

表 1 免疫関連K<sup>+</sup>チャネル病の典型的臨床症状

疾患	末梢神経系の症状	自律神経系の症状	中枢神経系の症状
・後天性ニューロミオトニア (Isaacs症候群)	筋けいれん 筋線維束攣縮 筋硬直 ミオキミア <sup>1)</sup> 偽ミオトニア <sup>2)</sup> 筋肥大	発汗過多	なし
・Morvan症候群	筋けいれん 筋線維束攣縮 ミオキミア 偽ミオトニア	発汗過多 流涎・流涙過多 頻脈・高血圧・不整脈 便秘 排尿障害	幻覚 不眠症 気分変容 行動異常
・抗VGKC関連辺縁系脳炎	稀	低ナトリウム血症 低体温	記憶障害 失見当識 てんかん発作

<sup>1)</sup>ミオキミア：不規則で持続時間が長い小さな不随意運動で、一部の皮膚表面からさざ波が周囲に波紋状に伝わるような筋収縮。

<sup>2)</sup>偽ミオトニア：ミオトニア症候群と異なり、叩打ミオトニアを認めず、把握ミオトニアが認められる。

作う。典型例では、頭部MRIは側頭葉内側部や海馬がT2強調画像高信号となる(図2)。PETでは側頭葉内側部の代謝亢進が認められる。

### 3. Morvan症候群

MoSは、末梢神経系、中枢神経系および自律神経系の症状を有する。Augustine Marie Morvanが1890年に末梢神経過剰興奮、混迷、幻覚、不眠および自律神経症状を呈した症例を記載した。以来、フランス語圏では多くの報告があるが、英文での報告は20程度と少ない。NMT同様、MoSの末梢神経の過剰興奮症状が認められる(表1)。

MoSの中枢神経症状はVGKC-LEのそれと同じで、記憶障害、混迷、てんかん、興奮、および行動異常である。さらに不眠などの睡眠障害を伴う。MoSの特徴として、発汗過多、流涎過多、流涙過多、頻脈、高血圧、不整脈、便秘、および排尿障害などの多彩な自律神経障害を合併する<sup>4)</sup>。低ナトリウム血症や低体温を合併することもある。自律神経障害がないVGKC-LE+NMTの症例も存在し、三つの症候群は完全に分離できるものではなく、境界例が存在する(図3)。

筋電図所見は、NMT同様neuromyotonic dischargesが認められる。睡眠ポリグラフィでは、睡眠構造の破綻や睡眠サイクルの欠如などの多彩な睡眠異常が認められる。VGKC-LE患者では、側頭葉内側のT2強調画像高信号が認められるの

に対して、MoS患者では著変を認めないとされているが、VGKC-LEとMoSは完全に分離できるclinical entityではなく、VGKC-LE同様、側頭葉内側にT2強調画像高信号を認めるMoS症例も存在する。さらにPETやSPECTの所見では、MoSは障害部位である前頭葉下面から側頭葉にかけて代謝が減少している症例も存在する。これらの所見は少数例の報告であり、断定的ではない<sup>5)</sup>。

### 免疫関連K<sup>+</sup>チャネルパッチーに共通する病態生理

近年の分子免疫学の発展に伴い、NMT、VGKC-LEおよびMoSに共通して抗VGKC抗体が陽性であり、また、抗体価の減少とともに臨床症状および電気生理学的所見の改善が認められることが明らかになった。

VGKCは、中枢神経系では神経細胞とグリア細胞の細胞膜にある。末梢神経系では有髄線維の終末に高発現している。Kv1.x(Shaker-type)のVGKCは、αサブユニットとβサブユニットからなり、四量体を形成することでK<sup>+</sup>を透過するイオンチャネルを形成している。αサブユニットのアミノ酸配列の違いにより、Kv1.1からKv1.6の6種類に分類される。αサブユニットは細胞膜表面にあるので抗体が容易にアクセスする。Kv1.xのαサブユニットの相補的RNAを*Xenopus oocytes*にトランスフェ

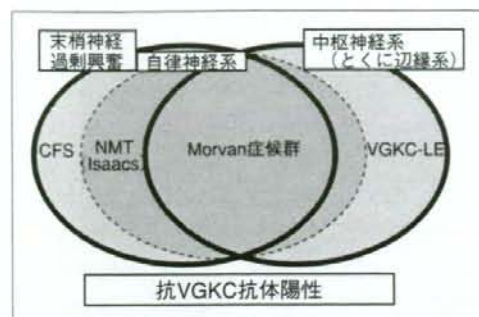


図3 免疫関連K<sup>+</sup>チャンネル病のスペクトラム

抗VGKC抗体陽性の免疫関連K<sup>+</sup>チャンネル病のスペクトラムを示す。激しい筋けいれんを主訴とするが、ミオキミアや偽ミオトニアを呈さないcramp-fasciculation症候群(CFS)という疾患概念がある。NMTとの電気生理学的相違は、質的な違いではなく、量的な違いであると考えられている。後天性ニューロミオトニア(NMT)は末梢神経の過剰興奮を主症状とするが、自律神経系の症状として発汗過多を呈する症例が多い。Morvan症候群はNMTの症状に加え、不眠、幻覚などの中枢神経系の症状と発汗過多、循環器系の症状、便秘、排尿障害など多彩な自律神経系の症状を合併する。抗VGKC抗体関連辺縁系脳炎(VGKC-LE)は亜急性の経過をたどり、記憶障害、失見当識、てんかん発作を主症状とする。境界例が存在することや経過中に病型が変化する症例もあるので注意を要する。

クトし、VGKCを一時的に発現させると患者IgGが結合する<sup>6)</sup>。抗VGKC抗体によるVGKCの機能障害のメカニズムについてはpatch-clamp法を用いた検討で明らかになった。その要点は以下の3点である。①抗VGKC抗体は、補体非存在下で神経細胞のK<sup>+</sup>電流を抑制する(チャンネルの破壊ではない)<sup>7)</sup>。②抗VGKC抗体は、VGKCの膜電位の応答性や単一のチャンネル電流の大きさにも変化を及ぼさない、つまりブロッキング抗体として個々のチャンネル蛋白の機能を損なうのではなく、抗体がVGKCと結合することでVGKCの代謝回転が亢進し、結果として細胞膜上のVGKCの密度が低下し、総和としてVGKCの機能が低下する<sup>8)</sup>。③このVGKCの総数の減少は、二価のVGKC抗体と2個のチャンネル蛋白とのcross-linkingにより生じる<sup>9)</sup>(図4)。

末梢神経において、抗VGKC抗体が神経終末で運動神経の過剰興奮をひき起こし、神経筋接合部へのアセチルコリン放出を増加させる。結果として筋線維の過剰活動が起こり、ミオキミアや手指開排制限が生じる。これらの症状は神経

筋接合の遮断作用を有する薬剤や神経ブロックで緩和することができる。さらにVGKCの選択的ブロッカーである4-アミノピリジンで末梢神経の過剰興奮が起こる。

VGKC-LEとMoSでは、抗VGKC抗体は中枢神経系の症状をひき起こす。VGKCはニューロンとグリア細胞の細胞膜上にある。抗VGKC抗体は血液脳関門を通過して作用すると考えられ、海馬や脳室周囲はより血液脳関門の透過性が高く、行動の変容、不眠などを起こすと考えられている。抗VGKC抗体が海馬ニューロンに反応することにより、末梢神経同様、海馬ニューロンの再分極を損なう<sup>10)</sup>。

一方MoSで、なぜ自律神経症状が起こるのかといった疑問に対して、抗VGKC抗体の直接作用は証明されていない。抗VGKC抗体が直接、分泌腺に作用して発汗過多、唾液過剰分泌、流涙過多をひき起こす可能性が想定されている。抗VGKC抗体は末梢において神経ホルモンの分泌を変化させるか、または自律神経系中枢での制御に影響を及ぼしているのか、議論の余地が残るが、どちらかの機序で自律神経症状を惹起していると考えられている。

これら三つの疾患で、抗VGKC抗体が疾患マーカーとして有用で、また、その病態生理に深く関与しているのは明らかであるが、なぜ、抗VGKC抗体は臨床症状の多様性をもたらすのであろうか。一つの可能性は、患者ごとにVGKCのサブユニットの中枢神経系、末梢神経系での分布に差がある可能性があり、抗VGKC抗体そのものの多様性があり、患者ごとに異なったαサブユニットに親和性をもつ可能性がある。

VGKC-LEの患者血清がKv1.1に対してより強固な親和性をもち、NMTとMoSの患者血清はKv1.2およびKv1.6に親和性をもち、VGKC-LE患者血清のみが海馬軸索終末と反応する。つまりNMTでは、末梢神経の運動神経終末に豊富に存在するVGKCに対してのみ結合し、一方VGKC-LEでは、中枢神経、とくに海馬に豊富に存在するVGKCに反応する<sup>11)</sup>。

びっくり病(startle disease; hyperexpexia)の症例でも、抗VGKC抗体陽性例が存在し免疫療法で症状は改善する。この患者の抗VGKC抗体は

