

Fig. 2 The technetium-99m-ECD single photon emission computed tomography (SPECT) on the 9th day shows hypoperfusion of the mesial temporal lobe bilaterally (Rt > Lt) on the transaxial (A) and coronal (B) slices.

なかった。血清 human immunodeficiency virus 抗体は陰性で、Epstein-Barr virus, cytomegalo virus 抗体価も有意な上昇はみとめられなかった。CEA, CA19-9, AFP も正常範囲であった。マンモグラフィー、胸部 CT や腹部エコーで悪性腫瘍を示唆する所見はなかった。

脳波は両側前頭葉から側頭葉を中心とした δ 波が出現し、一部に鋭波が混入していた。頭部単純 MRI では両側側頭葉内側に T_2 強調画像、FLAIR 画像で淡い高信号をみとめた (Fig. 1)。脳血流シンチでは両側性 (右 > 左) に側頭葉内側の血流低下をみとめた (Fig. 2)。

入院後経過：臨床経過および各種検査所見から急性辺縁系脳炎と暫定診断し、アシクロビル (1,500mg/日) とステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン $1g \times 3$ 日間) をおこなうとともにフェニトイン (250mg/日) の静脈内投与を開始した。ステロイドパルス療法終了後からプレドニゾンの内服 (60mg/日) に切りかえた。髄液中の HSV-DNA が陰性であることを確認した時点でアシクロビルを中止し、NHLE と診断し治療を継続した。第 17 病日には発熱、意識障害、Babinski 徴候および足クローヌスは消失した。入院後も全身性の痙攣発作を数回みとめたので、フェニトイン投与を継続したが、肝機能障害が出現したためカルバマゼピンとクロバザムに変更し、痙攣発作は消失した。

記憶障害は経過とともに改善したが、入院前 3 カ月間の逆行性健忘は回復しなかった。第 24 病日に施行した神経心理検査では、Mini Mental State Examination (MMSE) 26/30 で、三単語遅延再生と 7 シリーズで減点していた。リバーミード標準記憶検査は標準プロフィール 18/24 (39 歳以下平均 22.95 ± 1.27)、スクリーニング点 8/12 (同平均 11.15 ± 1.03) と低下していた。レーブン色彩マトリクス検査と Trail Making Test は正常であった。第 30 病日に実施した MMSE では 7 シリーズが改善し 28/30 であった。

痙攣発作が消失したので第 49 病日に退院した。ステロイド

Table 2 Autoantibodies against GluR and NAE in the serum and CSF

	The day 4 th		4 months after	
	serum	CSF	serum	CSF
GluRe2 IgG	+	+	-	-
GluRe2 IgM	+	-	-	-
GluR82 IgG	-	-	-	-
GluRe2 IgM	-	-	-	-
NAE	+	-	+	-

GluR = the NMDA glutamate receptor
NAE = the amino terminal of α -enolase

剤は漸減中止した。橋本脳症の可能性もうたがい保存血清で NAE 抗体を測定したところ陽性であった。また急性辺縁系脳炎の観点から急性期 (第 4 病日) の血清および髄液の GluR 抗体を測定したところ、GluRe2 抗体が血清 IgG, IgM ともに陽性で、髄液では IgG 陽性、IgM 陰性であった。これらは発症約 4 カ月後にはすべて陰性化した。一方、GluR82 抗体は、血清、髄液ともに全経過を通じて陰性であった (Table 2)。

考 察

本症例は急性に発熱、記憶障害、痙攣発作で発症した。髄液細胞数の軽度増加、頭部 MRI で両側側頭葉の異常信号をみとめ、髄液 HSV-DNA が陰性だったことから、入院当初は NHLE をうたがった。しかし、基礎疾患の検索により、free T_3 の軽度低下と抗 TPO 抗体、マイクロゾームテストおよび抗サイログロブリン抗体が陽性であったので橋本病の存在が明らかとなった¹¹⁾。さらに、橋本脳症に特異度が高いとされる血清 NAE 抗体⁴⁾が陽性であった。血清抗 α -enolase 抗体は橋本脳症のほか様々な自己免疫疾患などでみとめられ、とくに

paraneoplastic retinopathy では N 末端に対する抗体をみとめる¹²⁾。そのため、NAE 抗体のみで橋本脳症の診断は確定できない。しかし本例は先に述べたように背景に橋本病が存在し、脳症状を呈しておりステロイド剤での改善をみとめたので最終的に橋本脳症と臨床診断した。

