 不変(4%), 悪化(2%)
免疫療法のみ	改善(0%), 不変(0%), 悪化(8%)
腫瘍・免疫療法併用	改善(8%), 不変(12%), 悪化(0%)
無治療	改善(0%), 不変(0%), 悪化(4%)

PLE 50 例 : 男 27, 女 23, 11~75 歳(平均 55 歳).

PLEの臨床的特徴

急性・亜急性に進行する記憶力・認知機能障害, 幻覚・うつ・性格変化などの精神症状, 痙攣, 意識障害を呈する. 神経症状は腫瘍発見に先行することが多く(60%), 通常数カ月以内(平均 3.5 カ月)に腫瘍の存在が明らかになることが多いが, 4 年後に腫瘍が発見された例もある. 腫瘍としては肺癌(50%), 睾丸癌(20%), 乳癌(8%), Hodgkin 病, 未分化奇形腫, 胸腺腫が報告されている³⁾.

脳脊髄液で軽度のリンパ球および蛋白の増加, IgG 上昇がみられる. 脳波では徐波や発作性鋭波・棘波を認める. 頭部 MRI では一側または両側の側頭葉内側面に T2 強調画像や FLAIR 画像で高信号病変を認め, しばしば造影効果を認める. 単純ヘルペス脳炎でみられる浮腫や出血性変化は認めない場合が多い. 画像上異常がない場合も多いが, てんかん発作を伴う PLE では, MRI が正常でも FDG-PET で側頭葉内側部に高信号を呈する場合がある.

病理学的には, 扁桃体, 海馬の錐体細胞層やアンモン角での神経細胞脱落, 血管周囲性リンパ球浸潤, ミクログリアの増殖などがみられる.

PLEに関連する自己抗体

Gultekin らが解析した PLE 50 例では, 抗神経抗体陽性は 30 例(60%)で, このうち抗 Hu 抗体が 18 例, 抗 Ma/Ta 抗体が 12 例で陽性であった.

20 例は抗体陰性で 4 例は抗原未同定の抗体が陽性であった³⁾. Ma-2 抗体は睾丸腫瘍を有する若年男性例の場合, 比較的予後がよいとされる.

このほか, CV2/CRMP5, amphiphysin に対する抗体, 電位依存性 K チャネル(voltage-gated potassium channel: VGKC)に対する抗体も報告されている⁴⁾.

また最近, Dalmau らが卵巣奇形腫や胸腺細胞腫に合併した PLE で, 免疫組織化学で海馬および小脳の neuropil を染め出す細胞膜抗体, novel cell membrane antigens(nCMAg)を報告している⁵⁾.

ちなみに, 臨床的に PLE が疑われ, 鑑別診断のために著者のもとに寄せられた検体 93 例の解析では, Hu(6/93), amphiphysin(1/93), CRMP-5(1/10), VGKC(3/41), VGCC(5/41)に対する抗体陽性例があった.

1. 抗Hu抗体

抗 Hu(type II, ANNA-1)抗体は, 免疫組織化学でヒトやラットの中枢および末梢神経細胞核に広く反応し, 神経細胞を抗原とした Western blot では 35~40 kDa に複数のバンドが染色される. 対応抗原には数種の isotype があり, Hu family(HuD, PLE21/Hel N1/HuC, HuR)をなす. いずれも 3 個の RNA recognition motif(RRM)を有し, 細胞増殖を制御する分子(*c-fos*, *c-myc*, Gap43, GM-CSF などの mRNA 3'-非翻訳領域 AU-rich element に結合する⁶⁾. Hu 蛋白は神経発生の早期から神経細

表 2 抗体の種類とPLEの臨床的特徴(文献¹⁵⁾より改変)

抗体が認識する抗原	細胞内抗原 (Hu, Ma2, CRMP5, amphiphysin)	細胞膜抗原 (VGKC)	細胞膜抗原 (EFA6A/NMDAR)
髄液細胞増多	+	-	+
髄内抗体産生	+	-	+
低 Na 血症	-	+	-
辺縁系以外の症状	抗体ごとに多様	neuromyotonia Morvan 症候群	中枢性低換気
頭部 MRI 病変 腫瘍	側頭葉内側面 SCLC non-SCLC testicular	側頭葉内側面 SCLC thymoma	側頭葉 teratoma thymoma
治療反応性	不良 (Ma2+睾丸腫瘍は良)	良好 (PSL/IVIg/PE)	良好 (PSL/IVIg/PE)
臨床経過 抗体価の推移	進行性 持続	再発性ながら治療に反応 低下/消失	再発性ながら治療に反応 低下/消失

胞に発現し、神経細胞の分化増殖などに重要な役割を担う。SCLC に伴う PLE では 50% 以上に抗 Hu 抗体が認められ、一方、抗 Hu 抗体陽性の PNS 全体ではその 94% が SCLC に伴うもので、約 30% が PLE の病像を呈する。

2. 抗Ma抗体

抗 Ma/Ta 抗体は、当初脳幹脳炎の症状を呈した肺癌、乳癌、耳下腺癌、大腸癌例で見出された 37 kDa の神経細胞核を認識する抗体である。Ma 抗原には 5 つの isoform が存在し、精巣癌の男性例では Ma-2, 3, 4 が、肺癌・耳下腺癌を伴う女性例で Ma-1, 5 の isoform が認識抗原になる。精巣癌に伴う傍腫瘍性脳脊髄炎で抗 Ta 抗体として報告されたものの認識抗原は Ma-2 に一致することが明らかとなり、上記 37 kDa に反応する抗体は Ma-1 とよばれるようになった⁷⁾。Ma-2 は神経細胞核および細胞質・精巣の spermatogenic cell に発現しており、Western blot で 40 kDa のバンドに対応する。

抗 Ma-2 抗体陽性例は数週から 6 カ月程度の間進行する過眠・高体温などの視床下部症状 (70%)、辺縁系・上部脳幹症状を呈する。MRI では側頭葉内側面・視床下部・基底核・視床・四丘体領域に信号異常を認め、CSF は軽度の炎症反応を呈する。45 歳以下の男性では睾丸腫瘍、その他の群ではさまざまな腫瘍があるが、SCLC はまれとされる。腫瘍治療および免疫療法で改善する場合が多い⁸⁾。

3. 抗voltage-gated potassium channel (VGKC抗体)

PLE の一部に VGKC に対する抗体が見出される。VGKC は Kv1.1~1.7 の 7 つのサブユニットのホモまたはヘテロの四量体で、Kv1.1, 1.2 は脳および末梢神経系に分布している⁹⁾。VGKC 抗体は Isaac 症候群や Morvan 症候群にも認められるが、各病型が認識されるサブユニットの差によるのかどうかは不明である。

4. 抗amphiphysin抗体

抗 amphiphysin 抗体は当初、乳癌を伴う stiff-person 症候群の 3 女性で、その後 SCLC に伴う脳脊髄炎で報告された抗体である。amphiphysin は神経終末に局在し、前シナプス終末に共存する α adaptin や GTPase のひとつである dynamin と結合しエンドサイトーシスにかかわることが知られている¹⁰⁾。免疫組織化学では大脳・小脳の神経細胞および neuropil が染色され、大脳神経細胞を抗原とした Western blot で 128 kDa 付近に 2 本のバンドが認められる。

抗 amphiphysin 抗体陽性の SCLC-PLE では亜急性経過の記憶力低下、認知障害、痙攣などがみられ、癌の治療で神経症状も軽快する例がある。

5. 抗novel cell membrane antigens(nCMAg)抗体

抗 nCMAg 抗体は一部 EFA6A(海馬神経細胞の樹状突起の形成にかかわる K チャネルファミリー蛋白)を、一部は N-methyl-D-aspartate receptor

(NMDAR)サブユニットの NR2B および NR2A を認識するとされる。これらの抗体を有する例は亜急性経過の精神症状、痙攣、記憶力低下、意識障害に加えて中枢性低換気を呈し、腫瘍の摘出、血漿交換・大量 γ -グロブリン投与、ステロイド投与などにより症状が軽快する例が多い¹¹⁻¹³⁾。

傍腫瘍性辺縁系脳炎の病態機序

PNS の多くの例で特徴的な自己抗体が見出され、これらの抗体、背景痛、神経症状の組合せには一定の関連がある。これらの抗体のうち、Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) で生じる抗電位依存性 Ca チャネル (voltage-gated calcium channel: VGCC) 抗体に代表される、細胞表面に存在する抗原を認識する抗体では、抗体を用いて実験的に病態を再現できる。PLE でも抗 VGKC 抗体陽性例が血漿交換療法により神経症状が改善する。これらの場合は神経組織に反応する抗体が神経症状の発現に一義的な意義を担っていると考えられる。一方、細胞内・核内に存在する抗原を認識する抗 Hu・Yo・Ri・Ma-2 抗体は、抗体のみでの組織傷害は生じないと考えられている。