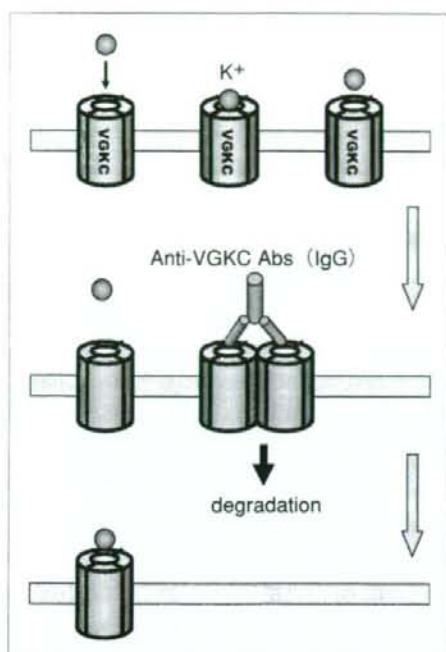


図4 抗VGKC抗体による $K^+$ 電流の抑制の機序  
二価の抗体によるチャンネル蛋白のcross-linkingによるチャンネル蛋白のdegradationの促進。結果的に細胞膜上のVGKCの密度が低下する。補体介在性のチャンネル障害や抗体による直接的チャンネル蛋白のblockingではないことに留意。

Kv1.6に反応した。抗VGKC抗体の $\alpha$ サブユニットに対する親和性特性が同じであっても異なる臨床症状を呈する<sup>12)</sup>。

さらに抗VGKC抗体は、すべての患者で証明されるわけではない。ルーチン検査のラジオイムノアッセイでは、一部のVGKCに対するIgGのみが検出可能である。また、seronegative MGに起こるMuSK抗体のように、VGKCに関連する別の蛋白に対する自己抗体の存在が想定されている。すべての $\alpha$ サブユニットに対しての抗VGKC抗体を検出するアッセイ系の確立が必要である。

## 診 断

NMTは臨床的に手指の開排制限やミオキミアを認め、筋電図でニューロミオトニアなど末梢神経の過剰興奮症状を認めることで診断できる。VGKC-LEは亜急性の経過をたどる脳症で、記憶障害やてんかん発作が前景に立つ場合、鑑別にあげる必要がある。MoSについては、末梢神経

の興奮性亢進症状である筋けいれんやミオキミアに中枢神経症状、不眠や自律神経障害が生じる場合は鑑別にあげなければならない。NMT, MoS, VGKC-LEはすべて傍腫瘍性である可能性がある。潜在的悪性腫瘍についての検索が必要である。抗VGKC抗体陽性患者の三分の一の症例で悪性腫瘍を合併する。悪性腫瘍の内訳は、肺小細胞癌、胸腺腫または浸潤性胸腺腫、前立腺癌、乳癌、造血腫瘍などである。抗VGKC抗体陽性者では、胸部から腹部、骨盤にいたるCTによる悪性腫瘍の有無を検討する必要があり、さらに女性の場合はマンモグラフィ、男性の場合はPSA測定が必要である<sup>13)</sup>。

頭部MRIでは、VGKC-LEの典型例では側頭葉内側面にT2強調画像高信号が認められるが<sup>5)</sup>、経過中、複数回の撮影を行っても異常を認めない症例も存在する。髄液所見は細胞増多を示す例は稀で、若干の髄液蛋白の上昇が認められることがある。頭部MRIや髄液所見が正常であっても、VGKC-LEを除外する根拠にはならない<sup>14)</sup>。ミオキミア、発汗過多、亜急性に増悪する辺縁系症状、低ナトリウム血症、低体温などがあるときには免疫関連 $K^+$ チャンネル病を疑う。

抗VGKC抗体の測定は通常、VGKCの選択的リガンドであるデンドロトキシン( $\alpha$ DTX)を放射元素でラベルし、患者IgG-VGKC-<sup>125</sup>I $\alpha$ DTXの複合体を抗ヒトIgG抗体で沈降・固相化し、その放射線量をカウントする(免疫沈降法)。 $\alpha$ DTXの親和特性から、VGKCのうちKv1.1, Kv1.2およびKv1.6に対するIgGのみが検出可能である。*Xenopus oocytes*に相補的RNAをトランスフェクトし、一時的にKv1.xのチャンネルを発現させて行う免疫組織学的手法は、高い感度を有するが一般的ではない。

## 治 療

免疫関連 $K^+$ チャンネル病は、それぞれ比較的稀な疾患であり、その治療の無作為化比較試験はないが、血漿交換(PE)、免疫グロブリン大量療法(IVIg)、ステロイドおよび免疫抑制剤が有効である<sup>15)</sup>。NMT, VGKC-LEおよびMoSともに、抗VGKC抗体の減少と連動して臨床症状が改善することより抗体が直接的に病態生理に関与していると考えられる。また、臨床症状の改善、筋電

図や脳波などの電気生理学的所見、画像所見の改善も認められる。

無治療で抗VGKC抗体の減少と症状の改善が認められる患者群も存在するが、てんかん重積、低ナトリウム血症の遷延、不整脈など致死的な合併症をも生じる可能性があり、また、脳萎縮や長期に及ぶ認知機能障害など中枢神経へのダメージを防ぐために積極的に治療する必要がある。推奨される治療は、急性期はステロイドパルス療法、PE, IVIgのいずれか、または組み合わせで施行する。

慢性期の治療は再発・再燃例も存在することから、プレドニゾン漸減療法を半年以上の期間にわたり施行する<sup>16)</sup>。その他、アザチオプリン、エンドキサン、リツキシマブの有効例も報告されている<sup>17)</sup>。抗VGKC抗体そのものに対する治療は上記のとおりであるが、免疫関連K<sup>+</sup>チャンネル病に随伴する、てんかん、筋強直、発汗過多、不眠などに対する対症療法も重要である。NMT, MoSにおける末梢神経の過剰興奮に対しては、カルバマゼピン、フェニトイン、クロナゼパムなどの抗てんかん薬が有効である。カルバマゼピンは、MoSの不眠、興奮、自律神経症状に対しても有効である。

## 予 後

免疫関連K<sup>+</sup>チャンネル病は傍腫瘍性でなく、自己免疫性の場合には比較的予後がよい。肺小細胞癌や浸潤性胸腺腫合併の場合は悪性腫瘍に対する治療結果が予後を規定する。抗VGKC抗体は重症筋無力症での抗AChR抗体、LEMSにおける抗VGCC抗体などと同様に、患者血清を用いて、病態モデルが再現できたことよりその直接的関与が明らかになったものであるが、これらの抗原は抗体が到達しやすい、細胞上面に存在し、抗体除去療法が有効であるなどの特徴がある。その他の多くの抗体、免疫関連K<sup>+</sup>チャンネル病はYo, Hu, Ma2などのように細胞内に局在する抗原に対する自己抗体が疾患マーカーとなる傍腫瘍性神経障害と比較して予後がよい<sup>18)</sup>。

## 結 論

後天性ニューロミオトニア(NMT)、抗電位依存性カリウムチャンネル関連辺縁系脳炎(VGKC-LE)、

Morvan症候群(MoS)において、抗VGKC抗体は、その病態に関連する。これら免疫関連K<sup>+</sup>チャンネル病は免疫療法に反応する。古典的には、これらの症候群は、それぞれ固有の臨床的特徴をもつが、境界例と考えられる症例も存在する。末梢神経系にとどまらず、中枢神経系および自律神経系の神経過剰興奮の諸症状を認める場合は、免疫関連K<sup>+</sup>チャンネル病を鑑別することが大切である。

## 文 献

- 1) Arimura K, Ng AR, Watanabe O. Immune-mediated potassium channelopathies. In : Barber C, Tsuji S, Tobimatsu S, et al, editors. *Functional neuroscience. Evoked potentials and related techniques*. New York : Elsevier ; 2006. p. 269-75.
- 2) 渡邊 修, 有村公良. Issacs症候群の病因. 神経内科 2006 ; 64 : 341-5.
- 3) 渡邊 修, 有村公良. 抗チャンネル抗体. 日内会誌 2008 ; 97 : 1838-43.
- 4) Liguori R, Vincent A, Clocher L, et al. Morvan's syndrome : peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain* 2001 ; 124 : 2417-26.
- 5) Rueff L, Graber JJ, Bernbaum M, et al. Voltage-gated potassium channel antibody-mediated syndromes : a spectrum of clinical manifestations. *Rev Neurol Dis* 2008 ; 5 : 65-72.
- 6) Hart I, Maddison P, Newsom-Davis J, et al. Phenotype variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* 2002 ; 125 : 1887-95.
- 7) Sonoda Y, Arimura K, Kurono A, et al. Serum of Isaacs' syndrome suppresses potassium channels in PC-12 cell lines. *Muscle Nerve* 1996 ; 19 : 1439-46.
- 8) Nagoado T, Arimura K, Sonoda Y, et al. Potassium current suppression in patients with peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* 1999 ; 122 : 2057-66.
- 9) Tomimitsu H, Arimura K, Nagado T, et al. Mechanism of action of voltage-gated K<sup>+</sup> channel antibodies in acquired neuromyotonia. *Ann Neurol* 2004 ; 56 : 440-4.
- 10) Buckley C, Oger J, Clover L, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2001 ; 51 : 73-8.