橋本脳症は抗甲状腺抗体陽性者において、意識障害、痙攣、ミオクローヌスや振戦などの多彩な神経症状を呈する自己免疫性脳症である¹⁾。特徴的臨床症状にしたがって、くりかえす脳卒中様発作や脳局所症状を示す血管炎型と、精神症状と認知症などがしだいに進行するびまん性進行型に分類されることもある¹³⁾。髄液検査では、細胞数はほとんどの症例で正常であるが、7~25%に軽度の増加をみとめ¹¹⁾、約70%の症例で蛋白が増加する¹¹⁾。脳 CT および MRI 画像では、約65%の症例で異常をみとめない¹⁾が、可逆性白質病変¹⁵⁾や辺縁系脳炎様の所見⁹⁾、深部白質や基底核の限局性病変¹³⁾なども報告されている。剖検や脳生検では病理学的に脳の血管炎がみとめられ、本症をひきおこす病態であると推察されている¹⁹⁾。しかし血管炎をみとめなかった症例もあり²¹⁾、自己抗体による神経細胞障害²¹⁾や血管炎あるいは vasculopathy¹⁹⁾によってひきおこされる脳症と考えられている。近年、 α -enolase が橋本脳症の原因抗原の一つであることが明らかにされた²⁾。そのため NAE 抗体の測定によって橋本脳症の血清診断が可能となった⁴⁾。この α -enolase は血管内皮に豊富に存在するので、それによって自己免疫性の血管炎や vasculopathy がひきおこされる機序が推察されている¹³⁾。

本例は、臨床的には記憶障害を主症状とし、脳 MRI では両側性に側頭葉内側部に病変をみとめ、症候学的には辺縁系脳炎の範疇に入る。辺縁系脳炎にはいくつかの原因、病態が存在する。湯浅ら⁶⁾は、①傍腫瘍性、②ウイルス感染性、③自己免疫疾患合併性、④自己抗体介在性の4型に分類して、別項に原因未同定枠を設ける分類を提唱しているが、大別すれば感染性と免疫介在性に分類できる。本例を辺縁系脳炎の視点からみれば、橋本病を背景に持つ免疫介在性脳炎といえる。これまでにも橋本脳症で両側の海馬と側頭葉内側部に病変をみとめた症例¹⁰⁾や、画像で側頭葉病変はないが臨床症状および脳波所見から側頭葉内側部の障害が示唆された症例¹⁷⁾の報告があるので、辺縁系脳炎の臨床像を呈する症例の中には橋本脳症がふくまれている可能性がある。

一方、本例では急性期の血清および髄液中に GluRe2 抗体が検出された。GluRe2 抗体は、Rasmussen 脳炎や小児の慢性進行性持続性部分てんかんで高率に陽性となることで注目された。だが急性脳炎や辺縁系脳炎でもみとめられることがあり、現在では疾患特異性はないと考えられている²⁵⁾。高橋ら²⁶⁾の多数例の解析によれば、神経症状発症時に意識障害が軽度で、精神症状、幻覚、単発のけいれん発作などで発症する限局性脳炎では、血清 GluRe2 抗体は約78%で陽性であった。辺縁系脳炎と考えられている限局性脳炎では、発病初期の髄液 GluRe2 抗体陽性群で記憶障害や見当識障害で発症する例が多い。このことから GluRe2 抗体が発病に関与している可能性が示唆されている。GluR 抗体が産生される機序は明らか

ではない。感染などを契機に T 細胞が活性化されて細胞性免疫による組織障害がおり、その結果として抗体が産生されるという説²⁶⁾と、何らかの感染にともなって生成された抗体が分子相同性を有する GluR に対する抗体となる説²⁰⁾がある。

本例のばあい、GluR 抗体が一次的原因となって発症および臨床症状に関与したのか、それとも橋本脳症の自己免疫機序による血管炎あるいは vasculopathy などによって海馬を中心とした側頭葉内側構造が障害され、その結果として二次的に産生されたのかは不明である。高橋らの検討では、橋本脳症の血清と髄液で GluRe2 抗体を測定したところ、血清 IgG 抗体が8例中5例、IgM 抗体が7例中3例で検出され、髄液では IgG 抗体が6例中2例、IgM 抗体が6例中1例で検出された(高橋ら、私信)。各症例における臨床像との関連は検討されていないが、橋本脳症の中にも GluRe2 抗体が陽性になる症例が存在するので、脳症の発症あるいは臨床像への影響について、今後、症例の蓄積および臨床的、基礎的検討が必要である。