PLE を含め多くの PNS では、病初期には罹患神経組織および腫瘍内に細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T cell: CTL; 「サイドメモ」参照) のマーカーである CD8 陽性 CD11b 陰性 T リンパ球が浸潤しており、髄液中に細胞増多を認めるなど、

サイド
メモ

細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T cell: CTL)

Hu/Yo などの細胞内抗原に対する抗体を有する PNS では、腫瘍および罹患神経組織に浸潤している T 細胞受容体のレパトア解析で、特定の抗原を認識する T 細胞が集積する。CTL が病変形成に関与する場合、細胞内抗原は 8~10 アミノ酸からなるペプチドとして主要組織適合抗原 (Major histocompatibility complex: MHC) class I 分子に結合して細胞表面に呈示され、CD8 陽性 T 細胞の T 細胞受容体 (T cell receptor: TCR) で MHC class I 分子とともに抗原ペプチドが認識されて T 細胞が活性化される。この場合、class I 分子に結合しうるペプチドには一定の規則性があり、2 番目、8~9 番目のアミノ酸が一定であることが必要である。

CTL を介する組織傷害の可能性が考えられる。著者らは、抗 Yo 抗体陽性小脳変性症あるいは抗 Hu 抗体陽性 PNS では CTL が重要な役割を担う可能性を考え、わが国の抗 Yo 抗体陽性傍腫瘍性小脳変性症および抗 Hu 抗体陽性 PNS 例の HLA を解析し、Yo 陽性者のほとんどが HLA class I の A24 が共通であり、Hu 陽性者も B7 superfamily に共通の型を有していることを見出した。そこで、HLA A24 に結合するペプチドモチーフを Yo 抗原蛋白のアミノ酸配列から探しだし、このペプチドを発現させた自己の細胞を標的として患者の末梢血中の CD8 陽性 T 細胞分画に CTL 活性が認められることを報告してきた¹⁴⁾。

以上より、Yo/Hu 陽性群の病態は腫瘍組織内で免疫原性の高い抗原が抗原提示細胞を介して免疫応答を誘導し、活性化された CD8 陽性 T 細胞が神経組織に移行して共通抗原を有する神経細胞を攻撃し、一方では CD4 陽性 T 細胞の活性化を介して B 細胞も刺激され、抗体を産生する可能性が考えられる。しかし、これらのペプチド特異的に反応する CD8 陽性 CTL を用いての疾患モデル作成にはまだ至っていないため、さらに直接的な証明が必要である。

傍腫瘍性神経症候群の神経障害は一般に急速に進行し、副腎皮質ステロイド、血漿交換療法、免疫抑制剤、大量 γ -グロブリン投与などの積極的な治療にも反応しないことが多い。しかし、抗 VGCC 抗体や抗 VGKC 抗体陽性例、あるいは胸腺腫・Hodgkin 病に伴う例では、腫瘍に対する治療や血漿交換療法などにより神経症状が改善する場合がある。とくに PLE では、抗 VGKC 抗体などがみられない場合でも腫瘍の治療、ときには治療と無関係に自然経過と思われる状況で症状の改善をみる場合が他の PNS に比べ多いとされる。

おわりに

PNS は上述のように、腫瘍抗原の呈示が引き金となってその後の免疫応答が神経傷害を引き起こす可能性が高い。腫瘍は原発巣内や転移リンパ組織などに限局してなかなか発見に至らない場合も多く、早期診断の方法についてはさらなる検討が必要であるが、現時点では抗体の検出などを通し

て早期に診断し、免疫源となる腫瘍に対する治療を速やかに行うことが重要と思われる。

文献

- 1) Dropcho, E. J. : Neurologic paraneoplastic syndromes. *J. Neurol. Sci.*, **153** : 264-278, 1998.
- 2) Graus, F. et al. for the Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork : Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **75** : 1135-1140, 2004.
- 3) Gultekin, S. H. et al. : Paraneoplastic limbic encephalitis : neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*, **123** : 1481-1494, 2000.
- 4) Zuliani, L. et al. : Paraneoplastic limbic encephalitis associated with potassium channel antibodies : value of anti-glia nuclear antibodies in identifying the tumour. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **78** : 204-205, 2007.
- 5) Dalmau, J. et al. : Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann. Neurol.*, **61** : 25-36, 2007.
- 6) Liu, J. et al. : Paraneoplastic encephalomyelitis antigens bind to the AU-rich elements of mRNA. *Neurology*, **45** : 544-550, 1995.
- 7) Voltz, R. et al. : A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *N. Engl. J. Med.*, **340** : 1788-1795, 1999.
- 8) Dalmau, J. et al. : Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain*, **127** : 1831-1844, 2004.
- 9) Beeson, D. : Autoantibodies in the CNS-Encephalopathy and potassium channelopathy. *Neurology*, **62** : 1040-1041, 2004.
- 10) David, C. et al. : A role of amphiphysin in synaptic vesicle endocytosis suggested by its binding to dynamin in nerve terminals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93** : 331-335, 1996.
- 11) Muni, R. H. et al. : Bilateral horizontal gaze palsy in presumed paraneoplastic brainstem encephalitis associated with a benign ovarian teratoma. *J. Neuroophthalmol.*, **24** : 114-118, 2004.
- 12) Stein-Wexler, R. et al. : Paraneoplastic limbic encephalitis in a teenage girl with an immature ovarian teratoma. *Pediatr. Radiol.*, **35** : 694-697, 2005.
- 13) Koide, R. et al. : EFA6A-like antibodies in paraneoplastic encephalitis associated with immature ovarian teratoma : a case report. *J. Neurooncol.*, **61** : 71-74, 2004.
- 14) Tanaka, M. et al. : Cytotoxic T cell activity against the peptide, AYRARALEL, from Yo protein of patients with the HLA A24 or B27 supertype and paraneoplastic cerebellar degeneration. *J. Neurol. Sci.*, **188** : 61-65, 2001.
- 15) Dalmau, J. and Bataller, L. : Clinical and immunological diversity of limbic encephalitis : A model for paraneoplastic neurologic disorders. *Haematol. Oncol. Clin. North Am.*, **20** : 1319-1335, 2006.

* * *

抗VGKC抗体と非ヘルペス性辺縁系脳炎

Anti voltage-gated potassium channel antibody in non-herpetic limbic encephalitis



渡邊 修(写真) 有村公良

Osamu WATANABE and Kimiyoshi ARIMURA

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学

◎抗電位依存性 K チャンネル(VGKC)抗体は、筋痙攣、筋弛緩障害などの末梢神経過剰興奮症状を呈する Isaacs 症候群の疾患マーカーである。近年、自己免疫性辺縁系脳炎の一部が抗 VGKC 抗体陽性であることが明らかになった。この抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎は亜急性～慢性の経過をたどり、中核症状は記憶障害・てんかん発作で、また、その検査所見では高頻度に SIADH を合併し、髄液細胞増多を認めず、頭部 MRI は正常、または両側/片側の側頭葉内側を中心とする異常所見が認められる。血漿交換やステロイド療法などの免疫療法によく反応し、比較的予後良好な疾患と考えられているが、再燃・再発症例もあり、注意深く経過を追う必要がある。さらに最近、抗 VGKC 抗体陽性の難治性てんかんの症例の存在も明らかになっており、末梢ならびに中枢神経系の過剰興奮を特徴とする抗 VGKC 抗体症候群のスペクトラムは広がりつつある。



抗電位依存性Kチャンネル(VGKC)抗体, Isaacs症候群, Morvan症候群, 側頭葉てんかん, SIADH

抗VGKC抗体とは？

筋痙攣を主訴とし、睡眠で消失しない四肢の筋硬直や痛性痙攣、手指の開排制限などの筋収縮後弛緩困難(neuromyotonia)、発汗過多を呈する Isaacs 症候群において、抗電位依存性 K チャンネル(voltage-gated potassium channel: VGKC)抗体の存在が明らかになった(「サイドメモ」参照)。