- 11) Kleopa KA, Elman LB, Lang B, et al. Neuromyotonia and limbic encephalitis sera target mature Shaker-type K<sup>+</sup> channels : subunit specificity correlates with clinical manifestations. *Brain* 2006 ; 129 : 1570-84.
- 12) Antozzi C, Binelli S, Frassoni C, et al. Immunotherapy responsive startle with antibodies to voltage gated potassium channels. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 ; 78 : 1281-90.
- 13) Tan K, Lennon VA, Klein CJ, et al. Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. *Neurology* 2008 ; 70 : 1883-90.
- 14) 渡邊 修, 有村公良. 抗VGKC抗体と非ヘルペス性辺縁系脳炎. *医学のあゆみ* 2007 ; 223 : 281-5.
- 15) 渡邊 修, 有村公良. Isaacs症候群治療の第1選択は. In : 岡本幸市, 棚橋紀夫, 水澤英洋・編. *EBM神経疾患の治療 2007-2008*. 東京 : 中外医学社 ; 2007. p. 410-4.
- 16) Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy : a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004 ; 127 : 701-12.
- 17) Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, Gallardo E, et al. Antibodies to AChR, MuSK and VGKC in a patient with myasthenia gravis and Morvan's syndrome. *Nat Clin Pract Neurol* 2007 ; 3 : 405-10.
- 18) 渡邊 修, 有村公良. 自己抗体の産生機序. *日本臨牀* 2008 ; 66 : 1065-72.

\* \* \*

## 自己抗体の産生機序

渡邊 修 有村公良

## Pathomechanism of autoantibody production in neurological disorders

Osamu Watanabe, Kimiyoshi Arimura

Department of Neurology and Geriatrics,

Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

## Abstract

In immune-mediated neurological disorders, various autoantibodies against neuronal tissues have been discovered. Although some of these antibodies have been found to correlate with the pathomechanism of the disease, most remain disease markers with unknown pathomechanisms.

In paraneoplastic neurological disorders, tumor tissues express neuronal-like proteins that activate the host immune system and produce autoantibodies against the host's own neuronal tissues. In axonal Guillain-Barré syndrome, antiganglioside antibodies are produced by the mechanism of molecular mimicry between gangliosides in the axon and lipooligosaccharides of the antecedent infectious pathogen. In addition, the disruption of the host immune system plays an important role for developing the disease.

**Key words:** molecular mimicry, paraneoplastic syndrome, myasthenia gravis, Guillain-Barré syndrome, epitope spreading

## はじめに

神経系における自己抗体は、傍腫瘍性症候群における抗Hu抗体、抗Yo抗体など、多くは直接の病原性が明らかではなく、むしろ原因というよりも単なる疾患の‘マーカー’あるいは‘レポーター’と見なされる傾向がある。しかしながら、抗アセチルコリン受容体(AChR)抗体、抗電位依存性カリウムチャネル(VGKC)抗体、抗電位依存性カルシウムチャネル(VGCC)抗体など、細胞膜抗原に対する一部の自己抗体には、疾患の病態生理に直接関与するものがある。

免疫性神経疾患における自己抗体の産生のメカニズムは、傍腫瘍性神経疾患における自己抗体で検討されており、その概略を図1に示した。腫瘍は、免疫系により非自己として認識される神経系由来のタンパクを産生する。アポトーシスに陥った腫瘍細胞は、樹状細胞により貪食され、その樹状細胞はリンパ節に移動する。リンパ節内で、樹状細胞による抗原提示を引き金として、抗原特異的CD4+T細胞、CD8+T細胞、およびB細胞は活性化される。B細胞は、形質細胞へ成熟し、抗原特異的な自己抗体を産生するようになる。CD8+T細胞や自己抗体は、腫

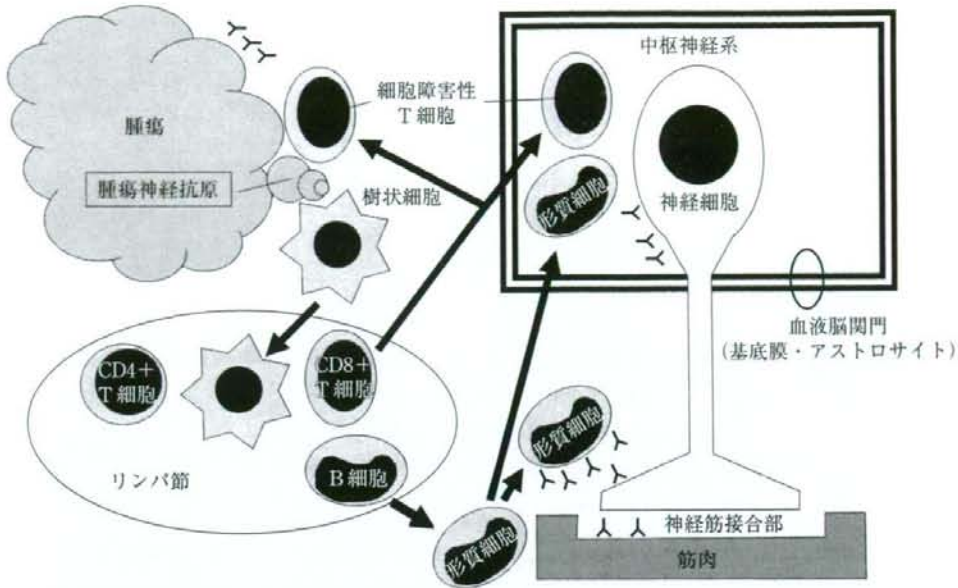


図1 傍腫瘍性神経障害の病態(仮説)(文献<sup>12)</sup>より改変)

もともと神経系に対しては免疫寛容が成立しているが、神経系外の腫瘍が腫瘍神経抗原を産生することにより免疫寛容が破綻し、神経系に対する自己抗体が産生される。自己抗体のみで障害を引き起こすこともあるが、補体や自己反応性T細胞とともにその病態に関与する。

瘍そのものの成長を遅延させる作用を有する一方、神経系の分子相同性(molecular mimicry)をもつ標的抗原に対しても攻撃的に作用する。例として、抗VGCC抗体は血液脳関門の外側で、神経筋接合部のVGCCに反応し、Lambert-Eaton筋無力症候群を引き起こす。中枢神経系では、形質細胞や細胞障害性T細胞が、基底膜とアストロサイトにより構成される血液脳関門を超えて、腫瘍と共通抗原を呈する神経細胞を攻撃することにより、傍腫瘍性神経障害が生じると考えられている<sup>12)</sup>。

表1に列挙したように、免疫性神経疾患で認められる自己抗体は多岐にわたるが、本稿では、数多くの神経自己抗体の中から代表的なものについて概説する。

## 1. 神経筋接合部における自己抗体

### a. 重症筋無力症と抗AChR抗体

重症筋無力症(myasthenia gravis: MG)で抗AChR抗体などの特定の分子に対する自己抗体が産生される理由は、まだよくわかっていない

が、以前より図2に示すモデルが提唱されている。抗原提示細胞が、抗原であるAChRを加工後、一部ペプチドを主要組織適合抗原複合体(MHC)クラスIIとともにT細胞に提示する。抗原特異的ヘルパーT細胞(CD4+)は、共刺激として、接着因子やサイトカインの作用を借り、抗原提示細胞により活性化される。活性化したCD4+T細胞により、抗原特異的B細胞は、MHC IIを介して活性化し、抗原特異的自己抗体を産生するようになる<sup>3)</sup>。MGでは、約80%の患者に胸腺異常が合併し、その20%が胸腺腫、その他が胸腺過形成であることより、疾患発症と胸腺異常との密接な関係が疑われる。胸腺過形成(若年発症)例では、抗ヒトAChRモノクローナル抗体により染色される骨格筋様細胞が直接証明されている。胸腺腫合併例では、過形成とは異なり、傍腫瘍性症候群の一つとして取り扱われる。胸腺腫合併MGではインターフェロン $\alpha 2, \omega$ 、およびインターロイキン12に対する自己抗体が高値であり、また胸腺腫がMG発症に関連するCD45RA+CD4+T細胞を分化