非ヘルペス性辺縁系脳炎として報告されている症例の中で、甲状腺機能や甲状腺自己抗体などの検索が十分におこなわれていないばあいには橋本脳症が看過されている可能性が指摘されている²⁾。橋本脳症では再発も念頭において経過観察する必要があり²¹⁾、治療法で辺縁系脳炎とはことなった配慮も必要であるので、両者を初期に鑑別診断しておく必要がある。

文 献

- 1) 栗山 勝, 藤井明弘, 米田 誠: 橋本脳症の臨床病態—報告例 127 症例の臨床像—. Annual Review 神経, 柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田 誠ら 編, 中外医薬社, 東京, 2005, pp 221—229
- 2) 中村治雅, 床並房雄, 山崎正博: 橋本脳症—本邦における症例報告と診断における問題点. 臨床神経 2002; 42: 162—166
- 3) 米田 誠, 藤井明弘, 栗山 勝: 甲状腺疾患と脳症. 神経治療 2006; 23: 133—138
- 4) Fujii A, Yoneda M, Ito T, et al: Autoantibodies against the amino terminal of α -enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. J Neuroimmunol 2005; 162: 130—136
- 5) 庄司敏史: 非ヘルペス性辺縁系脳炎の最近の動き. Neuroinfection 2005; 10: 41—43
- 6) 湯浅龍彦, 根本英明: 非ヘルペス性辺縁系脳炎—自己抗体が介在する急性可逆性辺縁系脳炎について—. Clin Neurosci 2005; 23: 75—78
- 7) 林 裕一, 松山善次郎, 高橋幸利ら: 抗グルタミン酸受容体 82, e2 抗体をみとめた非ヘルペス性脳炎の1例. 臨床神経 2005; 45: 657—662
- 8) 根本英明, 田丸ひろみ, 木村暁夫ら: 抗 Glutamate Re2 抗体を認めた非ヘルペス性急性可逆性辺縁系脳炎の3例

- (会). 臨床神経 2004; 44 : 1124
- 9) Takahashi S, Mitamura R, Itoh Y, et al: Hashimoto encephalopathy: etiologic considerations. *Pediatr Neurol* 1994; 11: 328—331
 - 10) Dominick JHM, Burke T, Connolly S, et al: Amnesic syndrome with bilateral mesial temporal lobe involvement in Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 2000; 54: 737—739
 - 11) 吉田敦行, 田中祐司: 甲状腺機能低下症の診断基準・病型分類・重症度. 内科 2005; 95 : 1797—1801
 - 12) Terrier B, Degand N, Guilpain P, et al: Alpha-enolase: a target of antibodies in infectious and autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews* 2007; 6: 176—182
 - 13) 福永真実, 村井弘之, 三野原元澄ら: 両側淡蒼球から内包膝部にかけての限局性病変を有し, 記憶障害と遂行機能障害をきたした橋本脳症の1例. 臨床神経 2006; 46 : 568—571
 - 14) Castillo P, Woodruff B, Caselli R, et al: Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol* 2006; 63: 197—202
 - 15) 若井正一, 西影裕文, 五島一征: 可逆性白質病変と髄液抗甲状腺抗体とをみとめた橋本脳症の1例. 臨床神経 2004; 44 : 432—437
 - 16) 加藤裕司, 中里良彦, 伊藤康男ら: Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome を呈した橋本脳症の1例. 臨床神経 2006; 46 : 550—554
 - 17) Arain A, Abou-Khalil B, Moses H: Hashimoto's encephalopathy: documentation of mesial temporal seizure origin by ictal EEG. *Seizure* 2001; 10: 438—441
 - 18) Ferracci F, Bertiato G, Moretto G: Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. *J Neurol Sci* 2004; 217: 165—168
 - 19) Nolte KW, Unbehaun A, Sieker H, et al: Hashimoto encephalopathy: a brainstem vasculitis? *Neurology* 2000; 54: 769
 - 20) Duffey P, Yee S, Reid IN, et al: Hashimoto's encephalopathy: postmortem findings after fatal status epilepticus. *Neurology* 2003; 61: 1124—1126
 - 21) Oide T, Tokuda T, Yazaki M, et al: Anti-neuronal autoantibody in Hashimoto's encephalopathy: neuropathological, immunohistochemical, and biochemical analysis of two patients. *J Neurol Sci* 2004; 217: 7—12
 - 22) Striano P, Pagliuca M, Andreone V, et al: Unfavourable outcome of Hashimoto encephalopathy due to status epilepticus. One autopsy case. *J Neurol* 2006; 253: 248—249
 - 23) Ochi H, Horiuchi I, Araki N, et al: Proteomic analysis of human brain identifies α -enolase as a novel autoantigen in Hashimoto's encephalopathy. *FEBS Lett* 2002; 528: 197—202
 - 24) Vasconcellos E, Pina-Garza JE, Fakhoury T, et al: Pediatric manifestations of Hashimoto's encephalopathy. *Pediatric Neurology* 1999; 20: 394—398
 - 25) 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—896
 - 26) 高橋幸利, 西村成子, 藤原建樹ら: 急性脳炎における GluRe2 自己抗体の検討. 文部科学省科学研究費補助金 急性脳炎・脳症におけるグルタミン酸受容体自己抗体の役割と治療法の研究 (主任研究者: 高橋幸利) 平成 15 年度～平成 16 年度研究成果報告書, 2005, pp 20—32
 - 27) Takahashi Y: Infections as causative factors of epilepsy. *Future Neurol* 2006; 1: 291—302
 - 28) 高橋幸利, 西村成子, 角替央野ら: 自己免疫反応から見たてんかん予防・治療の可能性. 臨床精神薬理 2007; 10 : 607—616
 - 29) 高橋幸利, 西村成子, 松尾直樹ら: 慢性進行性持続性部分てんかんと抗 GluRe2 抗体. 小児科診療 2003; 66 : 98—102
 - 30) Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, et al: Autoantibodies to Glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994; 265: 648—651
 - 31) Kothbauer-Margreiter I, Sturzenegger M, Komor J, et al: Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *J Neurol* 1996; 243: 585—593