Isaacs 症候群の病態の主座は末梢神経終末にある。末梢神経の興奮性は、 Na^+ 電流が活動電位を発生させ、 K^+ 電流で再分極させている。抗 VGKC 抗体が VGKC に結合することで、VGKC の密度が減少した結果、 K^+ 電流量が低下し、末梢神経の興奮性亢進が起これ、筋収縮後弛緩困難(neuromyotonia)などの症状が起こると理解されている。

抗 VGKC 抗体の測定は、VGKC に強い親和性をもつ蛇毒 α -Dendrotoxin (α DTX) を放射線ラベルすることによって、 $^{125}\text{I}\alpha$ DTX-VGKC-Patient's IgG の複合体を二次抗体(ヒツジ抗ヒト IgG 抗体)で沈降させて、その固相の放射線活性を測定する radio-

immunoassay (RIA) が用いられる。

サイドメモ

Isaacs症候群

Isaacs 症候群は、四肢の筋硬直、痛性筋痙攣、手指の開排制限などの筋収縮後の弛緩困難(neuromyotonia)を特徴とする。筋電図でミオキミア放電とニューロミオトニア放電が観察される。これら自発放電は全身麻酔や神経ブロックで消失せず、神経筋接合部のブロックで消失することから、その起源は末梢神経終末と考えられている。Shinha ら¹³⁾は Isaacs 症候群患者の血漿交換を行い、臨床症状および筋電図所見の改善を報告し、合わせて患者 IgG をマウスに受動免疫をし、その横隔神経-横隔膜標本で、アセチルコリンの放出量が増大していることより抗 VGKC 抗体の存在を推定した。その後、VGKC の選択的ブロッカーである α -Dendrotoxin を用いた radioimmunoassay (Shilloto ら¹⁴⁾) や Western blot (Arimura ら¹⁵⁾) で、抗体の存在が確認された。

抗VGKC抗体陽性非ヘルペス性辺縁系脳炎 発見までの経緯

Liguori らは, Isaacs 症候群の末梢神経の症状に加え, 著明な自律神経障害, 重篤な睡眠障害, 幻覚, および失見当識・近時記憶障害などの辺縁系を中心とする中枢神経症状を呈する Morvan 症候群 76 歳男性例での抗 VGKC 抗体陽性を報告した¹⁾. 血漿交換により抗 VGKC 抗体の減少(3,000 pM→2,100 pM)と臨床症状の一時的な改善が認められた. すなわち, 抗 VGKC 抗体が中枢神経系の興奮性異常にも関与することが, はじめて確認された.

この症例を契機に, neuromyotonia など末梢の症状を伴わない, 中枢神経の辺縁系の症状のみを呈する非ヘルペス性辺縁系脳炎(NHLE)例での抗 VGKC 抗体陽性の報告があいついだ. 2001 年に, Buckley ら²⁾は重症筋無力症(MG)の 47 歳男性例で, 浸潤性胸腺腫の再発後に抗 VGKC 抗体の上昇と一致して NHLE(言語記憶および視覚記憶の低下)が発症し, 6 回の血漿交換で症状の改善が抗 VGKC 抗体の減少(750 pM→200 pM)とともに認められたことを報告した. また全身性强直性痙攣, 近時記憶障害を呈し, 頭部 MRI で両側側頭葉内側に異常信号が認められる 66 歳女性例で, 約 2 年の経過で, 抗 VGKC 抗体が自然に消退(6,000 pM→500 pM)し, 臨床症状も改善したと報告した. 2003 年 Pozo-Rosich ら³⁾は, NHLE 15 例中 4 例(26%)で抗 VGKC 抗体陽性であり, 抗 VGKC 抗体の有無は idiopathic(自己免疫性)か傍腫瘍性かの異同には関連せず, 抗 VGKC 抗体陽性例は免疫療法によく反応すると報告した.

これらを踏まえて 2004 年, Vincent ら⁴⁾は 10 例の抗 VGKC 抗体陽性 NHLE において, その臨床的特徴は, ①壮年期から高齢の男性に多く, ②全例で発症早期より急速に進行するエピソード記憶障害, 昏迷, てんかんと認め, ③高率(80%)に低ナトリウム血症を合併すると報告した. しかし, Morvan 症候群と異なり, 末梢神経の過剰興奮を示す筋痙攣や発汗過多はわずかに 1 例しか認められなかった. また, 予後は比較的良好で, ステロイド, 血漿交換, および免疫グロブリン大量療法(IVIG)に反応すると報告した.

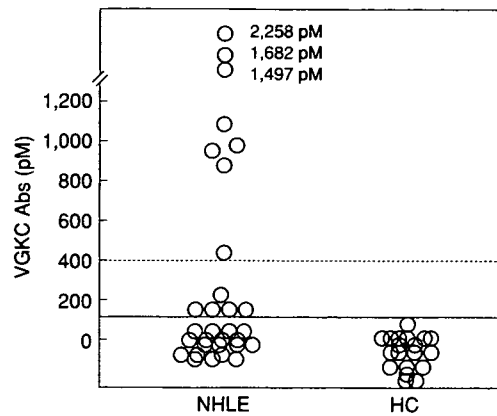


図 1 わが国の辺縁系脳炎における抗VGKC抗体
NHLE 群では 38 例中 13 例で陽性. そのうち 8 例は 400 pM を超える high titer を呈した. 正常値は正常コントロールの平均+3 SD の 100 pM 以下. ただし, 正常高齢者 130 例のアッセイで約 5% の非特異的抗体陽性が 100~400 pM のレンジで存在すること (unpublished data) より, 高齢者を含む集団では 400 pM 以上が definite positive と考えられる.

一方, ほぼ同時期に, Mayo クリニックの Lennon ら⁵⁾は抗 VGKC 抗体陽性 NHLE 7 例中 3 例で低ナトリウム血症を認め, また neuromyotonia は全例で陰性, 6 例で臨床症状の改善とともに抗体が減少したと報告した. 両者の共通点として, ① 壮年~高齢の男性に好発する, ② 高頻度に低ナトリウム血症を合併する, ③ 頭部 MRI 異常は両側または片側の側頭葉内側を中心とすることがあげられる.

わが国における抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎

NHLE の臨床診断で 2005~2006 年に当科に血清が送付された 38 症例について, 抗 VGKC 抗体を上記の RIA 法で検討した(図 1). NHLE 群では 34% で陽性. そのうち 21% の症例で 400 pM を超える強陽性を呈した. 高齢者を含む集団では 400 pM 以上が definite positive と考えられていることより, 母集団は少ないものの, わが国においてはおよそ NHLE の 2 割程度が抗 VGKC 陽性辺縁系脳炎と推察される⁶⁾.

発症年齢は 34~65 歳の範囲で, 平均 50.4 歳であった. 男女比は女性に多く, 発症から入院までの期間の平均は約 3 カ月と亜急性の経過を呈して

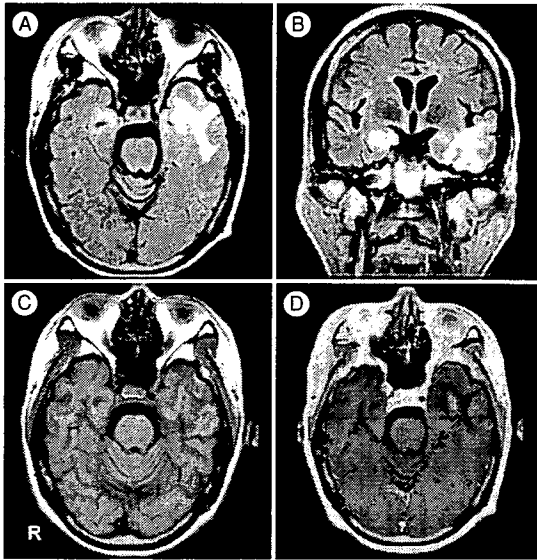


図 2 代表的な症例のMRI所見¹⁶⁾

症例 4(62 歳女性, 抗 VGKC 抗体 895 pM)では左側頭葉, 右海馬に FLAIR で著明な高信号が認められ, また T1 でも内側に造影効果を伴う高信号が認められた。

A : FLAIR 強調画像の水平断, B : FLAIR 強調画像の冠状断画像, C : T1 強調画像水平断, D : ガドリニウム造影水平断画像。

いた。全例が経過中に記憶障害を呈し, てんかん発作または脳波異常を半数で認めた。特徴のひとつ

つとされる低ナトリウム血症は 8 例中 5 例。1 例で軽微な髄液細胞増多が認められ, 3 例で髄液蛋白の軽度上昇が認められた。

頭部 MRI は, 8 例中 6 例で両側扁桃体～海馬, 視床下部に, FLAIR および T2 強調画像で高信号が認められた(図 2)。2 例は, 複数回の施行にかかわらず頭部 MRI 異常が認められなかった。