表1 免疫性神経疾患で認められる代表的な自己抗体

部位	抗体名	関連する疾患	抗体産生の機序
神経筋 接合部	抗ACh抗体	重症筋無力症	胸腺過形成, 胸腺腫と強く関連
	抗MuSK抗体	重症筋無力症	不明
	抗titin抗体	重症筋無力症	胸腺腫と強く関連
	抗RyR抗体	重症筋無力症	胸腺腫と強く関連
	抗VGCC抗体(P/Q type)	Lambert-Eaton筋無力症候群	肺小細胞癌との分子相同性
末梢 神経	抗GQ1b抗体	Fisher症候群	<i>Campylobacter jejuni</i> との分子相同性
	抗ガラクトセレブロシド抗体	軸索型 Guillain-Barré 症候群	<i>Campylobacter jejuni</i> との分子相同性
	抗GM1抗体	軸索型 Guillain-Barré 症候群	<i>Campylobacter jejuni</i> との分子相同性
	抗VGKC抗体	Isaacs症候群	時に胸腺腫と関連
	抗Hu(ANNA-1)抗体	感覚ニューロパチー, 自律神経 ニューロパチー	肺小細胞癌, その他の神経内分泌腫瘍
中枢 神経系	抗AQP4抗体	視神経脊髄炎型多発性硬化症	不明
	抗NMDA受容体抗体	若年女性に好発する急性 非ヘルペス性脳炎	奇形腫のNMDA(NR2)の抗原提示
	抗 $\alpha$ -enolase抗体	橋本脳症	不明
	抗Ampyphsin抗体	Stiff-person症候群	乳癌, 肺小細胞癌
	抗GAD抗体	Stiff-person症候群	不明
	抗Hu(ANNA-1)抗体	辺縁系脳炎, 脳脊髄炎	肺小細胞癌, その他の神経内分泌腫瘍
	抗Yo(PCA-1)抗体	小脳変性症	卵巣腫瘍, 乳癌
	抗Ri(ANNA-2)抗体	オプソクロモス-ミオクロモス	乳癌, 婦人科癌, 肺小細胞癌
	抗Ma2抗体	辺縁系脳炎	Germ-cell tumor(精巣)
	抗VGKC抗体	辺縁系脳炎	時に胸腺腫と関連

させることが明らかになっており, 胸腺異常による免疫系の自己トレランスの破綻が, MG発症に強く関連していると考えられている。

古典的には, 上記のように抗原提示として胸腺の役割が大きいと考えられているが, MG患者のリンパ器官の抗体産生能を評価する目的で, severe combined immune deficiency (SCID) マウスを使った研究がなされた<sup>4)</sup>。MG患者の胸腺組織を移植したSCIDマウスの体内では, AChR特異的ヒトIgGが産生され, 神経筋接合部にその沈着が認められた。一方, MG患者の末梢血リンパ球をSCIDマウス腹腔内に注入しても, 同様にAChR特異的ヒトIgGの産生が観察された。ヒトリンパ球は, 注入後200日以上を経てもマウス腹腔内から回収され, 表面マーカー解析の結果, その一部は活性化された(DR\*)TもしくはB細胞であることがわかった。また, 回収されたヒトリンパ球により得られたT細胞ラインには, ヘルパーT細胞とサブ

レッサーT細胞が認められた。このことは, MG患者において, 胸腺摘出術後も, ステロイドやその他の免疫抑制剤を用いた後療法が必要であることを裏付けるものである。

#### b. 重症筋無力症と抗筋特異的チロシンキナーゼ(muscle-specific tyrosine kinase: MuSK)抗体およびその他の抗体

我が国では, 抗AChR抗体陰性MGの約1/3が抗MuSK抗体陽性である。筋特異的チロシンキナーゼは, agrinとともにAChRのclusteringを制御し, 運動終板の形成・発達にかかわっていると推察されている。本抗体陽性MGは, ①女性に多く, ②球麻痺症状が高頻度で, ③胸腺異常は合併しない, という臨床的特徴を有する<sup>5)</sup>。このように, 抗MuSK抗体陽性MG患者では, 抗AChR抗体陽性MGとは異なる病態機序が推測される。また横紋筋にあるカルシウムチャンネルとして同定されたリアノジン受容体(ryanodine receptor: RyR)に対する自己抗体の



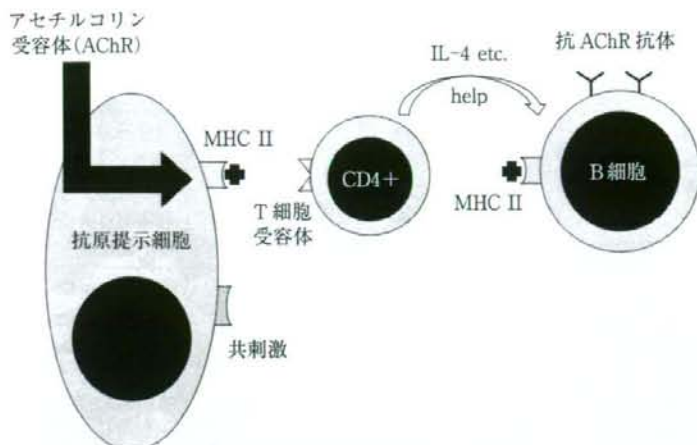


図2 重症筋無力症におけるT細胞により誘導される抗ACh受容体抗体の産生(文献<sup>3)</sup>より改変)

胸腺のAChRが抗原提示され、AChR反応性のヘルパーT細胞が活性化される。このT細胞によりAChR反応性B細胞の活性化が起こり、抗AChR抗体が産生される。細胞間の相互作用には、MHC IIが必要で、これが宿主因子となる。抗原提示細胞からT細胞への抗原提示には細胞間接着分子など種類の細胞表面分子が介在するが省略している。AChR反応性T細胞によるB細胞の活性化には、IL4などのサイトカインが作用している。

MHC II (major histocompatibility complex class II): 主要組織適合遺伝子複合体II.

存在も明らかになっている。抗RyR抗体は、胸腺腫をもったMGに高頻度に認められるが、抗体の産生機序については不明である。MG患者では、免疫抑制剤のタクロリムス(FK506)が、投与1週間以内に効果を呈することがある。免疫抑制作用以外に、タクロリムスがRyR 1分子に1つの割合で結合し、4つのRyRにより構成されるCa<sup>2+</sup>チャネルの開口を調整している機序が想定されている。また、骨格筋や心筋の細胞内タンパクであるtitinに対する抗体も知られているが、抗RyR抗体とともに胸腺腫合併MGで高率に認められることから、現在のところ、胸腺腫の検出には有効であると考えられている<sup>6)</sup>。

### c. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) と抗VGCC抗体

LEMSの筋無力症状はMGに似る。下肢近位筋力低下が主たる症状であるが、眼瞼下垂も70%の患者で起こる。MGとの鑑別点は、腱反射の減弱、口腔乾燥やインポテンスなどの自律神経症状を呈することが臨床的相違点であるが、

電気生理学的には、高頻度反復刺激試験で、漸増現象が認められる。LEMSの自己抗体は、神経終末のP/Q type VGCCを標的とする。抗VGCC抗体が、神経終末のAChの遊離を阻害することにより、神経筋伝達が妨げられ、筋無力症状をきたす。傍腫瘍症候群として肺小細胞癌と強くリンクする。

## 2. Guillain-Barré症候群(GBS)と抗糖脂質抗体

GBSは、進行性の四肢麻痺、腱反射消失、髄液タンパク細胞解離を特徴とする多発根神経炎であるが、脱髄性のものと軸索障害性のものに大別される。軸索障害性GBSは、acute motor axonal neuropathy (AMAN)とも称されるが、AMANにおける抗糖脂質抗体の産生機序には先行感染が深くかかわっていると考えられる。代表的な例では、抗GM1 IgG抗体は、消化器感染後発症AMANの場合は、大部分の起炎菌が*Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*)であり、*C. jejuni*の筋体表面にはGM1様の糖鎖抗原が存

在することが明らかになっている。よって *C. jejuni* に対して産生された抗体が GM1 に反応するものと考えられる。また、GBS の一亜型として眼球運動障害と失調症状を呈する Fisher 症候群が知られている。本症候群では、高率に抗 GQ1b IgG 抗体が陽性であり、先行感染の大部分は呼吸器感染であるが、消化器感染の場合は、*C. jejuni* 感染後が多く、その場合も感染因子となった *C. jejuni* の菌体表面には GQ1b 様糖鎖の存在が明らかになっている<sup>7)</sup>。図 3 に、*C. jejuni* 感染に伴う各抗糖脂質抗体と GBS の各病型についての概略をまとめた。

更にサイトメガロウイルス感染後の GBS には抗 GM2 抗体がみられるが、その抗体価は、サイトメガロウイルス感染細胞により、吸収され減少する。更に抗ガラクトセレブロシド抗体はマイコプラズマ肺炎後の GBS にみられるが、最近、肺炎マイコプラズマ菌体にガラクトセレブロシド様糖鎖の存在が明らかになった。いわゆる分子相同性は GBS における抗糖脂質抗体産生の主要なメカニズムであると考えられる。