Abstract

Non-herpetic acute limbic encephalitis-like manifestation in a case of Hashimoto's encephalopathy with positive autoantibodies against ionotropic glutamate receptor $\epsilon 2$

Akihiro Shindo, M.D.¹⁾, Yuichiro Ii, M.D.¹⁾, Ryogen Sasaki, M.D.¹⁾,
Yukitoshi Takahashi, M.D.²⁾, Makoto Yoneda, M.D.³⁾ and Shigeki Kuzuhara, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Mie University Graduate School of Medicine

²⁾National Epilepsy Centre, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

³⁾Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

A 37-year-old woman developed memory disturbance and seizures preceded by headache and high fever. Physical examination revealed persistent high fever, confusion, neck stiffness, anterograde and retrograde amnesia and disorientation. CSF showed pleocytosis and normal glucose level, and negative herpes simplex virus DNA on PCR. The fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) MRI of the brain demonstrated nearly symmetric high signal intensity areas in the bilateral mesial temporal lobes. The tentative clinical diagnosis was non-herpetic acute limbic encephalitis (NHAE), and administration of methylprednisolone improved her conditions. Laboratory tests revealed mild hypothyroidism with high titers of serum antibodies against TPO and thyroglobulin, consistent with Hashimoto's disease. In addition, antibodies against amino terminal of α -enolase in the serum and those against glutamate receptor (GluR) $\epsilon 2$ in the serum and CSF were positive. A final diagnosis of Hashimoto's encephalopathy associated with GluR $\epsilon 2$ antibody was made. The present case suggests that NHAE-like clinical manifestation can be produced by autoimmune-mediated encephalopathies.

(Clin Neurol, 47: 629—634, 2007)

Key words: non-herpetic acute limbic encephalitis, Hashimoto's encephalopathy, anti-GluR antibody, anti α -enolase antibody, autoimmune encephalitis

〈特集 1: アクアポリンと多発性硬化症〉

抗アクアポリン 4 抗体の細胞機能に及ぼす影響についての検討

谷 卓¹, 田中 恵子², 西澤 正豊²

Anti-aquaporin-4 antibody influences cell function

Takashi Tani¹, Keiko Tanaka², Masatoyo Nishizawa²

Abstract

Water channel aquaporin-4 (AQP4) which expressed abundantly on astrocyte in central nervous system has been studied as a molecule concerning with brain edema. Recently, anti-AQP4 antibody is discovered in sera and cerebrospinal fluid of patients with neuromyelitis optica (NMO) or opticospinal multiple sclerosis (OSMS) with longitudinally extensive spinal cord lesions. This antibody might contribute pathogenesis of these diseases because of loss of AQP4 molecules and complementarily deposits in lesions of the patients. Water permeability of aquaporins is easily alternated with some factors such as pH, protein binding and mercury. The pathogenesis can be influenced in those lesions if AQP4 water permeability is changed. Here we report that IgG extracted from sera of anti-AQP4 antibody positive patients may increase water permeability of human AQP4 and discuss about the relationship between the autoantibody and the pathogenesis.