3 例で胸腺腫を合併し, 1 例で悪性リンパ腫の合併あり。2 例で 10 カ月後, 約 3 年後に再発・再燃が認められた。低ナトリウム血症を呈した 5 例全例で, 腎機能・副腎機能に異常はなく, 低下した血漿浸透圧にかかわらず, 尿の不適切な濃縮が行われていることより, アルギニンバゾプレシンは正常であったが臨床的に SIADH と診断された。

抗 VGKC 抗体は, 血漿交換, IVIG, ステロイド療法などに反応して, 症状の改善とともに低下を認めた(図 3)。

抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎の臨床像

Oxford のグループが関連した症例⁴⁾, Mayo クリニックの症例⁵⁾およびわが国の症例⁶⁾の臨床像について, 表 1 にまとめた。わが国においては女性がやや多く, 発症年齢も若干若い傾向にある。しかし, 入院までの期間は 3~15 カ月と亜急性から

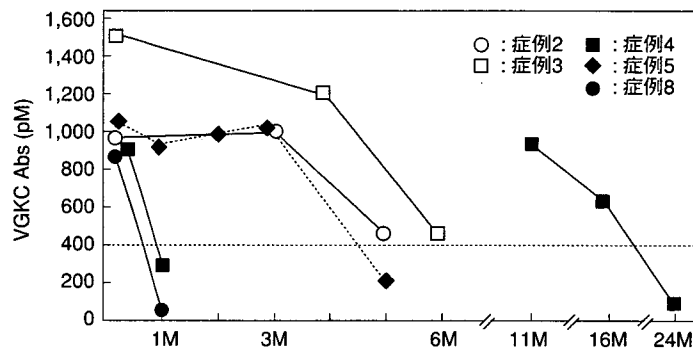


図 3 抗VGKC抗体の推移

症例 8 は 3 回のパルス療法後, プレドニゾロン 50 mg/day からの漸減により陰性化が認められた。症例 3 では 2 回の IVIG は mild effect で, 症状が遷延するため, パルス療法およびプレドニゾロン漸減療法が施行され, 抗体価の減少と臨床症状の改善が認められた。症例 2 は胸腺腫合併例で, 胸腺腫摘出術後に症状再燃。2 回のパルス療法後, プレドニゾロン 100 mg/day からの漸減療法で治癒した。症例 4 は対症療法で治癒後 10 カ月に再燃。Invasive thymoma の合併あり, IVIG, 化学療法, 血漿交換が行われ改善した。また, 症例 5 では 2 回の血漿交換, 胸腺摘出および放射線療法に反応を認めず, パルス療法後のプレドニゾロン 50 mg/day からの漸減療法で改善した。

表 1 抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎の臨床像

	Vincent ら ⁴⁾	Lennon ら ⁵⁾	わが国の例 ⁶⁾
症例数	10	7	8
男女比	9:1	5:2	3:5
年齢 (平均)	44~79 歳 61.7 歳	44~73 歳 61.6 歳	34~65 歳 50.4 歳
入院までの平均期間	15 カ月	記載なし	3 カ月
低ナトリウム血症	80%	43%	62.5%
MRI 異常	80%	100%	75%
両側側頭葉	50%	85%	62.5%
片側側頭葉	30%	15%	12.5%
側頭葉以外のみ	0%	0%	0%
MRI 正常	20%	0%	25%
neuromyotonia	10%	0%	12.5%

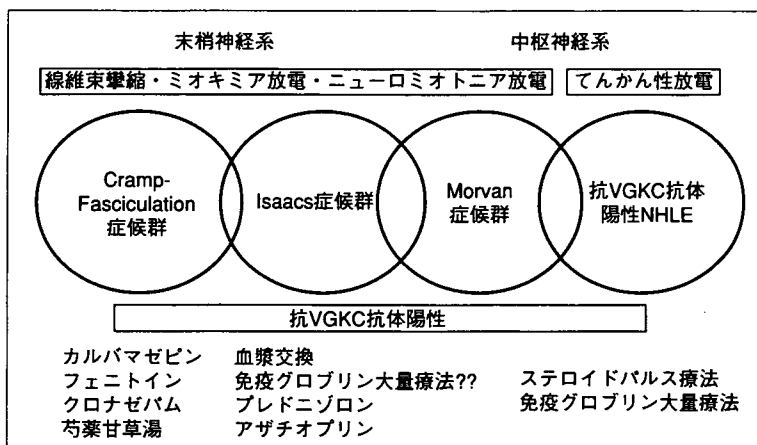


図 4 抗VGKC抗体陽性が関連する疾患

筋痙攣、筋線維束攣縮のみを呈する cramp-fasciculation 症候群から抗 VGKC 抗体陽性 NHLE まで、免疫関連 K⁺チャネル病として広範なスペクトラムを示す。下段は現在のところ推奨されている治療法を列挙した。

慢性の経過をたどり、高頻度(40~80%)に低ナトリウム血症を合併するという共通点を認める。MRI 異常の頻度は大差がなく、辺縁系のなかでも側頭葉を中心とした MRI 異常が認められる。辺縁系の症状が中心であるが、neuromyotonia を合併する Morvan 症候群とオーバーラップする症例も 1 割程度存在する。

傍腫瘍性症候群として自己抗体が関連する NHLE には抗 Hu 抗体、抗 Ma 抗体および抗 amphiphysin 抗体などの細胞内抗原に対する自己抗体陽性のものと、抗 novel cell membrane antigen (nCMAg) 抗体の細胞膜抗原に対する自己抗体陽性の症例群が存在する。前者は肺癌や精巣癌に関連し、後者

は卵巣奇形腫に関連するとされている⁷⁾。一方、抗 VGKC 抗体陽性 NHLE は原則として傍腫瘍性症候群ではない⁸⁾。上記の 2 つの傍腫瘍性辺縁系脳炎と比較して抗 VGKC 抗体陽性 NHLE は髄液細胞増多を認めることはなく、頭部 MRI は、異常がある場合は両側/片側の側頭葉内側を中心とし、また正常例も存在する点が明らかに異なっている。

抗 VGKC 抗体陽性 NHLE の臨床症状をまとめると以下の特徴が認められる。①30 歳代から 70 歳代で発症し、②亜急性または慢性の経過をとる。③中核症状は記憶障害で、④髄液所見は軽微な蛋白増多はあるが、細胞増多は呈さない。⑤MRI は FLAIR や T2 強調画像で、両側/片側の側頭葉内側

を中心とする高信号が認められる。⑥SIADHが原因と考えられる低ナトリウム血症を合併する。⑥とくにステロイドパルス療法やプレドニゾン漸減療法に反応し予後良好である。

現在、抗VGKC抗体陽性NHLEは自己免疫性辺縁系脳炎のなかで、上記の特徴をもつ独立した疾患であると考えられている。

抗VGKC抗体が関連する疾患の広がり

筋痙攣と筋線維束攣縮(fasciculation)だけを呈するcramp-fasciculation症候群でも抗VGKC抗体が高率に認められ、近年ではIsaacs症候群に質的な相違点はないと考えられている⁹⁾。抗VGKC抗体が関連する疾患は、このcramp-fasciculation症候群からIsaacs症候群、Morvan症候群、そして抗VGKC抗体陽性NHLEまで広範なスペクトラムを示す¹⁰⁾(図4)。また、難治性側頭葉てんかん¹¹⁾やREM睡眠行動異常¹²⁾の一部にも抗VGKC抗体の関連が示唆されている。

文献

- 1) Liguori, R. et al. : Morvan's syndrome : peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain*, **124** : 2417-2426, 2001.
- 2) Buckley, C. et al. : Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann. Neurol.*, **51** : 73-78, 2001.
- 3) Pozo-Rosich, P. et al. : Voltage-gated potassium channel antibodies in limbic encephalitis. *Ann. Neurol.*, **54** : 530-533, 2003.
- 4) Vincent, A. et al. : Potassium channel antibody-associated encephalopathy : a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis.

Brain, **127** : 701-712, 2004.