このような抗糖脂質抗体は、先行感染を起こす病原体上の糖脂質様エピトープが B リンパ球を刺激した結果、その産生が誘導される。この抗糖脂質抗体の神経障害の機序として、①抗体が、Ranvier 絞輪軸索膜上の糖脂質抗原に結合して、伝導ブロックをきたす、②神経筋接合部の神経終板に作用し、ACh 放出異常による伝導障害をきたす、③tight junction の開大による神経血液関門の透過性亢進、といったことが推測されている。同抗体のかかわる軸索膜障害機序として、運動神経軸索膜上のガングリオシド抗原と結合(交差反応)した後、補体を引き寄せ、その活性化を通じて膜障害複合体(membrane attack complex)を形成し、軸索膜を障害するといったメカニズムが考えられている<sup>8)</sup>。

### 3. 視神経脊髄炎と抗アクアポリン (AQP) 4 抗体

視神経脊髄炎(neuromyelitis optica: NMO)は、視神経と脊髄を病変の主座とする炎症性疾患である。我が国では、多発性硬化症の一亜型とし

て、視神経脊髄型多発性硬化症(optic-spinal multiple sclerosis: OSMS)として扱われてきた。2004年にメイヨークリニックと東北大学との共同研究によって、欧米の NMO と日本人 OSMS の血清中に中枢神経系の軟膜や血管周囲に特徴的に反応する NMO-IgG が見いだされた。この NMO-IgG は古典的 MS 患者血清中にはみられず、NMO と OSMS に特異的に認められ疾患特異性を示した。2005年にその対応抗原が、アストログリアに発現するアクアポリン 4(AQP4)であることが報告された。NMO の病巣の中心部である脊髄灰白質や血管周囲において AQP4 は欠落し、また同部位で GFAP も低下しており、アストログリアの障害が示唆された。この急性期病巣における AQP4 の欠落とは対照的に、髄鞘タンパクであるミエリン塩基性タンパクの免疫染色性は保たれており、脱髄を主体とする MS とは異なる病態を有することが明らかになった<sup>9)</sup>。現在のところ、抗 AQP4 抗体の産生機序は不明である。

### 4. 抗 VGKC 抗体と Isaacs 症候群および辺縁系脳炎

Isaacs 症候群は、四肢の筋硬直、有痛性筋けいれん、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。末梢神経の興奮性は、 $\text{Na}^+$ 電流が活動電位を発生させ、 $\text{K}^+$ 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、 $\text{K}^+$ 電流量が低下し、末梢神経の興奮性亢進が起り、筋収縮後弛緩困難などの症状が起こると理解されている<sup>10)</sup>。

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

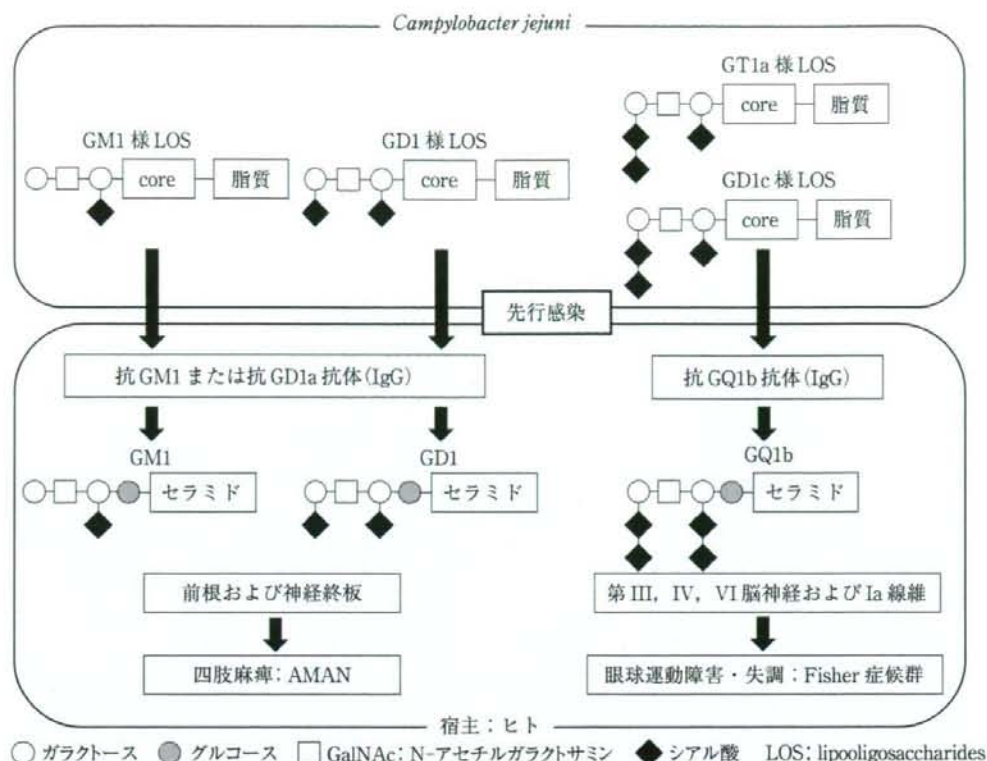


図3 *Campylobacter jejuni* と抗糖脂質抗体 (文献<sup>9)</sup>より改変)

先行感染の病原体である *Campylobacter jejuni* には、末梢神経系の糖脂質と分子相同性をもつ糖脂質が存在する。各糖脂質に対して異なる自己抗体の産生が起こり、異なる臨床病型を呈することが明らかになった。

度に SIADH を合併するが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<sup>11)</sup>。抗 VGKC 抗体の産生機序は不明であるが、Isaacs 症候群および抗体陽性辺縁系脳炎例でも胸腺腫合併例が認められていることより、MG 同様の機序が推定されている。

### 5. 抗 NMDA 受容体 (anti-N-methyl-D-aspartate receptor) 抗体

以前より、我が国において、若年女性に好発する統合失調症様の著明な精神症状で発症し、健忘、てんかん発作、ジスキネジー頻発、自律

神経障害、中枢性低換気を伴う非ヘルペス性辺縁系脳炎の存在が指摘され、‘若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (acute juvenile female non-herpetic encephalitis: AJFNHE)’ と称されていた<sup>12)</sup>。2007 年、Dalmau らは<sup>13)</sup>、上記の特徴を有する女性 12 例 (14-44 歳) で、10 例に卵巣腫瘍、1 例に縦隔前部腫瘍を認め、また 1 例は剖検時に腫瘍を確認した。病理学的にいずれも奇形腫であった。全例の血清および髄液中に、NMDA 受容体である NMDAR1/NR2 の heteromers に反応する抗体が認められた。本邦例では、Iizuka らは<sup>14)</sup>、以前より AJFNHE として経過を追っていた 4 例で NMDA 抗体と奇形腫の関連を確認した。奇形腫に含まれる神経組織の NR2 サブユニットの異所性発現が免疫寛容の破綻に関与していると考えられている。

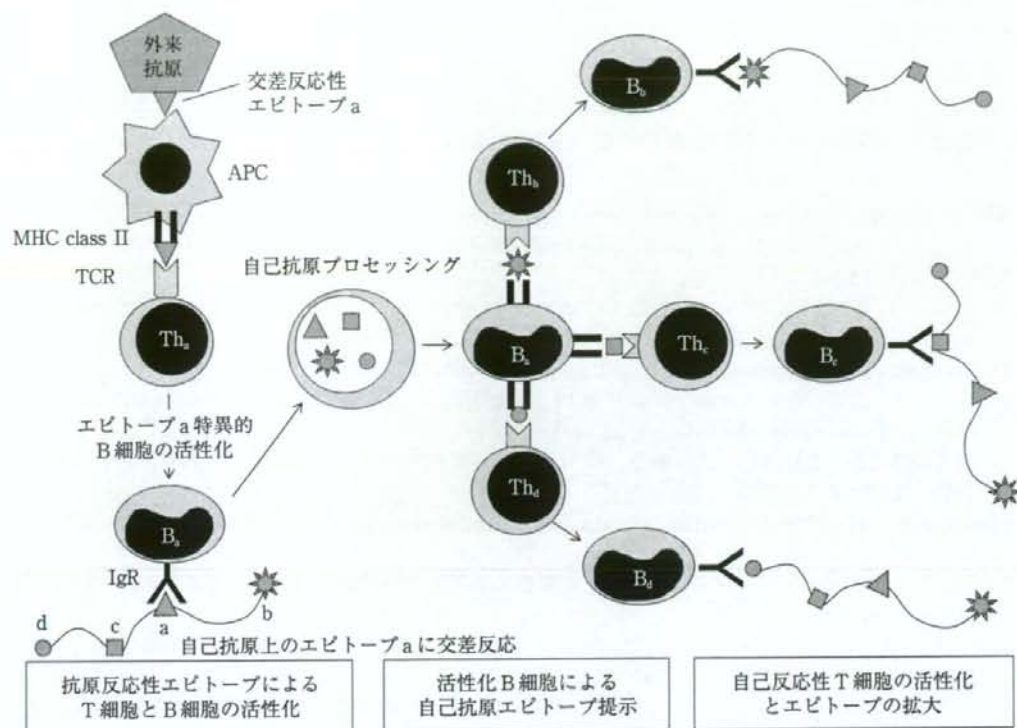


図4 エピトープ(抗原決定基)拡大仮説(文献<sup>15</sup>より改変)