Key words: anti-aquaporin-4 antibody, permeability, neuromyelitis optica

はじめに

アクアポリン (AQP) 4 は、中枢神経系では血管周囲や軟膜下のアストロサイト足突起に表出されている小さな水チャンネル分子で、そのノックアウトマウスを用いた実験などからは中枢神経内の水バランス、アストロサイトの移動、神経の信号伝達に関与する機能をもつとされており (1)、水チャンネルという機能的な面から脳浮腫との関連が主に研究されてきた。それに加えて近年、脊髄に長大な病変を持つ視神経脊髄型多発性硬化症 (OSMS) / 視神経脊髄炎 (NMO) 患者の血清や髄液に、特異的に抗 AQP4 抗体が認められることが発見され (2)、これら疾患の病巣では AQP4 表出の減少や血管周囲の IgG と活性化補体の沈着が見られることから、この抗体が病態機序に関与していることが推測されている (3)。

しかしながら、本抗体の病変形成への関与についての直接的な証拠はない。

AQP4 が脳浮腫との関連で議論されていることは前述したが、AQP4 ノックアウトマウスを用いた実験では細胞性の浮腫 (水中毒, 脳虚血, 細菌性髄膜炎など) は軽くなり、血管性浮腫 (皮質の冷凍傷害, 脳腫瘍, 脳膿瘍, 水頭症など) は重症化し、後者は AQP4 による水のクリアランスが阻害されるために重症化すると考えられている (1)。OSMS/NMO においても、AQP4 の水透過性が病巣の水分バランスに変調を与えるなどして病態に関与している可能性が考えられる。

水銀イオンが AQP の透過性に与える機序については、AQP1 の構造解析などからの類推では、水分子 (直径約 2.8 Å) が通るチャンネル (最も狭い直径約 3 Å) に面し

1 独立行政法人国立病院機構西新潟中央病院
2 新潟大学脳研究所神経内科学分野

Neurology, Nishi-Niigata Chuo national hospital
Neurology, Brain Research Institute of Niigata University

ている Cys189 に水銀イオンが結合することにより機械的にチャンネルを閉塞することが考えられている (4)。患者検体中の抗 AQP4 抗体が結合するエピトープはまだ明らかにされていないが、AQP4 を発現させた細胞を患者血清で免疫染色することにより細胞表面が染色されるパターンを示すことから、細胞外部のドメインをエピトープにしていると考えられる (5)。我々は、AQP4 抗体が水チャンネル分子に結合することによりチャンネルの構造変化を引き起こし、水透過性の変化を引き起こす可能性を考え、ヒト AQP4 を発現させた培養細胞系に低浸透圧負荷を加えて細胞体積の変化を比較する実験系を用いて、患者血清中の抗 AQP4 抗体が AQP4 水透過性に与える影響について検討した。その結果、同抗体は AQP4 の水透過性を亢進させるという知見を得たのでここに報告する。

方法

AQP4/EGFP 共発現細胞とコントロール細胞：
HEK293 細胞株をガラスボトムディッシュに培養し、ヒト AQP4-BOS ベクターと EGFP-BOS ベクターを DNA 量で 3:1 となるようにトランスフェクトして AQP4/EGFP 共発現細胞を作成した。また、コントロールとして null-BOS ベクターと EGFP-BOS ベクターを同様にトランスフェクトして EGFP 単独発現細胞を作成した。

血清 IgG の精製： 当施設で検索した抗 AQP4 抗体陽性患者の血清から IgG 抽出キットで IgG を抽出精製、また対照として健康人の血清から同様に IgG を抽出精製し、培養液中に同量の IgG を加えた。

観察： 共焦点レーザー顕微鏡を用いて、上記細胞における同一 X-Y 平面での EGFP 蛍光強度を、経時的に観察しながら、2 倍希釈したリン酸緩衝生理食塩水を培地に加えて低浸透圧負荷をかけた。低浸透圧負荷前の蛍光強度を F_0 、負荷後の時間 t の蛍光強度を F_t とし、 F_t/F_0 を比較した。

結果

IgG を作用させない EGFP 単独発現細胞と AQP4/EGFP 共発現細胞の F_t/F_0 を比較すると、AQP4/EGFP 共発現細胞の方が蛍光強度低下が速やかであった (図 1)。また、負荷前と後の細胞の 3 次元構成画像では負荷後に明らかな細胞膨化がみられた (図 2)。これらのことから、細胞内部への水流入が細胞の膨化を引き起こし、同時に細胞

内部が希釈され EGFP 濃度が低下していること、およびその低下速度を比較することにより細胞膜の水透過性を相対比較することが可能であることが示唆された。また、経時的観察による蛍光脱色の程度を調べるために、EGFP 陽性細胞に低浸透圧負荷をかけないまま共焦点レーザー顕微鏡で観察したところ、150 秒で EGFP 蛍光強度は当初の 94.1% に低下したが、透過性の比較には支障がないレベルであることが確認された (図 1)。