- 5) Thieben, M. et al. : Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology*, **62** : 1177-1182, 2004.
- 6) 渡邊 修, 有村公良 : 本邦における抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎。免疫性神経疾患に関する調査研究班平成18年度班会議報告書, 厚生労働省, 2007。(印刷中)
- 7) Bataller, L. et al. : Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients : immunophenotypes and outcomes. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **78** : 381-385, 2007.
- 8) Bien, C. and Elger, C. : Limbic encephalitis : A cause of temporal lobe epilepsy with onset in adult life. *Epilepsy Behav.*, **10** : 529-538, 2007.
- 9) Hart, I. et al. : Phenotype variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Brain*, **125** : 1887-1895, 2002.
- 10) Arimura, K. and Watanabe, O. : Immune-mediated potassium channelopathies. In : Functional Neuroscience. Evoked Potentials and Related Techniques (ed. by Barber, C. et al.). Elsevier, London, 2006, pp.269-275.
- 11) McKnight, K. et al. : Serum antibodies in epilepsy and seizure-associated disorders. *Neurology*, **65** : 1730-1736, 2005.
- 12) Iranzo, A. et al. : Rapid eye movement sleep behavior disorder and potassium channel antibody-associated limbic encephalitis. *Ann. Neurol.*, **59** : 178-182, 2006.
- 13) Sinha, S. et al. : Autoimmune aetiology for acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). *Lancet*, **338** : 75-77, 1991.
- 14) Shilloto, P. et al. : Acquired neuromyotonia : evidence for autoantibodies directed against K⁺ channels of peripheral nerves. *Ann. Neurol.*, **38** : 714-722, 1995.
- 15) Arimura, K. et al. : Antibodies to potassium channels of PC12 in serum of Isaacs' syndrome : Western blot and immunohistochemical studies. *Muscle Nerve*, **20** : 299-305, 1997.
- 16) Ohshita, T. et al. : Voltage-gated potassium channel antibodies associated limbic encephalitis in a patient with invasive thymoma. *J. Neurol. Sci.*, **250** : 167-169, 2006.

* * *

自己免疫が介在する急性脳炎・脳症の意義

Significance of autoimmune mediated acute encephalitis and/or encephalopathy



湯浅龍彦

Tatsuhiko YUASA

国立精神・神経センター国府台病院神経内科

近年、自己免疫が介在する急性あるいは亜急性の脳炎・脳症が注目されるようになった。従来、自己免疫性中枢性疾患といえば、多発性硬化症を代表とする脱髄性疾患がおもなものであった。それに傍腫瘍性脳炎・脳症が加わり、さらに急性の脳炎や脳症においても自己免疫がかかわる可能性が出てきたのである。

傍腫瘍性脳炎・脳症においては、背景に存在する悪性腫瘍に対応してさまざまな自己抗体が検出され(本特集、田中「傍腫瘍性辺縁系脳炎」の稿)、ときには悪性腫瘍がまだ発見されない時期から抗体が先行して検出される。しかし、その抗体がいかにして脳症をもたらすのか、それらの抗体と病態形成についての機序の解明はなお未解決である。とはいえ早期に元の癌を取り除けば症状は軽快するので、自己抗体の検出は癌のマーカーとして診断的意義は高い。

一方、急性ウイルス性脳炎においてウイルスの直接的な障害に加えて、随伴する自己免疫性の機序が病態形成に加担するとの考えがあった。しかし、それが具体的な形で、かつ分子として語られることはなかった。さらに面倒なことに、既知のウイルスがうまく検出されにくいという事情もあって、かつ、既存の自己抗体もみつからない状況においては二次性脳症という病態の理解と、それをいかに証明するのかということとは容易なことではなかった。

いまから5年前2002年の秋に、著者らは急性辺縁系脳炎を原因別にどのように整理したらよいのか考察した。そして急性単純性ヘルペス脳炎をはじめとするさまざまな機序を原因別に、傍腫瘍性辺縁系脳炎、ウイルス性辺縁系脳炎、自己免疫性疾患に伴う辺縁系脳炎、そして etiology 未定の辺縁系脳炎(limbic encephalopathy with etiology not yet determined: LE-END)としてくくった¹⁾。このLE-ENDのなかに、比較的若年女性に多いが、男性例もあり、特異な臨床経過を示す一群の疾患を isolate した²⁾。この疾患の病態の背景に何があるのか、既知のウイルスか、未知のウイルスか、はたまた何か別の機序があるのかと考察するなかで、Rasmussen 脳症と類似の自己免疫機序に思い至った。そこで、抗GluR ϵ 2抗体を測定したところ、それが見事に的中した³⁾。これを契機に急性脳炎・脳症の機序として自己免疫がかかわる病態機序があるとの見通しが得られた。こうして2006年度から厚生労働省こころの健康科学研究事業にて“急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明から新たな治療法確立に向けた研究”班(主任研究者:高橋幸利)がスタートした。

本特集号ではこの高橋班での研究成果を中心に、これまでの知見を解説していただいた。急性辺縁系脳炎の疫学に関して鳥取大学の疫学調査によれば、ヘルペス脳炎が2割、非ヘルペス脳炎が2割、傍腫瘍性が1割、4割が原因不明であるという(和田「非ヘルペス性辺縁系脳炎の疫学」の稿)。辺縁系脳炎の原因ウイルスとして単純ヘルペス以外では human herpes virus (HHV)-6が増加傾向にある(庄司「単純ヘルペス脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎」の稿)とされ、とくに移植患者では再活性化が問題である(吉川「わが国におけるHHV-6脳炎の現況」の稿)。

自己免疫性急性脳炎・脳症の病態に深くかかわる可能性のあるグルタミン酸受容体の分子構造と自己抗体が結合するエピトープとの関連が明らかにされ(高野「グルタミン酸受容体の分子生物学」の稿)、IgM型抗GluR ϵ 2抗体を有する患者血清がラットの海馬・大脳皮質に結合することが証明された(木村ら「抗GluR ϵ 2抗体陽性成人急性脳炎患者の臨床的特徴ならびに免疫組織学的解析」の稿)。また、高橋らは限局性脳炎型と広汎性脳炎型に分けて検討し、前者では抗GluR ϵ 2抗体のとくにN末端エピトープを含むことを明らかにした(高橋ら「抗グルタミン酸受容体抗体と急性脳炎・脳症」の稿)。

抗GluR ϵ 2抗体以外の自己抗体に目を転じると、急性辺縁系脳炎における抗VGKC抗体の意義は当初の予測を超えて大きなものがあり、非ヘルペス性縁系脳炎の2割以上を占めることが明らかとなった(渡邊ら「抗VGKC抗体と非ヘルペス性辺縁系脳炎」の稿)。また、橋本脳症における α エノラーゼN末端に対する抗体(抗NAE抗体)の診断的意義が明らかにされ(米田「橋本脳症と抗NAE抗体」の稿)、抗TPO本抗体陽性例のなかから橋本脳症を疑った場合に、本NAE抗体が陽性例は橋本脳症の診断的価値が高い。一方、橋本脳症においても半数は抗NAE抗体が陰性である点が残された大きな問題である。

さて、非ヘルペス性急性脳炎・脳症、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎・脳症の病理所見についてはこれまでの知見はきわめて乏しかった。今回、岡本によってわが国の事例がまとめて検討された意義は大きい(岡本「急性辺縁系脳炎・脳症の病理」の稿)。そのポイントは、ウイルス自体の感染を示す特徴の欠如、ミクログリア/マクロファージの活性化を中心とした脳症の存在の示唆、痙攣重積例における経過の短い例の海馬の浮腫、慢性のてんかん合併例における海馬硬化所見であった。つまり脳画像に現れた海馬所見の意義は痙攣に伴う二次性変化という意味合いが大きいのかかもしれないが、今後も脳炎、脳症、痙攣という3つの観点から引き続き症例を重ねて検討する必要がある課題である。

このように、いまや急性脳炎・脳症においてその病態形成に介在する自己抗体の意義が明確に認識されるようになった。今後は宿主側の要因についての論議が重要である。つまり宿主の一生を通しての年齢に依存する免疫応答の変化や反応形態の違いから形成される病態と臨床症状の差が説明されなければならない。今後はそれぞれの抗体の生物学的な意味合いの解明、ミクロレベルの構造と分子のマッチング、そしてそれらナノテクノロジーを駆使した創薬への工夫といった治療戦略が示されるであろう。今後の発展が期待される分野である。

文献

- 1) 湯浅龍彦：辺縁系脳炎の新しい枠組み。神経内科，59：1-4，2003。
- 2) 湯浅龍彦・他：精神症状で発症，比較的若年女性を冒し画像所見に乏しい急性可逆性辺縁系脳炎—4症例の報告と考察。神経内科，59：45-50，2003。
- 3) 根本英明・他：自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎(autoantibody-mediated acute reversible limbic encephalitis [AMED-ARLE])。Neuroinfection，10：44-46，2005。