エピトープaを含む外来抗原に対してa反応性B細胞が賦活され、エピトープaを含む自己抗原と反応する。この自己抗原による刺激が繰り返されることで、自己抗原上の他のエピトープに対しても自己抗体の産生が起こるようになる。

APC: 抗原提示細胞, TCR: T細胞受容体, Thx: エピトープx反応性ヘルパーT細胞, Bx: エピトープx反応性B細胞。

## 6. エピトープ(抗原決定基)拡大仮説

以上述べてきたように、免疫性神経疾患における自己抗体の一部については、分子相同性のみでその産生機序を説明できるが、その他の多様な自己抗体については、明確ではない。膠原病の領域では、外来抗原と一部分子相同性を有する自己抗原に対する反応が持続するに従い、その反応が多様化していくエピトープ拡大(epitope spreading)仮説が想定されている。ウイルスなどの病原体感染が引き金となって、自己抗原と類似する外来抗原の一部のエピトープに対する抗体が産生されると、その抗体レセプターをもつB細胞が自己抗原の抗原提示細胞となって自己反応性T細胞を刺激し、最初のエピ

トープ近接にある別のエピトープに対するB細胞クローンが刺激され、真の自己抗体産生を導く(図4)。この場合に、感染は最初の抗体産生の引き金にすぎず、自己抗体による病気の発症の時はその病原体の痕跡は見いだせない。外来抗原に対する抗体産生が引き金になってエピトープが拡大し抗体産生が誘導されることは動物モデルでは確認されている。免疫性神経疾患における自己抗体産生においても同様の機序が作用している可能性がある。

## おわりに

免疫学および分子生物学の発展が寄与して、免疫性神経疾患における自己抗体産生機序が解明されつつある。その多くは、先行感染の病原

体や、腫瘍細胞における、元来、免疫寛容、つまり非自己と認識されている神経抗原に似た分子に対する免疫系の応答と理解されている。しかしながら、同一の病原体に感染しても、あるいは同じ病理像の腫瘍に罹患しても、多くの患者は、免疫性神経疾患を発症しない。分子相同性に加えて、細胞性免疫における宿主側の要因についての検討が進められている。

## ■ 文 献

- 1) Darnell R, Posner J: Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 349: 1543-1554, 2003.
- 2) Dalmau J, Rosenfeld M: Paraneoplastic neurologic syndrome. In: *Harrison's Neurology in Clinical Medicine* (ed by Hauser S), p395-403, McGraw-Hill, New York, 2006.
- 3) Drachman DB: Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 330: 1797-1810, 1994.
- 4) Wang ZY, et al: Myasthenia in SCID mice grafted with myasthenic patient lymphocytes: role of CD4+ and CD8+ cells. *Neurology* 52: 484-497, 1999.
- 5) 本村政勝ほか: 重症筋無力症の病態。抗MuSK抗体の臨床的意義。 *Clinical Neuroscience* 23(4): 402-405, 2005.
- 6) 松尾秀徳: 重症筋無力症の病態。抗titin抗体, 抗ryanodine receptor抗体の臨床的意義。 *Clinical Neuroscience* 23(4): 406-407, 2005.
- 7) 楠 進: Guillain-Barré症候群。神経・筋疾患の最新医療(杉田秀夫ほか監), p227-231, 先端医療技術研究所, 2001.
- 8) Yuki N, Kuwabara S: Axonal Guillain-Barré syndrome: carbohydrate mimicry and pathophysiology. *J Peripher Nerv Syst* 12: 238-249, 2007.
- 9) 三須建郎: 視神経脊髄炎におけるアクアポリン4の病理学的意義。 *神経免疫学* 15(2): 157-162, 2007.
- 10) 渡邊 修, 有村公良: Issacs症候群の病因。 *神経内科* 64(4): 341-345, 2006.
- 11) 渡邊 修, 有村公良: 抗VGKC抗体と非ヘルペス性辺縁系脳炎。 *医学のあゆみ* 223(4): 281-285, 2007.
- 12) 亀井 聡: 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎。 *Annual Review 神経* 2006: 115-119, 2006.
- 13) Dalmau J, et al: Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 61: 25-36, 2007.
- 14) Iizuka T, et al: Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan. *Neurology* 70: 504-511, 2007.
- 15) 三森経世: 自己抗体の産生機序と病態形成機序。 *臨床神経* 47: 855-857, 2007.

## トピックス

## IV. 最近の話題

## 1. 抗チャンネル抗体

渡邊 修 有村 公良

## 要 旨

傍腫瘍性神経疾患として、抗電位依存性カリウムチャンネル (VGKC) 抗体やグルタミン酸をリガンドとするイオンチャンネルに対する自己抗体が、辺縁系脳炎の病態に深く関与することが明らかになった。抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎は、約三分の一の症例で胸腺腫や浸潤性胸腺腫を合併する。胸腺腫に対するアプローチと共に、血漿交換やステロイド療法などの免疫療法を併用することで症状の改善が認められる。

〔日内会誌 97:1838~1843, 2008〕

**Key words** : 抗VGKC抗体, Isaacs症候群, 抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎, 胸腺腫

## はじめに

傍腫瘍性神経症候群と関連する抗チャンネル抗体として、重症筋無力症の病態に関連する抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体が知られている。AChRは、AChをリガンドとしてナトリウムチャンネルとして働く神経筋接合部の筋側の重要な分子である。抗AChR抗体は、重症筋無力症 (MG) の病態に深く関与する自己抗体である。その他、神経筋接合部には、運動終末側に、電位依存性Naチャンネル (VGSC)、電位依存性カルシウムチャンネル (VGCC)、そして電位依存性カリウムチャンネル (VGKC) が存在する。これら神経筋接合部のチャンネルタンパクに対する自己抗体が特定の疾患の病態に強く関連することが明らかになってきた。抗VGCC抗体は、Lambert-Eaton筋無力症候群の原因自己抗体であり、その

一部は、肺小細胞癌の存在を示唆する。また、抗VGKC抗体はIsaacs症候群の病因自己抗体であり、また近年、一部の辺縁系脳炎と関連することが明らかになった。

最近、グルタミン酸受容体の一つである、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体 (NMDAR) に対する自己抗体が、卵巣奇形腫と関連して、特徴的な臨床像を呈する辺縁系脳炎の病態と強くリンクすることが明らかになった (他項参照)。このNMDARも、グルタミン酸をリガンドとして作動するイオンチャンネルである。本稿では、電位依存性のイオンチャンネルのうち、VGKCに対する自己抗体を取り上げ、傍腫瘍性神経疾患における抗チャンネル抗体の最近の知見を紹介する。

## 1. Isaacs症候群と抗VGKC抗体

Isaacs症候群は、運動・虚血により増強する筋硬直と有痛性筋痙攣、筋収縮後の弛緩遅延、安静時のミオキミアおよび発汗過多など、末梢神

わたなべ おさむ、ありむら きみよし：鹿児島大学  
歯医学総合研究科神経内科・老年病学

経の興奮性亢進を呈する疾患である。電気生理学的には、ミオキミア放電 (myokymic discharges) とニューロミオトニア放電 (neuromyotonic discharges) に特徴づけられる。これら自発放電は、全身麻酔や神経ブロックで消失せず、クラレーを用いた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<sup>1)</sup>。

歴史的にIsaacs症候群は、次の理由で自己免疫的機序が想定されていた。臨床的には、第一に、MG患者に起こる頻度が高いこと。第二にMGその他の自己免疫疾患に強くリンクする胸腺腫の合併例が20%存在すること。ペニシラミン治療で誘発されたり、髄液中オリゴクローナルバンド陽性例が存在すること。さらに肺小細胞癌や悪性リンパ腫などに合併し、傍腫瘍症候群としての一面を持つためである。

Isaacs症候群患者IgGのマウスへの受動免疫により、神経筋接合部でアセチルコリンの放出量が増大していることより、同症候群での抗VGKC抗体の存在を推定された。その後、VGKCの選択的ブロッカーである $\alpha$ -dendrotoxinを用いたradioimmunoassay (RIA) 法で、抗体の存在が確認された<sup>2)</sup>。

抗VGKC抗体によるVGKCの機能障害のメカニズムについては、patch-clamp法を用いた検討で明らかになった。その要点は、下記の三点である<sup>3)</sup>。①抗VGKC抗体は、補体非存在下で、神経細胞の $K^+$ 電流を時間依存性に抑制する(チャネルの破壊ではない)。②抗VGKC抗体は、VGKCの膜電位の応答性や単一のチャネル電流の大きさにも変化を及ぼさない、つまりブロッキング抗体として個々のチャネル蛋白の機能を損なうのではなく、VGKCの総数を減じ、総和としてVGKCの機能を抑制する。③抗VGKC抗体IgG FcおよびFab fragmentは、神経細胞の $K^+$ 電流に影響を及ぼさず、 $F(ab')_2$  fragmentがwhole IgG同様に $K^+$ 電流を抑制することより、このVGKCの総数の減少は、二価の抗VGKC抗体と二個の