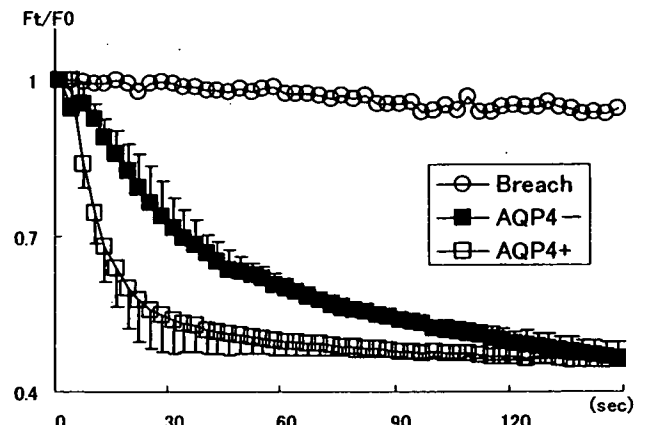


図 1. AQP4 発現・非発現細胞の EGFP 濃度変化率。低浸透圧負荷前の EGFP 蛍光強度を 1 とし、浸透圧負荷後の変化を示した。■：AQP4 非発現細胞，□：AQP4 発現細胞，○：低浸透圧負荷なし。AQP4 発現細胞では、同一 X-Y 平面における EGFP 蛍光強度の低下が速やかであった。蛍光脱色は 150 秒で 0.94 であった。

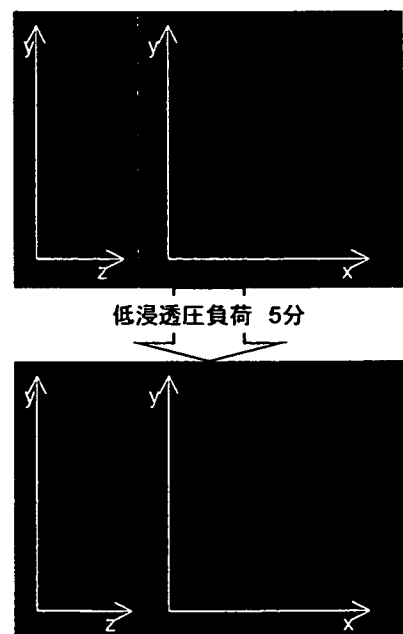


図 2. AQP4 非発現細胞の低浸透圧負荷前後の形態変化。低浸透圧負荷前と負荷後 5 分の 3 次元構成画像では、負荷後に明らかに細胞が膨化していた。

AQP4/EGFP 共発現細胞にコントロール IgG と抗 AQP4 抗体陽性 IgG をそれぞれ作用させ比較したところ、抗 AQP4 抗体陽性 IgG を作用させた方が蛍光強度の低下が速やかであった (図 3)。このことは患者検体中の抗 AQP4 抗体がヒト AQP4 の水透過性を亢進させたことを示唆した。

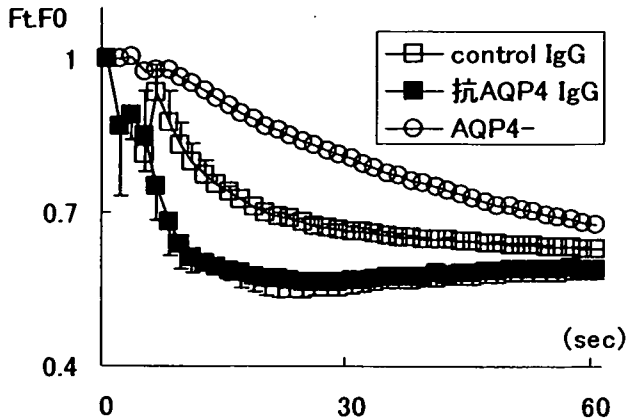


図 3. IgG作用後のAQP4透過性変化。
抗AQP4抗体陽性IgG作用後では、コントロールIgG作用後よりEGFP蛍光強度の低下が速やかであった。

考 察

患者検体中の抗 AQP4 抗体が AQP4 の水透過性に与える影響を検討するために、ヒト AQP4 発現細胞に患者血清中の IgG を作用させ、細胞の形態変化を経時的に観察する系で検討し、その結果、患者検体中の抗 AQP4 抗体陽性 IgG がヒト AQP4 の水透過性を亢進させたことを示唆する結果を得た。