= 症例報告 =

Tacrolimus が奏効した自己免疫性脳炎の1例

平野 恵子¹ 愛波 秀男¹ 矢野 正幸² 渡邊 誠司¹ 奥村 良法¹ 高橋 幸利³

要旨 片麻痺, 失語, けいれんなど多彩な症状を呈し, 再発寛解をくりかえした脳炎の1例を経験した。ステロイド依存性で, また, 髄液の抗グルタミン酸受容体抗体が陽性であったことから自己免疫の関与が示唆された。免疫抑制剤 tacrolimus を併用したところ, ステロイドを漸減中止でき, 3年以上経過した現在まで再発なく良好に経過している。これまで脳炎治療における tacrolimus の使用報告は少ないが, 自己免疫の関与が疑われる脳炎の治療法として tacrolimus は有効な薬剤であると考えた。

見出し語 tacrolimus, 自己免疫性脳炎, 抗グルタミン酸受容体抗体

はじめに

慢性に経過する中枢神経系の自己免疫疾患には, 多発性硬化症や Rasmussen 脳炎, opsoclonus-myoelonus 症候群などがある。最近では様々な神経疾患において, 抗グルタミン酸受容体 (GluR) 抗体などの自己抗体が検出されるようになった¹⁻⁴⁾。治療法として, ステロイド, cyclophosphamide や cyclosporin などの免疫抑制剤投与, 免疫グロブリン大量療法, 血漿交換などが行われているが, 免疫抑制剤 tacrolimus の使用報告は少ない。我々は, 自己免疫の関与が示唆されたステロイド依存性の再発性脳炎の1例において tacrolimus を使用し, 良好な経過を得られたので報告する。

I 症 例

症例 17歳, 男児。

主訴 右片麻痺, けいれん。

家族歴 姉に熱性けいれんの既往が3回ある。

既往歴 発達正常で, 特記事項なし。

現病歴 発症3週間前に発熱を伴う急性胃腸炎に罹患した。12歳11カ月, 突然右下肢のしびれを自覚した後, 意識を消失した。数分後に意識は回復したが, 頭痛, 嘔吐, 右上下肢を強直するけいれんが出現し, けいれん消失後も右片麻痺が続くため近医に入院した。入院時の血液・髄液検査, 頭部CT, MRA, 脳血管造影では異常を認めなかったが, 頭部

MRI では左頭頂部皮質に T₂ 高信号域を認めた。急性脳症を疑われ, betamethasone 静注にて右片麻痺は徐々に消失したが, 第4病日に投与を中止したところ, 翌日に発熱と頭痛, 嘔気, 右片麻痺が再燃し, 髄液細胞数が 53/3 に上昇した。造影MRI検査中に偶然出現したアナフィラキシーショックに対して hydrocortisone を投与したところ, 頭痛・右片麻痺が消失した。第6病日に精査目的のため当院に転院した。

入院時検査所見 全身状態は良好で, 神経学的異常所見は認めなかった。白血球 16,600/ μ l, 血清 IgG 2,026 mg/dl, 髄液細胞数 25/3 と増加し, 髄液中の抗 GluR ϵ 2 抗体は陽性であった。髄液 IgG は 2.7 mg/dl と髄液蛋白の 12% を占め, 正

表1 入院時検査所見

【血液検査】		【髄液検査】	
WBC	16,600/ μ l	細胞数	25/3 mm ³
Hb	13.6 g/dl	(多核球:単核球=16:84)	
PLT	32.1 万/ μ l	蛋白	22 mg/dl
CRP	0.50 mg/dl	糖	67 mg/dl
AST	21 IU/l	IgG	2.7 mg/dl
ALT	29 IU/l	IgA	< 0.1 mg/dl
CK	49 IU/l	IgM	0.2 mg/dl
LDH	179 IU/l	乳酸	10.0 mg/dl
BUN	10 mg/dl	ビリピン酸	0.63 mg/dl
Cre	0.49 mg/dl	MBP	< 0.5 ng/ml
Na	141 mmol/l	オリゴクローナルバンド	(-)
K	4.3 mmol/l	抗 GluR ϵ 2 抗体	
Cl	101 mmol/l	IgM 型	(-)
TP	8.0 mg/dl	IgG 型	(+)
ALB	4.1 mg/dl	細菌培養	陰性
NH ⁺	19 μ mol/l	ウイルス抗体価	
BS	99 mg/dl	(エンテロ 70 型・71 型, ロタ,	
IgG	2026 mg/dl	単純ヘルペス, 麻疹)	
IgA	263 mg/dl		全て陰性
IgM	170 mg/dl		
抗核抗体	(-)		
抗 dsDNA 抗体	(-)		
乳酸	16.1 mg/dl		
ビリピン酸	1.16 mg/dl		

¹ 静岡県立こども病院神経科² 同 放射線科³ 静岡てんかん・神経医療センター小児科

連絡先 〒420-8660 静岡市葵区漆山 860

静岡県立こども病院神経科 (平野恵子)

E-mail: hiranokeik@aol.com

(受付日: 2007. 1. 5, 受理日: 2007. 3. 29)

常上限であった(表1)。覚醒脳波は左中心頭頂部に1.5 Hzの徐波が群発し、睡眠脳波では左中心部に棘波を認めた。聴性脳幹反応は正常で、体性感覚誘発電位は両側P23潜時が遅延し、左側皮質のN20-P23振幅が増大した。頭部CTは正常で、頭部MRIでは左頭頂部の皮質にT₂高信号病変を認めた(図1)。頭痛時に行った^{99m}Tc-ECDによる脳血流SPECT定量検査では、左側頭-頭頂部の血流が増加していた(図2)。

経過(図3) 第7病日に右片麻痺、頭痛・嘔吐、表出性失語が出現した。ステロイドパルス療法(methylprednisolone

1g/日、3日間)にて症状は速やかに消失したが、prednisoloneを1mg/kg/日から0.4mg/kg/日に漸減した翌日に、頭痛・嘔気が再燃したため、パルス療法を2クール追加した。再度prednisolone減量を試み、0.2mg/kg/日まで漸減したところ、右頭頂部痛が出現し、髄液細胞数が183/3に増加した。覚醒脳波では右側頭・頭頂部に徐波が出現した。自己免疫性脳炎を疑い、ステロイドパルス療法3クールとγ-globulin大量療法(400mg/kg/日、5日間)を追加して寛解に至ったため、3ヵ月後に退院した。その後、prednisoloneを0.4mg/kg/日ま