チャネル蛋白とのcross-linkingにより生じると考えられている。

## 2. 抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎

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症候群で抗VGKC抗体が陽性であることが明らかになった。血漿交換により抗VGKC抗体の減少(3,000pM $\rightarrow$ 2,100pM)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初めて確認された<sup>4)</sup>。

この症例を契機に、neuromyotoniaなど末梢神経の症状を伴わない、中枢神経、特に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抗体陽性の症例報告が相次いだ。これらの症例報告を踏まえ、2004年、Vincentら<sup>5)</sup>は、10例の抗VGKC抗体陽性NHLE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けいれん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。

一方、ほぼ同時期に、MayoクリニックのLennonら<sup>6)</sup>は、7例の抗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と報告した。両者の共通点として、①壮年～高齢の男性に後発する、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

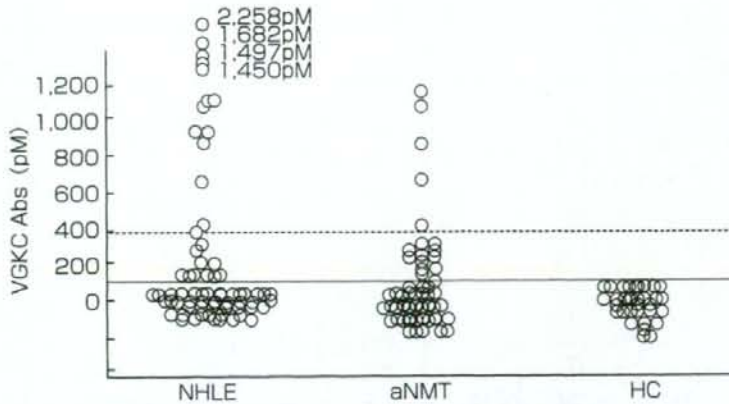


図 1. わが国における抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎

非ヘルペス性辺縁系脳炎群では、75 例中、25 例で抗 VGKC 抗体が陽性であった。そのうち 14 例は 400pM を超える高力価を呈した。正常高齢者 5% の非特異的抗体陽性が 100 ~ 400pM のレンジで存在することより、400pM 以上が臨床的意義を持つとされる。

が挙げられる。

1) 本邦における抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎 NHLE の臨床診断で、平成 17~19 年に当科に血清が送付された 75 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、25 例で陽性。そのうち 14 例で 400pM を超える強陽性を呈した。高齢者を含む集団では、400pM 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、本邦においては、およそ NHLE の 2 割程度が抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎と推察される<sup>7)</sup>。

表に示すとおり、発症年齢は、34 歳から 82 歳の範囲で、平均 54.2 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られた。特徴の 1 つとされる低ナトリウム血症は 14 例中 10 例で認められる。2 例で軽微な髄液細胞増多が認められ、4 例で髄液蛋白の軽度上昇が認められた。頭部 MRI は、14 例中 10 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。2 例で複数回の施行にかかわらず頭部 MRI に異常が認められなかった。5 例で胸腺腫を合併し、1 例で悪性リンパ腫を合併あり。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・バゾプレッ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 2)。

他の自己抗体が関連する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。現在、抗 VGKC 抗体陽性 NHLE は、自己免疫性辺縁系脳炎の中で、上記の特徴を持つ独立した疾患であると捉えられている。



表. わが国における抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎症例

症例	年齢	性	入院までの期間	低 Na 血症	髄液細胞数	髄液蛋白	合併症	VGKC-Ab (pM)
1	40	F	1M	+	4	32	—	2,258
2	52	M	4M	+	5	23	胸腺腫	940
3	58	M	2M	+	1	61	—	1,682
4	61	F	10D	—	1	60	浸潤性胸腺腫	895
5	50	F	9M	+	1	43	浸潤性胸腺腫 抗 AChR 抗体	1,054
6	34	F	14D	—	7	68	悪性リンパ腫	418
7	43	F	3M	—	0	38	—	1,497
8	65	M	5M	+	1	26	—	890
9	52	F	1M	+	0	30	喘息	1,345
10	58	M	3M	?	?	?	胸腺腫 重症筋無力症	401
11	62	M	3M	+	2	25	—	1,138
12	82	F	2M	+	?	?	血清 GluRe2IgM	660
13	40	F	6M	+	29	114	発汗過多	1,136
14	60	F	2M	+	0	30	浸潤性胸腺腫	1,450

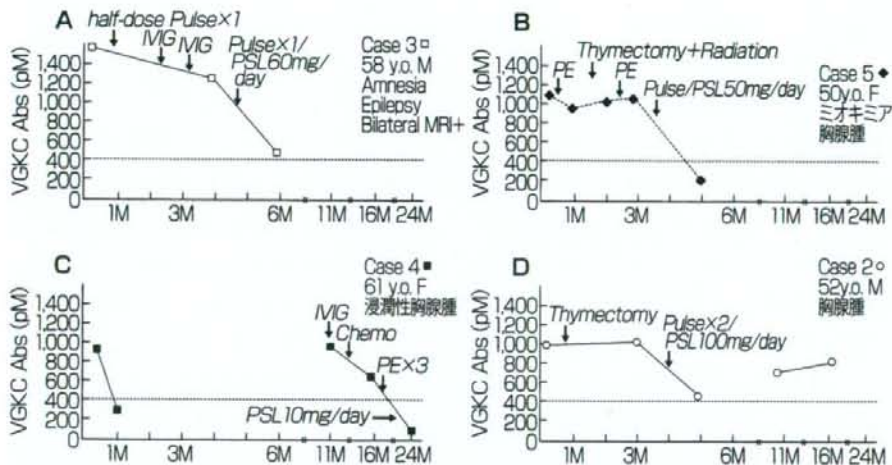


図 2. 抗 VGKC 抗体の治療による推移

代表例の抗 VGKC 抗体の治療による変動を図に示した。臨床経過は省略されている。A. 症例 3 では、二回の免疫グロブリン大量療法 (IVIg) の効果は限定的であった。後療法として、ステロイドパルス療法およびプレドニゾ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。B. 症例 5 では、2 回の血漿交換および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ン 50mg 漸減療法で臨床症状の改善と共に抗体価の減少が認められた。C. 対症療法にて治癒後 10 カ月で再燃。後に浸潤性胸腺腫の合併が明らかになった。IVIg, 化学療法, 血漿交換が行われ症状は改善した。D. 胸腺腫摘出術および後療法としてプレドニゾン漸減療法で治癒。約半年後に抗体価の上昇と共に Isaacs 症候群様の症状にて再燃した。この症例の様に、再発・再燃を認める症例が 14 例中、3 例に認められた。辺縁系の症状の再燃に加え、末梢の抗 VGKC 抗体関連疾患である Isaacs 症候群の病態を呈する症例も存在する。

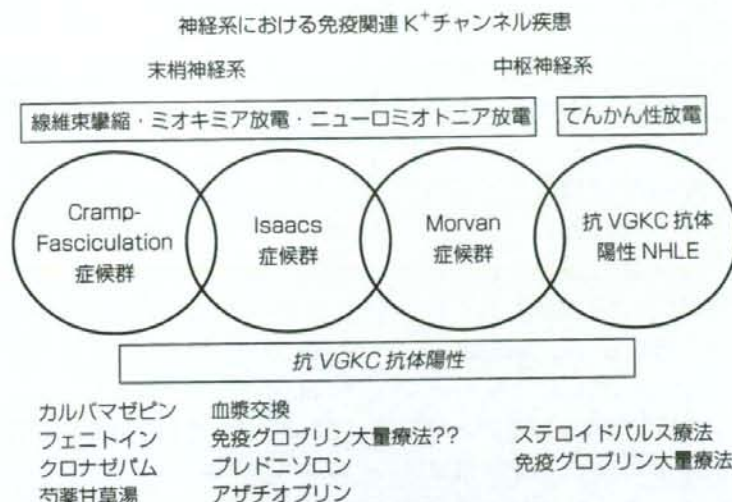


図 3. 抗 VGKC 抗体関連疾患の拡がり と 治療

抗 VGKC 抗体陽性が関連する疾患を列挙した。筋けいれん、筋線維束攣縮のみを呈する cramp-fasciculation 症候群から抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎まで、免疫関連 K<sup>+</sup>チャン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。

### 3. 抗VGKC抗体陽性疾患に随伴する腫瘍

#### 1) Isaacs症候群の場合

同症候群の約 20% に胸腺腫が合併しているとされる。さらにその 70% 程度は、MG 症状と抗 AChR 抗体を、20% は抗体のみ陽性であるとされている。その他、悪性腫瘍では、肺小細胞癌、肺腺癌、Hodgkin リンパ腫などの症例報告がある。