通常 AQP の水透過性の解析には、*Xenopus oocyte* に AQP の mRNA を注入して発現させ、低浸透圧負荷を加えてその膨大・破裂を観察する手段がとられることが多い。しかしこの方法では、*Xenopus* の管理や *oocyte* の取り出し、mRNA の micro injection に多くの手間がかかり、また *oocyte* の培地が多量になることから、培地に貴重な患者血清を用いる今回のような実験にはあまり適さない。今回我々が実験に用いた AQP 発現細胞に浸透圧負荷を与えて経時的にその細胞内の EGFP 濃度変化を比較する方法は、共焦点レーザー顕微鏡などの設備が必要で相对比较しできないという欠点はあるものの、比較的簡便にでき培地も少量ですむという利点がある。

AQP ファミリーの遺伝子は植物や細菌にもみられ、進化の初期の段階から存在する分子であると考えられてお

り、3.5 回膜貫通する類似の配列を 2 回繰り返す tandem gene duplication でできている。ほ乳類では 13 種類の分子が報告されており、水だけを通す狭義の aquaporin (AQP0, 1, 2, 4, 5, 6, 8) と、グリセロールなど他の低分子量の分子も通過できる aquaglyceroporin (AQP3, 7, 9, 10) の 2 つのサブファミリーに分けられる (AQP11, 12 の機能解析はまだ十分になされていない) (4)。重金属イオン存在下においては AQP ファミリーの分子透過性が変化することがあり、特に水銀イオンは多くの AQP の透過性を変化させる。しかしながら、AQP4 の水透過性を変化させる金属イオンは、現時点では水透過性を亢進させる鉛イオンの報告のみである (6)。AQP の水透過性が重金属イオンなどにより亢進する機序については今のところ明らかにされていないが、鉛イオンが AQP4 の透過性を亢進させる機序については Ca^{++} /calmodulin-dependent protein kinase II (CaMK II) のインヒビターを使用したり AQP4 の CaMK II の結合部位に変異があったりすると水透過性亢進が抑えられることから、CaMK II を含む信号伝達系を活性化することにより AQP4 の水透過性を亢進させる可能性が示唆されている。しかしながら、鉛イオンが AQP に結合することによりチャンネルの構造変化を来し水透過性が亢進する可能性を否定するものではない (6)。患者検体中の抗 AQP4 抗体が AQP4 の水透過性を亢進させる機序についても未だ不明であるが、AQP に結合することによりチャンネルの構造変化を来し水透過性が亢進する可能性などが考えられる。

本疾患の病巣で抗 AQP4 抗体が AQP4 に結合することにより水透過性が亢進しているとする、前述の細胞性浮腫・血管性浮腫の区分では本症は細胞性浮腫の要素が強いと考えられ、浮腫が重度になる可能性がある。しかし、ノックアウトマウスでは細胞性浮腫が軽度になるとされており結果の解釈には慎重を要する。AQP4 ノックアウトマウスでは他の水代謝系が代償的に亢進し、そのために細胞性浮腫が軽くなるという仮説が正しいとすれば、生まれつき AQP4 があってそのような代謝系亢進のない本症患者においては浮腫に影響を及ぼさないか、あるいは逆に水の排泄が促進され浮腫が軽くなる可能性も考えられる。

病巣における AQP4 の水透過性の変化が実際にあるかどうか、あるとしたらそれが浮腫に影響を及ぼしているのかどうかは、今後の課題である。

謝 辞

ベクターを供与いただいた新潟大学脳研究所神経生物学分野、山崎真弥先生、崎村建司先生に深謝申し上げます。

参考文献

1. Verkman AS, Binder DK, Bloch O, et al. Three distinct roles of aquaporin-4 in brain function revealed by knock-out mice. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1758:1085-93.
2. 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;202:473-7.
3. 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.
4. Gonen T, Walz T. The structure of aquaporins. *Q Rev Biophys*. 2006;39:361-396.
5. 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.
6. Gunnarson E, Axehult G, Baturina G, et al. Lead induces increased water permeability in astrocytes expressing aquaporin 4. *Neuroscience*. 2005;136:105-114.