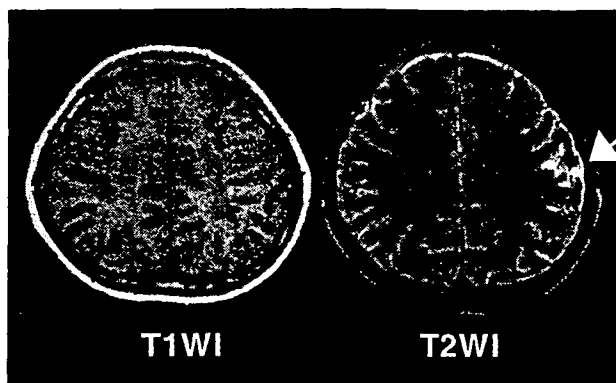


図1 入院時 頭部MRI

T₁強調画像では、明らかな異常所見を認めなかった。
T₂強調画像では、左頭頂部の皮質に信号異常を認めた。

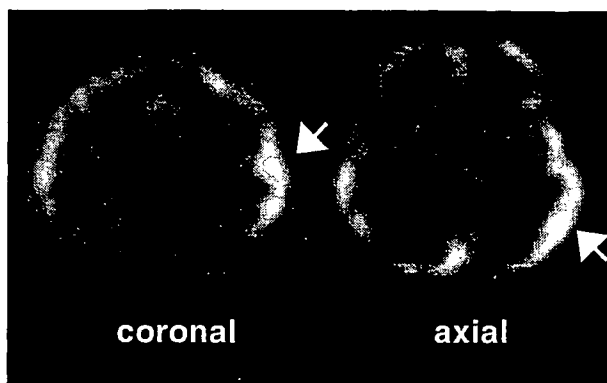


図2 入院時^{99m}Tc-ECD SPECT 定量検査

頭痛時に行ったSPECT定量検査では、左側頭頭頂部の血流増加を認めた。

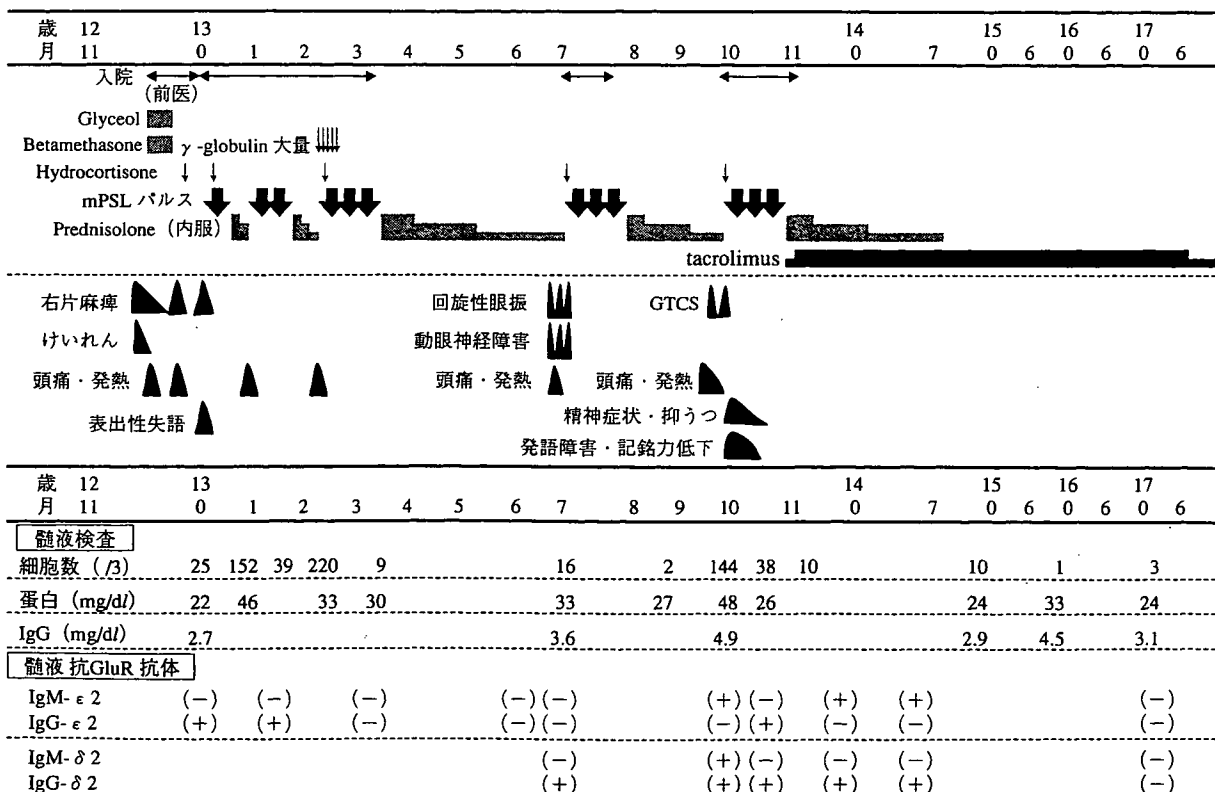


図3 臨床経過

GTCS：全般性強直間代発作

でゆっくり減量したところ、胃腸炎に罹患した2週間後の13歳7カ月時に頭痛、発熱、両側回旋性眼振、右動眼神経麻痺で再発した。右眼の外斜視と下転障害、視力低下を認め、右上下肢の深部腱反射は亢進していた。検査では、髄液細胞数が16/3と軽度上昇している以外に異常を認めず、頭部MRI、脳波も正常であった。ステロイドパルス療法により症状は劇的に消失したが、この頃より身長発育が停止し、肥満、高血圧、緑内障などステロイドの副作用が出現した。退院後、再度prednisoloneを漸減し、0.2 mg/kg/日まで減量した13歳10カ月時に全身性強直間代けいれんで再々発した。再々発時の髄液細胞数は144/3、蛋白は48 mg/dlと増加していた。頭部MRIでは異常を認めなかった。発作間歇時覚醒脳波では、右前頭極部に2~3 Hzの不規則徐波が群発し、右前頭部に棘波が散在した。けいれん後に抑うつ、記憶障害、理解力低下などの精神神経症状が出現したが、ステロイドパルス療法にて消失し、髄液所見も正常化した。再々発を契機に、患児と両親がステロイド減量を希望したため、tacrolimusの効果の可能性と副作用について本人と両親に説明し、治療の同意を得た上で、同月より、tacrolimus 3 mg/日の内服を開始した。5 mg/日まで漸増したが、副作用はみられず、トラフの血中濃度が5 ng/ml前後に安定したため、外来治療にきりかえた。その後、prednisoloneを漸減し、14歳7カ月時に中止したが、3年以上経過した現在まで脳神経症状の再発はない。17歳1カ月時に行った髄液検査では、抗GluR抗体は陰性化していた。現在、外来でtacrolimusを減量している。

II 考 察

本例は、経過中に多彩な神経症状を呈した。初発時は左大脳頭頂部皮質、再発時は脳幹、再々発時は右前頭部主体に大脳皮質全体が主病変であると考えた。初発時に頭部MRIで検出された左頭頂部皮質病変は、意識を消失する直前にみられた異常感覚発作の責任病変であり、画像上は右片麻痺を説明する所見は得られなかった。先行感染があり、ステロイド依存性で再発寛解をくりかえした点、髄液細胞数・蛋白が増加し、抗GluR抗体が陽性であったことより、自己免疫性脳炎と診断した。多発性硬化症は、時間的・空間的多発性を認める点では一致したが、髄液のミエリン塩基性蛋白やオリゴクローナルバンドが陰性であり、また、MRIで脱髄巣を認めなかったことから否定した。CNSループスは抗dsDNA抗体が陰性であったことから否定した。神経Behcetや他の膠原病類縁疾患は、抗核抗体が陰性であり、かつ経過中に他臓器症状を伴わなかったことから否定した。頭痛や片麻痺をくり返し、ステロイドが有効で、病変が中枢神経系に局限していたことから、primary angitis of central nervous system (PACNS)の可能性を考えた。PACNSは小児には稀な疾患で、Calabreseらは、①説明不能な後天性の神経脱髄症状、②血管造影または病理組織検査での血管炎の証明、③全身性疾患の除外の3点を診断基準にあげている⁹⁾。頭部MRIでは、T₂強調画像

で、片側大脳基底核や深部白質に多巣性の高信号病変を呈することが多く⁴⁾、血管造影検査では、中大脳動脈近位部の狭窄所見を認める症例が多い⁹⁾。病変が微細血管に局限しているために、造影検査では狭窄病変を認めず、頭部MRI所見と脳生検で確定診断された症例の報告もある⁹⁾。本症例は、頭部MRIで基底核や白質の病変を認めず、MRAおよび脳血管造影でも血管狭窄病変がみられなかったことから、PACNSを否定した。

GluRは中枢神経系内の速い興奮性シナプス伝達を担う重要な分子群で、AMPA型・NMDA型などの分子多様性が存在する。GluR ϵ 2はNMDA型GluRの一つで、記憶学習やシナプス可塑性に関与するといわれ⁹⁾、Rasmussen脳炎や小児の慢性進行性持続性部分てんかん³⁾、急性脳炎¹⁰⁾などで高率に陽性を示す。一方、GluR δ 2は小脳Purkinje細胞に局限して存在し¹¹⁾、opsoclonus-myoclonus症候群⁴⁾、慢性小脳炎¹²⁾などで陽性を示すことが報告されている。本症例では、抗GluR ϵ 2・ δ 2抗体がともに陽性であった。先行感染により感染防御のために活性化された細胞性免疫が中枢神経系にも交差反応を起こし、GluR抗体産生、サイトカインなどによる中枢神経系障害などを引き起こしたと考えた。抗GluR抗体の経時的変化と臨床経過は一致しておらず、病態との因果関係は不明だが、抗GluR抗体の存在より、本例の中枢神経症状に自己免疫が関与していることが示唆された。

本症例はステロイド依存性であったが、副作用のため治療継続が困難であった。Tacrolimusは、T細胞が関与する免疫反応を広く抑制するが、特にIL-2、IFN- γ を産生する細胞傷害性T細胞の生成を強く抑制し、B細胞の抗体産生を抑える。また、ステロイド受容体の核内移動を活性化し、ステロイドの作用を増強すると報告されている¹³⁾。神経筋疾患では、全身型重症筋無力症のみが保険適応があるが、多発性筋炎¹⁴⁾やRasmussen脳炎¹⁵⁾でも使用報告がある。免疫抑制作用は強力だが、骨髄細胞の増殖には影響を与えず、腎障害などの副作用も少ない。本症例においても、細胞傷害性T細胞を強く抑制することによって、B細胞からの抗体産生を抑え、中枢神経内の自己免疫反応を抑制していると考えられる。病態が十分に解明できていないため、本症例における正確な作用機序はわからないが、ステロイド中止後も脳炎の再発はみられず、良好な経過を得られているという点でtacrolimusは有効であったと考えた。

本症例は、経過および抗GluR抗体が陽性であったことより自己免疫の関与が疑われた。今後、症例を積み重ねて、より大きな集団で有効性を検討することが必要であるが、自己免疫性脳炎の治療に際して、tacrolimusは考慮されるべき薬剤であると考えた。

文 献

- 1) 高橋幸利, 松田一己, 西村成子, 八木和一. Rasmussen脳炎と抗神経抗体. 神経内科 2003;59:38-44.