#### 2) 抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎

海外の症例報告のレベルでは、肺癌 4 例 (2 報告)、胸腺腫 3 例 (3 報告) の報告があるが<sup>20)</sup>、本邦例 14 例の検討では、およそ 3 割にあたる 5 例で胸腺腫が認められ、うち 3 例は浸潤性胸腺腫であった (表)。肺癌合併例は認められなかった。今後の患者の集積による評価を待たねばならないが、少なくとも、わが国においては、胸部 CT による胸腺腫や肺癌の有無を検討する必要がある。

最近、メイヨークリニックの Tan ら<sup>9)</sup> は、13

万人分の神経疾患患者血清を用いて、抗 VGKC 抗体を含む種々の抗神経抗体のスクリーニングを行い、72 名の抗 VGKC 抗体陽性例の存在が明らかになった。その中で、組織学的に悪性腫瘍が同定できたのは、24 例 (33%) であった。悪性腫瘍の内訳は、肺小細胞癌 5 例、胸腺腫または浸潤性胸腺腫 4 例、前立腺癌 4 例、乳癌 2 例、造血腫瘍 3 例、その他が 6 例であった。この結果を踏まえて、彼らは抗 VGKC 抗体陽性者では、十分な理学的所見に加えて胸部から腹部、骨盤にいたる CT による悪性腫瘍の有無を検討する必要があり、さらに女性の場合はマンモグラフィー、男性の場合は PSA 測定が必要であるとしている。

### 4. 抗VGKC抗体関連疾患の治療

末梢神経系の過剰興奮が主体の Isaacs 症候群や、より臨床症状の軽い cramp-fasciculation 症候群の場合は、対症療法的に抗てんかん薬で症状をコントロールし、難治例では、血漿交換を施

行する。Morvan症候群や抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎例では、ステロイド療法やIVIgが考慮される。重症筋無力症(MG)合併例や傍腫瘍性症候群例では、原疾患の精査・加療を努めることも重要である。

#### 1) cramp-fasciculation症候群およびIsaacs症候群(acquired neuromyotonia)

電気生理学的にmyokymic dischargesの有無や発汗異常の有無で両症候群が鑑別されるが、Isaacs症候群のみならず、cramp-fasciculation症候群でも抗VGKC抗体が高率に認められ、近年では、両症候群に本質的な相違点はないと考えられている。抗VGKC抗体陽性で、自己免疫関連と考えられる症例でもNa<sup>+</sup>チャネルブロッカーであるカルバマゼピンやフェニトインなどの抗てんかん薬で緩解し、血漿交換などの免疫療法を必要としない症例も存在する。難治症例では、血漿交換による抗VGKC抗体の除去が、有効である。MG合併例では、血漿交換後のステロイドとアザチオプリンの併用での後療法が推奨されている。IVIgについては、合計5例の使用経験が報告されているが、1例のみ著効、3例で無反応、1例では増悪している。

#### 2) 抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎

Vincentらの報告によると、抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎10例中、血漿交換+IVIg+ステロイド療法を行った2例で著効、IVIg+ステロイドの併用療法3例で著効、血漿交換+IVIgの併用療法(ステロイド未投与)2例では、効果が認められなかったと報告した。

わが国の症例では、全例でステロイドパルス療法と後療法としてのプレドニゾン漸減療法が有効であった。また、血漿交換やIVIgの効果については一定していない。胸腺腫・浸潤性胸腺腫合併例では、腫瘍の摘出術、化学療法、放射線療法に加えてステロイド療法が必要である。

再発・再燃例やIsaacs症候群移行例が存在する(図2)。

おわりに

筋けいれんと筋線維束攣縮(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。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(図3)。また、難治性側頭葉てんかんやREM睡眠行動異常の一部にも抗VGKC抗体の関連が示唆されている。

#### 文 献

- 1) 山脇健盛: Isaacs症候群の臨床. 神経内科 64: 346-354, 2006.
- 2) 渡邊 修, 他: Isaacs症候群の病因. 神経内科 64: 341-345, 2006.
- 3) 長堂竜雄, 他: ニューロミオトニア. Clinical Neuroscience 25: 777-780, 2007.
- 4) 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.
- 5) Vincent A, et al: potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. Brain 127: 701-712, 2004.
- 6) Thieben M, et al: potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. Neurology 62: 1177-1182, 2004.
- 7) 渡邊 修, 他: 抗VGKC抗体と非ヘルペス性辺縁系脳炎. 医学のあゆみ 223: 281-285, 2007.
- 8) 大下智彦, 他: 抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎基礎疾患の種類, 病態, 治療. Clinical Neuroscience 26: 512-515, 2008.
- 9) Tan K, et al: Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. Neurology 70: 1883-1890, 2008.
- 10) 渡邊 修, 他: Isaacs症候群治療の第1選択は, EBM神経疾患の治療 2007-2008. 岡本幸市, 棚橋紀夫, 水澤英洋編. 中外医学社, 2007, 410-414.

# 辺縁系脳炎の概念の変遷

湯浅龍彦 根本英明

## はじめに

辺縁系脳炎 limbic encephalitis の代表の一つあげるとすれば、それは単純ヘルペス脳炎<sup>1)</sup>である。ヘルペスウイルスは何らかの分子機構を通して辺縁系を認識する。一方、臨床家は患者の症状から辺縁系を理解する。

辺縁系脳炎とは、文字通り大脳辺縁系を冒す脳炎である。原因から感染性脳炎と自己免疫性辺縁系脳炎に大別される。前者を一次性脳炎といい、後者を二次性脳炎(脳症)と呼ぶことがある。本稿では、感染性脳炎(狭義)と脳症の両方を含めて広く辺縁系脳炎と総称する。

さて、特にここ数年の間にこの辺縁系脳炎が包含する概念は大きく変貌した。それは、画像診断が発達して辺縁系脳炎の診断が容易になったこと、また、関連する自己抗体が測定できるようになり、自己免疫の関わりがクローズアップされたことによる。特にチャンネルに対する抗体が関わる自己抗体関連性の辺縁系脳炎の認識が大きなインパクトを与えている。

## 辺縁系の解剖と生理的機能

1878年、Brocaは脳梁を取り囲むように存在する帯状回と海馬傍回とをあわせて辺縁系 grand lobe limbique と呼んだ<sup>2)</sup>。しかし、解剖学的にも生理学的にも辺縁系という概念の細部についてはかなり曖昧なまま今日に至っている。ここでは川村と小野の論文<sup>3)</sup>の一節を引用する。曰く「このような様々の領域を解剖学的用語で一色にまとめ上げるには相当に無理があり、概念のない言葉が流行する結果になる。大脳皮質連合領や網様体という用語のあいまいさと実によく通じている。辺縁系という言葉は意味のない言葉となりつつある<sup>3)</sup>」と手厳しい。しかし、かつて新潟大学の小池上春芳は、辺縁系一筋の研究者であった。川村

ゆあさ たつひこ 鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター/  
難病脳内科センター長  
ねもと ひであき 鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター/  
難病脳内科

と小野の論文は続けて、「1975年頃すでに、小池上は当時の一般の見解として次のように述べている。すなわち、「辺縁系は新皮質と対立するいわゆる古い脳部を代表するものであり、自律神経系の最高中枢である視床下部に対し、ある程度の制御を与えているものであり、種族保存、自己保存などの本能的な機能ととくに関連が深く、また、情動行動や記憶にも関係し、臨床上でかんかん発作との関連が重視せられ、(中略)新皮質-脳脊髄系と対立せしめて考えるべき重要なものと考えられるようになった。」10年後の今日、この見解に何を付け加え、どこを訂正し、どのようにより正確に記載できるであろうか<sup>3)</sup>」と、そこで、今日辺縁系の機能をどう理解するか、「大脳辺縁系は大別して、記憶変換器としての海馬体系と、感情表出複合体としての扁桃体系とから構成されているとみなせる」という<sup>3)</sup>。大脳辺縁系を構成する2つの回路網があり、Papezの回路とYakovlevの回路である。前者は海馬体系、後者は扁桃体系を代表し、大脳辺縁系の精神症状はこれら2系統と密接に関わる<sup>4)</sup>。

辺縁系の代表的な部位とそれぞれの働きを表1にまとめた<sup>5)</sup>。ここにみる通り、辺縁系の機能は、記憶と情動の二大機能に加えて血圧、呼吸、脈拍、口腔、消化管機能に至

表1 辺縁系の部位別と症候

1. 扁桃体 Amygdala  
腸管運動、流涎、排便、下顎の運動、瞳孔の変化、体温、血圧、呼吸、性欲亢進、過食、恐怖、鈍感、眠気、精神富、食欲不振、Klüver-Bucy 症候群
2. 海馬 Hippocampus  
近時記憶、無感動、けいれん、情動反応に関する視床下核の制御
3. 前帯状回 Anterior cingulate  
血圧、脈拍、呼吸、腸の蠕動、流涎、膀胱機能、恐怖、性行動の異常、Korsakoff 様状態、無言無動、無感動、一過性の運動性失語
4. 島回 Insula  
内臓感覚、内臓運動、呼吸停止、嘔気、流涎、血圧、戦慄

(湯浅<sup>3)</sup>より)