要 旨

アクアポリン4 (AQP4) は、水チャンネル機能をもつ中枢神経内の分子であることから従来は脳浮腫との関連が研究されてきたが、近年、脊髄に長大な病変を持つ視神経脊髄型多発性硬化症や視神経脊髄炎の患者検体に特異的に抗AQP4抗体が認められることが発見され、これら疾患の病理学的所見からもこの抗体が病態に関与していることが推測されている。今回我々は、患者血清中の抗AQP4抗体を含むIgGを培養細胞に作用させるとAQP4の水透過性が亢進することを見出し、本抗体の病態への関与について考察した。

和文キーワード：抗アクアポリン4抗体、水透過性、アストロサイト

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、卵巣奇形種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機会が多いため、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みると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見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, 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+睾丸癌は良)	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、背景癌、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 VGCC 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-gliol 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.*, **81** : 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。



Key word : 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. また全身性強直性痙攣, 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, てんかんを認め, 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.

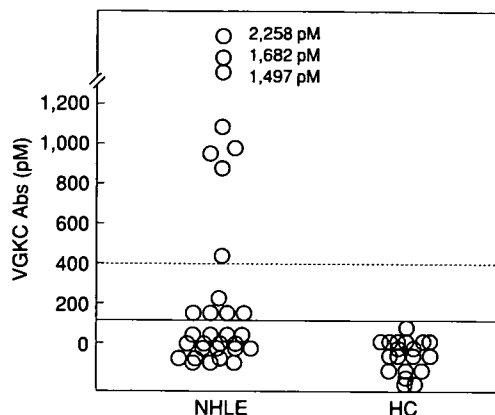


図 1 わが国の辺縁系脳炎における抗VGKC抗体

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+3SD 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

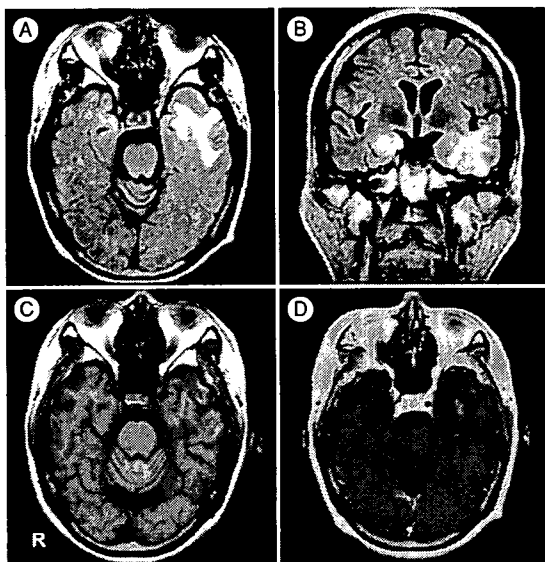


図 2 代表的な症例のMRI所見¹⁶⁾

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

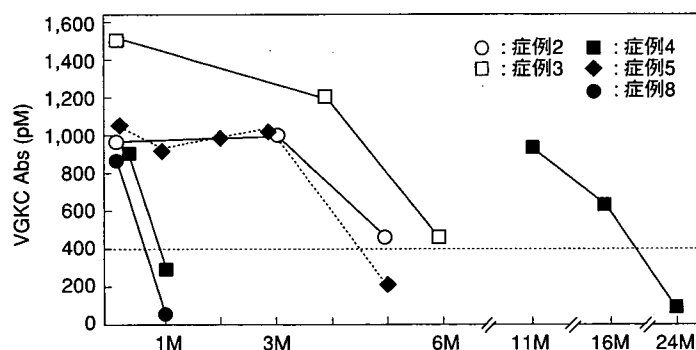


図 3 抗VGKC抗体の推移

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%

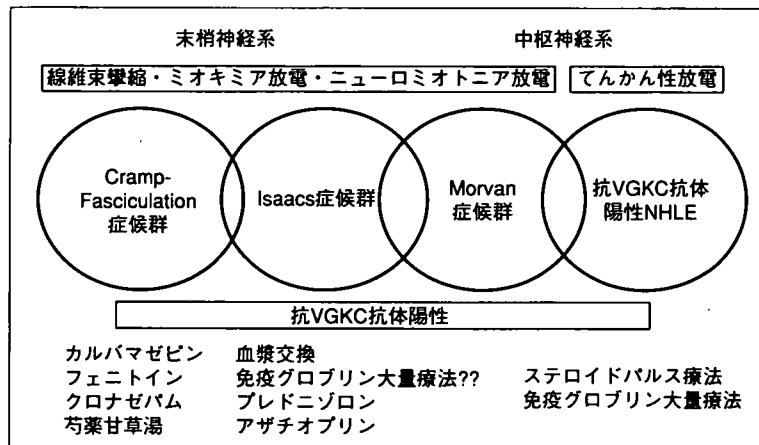


図 4 抗VGKC抗体陽性が関連する疾患

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's 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い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, その抗体がいかん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、非ヘルペス性緑系脳炎の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。つまりホスト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、マイ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。