- 2) Mochizuki Y, Mizutani T, Isozaki E, Ohtake T, Takahashi Y. Acute limbic encephalitis: a new entity? *Neurosci Lett* 2006;394:5-8.
- 3) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 2003;61:891-6.
- 4) 高橋幸利, 西村成子, 坂口直美, ら. オブソクロノス・ミオクロノス症候群における抗 GluR δ 2 抗体. *Neuroimmunology* 2003;11:78.
- 5) Calabrese LH, Furlan AJ, Gragg LA, Ropos TJ. Primary angiitis of the central nervous system: diagnostic criteria and clinical approach. *Cleve Clin J Med* 1992;59:293-306.
- 6) Aviv RI, Benseler SM, Silverman ED, et al. MR imaging and angiography of primary CNS vasculitis of childhood. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:192-9.
- 7) Benseler SM, Silverman ED, Aviv RI, et al. Primary central nervous system vasculitis in children. *Arthritis Rheum* 2006;54:1291-7.
- 8) Benseler SM, deVeber G, Hawkins C, et al. Angiography-negative primary central nervous system vasculitis in children: a newly recognized inflammatory central nervous system disease. *Arthritis Rheum* 2005;52:2159-67.
- 9) 森 寿, 三品昌美. グルタミン酸受容体チャネルの分子的多様性と機能調節機構. *実験医学* 1994;12:1405-14.
- 10) Takahashi Y. Infections as causative factors of epilepsy. *Future Neurology* 2006;1:291-302.
- 11) Araki K, Meguro H, Kushiya E, Takayama C, Inoue Y, Mishina M. Selective expression of the glutamate receptor channel δ 2 subunit in cerebral Purkinje cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;197:1267-76.
- 12) 杉山延喜, 浜野晋一郎, 望月美佳, 田中 学, 高橋幸利. 抗グルタミン酸受容体 δ 2 抗体が陽性の慢性小脳炎の 1 例. *脳と発達* 2004;36:60-3.
- 13) Davies TH, Ning YM, Sanchez ER. Differential control of glucocorticoid receptor hormone-binding function by tetratricopeptide receptor (TPR) proteins and the immunosuppressive ligand FK506. *Biochemistry* 2005;44:2030-8.
- 14) Oddis CV, Sciruba FC, Elmagd KA, Starzl TE. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. *Lancet* 1999;353:1762-3.
- 15) Bien CG, Gleissner U, Sassen R, Widman G, Urbach H, Elger CE. An open study of tacrolimus therapy in Rasmussen encephalitis. *Neurology* 2004;62:2106-9.

Effect of Tacrolimus in a Case of Autoimmune Encephalitis

Keiko Hirano, MD, Hideo Aiba, MD, Masayuki Yano, Seiji Watanabe, MD,
Yoshinori Okumura, MD, and Yukitoshi Takahashi, MD

Department of Pediatric Neurology (KH, HA, SW, YO) and Radiology (MY),
Shizuoka Children's Hospital, Shizuoka;

National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka (YT)

We report a 17-year-old boy who was diagnosed as autoimmune encephalitis with various neurological complications such as hemiplegia, aphasia and seizures. An autoimmune process was considered to be responsible for the repeated episodes of encephalitis because the symptoms were highly responsive to steroids and anti-glutamate receptor antibodies were detected in the CSF. After administration of the immunosuppressant tacrolimus, we could taper the steroid dosage. He has had no relapse for three years to date. We demonstrated the possibility of steroid-sparing treatment with tacrolimus for a patient with steroid-responsive encephalitis. There were few reports describing tacrolimus therapy for encephalitis. Tacrolimus may be effective for selected patients with recurrent encephalitis in which an autoimmune mechanism is considered as the pathogenesis.

No To Hattatsu 2007;39:436-9

ステロイド療法が著効した橋本脳症の透析患者の1例

木村 記代*¹ 米田 誠*² 横山 広美*² 村山 順一*³
 高橋 直生*¹ 藤井 明弘*² 木村 秀樹*¹ 栗山 勝*²
 吉田 治義*¹

福井大学医学部腎臓病態内科学*¹ 同神経内科学*² 同精神医学*³

key words : 維持透析, 意識障害, 自己免疫性橋本脳症, ステロイド療法

〈要旨〉

症例は77歳, 女性。糖尿病性腎症による慢性腎不全であったが, 透析導入は拒否していた。しかし, 体液貯留過剰のため緊急導入となった。週2回の維持透析にて尿毒症は改善したが, 入院時より傾眠傾向および意欲・食欲の低下を認め, 次第に増悪し, 看護への抵抗などの精神症状も出現した。精神科にて, せん妄状態と診断された。神経内科では, 頭部CT・MRI上は加齢に伴う脳萎縮・慢性虚血性変化を認めるのみであったが, 脳波で全般性徐波を認めたことから代謝性脳症や自己免疫性脳症の可能性が示唆された。甲状腺機能は正常であったが, 抗甲状腺サイログロブリン (TG) 抗体が100 U/mL以上と強陽性であったことより橋本脳症が疑われた。橋本脳症で特異的な抗N末端α-エノラーゼ (NAE) 抗体が陽性であったため橋本脳症と診断され, PSL 30 mgの内服が開始された。精神神経症状は著明に改善し, 脳波も改善を認めた。透析患者の意識障害の原因は多種に及ぶが, 橋本脳症の可能性も念頭におき, 甲状腺機能が正常であっても, 抗甲状腺抗体や抗NAE抗体を測定することが早期診断と治療に繋がると考えられた。

A case of Hashimoto's encephalopathy in a patient on hemodialysis

Noriyo Kimura*¹, Makoto Yoneda*², Hiromi Yokoyama*², Junichi Murayama*³,
 Naoki Takahashi*¹, Akihiro Fujii*², Hideki Kimura*¹, Masaru Kuriyama*², Haruyoshi Yoshida*¹
 Division of Nephrology*¹, Department of Neurology*², Department of Neuropsychiatry*³, Faculty of Medical
 Science, University of Fukui Hospital

A 77-year-old woman developed chronic renal failure and became dialysis-dependent. Her uremic syndrome was in remission after dialysis had started, but she became drowsy, accompanied by delirium and dementia. Computed tomography and magnetic resonance imaging of the brain showed diffuse brain atrophy and chronic ischemia, which seemed to involve age-related changes in the brain. However, her patterns of electroencephalographic activity showed slow-waves, which was suggestive of metabolic brain disease or autoimmune brain diseases. Although she was in euthyroid state, antithyroglobulin test was highly positive. In addition, anti N-terminal enolase antibody specific for autoimmune Hashimoto's encephalopathy was positive. Based on these results, the diagnosis of Hashimoto's encephalopathy was obtained. Oral prednisolone 30 mg per day was prescribed and her neuropsychiatric symptoms were ameliorated. In conclusion, as a cause of consciousness disorder and dementia with psychotic manifestations in dialysis-dependent patients, autoimmune Hashimoto's encephalopathy should be considered.

緒言

透析患者における意識障害は日常診療でしばしば遭

遇する病態である。その原因としては尿毒症に伴う神経症状の他, 脳血管障害から脳炎などの感染症, 悪性新生物など多岐にわたっている¹⁾。橋本甲状腺炎は, 甲状腺組織にリンパ球の著明な浸潤を伴い次第に萎縮す

吉田 治義 福井大学医学部腎臓病態内科学 〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3
 Haruyoshi Yoshida Tel : 0776-61-8478 Fax : 0776-61-8120 E-mail : hayoshi@fmsrsa.fukui-med.ac.jp

[受付日 : 2006年5月23日, 受理日 : 2006年10月13日]